

1064. Woldemar Schneider

Über das Delphinin

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Friedrich-Schiller-Universität
Jena, Direktor Prof. Dr. O. Keller

(Eingegangen am 1. November 1949)

Delphinin, das Hauptalkaloid der Samen von *Delphinium Staphisagria* L., der sogenannten Stephanskörner, war Gegenstand früherer Untersuchungen von *Erdmann*¹⁾, *Marquis*²⁾ und *Kara-Stojanow*³⁾, besonders aber von *Katz*⁴⁾, *O. Keller*⁵⁾, *Walz*⁶⁾ und schließlich *Markwood*⁷⁾. Die Bruttoformel des Delphinins wurde durch die Arbeiten von *O. Keller*⁵⁾ und *Walz*⁶⁾ einerseits und *Markwood*⁷⁾ andererseits genügend erhärtet, so daß sie wohl als endgültig betrachtet werden kann. Sie geben dem Delphinin die empirische Formel



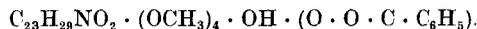
In neuerer Zeit haben *Jacobs* und *Craig*⁸⁾ in ihren Arbeiten über das Delphinin die Bruttoformel durch



ersetzt. Da mir für meine Arbeit ein Material zur Verfügung stand, mit welchem bereits Verbrennungen ausgeführt wurden, die zu der Formel I führten, behielt ich diese für die vorliegenden Untersuchungen bei. Die Entscheidung zwischen den Formeln I und II muß der endgültigen Klärung der Konstitution des Alkaloids überlassen bleiben.

Die bisherigen Ergebnisse der Konstitutionsermittlung des Delphinins lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Das Delphinin ist durch Addition einer Molekel Methyljodid als tertiäre Base bestimmt worden. In der Molekel des Delphinins sind 4 Methoxylgruppen, 1 Hydroxylgruppe und 1 Benzoylgruppe nachgewiesen worden, so daß sich die Formel wie folgt auflösen läßt:



Jacobs und *Craig*⁸⁾ geben in ihrer Arbeit an, daß sich die restlichen Sauerstoffatome auf eine zweite Estergruppe verteilen, da die Delphininbase bei der Verseifung mit siedender methylalkoholischer Natronlauge Benzoesäure und Essigsäure abspalte. Exakte qualitative und quantitative Bestimmungen über eine zweite eventuell vorhandene Estergruppe in Form des Acetylrestes liegen jedoch nicht vor. In den nachfolgenden Ausführungen wird über die Ermittlung der Bindung der letzten beiden Sauerstoffatome berichtet und daran anschließend über weitere Abbaureaktionen der Delphininmolekel.

1) Arch. Pharmazie 167, 43.

2) Jahresbericht der Chemie (1877) 894; Arch. exp. Path. u. Pharmak. 7, 55.

3) Jahresbericht der Chemie (1890) 2089.

4) Pharm. Centralh. (1900) 618.

5) Arch. Pharm. 248, 463, 468 (1910); 251, 208 (1913); 263, 274 (1925).

6) Arch. Pharm. 260, 9 (1922).

7) C. (1928) I 213.

8) C. 1939 I 3551; 1939 II 853; 1941 I 2252; 1948 I 1315.

Ermittlung der Bindung der letzten beiden Sauerstoffatome

Als erster hat *Katz*⁴⁾ mit siedender Bromwasserstoffsäure und alkoholischer Barytlauge etwa 21% Benzoesäure aus dem Delphinin abspalten können. Exakt wurde durch *O. Keller*⁵⁾ und *Walz*⁶⁾ eine Benzoylgruppe in der Base nachgewiesen, die sich einerseits durch Verseifung mit Alkalien oder konz. Schwefelsäure, andererseits durch milde Verseifung mit gebrannter Magnesia oder Hydrolytspaltung im Bombenrohr abspalten läßt. *Walz*⁶⁾ weist jedoch bereits darauf hin, daß bei der Einwirkung von Kalilauge auf Delphinin außer der Abspaltung des Benzoylrestes noch eine weitere Zersetzung eintritt. Um das Vorhandensein einer zweiten Estergruppe qualitativ und quantitativ sicherzustellen, wurde das Delphinin mit methylalkoholischer Natronlauge verseift. Mit Äther konnte nach Abdestillieren des Methylalkohols aus dem alkalischen Reaktionsgemisch ein Körper herausgeholt werden, über den weiter unten berichtet wird. Aus der wäßrigen alkalischen Lösung wurde die abgespaltene Benzoesäure mit verdünnter Schwefelsäure in Freiheit gesetzt und nach den üblichen Trennungs- und Reinigungsmethoden als solche identifiziert. Da die Gattung Delphinium mit der Gattung Aconitum morphologisch eng verwandt ist, werden wohl, wie in anderen Fällen bekannt ist, auch Beziehungen hinsichtlich des chemischen Baues ihrer Alkaloide bestehen. Eine gewisse Analogie zwischen beiden Hauptalkaloiden, dem Delphinin und dem Aconitin, scheint besonders im Hinblick auf die durch Verseifung abspaltbaren Acyle vorhanden zu sein. Da in verschiedenen Aconitinen neben Benzoyl- auch Acetylreste nachgewiesen wurden und der Hinweis in den Arbeiten von *Jacobs* und *Craig*⁷⁾, daß bei der Verseifung der Delphininbase Essigsäure auftritt, ließen vermuten, daß es sich bei den von *Walz*⁶⁾ erwähnten weiteren Veränderungen des Delphinins durch verseifende Alkalien um die Abspaltung eines Acetylrestes handelt.

In der von der Benzoesäure befreiten schwach sauren Lösung wurden folgende Reaktionen auf Essigsäure angestellt:

1. Die Kakodylreaktion, 2. die Reaktion mit Eisen-III-chlorid, 3. die mikrochemische Reaktion als Natrium-Uranylacetat.

Sämtliche 3 Reaktionen verliefen positiv, so daß besonders auf Grund der außerordentlich scharfen Mikroreaktion der Nachweis erbracht werden konnte, daß bei der Verseifung der Delphininbase neben Benzoesäure Essigsäure abgespalten wird. Es ergab sich nun die Aufgabe, die durch Verseifung frei werdende Essigsäure quantitativ zu bestimmen.

Titrimetrische Bestimmungen der verseifbaren Acyle in Delphinin

Es wurde das Verfahren von *Meyer* und *Hartmann*⁸⁾ zur direkten Bestimmung von Benzoyl- und Acetylgruppen herangezogen. Die Analysenwerte für die gefundene Essigsäure ergaben nach Abzug einer Molekel Benzoesäure je Molekel Delphinin die Anwesenheit einer Acetylgruppe:

Gef. 8,69, 9,54, 9,28% Essigsäure.

Ber.: für 1 Molekel Essigsäure je Molekel Delphinin 9,79%.

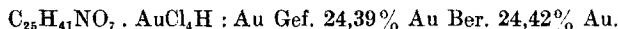
Die Formel des Delphinins läßt sich auf Grund vorliegender Untersuchung wie folgt auflösen: $C_{21}H_{26}N \cdot (OCH_3)_4 \cdot OH \cdot (O \cdot OC \cdot C_6H_5) \cdot (O \cdot OC \cdot CH_3)$.

⁸⁾ B. 38, 3956 (1905).

Untersuchung des Verseifungsproduktes

Aus dem Ätherauszug der von Methylalkohol befreiten Verseifungsflüssigkeit resultierte ein schwach gelbgefärbter Rückstand, der nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol weiße Plättchen vom Schmp. 119° ergab. Dieser Körper ist in Wasser sehr schwer löslich, leicht löslich in Alkohol, Äther und Chloroform. Mit Alkaloidreagenzien gibt das Produkt Fällungen, die Lösungen zeigen basische Reaktion. Der Basencharakter war also durch die Verseifung erhalten geblieben, was auch durch die Fähigkeit, Salze zu bilden, bestätigt wurde. Daß es sich bei der neuen Verbindung um das Des-benzoyl-des-acetyl-delphinin handelt, wird weiter unten gezeigt werden.

Das salzsaure Salz der Verbindung vom Schmp. 119° kristallisiert nur schwer in Form feiner Nadelchen aus. Die erhaltenen Mengen des Chlorhydrates waren stets zur Analysierung zu gering. Versuche, das brom- und jodwasserstoffsäure Salz herzustellen, schlugen fehl, da in beiden Fällen deutliche Zersetzung zu bemerken war. Das Goldchlorid-Doppelsalz fällt amorph aus der salzsauren Lösung des Des-benzoyl-des-acetyl-delphinins beim Versetzen mit Goldchloridlösung aus. Aus verdünntem Alkohol erhält man das Goldsalz in Form goldgelber Nadeln:



(Zur Analyse über CaCl_2 ohne Anwendung von Wärme getrocknet.)

Optisches Verhalten des Des-benzoyl-des-acetyl-delphinins

Zur Bestimmung der optischen Konstanten wurde die Base in absolutem Alkohol gelöst.

1. Polarisation: Unmittelbar nach Herstellung der Lösung betrug die Drehung + 0,15°. Nach 24 Stunden hatte sich das Endgleichgewicht eingestellt, und die Drehung betrug + 0,1°. Danach berechnet sich für den Endzustand folgende spezifische Drehung:

$$c = 0,264, l = 1 \text{ dem, } t = 20^\circ, \alpha = + 0,1^\circ, [\alpha]_D^{20} = + 37,88^\circ.$$

2. Refraktion: Die Lichtbrechung der Verbindung wurde im Zeißschen Eintauchrefraktometer mit 1,327 407 n_D bestimmt. Aus diesem Brechungsindex ergibt sich die Molekularrefraktion für das Des-benzoyl-des-acetyl-delphinin nach der Lorentz-Lorenz'schen Formel mit 118,59.

Chemisches Verhalten des Des-benzoyl-des-acetyl-delphinins

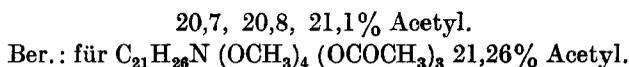
Es blieb festzustellen, welcher Natur die bei der Verseifung frei gewordenen Hydroxylgruppen sind. Walz⁶⁾ hat bereits das Des-benzoyldelphinin in dieser Richtung geprüft und gefunden, daß diese Base sowohl mit Ammoniak als auch mit Alkalilauge aus ihren Salzen in Freiheit gesetzt wird. Ich stellte das gleiche Verhalten der völlig entacylierten Base fest: sie fällt unverändert aus ihrer salzsauren Lösung mit Ammoniak und Natronlauge aus. Die bereits im Delphinin selbst vorhandene Hydroxylgruppe hat ebenfalls keinen phenolischen Charakter, da die Base wie ihr erstes und zweites Verseifungsprodukt durch Lauge aus ihren Salzlösungen ausgefällt wird. Auch wird bei der Methylierung des Delphinins mit Dimethylsulfat lediglich der Stickstoff methyliert, was gleichfalls gegen das Vorliegen eines phenolischen Hydroxyls spricht.

Mit Ferrichlorid zeigt die Lösung des Des-benzoyl-des-acetyl-delphinins keine Farbreaktion. Die in der Molekel vorhandenen 3 Hydroxylgruppen sind demnach alkoholischer Natur. Der Verbindung kommt die Formel:



Daß in Debenzoyl-deacetyl-delphinin 3 freie Hydroxyle vorliegen, konnte durch Acetylierung und nachfolgende Verseifung bestätigt werden. Die Acetylierung mit Essigsäureanhydrid ergab einen in ziemlich derben Nadeln kristallisierenden Körper vom Schmp. 235°. Es handelt sich bei dem gewonnenen Körper um das Triacetylderivat des Des-benzoyl-des-acetyl-delphinins.

Titrimetrische Bestimmung der Acetylgruppen:



Durch diese Untersuchungen wurden im Des-benzoyl-des-acetyl-delphinin 3 Hydroxylgruppen nachgewiesen, von denen 2 in der Delphininbase selbst mit Benzoe- und Essigsäure verestert sind.

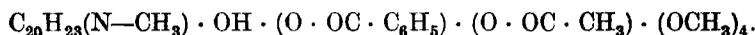
Untersuchungen über die Bindungsverhältnisse des Stickstoffs

In der Einleitung wurde bereits darauf hingewiesen, daß das Delphinin eine tertiäre Base ist. Es bleibt jedoch offen, ob der Stickstoff ein Alkyl trägt oder nicht. *Jacobs* und *Craig*⁶⁾ fanden, daß das Delphinin bei der Alkalischmelze Methylamin abspaltet, sich also wie eine Substanz verhält, die am Stickstoff methyliert ist. Ich führte daher Mikromethoxyl- und Mikromethylimidbestimmungen nach *Pregel* mit dem neu dargestellten Des-benzoyl-des-acetyl-delphinin sowie mit der Delphininbase selbst aus.

Des-benzoyl-des-acetyl-delphinin $C_{25}H_{41}O_7N : CH_3$ Gef. 16,38; 16,32%
(5 CH_3) Ber. 16,68%.

Delphinin $C_{34}H_{47}O_9N : CH_3$ Gef. 12,5; 12,73%
(5 CH_3) Ber. 12,25%.

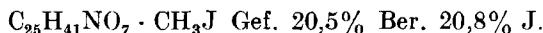
Da bereits durch *Walz*⁶⁾ und andere Bearbeiter 4 CH_3 -Gruppen als Methyloxye bestimmt worden waren, und die *Pregelsche* Methode es gestattet, Methyloxy- und Methylimidgruppen nebeneinander zu bestimmen, läßt sich aus den Analysenergebnissen der Schluß ziehen, daß sowohl im Delphinin als auch in seinem entacylierten Derivat eine Methylimidgruppe vorliegt. Die Formel des Delphinins kann nunmehr auf Grund vorliegender Untersuchungen wie folgt aufgelöst werden:



Um einen weiteren Einblick in die Bindungsverhältnisse des Stickstoffes und damit der Gesamtmolekel zu bekommen, wurde das Debenzoyl-deacetyl-

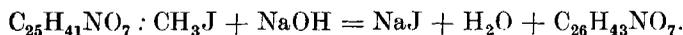
delphinin der erschöpfenden Methylierung unterworfen, um auf Grund des *Hofmannschen* Abbaus zu weiteren Spaltprodukten, evtl. zu einem stickstofffreien Körper zu gelangen. Der Abbau führte zu folgenden neuen Verbindungen:

1. Durch Methylierung des Des-benzoyl-des-acetyl-delphinins mit Methyljodid wurde das bei 165° schmelzende Des-benzoyl-des-acetyl-delphinin-jodmethylat erhalten. Die Verbindung ist in Wasser schwer löslich, leicht in Chloroform und Alkohol. Ein Versuch, die Substanz mit Dimethylsulfat zu methylieren, verlief nicht befriedigend, so daß aus Materialmangel die Versuche in dieser Richtung nicht weiter fortgesetzt wurden.



Durch die erschöpfende Methylierung und die Analyse des quartären Jodids wurde erneut der Nachweis erbracht, daß das Delphinin sowie sein entacyliertes Derivat eine tertiäre Base ist.

2. Aus dem Jodmethylat wurde durch Destillation mit Alkalilauge die Des-benzoyl-des-acetyl-delphinin-methinbase gewonnen. Da bei der Destillation kein Geruch nach Aminbasen auftrat und auch in dem in Salzsäure aufgefangenen Destillat solche nicht nachweisbar waren, war keine Eliminierung des Stickstoffes eingetreten. Die Methinbase kristallisiert sehr gut in farnwedelartig angeordneten Nadelchen vom Schmp. 142,5° aus Alkohol. Die Verbindung reagiert mit Fröhdes Reagenz unter momentaner Gelb-braun-Färbung und gibt mit Kalium-Quecksilberjodid und Kalium-Wismutjodid Fällungen. Die Base enthält eine zur Addition befähigte Doppelbindung. Der Abbau mußte sich wie folgt vollzogen haben:



Das tertiäre Stickstoffatom im Delphinin steht demnach in einem hydroaromatischen Ring, der bei dieser Stufe des Abbaus geöffnet wurde. Daß im Delphinin außer im Benzoylrest keine hydrierbaren Doppelbindungen vorhanden sind, ergibt sich aus der Tatsache, daß bei der katalytischen Hydrierung der Delphininbase Hexahydrodelphinin erhalten wird, das bei der Verseifung Hexahydrobenzoesäure liefert.

3. Durch erneute erschöpfende Methylierung der Methinbase wurde über das Methin-jodmethylat, über das in einer folgenden Arbeit berichtet werden wird, ein stickstofffreier Körper nach Destillation mit alkoholischem Alkali gewonnen. Im Destillat konnten mit Goldchlorid Aminbasen nachgewiesen werden. Der stickstofffreie Körper resultierte als dunkelgelber öliges Stoff. Er wurde mit Äther aus dem Reaktionsgemisch herausgelöst. In Wasser und Alkohol ist er unlöslich. Versuche, dieses Abbauprodukt kristallin zu erhalten, verliefen ohne Ergebnis.

Aus Materialmangel mußten die Versuche seinerzeit abgebrochen werden, nachdem der *Hofmannsche* Abbau des Des-benzoyl-des-acetyl-delphinins eine Anzahl Spaltprodukte ergeben hatte, die zum weiteren Studium geeignet sind. Die weitere Bearbeitung mit neuem Material ist inzwischen fortgesetzt worden.

Zusammenfassung

Das Ergebnis vorliegender Untersuchungen läßt sich in folgenden Punkten zusammenfassen:

1. Durch Verseifung der Delphininbase, qualitative und quantitative Bestimmung der abgespaltenen Acyle wurde neben einer Benzoylgruppe die Anwesenheit einer Acetylgruppe festgestellt und damit die Bindung der letzten beiden Sauerstoffatome in der Delphininmolekel festgelegt.
2. Bei der Verseifung wurde das Des-benzoyl-des-acetyl-delphinin gewonnen und eingehend untersucht.
3. Ermittlung der Polarisisation und Refraktion des Des-benzoyl-des-acetyl-delphinins.
4. Darstellung des Goldchlorid-Doppelsalzes und des Hydrochlorides des Des-benzoyl-des-acetyl-delphinins.
5. Darstellung des Triacetyl-Derivates des Des-benzoyl-des-acetyl-delphinins und Bestimmung der Acetylgruppen, wodurch 3 Hydroxyle im Des-benzoyl-des-acetyl-delphinin nachgewiesen wurden.
6. Nachweis einer Methylimid-Gruppe im Delphinin und seinem Verseifungsprodukt.
7. Der Hofmannsche Abbau durch erschöpfende Methylierung ergab:
 - a) Des-benzoyl-des-acetyl-delphinin-jodmethylat,
 - b) Des-benzoyl-des-acetyl-delphinin-methin,
 - c) über das Methin-jodmethylat einen amorphen N-freien Körper.

Experimenteller Teil

Darstellung des Des-benzoyl-des-acetyl-delphinins

2 g Delphinin werden in 50 ccm reinem, über Kaliumcarbonat destilliertem Methylalkohol gelöst und nach Zusatz von 5 g Natriumhydroxyd 1 Stunde verseift. Anschließend wird der Methylalkohol abdestilliert und das Verseifungsprodukt bis zur Erschöpfung ausgeäthert. Nach Trocknen des Ätherauszuges mit geglühtem Natriumsulfat wird der Äther verjagt und der Rückstand mit Alkohol aufgenommen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren: weiße Plättchen vom Schmp. 119°. Ausbeute 1,1 g.

Titrimetrische Bestimmung der verseifbaren Acyle

Eine genau gewogene Menge Delphinin wird in 50 ccm, über Kaliumcarbonat destilliertem Methylalkohol gelöst, mit 5 g Natriumhydroxyd versetzt und 2 Stunden verseift. Nach dem Erkalten wird mit 50 ccm Phosphorsäure ($d = 1,28$) versetzt und das Gemisch der Wasserdampfdestillation unterworfen. In der Vorlage werden die übergehenden Säuren mit 0,1n-Barytlauge titriert (Phenolphthalein als Indikator).

Acetylierung des Des-benzoyl-des-acetyl-delphinins

3 g Des-benzoyl-des-acetyl-delphinin werden mit 30 g Essigsäureanhydrid übergossen und 3 Tropfen konz. Schwefelsäure hinzugefügt. Das Gemisch verfärbt sich dabei grünlich. Es wird 3×24 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Ablauf dieser Frist wird mit 200 ccm Methylalkohol versetzt und abermals 24 Stunden stehengelassen.

Die Schwefelsäure wird mit Kalziumcarbonat gebunden, filtriert, Essigsäuremethylester und Methylalkohol werden im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Ammoniak das Acetylierungsprodukt ausgefällt. Nadeln aus Eisessig. Schmp. 235°. Ausbeute 2,2 g.

Darstellung des Des-benzoyl-des-acetyl-delphinin-methyljodids

1 g Des-benzoyl-des-acetyl-delphinin wird mit 20 ccm Wasser angerieben und mit 7 g Methyljodid unter Zusatz von etwas Soda 12 Stunden erhitzt. Dabei scheidet sich ein gelber Bodenkörper ab. Das überschüssige Methyljodid wird abdestilliert, die wäßrige Lösung abgegossen und der Kolbenrückstand zur Entfernung nicht umgesetzten Debenzoyl-deacetyl-delphinins mit Äther ausgekocht. Die wäßrige Lösung wird ebenfalls mit Äther und anschließend mit Chloroform ausgeschüttelt. In dem Chloroformauszug wird der Bodenkörper gelöst, die Lösung eingeengt und mit Äther gefällt. Die Ausfällung zeigt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol den Schmp. 165°. Ausbeute 0,4 g.

Darstellung des Des-benzoyl-des-acetyl-delphinin-methins

2 g Des-benzoyl-des-acetyl-delphinin-methyljodid werden in Wasser auspendiert und unter Zusatz von konz. Natronlauge dreimal bis nahezu zur Trockene abdestilliert. Der eingeengte Kolbeninhalt wird wiederholt nach jeder Destillation ausgeäthert, bis die wäßrige alkalische Flüssigkeit keine Fällung mehr mit Kalium-Quecksilberjodid gibt. Aus dem Ätherauszug kristallisiert nach dem Einengen die Methinbase aus. Aus Alkohol weiße, zu Büscheln vereinigte Nadelchen. Schmp. 142,5°. Ausbeute 1,6 g.

Darstellung des Des-benzoyl-des-acetyl-delphinin-methin-methyljodids

1 g Methinbase wird in 20 ccm Wasser angerieben und unter Zusatz von Soda mit 10 g Methyljodid 8 Stunden erhitzt. Bereits nach kurzem Kochen bildet sich das Methinjodmethylat als nahezu weißer Bodenkörper. Die Aufarbeitung erfolgt nach der gleichen Vorschrift wie bei der ersten Methylierungsstufe.

Darstellung des N-freien Körpers

Methinjodmethylat wird mit alkoholischer Natronlauge wiederholt der Destillation unterworfen. Unter Gelbfärbung der Lösung scheidet sich ein dunkelgelbes Öl am Boden des Kolben ab. Das Destillat wird in Salzsäure aufgefangen zwecks Nachweis der übergelassenen Aminbasen. Das abgeschiedene dunkelgelbe Öl wird mit Äther herausgelöst. Nach *Lasseigne* geprüft, erweist es sich als N-frei.