

Perchlorat. Das Perchlorat wurde erhalten durch Verreiben der Base mit 20-proz. Perchlorsäure. Feine Nadeln, aus Alkohol, Smp. 193° (Zersetzung). Es ist schwerlöslich in Wasser und in den gebräuchlichen Lösungsmitteln.

4,473 mg Subst. gaben 9,270 mg CO<sub>2</sub> und 2,650 mg H<sub>2</sub>O  
 4,653 mg Subst. gaben 0,270 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (17°, 738 mm)  
 C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>Cl    Ber. C 56,25    H 6,38    N 6,57%  
                          Gef. „ 56,52    „ 6,63    „ 6,63%

Basel, Anstalt für Organische Chemie.

## 153. Über Steroide

(23. Mitteilung<sup>1)</sup>).

### Homologe der Keimdrüsenhormone I

von K. Miescher und A. Wettstein.

(30. VIII. 39.)

Bei der Untersuchung von Homologen der Keimdrüsenhormone sind schon bisher recht interessante Ergebnisse erzielt worden. So hat sich z. B. das Androstendion<sup>2)</sup>, das als niedrigstes Homologes des Progesterons aufgefasst werden kann, zwar nicht als Verbindung mit Corpus-luteum-Hormon-Wirkung, wohl aber als Prototyp der insbesondere auch im Samenblasen-Test hoch wirksamen männlichen Hormone mit  $\alpha, \beta$ -ungesättigter Ketongruppierung erwiesen<sup>3)</sup>. Im 17-Methyl-testosteron, einem Homologen des Testosterons, jedoch mit tertiärer Hydroxylgruppe<sup>4)</sup>, ist eine Verbindung aufgefunden worden, die eine der stärksten Wirkungen an der Samenblase entfaltet und im Gegensatz zu freiem Testosteron auch bei peroraler Verabreichung<sup>5)</sup> noch gut wirksam ist.

Wir stellten nun ein weiteres Homologes des Testosterons und zugleich Strukturisomeres des 17-Methyl-testosterons, das  $\Delta^4$ -17-Oxymethyl-androsten-3-on (V) her. Die Hydroxylgruppe ist vom Kerngerüst weg in die Seitengruppe gerückt und primärer Natur. Diese Verbindung liess sich ausgehend von der  $\Delta^5$ -3-Oxy-ätio-cholensäure<sup>6)</sup> erhalten. Durch *Bouveault*-Reduktion des Methyl-esters I gelangte man in guter Ausbeute zum entsprechenden primärsekundären Diol, dem  $\Delta^5$ -17-Oxymethyl-androsten-3-ol (II).

<sup>1)</sup> 22. Mitteilung s. Helv. **22**, 962 (1939).

<sup>2)</sup> L. Ruzicka und A. Wettstein, Helv. **18**, 990 (1935).

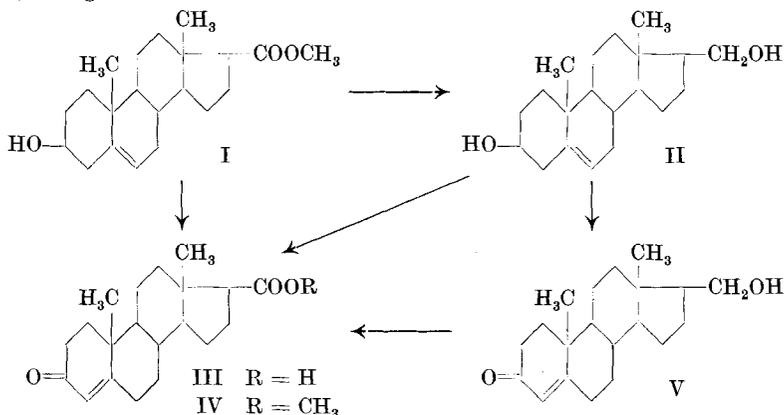
<sup>3)</sup> E. Tschopp, Nature **136**, 258 (1935).

<sup>4)</sup> L. Ruzicka, M. W. Goldberg und H. R. Rosenberg, Helv. **18**, 1487 (1935).

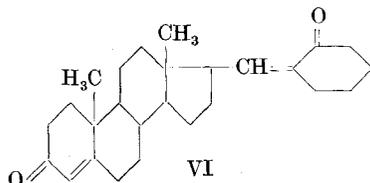
<sup>5)</sup> K. Miescher und E. Tschopp, Schweiz. med. Wochschr. **68**, 1258 (1938).

<sup>6)</sup> M. Steiger und T. Reichstein, Helv. **20**, 1040 (1937); A. Butenandt und J. Schmidt-Thomé, B. **71**, 1487 (1938).

vom Smp. 209—211° korr. Erwartungsgemäss lieferte dieses mit Acetanhydrid in Pyridin bei Zimmertemperatur ein Diacetat (Smp. 136—137° korr.) und ging bei der Oxydation mit Chromsäure, wobei die Doppelbindung intermediär durch Bromaddition geschützt wurde, in die  $\Delta^4$ -3-Keto-ätio-cholensäure (III<sup>1</sup>) über, die in Form ihres Methylesters IV isoliert wurde. Der letztere lässt sich durch verhältnismässig energische Einwirkung von alkoholischer Lauge weiter zur freien Säure III vom Smp. 258—262° korr. verseifen. Der gleiche Ketoester IV wurde zum Vergleich aus dem  $\Delta^5$ -3-Oxy-ätio-cholensäure-methylester (I) durch Dehydrierung mittels Cyclohexanon in Gegenwart von Aluminium-isopropylat nach der Methode von *Oppenauer*<sup>2</sup>) dargestellt.



Durch Anwendung desselben Oxydationsverfahrens gelang es überraschend leicht, das  $\Delta^5$ -17-Oxymethyl-androsten-3-ol (II) partiell in 3-Stellung zu dehydrieren. Aus dem erhaltenen Oxydationsgemisch wurde der Keton-Anteil nach *Girard*<sup>3</sup>) abgetrennt und daraus über den Bernsteinsäure-monoester die Keton-Alkohol-Fraktion gewonnen. Diese lieferte als Hauptprodukt das  $\Delta^4$ -17-Oxymethyl-androsten-3-on (V) vom Smp. 158—159° korr. Als Nebenprodukt isolierte man aus dem hydroxyfreien Keton-Anteil eine Verbindung vom Smp. 190—193° korr. und anscheinend der Formel VI:



<sup>1</sup>) s. *M. Steiger* und *T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 1051 (1937); diese Autoren geben einen Smp. von 236—242° korr. für die freie Säure an, während derjenige für den Methylester mit dem von uns gefundenen Wert annähernd übereinstimmt.

<sup>2</sup>) *R.* **56**, 137 (1937); s. a. *H. H. Inhoffen*, *W. Logemann*, *W. Hohlweg* und *A. Serini*, *B.* **71**, 1032 (1938).

<sup>3</sup>) *Helv.* **19**, 1095 (1936); *Org. Synth.* **18**, 10 (1938).

Sie verdankt offenbar ihre Entstehung der Kondensation von intermediär entstandenem Aldehyd ( $\Delta^4$ -17-Formyl-androsten-3-on, Nor-progesteron) mit dem als Wasserstoffacceptor verwendeten Cyclohexanon<sup>1)</sup>. Das 17-Oxymethyl-androstenon liefert mit Acetanhydrid in Pyridin bei Zimmertemperatur ein Mono-acetat, das  $\Delta^4$ -17-Acetoxy-methyl-androsten-3-on vom Smp. 114—115° korr., und letzteres noch ein Semicarbazon (Smp. 214—215° korr.). Dadurch, sowie durch die Tatsache, dass das Oxyketon unter der Einwirkung von Chromsäure bei Zimmertemperatur (ohne Schutz der Kerndoppelbindung) in die schon aus I und II erhaltene  $\Delta^4$ -3-Keto-ätio-cholensäure (III) übergeht, ist seine Konstitution festgelegt.

Über das Ergebnis der physiologischen Prüfungen soll später berichtet werden.

### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>.

#### $\Delta^5$ -17-Oxymethyl-androsten-3-ol (II).

Zur Reduktion des  $\Delta^5$ -3-Oxy-ätio-cholensäure-methylesters erwies sich ein von *L. Ruzicka* und *Jacobs*<sup>3)</sup> in der Polyterpenreihe angewandtes Verfahren als vorteilhaft: In einem Dreihalskolben mit Rückfluss, Tropftrichter und Rührvorrichtung wurden 30 g Natrium in 200 cm<sup>3</sup> Xylol durch Eintauchen in ein Ölbad von 160—170° und intensives Rühren fein verteilt. Jetzt goss man eine Lösung von 10 g  $\Delta^5$ -3-Oxy-ätio-cholensäure-methylester in 70 cm<sup>3</sup> Xylol und dann so rasch als möglich 100 cm<sup>3</sup> absoluten Alkohol zu. Nachdem sich das Natrium umgesetzt hatte, liess man die Badtemperatur auf 120° sinken, gab 250 cm<sup>3</sup> Wasser zu und erhitzte weiter noch 1 Stunde. Nach dem Abkühlen wurden die Schichten getrennt, die wässrige Schicht mit Äther ausgezogen, die Äther- und Xylollösungen vereinigt, mit Wasser, n. Sodalösung und Wasser gewaschen (wobei schon beträchtliche Krystallisation eintrat) und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Aceton umkrystallisiert und so in einer Ausbeute von über 75 % das  $\Delta^5$ -17-Oxymethyl-androsten-3-ol (II) vom Smp. 209—211° erhalten. Zur Analyse trocknete man bei 175° unter 0,003 mm.

4,430 mg Subst.	gaben 12,80 mg CO <sub>2</sub>	und 4,22 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> (Mol.-Gew. 304,26)	Ber. C 78,88	H 10,60%
	Gef. „ 78,80	„ 10,66%

Aus den Sodauszügen liess sich eine geringe Menge  $\Delta^5$ -3-Oxy-ätio-cholensäure gewinnen.

<sup>1)</sup> s. a. *J. W. Batty*, *A. Buraway*, *S. H. Harper*, *I. M. Heilbron* und *W. E. Jones*, Soc. **1938**, 175; *E. Haworth*, *I. M. Heilbron*, *W. E. Jones*, *R. L. Morrison*, *J. B. Polya*, Soc. **1939**, 128. Diäthyl-keton erwies sich in unserem Falle als weniger brauchbarer Wasserstoffacceptor.

<sup>2)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>3)</sup> R. **57**, 511, 514, 515 (1938).

Diacetat: 300 mg  $\Delta^5$ -17-Oxymethyl-androsten-3-ol wurden in 6 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 3 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid 2 1/2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann goss man in Wasser, saugte das Krystallisat ab und wusch es mit Wasser nach. Nach dem Trocknen im Vakuum-Exsikkator wurde aus Hexan umkrystallisiert und so das bei 136—137° scharf schmelzende  $\Delta^5$ -17-Acetoxy-methyl-3-acetoxy-androsten erhalten.

Nach 19-stündigem Trocknen bei 90° unter 0,01 mm gaben

4,393 mg Subst. 11,96 mg CO<sub>2</sub> und 3,67 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> (Mol.-Gew. 388,29) Ber. C 74,17 H 9,35%  
 Gef. „ 74,25 „ 9,35%

Oxydation von  $\Delta^5$ -17-Oxymethyl-androsten-3-ol mittels Chromsäure.

1,015 g des genannten Diols wurden in 20 cm<sup>3</sup> gegen Chromsäure resistenten Eisessigs durch Rühren suspendiert. Dann gab man unter Kühlung eine Lösung von 0,533 g Brom in 13,5 cm<sup>3</sup> Eisessig allmählich zu. Das Halogen wurde schliesslich fast völlig aufgenommen, wobei klare Lösung eintrat. Nun wurde ebenfalls unter Kühlung eine Lösung von 0,5 g Chromtrioxyd (geringer Überschuss über 2 Atome Sauerstoff) in 5 cm<sup>3</sup> 90-proz. Essigsäure zugegeben und weiter 16 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Danach war die gesamte Chromsäure verbraucht. Man erhitzte nun unter Rühren 10 Minuten mit 5 g Zinkstaub auf 70—80°, kühlte wieder ab und filtrierte. Das Filtrat wurde in Wasser gegossen, ausgeäthert, die Ätherlösung mit Wasser, n. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der so erhaltene Neutralteil wird noch untersucht. Er liefert mit 1,4-Dioxynaphthalin, Eisessig und konz. Salzsäure erhitzt eine intensive Rotfärbung, was auf die Anwesenheit von freiem Aldehyd, vermutlich dem  $\Delta^4$ -17-Formyl-androsten-3-on, hindeutet<sup>1)</sup>.

Die Sodauszüge säuerte man mit Mineralsäure an, ätherte die ausfallende Säurefraktion aus, wusch die Ätherlösung mit Wasser, trocknete sie und versetzte sie mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan. Nach Stehen bei Zimmertemperatur bis zum Aufhören der Stickstoffentwicklung schüttelte man die Ätherlösung mit n. Sodalösung und Wasser aus, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand wurde in üblicher Weise mit *Girard*-Reagens behandelt und so eine Säure-ester-Keton-Fraktion erhalten, die beim Umkrystallisieren aus Hexan reinen  $\Delta^4$ -3-Keto-ätio-cholensäure-methylester (IV) vom Smp. 134—135° lieferte.

Zur Analyse wurde 21 Stunden bei 110° unter 0,01 mm getrocknet.

4,759 mg Subst. gaben 13,30 mg CO<sub>2</sub> und 3,877 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> (Mol.-Gew. 330,24) Ber. C 76,31 H 9,16%  
 Gef. „ 76,22 „ 9,12%

<sup>1)</sup> s. H. Raudnitz und G. Puluj, B. **64**, 2212 (1931) sowie K. Miescher, A. Wettstein und C. Scholz, Helv. **22**, 897 (1939).

Denselben Ester erhielt man, als man 1 g  $\Delta^5$ -3-Oxy-ätio-cholensäure-methylester 2½ Stunden mit 1 g Aluminium-isopropylat, 50 cm<sup>3</sup> Toluol und 8 cm<sup>3</sup> Cyclohexanon kochte, und aus dem nicht wasserdampfllüchtigen Anteil des Reaktionsproduktes nach *Girard* den Ketonanteil abtrennte.

Der  $\Delta^4$ -3-Keto-ätio-cholensäure-methylester wurde durch vierstündiges Kochen mit 7-proz. methanolischer Kalilauge verseift, das Verseifungsgemisch in Wasser gegossen, ausgeäthert, die wässrige Phase durch Erwärmen von gelöstem Äther befreit, angesäuert und die ausgeflockte  $\Delta^4$ -3-Keto-ätio-cholensäure (III) durch Sublimation bei 220° unter 0,001 mm Druck sowie durch Umkrystallisation aus verdünntem Aceton gereinigt. Sie schmolz schliesslich bei 258—262°.

Nach 18-stündigem Trocknen bei 135° unter 0,01 mm gaben

	4,721 mg Subst.	13,17 mg CO <sub>2</sub>	und 3,73 mg H <sub>2</sub> O
	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub> (Mol.-Gew. 316,22)	Ber. C 75,90	H 8,92%
		Gef. „ 76,08	„ 8,84%

Dehydrierung von  $\Delta^5$ -17-Oxymethyl-androsten-3-ol mittels Cyclohexanon und Aluminium-isopropylat.

1,4 g des obigen Diols wurden mit 80 cm<sup>3</sup> Toluol, 1,6 g Aluminium-isopropylat und 12 cm<sup>3</sup> Cyclohexanon 1½ Stunden unter Calciumchlorid-Verschluss am Rückfluss gekocht. Dann destillierte man das Reaktionsgemisch 2 Stunden mit Wasserdampf, säuerte den Rückstand mit 2-n. Schwefelsäure an, ätherte ihn aus, schüttelte die Ätherlösung mit 40-proz. Bisulfitlösung, Wasser, n. Sodalösung und Wasser aus, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand, eine gelbliche Schmiere, wurde mit *Girard*-Reagens umgesetzt und so eine Ketonfraktion von 1,27 g erhalten. Diese erhitzte man zur Gewinnung des noch hydroxylhaltigen Anteils unter Calciumchloridverschluss mit 2,5 g Bernsteinsäure-anhydrid und 12,5 cm<sup>3</sup> Pyridin 5 Stunden zum Kochen. Dann kühlte man ab, goss die dunkle Lösung in 100 cm<sup>3</sup> 2-n. Sodalösung und ätherte erschöpfend aus.

Die Ätherlösung, enthaltend die hydroxylfreie Ketonfraktion, wurde mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand löste man in Hexan-Benzolgemisch 3:1 und chromatographierte nach der Durchlaufmethode an Aluminiumoxyd (standardisiert nach *Brockmann*). Nach Entfernung einer kleinen schmierigen Fraktion gewann man so ein schönes Krystallpräparat, das nach Umkrystallisation aus Hexan bei 190—193° schmolz. Die Analyse (nach 15-stündigem Trocknen bei 110° unter 0,01 mm) deutet auf eine Verbindung der Formel VI hin:

	4,104 mg Subst.	gaben 12,32 mg CO <sub>2</sub>	und 3,47 mg H <sub>2</sub> O
	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub> (Mol.-Gew. 380,29)	Ber. C 82,04	H 9,54%
		Gef. „ 81,87	„ 9,46%

Diese Verbindung mit 2  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ketongruppierungen liefert bei der Dioxynaphtalin-Reaktion eine starke Gelbfärbung mit intensiver Grünfluoreszenz.

Die sodaalkalische Lösung des sauren Bernsteinsäure-esters wurde vorsichtig angesäuert und dann erschöpfend ausgeäthert, wobei etwas braunes Harz nicht in Lösung ging. Die Ätherlösung wusch man mit verdünnter Säure und Wasser, trocknete sie und dampfte sie im Vakuum ein. Der Rückstand wurde mit einer 2-proz. methylalkoholischen Kaliumhydroxyd-Lösung 2 Stunden gekocht, die Verseifungslösung in Wasser gegossen, ausgeäthert, die Ätherauszüge mit viel Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt so als Keton-Alkohol-Fraktion 1,0 g eines gelblichen Krystallisats. Dieses löste man in einem Hexan-Benzol-Gemisch 1 : 1, liess durch eine Säule von 30 g Aluminiumoxyd laufen und wusch mit insgesamt 500 cm<sup>3</sup> des Gemisches nach. Dabei wurden nur geringe Mengen eines schmierigen Präparates eluiert. Das  $\Delta^4$ -17-Oxymethyl-androsten-3-on (V) liess sich hierauf mit 500 cm<sup>3</sup> Benzol-Äthergemisch 1 : 1 herauslösen und krystallisierte aus verdünntem Aceton in Form schöner Stäbchen vom Smp. 158—159°. Es ergibt keine Färbung bei der Reaktion mit 1,4-Dioxynaphtalin.

Nach 14-stündigem Trocknen bei 105° unter 0,01 mm gaben

4,067 mg Subst.	11,82 mg CO <sub>2</sub>	und 3,72 mg H <sub>2</sub> O	
C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> (Mol.-Gew. 302,24)	Ber. C 79,41	H 10,01%	
	Gef. „ 79,27	„ 10,23%	

Acetat: 60 mg dieses Oxyketons wurden, in 2,5 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid gelöst, 15 Stunden bei Zimmer-temperatur stehen gelassen. Dann goss man in Wasser, saugte das ausgeflockte Acetat ab, wusch es mit Wasser und trocknete es im Vakuum-Exsikkator. Nach Umkrystallisieren aus Hexan schmolz das  $\Delta^4$ -17-Acetoxy-methyl-androsten-3-on bei 114—115°.

Zur Analyse trocknete man 7 Stunden bei 75° unter 0,01 mm.

4,545 mg Subst.	gaben 12,82 mg CO <sub>2</sub>	und 3,80 mg H <sub>2</sub> O	
C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub> (Mol.-Gew. 344,26)	Ber. C 76,68	H 9,37%	
	Gef. „ 76,93	„ 9,36%	

Acetat-Semicarbazon: 30 mg des obigen Acetats wurden 1½ Stunden mit einer alkoholischen Lösung von Semicarbazid-acetat gekocht. Die Reaktionslösung dampfte man im Vakuum ein und zog den Rückstand 2mal mit siedendem Wasser aus. Der unlösliche Anteil wurde aus Methanol umkrystallisiert und so das  $\Delta^4$ -17-Acetoxy-methyl-androsten-3-on-semicarbazon vom Smp. 214—215° gewonnen.

Nach 20-stündigem Trocknen bei 95° unter 0,01 mm gaben

1,244 mg Subst.	0,120 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub> (26°, 749 mm)	
C <sub>23</sub> H <sub>35</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> (Mol.-Gew. 401,30)	Ber. N 10,47	Gef. N 10,85%

## Oxydation von $\Delta^4$ -17-Oxymethyl-androsten-3-on mittels Chromsäure.

Man löste 100 mg des genannten Oxyketons in 4 cm<sup>3</sup> gegen Chromsäure beständigem Eisessig, kühlte und gab eine Lösung von 11 mg Chromtrioxyd in 1 cm<sup>3</sup> 95-proz. Essigsäure zu. Nach 7-stündigem Stehen bei +5° wurde nochmals mit derselben Menge Chromtrioxyd, insgesamt also mit der 1 Atom Sauerstoff entsprechenden Menge versetzt und weiter 36 Stunden bei 5° gehalten. Hierauf goss man in 50 cm<sup>3</sup> Wasser, ätherte aus, wusch die Ätherlösung mit Wasser, n. Sodalösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie im Vakuum ein. Der Rückstand, die Neutralfraktion, wird noch untersucht.

Aus den Sodaauszügen gewann man durch Ansäuern, Absaugen des Krystallisats und Nachwaschen eine Verbindung, die nach Umkrystallisation aus verdünntem Aceton sich nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch mit der vorne beschriebenen  $\Delta^4$ -3-Keto-ätio-*cholensäure* erwies.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. *H. Gysel* in unserer analytischen Abteilung ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba* in  
Basel, Pharmazeutische Abteilung.

---

## 154. 2-Aminomethyl-tetrahydro-chinolin und seine Derivate

von *Helmut v. Bidder* und *H. Rupe*.

(30. VIII. 39.)

### 1-Benzoyl-2-cyan-1, 2-dihydro-chinolin (*Reissert'scher Körper*).

Die verbesserte Darstellung des „*Reissert'schen Körpers*“ aus Chinolin ist in der Abhandlung des einen von uns mit *Wolfgang Frey* beschrieben worden, sie gilt dort für Isochinolin, kann aber ebenso für Chinolin benützt werden<sup>1)</sup>. Auch die Hydrierung zum 1-Aminomethyl-2-benzoyl-tetrahydro-isochinolin ist in der erwähnten Abhandlung genau beschrieben, nur dass beim Arbeiten mit Chinolin ein nicht so hoher Druck notwendig ist, ca. 100 Atmosphären. Die Verseifung des Benzoylderivates zum 2-Amino-methyl-tetrahydro-chinolin Formel I ist ebenfalls verbessert worden<sup>2)</sup>. Die Ausbeute konnte auf solche Weise auf 94—98% der Theorie gebracht werden.

<sup>1)</sup> Helv. **22**, 674, 675 (1939). Vgl. *Gassmann* und *Rupe*, Helv. **22**, 1242, 1251 (1939).

<sup>2)</sup> Vgl. Helv. **22**, 677 (1939) sowie *A. Gassmann* und *H. Rupe*, Helv. **22**, 1254 (1939).