

過磷酸存在下の Beckmann 과 Schmidt 轉位에 依한 Aza-Steroid 合成

李 聲 珪*

(Received September 10, 1963)

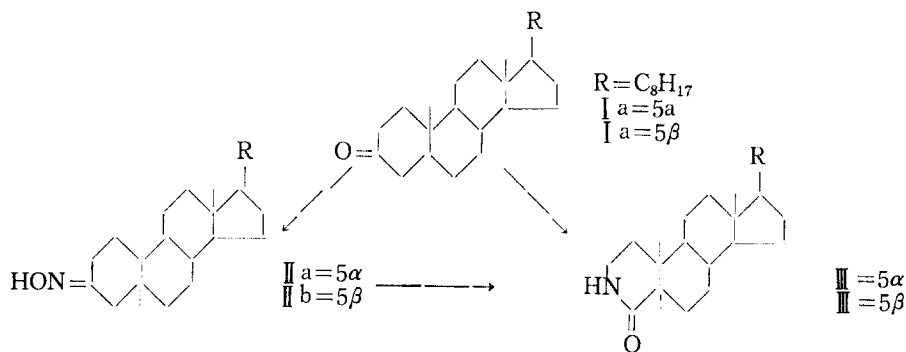
Sung Kyu Rhee : Synthesis of Azo-steroid by Beckman-and-Schmidt
Rearrangement Using Perphosphoric Acid

Synthesis of azosteroid 3-aza-A-homo-cholestane-4-one, 3-aza-A-homo-coprostane-4-one and 3-aza-A-homo-cholestane-4-one from corresponding oxim and keto-steroid by means of Beckmann's and Schmidt's rearrangement by perphosphoric acid have been evaluated.

oxim에서出發해서 amine을合成하는過程에 있어 tosyl chloride¹⁻⁶⁾, thionyl chloride⁷⁻⁹⁾, *p*-acetylamino-benzene-sulfonyl chloride⁹⁻¹⁰⁾ 및 PCl_5 를觸媒로하는 Beckmann轉位와 Keto-化合物의 sulfonic acid¹⁻²⁾觸媒存在下의 Schmidt轉位에 의하여서는目的物을良好한得量率로얻지 못하며 특히 steroid oxim 또는 keto-steroid에上述한觸媒를使用하여서는目的物인 aza-steroid가 60% 以下の低收得量으로얻게된다는例들이報告되고 있다.

最近 Conley¹¹⁾에依하면 Beckmann 또는 Schmidt轉位에 있어서例舉한觸媒에代置하여過磷酸를觸媒로使用할 때는一般적으로良好한收得量の轉位生成物로얻을 수 있다고報告하였다.

著者は最近醫藥品の見地에서注目되고 있는 azasteroid 合成에서도 Conley¹¹⁾가報告하고 있는 바와 같이過磷酸이 Beckman 또는 Schmidt轉位の優位한觸媒役割을 할 수 있는가를檢討코저 하였으며, cholestane-3-one-oxim, coprostane-3-one-oxim 및 cholestane-3-one에 Conley¹¹⁾觸媒를適用하는 Beckmann 또는 Schmidt轉位를試圖하여良好한收得率로該當하는 aza-steroid를合成할 수 있었으며 또한過磷酸은出發物質의優秀한溶媒役割을兼하게 됨으로써目的物合成過程에서의操作을合理化할 수도 있는知見을얻었기에報告하는 바이다.



EXPERIMENTAL

3-azo-homo-cholestane-4-one(III a)의 合成. a). —Cholestane-3-one-oxim(II a) 2g(0.005 mole)와過磷酸 60 g을 혼합하여 120~130°C에서 30 分間攪拌하면서加熱하고反應物은氷水에注

*College of Pharmacy, Ewha Woman's University, Seoul, Korea

加한 다음 50% NaOH 로 中和하고 ether 로 抽出하여 mp. 270~274°의 粗生成物(III a) 1.85g (93%)을 얻었다. 다시 Benzene ether 로 再結晶하면 mp. 275~276°(reported, 268~271°)의 結晶을 얻게 된다.

Anal. Calcd. for $C_{27}H_{47}ON$: C, 80.73; H, 11.79; N, 3.50. Found: C, 80.80; H, 11.62; N, 3.43.

b). —Cholestane-3-one (I a) 3.86 gm(0.61 mole)와 過磷酸 100 gm 와의 混合物에 徐徐히 흔들면서 50°~60°에서 sodium azide NaN_3 0.68gm(0.011 mole)을 加하고 10 分間 水浴上에서 50°~60°에서 加温하고 混合物를 永水中에 注加하고 冷却한 50% NaOH 溶液으로 alkali 性으로 한 다음 chloroform 400 ml 로 抽出한 後 H_2O 로 洗滌하고 硫酸曹達上에서 乾燥하면 mp. 275°~277°의 生成量 3.46 gm(86%)을 얻게 된다.

c). —Hydrazin-HCl 47% 溶液 12 cc(0.013 mole)을 攪拌하면서 室溫에서 cholestane-3-one, 3.86 gm(0.01 mole)의 Benzene 30 ml 中에 溶解시키고 H_2SO_4 5 ml 을 서서히 加하고 Benzene 층을 分離한 後 NaOH 溶液, H_2O 順으로 洗滌하고 硫酸曹達上에서 乾燥하면 mp. 271~273°의 (III a) 81% 를 얻게 되며 다시 ether-methanol에서 再結晶하면 mp. 275~276°의 結晶을 얻게 된다.

3-Azo-A-homo-Coprostane-4-one (III b) 合成. a). —3-Coprostane-3-one-oxim (II b) 700 mg(0.0017 mole)와 過磷酸 21 g 을 混合하여 120°C에서 10 分間 攪拌하며 加熱하고 反應物은 氷水에 注加한 다음, 50% NaOH 溶液으로 中和하고 ether 400 ml 로 抽出한 殘渣를 ether 로 再結晶하면 mp. 173~175°(reported, 166~178°)의 結晶(98%)을 얻었다.

Anal. Calcd. for $C_{27}H_{47}ON$: C, 80.73; H, 11.79; N, 3.50. Found: C, 80.32; H, 11.58; N, 3.37.

b). —Coprostane-3-one (I b)의 Schmidt 氏 轉位는 [III a]의 合成方法으로 實施하였고 生成物(III b)를 ether 에서 再結晶하여 mp. 172~174°의 (III b) 88%를 얻었다.

c). —黃酸을 觸媒로 하여 [III a]의 方法으로 (III b)를 얻고 ether 에서 再結晶하면 mp. 164~70°의 粗生成物(72%)을 얻게 되고 ether 에서 再結晶하면 171~174°의 結晶을 얻게 된다.

SUMMARY

1. Steroid oxim 과 ketosteroid 에 대하여 過磷酸 觸媒下에 Beckmann 轉位와 Schmidt 轉位를 檢討하였다.

2. Cholestane-3-one-oxim 의 過磷酸觸媒 轉位는 3-Azo-homo-cholestane-4-one(III a) 86~90%를 生成하고, 黃酸觸媒下에서는 81~86%의 收得量을 얻었다.

3. 3-Coprostane-3-one-oxim 에 對하여 過磷酸을 觸媒로 해서는 3-azo-A-homo-Coprostane-4-A-one (III b)를 88~98%의 生成率로 얻을 수 있었고 黃酸 觸媒下에서는 72%의 收得量으로 얻을 수 있었다.

REFERENCES

1. A. Salamon, *Z. Physiol. Chem.*, **272**, 61(1941).
2. M. Uskokobic and M. Gut, *Helv. Chim. Acta.*, **42**, 2258(1959).
3. N.J. Doorenbos, C.L. Huang, C.R. Tamorria, M.T. Wu, *J. Org. Chem.*, in press. (1961).
4. S. Sugawara, S. Akahoshi, and M. Yamada, *Yakugaku Zasshi*, **71**, 1314(1951).
5. W.L. Mosby, *J. Org. Chem.*, **24**, 419(1959).
6. H. Meyer, *Monatsh. Chem.*, **20**, 717(1899).

7. E. Späth and J. Lintner, *Ber.*, **69**, 2727(1936).
8. W. Reppe, *Ann.*, **596**, 158(1955).
9. A. Bertho and G. Rödl, *Ber.*, **97**, 2218(1959).
10. E.L. Neugebauer, *Ann.*, **227**, 97(1885).
11. R. Fittig, *Ann.*, 256, 147(1889).
12. G.R. Pettit and T.R. Kasture, *J. Org. Chem.*, **25**, 875(1960).
13. L.F. Fieser, T. Goto and B.K. Bhattacharyya, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1700(1960).
14. R.B. Turner, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 579(1950).