

im organischen Lösungsmittel, also in der mobilen Phase, herab. Verminderte Wanderung ist die Folge.

Die stereochemische Verschiedenheit der Zuckerreste hat dagegen keinen grossen Unterschied in der Wanderungsgeschwindigkeit der Flavine zur Folge. Diese ist bei allen 6,7-Dimethyl-9-[1'-pentosyl]-isoalloxazinen (1–7) ähnlich ($R_f \sim 0,185$). Fällt eine Methylgruppe im aromatischen Ring aus (Substanzen 8–10), so sinkt der R_f -Wert auf ca. 0,155–0,165, während der Eintritt eines Äthylrestes an Stelle einer Methylgruppe (11) eine Erhöhung auf 0,314 zur Folge hat. Ist der aromatische Ring durch keine Alkylgruppen substituiert (13), so wandert die Substanz bedeutend langsamer ($R_f = 0,102$).

Die in 6,7-Stellung durch 2 Methylgruppen substituierten Flavine mit Desoxyribose- und Rhamnoseresten (14, 15) wandern schneller als die entsprechenden Pentoseflavine (1–7) (Vermehrung des prozentualen Anteils des „organischen“ Restes auf Kosten der OH-Gruppen).

Die Hexoseflavine (16–19) weisen kleinere R_f -Werte auf als die entsprechenden Pentoseflavine (Zunahme der Zahl der Hydroxyle). Noch viel niedriger liegt aus dem gleichen Grunde der R_f -Wert eines Disaccharidflavins, des 6,7-Dimethyl-9-[D,1'-maltosyl]-isoalloxazins (20).

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

193. Die Konstitution des Scilliglaucosidins.

34. Mitteilung über Herzglykoside¹⁾

von A. Stoll, A. von Wartburg und J. Renz.

(26. VIII. 53.)

A. Beschreibung des Scilliglaucosidins.

Unter den zahlreichen Glykosiden der weissen Meerzwiebel, über deren Isolierung²⁾, Charakterisierung und Hydrolyse¹⁾ wir kürzlich in zwei Arbeiten berichtet haben, sind lediglich diejenigen, die sich vom Scillarenin ableiten, also das Proscillaridin A, Scillaren A und Glucosillaren A in ihrer Konstitution bis auf wenige Einzelheiten, welche die Zuckerkette betreffen, aufgeklärt³⁾.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Ergebnisse von Abbauprobieren mit dem Scilliglaucosidin, dem Aglykon des Scilliglaucosids. Dieses Glucosid (Ia) kommt in der Droge nur in

¹⁾ 33. Mitteilung, *Helv.* **35**, 2495 (1952).

²⁾ A. Stoll & W. Kreis, *Helv.* **34**, 1431 (1951).

³⁾ Bei den Glykosiden Scillaren A und Glucosillaren A sind im Zuckerrest die Verknüpfungsstellen der einzelnen Zucker noch nicht bestimmt.

kleinen Mengen vor¹⁾), zeichnet sich aber unter allen bisher bekannten Herzglykosiden der weissen Meerzwiebel durch die höchste biologische Wirksamkeit aus²⁾). Gegenüber der Gruppe, der das Hauptglykosid der Droge, das Scillaren A, angehört, lässt sich das Scilliglucosid durch seinen positiven Drehwert sowie durch die blaugrüne Färbung bei der *Liebermann*-Reaktion und durch den negativen Ausfall der *Rosenheim*-Reaktion deutlich unterscheiden. Sein Zuckerrest besteht lediglich aus 1 Mol Glucose; das Scilliglucosid enthält keinen Desoxyzucker.

Bei Versuchen zur Hydrolyse des Scilliglucosids hatte es sich gezeigt, dass die Fermente, die bei verwandten Glykosiden eine Spaltung in Aglykon und Glucose bewirken³⁾, beim Scilliglucosid wirkungslos bleiben. Dieses ist aber mit Säuren leicht spaltbar; trotzdem entsteht bei der Hydrolyse kein einheitliches Reaktionsprodukt. Je nach den Versuchsbedingungen⁴⁾ bildet sich das primäre Aglykon, das Scilliglucosidin, in wechselnden Mengen. Unter den Nebenprodukten konnten ausser Anhydroscilliglucosidin auch noch andere, teils amorphe, teils kristallisierte Fraktionen⁵⁾ isoliert werden. Die Hydrolyse beginnt aber bereits unter so milden Bedingungen, dass zur Erklärung der leichten Spaltbarkeit des Glucosids die Annahme eines Glucofuranosids nicht auszuschliessen ist⁶⁾. Obwohl die Spaltung des Glucosids in einer ca. 0,5-proz. wässrigen Lösung, deren Schwefelsäurekonzentration 1–2% beträgt, bei 0° bereits nach kurzer Zeit beginnt, so ist doch bis zur vollständigen Hydrolyse ein Zeitraum von mehreren Tagen notwendig. Selbst unter diesen milden Bedingungen ist die Bildung von Nebenprodukten nicht zu verhindern, und die Ausbeute an primärem Aglykon beträgt bestenfalls 50% der Theorie.

¹⁾ Das für die hier beschriebenen Versuche benötigte Scilliglucosid wurde von Herrn Dr. *Kreis* in unserem Laboratorium nach den in der 26. Mitteilung, *Helv.* **34**, 1431 (1951), gemachten Angaben hergestellt. Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Dr. *Kreis* für die mühevollen Arbeit bestens danken.

²⁾ Die Toxizität nach *Hatcher* beträgt 0,069 mg/kg (bestimmt an der Katze bei intravenöser Infusion). Vgl. die Tabelle 3 in *Helv.* **34**, 1441 (1951).

³⁾ Wir haben vor allem gewisse Pilzenzyme geprüft, die sich für die Spaltung des Scillirosids in Scillirosidin und Glucose als sehr geeignet erwiesen hatten. Vgl. *A. Stoll & J. Renz*, *Helv.* **33**, 286 (1950).

⁴⁾ *A. Stoll, W. Kreis & A. von Wartburg*, *Helv.* **35**, 2513 (1952).

⁵⁾ Eines dieser Produkte, das wir Pseudo-scilliglucosidin nennen, zeichnet sich durch den stark positiven Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +135,5^{\circ}$ (in Chloroform) aus und schmilzt, aus Aceton-Äther kristallisiert, bei 200–209°. Auf Grund der Analyse ist diese Verbindung mit Scilliglucosidin isomer. Im UV.-Spektrum kann lediglich die Absorption des ungesättigten Lactonsechsrings erkannt werden.

⁶⁾ Herr Prof. *T. Reichstein* hat in einer brieflichen Mitteilung auf eine solche Möglichkeit hingewiesen. Die Verknüpfung zwischen Aglykon und Zucker kann auf Grund der molekularen Drehungsdifferenzen als α -glykosidisch angenommen werden. Vgl. *A. Stoll, W. Kreis & A. von Wartburg*, *Helv.* **35**, 2502 (1952).

Das primäre Aglykon Scilliglaucosidin (Fig. 1) hat die Bruttoformel $C_{24}H_{30}O_5$. Es schmilzt bei $245-248^{\circ}$ und besitzt in Methanol-lösung einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +49,5^{\circ}$, in Chloroformlösung von $+78,0^{\circ}$.

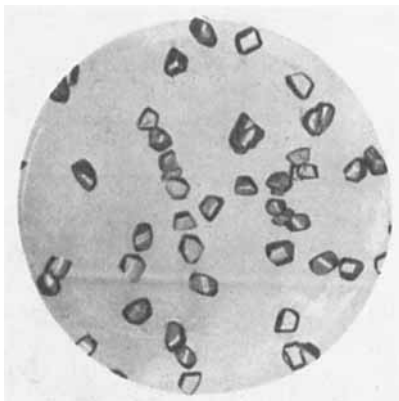


Fig. 1.
Scilliglaucosidin aus Aceton-Äther.

Zwei der fünf Sauerstoffatome sind in einem ungesättigten, sechsgliedrigen Lactonring enthalten, der sich bereits im UV.-Spektrum abzeichnet¹⁾ und dessen charakteristisches Maximum bei $300\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,72$) liegt. Im IR.-Spektrum (Fig. 2)²⁾ sind die Banden bei 1704 , 1639 und 1543 cm^{-1} , die dem Lactonsechsring zuzuordnen sind, deutlich erkennbar.

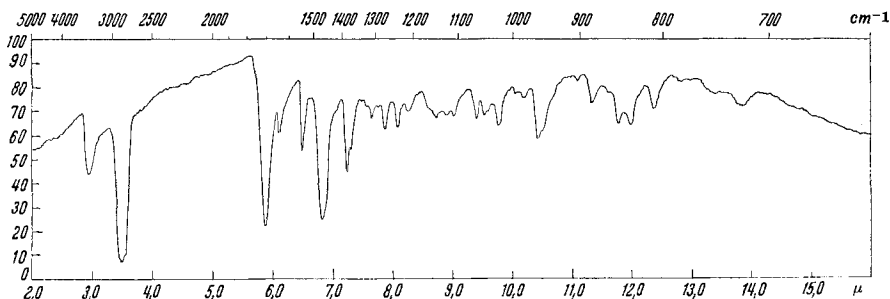
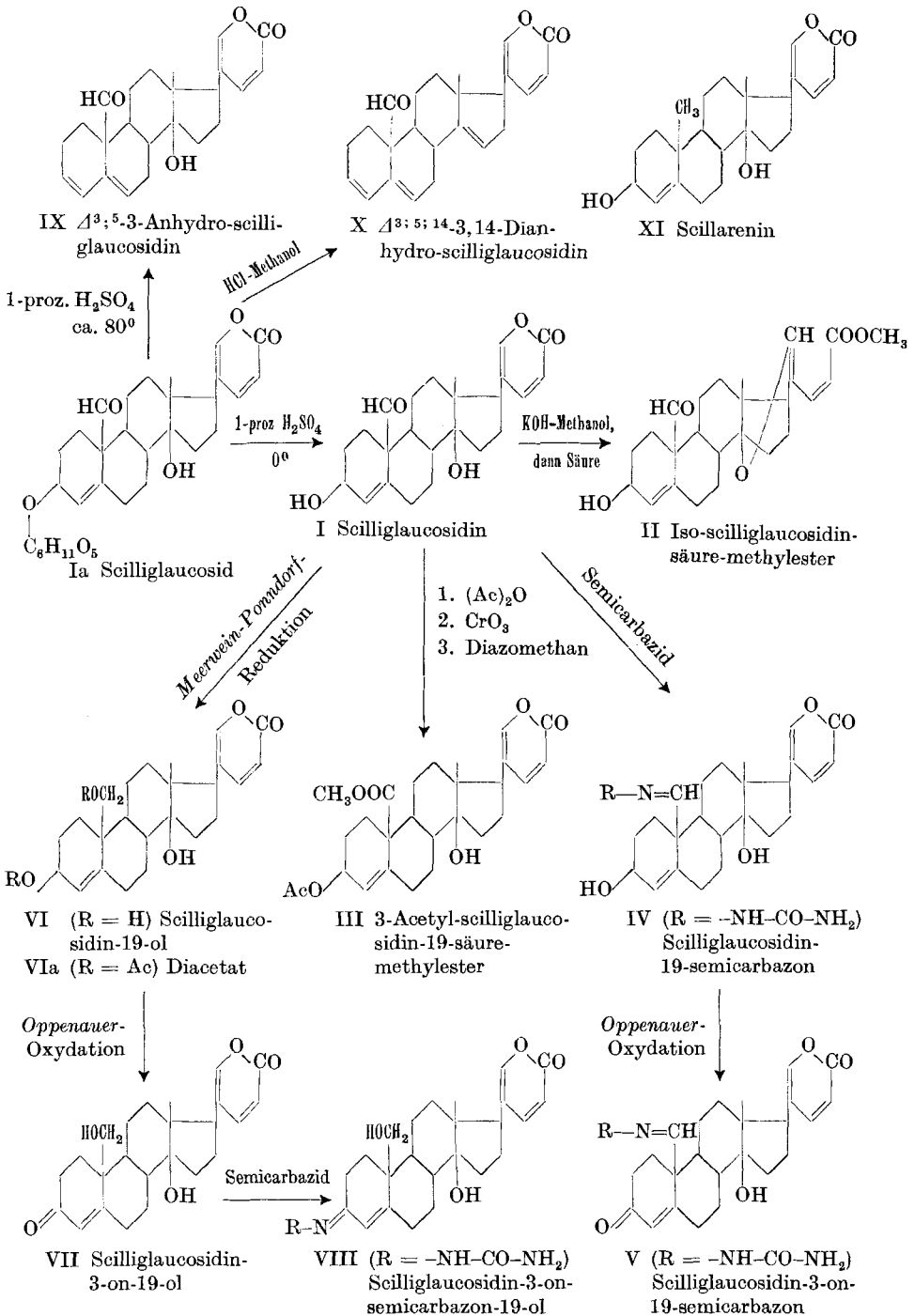


Fig. 2.
IR.-Spektrum von Scilliglaucosidin.

¹⁾ Vgl. hierzu *Helv.* **35**, 2501 (1952), Fig. 4, No. 2.

²⁾ Die IR.-Spektren wurden in Nujol-Paste aufgenommen. Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Prof. *Hs. H. Günthard* für die Aufnahme und Diskussion der Spektren bestens danken.



B. Die Hydroxylgruppen des Scilliglaucosidins.

Wir haben bereits in der 33. Mitteilung¹⁾ eine Monoacetylverbindung des Scilliglaucosidins beschrieben. Da das Scilliglaucosid (Ia) nur eine Tetraacetylverbindung liefert, in der alle Acetylgruppen am Glucoserest gebunden sind, so muss im primären Aglykon die Acetylgruppe an das im Glucosid zuckertragende Hydroxyl getreten sein. In Analogie zu allen bisher untersuchten Herzglykosiden nehmen wir an, dass sich diese Hydroxylgruppe am C-Atom 3 befindet. Mit dieser Annahme lassen sich auch alle später zu erörternden Reaktionen, die mit dieser Hydroxylgruppe in Beziehung stehen, in Einklang bringen²⁾.

Ein weiteres Sauerstoffatom liegt in Form einer tertiären Hydroxylgruppe vor, die auch mit der *Zerewitinoff*-Bestimmung nachweisbar ist. Wie bei den übrigen herzwirksamen Glykosiden befindet sich diese am C 14; da sie tertiär ist, kann sie durch Einwirkung von Säuren relativ leicht abgespalten werden. Wichtig für die Konstitutionsaufklärung war die Feststellung, dass sich die sekundäre Hydroxylgruppe am C 3 wider Erwarten noch leichter eliminieren liess als die Hydroxylgruppe am C 14³⁾. Wir werden später zeigen, dass dieser Befund mit dem Vorhandensein einer isolierten Kerndoppelbindung in der Nachbarschaft von C 3 im Zusammenhang steht.

Bei der Behandlung von Scilliglaucosidin mit methanolischer KOH wird der Lactonring geöffnet unter gleichzeitiger Veresterung der freiwerdenden Carboxylgruppe. Beim Ansäuern bildet sich dann ein neuer Oxydring zwischen dem Enolhydroxyl am C 21 und der tertiären Hydroxylgruppe am C 14. Diese Reaktionsfolge, die zur Bildung des Iso-scilliglaucosidinsäure-methylesters (II) führt, verläuft vollkommen analog wie beim Scillaridin A⁴⁾. Die gut kristallisierende Isoverbindung schmilzt bei 192–194° und besitzt in Chloroformlösung den Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$. Die *Liebermann*'sche Farb-reaktion fällt negativ aus; das gleiche Verhalten zeigen Iso-scillaridin-A-säure-methylester⁴⁾ und Iso-hellebrinsäure-methylester⁵⁾.

¹⁾ A. Stoll, W. Kreis & A. von Wartburg, *Helv.* **35**, 2495 (1952).

²⁾ Über die räumliche Lage dieser Hydroxylgruppe vergleiche man besonders auch die im Abschnitt C erwähnten Zusammenhänge.

³⁾ Wir haben in der vorangehenden Arbeit (33. Mitt., l. c.) die Vermutung ausgesprochen, dass im Anhydro-scilliglaucosidin, das als Nebenprodukt bei der sauren Hydrolyse des Glykosids entsteht, die OH-Gruppe an C 14 abgespalten worden sei; wie wir jetzt zeigen konnten, (Abschnitt E), wurde aber in dieser Verbindung die OH-Gruppe an C 3 abgespalten, während diejenige an C 14 erhalten blieb.

⁴⁾ A. Stoll, A. Hofmann & A. Helfenstein, *Helv.* **17**, 641 (1934); A. Stoll & A. Hofmann, *Helv.* **18**, 82 (1935).

⁵⁾ W. Karrer, *Helv.* **26**, 1353 (1943).

C. Die Carbonylgruppe.

Von den fünf Sauerstoffatomen des Scilliglaucosidins sind, wie wir gesehen haben, 2 im Lactonring und 2 weitere in je einer sekundären und einer tertiären Hydroxylgruppe enthalten. Das fünfte Sauerstoffatom konnte einer Carbonylgruppe zugeordnet werden. Sowohl vom acetylierten Glykosid, als auch vom Aglykon gelang es, durch Einwirken von Hydroxylamin die entsprechenden Oxime in kristallisierter Form zu erhalten. Als weiteres charakteristisches Derivat des primären Aglykons wurde das Semicarbazon IV dargestellt.

Durch vorsichtige Oxydation von Acetyl-scilliglaucosidin mit Chromsäure in Eisessig konnte eine Säure $C_{24}H_{30}O_6$ erhalten werden, die sich mit Diazomethan in den Methylester III überführen liess. Aus dem UV.-Spektrum¹⁾ dieser Verbindung (Fig. 3) ist zu schliessen, dass in ihr der Lactonring noch intakt ist; ihr Spektrum weicht von demjenigen des Scilliglaucosidins nicht ab.

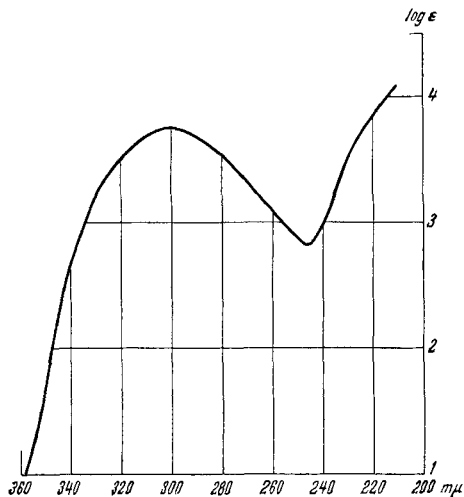


Fig. 3.

UV.-Spektrum von 3-Acetyl-scilliglaucosidin-19-säure-methylester (III) in abs. Alkohol.

Auch aus dem Tetraacetyl-scilliglaucosid konnte mit Chromsäure die entsprechende Carbonsäure erhalten werden. Diese Oxydationsversuche beweisen, dass die Carbonylgruppe im Scilliglaucosidin als Aldehydgruppe vorliegt. Wiederum in Analogie zu anderen Herzglykosiden lag es nahe, diese Aldehydgruppe an Stelle der Methylgruppe an C 10 anzunehmen, also am selben Ort wie die

¹⁾ Die UV.-Spektren wurden teils von Herrn Dr. P. Zoller, Org.-chem. Anstalt der Universität Basel (Prof. T. Reichstein), teils in unserem spektralanalytischen Laboratorium (Dr. H. G. Leemann) auf Beckman-Spektrophotometer, Modell DU, aufgenommen.

Aldehydgruppe des Strophanthidins, des Hellebrigenins¹⁾ und des Corotoxigenins²⁾. Die Darstellung eines zyklischen Halbacetals zwischen der Hydroxylgruppe an C 3 und der Aldehydgruppe an C 10 – eine Reaktion, die bei den soeben erwähnten Aglykonen glatt verläuft – ist uns unerwarteterweise beim Scilliglaucosidin nicht gelungen. Bei der Aufarbeitung entsprechender Versuche konnten stets nur methoxylfreie Anhydroverbindungen isoliert werden, weshalb wir annehmen, dass unter den Reaktionsbedingungen (Einwirkung von methylalkoholischer Salzsäure) wegen der leichten Eliminierbarkeit der Hydroxylgruppe an C 3 eine Cyclohalbacetalbildung nicht zustande kommt. Andererseits könnte die Ursache für das Ausbleiben dieser Umsetzung in einer räumlichen Behinderung liegen, was der Fall wäre, wenn sich die Hydroxylgruppe an C 3 in α -Stellung, d. h. in trans-Stellung zur Aldehydgruppe, befände. Vergleicht man aber die molekularen Drehungsdifferenzen von entsprechenden 3-Oxyverbindungen mit den dazugehörigen 3-Ketoverbindungen, so deuten die errechneten Werte auf die für alle bisher eingehend untersuchten Herzgiftgenine normale β -Konfiguration³⁾ der Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 3 hin (vgl. Tabelle 1)⁴⁾.

Scilliglaucosidin lässt sich nach *Meerwein-Ponndorf* in ca. 50-proz. Ausbeute zum Scilliglaucosidin-19-ol (VI) reduzieren⁵⁾. Diese Verbindung schmilzt bei 233–234° und besitzt in Methanol den Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -13^\circ$, in Chloroform $[\alpha]_D^{20} = +0,8^\circ$. Das UV.-Spektrum (Fig. 6, Kurve b) unterscheidet sich nicht von demjenigen des Scilliglaucosidins: es ist lediglich das Maximum des intakten Lactonrings (λ_{\max} bei 300 m μ ; $\log \varepsilon = 3,74$) erkennbar. Bei der *Zerevitinoff*-Bestimmung sind 3 aktive Wasserstoffatome nachweisbar,

¹⁾ A. Buzas & T. Reichstein, *Helv.* **31**, 110 (1948); J. Schmutz, *Helv.* **32**, 1442 (1949).

²⁾ A. Stoll, A. Pereira & J. Renz, *Helv.* **32**, 293 (1949); A. Hunger & T. Reichstein, *Helv.* **35**, 1073 (1952).

³⁾ Vgl. auch S. Pataki, K. Meyer & T. Reichstein, *Exper.* **9**, 253 (1953). Nachdem auch für das Digoxigenin bewiesen wurde, dass sich die Hydroxylgruppe an C 3 ebenfalls in β -Stellung befindet, so ist jetzt für alle in ihrer Konstitution aufgeklärten Genine von Herzglykosiden diese Konfiguration an C 3 bewiesen.

Die hohe biologische Wirksamkeit des Scilliglaucosidins spricht ebenfalls für die β -Stellung der Hydroxylgruppe, haben doch H. P. Sigg, Ch. Tamm & T. Reichstein, *Helv.* **36**, 985 (1953), festgestellt, dass das 3-Epi-digitoxigenin, in dem sich die OH-Gruppe an C 3 in α -Stellung befindet, praktisch keine Wirksamkeit mehr besitzt.

⁴⁾ Beim Übergang von entsprechenden Δ^4 -3-Oxyverbindungen in die Δ^3 :⁵-3-Anhydroprodukte passen die Werte nicht ganz eindeutig auf die β -Konfiguration. Wie aus der Tabelle 2 hervorgeht, sind die Differenzen zwischen den beiden epimeren Δ^4 -Cholestenolen und dem daraus resultierenden Δ^3 :⁵-Cholestadien nicht signifikant. Hingegen sprechen die Werte der Tabelle 1 für die β -Stellung der Hydroxylgruppe.

⁵⁾ Bei der Reduktion von Scilliglaucosidin mit Aluminiumamalgam wird nicht nur die Aldehydgruppe, sondern auch der Lactonring reduziert. Das UV.-Spektrum des erhaltenen Reaktionsproduktes zeigt daher kein Maximum bei 300 m μ .

entsprechend den 3 alkoholischen Gruppen in 3-, 14- und 19-Stellung¹⁾. Scilliglaucosidin-19-ol bildet, wie zu erwarten ist, eine Diacetylverbindung (VIa).

In Fig. 4 ist das in Nujol aufgenommene IR.-Spektrum von Scilliglaucosidin-19-ol dargestellt.

Im Bereich zwischen 1000 und 1100 cm^{-1} sind zwei stärkere Banden bei 1032 und 1078 cm^{-1} und eine sehr schwache bei 1055 cm^{-1} erkennbar²⁾.

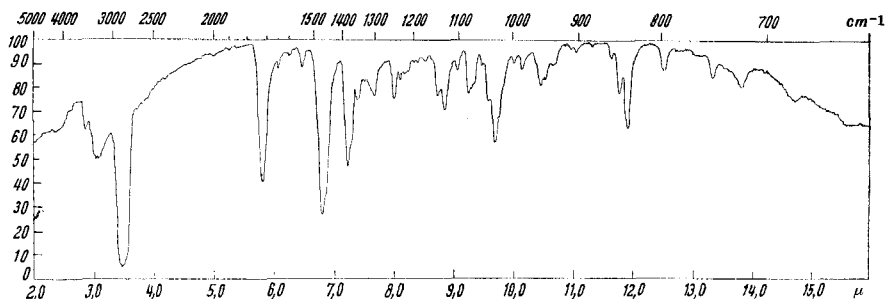


Fig. 4.

IR.-Spektrum von Scilliglaucosidin-19-ol.

Die Aldehydgruppe ist durch die eben beschriebenen Reaktionen sichergestellt. Damit sind die 5 Sauerstoffatome des Scilliglaucosidins auf 2 Hydroxylgruppen, den Lactonring und eine Aldehydgruppe verteilt.

D. Die isolierte Kerndoppelbindung.

Bei der Hydrierung von Scilliglaucosidin mit Palladium in Eisessig werden 4 Mol Wasserstoff verbraucht. Bei der Aufarbeitung der Versuche konnte nur eine sehr geringe Menge an sauren Anteilen isoliert werden, was zeigt, dass der Lactonring unter den angewandten Bedingungen reaktiv praktisch nicht geöffnet wurde. Von den vom Scilliglaucosidin aufgenommenen 4 Mol Wasserstoff wurden demnach nur 2 für den doppelt ungesättigten Lactonring³⁾ und eines für die Aldehydgruppe an C 10 verbraucht. Deshalb muss im Steroidgerüst

¹⁾ Als Nebenprodukt entsteht bei der Reduktion nach *Meerwein-Ponndorf* auch ein Anhydro-scilliglaucosidin-19-ol vom Smp. 183—185° und dem Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -71^\circ$ (in Methanol). Im UV.-Spektrum dieser Verbindung ist nur die Absorption, die dem intakten Lactonring entspricht, zu erkennen.

²⁾ Nach einer brieflichen Mitteilung von Herrn Prof. Dr. *Hs. H. Günthard* kann auf Grund des Spektrums der Cholesterin-Typus (3β -Oxy-*A*⁵) mit grosser Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

³⁾ Würde der Lactonring bei der Hydrierung geöffnet, so nähme er 3 Mol Wasserstoff auf. Vgl. die Hydrierung von Scillaren A, wobei unter gewissen Bedingungen in wechselnden Ausbeuten eine entsprechende Cholansäure entsteht. *A. Stoll, A. Hofmann & A. Helfenstein*, *Helv.* **18**, 644 (1935); *A. Stoll & J. Renz*, *Helv.* **24**, 1380 (1941).

noch eine weitere Doppelbindung, die das vierte Mol Wasserstoff aufnimmt, vorhanden sein. Diese Doppelbindung ist gegenüber einer kurzen, schonenden Einwirkung von Chromsäure in Eisessig einigermaßen beständig¹⁾, denn es gelang, wie weiter oben gezeigt wurde, im Scilliglaucosidin ohne Veränderung im Kerngerüst oder im Lactonring die Aldehydgruppe zur Carboxylgruppe zu oxydieren.

Die Anhaltspunkte, die wir anfänglich über die Lage der isolierten Kerndoppelbindung gewonnen hatten, waren nicht eindeutig. So fällt die *Rosenheim*-Reaktion mit Trichloressigsäure unter Bedingungen, unter denen sie beim Scillarenin A und Scillarenin glatt positiv verläuft, beim Scilliglaucosidin negativ aus. Es hatte deshalb den Anschein, als ob die Kerndoppelbindung beim Scilliglaucosidin nicht wie beim Scillarenin zwischen C 4 und C 5, sondern eher wie beim Cholesterin zwischen C 5 und C 6 lokalisiert wäre. Auf einen Befund, der in die gleiche Richtung weist, kommen wir im Abschnitt E ausführlicher zu sprechen; es handelt sich nämlich dort um die Abspaltung der Hydroxylgruppe an C 3, die beim Scilliglaucosidin erheblich schwerer verläuft als beim Scillarenin, aber doch wesentlich leichter als beim Cholesterin.

Aus den positiven Drehwerten von Scilliglaucosidin (I) ($[\alpha]_D^{20} = +49,5^\circ$ in Methanol), von 3-Acetyl-scilliglaucosidin-19-säure-methylester (III) ($[\alpha]_D^{20} = +27,4^\circ$ in Chloroform) und von Scilliglaucosidin-19-ol (VI)²⁾ lässt sich nicht mit Sicherheit auf eine Δ^4 -Verbindung schliessen³⁾.

Geht die Kerndoppelbindung im Scilliglaucosidin vom Kohlenstoffatom 5 aus, also entweder nach C 6 wie beim Cholesterin oder nach C 4 wie beim Scillarenin, so sollte die Oxydation der Hydroxylgruppe an C 3 ein α, β -ungesättigtes Keton liefern, das im UV.-Spektrum ein charakteristisches Maximum bei $242 \text{ m}\mu$ besitzt. Um unerwünschte Nebenreaktionen der Aldehydgruppe zu vermeiden,

¹⁾ Für die Beständigkeit einer isolierten Kerndoppelbindung gegenüber milder Einwirkung von Chromsäure-Eisessig sprechen auch andere Beobachtungen aus der Literatur. So lässt sich z. B. das Botogenin ($\Delta^{5,6}$ -Verbindung) auch ohne Schutz der Doppelbindung oxydieren. Vgl. *R. E. Marker*, *Am. Soc.* **71**, 2656 (1949). Gleich verhält sich auch Scillarenin bei der Oxydation zum Scillarenon. Vgl. *A. Stoll, J. Renz & A. Brack*, *Helv.* **34**, 2301 (1951).

²⁾ Scilliglaucosidin-19-ol besitzt in Chloroformlösung den spezifischen Drehwert $+0,8^\circ$, in Methanollösung aber $-13,5^\circ$. Etwas ausgeprägter ist der Unterschied beim Scillarenin (XI) (Δ^4 -Verb.), das in Chloroformlösung den Wert $+17^\circ$ und in Methanollösung den Wert $-16,5^\circ$ aufweist. *A. Stoll, J. Renz & A. Brack*, *Helv.* **34**, 2301 (1951); **35**, 1934 (1952).

³⁾ Steroide, die zwischen C 5 und C 6 eine Doppelbindung aufweisen, zeigen allgemein ein negatives Drehvermögen. Es gibt jedoch auch eine kleine Anzahl von Δ^5 -Steroiden, die positiv drehen, z. B. das Δ^5 -Pregnen-3 β -ol-20-on ($[\alpha]_D^{20} = +28^\circ$ in Alkohol). *A. Butenandt & G. Fleischer*, *B.* **70**, 96 (1937). Vgl. auch *R. K. Callow & F. G. Young*, *Proc. Roy. Soc. A.* **157**, 194 (1936), und *L. F. Fieser & M. Fieser*, *Natural Products related to Phenanthrene*, 3rd Ed., p. 206 (1949).

haben wir die *Oppenauer*-Oxydation vorerst mit dem Semicarbazon des Scilliglaucosidins durchgeführt¹⁾. Das bei dieser Reaktion erhaltene Scilliglaucosidin-3-on-19-semicarbazon (V) zersetzt sich oberhalb 230–240° und besitzt in Methanollösung den Drehwert $[\alpha]_D^{19} = +112^{\circ}$. Diese Verbindung zeigt bei der *Liebermann*-Reaktion ein merkwürdiges Verhalten: anfänglich tritt überhaupt keine Färbung ein, erst ganz allmählich färbt sich die Lösung grün²⁾. Das Keton besitzt im UV.-Spektrum (Fig. 5, Kurve a) neben dem Maximum bei 300 m μ , das für den Lactonring charakteristisch ist, ein zweites Maximum bei 232,5 m μ ($\log \epsilon = 4,37$). Die Abweichung des zweiten Maximums von demjenigen der α, β -ungesättigten Ketogruppierung, das bei 242 m μ ($\log \epsilon = 4,2$) auftreten sollte, entsteht offenbar durch die Überlagerung der Absorption der ungesättigten Ketogruppierung mit der starken Endabsorption der Semicarbazongruppe (Fig. 5, Kurve b), denn aus der Differenz der Extinktionen der Kurven a und b resultiert die Kurve c, die ein Maximum bei 242 m μ aufweist.

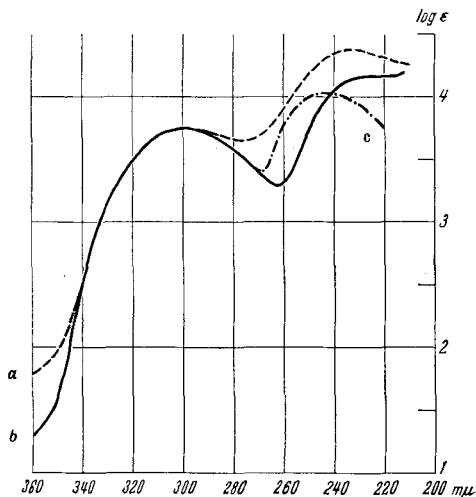


Fig. 5.

UV.-Spektrien (gemessen in alkoholischer Lösung) von:

- a: Scilliglaucosidin-3-on-19-semicarbazon (V);
- b: Scilliglaucosidin-19-semicarbazon (IV);
- c: Differenzkurve a—b [$\log (\epsilon_{\text{Keton}} - \epsilon_{\text{Alkohol}})$].

¹⁾ Die Aldehydgruppe kann auch als Wasserstoffacceptor wirken. Über die Verwendung von Steroid-semicarbazonen bei der *Oppenauer*-Oxydation vgl. auch *Cl. H. Gleason & G. W. Holden, Am. Soc.* **72**, 1751 (1950).

²⁾ Es sei hier noch ergänzend erwähnt, dass auch Scillarenon bei der *Liebermann*-Reaktion das gleiche Verhalten zeigt [*Helv.* **35**, 1934 (1952)]. Nach 1—2 Min. beobachtet man nur eine leichte Grünfärbung, erst nach mehreren Stunden ist die normale Farbintensität erreicht.

Wenn die bisher diskutierten Spektren auch mit grosser Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen eines α, β -ungesättigten Ketons hinweisen, so war es doch wünschenswert, eine Verbindung zu finden, bei der das Absorptionsmaximum bei $242 \text{ m}\mu$ als solches in Erscheinung tritt. Wir versuchten deshalb, das Scilliglaucosidin-19-ol (VI) ohne vorherigen Schutz der primären Hydroxylgruppe partiell zu oxydieren. Mit Aluminium-isopropylat und Cyclohexanon in Toluollösung gelang es, mit ca. 25-proz. Ausbeute das Scilliglaucosidin-3-on-19-ol (VII) darzustellen¹). Diese neue Verbindung, welche die Formel $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_5$ besitzt und demnach mit Scilliglaucosidin isomer ist, schmilzt bei $272\text{--}275^\circ$ und besitzt in Methanollösung einen Drehwert von $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +40^\circ$. Im UV.-Spektrum (Fig. 6, Kurve a) ist neben dem Maximum des Lactonringes bei $300 \text{ m}\mu$ das Maximum der α, β -ungesättigten Ketogruppierung bei $242 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,16$) deutlich zu erkennen.

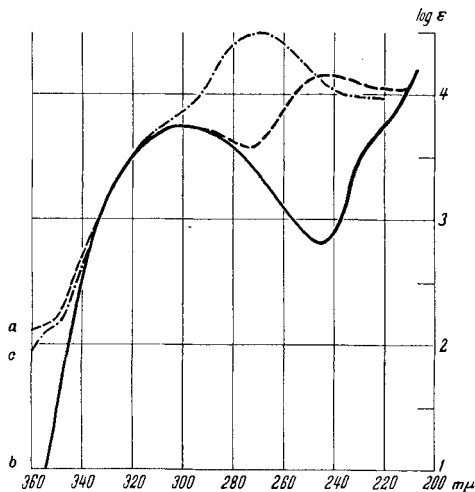


Fig. 6.

UV.-Spektren (gemessen in alkoholischer Lösung) von:

- a: Scilliglaucosidin-3-on-19-ol (VII).
- b: Scilliglaucosidin-19-ol (VI).
- c: Scilliglaucosidin-3-on-semicarbazon-19-ol (VIII).

Die Verbindung unterscheidet sich demnach klar vom Ausgangsprodukt, dem Scilliglaucosidin-19-ol (Kurve b).

¹) Erwartungsgemäss wird die durch die Doppelbindung aktivierte 3-OH-Gruppe rascher dehydriert als die primäre OH-Gruppe am C 19. Die *Oppenauer*-Reaktion an einem ähnlich gebauten Körper, dem $3\beta, 5, 19$ -Trioxy-ätiocolansäure-äthylester, scheiterte wegen Komplexbildung der beiden *cis*-ständigen OH-Gruppen (an C 3 und C 5) mit dem Al-Alkoholat. Vgl. *M. Ehrenstein, A. R. Johnson, P. C. Olmsted, V. I. Vivian & M. A. Wagner*, *J. Org. Chem.* **15**, 264 (1950).

Das aus Scilliglaucosidin-3-on-19-ol gewonnene Semicarbazon (VIII) weist ein Maximum bei $269\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,50$) auf (Fig. 6, Kurve c). Das Spektrum dieser Verbindung unterscheidet sich also deutlich vom Spektrum des isomeren Scilliglaucosidin-19-semicarbazons (IV) (Fig. 5, Kurve b). Im Scilliglaucosidin-3-on-semicarbazon-19-ol (VIII) wird die Absorption des Lactonsechsrings durch die kräftige Extinktion des Chromophors $\text{>C}=\text{CH}-\overset{\text{I}}{\text{C}}=\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ teilweise überschattet. Maxima von so starker Intensität bei $267-275\text{ m}\mu$ sind für Semicarbazone von α, β -ungesättigten Steroidketonen charakteristisch¹⁾.

Die Ergebnisse dieser Dehydrierungsreaktionen berechtigen zu der Annahme, dass sich die isolierte Kerndoppelbindung des Scilliglaucosidins in α - oder β -Stellung zur sekundären Hydroxylgruppe an C 3 befindet.

Vergleicht man nach Barton²⁾ die molekularen Rotationsdifferenzen ($\Delta[M]_D$) zwischen Scilliglaucosidin-3-on-19-semicarbazon (V), bzw. Scilliglaucosidin-3-on-19-ol (VII) mit den entsprechenden 3-Oxy-Verbindungen IV und VI, so sprechen die errechneten Werte für die Δ^4 -Stellung der Kerndoppelbindung. In der folgenden Tabelle 1 haben wir diese Werte denjenigen von mehreren Vergleichssubstanzen gegenübergestellt.

Tabelle 1.

Molekulare Drehungsdifferenzen beim Übergang der Alkohole in die Ketone.

| Verbindung | $[M]_D$ | $\Delta[M]_D$ |
|--|-----------|---------------|
| Scilliglaucosidin-19-semicarbazon (IV) | +260° (M) | } +248° |
| Scilliglaucosidin-3-on-19-semicarbazon (V) | +508° (M) | |
| Scilliglaucosidin-19-ol (VI) | -52° (M) | } +211° |
| Scilliglaucosidin-3-on-19-ol (VII) | +159° (M) | |
| Scillarenin ³⁾ (XI) | +65° (C) | } +187° |
| Scillarenon ³⁾ | +252° (C) | |
| Δ^4 -Cholesten-3 β -ol | +170° (B) | } +172° |
| Δ^4 -Cholesten-3-on | +342° (C) | |
| Δ^4 -Cholesten-3 α -ol | +467° (B) | } -125° |
| Δ^4 -Cholesten-3-on | +342° (C) | |
| Cholesterin (Δ^5 -Cholesten-3 β -ol) | -151° (C) | } +493° |
| Δ^4 -Cholesten-3-on | +342° (C) | |
| Epicholesterin (Δ^5 -Cholesten-3 α -ol) | -145° (C) | } +487° |
| Δ^4 -Cholesten-3-on | +342° (C) | |

M = Methanol; C = Chloroform; B = Benzol.

Wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, stimmen die Differenzwerte für die Derivate des Scilliglaucosidins am besten mit denjenigen

¹⁾ L. K. Evans & A. E. Gillam, Soc. **1941**, 815; **1943**, 565.

²⁾ D. H. R. Barton, Soc. **1945**, 813.

³⁾ A. Stoll, J. Renz & A. Brack, Helv. **34**, 2301 (1951); **35**, 1934 (1952).

überein, die bei den entsprechenden Übergängen vom Scillarenin zum Scillarenon und vom Δ^4 -Cholesten- 3β -ol zum Δ^4 -Cholesten- 3α -ol gefunden wurden, während der Differenzwert beim Übergang vom Δ^4 -Cholesten- 3α -ol zum Δ^4 -Cholesten- 3β -ol ein entgegengesetztes Vorzeichen aufweist, was ebenfalls für die normale β -Konfiguration (vgl. auch Abschnitt C) der 3-Hydroxylgruppe im Scilliglaucosidin spricht.

Wenn wir also aus dem Verlauf der aufgezählten Reaktionen und den Eigenschaften der dabei erhaltenen Verbindungen sowie auf Grund der Ausführungen des folgenden Abschnittes auf eine Δ^4 -Stellung der Doppelbindung im Scilliglaucosidin schließen dürfen, so bleibt jetzt noch zu erklären, warum sich dieses Genin in bezug auf die Wasserabspaltung (Eliminierung der OH-Gruppe an C 3) und auf die *Rosenheim*-Reaktion¹⁾ vom Scillarenin abweichend verhält.

E. Anhydroderivate des Scilliglaucosidins.

Bei der Hydrolyse von Scilliglaucosid mit 1-proz. Schwefelsäure auf dem Dampfbad bildet sich neben intaktem Genin, wie bereits erwähnt (s. Abschnitt A und D) eine Monoanhydroverbindung (IX)²⁾, die nach der *Zerewitinoff*-Bestimmung noch ein aktives Wasserstoffatom enthält, aber keine Acetylverbindung mehr liefert. Aus dem Spektrum dieser Verbindung (Fig. 7) geht hervor, dass die Hydroxyl-

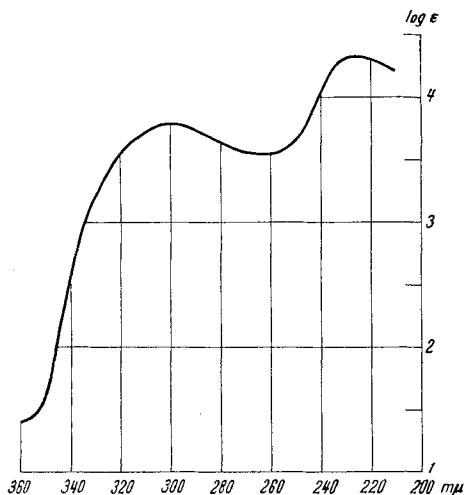


Fig. 7.

UV.-Spektrum von $\Delta^{3:5}$ -3-Anhydro-scilliglaucosidin (IX) in Alkohol.

¹⁾ Vgl. die nachfolgende 36. Mitteilung, *Helv.* **36**, 1565 (1953).

²⁾ A. Stoll, W. Kreis & A. von Wartburg, *Helv.* **35**, 2495 (1952). Neben dem primären Aglykon Scilliglaucosidin und Mono-anhydroscilliglaucosidin entsteht bei dieser Verseifungsmethode auch noch eine kleine Menge einer Dianhydro-Verbindung. Die beiden Anhydroderivate sind durch Kristallisation kaum voneinander zu trennen; die Reindarstellung der Mono-anhydroverbindung gelingt erst durch Chromatographie. Vgl. auch Anm. 3 auf Seite 1535.

gruppe am C 3 unter Wasserabspaltung und Ausbildung eines Dien-systems eliminiert worden ist. Dafür spricht das Maximum bei 227 m μ ($\log \epsilon = 4,33$), das für $\Delta^{3:5}$ -Steroide¹⁾ charakteristisch ist.

Durch den Austritt von Wasser und das Hinzukommen einer zweiten Doppelbindung ist unter Bildung des Anhydro-scilliglaucosidins, genau wie beim Übergang von Scillarenin \rightarrow Scillaridin A oder von Δ^4 -Cholesten-3 β -ol \rightarrow $\Delta^{3:5}$ -Cholestadien, das $\Delta^{3:5}$ -Diensystem entstanden.

Wird das Scilliglaucosid einer energischen Hydrolyse unterworfen, z. B. durch Kochen einer alkoholischen Lösung des Glucosids mit konz. Salzsäure, so gelingt es, aus dem Gemisch von Reaktionsprodukten das $\Delta^{3:5:14}$ -3,14-Dianhydro-scilliglaucosidin (X), C₂₄H₂₆O₃ zu isolieren. Die Verbindung schmilzt bei 199–205^o und besitzt den hohen negativen Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -295^0$ (in Chloroform). Ausser der sekundären Hydroxylgruppe an C 3 ist auch das tertiäre Hydroxyl an C 14 abgespalten worden, was damit übereinstimmt, dass kein aktiver Wasserstoff mehr nachgewiesen werden kann. Die Aldehydgruppe ist intakt, da die Dianhydro-Verbindung ein Reduktionsprodukt, das $\Delta^{3:5:14}$ -3,14-Dianhydro-scilliglaucosidin-19-ol und ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon gibt. Im UV.-Spektrum (Fig. 8) unterscheidet sich die Dianhydroverbindung nicht vom Mono-anhydroderivat:

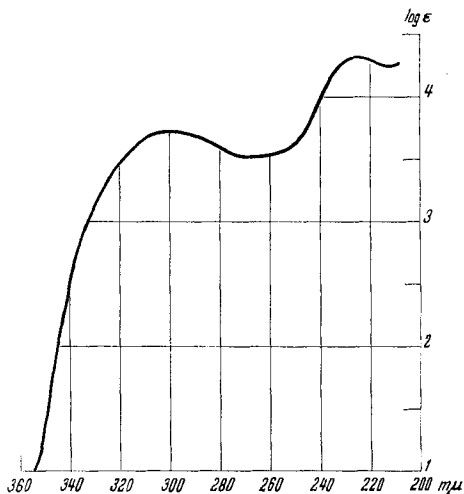


Fig. 8.

UV.-Spektrum von $\Delta^{3:5:14}$ -3,14-Dianhydro-scilliglaucosidin in Alkohol.

Neben der Absorption des Lactonrings ($\lambda_{\max} = 300$ m μ , $\log \epsilon = 3,73$) ist wie beim Mono-anhydro-derivat das Maximum einer Diengruppe ($\lambda_{\max} = 226$ m μ , $\log \epsilon = 4,33$) erkennbar.

¹⁾ Scillaridin A zeigt ein Maximum bei 230 m μ ($\log \epsilon = 4,23$). A. Stoll, Die Pharmazie 5, 328 (1950); A. Stoll, J. Renz & A. Brack, Helv. 34, 2301 (1951).

In der Tabelle 2 ist der molekulare Drehungsunterschied zwischen Scilliglaucosidin und seinem Monoanhydro-Derivat den Drehungsunterschieden bei den entsprechenden Übergängen von Δ^4 - und Δ^5 -Cholestenolen gegenübergestellt. Auch dieser Vergleich steht im Einklang mit der Annahme, dass die Doppelbindung im Scilliglaucosidin wie im Scillarenin zwischen C 4 und C 5 lokalisiert ist¹⁾.

Tabelle 2.

Molekulare Drehungsdifferenzen beim Übergang von Δ^4 - und Δ^5 -ungesättigten 3-Oxyverbindungen in Anhydroderivate.

| Verbindung | $[M]_D$ | $\Delta[M]_D$ |
|---|--------------------------------------|----------------------|
| Scilliglaucosidin (I) | + 311 ⁰ (C) ²⁾ | } - 882 ⁰ |
| $\Delta^{3:5}$ -3-Anhydro-scilliglaucosidin (IX) | - 571 ⁰ (C) | |
| Δ^4 -Cholesten-3 β -ol | + 170 ⁰ (B) | } - 612 ⁰ |
| $\Delta^{3:5}$ -Cholestadien | - 442 ⁰ (C) | |
| Δ^4 -Cholesten-3 α -ol | + 467 ⁰ (B) | } - 909 ⁰ |
| $\Delta^{3:5}$ -Cholestadien | - 442 ⁰ (C) | |
| Δ^5 -Cholesten-3 β -ol (Cholesterin) | - 151 ⁰ (C) | } - 291 ⁰ |
| $\Delta^{3:5}$ -Cholestadien | - 442 ⁰ (C) | |

C = Chloroform; B = Benzol.

Es besteht allerdings ein bemerkenswerter Unterschied zwischen Scillarenin (XI) und Scilliglaucosidin (I). Das Scillarenin verliert die Hydroxylgruppe an C 3 bereits unter so milden Bedingungen und geht dabei quantitativ in Scillaridin A über, dass es z. B. überhaupt nicht möglich war, aus den Glykosiden durch saure Hydrolyse das primäre Aglykon zu fassen³⁾. Das Scilliglaucosidin hingegen verliert diese Hydroxylgruppe schwerer; bei der milden sauren Hydrolyse von Scilliglaucosid entsteht neben reichlichen Mengen von Nebenprodukten ausser der Anhydroverbindung stets auch das primäre Aglykon.

Liegt die Doppelbindung im Scilliglaucosidin zwischen den C-Atomen 4 und 5, und hat die Hydroxylgruppe an C 3 β -Konfiguration, wie es nach den bisherigen Ausführungen anzunehmen ist, dann unterscheidet sich dieses Aglykon von Scillarenin lediglich durch die Aldehydgruppe anstelle der Methylgruppe an C 10. Wenn demnach

¹⁾ Immerhin ist der Vergleich bei diesen Übergängen von Δ^4 -Verbindungen in $\Delta^{3:5}$ -Anhydroverbindungen, bei denen also eine Verschiebung einer Doppelbindung stattfindet, mit Vorbehalt aufzunehmen. So beträgt z. B. die molekulare Drehungsdifferenz beim Übergang von Scillarenin in die Anhydroverbindung, das Scillaridin A, - 278⁰, woraus sich für Scillarenin eine Δ^5 -Verbindung ableiten würde. Für Scillarenin konnte jedoch bewiesen werden, dass eine Δ^4 -Verbindung vorliegt. Vgl. A. Stoll, J. Renz & A. Brack, Helv. **35**, 1934 (1952). Aus den Werten der Tabelle 2 können auch über die räumliche Lage der Hydroxylgruppe an C 3 keine Schlüsse gezogen werden. Vgl. auch S. 1537 und dort Anm. 3.

²⁾ Gelöst in Chloroform und 2% Methanol.

³⁾ A. Stoll, J. Renz & A. Brack, Helv. **34**, 2301 (1951); **35**, 1934 (1952).

Unterschiede bestehen in bezug auf die Abspaltbarkeit der Hydroxylgruppe an C 3, so scheint von der Aldehydgruppe an C 10 ein stabilisierender, von der Methylgruppe ein auflockernder Einfluss auf die Allylkohol-Gruppierung im Ring A auszugehen.

Es ist wahrscheinlich, dass sich verschiedene Wirkungen überlagern, da für die Loslösung der Hydroxylgruppe an C 3 sowohl sterische Faktoren als auch induktive Effekte und Protonbrücken-Mechanismen eine Rolle spielen können¹⁾. Es war uns aus Materialmangel nicht möglich, vergleichbare quantitative Messungen zur Ermittlung von Unterschieden auszuführen, die bei der Abspaltung der Hydroxylgruppe an C 3 auftreten, wenn an C 10 verschiedene Substituenten gebunden sind, z. B. eine Methylgruppe im Scillarenin, eine primäre Alkoholgruppe im Scilliglaucosidin-19-ol, eine Aldehydgruppe im Scilliglaucosidin und eine Carboxylgruppe in der Scilliglaucosidin-19-säure.

Weitere Belege, die für die in der Formel I wiedergegebene Konstitution von Scilliglaucosidin sprechen, wurden durch Versuche erhalten, die in den beiden folgenden Mitteilungen (35. und 36.) dieser Reihe beschrieben werden. Um den Einfluss eines sauerstoffhaltigen Substituenten an C 10 auf die OH-Gruppe und die Doppelbindung im Ring A an einer Modellsubstanz überprüfen zu können, haben wir, ausgehend vom Strophanthidin, ein 3β -Oxy- Δ^4 -Steroid hergestellt, das an C 10 eine Carboxylgruppe trägt²⁾. Diese Verbindung, der Δ^4 -5-Anhydro-strophanthidin-19-säure-methylester, verhält sich sowohl hinsichtlich der Eliminierung der Hydroxylgruppe an C 3 als auch bei der *Rosenheim*'schen Farbreaktion³⁾ sehr ähnlich wie das Scilliglaucosidin. Diese Übereinstimmung spricht daher auch für die Annahme, dass im Scilliglaucosidin die isolierte Kerndoppelbindung zwischen den C-Atomen 4 und 5 im Ring A lokalisiert ist.

F. Allgemeine Betrachtungen und biologische Wirksamkeit.

Die in dieser Arbeit beschriebenen Versuche über die Lage der Hydroxylgruppen, der Aldehydgruppe und der Kerndoppelbindung sowie die Besonderheiten, die bei der Eliminierung der Hydroxylgruppe an C 3 und auch bei der *Rosenheim*-Reaktion auftreten, stehen

¹⁾ Der induktive Effekt, der von der Methylgruppe ausgeht, die auf ihr Nachbaratom negativierend wirkt (vgl. *B. Eistert*, *Chemismus und Konstitution I*, S. 127 (1948)), dürfte sich an C 3 in einer Verstärkung der bereits vorhandenen Polarität äussern, so dass bei Gegenwart von Protonen (Säure) das Hydroxyl leicht als Anion abionisierbar wird. Bei der Aldehydgruppe dürften neben einem induktiven Effekt besonders auch Protonbrücken eine Rolle spielen, die z. B. mit der OH-Gruppe an C 3 möglich sind, wenn diese β -Konfiguration besitzt. Dadurch würde die Reaktionsfähigkeit der OH-Gruppe vermindert; zur Lösung der innermolekularen Protonbrücke wird Energie und Zeit benötigt.

²⁾ 35. Mitteilung, *Helv.* **36**, 1557 (1953).

³⁾ 36. Mitteilung, *Helv.* **36**, 1565 (1953).

im Einklang mit der Formel I für das Scilliglaucosidin. Dieses Scilla-Aglykon hat demnach, wie das Scillarenin (XI), eine Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 4 und 5. Die sich vom Scilliglaucosidin und Scillarenin ableitenden Glykoside der weissen Meerzwiebel nehmen in dieser Beziehung eine Sonderstellung ein, da andere 3-Oxy- Δ^4 -Steroide aus natürlichen Ausgangsmaterialien bisher nicht isoliert werden konnten¹).

Das Scilliglaucosidin zeigt wie die anderen Aglykone, die den doppelt ungesättigten, sechsgliedrigen Lactonring besitzen, eine hohe Wirksamkeit auf das Herz. In Tabelle 3 haben wir die *Hatcher*-Werte für einige Glykoside und die dazu gehörigen Genine zusammengestellt.

Tabelle 3.
Toxizitätswerte einiger Glykoside und Aglykone.

| | Formel | MG | Toxizität nach <i>Hatcher</i> | |
|-----------------------------|---|-------|-------------------------------|---------------------------------|
| | | | mg/kg | 10 ⁻³ Millimol/kg |
| Scilliglaucosid | C ₃₀ H ₄₀ O ₁₀ | 560,6 | 0,069 ²⁾ | 0,123 |
| Scilliglaucosidin | C ₂₄ H ₃₀ O ₅ | 398,5 | 0,064 ²⁾ | 0,161 |
| Proscillaridin A | C ₃₀ H ₄₂ O ₈ | 531,6 | 0,157 ³⁾ | 0,295 |
| Scillarenin | C ₂₄ H ₃₂ O ₄ | 384,5 | 0,125 ³⁾ | 0,326 |
| Scillirosid | C ₃₂ H ₄₄ O ₁₂ | 620,7 | 0,120 ⁴⁾ | 0,194 |
| Scillirosidin | C ₂₆ H ₃₄ O ₇ | 458,5 | 0,057 ⁴⁾ | 0,124 |
| Desglucohellebrin | C ₃₀ H ₄₂ O ₁₀ | 562,6 | 0,087 ⁵⁾ | 0,155 |
| Hellebrigenin | C ₂₄ H ₃₂ O ₆ | 416,5 | 0,077 ⁵⁾ | 0,185 |

Aus den Werten für die letale Infusionsdosis erkennt man, dass die Aglykone durchwegs etwas wirksamer sind als die zugehörigen Monoglykoside⁶⁾. Wird indessen das Molekulargewicht der Verbindung berücksichtigt, d. h. werden die Werte in Millimol/kg verglichen, so sind diejenigen der Monoglykoside, mit Ausnahme des Scillirosids, ein wenig niedriger. Der Unterschied bei den Verbindungen mit dem

¹⁾ Da das Allocholesterin als Zwischenprodukt beim Übergang von Cholesterin in Koprosterin auftreten könnte, wurde die Frage, ob dieses Δ^4 -Steroid ein natürlicher Begleiter des Cholesterins sei, schon mehrfach untersucht. Alle Autoren sind sich jedoch darüber einig, dass wenn diese sehr labile Verbindung überhaupt in tierischen Geweben vorkommen sollte, sie höchstens in Spuren vorhanden sein könnte. Vgl. *J. G. Reinhold*, *J. Biol. Chem.* **105**, p. LXXI (1934); *R. Schoenheimer, H. Dam & K. von Gottberg*, *J. Biol. Chem.* **110**, 659 (1935); *E. A. Evans*, *J. Biol. Chem.* **115**, 449 (1936); *W. Stoll*, *Z. physiol. Chem.* **246**, 10 (1937); *H. McKennis & G. W. Gaffney*, *J. Biol. Chem.* **175**, 217 (1948).

²⁾ Die Werte, die an der Katze bestimmt wurden und sich auf 1 kg Tier bei intravenöser Infusion beziehen, verdanken wir Herrn Prof. *E. Rothlin*, Basel.

³⁾ *A. Stoll, J. Renz & A. Brack*, *Helv.* **34**, 2301 (1951).

⁴⁾ *A. Stoll & J. Renz*, *Helv.* **33**, 286 (1950).

⁵⁾ *J. Schmutz*, *Helv.* **32**, 1442 (1949).

⁶⁾ Vom Scilliglaucosidin und Scillirosidin sind nur Monoglykosidstufen bekannt; vom Scillarenin und Hellebrigenin auch Di- und Triglykoside.

Lactonsechsring ist allerdings viel weniger ausgeprägt als bei denjenigen mit dem Lactonfünfring. Bei den Digitalis- und Strophanthusglykosiden sind die Genine gegenüber den Glykosiden in der Regel durch einen starken Wirkungsabfall gekennzeichnet. Unter den herz wirksamen Naturstoffen unterscheiden sich also auch in dieser Hinsicht diejenigen mit dem doppelt ungesättigten Lactonsechsring (Scilla-Bufo-Typ) generell von den Verbindungen mit dem einfach ungesättigten Lactonfünfring (Digitalis-Strophanthus-Typ).

Experimenteller Teil¹⁾.

Übersicht

- I. Scilliglaucosidin (I).
- II. Reaktion des Lactonringes.
 1. Iso-scilliglaucosidinsäure-methylester (II).
- III. Reaktionen und Derivate der Carbonylgruppe.
 1. Oxim aus Scilliglaucosid-tetraacetat.
 2. Scilliglaucosidin-19-oxim.
 3. Scilliglaucosidin-19-semicarbazon (IV).
 4. Tetraacetyl-scilliglaucosid-19-säure-methylester.
 5. 3-Acetyl-scilliglaucosidin-19-säure und ihr Methylester III.
 6. Scilliglaucosidin-19-ol (VI) und das 3,19-Diacetyl-scilliglaucosidin-19-ol (VIa).
- IV. Reaktionen der Hydroxylgruppe an C3 und Versuche zur Ortsbestimmung der Kerndoppelbindung.
 1. Oxydation der 3-OH-Gruppe von Scilliglaucosidin-19-semicarbazon nach *Oppenauer* (IV \rightarrow V). Scilliglaucosidin-3-on-19-semicarbazon.
 2. Scilliglaucosidin-3-on-oxim-19-semicarbazon.
 3. Scilliglaucosidin-3-on-19-ol (VII).
 4. Scilliglaucosidin-3-on-semicarbazon-19-ol (VIII).
- V. Anhydroverbindungen aus Scilliglaucosidin.
 1. Δ^3 :⁵-3-Anhydro-scilliglaucosidin (IX).
 2. Δ^3 :⁵:¹⁴-3,14-Dianhydro-scilliglaucosidin (X).
 3. Δ^3 :⁵:⁴-3,14-Dianhydro-scilliglaucosidin-19-ol.

I. Scilliglaucosidin.

Das Scilliglaucosidin (I), das primäre Aglykon des Scilliglaucosids, ist bereits in der 33. Mitteilung²⁾ beschrieben worden. Wir ergänzen hier einleitend die dort mitgeteilten Daten durch einige neue Bestimmungen und stellen die Eigenschaften dieses Aglykons, die zum Teil in den Tabellen des theoretischen Teiles verwendet werden, nochmals kurz zusammen.

Das Scilliglaucosidin kristallisiert aus Aceton-Äther in charakteristischen farblosen Polyedern (Fig. 1) vom Smp. 245—248° unter Aufschäumen und Braunfärbung.

Optische Drehung. In *Methanol*: $[\alpha]_D^{20} = +49,5^\circ \pm 2^\circ$.

In *Chloroform*: Da das Aglykon in reinem Chloroform nur sehr schwer löslich ist, wurde Chloroform, das mit 2% Methanol vermischt war, verwendet. 13,710 mg Substanz in Chloroform-Methanol (98:2) zu 2,00 cm³ gelöst; 2 dm-Rohr: $\alpha_D^{20} = +1,07^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = +78,0^\circ \pm 2^\circ$$

¹⁾ Alle Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt. Zur Bestimmung der optischen Drehung wurden die Präparate vorher 1 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

²⁾ *A. Stoll, W. Kreis & A. von Wartburg, Helv. 35, 2513 (1952).*

Liebermann-Reaktion: Übergang von einem flüchtigen Rosaviolett nach einem beständigen Blaugrün.

Rosenheim-Reaktion: Unter Bedingungen¹⁾, unter denen Scillaren A und Scillarin A sofort eine intensive Blaufärbung geben, wird beim Scilliglucosidin keine Reaktion beobachtet²⁾.

Acetylderivat. Scilliglucosidin liefert eine Monoacetylverbindung, die, aus Methanol kristallisiert, bei 224–227° schmilzt und in Chloroformlösung einen Drehwert von $[\alpha]_D^{21} = +40,7^\circ \pm 2^\circ$ besitzt.

II. Reaktionen des Lactonringes.

1. Iso-scilliglucosidinsäure-methylester (II). 500 mg feingepulvertes Scilliglucosidin wurden in der Lösung von 1,25 g Ätzkali in 50 cm³ abs. Methanol aufgenommen. Nachdem die sich rasch gelblich färbende Lösung während 4–5 Std. bei Zimmertemperatur gestanden war, wurde sie in 150 cm³ Eiswasser eingegossen und mit verdünnter Schwefelsäure bis zur kongosäuren Reaktion angesäuert. Die dabei entstandene milchige Trübung ging nach kurzem Stehen in eine weisse flockige Fällung über, die abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und dann in 100 cm³ 2-n. H₂SO₄ suspendiert wurde. Man liess über Nacht im Eiskasten stehen, filtrierte dann das Ungelöste ab, wusch es mit Wasser bis zur neutralen Reaktion nach und trocknete es. Die rohe, schwach bräunlich gefärbte Isoverbindung (500 mg) kristallisierte beim Anfeuchten mit Methanol und liess sich durch Umkristallisation aus Aceton-Äther in farblosen Kristallen erhalten. Für die Analyse wurde das Präparat noch durch Chromatographie an Aluminiumoxyd gereinigt. Die mit Benzol-Chloroform (4:1 und 1:1) eluierten Fraktionen lieferten bei der Kristallisation aus Aceton-Äther den reinen Iso-scilliglucosidinsäure-methylester, der bei 192–194° schmolz (Sintern ab 185°). Zur Analyse wurde die Substanz 4 Std. im Hochvakuum getrocknet.

| | | | |
|--|--------------|--------|------------------------|
| C ₂₅ H ₃₂ O ₅ | Ber. C 72,79 | H 7,82 | OCH ₃ 7,52% |
| (412,51) | Gef. „ 72,87 | „ 7,89 | „ 7,36% |

Optische Drehung. 12,988 mg Substanz in Chloroform zu 2,00 cm³ gelöst; 2 dm-Rohr; $\alpha_D^{20} = -0,22^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = -17^\circ \cdot 2^\circ$$

Die Isoverbindung gibt keine *Liebermann*-Reaktion; erst nach längerem Stehen lässt sich eine schwache Rotfärbung der Lösung beobachten.

III. Reaktionen und Derivate der Carbonylgruppe.

1. Oxim aus Scilliglucosid-tetraacetat. In Anschluss an die Charakterisierung des Scilliglucosids in der vorhergehenden Arbeit³⁾ beschreiben wir hier noch dieses weitere Derivat des Glykosids, da es sich durch besonders gute Kristallisationsfähigkeit auszeichnet.

Zur Lösung von 180 mg Scilliglucosid-tetraacetat in 4 cm³ Methanol wurden 40 mg wasserfreies Kaliumacetat und 58 mg Hydroxylamin-hydrochlorid, das in wenigen Tropfen Wasser gelöst war, hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde nach 2-stündigem Erwärmen am Rückfluss im Vakuum eingengt. Den zu einem farblosen Kristallbrei erstarrten Rückstand versetzte man mit 2 cm³ Wasser und 5 cm³ Chloroform, trennte die Chloroformphase ab und schüttelte die wässrige Lösung noch zweimal mit je 5 cm³ Chloroform aus. Nachdem die vereinigten Chloroformauszüge mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet worden waren, dampfte man das Lösungsmittel ab und erhielt das Oxim in weissen Kristallen (160 mg). Nach 3maligem Umkristallisieren aus Methanol lag eine analysenreine Substanz vor mit einem Doppel-Smp. bei 207–208° und 250–252° (Zers.). Die Kristalle halten 1 Mol Methanol zurück, das erst beim Trocknen im Hochvakuum bei

¹⁾ A. Stoll & A. Hofmann, Helv. 18, 401 (1935).

²⁾ Siehe auch die 36. Mitteilung, Helv. 36, 1565 (1953).

³⁾ A. Stoll, W. Kreis & A. von Wartburg, Helv. 35, 2513 (1952).

120° abgegeben wird. Zur Analyse wurde deshalb die fein gepulverte Substanz 5 Std. im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

| | | | |
|-----------------------|---------------|---------|----------|
| $C_{38}H_{49}O_{14}N$ | Ber. C 61,36 | H 6,64 | N 1,88% |
| (743,78) | Gef. ,, 61,49 | ,, 6,43 | ,, 2,10% |

Optische Drehung. 14,2 mg Substanz in Chloroform zu 2,00 cm³ gelöst; 2 dm-Rohr; $\alpha_D^{20} = +1,17^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = +82,4^\circ \pm 2^\circ$$

2. Scilliglaucosidin-19-oxim. Die Lösung von 150 mg Scilliglaucosidin in 5 cm³ Methanol wurde mit 150 mg kristallisiertem Natriumacetat und 75 mg Hydroxylaminhydrochlorid, das in wenigen Tropfen Wasser aufgenommen war, vermischt und dann 2 Std. am Rückfluss gekocht. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum zurückbleibende Rückstand wurde mit 8 cm³ Wasser verrieben, worauf man die ungelösten Anteile abfiltrierte und aus Methanol-Wasser umkristallisierte. Das Oxim wurde zur weiteren Reinigung noch aus Aceton-Äther und dann wieder aus Methanol-Wasser kristallisiert, wobei es sich in weissen Nadeln vom Smp. 249—252° (Braunfärbung, Zersetzung) unterschied. Zur Analyse wurde das Oxim 4 Std. im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

| | | | |
|--------------------|---------------|---------|----------|
| $C_{24}H_{31}O_5N$ | Ber. C 69,71 | H 7,56 | N 3,39% |
| (413,5) | Gef. ,, 69,71 | ,, 7,46 | ,, 3,66% |

3. Scilliglaucosidin-19-semicarbazon (IV). 400 mg Scilliglaucosidin wurden mit 20 cm³ methanolischer Semicarbazidlösung, die aus 200 mg salzsaurem Semicarbazid und 320 mg krist. Natriumacetat bereitet war, übergossen und durch Erwärmen in Lösung gebracht. Nach 2stündigem gelindem Sieden dampfte man das Lösungsmittel im Vakuum ab und befeuchtete den zurückbleibenden Schaum mit wenigen Tropfen Methanol, worauf sofort Kristallisation eintrat. Nach Vervollständigung der Kristallisation durch tropfenweise Zugabe von Wasser wurde das Semicarbazon abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen und 3mal aus Methanol-Wasser umkristallisiert, wobei es sich in weissen Plättchen unterschied. Das Präparat zeigt keinen eindeutigen Smp.; es bläht sich bei ca. 210° unter Gasentwicklung auf zu einem farblosen Schaum. Bei höherer Temperatur (ca. 245°) erfolgt Gelbfärbung und dann allmähliche Zersetzung. Das gleiche Verhalten zeigte ein durch Chromatographie gereinigtes Produkt. Zur Analyse wurde die Verbindung 4 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

| | | | |
|----------------------|---------------|---------|----------|
| $C_{26}H_{33}O_5N_3$ | Ber. C 65,91 | H 7,30 | N 9,23% |
| (455,54) | Gef. ,, 65,76 | ,, 7,46 | ,, 9,37% |

Optische Drehung. 12,951 mg Substanz in Methanol zu 2,00 cm³ gelöst; 2 dm-Rohr; $\alpha_D^{20} = +0,74^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = +57,1^\circ \pm 2^\circ$$

4. Tetraacetyl-scilliglaucosid-19-säure-methylester. Auch diese Verbindung dient wie das Oxim des Scilliglaucosids (s. III. 1) insbesondere der Charakterisierung des Glukosides und zum Nachweis seiner Aldehydgruppe.

Zu einer Lösung von 500 mg Tetraacetyl-scilliglaucosid (Smp. 154—156°) in 5 cm³ reinem Eisessig wurden bei Zimmertemperatur zunächst 3 cm³ einer 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Mischung und dann nach je 1 Std. noch 3mal 0,5 cm³ des Oxydationsmittels hinzugefügt. Nach einer weiteren Stunde wurde im Vakuum bei 25° abgedampft. Den zurückbleibenden Schaum löste man in 100 cm³ Chloroform-Äther (3:1) und schüttelte diese Lösung zuerst mehrmals mit je 10 cm³ 2-n. H₂SO₄ und dann mehrmals mit je 20 cm³ eiskalter 2-n. Sodalösung aus. Die Sodaauszüge wurden sofort mit 2-n. Schwefelsäure kongo-sauer gemacht und dann mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Die mit Wasser gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete Chloroformlösung wurde zur Trockene eingedampft. Aus der nach der Sodaextraktion verbleibenden Chloroform-Äther-Lösung konnten 340 mg Neutralteile, die teilweise aus nicht verändertem Scilliglaucosid-tetraacetat bestanden, erhalten werden.

Die Säurefraktion (160 mg) wurde ohne weitere Reinigung mit Diazomethan versetzt und der Ester an Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus den mit Benzol-Chloroform (9:1 und 4:1) eluierten Fraktionen liessen sich nach Kristallisation aus Benzol-Äther 100 mg des Methylresters vom Smp. 168–172° gewinnen. Der Smp. blieb bei weiterem Umkristallisieren aus Benzol-Äther konstant. Hingegen schmolz eine aus Aceton-Äther kristallisierte Probe schon bei 142–145°. – Für die CH-Bestimmung wurde die Substanz mit V_2O_5 verbrannt.

| | | | |
|----------------------|----------------------|--------------|------------------------|
| $C_{39}H_{50}O_{15}$ | Ber. C 61,73 | H 6,64 | OCH ₃ 4,09% |
| (758,79) | Gef. ,, 61,38; 61,54 | „ 6,78; 6,93 | „ 4,27% |

Optische Drehung. 12,430 mg in Chloroform zu 2,00 cm³ gelöst; 2 dm-Rohr; $\alpha_D^{20} = +1,12^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = +90,1^\circ \pm 2^\circ$$

5. 3-Acetyl-scilliglaucosidin-19-säure. Die Lösung von 500 mg 3-Acetyl-scilliglaucosidin¹⁾ in 10 cm³ reinem Eisessig wurde mit 3 cm³ 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig versetzt und blieb bei 18° stehen. Ein anfänglich auftretender bräunlich-grüner Niederschlag ging nach wenigen Minuten wieder in Lösung. Nach ca. 10 Min. war das Chromtrioxyd verbraucht und die Lösung klar und grün. Im Laufe der nächsten 30 Min. wurden dann noch 3mal je 1 cm³ der 2-proz. CrO₃-Eisessiglösung hinzugefügt, worauf die Reaktionslösung noch 1 Std. bei Zimmertemperatur stehenblieb. Die Chromsäure war dann wieder verbraucht. Man dampfte nun das Lösungsmittel im Vakuum bei 25° ab und nahm den zurückbleibenden grünen Schaum in 150 cm³ Chloroform auf. Die Chloroformlösung wurde 3mal mit 15 cm³ 2-n. H₂SO₄ ausgeschüttelt, dann auf 0° abgekühlt, 8mal mit je 25 cm³ eisgekühlter 2-n. Sodalösung ausgezogen und dann mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde die Chloroformlösung eingedampft, wobei 390 mg Neutralprodukt als farbloser Schaum zurückblieb.

Die einzelnen Sodauszüge wurden, um die Öffnung des Lactonrings zu vermeiden, jeweils sofort mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformextrakte wusch man mit Wasser, trocknete mit Na₂SO₄ und dampfte im Vakuum ein. Der Eindampfrückstand (100 mg) kristallisierte und besass nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Äther den Smp. 222–224°. Die aus Aceton-Äther kristallisierte freie 3-Acetyl-scilliglaucosidin-19-säure schmolz bei 225–228°.

Zur weiteren Reinigung wurde die Säure in den 3-Acetyl-scilliglaucosidin-19-säure-methylester (III) übergeführt. Die auf –10° gekühlte, methanolische Lösung von 70 mg Säure wurde tropfenweise mit ätherischer Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Man liess die Lösung noch 5 Minuten bei –10° stehen, dann etwa 20 Min. bei Zimmertemperatur und dampfte darauf das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Ester schied sich in weissen Kristallbüscheln ab und wurde der Reihe nach aus Chloroform-Äther, Methanol-Äther und Aceton-Äther umkristallisiert. Dabei erschien der reine Methylrest in Prismen, die bei 230–235° schmolzen. Aus Chloroform-Benzol schied er sich in verfilzten Nadeln ab, die bei 252–255° schmolzen. Diese beiden in Kristallisation und Smp. voneinander verschiedenen Modifikationen liessen sich durch Umkristallisieren aus den entsprechenden Lösungsmittelgemischen ineinander überführen.

Aus den z. T. amorphen Rückständen der Kristallisationsmutterlaugen konnte durch Chromatographie an alkalifreiem Aluminiumoxyd und Elution mit Benzol-Chloroform (9:1 und 4:1) eine weitere Menge des reinen Esters erhalten werden.

Zur Analyse gelangte die aus Aceton-Äther kristallisierte Substanz, die fein gepulvert 6 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet worden war.

| | | | |
|-------------------|---------------|--------|------------------------|
| $C_{27}H_{34}O_7$ | Ber. C 68,91 | H 7,28 | OCH ₃ 6,60% |
| (470,54) | Gef. ,, 68,59 | „ 7,40 | „ 6,88% |

Optische Drehung. 11,314 mg Substanz in Chloroform zu 2,00 cm³ gelöst; 2 dm-Rohr; $\alpha_D^{20} = +0,31^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = +27,4^\circ \pm 2^\circ$$

¹⁾ A. Stoll, W. Kreis & A. von Wartburg, Helv. 35, 2514 (1952).

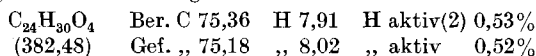
6. Scilliglaucosidin-19-ol (VI). Um für die Reduktion nach *Meerwein-Ponndorf* ein völlig trockenes Scilliglaucosidin zu erhalten, wurde die Lösung von 1 g des Aglykons in abs. Isopropylalkohol mit Toluol versetzt und im Vakuum zur Trockene verdampft. Der Eindampfrückstand wurde dann wieder in 250 cm³ abs. Isopropylalkohol aufgenommen und diese Lösung nach Zugabe von frisch destilliertem Aluminiumisopropylat unter Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Im Verlaufe von 6 Std. destillierte man langsam etwa 50 cm³ Lösungsmittel ab. In diesem Destillat konnte das bei der Reduktion gebildete Aceton als 2,4-Dinitrophenylhydrazon nachgewiesen werden. Die klare Reaktionslösung wurde nun im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 300 cm³ Chloroform gelöst, diese Lösung zuerst mit 1-n. Schwefelsäure und dann mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es blieb ca. 1 g eines weissen Schaumes zurück, der in Chloroform-Benzol (4:1) gelöst und an 30 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Die Aufteilung in die einzelnen Fraktionen und die Drehwerte derselben gehen aus der folgenden Tabelle 4 hervor:

Tabelle 4.

Chromatographie des Reduktionsproduktes aus Scilliglaucosidin.

| Fraktion | Lösungsmittel | mg | $[\alpha]_D^{20}$ in Methanol |
|----------|--------------------------|-----|-------------------------------|
| 0 | Chloroform-Benzol 4:1 | — | |
| 1 | Chloroform-Benzol 4:1 | 170 | -48,2° |
| 2 | Chloroform-Benzol 9:1 | 90 | |
| 3 | Chloroform | 30 | |
| 4 | Chloroform-Methanol 99:1 | 150 | + 8,7° |
| 5 | Chloroform-Methanol 99:1 | 100 | + 3,4° |
| 6 | Chloroform-Methanol 99:1 | 60 | -13,3° |
| 7 | Chloroform-Methanol 98:1 | 220 | -11,2° |
| 8 | Chloroform-Methanol 98:1 | 150 | -10,9° |
| 9 | Chloroform-Methanol 98:1 | 60 | -11,2° |
| 10 | Chloroform-Methanol 95:5 | 50 | -11,0° |
| 11 | Chloroform-Methanol 1:1 | 20 | |

Die Fraktionen 1—3 wurden nachchromatographiert und dann aus Aceton-Äther kristallisiert. Die zu Rosetten angeordneten flachen Prismen schmolzen bei 183—185°. Sie wurden zur Analyse 3 Std. bei 100° getrocknet.

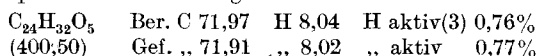


Optische Drehung. 11,480 mg Substanz in Methanol zu 2,00 cm³ gelöst; 2 dm-Rohr; $\alpha_D^{20} = -0,81^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = -70,6^\circ \pm 2^\circ$$

Die Analyse gibt an, dass bei der Reduktion als Nebenprodukt eine um 1 Mol Wasser ärmere Verbindung gebildet wurde. Die *Zerevitinoff*-Bestimmung lässt auf zwei aktive Wasserstoffe schliessen. Das UV.-Spektrum unterscheidet sich nicht von demjenigen des Scilliglaucosidins, d. h. es ist lediglich durch die Absorption des doppelt ungesättigten Lactonsechsrings gekennzeichnet.

Aus den Fraktionen 6—10 des Chromatographieversuches (Tab. 4) konnten 540 mg rohes Scilliglaucosidin-19-ol abgetrennt werden. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther schieden sich Prismen ab, die bei 233—234° schmolzen. Zur Analyse wurde das Präparat 3 Std. bei 100° getrocknet.



Optische Drehung. In *Methanol*: 11,881; 12,854 mg Substanz in Methanol zu 2,00 cm³ gelöst; 2 dm-Rohr; $\alpha_D^{20} = -0,16^\circ$; $-0,16^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = -13,5^\circ; -12,5^\circ \pm 2^\circ$$

In *Chloroform*: 12,314 mg Substanz in Chloroform (das 2% Methanol enthielt) zu 2,00 cm³ gelöst; 2 dm-Rohr; $\alpha_D^{20} = +0,01^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = +0,8^\circ \pm 2^\circ$$

Das Scilliglaucosidin-19-ol zeigt bei der *Liebermann*-Reaktion einen Farbübergang von Rosa über Violett nach Grünblau; die Endfarbe tendiert eine Nuance mehr nach Grün als beim Scilliglaucosidin. Das UV.-Spektrum ist in Fig. 6, Kurve b, wiedergegeben.

3,19-Diacetyl-scilliglaucosidin-19-ol (VIa). 85 mg Scilliglaucosidin-19-ol wurden wie üblich in Pyridin und Essigsäureanhydrid acetyliert. Die rohe Acetylverbindung wurde an Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus der Säule liessen sich mit Benzol-Chloroform (4:1 und 1:1) Fraktionen abtrennen, die aus Aceton-Äther umkristallisiert, Nadelbüschel vom Smp. 213—219° lieferten. Zur Analyse wurde die Diacetylverbindung 5 Std. im Hochvakuum getrocknet.

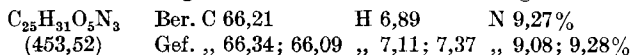


IV. Reaktionen der Hydroxylgruppe an C 3 und Versuche zur Ortsbestimmung der Kerndoppelbindung.

1. Oxydation der 3-OH-Gruppe von Scilliglaucosidin-19-semicarbazon nach *Oppenauer*. Isolierung von Scilliglaucosidin-3-on-19-semicarbazon (V). Die mit absolutem Benzol versetzte Lösung von 500 mg Scilliglaucosidin-semicarbazon in wasserfreiem Aceton wurde im Vakuum wieder zur Trockene verdampft und der Eindampfrückstand 1 Std. getrocknet. Das so weitgehend trockene Präparat löste man in 50 cm³ abs. Aceton unter schwachem Erwärmen, fügte zur Lösung 2,5 g reines Aluminiumtert.-butylat, das in 50 cm³ abs. Benzol gelöst war, hinzu und erhitze die schwach trübe Reaktionslösung unter peinlichem Ausschluss von Feuchtigkeit 17 Std. zum Sieden. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Eindampfrückstand in 200 cm³ Chloroform unter Zusatz von 20 cm³ 2-n. H₂SO₄ aufgenommen. Die Chloroformschicht wurde abgetrennt, nochmals mit 2-n. H₂SO₄ ausgeschüttelt, dann mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man löste den Rückstand in 30 cm³ Aceton und chromatographierte die Lösung nach Zugabe von 30 cm³ Chloroform an einer Säule aus 50 g alkalifreiem Aluminiumoxyd. In der folgenden Tabelle 5 sind die zur Elution verwendeten Lösungsmittel und die *Liebermann*-Reaktionen der einzelnen Fraktionen eingetragen.

Die Fraktionen 16—18, die beim Eindampfen spontan kristallisierten, wurden aus Methanol umkristallisiert und lieferten etwa 200 mg Scilliglaucosidin-3-on-19-semicarbazon. Aus den Fraktionen 14, 15 und 19 sowie aus der Kristallisationsmutterlauge der Fraktionen 16—18 liess sich durch Nachchromatographieren noch eine kleine Menge der gleichen Verbindung isolieren.

Scilliglaucosidin-3-on-19-semicarbazon kristallisiert aus Methanol, Methanol-Wasser oder Aceton-Äther in feinen verfilzten Nadeln. Ihr Smp. ist unscharf; um 210° beginnt sich die Substanz unter Sintern und Gelbfärbung langsam zu zersetzen, bei 230—240° tritt stärkere Blasenbildung und Braunfärbung ein. Zur Analyse wurde die aus Aceton-Äther kristallisierte Verbindung 3 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet.



Optische Drehung. 4,272 mg Substanz in Methanol zu 2,00 cm³ gelöst; 2 dm-Rohr; $\alpha_D^{19} = +0,48^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{19} = +112,4^\circ \pm 3^\circ$$

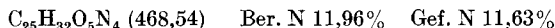
Das UV.-Spektrum ist in Fig. 5 (Kurve a) wiedergegeben; es spricht für das Vorliegen einer α,β -ungesättigten Ketogruppierung.

Tabelle 5.

Chromatographie des Oxydationsproduktes aus Scilliglaucosidin-19-semicarbazon.

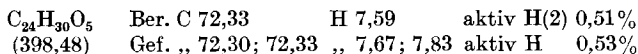
| Fraktion | Lösungsmittel | mg | Liebermann-Reaktion |
|----------|------------------|------|---------------------------------|
| 1-7 | Chloroform | Spur | rot-orange |
| 8 | Chloroform + | Spur | rosa-grün |
| 9 | | Spur | rosa-grün |
| 10 | 1% Methanol | Spur | rosa-grün |
| 11 | Chloroform + | Spur | rot-orange-grün |
| 12 | | Spur | rot-orange-grün |
| 13 | 2% Methanol | Spur | rot-orange-grün |
| 14 | | 5 | hellgelb-hellgrün |
| 15 | | 20 | farblos, nach 10 Min. hellgrün |
| 16 | Chloroform | 300 | farblos, nach 10 Min. hellgrün |
| 17 | + 5% Methanol | 60 | farblos, nach 10 Min. hellgrün |
| 18 | | 50 | farblos, nach 10 Min. hellgrün |
| 19 | | 5 | hellgelb, nach 10 Min. hellgrün |
| 20 | Methanol | Spur | hellrosa-grün |

2. Scilliglaucosidin-3-on-oxim-19-semicarbazon. 40 mg Scilliglaucosidin-3-on-19-semicarbazon wurden mit einer methanolischen Hydroxylaminlösung, die aus 30 mg salzsaurem Hydroxylamin und 60 mg krist. Natriumacetat bereitet war, 4 Std. am Rückfluss gekocht. Nach Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum verrieb man den Rückstand mit 10 cm³ Wasser, filtrierte und wusch das Unlösliche mit Wasser nach. Beim Anreiben mit Methanol kristallisierte dieses Präparat; es wurde abfiltriert, 2mal mit je 3 cm³ Aceton ausgekocht und dann in 1 cm³ heissem Methanol aufgenommen, woraus es sich durch Zutropfen von Wasser bis zur Trübung in farblosen Plättchen abschied. Das Scilliglaucosidin-3-on-oxim-19-semicarbazon besitzt keinen scharfen Smp. Die Kristalle werden bei ca. 240° gelblich; bei höherer Temperatur (bei ca. 300°) erfolgt unter Dunkel-färbung Umwandlung in eine glasige Masse. Das Oxim unterscheidet sich vom Ausgangsmaterial besonders auch durch seine Schwerlöslichkeit in Aceton. Zur Analyse wurde die Substanz 3 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.



3. Scilliglaucosidin-3-on-19-ol (VII). Die Lösung von 500 mg trockenem Scilliglaucosidin-19-ol in 20 cm³ wasserfreiem Cyclohexanon wurde in einem Ölbad von 130° rasch erwärmt, dann mit der Lösung von 3,5 bis 4 g Aluminiumisopropylat in 60 cm³ abs. Toluol versetzt und die klare, farblose Lösung unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss gekocht. Nach etwa 45 Min. erstarrte der Kolbeninhalt plötzlich zu einer gelatinösen Masse. Das Toluol wurde abdestilliert und der ölige Rückstand in 250 cm³ Chloroform aufgenommen. Man wusch die Lösung mit 1-n. H₂SO₄ und mit Wasser und destillierte nach dem Trocknen über Na₂SO₄ das Lösungsmittel ab. Der Rückstand stellte ein gelbes zähes Öl dar und wurde im Hochvakuum bei ca. 60° von Resten des Cyclohexanons befreit. Die Lösung dieses Präparates in Benzol-Petroläther (3:1) wurde an einer Säule von 15 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Chloroform-Methanol (99:1 und 98:2) eluierten Anteile lieferten 130 mg kristallisiertes Scilliglaucosidin-3-on-19-ol, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther bei 272–275° schmolz.

Zur Analyse wurde das Keton 3 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.



Optische Drehung. 13,515; 12,544 mg Substanz in Methanol zu je 2,00 cm³ gelöst; 2 dm-Rohr; $\alpha_D^{20} = +0,55^\circ$; $+0,495^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = +40,7^\circ; +39,5^\circ \pm 2^\circ$$

Das UV.-Spektrum ist im theoretischen Teil (Fig. 6, Kurve a) besprochen worden. Es ist deutlich durch das Maximum der α, β -ungesättigten Ketogruppierung gekennzeichnet.

Die *Liebermann*-Farbreaktion fällt bei dieser Verbindung wie beim Scilliglaucosidin-3-on-19-semicarbazon praktisch negativ aus, erst nach einigen Minuten tritt eine schwache Grünfärbung auf.

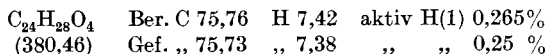
4. Scilliglaucosidin-3-on-semicarbazon-19-ol (VIII). Die Lösung von 110 mg Scilliglaucosidin-3-on-19-ol in 10 cm³ methanolischer Semicarbazidlösung, die aus 50 mg salzsaurem Semicarbazid und 80 mg krist. Natriumacetat bereitet war, wurde 2 Std. am Rückfluss gekocht, dann im Vakuum konzentriert und tropfenweise mit Wasser versetzt, wobei sich das Semicarbazon in kristallisierter Form abschied. Es wurde aus Methanol und Methanol-Wasser umkristallisiert und erschien daraus in prismatischen, perlmutterglänzenden Blättchen, die sich erst oberhalb 260°, ohne zu schmelzen, langsam zersetzten und bei ca. 310° völlig verkohlten. Zur Analyse wurde die Substanz 3 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.



Das UV.-Spektrum ist im theoretischen Teil (Fig. 6, Kurve c) wiedergegeben.

V. Anhydroverbindungen aus Scilliglaucosidin.

1. $\Delta^{3;5}$ -3-Anhydro-scilliglaucosidin (IX). Die Darstellung dieser Verbindung durch Hydrolyse von Scilliglaucosid mit 1-proz. Schwefelsäure auf dem Dampfbad ist bereits in der 33. Mitteilung¹⁾ beschrieben worden. Die Monoanhydroverbindung liess sich von dem daneben gebildeten primären Aglykon durch Chromatographie an Aluminiumoxyd abtrennen. Sie schmilzt bei 220–229° und zeigt die optische Drehung $[\alpha]_D^{20} = -150,0^\circ \pm 2^\circ$ (in Chloroform). Zur Analyse wurde sie 3 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

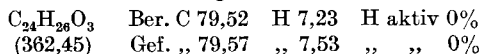


Bei der *Liebermann*'schen Farbreaktion findet wie beim Scilliglaucosidin ein Farbwechsel von Rosa-Purpur-Violett nach Blaugrün statt. Das UV.-Spektrum ist in Fig. 7 wiedergegeben und dort besprochen.

2. $\Delta^{3;5;14}$ -3,14-Dianhydro-scilliglaucosidin (X). Nachdem in die siedende Lösung von 1 g Scilliglaucosid in 70 cm³ abs. Alkohol 12,8 cm³ konz. Salzsäure eingetragen waren, kochte man die sofort leicht gelblich verfärbte Lösung noch ½ Std. am Rückfluss und verdünnte dann mit 80 cm³ heissem Wasser, wobei sich nach wenigen Min. aus der klaren Lösung glänzende Blättchen abzuscheiden begannen. Nachdem die Versuchslösung ½ Std. bei Zimmertemperatur und anschliessend noch 1½ Std. im Eisschrank gestanden hatte, wurden die Kristalle abfiltriert und mit Wasser neutral gewaschen (Fraktion I = 350 mg). Beim Verjagen des Alkohols aus dem Filtrat schieden sich noch 210 mg einer amorphen Aglykonfraktion (Fraktion II) ab.

Durch mehrmaliges Umkristallisieren der Fraktion I aus abs. Alkohol oder aus Aceton-Äther fielen ca. 200 mg reines Dianhydro-scilliglaucosidin an. Die amorphe Fraktion (II) und die Präparate aus den Mutterlaugen wurden durch Chromatographie gereinigt. Die mit Benzol-Chloroform (9:1 und 4:1) eluierten Fraktionen lieferten eine weitere Menge der reinen Dianhydroverbindung.

Dianhydro-scilliglaucosidin schmilzt unscharf bei 199–205°. Zur Analyse wurde das Präparat 3 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.



¹⁾ A. Stoll, W. Kreis & A. von Wartburg, Helv. **35**, 2513 (1952).

Optische Drehung. 14,788 mg Substanz in Chloroform zu 2,00 cm³ gelöst; 2 dm-Rohr; $\alpha_D^{20} = -4,37^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = -295,5^\circ \pm 2^\circ$$

Die Färbungen, die bei der *Liebermann*-Reaktion auftreten, verlaufen wie beim Scilliglaucosidin über Rosa nach Blaugrün.

Das UV.-Spektrum ist in Fig. 8 wiedergegeben und praktisch identisch mit demjenigen der Mono-anhydroverbindung (IX).

Das Dianhydro-scilliglaucosidin wurde noch durch sein 2,4-Dinitrophenylhydrazon charakterisiert: Die Lösung von 120 mg Dianhydro-Verbindung in 20 cm³ heissem abs. Alkohol wurde mit der heissen Lösung von 70 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 10 cm³ abs. Alkohol und 3 cm³ konz. Salzsäure versetzt. Aus dem zum Sieden erhitzten Gemisch schieden sich bereits nach wenigen Min. orangefarbene Kristallnadeln ab. Nach $\frac{1}{4}$ Std. liess man die Lösung abkühlen, filtrierte und erhielt nach dem Waschen mit abs. Alkohol und Trocknen 120 mg Nadeln vom Smp. 292—294°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Äther schmolzen die tiefgelb gefärbten Kristallprismen bei 298—300° (unter Braunfärbung und Aufschäumen). Zur Analyse wurde das Präparat 6 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

| | | | |
|---|---------------|--------|----------|
| C ₃₀ H ₃₀ O ₆ N ₄ | Ber. C 66,41 | H 5,57 | N 10,33% |
| (542,57) | Gef. ,, 66,49 | „ 5,62 | „ 10,36% |

3. $\Delta^{3:5:14}$ -3,14-Dianhydro-scilliglaucosidin-19-ol. Diese Verbindung wurde durch Reduktion nach *Meerwein* von $\Delta^{3:5:14}$ -3,14-Dianhydro-scilliglaucosidin erhalten: 550 mg trockenes Ausgangsmaterial wurden in 100 cm³ abs. Isopropanol gelöst und mit einer Lösung von 3,4 g frisch dest. Aluminium-isopropylat in 80 cm³ Isopropylalkohol unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss gekocht. Im Verlaufe von 6 Std. liess man langsam ca. 50 cm³ Lösungsmittel abdestillieren. Das bei der Reduktion gebildete Aceton konnte im Destillat als 2,4-Dinitrophenylhydrazon nachgewiesen werden. Man dampfte nun die klare Reaktionslösung im Vakuum zur Trockne ein, nahm den Rückstand in 250 cm³ Chloroform auf und schüttelte dreimal mit je 25 cm³ 1-n. H₂SO₄ aus. Die Chloroformschicht wurde mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Eindampfrückstand (520 mg), der kristallisierte, wurde zur Reinigung an einer Säule aus Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform (2:1) eluierte Hauptfraktion (380 mg) konnte aus Aceton umkristallisiert werden und schmolz dann bei 200—208° (Sintern ab 196°) unter Gelbfärbung und Zersetzung. Zur Analyse wurde die Substanz 3 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

| | | | |
|--|----------------------|--------------|------------------|
| C ₂₄ H ₂₆ O ₃ | Ber. C 79,09 | H 7,74 | H aktiv(1) 0,28% |
| (364,46) | Gef. ,, 79,41; 79,21 | „ 7,95; 8,13 | „ „ 0,25% |

Optische Drehung. 13,510 mg Substanz in Chloroform gelöst zu 2,00 cm³; 2 dm-Rohr; $\alpha_D^{20} = -1,87^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = -138,4^\circ \pm 2^\circ$$

Zusammenfassung.

Auf Grund von Abbauversuchen und von Vergleichen, hauptsächlich mit Scillarenin, konnte für das Scilliglaucosidin, das durch Abspaltung von Glucose aus Scilliglaucosid entsteht, die Formel I abgeleitet werden. Dieses Genin unterscheidet sich demnach vom Scillarenin nur durch die Anwesenheit einer Aldehydgruppe an C 10, welche die Stelle einer Methylgruppe einnimmt. Wie das Scillarenin besitzt auch das Scilliglaucosidin eine Doppelbindung zwischen den C-Atomen 4 und 5. Die mit dieser Stellung der Doppelbindung zusammenhängenden charakteristischen Reaktionen des Scillarenins,

nämlich die besonders leichte Eliminierbarkeit der Hydroxylgruppe an C 3 und die positive *Rosenheim*'sche Farbreaktion, fallen beim Scilliglaucosidin anders aus. Dieser Unterschied ist auf die Anwesenheit der sauerstoffhaltigen Gruppe an C 10 zurückzuführen. In der folgenden 35. Mitteilung beschreiben wir eine Modells substanz aus Strophanthidin, die ein analoges Verhalten zeigt. Auch der unterschiedliche Ausfall der *Rosenheim*'schen Farbreaktion gegenüber Δ^4 -Steroiden, die an C 10 eine Methylgruppe tragen, steht, wie in der nachfolgenden 36. Mitteilung gezeigt werden wird, im Einklang mit Formel I für Scilliglaucosidin.

Im Scilliglaucosidin ist daher ein weiteres Aglykon durch die Δ^4 -Stellung einer Kerndoppelbindung charakterisiert worden. Die 3-Oxy- Δ^4 -Gruppierung ist somit bisher für den Steroidanteil von 4 Meerzwiebelglykosiden festgestellt, nämlich für Proscillaridin A, Scillaren A und Glucoscillaren A, die sich vom Scillarenin ableiten, und für Scilliglaucosid, dessen Aglykon Scilliglaucosidin ist.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium *Sandoz*, Basel.

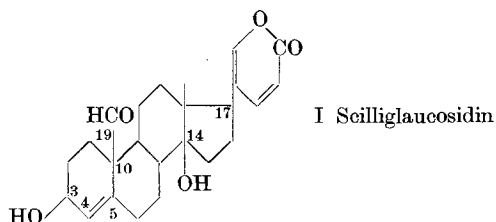
194. Partialsynthese und Eigenschaften von Δ^4 -5-Anhydro-strophanthidin-19-säure-methylester, einer Modells substanz für Scilliglaucosidin-19-säure-methylester.

35. Mitteilung über Herzglykoside¹⁾

von A. Stoll, A. von Wartburg und J. Renz.

(26. VIII. 53.)

In der voranstehenden Arbeit¹⁾ wurde gezeigt, dass das Scilliglaucosidin (I), das Aglykon des Scilliglaucosids, das in der weissen Meerzwiebel vorkommt, ein 3-Oxy- Δ^4 -Steroid ist. Es unterscheidet sich vom Scillarenin nur durch die Anwesenheit einer Aldehydgruppe an C 10 an Stelle einer Methylgruppe.



Der kürzeste Weg für die Bestätigung dieser Auffassung wäre demnach die Überführung der Aldehydgruppe in eine Methylgruppe,

¹⁾ 34. Mitteilung, *Helv.* **36**, 1531 (1953).