

## **Pregnan Türevi D-Nor Steroidlerin Fotolitik Sentezi ve Yapı Aydınlatması Üzerinde Çalışmalar\***

Etudes sur l'Analyse Structurale et la Synthèse Photolitique des  
D-Nor Steroide Derivées de Pregnane.

Ningur NOYANALPAN\*

Doğu NEBİOĞLU\*\*

### GİRİŞ

Steroid molekülü hem periferik grupları, hem de halkaları üzerinde yapılan çeşitli reaksiyonlar ile çok sayıda değişik türevlerin elde edilmesine olanak verir. Bu konuda yapılan çalışmaların önemli bir bölümünü nor steroidler oluşturur. Nor steroid yapısına A,B,C ve D halkaları ile geçmek mümkün olduğu gibi, 18 ve 19 numaralı konumlardan da nor steroidler elde edilebilir.

Ayrıca bisnor, C-homo, D-bisnor (14) şeklinde değişik yapıda türevlerle, noroxa ve noraza (2) steroidler de elde edilmiştir.

Bu çalışmada sentezi amaç edinilen D-nor steroidler ise foto kimyasal yolla elde edilmiştir. HASSNER ve ark. (8), CAVA (4), MEINWALD ve ark. (12,13) östran ve androstan moleküllerinden başlayarak foto kimyasal yolla D-nor steroid bileşiklerini elde etmişlerdir.

D-nor steroidlerin foto kimyasal yolla eldesi için yapılan çalışmaların hemen tümünde önce C-16 da bir diazo yapısı yaratılmış, sonra bu yapı UV. lambası altında ışınlandırılarak 5 üyeli halkadan 4 üyeli D-nor yapıdaki steroidlere geçilmiştir.

Redaksiyona verildiği tarih: 16 Ekim 1978

\* Ecz. Doğu NEBİOĞLU'nun aynı isimli doktora tezinin bir bölümüdür. Snav tarihi : Temmuz 1978,

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

Kortiko steroid etkinin pregnan türevlerinde C-17 deki **açıl** grubundan ileri geldiği bilinmektedir. Östran ve androstan moleküllerinde D-nor yapısı yaratıldıktan sonra moleküle bir **açıl** grubu eklenmiştir. Ancak bu yapıda, pregnan türevlerinden elde edilecek D-nor yapısına göre bir karbon atomu eksilmiştir.

Bu araştırmada bir pregnan türevinden başlayıp, C-17 deki **açıl** grubu korunarak D-nor yapısına geçmek tasarlanmıştır. Böylece şimdiye kadar yapılan ve sonradan **açıl** grubu eklenen yapılardan farklı bir D-nor yapısının oluşacağı düşünülmüştür.

#### DENEL KISIM MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmalarda başlangıç bileşiği olarak **pregn 5 en-16 α, 17 α epoksi -3β-ol-20-on-3-asetat** kullanıldı.

Reaksiyonların yürütülmesinde Quick-Fit ve Sovircl standart sentez takımlarından yararlanıldı. Kullanılan solvanlar J.T. Baker, Riedel ve Merck malıdır. Çalışmanın özelliğine bağlı olarak ortamın susuz olması gerektiğinde solvanlar, preste çekilmiş sodyum üzerinden distillenerek kurutuldu.

Isının gerekli olduğu çalışmalarda vezelin likit banyosundan yararlanıldı. Çalışmaların sonunda uçurulması için Büchi rotavapor aygıtından yararlanıldı.

Kromatografik çalışmalar için ince tabaka kromatografisi uygulandı. Adsorban olarak genellikle Kieselgel-G ve Kieselgel-HF<sub>254</sub> kullanıldı. Plaklar 20x20, 20x10, 20x5 cm boyutlarında kullanıldı. Plaklar Camag otomatik plak yayıcısı ile 0.30 mm kalınlığında kaplanarak hazırlandı. Aktivasyonları ise etüvde 105°C de 1 saat tutularak yapıldı.

Kromatografik çalışmalar Camag 20x20x10 cm boyutlu cam tanklarında yürütüldü. Lekelerin belirgin duruma getirilmesi için UV. lambası ve GHANG (5)m çalışmasında kullandığı gibi % 5 vanilin sülfürik asit revelatörü uygulandı. Revelatörün püskürtülmesinden sonra lekeleri görebilmek için plaklar 150°C da 10 dakika bekletildi.

Çeşitli kromatografik solvan sistemleri arasından incelemelerimiz sonucunda aşağıda belirtilenler en uygun solvan sistemi olarak saptandı ve çalışmalarda bu solvan sistemlerinden yararlanıldı.

Benzen:Etil asetat (60:20)

Kloroform: Metanol (100:2)

Kloroform :Metanol (100:0.5)

Elde edilen bileşiklerin kristalizasyonu için metanol, metanol eter, aseton-eter, aseton ve aseton-su karışımlarından yararlanıldı.

Bileşiklerin ergime noktaları Büchi ve Mettler-FP-5 ergime noktası saptama ağıtları ile bulundu.

Ultraviole ölçümleri Pye-Unicam SP 1700 ultraviole spektrofotometresi ile yapıldı. İnfrared spektrumları Pye-Unicam SP 1100 spektrometresi ile, nmr spektrumları ise Varian T60-A spektrometresi ile alındı. Kullanılan solvan doytoryumlu kloroformdur.

## Deneyler

***Pregn-5-en-3 $\beta$ , 16 $\beta$ , 17 $\alpha$ -triol-20-on-3-asetat:*** Bileşik II

500 mg Bileşik I, 30 ml asetonunda çözüldü. Üzerine 1 g periyodik asitin (2 mol kristal sulu) 3 ml sudaki çözeltisi magnetik karıştırıcı ile karıştırarak damla, damla katıldı. Oda sıcaklığında 16 saat reaksiyona devam edildi. Sürenin sonunda balon içeriğine su katılarak bileşik çöktürüldü. Çökelek ayırma hunisinde 4 kez 25 ml lik porsiyonlar halinde kloroform ile tüketildi. Kloroformlu kısım susuz sodyum sülfat ile kurutuldu ve rotavaporda kuruluğa kadar uçuruldu. Kalıntı metanolden kristallendirildi. Aseton-eter karışımından yeniden kristallendirildi, kurutuldu ve tartıldı.

Verim: % 52, E.d: 254-256°C

***Pregn-5-en-3 $\beta$ -17 $\alpha$ -diol-16, 20-dion-3-asetat:*** Bileşik III

100 mg Bileşik II, 40 ml % 90 lık asetik asitte çözüldü. Hazırlanan bu çözelti daha sonra 30 mg krom-III-oksitin 10 ml % 90 lık asetik asitteki çözeltisine karıştırarak damla, damla 30 dakika içinde katıldı. Oda sıcaklığında karıştırarak reaksiyona 40 saat devam edildi. Daha sonra krom-III-oksitin fazlası su ile yıkandı ve kloroform ile tüketildi. Kloroform fazı bir kezde su ile yıkandı. Sodyum bikarbonat ile nötralize edilip yeniden su ile yıkandı ve susuz sodyum sülfat

ile kurutuldu. Kloroform uçurulup, kalıntı metanolden kristallendirildi. Vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: % 40, E.d.: 172°C

**Pregn-5-en-16  $\beta$ -bromo-17, 3  $\beta$ -diol-20-on-3-asetât:** Bileşik IV

500 mg Bileşik I, 3 ml asetik asitte çözüldü. Bu çözeltiliye asetik asitte hazırlanmış % 32 lik HBr çözeltilisinden damla, damla katıldı. Bu arada çözeltili magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Oda sıcaklığında ve karıştırarak 30 dakika reaksiyona devam edildi. Sıcaklık 17-18 °C dolaylarında tutularak 30 dakika daha reaksiyona devam edildi. Buzlu su katılarak bileşik çöktürüldü. Eter ile tüketildi. Sodyum bikarbonat çözeltilisi ile nötralize edilip, su ile yıkandı. Susuz sodyum sülfat ile kurutularak metanol-eter karışımından kristallendirildi. Kurutuldu.

Verim: % 56, E.d.: 146°C

**Pregn-5-en-16  $\alpha$ , 17  $\alpha$ -epoksi-3  $\beta$ -ol-20-on-3-asetat:** Bileşik V

(Bileşik I'e özdeş)

I-50 mg Bileşik IV, 10 ml metanolde çözüldü. Üzerine 3 mmol g % 64 lük hidrazin hidrat çözeltilisinden katıldı. Geri akıtan soğutucu altında magnetik karıştırıcı ile karıştırarak ve 60-70 °C dolaylarında 2 saat süre ile reaksiyona devam edildi. Kromatografik kontrolde reaksiyonun tam yürümediği saptandığından 3 saat daha reaksiyona devam edildi. Rotavaporda aseton uçurularak kalıntı metanol-eter karışımından kristallendirildi. Vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: % 70, E.d.: 157°C

II - 100 mg Bileşik IV, 15 ml trietilaminde çözüldü. 1.1. mmol g tosil hidrazin 5 ml trietilaminde çözümlenerek damla, damla reaksiyon ortamına katıldı. Geri akıtan soğutucu altında karıştırarak 2 saat süre ile reaksiyona devam edildi. Sonra ortama su katılarak bileşik çöktürüldü. Bir süre de buz dolabında bekletilerek çökmenin tamamlanması sağlandı. Süzülerek çökelek ayrıldı. Yıkama suları nötr reaksiyon verene kadar distile su ile yıkandı. Havada kurutuldu daha sonra petrol eteri-eter karışımından kristallendirildi. Vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: % 62, E.d.: 157°C

**Pregn-5-en-16  $\beta$ -bromo-3 $\beta$ , 17 $\alpha$  -diol-3-asetat-20-tosühidrazon:**

Bileşik VI

50 mg Bileşik IV, 10 ml metanolde çözüldü. Üzerine 1.1 mmol g tosil hidrazin katılarak geri akıtan soğutucu altında ve mağnetik karıştırıcı ile karıştırarak 4 saat süre ile reaksiyona devam edildi. Metanol rotavaporda uçurularak eter ile tüketildi. Eterli tabaka su ile yıkandı, susuz sodyum sülfat ile kurutuldu. Aseton-eter karışımından kristallendirildi, kurutuldu.

Verim: % 74, E.d.: 174°C

**Pregn-5-en-3  $\beta$ , 17 $\alpha$  -diol-20-on-16 $\beta$ -tosilhidrazit:** Bileşik VII

100 mg Bileşik IV, içine 1.1 mmol g sodyum atılmış ve soğutulmuş 20 ml metanolde çözüldü. Üzerine damla, damla metanolde çözülmüş 100 mg tosil hidrazin ilave edildi. Ortamın sıcaklığı 10°C in altında tutularak ve magnetik karıştırıcı ile karıştırılarak 2 saat reaksiyona devam edildi. Daha sonra oda sıcaklığında reaksiyona 2 saat daha devam edildi. Balon içeriği seyreltik HCl ile nötralize edildi. Benzen ile tüketilip, su ile yıkandı ve susuz sodyum sülfat ile kurutuldu. Metanol-eter karışımından kristallendirildi.

Verim: % 22, E.d.: 112°C

**Pregn-5-en-3  $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-20-on:** Bileşik VIII

20 mg Bileşik VII, 10 ml kuru tetrahidrofuran içinde çözüldü. Cıva lambası yakılarak 3 dakika geçtikten sonra 1.1 mmol g lityum-alüminyumhidrür tetrahidrofuranda çözülecek damla, damla ve süratle karıştırarak ortama katıldı. Katılma işleminin bittiği anda sarı bir renklenme oldu. Reaksiyona, geri akıtan soğutucu altında, cıva lambası ışığı varlığında toplam 20 saat devam edildi. Bu arada her saatte bir ortamdan kromatografik kontrol için örnek alındı. Reaksiyon sonunda seyreltik HCl katılarak lityum ve alüminyum tuzları uzaklaştırıldı. Bileşik eter ile tüketildi. Sodyum bikarbonat çözeltisi ile nötralize edildi. Bir kez su ile yıkandı. Susuz sodyum sülfat ile kurutuldu.

du. Metanol-eter karışımından kristallendirildi. Asetondan yeniden kristallendirildi.

Verim: % 22, E.d.: 235°C (Asetondan kristallendirilen) (7,10)

#### BULGULAR

Bu çalışmada başlangıç bileşiği olarak NOYANALPAN (16) tarafından elde edilen *pregn-5-en-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoksi-3 $\beta$ -ol-20-on-3-asetat* (Bileşik I) kullanıldı. Çalışmaların büyük bir kısmı bu bileşikte D halkası üzerinde bulunan epoksit yapısından yararlanılarak yürütüldü.

Başlangıç bileşiğinin özellikleri şu şekilde bulundu.

E.d.: 156-157°C

Infrared spektrumu: Bu spektrum potasyum bromür pelleti hazırlanarak çekildi elde edilen veriler: 2840  $\text{cm}^{-1}$  2960  $\text{cm}^{-1}$  arasında G-H grupları bandı, 1735  $\text{cm}^{-1}$  de asetat karbonilinin bandı, 1700  $\text{cm}^{-1}$  de karbonil bandı (C-20), 1250  $\text{cm}^{-1}$  de asetat bandı, 810  $\text{cm}^{-1}$ , 905  $\text{cm}^{-1}$  de epoksit yapısına özge bantlar.

nmr spektrumu: 1.1 de 10 ve 13 numaralı konumlarda yer alan metil grupları, 2.06 da asetatin metil grubu protonları, 3.7 de epoksit grubuna komşu proton, 5.37 de olefinik proton görülmektedir.

D-nor yapısına geçebilmek için, D halkasında özellikle C-16 da ışınlama için uygun bir yapının oluşturulması gerekmektedir. Bunun içinde ilk olarak epoksit yapısı açılmalıdır. Yapılan ilk çalışmalar epoksit yapısının açılmasına yönelik reaksiyonlardır.

*Pregn-5-en-3 $\beta$ , 16 $\beta$ , 17 $\alpha$ -triol-20-on-3-asetat*: Bileşik II

(Reaksiyon-1)

Epoksit yapısının açılması için uygulanan yöntemlerden biri SMOGZKIEWICZOWA ve ark. (17) tarafından periyodik asit kullanılarak uygulanan yöntemdir. Ancak literatürde verilen nicelikler ile çalışıldığında, kontrol için yapılan kromatografik incelemede, reaksiyonun tam yürümediği görüldü. İREN (11) in çalışmasında olduğu gibi periyodik asit niceliği artırıldı ve reaksiyon süresi de 16 saate uzatıldı. Elde edilen bileşik asetondan kristallendirildi.

Infrared spektrumu: Bu spektrum potasyum bromür pelleti içinde alındı. Elde edilen veriler: 3400-3350  $\text{cm}^{-1}$  arasında hidroksil

bandı, 3020-2810  $\text{cm}^{-1}$  arasında C-H grupları bandı, 1730  $\text{cm}^{-1}$  de asetat karbonilinin bandı, 1698  $\text{cm}^{-1}$  de karbonil bandı (C-20), 1260  $\text{cm}^{-1}$  de asetat bandı, 1090  $\text{cm}^{-1}$  ve 1070.  $\text{cm}^{-1}$  de hidroksil bantları.

***Pregn-5-en-3 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-16, 20-dion-3-asetat:*** Bileşik III

Bileşik II'nin elde edilmesinden sonra C-16 daki hidroksil grubunun oksidasyonuna geçildi. MITSUHASHI ve KAWAHARA (15) tarafından uygulanan yöntemle krom-III-oksit kullanılarak C-16 daki hidroksil grubu okside edildi (Reaksiyon-2).

Infrared spektrumu: Bu spektrum potasyum bromür pelleti içinde alındı. Elde edilen veriler: 3280-3240  $\text{cm}^{-1}$  arasında hidroksil bandı, 2980-2860  $\text{cm}^{-1}$  arasında C-H grupları bandı, 1730  $\text{cm}^{-1}$  de asetat karbonilinin bandı, 1702  $\text{cm}^{-1}$  ve 1690  $\text{cm}^{-1}$  de karbonil bantları (C-16, C-20), 1230  $\text{cm}^{-1}$  de asetat bandı, 1095  $\text{cm}^{-1}$  de hidroksil bantı.

Bileşik III'ün, C-20 deki karbonilinin bloke edilmesi ve bloke edildikten sonrada, bloke edici grubun reaksiyonların yürüyüşüne engel olması ve ayrıca reaksiyonların bitiminde molekülde koparılmasının güç olması nedeni ile bu bileşiğın kullanımından vaz geçildi.

***Pregn-5-en-16 $\beta$ -bromo-3 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-20-on-3-asetat:*** Bileşik IV

Epoksit yapısının açılması için uyguladığımız bir diğer bir yöntem de SMOZKIEWICZOVVA ve ark (17), ile NOYANALPAN (16) tarafından uygulanan yöntemdir. Yönteme göre Bileşik I asetik asitli ortamda HBr çözeltisi ile oda sıcaklığında reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonucunda bileşik su ile çöktürüldü, eter ile tüketildi ve aseton-eter karışımından kristallendirildi. (Reaksiyon-3)

Infrared spektrumu: Spektrum potasyum bromür pelleti içinde alındı. Elde edilen veriler: 3400  $\text{cm}^{-1}$  de hidroksil bantı, 2940-2860  $\text{cm}^{-1}$  arasında C-H grupları bantı, 1710  $\text{cm}^{-1}$  de karbonil bantı (C-20), 1272  $\text{cm}^{-1}$  de asetat bantı görülmektedir.

Giriş kısmında belirlediğimiz gibi D-nor yapısına fotokimyasal yolla geçebilmek için C-16 da diazo yapısını oluşturmak gerekir. Araştırmacılar bu yapıya bir oksimino yapısı oluşturarak geçmişlerdir. Çalışmalar incelendiğinde oksimino yapısını oluşturmak üzere komşu kar-

bonil fonksiyonundan yararlanıldığı saptanmıştır. Ancak pregnan türevi bir bileşikle çalıştığımızdan bizim için aynı yöntemler ile diazo yapısına ulaşmak mümkün olmamıştır.

Ancak CAGLIOTI ve MAGI (3), TANABE ve CROWE (18), CHANG (5) çalışmalarında diazo yapısına geçmek için bu konuda önce bir hidrazon veya bir hidrazit yapısı oluşturmuşlardır.

HAUPTMAN ve ark (9) fenasil bromür, ALBERT ve ROYER (1) 5-kloroakridin gibi halojenürlü bileşiklerden başlayarak halojenürün yerine hidrazin ve tosilhidrazin bağlayarak bileşiklerin hidrazon ve tosilhidrazitlerini elde etmişlerdir. Elde olunan bu bileşikler parçalandıklarında genellikle diazo yapısına geçmiştir.

Epoksit yapısının HBr ile açılmasından sonra C-16 daki bromun yerine bizde aynı şekilde ya bir hidrazin grubu, veya tosil hidrazin bağlamayı düşündük.

Bu amaçla önce Bileşik IV üzerine metanollü ortamda geri akıtan soğutucu altında hidrazinhidrat etki ettirildi. Değişik reaksiyon süreleri sonunda elde edilen ürünler incelendi ve yeniden epoksit yapısına dönüdüğü saptandı.

Bunun üzerine reaksiyon ortamında değişiklik yapılması düşünüldü ve hidrazinhidrat yerine tosilhidrazin kullanılmasına karar verildi. Bu amaçla önce tosilhidrazin hazırlandı.

Tosilhidrazinin sentezi FRIEDMAN ve ark. (6) na göre yapıldı. Hidrazinhidrat ve p-toluensülfoniklorürden başlayarak elde edilen bileşiğin bu başlangıç bileşikleri ile karşılaştırmalı ve karışım kromatografileri yapıldığında diğerlerinden farklı Rf de leke verdiği görüldü. Ayrıca ergime derecesi ve fiziksel özelliklerinde literatürü tuttuğu görüldü.

E.d.: 104°C.

Elde edilen tosilhidrazin bu kez trietilaminli ortamda Bileşik IV üzerine geri akıtan soğutucu altında etki ettirildi. Reaksiyon sonunda elde edilen ürün tekrar Bileşik I ile benzer olarak tanımlandı (Reaksiyon-4).

Bu reaksiyon koşullarında C-16 daki brom, C-17 deki hidroksilin hidrojeni ile birleşip çıkmaktadır. Böylece epoksit yapısı yeniden



oluşmaktadır. Bu iki reaksiyon sonunda elde edilen ürünler (Bileşik V) olarak kodlanmıştır. Bulgulara göre de Bileşik I ile Bileşik V aynıdır.

Reaksiyonu bir kez de CAGLIOTI ve MAGI (3) nin çalışmalarında olduğu gibi tosilhidrazin ile metanollü nötr ortamda yineledik.

***Pregn-5-en-16-bromo-3 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3-as(tat-20-tosilhidrazon* :**

Bileşik VI

Bileşik IV metanollü ortamda tosilhidrazin ile geri akıtan soğutucu altında reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonunda elde edilen bileşik metanol-eter karışımından kristallendirildi.

Yapılan kromatografik çalışmada elde edilen ürünün Bileşik I ve Bileşik IV ile farklı Rf de leke verdiği görüldü.

Aynı zamanda hidrazon yapısını kanıtlamak amacı ile ürün seyreltik HCl ile ısıtıldı ve yeniden Bileşik IV elde edildi. Oysa tosilhidrazin C-16 dan reaksiyona girmiş olsaydı, HCl ile ısıtıldığında yemden Bileşik IV'ü vermemesi gerekirdi (Reaksiyon-5).

**İnfrared spektrumu:** Spektrum potasyum bromür pelleti içinde alındı. Elde edilen veriler: 3500  $\text{cm}^{-1}$  de hidroksil bantı, 3240  $\text{cm}^{-1}$  de N-H bantı, 2980-2850  $\text{cm}^{-1}$  arasında C-H bantları, 1740  $\text{cm}^{-1}$  de karbonil bantı (Asetat), 1250  $\text{cm}^{-1}$  de asetat bantı, 1600  $\text{cm}^{-1}$  de C=N bantı, 1140  $\text{cm}^{-1}$  de  $\text{SO}_2$  bantı, 1025  $\text{cm}^{-1}$ , 820  $\text{cm}^{-1}$ , 720  $\text{cm}^{-1}$  de para disüstitüe aromatik bantları, 580  $\text{cm}^{-1}$  de C-Br bantı.

Nötral ortamda hidrazinhidrat, trietilaminli ortamda ve nötral ortamda geri akıtan soğutucu altında tosilhidrazin denendikten sonra, ortam koşullarının değiştirilerek sodyum metilatlı ortamda tosilhidrazinin denenmesine karar verildi.

***Pregn-5-en-3 $\beta$ , 17 $\alpha$  -diol-20-on-16 $\beta$ -tosilhidrazit:* Bileşik VII**

Sodyummetilat varlığında metanollü ortamda Bileşik IV üzerine tosilhidrazin etki ettirildi. Ortamın ısısı önce buz banyosu yardımıyla 4°C dolaylarında tutuldu, daha sonra oda ısısına getirildi. Elde edilen ürün metanol-eter karışımından kristalize edildi. (Reaksiyon-6)

Infrared spektrumu: Spektrum potasyum bromür pelleti içinde alındı. Elde edilen veriler: 3400  $\text{cm}^{-1}$  de hidroksil bantı, 2930  $\text{cm}^{-1}$  de C-H bantı 1710  $\text{cm}^{-1}$  de karbonil bantı (C-20, 1250  $\text{cm}^{-1}$  de hiç bir bant görülmemektedir, asetat olması durumunda burada da bir bant bulunması gerekir.) 1600  $\text{cm}^{-1}$  de C-N bantı, 1460  $\text{cm}^{-1}$ , 1140  $\text{cm}^{-1}$ , 820  $\text{cm}^{-1}$ , 695  $\text{cm}^{-1}$ , de para disüstitüe aromatik bantları, 1150  $\text{cm}^{-1}$ , 570  $\text{cm}^{-1}$  de  $\text{SO}_2$  bantları görülmektedir.

Bu bileşik sonuca gitmek için önemli olduğundan daha ayrıntılı olarak yapısı aydınlatılmıştır.

Hidrazon yapısının oluşmadığı ve reaksiyonun C-16'dan yürüdüğü IR spektrumundan anlaşılmakta isede, ürün bir kezde HCl ile ısıtılarak başlangıç bileşiğinin geri kazanılmasına çalışılmıştır. Reaksiyon ürünleri karışım şeklinde bulunmuştur. Başlangıç bileşiği ile aynı Rf'i veren leke yoktur.

nmr spektrumu: 1 ppm de 18 ve 19 numaralı karbonların protonları, 2 ppm de tosil grubunun metil protonları ve 21 numaralı karbonun protonları, 3.8 ppm de tersiyer hidroksil grubunun protonu, 5.48 ppm de çifte bağın protonu, 7.8. ppm ve 8-8.2 ppm de aromatik halkanın protonları görülmektedir. 3.4 ve 3.6 ppm arasında görülen ve net olmayan sinyaller azotlara bağlanmıştır. Tek olefinik protonun entegrasyonundan yararlanılarak yapılan hesaplarda azotlar üzerine oturmuş bulunan protonların sayısının 2 olduğu görülmüştür. Bu durumda 16 numaralı konuma bağlı olan grubun hidrazon değil, hidrazit şeklinde olması gerekmektedir.

Daha önce belirttiğimiz gibi, araştırmacıların bir diazo fonksiyonu yaratıp, sonra bu yapıdaki bileşiklerden başlayarak ultraviole ışığı altında yürüttükleri reaksiyon bu çalışmada değişik bir şekilde yürütüldü.

Pregnan türevi bir bileşikle çalıştığımızdan sterik engeller nedeni ile 16 numaralı konumda bir diazo fonksiyonu yaratmamız mümkün olmamıştır. Ayrıca C-16 daki tosilhidrazit yapısının katalizörler yardımı ile parçalanması sırasında oluşacak diazo yapısında dayanıklı olamayacağı düşünüldü ve bu yapıda bir bileşik izole edilemedi. Bu nedenle parçalanma sırasında **in situ** oluşup bozulan di azo yapısını o anda ışınlamayı planladık.

***Pregn-5-en-3 $\beta$* , 17 $\alpha$ -diol-20-on:** Bileşik VIII

Bileşik VII kuru tetrahidrofuranda çözüldü. Üzerine tetrahidrofuran içinde çözünen lityumlaüminyumhidrür cıva lambası yakılıp, bir kaç dakika geçtikten sonra damla, damla katıldı. Geri akıtan soğutucu altında ve karıştırılarak, aynı zamanda cıva lambasının vermiş olduğu ısı altında 4 saat reaksiyona devam edildi. Lityumlaüminyumhidrür katımının tamamlanmasından sonra ve her saatte bir kez, ortamdaki alınan örnek kromatografik kontrol için plağa konuldu. Ayrıca *in situ* di azo bileşiğinin oluştuğunu saptamak için ultraviyole spektrofotometresi ile çalışıldı.

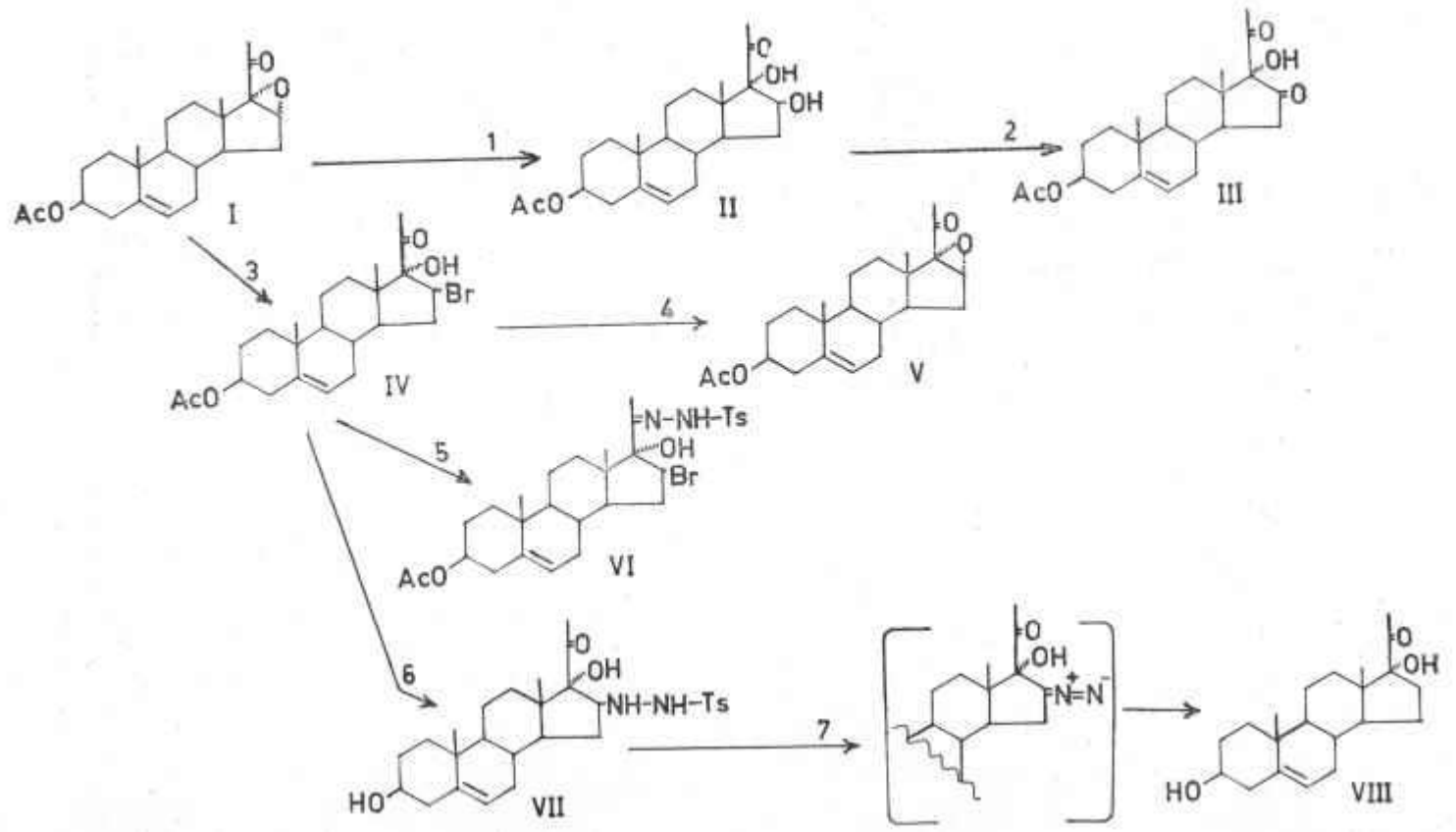
Kromatografik kontrollarda önce düşük, fakat gittikçe artan konsantrasyonda ve değişik Rf de ikinci bir lekenin oluştuğu görüldü. Karıştırma işlemine devam ederek reaksiyona toplam 20 saat devam edildi. Reaksiyonun sonucunda yapılan kromatografik çalışmada başlangıç bileşiğinin Rf'ne eşdeğer lekenin ortadan kalktığı, buna karşılık değişik Rf'deki lekenin tek olarak ortaya çıktığı saptandı.

Elde edilen ürünü tanımlamak üzere yapılan çalışmalar sonucu bileşiğin ***pregn-5-en-3 $\beta$* , 17 $\alpha$ -diol-20-on** olduğu saptandı. Bu bileşikten standart olarak elde bulunmaktadır. Standart ile yapılan karşılaştırmalı ve karışım kromatografisi, ayrıca IR spektrumlarının pik, pike çakışmaları bu iki bileşiğin aynı olduğunu göstermektedir.

Bu bulgulara göre literatürde yazılı olduğu gibi elde edilen diazo bileşiği olefinik yapı değil, doymuş yapı vererek parçalanmaktadır. Her ne kadar reaksiyon sırasında diazo yapısı oluşmakta ise de bu yapı ışınlama ile herhangi bir yeniden düzenlemeye uğramamaktadır (Reaksiyon-7).

İnfrared spektrumu: Spektrum potasyum bromür pelleti içinde alındı. Elde edilen veriler yalnız hidroksil grubu ve karbonil grubunun varlığını göstermektedir.

D halkası üzerinde oluşturulan diazo yapısının ışınlanması ile herhangi bir daralma görülmemiştir. Bunun üzerine diazo yapısının halka dışında oluşturulması ve ışınlanması düşünülmüştür. Bu amaçla ***Pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20-on-3-asetat'tan*** başlayarak önce ***pregn-5-en-3 $\beta$ -ol-3-asetat-20-tosilhidrazon*** elde edildi. Daha sonra tosilhidrazon



Uygulanan sentez reaksiyonlarının genel şeması.

yapısının parçalanması sırasında oluşan diazo yapısı ışınlandı. Reaksiyon sonucunda elde edilen bileşiğin *pregn-en-3  $\beta$ -ol-3-asetat* olduğu saptandı (19). Böylece diazo yapısı D halkasının dışında oluşturulduğunda da ışınlamadan sonra halkada herhangi bir daralma görülmemektedir. Reaksiyon yine daha önce olduğu gibi doymuş yapıyı yaratarak yürümektedir.

Bütün bu bulgulara göre yukarıda tanımlanan reaksiyon koşullarında gerek halka üzerinde, gerekse halka dışında (19) oluşturulan diazo yapısından yararlanılarak fotolitik reaksiyonlarla D halkasını daraltmak mümkün değildir.

#### ÖZET

Bu çalışmada *pregnan* molekülünün D halkasının irradiasyonla daralıp, daralmayacağını saptamak amacı ile gerekli olan bileşikler hazırlanmış ve irradiasyona sokulmuştur.

Bu amaçla önce 16 numaralı konumda diazo yapısını yaratmağa yarayacak reaksiyonlar uygulanmıştır. Yapılan incelemeler sonunda buz banyosunda sodyum metilat içinde tosilhidrazin etki ettirilerek 16 numaralı konuma tosilhidrazinin bağlanmasının mümkün olduğu görülmüştür.

Elde edilen 16 tosilhidrazit türevinin irradiasyonu ile 10 numaralı konumun tümüyle hidrojenlendiği yapıya varılmıştır. Diazo yapısının oluşması için denenen diğer reajanlar sonucu değiştirmemiştir.

Halka dışında oluşturulan diazo yapısının hangi sonucu vereceğine yönelik bir diğer çalışma 20 numaralı konumda yaratılan tosilhidrazon yapısı ile sürdürülmüştür (19). Ancak bu çalışma sonunda da yine tümüyle hidrojenlenmiş bir bileşik elde edilmiştir.

Kullanılan reaksiyonlar genellikle steroid halka sisteminin parçalanmasına neden olmayan ve belirli konumlarda yürüyen reaksiyonlar olduğu için her keresinde molekülün tümünün elementer analizi yapılmamıştır. Yapı için kesin bilgi verecek çalışmalar genellikle enstrümental çalışmalardır.

#### RESUME

Dans cette travaille on a prepare et irradié les composés qui sont necessaires pour la but a comprendre si on peut constricter la noyau D de la molecule dans la serie de *pregnane*.

En cette but, premierment les reactions sont appliquées qui servent pour la creation la structure diazoique en position 16. Comme consequence des recherches on a constaté q'on peut lier la tosylhydrazine ou position 16 en le mettant dans methylyate de soude a la baine de glace.

On a arrivé a la structure perhydrogené en 16 avec l'irradiation d'ultraviolet de la derive 16 tosyhydrazide. Les autres reagents qui sont examinees pour l'appariton de la reaction diazoique n'ont pas changés la resultat.

Une autre reaction etait poursuivi en ayant la structure d'hydrazone en 20 qui est orienté trouver la resultat en cas si on utilise la structure diazoique en dehors de la noyau (19). A la fin de cette travaille quand meme on est arrivé a une derive qui est perhydrogene.

On n'a pas performé l'analyse elementaires de chaque composé, parce que les reactions se passent seulment sur certains funcitions peripheriques et generellement ne detruitent pas la squelette steroidique, Les recherches fondamentalles sont les unes qui sont instrümentalles pour l'elucidation de structure.

## LİTERATÜR

- 1 . Albert, A., Royer, R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1148 (1949),
2. Banarjee, A.K., Gut, M., *Tetrahedron Letters*. 1. 51 (1969),
3. Caglioti, L., Magi, M., *Tetrahedron*. 19. 1127 (1963),
4. Cava, M.P., Moroz, E., *J. Am. Chem. Soc.*, 84. 115 (1962),
- 5 . Chang, F.C., *J. Org. Chem.*, 30. 2053 (1965),
- 6 . Friedman, L., Litle, R.L., Reichle, W.R., *Organic Synthesis*. Vol, 40 p, 93,
- 7 . Fuchs, H.G., Reichstein, T., *Helv. Chim. Acta*. 24. 804 (1941),
- 8 . Hassner, A., Coulter, A. W., Seese, W.S., *Tetrahedron Letters*. 17. 759 (1962),
- 9 . Hauptman, S., Kluge, M., Seidig, K.D., Wilde, H., *Angew. Chem. Internat.*, Ed 4. 688 (1965),
10. Hegner, P., Reichstein, T., *Helv. Chim. Acta*. 24. 828 (1941),
- 11 . tren, B., D-Homosteroid Yapısının Sentezi ve Yapı Aydınlatması Üzerinde Çalışmalar, Doktora Tezi. Ankara (1977),
12. Meinwald, j., Curtis, G.G., Gassman, P.G., *J. Am. Chem. Soc.*, 84. 116 (1962),
13. Meinwald, j., Labana, L.L., Wheeler, T.N., *ibid.* 92. 1006 (1970),
14. Meinwald, j., Wheeler, T.N., *ibid.* 92. 1009 (1970),
15. Mitsuhashi, H., Kawahara, N., *Tetrahedron*. 21. 1215 (1965),

16. Noyanalpan, N., Anadoluda Yetiřen Bazı Bitkilerin Steroidal İlaçların Yarı Sentezi Yönünden Deđerlendirilmesi Hakkında Araştırmalar, Doçentlik Tezi. Ankara (1973),
17. Smockkiewiczowa, A., Jasiczak, J., Szymendera, D., *Danuta Szymendera Pr, Zakresu Towarozn Chem, Wyzsa Szk, Ekon, Poznaniu Nauk.*, Ser. 1. No 40. 9—17 (1971),
18. Tanabe, M., Crowe, D.F., *J. Org. Chem.*, **28**. 3197 (1963),
19. Basıma hazırlanmaktadır,