Summary

Ortho, meta and para derivatives of 1-diethylaminoethoxyphenyl-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (V) and the dimethylamino compounds (VI) were prepared by reacting dimethyl- and diethyl-aminoethyl chlorides with 1-hydroxyphenyl-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinolines (IV), respectively, using sodium ethoxide as a condensing agent. Diethylaminoethyl 1-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline-3-carboxylate (VIII) was obtained by the trans-esterification between methyl 1-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline-3-carboxylate (VII) and diethylaminoethanol. Biological tests of (V), (VI), (VIII) and methobromides of (V) and (VI) are now in progress.

(Received April 21, 1951)

270. 田辺尚文, 大西定夫, 高村貞治男: 4,4'-Dioxy- α,β -diäthylstilben の一新合成法

Shobun Tanabe, Sadao Onishi and Teijio Takamura: A New Method of Synthesis of 4,4'-Dihydroxy- α,β -diethylstilbene.

(Tokyo Research Laboratory, Gohei Tanabe & Co., Ltd.*)

著者の一人田辺は 4,4'-Dioxy- α,β -diäthylstilben (XII) の工業的製造に於て既に Anisaldehyd を原料とする Robinson 法¹⁾ 及び Péteri 法²⁾ を追試して之等兩方法は何れも工業的製法として使用し得る事を確認したが, Anisaldehyd を入手或いは製造する事が容易でないので之を原料としない合成方法に就き種々研究の結果次の如き合成経路で其の目的を達した.

工業的に入手可能な *n*-Buttersäure (I) をチオニルクロリドを用いてクロリド (II) となし, (II) と Anisol (III) とより Friedel-Crafts 反応を用いて *p*-Methoxybutyrophenon (IV) を合成し, (IV) をブロム化して *p*-Methoxy- α -brombutyrophenon (V) となし (V) を氷醋酸溶媒中で無水醋酸加里と煮沸して *p*-Methoxy- α -acetoxybutyrophenon (VI) となし (VI) をアルコール性炭酸ソーダと加熱して脱アセチル化反応を行い *p*-

* 731, 1-Chome, Daita, Setagaya-ku, Tokyo.

1) Proc. Roy. Soc. London B. **127**, 140.2) J. Chem. Soc. **1940**, 833.

Methoxy- α -oxybutyrophenon (VII) を得た。(VII) に過剰の Anisol を加え濃硫酸を縮合剤として α, α -Dianisyl- β -butanon (VIII) を約 60% の収率で合成したが更に (VII) の代りに (VI) を用いても (VIII) を得る事を知った。*p*-Methoxy- α -brombutyrophenon (V) と Anisol (III) とを濃硫酸を縮合剤として縮合させた場合は原料回収に終った。(VII) 及び (VI) より上記の方法により (VIII) を合成する事は著者等の得た新発見であるが茲に得た化合物 (VIII) の化学構造は次の如き諸事実により確認した。1) 融点が文献記載の融点に一致した。2) Semicarbazon は融点が 194~195° で文献記載の融点 193° に略々一致し且つ C, H, N の分析値がよく一致した。3) 氷酢酸溶液中 CrO₃ を用いて酸化反応を行い結晶として Dianisylketon のみを得た。4) 更に (VIII) を原料として α, α -Dianisyl- β -äthylbutanol (IX) 及び 4,4'-Dimethoxy- α, β -diäthylstilben (X) を合成し得た。

次に (VIII) にグリア試薬 C₂H₅MgBr を作用せしめて α, α -Dianisyl- β -äthylbutanol (IX) を得た。(IX) をトルオール溶媒中 POCl₃ を作用せしめて脱水転位反応を行い 5,5'-Dimethoxy- α, β -diäthylstilben (X) を 24% の収率で合成し得た。別法で合成した (X) と混融するに融点降下を認めず分析値もよく一致した。(X) を得た母液より低融点の結晶を得たが其の融点は文献記載の (XI) の融点に一致し CrO₃ を用いて酸化反応を行い Dianisylketon を得た。

(X) を脱メチル化する事により題記の Fp 168~169° の無色板状結晶 4,4'-Dioxy- α, β -diäthylstilben (XII) を得た。更に (XII) より Fp 123~124° の無色結晶 Diacetat (XIII) を得た。上記の如く著者等は工業的に入手容易な *n*-Buttersäure を原料とする合成方法に依り 4,4'-Dioxy- α, β -diäthylstilben (XII) の合成に成功した。著者等は更に次の如き合成経路により (X) を得んとした。

先づ *p*-Methoxy- α -oxybutyrophenon (VII) にグリア試薬 C₂H₅MgBr を作用せしめて得られる 3-(*p*-Methoxyphenyl)-hexandiol-3,4 (XIV) に濃硫酸を縮合剤として Anisol を縮合せしめたが此の場合には分子内転位反応が生じ易く 3-(*p*-Methoxyphenyl)-butanon-(4) (XV) が多く得られ極く少量の目的物質 4,4'-Dimethoxy- α, β -diäthylstilben (X) を得たのみであつた。(XV) は oxim (XVI) となし其の融点が 112~115° で文献記載の融点に一致した。少量得た (X) は融点 123° で文献記載の融点に一致し更に別法に依り合成した (X) と混融するも融点降下を認めなかつた。

終りに終始御指導を戴いた菅沢教授に感謝する。又分析を担当された久道富美子氏に謝意を表する。

実 験 の 部

Buttersäurechlorid (II) Buttersäure 54 g を水浴上で軽く温めつゝチオニルクロリド 86 g を少量づつ約 1.5 時間を要して加え後チオニルクロリドが還流する温度で 1 時間反応せしめ反応終了後油浴を用いて蒸留し、留液を再留して無色透明の液体を得。Kp 99~101°, 得量 60.4 g, 収率 92.8%。

***p*-Methoxybutyrophenon (IV)** 三頸コルベンに Anisol 21.6 g, 粉末無水塩化アルミニウム 28 g 及び二硫化炭素 70 g を入れ氷水で外部を冷却しつつ (II) を 22.5 g 少量づつ攪拌下に加え約 2 時間で加え終った。次に 3 時間 10~25° で攪拌を行い反応を終了した。内容を氷水中に投入し次に二硫化炭素を留去。後エーテル抽出し常法に従い処理して無色の液体を得。Kp 123°, 得量 28.6 g, 収率 80.5%。

***p*-Methoxy- α -brombutyrophenon (V)** *p*-Methoxybutyrophenon 30 g を氷酢酸 90 g に溶解し 20° 以下で臭素 29 g を少量づつ加えて臭素化反応を行つた。臭素が褪色した後、全液を氷水中に投入すると臭素化合物は固化。之を濾取し乾燥後石油エーテル及びベンゾールの混液より再結晶し無色結晶を得。Fp 51°, 得量 37 g, 収率 88%。

***p*-Methoxy- α -acetoxybutyrophenon (VI)** *p*-Methoxy- α -brombutyrophenon 36.5 g, 無水酢酸カリ 28 g 及び氷酢酸 50 cc をアセチルコルベンに入れ反応温度 135~140° で 3 時間加熱還流して反応を行い冷後氷水中に投入して析出する固形体を濾取水洗乾燥した。

***p*-Methoxy- α -oxybutyrophenon (VII)** *p*-Methoxy- α -acetoxybutyrophenon 11 g, 10%炭酸ソーダ水溶液 21.5 g 及び水 10 g を混じ水浴上で加熱し, 全液が熱時澄明になる迄アルコールを加えて 2.5 時間加熱し加水分解した. 反応終了後アルコールを減圧下に留去し残液を水中に投入しエーテル抽出し後常法により処理し最後に減圧蒸留に附して淡黄色の油状物質を得. Kp_3 163~164°, 得量 9 g, 収率 99%.

α,α -Dianisyl- β -butanon (VIII) (1) *p*-Methoxy- α -oxybutyrophenon 8.5 g, Anisol 14.5 g 及び濃硫酸 6.6 g を混じ反応温度 25~30° で約 10 時間攪拌して縮合反応を行つた. 反応終了後内容を氷水中に投入してエーテル抽出しエーテル溶液を 10%NaOH で 3 回洗浄し次に焼芒硝で乾燥しエーテルを留去した後残渣を減圧蒸留に附し, 先づ Anisol を 7.7 g 回収し, 次に目的の Kp_3 206~209° の粘稠な油状物質 8 g を得. 此の油状物質にアルコール少量を加えて攪拌すると全体が固化した. アルコールより再結晶し無色結晶を得. Fp 54~55°, 得量 7.3 g, 収率 60%.

(2) *p*-Methoxy- α -acetoxybutyrophenon 3.9 g, Anisol 3.9 g 及び濃硫酸 4 g を混じ反応温度 30~32° で約 12 時間攪拌して縮合反応を行つた. 初めは着色が僅かであつたが終了時には相当着色し酢酸臭を認めた. 反応終了後常法により処理して減圧蒸留に附し Kp_{1-2} 190~210° の油状物質 1.8 g を得. これより析出せる結晶を濾取しアルコールより再結晶し無色結晶を得. Fp 55°, 得量 0.9 g.

α,α -Dianisyl- β -butanon semicarbazon 塩酸セミカルバチッド 0.5 g, 酢酸カリ 0.5 g 及び水 1 cc より製した酢酸セミカルバチッドの水溶液に (VIII) 0.5 g を加え水浴上約 30 分間加熱し冷後内容を水中に投入し析出せる沈澱を濾取水洗乾燥しアルコールより再結晶し無色結晶を得. Fp 194~195°, 得量 0.5 g. $C_{19}H_{23}O_3N_3$ 計算値 C 66.69, H 6.84, N 12.31, 実験値 C 66.84, H 6.79, N 12.53.

α,α -Dianisyl- β -butanon の CrO_3 による酸化反応 *p*-Methoxy- α -oxybutyrophenon と Anisol の縮合により得られた (VIII) 0.5 g を水酢 5 g に溶解し之に無水クロム酸 0.35 g を加えて酸化反応を行い反応液を水中に投入し析出せる結晶を濾取水洗乾燥した後アルコールより再結晶し, 無色鱗片状結晶 Dianisylketon を得. Fp 141~143°. 得量約 0.19 g. 別法により合成した Dianisylketon と混融するに融点降下せず.

α,α -Dianisyl- β -oxy- β -äthylbutanol (IX) Mg 2.1 g, 無水エーテル 4.5 g 及びブロムエチル 10.1 g より製したグリニア試薬に α,α -Dianisyl- β -butanon 7.8 g を 15 分間で加え後 2 時間加熱還流し後常法に従い処理して 8.7 g の油状物質を得. 之にアルコールを加えると固化. アルコールより再結晶を繰返し無色結晶を得. Fp 81~83°. 得量 5.5 g.

4,4'-Dimethoxy- α,β -diäthylstilben (X) オキシ塩化磷 12 cc とトルオール 6 cc の混液を煮沸し之に (IX) 2 g をトルオール 6 cc に溶解したものを滴下した後 15 分間加熱還流して脱水轉位反応を行つた. 全液は赤紫色となつた. 冷後氷水中に投入して後常法により処理して得た結晶をアルコールで再結晶し無色板状結晶を得. Fp 123~124°, 得量 0.45 g, 収率 24%. 別法で合成した標準品と混融するに融点降下せず. $C_{20}H_{24}O_2$ 計算値 C 81.07, H 8.06, 実験値 C 81.43, H 8.16.

4,4'-Dioxy- α,β -diäthylstilben (XII) CH_3J 2 g, Mg 0.3 g 及び無水エーテル 5 cc を用いて製したグリニア試薬に 4,4'-Dimethoxy- α,β -diäthylstilben 200 mg を加え 30 分間加熱還流後エーテルを防湿下に留去し後内温を 185~190° に 30 分間保つて脱メチル化反応を行い, 冷後氷水を加えて析出せる結晶を濾取水洗乾燥し, 粗結晶 189 mg を得. ベンゾールより 2 回再結晶を繰返し無色針状晶を得. Fp 168~169°. 得量 113 mg. 別法で合成した標準品と混融するに融点降下せず.

4,4'-Diacetoxy- α,β -diäthylstilben (XII) 70 mg に無水酢酸 0.3 g 及びピリジン 0.3 g を加えアセチルコルベンに入れ 5 分間加熱還流し冷後氷水を加え析出せる結晶を濾取しアルコールより再結晶し無色結晶を得. Fp 122~123°, 得量 72 mg. 収率 75.5%. 文献記載の融点に一致した.

3-(*p*-Methoxyphenyl)-hexandiol-3,4 (XIV) Mg 4.8 g ブロムエチル 22.5 g 及び無水エーテル 50 g より製せるグリニア試薬中に *p*-Methoxy- α -oxybutyrophenon (VII) 10 g のエーテル溶液を冷却下に滴下し後 2 時間水浴上で加熱還流し後常法に従い処理し Fp 101~103° の無色の結晶を得. 石油エーテルとベンゾールの混液より再結晶し無色結晶. Fp 103~104°, 得量 8 g, 収率 70%.

3-(*p*-Methoxyphenyl)-hexandiol-3,4 (XIV) と Anisol との縮合反応 三頸コルベンに (XIV) 5 g 及び Anisol 10 g を入れ内温を 30° に保ちつつ攪拌下に濃硫酸 5 g を滴下すると内容は褐色となる. 滴下後反応温度 30~35° で 9.5 時間反応せしめた後 1 夜室温に放置し常法により処理して得た油状物質を減圧蒸留に附して次の留分を得. 1) Anisol 7 g 回収. 2) Kp_3 120°, 1.8 g 淡黄色の油状物質. 3) Kp_3 185~190°, 1.1 g 黄色油状物質. 留分 3) を放置すると結晶が析出. 此の結晶を濾取しアルコールより再結晶し Fp 123° の 4,4'-Dimethoxy- α,β -diäthylstilben (X) を得. 別法に依り合成した標準品と混融するに融点降下せず. (X) の得量は 15 mg.

次に留分 2) は (XIV) が脱水轉位して得られる 3-(*p*-Methoxyphenyl)-butanon-(4) と推定されたので之を Oxim とし確認. 留分 2) 0.7 g, $NH_2OH \cdot HCl$ 0.5 g 及び醋酸ソーダ 0.5 g にアルコール少量を加え 4 時間水浴上で加熱還流した後常法により処理して得た Oxim は 0.7 g. Fp 112~115° で文献記載の融点に一致.

田辺製薬株式会社東京研究所

Summary

It was found that, starting with industrially obtainable butyric acid, *p*-methoxy- α -hydroxybutyrophenone and *p*-methoxy- α -acetoxybutyrophenone were prepared after several processes, to which anisole was condensed, with conc. sulfuric acid as the condensing agent, to yield α,α -dianisyl- β -butanone. The preparation of 4,4'-dihydroxy- α,β -diethylstilbene, which possesses an estrogenic activity, starting with butyric acid and using the above butanone as the intermediate, was successfully concluded. Condensation of anisole to α,α -dianisyl- β -ethylbutanol, obtained by reacting ethylmagnesium bromide to α,α -dianisyl- β -butanone, with conc. sulfuric acid as the condensing agent, resulted in the formation of 4,4'-dimethoxy- α,β -diethylstilbene.

(Received April 21, 1952)

271. 田辺尚文, 恩田政行: ステロイド化合物の合成研究 (第1報)

3-Hydroxy-17-formamino- $\Delta^{5,6}$ -androstene の合成

Shobun Tanabe and Masayuki Onda: Syntheses of Steroids. I.

Synthesis of 3-Hydroxy-17-formamino- $\Delta^{5,6}$ -androstene.

(Tokyo Research Laboratory, Gohei Tanabe & Co., Ltd.*)

男性ホルモン testosterone の合成に関し我々は文献記載の二, 三の製法を追試したが其の製法及び収量の点に満足できなかつた。そこで testosterone を 3-hydroxy-17-amino- $\Delta^{5,6}$ -androstene を経て合成すれば操作が簡単で有利ではないかと考え、先づ *trans*-dehydroandrosterone (I) に Leuckart 反応を応用して新化合物 3-hydroxy-17-formamino- $\Delta^{5,6}$ -androstene (II) を合成したので其の結果に就いて報告する。cyclopentano-polyhydrophenanthrene 環のケトンに Leuckart 反応を応用した例はまだ文献に記載がない。一般に脂肪族ケトンでは Leuckart 反応に依り form 第一級アミドと第二級アミドとの混合物、或は後者のみを生ずる場合が多い様であるがケト基の隣の炭素が第四級なる時は第一級アミドを与える。従つて此の場合は円滑に目的物第一級アミド得られる事が予想される。(I) は formamide (III) を作用せしめて Leuckart 反応を行う場合、反応は浴温 140~145° で比較的低温で容易に進行する。反応は約4時間で終了し多量の白色結晶の生成が認められる。反応終了後冷却し水を加えて析出せる結晶を濾取洗乾燥しメタノールで再結晶すると mp 260~267° の無色の結晶 (II) を得る。収率は約 90%である。茲に得た (II) が次に示す如き構造式

を有する事は、(1) 元素分析に依り窒素の実験値が計算値に良く一致し、又酸化して得た 3-keto-17-formamino-androstene の窒素の分析値が計算値によく一致した。(2) 加水分解に依り得られたアミノ化合物の酢酸塩が文献¹⁾記載の 3-hydroxy-17-amino- $\Delta^{5,6}$ -androstene acetate と融点が同一であつた。(3) 加水分解により第一級アミンを生じた事を呈色反応で確認した。以上の実験結果に依り証明した。合成した (II) はメタノール、アルコール等に熱時可溶、冷時難溶でエーテル、石油エーテル等には難溶である。(II) がエーテルに難溶である性質を有する事を知つたので cholesterol の酸化成績体より従来の分離精製方法とは異つた方法即ち前記の Leu-

* 731, 1-chome, Daita, Setagaya-ku, Tokyo.

1) 特許 第 137,470 号.