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

trans-dehydroandrosterone を生成する場合の操作が容易でない。我々は cholesterol の酸化反応に依り *trans*-dehydroandrosterone を含有すると考えられる淡褐色飴様の中性物質の混合物を得て之に第1報で報告した条件と同様の条件で formamide を作用せしめて Leuckart 反応を行い、得られる褐色着色物質をエーテルで処理し次にメタノールで再結晶するという極めて簡単な操作に依り (1) を分離精製する事を得た。

終りに終始御指導を戴いた菅沢教授に感謝する。

実 験 の 部

3-Hydroxy-17-formamino- $\Delta^{5,6}$ -androstene cholesterol 25 g に無水酢酸 25 g を加え直火で弱く煮沸して cholesterol acetate となし、これを酢酸 1000 cc 中に溶解し臭素 10 g を含有する氷酢酸 40 cc を約 15° に保ちつつ滴下して 5~6 位の二重結合を保護した後、無水クロム酸 60 g, 水 60 cc, 氷酢酸 260 g 及び濃硫酸 25 g よりなる酸化剤を反応温度 40~45° で攪拌下に滴下して酸化反応を行つた。酸化剤の滴下は 2.5 時間で終り後約 4 時間同温度で攪拌を続けて反応を終了。後、内容物を冷却し約 3 倍の水水中に注入し析出せる沈澱を一夜放置後、汙取水洗し常温で乾燥しアルコール 100 cc に溶解し之に亜鉛末 25 g を加えて水浴上で約 1 時間煮沸し脱臭素化反応を行う。反応終了後過剰の亜鉛末を汙別し汙液を減圧蒸留に附してアルコールを留去し残渣をベンゼン 400 cc に溶解し 15% の炭酸ソーダ水溶液と共に数回振盪して酸性物質を除去。中性物質を含有するベンゼン溶液中には cholesterol acetate が析出、これを汙別した後ベンゼンを留去し、残渣にアルコール 25 cc を加えて溶解し更に析出する cholesterol acetate を汙別し汙液を濃縮して冷却。析出する結晶を更に汙別。同様の操作を繰り返し結晶の析出を認めなくなつた後 2N KOH-CH₃OH 25 cc を加えて約 1 時間水浴上で加熱して加水分解を行い、塩酸で中和した後メタノールを留去し残渣をエーテル抽出しエーテルを焼芒硝で乾燥。後エーテルを留去し残渣約 2 g を得。これに formamide 約 5 g を加え浴温約 140~145° で 4 時間加熱。初めは濃褐色の油状物質であるが反応の進行に従い結晶物質が析出して 4 時間後には多量の結晶が出る。反応終了後冷却し水を加えて析出せる沈澱を汙取して常温で乾燥。茲に得た物質の量は約 2 g であるが褐色を呈し多量の不純物を含有。これにエーテル約 5 cc を加えて硝子棒で攪拌すると着色物質は殆どエーテルに移行して白色の沈澱が残つた。これを汙取し少量のエーテルで 3 回洗滌すると無色物質を得。mp 約 262°。3-hydroxy-17-formamino- $\Delta^{5,6}$ -androstene の mp 260~267° と比較すると略純品に近いものと考えられる。メタノールより再結晶し mp 260~267° の無色の結晶を得。収量 0.5 g, 純粹の *trans*-dehydroandrosterone より合成した 3-hydroxy-17-formamino- $\Delta^{5,6}$ -androstene と混融するに融点降下せず。

田辺製薬株式会社東京研究所

Summary

Utilizing the fact that 3-hydroxy-17-formamino- $\Delta^{5,6}$ -androstene is practically insoluble in ether, Leuckart reaction was applied to the neutral substance contained in the oxidation product of cholesterol by which 3-hydroxy-17-formamino- $\Delta^{5,6}$ -androstene, for the use of the synthetic preparation of testosterone, was easily isolated in pure form by the method hitherto unknown in literature.

(Received April 21, 1952)