

Toxicity and behavioral studies with mice could not distinguish between the first three members of this series. For all, LD<sub>50</sub>'s were established to be between 200 to 300 mg/kg, i.p., and at 80 mg/kg there was the mild, agitated behavior previously described<sup>1</sup>; complete recovery occurring within 8 h.

In human subjects, the potency of trimethoxyamphetamine (I,  $R = \text{CH}_3$ ) has been established as over twice that of mescaline<sup>2</sup>. Evaluation of the immediate homologue,  $\alpha$ -ethyl mescaline (I,  $R = \text{ethyl}$ ) at oral levels in excess of 2.5 mg/kg (as the free base), produced neither central activity nor psychic disturbance, thus demonstrating a psychotomimetic potency of less than half that of

trimethoxyamphetamine, and suggesting that three carbons represent an optimum chain length.

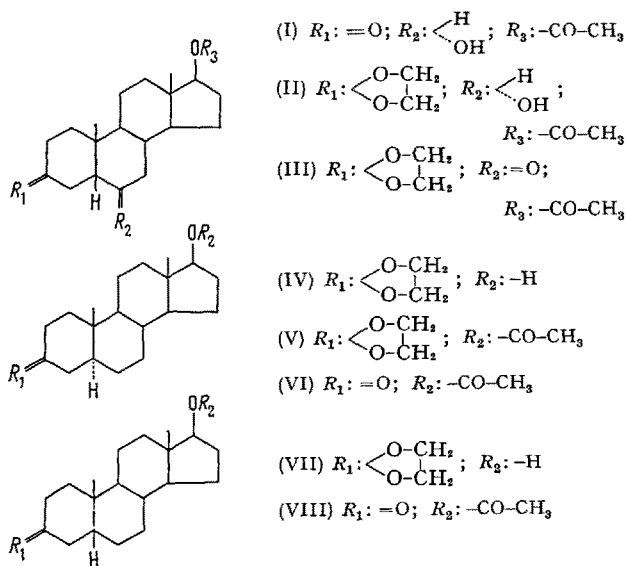
**Résumé.** Une série homologue à celle des substances chimiques composant la mescaline a été synthétisée. L'évaluation préliminaire a montré qu'elle a un effet psychotomimétique plus faible que celui de la triméthoxyamphetamine.

A. T. SHULGIN

*The Dow Chemical Company, Walnut Creek (California, U.S.A.), September 18, 1962.*

### Synthese von 5 $\alpha$ - und 5 $\beta$ -Androstan-17 $\beta$ -ol-3-on-17-acetat aus Hyodesoxycholsäure

Zur Darstellung von 5 $\alpha$ -Androstan-17 $\beta$ -ol-3-on-17-acetat (VI) und 5 $\beta$ -Androstan-17 $\beta$ -ol-3-on-17-acetat (VIII) gingen wir von Hyodesoxycholsäure aus, die nach bekannten Methoden<sup>1</sup> in 5 $\beta$ -Androstan-6 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol-3-on-17-acetat (I) überführt wurde.



Verbindung I setzten wir mit Äthylenglykol und *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol<sup>2</sup> um und erhielten 5 $\beta$ -Androstan-6 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol-3-on-3-äthylenketal-17-acetat (II); Fp. 197–198,5°C;  $[\alpha]_D^{25} + 3^\circ$ ;  $\nu_{\text{max}}$ : 1095, 1730, 3610 cm<sup>-1</sup>; ber. f. C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> (392,5) 70,38% C, 9,24% H; gef. 70,70% C, 9,22% H<sup>3</sup>; Ausbeute: 74%.

Oxydation von II mit Chrom-6-oxid in Pyridin<sup>4</sup> ergab 5 $\beta$ -Androstan-17 $\beta$ -ol-3,6-dion-3-äthylenketal-17-acetat (III); Fp.: 165–166°C;  $[\alpha]_D^{25} - 55,5^\circ$ ;  $\nu_{\text{max}}$ : 1100, 1710, 1730 cm<sup>-1</sup>; ber. f. C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (390,5) 70,74% C, 8,78% H; gef. 71,34% C, 8,78% H; Ausbeute: 83%.

Über Verbindung III kamen wir durch reduktive Entfernung der 6-Ketogruppe in wenigen Stufen zu VI und VIII, je nachdem, ob die Reduktion unter Inversion am C-Atom 5 vorgenommen wurde oder nicht.

Zur Darstellung des 5 $\alpha$ -Androstan-17 $\beta$ -ol-3-on-17-acetats (VI) wurde III mit Kaliumhydroxid in Diäthylenglykol am C-Atom 5 allomerisiert und anschliessend nach

HUANG-MINLON<sup>5,6</sup> reduziert. Wir erhielten 5 $\alpha$ -Androstan-17 $\beta$ -ol-3-on-3-äthylenketal (IV); Fp.: 173–176°C;  $[\alpha]_D^{25} + 13^\circ$ ;  $\nu_{\text{max}}$ : 1100, 3610 cm<sup>-1</sup>; ber. f. C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> (334,5) 75,41% C, 10,25% H; gef. 75,55% C, 10,74% H; Ausbeute: 71%.

Acetylierung von IV unter üblichen Bedingungen ergab 5 $\alpha$ -Androstan-17 $\beta$ -ol-3-on-3-äthylenketal-17-acetat (V); Fp.: 139–140°C;  $[\alpha]_D^{25} + 3^\circ$  (Pyridin);  $\nu_{\text{max}}$ : 1100, 1730 cm<sup>-1</sup>; ber. f. C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> (376,5) 73,37% C, 9,64% H; gef. 74,02% C, 10,02% H; Ausbeute: 92%.

Aus V entstand durch selektive Verseifung der 3-Ketalgruppe mit *p*-Toluolsulfonsäure in Aceton das 5 $\alpha$ -Androstan-17 $\beta$ -ol-3-on-17-acetat (VI); Fp.: 158–160,5°C (7,8 157° und 158,5–159,5°C);  $[\alpha]_D^{25} + 22^\circ$  (9 + 26°); das IR-Spektrum stimmt mit dem einer authentischen Probe überein;  $\nu_{\text{max}}$ : 1715, 1735 cm<sup>-1</sup>; Ausbeute: 86,5%.

Zur Darstellung des 5 $\beta$ -Androstan-17 $\beta$ -ol-3-on-17-acetats (VIII) wurde die 6-Ketogruppe in III so reduziert, dass keine Inversion am C-Atom 5 erfolgte<sup>8</sup>. Zu diesem Zweck überführten wir III unter neutralen Bedingungen in dessen 6-Hydrazon und setzten dann die Reaktion in alkalischer Lösung fort. Auf diese Weise wurden 82% des 5 $\beta$ -Androstan-17 $\beta$ -ol-3-on-3-äthylenketals (VII) erhalten; Fp.: 155–157°C;  $[\alpha]_D^{25} + 35^\circ$ ;  $\nu_{\text{max}}$ : 1100, 3610 cm<sup>-1</sup>; ber. f. C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> (334,5) 75,41% C, 10,25% H; gef. 74,92% C, 9,63% H.

Da die 6-Ketogruppe in der 5 $\beta$ -Reihe sterisch behindert ist, war für die vollständige Umsetzung von III mit 85%igem Hydrazinhydrat dreistündiges Sieden in Diäthylenglykol erforderlich. Wurde die Reaktionszeit

<sup>1</sup> CH. MEYSTRE, H. FREY, A. WETTSTEIN und K. MIESCHER, *Helv. chim. Acta* **27**, 1815 (1944). – L. H. SARETT, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 2899 (1947). – K. TAKEDA und J. KAWANAMI, *J. Biochem. (Tokyo)* **41**, 303 (1954). – DP (DDR) 21610, C. 7994 (1962); DP (DDR) 21658, C. A. 14373 (1962).

<sup>2</sup> Zur Methodik vgl. E. J. COREY und G. E. GREGORIOU, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 3124 (1959).

<sup>3</sup> Alle Fp. sind unkorrigiert. Drehwerte in Methanol und IR-Spektren in Chloroform, soweit nicht anders vermerkt. C,H-Analysen wurden von Herrn MARTIN (Institut für organische Chemie der Universität Leipzig) ausgeführt.

<sup>4</sup> G. I. POOS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER und L. H. SARETT, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 422 (1953).

<sup>5</sup> HUANG-MINLON, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 2487 (1946).

<sup>6</sup> HUANG-MINLON, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 2802 (1948); **71**, 3301 (1949).

<sup>7</sup> A. BUTENANDT, K. TSCHERNING und G. HANISCH, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **68**, 2097 (1935).

<sup>8</sup> A. P. 2143453, C. A. 3078 (1939); A. P. 2387469, C. A. 5536 (1946).

<sup>9</sup> C. DJERASSI, *J. org. Chem.* **12**, 823, 825 (1947).

herabgesetzt, z.B. auf 1 h, so erhielten wir nach Durchführung der Reduktion ein Gemisch von IV und VII, das sich überraschend glatt durch Kristallisation aus Aceton auftrennen liess. Die Löslichkeitsunterschiede (IV ist schwerer löslich als VII) sind so ausgeprägt, dass auf diese Weise eine präparative Trennung der 5 $\alpha$ - und 5 $\beta$ -Isomeren des Androstan-17 $\beta$ -ol-3-ons möglich ist.

Im weiteren Verlauf der Synthese wurde dann VII mit *p*-Toluolsulfonsäure in Aceton zum 5 $\beta$ -Androstan-17 $\beta$ -ol-3-on verseift, das Rohprodukt chromatographisch gereinigt und nach üblicher Methode acetyliert. Wir erhielten in 51%iger Ausbeute (bezogen auf VII) 5 $\beta$ -Androstan-17 $\beta$ -ol-3-on-17-acetat (VIII); Fp.: 146–147,5°C (<sup>10,11</sup> 143–144°C);  $[\alpha]_D^{21}$ : +21° (<sup>10</sup> +27,1°); das IR-Spektrum stimmte mit dem einer authentischen Probe überein,  $\nu_{max}$ : 1720, 1740 cm<sup>-1</sup> (CS<sub>2</sub>)<sup>12</sup>.

**Summary.** 5 $\alpha$ - and 5 $\beta$ -androstan-17 $\beta$ -ol-3-one-17-acetate have been prepared from 5 $\beta$ -androstan-6 $\alpha$ ,17 $\beta$ -

diol-3-one-17-acetate by a synthesis involving directed HUANG-MINLON-reduction.

Separation of 5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -ol-3-one from its 5 $\beta$ -isomer could readily be achieved by crystallisation of their 3-ethylenketals from acetone.

S. SCHWARZ, W. POHNERT,  
A. STACHOWIAK und D. ONKEN

Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm, Jena  
(Deutschland), 12. Oktober 1962.

<sup>10</sup> A. BUTENANDT, K. TSCHERNING und G. DANNENBERG, Hoppe-Seylers Z. 248, 205 (1937).

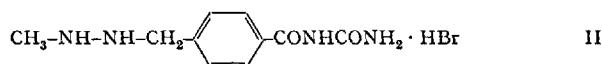
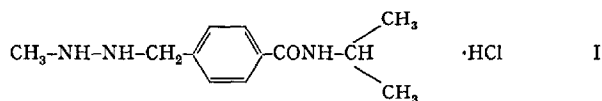
<sup>11</sup> A. ERCOLI, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 650 (1938).

<sup>12</sup> Wir danken Frl. G. KRETZSCHMANN für ihre experimentelle Mitarbeit und Herrn Dr. K. HELLER (Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm) für Aufnahme und Interpretation der IR-Spektren.

### Methylhydrazine Derivatives, a New Class of Cytotoxic Agents

When testing a series of hydrazines for another purpose 1-methyl-2-benzyl-hydrazine<sup>1</sup> was found to have a pronounced tumour inhibitory effect<sup>2</sup>. The systematic variation of its structure showed that efficacious compounds were of general formula R-NH-NH-CH<sub>3</sub>, R representing a wide variety of organic radicals, particularly substituted benzyl groups.

Screening of several hundred compounds revealed some forty to be efficient tumour inhibitors among which 1-methyl-2-*p*-(isopropylcarbamoyl)benzyl-hydrazine hydrochloride I<sup>3</sup> and 1-methyl-2-*p*-allophanoylbenzyl-hydrazine hydrobromide II<sup>4</sup> were chosen for extended biological and clinical trials.



Known synthetic procedures lead to the above mentioned compounds. Methylhydrazine reacts with benzyl chloroformate to give 1-methyl-1,2-bis(benzyloxycarbonyl)-hydrazine, a crystalline substance. This product is transformed to the sodium salt with sodium hydride in dimethylformamide. Alkylation of this salt with methyl *p*-(bromomethyl)benzoate leads to 1-methyl-2-*p*-(methoxycarbonyl)benzyl-1,2-bis(benzyloxycarbonyl)-hydrazine which after hydrolysis of the methyl ester group yields the crystalline 1-methyl-2-*p*-carboxybenzyl-1,2-bis(benzyloxycarbonyl)-hydrazine. The preparation of the acid chloride by means of thionyl chloride and reaction of the latter with isopropylamine or with urea leads to the bis(benzyloxycarbonyl) derivatives of I and II. Removal of the protecting groups by treatment with hydrogen bromide in acetic acid or by hydrogenolysis and transforma-

tion to the desired salts are the final stages of the synthesis.

Whereas crystalline salts of these hydrazines are quite stable compounds, their solutions, especially in water, tend to be oxidized. The primary oxidation products, the corresponding azo derivatives, isomerize rapidly, at least in the case of the benzyl compounds, to the hydrazones which are biologically inactive. Some of the azo compounds and also higher oxidation products such as azoxy derivatives show antitumour activity *in vivo* but are less stable and less well characterized than the parent hydrazines.

The oxidation of the above mentioned hydrazines, whereby hydrogen peroxide is produced from molecular oxygen may be an essential step in the tumour inhibiting mechanism<sup>5</sup>.

Extensive biochemical and physicochemical investigations in addition to clinical trials are under way to learn more about this new lead in cancer chemotherapy.

**Zusammenfassung.** Ausgehend von der Beobachtung, dass 1-Methyl-2-benzyl-hydrazin tumorhemmend wirkt, wurden durch systematische Variationen die für diese Wirkung essentiellen Strukturmerkmale festgelegt. Aus einer grösseren Anzahl von Verbindungen wurden 1-Methyl-2-*p*-(isopropylcarbamoyl)benzyl-hydrazin-hydrochlorid und 1-Methyl-2-*p*-allophanoylbenzyl-hydrazin-hydrobromid für ausgedehnte experimentelle und klinische Versuche ausgewählt.

P. ZELLER, H. GUTMANN, B. HEGEDÜS,  
A. KAISER, A. LANGEMANN, and M. MÜLLER

Chemische Forschungsabteilung, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel (Switzerland), December 14, 1962.

<sup>1</sup> J. THIELE, Liebigs Ann. Chem. 376, 230 (1910).

<sup>2</sup> W. BOLLAG and E. GRUNBERG, Exper. 19, 130 (1963).

<sup>3</sup> I = Ro 4-6467/1.

<sup>4</sup> II = Ro 4-6824.

<sup>5</sup> K. BERNEIS et al., Exper. 19, 132 (1963).