

*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  $\Delta^4$ -5-Anhydro-strophanthidin-19-säure-methylester (VI) hergestellt. Dieses 3-Oxy- $\Delta^4$ -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 Herzglykoside<sup>1)</sup>

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

(26. VIII. 53.)

Die *Rosenheim*'sche Farbreaktion<sup>2)</sup> 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 Scillarenin<sup>3)</sup>. 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- $\Delta^4$ -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 wird<sup>4)</sup>, 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,

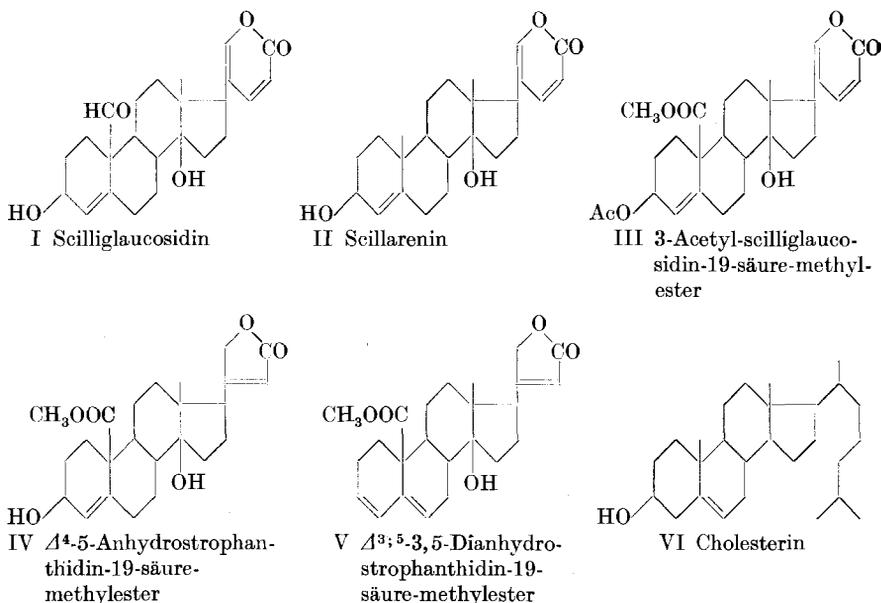
<sup>1)</sup> 35. Mitteilung, *Helv.* **36**, 1557 (1953).

<sup>2)</sup> O. *Rosenheim*, *Biochem. J.* **23**, 47 (1929).

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

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

dass die isolierte Doppelbindung beim Scilliglaucosidin ebenfalls zwischen den C-Atomen 5 und 6 liege, obwohl andere Reaktionen dafür sprachen, dass in diesem Scilla-Aglykon ein 3-Oxy- $\Delta^4$ -steroid vorliege. Als wir aber feststellten, dass auch von uns hergestellte Modellsubstanzen aus Strophanthidin (IV und V)<sup>1)</sup> unter den gleichen Bedingungen ebenfalls keine *Rosenheim*-Reaktion gaben, so musste dieser negative Ausfall auf die Anwesenheit der sauerstoffhaltigen Gruppe an C 10 im Scilliglaucosidin und in den Strophanthidin-Derivaten zurückgeführt werden.



Ändert man die Reaktionsbedingungen durch Verwendung von höher konzentrierter Trichloressigsäure (ca. 95- bis 99-proz.) und durch kurzes Erwärmen auf 80°, so gibt Cholesterin (VI) eine intensiv rot-violette Färbung, und mit Scilliglaucosidin und Monoanhydro-scilliglaucosidin lassen sich violette bis weinrote Färbungen erzielen. Hingegen geben Verbindungen, die an C 10 eine Carboxylgruppe besitzen, wie der 3-Acetyl-scilliglaucosidin-19-säure-methylester (III) und der  $\Delta^4$ -Mono- und  $\Delta^{3;5}$ -Dianhydro-strophanthidin-19-säuremethylester (IV bzw. V) selbst unter diesen Bedingungen keine Färbung.

Eine ähnliche Reaktion für ungesättigte Sterine wie die *Rosenheim*-Reaktion wurde neuerdings von *Schaltegger*<sup>2)</sup> für die Bestim-

<sup>1)</sup> Siehe unsere vorhergehende 35. Mitteilung, Helv. **36**, 1557 (1953).

<sup>2)</sup> *H. Schaltegger*, Exper. **2**, 27 (1946); Helv. **29**, 285 (1946). Über die Intensivierung der Farbreaktion von Steroiden mit konz. Schwefelsäure nach Zusatz von aromatischen Aldehyden vgl. auch *G. Woker & I. Antener*, Helv. **22**, 47, 511, 1309 (1939), und *I. Scherrer*, Helv. **22**, 1329 (1939).

mung von Ergosterin und Vitamin D<sub>2</sub> ausgearbeitet und interpretiert. Behandelt man das Vitamin D<sub>2</sub> mit einer Mischung aus 70-proz. Perchlorsäure, Eisessig und Essigsäureanhydrid und einem aromatischen Aldehyd, wie z. B. Benzaldehyd oder Vanillin, so tritt sofort eine intensive rote bzw. blaue Farbe auf. Die Reaktion beruht auf der Bildung eines Sterin-carbenium-perchlorats, das sich mit dem Aldehyd zu einem intensiv gefärbten Farbsalz kondensieren kann. Ohne Aldehyd erhält man nur wenig charakteristisch gefärbte Carbeniumsalze.

**Tabelle 1.**

Modifizierte *Rosenheim*-Reaktion mit verschiedenen  $\Delta^4$ -Steroiden und Cholesterin<sup>1)</sup>.

Verbindung	ohne Vanillin	mit Vanillin
Scilliglaucosidin (I)	(10) rötlich-braun (3) violett-weinrot	(10) rötlich-braun (30) intensiv violett-weinrot
$\Delta^3;^5$ -3-Anhydro-scilliglaucosidin	(5) rötlich-braun (20) violett-weinrot	(5) rötlich-braun (20) intensiv violett-weinrot
Scilliglaucosidin-19-ol	(5) grün (20) intensiv grün	(5) grün (20) intensiv grün
3-Acetyl-scilliglaucosidin-19-säure-methylester (III)	(30) negativ (gelblich)	(30) negativ (gelblich)
Scilliglaucosidin-19-semicarbazon	(2) farblos (30) violett-bläulich	(2) farblos (30) violett-rötlich
$\Delta^4$ -5-Anhydro-strophanthidin-19-säure-methylester (IV)	(30) negativ (gelb)	(30) negativ (gelb)
$\Delta^3;^5$ -3,5-Dianhydro-strophanthidin-19-säure-methylester (V)	(30) negativ (gelb)	(30) negativ (gelb)
Scillarenin (II)	(2) intensiv blau mit roter Fluoreszenz	(2) intensiv blau mit roter Fluoreszenz
Cholesterin (VI)	(5) hell weinrot (10) violett-rot mit grüner Fluoreszenz	(5) hell weinrot (10) intensiv violett-rot mit grüner Fluoreszenz
Scillarenon	(30) negativ (schwach gelblich)	(30) negativ (schwach gelblich)
$\Delta^4$ -Cholesten-3-on	(30) negativ (schwach gelblich)	(30) negativ (schwach gelblich)

Die *Rosenheim*-Reaktion lässt sich nun sehr gut in dieses Reaktionsschema einordnen: Es entsteht in diesem Fall ein Carbeniumsalz der Trichloressigsäure. Auch hier findet deshalb eine Farbintensiv-

<sup>1)</sup> Die Zahl vor den Farbbezeichnungen in der 2. und 3. Kolonne bedeutet die Zeit nach Zugabe der Reagentien in Minuten.

vierung bei Gegenwart eines aromatischen Aldehyds statt. In der vorstehenden Tabelle 1 sind die Färbungen zusammengestellt, die man bei der etwas modifizierten *Rosenheim*-Reaktion mit Scilliglaucosidin und einigen seiner Derivate sowie verschiedenen Vergleichssubstanzen beobachten kann.

2 mg Substanz (bei Aldehydzusatz: + 2 mg Vanillin) wurden mit 1 cm<sup>3</sup> geschmolzener Trichloressigsäure (*Merck*) im Wasserbad auf 80° erwärmt; nach 2 bis 30 Min. wurde die Färbung notiert. Die Schnelligkeit des Eintritts der Färbungen ist auch noch innerhalb der Grenzen von 95—99-proz. Trichloressigsäure abhängig vom Wassergehalt der Säure.

Aus der Tabelle 1 geht hervor, dass auch Cholesterin mit Trichloressigsäure bei 80° eine intensive Färbung gibt. Scilliglaucosidin und sein Semicarbazon sowie Monoanhydro-scilliglaucosidin geben sehr ähnliche violett-rote Farbtöne. Alle Verbindungen dagegen, die an C 10 eine Carboxylgruppe aufweisen, geben sowohl ohne als auch mit Vanillinzusatz keine Färbungen. Die Carboxylgruppe an C 10 scheint die Ausbildung eines Carbeniumsalzes sehr stark zu behindern<sup>1</sup>). Auch die beiden 3-Ketoverbindungen zeigen keine Reaktion.

Führt man aber die *Rosenheim*-Reaktion, wie üblich, bei Zimmertemperatur mit 90-proz. Trichloressigsäure aus, dann verhalten sich nicht nur Cholesterin, sondern auch Scilliglaucosidin und alle seine Derivate sowie die beiden Modellsubstanzen IV und V aus Strophanthidin negativ. Von allen in der Tabelle aufgezählten Verbindungen zeigt unter den üblichen Bedingungen nur das Scillarenin eine positive Farbreaktion.

In der folgenden Tabelle 2 haben wir noch die Färbungen, die bei der *Schaltegger*-Reaktion mit Scilliglaucosidin und einigen seiner Derivate sowie mit mehreren Vergleichssubstanzen beobachtet werden, zusammengestellt.

Die *Schaltegger*-Reaktion wurde folgendermassen ausgeführt: 2 mg Substanz (bei Aldehydzusatz: + 2 mg Vanillin) wurden in 1 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst. Die Lösung wurde nach Zusatz von 2 Tropfen Perchlorsäure-Reagens (*H. Schaltegger*, l. c.) in einem Wasserbad auf 80° erwärmt und die auftretende Färbung nach 2 bis 30 Min. notiert.

Der Eisessig wurde durch Ausfrieren gereinigt. Zur Herstellung des Perchlorsäure-Reagens diente frisch destilliertes technisches Essigsäureanhydrid und 60-proz. Perchlorsäure (*Kahlbaum*). Verwendet man analysenreines Essigsäureanhydrid, so tritt die grüne Fluoreszenz, die sonst bei einigen Verbindungen zu beobachten wäre, nicht auf.

Wie aus der Tabelle 2 hervorgeht, gibt Scilliglaucosidin bei der *Schaltegger*-Reaktion, besonders ohne Vanillin, eine etwas schwächere Färbung als Scillarenin. Der Einfluss einer Carboxylgruppe an C 10 ist hier weniger ausgeprägt als bei der *Rosenheim*-Reaktion, denn die entsprechenden 19-Säuren zeigen immerhin deutliche, wenn auch recht schwache Farbtönungen. Die 3-Ketoverbindungen verhalten sich wiederum negativ.

<sup>1</sup>) Bei den Verbindungen mit der Doppelbindung zwischen C 4 und C 5 wird das C-Atom 5 ungesättigt (d. h. zum Carbenium-Kation); der aromatische Aldehyd kann sich dann mit C 4 unter Wasseraustritt verbinden.

**Tabelle 2.***Schaltegger-Reaktion mit verschiedenen  $\Delta^4$ -Steroiden und Cholesterin<sup>1)</sup>.*

Verbindung	ohne Vanillin	mit Vanillin
Scilliglaucosidin (I)	(2–5) rosa mit grüner Fluoreszenz	(2) violett mit grüner Fluoreszenz
$\Delta^3$ ; 5-3-Anhydro-scilliglaucosidin	(2–5) rosa mit grüner Fluoreszenz	(2) violett mit grüner Fluoreszenz (5) intensiv weinrot mit grüner Fluoreszenz
Scilliglaucosidin-19-ol	(2) rosa-grau (20) weinrot	(2) violett-grau (20) intensiv violett-blau
Tetracetyl-scilliglaucosid-19-säure-methylester	(2–5) schwach rosa (30) bräunlich-gelb	(5) rosa-grau (30) schwach violett-grau
Scilliglaucosidin-19-semicarbazon	(5) schwach gelb (30) gelb-grünlich	(5) schwach gelb (30) braun-rot
$\Delta^4$ -5-Anhydro-strophanthidin-19-säure-methylester (IV)	(2–5) schwach hellrosa (10–20) rosa-graustichig	(5) grünlich (20) blaugrau (30) schwach violett-grau
$\Delta^3$ ; 5-3,5-Dianhydro-strophanthidin-19-säure-methylester (V)	(2–5) schwach rosa (10–30) bräunlich-gelb	(2–5) grünlich (30) schwach violett-grau
Scillarenin (II)	(2–5) rosa-violett	(2) intensiv violett blaugraustichig
Cholesterin (VI)	(2–5) schwach rosa-violett (30–40) hellrosa-bräunlich	(2–5) schwach rosa-violett (30–40) intensiv violett-blau
Scillarenon	(30) negativ (gelb)	(30) negativ (gelb)
$\Delta^4$ -Cholesten-3-on	(30) negativ (gelb)	(30) negativ (gelb)

In bezug auf die beiden Farbreaktionen verhalten sich also die 19-Säureester des Scilliglaucosidins ganz analog wie die beiden Modellsbstanz aus Strophanthidin. Das abweichende Verhalten des Scilliglaucosidins gegenüber dem Scillarenin ist demnach nicht auf eine andere Lage der Kerndoppelbindung, sondern auf die sauerstoffhaltige Gruppe an C 10 zurückzuführen.

<sup>1)</sup> Die Zahl vor den Färbungen bedeutet die Zeit in Minuten nach der Zugabe der Reagentien.

## Zusammenfassung.

Die *Rosenheim*'sche Farbreaktion mit Scilliglaucosidin und seinen Derivaten verläuft wie diejenige mit entsprechenden Modellsubstanzen der Strophanthidinreihe, die eine Doppelbindung zwischen den C-Atomen 4 und 5 und eine sauerstoffhaltige Gruppe an C 10 aufweisen. Bei diesen Verbindungen treten nur schwache oder keine Färbungen auf. Im Gegensatz dazu entstehen mit Scillarenin, das die Kerndoppelbindung in der gleichen Lage besitzt, aber an C 10 anstelle der sauerstoffhaltigen Gruppe eine Methylgruppe trägt, sofort intensive Färbungen. Der unterschiedliche Ausfall der *Rosenheim*-Reaktion mit den beiden 3-Oxy- $\Delta^4$ -steroiden: Scilliglaucosidin und Scillarenin hängt also mit der verschiedenen Substitution an C10 zusammen.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium *Sandoz*, Basel.

---

**196. Veratroyl-zygadenin aus *Veratrum album*.**

7. Mitteilung über *Veratrum*-Alkaloide<sup>1)</sup>

von **A. Stoll** und **E. Seebeck**.

(26. VIII. 53.)

**1. Einleitung.**

*Wright & Luff*<sup>2)</sup>, die sich in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts eingehend mit den Alkaloiden von *Veratrum album* beschäftigten, konnten daraus erstmals die reinen, kristallisierten, aber pharmakodynamisch unwirksamen Alkaloide Jervin, Rubijervin und Pseudojervin isolieren. Aus der amorphen Alkaloidfraktion, die nach dem Abtrennen der kristallisierbaren Basen übrigblieb, erhielten sie beim Behandeln mit Äther in kleiner Menge eine Fraktion, die bei alkalischer Hydrolyse Veratrumsäure lieferte. Daraus zogen *Wright & Luff* den Schluss, dass diese amorphe Fraktion unter anderem das Esteralkaloid Veratridin enthalte, das bekanntlich ein Ester der Veratrumsäure ist.

In neuester Zeit konnte *Poethke*<sup>3)</sup> in kleiner Menge Veratrumsäure neben viel Essigsäure und  $\alpha$ -Methyl-buttersäure aus den sauer reagierenden Spaltprodukten isolieren, die er nach der alkalischen Hydrolyse der amorphen Alkaloide von *Veratrum album* gewann. Dabei lässt *Poethke* die Frage offen, ob die in der amorphen Alkaloidfraktion aufgefundene Veratrumsäure ein Spaltprodukt des Veratridins oder eines noch unbekanntes Esteralkaloids sei.

<sup>1)</sup> 6. Mitteilung, *Helv.* **36**, 718 (1953).

<sup>2)</sup> *C. R. A. Wright & A. P. Luff*, *Soc.* **33**, 338 (1878).

<sup>3)</sup> *W. Poethke*, *Arch. Pharm.* **282**, 56 (1944).