

## D Homosteroid Yapısının Sentezi ve Yapı Aydınlatması Üzerinde Çalışmalar\*

Synthesis of D Homosteroid and Studies on the Structure

Ningur NOYANALPAN\*\*

Bilge İREN\*\*\*

### GİRİŞ ve AMAÇ

Homosteroidler steroid yapısının önemli konularından biridir ve bunlar arasında en çok aktivite gösterenler A ve D homosteroidlerdir.

Biz çalışmamıza en çok rastlanan etkili yapı olması nedeni ile D homosteroidleri esas olarak aldık. Homosteroid yapısına yapıya bir karbon atomu sokularak geçilebilir. Ancak etkili olduğu kanıtlanan hetero homosteroidler yapılarında azot veya oksijen atomu içerirler. Reaksiyon mekanizmasının açıklanması yönünden bu çalışmada oksijen atomu içeren homosteroid yapısının elde edilmesine çalışılmıştır.

Yapılan çalışmalarda halkaya oksijen sokarak homosteroid elde edilişi  $C_{13}$ - $C_{17}$  bağı üzerinden olmaktadır ve  $C_{17}$  bir keto grubu taşır. Burada  $C_{13}$  tersiyer karbon atomudur. Bu durumda  $C_{17}$  de aynı koşullarda karbon atomu haline getirilip  $C_{16}$  ya bir keto grubu bağlandığında rekaksiyonun  $C_{16}$ - $C_{17}$  bağı üzerinden yürüyebileceği düşünüldü. Böyle bir çalışma ile  $C_{17}$  açıl grubunun reaksiyon sonunda korunması mümkün olabilirdi.

---

Redaksiyona verildiği tarih: 26 Aralık 1977.

\* *Eczacı Bilge İREN'in aynı isimli doktora tezinin özetidir. Sınav tarihi: Temmuz 1977.*

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

\*\*\* Farmasötik Kimya Kürsüsü, Eczacılık Yüksek Okulu, A.İ.T.İ.A.

Pregnan türevlerinin biyolojik aktiviteleri büyük ölçüde C<sub>17</sub> de bulunan açıl grubundan ileri gelmektedir. O halde C<sub>17</sub> açıl grubunu koruyarak D homosteroid sentezi yapılırsa etkinin daha fazla artacağı düşünülebilir.

Bu bilgilerin ışığı altında 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoksi, pregn-5-en, 3 $\beta$ -ol, 20-on asetat bileşiğinde epoksit yapısının açılışından sonra C<sub>17</sub>deki hidroksil fonksiyonunu koruyarak reaksiyona devam edilirse istenilen bileşiğin elde edileceği düşünüldü.

### Şimdiye Kadar Yapılmış Çalışmalar

Homosteroidlerin elde edilmesinde pek çok yöntem uygulanmıştır.

Barton et al<sup>4</sup>. C<sub>11</sub> üzerinde nitrit grubu taşıyan steroidlerden toluenli ortamda cıva lambası kullanarak D homosteroidleri elde etmişlerdir. Bu çalışmalarda verim % 5-27 arasında değişmektedir.

Robinson et al<sup>22</sup> benzenli ortamda cıva lambası ve azot kullanarak C<sub>17</sub> üzerinde nitrit taşıyan steroidlerle D homosteroid elde etmişlerdir. Reaksiyon sonunda verim % 20 dolaylarında değişmektedir.

Regan ve Hayes<sup>21</sup>, Kaufmann<sup>11</sup>, Anliker et al<sup>2</sup>, Anliker et al<sup>3</sup>. Blickenstaff et al.<sup>5</sup>, 17-ketoksimlerle yapılan deneylerde değişik ortam koşullarında azot içeren D homosteroidler elde etmişlerdir. Bu çalışmalarda verim % 50 nin üzerindedir.

Oksijen içeren D homosteroid sentezinde önce D halkası açılarak dikarboksilik yapıya geçilebilir. Sonra elde edilen yapıyı aseptik asit anhidrid ile ısıtarak homosteroid elde edilebilir. Sigg ve Tamm<sup>24</sup> böyle bir çalışma ile A homosteroid elde etmişlerdir.

D halkası oksijen içeren homosteroidler hidrojen peroksit veya perasitler kullanılarak elde edilmiştir. Böyle bir reaksiyonu Westfeld<sup>28</sup> % 10 hidrojen peroksit ve sodyum hidroksit kullanarak % 20 verimle yürütüştür. Levy ve Jacobsen<sup>16</sup> % 28 hidrojen peroksit ve asetik asitle 53 saat 35°C de çalışarak verimi % 80 e çıkartmışlardır.

Jacobsen<sup>8</sup>, Jacobsen et al.<sup>9</sup>, aromatik yapılı steroidlerle reaksiyon koşullarında ayarlamalar yaparak D homosteroid yapısına geçmişlerdir.

Perasit kullanarak yapılan çalışmalarda perasetik asit ve perbenzoik asit kullanılmıştır. Bu asitlerle yapılan çalışmalar katalizörlü veya katalizörsüz ortamda yürütülmüştür<sup>6</sup>. Levy ve Joacobsen<sup>16</sup>, Knox et al.<sup>12</sup>, Jacobsen et al.<sup>9</sup> Picha<sup>20</sup>, Lardon et al.<sup>14</sup>, Horeau ve Weidmann<sup>7</sup>, Wendler et al.<sup>27</sup> Leeds et al.<sup>15</sup>. bu yöntemle reaksiyonları yürütmüşlerdir. Bu çalışmalarda başlangıç bileşiklerinin özelliklerine bağlı olarak reaksiyon süreleri 23 saat ile 100 saat arasında değişmektedir.

Gerek hidrojen peroksit gerekse perasit kullanılarak yapılan çalışmalarda başlangıç bileşikleri C<sub>17</sub> üzerinde keto grubu taşımaktadır.

#### DENEL KISIM

Çalışmalarda başlangıç bileşiği olarak 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoksi, pregn-5-en, 3 $\beta$ -ol, 20-on asetat kullanılmıştır. Kullanılan solvanlar Merck, Carlo Erba ve Atabay'dır. Çalışmalarda standart sentez takımlarından yararlanılmıştır.

Kromatografik çalışmalarda ince tabaka kromatografisi uygulanmıştır. Adsorban olarak Kieselgel HF<sub>254</sub> ve Kieselgel H kullanılmıştır. Tabakalar Camag ince tabaka yayıcısı ile 0.300 mm olarak hazırlanmıştır. Plâkların aktivasyonu 105°C lik etüvde bir saat tutularak yapılmıştır.

Lekelerin belirli hale getirilmesi için U.V lâmbasından ve % 5 vanilin-sulfurik asit reaktifinden yararlanılmıştır. Renk reaktifinin püskürtülmesinden sonra plâklar 150°C de on dakika bekletilerek lekelerin görünür hale geçmesi sağlanmıştır.

Solvan olarak pek çok solvan sistemi denenmiş bunlardan aşağıda belirtilenler uygun solvan sistemi olarak bulunmuştur.

Benzen-Etil asetat	60:20
Kloroform-Metanol	98:2
Kloroform-Metanol	97:3
Kloroform-Metanol	100:10

Elde edilen bileşiklerin kristalizasyonu aseton, metanol, eter, aseton su karışımı ve sudan yapılmıştır.

Ergime dereceleri ergime derecesi saptama aygıtı ile yapılmıştır.

Ultraviyole ölçümleri Pye Unicam Sp 1700 ultraviyole spektrofotometresi ile yapılmıştır.

Infrared spektrumları Pye Unicam Sp 1100 infrared spektrofotometresi ile alınmıştır. Infrared spektrumları potasyum bromür pelletleri hazırlanarak çekilmiştir.

Gerek görüldüğü yerde n.m.r spektrumları Perkin Elmer R-32 n.m.r spektrometri aygıtı ile alınmıştır.

Kütle spektrumları Joelco mass spectrometry ile alınmıştır\*.

#### 1. *Pregn-5-en, 3 $\beta$ , 16 $\beta$ , 17 $\alpha$ -triol, 20-on triasetat(II)*

100 mg 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoksi, pregn-5-en, 3 $\beta$ -ol, 20-on asetat (I) 3 ml asetik asit anhidr ve 7 ml asetik asit ile geri çeviren soğutucu altında vazelin likit banyosunda (127°C dolaylarında) yarım saat ısıtıldı. Sonra soğutuldu. Üzerine su katıldı. Sodyum karbonat çözeltisi ile nötralize edildi. Ayırma hunisinde kloroform ile tüketildi. Organik faz susuz sodyum sülfat ile kurutuldu. Süzüldü. Daha sonra organik faz uçuruldu. Kalıntı asetondan kristallendirildi. Kristaller vakum desikatöründe kurutuldu. Sonra tartıldı. 82.52 mg bileşik elde edildi.

Verim % 82.52 olarak bulundu.

E.d. 154°C

#### 2. *Pregn-5-en, 16 $\beta$ -bromo, 3 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol, 20-on, 3 asetat (III)*

1 g 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoksi, pregn-5-en, 3 $\beta$ -ol, 20-on asetat (I) asetik asitte çözüldü. Bu çözeltiye asetik asitte hazırlanmış % 32 lik hidrobromik asit çözeltisinden 1 ml katıldı. Bu işlem beş dakika içerisinde bitirildi. Elde olunan kahverengi kırmızımsı çözelti onbeş dakika 17-18°C de tutuldu. Bir süre sonra bileşik kristallenmeye başladı. Kristaller süzülerek ayrıldı. Bileşik eterden yeniden kris-

\* VIII Nolu bileşiğin kütle spektrumunu alan Sayın Dr. J.R. LEWIS'e değerli yardımları nedeniyle teşekkürlerimi sunarım.

tallendirildi. Kristaller vakum desikatöründe kurutulduktan sonra tartıldı. 0.576 g bileşik elde edildi.

Verim % 57.6 olarak bulundu.

E.d. 145°C

3. *Pregn-5-en, 3 $\beta$ , 16 $\beta$ , 17 $\alpha$ -triol, 20-on, 3,16 diasetat (IV)*

0.5 g 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoksi, pregn-5-en, 3 $\beta$ -ol, 20-on asetat'ın (I) 10 ml asetik asitteki çözeltisi hazırlandı. Bu işlem sırasında ısı 15°C ye ayarlandı. Bu çözelti üzerine 10 ml asetik asit ve 1 ml sulfurik asit karışımı damla damla katıldı. Sonra karışım 25°C de 117 saat reaksiyona bırakıldı.

Reaksiyonun sonunda ortama 100 ml buzlu su katılması ile bileşik çöktürüldü. Ayırma hunisinde kloroform ile tüketildi. Kloroform fazı önce potasyum bikarbonat solusyonu sonra su ve doymuş sodyum klorür solusyonu ile yıkandı. Organik faz konsantre edildi. Kalıntı aseton-su karışımından kristalenmeye bırakıldı. Bileşik son derece yağlı ve koyu renkli bir çözelti olarak kaldı. Kristallendirme yapılamadı. Bunun üzerine kıvamlı sıvı kloroformda çözüldü. Aktif kömürden geçirildi. Daha sonra Kieselgel'den geçirildi. Bu işlemde sonra organik faz uçuruldu. Kalıntı aseton-su karışımından kristallendirilmeye çalışıldı. Beyaz renkli amorf bir çökelek elde edildi. Elde edilen bileşik vakum desikatöründe kuruldu.

Yapılan kromatografik incelemede plâk üzerinde başlangıçtan bitişe kadar çok sayıda ve kuyruklu lekeler elde edildi.

Bu işlemlerden sonra bileşiğin temizlenmesi için hidroliz işlemi yapıldı.

240 mg IV bileşiği 10 ml metanolde çözüldü. Üzerine 300 mg potasyum hidroksitin 10 ml metanol ve 2 ml sudaki çözeltisi damla damla katıldı. İşlem sırasında balon içeriği magnetik karıştırıcı üzerinde sürekli karıştırıldı. Reaksiyona oda ısısında 20 saat devam edildi. Daha sonra organik faz konsantre edildi. Kalan kısım su ile çöktürüldü. Ayırma hunisinde kloroform ile tüketildi. Kloroform fazı susuz sodyum sulfat ile kurutuldu. Organik faz uçuruldu. Kalıntı aseton-su-karışımından kristallendirildi. Kristaller vakum desikatöründe kurutuldu. Tartıldı. 70 mg bileşik elde edildi. (V)

Verim % 28.3 olarak bulundu.

E.d. 230.8°C

4. *Pregn-5-en, 3 $\beta$ , 16 $\beta$ , 17 $\alpha$ -triol, 20-on, 3 asetat (VI)*

2 g 16 $\alpha$  17 $\alpha$ -epoksi, pregn-5-en, 3 $\beta$ -ol, 20-on, asetat (I) 120 ml asetonunda çözüldü. Çözelti oda ısısında magnetik karıştırıcı üzerinde karıştırılırken üzerine 4 g HIO<sub>4</sub> 2H<sub>2</sub>O un 10 ml sudaki çözeltisi damla damla katıldı. Reaksiyon süresi oda ısısında 16 saat olarak ayarlandı.

Reaksiyon sonunda balon içeriğine su katılarak bileşik çöktürüldü. Çöken bileşik ayırma hunisinde kloroform ile tüketildi. Organik faz susuz sodyum sülfat ile kurutuldu. Daha sonra organik faz uçuruldu. Kalıntı metanolden kristallendirildi. Kristaller vakum desikatöründe kurutuldu. Tartıldı. 1 g bileşik elde edildi.

Verim % 50 olarak bulundu.

E.d. 256.7°C

5. *Pregn-5-en, 3 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol, 16, 20-dion, 3 asetat (VII)*

0.5 g pregn-5-en, 3 $\beta$ , 16 $\beta$ , 17 $\alpha$ -triol, 20-on, 3 asetat (VI) 175 ml % 90 asetik asitte çözüldü. Bu çözelti 1.5 g krom-III-oksitin 50 ml % 90 asetik asitteki çözeltisine 40 dakikalık bir süre içinde damla damla katıldı. Karışım oda ısısında magnetik karıştırıcı üzerinde 43 saat reaksiyona bırakıldı.

Reaksiyon sonunda oksidanın fazlası su ile yıklandı. Karışım kloroform ile tüketildi. Kloroform fazı su ile yıkandı. Sonra sodyum bikarbonat solusyonu ve tekrar su ile yıkandı. Organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu. Daha sonra organik faz uçuruldu.

Kalıntı metanolden kristallendirildi. Kristaller vakum desikatöründe kurtuldu. Tartıldı. 0.230 g bileşik elde edildi.

Verim % 46 olarak bulundu.

E.d. 173.2°C

6. *1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10a-duodekahidro-2,7-dihidroksi-2,4b-dimetil-1-fenantren- $\alpha$ -okso-propiyonik asit- $\delta$ -lakton-7 asetat (VIII)*

0.275 g pregn-5-en, 3 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol, 16, 20-dion, 3 asetat (VII) 10 ml benzende çözüldü. Bu çözeltiye 2.2 ml 0.65 M perbenzoik

asit ve 19 mg p-toluensulfonik asit monohidratın 0.025 ml asetik asit anhidr ve 0.3 ml asetik asitteki çözeltisi katıldı. Karışım 7 gün karanlıkta magnetik karıştırıcı üzerinde reaksiyona bırakıldı. Çalışma oda ısısında yapıldı.

7 gün sonra karışım eter ile dilüe edildi. Organik faz sodyum karbonat solusyonu ile yıkandı. Sonra su ile yıkandı. Organik faz susuz sodyum sulfat ile kurutuldu, süzüldü. Solvan uçuruldu. Bileşik eter, benzen ve metanol ile kristallendirilmeye çalışıldı.

Elde edilen kristaller vakum desikatöründe kurtuldu. Tartıldı. 20 mg ürün elde edildi.

Ergime derecesinin 300°C nin üzerinde olduğu görüldü.

Ergime derecesinin yüksek oluşu ve verimin çok düşük oluşu bileşiğin sodyum karbonat fazında kaldığını düşündürdü.

Sodyum karbonat fazı magnetik karıştırıcı üzerinde karıştırılarak % 10 hidroklorik asit ile asitlendirildi. Bileşik ortamdan kloroform ile tüketilerek alındı. Kloroform fazı susuz sodyum sulfat ile kurutuldu. Süzülerek alınan organik faz uçuruldu.

Kalıntı önce asetondan kristallendirildi. Sonra eter-petrol eterinden kristallendirildi. Son olarak sudaki çözünürlüğünün çok olmasından yararlanılarak sudan kristalizasyon yapıldı. Kristaller vakum desikatöründe kurutuldu. Tartıldı. 0.045 mg bileşik elde edildi.

Verim % 16.36 olarak bulundu.

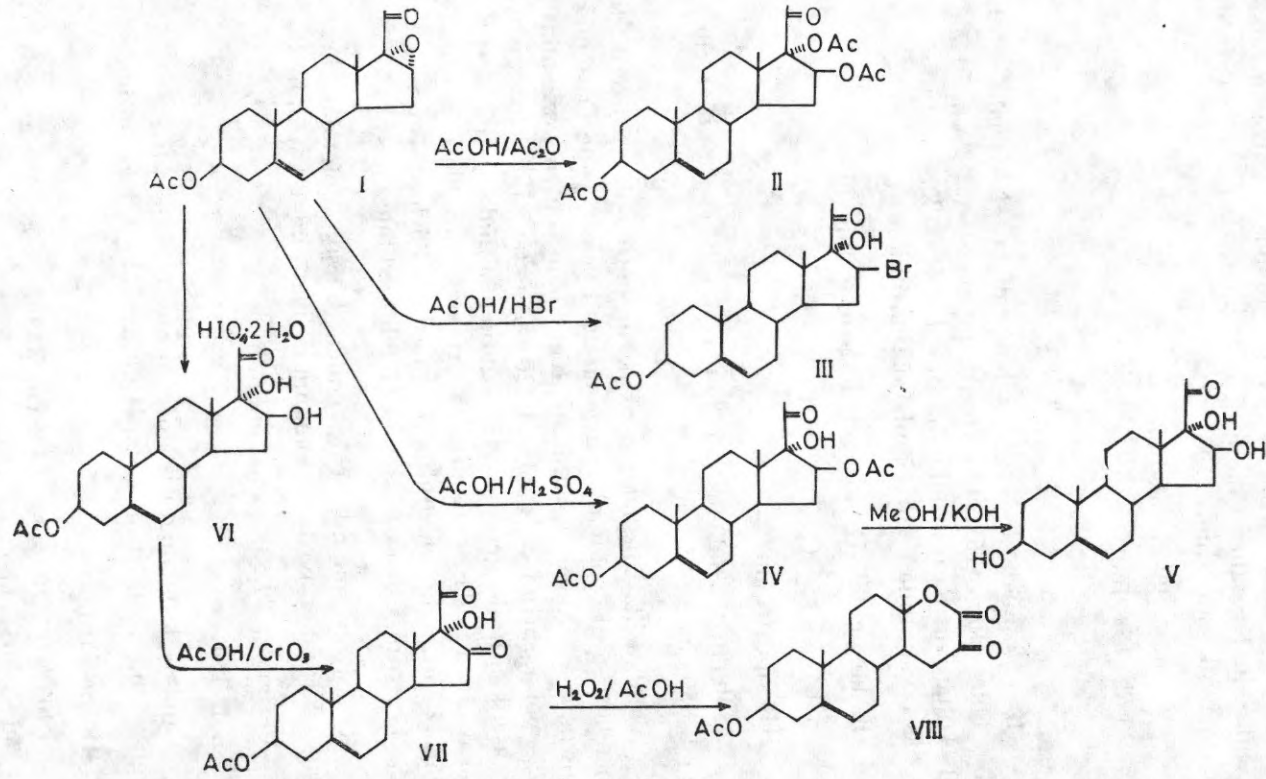
E.d. 106-110°C

Infrared spektrumundan ve kütle spektrumundan ürünün istenilen bileşik olmadığı anlaşıldı. Bu nedenle reaksiyon koşulları değiştirildi.

30 mg pregn-5-en, 3 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol, 16, 20-dion, 3 asetat (VII) 42.84 ml asetik asitte çözüldü. Üzerine 2.94 ml % 30 hidrojen peroksit damla damla katıldı.

Karışım oda ısısında karanlıkta magnetik karıştırıcı üzerinde 93 saat reaksiyona bırakıldı.

Reaksiyon sonunda karışım su ile dilüe edildi. Sonra ayırma hunisinde kloroform ile tüketildi. Kloroform fazı susuz sodyum sulfat ile kurutuldu. Organik faz süzülerek alındı ve uçuruldu.





Kalıntı önce aseton-eter sonra aseton-su karışımından kristallendirildi. Kristaller vakum desikatöründe kurtuldu. Tartıldı. 29.7 mg bileşik elde edildi.

Verim % 99 olarak bulundu.

E.d. 158-160°C

#### BULGULAR

Bu çalışmada başlangıç bileşiği olarak Noyanalpan<sup>19</sup> tarafından elde edilen 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoksi, pregn-5-en, 3 $\beta$ -ol, 20-on asetat (I) kullanıldı. Reaksiyonlar bu bileşikte D halkası üzerinde bulunan epoksit yapısından yararlanılarak yürütüldü.

Başlangıç bileşiğinin özellikleri şu şekilde bulundu.

E.d. 156-157°C

IR Spektrumu:

2840 cm<sup>-1</sup>-2960 cm<sup>-1</sup>, 1735 cm<sup>-1</sup>, 1702 cm<sup>-1</sup>, 1258 cm<sup>-1</sup>, 810 cm<sup>-1</sup>, 850 cm<sup>-1</sup>, 905 cm<sup>-1</sup>

Yapılan ilk çalışmalar epoksit yapısının açılması üzerinedir. Bu amaçla değişik yöntemler uygulandı. Epoksit yapısını açmak için Rowland ve Nace<sup>23</sup> tarafından uygulanan yöntem kullanıldı. 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoksi, pregn-5-en, 3 $\beta$ -ol, 20-on asetat (I) asetik asit anhidrid ve asetik asit ile geri çeviren soğutucu altında yarım saat ısıtıldı. Ancak araştırmacıların katalizörlü ortamda yaptıkları çalışma katalizörsüz ortamda yürütülmeye çalışıldı. Böylece pregn-5-en 3 $\beta$ , 16 $\beta$ , 17 $\alpha$ -triol, 20-on triasetat (II) elde edilmesine çalışıldı.

Reaksiyon sonunda elde edilen bileşik asetondan kristallendirildi. Kristaller ayrılarak vakum desikatöründe kurtuldu. Tartıldı.

Verim % 82.52 olarak bulundu.

E.d. 154°C

Yapılan kromatografik incelemede bileşiğin 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoksi, pregn-5-en, 3 $\beta$ -ol, 20-on asetat (I) ile aynı R<sub>f</sub> de leke verdiği görüldü.

IR Spektrumu:

2840 cm<sup>-1</sup>-2960 cm<sup>-1</sup>, 1735 cm<sup>-1</sup>, 1702 cm<sup>-1</sup>, 1255 cm<sup>-1</sup>, 810 cm<sup>-1</sup>, 850 cm<sup>-1</sup>, 905 cm<sup>-1</sup>

Bileşik temiz bir spektrum vermektedir. Elde edilen verilerden reaksiyonun yürümediği anlaşılmaktadır.

Epoksit yapısının açılması için uygulanan diğer yöntem Noyan-alpan<sup>19</sup> tarafından uygulanan hidrobromik asit yöntemidir. Bu yöntemde 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoksi, pregn-en, 3 $\beta$  ol, 20-on asetat (I) asetik asitte hazırlanmış % 32 lik hidrobromik asit çözeltisi ile oda ısısında reaksiyona sokuldu. Bir süre sonra meydana gelen kristaller süzülerek alındı.

Süzülen kristaller tekrardan eterden kristallendirildi. Vakum desikatöründe kurutuldu. Tartıldı.

Verim % 57.6 olarak bulundu.

E.d. 145°C

IR Spektrumu:

3400 cm<sup>-1</sup>, 2860 cm<sup>-1</sup>-2940 cm<sup>-1</sup>, 1710 cm<sup>-1</sup>, 1272 cm<sup>-1</sup>

Elde edilen pregn-5-en, 16 $\beta$ -bromo, 3 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol, 20-on 3 asetat (III) bileşiği çalışmaların bundan sonraki kısmı için uygun olmadığından reaksiyon yürüyüşünde kullanılmadı.

Uygulanan diğer bir yöntem ise Wendler et al.<sup>26</sup>ın benzer bir yapıda uyguladığı sulfurik asit ve asetik asit yöntemidir. 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoksi, pregn-5-en, 3 $\beta$ -ol, 20-on asetat (I) sulfurik asit ve asetik asit ile reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sırasında ısı önce 15°C ye sonra 25°C ye ayarlandı. Reaksiyon süresi 117 saat olarak saptandı.

Elde edilen bileşiğin kristallendirilmesine çalışıldı. Yağlı görünüşlü koyu kıvamlı bir ürün elde edildi. Bileşik temizlenmek için aktif kömür ve daha sonra da Kieselgel'den geçirildi. Solvan uçuruldu. Geri kalan kısım aseton-su karışımından kristallendirilmeye çalışıldı. Beyaz renkli amorf bir çökelek elde edildi. Bu çökelek vakum desikatöründe kurutuldu. Tartıldı.

Verim % 52 olarak bulundu.

Bileşiğin kromatografik incelemesinde plâk üzerinde çok sayıda leke görüldü. Sonuç olarak bu reaksiyon sonunda pregn-5-en, 3 $\beta$ , 16 $\beta$ , 17 $\alpha$ -triol, 20-on, 3, 16 diasetat (IV) saf olarak elde edilemedi.

Elde edilen beyaz renkli amorf maddeyi saflaştırabilmek için hidroliz işlemi uygulandı<sup>16</sup>. Hidroliz metanollü ortamda potasyum

hidroksit ve su kullanılarak yapıldı<sup>10</sup>. Karışım oda ısısında 20 saat reaksiyona bırakıldı.

Elde edilen bileşik Aseton-su karışımından kristallendirildi. Kristaller vakum desikatöründe kurutuldu. Tartıldı.

Verim % 28.3 olarak bulundu.

Yapılan kromatografik incelemede tek leke görüldü.

IR Spektrumu:

3430  $\text{cm}^{-1}$ , 2840  $\text{cm}^{-1}$  -2920  $\text{cm}^{-1}$ , 1708  $\text{cm}^{-1}$

Böylece pregn-5-en, 3 $\beta$ , 16 $\beta$ , 17 $\alpha$ -triol, 20-on (V) elde edildi. Sonuçlar karışımda bulunan bileşiklerin hidroliz edildiğinde tek bir bileşiği verdiğini göstermektedir. Ancak verim çok düşük olarak bulunmuştur. Bu nedenle bu bileşikten devamla reaksiyon yürütülmemiştir.

Aleksandra et al.<sup>1</sup> tarafından uygulanan yöntemde ise periyodik asit kullanılmıştır. Bu yönteme göre uygulanan çalışmada reaksiyon süresi 16 saat olarak ayarlandı.

Verim % 50 olarak bulundu.

E.d. 256.7°C

IR Spektrumu:

3340  $\text{cm}^{-1}$ -3400  $\text{cm}^{-1}$ , 2800  $\text{cm}^{-1}$ -3020  $\text{cm}^{-1}$ , 1730  $\text{cm}^{-1}$ , 1692  $\text{cm}^{-1}$ , 1268  $\text{cm}^{-1}$ , 1070  $\text{cm}^{-1}$ , 1090  $\text{cm}^{-1}$

Bu yöntemle pregn-5-en, 3 $\beta$ , 16 $\beta$ , 17 $\alpha$ -triol, 20-on, 3 asetat (VI) elde edildi. Bu bileşik daha sonra reaksiyon dizisi için en uygun bileşik olarak bulundu.

Bu bileşiğin elde edilmesinden sonra oksidasyon işlemi uygulandı. Oksidan olarak krom-III-oksit kullanıldı. Mitsunashi ve Kawara<sup>17</sup> tarafından uygulanan yöntemle asetik asitli ortamda krom-III-oksit kullanılarak C<sub>16</sub>daki hidroksil grubu okside edildi. Pregn-5-en, 3 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol 16, 20-dion 3 asetat (VII) elde edildi.

Kristalizasyon işlemi metanolden yapıldı.

Verim % 46 olarak bulundu.

E.d. 173.2°C

## IR Spektrumu:

3240  $\text{cm}^{-1}$ –3280  $\text{cm}^{-1}$ , 2860  $\text{cm}^{-1}$ –2980  $\text{cm}^{-1}$ , 1730  $\text{cm}^{-1}$ , 1702  $\text{cm}^{-1}$ , 1692  $\text{cm}^{-1}$ , 1230  $\text{cm}^{-1}$ , 1095  $\text{cm}^{-1}$

Elde edilen pregn-5-en, 3 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol, 16, 20-dion 3 asetat (VII) LEEDS et al.<sup>15</sup> yöntemi ile perbenzoik asit oksidasyonuna sokuldu. Katalizör olarak p-toluen sulfonik asit monohidrat kullanıldı. Reaksiyon süresi 7 gün olarak saptandı. Oda ısısında ve karanlıkta çalışıldı.

Reaksiyon sonunda organik fazdan istenilen bileşik elde edilemedi. Bu nedenle sodyum karbonatlı faz asitlendirildi. Buradan elde edilen bileşik önce aseton sonra eter-petrol eterinden kristallendirilmeye çalışıldı. En son olarak bileşiğin sudaki çözünürlüğünün çok olmasından yararlanılarak sudan kristalizasyon denendi. Kristaller vakum desikatöründe kurutuldu. Tartıldı.

Verim % 16.36 olarak bulundu.

E.d. 106–110°C

Bileşiğin organik faz yerine sulu fazdan elde edilmesi, steroidlere özgü bir infrared spektrumu vermemesinden dolayı reaksiyonun istenilen şekilde yürümediği düşünülüyor. Bu nedenle reaksiyon koşulları değiştirildi.

Reaksiyon perbenzoik asit yerine hidrojen peroksit ve asetik asit kullanılarak tekrarlandı. Oda ısısında ve karanlıkta çalışıldı. Reaksiyon süresi 93 saat olarak ayarlandı<sup>16</sup>.

Yapılan kromatografik incelemede reaksiyon sırasında alınan örnek ile kristalizasyon sonucu alınan örneğin değişik R<sub>f</sub> lerde leke verdiği görüldü. Bu nedenle reaksiyonun bir ara üründen geçerek yürüdüğü düşünülüyor.

Bileşik aseton-su karışımından kristallendirildi. Kristaller vakum desikatöründe kurutuldu. Tartıldı.

Verim % 99 olarak bulundu.

E.d. 158–160°C

## IR Spektrumu:

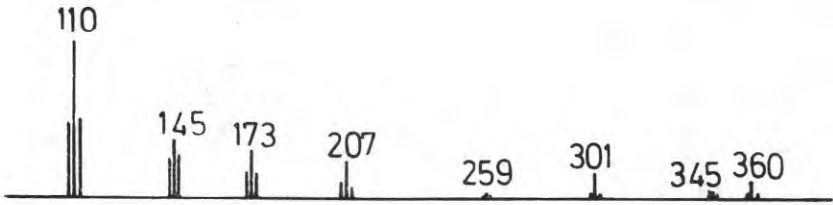
2860  $\text{cm}^{-1}$ –2960  $\text{cm}^{-1}$ , 1730  $\text{cm}^{-1}$ , 1702  $\text{cm}^{-1}$ , 1690  $\text{cm}^{-1}$ , 1230  $\text{cm}^{-1}$

Elde edilen 1,2,3,4,4a,5,6,7,8,10,10a-dodekahidro, 2,7-dihid-

roksi, 2,4b-dimetil, 1-fenantren,  $\alpha$ -okso-propionik asit- $\delta$ -lakton-7 asetat (VIII) bileşiğinin kütle spektrumu alındı.

Elde olunan bileşiğin kütle spektrumu incelendi. Kütle spektrumu ile saptanan molekül ağırlığı 360 dır. Bu molekül ağırlığında olan bütün yapılar olasılık içine alınarak kütle spektrumundaki daha ileri parçalanmalar incelendi. Kütle spektrumunun gösterdiği parçalanma şekline göre bu bileşiğin D halkası genişlemiş olarak bulundu.

(VIII) bileşiğinin kütle spektrumu aşağıya çıkarılmıştır.



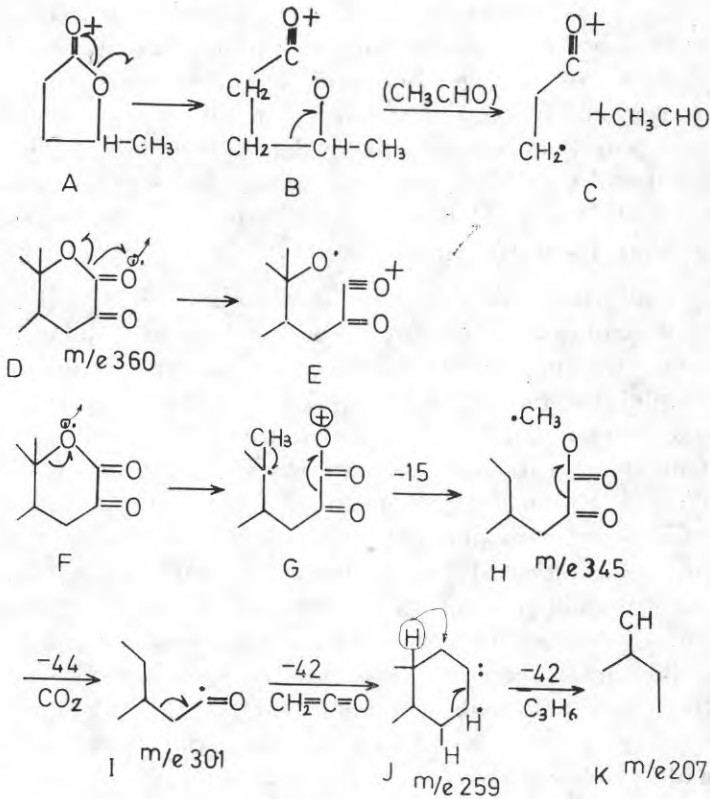
Spektr 1. VIII bileşiğimin Kütle Spektrumu

#### SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu çalışmada amaçta belirlenen bileşiğin sentezinin yapılmasına çalışılmıştır. Bu nedenle 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoksi, pregn-5-en, 3 $\beta$ -ol, 20-on asetat yapısından çıkılarak bir seri reaksiyon uygulanmıştır. İlk olarak çeşitli yöntemlerle epoksit yapısının açılmasına çalışılmıştır. Uygulanan yöntemlerden ilki asetik asit anhidr ve asetik asit kullanarak reaksiyonu yürütmektir<sup>18</sup>. Ancak yapılan çalışmanın sonucunda ortamda katalizör kullanmadan bu reaksiyonun yürüye-meyeceği anlaşılmıştır.

İkinci yöntem ise hidrobromik asit ile epoksit yapısının açılmasıdır. Uygulanan yöntemle epoksit yapısı açılmış ve elde edilen verilerden 16 $\beta$ -bromo türevinin oluştuğu anlaşılmıştır.

Sülfürik asit ve asetik asit kullanılarak yapılan uygulamada ise reaksiyon ürünü çok fazla olmaktadır. Ürünün saflaştırılması için uygulanan hidroliz işlemi sonucu ise verim çok düşük olduğundan bu yöntem kullanılarak reaksiyon sürdürülmemiştir.



Çalışmalarımız için en uygun yöntem periyodik asit kullanarak epoksit yapısının açılması olarak görülmüştür. Bu işlemi uygulanmasında literatürde verilen miktarlarla çalışma yapıldığında verimin çok düşük olduğu görülmüştür. Bu nedenle periyodik asit miktarı iki kez artırılmış ve reaksiyon süresi uzatılmıştır. Ancak periyodik asitin  $\alpha$ -diol yapılarını da etkileyeceği düşünülerek verimi arttırmak için reaksiyon koşullarında daha fazla bir zorlama yapılmamıştır<sup>13</sup>.

Elde edilen  $16\beta$ ,  $17\alpha$ -diol bileşiğinden  $16$ -keto bileşiğine geçmek için krom-III-oksit oksidasyonu uygulanmıştır.  $17\alpha$ -hidroksil fonksiyonu tersiyer hidroksil olduğundan oksidasyondan etkilenmemektedir.  $16\beta$ -hidroksil fonksiyonunun etkilenişi ise reaksiyon koşullarında değişiklikler yapmayı gerektirmektedir. Aksial hidroksillerin krom-III-oksit ile oksidasyonunun ekvatoryal hidroksillere

nazaran daha kolay olması nedeni ile 16 $\beta$ -hidroksil grubu okside edildi. Ancak daha önce yapılan çalışmalarda oksidasyon işlemi C<sub>16</sub> ya göre daha az sterik engel bulunan yerlerden yapılmıştır. 16 $\beta$ -hidroksil fonksiyonu C<sub>17</sub> açıl grubu ve C<sub>13</sub> metil grubu tarafından sterik olarak engellenmektedir. Bu nedenle 16 $\beta$ -hidroksil fonksiyonu 3 $\beta$ -hidroksilden daha zor oksitlenmektedir. Bu durumda literatürde verilen krom-III-oksit miktarı artırılarak ve reaksiyon süresi uzatılarak işlem yürütülmüştür.

16-keto türevinin elde edilmesinden sonra oksijen içeren D homo türevinin elde edilmesine geçilmiştir. Perbenzoik asit ile yapılan reaksiyonda sonuç ürününden elde edilen verilerden reaksiyonun yürümediği anlaşılmıştır. Bunun üzerine reaksiyon bu kez de asetik asit ve hidrojen peroksit kullanılarak yinelenmiştir. Elde edilen bileşiğin incelenmesi ile reaksiyon sonunda açıl yan zincirini taşıyan D homosteroid elde edilmediği görülmüştür. Bu kez de reaksiyona 17 $\alpha$ -hidroksil fonksiyonu karışmaktadır. Büyük bir olasılıkla tersiyer nitelikte olan bu hidroksil fonksiyonunun varlığı reaksiyonun bu konumdan yürütülmesine elvermektedir. Bu fonksiyonun varlığı nedeni ile açıl grubu kopmakta ve yerini bir karbonil fonksiyonuna bırakmaktadır. Bu fonksiyonun yaratılışı bundan sonraki reaksiyonlara etkimektedir. Karbonil fonksiyonundan yararlanarak C<sub>13</sub>-C<sub>17</sub> bağı kopmakta ve araya giren bir oksijen ile lakton yapısı oluşmaktadır. Bu çalışmada yapılan reaksiyonda da ortaya çıkan bileşik buna benzer şekilde oluşmaktadır. Her ne kadar başlangıçtaki düşüncemize göre C<sub>17</sub> yapısal yönden tersiyer görünümde ise de içerdiği fonksiyonlardan birisi hidroksildir. Bu hidroksil grubu reaksiyonun daha sonraki basamaklarında bir başka karbonil grubunun daha yaratılmasına izin vermektedir. Bu kez reaksiyon tercihli olarak bu karbonil grubu üzerinden yürümektedir.

Ortaya çıkan bileşiğin bir benzerine literatürde rastlanmıştır<sup>25</sup>. Ancak gerek ergime derecesi gerekse spektral özellikler yönünden elde edilen bileşik Taub et al<sup>25</sup>. bileşiğinden ayrıdır. Özellikle kütle spektrumundaki parçalanma şekli elde edilen bileşiğin özellikleri konusunda bileşik VIII için verilen formülü desteklemektedir.

Bu çalışma ile C<sub>16</sub> da karbonil içeren ve C<sub>17</sub> nin tersiyer olduğu yapılarda da homosteroid yapısına geçerken C<sub>17</sub> üzerindeki açıl grubunun korunamadığı ve reaksiyonun yine C<sub>17</sub> üzerinden yürüdüğü

saptanmıştır. Bunun sonucu ortaya çıkan yapı da  $\alpha$ -okso, $\delta$ -lakton olarak tanımlanmıştır.

### ÖZET

D homosteroidler biyolojik etki gösterebilen bileşiklerdir. Kortikosteroidlerin biyolojik etkilerinden sorumlu olan en önemli grubun 17 numaralı konumda bulunan açıl grubu olduğu da göz önüne alındığında bu iki yapının birleştirilmesi ile ortaya çıkacak bileşiğin biyolojik yönden daha etkili olacağı düşünüldü. Bu nedenle açıl grubunun kopmaması ve aynı zamanda yapının homo şekline geçmesini temin amacı ile 16 numaralı karbon üzerine karbonil grubu yerleştirildi. Bu amaçla  $16\alpha$ ,  $17\alpha$ -epoksi, pregn-5-en,  $3\beta$ -ol, 20-on, asetattan çıkılarak 16 numaralı karbon üzerine karbonil grubunun bağlanmasına çalışıldı.

İlk olarak  $16\alpha$ ,  $17\alpha$ -epoksi, pregn-5-en,  $3\beta$ -on, 20-on asetat yapısında epoksit çeşitli yöntemlerle açıldı. Amaç için en uygun yöntemin periyodik asit yöntemi olduğu görüldü. Periyodik asit ile yapılan çalışma sonunda pregn-5-en,  $3\beta$ ,  $16\beta$ ,  $17\alpha$ -triol, 20-on, 3 asetat elde edildi. Buradan hareketle krom-III-oksit oksidasyonu ile pregn-5-en,  $3\beta$ ,  $17\alpha$ -diol, 16, 20-dion, 3 asetat yapısına geçildi.

Bir seri reaksiyon sonucu elde edilen 16-okso türevinin perasit oksidasyonu ile homosteroid türevine geçildi. Yapılan incelemeler bu türevde de açıl grubunun korunmamış olduğunu gösterdi. Bu kez reaksiyon mekanistiği incelendi. Bulgulara göre normal 17-keto türevlerinde incelenen bu reaksiyon diğer türevlerde de 17-keto yapısının ara ürün oluşu ile yürümektedir<sup>15</sup>. Sonuç her zaman  $C_{13}$ - $C_{17}$  bağının kopuşudur. Yaptığımız reaksiyonda her ne kadar gerekli önlemler alınmış  $C_{16}$  ya bir karbonil grubu yerleştirilmiş ve  $C_{17}$  nin tersiyer nitelikte olması temin edilmiş ise de reaksiyon sırasında yine  $C_{17}$  üzerinde bir karbonil grubu oluşmaktadır ve reaksiyon bu grup üzerinden yürümektedir.

Böylece elde edilen bileşik 1,2,3,4,4a,4b, 5,6,7,8,10,10a-duodekahidro-2,7-dihidroksi-2,4b-dimetil-1-fenantren- $\beta$ -okso-propionik asit - $\delta$ -lakton-7-asetat olarak saptanmıştır.

### SUMMARY

The D homosteroids biochemical compounds that exhibit biological effects. The functional group at the 17 position of the corticosteroids



is known to be the entity which is most responsible for the biological action. It is believed that the compound resulting from joining of the group at the 17 position with the rest of the compound would produce a compound that will possess a greater biological action.

A carbonyl group has been placed at the 16 position in order to achieve the retention of the functional group at the 17 position in order to achieve the retention of the functional group at the 17 position and to convert the compound to the homostate. This was done through the manipulation of 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoxy, pregn-5-en, 3 $\beta$ -ol, 20-on acetate.

Periodic acid has been utilized to open up the epoxide in 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoxy, pregn-5-en, 3 $\beta$ -ol, 20-on acetate. The resulting compound through the use of periodic acid was pregn-5-en, 3 $\beta$ , 16 $\beta$ , 17 $\alpha$ -triol, 20-on, 3 acetate. Chromium (III)oxide was used to oxidize this compound to pregn-5-en, 3 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol, 16, 20- dion 3 acetate.

The 16-oxo derivative was obtained after a series of reactions and this compound was converted to the homosteroid derivative by using the peracid oxidation. Studies have revealed that the functional group at the 17 position was not protected during the course of this reactions Hence efforts were made to approach the problem from mechanistic point of view. According to reaserch done in this field, the 17-keto compound is a side product in this reactions. Every time the C<sub>13</sub>-C<sub>17</sub> bond breaks down. Although the necessary precautions were taken by placing a carbonyl group on C<sub>16</sub> and the the tertiary characteristic of the functional group on C<sub>17</sub> was retained, a carbonyl group was formed on C<sub>17</sub> during the course of the reactions. Hence the attention was focused on this groups in this research.

The end product was proved to be 1,2,3,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-duodecahydro-2,7-dihydroxy-2,4b-dimethyl-1-phenanthren- $\alpha$ -oxo-propionic acid- $\delta$ -lacton 7 acetete.

## LİTERATÜR

1. Aleksandra, S., Jasiczac, J., Szymendera, D. *Towarozn Chem. Szk. Nauk., Ser. 1* No. 40, 9-17 (1971).
2. Anliker, R., Muller, M., Perelman, M., Wohlfahrt, J. and Heusser, H. *Helv. Chim. Acta.*, **42**, 1071 (1959).
3. Anliker, R., Müller, M., Wohlfahrt, J. and Heusser, H.: *Helv. Chim. Acta.*, **28**, 1404 (1955).
4. Barton, D.H.R., Reimann, H., Capomaggi, A.S., Strauss, T. and Oliveto, E.P.: *J.Am.Chem.Soc.*, **83**, 4481 (1961).
5. Blickentaff, R.T. and Foster, E.L.; *J.Org. Chem.*, **26**, 5029 (1961).
6. Djerassi, C.; Steroid Reactions, Holden-Day, Inc. San Francisco (1963).
7. Horeau, A. and Weidmann, R. *Bull. Soc. Chim France*, 689 (1959).
8. Jacobsen, R.P.; *J.Biol. Chem.*, **171**, 61 (1947).
9. Jacobsen, R.P., Picha, G.M. and Levy, H.; *Ibid.*, **171**, 81 (1947).
10. Johns, W.F., *J.Org. Chem.*, **29**, 2545-53 (1964).
11. Kaufmann, St., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1779 (1951).
12. Knox, L.H., Villotti, R., Kincl, F.A. and Ringold, H.J.; *J. Org. Chem.*, **26**, 501 (1961).
13. Kupchan, S.M. and Levine, D.S., *J.Am.Chem.Soc.*, **86**, 701 (1964).
14. Lardon, A., Schmidlin, J., Wettstein, A. and Reicstein, T. *Helv. Chim. Acta.*, **40**, 662 (1957).
15. Leeds, N.S., Fukushima, D.K. and Gallager, T.F.; *J. m. Chem. Soc.*, **76**, 2265. (1954).
16. Levy, H. and Jacobsen, R.P.; *J. Biol. Chem.*, **171**, 71 (1947).
17. Mitsuhashi, H. and Kawahara, N., *Tetrahedron*, **21**, 1215-1222 (1965).
18. Nambara, T. and Fishaman, J.; *J. Org. Chem.*, **27**, 2131 (1962).
19. Noyanalpan, N.: Anadolu'da Yetişen Bazı Bitkilerin, Steroidal İlaçların Yarı Sentezi Yönünden Değerlendirilmesi Hakkında Araştırmalar, Doçentlik tezi Ankara (1973).
20. Picha, G. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 703 (1952).
21. Regan, B.M. and Hayes, F.N.; *Ibid.* **78**, 639 (1956).
22. Robinson, C.H., Gnoj, O., Mitchell, A., Wayner, E., Townley, E., Kabasakahan, P., Oliveto, E.P. and Barton, H.R., *Ibid.* **83**, 1771 (1961).
23. Rowland, A.T. and Nace, H.R., *Ibid.* **82**, 2833 (1960).
24. Sigg, H.P. and Tamm, Ch., *Helv. Chim. Acta.*, **43**, 1402 (1960).
25. Taub, D., Hoffsommer, R.D., Slates, H.L. and Kuo, H., *Am Chem. Soc.*, **82**, 4012 (1960).
26. Wendler, N.L., Taub, D. and Kuo, H., *Ibid.* **82**, 5701 (1960).
27. Wendler, N.L., Taub, D. and Slates, H.L., *Ibid.* **77**, 3559 (1955).
28. Westerfeld, W.W., *J.Biol. Chem.*, **143**, 177 (1942).