

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.

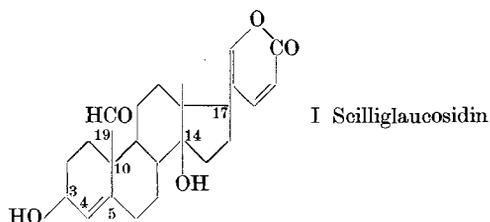
194. Partialsynthese und Eigenschaften von Δ^4 -5-Anhydro-strophanthidin-19-säure-methylester, einer Modells substanz für Scilliglaucosidin-19-säure-methylester.

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.



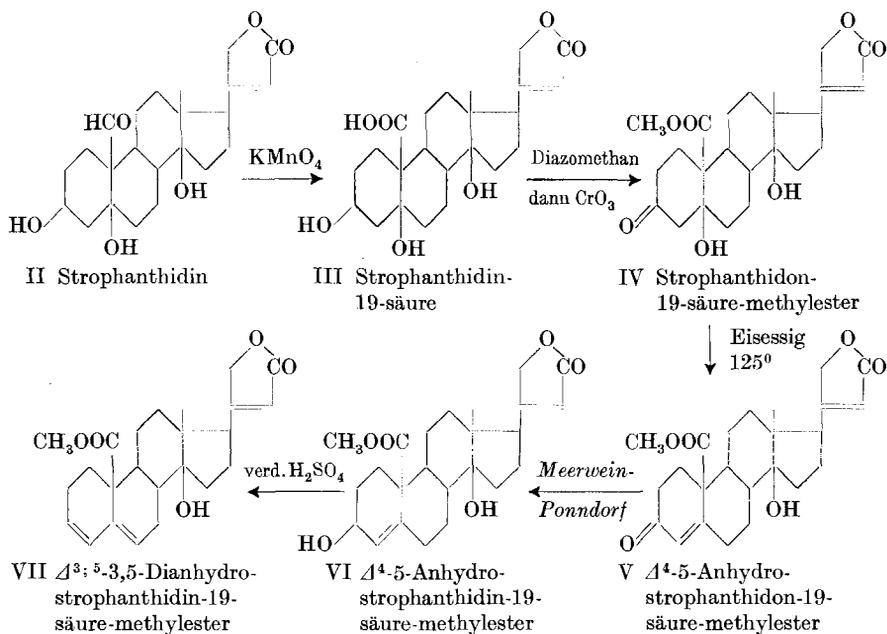
Der kürzeste Weg für die Bestätigung dieser Auffassung wäre demnach die Überführung der Aldehydgruppe in eine Methylgruppe,

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

wobei Scillarenin entstehen müsste. Die Reduktion der Aldehydgruppe über das Äthylenmercaptal mit *Raney-Nickel*¹⁾ scheiterte indessen in mehrfachen Versuchen daran, dass es uns bisher nicht gelang, einen spezifischen Katalysator zu finden, der nur den Schwefel reaktiv entfernte, den doppelt ungesättigten Lactonsechsring und die Kerndoppelbindung aber intakt liess.

Trotz der nahen Verwandtschaft der beiden Scilla-Aglykone zeigt das Scilliglaucosidin in mancher Beziehung ein abweichendes Verhalten vom Scillarenin. Unterschiede treten besonders deutlich bei der Eliminierung der Hydroxylgruppe an C 3 und bei der *Rosenheim'schen* Farbreaktion in Erscheinung.

Um die Formel für das Scilliglaucosidin (I), in der die isolierte Kerndoppelbindung im Ring A zwischen den C-Atomen 4 und 5 steht, zu überprüfen, haben wir ein 3-Oxy- Δ^4 -Steroid bereitet, das an C 19 Sauerstoff trägt. Für die Herstellung einer solchen Modellsubstanz ist Strophanthidin (II) ein geeignetes und leicht zugängliches Ausgangsmaterial. Um die im Titel genannte Verbindung zu erhalten, haben wir zuerst nach den Angaben von *Jacobs*²⁾ durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in Aceton mit ca. 27-proz. Ausbeute die



¹⁾ Auf diesem Wege gelang es nämlich *P. Speiser*, *Helv.* **32**, 1368 (1949), nach der von *H. Hauptmann*, *Am. Soc.* **69**, 562 (1947), zur Reduktion von Carbonylgruppen bei Steroiden empfohlenen Methode, das Äthylenmercaptal des Strophanthidins mit *Raney-Nickel* in das Periplogenin überzuführen. Der Lactonfünfring scheint unter diesen Bedingungen im wesentlichen intakt zu bleiben.

²⁾ *W. A. Jacobs*, *J. Biol. Chem.* **57**, 553 (1923).

Strophanthidinsäure (III) dargestellt. Sie zeigt im UV.-Spektrum nur das für die α, β -ungesättigte Lactongruppierung charakteristische Maximum bei $218 \text{ m}\mu$ (Fig. 1). Der Methylester, der aus der Säure mit Diazomethan erhalten wurde, lieferte bei der Oxydation mit Chromsäure in Eisessig als Hauptprodukt den Strophanthidon-19-säure-methylester (IV). Durch kurzes Erwärmen in Eisessig auf 125° konnte aus dem Keton die tertiäre Hydroxylgruppe an C 5 abgespalten werden, und es entstand mit guter Ausbeute das α, β -ungesättigte Keton V¹). Es zeigt im UV.-Spektrum ein breites Absorptionsband von kräftiger Intensität zwischen $210\text{--}250 \text{ m}\mu$ mit einem wenig ausgeprägten Maximum bei $225 \text{ m}\mu$ (Fig. 2)²).

Bei der Reduktion des α, β -ungesättigten Ketons V nach *Meerwein-Ponndorf* wurde der gesuchte Δ^4 -5-Anhydro-strophanthidin-19-säure-methylester (VI) in glasklaren Polyedern vom Smp. $221\text{--}235^\circ$ und dem Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +97^\circ$ (in Chloroform-Methanol 4:1) erhalten. Im UV.-Spektrum (Fig. 3) ist das Maximum der α, β -ungesättigten Ketogruppierung verschwunden, während der ungesättigte Lactonring wieder deutlich (bei $217 \text{ m}\mu$) hervortritt.

Bei der Reduktion der Carbonylgruppe der Verbindung V war die Möglichkeit gegeben, dass sowohl die 3β - als auch die 3α -Oxy-Verbindung entstehen. Es scheint jedoch, dass die Reaktion eher einheitlich verläuft; denn der spezifische Drehwert ($+97^\circ$) des als Hauptprodukt isolierbaren Körpers spricht dafür, dass die Hydroxylgruppe am C 3 β -Konfiguration besitzt³). Die molekulare Drehungs-

¹) *W. A. Jacobs & E. L. Gustus*, *J. Biol. Chem.* **74**, 795 (1927), haben die Verbindung IV durch Oxydation von III mit Schwefelsäure- CrO_3 dargestellt und dann durch Erwärmen mit methanolischer Salzsäure die Verbindung V erhalten. Die Dehydratisierung durch Erhitzen in Eisessig, die von *K. Meyer*, *Helv.* **32**, 1593 (1949), am Telocinobufagin durchgeführt wurde, verläuft auch in unserem Falle glatt, ohne dass die tertiäre OH-Gruppe an C 14 abgespalten wird. Vgl. auch *P. Speiser & T. Reichstein*, *Helv.* **30**, 2143 (1947).

Beim Periplogenin, das sich von der Strophanthidinsäure nur durch die Methylgruppe an C 10 an Stelle des Carboxyls unterscheidet, wird die OH-Gruppe an C 5 leichter abgespalten, denn *H. Helfenberger & T. Reichstein*, *Helv.* **35**, 1503 (1952), erhielten bei der Oxydation des Periplogenins mit CrO_3 in Eisessig als Hauptprodukt bereits das 5-Anhydro-periplogenon. Andererseits liess sich aus dem Tetrahydro-14-anhydro-periplogenin mit CrO_3 in Eisessig auch das Derivat, aus dem die OH-Gruppe an C 5 nicht abgespalten wurde (*Pl. A. Plattner, A. Segre & O. Ernst*, *Helv.* **30**, 1432 (1947)), isolieren. Beim Telocinobufagin, das ebenfalls an C 10 eine Methylgruppe besitzt, wird unter den obigen Bedingungen der Oxydation die OH-Gruppe an C 5 nicht abgespalten.

²) Das Maximum bei $225 \text{ m}\mu$ ist entstanden durch die Überlagerung der Absorptionsmaxima des ungesättigten Lactonrings (bei $217 \text{ m}\mu$) und der α, β -ungesättigten Ketogruppierung (bei $242 \text{ m}\mu$). Ein sehr ähnliches Spektrum weist 5-Anhydro-periplogenon auf mit einem Maximum bei $221 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,17$. Vgl. *H. Helfenberger & T. Reichstein*, *Helv.* **35**, 1509 (1952).

³) Auch bei der Überführung von Scillarenon in Scillarenin konnte gezeigt werden, dass die Reduktion nach *Meerwein-Ponndorf* zur Hauptsache zum β -Isomeren führt. (*A. Stoll, J. Renz & A. Brack*, *Helv.* **35**, 1934 (1952)). Bei der Reduktion von Cholestenon entstehen beide Isomere, die leicht getrennt werden können, da das β -Isomere mit Digitonin eine Fällung gibt (*R. Schoenheimer & E. A. Evans*, *J. Biol. Chem.* **114**, 567 (1936)). Scillarenin und auch das Strophanthidin-Derivat VI geben in Übereinstimmung mit den anderen natürlichen Herzgiftgeninen keine Fällungen mit Digitonin, obwohl die 3-OH-Gruppe sowohl im Scillarenin wie in der Substanz VI β -Konfiguration besitzt.

änderung beim Übergang des Alkohols in das Keton passt auf die β -Konfiguration der Hydroxylgruppe an C 3 in der Verbindung VI. Die Werte sind in der Tabelle I zusammengestellt.

UV.-Spektren der Strophanthidin-Derivate in Alkohol.

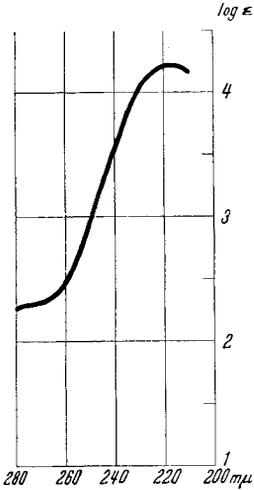


Fig. 1.

Strophanthidin-19-säure (III)
 λ_{\max} bei 218 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,21$.

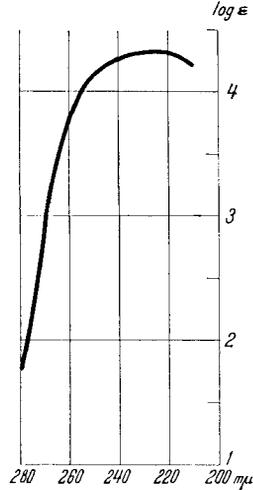


Fig. 2.

Δ^4 -5-Anhydro-strophanthidon-19-säure-
 methylester (V)
 λ_{\max} bei 225 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,32$.

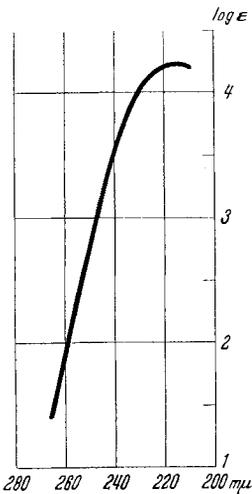


Fig. 3.

Δ^4 -5-Anhydro-strophanthidin-19-säure-
 methylester (VI)
 λ_{\max} bei 217 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,23$.

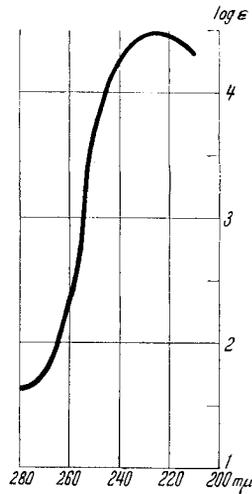


Fig. 4.

Δ^3 ;5-3,5-Dianhydro-strophanthidin-19-
 säure-methylester (VII)
 λ_{\max} bei 226 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,47$.

Tabelle 1.

Molekulare Drehungsdifferenzen beim Übergang vom Alkohol zum Keton¹⁾.

Verbindung	$[M]_D$	$\Delta[M]_D$
Δ^4 -5-Anhydro-strophanthidin-19-säure-methylester (VI)	+ 404 ⁰ (CM)	} + 222 ⁰
Δ^4 -5-Anhydro-strophanthidin-19-säure-methylester (V)	+ 626 ⁰ (C)	
Scilliglaucosidin-19-ol ²⁾	- 52 ⁰ (M)	} + 211 ⁰
Scilliglaucosidin-3-on-19-ol ³⁾	+ 159 ⁰ (M)	
Scillarenin ⁴⁾	+ 65 ⁰ (C)	} + 187 ⁰
Scillarenon ⁴⁾	+ 252 ⁰ (C)	

(C) = Chloroform; (M) = Methanol; (CM) = Chloroform-Methanol (4:1).

Der Δ^4 -5-Anhydro-strophanthidin-19-säure-methylester (VI) sowie auch die bei seiner chromatographischen Reinigung anfallenden Nebenfraktionen geben keine *Rosenheim*-Reaktion⁵⁾. Auf diese Farb-reaktion bei Δ^4 -Steroiden kommen wir in der 36. Mitteilung dieser Reihe⁶⁾ ausführlicher zurück.

Die Modells substanz VI lässt sich unter Bedingungen, unter denen Scillarenin unter Wasserabspaltung glatt in Scillaridin A übergeht, nicht dehydratisieren. Bei stärkerer Säureeinwirkung (0,2-n. Schwefelsäure in wässrig-methanolischer Lösung auf dem Dampfbad⁷⁾) entsteht ein komplexes Gemisch, aus dem durch Chromatographie und Kristallisation der Δ^3 :⁵-3,5-Dianhydro-strophanthidin-19-säure-methylester (VII) abgetrennt werden konnte. Dieses Dien kristallisiert aus Aceton in feinen Nadeln, die bei 221—230⁰ schmelzen und in Chloroformlösung einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -111^0$ zeigen. Das UV.-Spektrum (Fig. 4) weist ein breites Absorptionsband zwischen 215 und 240 m μ (Maximum bei 226 m μ) auf. Dieses bildet sich durch Überlagerung der Absorption des ungesättigten Lactonrings (217 m μ) und der Δ^3 :⁵-Diengruppierung (230—235 m μ). Das Dien gibt ebenfalls keine *Rosenheim*-Reaktion.

¹⁾ Vgl. auch die Tabelle 1, Abschnitt D der 34. Mitteilung, welcher noch Vergleichswerte für die Cholestenole zu entnehmen sind.

²⁾ Verbindung VI der 34. Mitteilung, Helv. **36**, 1531 (1953).

³⁾ Verbindung VII der 34. Mitteilung.

⁴⁾ A. Stoll, J. Renz & A. Brack, Helv. **34**, 2301 (1951); **35**, 1934 (1952).

⁵⁾ Eine Verschiebung der Doppelbindung von Δ^4 ⁽⁵⁾ nach Δ^5 ⁽⁶⁾ ist bei der *Meerwein*-Reduktion kaum zu befürchten. Vgl. R. Schoenheimer & E. A. Evans, J. Biol. Chem. **114**, 567 (1936); A. Stoll, J. Renz & A. Brack, Helv. **35**, 1934 (1952).

⁶⁾ Helv. **36**, 1565 (1953).

⁷⁾ Unter diesen Bedingungen wurde bei der Hydrolyse des Scilliglaucosids neben dem primären Aglykon auch bereits das Δ^3 :⁵-3-Anhydroscilliglaucosidin gebildet. Vgl. 34. Mitteilung, Helv. **36**, 1531 (1953), sowie A. Stoll, W. Kreis & A. v. Wartburg, Helv. **35**, 2495 (1952).

Die Differenz der molekularen Drehungen der 3-Oxy- Δ^4 -Verbindung VI und der $\Delta^{3;5}$ -Verbindung VII zeigt eine gute Übereinstimmung mit den Differenzwerten des entsprechenden Übergangs beim Scilliglaucosidin (Tabelle 2)¹⁾.

Tabelle 2.

Molekulare Drehungsdifferenzen beim Übergang der Δ^4 -Verbindungen in die $\Delta^{3;5}$ -Verbindungen.

Verbindung	$[M]_D$	$\Delta[M]_D$
Δ^4 -5-Anhydro-strophanthidin-19-säure-methylester (VI)	+ 404° (CM)	} - 846°
$\Delta^{3;5}$ -3,5-Dianhydro-strophanthidin-19-säuremethylester (VII)	- 442° (C)	
Scilliglaucosidin (I)	+ 311° (C)	} - 882°
$\Delta^{3;5}$ -3-Anhydro-scilliglaucosidin ²⁾	- 571° (C)	

(C) = Chloroform; (CM) = Chloroform-Methanol (4:1).

Die Modellsubstanz aus Strophanthidin, bei der die Doppelbindung zwischen C 4 und C 5 liegt und die an C 10 eine Carboxylgruppe trägt, verhält sich in bezug auf die Wasserabspaltung gleich wie das Scilliglaucosidin (I) und nicht wie Scillarenin. Die Eliminierung der Hydroxylgruppe an C 3 erfolgt in uneinheitlicher Reaktion erst unter deutlich energischeren Bedingungen (höhere Säurekonzentration und Erwärmen) als beim Scillarenin. Diese Unterschiede sind demgemäss auf die verschiedene Substitution an C 10 zurückzuführen³⁾.

Der Einfluss des Sauerstoffs an C 19 auf das Verhalten der Allylalkoholgruppierung im Ring A äussert sich demnach beim Strophanthinderivat in gleicher Weise wie beim Scilliglaucosidin, so dass die Formel I durch diese Befunde eine weitere Stütze erhält. Auch das Verhalten der Modellsubstanz bei der *Rosenheim*'schen Farbreaktion, über die wir in der folgenden Arbeit⁴⁾ ausführlich und im Zusammenhang mit andern ungesättigten Steroiden berichten, steht im Einklang mit der für das Scilliglaucosidin aufgestellten Formel I.

¹⁾ Vgl. hierzu auch die Anmerkung 1, S. 1545 der 34. Mitteilung, Helv. **36**, 1531 (1953), sowie die Tabelle 2 auf S. 1545 jener Arbeit.

²⁾ Verbindung IX der 34. Mitteilung, Helv. **36**, 1531 (1953).

³⁾ Nach *R. Schoenheimer & E. A. Evans*, J. Biol. Chem. **114**, 567 (1936), verlieren Allocholesterin und Epi-allocholesterin ebenfalls sehr leicht die Hydroxylgruppe am C 3. Unter den in der zitierten Arbeit erwähnten Bedingungen bleibt Scilliglaucosidin noch weitgehend intakt. — 3β ,19-Dioxy- Δ^4 -ätiocolensäure wird als unbeständig beschrieben und bildet leicht ein Dien; vgl. *P. Th. Herzog & M. Ehrenstein*, J. Org. Chem. **17**, 713 (1952).

⁴⁾ 36. Mitteilung dieser Reihe, Helv. **36**, 1565 (1953).

Experimenteller Teil.

1. Herstellung von Δ^4 -5-Anhydro-strophanthidon-19-säure-methylester (V).

Strophanthidin-19-säure (III). 50 g Strophanthidin wurden nach der von *Jacobs*¹⁾ angegebenen Methode mit Kaliumpermanganat in Aceton oxydiert. Die Ausbeute an kristallisierter Säure betrug 14 g. Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser ergab massive Prismen, die bei 175° sinterten und bei 185° schmolzen.

Optische Drehung. 20,808 mg Substanz in Methanol zu 2,00 cm³ gelöst; 2-dm-Rohr; $\alpha_D^{20} = +1,12^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = +53,8^\circ \pm 1^\circ$$

Die Daten stehen in Übereinstimmung mit den Angaben von *Jacobs*. UV.-Spektrum siehe Fig. 1.

Strophanthidin-19-säure-methylester¹⁾ wurde aus der Säure durch Methylieren mit ätherischer Diazomethanlösung erhalten. Die Ausbeute aus 11 g Carbonsäure betrug 8,77 g Ester, der aus Methanol-Wasser in kurzen Prismen, die bei 144–147° schmolzen²⁾, kristallisierte.

Optische Drehung. 12,6 mg Substanz in Methanol zu 2,00 cm³ gelöst; 2-dm-Rohr; $\alpha_D^{19} = +0,72^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{19} = +57,1^\circ \pm 2^\circ$$

Strophanthidon-19-säure-methylester (IV)³⁾. Der Strophanthidin-säure-methylester wurde mit Chromtrioxyd in Eisessig oxydiert. Aus 5 g Ausgangsmaterial wurden 3,75 g kristallisiertes Keton vom Smp. 150–155°⁴⁾, das direkt weiterverarbeitet wurde, erhalten.

Optische Drehung. 10,0 mg Substanz in Pyridin zu 2,00 cm³ gelöst; 2-dm-Rohr; $\alpha_D^{19} = +0,27^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{19} = +27^\circ \pm 2-3^\circ$$

5-Anhydro-strophanthidon-19-säure-methylester (V). Nach den Angaben der Literatur³⁾ wird die Hydroxylgruppe an C 5 mit methanolischer Salzsäure abspalten. Nur wenig Nebenprodukte werden erhalten, wenn man nach der folgenden Methode⁵⁾ arbeitet: Die Lösung von 3 g Strophanthidon-19-säure-methylester in 50 cm³ Eisessig wurde 10 Min. in einem Ölbad von 125° erwärmt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum nahm man den Rückstand in Chloroform auf, wusch die Chloroformlösung mit gesättigter KHCO₃-Lösung und Wasser und erhielt nach dem Eindampfen 3,0 g eines weissen Schaumes, der beim Anreiben mit Methanol sofort zu dicken Prismen erstarrte (2,1 g). Nach dem Umkristallisieren aus Methanol besass der so gewonnene 5-Anhydro-strophanthidon-19-säure-methylester den Smp. 210–212°⁶⁾.

Optische Drehung. 12,930 mg Substanz in *Pyridin* zu 2,00 cm³ gelöst; 2-dm-Rohr; $\alpha_D^{20} = +1,60^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = +123,7^\circ \pm 2^\circ$$

14,509 mg Substanz in *Chloroform* zu 2,00 cm³ gelöst; 2-dm-Rohr; $\alpha_D^{20} = +2,19^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = +150,9^\circ \pm 2^\circ$$

1) *W. A. Jacobs*, *J. Biol. Chem.* **57**, 553 (1923).

2) *Jacobs* gibt als Smp. 160–163° (nach Sintern bei 150°) und für die optische Drehung $[\alpha]_D^{27} = +57,6^\circ$ (in Methanol) an. Zur Weiterverarbeitung genügten uns Präparate, die nicht bis zur völligen Reinheit umkristallisiert worden waren.

3) *W. A. Jacobs & E. L. Gustus*, *J. Biol. Chem.* **74**, 795 (1927).

4) In der Literatur (l. c.) wird ein Schmelzpunkt bei 161–162° und ein Drehwert von $[\alpha]_D = +26^\circ$ (in Pyridin) angegeben.

5) Vgl. Anm. 1 auf Seite 1559.

6) Nach den Angaben der Literatur (l. c.) liegt der Schmelzpunkt für diese Verbindung bei 210° und der Drehwert bei $[\alpha]_D = +123^\circ$ (in Pyridin).

Das UV.-Spektrum ist in Fig. 2 wiedergegeben.

Δ^4 -5-Anhydro-strophanthidin-19-säure-methylester (VI). Die Lösung von 4 g gut getrocknetem Δ^4 -5-Anhydro-strophanthidin-19-säure-methylester (V) in 650 cm³ abs. Isopropylalkohol wurde mit 20 g frisch im Vakuum destilliertem Aluminiumisopropylat versetzt und dann unter Feuchtigkeitsausschluss so am Rückfluss gekocht, dass im Laufe von etwa 7 Std. 150 cm³ Lösungsmittel abdestillierten. Im Destillat liess sich Aceton nachweisen. Nach dem Eindampfen der Reaktionslösung im Vakuum wurde der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die mit *Seignette*-Salz-Lösung ausgeschüttelte, mit Wasser gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete Chloroformlösung hinterliess nach dem Abdampfen 4,2 g Rückstand, dessen Lösung in Chloroform-Benzol (1:4) an einer Säule aus Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Die mit Chloroform-Benzol (4:1) und reinem Chloroform eluierten Anteile ergaben 1,4 g kristallisierten Δ^4 -5-Anhydro-strophanthidin-19-säure-methylester. Beim Umkristallisieren aus Aceton-Äther schieden sich glasklare Polyeder (1,1 g) ab, die bei 221—235° schmolzen. Zur Analyse wurde das Präparat 3 Std. im Hochvakuum bei 100° über P₂O₅ getrocknet.

C₂₄H₃₂O₆ Ber. C 69,21 H 7,74 OCH₃ 7,45 H akt. 0,48%
(416,50) Gef. „ 69,48 „ 7,61 „ „ 7,81 „ „ 0,54%¹⁾

Optische Drehung. 11,621 mg Substanz in Chloroform-Methanol (4:1) zu 2,00 cm³ gelöst; 2-dm-Rohr; $\alpha_D^{20} = +1,13^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = +97,2^\circ \pm 2^\circ$$

Mit konz. Schwefelsäure zeigt diese Verbindung einen Farbübergang von Karminrot über Purpur nach Violett. *Legal*-Reaktion positiv (weinrote Färbung). *Rosenheim*-Reaktion negativ. UV.-Spektrum siehe Fig. 3.

Versuchsbedingungen, die beim Scillarenin bereits zu einer Abspaltung der Hydroxylgruppe an C 3 führen²⁾, lassen den Δ^4 -5-Anhydro-strophanthidin-19-säure-methylester völlig intakt.

2. Δ^3 :⁵-3,5-Dianhydro-strophanthidin-19-säure-methylester (VII).

Die Lösung von 500 mg Δ^4 -5-Anhydro-strophanthidin-19-säure-methylester (VI) in 80 cm³ Methanol wurde nach Zugabe von 80 cm³ einer 0,4-n. Schwefelsäure 2 Std. in gelindem Sieden gehalten. Nach dem Verdünnen der klaren farblosen Lösung mit 80 cm³ Wasser konzentrierte man das Gemisch im Vakuum auf ca. 180 cm³, wobei sich eine kristalline Fällung abschied, die filtriert und mit Wasser neutral gewaschen wurde. Dieses rohe Δ^3 :⁵-Dien (270 mg) zeigte in Chloroformlösung einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -68^\circ$. Aus dem Filtrat und dem Waschwasser liessen sich durch Ausschütteln mit Chloroform und Eindampfen noch 210 mg eines weissen Schaumes isolieren, der indessen in Chloroformlösung die Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +92^\circ$ aufwies.

Zur Reinigung wurde die rohe, jedoch kristallisierte Dianhydro-Verbindung (270 mg) mehrmals aus Aceton umkristallisiert und noch an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die aus der Säule mit Chloroform eluierte Spitzenfraktion (75 mg) kristallisierte in feinen verfilzten Nadelchen vom Smp. 221—230°. Zur Analyse wurde das Präparat 3 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

C₂₄H₃₀O₅ (398,48) Ber. C 72,33 H 7,59% Gef. C 72,21 H 7,43%

Optische Drehung. 9,214 mg Substanz in Chloroform zu 2,00 cm³ gelöst; 2-dm-Rohr; $\alpha_D^{20} = -1,02^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = -111,0^\circ \pm 2^\circ$$

¹⁾ Für 2 Hydroxylgruppen berechnen sich 0,48%. Der gefundene Wert liegt ziemlich darüber. Es ist bekannt, dass der Lactonöffnung der digitaloiden Aglykone bei der *Zerevitinoff*-Bestimmung 1 Mol CH₄ liefert. Die Anhydro-Aglykone unterliegen jedoch grösseren Schwankungen, wobei der Lactonring zwischen 0 bis 1 Mol CH₄ beitragen kann. Vgl. *W. A. Jacobs & R. C. Elderfield*, J. Biol. Chem. **114**, 597 (1936); *W. A. Paist, E. R. Blout, F. C. Uhle & R. C. Elderfield*, J. Org. Chem. **6**, 273 (1941).

²⁾ *A. Stoll, J. Renz & A. Brack*, Helv. **34**, 2309 (1951).

Legal-Reaktion positiv (rote Färbung). *Rosenheim*-Reaktion negativ wie bei der Monoanhydro-Verbindung. UV.-Spektrum siehe Fig. 4.

Das aus den Mutterlaugen durch Chloroformextraktion erhaltene amorphe Produkt (210 mg) erwies sich als ein kompliziertes Gemisch, das auch durch Chromatographie nicht in einheitliche Fraktionen aufgeteilt werden konnte.

Zusammenfassung.

Ausgehend vom Strophanthidin wurde der Δ^4 -5-Anhydro-strophanthidin-19-säure-methylester (VI) hergestellt. Dieses 3-Oxy- Δ^4 -steroid verhält sich in bezug auf die Abspaltung der Hydroxylgruppe an C 3, wobei der $\Delta^{3;5}$ -3,5-Dianhydro-strophanthidin-19-säure-methylester (VII) entsteht, wie das Scilliglaucosidin und nicht wie das Scillarenin. Diese Befunde weisen darauf hin, dass das unterschiedliche Verhalten von Scilliglaucosidin und von Scillarenin auf die Anwesenheit von Sauerstoff an C 19 des Scilliglaucosidins zurückzuführen ist.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium *Sandoz*, Basel.

195. Das Verhalten von Scilliglaucosidin und anderen ungesättigten Steroiden bei der *Rosenheim*-Reaktion.

36. Mitteilung über Herzglykoside¹⁾

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

(26. VIII. 53.)

Die *Rosenheim*'sche Farbreaktion²⁾ ist charakteristisch für gewisse Steroide, die in ihrem Ringgerüst ein Dien-System aufweisen, wie z. B. Ergosterin, oder die ein solches leicht zu bilden vermögen, wie das Scillarenin³⁾. In den beiden vorangehenden Arbeiten (34. und 35. Mitteilung) konnte gezeigt werden, dass auch das Scilliglaucosidin (I), das Aglykon des Scilliglaucosids aus der weissen Meerzwiebel, im Ring A die 3-Oxy- Δ^4 -Gruppierung aufweist und somit befähigt ist, ein Diensystem zu bilden. Trotzdem fällt für das Scilliglaucosidin und seine Derivate die *Rosenheim*'sche Reaktion negativ aus, wenn sie unter Bedingungen ausgeführt wird⁴⁾, bei denen mit Scillaren A und Scillarenin (II) eine intensive Blaufärbung sofort auftritt. Da die Reaktion auch beim Cholesterin unter gleichen Bedingungen negativ ausfällt, so neigten wir anfänglich zur Ansicht,

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

²⁾ O. *Rosenheim*, *Biochem. J.* **23**, 47 (1929).

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

⁴⁾ A. *Stoll* & A. *Hofmann*, *Helv.* **18**, 401 (1935). Die Farbreaktion wird mit 90-proz. Trichloressigsäure bei Zimmertemperatur ausgeführt.