

21)
Sonderdruck aus

Archiv der Pharmazie

302. Band, Heft 1, Seite 22–30

Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr.

W. Wiegrebe, E. Roesel, W. D. Sasse und H. Keppel

Dehydrierung des Narkotins mit dem Quecksilber(II)-acetat- AeDTA-Komplex nach Knabe

W. Wiegrebe, E. Roesel, W. D. Sasse und H. Keppel

Dehydrierung des Narkotins mit dem Quecksilber(II)-acetat-AeDTA-Komplex nach Knabe*) **)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Universität Braunschweig u. dem Isotopenlaboratorium der Forschungsanstalt für Landwirtschaft Braunschweig-Völkenrode

(Eingegangen am 15. Mai 1968)

Bei der Dehydrierung des Narkotins (I) mit dem Quecksilber(II)-acetat-AeDTA-Komplex nach *Knabe*¹⁾ entstehen nur etwa 65% der berechneten Menge Quecksilber.

Wir fanden als Umsetzungsprodukte des Benzylrestes aus I Opiansäure und Mekonin. Durch Zugabe markierter Opiansäure zu einem Dehydrierungsansatz von I konnten wir nachweisen, daß Mekonin in intramolekularer Reaktion aus 3,4-Dehydro-narkotin (III) entsteht.

Dehydrogenation of Narcotine by Hg(II)-EDTA according to Knabe

When narcotine (I) is dehydrogenated by the mercury(II)-acetate-EDTA-complex according to *Knabe*¹⁾ only about 65% of the calculated amount of mercury is liberated. We found that meconine and opianic acid are the reaction products of the benzylic group of I. By addition of labelled opianic acid to a dehydrogenation-charge of I, we could show that meconine arises from 3,4-dehydro-narcotine (III) by intramolecular reaction.

Bei der Dehydrierung von Narkotin (I) mit dem Hg(II)-acetat-AeDTA-Komplex fand *Knabe*¹⁾ als basisches Spaltstück Tarkoninmethylläther (VI). Zur Einführung zweier Doppelbindungen in das Isochinolinsystem werden theoretisch 2 Mol Hg(II)-acetat-AeDTA-Komplex (4 „Äquivalente“) benötigt, gefunden wurden jedoch nur 2,6 Äquivalente. Diese Differenz deutet *Knabe*¹⁾ folgendermaßen:

Durch Einführung der ersten Doppelbindung entsteht die Imoniumverbindung II, die so instabil ist, daß sie sehr schnell hydrolytisch gespalten wird. *Knabe* fand Tarkoninmethylläther (VI) als basisches und formuliert Mekonin (VIII) als nicht-basisches Spaltstück. Für das von *Knabe*¹⁾ angestrebte Ziel, die Konstellation von I zu klären, war das Verhalten des Benzylrestes bei der Dehydrierungsreaktion ohne Bedeutung.

Bei der Dehydrierung von 9-Hydroxylandanosin mit Hg(II)-acetat-AeDTA fand *Kirk*²⁾ als nichtbasisches Spaltstück Veratrumaldehyd. Diesem entspricht jedoch die Opiansäure (VII) in der Oxydationsstufe, während dem Mekonin der 3,4-Di-

*) Herrn Prof. Dr. Ing., Drs. h. c. mult. *Karl Winnacker* zum 65. Geburtstag gewidmet.

**) 7. Mitt. über Tetrahydroisochinoly-phenyl-carbinole; 6. Mitt. Arch. Pharmaz. 296, 807 (1963).

1) *J. Knabe*, Arch. Pharmaz. 293, 121 (1960).

2) *O. Kirk*, Dissertation Braunschweig 1964, S. 30 und 39.

methoxybenzylalkohol entspricht. Aus diesem Grunde dehydrierte *Kirk* seinerseits Narkotin und konnte neben Tarkoninmethyläther (VI) als einzigem basischen Spaltstück tatsächlich Opiansäure nachweisen. Durch diesen Befund wurde *Knabes* Erklärung¹⁾ für den geringen Quecksilberverbrauch in Frage gestellt.

Bei Untersuchungen an narkotinähnlichen Verbindungen beobachteten wir, daß Enamine vom Typ der 1,2-Dihydro- bzw. der 1,4-Dihydroisochinoline in der Lage sind, Veratrumaldehyd zu 3,4-Dimethoxybenzylalkohol zu reduzieren³⁾. Aus diesem Grunde griffen wir die Narkotindehydrierung nochmals auf und untersuchten die Umsetzung des Benzylrestes aus I.

Auch bei unseren Versuchen verbrauchten wir durchschnittlich 2,6 Äquiv. Quecksilber. Bei der Untersuchung der nichtbasischen Produkte fanden wir neben der von *Kirk* gefundenen Opiansäure (VII) das von *Knabe* formulierte Mekonin (VIII). Falls VII zu VIII reduziert wird, so muß andererseits VII auf eine noch näher zu kennzeichnende Verbindung als „Oxydationsmittel“ einwirken. Der Gedanke liegt nahe, daß hier die fehlenden 1,4 „Äquivalente“ zu suchen sind: ein Mol VII entspräche 1 Mol Hg(II)-acetat (2 Äquiv.). Nimmt man an, daß VIII durch Reduktion von VII entsteht, so ist die gefundene Menge VIII ein Maß für die Menge VII, die ggf. als Oxydationsmittel verbraucht wird. Es mußte daher eine Methode gefunden werden, die es gestattet, VIII und VII aus der Hg(II)-acetat-AeDTA-haltigen Lösung zu bestimmen. Eine direkte spektralphotometrische Bestimmung ist nicht möglich, da sowohl VI als auch VII und VIII im fraglichen Bereich Absorptionsmaxima besitzen (VII λ_{\max} 282 nm; VIII λ_{\max} 307 nm; VI λ_{\max} 320 nm). Zu reproduzierbaren Werten gelangten wir auf folgendem Wege:

Die Reaktionslösung wird vom abgeschiedenen Quecksilber, das nach *Rupp*⁴⁾ bestimmt wurde, abfiltriert und auf 100 ml aufgefüllt. In dieser Lösung wird das Mekonin abgetrennt und mit Benzol eluiert. Das Benzol wird i. Vak. abgedampft, der Rückstand in Methanol gelöst und die Extinktion bei 307 nm gemessen. An Hand einer Eichkurve wird der Mekoningehalt errechnet.

Zur Bestimmung der Opiansäure wird in Anlehnung an das DAB 7-DDR⁵⁾ die Reaktionslösung mit Äthanol verdünnt und mit 3,4-Dinitrophenylhydrazinlösung nach *Mühlemann*⁶⁾ versetzt. Der Niederschlag wird gewogen.

In der beschriebenen Weise wurden in 3 Dehydrierungsansätzen die Quecksilber- und je 2 Mekonin-werte bestimmt. In einer 4. Dehydrierung wurde neben Quecksilber und Mekonin auch die Opiansäure bestimmt (Tab. 1).

³⁾ E. Roesel, unveröffentlichte Versuche.

⁴⁾ E. Rupp, Arch. Pharmaz. 243, 300 (1905).

⁵⁾ DAB 7-DDR, Akademie Verlag, Berlin 1964, Band II, Monographie: Camphora.

⁶⁾ *Mühlemann-Bürgin*, Qualitative Arzneimittelanalyse, Reinhardt-Verlag, München-Basel 1956, 2. Auflage, S. 68.

Reaktionsschema

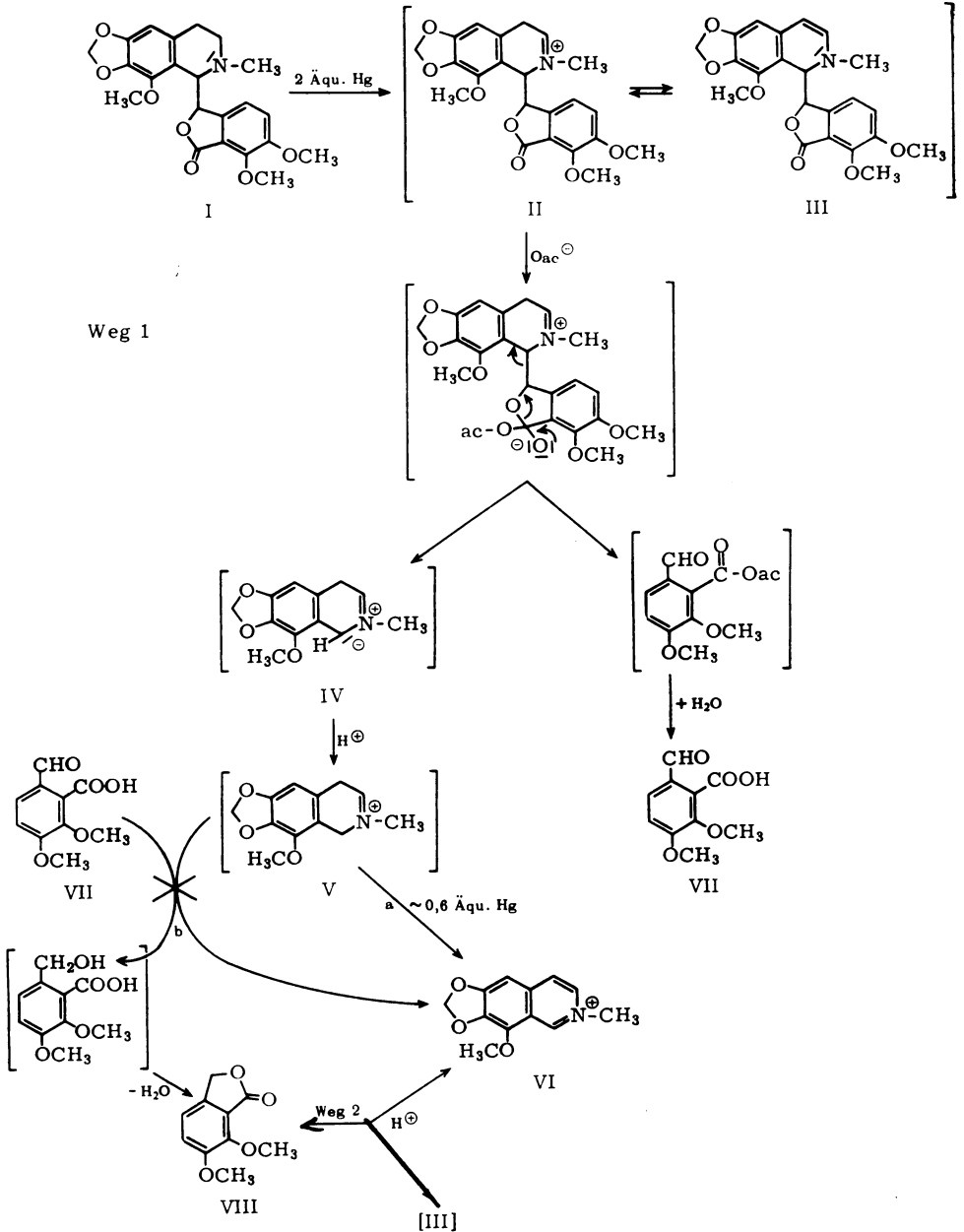


Tabelle 1

Dehydr. Nr.	mg	Hg „Äqu.“	Mekonin		Opians. mg	„Äqu.“ Sa.
			mg	„Äqu.“		
1	674,7	2,82	268,8	1,15	175,6	3,97
			282,5	1,20		4,02
2	600,2	2,53	320	1,36		3,89
			307,5	1,31		3,84
3	559,1	2,36	313,8	1,34		3,70
			310	1,32		3,68
4	603,6	2,57	305	1,30		3,87
Mittelwert		2,60	303	1,30		3,90

Bei einem 2,6-Äquiv. entsprechenden durchschnittlichen Verbrauch an Hg(II)-acetat-AeDTA mußte eine 1,4-Äquivalenten entsprechende Menge Mekonin gefunden werden, das sind beim Einsatz von 1 g Narkotin 330 mg. Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, wurden im Durchschnitt aller Bestimmungen 303 mg Mekonin gefunden, die 1,3-Äquivalenten entsprechen. Bei der 4. Bestimmung entspricht der gefundene Wert an Opiansäure (176) gut dem theoretischen (179,8 mg).

Damit ist erwiesen, daß der geringe Quecksilberverbrauch auf das gleichzeitige Auftreten von Opiansäure und Mekonin zurückzuführen ist. Dieser Befund läßt sich folgendermaßen deuten (Reaktionsübersicht, s. vorstehend S. 24):

Unter Verbrauch von 2 Äquiv. Quecksilber geht I in die Imoniumverbindung II über¹⁾, die mit der 1,2-Dihydroverbindung III im Gleichgewicht steht. Eine primäre Spaltung der Molekel und anschließende Aromatisierung des 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinkernes kann ausgeschlossen werden: Knabe²⁾ hat 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin mit dem Hg(II)-acetat-AeDTA-Komplex dehydriert und nur 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-2-methylisochinolinium-Salz erhalten.

II zerfällt unter dem Einfluß von Acetationen in VII und IV (Weg 1), das durch Aufnahme eines Protons die Imoniumverbindung V liefert. V bzw. die isomere 1,2-Dihydroverbindung (analog dem Gleichgewicht $II \rightleftharpoons III$) kann auf 2 Wegen weiterreagieren:

- V wird durch den Hg(II)-acetat-AeDTA-Komplex zu VI dehydriert;
- durch VII wird V zu VI dehydriert, wobei VII zu VIII reduziert wird.

Gegen den Reaktionsweg b) sprechen folgende Befunde:

1. Wird I in Gegenwart eines großen Überschusses an VII mit Hg(II)-acetat-AeDTA dehydriert, so werden ebenfalls 2,6 Äquiv. Hg verbraucht, d. h. es ist kein Einfluß der freien VII auf den Verlauf der Dehydrierung zu beobachten.

2. Wird 1,2-Dihydro-2-methyl-isochinolin als Modellschubstanz in Gegenwart von VII in 1proz. Essigsäure erhitzt, so läßt sich kein VIII nachweisen; es treten allein die Disproportionierungsprodukte³⁾ N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und das N-Methyl-isochinolinium-Ion neben der eingesetzten Opiansäure auf.

¹⁾ J. Knabe, Arch. Pharmaz. 292, 658 (1959).

³⁾ O. Kirk, Dissertation Braunschweig 1964, S. 37.

Wenn das aufgefundene VIII nicht durch die erwähnte intermolekulare Reaktion zwischen VII und dem Imoniumion V entsteht, so muß VIII intramolekular auf folgendem Weg gebildet werden:

Die 1,2-Dihydroverbindung III, die mit II im Gleichgewicht steht, zerfällt unter dem Einfluß von Protonen in VI und VIII (Weg 2). Aus der Tatsache, daß mehr als 2 Äquiv. Hg verbraucht werden, und aus dem Auftreten von VII neben VIII läßt sich schließen, daß neben dem Zerfall von III (Weg 2) auch eine Dehydrierung von V durch Hg(II)-acetat-AeDTA stattfindet (Weg 1a). Aus der Menge des gefundenen VIII läßt sich schließen, daß die Reaktion zu $\frac{2}{3}$ dem Weg 2 und zu $\frac{1}{3}$ dem Weg 1 folgt.

Da die vorausgegangenen Untersuchungen zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus bei der Dehydrierung von Narkotin darauf hinweisen, daß die intramolekulare Umsetzung von II bzw. III im Vordergrund steht, sollte durch den Zusatz ^{14}C -markierter Opiansäure zu dem Reaktionsansatz diese These gestützt werden.

Wir gingen bei der Darstellung aktiver Opiansäure von inaktiver aus, die mit Aluminiumbromid in Nitrobenzol zur 2,3-Dihydroxy-6-formyl-benzoessäure umgesetzt wurde. Nach ⁹⁾ kommt man zu sehr schlechten Ausbeuten.

An radioaktivem Material standen uns 0,1 mc $^{14}\text{CH}_3\text{J}$ zur Verfügung. Das Methyljodid- ^{14}C wurde mit inaktivem Methyljodid verdünnt und zu der methanolischen Lösung der Dihydroxysäure gegeben. Eine Methylierung der Dihydroxysäure auf diesem Wege war, wie wir aus Vorversuchen wußten, zu erreichen. Allerdings entsteht bei dieser Umsetzung kein einheitliches Produkt. Als wahrscheinlich ist ein Gemisch aus 2-Hydroxy-3-methoxy-6-formylbenzoessäure, 2-Methoxy-3-hydroxy-6-formylbenzoessäure, Opiansäure und Ausgangsmaterial (Dihydroxysäure) anzunehmen.

Im Rahmen unserer Untersuchung ist die genaue Lokalisierung der Aktivität im Opiansäure-Molekül ohne Bedeutung; es war aber wesentlich, daß die Dihydroxysäure an einer Phenolgruppierung mit $^{14}\text{CH}_3\text{J}$ methyliert worden war. Das Säuregemisch wurde anschließend mit Diazomethan vollständig methyliert und der methoxylierte Opiansäuremethylester mit Salzsäure zu VII versieft.

Messungen im TRI-CARB-Flüssigkeits-Szintillationspektrometer (Fa. Packard, Mod. 314 X) ergaben die Impulsrate für 10,6 mg Opiansäure-methoxy- ^{14}C von 1.621 Ipm. Bei einer Zählausbeute des Gerätes von 70,1% für ^{14}C und einem Nulleffekt der Szintillationslösung von 48 Ipm ergab sich eine Zerfallsrate von 2.143 Zpm oder von 42,860 Zpm/mM Opiansäure. Die niedrige Einbaurate führen wir auf Verluste bei der Zugabe und auf Hydrolyse des Methyljodids zurück. Angegeben sind die Mittelwerte aus 3 Messungen während 10 Min. je Probe.

Bereitung der Szintillationslösung:

40 mg 1,4-Bis(5-phenyloxazolyl)-benzol, 5,6 g 2,5-Diphenyloxazol, 40 g Naphthalin, 800 ml Dioxan.

Nun wurde Narkotin unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen mit Hg(II)-acetat-AeDTA und dem Zusatz eines dreimolaren Überschusses an ^{14}C -Opiansäure

⁹⁾ Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 4. Aufl., Band X, S. 990.

dehydriert. Es wurden wie bei vorangegangenen Untersuchungen wieder 2,6 Äquiv. Hg verbraucht.

Wäre nur Reaktionsweg 1 b durchlaufen worden, so wäre aus I unmarkierte Opiansäure entstanden, die V zu VI dehydriert hätte, wobei sie selbst in VIII übergegangen wäre. Da eine 3 Mol entsprechende Menge markierte Opiansäure dem Dehydrierungsansatz zugesetzt wurde, müßten sich unmarkierte Opiansäure zu markierter wie 1 : 4 verhalten, d. h. das entstandene Mekonin sollte 75 % der molaren Einbaurate von VII aufweisen. Wir isolierten das Mekonin durch präparative Schichtchromatographie und untersuchten es im Flüssigkeitszintillationspektrometer.

Für 10 mg Mekonin in 20 ml Dioxan-Szintillator ergab sich eine Impulsrate von 28 Ipm. Die Aktivität der Probe ist somit innerhalb der Fehlergrenzen gleich dem Nullwert der Szintillatorlösung (32 Ipm/20 ml).

Die Messung zeigt, daß das bei der Dehydrierung entstandene Mekonin ausschließlich dem Narkotin entstammt, denn es ist inaktiv. Bei der quantitativen Bestimmung wurde die 1,33 Äquiv. entsprechende Menge Mekonin gefunden. Die eingesetzte markierte Opiansäure konnte in vollem Umfange wie beschrieben zurück gewonnen werden.

Damit ist der Nachweis erbracht, daß Mekonin VIII nur durch intramolekulare Reaktion (Weg 2) entsteht. Eine Reduktion freier Opiansäure (Weg 1 b) durch das Enamin V findet nicht statt.

Beschreibung der Versuche

Dehydrierung von Narkotin mit Hg(II)-acetat-AeDTA in 1proz. Essigsäure und Bestimmung des Quecksilbers

Zu der warmen Lösung von 3,08 g Hg(II)-acetat (8 Äquiv.) und 3,6 g AeDTA in 30 ml 1proz. Essigsäure wurde die Lösung von 1 g Narkotin in 2 ml 2 n HCl und 25 ml 1proz. Essigsäure gegeben. Das Kölbchen wurde zweimal mit 5 ml 1proz. Essigsäure nachgespült und die Mischung $1\frac{1}{2}$ Std. auf dem siedenden Wasserbade erwärmt. Nach dem Erkalten wurde das Quecksilber abgetrennt, noch einige Male mit insgesamt 20 ml 1proz. Essigsäure nachgewaschen und nach ⁴) bestimmt (s. Tab. 1).

Quantitative Bestimmung von Mekonin

Die vom Quecksilber abgetrennte Reaktionslösung wurde in ein Meßkölbchen filtriert und auf 100 ml aufgefüllt. 0,4 ml dieser Lösung wurden bandförmig auf eine DC-Platte aufgetragen (Schicht: Kieselgel PF₂₅₄ Merck; Schichtdicke: 0,2 mm; bei Raumtemperatur getrocknet, über Calciumchlorid aufbewahrt) und zweimal 15 cm mit einer Mischung aus Benzol und Methanol (9 : 1) entwickelt. Das unter dem UV-Licht markierte Band wurde abgehoben; eine gleichgroße Fläche wurde als Blindwert abgehoben und wie der Hauptwert behandelt.

Das Kieselgel wurde mit einigen Tropfen Wasser deaktiviert und 10 Min. mit 10 ml Benzol unter Rückfluß gekocht. Durch eine Fritte 3 G 5 M wurde vom Kieselgel abfiltriert. Kolben und Fritte wurden mit 10 ml Benzol nachgespült. Das Benzol wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Methanol zu 25 ml gelöst. Bei 307 nm wurde die Extinktion gegen den Blindwert gemessen und an einer Eichkurve der Mekoningehalt abgelesen (s. Tab. 1).

Aufstellung der Mekonin-Eichkurve und Kontrolle der Bestimmungsmethode

Die Eichkurve soll den Extinktionsbereich von $E = 0,1$ bis $E = 1,1$ erfassen. Aus der molaren Extinktion $\log \epsilon = 3,53$ bei 307 nm errechnet sich für die Konzentration 1,5 mg Mekonin in 25 ml Methanol eine Extinktion von $E = 1,05$.

Verschiedene Einwaagen wurden direkt in Methanol gelöst, die Extinktionen gemessen und ihre Werte in ein Koordinatensystem eingetragen, bei dem auf der Abszisse mg Mekonin in 25 ml abgetragen sind, auf der Ordinate die Extinktion E . Im Bereich von 0,25 mg—1,5 mg Mekonin/25 ml Methanol verläuft die Kurve linear.

Zur Kontrolle der Bestimmungsmethode wurden 74,9 mg Mekonin in 10 ml Chloroform gelöst, verschiedene Vol. auf Platten aufgetragen und in der oben beschriebenen Weise behandelt. Es zeigte sich, daß die Methode reproduzierbare Ergebnisse liefert.

ml aufgetragen	= mg/25 ml Sollwert	E	mg/25 ml Istwert	% des Sollwertes
0	0	0,008	—	—
0,06	0,45	0,34	0,46	102
0,1	0,75	0,558	0,75	100
0,16	1,2	0,84	1,15	96
0,2	1,5	1,08	1,475	98,5

Quantitative Bestimmung von Opiansäure⁵⁾

20 ml der auf 100 ml aufgefüllten Reaktionslösung wurden mit 30 ml Äthanol und 40 ml 3,4-Dinitrophenylhydrazinlösung⁶⁾ versetzt und 5 Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde 1 Std. im Kühlschrank aufbewahrt. Der Niederschlag wurde auf einer Fritte 1G4 gesammelt, mit Wasser gewaschen, $\frac{1}{2}$ Std. bei 120° getrocknet und nach 1 Std. gewogen.

1 mg VII-Dinitrophenylhydrazon = 0,5385 mg VII. Gef.: 65,2 mg VII-Dinitrophenylhydrazon = 35,1 mg VII in 20 ml Reaktionslösung. Schmp. 275° (Koflermikroheiztisch) [269—270°¹⁰⁾].

Behandlung von 1,2-Dihydro-2-methyl-isochinolin mit Opiansäure in 2-proz. Essigsäure

Nach ¹¹⁾ wurde 1,2-Dihydro-2-methyl-isochinolin hergestellt. Unter Stickstoffbegasung wurden 475 mg 1,2-Dihydrobase (0,0033 Mol) mit einer Lösung von 725 mg VII (0,0033 Mol + 5% Überschuß) in 50 ml 2proz. Essigsäure übergossen. Die Mischung wurde 2 Std. auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Erkalten wurde mit Äther ausgeschüttelt, dann wurde mit Ammoniaklösung auf pH 8,5 eingestellt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Einengen der Ätherphasen wurde chromatographiert.

In der sauren Ausschüttelung ist nur VII nachzuweisen, in der alkalischen 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin. Zum Vergleich lief authentisches Material mit.

DC: Sorptionsschicht: Kieselgel HF₂₅₄ Merck, Fließmittel: Benzol 9 + Methanol 1. Laufstrecke: 10 cm. Detektion: UV-Licht 254 nm, Formalin — Schwefelsäure, 30 Min. auf 120° erwärmen, Dragendorff's Reagens.

¹⁰⁾ O. Kirk, Dissertation, Braunschweig 1964, S. 81.

¹¹⁾ H. Schmid, P. Karrer, Helv. chim. Acta 32, 960 (1949).

	Rf	Dragendorff	Formalin — H ₂ SO ₄
VII	am Start	sehr schwach	gelbbraun
VIII	0,7	schwach	blauviolett
N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin	0,2	+	—

Darstellung von ¹⁴C-markierter Opiansäure

a) Darstellung von 2,3-Dihydroxy-6-formylbenzoesäure

100 g Aluminiumbromid wurden in 300 ml Nitrobenzol gelöst, die Lösung wurde auf dem Wasserbad auf 55° erwärmt. Dann wurden 8,0 g VII hinzugefügt, und das Gemisch wurde weitere 8 Std. auf 55° erwärmt. Die erkaltete Lösung wurde auf 300 g Eis gegossen. Es bildeten sich 2 Phasen. Die wäßrige Phase wurde stark angesäuert und mit Äther so lange ausgeschüttelt, bis die Reaktion mit Eisen(III)-chloridlösung negativ verlief. Der Äther wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand, ein braunes Öl, erstarrte bald. Das Kristallisat wurde aus heißem Wasser unter Zusatz von Kohle mehrfach umkristallisiert. Ausbeute: 3,4 g = 49,1% d. Th., Schmp. 171—173°.

b) Methylierung der 2,3-Dihydroxy-6-formylbenzoesäure

2,0 g Dihydroxysäure wurden in 25 ml Methanol gelöst und mit n NaOH auf pH 9 eingestellt. Nun wurde 0,1 mc ¹⁴C-Methyljodid aus einer Ampulle mit 1 ml Methyljodid in die Lösung gespült. Es wurde auf dem Wasserbad unter Rühren und Stickstoffbegasung 3 Std. im Sieden gehalten. Nach jeder Std. wurde 1 ml Methyljodid hinzugefügt. Nach dem Abkühlen wurden Methanol und überschüssiges Methyljodid i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Wasser aufgenommen, angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen des Äthers über Natriumsulfat wurde die Lösung bis zur Trockne eingeeengt. Zurück blieb ein hellbraunes Kristallisat, welches aus Wasser umkristallisiert wurde.

c) Umsetzung des bei b) erhaltenen Säuregemisches mit Diazomethan

Das bei b) erhaltene Produkt wurde in wenig Methanol gelöst, mit der ätherischen Lösung von Diazomethan aus 4,0 g Nitrosomethylharnstoff versetzt und 24 Std. stehengelassen. Nach dem Abziehen des überschüssigen Diazomethans und der Lösungsmittel blieb ein gelbes Öl zurück, das im DC (Fließmittel: Benzol 8, Methanol 2) den gleichen Rf-Wert wie authentischer Opiansäuremethylester aufweist.

d) Umsetzung des markierten Opiansäuremethylesters mit 10proz. Salzsäure

Der ölige Rückstand von c) wurde in 10proz. Salzsäure aufgenommen und die Lösung während 3 Std. in mäßigem Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen wurde mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt und diese nach dem Ansäuern wieder mit Äther extrahiert. Der Äther wurde über Natriumsulfat getrocknet und bis auf wenige ml abdestilliert. Die ¹⁴C-markierte Opiansäure kristallisierte bald aus. Schmp. 148—149°. Der Mischschmp. mit authentischer Substanz ergab keine Depression. Ausbeute: 200 mg.

Dehydrierung von Narkotin mit Hg(II)-acetat-AeDTA in Gegenwart von ¹⁴C-markierter Opiansäure

0,1 g I und 0,153 g ¹⁴C-markierte VII wurden in 3 ml 1proz. Essigsäure und einigen Tropfen 2 n HCl in der Wärme gelöst und zu der warmen Lösung von 0,36 g AeDTA und 0,31 g Hg(II)-acetat in 3 ml 1proz. Essigsäure gegeben. Das Gemisch wurde 1½ Std. auf dem Wasserbade erwärmt. Die Bestimmungen des Quecksilbers, des Mekonins und der Opiansäure wurden wie bereits beschrieben ausgeführt. Es ergaben sich:

2,62 Äquiv. Hg + 1,33 Äquiv. (aus dem gef. Mekonin ber.) = 3,95 Äquiv.

Die Isolierung des Mekonins gelang durch präp. Schichtchromatographie. Kieselgel PF₂₅₄ Merck; Platten mit 2 mm Schichtdicke, Laufstrecke 15 cm, Fließmittel: Benzol 9 + Methanol 1. Das unter dem UV-Licht 254 nm markierte Band wurde abgehoben und weiter wie bei der Mekoninbestimmung behandelt. Mekonin wurde so kristallin erhalten. Schmp. 101°. Der Mischschmp. mit authentischer Substanz ergab keine Depression.

Allgemeine Angaben

Schmp. sind unkorrigiert angegeben. UV-Spektren: Gerät PMQ II der Fa. Zeiss.

Herrn Prof. Dr. Awe † sind wir für Diskussionen unserer Ergebnisse dankbar; dem Land Niedersachsen sind wir für die großzügige Förderung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

Anschriften: Doz. Dr. W. Wiegreb, 33 Braunschweig, Pockelsstr. 4. Dipl.-Chem. H. Keppel, Isotopenlaboratorium der Forschungsanstalt für Landwirtschaft, 33 Braunschweig, Bundesallee 50. [Ph 593]

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr., 1969
Bei der Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u. dgl. handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche mit ® gekennzeichnet sind.

DG 5000/47/64 - III-18-127