

Pregn 5 en 3 β -ol-20-diazo-3-asetat'm Fotolizi*

The Photolysis of Pregn-5-en-3- β -ol-20-diazo-3-acetate

Ningur NOYANALPAN**

Dođu NEBİOĐLU**

GİRİŞ

D-Nor steroidlerin eldesi için D halkası üzerinde yaratılan diazo yapılarının fotolitik reaksiyonlarından yararlanılmıştır. Diazo yapısını oluşturmak üzere VARECH ve ark. (14), önce bu konumda bir oksimino yapısı yaratmışlardır. MULLER ve ark. (10)., CAVA ve MOROZ (3), MEINWALD ve ark. (8,9) da çalışmalarında, öst-
ran ve androstan moleküllerinde oksimino yapıdan önce diazo yapısına, daha sonra bu yapının UV. lambası altında ışınlanması sonucu D-Nor steroidlere geçmişlerdir.

Pregnan türevi steroidlerin D halkasını daraltmak için yaptığımız çalışmada (1) D halkası üzerinde oluşturulan diazo yapısının ışınlanması ile halkada herhangi bir daralma görülmemiştir.

Bunun üzerine halka dışında oluşturulacak benzer bir yapının ışınlanması ile halkada yeniden bir düzenlenmenin olabileceği düşünölmüştür.

Ayrıca halka dışında oluşturulacak tosilhidrazon yapısının parçalanması sırasında oluşan diazo yapısının, aynı anda ışınlanması ile reaksiyonun ne tür ürünler vererek yürüyeceğinin saptanması amaçlanmıştır. Bilindiğı gibi bu reaksiyonlar iki tür ürün vererek yürümektedir. Bu ürünler eliminasyon ve hidrojenasyon ürünleridir.

Redaksiyona verildiğı tarih: 2 Kasım 1978

* Ecz. Dođu NEBİOĞLU'nun "Pregnan Türevi D-Nor Steroidlerin Fotolitik Sentezi ve Tapı Aydınlatması Üzerinde Çalışmalar" isimli doktora tezinin bir bölümünden özetlenmiştir. Sınav Tarihi: 17 Temmuz 1978,

** Farmasötik Kimya Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi.

(2,5,12) Her iki tür ürünün oluşmasında da ana yapının katkısı bulunduğuna inanılmaktadır.

Ancak bu amaçla yapılan reaksiyonların bir başka ilginç yanı daha vardır. Tosilhidrazon yapısının parçalanması ile oluşan diazo yapısının, fotolizi ile yürütülen reaksiyonlar, şimdiye dek çoğunlukla ya uzun zincirli yapılarda, yada, konformasyonel değişiklikleri mümkün olan doymuş yapılarda denenmiştir.

Bu araştırmada aynı reaksiyon bu kez katı bir sistem olan steroidlere uygulanmış ve fotoliz ürünleri araştırılmıştır.

DENEL KISIM MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmada başlangıç bileşiği olarak Pregn-5-en-3 β -ol-20-on-3-asetat kullanıldı (Bileşik I).

Çalışmada kullandığımız materyal, aletler kromatografik uygulamalar ve metot diğer çalışmamızla (1) aynı olup, orada yeterince belirtilmiştir.

Deneyleler

Pregn-5-en-3 β -ol-3-asetat-20-tosilhidrazon: Bileşik II

100 mg Bileşik I 20 ml metanol içinde, çözüldü. Üzerine 1.1 mMol g tosilhidrazin katılarak geri akıtan soğutucu altında manyetik çubukla karıştırarak 4 saat reaksiyona devam edildi. Metanol rotavaporda uçuruldu. Konsantre olan çözeltide bileşik kristallendi. Metanol-eter karışımından yeniden kristallendirildi.

Verim: % 80

E.d.: 170°C

Pregn-5-en-3 β -ol-3-asetat: Bileşik III

100 mg Bileşik II, 20 ml kuru tetrahidrofuran içinde çözülerek, üzerine yine kuru tetrahidrofuran içinde çözülmüş 1.0 mMol g lit-yum alüminyum hidrür hızla ve karıştırılarak damla damla katıldı.

Aynı anda cıva lambası yakılarak ultraviole radyasyonu sağlandı. Reaksiyona 14 saat devam edildi. Kromatografik kontrol için ilk 4 saat her saatte bir kez, daha sonra her 2.5 saatte bir kez ortamdan örnek alındı. Bu süre sonunda reaksiyon ürünü kromatografik çalışmada tek leke olarak görüldü. Çözelti vakumda konsantre edildi, seyreltik HCl çözeltisi ile yıkandı. Bir kez de su ile yıkandı. Sodyum-sülfat ile kurutuldu. Asetondan kristallendirildi.

Verim: % 62

E.d.: 167°C

BULGULAR

D halkası üzerinde oluşturulan diazo yapısının ışınlanması sonucunda halkada herhangi bir daralmanın olmaması (1), bizi bu kez diazo yapısını halka dışında oluşturmaya yöneltmiştir. Tosilhidrazon yapılarının parçalanışı sırasında diazo yapısının olduğu bilinmektedir. (6,7,11) Halka dışında oluşacak diazo yapısı aynı anda ışınlandığı zaman bir eliminasyon reaksiyonu sonucunda D halkasının ya daralarak D-Nor yapısını, ya da genişleyerek D-Homo yapısını verebileceği düşünüldü.

Bu amaçla önce, D halkası dışında tosilhidrazon yapısını oluşturmayı planladık (2,4,13)

Pregn-5-en-3 β -ol-3-asetat-20-tosilhidrazon: Bileşik II

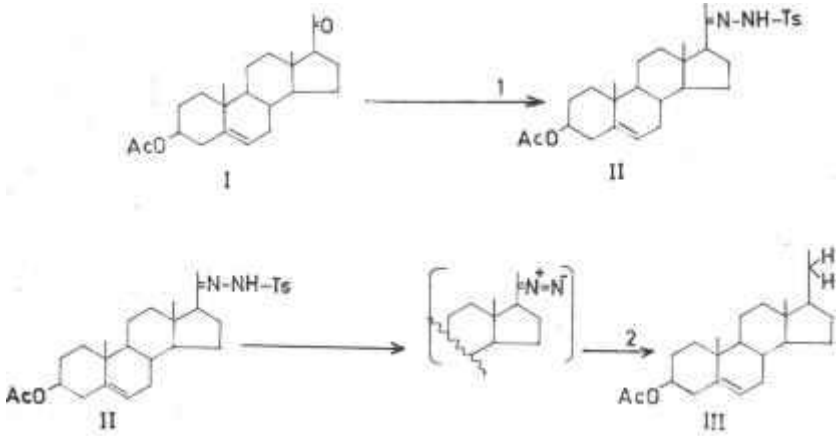
Eliminasyon reaksiyonu bakımından 16 ve 17 numaralı konumlarda herhangi bir fonksiyon taşımaması istendiği için başlangıç bileşiği olarak pregn-5-en-3 β -ol-20-on-3-asetat (Bileşik I) seçildi.

Nötral metanollü ortamda, geri akıtan soğutucu altında başlangıç bileşiği üzerine tosilhidrazin etki ettirildi. Reaksiyon ürünü metanol-eter karışımından kristallendirildi (Reaksiyon 1).

İnfrared spektrumu: Spektrum potasyumbromür pelleti içinde alındı. Elde edilen veriler: 3240 cm⁻¹ de N-H bandı, 2980 cm⁻¹, 2850 cm⁻¹ de C-H bantları, 1740 cm⁻¹ de asetat'a ait karbonil bandı, 1250 cm⁻¹ de asetat (C-O) bandı, 1610 cm⁻¹ de C = N bandı, 1140 cm⁻¹ de SO₂ bandı, 1025 cm⁻¹, 820 cm⁻¹ 720 cm⁻¹ de p-disüstitüe aromatik bantlar görülmektedir.

Pregn-5-en-3 β -ol-3-asetat: Bileşik III

Bileşik II kuru tetrahidrofuranda çözümlenerek üzerine yine kuru tetrahidrofuranda çözülmüş olan lityumalüminyumhidrür katıldı. Bu sırada cıva lambası yakılarak reaksiyon çözeltisinin ışınlanması sağlandı. Reaksiyona 14 saat devam edildi. Ayrıca *in situ* diazo bileşiğinin oluştuğunu saptamak için ultraviyole spektrofotometresi ile kontrollü çalışıldı. Sürenin sonunda reaksiyon ürünü kromatografik kontrolde tek leke vermektedir. Rf değeri de başlangıç bileşiğinden farklıdır. Çözelti vakumda konsantre edilip, HCl'li su ile yıkandıktan sonra, kuruluğa kadar uçuruldu ve asetondan kristallendirildi (Reaksiyon 2).



İnfrared spektrumu: Spektrum potasyum bromür pelleti içinde çekildi. Elde edilen verilere göre en önemli bulgu 20 numaralı konumda bulunan karbonilin ortadan kalkmasıdır. 2980 cm^{-1} , 2850 cm^{-1} arasında C-H bantları, 1740 cm^{-1} de asetata ait karbonil bantı, 1250 cm^{-1} de asetat (C-O) bandı görülmüştür.

Yukarıdaki bulguları onaylar nitelikte olmak üzere karbonil fonksiyonunu araştırmak için bazı çalışmalar yapılmıştır. Dinitrofenildirazin ve diğer keton re ajanları ile hiç bir olumlu reaksiyon sonucu alınmamıştır. Aynı reaksiyonlar başlangıç bileşiği ile denendiğinde hidrazon oluşumu görülmektedir.

Böylelikle diazo yapısı, D halkasının dışında da oluşturulduğunda ışınlamadan sonra her hangi bir daralma görülmemektedir. Reaksiyon yine daha önceki çalışmamızda olduğu gibi (1) doymuş yapıyı yaratarak yürümektedir.

Bütün bu bulgulara göre yukarıda tanımlanan reaksiyon koşullarında, D halkasının dışında oluşturulan diazo yapılarından yararlanarak da D halkasını daraltmak mümkün değildir.

Burada steroid molekülünün katılığının oynadığı rol ortaya çıkmıştır. Reaksiyon sonucunda herhangi bir eliminasyon ürünü gözlenmemiş reaksiyon yalnız hidrojenasyon olarak yürümüştür.

ÖZET

Bu çalışmada Pregn-5-en-3 β -ol-20-diazo -3-asetat türevinin D halkası dışında oluşturulan diazo yapısından yararlanılarak fotokimyasal reaksiyonlarla halkanın daralıp, daralmamayacağını saptamak amacı ile çalışmalar yapılmıştır.

Bu amaçla p-toluensülfonilhidrazin ile 20-tosilhidrazon türevi hazırlanmıştır. Sonra bu yapının parçalanması sırasında oluşan diazo yapısı fotokimyasal reaksiyona sokulmuştur.

Bu tür reaksiyonlar yapı yönünden katı bir sistem olan steroidlerde, özellikle pregnan türevlerinde denenmemiştir: Bu çalışmanın değişik bir yönünde, diğer bileşiklerde eliminasyon veya hidrojenasyon şeklinde yürüyen fotolitik reaksiyonların pregnan türevlerinde ne gibi fotoliz ürünleri vereceğinin saptanmasıdır.

Sonuçta steroid molekülünün oynadığı rol ortaya çıkmıştır. D halkasının dışında oluşturulan diazo yapısının ışınlanması sonucunda 20 numaralı konumun tümüyle hidrojenlenmiş olduğu doymuş yapı elde edilmiştir.

SUMMARY

In this research photolysis of the pregn-5-en-3 β -ol-20-diazo-3-asetat has been carried out. This compound has been prepared for the purpose of investigating if that would be possible to constrict the D-ring by photolysis.

At first 20-tosylhydrazone derivative has been prepared using Tos-hydrazine, and the diazo derivative that is formed by decompo-

sition of the former has been irradiated. Such reactions have not been investigated that much with rigid systems such as steroids. Therefore another aspect of this research has been to find out what kind of product could be obtained with photolytic reactions of such compounds that normally go with eliminations and hydrogenations with others.

The effect of rigidity of steroid molecule has been observed to be directing the reaction only to hydrogenation product but no other product such as by elimination has been detected.

LİTERATÜR

- 1 . Noyanalpan, N., Nebiođlu, D., Pregnan Türevi D-Nor Steroidlerin Fotolitik Sen-tezi ve Yapı Aydınlatması Üzerinde Çalışmalar, (Basımda, A.Ü. Eczacılık Fakültesi Mecmuası). Cilt 8. (1978),
2. Caglioti, L., Magi, M., *Tetrahedron*. 19. 1127 (1963),
3. Cava, M.P., Moroz, E., *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 115 (1962),
4. Chang, F.C., *J. Org. Chem.*, 30, 2053 (1965),
- 5- Edamura, F.Y., Nickon, A., *ibid.* 35, 1509 (1970),
6. Friedman, L., Schecter, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 5512 (1959),
- 7 . Kaufmann, G.M., Smith, J.A., Vander Stovn, G.G., Schecter, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 935 (1965),
8. Meinwald, J., Curtis, G.G., Gassman, P.G., *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 116 (1962),
- 9 . Meinwald, J., Lahana, L.L., Wheeler, T.N., *ibid.* 92, 1006 (1970),
10. Muller, G.S., Huynh, C, Mathieu, J., *Bull. Soc. Chim. France*. 296 (1962),
- 11 . Powell, J.W., Whiting, M.C., *Tetrahedron*. 7, 305 (1959),
12. Powell, J.W., Whiting, M.C., *ibid.* 12, 168 (1961),
13. Tanabe, M., Crowe, D.F., *J. Org. Chem.*, 28, 3197 (1971),
- 14 . Varech, D., Jacques, J., *Bull. Soc. Chim. France*. 5, 67 (1965),