

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- Δ^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*-Alkaloide¹⁾

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

(26. VIII. 53.)

1. Einleitung.

*Wright & Luff*²⁾, 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*³⁾ in kleiner Menge Veratrumsäure neben viel Essigsäure und α -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.

¹⁾ 6. Mitteilung, *Helv.* **36**, 718 (1953).

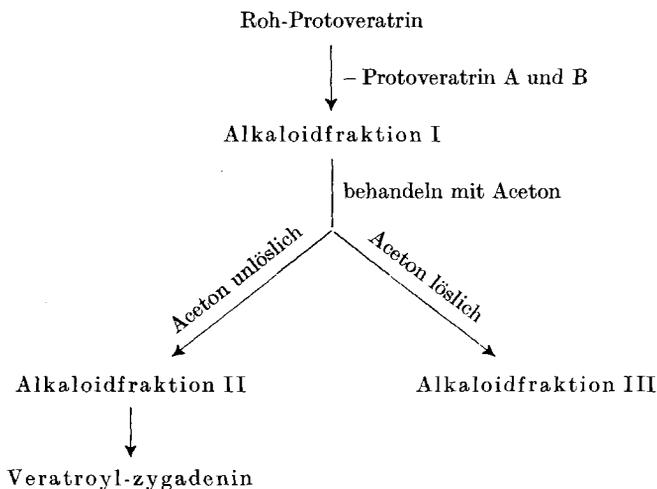
²⁾ *C. R. A. Wright & A. P. Luff*, *Soc.* **33**, 338 (1878).

³⁾ *W. Poethke*, *Arch. Pharm.* **282**, 56 (1944).

2. Die Isolierung von Veratroyl-zygadenin.

Im Laufe unserer eigenen Untersuchungen über Veratrum-Alkaloide zeigte es sich, dass beim Umkristallisieren des Roh-Protoveratrin aus Chloroform-Äther vorwiegend Protoveratrin A und Protoveratrin B¹⁾ auskristallisieren, während ein Teil des ursprünglich ebenfalls kristallisierten Basengemisches in der Mutterlauge gelöst blieb. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels und Kristallisieren des Rückstandes aus Äther erhält man eine Kristallfraktion (Alkaloidfraktion I), die sich aus verschiedenen Alkaloiden zusammensetzt. Im Gegensatz zum Protoveratrin A und Protoveratrin B, die sich in 84-proz. Schwefelsäure²⁾ farblos lösen, gibt die alkaloidfraktion I schon nach einer Minute eine tief rot gefärbte Lösung.

Beim Behandeln dieser Fraktion mit Aceton, das etwa 1% Wasser enthält, bei 50° geht die Hauptmenge der Alkaloide in Lösung, während etwa 10–15% des Ansatzes als unlösliches weisses Pulver (Alkaloidfraktion II) zurückbleibt. Diese Fraktion gibt mit 84-proz. Schwefelsäure sofort intensiv rot gefärbte Lösungen, während die alkaloidfraktion III, die nach dem Abdestillieren des Acetons erhalten wird, mit der Säure nur eine orange gefärbte Lösung gibt. Im folgenden ist diese Aufteilung des alkaloidgemisches schematisch dargestellt:



Zur Reindarstellung des Alkaloids, das mit 84-proz. Schwefelsäure intensiv rot gefärbte Lösungen gibt, wurde die alkaloidfraktion II mit Hilfe der Verteilungsanalyse zwischen 0,5-n. Salzsäure und Chloroform in elf Fraktionen zerlegt, deren Gewichte und spezifische Drehungen in Pyridin im nachfolgenden Diagramm I wiedergegeben sind.

¹⁾ 6. Mitteilung, *Helv.* **36**, 718 (1953).

²⁾ Zur Ausführung der Farbreaktion werden 10 mg Substanz in 2 cm³ 84-proz. Schwefelsäure gelöst und bei Zimmertemperatur stehengelassen.

Aus dem Diagramm der Gewichte lässt sich nichts Näheres über die Zusammensetzung der Alkaloidfraktion II aussagen. Betrachtet man aber die Werte der spezifischen Drehungen, so fällt auf, dass die ersten zwei und die letzten zwei Fraktionen eine starke Linksdrehung aufweisen, während die Fraktionen 5, 6 und 7 eine starke Rechtsdrehung besitzen. Aus den Fraktionen 1 und 2 erhielten wir nach dem

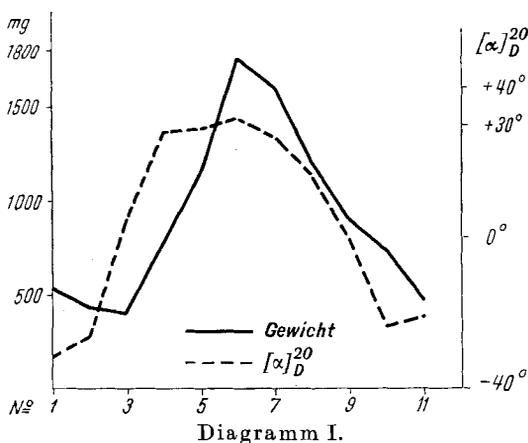


Diagramm I.
Gewichte und spezifische Drehungen in Pyridin der Alkaloidfraktion II nach der Verteilungsanalyse zwischen 0,5-n. Salzsäure und Chloroform.

Umkristallisieren aus Chloroform-Äther das Protoveratrin B, aus den Fraktionen 10 und 11 das Protoveratrin A; beide Alkaloide nur in geringer Menge. Beim Umkristallisieren der Fraktionen 4–7 aus Chloroform-Alkohol indessen schied sich in guter Ausbeute ein neues Alkaloid aus. Es schmilzt auf dem Kofler-Block zwischen 278–280° unter Zersetzung und zeigt in Pyridin eine spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20} = +33,1^\circ$; in Chloroform $[\alpha]_D^{20} = -26,8^\circ$. Auf Grund seiner Bruttoformel $C_{36}H_{51}O_{10}N$, seines Schmelzpunktes und seiner spezifischen Drehung in Chloroform handelt es sich bei diesem aus *Veratrum album* isolierten Alkaloid um Veratroyl-zygadenin, (das vor kurzem von Kupchan¹⁾ aus *Zygadenus venenosus* erstmals rein dargestellt werden konnte.

Mit der Isolierung und Reindarstellung des Veratroyl-zygadenins aus *Veratrum album* findet das Vorkommen von Veratrumssäure unter den sauren Spaltprodukten der alkalischen Hydrolyse der amorphen Esteralkaloide seine Erklärung.

3. Die alkalische Hydrolyse des Veratroyl-zygadenins.

Kupchan, der die alkalische Hydrolyse von Veratroyl-zygadenin unter milden Bedingungen mit methanolischem Ammoniak oder Bariumhydroxyd durchführte, erhielt dabei stets das Ausgangsmaterial zurück, da der Ester der Veratrumssäure relativ schwer spaltbar ist.

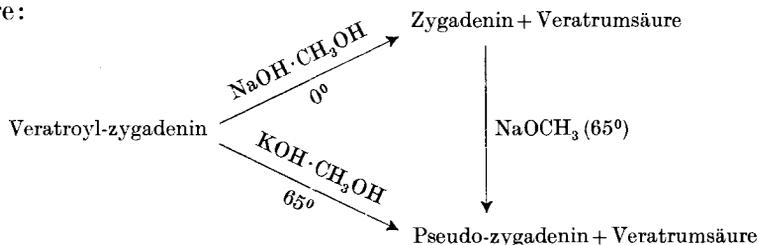
¹⁾ S. M. Kupchan & C. V. Deliwala, Am. Soc. 75, 1025 (1953).

Beim Erwärmen von Veratroyl-zygadenin mit 0,1-n. methanolischer Natronlauge erhielt er indessen als Spaltprodukte Veratrumsäure und ein amorph gebliebenes Alkamin. Führte er aber die Hydrolyse mit heisser Natriummethylatlösung durch, so wurde das Veratroyl-zygadenin in Veratrumsäure und ein kristallisiertes Alkamin, das er Pseudo-zygadenin nannte, gespalten. Pseudo-zygadenin ist mit dem von *Heyl & Herr*¹⁾ aus *Zygadenus venenosus* isolierten Zygadenin isomer. Da sich das Zygadenin unter den gleichen Bedingungen mit methanolischer Natriummethylatlösung in Pseudo-zygadenin umlagert, vermutet *Kupchan*, dass das Veratroyl-zygadenin der Veratrumsäureester des Zygadenins sei.

Durch schonende alkalische Hydrolyse mit 0,5-n. methanolischer Natronlauge bei 0° ist es uns nun gelungen, das Veratroyl-zygadenin in Zygadenin und Veratrumsäure zu spalten, womit der Beweis erbracht ist, dass das Zygadenin tatsächlich das genuine Alkamin des Esteralkaloids ist.

Führten wir indessen die alkalische Hydrolyse in der Wärme mit 15-proz. methanolischer Kalilauge durch, so erhielten wir als Spaltprodukte das Pseudo-zygadenin und Veratrumsäure.

Schematisch dargestellt ergeben sich die folgenden Zusammenhänge:



Experimenteller Teil.

1. Gewinnung der Alkaloidfraktion I. Die Lösung von 580,0 g Roh-Protoveratrin in der dreifachen Menge Chloroform (Ätherkristalliat nach *Jacobs*¹⁾) wurde nach dem Filtrieren mit 6 Liter Äther versetzt, worauf sofort Kristallisation eintrat. Nach 1 Std. wurden die gelbgefärbten Kristalle abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Sie wogen 430 g und bestanden im wesentlichen aus Protoveratrin A und Protoveratrin B. Die Mutterlauge wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 1 l Äther gelöst, worauf sich im Laufe von zwei Tagen 111 g Kristalle (Alkaloidfraktion I) ausschieden. Diese schmolzen zwischen 170–210° unscharf und unter Dunkelfärbung und besaßen in Pyridin eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -2^\circ$.

2. Aufteilung der Alkaloidfraktion I. 100,0 g Alkaloidfraktion I wurden in 1 Liter Aceton, das 1% Wasser enthielt, suspendiert und unter Umschwenken 15 Min. auf 50° erwärmt. Nach dem Abfiltrieren des unlöslichen Anteils, Waschen desselben mit 60 cm³ Aceton und Trocknen im Vakuum erhielt man 11,3 g eines weissen kristallinen Pulvers (Alkaloidfraktion II) vom Smp. 251–255°, $[\alpha]_D^{20} = +12^\circ$ in Pyridin. 10 mg der Alkaloidfraktion II lösen sich in 2 cm³ 84-proz. Schwefelsäure sofort mit roter Farbe auf.

¹⁾ *F. W. Heyl & M. E. Herr*, *Am. Soc.* **71**, 1751 (1949).

²⁾ *L. C. Craig & W. A. Jacobs*, *J. Biol. Chem.* **143**, 427 (1942).

Die Mutterlauge der Alkaloidfraktion II lieferte nach dem Abdestillieren des Acetons 88,3 g eines amorphen gelbgefärbten Schaumes (Alkaloidfraktion III).

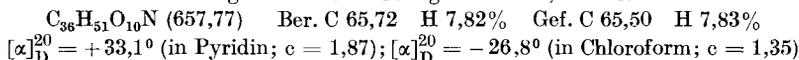
3. Isolierung von Veratroyl-zygadenin aus der Alkaloidfraktion II. In 11 Scheidetrichtern von je 1 l wurden je 400 cm³ 0,5-n. Salzsäure vorgelegt. Dann löste man in der Salzsäure des 1. Scheidetrichters 10,0 g der Alkaloidfraktion II auf, fügte 400 cm³ Chloroform hinzu und schüttelte während zwei Min. kräftig durch. Nach dem Trennen der Schichten wurde die Chloroformlösung in den 2. Scheidetrichter abgelassen und dieser erneut 2 Min. geschüttelt. Nach dem Trennen der Schichten brachte man die Chloroformlösung in den 3. Scheidetrichter, schüttelte durch usw., bis sich das Chloroform im 11. Scheidetrichter befand.

Dann gab man in den 1. Scheidetrichter erneut 400 cm³ Chloroform und liess die Chloroformlösung nach dem Durchschütteln und Trennen der Schichten in den 2. Scheidetrichter ab usw., bis sich die Chloroformlösung im 10. Scheidetrichter befand. Dieses Ausschütteln wurde der Reihe nach so lange fortgesetzt, bis ein jeder der elf Scheidetrichter 400 cm³ wässrige Säure und 400 cm³ Chloroform enthielt. Nach dem Abstumpfen der Säure eines jeden Scheidetrichters mit wässriger Natriumcarbonatlösung und Durchschütteln wurde die Chloroformlösung abgelassen und die wässrige Phase noch zweimal mit je 50 cm³ Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge eines jeden Scheidetrichters wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Gewichte und die spezifischen Drehungen der elf Fraktionen sind im Diagramm 1 graphisch verwertet.

Die ersten beiden Fraktionen lieferten nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Äther 420 mg fast reines Protoveratrin B vom Smp. 255—260° unter Zersetzung und Dunkelfärbung; $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ (in Pyridin).

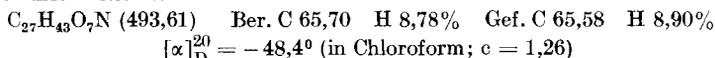
Die Fraktionen 4—7 (total 5,48 g) wurden in 100 cm³ Chloroform-Alkohol 2:1 in der Wärme gelöst. Dann destillierte man das Lösungsmittelgemisch so lange im Vakuum ab, bis das Veratroyl-zygadenin auszukristallisieren begann. Nach 4-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur konnte man 3,8 g Kristalle abfiltrieren, die zwischen 275—279° unter Zersetzung schmolzen. Aus der Mutterlauge sind nach dem Einengen weitere 600 mg Veratroyl-zygadenin gewonnen worden.

Zur Analyse wurde eine Probe des Esteralkaloids nochmals aus heissem Chloroform-Alkohol umkristallisiert, woraus sich das Veratroyl-zygadenin in Prismen, die zwischen 278—280° unter Zersetzung und Dunkelfärbung schmolzen, abschied.



Aus den Fraktionen 10 und 11 liessen sich nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Äther 810 mg von nicht ganz reinem Protoveratrin A vom Smp. 255—257° gewinnen; $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$ (in Pyridin).

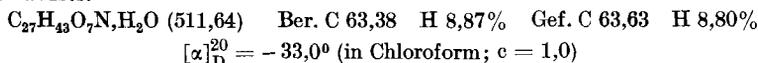
4. Alkalische Hydrolyse von Veratroyl-zygadenin bei 0°. Zu einer auf 0° abgekühlten Lösung von 2,0 g Veratroyl-zygadenin in 20 cm³ Chloroform und 20 cm³ Methanol fügte man die kalte Lösung von 2 cm³ 20-proz. Natronlauge in 60 cm³ Methanol hinzu und liess den Ansatz 20 Std. bei 0° stehen. Dann versetzte man die klare, farblose Lösung mit 400 cm³ Eiswasser und extrahierte mehrmals mit Chloroform. Die vereinigten Chloroformauszüge gaben nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels einen farblosen amorphen Rückstand, aus dem sich nach dem Lösen in 5 cm³ Aceton sofort grosse Prismen (760 mg) ausschieden. Die glitzernden Kristalle, die zwischen 180—200° unter Abgabe von Kristall-Lösungsmittel sinterten, schmolzen zwischen 210—216° unter Zersetzung. Zur Analyse wurde die Substanz nochmals aus Benzol umkristallisiert, woraus das Zygadenin in feinen Nadeln vom Smp. 214—216° kristallisierte.



Nach dem Extrahieren des Zygadenins mit Chloroform säuerte man die wässrige, alkalisch reagierende Lösung mit 2-n. Schwefelsäure an und schüttelte sie mehrmals mit

Äther aus. Die vereinigten Ätherauszüge lieferten nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels einen Rückstand, der nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser reine Veratrumsäure lieferte; Smp. 180—181°, Misch-Smp. mit authentischer Veratrumsäure ebenso.

5. Alkalische Hydrolyse von Veratroyl-zygadenin mit methanolischer Kalilauge¹⁾. 300 mg Veratroyl-zygadenin wurden in 4 cm³ 15-proz. methanolischer Kalilauge 40 Min. auf dem Wasserbad zum gelinden Sieden erwärmt. Nach dem Erkalten der Lösung und Neutralisieren mit 2-n. Salzsäure destillierte man aus der schwach gelbgefärbten Lösung das Methanol im Vakuum weitgehend ab, fügte 2-n. Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion hinzu und extrahierte wiederholt mit Chloroform. Nach dem Aufarbeiten der Chloroformlösung in üblicher Weise und Abdestillieren des Lösungsmittels erhielten wir einen amorphen Rückstand, aus dem sich nach dem Lösen in 2 cm³ Benzol 120 mg feine Nadeln vom Smp. 161—162° ausschieden. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus wenig Essigester schmolz das Pseudo-zygadenin zwischen 167—169°. Es enthält 1 Mol Kristallwasser.



Zusammenfassung.

Es wird die Isolierung und Reindarstellung von Veratroyl-zygadenin aus den Rhizomen von *Veratrum album* beschrieben.

Bei schonender alkalischer Hydrolyse wird das Veratroyl-zygadenin in Zygadenin und Veratrumsäure gespalten, womit gezeigt ist, dass das Zygadenin das genuine Alkamin des Esteralkaloids ist. Beim Erwärmen von Veratroyl-zygadenin mit 15-proz. methanolischer Kalilauge dagegen zerfällt es in Pseudo-zygadenin und Veratrumsäure.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium *Sandoz*, Basel.

197. Viskosität und Strömungsdoppelbrechung mässig konzentrierter Lösungen hochmolekularer Stoffe

von A. Peterlin und R. Signer.

(24. VIII. 53.)

Einleitung.

Während die hochverdünnten Lösungen sehr eingehend untersucht wurden und in ihrem viskosen Verhalten befriedigend verstanden werden können (es handelt sich immer um Effekte der einzelnen gelösten Makromolekel, die von seiner Form und den hydrodynamischen und optischen Konstanten des Fadenelementes in der Lösung abhängen), wissen wir sehr wenig von den konzentrierteren Systemen, wo die Wechselwirkung der gelösten Makromolekeln alle anderen Effekte bei weitem überwiegt. Nun sind gerade die mässig konzentrierten Lösungen besonders wichtig für die technische Praxis, wo man es vor-

¹⁾ Diese Spaltung wurde von Herrn Dr. D. Stauffacher ausgeführt.