

Zur Analyse wurde ein Präparat des Trinitro-benzolats aus dem reinen Azulen hergestellt (Smp. 113—114°). Es liegt ein Bis-trinitro-benzolat vor.

3,724 mg Subst. gaben 6,922 mg CO₂ und 1,072 mg H₂O
 2,720 mg Subst. gaben 0,344 cm³ N₂ (17°, 715 mm)
 C₂₅H₂₀O₁₂N₆ Ber. C 50,34 H 3,37 N 14,09%
 Gef. „ 50,73 „ 3,22 „ 14,00%

Kolorimetrische Bestimmung des Verhältnisses von 2-Isopropyl-azulen zu Trinitro-benzol im kristallisierten Trinitro-benzolat (Smp. 113—114°).

5,73 mg Trinitro-benzolat wurden auf einer Säule von Aluminiumoxyd (Aktivität IV—V) mit Benzin zerlegt und die Azulen-Lösung mit Benzin auf 10 cm³ verdünnt.

Die Konzentration des 2-Isopropyl-azolens in dieser Lösung wurde durch Vergleich mit aus reinem 2-Isopropyl-azulen hergestellten Eich-Lösungen ($1,32 \times 10^{-3}$; $0,99 \times 10^{-3}$ Mol/L in Benzin), mit einem photoelektrischen „Evelyn“-Kolorimeter bestimmt. Bei Verwendung von Licht der Wellenlängen von 515—570 m μ („Filter 540“) ergab sich ein linearer Zusammenhang zwischen dem Logarithmus der Transmission und der Konzentration. Die so ermittelte Konzentration des 2-Isopropyl-azolens (aus dem Trinitro-benzolat) ist $0,98 \times 10^{-3}$ Mol/L, entsprechend 1,67 mg 2-Isopropyl-azulen in 5,73 mg Trinitro-benzolat. Daraus berechnet sich das molare Verhältnis von 2-Isopropyl-azulen zu Trinitro-benzol als 1:1,94.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
 Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

90. Über Steroide und Sexualhormone

(138. Mitteilung¹⁾).

Zur Konstitution des α -Anhydro-uzarigenins

von L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, A. Fürst und H. Heusser.

(11. II. 47.)

Wie vor längerer Zeit festgestellt wurde²⁾, liefert das Acetat (Ia) des $\Delta^{5:20,22-3} \beta$, 21-Dioxy-nor-choladiensäure-lactons (23 \rightarrow 21) (I)³⁾ bei der katalytischen Hydrierung ein Gemisch der an C 20 isomeren Tetrahydro-lactone (III) und (IIIa). Die physikalischen Eigenschaften (Schmelzpunkte und optisches Drehungsvermögen) dieser gesättigten Lactone stimmten erwartungsgemäss mit denjenigen der von R. Tschesche⁴⁾ hergestellten Acetate von α_2 - bzw. α_1 -Tetrahydro-anhydro-uzarigenin überein.

¹⁾ 137. Mitt., Helv. **30**, 395 (1947).

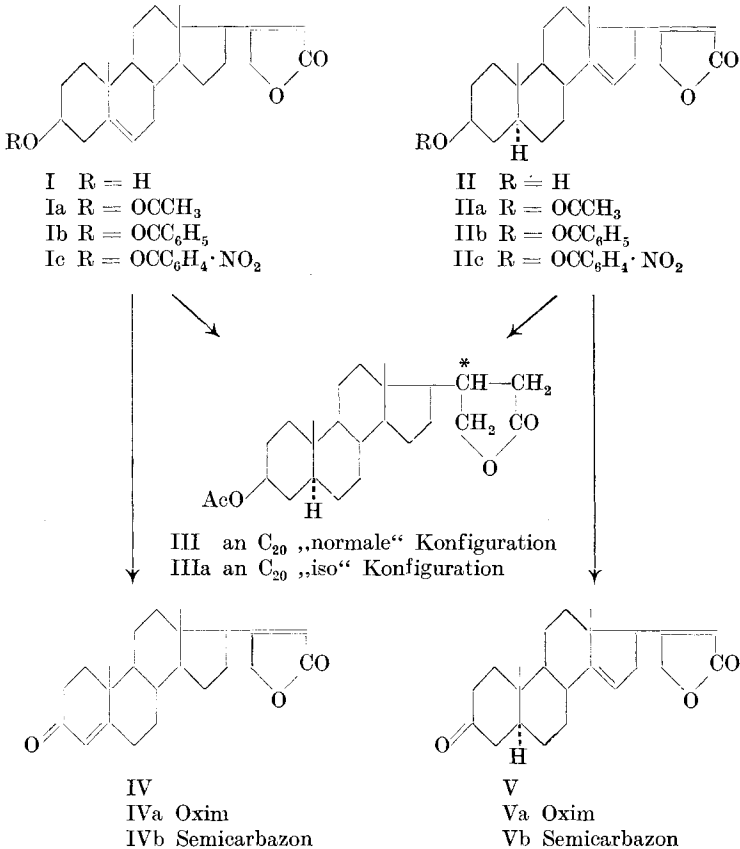
²⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und A. Fürst, Helv. **24**, 716 (1941).

³⁾ L. Ruzicka, T. Reichstein und A. Fürst, Helv. **24**, 76 (1941).

⁴⁾ R. Tschesche, Z. physiol. Ch. **222**, 50 (1933); R. Tschesche und K. Bohle, B. **68**, 2252 (1935).

In der Zwischenzeit wurden wir nun in die Lage versetzt, diese beiden Isomeren-Paare miteinander zu vergleichen¹⁾ und durch Mischproben deren Identität zu beweisen. Danach entspricht das α_1 -Tetrahydro-anhydro-uzarigenin-acetat von *Tschesche* unserem 3 β -Acetoxy-21-oxy-20-iso-nor-allo-cholansäure-lacton(23 \rightarrow 21) (IIIa)²⁾, das α_2 -Isomere dem an C 20 „normale“ Konfiguration aufweisenden gesättigten Lacton (III).

Für α -Anhydro-uzarigenin selbst stellte *Tschesche*³⁾ ursprünglich die Formel I auf, die jedoch später durch die Formel II ersetzt wurde⁴⁾, da Uzarin, das Glykosid des Uzarigenins, mit Alkali eine Umwandlung erfährt, die als Iso-lacton-Bildung eines an C 14 eine Oxy-Gruppe tragenden digitaloiden Glykosides gedeutet wurde.



¹⁾ Herrn Dr. R. *Tschesche* sei an dieser Stelle unser Dank für die Überlassung verschiedener Vergleichspräparate ausgesprochen.

²⁾ Über die Bestimmung der Konfiguration von an C 20 isomeren Dihydro-lactonen vgl. *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka und J. Pataki, Helv. 28, 389 (1945).*

³⁾ *R. Tschesche, B. 68, 7 (1935); R. Tschesche, Z. physiol. Ch. 229, 219 (1934).*

⁴⁾ *R. Tschesche und K. Bohle, B. 68, 2252 (1935).*

Nun zeigten aber α -Anhydro-uzarigenin und einige seiner Derivate¹⁾ die gleichen Schmelzpunkte wie die entsprechenden Verbindungen des synthetischen Lactons (I), so dass wir eine Identität des α -Anhydro-uzarigenins mit unserem synthetischen Lacton (I) für möglich hielten.

Eine Entscheidung zwischen den Formeln I oder II auf Grund der oben angeführten Hydrierungsergebnisse ist nicht möglich, da sowohl (I) wie (II) bei der energischen Hydrierung das Isomerenpaar (III und IIIa) liefern können. Um diese Frage weiter abzuklären, haben wir eine Reihe weiterer Derivate des synthetischen Lactons (I) hergestellt und mit den entsprechenden Verbindungen aus α -Anhydro-uzarigenin verglichen. Dabei wurden in einigen Fällen wesentliche Differenzen festgestellt, die eine Identität dieser beiden Aglykone bezweifeln liessen.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1

	Derivate	$\Delta^5: 20, 22, 3\beta, 21$ - Dioxy-nor-chola- diensäure-lacton (I) Smp.	α -Anhydro-uzarigenin (II) Smp.
1	freie Oxy-Gruppe in 3 .	(I) 262—263 ^{0 2)}	(II) 263—265 ^{0 3)}
2	3-Acetat	(Ia) 174—175 ^{0 2)}	(IIa) 175 ^{0 4)}
3	3-p-Nitro-benzoat	(Ic) 247—248 ^{0 5)}	(IIc) 246 ^{0 4)}
4	3-Benzoat	(Ib) 245—246 ^{0 6)}	(IIb) 261—262 ^{0 7)}
5	3-Keton	(IV) 237—238,5 ^{0 6)}	(V) 255 ^{0 7)}
6	Oxim	(IVa) 266—269 ^{0 6)}	(Va) 283—285 ^{0 7)}
7	Semicarbazon	(IVb) 255—256 ^{0 6)}	(Vb) 266—268 ^{0 7)}

Da mehrere Derivate (Zeilen 4—7) beträchtliche Unterschiede in ihren physikalischen Eigenschaften aufweisen, scheinen die korrespondierenden Schmelzpunkte anderer Verbindungen (Zeilen 1—3) einer Zufälligkeit zu entspringen⁵⁾. Diese Vermutung konnte durch einen direkten Vergleich einzelner Präparate bestätigt werden.

α -Anhydro-uzarigenin weist im Gemisch mit dem synthetischen Lacton (I) (Tabelle 1, Zeile 1) ein frühzeitiges Sintern bei 235⁰ auf, während die Mischprobe der Benzoate (Tabelle 1, Zeile 4) eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung ergibt.

¹⁾ Vgl. L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und A. Fürst, Helv. **24**, 716 (1941).

²⁾ L. Ruzicka, T. Reichstein und A. Fürst, Helv. **24**, 76 (1941).

³⁾ R. Tschesche, Z. physiol. Ch. **222**, 50 (1933).

⁴⁾ A. Windaus und E. Haack, B. **63**, 1377 (1930).

⁵⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und A. Fürst, Helv. **24**, 716 (1941).

⁶⁾ Vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit.

⁷⁾ R. Tschesche und K. Bohle, B. **68**, 2252 (1935).

Weiter zeigt das $\Delta^4; 20, 22$ -3-Keto-nor-choleadiensäure-lacton(23 \rightarrow 21) (IV), welches aus (I) durch Oxydation nach *Oppenauer* gewonnen wurde, ein für α, β -ungesättigte Ketone typisches U.V.-Absorptionsspektrum¹⁾, während bei α -Anhydro-uzarigenin nach *Tschesche*²⁾ keine Absorption, die auf die Konjugation einer Doppelbindung zur Keto-Gruppe hinweist, festzustellen ist.

Bei unserem früheren Vergleich³⁾ von α -Anhydro-uzarigenin mit dem synthetischen Lacton (I) haben wir versucht, an Hand des optischen Drehungsvermögens dieser Verbindungen die Lage der Doppelbindung in α -Anhydro-uzarigenin zu bestimmen. Zum Vergleich wurden die entsprechenden Cholestenole mit verschiedener Lage der Doppelbindung herangezogen. Inzwischen sind auf synthetischem Wege in unserem Laboratorium zahlreiche 14,15-ungesättigte Steroide hergestellt worden. Deren optisches Drehungsvermögen wurde mit besonderer Sorgfalt gemessen. Es hat sich dabei gezeigt, dass die Asymmetriezentren 14 und 17 sich ausserordentlich stark beeinflussen und somit auch der Drehungsbeitrag des Zentrums 17 in $\Delta^{14, 15}$ -ungesättigten Steroiden von der Konstitution und der sterischen Lage der Seitenkette abhängig ist. Nach diesen Beobachtungen ist es klar, dass ein Vergleich der Drehungen der verschiedenen Cholestenole mit den entsprechenden, im Steroid-Kern ungesättigten, Butenoliden nur unter Berücksichtigung dieser Einflüsse statthaft ist.

Für das synthetische Lacton (I) fanden wir früher eine Drehung von $-49,1^{03}$ bzw. $-46,6^{04}$ in Dioxan; neuere Messungen in Chloroform ergaben Werte von $-63,6^0$ und $-64,3^{05}$. Was die Drehung des α -Anhydro-uzarigenins anbetrifft, so sind die in der Literatur angeführten Werte sehr verschieden. *Tschesche*⁶⁾ bestimmte das Drehungsvermögen von α -Anhydro-uzarigenin zu $-29,5^0$ in Chloroform, während *Windaus* und *Haack*⁷⁾ für ein wahrscheinlich weniger reines Präparat einen Wert von $-53,6^0$ fanden. Die Probe von α -Anhydro-uzarigenin, die wir Herrn Dr. *Tschesche* verdanken, zeigte nach unseren eigenen Messungen einen Schmelzpunkt von 256 — 258^0 und eine Drehung von $-13,7^{08}$ in Chloroform. Dieser von uns gefundene Wert lässt sich mit der Konstitution (II) für α -Anhydro-uzarigenin gut vereinbaren⁹⁾.

Der *Rockefeller-Foundation* in New York und der *CIBA* Aktiengesellschaft in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

1) Vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit.

2) *R. Tschesche* und *K. Bohle*, B. **68**, 2252 (1935).

3) *L. Ruzicka*, *Pl. A. Platner* und *A. Fürst*, Helv. **24**, 716 (1941).

4) *L. Ruzicka*, *T. Reichstein* und *A. Fürst*, Helv. **24**, 76 (1941).

5) $c = 0,782; 1,013$.

6) *R. Tschesche*, Z. physiol. Ch. **222**, 50 (1933).

7) *A. Windaus* und *E. Haack*, B. **63**, 1377 (1930).

8) Vgl. den experimentellen Teil.

9) Vgl. dazu eine spätere Mitteilung.

Experimenteller Teil¹⁾.

$\Delta^5: 20, 22, 3\beta$ -Benzoxy-21-oxy-nor-choladiensäure-lacton(23 \rightarrow 21) (Ib).

300 mg $\Delta^5: 20, 22, 3\beta, 21$ -Dioxy-nor-choladiensäure-lacton(23 \rightarrow 21) (I) wurden in 5 cm³ Pyridin gelöst und unter Kühlen mit 2 cm³ Benzoylchlorid versetzt. Nach 12-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde auf Eis gegossen, das Produkt in Äther aufgenommen, die Äther-Lösung mit verdünnter Salzsäure, eisgekühlter Soda-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Durch chromatographische Reinigung und anschließende Krystallisation aus Chloroform-Äthanol wurden 230 mg feine Blättchen vom Smp. 245—246° erhalten. Sechsmaliges Umkrystallisieren änderte den Schmelzpunkt nicht mehr.

$$[\alpha]_D^{20} = -28,5^{\circ}; -27,0^{\circ 2)} \quad (c = 0,735; 0,802 \text{ in Chloroform})$$

3,826 mg Subst. gaben 10,965 mg CO₂ und 2,708 mg H₂O

C₃₀H₃₆O₄ Ber. C 78,23 H 7,88%

Gef. ,, 78,21 ,, 7,92%

Die Mischprobe mit α -Anhydro-uzarigenin-benzoat vom Smp. 260—261° und einem optischen Drehungsvermögen von $-11,6^{\circ 3)}$ schmolz nach vorherigem Sintern (221°) bei 231—241°.

$\Delta^4: 20, 22, 3$ -Keto-21-oxy-nor-choladiensäure-lacton(23 \rightarrow 21) (IV).

340 mg $\Delta^5: 20, 22, 3\beta, 21$ -Dioxy-nor-choladiensäure-lacton(23 \rightarrow 21) (I) wurden mit 2 cm³ Cyclohexanon und 400 mg Aluminium-tert.-butylat in 15 cm³ Toluol 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Rohprodukt wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure, Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der am Vakuum getrocknete Rückstand wurde an Aluminiumoxyd gereinigt. Die mit Benzol und Äther aus dem Chromatogramm eluierten Anteile (295 mg) wurden aus Aceton-Benzin umkrystallisiert und ergaben 240 mg rautenförmige Krystalle vom Smp. 237—238,5°. Zur Analyse wurde das Präparat noch einmal umkrystallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 228° sublimiert. Smp. unverändert.

$$[\alpha]_D^{23} = +119,8^{\circ} \quad (c = 0,885 \text{ in Chloroform})$$

3,685 mg Subst. gaben 10,509 mg CO₂ und 2,787 mg H₂O

C₂₃H₃₀O₃ Ber. C 77,93 H 8,53%

Gef. ,, 77,83 ,, 8,46%

Das U.V.-Absorptionsspektrum weist zwei Maxima bei 241 m μ und 310 m μ (log ϵ = 4,34 bzw. 1,84) auf.

Semicarbazon: Das in üblicher Weise bereitete Semicarbazon schmolz nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Chloroform-Methanol bei 255—256°. Zur Analyse wurde es 24 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,778 mg Subst. gaben 9,663 mg CO₂ und 2,703 mg H₂O

2,750 mg Subst. gaben 0,254 cm³ N₂ (20°, 720 mm)

C₂₃H₃₃O₃N₃ Ber. C 70,04 H 8,08 N 10,21%

Gef. ,, 69,83 ,, 8,01 ,, 10,20%

Oxim: Das in gewohnter Weise bereitete Oxim wurde viermal aus Äthanol umkrystallisiert und zur Analyse 24 Stunden bei 75° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 266 bis 269°.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrechen bestimmt.

²⁾ Bestimmt von Hrn. E. Angliker.

³⁾ c = 1,970 in Chloroform; bestimmt von Hrn. Kd. Meier.

3,790 mg Subst. gaben 10,363 mg CO₂ und 2,891 mg H₂O
 5,996 mg Subst. gaben 0,231 cm³ N₂ (18°, 726 mm)
 C₂₃H₃₁O₃N Ber. C 74,76 H 8,46 N 3,79%
 Gef. „ 74,62 „ 8,54 „ 4,32%

α -Anhydro-uzarigenin.

Eine Probe α -Anhydro-uzarigenin, die uns von Hrn. Dr. *Tschesche* zur Verfügung gestellt wurde, zeigte in annähernder Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur einen Schmelzpunkt von 256,5—258,5°. Eine grössere Abweichung zeigte das Präparat in seinem optischen Verhalten.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13,7^{\circ 1)} \quad (c = 0,725 \text{ in Chloroform})$$

α -Anhydro-uzarigenin-benzoat.

Den Schmelzpunkt dieses Präparates bestimmten wir zu 260—261°.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13,1^{\circ}; -11,6^{\circ 2)} \quad (c = 1,533; 1,970 \text{ in Chloroform})$$

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

¹⁾ *Tschesche* fand für ein Produkt derselben Reinheit eine Drehung von $-29,5^{\circ}$ in Chloroform [*Z. physiol. Ch.* **222**, 50 (1933)], während *Windaus* und *Haack* für ein Präparat vom Smp. 247—248° ein $[\alpha]_{\text{D}}$ von $-53,6^{\circ}$ bestimmten [*B.* **63**, 1377 (1933)].

²⁾ Bestimmt durch die HH. *Kd. Meier* und *E. Angliker*.
