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。

kart 反応を応用する事に依り男性ホルモン testosterone の合成に利用し得る androstene 誘導体を分離精製する事が可能であると考えられるに至つた。

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

3-Hydroxy-17-formamino- $\Delta^{5,6}$ -androstene mp 150° の *trans*-dehydroandrosterone 0.5 g に formamide 3 g を加え浴温 140~145° で約 4 時間加熱反応を行つた。初め原料は溶解して一様の溶液となるが約 1.5 時間後には白色の結晶が析出し始める。反応終了後冷却し水を加えて析出せる結晶を濾取水洗乾燥。mp 250~262°。メタノールより再結晶し純粋な無色結晶を得。mp 260~267°。収量 0.5 g, 収率 90%。C₂₀H₃₁O₂N 計算値 C 75.66, H 9.84, N 4.41, 実験値 C 74.63, H 9.54, N 4.60。

3-Hydroxy-17-amino- $\Delta^{5,6}$ -androstene acetate 3-hydroxy-17-formamino- $\Delta^{5,6}$ -androstene 0.1 g を 20%塩酸 1.4 cc, 95%アルコール 7 cc と共に 18 時間水浴上で加熱して加水分解を行い、冷後水中に投じ未反応の析出物を濾別し透明な濾液を苛性ソーダでアルカリ性となし析出物をエーテル抽出しエーテル層を水洗乾燥後エーテルを留去し無色結晶を得。これを二分し次の実験を行つた。(i) エーテル溶解し水酢酸 3 滴を加えると白色結晶を析出。メタノール・エーテル混液より再結晶し文献記載の 3-hydroxy-17-amino- $\Delta^{5,6}$ -androstene acetate の mp 227° に一致する結晶を得。(ii) アセトンに溶解しニトロプルシドナトリウムアセトン溶液を数滴加えると赤紫色を呈する(第一級アミンの呈色反応)。

3-Keto-17-formamino-androstene 3-hydroxy-17-formamino-androstene 0.34 g を氷酢酸 25 cc に溶解し之に氷酢酸 1 cc に溶解したブロム 0.17 g を加え約 1 時間放置後 90%酢酸 2 cc に溶解した CrO₃ 0.11 g を加え室温で 18 時間放置して酸化反応を行つた後、未反応の CrO₃ を分解し亜鉛末 1.5 g と 65~70° で 3 時間攪拌して脱ブロム化反応を行い過剰の亜鉛末を濾別後水中に投入しエーテル抽出しエーテル残渣を酢酸エチルより結晶し無色結晶を得。mp 209~216° (200° で若干収縮)。得量 0.11 g。C₂₀H₂₈O₂N 計算値 C 67.70, H 8.65, N 15.04, 実験値 C 68.27, H 9.31, N 15.14。

田辺製薬株式会社東京研究所

Summary

It was assumed that the preparation of testosterone via 3-hydroxy-17-amino- $\Delta^{5,6}$ -androstene was advantageous and therefore, Leuckart reaction was applied to *trans*-dehydroandrosterone by which 3-hydroxy-17-formamino- $\Delta^{5,6}$ -androstene was obtained in approximately 90% yield by a hitherto unknown method. Its oxidation yielded 3-keto-17-formamino-androstene.

(Received April 21, 1952)

272. 田辺尚文, 恩田政行: ステロイド化合物の合成研究 (第2報) Cholesterol より 3-Hydroxy-17-formamino- $\Delta^{5,6}$ -androstene の合成

Shobun Tanabe and Masayuki Onda: Syntheses of Steroids. II. Synthesis of 3-Hydroxy-17-formamino- $\Delta^{5,6}$ -androstene from Cholesterol.

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

第1報で報告した如く 3-hydroxy-17-formamino- $\Delta^{5,6}$ -androstene (I) がエーテルに難溶性である事を利用して cholesterol の酸化成績体中の種々の中性物質の混合物に Leuckart 反応を応用して testosterone の合成に利用し得る (I) を容易に分離精製する事を得たので其の結果に就いて報告する。従来 cholesterol を酸化して男性ホルモン testosterone の合成に必要な *trans*-dehydroandrosterone を合成するには 3 の位置の水酸基及び 5~6 の位置の二重結合を酸化剤に対して保護した後、酸化して得られる中性物質に難溶性の化合物を生成するケトン試薬例えばセミカルバチッド, チオセミカルバチッド及びフェニールヒドラチン等を作用せしめ、分離精製し更に加水分解して *trans*-dehydroandrosterone を合成したがセミカルバチンとして分離する方法が一般に利用されている。然しセミカルバチンは再結晶により純品を得る事が困難である上に加水分解により