

136. Emil Cionga und Constantin Iliescu: Untersuchungen über die Alkaloide aus den Samen von *Delphinium Consolida* L.

[Aus d. Laborat. für Pharmakognosie u. Pharmakodynamie
d. Pharmazeut. Fakultät, v. Bukarest.]

(Eingegangen am 7. Mai 1941.)

Das Vorkommen von Alkaloiden in den Samen von *Delphinium Consolida* L. (Feldrittersporn; Familie Ranunculaceae) wurde zum erstenmal von T. C. Hopkins¹⁾ im Jahre 1839 festgestellt.

Dieser Forscher isolierte einen bitteren Stoff, den er für identisch hielt mit „Delphia“, einem aus *Delphinium Staphisagria* L. schon früher gewonnenen Alkaloid. Im Jahre 1910 erhielt O. Keller²⁾ ein Alkaloid in krystalliner Form und stellte die Gegenwart von noch zwei weiteren Alkaloiden fest. Schließlich isolierte L. N. Markwood³⁾ im Jahre 1924 aus den Samen von *Delphinium Consolida* L. zwei Alkaloide, die er als Delsolin und Delcosin bezeichnete, und stellte die Gegenwart eines dritten Alkaloides fest, das er nicht in reinem Zustande erhalten konnte.

Wir haben die Untersuchungen der früheren Forscher aufgenommen in der Hoffnung, dieses dritte, von Keller und Markwood erwähnte Alkaloid isolieren zu können. Wenn uns dies auch nicht gelang, so glauben wir doch, einige neue Beiträge zur Kenntnis der Alkaloide aus den Samen von *Delphinium Consolida* liefern zu können.

Keller hat die Alkaloide den zerquetschten Samen von *Delphinium Consolida* L. mit 95-proz. Äthylalkohol, welcher mit 0.5% HCl angesäuert war, entzogen. Aus der ausgepressten Flüssigkeit wurde der größte Teil des Alkohols entfernt und die wäßrige saure Lösung mit Natronlauge alkalisch gemacht. Die ausgefällten Alkaloide wurden mit einem Äther-Chloroform-Gemisch aufgenommen. Durch wiederholte Trennungsv erfahren isolierte Keller drei verschiedene Alkaloide, die krystallinische, in Äther lösliche Base A, Schmp. 195—197°, die amorphe, in Äther fast unlösliche Base B und die amorphe, in Äther leicht lösliche Base C.

In seinen Schlußfolgerungen bemerkte Keller, daß die Basen B und C auch Gemische mehrerer Alkaloide sein könnten. Die Base A hat der Verfasser zwar eingehend untersucht, konnte jedoch wegen des verschiedenen Ausfalls der Ergebnisse ihre endgültige Formel nicht bestimmen.

Markwood benutzte eine ähnliches Verfahren zum Ausziehen der Alkaloide aus den Samen von *Delphinium Consolida* L. Nach diesem Autor kann ein Teil der Alkaloide ihren sauren Lösungen mit Chloroform entzogen werden. Markwood versuchte auch eine fraktionierte Trennung, wodurch er zwei vollkommen krystallisierte Alkaloide mit den konstanten Schmelzpunkten 207—209° (Delsolin) und 198—199° (Delcosin) und ein drittes krystallisiertes Alkaloid vom Schmp. 153—160° isolierte.

Zur Gewinnung der Alkaloide haben wir zuerst mit Petroläther (Sdp. 35 bis 50°) die Fette entfernt, nachdem durch Behandlung mit einer wäßrigen

¹⁾ Amer. Journ. Pharmac. 5, 1 [1839].

²⁾ Arch. Pharmaz. 248, 468 [1910].

³⁾ Journ. Amer. pharmac. Ass. 13, 696 [1924].

Aluminiumsulfat-Lösung die Alkaloide aus den zerquetschten Samen gebunden worden waren (Stoll). Nach Entfernung der Fette wurden die Samen mit einer officinellen Ammoniak-Lösung behandelt und die hierdurch in Freiheit gesetzten Alkaloide in Benzol aufgenommen.

1670 g zerquetschte Samen, die mit einer 10-proz. Aluminiumsulfat-Lösung behandelt worden waren, wurden in Fraktionen von 450–500 g mit leichtem Petroläther ausgezogen. Durch Verdampfen der Petroläther-Lösungen wurden 534 g fette Substanz (32%) erhalten. Die entfetteten Samen wurden mit einer officinellen Lösung von Ammoniak alkalisch gemacht, dann getrocknet und einige Male mit warmem Benzol ausgezogen, bis die Auszüge keine oder nur eine ganz geringe Alkaloidreaktion gaben. Die vereinigten Benzol-Lösungen wurden nach dem Trocknen über Natriumsulfat unter Minderdruck verdampft. Es blieben 65 g einer zähen, braunroten Masse zurück. Dieser wurden die Alkaloide durch 5-proz. Schwefelsäure entzogen. Die sauren Flüssigkeiten wurden mit Ammoniak alkalisch gemacht und die Alkaloide von neuem mit Äther ausgezogen. Die extrahierte Flüssigkeit enthielt einen zähen, alkaloidartigen Stoff, der sehr verunreinigt und stark gefärbt war.

Die übrigen äther. Fraktionen, die weniger gefärbt waren, hinterließen einen zähen Rückstand, der Krystalle absetzte, und, mit Äther ausgezogen, verschiedene krystallisierte Fraktionen abschied. Diese Fraktionen wurden umkrystallisiert, wodurch folgende Anteile erhalten wurden:

0.75 g Krystalle, die bei 207–212° (Maquenne-Block) schmelzen und das rohe Delsolin darstellen; 0.57 g Krystalle, die zwischen 200–204° (Maquenne-Block) schmelzen und das rohe Delcosin darstellen, zusammen also 1.32 g krystallisierte Roh-Alkaloide (Ausb. 0.08%).

Aus diesen Rohprodukten haben wir durch zahlreiche fraktionierte Krystallisationen das reine Delsolin mit dem Schmp. 207–209°⁴⁾ (Röhrchen) und das reine Delcosin mit dem Schmp. 198–199° (Röhrchen) erhalten. Die Schmelzpunkte entsprechen den von Markwood angegebenen. Das Gemisch dieser beiden Alkaloide zeigte keine beträchtliche Erniedrigung des Schmelzpunktes (196–197°, Röhrchen), was darauf hindeutet, daß die beiden Stoffe sich sehr nahestehen (s. u.).

Die mit Benzol auf die beschriebene Weise ausgezogenen Samen wurden mit heißem Alkohol behandelt, da sie mit den allgemeinen Alkaloid-Reagenzien noch positive Reaktionen gaben. Durch diese Behandlung konnten wir jedoch nur ein zähes alkaloidartiges Produkt, das nicht krystallisierte, isolieren. An den beiden krystallinischen Alkaloiden wurden die im folgenden beschriebenen Eigenschaften festgestellt.

Delsolin.

Farblose, bitter schmeckende schöne Rhomboeder aus Äther. Schmp. 207–209°. Wenig löslich in Wasser und Äther, leicht in Benzol und sehr

⁴⁾ Schmelzpunkte im Maquenne-Block: Delsolin 215–216° und Delcosin 205–206°. Im Röhrchen sintert das Delsolin bei 204° und schmilzt bei 207–209°, das Delcosin erweicht bei 196° und schmilzt bei 196–197° (Röhrchen), wogegen im Maquennes-Block die beiden Substanzen, ohne vorher zu erweichen, schmelzen.

leicht in Alkohol und Chloroform. Die Krystalle nehmen sehr leicht Brom in Chloroform auf.

$[\alpha]_D^{25}$: -48.12° (nach E. Fischer; α : -0.34° ; Delsolin: 21 mg; Gewicht der Chloroform-Lösung: 4.4052 g; d_4^{25} : 1.4820).

3.419, 2.905 mg Sbst.: 8.09, 6.86 mg CO_2 , 2.73, 2.29 mg H_2O . — 4.649 mg Sbst.: 0.130 ccm N (19° , 723 mm).

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{N}$. Ber. C 64.3, H 8.64, N 3.0. Gef. C 64.57, 64.44, H 8.93, 8.82, N 3.11.

Aktiver Wasserstoff (Zerewitinoff): 9.946 mg Sbst.: 1.49 ccm CH_4 (0° , 760 mm).

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{N}$. Ber. 3 akt. H 0.64, 3 OH 10.09. Gef. akt. H 0.67, OH 11.45.

Auf Grund der erhaltenen Analysen geben wir dem Delsolin die vorläufige Formel $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{N}$, die durch die in Arbeit befindlichen Versuche bewiesen werden soll.

Bromderivat: Die Vorversuche haben gezeigt, daß Brom sehr leicht gebunden wird, wir haben deshalb versucht, das entsprechende Bromanlagerungsprodukt zu erhalten.

50 mg Delsolin verbr. 0.25 ccm einer 6-proz. Lösung von Brom in Chloroform; berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{N}$ ($=1$): 0.26 ccm. Es wurden 70 mg Bromadditionsprodukt erhalten; ber. für $=1$ 65.5 mg.

Es werden also zwei Atome Brom, entsprechend einer Doppelbindung, gebunden. Das Bromadditionsprodukt ist eine glasartige, gelbliche, durchscheinende Masse, welche rasch trübe wird. Krystallbildung konnte nicht beobachtet werden. Wir konnten im Delsolin die Gegenwart von 3 OCH_3 -Gruppen feststellen (Zeisel).

2.91 mg Sbst.: 0.94 ccm n_{100} - AgNO_3 .

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{N}$ (3 OCH_3). Ber. (OCH_3)₃ 19.92. Gef. OCH_3 20.02.

Delcosin.

Farblose Krystalle, mit einem stark bitteren Geschmack, sehr wenig löslich in Wasser und in Äther, löslich in Benzol, sehr leicht löslich in Alkohol und Chloroform. Schmp. $198-199^\circ$ (Röhrchen).

$[\alpha]_D^{25}$: -54.41° (nach E. Fischer; α : -0.25° , Delcosin: 13.7 mg; Gewicht der Chloroform-Lösung: 4.4225 g; d_4^{25} : 1.4830).

3.362, 3.805 mg Sbst.: 7.88, 8.92 mg CO_2 , 2.65, 2.93 mg H_2O . — 4.796 mg Sbst.: 0.137 ccm N (20° , 720 mm).

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{N}$. Ber. C 64.3, H 8.64, N 3.0. Gef. C 63.96, 63.98, H 8.82, 8.62, N 3.17.

Nach diesen Ergebnissen können wir die dem Delcosin von Markwood zugesprochene Zusammensetzung $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{N}$ nicht anerkennen. Wenn auch die von uns angegebene Formel keine endgültige ist und einer Nachprüfung bedarf, so glauben wir doch, daß sie der wahren Zusammensetzung des Delcosins näher kommt und sind überzeugt, daß wir diesen Stoff, wie auch das Delsolin, in reinstem Zustand erhalten haben.

Aktiver Wasserstoff (Zerewitinoff): 11.421 mg Sbst.: 1.90 ccm CH_4 (0° , 760 mm).

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{N}$. Ber. 3 akt. H 0.64, 3 OH 10.09. Gef. akt. H 0.75, OH 12.7.

Delcosin lagert leicht Brom an.

50 mg in 2 ccm Chloroform gelöst verbr. bis zur dauernden Gelbfärbung 0.24 ccm einer 6-proz. Lösung von Brom in Chloroform. Berechnet für $C_{22}H_{40}O_7N$ ($[\eta] = 1$) 0.26 ccm Bromlösung (15.6 mg Brom).

Delcosin enthält demnach im Molekül eine Äthylen-Bindung, die zwei Bromatome anlagern kann.

Die Bromverbindung hat das Aussehen eines durchscheinenden Lacks, welcher bald nach der Herstellung matt wird, ohne aber Krystalle auszuscheiden.

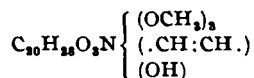
Der Versuch einer Benzoylierung von 10 mg Substanz mit Benzoylchlorid in Pyridin führte zu einem öligen Produkt, welches nicht krystallisierte. Die Acetylierung mittels Acetanhydrids und Natriumacetats lieferte ebenfalls ein öliges Produkt.

Auch im Delcosin konnten wir pro Mol. drei OCH_3 -Gruppen nachweisen (Zeisel).

4.41, 2.68 mg Sbst.: 1.42, 0.88 ccm $n_{D_{20}}^{20}$ -AgNO₃.

$C_{22}H_{40}O_7N$. Ber. $(OCH_3)_3$ 19.92. Gef. $(OCH_3)_3$ 19.96, 20.35.

Das Delcosin muß mindestens eine OH-Gruppe besitzen (vergl. den aktiven Wasserstoff und die Bildung eines Acetyl- und Benzoylderivats). Die Formel kann daher folgendermaßen geschrieben werden:



Was das Delsolin anbetrifft, so konnten wir wegen Mangels an Substanz kein Acetyl oder Benzoylderivat darstellen; wegen der großen Ähnlichkeit, die zwischen den beiden Alkaloiden besteht, glauben wir aber, daß das Delsolin mindestens eine OH-Gruppe besitzt, wofür der Nachweis noch zu erbringen ist.

Schlußfolgerungen.

Aus den von uns bis jetzt erhaltenen Ergebnissen folgt, daß Delcosin und Delsolin die gleichen Formeln haben.

Diese vorläufige Annahme muß noch bewiesen werden. Die Beziehungen zwischen diesen beiden Stoffen können wir nach unseren bisherigen Arbeiten noch nicht feststellen.

Wie können jedoch mit Sicherheit behaupten, daß sie beide drei aktive Wasserstoffe, drei Methoxygruppen und eine Doppelbindung, die fähig ist, zwei Atome Brom zu binden, besitzen, und daß das Delcosin wenigstens eine Hydroxylgruppe besitzt, so daß wir annehmen, daß auch ihr molekularer Aufbau ein sehr ähnlicher sein muß.