

Ivan Juranic

**FOTOOKSIDACIJE
STEROIDNIH
IZOKSAZOLIDINA**

DOKTORSKA DISERTACIJA
UNIVERZITET U BEOGRADU
1977

P R E D G O V O R

Ispitivanje fotohemijske reaktivnosti steroidnih izoksazolidina je ustvari moj prvi rad u oblasti fotohemije. Ovim problemom sam se počeo baviti negde sredinom 1973. godine, ali moje interesovanje za fotohemiju je počelo znatno ranije. Iako to nije imalo bliske veze sa mojim magistarskim radom, još sam u okviru redovnih postdiplomskih studija kao izborni predmet uzeo fotohemiju organskih jedinjenja.

Sama tema doktorskog rada je odabrana po preporuci profesora Mihaila Lj. Mihailovića i Prof. Ljubinke Lorenc sa Prirodno-matematičkog fakulteta u Beogradu. Oni su učestvovali u radu na ovoj temi u svojstvu rukovodioca. Oboma, a posebno Prof. Lorenc, dugujem izuzetnu zahvalnost na pomoci u mojim istraživanjima.

Moj rad se odvijao na Hemijskom institutu Prirodno-matematičkog fakulteta u Beogradu, a znatnim delom i u Odeljenju za organsku hemiju i biohemiju Instituta za hemiju, tehnologiju i metalurgiju u Beogradu. Pored ovih institucija, koje su obezbedile najveći deo sredstava za izradu ovog rada, deo sredstava je dobiven iz fondova SIZ za naučni rad SR Srbije.

U izradi ovog rada značajan je udeo i Odeljenja za instrumentalnu organsku analizu IHTM-a kojim rukovodi Prof. D. Jeremic. Posebno zahvaljujem dr Ruici Tasovac, rukovodiocu laboratorije za organsku mikroanalizu, na veoma pouzdanim i azurno uradjenim analizama.

Deo rezultata, do kojih smo dosli tokom rada na ovoj tezi, prezentiran je na *VIth IUPAC Symposium on Photochemistry* u Aix-en-Provence (Francuska) 1976. godine, pod naslovom "Photo-oxidation of Steroidal Isoxazolidines", i na *Jugoslovenskom simpozijumu o organskoj hemiji* u Beogradu, 1977. godine, pod naslovom "Oksidacije steroidnih izoksazolidina".

U eksperimentalnom radu imao sam veliku pomoc od strane studenata Hemijske grupe PMF: Gordane Savkovic, Valerije Matic, Dusanke Erkman, Dragice Sterjevski i Gordane Radenkovic. Ove koleginice su, u okviru svojih diplomskih radova pod rukovodstvom Prof. Lorenc, resavale pojedine probleme vezane za moj rad na ovoj tezi. Svima im najlepse zahvaljujem na ugodnoj i korisnoj saradnji. Takodje zelim istaci ucesce mojih kolega iz laboratorije - Milana Dabovica, Vladimira Pavlovica, Gordane Radojcic i Joze Forseka, koji su svojom predusretljivoscu, diskusijama i pomoci u svakodnevnom radu, omogucili da se zajednicki rad odvija nesmetano i u ugodnoj atmosferi.

Veoma mnogo zahvaljujem kolegi Ivanu Gutmanu, saradniku Instituta "Rudjer Boskovic" u Zagrebu, zbog njegovih diskusija i kritickih primedbi u završnom delu priprema teze, cime je doprineo da ceo ovaj rad bude kvalitetniji.

Zahvaljujuci predusretljivosti kolega Vesne i Svetozara Niketica posao oko dovršavanja ovog rada bio mi je znatno olaksan, naročito u pogledu tehnicke pripreme ove knjizice.

Zahvaljujem mojoj supruzi Zorici i mojoj majci na njihovoj beskonacnoj paznji i razumevanju za duge casove koje im nisam mogao posvetiti zaokupljen ovim radom.

S A D R Ž A J

UVOD

1. FOTOOKSIGENACIJE	3
2. DIREKTNA FOTOOKSIGENACIJA	6
3. STABILNOST EKSCITOVANIH KOMPLEKSA SA PRENOSOM NAELEKTRISANJA	13
4. MEHANIZMI FOTOOKSIGENACIJE KOJI OBUHVATAJU FORMIRANJE AO_2 EKSCIPLEKSA	16
5. ISPITIVANJE FOTOHEMIJSKE REAKTIVNOSTI NEKIH MODIFIKOVANIH STEROIDNIH IZOKSAZOLIDINA	22
5.1. Fotohemija 5a,10a-iminooksi-5(10 Δ 1 β H) <i>abeo</i> - -5a-holestan-3 β -ol-3-acetata (<i>1a</i>)	23
5.1.1. Ozracivanje izoksazolidina	24
5.1.2. Ozracivanje proizvoda fotooksigenacije	33
5.1.3. Ozracivanje izoksazolidina bez prisustva kiseonika	34
5.1.4. Ozracivanje izoksazolidina u prisustvu senzibilizatora singletnog kiseonika	34
5.1.5. Diskusija rezultata	34
5.2. Druge reakcije oksidacije 5a,10a-iminooksi- -5(10 Δ 1 β H) <i>abeo</i> -5a-holestan-3 β -ol- -3-acetata (<i>1a</i>)	41
5.2.1. Oksidacija kalijum-permanganatom	41
5.2.2. Oksidacija vodonik-peroksidom	42
5.2.3. Oksidacija olovo-tetraacetatom	43
5.3. Fotohemija N-metil- i N-acetil-izoksazoli- dinskih derivata (<i>1b</i>) i (<i>1c</i>)	45
EKSPERIMENTALNI DEO	49
IZVOD	93
SUMMARY	97
LITERATURA	101

U V O D

U poslednjih tridesetak godina, uporedo sa razvojem tehnika za odvajanje i identifikovanje jedinjenja, naglo se povećao interes za proučavanje fotohemijske reaktivnosti organskih molekula. Fotohemijske reakcije su interesantne iz više razloga. One otvaraju nove mogućnosti za sinteze najrazličitijih molekula, na njima se mogu proveravati na najdirektniji način mnoga teorijska razmatranja, a posebno su interesantne zbog svoje važnosti u biološkim procesima. Ispitivanje fotohemijske reaktivnosti je danas obuhvatilo gotovo sve oblasti organske hemije. Međutim, o fotohemiji izoksazolidina relativno se malo zna, tj. do sada je objavljeno samo jedno saopštenje LeBel-a i saradnika³⁴⁾ o fotolizi jednog bicikličnog izoksazolidina.

Radi toga, cilj našeg rada je bio da se detaljno prouči fotohemijsko ponašanje steroidnog izoksazolidina $5\alpha,10\alpha$ -iminooksio- $-5(10\rightarrow1\beta H)abeo-5\alpha$ -holestan- 3β -ol-3-acetata, kao i njegovih N-metil- i N-acetil- derivata.

Imajući u vidu postavljeni zadatak, u ovom radu izvršeno je sledeće:

- (a) Sintetizovani su polazni proizvodi: spomenuti steroidni izoksazolidin i njegovi N-metil- i N-acetil- derivati.
- (b) Ovi proizvodi ozračivani su pod različitim uslovima, tj. u raznim rastvaračima i primenom izvora svetlosti različitih

karakteristika. Osim toga, da bi se proučio mehanizam fotohemijske transformacije, ozračivanje je vršeno sa i bez prisustva molekulskog kiseonika kao i u prisustvu fotosenzibilizatora.

- (c) Izolovani su svi važniji reakcioni proizvodi i na osnovu hemijskih transformacija i fizičkih merenja određene su njihove strukture i konfiguracije.
- (d) Radi uporedjivanja i identifikacije sintetizovani su neki od ostalih reakcionih proizvoda.
- (e) Radi poredjenja reaktivnosti i proveravanja prepostavljenog mehanističkog puta deaktiviranja fotohemijski ekscitovanog izoksazolidina, proučeno je dejstvo nekih oksidacionih sredstava – kalijum-permanganata, vodonik-peroksida i olovo-tetraacetata – na izoksazolidinske derivate.
- (f) Na osnovu dobivenih rezultata predložena je teorija.

1. FOTOOKSIGENACIJE

Fotoooksigenacije predstavljaju reakcije nekog jedinjenja sa kiseonikom pod uticajem vidljive ili ultra-ljubičaste svetlosti.

Poznat je izuzetan značaj ove vrste reakcija. S jedne strane na njima se zasniva opstanak viših formi života (fotosinteza), a s druge strane javlja se i sve akutniji problem tzv. auto-oksidacije različitih materijala (gume, plastičnih masa, namirnica, i dr.)

Fotoooksigenacije organskih jedinjenja su postale predmet naučnog istraživanja oko 1900-te godine. Od tada ove reakcije su veoma često ispitivane, a zbog svoje kompleksnosti i raznolikosti primene još i danas predstavljaju polje na kome se intenzivno radi. Vrlo rano je uočen često presudan uticaj kiseonika u fotohemijskim reakcijama, što je za posledicu imalo (i dan-danas ima) široku skalu istraživanja fotohemijskog ponašanja raznovrsnih jedinjenja pod različitim uslovima, u cilju što boljeg upoznavanja suštine procesa fotoooksigenacije.

Opšte rečeno, fotoooksigenacija se sastoji u tome što se apsorpcijom kvanta svetlosti dovodi energija molekulu kiseonika ili molekulu partnera u reakciji, ili pak njihovom kompleksu. Apsorbovana energija se može zatim otpustiti u raznim vidovima, a pored osta-

log se troši na inicijaciju odredjenih hemijskih promena. Upravo ove hemijske promene biće šire opisane u daljem tekstu.

S obzirom na način kojim se energija elektromagnetskog zračenja (ultraljubičasta i vidljiva oblast) predaje molekulima koji se transformišu u toku fotooksigenacije, razlikujemo dva tipa reakcije:

(1) Direktna fotooksigenacija koja se može predstaviti opštom jednačinom,



a u kojoj prema načinu apsorpcije zračenja možemo razlikovati dva slučaja:

(a) Zračenje apsorbuje molekul A koji posle ekscitacije reaguje sa kiseonikom



ili se ekscituje molekul kiseonika koji zatim stupa u reakciju sa molekulom A



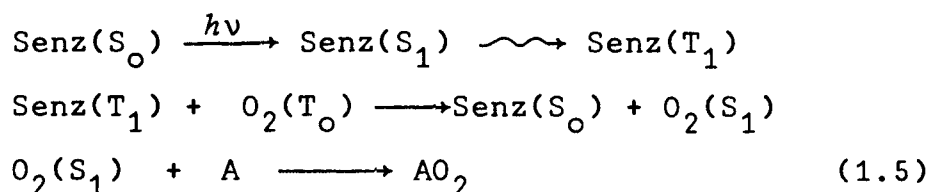
Direktna ekscitacija kiseonika se veoma retko sreće i ispitana je u relativno malom broju ogleda u kojima je O_2 ekscitovan mikrotalasnim pražnjenjem ili laserskim pulsom.¹⁻³⁾

(b) Apsorbovano zračenje po svojoj energiji ne odgovara ekscitaciji ni molekula A ni O_2 , već odgovara ekscitaciji kompleksa (AO_2)

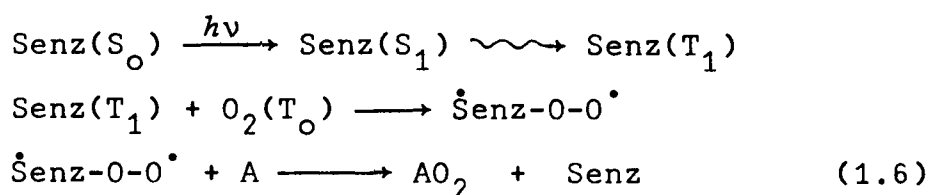


Priroda ekscitacije molekulskog kompleksa kao celine je tek u poslednje vreme počela da se razjašnjava i, sudeći po rezultatima za sada prilično skromnih istraživanja,⁴⁻⁸⁾ može se pretpostaviti da ovakav način ekscitacije predstavlja veoma značajan primarni proces autooksidacije. Najveći deo naših daljih razmatranja biće posvećen ovako iniciranim fotooksigenacijama.

(2) Indirektna fotooksigenacija veoma je čest vid reakcije u kojoj svetlost apsorbuje neki drugi molekul različit od A odnosno O_2 – tzv. senzibilizator. Prenosjenje energije zračenja sa senzibilizatora na A ili O_2 je još uvek predmet kontroverzija. – Jedan se mehanizam zasniva na intermedijernom stvaranju singletnog kiseonika.^{9,10)}



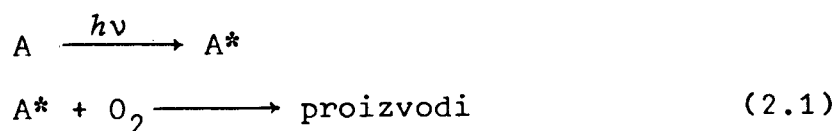
(gde je Senz = senzibilizator, S_0 = najniže singletno stanje, S_1 = prvo ekscitovano singletno stanje, T_0 = najniže tripletno stanje, T_1 = prvo ekscitovano tripletno stanje). – Drugi mehanizam pretpostavlja formiranje adukta između ekscitovanog senzibilizatora i kiseonika¹¹⁾



Ovim drugim mehanizmom su dugo vremena objašnjavane gotovo sve reakcije fotooksigenacije, ali je danas poznato da zavisno od reakcije i vrste senzibilizatora može dejstvovati jedan i/ili drugi mehanizam. Štaviše, postoje dokazi da u nekim slučajevima ekscitovani senzibilizator najpre reaguje s molekulima A (ako imaju redukcione osobine – primer: fotoredukcija boja aminima¹²⁾) i nastali radikali ili jon-radikali reaguju sa O_2 , tj. vrši se regeneracija senzibilizatora.^{1,12-15)}

2. DIREKTNA FOTOOKSIGENACIJA

Direktna fotooksigenacija je dugo bila u teorijskom razmatranju ograničena na situacije u kojima je supstrat imao sposobnost apsorpcije svetlosti u vidljivoj ili ultra-ljubičastoj oblasti spektra, pa je tako aktivirani (ekscitovani) molekul reagovao sa molekulom O_2 , to jest:



Na ovaj način su se mogle objasniti reakcije aromatičnih ugljovodonika i ostalih jedinjenja koja poseduju hromoforne grupe sa kiseonikom u prisustvu svetlosti.

Medjutim, autooksidacije zasićenih ugljovodonika i ostalih jedinjenja bez hromofornih grupa nisu se mogle objasniti na ovaj način, pa je njihova reaktivnost tumačena prisustvom primesa koje senzibilizuju fotooksidaciju na osnovu prenošenja ekscitacije na O_2 .

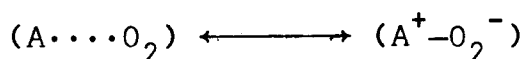
Posle 1964. godine pojavio se veći broj radova u kojima je ispitivana fotooksigenacija zasićenih organskih jedinjenja (bez teških atoma) pod uslovima kada je isključena svaka primesa koja bi mogla dejstvovati kao senzibilizator u procesu fotooksigenacije.^{4-8,16,17)}

Kako ni kiseonik ni zasićeni organski molekuli nemaju sposobnost

apsorpcije svetlosti u vidljivoj i bliskoj ultra-ljubičastoj oblasti, postavlja se pitanje, na koji način se u jednom takvom sistemu vrši apsorpcija zračenja čija je talasna dužina veća od 200 nm.

Eksperimentalno je utvrđeno da prisustvo kiseonika u rastvorima zasićenih organskih jedinjenja (takodje i nezasićenih aromatičnih) jedinjenja izaziva pojavu dugotalasnog "repa" apsorpcione trake datog jedinjenja. Taj "rep" može biti manje ili više intenzivan i ima maksimalnu vrednost najčešće u području bliskog ultra-ljubičastog spektra. Medju brojnim teorijama koje pokušavaju objasniti poreklo ove dodatne apsorpcije, najviše je prihvaćen model medjumolekulskog prenosa naelektrisanja apsorpcijom zračenja pri čemu O_2 igra ulogu akceptora elektrona.

Polazi se od pretpostavke da izmedju molekula jedinjenja A i O_2 u osnovnom stanju postoji odredjena interakcija sa više ili manje izraženim vezivnim karakterom, tako da u svakom slučaju integral preklapanja valencionih orbitala molekula A i O_2 ima vrednost različitu od nule. S obzirom da je onda integral Hamiltonijana izmedju najviše zauzete orbitale donora i najniže nepopunjene orbitale akceptora elektrona različit od nule, stanje koje je nevezivnog karaktera interaguje sa vezivnim ekscitovanim stanjem sa prenosom naelektrisanja.



(Dalje izlaganje o kontaktnom energetskom (spektralnom) prelazu sa medjumolekulskim prenosom naelektrisanja u svemu odgovara teoriji koju je razvio Mulliken.¹⁸⁻²¹)

Talasna funkcija osnovnog stanja nekog molekulskog jedinjenja (kompleksa, agregata) tipa $A \cdot O_2$ može se prikazati sledećim izrazom

$$\Psi_n = a\Psi_0 + b\Psi_1 + \cdots \quad (2.2)$$

Članovi označeni sa $+ \cdots$ predstavljaju male modifikacije koje se mogu očekivati od dosad poznatih tipova polarizacionih efekata. U gornjoj jednačini je Ψ_0 (bar u odnosu na kovalentno vezivanje)

"*nevezivna*" talasna funkcija koja se može predstaviti kao potpuno antisimetrizovani proizvod talasnih funkcija za individualne molekule. Ake zanemarimo unutrašnje elektrone, talasne funkcije molekula A i O_2 u osnovnom stanju mogu se napisati na sledeći način:

– za molekul A čije je osnovno stanje po pravilu singlet

$$\Psi(^1S) = \mathcal{A}\{(\phi_1\alpha)^1(\phi_1\beta)^2\} \quad (2.3)$$

– pošto je osnovno stanje kiseonika tripletno ono se opisuje linearnom kombinacijom triju funkcija (Ψ_{+1} , Ψ_0 , Ψ_{-1}). Zbog jednostavnosti prikazaćemo samo onaj deo koji odgovara projekciji spina +1 ($M_S = 1$).

$$\Psi_{+1}(^3\Sigma_g^-) = \mathcal{A}\{(\pi\alpha)^3(\bar{\pi}\alpha)^4\} \quad (2.4)$$

U gornjim jednačinama $\mathcal{A}$ je operator antisimetrizovanja, a brojevi iznad zagrada se odnose na broj elektrona 1 do 4. ϕ_1 predstavlja najvišu popunjenu orbitalu donornog molekula A, dok π i $\bar{\pi}$ predstavljaju uzajamno ortogonalne, najniže antivezivne, polupopunjene, degenerisane orbitale kiseonika. α i β su uobičajene oznake za spin elektrona.

Talasna funkcija osnovnog stanja kompleksa $A \cdot O_2$ – $\Psi(^3C) \equiv \Psi_0$ predstavlja, kao što je već rečeno, potpuno antisimetrizovani proizvod talasnih funkcija komponenti kompleksa, $\Psi(^3\Sigma_g^-)$ i $\Psi(^1S)$. Ukupno stanje je tripletno i može se predstaviti za $M_S=1$ kao

$$\Psi_{+1}(^3C) = \mathcal{A}\{(\phi_1\alpha)^1(\phi_1\beta)^2(\pi\alpha)^3(\bar{\pi}\alpha)^4\} \quad (2.5)$$

U jednačini (2.2), funkcija Ψ_1 je "dativna talasna funkcija" koja odgovara *prenosu elektrona* sa A na O_2 povezanim sa uspostavljanjem veze između nesparenih elektrona na A^+ i O_2^- , pri čemu je ova veza neobično slaba zbog rastojanja između komponenti kompleksa i tripletnog stanja u kome se kompleks nalazi. To jest, $\Psi_1 \equiv \Psi(^3CT)$, (CT koristimo kao oznaku za *charge transfer* – prenos naelektrisanja).

Pošto se stanje sa prenosom naelektrisanja ostvaruje prelaskom elektrona sa σ orbitale donora na jednu od polupopunjenih orbitala kiseonika, talasna funkcija ekscitovanog stanja se može

predstaviti za $M_S=1$ kao

$$\Psi_{+1}({}^3CT) = \theta\{(\phi_1\alpha)^1(\pi\beta)^2(\pi\alpha)^3(\bar{\pi}\alpha)^4\} \quad (2.7)$$

U jednačini (2.2) Ψ_n predstavlja približnu talasnu funkciju osnovnog stanja, jer je izostavljen uticaj učešća stanja sa višom energijom. Zbog toga se ovom metodom ne dobivaju potpuno tačni rezultati, ali ona omogućava pouzdana kvalitativna i semikvantitativna predviđanja.

Kada se Ψ_n normalizuje tako da je $\int \Psi_n^2 dv = 1$, koeficijenti a i b su međjusobno povezani izrazom:

$$a^2 + 2abS + b^2 = 1$$

gde je integral preklapanja $S \equiv \int \Psi_0 \Psi_1 dv$ (2.8)

Pri razmatranju odnosa sile i energije, za labave komplekse se primenom teorije poremećaja drugog reda dobiva zadovoljavajuća aproksimacija. Energija osnovnog stanja je

$$E_n = \int \Psi_n H \Psi_n dv \approx E_0 - \frac{(H_{01} - SE_0)^2}{(E_1 - E_0)} + \dots$$

gde je $E_0 \equiv \int \Psi_0 H \Psi_0 dv$; $E_1 \equiv \int \Psi_1 H \Psi_1 dv$;

$$H_{01} \equiv \int \Psi_0 H \Psi_1 dv \quad (2.9)$$

H predstavlja tačan Hamiltonov operator posmatranog sistema $A \cdots O_2$. Veličina E_0 je jednaka zbiru energija razdvojenih molekula A i O_2 modifikovana energijom privlačenja koja potiče od jonskih, jon-dipolnih, London-ovih disperzionih ili polarizacionih sila klasičnog tipa, kao i izvesnom energijom koja proističe iz razmene sila odbijanja. E_1 ima slično značenje, ali uključuje energiju privlačenja jonskog i kovalentnog vezivanja.

Rezonanciona energija u osnovnom stanju usled interakcije Ψ_1 i Ψ_0 je sada data razlikom energija $E_0 - E_n$ u jednačini (2.9), tj.

$$E_0 - E_n \approx \frac{(H_{01} - SE_0)^2}{(E_1 - E_0)} + \dots \quad (2.10)$$

Ona bi trebalo biti velika kada je izraz $(H_{01} - SE_0)^2$ veliki, što se u opštem slučaju dešava samo kada se Ψ_0 i Ψ_1 znatno preklapaju (i imaju istu simetriju - vidi niže) i kada je izraz $E_0 - E_1$ srazmerno mali. Energija formiranja kompleksa je:

$$Q = (E_A + E_{O_2}) - E_n = (E_A + E_{O_2} - E_0) + (E_0 - E_n) \quad (2.11)$$

Što se tiče koeficijenata u jednačini (2.2), teorija poremećaja drugog reda daje sledeći približan odnos:

$$\rho \equiv \frac{b}{a} \approx - \frac{(H_{01} - SE_0)}{(E_1 - E_0)} \quad (2.12)$$

koji u kombinaciji sa jednačinama (2.9), može da se upotrebi za izračunavanje vrednosti a i b posebno.

Bitan zahtev u jednačini (2.2) jeste da funkcija Ψ_1 pripada istoj ireducibilnoj reprezentaciji kao i funkcija Ψ_0 ; inače su H_{01} i S jednaki nuli pa nema rezonancije. Ovo obično znači da Ψ_1 mora biti (1) istog spinskog tipa kao i Ψ_0 i (2) orbitala iste vrste, prema klasifikaciji teorije grupa, koja odgovara ukupnoj simetriji kompleksa kao celine. Uzevši da je Ψ_A singletno i Ψ_{O_2} tripletno potpuno antisimetrizovano stanje, proizilazi da je Ψ_0 takodje potpuno antisimetrizovano tripletno stanje sa simetrijom kompleksa, a Ψ_1 onda mora biti istog tipa. Kada molekul sadrži teške atome (npr. jod) sa jakim spin-orbitalnim kuplovanjem, zahtev (1) ne mora strogo važiti, ali i u ovom slučaju Ψ_1 mora biti iste spin-orbitalne vrste kao Ψ_0 (jj -kuplovanje). Kada kompleks nema ukupnu simetriju zahtev (2) isčezava. Medjutim, ukoliko Ψ_1 i Ψ_0 ne pripadaju istoj ireducibilnoj reprezentaciji bilo koje *približne* grupe simetrije u susedstvu zone interakcije $A \cdots O_2$, vrednost $(H_{01} - SE_0)$ će biti previše mala da bi se dobio stabilan kompleks.

Pošto je elektronska talasna funkcija osnovnog stanja data jednačinom (2.2), proizilazi da postoji funkcija ekscitovanog stanja Ψ_e , oblika:

$$\Psi_e = a*\Psi_1 - b*\Psi_0 + \dots \quad (2.13)$$

u kojoj je $a^* \approx a$ i $b^* \approx b$. Zadovoljićemo se približnim predstavljanjem funkcije Ψ_e pomoću prva dva člana desne strane jednačine (2.13). Tako će, saglasno jednačini (2.8), biti:

$$a^{*2} - 2a^*b^*S + b^{*2} = 1 \quad (2.14)$$

Prema aproksimaciji teorije poremećaja drugog reda važe sledeći odnosi:

$$E_e = E_1 + \frac{(H_{01} - SE_1)^2}{(E_1 - E_0)} + \dots \quad (2.15)$$

$$-\rho^* = \frac{b^*}{a^*} = - \frac{H_{01} - SE_1}{E_1 - E_0} \quad (2.16)$$

Znači, može se predvideti postojanje *apsorpcionog spektra* koji odgovara prelazu $\Psi_e \leftarrow \Psi_n$ i približno izračunati njegov apsolutni intenzitet. Pošto u labavim kompleksima očekujemo da je $a^2 \gg b^2$, Ψ_n ima gotovo čisti nevezivni karakter, a Ψ_e gotovo čisti jonski karakter, spektar povezan sa ovim prelazom može se nazvati spektrom medjumolekulskog prenosa naelektrisanja: apsorpcija svetlosti ima za posledicu skok elektrona sa A na O_2 .

Treba napomenuti da je predskazani spektar prenosa naelektrisanja karakteristika molekulskog kompleksa $A \cdot O_2$ kao takvog i ne može se pripisati ni molekulu A ni molekulu O_2 . Naravno, mogu se očekivati i unutarmolekulski spektri molekula A i O_2 manje ili više modifikovani njihovom asocijacijom.

Često se unutarmolekulski spektri i spektri medjumolekulskog prenosa naelektrisanja mogu preklapati, ili oni ponekad kvantno-mehanički interferiraju (tj. njihova ekscitovana stanja se mogu delimično mešati). U takvim slučajevima je obično nemoguće identifikovati spektre prenosa naelektrisanja nedvosmisleno ili jednoznačno.

Da bi došli do intenziteta predviđene apsorpcije praćene prenosom naelektrisanja prvo se izračunava kvantno-mehanički dipolni

momenat prelaza μ_{en} . On je dat izrazom:

$$\mu_{en} = -e \int \Psi_e \sum_i r_i \Psi_n dv \quad (2.17)$$

gde je r_i vektor udaljenosti i -tog elektrona od neke podesne proizvoljne tačke uzete za koordinatni početak.

Kada se primeni na ekscitaciju labavih kompleksa jednačina (2.17) se može napisati u sledećem obliku:

$$\mu_{en} \approx a^* b^* e (\bar{r}_{O_2} - \bar{r}_A) + (a a^* - b b^*) e S (\bar{r}_{O_2} - \bar{r}_{AO_2}) \quad (2.18)$$

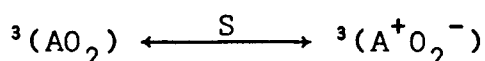
gde $\bar{r}_{O_2}$ i $\bar{r}_A$ označavaju prosečne položaje elektrona u orbitali O_2 odnosno A. $\bar{r}_{AO_2}$ je prosečan položaj elektrona koji ima raspodelu naelektrisanja u obliku preklapanja MO ϕ_1 na A (ϕ_A) sa π i/ili $\bar{\pi}$ na O_2 (ϕ_{O_2}) i zbog toga je smešten izmedju $\bar{r}_A$ i $\bar{r}_{O_2}$.

Kod labavih kompleksa ($a^2 \gg b^2$) prvi član u jednačini (2.18) ima veći značaj zbog male veličine S koja u ovoj jednačini ima vrednost $S \equiv \int \phi_A \phi_{O_2} d\tau$.

Treba istaći najbitniju činjenicu, a to je da jednačina (2.18) predviđa značajne intenzitete $\Psi_e \leftrightarrow \Psi_n$ prelaza čak i za labave komplekse.¹⁹⁾

3. STABILNOST EKSCITOVANIH KOMPLEKSA SA PRENOSOM NAELEKTRISANJA

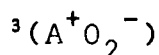
Stabilnost osnovnog stanja nekog molekulskog kompleksa O_2 sa drugim molekulom pripisuje se interakciji



izmedju osnovnog stanja sa nevezivnim karakterom i polarnog (sa prenosom naelektrisanja) ekscitovanog stanja. Efekat stabilizacije dat je jednačinom (2.9). Ova interakcija, koja zavisi od integrala preklapanja S izmedju antivezivne orbitale akceptora (O_2) i najviše vezivne (ili eventualno nevezivne) zauzete orbitale donora, saglasno jednačini (2.15), negativno utiče na stabilnost ekscitovanog stanja (sa prenosom naelektrisanja) za iznos

$$E_{destab} = \frac{(H_{01} - SE_1)^2}{E_1 - E_0} \quad (3.1)$$

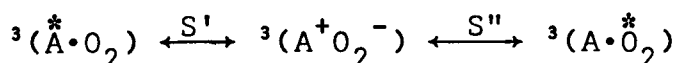
gde $E_1 - E_0$ predstavlja razliku energije izmedju osnovnog stanja i "čistog" stanja sa prenosom naelektrisanja



koje ima dipolni momenat od oko 14 Debye-a. ^{22,23)}

U mnogim slučajevima je stanje kompleksa sa prenosom naelektrisanja po energiji blisko energiji lokalno ekscitovanih komponenti komp-

leksa. Interakcija ovih lokalno ekscitovanih stanja sa polarnim



stanjem doprinosi izvesnoj stabilizaciji ekscitovanog stanja za neko E_{stab} koje raste sa povećanjem integrala preklapanja S' i S'' , kao i sa smanjenjem razlike u energiji izmedju čistog stanja sa prenosom naelektrisanja i lokalno ekscitovanog stanja.

Kada razmatramo situaciju u kojoj postoji sasvim slaba ili slučajna (dodirna) interakcija izmedju nekog molekula (npr. alkana ili drugih zasićenih jedinjenja) i O_2 , jasno je da je energija stabilizacije njihovog ekscitovanog kompleksa ništavna. Sa druge strane, energija ekscitacije tipa $\sigma^* \leftarrow n$ i $\sigma^* \leftarrow \sigma$ je neuporedivo veća od energije kompleksa $^3(A^+O_2^-)$ te taj vid stabilizacije kompleksa sa prenosom naelektrisanja pomoću lokalno ekscitovanog stanja možemo odbaciti. Ekscitacija O_2 iz osnovnog $^3\Sigma_g^-$ u jedno od singletnih stanja relativno male energije $^1\Delta_g$ ili $^1\Sigma_g^+$ moglo bi biti značajno iz energetske razloga, ali razlika u spinovima čini ova dva stanja ortogonalnim sa osnovnim i samim tim je $S''=0$.

Primenjujući podelu koju je dao A.Weller²²⁾ ekscitovane komplekse kiseonika sa zasićenim organskim jedinjenjima možemo nazvati *ekscipleksima sa prenosom naelektrisanja*. To znači da će energija ekscitovanog stanja biti jednaka energiji dipolarnog kompleksa sa prenosom naelektrisanja umanjenoj za entalpiju solvatacije dotičnog dipolarnog jona.

$$E_{exc} \approx E_{CT} - \Delta H_e^{sol} \quad (3.2)$$

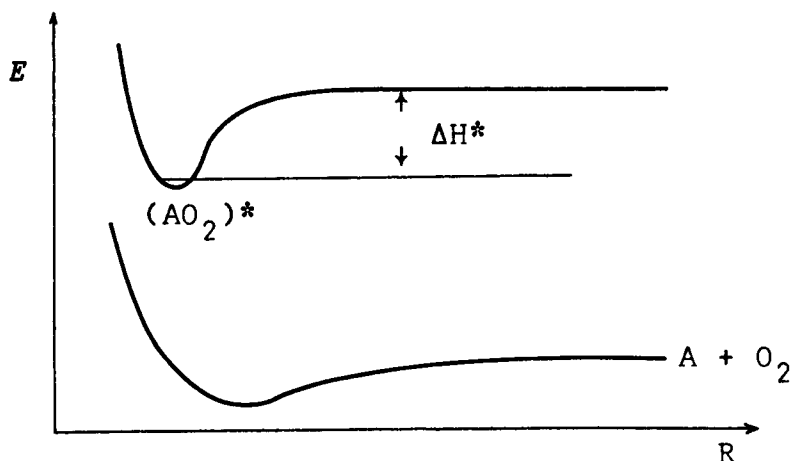
Energija "čistog" ekscipleksa sa prenosom naelektrisanja (u daljem tekstu ekscipleks) u poredjenju sa razdvojenim komponentama u osnovnom stanju je data izrazom:

$$E_{CT} = J_{PD} - EA_A - C \quad (3.3)$$

gde je J_{PD} jonizacioni potencijal donora, EA_A je afinitet prema elektronu akceptora i C je kulonovska interakcija privlačenja na ravnotežnom rastojanju.²⁴⁻²⁶⁾ Iz ovog sledi da će maksimum apsorpcije nekog AO_2 sistema koji odgovara prelazu sa prenosom nae-

lektrisanja zavisi prvenstveno od jonizacionog potencijala molekula A, što je i potvrđeno brojnim eksperimentima. ^{16,18,20,21)}

Energetski dijagram (Slika 1) karakterističan za eksclipse pokazuje da su u ekscitovanom stanju komponente kompleksa uzajamno



Slika 1.

mnogo jače povezane no u osnovnom stanju. Ta stabilizacija obezbedjuje ekscitovanom agregatu duži vek i omogućuje da se višak energije oslobodi na više načina:

- zavisno od veličine ΔH^* eksclipseks može u manjoj ili većoj meri disosovati i to ili na par molekula od kojih je jedan ekscitovan, ili na par radikal-jonova,
- emisijom elektromagnetskog zračenja čime prelazi u manje postojano osnovno stanje i
- hemijskom reakcijom (tj. u našem slučaju, fotooksigenacijom).

4. MEHANIZMI FOTOOKSIGENACIJA KOJI OBUHVATAJU FORMIRANJE AO_2 EKSCIPLEKSA

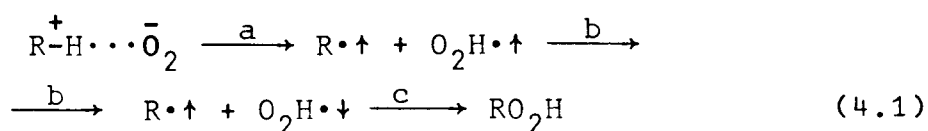
O reakcijama fotoooksigenacije koje se odvijaju posredstvom singletnog kiseonika, kao i o reakcijama kiseonika sa molekulima koji sadrže hromoforne grupe, u ovom radu nećemo detaljnije govoriti. O ovim temama postoji opširna monografska literatura.^{28,30,51-55)}

Dok nije bilo otkriveno postajanje ekscipleksa izmedju kiseonika i zasićenih organskih molekula kao posledice apsorpcije svetlosti putem medjumolekulskog prenosa naelektrisanja, fotoooksidacija zasićenih organskih molekula tumačena je prisustvom primesa - senzibilizatora, koji omogućavaju indirektnu fotoooksigenaciju.

Danas je poznato da fotoooksigenacije zasićenih organskih jedinjenja idu veoma efikasno i onda kada se pažljivo isključi prisustvo ma kakvog senzibilizatora.

Primarni proces, tj. teorijsko razmatranje ekscitacije elektronskim prenosom je razjašnjeno u poglavlju 2. Dalji tok fotohemijske transformacije u najvećoj meri zavisi od prirode zasićenog organskog jedinjenja. Mogu se razmatrati dva osnovna slučaja:

(a) Kada u molekulu nema slobodnih elektronskih parova (npr. alkani) tok fotoooksigenacije se može objasniti na sledeći način:⁴⁾



Molekulski kiseonik je u osnovnom stanju triplet i njegove najviše, zauzete, degenerisane antivezivne π^* orbitale sadrže svaka po jedan elektron. U procesu prenosa naelektrisanja jedan elektron iz C-H veze ugljovodonika donatora prelazi na jednu od polupopunjenih orbitala molekulskog kiseonika i sparuje se sa elektronom već prisutnim u toj orbitali. Ostala dva elektrona, jedan u ugljovodoniku i drugi u još neditirutoj degenerisanoj π^* orbitali kiseonika, moraju biti nesporeni. Pre formiranja samog hidroperoksida vodonikov jon mora preći na sada negativno naelektrisani kiseonik, a preostali elektroni moraju postati sporeni (jedan od elektrona mora promeniti spin) da bi nagradili kovalentnu C-O vezu u hidroperoksidu.

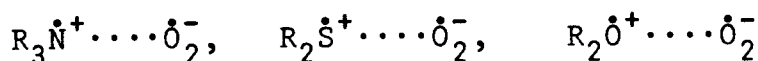
Rezultati fotooksigenacija, što se tiče mesta u molekulu na kome se vrši supstitucija H-atoma HOO-grupom, kod alkana se potpuno slažu sa teorijskim predviđanjima o pokretljivosti elektrona u različitim molekulima. ²⁷⁾

(b) Mehanizam reakcije direktne fotooksigenacije je nešto složeniji kada u molekulu postoje slobodni elektronski parovi, tj. kada se u molekulu nalazi neki heteroatom kao O, N, S, i sl. Ispitivanja su vršena uglavnom na etrima, sulfidima i aminima. Nažalost, što se tiče ovih jedinjenja, podataka o direktnoj fotooksigenaciji ima znatno manje od podataka o fotosenzibilizovanoj oksigenaciji singletnim ($^1\Delta_g$) kiseonikom.

U do sada ispitanim primerima nadjeno je da mogućnost transformacije i hemizam direktne fotooksigenacije (autooksidacije) uglavnom zavisi od strukture jedinjenja. Takodje je uočeno da su proizvodi direktne fotooksigenacije veoma slični proizvodima indirektno fotooksigenacije singletnim kiseonikom.

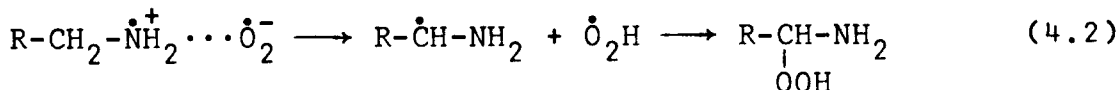
Upoređivanjem rezultata u više radova ^{4,6,28-30)} može se uočiti neka vrsta strukturne analognosti prelaznih stanja direktnih i indirektnih reakcija fotooksigenacije. I kod formiranja ekscitpleksa sa kiseonikom i pri reakciji zasićenog organskog molekula sa singletnim kiseonikom, kao prva faza reakcije se predpostavlja

interakcija polupopunjenih orbitala kiseonika sa slobodnim elek-



tronskim parom na heteroatomu. Razlika izmedju ova dva tipa foto-oksigenacije jeste u tome što je u trenutku neposredno nakon primarnog procesa prenosa naelektrisanja kod direktne fotooksigenacije kompleks u tripletnom stanju, dok je isti kompleks iz reakcije singletnog kiseonika sa supstratom - u singletnom stanju. Razlika u energiji singletnog i tripletnog stanja ovih kompleksa nije velika i s obzirom da se hemijska transformacija nastavlja raskidanjem neke od veza, razlika u spinu se bez teškoće uklanja. To objašnjava uočenu sličnost proizvoda reakcija direktne i senzibilizovane fotooksigenacije.

Kod svih ogleda direktne i indirektno fotooksigenacije može se primetiti ključna uloga α -H-atoma. Svi ili bar najveći deo proizvoda mogu se objasniti supstitucijom α -H-atoma hidroperoksi-grupom. Npr.:



Kod etara⁵⁻⁸⁾ (uzimamo kao primer dietil-etar) postaju voda, 1-etoksietil-hidroperoksid, etil-acetat, acetaldehid, etanol, etil-formijat, metanol, formaldehid i etil-vinil-etar, tj. svi proizvodi koji se mogu izvesti na osnovu početne apstrakcije α -H-atoma.

U slučaju sulfida postoje oskudni rezultati.^{17,28-30)} Indirektnom fotooksigenacijom nastaju α -hidroperoksid i sulfoksid za koji se predpostavlja da je prekursor α -hidroperoksid. Kod di-*terc*-butil-sulfida postaje isključivo odgovarajući sulfoksid, čiji je prekursor, verovatno reaktivni sulfoperoksidni intermedijer:³⁰⁾



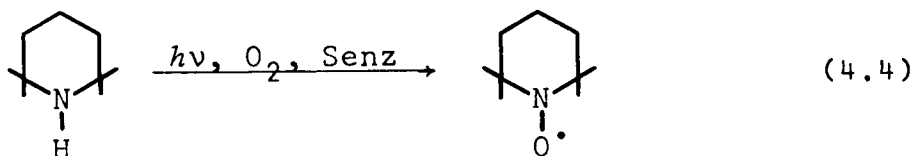
Direktnom fotooksigenacijom sulfida u rastvoru alkana¹⁷⁾ dobijaju se isključivo sulfoksidi, dok di-*terc*-butil-sulfid pod ovim

uslovima ne reaguje, mada pokazuje kao i ostali sulfidi karakteristične apsorpcije prenosa naelektrisanja pri zasićavanju kiseonikom.

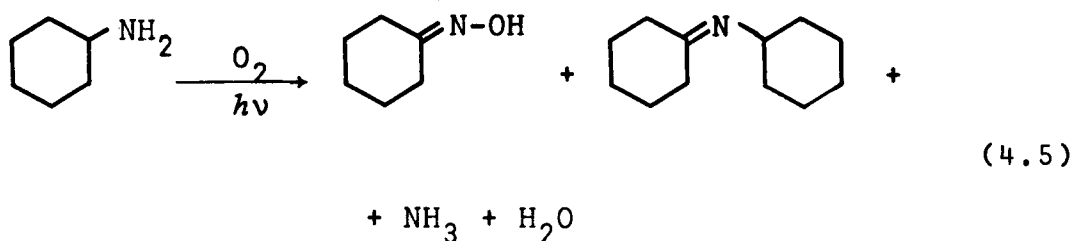
Situacija kod amina je unekoliko specifična u poredjenju s etrima i sulfidima. Azot slično sumporu može menjati oksidaciono stanje, a pored toga, osim α -H-atoma mogu u aminima postojati reaktivni vodonikovi atomi na azotu.

Veliki broj raznovrsnih ogleda senzibilizovane fotooksigenacije amina^{28,30,31)} singletnim kiseonikom daje kao isključivi rezultat reakciju α -hidroperoksidacije (jednačina 4.2). Nadjeno je da su amini u stanju da vežu onoliko molarnih ekvivalenata kiseonika koliko imaju različitih α -H-atoma u molekulu. Tako, primarni amini (tj. monoalkilamini kod kojih N nije vezan za *terc*-C-atom) reaguju sa jednim molarnim ekvivalentom O_2 , sekundarni vezuju dva mola O_2 , a tercijarni tri mola O_2 . Kada molekul ne sadrži α -H-atome, kao što je to slučaj sa *terc*-butil-aminom ili sa 2,2,6,6-tetrametil-piperidinom, reakcija sa O_2 se ne vrši. Ovakav hemizam direktne i indirektne fotooksigenacije amina zadavao je ozbiljne mehanističke probleme. Jasno je da reakcija mora počinjati na atomu azota i teško je objasniti da se na njemu ne vrše nikakve transformacije, jer činjenica je da je kod primarnih i sekundarnih amina energija α -C-H veze nešto veća od energije N-H veze.³²⁾

U novijim radovima mogu se naći podaci o hemijskim transformacijama i na atomu azota. Ivanov i saradnici³³⁾ su našli da 2,2,6,6-tetrametil-piperidin reaguje sa singletnim kiseonikom i daje nitroksilni radikal:



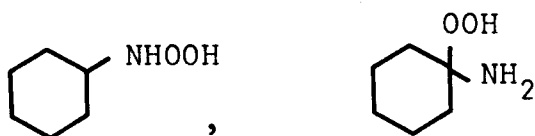
Kulevski i saradnici⁴⁾ su našli da se direktnom fotooksigenacijom cikloheksilamina dobijaju sledeći proizvodi:



i kao prekursori ovih proizvoda se smatraju proizvodi apstrakcije vodonika sa N- odnosno α -C-atoma:

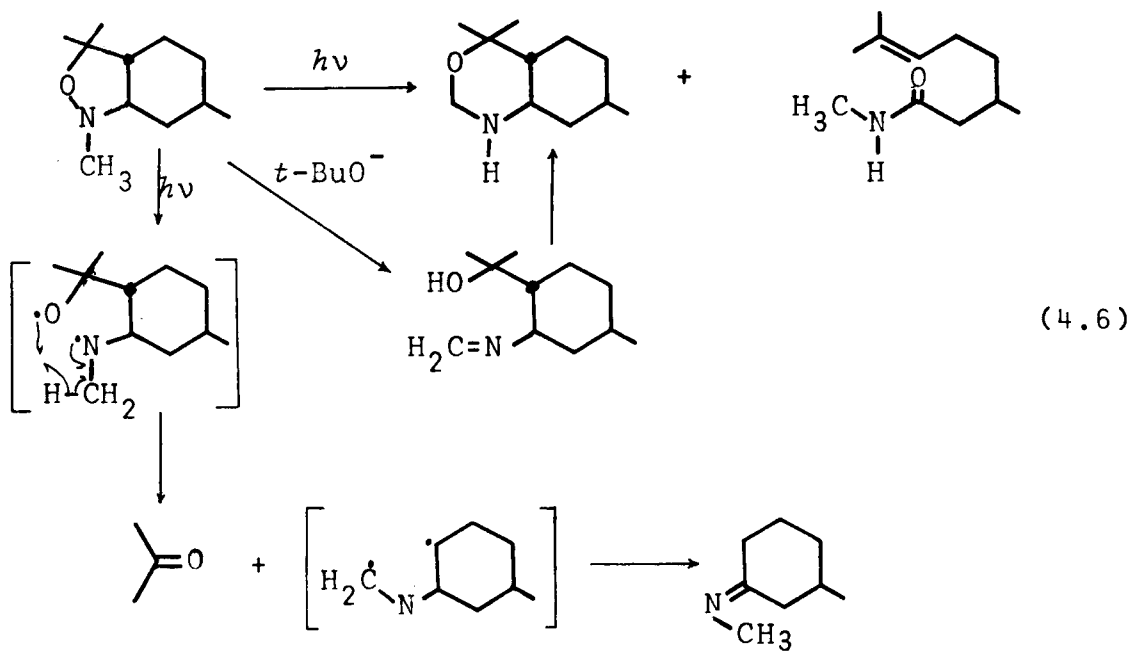


odnosno njima odgovarajući hidroperoksidi:



Ni u jednom od ovih radova nisu saopšteni prinosi reakcija te možemo pretpostaviti da su po svoj prilici ti prinosi skromni.

Krajnje oskudnu literaturu o transformacijama zasićenih organskih jedinjenja azota dejstvom svetlosti dopunjava saopštenje LeBel-a i saradnika³⁴⁾ koje govori o izomerizaciji N-alkil-izoksazolidina u tetrahidro-1,3-oksazine pod dejstvom ultra-ljubičaste svetlosti.



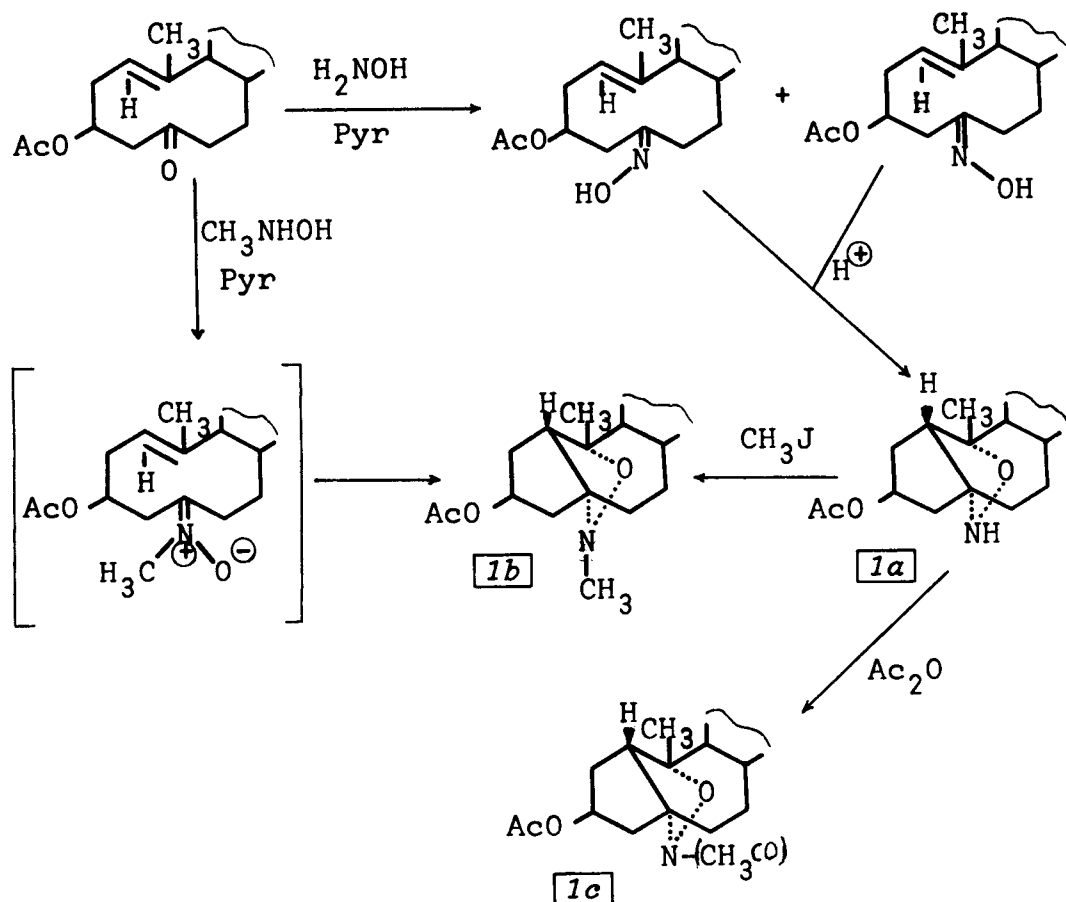
Rezultati u ovom radu pokazuju da ne dolazi do oksidacije ovih molekula, već samo do izomerizacije. Pošto se iz saopštenja o radu ne može oceniti da li je pri reakciji bio prisutan kiseonik, teško je reći da li su ovi rezultati saglasni sa ostalima. S druge strane, ukoliko je ozračivanje vršeno bez prisustva kiseonika, teško je objasniti kako uopšte može da se inicira fotohemijska reakcija, pošto u molekulu nema hromofornih grupa niti sastav sistema (rastvarač heksan) omogućava apsorpciju sa međumolekulskim prenosom naelektrisanja.

U našim laboratorijama su vršena ispitivanja fotohemijskog ponašanja nekih modifikovanih steroidnih izoksazolidina³⁵⁾ ozračivanih između ostalog i u prisustvu O_2 . Sistem je posebno interesantan jer nema α -H-atoma ni pored azota ni pored kiseonika u molekulu. Time se eventualna reakcija usmerava na transformacije na nekom od heteroatoma (ustvari na azotu koji može menjati oksidaciono stanje), koje su do sada u reakcijama fotooksigenacije krajnje nedovoljno ispitane. Našli smo da u pogodnim uslovima fotooksigenacija steroidnih izoksazolidina ide veoma efikasno u pogledu brzine reakcije i prinosa proizvoda. Rezultati našeg rada biće izloženi u sledećem odeljku.

5. ISPITIVANJE FOTOHEMIJSKE REAKTIVNOSTI NEKIH MODIFIKOVANIH STEROIDNIH IZOKSAZOLIDINA

Kao što je već spomenuto, jedini podatak o fotohemiji izoksazolidina koji je do sada objavljen u literaturi jeste rad LeBel-a i saradnika³⁴⁾ dat u obliku preliminarog saopštenja pre više godina i koji po navedenim rezultatima veoma odstupa od rezultata ostalih radova o fotohemiji zasićenih organskih jedinjenja azota i kiseonika. U ovom radu (uporediti jednačinu 4.6) se kao glavna reakcija spominje izomerizacija izoksazolidina u 1,3-oksazin, dok bi se po analogiji sa rezultatima ispitivanja drugih jedinjenja očekivali proizvodi oksidacije ukoliko je u reakciji bio prisutan molekulski kiseonik. Isto tako ukoliko u rastvoru nije bilo kiseonika, pitanje je kako je uopšte došlo do fotohemijske transformacije. To nas je potaklo da ispitamo fotohemiju nekih modifikovanih steroidnih izoksazolidina, strukturno različitih od ranije ispitivanih izoksazolidina. Osnovna karakteristika najviše ispitivanog izoksazolidinskog derivata, tj. 5 α ,10 α -iminooks-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)-abeo-5 α -holestan-3 β -ol-3-acetata, 1a, jeste da nema α -H-atoma ni pored azota ni pored kiseonika, čime se eventualna reakcija lokalizuje na atom azota.

Steroidni izoksazolidinski derivati sintetizovani su prema postupku razradjenom u našim laboratorijama (shema 1),³⁶⁾ a koji se sastoji u tome što se (E)-3 β -acetoksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-on tretira hidroksilaminom ili N-metil-hidroksilaminom

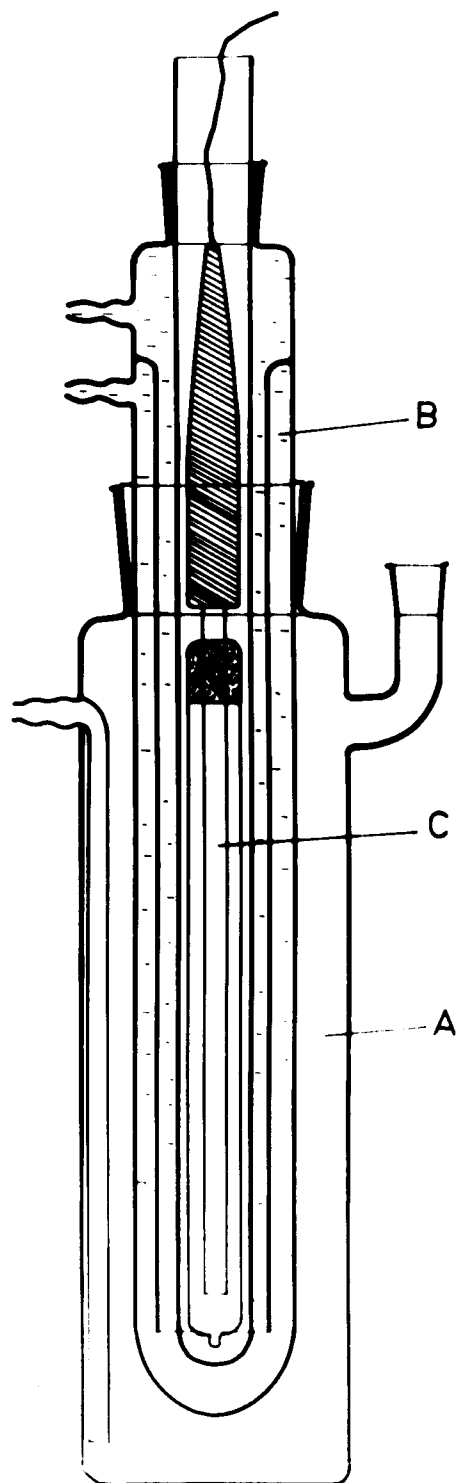


Shema 1.

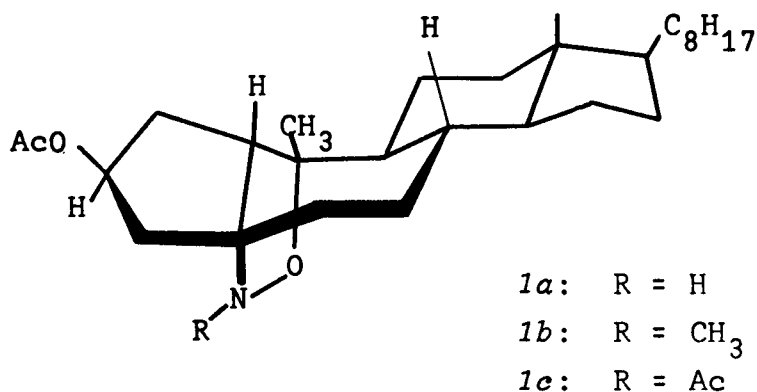
u prisustvu kiseline ("general acid") kao katalizatora, pri čemu se (E)-seko-keton stereospecifično pretvara u odgovarajuće izoksazolidinske $>\text{N-H}$ (**1a**) odnosno $>\text{N-CH}_3$ (**1b**) derivate u visokim prinosima. Postajanje ovih proizvoda je posledica transanularne 1,3-dipolarne adicije intermedijerno formiranog oksima ili nitrona na (E)-dvogubu vezu ciklodecenskog prstena u seko-steroidnom sistemu. Odgovarajući N-acetil derivat (**1c**) dobiva se acilovanjem izoksazolidina **1a** pomoću anhidrida sirćetne kiseline.

5.1. Fotohemija $5\alpha,10\alpha$ -iminooksi-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -holestan-3 β -ol-3-acetata (**1a**)

Najveći deo fotohemijskih istraživanja odnosi se na nesupstituisani izoksazolidin **1a**, dok su ispitivanja odgovarajućih N-alkil



Slika 3. Aparatura za izvodjenje fotohemijskih reakcija. A - reakcioni sud; B - hladnjak i obloga za lampu; C - lampa.



Slika 2. Verovatna konformacija sintetizovanih modifikovanih steroidnih izoksazolidinskih derivata

i N-acil-derivata izvršena za sada samo u obimu koji dozvoljava uglavnom najosnovnija upoređivanja njihove reaktivnosti sa reaktivnošću N-nesupstituisanog analoga.

Sva ozračivanja vršena su u rastvoru, pri čemu su korišćeni različiti rastvarači. Koncentracija rastvora je u gotovo svim ogledima bila 1% (oko $2 \cdot 10^{-3} M$). Za rad je korišćena standardna aparatura za ozračivanje, prikazana na slici 3, a kao izvor svetlosti korišćene su dve različite lampe, i to živina lampa niskog pritiska Hanau-001149-NK 6/20 i živina lampa srednjeg pritiska jačine 250W.

5.1.1. Ozračivanje izoksazolidina $1a$

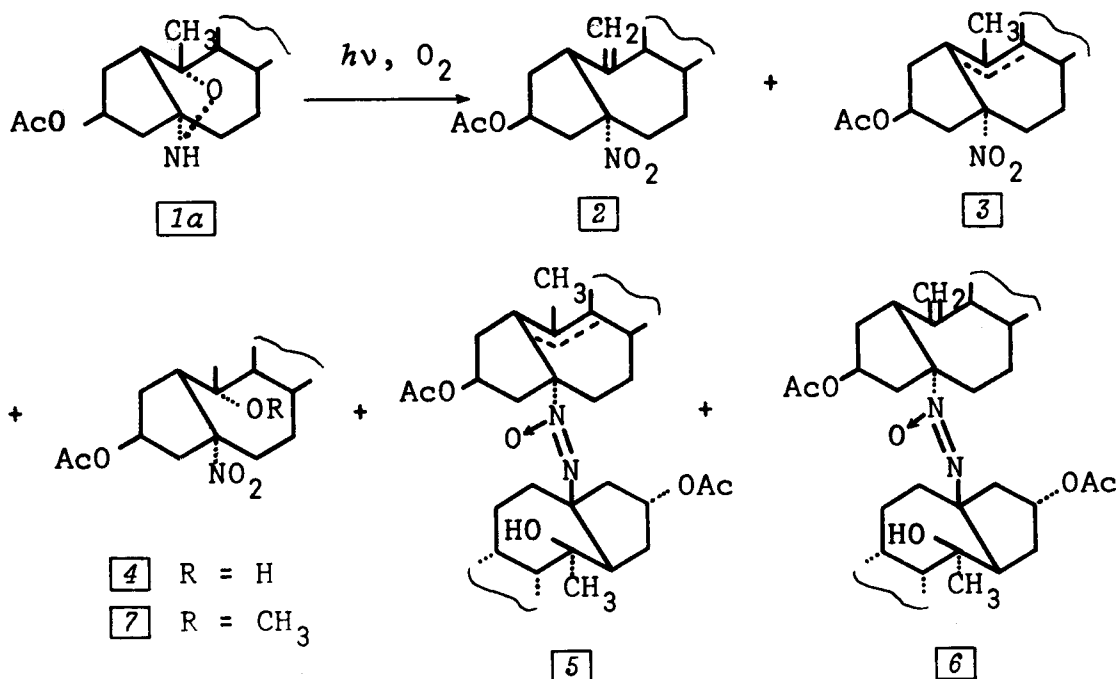
Ozračivanja izoksazolidina $1a$ vršena su u dioksanu, acetonu, metanolu, benzolu, ugljen-tetrahloridu, cikloheksanu i etru kao rastvaračima, sa i bez prisustva vazdušnog kiseonika, primenom živinih lampi niskog i srednjeg pritiska. Rezultati ovih ogleda prikazani su na shemi 2 i u tablicama 1 i 2.

Vidi se da fotohemijske transformacije, tj. brzina reakcije, vrsta postalih proizvoda i njihov prinos praktično ne zavise od izbora lampe.

Tablica 1. Prinosi pojedinih proizvoda fotooksidacije pod različitim uslovima uz prisustvo molekuskog kiseonika

Rastvarač	Vrsta lampe*	Vreme reakcije	P r o i z v o d i					Neidentifikovani	
			2	3	4	5	6	7	proizvodi
Dioksan	NP	1 h	10	<2	6	12	12	-	10
Dioksan	SP	2 h	10	<2	8	12	35	-	-
Aceton	NP	2½ h	8	<2	13	7	14	-	9
Aceton/vazduh	NP	1½ h	9	<2	10	9	15	-	10
Aceton	SP	2 h	9	<2	10	19	7	-	-
Metanol	NP	1½ h	11	-	-	-	-	10	-
Metanol	NP	7 h	12	-	-	-	-	7	-
Metanol	SP	4 h	13	-	-	-	-	15	-
Benzol-metanol	SP	9 h	8	-	-	-	-	8	-
Ugljen-tetrahlorid	SP	¾ h	26	-	-	-	-	-	8
Cikloheksan	SP	1½ h	-	-	-	18	-	-	7
Benzol	SP	3½ h	10	-	-	-	-	-	-
Benzol	NP	3 h	5	-	-	-	-	-	-
Etar	SP	1 h	9	<2	13	25	4	-	-

* NP = živina lampa niskog pritiska; SP = živina lampa srednjeg pritiska.



Shema 2.

Mnogo veći uticaj pokazuje izbor rastvarača u kome se radi, a naročito bitno tok (i mogućnost) fotohemijske transformacije zavisi od prisustva molekulskog kiseonika. Ozračivanjem u prisustvu vazdušnog kiseonika dobija se smesa više proizvoda od kojih je veći broj izolovan i identifikovan.

Tablica 2. Rezultati ozračivanja izoksazolidina 1a u uslovima kada je molekulski kiseonik udaljen iz reakcione smese

Rastvarač	Vrsta lampe*	Vreme reakcije	P r o i z v o d i
Dioksan	NP	24 h	Polazno jedinjenje 1a
Aceton	NP	2 h	Veoma složena smesa jako polarnih proizvoda

* NP = živina lampa niskog pritiska

Glavni proizvodi prikazani su na shemi 2. Strukture ovih proizvoda određene su na osnovu fizičkih i spektralnih podataka i hemijskim transformacijama.

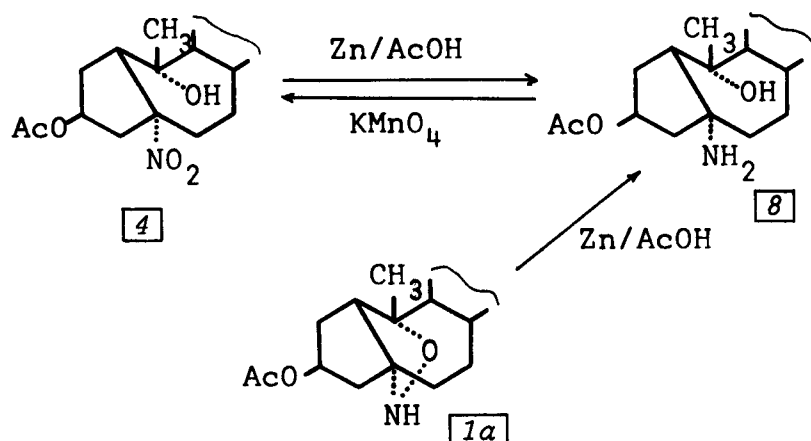
Odredjivanje strukture i konfiguracije nitro-fotoproizvoda. Podaci o jedinjenjima 2 i 4 (str. 56ff) su upućivali na njihovu strukturnu sličnost. Oba jedinjenja u masenom spektru imaju isti pik najviše mase i način fragmentacije im je veoma sličan. Elementalna mikroanaliza, međutim, pokazuje značajne razlike u njihovom procentnom sastavu. S obzirom da se u IC-spektru jedinjenja 4 javlja karakteristična traka za tercijarnu OH grupu, a da se u IC-spektru jedinjenja 2 ova traka ne javlja, već postoji traka karakteristična za egzocikličnu dvogubu vezu, koja opet ne postoji u spektru jedinjenja 4, može se pretpostaviti da jedinjenje 2 predstavlja proizvod "dehidratacije" jedinjenja 4. To znači da se u masenom spektru jedinjenja 4 kao poslednji pik javlja M^+-18 , što predstavlja poznatu pojavu kod tercijarnih alkohola. Ova se pretpostavka potpuno slaže sa rezultatima mikroanalize. Takodje, razlike u ostalim spektralnim karakteristikama ukazuju da se jedinjenja 2 i 4 medjusobno razlikuju po tome što 2 ima egzocikličnu dvogubu vezu 10(19), a 4 ima OH-grupu u položaju 10. U ^1H NMR-spektru jedinjenja 4 se uočava signal za metil-grupu vezanu za C-OH, dok u spektru jedinjenja 2 tog signala nema, već se kod njega na većoj δ -vrednosti javljaju dva signala koji odgovaraju metilenskim protonima egzociklične dvogube veze. Takodje, ^{13}C NMR-spektar jedinjenja 2 pokazuje signale dva C-atoma sa dvogube veze od kojih je jedan tercijaran a drugi primaran. U odgovarajućem spektru jedinjenja 4 nema nikakvih signala u toj oblasti.

Spektralni podaci takodje daju informacije o postojanju nitro-grupe u molekulu. IC-spektri oba jedinjenja pokazuju intenzivne karakteristične trake za nitro-grupu na oko 1540 i 1370 cm^{-1} . U ^{13}C NMR-spektrima se javlja signal koji odgovara C-atomu vezanom za pozitivno naelektrisan azot (na oko 100 ppm). Takodje i polarogram jedinjenja 4 (str. 62) ima oblik karakterističan za nitro-jedinjenje. Redukcija jedinjenja 4 na živinoj elektrodi u acetatnom puferu vrši se u dva stepena, od kojih jedan (na -0.66 V) odgovara primanju 4 elektrona, a drugi (na -1.23 V) odgovara primanju 2 elektrona.

Osim toga, hemijskim transformacijama izvršena je korelacija jedi-

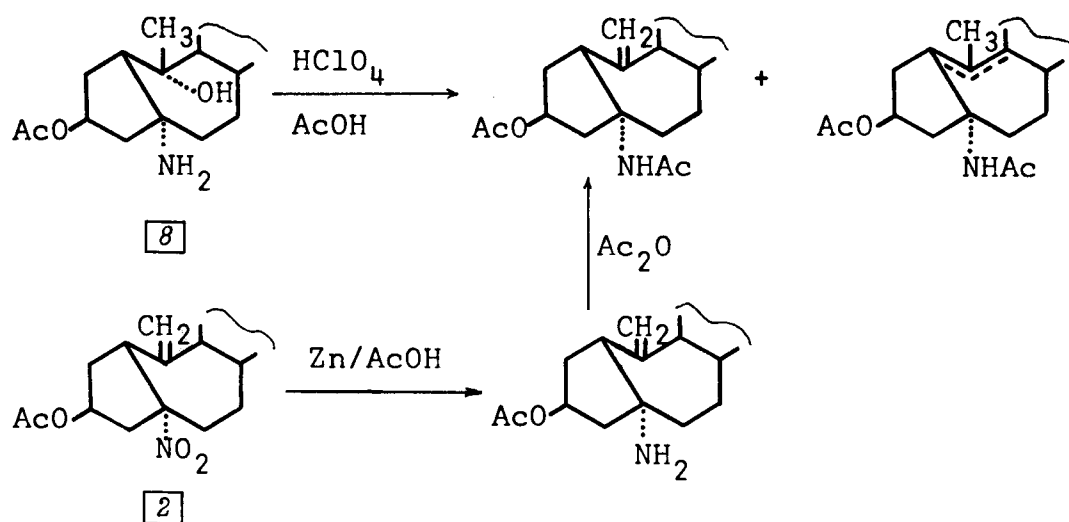
njenja 2 i 4, kao i njihova korelacija sa jedinjenjima poznate strukture i konfiguracije, što je dalo nesumnjivu potvrdu predloženih struktura za ove proizvode fotooksigencije izoksazolidina 1a.

Redukcijom jedinjenja 4 pomoću cinka i sirćetne kiseline dobija se isti amin koji se dobija redukcijom jedinjenja 1a pod analognim uslovima (shema 3.):³⁶⁾



Shema 3.

S druge strane, suprotna reakcija, tj. oksidacija amina 8 pomoću kalijum-permanganata u neutralnoj sredini³⁷⁾ daje gotovo kvantitativno jedinjenje 4.



Shema 4.

Na sličan način je potvrđena i struktura jedinjenja 2 (shema 4).

Kada se amino-alkohol 8 dehidratiše dejstvom perhlorne kiseline u glacijalnoj sirćetnoj kiseľini nastaje smesa nezasićenih amino-alkohola³⁸⁾ od kojih je glavni proizvod identičan sa onim koji se dobija iz jedinjenja 2 redukcijom pomoću cinka u sirćetnoj kiselini pa zatim acetilovanjem postalog amina pomoću anhidrida sirćetne kiseline.

U svim izvršenim ogledima nitro-jedinjenje 3 postaje u veoma malom prinosu (1-2%) te je na osnovu IC-spektra (upoređujući sa spektrom autentičnog uzorka dobivenog dehidratacijom amina 8 i zatim oksidacijom sa KMnO_4)³⁸⁾ zaključeno da se radi o strukturi sa dvogubom vezom u prstenu, ali nije bilo moguće utvrditi tačan položaj te veze.

Proizvod 7 javljao se samo u ogledima u kojima je ozračivanje vršeno u metanolnom rastvoru, što je ukazivalo da se u ovom slučaju verovatno reakcioni intermedijer stabilizuje reagovanjem s rastvaračem. Struktura ovog proizvoda dokazana je uglavnom na osnovu spektralnih podataka (str. 69). U IC-spektru se jasno vide trake karakteristične za nitro-grupu, na talasnim brojevima veoma bliskim onim za jedinjenja 2 i 4. U $^1\text{HNMR}$ -spektru se uočava signal na 3.25 ppm koji odgovara metil-grupi vezanoj za kiseonik, dok je ostali deo spektra veoma nalik na spektar jedinjenja 4. Elementalna mikroanaliza je takodje potpuno saglasna s predloženom strukturom. (shema 2).

Odredjivanje strukture azoksi-fotoproizvoda. Utvrdjivanje struktura jedinjenja 5 i 6 (shema 2) predstavljalo nam je ozbiljniji problem. Pošto u masenim spektrima ovih jedinjenja nema molekulskog pika, već signali odgovaraju uglavnom upola manjim molekulskim masama, kao i zbog činjenice da je hemija azoksi-grupe relativno malo poznata, prvobitno su tražena rešenja strukture u jedinjenjima manje molekulske težine. Jedinjenja su po kristalnom obliku izvanredno definisana, dok su spektri ($^1\text{HNMR}$, $^{13}\text{CNMR}$, maseni, str. 63) navodili na zaključak o eventualnim smesama jedinjenja. Rešenje ove kontroverzije je nadjeno u odredjivanju molekulske težine krioskopskom metodom. Nadjeno je da molekulska težina ovih jedinjenja ima približno dvostruku vrednost težine po-

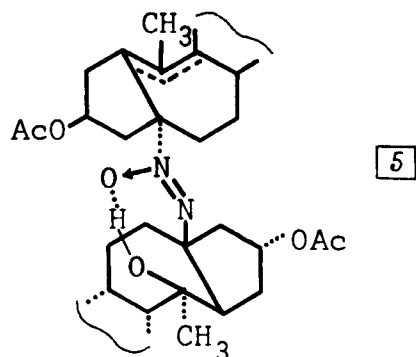
laznog jedinjenja 1a. Analizom masenih spektara jedinjenja 5 i 6 kao i proizvoda njihove saponifikacije mogu se uočiti fragmenti koji u potpunosti odgovaraju steroidnoj strukturi jedinjenja 2 i 4 bez funkcije u položaju 5. To nam je ukazivalo da polovine molekula nisu identične i da jedan supstituent na azoksi-grupi ima strukturu jedinjenja 4, a drugi strukturu analognu strukturi 2 odnosno 3. Ova pretpostavka je potvrđena analizom ostalih spektara. U IC-spektaru se javljaju karakteristične apsorpcije za azoksi-grupu³⁸⁾ na 1480 i 1440, odnosno 1490 i 1460 cm^{-1} , a isto tako u ultra-ljubičastom spektru⁴⁰⁾ na 222 odnosno 227 nm. Pošto u molekulima nema H-atoma u blizini azoksi-grupe ¹HNMR-spektri nam nisu mogli dati pouzdane podatke o prisustvu ove funkcionalne grupe u molekulu. Međutim, iz ovih spektara se jasno vidi da u molekulima oba proizvoda (tj. jedinjenja 5 i 6) postoje dve neekvivalentne acetatne grupe kao i da u svakom od njih postoji metil-grupa (singlet) vezana za karbinolni ugljenikov atom (na 1.02 odn. 1.07 ppm). Pošto je signal koji odgovara metil-grupi singlet, gotovo je sigurno da se radi o jednoj C-19 metil-grupi. U ¹HNMR-spektaru jedinjenja 5 se može uočiti singlet za metil-grupu na dvoguboj vezi (1.63 ppm), dok u spektru jedinjenja 6 nema odgovarajućeg signala, već na 5.05 i 4.90 ppm postoje dva signala koji potiču od vodonikovih atoma sa egzociklične dvogube veze. O ¹³CNMR-spektralnim karakteristikama azoksi-jedinjenja gotovo da nema podataka u hemijskoj literaturi.⁴¹⁾ Koliko nam je poznato, do sada nisu uopšte publikovani hemijski pomaci ¹³C za azoksi-jedinjenja. U ¹³CNMR-spektrima jedinjenja 5 i 6 se na osnovu sledećih razmatranja može naći jasna potvrda postojanja azoksi-funkcije:

(a) U ¹³CNMR-spektrima prisustvo dvogube veze ima izuzetno mali uticaj na hemijski pomak signala susednih C-atoma. Zbog toga hemijski pomaci uglavnom zavise od induktivnih efekata supstituenta na datom C-atomu. (b) Kako azoksi-grupa (-N=NO-) ima dva (hemijski različita) atoma azota, svaki od njih će pokazivati različiti induktivni efekat. Atom azota za koji je vezan kiseonik ima na sebi pozitivno naelektrisanje i pošto je vezan za drugi atom azota dvogubom vezom strukturno je veoma sličan azotu iz nitro (-NO₂) grupe, izuzev što će pokazivati nešto manje elektron-privlačno dejstvo. Nadjeni su signali na 91.008 odnosno 90.292 ppm, što nije daleko od signala za C-5 u jedinjenju (99.287 ppm).

(c) Drugi atom azota u azoksi-grupi je trovalentan i nema formalne šarže. Pozitivno naelektrisani azot predstavlja jako elektronegativan supstituent na ovom atomu, te se može pretpostaviti da će hemijski pomak na C-atomu uz ovaj azot iz azoksi-grupe biti sličan hemijskom pomaku nekog hidroksilaminskog derivata, s tim što će razlika biti relativno mala jer je $=\overset{+}{N}=$ po elektronegativnosti sličan atomu kiseonika. Nadjeno je da se po jedan signal u spektrima jedinjenja 5 i 6 nalazi na 74.559 odnosno 75.231 ppm, a u spektru jedinjenja 1a signal atoma C-5 se nalazi na 76.146 ppm.

Hemijske reakcije sa jedinjenjima 5 i 6 predstavljale su poseban problem. Azoksi-grupa je poznata kao prilično stabilna.⁴²⁾ U našim slučajevima ona je supstituisana sa delovima molekula koji vrše izuzetno veliko sterno zaklanjanje, tako da čak ni reagens sa relativno malim molekulom (npr. LiAlH_4) nije imao uticaja na ovu funkcionalnu grupu. Jedina reakcija koju smo uspeli izvršiti bila je redukcija nascentnim vodonikom. Proizvodi ovakve redukcije jedinjenja 5 i 6 su izuzetno slični po svojim fizičkim osobinama. Verovatno se radi o hidrazo-jedinjenjima. Povratna oksidacija ovih proizvoda redukcije nije uspela, verovatno takodje iz sternih razloga.

Saponifikacija jedinjenja 5 i 6 ide veoma lako i iz dobivenih proizvoda acetilovanjem opet postaju jedinjenja 5 i 6. Oksidacijom proizvoda saponifikacije pomoću hrom-trioksid-piridinskog kompleksa dobijaju se karbonilna jedinjenja koja imaju karbonilnu grupu u petočlanom prstenu (zaključeno na osnovu položaja odgovarajuće tra-ke u IC-spektru).



Pored velike sličnosti u strukturi postoje i znatne razlike u oso-

procesu nismo u stanju kazati išta detaljnije.

Pošto u jedinjenju 6, iz sternih razloga, nema intramolekulske vodonične veze kao u jedinjenju 5, kod njega nema prenošenja vodonikovog atoma, već se ekscitovani molekul stabilizuje drugom vrstom tautomerije.

5.1.3. Ozračivanje izoksazolidina bez prisustva kiseonika

Ovi ogledi su radjeni na potpuno isti način kao i ostali ogledi ozračivanja, s izuzetkom što je kroz rastvor pre i tokom ozračivanja provodjena struja azota i na taj način je uklonjen kiseonik iz rastvora. U tablici 2 (str. 27) dati su pregledno rezultati ovih ogleda. Vidi se da u dioksanu bez prisustva kiseonika ozračivanjem se ne izaziva nikakva promena. U acetonskom rastvoru ozračivanje ima efekta ali nastali proizvodi su potpuno različiti od onih koji postaju ozračivanjem u prisustvu kiseonika. Objašnjenje fotohemijske transformacije izoksazolidina 1a u acetonu bez prisustva kiseonika biće dato u odeljku 5.1.5.

5.1.4. Ozračivanje izoksazolidina u prisustvu senzibilizatora singletnog kiseonika

U cilju utvrđivanja uloge singletnog kiseonika u reakcijama foto-oksigenacije izoksazolidina 1a uradjeni su ogledi ozračivanja u prisustvu poznatih senzibilizatora singletnog kiseonika: eozina, metilenskog plavog i kristal-violeta. Rezultati ozračivanja dati u tablici 3 (str. 35) pokazuju da jedino eozin ima uticaj. Štaviše, u prisustvu eozina dešava se transformacija i onda kada u rastvoru nema kiseonika. Rezultati ovih ogleda biće diskutovani zajedno s ostalim rezultatima u sledećem odeljku.

5.1.5. Diskusija rezultata

Svi do sada izneseni rezultati fotooksigenacije izoksazolidina 1a

Tablica 3. Rezultati ozračivanja jedinjenja 1a u aparaturi od Pyrex stakla
sa i bez prisustva senzibilizatora pod različitim uslovima

Rastvarač ^a	Senzibilizator ^b	Vrsta lampec	Vreme reakcije		P r o i z v o d i			Neidentifikovani proizvodi
			2	4	7			
Bz-MeOH	-	SP	10 h	P o l a z n o	j e d i n j e n j e	(1a)		
Bz-MeOH	eozin	SP	3 h	14	-	5 frakcija		
Bz-MeOH	eozin	SP/Qz	2 h	20	9	7	-	
Bz-MeOH	kristal-violet	SP	3 h	P o l a z n o	j e d i n j e n j e	(1a)		
Bz-MeOH	metilensko plavo	SP	3 h	P o l a z n o	j e d i n j e n j e	(1a)		
MeOH	eozin	NP	3 h	11	8	4	-	
MeOH	eozin	SP	6 h	18	18	4	-	
MeOH	eozin	SP	10 h	14	7	7	-	
MeOH/N ₂	eozin	SP	10 h	-	-	-	3 frakcije	

^a Bz = benzol; MeOH = metanol; MeOH/N₂ = ogled u deoksigenizovanom metanolu.

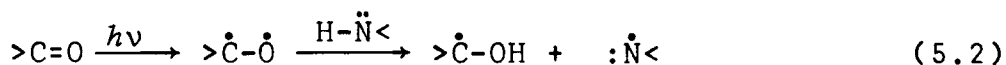
^b Svi ogledi osim poslednjeg radjeni su u prisustvu kiseonika.

^c SP = živina lampa srednjeg pritiska; NP = živina lampa niskog pritiska;
SP/Qz = ogled radjen u kvarcnoj aparaturi.

pod različitim uslovima ukazuju na izuzetnu ulogu kiseonika na tok i mogućnost fotohemijskih transformacija. S obzirom da molekul steroidnog izoksazolidina nema hromofornih grupa mora se pretpostaviti da se reakcija vrši jednim od tri moguća načina:

- (1) Intermedijernim formiranjem slobodnih radikala;
- (2) Posredstvom singletnog kiseonika;
- (3) Formiranjem ekscipleksa tipa AO_2 na osnovu ekscitacije sa medjumolekulskim prenosom naelektrisanja.

Prvi način koji predpostavlja intermedijerno formiranje slobodnih radikala, verovatno da može igrati izvesnu ulogu u slučajevima kada se transformacija dešava i bez prisustva kiseonika. To su ozračivanja u deoksigenizovanom acetonu (tablica 2) i u metanolu sa dodatkom eozina (poslednji ogled u tablici 3). U oba slučaja dobija se veoma složena smesa proizvoda koji nisu karakterisani. Pošto aceton jako apsorbuje u ultra-ljubičastoj oblasti spektra, verovatno dolazi do reakcije ekscitovanog stanja acetona sa izoksazolidinskim molekulom, a poznato je da ekscitovani karbonili mogu apstrahovati vodonikov atom sa azota:^{12,45)}



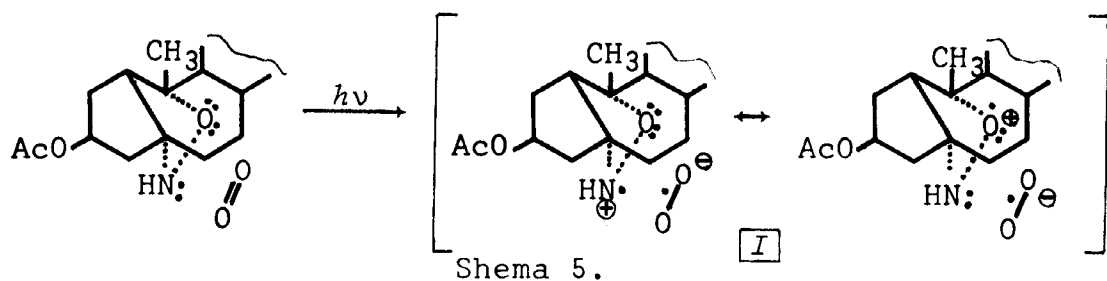
i tako dobiveni slobodni radikali se dalje transformišu.

Dejstvo eozina bi se moglo objasniti na sličan način. Zbog čega ostali senzibilizatori nemaju isto dejstvo može se objasniti time što lakoća fotooksidacije bojama zavisi od jonizacionog potencijala jedinjenja.¹²⁾ Kako eozin ima znatno veću energiju ekscitovanog stanja od ostalih upotrebljenih boja, on pri ekscitaciji predstavlja jače oksidaciono sredstvo od ostalih. (Poznato je, inače, da metilensko plavo i kristal-violet pri ozračivanju mogu vršiti oksidaciju amina, naročito tercijarnih.^{12,14,31)}) Rezultati ogleda sa fotosenzibilizatorima singletnog kiseonika pokazuju da singletni kiseonik verovatno ne vrši oksigenaciju izoksazolidina 1a. Od svih primenjenih senzibilizatora jedino eozin ima uticaja, ali se njegovo dejstvo može objasniti tako što sam ekscitovani

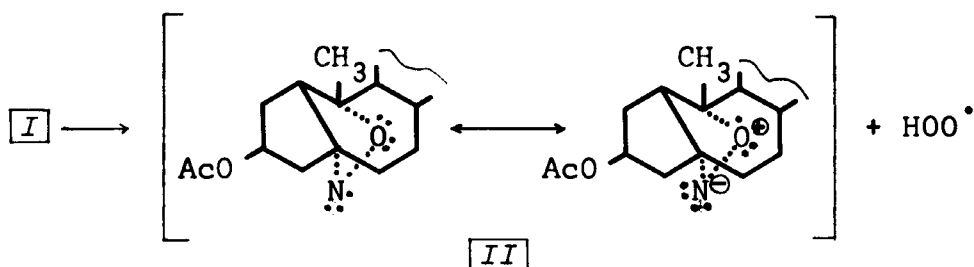
eozin reaguje sa izoksazolidinom **1a** dajući radikale ili jon-radikale koji reaguju sa molekulskim kiseonikom dajući, s jedne strane, proizvode oksigenacije **2-7**, a s druge strane, se vrši regeneracija eozina. Za rad sa singletnim kiseonikom dobivenim mikro-talasnim pražnjenjem^{1-3,46)} nismo imali uslova. Dobivanje singletnog kiseonika hemijskim putem *in situ*^{47,48)} nismo mogli uzeti kao osnovu za analiziranje dejstva singletnog kiseonika iz razloga kojeg ćemo izneti kasnije (u glavi 5.2).

Kraće rečeno, za tumačenje fotooksigenacije u rastvorima bez prisustva senzibilizatora ne možemo pretpostaviti učešće singletnog kiseonika, dok se posredovanje slobodnih radikala može pretpostaviti eventualno pri ozračivanju u acetonskom rastvoru, kao i u deoksigenizovanom rastvoru u prisustvu eozina.

Kao jedino opšte objašnjenje za sve reakcije fotooksigenacije ostaje formiranje ekscipleksa između kiseonika i izoksazolidina apsorpcijom svetlosti uz međumolekulsko prenošenje naelektrisanja u situaciji kada su molekuli izoksazolidina i kiseonika dovoljno blizu (u kontaktu) da je omogućena interakcija određenih orbitala sa različitih molekula, kao što je objašnjeno u prethodnim poglavljima. Apsorpcija kvanta zračenja omogućava prelazak elektrona sa nevezivne orbitale izoksazolidina (najverovatnije locirane na azotu) na jednu od antivezivnih degenerisanih orbitala molekulskog kiseonika (shema 5):

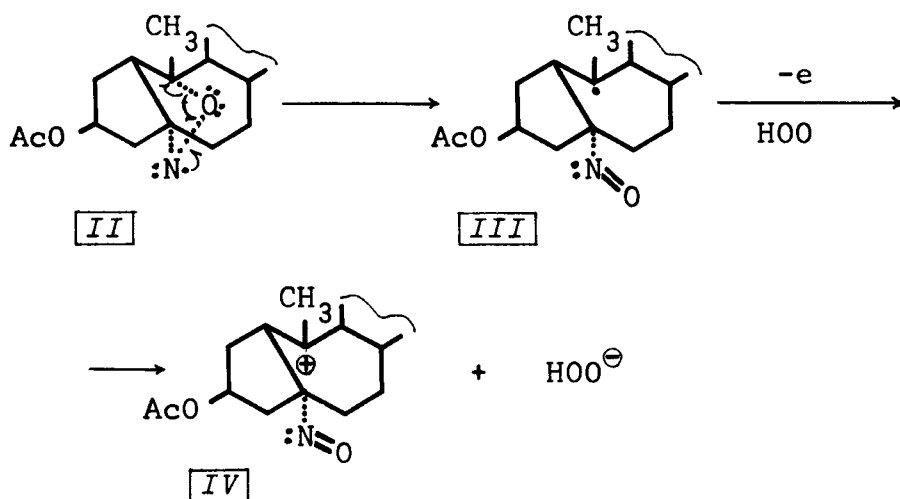


U ovoj početnoj fazi reakcije postoji elektrostatičko privlačenje između komponenti ekscipleksa **I**, ali ne i kovalentno vezivanje na osnovu interakcije nesparenih elektrona, jer je ekscipleks u tripletnom stanju. Zbog toga je prenos vodonikovog jona verovatno najvažniji proces relaksacije ekscipleksa (shema 6):



Shema 6.

Hidroperoksidni radikal je jako oksidaciono sredstvo i lako oksiduje radikal *III*, koji nastaje preuredjivanjem radikala *II*:

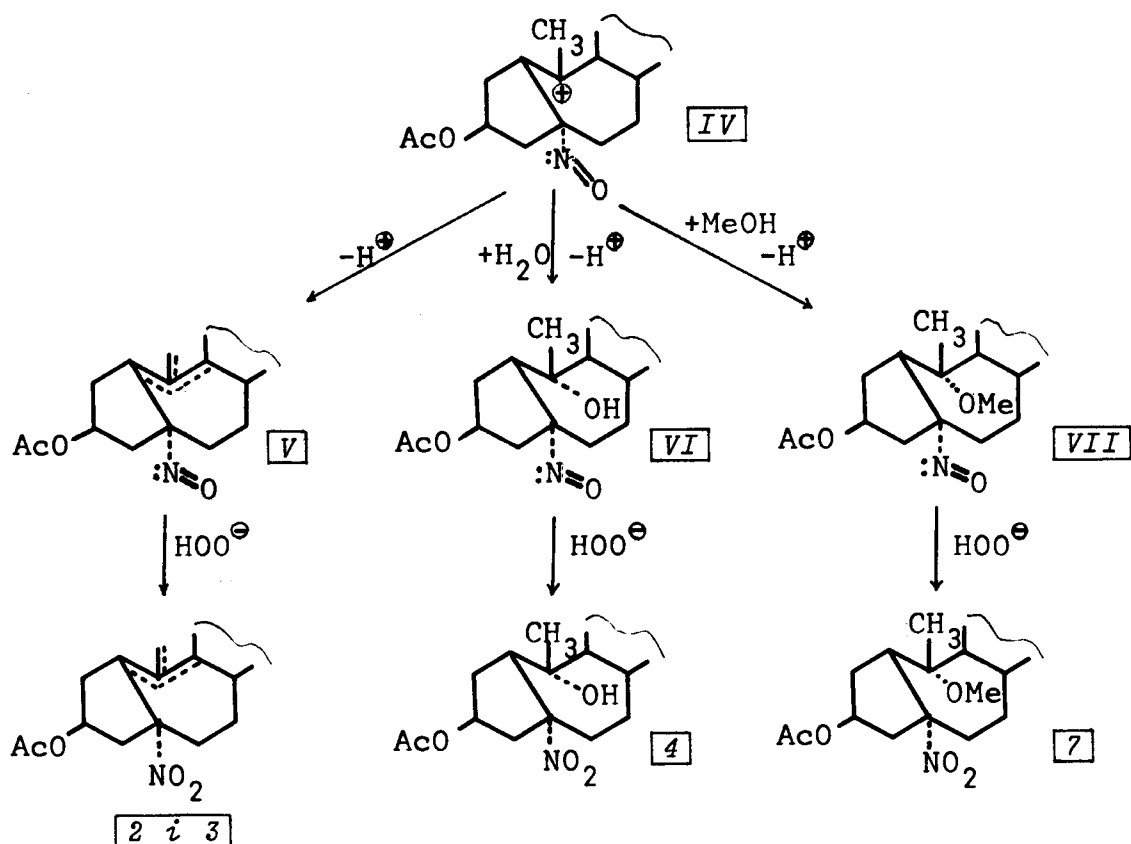


Shema 7.

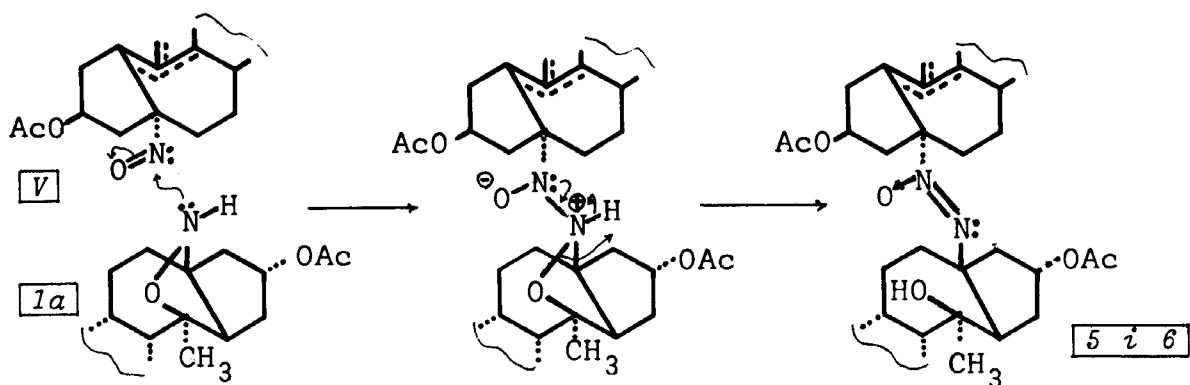
(raskidanajm C-O veze uz formiranje nitrozo-grupe) u odgovarajući karbonium jon *IV* (shema 7).

Eliminacijom protona iz nitrozo-karbonijum jona *IV* i daljom oksidacijom nitrozo-jedinjenja *V* dobijaju se nitro-derivati 2 i 3, dok adicija vode i/ili metanola sa naknadnim eliminisanjem protona može dati nitro-derivate 4 odnosno 7 (shema 8).

Azoksi-jedinjenja 5 i 6 mogu nastati kuplovanjem intermedijerno nastalih nezasićenih nitrozo-jedinjenja *V* sa molekulima neizreagovanog izoksazolidina 1a (shema 9).

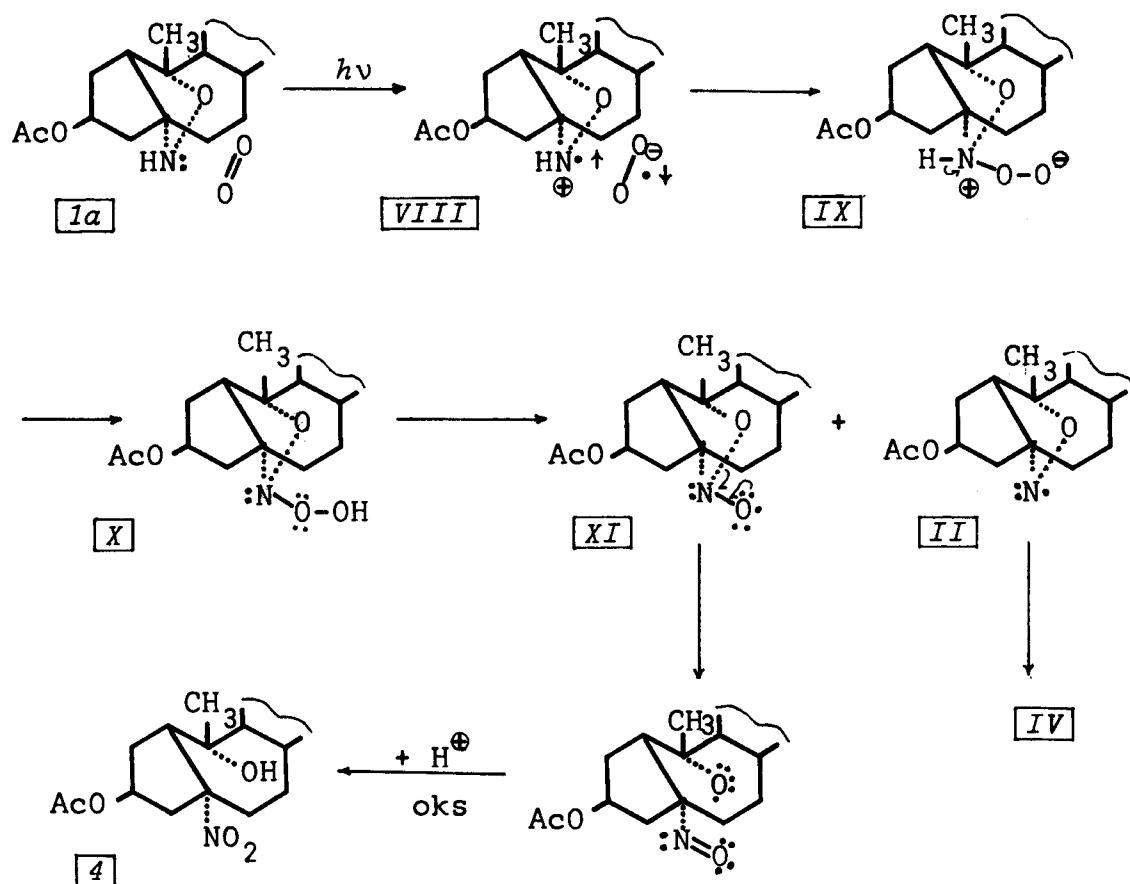


Shema 8



Shema 9

Treba napomenuti da se u vezi fotooksigenacije u prisustvu eozina može razmatrati jedan drugačiji mehanistički put (shema 10). Naime, eozin kao senzibilizator tripletnih stanja može energiju svoga tripleta predati kompleksu kiseonik-izoksazolidin, te se dobija eksciplex u singletnom stanju VIII. Kako nespareni elektroni na dvema komponentama kompleksa imaju suprotan spin oni mogu svojom interakcijom nagraditi vezu kiseonik-azot.



Shema 10.

Nastali N-hidroperoksid **X** se verovatno može razložiti na dva načina, od kojih homolitičko raskidanje N-O veze daje već spomenuti radikal **II** (shema 6, str. 38), a homolitičko raskidanje O-O veze daje jednu vrstu nitroksilnog radikala **XI** koji svojim preuredjivanjem i oksidacijom daje najverovatnije nitro-jedinjenje **4**.

Ako uporedimo rezultate ozračivanja u metanolu sa i bez prisustva senzibilizatora (tablica 1, str. 26; i tablica 3, str. 35), videćemo da se pri ozračivanju bez eozina dobijaju samo nitro-jedinjenja **2** i **7**, dok se u prisustvu eozina pored ovih dvaju jedinjenja dobija i jedinjenje **4**. To znači da bi se u ovom poslednjem slučaju moralo voditi računa o mehanizmu prikazanom na shemi 10.

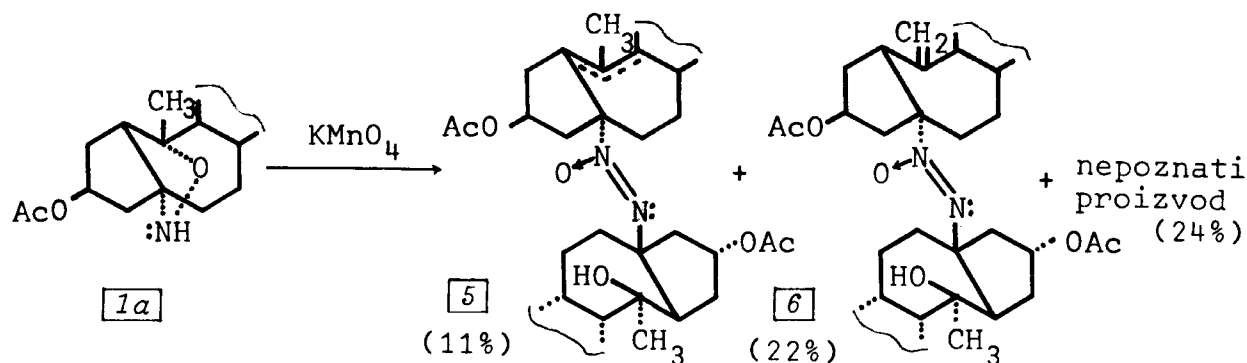
5.2. Druge reakcije oksidacije 5 α ,10 α -iminooks- -5(10 $\rightarrow$ 1 β H)abeo-5 α -holestan-3 β -ol-3-acetata (1a)

Rezultati izneseni u prethodnim odeljcima, kao i činjenica da se malo zna o oksidacijama izoksazolidina uopšte, potakle su nas da ispitamo dejstvo nekih oksidacionih sredstava na izoksazolidinske derivate 1a, 1b i 1c.⁶⁰⁾ Predpostavili smo da bi i u ovom slučaju oksidacija mogla da se vrši preko istih intermedijera kao i foto-oksigenacija, pri čemu bi nastali analogni proizvodi onima koji su izolovani pri fotoooksigenaciji. Ovim bi se dobio indirektni dokaz o ispravnosti predpostavljenog mehanizma fotoooksigenacije.

Oksidaciju izoksazolidina 1a vršili smo kalijum-permanganatom, vodonik-peroksidom i olovo-tetraacetatom i našli da u različitim prinosima zaista i nastaju proizvodi koji su izolovani i pri foto-oksigenaciji, pri čemu prinosi znatno zavise od reakcionih uslova.

5.2.1. Oksidacija kalijum-permanganatom

Oksidacija kalijum-permanganatom radjena je u 90%-tnom vodenom acetonu kao rastvaraču sa dodatkom magnezijum-sulfata kao pufera. Dodavanje permanganata vrši se veoma polagano. Kada ljubičasta boja počne bivati postojanija, dodavanje reagensa se prekida.

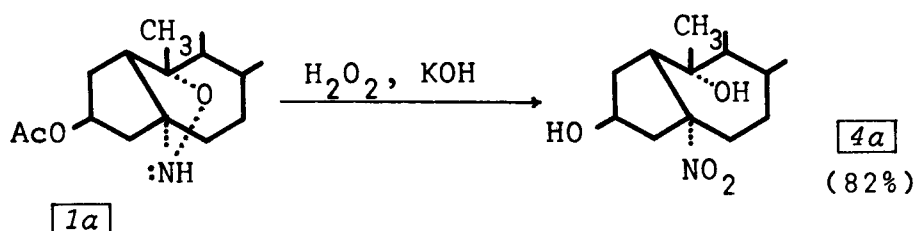


Shema 11.

Iz dobivene reakcione smese mogu se izolovati jedinjenja 5 i 6 u prinosima od 11% odnosno 22%, a takodje i jedna neidentifikovana supstanca u prinosu od 24% (shema 11).

5.2.2. Oksidacija vodonik-peroksidom

Ogled oksidacije vodonik-peroksidom bio je planiran s namerom da se hemijskim putem proizvede singletni kiseonik poznatom reakcijom hipobromitnog jona i vodonik-peroksida.⁴⁸⁾ Zbog toga je provereno dejstvo vodonik-peroksida na izoksazolidin **1a** u alkalnoj sredini. Nadjeno je da reakcija ide lako i brzo, i prema tankoslojnom hromatogramu dobija se (shema 12) isključivo proizvod **4a** koji odgovara saponifikovanom jedinjenju **4**, a koji je posle isparavanja i prekrystalisavanja izolovan u prinosu od 82%.



Shema 12.

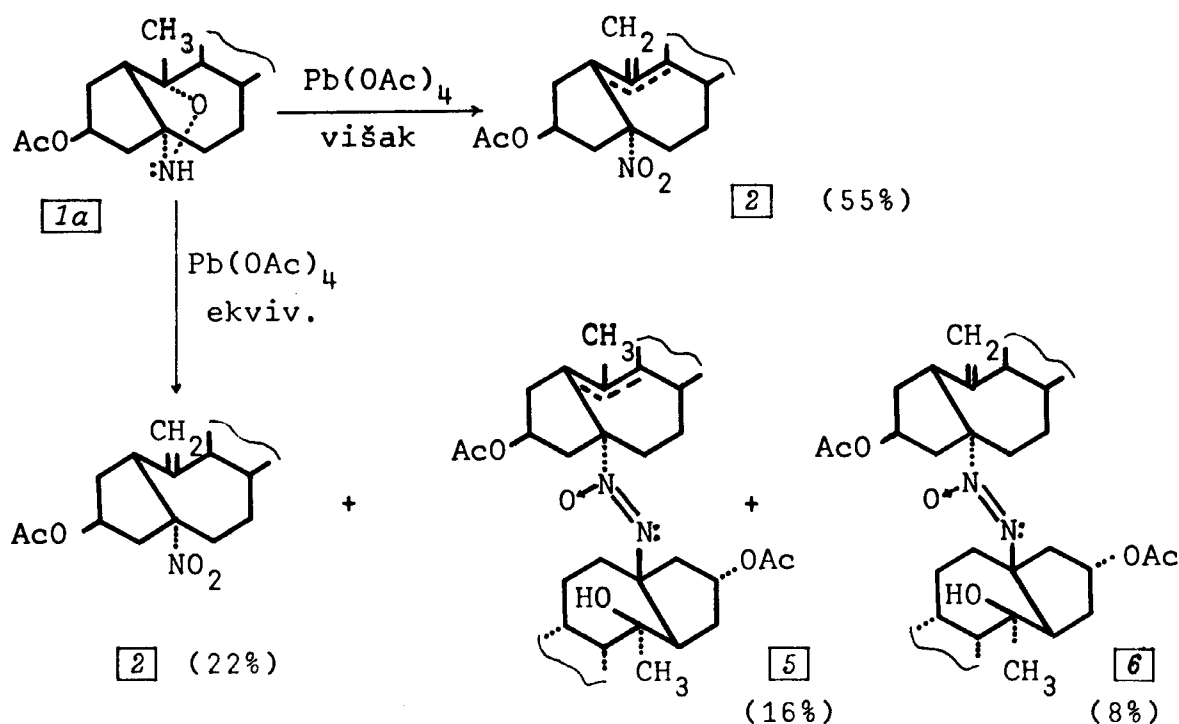
Kada se oksidacija vrši pomoću broma i vodonik-peroksida u alkalnoj sredini izolovani su proizvodi **2a** i **4a** koji predstavljaju saponifikovana jedinjenja **2** odnosno **4**, u prinosima od oko 7% odnosno preko 90%. Ovaj ogled nam nije mogao poslužiti kao osnova za razmatranje dejstva singletnog kiseonika na izoksazolidin **1a**, zbog već spomenute sposobnosti vodonik-peroksida da u alkalnoj sredini sam oksiduje izoksazolidin **1a** do jedinjenja **4a**.

O mehanizmima oksidacija sa kalijum-permanganatom i vodonik-peroksidom ne možemo ništa opširnije reći, jer to pitanje nismo dublje proučavali. Sigurno je, međjutim, da je teško naći osnovu za povlačenje paralele izmedju dejstva ovih dvaju oksidanasa i fotohemijske oksigenacije. Tome je razlog što kalijum-permanganat i vodonik-peroksid pri oksidaciji izoksazolidina **1a** daju potpuno različite proizvode, a fotooksigenacija daje obe vrste proizvoda istovremeno.

5.2.3. Oksidacija olovo-tetraacetatom

Olovo-tetraacetat smo izabrali zbog toga što je u organskoj hemiji kao reagens relativno dobro proučen te se njegove reakcije mogu objasniti prilično pouzdanim mehanističkim tokom.

Zavisno od uslova rada, oksidacija izoksazolidina **1a** pomoću olovo-tetraacetata daje različite rezultate (shema 13):



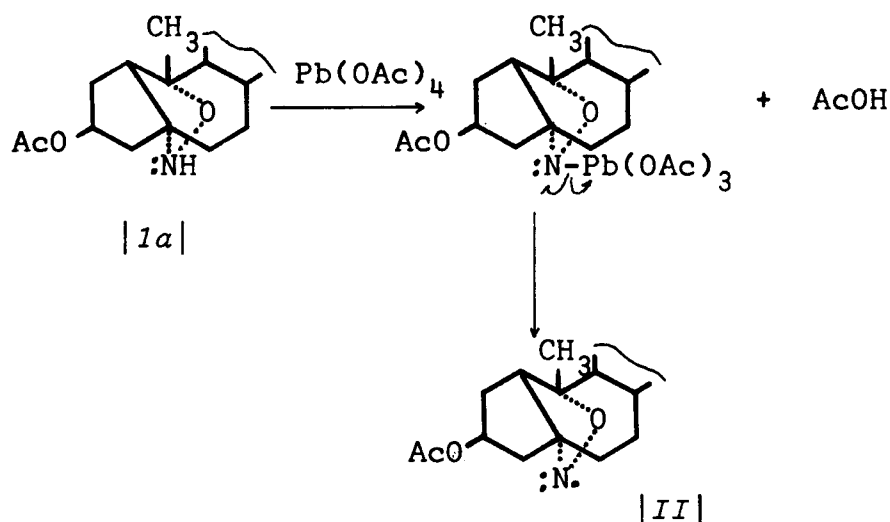
Shema 13.

Kada se reakcija vrši sa viškom olovo-tetraacetata dobija se u daleko najvišem prinosu jedinjenje **2**. Ostala poznata jedinjenja se praktično *ne nalaze* među proizvodima reakcije.

U reakciji sa viškom olovo-tetraacetata, pored jedinjenja **2**, može se izolovati u prinosu od oko 30% jedna supstanca koja nije detaljnije karakterisana, jer se stajanjem brzo menja dajući uglavnom proizvod **2**.

Kada se oksidacija vrši sa približno ekvivalentnom količinom olovo-tetraacetata mogu se izolovati proizvodi **2**, **5** i **6** u prinosima od 22%, 16% odnosno 8%.

Za reakciju olovo-tetraacetata sa jedinjenjem *1a*, koje se može smatrati derivatom hidroksilamina, možemo predložiti mehanizam u kome se pretpostavlja supstitucija vodonikovog atoma na azotu olovo-triacetatnom grupom,⁵⁶⁾ posle čega se homolitičkim raskidanjem veze Pb-N dobija poznati radikal *II* (uporedi shemu 6, str. 38).



Shema 14.

Iz ovog intermedijernog radikala se po već predloženom mehanizmu (uporedi sheme 7 i 8, str. 38 i 39) mogu dobiti nitrozo-jedinjenja tipa V. Nitrozo-jedinjenja se mogu lako oksidovati (npr. vazдушnim kiseonikom) u nitro-jedinjenja 2 i 3, ili se kupluju sa neizreagovanim izoksazolidinom *1a* dajući azoksi-jedinjenja 5 i 6 (uporedi shemu 9, str. 39).

Kako se kod ove reakcije kao intermedijer takodje pretpostavlja nitrozo-jedinjenje, pokušali smo da ovo jedinjenje izolujemo i posebno ispitamo njegovu reaktivnost, što nam nije u potpunosti pošlo za rukom. Naime, intermedijerno nitrozo-jedinjenje nije izolovano u čistom stanju i kao takvo okarakterisano, mada postoje brojni indirektni dokazi o njegovom postajanju:

(a) Kada se oksidacija sa olovo-tetraacetatom vrši u deoksigenizovanom rastvoru javlja se postojana plava boja, koja se stajanjem na vazduhu postepeno gubi. Plavo ili zeleno obojenje je veoma karakteristično za monomerna nitrozo-jedinjenja.⁴²⁾

(b) Kada se reakcionoj smesi u kojoj je bez prisustva kiseonika viškom olovo-tetraacetata oksidovan izoksazolidin *1a*, a nakon uklanjanja preostalog olovo-tetraacetata, doda još izoksazolidina *1a*, nastaju naknadnom reakcijom jedinjenja *5* i *6* (uporedi shemu 9, str. 39).

(c) Iz reakcione smese posle oksidacije bez prisustva kiseonika i sa viškom olovo-tetraacetata može se izolovati frakcija koja sadrži jedno nepostojano jedinjenje čije karakteristike nismo detaljnije ispitali. Kada se ta frakcija pomeša sa približno istom količinom izoksazolidina *1a*, posle dužeg stajanja se pored ostalog mogu izolovati azoksi-jedinjenja *5* i *6* (vidi shemu 9).

(d) Svi proizvodi oksidacije izoksazolidina *1a* su postojani prema dejstvu olovo-tetraacetata, što znači da u reakciji ne dolazi do transformisanja jedinjenja jednih u druge. To je još jedan dokaz da svi oni nastaju paralelno, verovatno iz istog intermedijera.

Kao argument u prilog stvaranju nitrozo-jedinjenja može poslužiti podatak da se radikali često stabilizuju putem β -fragmentacije. Raskidanjem C-O veze u radikalu *II* (shema 6, str. 38) dobija se najstabilniji (tercijarni) radikal, dok ostale moguće fragmentacije daju manje stabilne radikale.

5.3. Fotohemija N-metil- i N-acetil-izoksazolidinskih derivata *1b* i *1c*

Za sada izvršena su samo preliminarna ispitivanja fotohemijskog ponašanja izoksazolidina *1b* i *1c*, uglavnom u svrhu posmatranja i uporedjivanja njihove reaktivnosti u odnosu na izoksazolidin *1a*. Ovi ogledi ozračivanja radjeni su u kvarcnoj aparaturi pod analognim uslovima, što se tiče koncentracije, rastvarača i izbora lampi, kao i kod rada sa jedinjenjem *1a*.

U tablici 4 (str. 46) dat je pregled rezultata fotoooksigenacije

jedinjenja *1b* i *1c*. Kao što se može videti dobija se uvek veći broj proizvoda, a same reakcije idu znatno sporije no u slučaju nesupstituisanog izoksazolidina *1a*. Od proizvoda smo uspeli identifikovati samo nitro-jedinjenja 2 i 4. Podatak da se kod fotolize ovih derivata ne dobijaju azoksi-jedinjenja potpuno se slaže sa predpostavljenim mehanizmom njihovog postanka, jer kod jedinjenja *1b* i *1c* nema vodonikovog atoma na azotu koji bi mogao lako migrirati u reakciji kuplovanja (uporedi shemu 9, str. 39).

Tablica 4. Rezultati ozračivanja izoksazolidina
1b i *1c* u prisustvu kiseonika

Sup- strat	Rastvarač	Vrsta lampe*	Vreme reakc.	P r o i z v o d i		
				2	4	neidentifik.
<i>1b</i>	Aceton	NP	2 h	-	16%	21% + 44% polaznog
	Dioksan	SP	13 h	-	7%	više proizvoda

<i>1c</i>	Aceton	SP	6 h	-	5%	7% + 22% polaznog
	Dioksan	SP	15 h	9%	9%	19%

*NP = živina lampa niskog pritiska; SP = živina lampa srednjeg pritiska.

Kod N-metil-derivata *1b*, kao moguće proizvode možemo zamisliti supstituciju vodonikovog atoma na N-metil-grupi sa hidroksi- ili hidroperoksi-grupom, dok se situacija kod *1c* još više komplikuje mogućnošću da se amidna karbonilna grupa ponaša kao hromofora.

Kao osnovni zaključak iz ovih ogleda može se istaći da nastajanje jedinjenja 2 i 4 pri fotooksigenaciji derivata *1b* i *1c* ukazuje da se osnovna transformacija (takodje i primarna aktivacija) odigrava na atomu azota, što potvrđuje predpostavljen mehanizam fotooksigenacije jedinjenja *1a*.

E K S P E R I M E N T A L N I D E O

Tačke topljenja su odredjivane na aparatu marke "Büchi" (po dr Tottoli). Sve tačke topljenja su nekorigovane. Optičke rotacije su merene u hloroformskom rastvoru na digitalnom polarimetru Perkin-Elmer 141 MC. ^1H NMR spektri su dobiveni na aparatima Varian HA-100 (100 MHz) i Varian A 60A (60 MHz) u CCl_4 (ukoliko nije drugačije naznačeno) na sobnoj temperaturi, upotrebom TMS kao unutrašnjeg standarda. ^{13}C NMR spektri su dobiveni na Varian XL-100 PFT NMR-spektrometru u CDCl_3 na sobnoj temperaturi upotrebom TMS kao unutrašnjeg standarda. Za sve NMR spektre hemijski pomaci su dati u δ -vrednostima. IC spektri su odredjeni na Perkin-Elmer 337 spektrometru u CCl_4 . Apsorpcioni spektri u vidljivoj i ULj oblasti dobiveni su na instrumentu Perkin-Elmer 137 UV. Maseni spektri su dobiveni na Varian-ovom instrumentu model MAT CH 5. Polarogrami su uradjeni na aparatu Radiometer model PO 4. Odvajanje proizvoda je praćeno tankoslojnom hromatografijom na silika-gelu G (po Stahl-u) sa benzol-AcOEt (9:1 i 7:3), izazivanje je vršeno sa 50%-nom H_2SO_4 . Za hromatografiju na koloni korišćen je silika-gel 0.063-0.2 mm. Petroletar odgovara frakciji od 45-70°. Kao izvor svetlosti pri ozračivanju u fotohemijским reakcijama korišćene su: živina lampa niskog pritiska Hanau-001149-NK-6/20, i živina lampa srednjeg pritiska jačine 250 W.

5,6 α -epoksi-5 α -holestan-3 β -ol

U balonu sa okruglim dnom zapremine 4 l snabdevenim povratnim kondenzatorom rastvori se 210 g holest-5-en-3 β -ola u 2 l etra i doda se 105 g monoperftalne kiseline rastvorene u 360 ml etra. Smesa se ostavi da stoji preko noći, pri čemu se izdvaja ftalna kiselina. Talog se procedi i rastvor prebaci u levak za odvajanje, ispere se vodom i neutrališe razblaženim rastvorom natrijum-bikarbonata i ponovo ispere vodom. Posle sušenja anhidrovanim natrijum-sulfatom, rastvor se upari do suva i sirovi etar se prekrystalise iz acetona. Dobiveno je 140 g 5,6 α -epoksi-5 α -holestan-3 β -ola (64%). Tačka topljenja 142-143°; literaturna⁵⁷⁾ tačka topljenja 143°.

Holestan-3 β ,5 α -diol

U trogrli balon sa okruglim dnom zapremine 2 l, koji je snabdeven mešalicom, kapalicom i povratnim kondenzatorom, sipa se 7.5 g LiAlH₄ i 200 ml anh. etra. U ovu smesu se postepeno uz mešanje dodaje rastvor od 40 g 5,6 α -epoksi-5 α -holestan-3 β -ola rastvorenog u 700 ml anh. etra. Posle završenog dodavanja smesa se zagreva da ključa još 8 časova. Smesa se ohladi do sobne temperature, višak hidrida se razori vodom, a zatim dodaje razblažena sumporna kiselina dok se ne rastvori aluminijum-hidroksid. Smesa se zatim prenese u levak za odvajanje, etarski sloj ispere vodom, rastvorom natrijum-bikarbonata i opet vodom. Posle sušenja sa anh. natrijum-sulfatom rastvor se upari do suva i sirovi proizvod se prekrystalise iz smese aceton-metanol. Dobiva se 36 g (89%) holestan-3 β ,5 α -diola. Tačka topljenja 223°; literaturna⁵⁸⁾ tačka topljenja 225°.

3 β -acetoksi-holestan-5 α -ol

U balonu sa okruglim dnom, zapremine 1 l, rastvori se 36 g

holestan-3 β ,5 α -diola u 400 ml piridina i 300 ml anhidrida sirćetne kiseline. Posle stajanja na sobnoj temperaturi u toku 14 časova, rastvor se sipa polako u čašu koja sadrži 1 kg istnjenog leda i 200 ml 8N rastvora HCl. Snažno se meša pri čemu se istaloži acetilovani proizvod koji se procedi na Büchnerovom levku i ispira destilovanom vodom i rastvorom natrijum-bikarbonata do neutralne reakcije. Dobija se 37.5 g 3 β -acetoksi-holestan-5 α -ola (94%). Tačka topljenja 185°; literaturna⁵⁸⁾ tačka topljenja 185°.

Žuti oksid žive⁵⁹⁾

U jednom litru vode rastvori se 150 g HgCl₂ i 150 g NaCl i dodaje se polako rastvoru od 240 g NaOH u 2 l vode. Ispira se dekantovanjem do neutralne reakcije, a zatim se procedi i ispere sa malo metanola i suši na vazduhu. Dobija se 115 g (78%) žutog HgO.

(E)-3 β -hidroksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-on-3-acetat

U sud za ozračivanje stavi se 5 g 3 β -acetoksi-holestan-5 α -ola, 15 g žutog HgO i 10 g joda i sipa se oko 400 ml CCl₄. Smesa se snažno meša i obasjava reflektorskom lampom jačine 500 W. Posle 1-2 sata reakcija je završena. Reakciona smesa se procedi i ispere razblaženim rastvorom NaHCO₃ i vodom. Organski sloj se osuši anh. Na₂SO₄ i ispari do suva. Sirovi proizvod se prekristališe iz smese aceton-metanol. Dobija se 2.3 g (46%) (E)-3 β -hidroksi-5,10-seko-holest-1(10)-en-5-on-3-acetata. Pri ovoj reakciji u manjoj količini se dobiva i (Z) izomer. Tačka topljenja 143°; literaturna³⁶⁾ tačka topljenja 139°.

5 α ,10 α -iminooksi-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)abeo-5 α -holestan-3 β -ol-acetat (1a)³⁵⁾

U 110 ml etanola rastvori se 3.8 g (E)-seko-ketona i 3.8 g hid-

roksilamin-hidrohlorida i doda 2.4 ml piridina. Smesa se zagreva na temperaturi ključanja u toku 5 časova i pošto se ohladi dodaje se voda. Izdvojeni kristali prekristališu se u smesi aceton-metanol. Dobiva se 2.2 g (56%) 5 α ,10 α -iminooksi-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -holestan-3 β -ol-acetata (*1a*). Tačka topljenja 144°; literaturna³⁶⁾ tačka topljenja 141-142°.

N-metil-5 α ,10 α -iminooksi-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -holestan-3 β -ol-acetat³⁶⁾ (*1b*)

U balonu sa okruglim dnom zapremine 0.5 l rastvori se 2 g (E)-seko-ketona, 2 g N-metil-hidroksilamina-hidrohlorida u 100 ml etanola i 100 ml piridina. Smesa se zagreva na temperaturi ključanja 48 časova, zatim se ispira više puta vodom, suši anh. magnezijum-sulfatom i ispari do suva. Ostatak se hromatografiše na koloni od 30 g silika-gela. Smesom benzol-etar (80:20) se eluira 1.4 g (70%) izoksazolidinskog derivata *1b*.

N-acetil-5 α ,10 α -iminooksi-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -holestan-3 β -ol-acetat³⁶⁾ (*1c*)

Smesa od 917 mg isoksazolidina *1a*, 20 ml anhidrida sirćetne kiseline i 20 ml piridina ostavi se preko noći. Po završetku reakcije smesa se razblaži vodom i ekstrahuje etrom. Etarski sloj se više puta ispere vodom, zatim osuši anh. natrijum-sulfatom i ispari do suva. Siroti proizvod se prečisti hromatografijom na koloni od 30 g silika-gela. Eluiranje se vrši smesom benzol-etar (90:10). Dobiveno je 850 mg (85%) izoksazolidinskog derivata *1c*.

Opšti postupak ozračivanja

Ozračivanja su vršena u standardnoj aparaturi prikazanoj na slici 3, napravljenoj od kvarcnog stakla. Kod ogleda sa senzi-

bilizatorom aparatura je napravljena od Pyrex stakla. Sva ozračivanja su vršena u rastvoru koncentracije 1% (ukoliko nije drugačije navedeno). Rastvarači su navedeni u opisima pojedinih ogleda. Ukoliko nije drugačije navedeno, ozračivanje je trajalo do utroška polaznog jedinjenja. Posle ozračivanja reakciona smeša je isparena u vakumu. Gotovo u svim ogledima je prilikom isparavanja dodavana mala količina (0.1-0.2 g) CaCO_3 da bi se neutralisale eventualno nastale kiseline. Ostatak posle isparavanja je hromatografisan na koloni od silika-gela (odnos supstance i adsorbensa 1:40). Kolona se formira pomoću petrol-etera sa kojim se nanosi i smesa proizvoda. Eluiranje se vrši smesama rastvarača. Od svake navedene smese upotrebi se količina dva puta veća od količine silika-gela u koloni. Počinje se smesom petrol-etar-benzol 1:1, zatim petrol-etar-benzol 3:7, čisti benzol, benzol-etar 99:1 sa kojom izlaze supstance 2 i 3, benzol-etar 98:2 sa kojom izlaze supstance 5 i 7, benzol-etar 97:3 sa kojom izlazi supstanca 4, benzol-etar 96:4 sa kojom izlazi supstanca 6, benzol-etar 95:5, benzol-etar 93:7 i benzol-etar 90:10 sa kojom izlaze eventualno neizreagovani proizvodi 1a-c. Navedeni prinosi odnose se na sirove proizvode, ukoliko nije drugačije istaknuto.

Fotoliza 5 α ,10 α -iminooks-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)abeo-5 α -holestan-3 β -ol-acetata (1a)

Ozračivanja u dioksanu

1. Tokom jednog sata ozračivano je 220 mg izoksazolidina 1a živinom lampom niskog pritiska. Dobiveno je: 22 mg (10%) jedinjenja 2, 27 mg (12%) jedinjenja 5, 13 mg (6%) jedinjenja 4 i 26 mg (12%) jedinjenja 6.

2. Tokom dva sata ozračivano je 220 mg izoksazolidina 1a živinom lampom srednjeg pritiska. Dobiveno je: 22 mg (10%) jedinjenja 2, 17 mg (8%) jedinjenja 4, 27 mg (12%) jedinjenja 5 i 73 mg (35%) jedinjenja 6.

3. Tokom dva sata ozračivano je 220 mg izoksazolidina 1a živinom lampom niskog pritiska u rastvoru iz koga je kiseonik brižljivo udaljen strujom azota. Nije bilo nikakve promene.

Ozračivanje u acetonu

1. Tokom dva sata ozračivano je 220 mg izoksazolidina 1a živinom lampom niskog pritiska. Dobijeno je: 18 mg (8%) jedinjenja 2, oko 4 mg (<2%) jedinjenja 3, 28 mg (13%) jedinjenja 4, 15 mg (7%) jedinjenja 5 i 31 mg (14%) jedinjenja 6.

2. Tokom 1½ sata ozračivano je 220 mg izoksazolidina 1a živinom lampom srednjeg pritiska. Dobiveno je: 20 mg (9%) jedinjenja 2, oko 4 mg (<2%) jedinjenja 3, 22 mg (10%) jedinjenja 4, 19 mg (9%) jedinjenja 5 i 42 mg (19%) jedinjenja 6.

3. Tokom dva sata ozračivano je 220 mg izoksazolidina 1a živinom lampom niskog pritiska. Tokom ozračivanja kroz rastvor je provodjena struja vazduha. Dobiveno je: 20 mg (9%) jedinjenja 2, oko 3 mg (2%) jedinjenja 3, 22 mg (10%) jedinjenja 4, 19 mg (9%) jedinjenja 5 i 33 mg (15%) jedinjenja 6.

4. Tokom dva sata ozračivano je 220 mg izoksazolidina 1a živinom lampom niskog pritiska u rastvoru iz koga je kiseonik brižljivo udaljen strujom azota. Dobiva se složena smesa proizvoda koja ne sadrži jedinjenja 2-6.

Ozračivanje u metanolu

1. Tokom 1½ sata ozračivano je 220 mg izoksazolidina 1a živinom lampom niskog pritiska. Dobiveno je: 24 mg (11%) jedinjenja 2 i 22 mg (10%) jedinjenja 7.

2. Tokom sedam sati ozračivano je 220 mg izoksazolidina 1a živinom lampom niskog pritiska. Dobiveno je: 27 mg (12%) jedinjenja 2 i 15 mg (7%) jedinjenja 7.

3. Tokom 4 sata ozračivano je 220 mg izoksazolidina 1a živinom lampom srednjeg pritiska. Dobiveno je: 29 mg (13%) jedinjenja 2 i 33 mg (15%) jedinjenja 7.

Ozračivanje u smesi benzol-metanol (4:1)

Tokom 9 časova ozračivano je 220 mg izoksazolidina 1a živinom lampom srednjeg pritiska. Dobivena je složena smesa proizvoda iz koje je izolovano 18 mg (8%) jedinjenja 2.

Ozračivanje u ugljen-tetrahloridu

Tokom 45 min ozračivano je 220 mg izoksazolidina 1a živinom lampom srednjeg pritiska. Dobivena je veoma složena smesa proizvoda iz koje je izolovano 57 mg (26%) jedinjenja 2.

Ozračivanje u cikloheksanu

Tokom 1½ sata ozračivano je 220 mg izoksazolidina 1a živinom lampom srednjeg pritiska. Dobivena je složena smesa proizvoda iz koje je izolovano 39 mg (18%) jedinjenja 2.

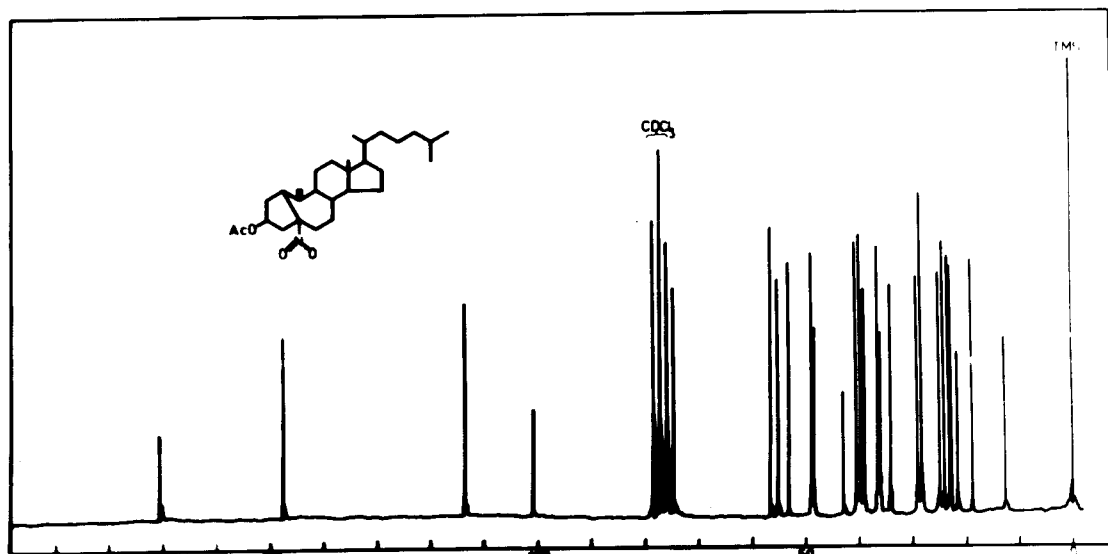
Ozračivanje u benzolu

1. Tokom 3½ sata ozračivano je 220 mg izoksazolidina 1a živinom lampom srednjeg pritiska. Dobivena je veoma složena smesa proizvoda iz koje je izolovano 22 mg (10%) jedinjenja 2.

2. Tokom 3 sata ozračivano je 220 mg izoksazolidina 1a živinom lampom niskog pritiska. Dobivena je veoma složena smesa proizvoda iz koje je izolovano 11 mg (5%) jedinjenja 2.

Ozračivanje u etru

Tokom jednog sata ozračivano je 220 mg izoksazolidina 1a živinom lampom srednjeg pritiska. Dobiveno je: 20 mg (9%) jedinje-



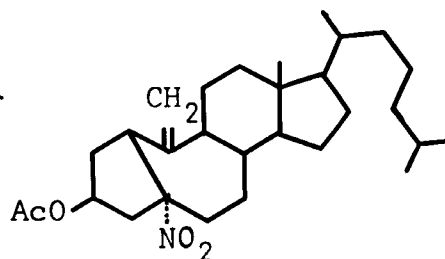
^{13}C NMR spektar 5 α -nitro-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)abeo-5 α -holest-10(19)-
-en-3 β -ol-3-acetata

nja 2, oko 3 mg (<2%) jedinjenja 3, 19 mg (13%) jedinjenja 4, 55 mg (25%) jedinjenja 5 i 9 mg (4%) jedinjenja 6.

Podaci o proizvodima fotolize

JEDINJENJE 2

5 α -nitro-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)abeo-5 α -holest-
-10(19)-en-3 β -ol-3-acetat



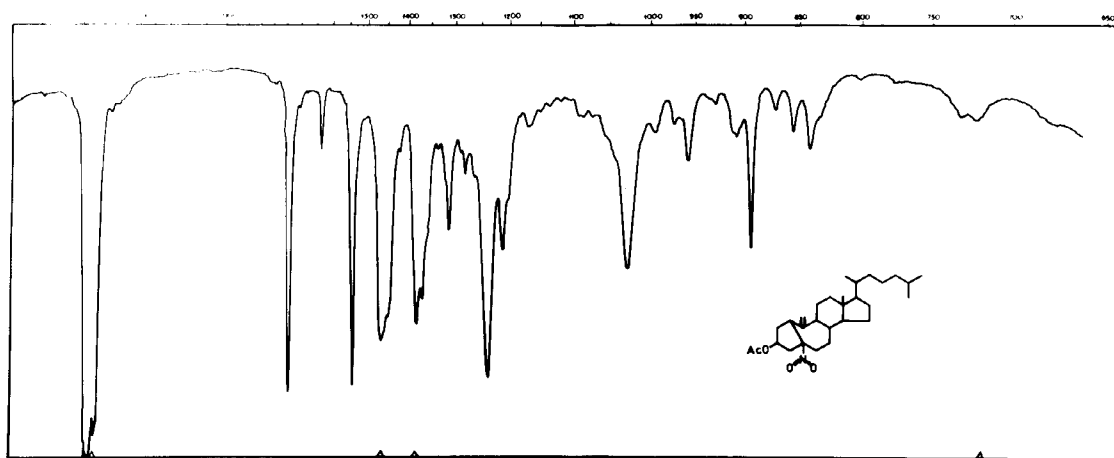
Tačka topljenja 143°.

Mikroanaliza: Nadjeno - C, 73.26%; H, 9.96%; N, 2.71%. Izračunato za $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_4$ - C, 73.53%; H, 9.94%; N, 2.96%.

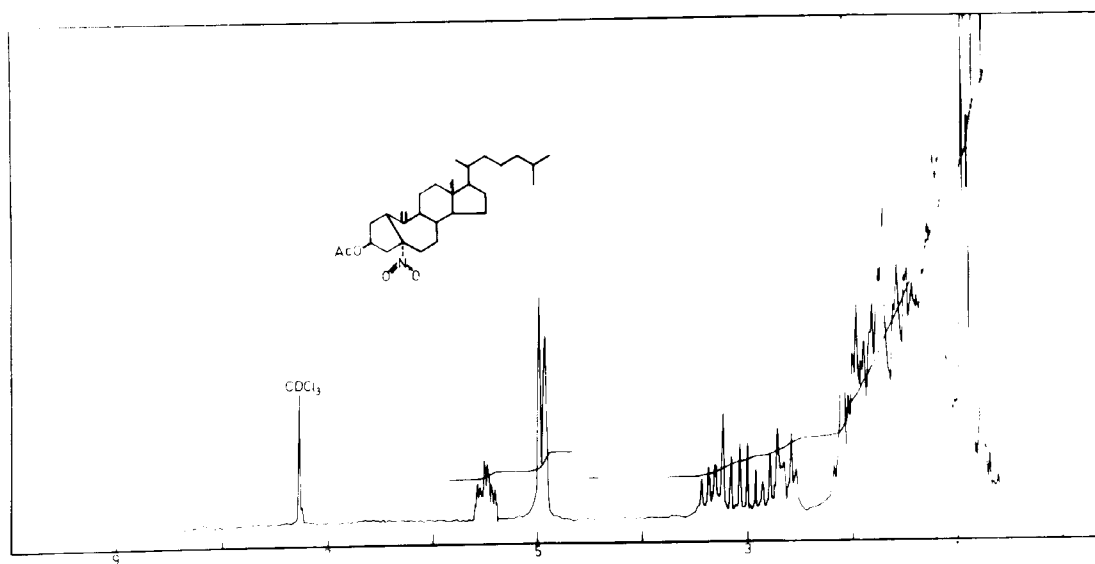
Maseni spektar: 473 (molekulski pik), 456, 443, 427 (M- NO_2), 414 (M-HOAc), 396, 386, 367 (osnovni pik, M-AcOH- NO_2), 347 (MJ 388 $\rightarrow$ 367), 339, 325, 311, ...

^{13}C NMR spektar: (ustanovljeno je poreklo svih signala) 170.551 (karboksilna grupa iz acetata), 147.543 (C-10), 113.652 (C-19), 100.636 (C-5), 74.486 (C-3), ...

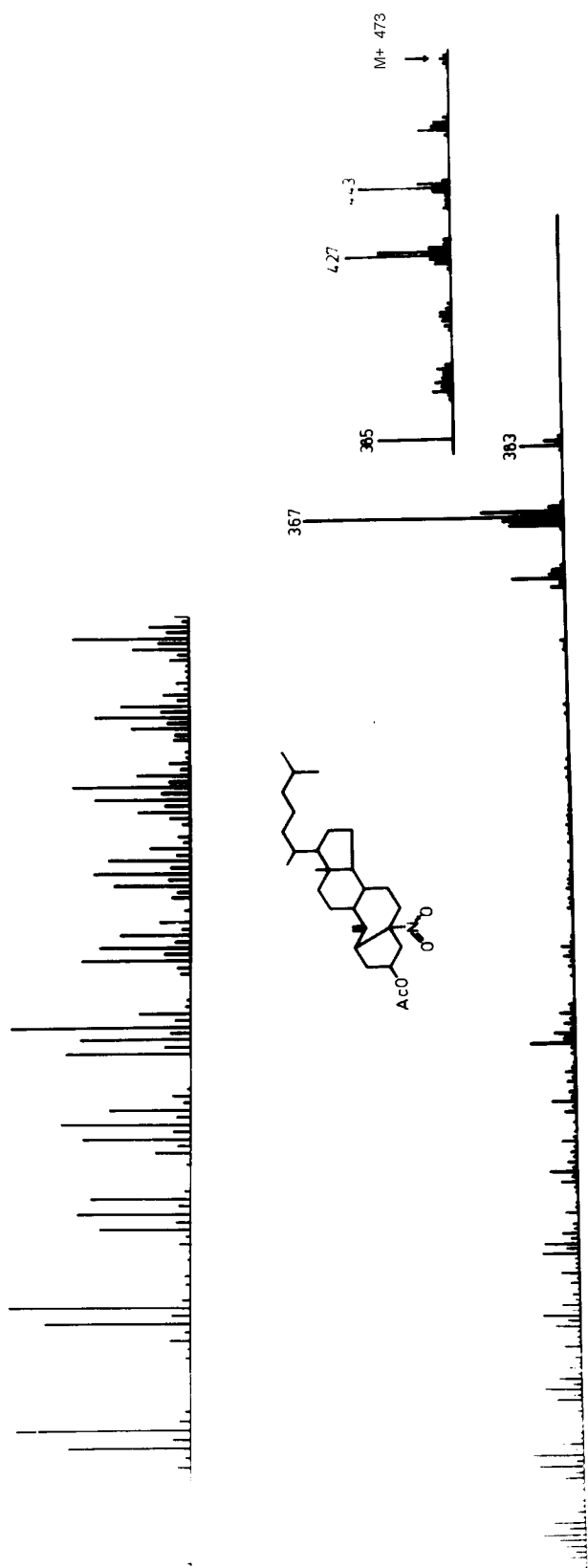
^1H NMR spektar: 5.3 (m, C-3), 4.97 i 4.92 (egzociklični X= CH_2 protoni), 3.50 do 2.50 (m, H-atomi sa C-1 i C-4), 2.06 (s, acetat)



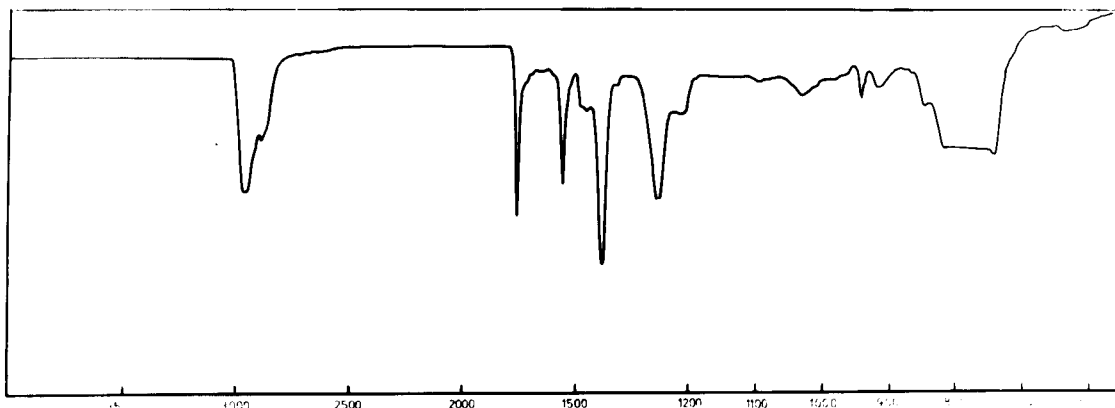
IC spektar 5 α -nitro-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -holest-10(19)-en-
-3 β -ol-3-acetata



¹H NMR spektar 5 α -nitro-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -holest-10(19)-en-
-3 β -ol-3-acetata



Maseni spekter 5α-nitro-5(10+1βH)abeo-5α-cholest-10(19)-en-3β-ol-3-acetata

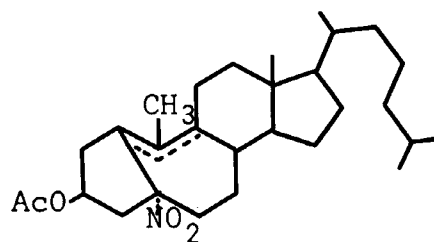


IC spektar 5 α -nitro-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -holest-10(1 ili 9)-en-
-3 β -ol-3-acetata

IC spektar (u CCl₄): $\nu_{\max}$ = 2950 i 2870 (C-H), 1738 (C=O), 1625 (C=C), 1535 i 1365 (NO₂), 1237 (C-O-C), 1200, 1023, 902, ...
Optička rotacija: $[\alpha]_D^{25} = -8.696 \pm 0.002^\circ$ (c = 1.15).

JEDINJENJE 3

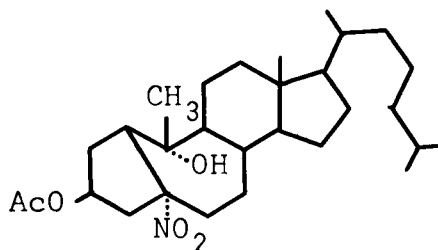
5 α -nitro-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -holest-
-10(1 ili 9)-en-3 β -ol-3-acetat



IC spektar (u CCl₄): $\nu_{\max}$ = 2960 i 2890 (C-H), 1750 (C=O), 1635 (C=C), 1545 i 1475 (NO₂), 1243 (C-O-C), 1020, ...

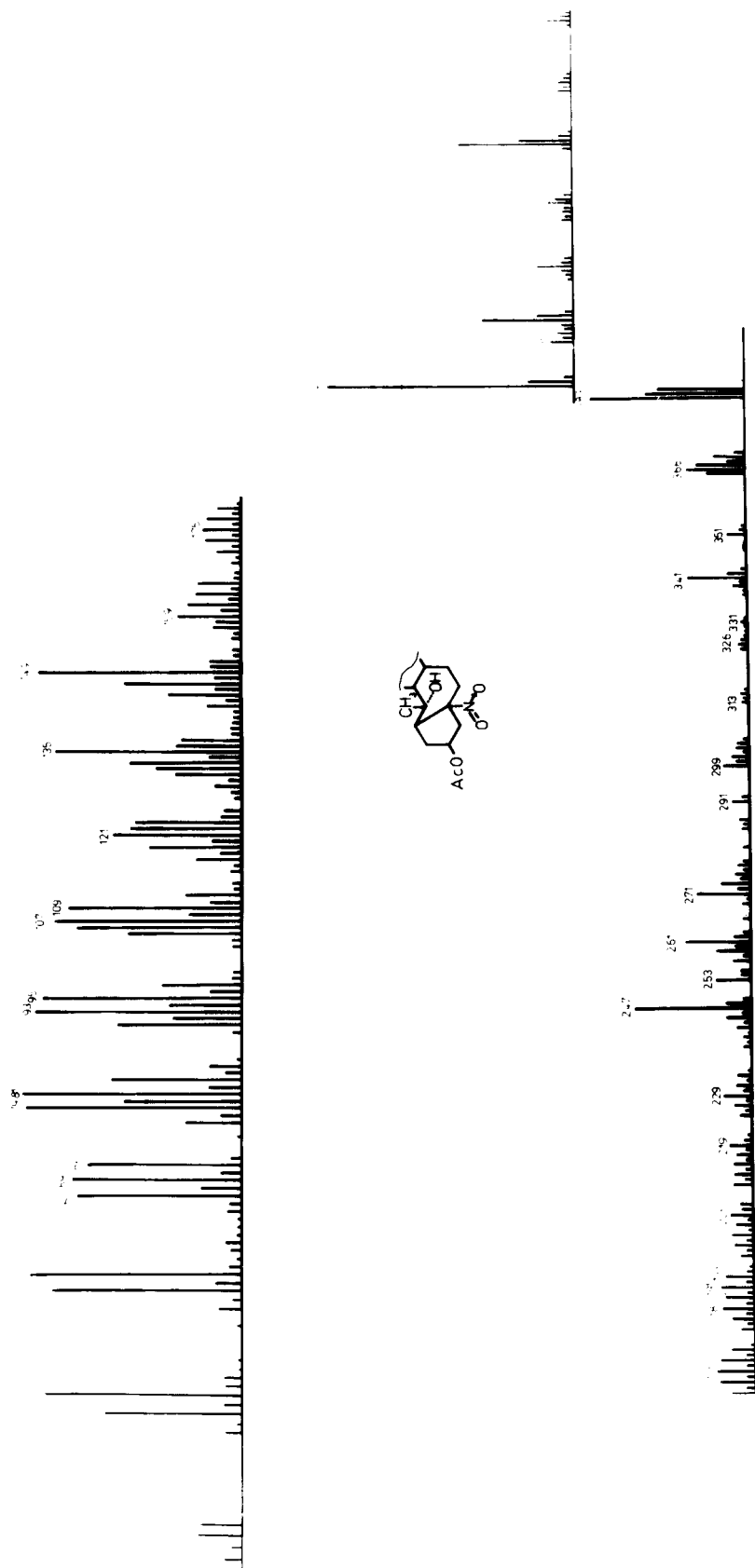
JEDINJENJE 4

5 α -nitro-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -holestan-
-3 β ,10 α -diol-3-acetat

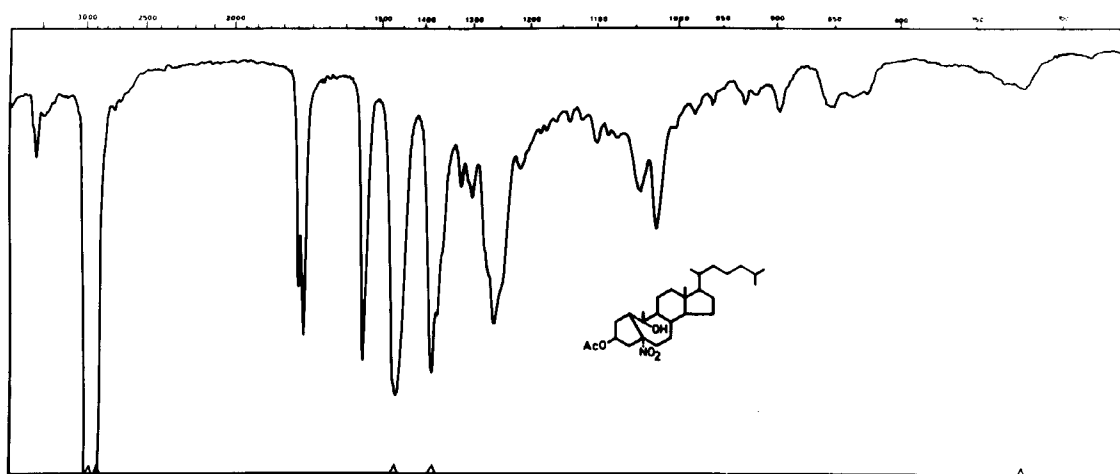


Tačka topljenja 151°.

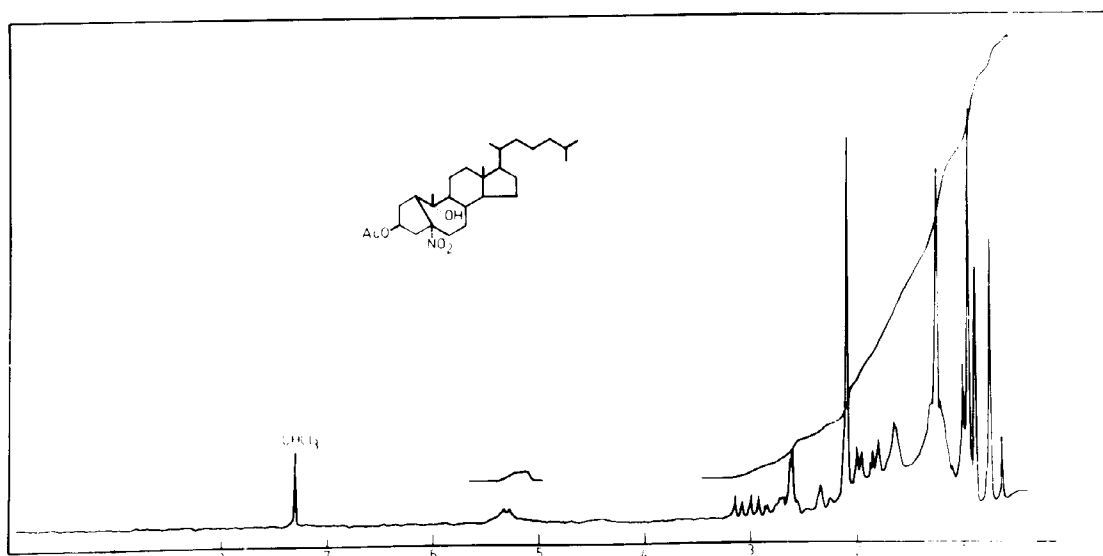
Mikroanaliza: Nadjeno - C, 71.67%; H, 9.97%; N, 4.16%. Izračunato za C₂₉H₄₉NO₅ - C, 70.88%; H, 9.98%; N, 2.85%.



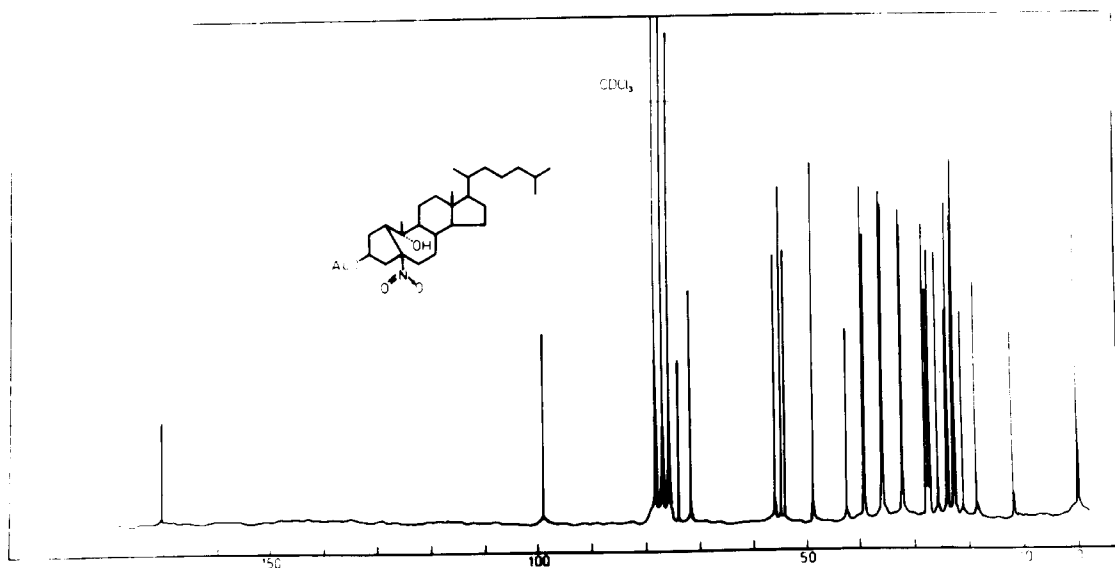
Maseni spekter 5α-nitro-5(10+16H)abeo-5α-cholestan-3β,10α-diol-3-acetate



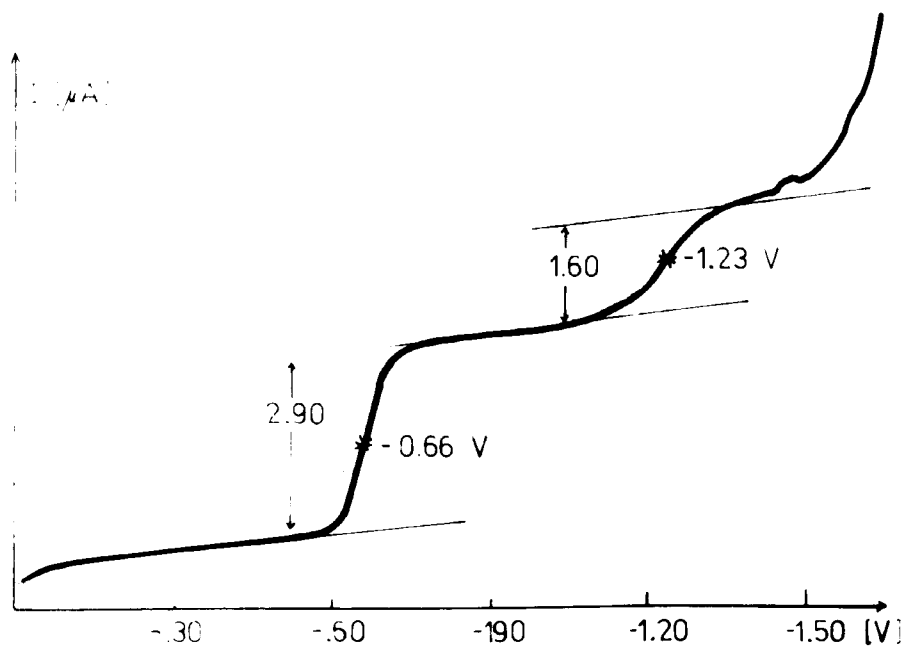
IC spektar 5 α -nitro-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)abeo-5 α -holestan-3 β ,10 α -diol-
-3-acetata



^1H NMR spektar 5 α -nitro-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)abeo-5 α -holestan-3 β ,10 α -
-diol-3-acetata



¹³CNMR spektr 5α-nitro-5(10→1βH)abeo-5α-cholestan-
-3β,10α-diol-3-acetata



Polarogram 5α-nitro-5(10→1βH)abeo-5α-cholestan-
-3β,10α-diol-3-acetata

Maseni spektar: 473 (M-H₂O), 443 (M-2-NO₂), 429 (M-2-AcOH), 385 (M-NO₂-AcOH), 383, 366, 348 (MJ 385→366), 351, 341, 331 (MJ 443→383), 135 (osnovni pik)

¹³CNMR spektar: (Ustanovljeno je poreklo svih signala) 170.479 (karboksilna grupa iz acetata), 99.287 (C-5), 74.092 (C-10), 71.893 (C-3), ...

¹HNMR spektar (u CDCl₃): 5.32 (m, C-3), 2.07 (s, acetat), 1.22 (s, C-19), ...

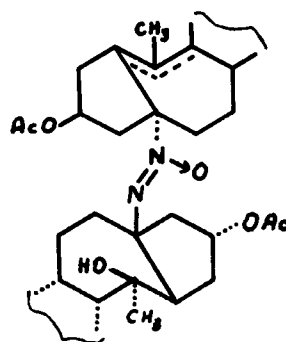
IC spektar (u CCl₄): $\nu_{\max}$ = 3590 (O-H), 2970 i 2885 (C-H), 1545 i 1375 (NO₂), 1240 (C-O-C), 1200, 1023, ...

ULj spektar (u metanolu): $\lambda_{\max}$ = 218 nm, ϵ = 4400 (podatak nije pouzdan zbog blizine optičkog praga rastvarača).

Optička rotacija: $[\alpha]_D^{25} = +9.161 \pm 0.002^0$ (c = 1.55).

JEDINJENJE 5

Diazin-N-[5(10→18H)abeo-5α-holestan-
-3β,10α-diol-3-acetat-5α-il]-N'-
-[5(10→18H)abeo-5α-holest-10(1 ili
9)-en-3β-ol-3-acetat-5α-il]-N'-
-oksid



Tačka topljenja 173°

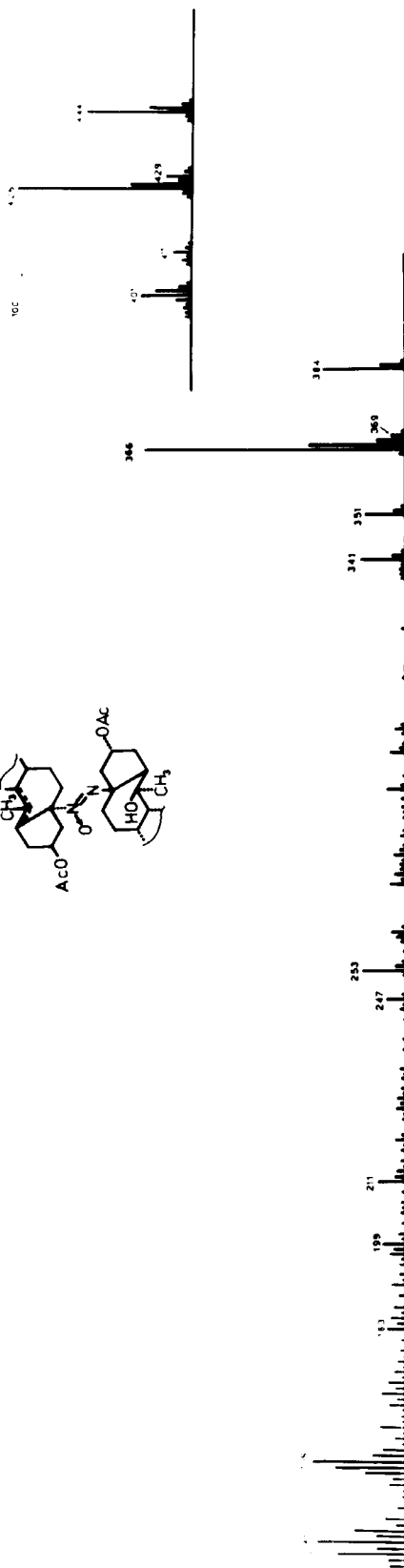
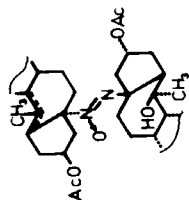
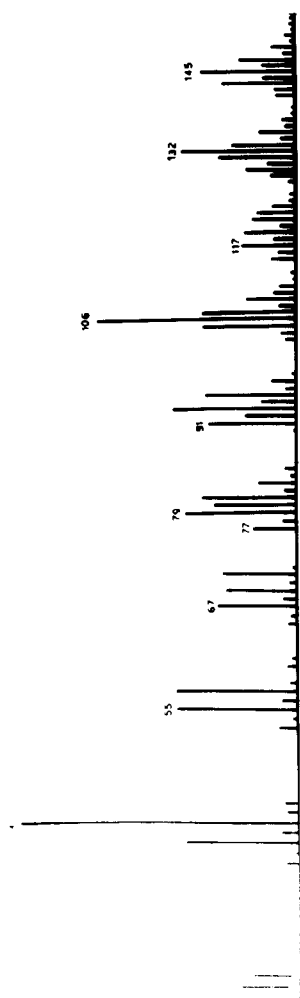
Mikroanaliza: Nadjeno - C, 76.03%; H, 10.45%; N, 3.68%. Izračunato za C₅₈H₉₆N₂O₆ - C, 75.98%; H, 10.48%; N, 3.06%.

Maseni spektar: R'-N'O=N-R nema molekulskog pika, 444 (R), 429 (R-15 ili M-R'-AcOH), 426 (R'), 411 (R'-15 ili M-R-AcOH), 401, 384 (R-AcOH), 369, 366 (osnovni pik, R'-AcOH i/ili R-AcOH-H₂O), 351, 341, 337 (MJ 366→351), ...

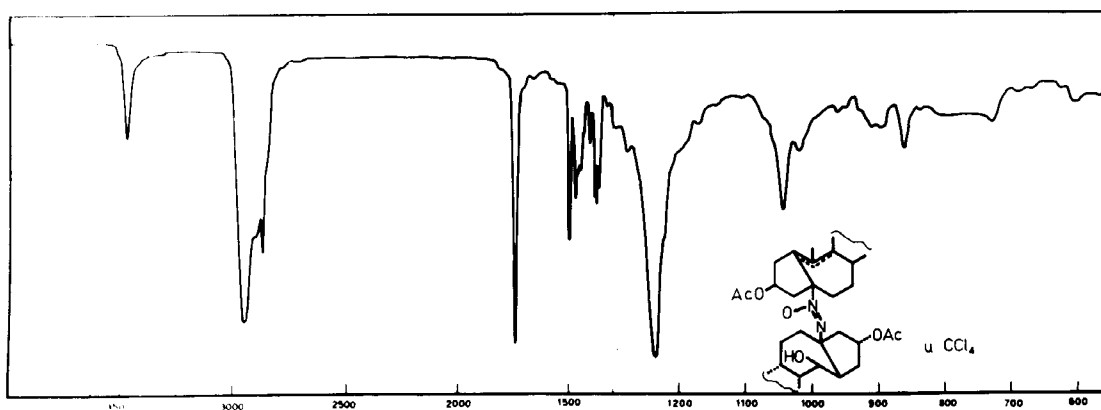
¹³CNMR spektar: 170.467 i 169.821 (karboksilne grupe iz acetata), 138.204 (C-10 iz R'), 128.655 (C-9 ili C-1 iz R'), 91.008 (C-5 iz R'), 74.559 (C-5 iz R), 72.908 i 70.248 (dva C-3), 72.273 (C-10 iz R), ...

¹HNMR spektar (u CDCl₃): 4.88 (m, C-3 i C-3'), 2.12 i 1.96 (s, acetati iz R i R'), 1.63 (s, C-19 iz R), 1.07 (s, C-19 iz R'), ...

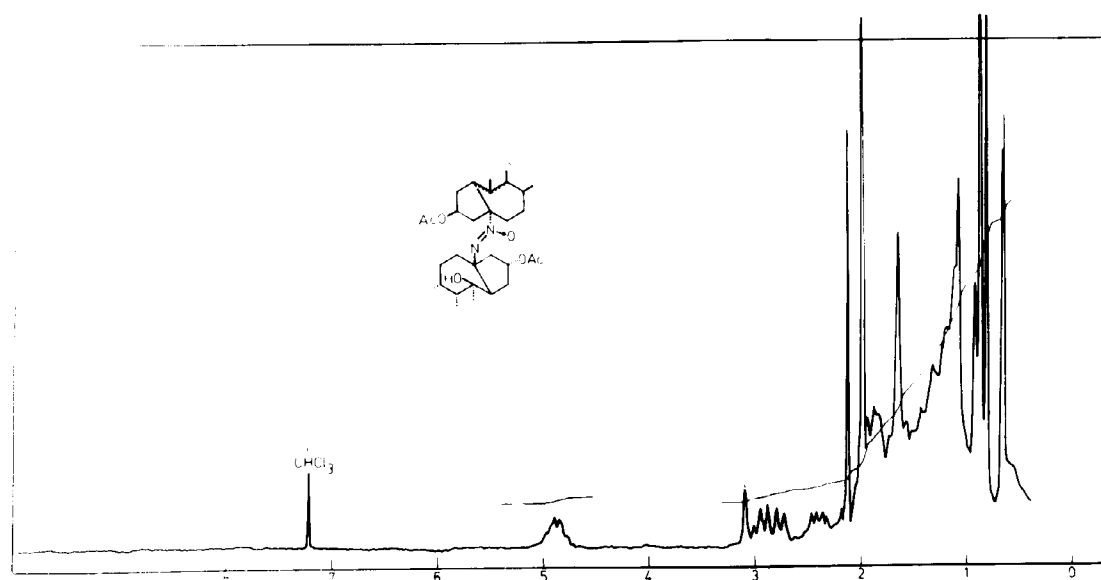
IC spektar (u CCl₄): $\nu_{\max}$ = 3470 (O-H), 2950 i 2870 (C-H), 1740 (C=O iz acetata), 1660 (C=C), 1490 (N=N), 1460 (N=O), 1234



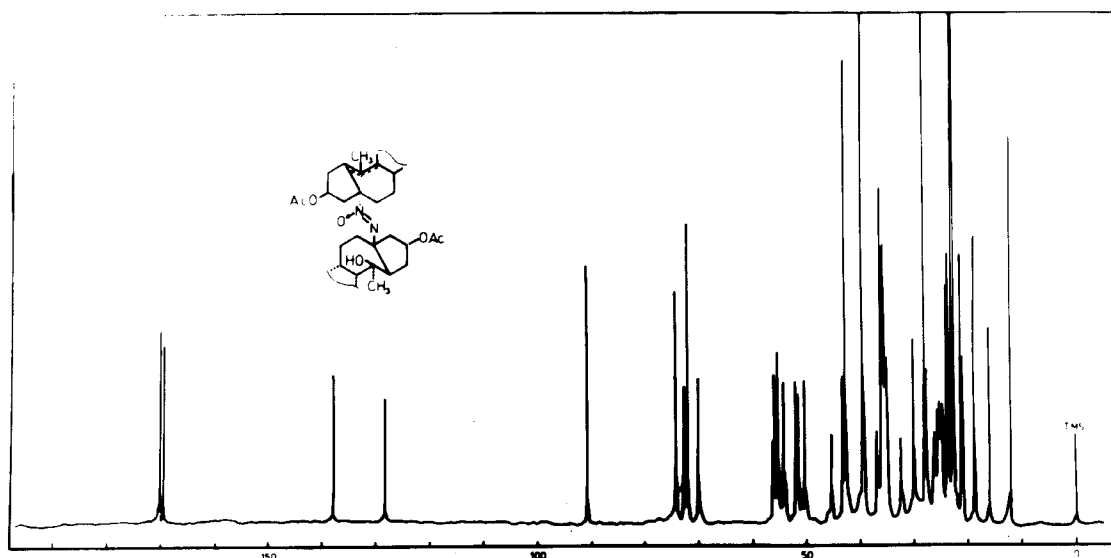
Maseni spekter diazin-N-|5(10→18H)abeo-5α-cholestan-3β,10α-diol-3-acetat-5α-il|-
-N'-|-5(10→18H)abeo-5α-cholest-10(1 ili 9)-en-3β-ol-3-acetat-5α-il|-N'-oksida



IC spektar diazin-N-[5(10+1βH)abeo-5α-holestan-3β,10α-diol-3-acetat-5α-il]-N'-[5(10+1βH)abeo-5α-holestan-10(1 ili 9)-en-3β-ol-3-acetat-5α-il]-N'-oksida



¹H NMR spektar diazin-N-[5(10+1βH)abeo-5α-holestan-3β,10α-diol-3-acetat-5α-il]-N'-[5(10+1βH)abeo-5α-holestan-10(1 ili 9)-en-3β-ol-3-acetat-5α-il]-N'-oksida



^{13}C NMR spektar diazin-N-|5(10 $\rightarrow$ 1 β H)abeo-5 α -holestan-3 β ,10 α -diol-3-acetat-5 α -il|-N'-|5(10 $\rightarrow$ 1 β H)abeo-5 α -holest-10(1 ili 9)-en-3 β -ol-3-acetat-5 α -il|-N'-oksida

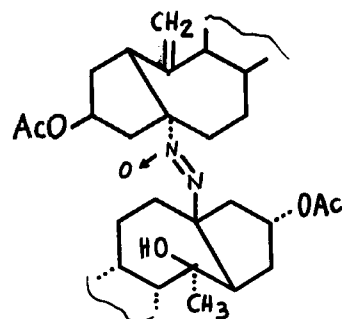
(C-O-C), 1043, 860, ...

ULj spektar: λ_{max} = 222 nm, ϵ =10000, podatak nije pouzdan zbog blizine optičkog praga rastvarača (cikloheksan).

Optička rotacija: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -92.789 \pm 0.002^{\circ}$ (C = 1.9).

JEDINJENJE 6

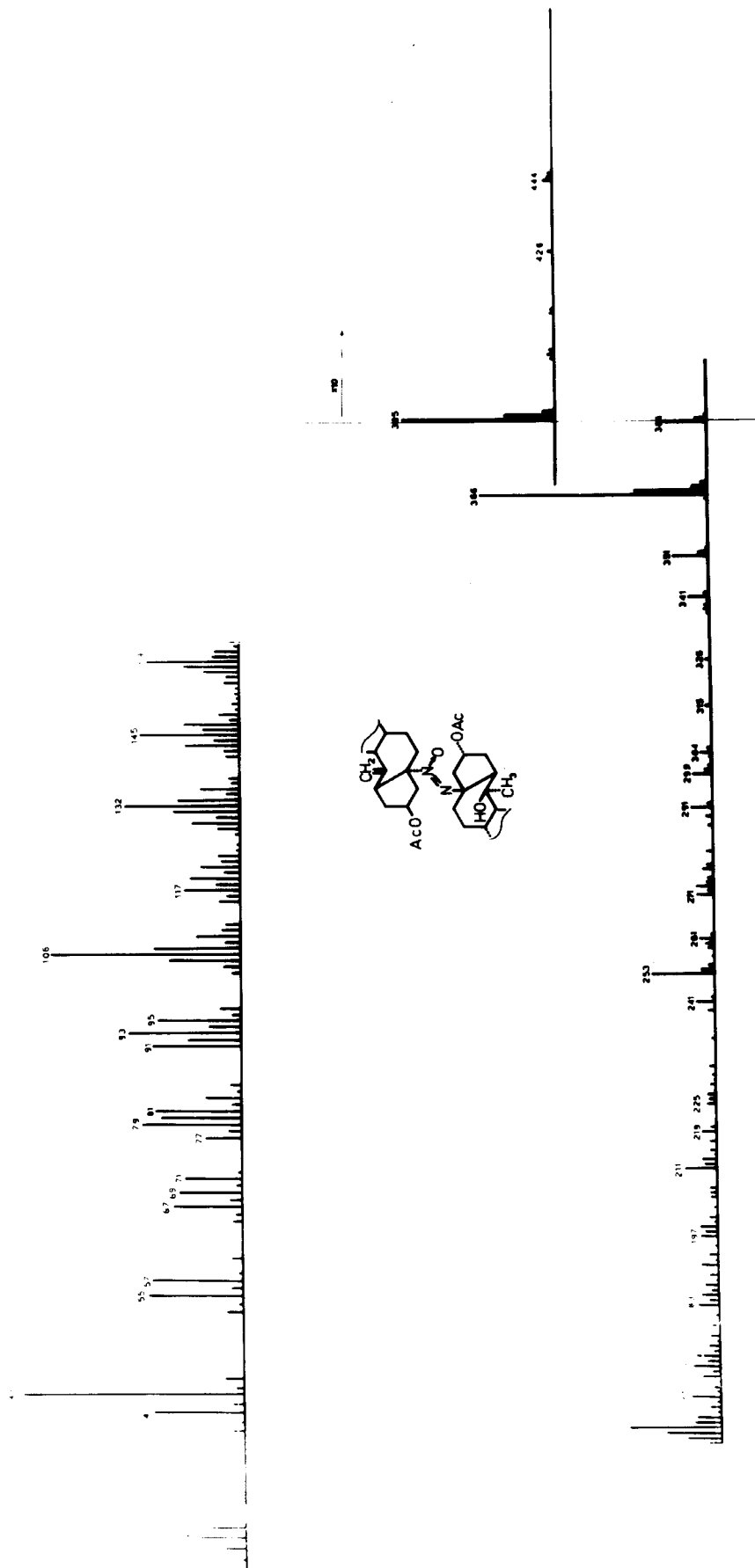
Diazin-N-|5(10 $\rightarrow$ 1 β H)abeo-5 α -holestan-3 β ,10 α -diol-3-acetat-5 α -il|-N'-|5(10 $\rightarrow$ 1 β H)abeo-5 α -holest-10(19)-en-3 β -ol-3-acetat-5 α -il|-N'-oksid



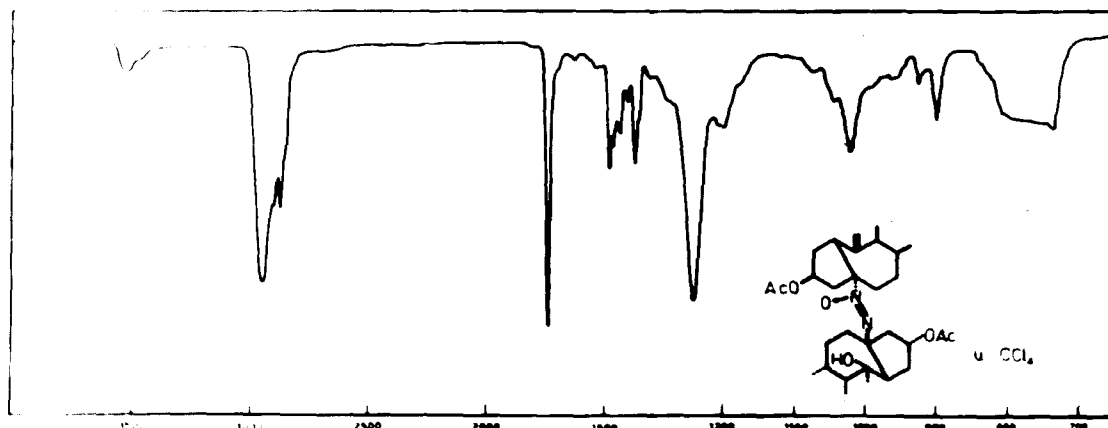
Tačka topljenja: 114 $^{\circ}$.

Mikroanaliza: Nadjeno - C, 76.09%; H, 10.40%; N, 3.79%. Izračunato za $\text{C}_{58}\text{H}_{96}\text{N}_2\text{O}_6$ - C, 75.98%; H, 10.48%; N, 3.06%.

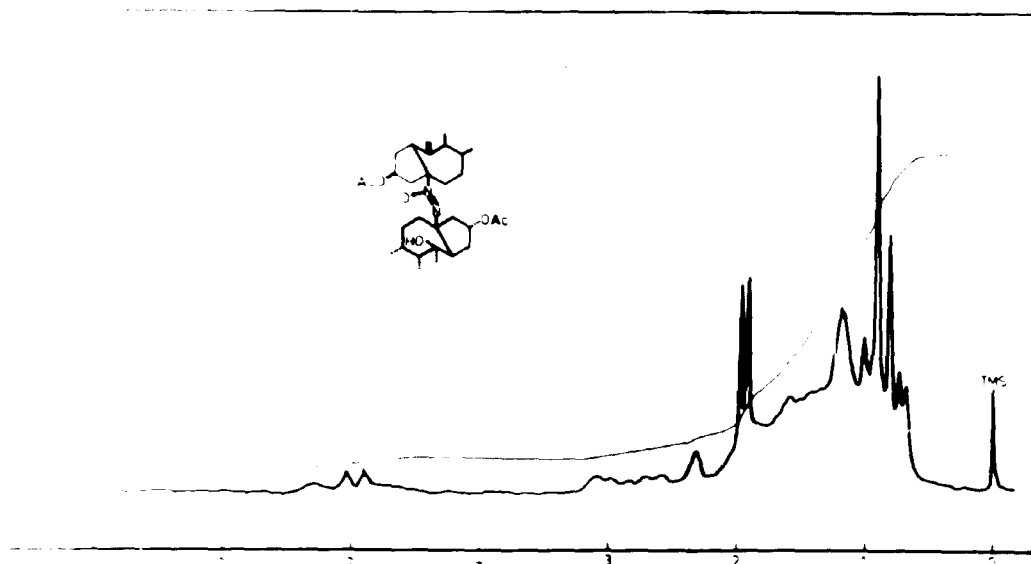
Maseni spektar, R-N=N-O-R': Nema molekulskog pika, 444 (R), 429 (R-15 ili M-R'-AcOH), 426 (R'), 411 (R'-15 ili M-R-AcOH), 401, 384 (R-AcOH), 366 (osnovni pik, R'-AcOH i/ili R-AcOH-H₂O), 351, 341, 337 (MJ 366 351), ...



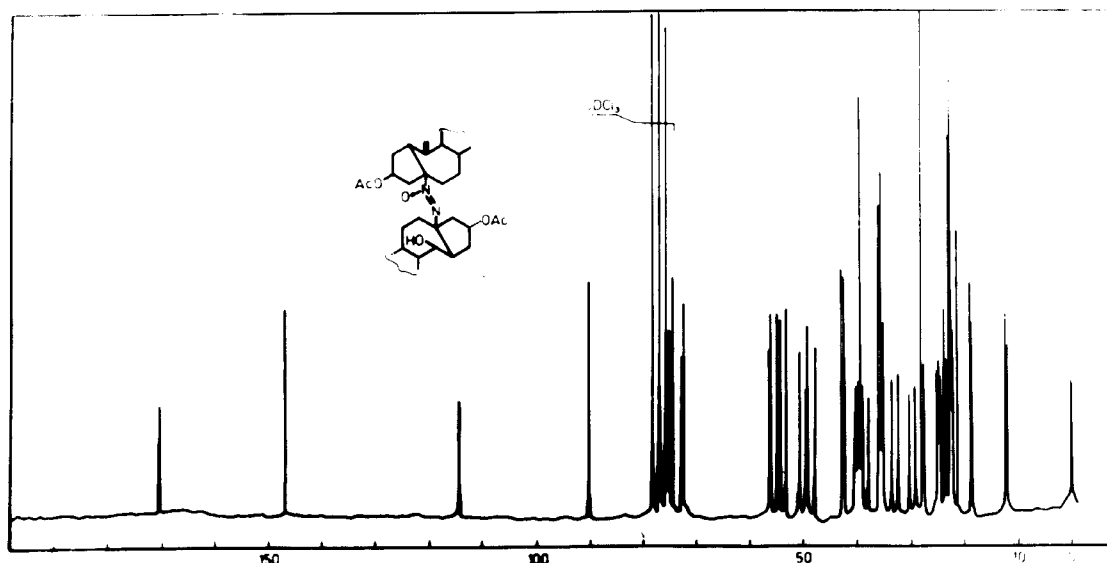
Maseni spekter diazin-N-|5(10 $\rightarrow$ 18H)abeo-5 α -holest-10(19)-en-3 β -ol-3-acetat-5 α -il|-N'-oksida



IC spektar diazin-N-[5(10→18H)abeo-5α-holestan-3β,10α-diol-3-acetat-5α-il]-N'-[5(10→18H)abeo-5α-holest-10(19)-en-3β-ol-3-acetat-5α-il]-N'-oksida



¹H NMR spektar diazin-N-[5(10→18H)abeo-5α-holestan-3β,10α-diol-3-acetat-5α-il]-N'-[5(10→18H)abeo-5α-holest-10(19)-en-3β-ol-3-acetat-5α-il]-N'-oksida



^{13}C NMR spektar diazin-N-[5(10→1βH)abeo-5α-holestan-3β,10α-diol-3-acetat-5α-il]-N'-[5(10→1βH)abeo-5α-holest-10(19)-en-3β-ol-3-acetat-5α-il]-N'-oksida

^{13}C NMR spektar: 170.754 i 170.597 (karboksilne grupe iz acetata), 147.141 (C-10 iz R'), 114.630 (C-19 iz R'), 90.292 (C-5 iz R'), 75.231 (C-10 iz R), 74.589 i 72.552 (dva C-3), 72.953 (C-5 iz R)

^1H NMR spektar: 5.30 i 4.70 (m, C-3 i C-3'), 5.05 i 4.90 (egzociklični X=CH₂, C-19'), 1.97 i 1.17 (s, acetati), 1.08 (s, C-19)

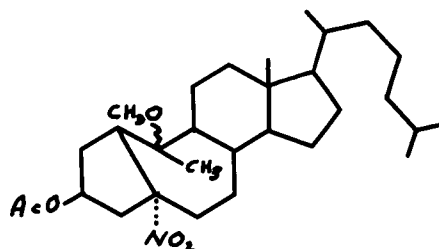
IC spektar (u CCl₄): ν_{max} = 3530 (O-H), 2950 i 2870 (C-H), 1735 (C=O), 1630 (C=C), 1480 (N=N), 1440 (N=O), 1240 (C-O-C), 1200, 1020, 925 i 900.

ULj spektar (u metanolu): λ_{max} = 227 nm, ϵ =5900.

Optička rotacija: $[\alpha]_D^{25} = -12.059 \pm 0.002^\circ$ (c = 2.04).

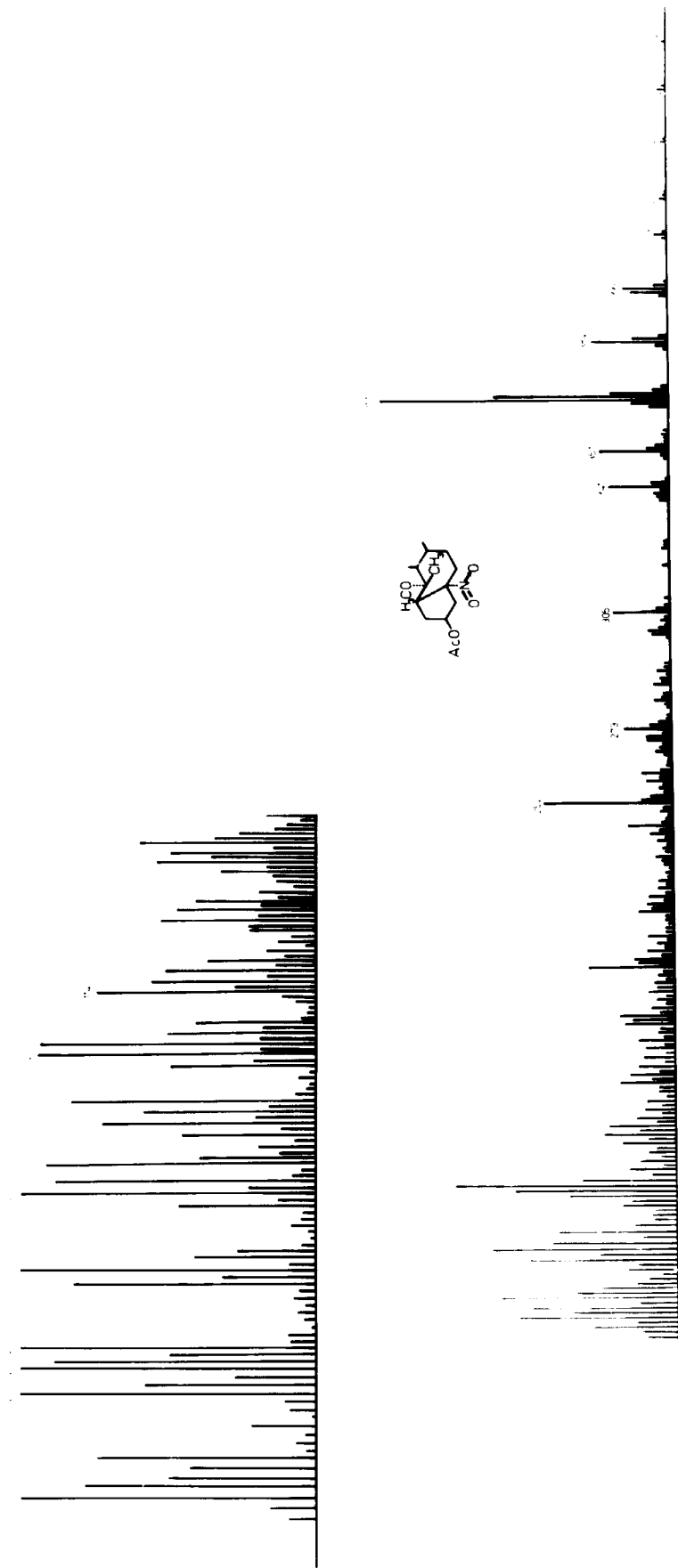
JEDINJENJE 7

10ξ-metoksi-5α-nitro-5(10→1βH)abeo-5α-holestan-3β-ol-3-acetat

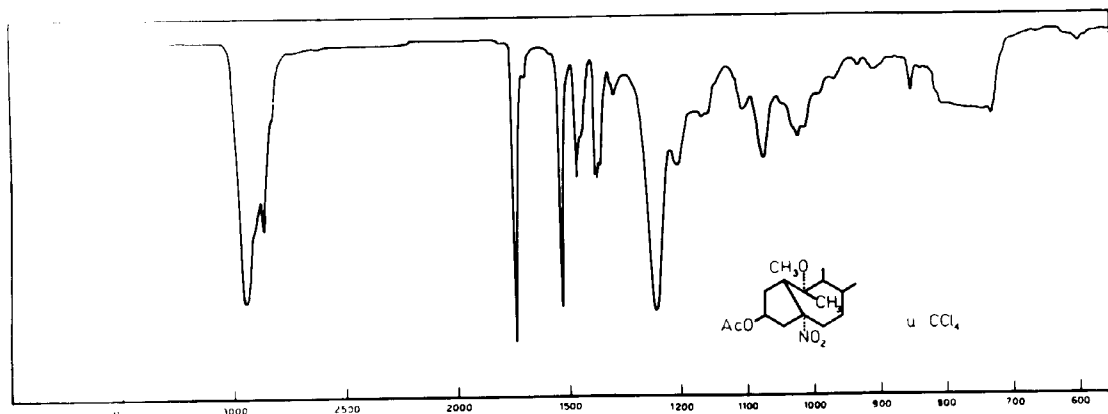


Tačka topljenja: 114⁰

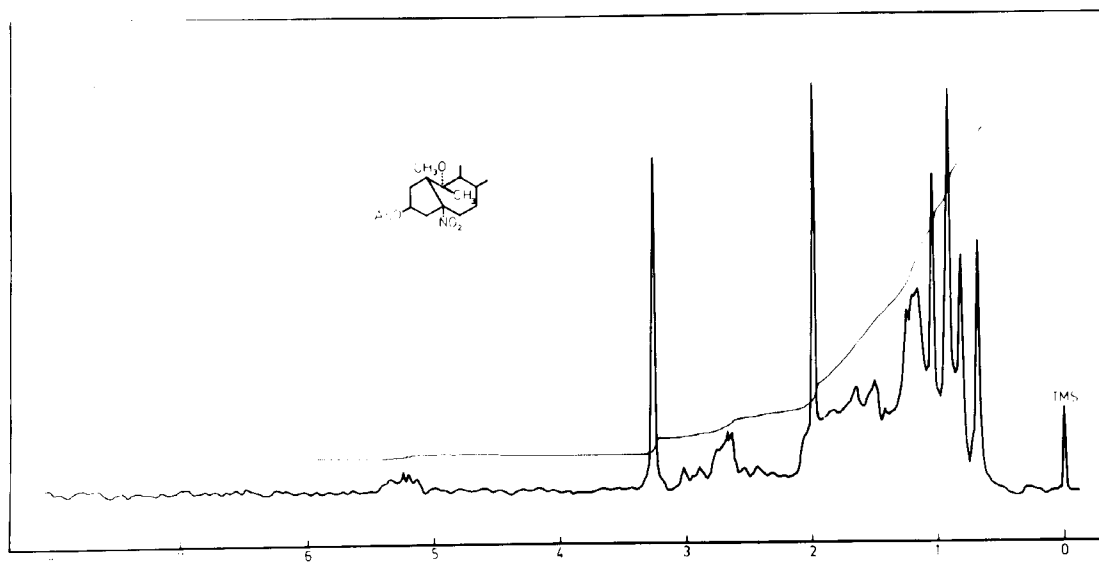
Mikroanaliza: Nadjeno - C, 71.52%; H, 9.84%; N, 3.20%. Izračunato za C₃₀H₅₁NO₅ - C, 71.24%; H, 10.17%; N, 2.77%.



Maseni spektar 10ξ-metoksi-5α-nitro-5(10→18H)abeo-5α-cholestan-3β-ol-3-acetate



IC spektar 10ξ-metoksi-5α-nitro-5(10→1βH)abeo-5α-
-holestan-3β-ol-3-acetata



¹HNMR spektar 10ξ-metoksi-5α-nitro-5(10→1βH)abeo-5α-
-holestan-3β-ol-3-acetata

Maseni spektar: Nema molekulskog pika, 474 (M-OCH_3), 473, 459 (M-NO_2), 443 ($\text{M-HNO}_2\text{-CH}_3$), 427 (459- CH_3OH ili 474- NO_2), 426, 415, 399 (459-AcOH), 383 (443-AcOH), 366 (473-117), 351, 341, ..., 117 (osnovni pik).

$^1\text{HNMR}$ spektar: 5.23 (m, C-3), 3.25 (s, OCH_3), 2.65 (d, C-4), 2.14 (s, acetat), 1.03 (s, C-19), 0.89 (d, C-26 i C-27), 0.80 (d, C-21), 0.68 (s, C-18).

IC spektar (u CCl_4): ν_{max} = 2950 (C-H), 2865 (C-H), 1735 (C=O iz acetata), 1530 i 1370 (NO_2), 1237 (C-O-C), 1202, 1073, 1022, 852.

ULj spektar (u metanolu): λ_{max}^1 = 212 nm, ϵ^1 = 11700; λ_{max}^2 = 235 nm, ϵ^2 = 7500; λ_{max}^3 = 283 nm, ϵ^3 = 3200.

Optička rotacija: $[\alpha]_D^{25} = +0.400 \pm 0.002^\circ$ ($c = 1.1$)

Odredjivanje molekulskih težina nekih proizvoda ozračivanja krioskopskom metodom

Kao rastvarač za krioskopiju korišćen je sveže predestilovan cikloheksanol tačke ključanja $159\text{--}160^\circ$. Kao jedinjenje poznate molekulske težine upotrebljeno je jedinjenje 1a, molekulske težine 459. Dobiveni su sledeći podaci:

Jedinjenje	Količina cikloheksanola (G)	Količina supstance (g)	Sniženje tačke mržnjenja (ΔT)
1a	12.450 g	0.2302 g	2.52°
4	12.390 g	0.1878 g	1.40°
5	7.823 g	0.2020 g	1.86°
6	12.333 g	0.2260 g	1.40°

Molekulske težine su izračunate prema formuli:

$$M_2 = \frac{M_1 \cdot G_1 \cdot \Delta T_1 \cdot g_2}{G_2 \cdot \Delta T_2 \cdot g_1}$$

gde se sa indeksom 1 uzimaju podaci za jedinjenje 1a. Dobivene su sledeće vrednosti molekulskih težina: jedinjenje 4 482 (odstupanje $<2\%$), jedinjenje 5 868 (odstupanje $\sim 5\%$), jedinjenje 6 819 (odstupanje $\sim 10\%$).

Kontrolni ogled ozračivanja izoksazolidina 1a

220 mg izoksazolidina 1a je rastvoreno u 220 ml smese benzol-metanol (4:1) i uz snažno mešanje je ozračivano živinom lampom srednjeg pritiska u sudu od Pyrex stakla tokom 10 sati. Nije bilo reakcije.

Senzibilizovana fotoliza 5 α ,10 α -iminooksi-5(10+1 β H)abeo-3 β -ol-3-acetata 1a

Senzibilizacija eozinom

1. Rastvor od 220 mg izoksazolidina 1a u 220 ml metanola, kome je dodato 5 mg eozina, ozračivan je živinom lampom srednjeg pritiska tokom 10 časova. Dobijeno je: 30 mg (14%) jedinjenja 2, 15 mg (7%) jedinjenja 4, 16 mg (7%) jedinjenja 7.

2. Iz metanolnog rastvora koji sadrži 220 mg izoksazolidina 1a strujom azota je udaljen kiseonik. Ozračivanje je vršeno živinom lampom srednjeg pritiska tokom 10 sati. Dobivena je složena smesa proizvoda koja nije sadržavala jedinjenja 2-7.

3. U smesi benzol-metanol (4:1) rastvoreno je 220 mg izoksazolidina 1a i 5 mg eozina. Ozračivano je živinom lampom srednjeg pritiska tokom dva sata. Dobiveno je: 33 mg (15%) jedinjenja 2, 6 mg (3%) jedinjenja 4, 7 mg (3%) jedinjenja 7.

Senzibilizacija kristal-violetom

U smesi benzol-metanol (4:1) rastvoreno je 220 mg izoksazolidina 1a i 6 mg kristal-violeta. Ozračivano je živinom lampom srednjeg pritiska tokom tri sata. Nije bilo nikakvih promena.

Senzibilizacija metilenskim plavim

U smesi benzol-metanol (4:1) rastvoreno je 220 mg izoksazolidina 1a i 5 mg metilenskog plavog. Ozračivano je živinom lampom srednjeg pritiska tokom tri sata. Nije bilo nikakvih promena.

Fotoliza N-metil-izoksazolidina 1b

1. Rastvor od 220 mg N-metil-izoksazolidina 1b u acetonu ozračivan je tokom dva sata živinom lampom niskog pritiska. Dobijeno je: 24 mg (11%) jedinjenja 4, 55 mg (25%) polaznog jedinjenja 1b.
2. Rastvor od 220 mg N-metil-izoksazolidina 1b u acetonu ozračivan je tokom dva sata živinom lampom srednjeg pritiska. Dobiveno je: 11 mg (5%) jedinjenja 2, 32 mg (15%) jedinjenja 4.
3. Rastvor od 220 mg N-metil-izoksazolidina 1b u dioksanu ozračivan je tokom 13 sati živinom lampom srednjeg pritiska. Dobijeno je: 16 mg (7%) jedinjenja 4.

Fotoliza N-acetil-izoksazolidina 1c

1. Rastvor od 220 mg N-acetil-izoksazolidina 1c u dioksanu ozračivan je tokom dva sata živinom lampom niskog pritiska. Dobiveno je: 11 mg (5%) jedinjenja 2 i 36 mg (16%) jedinjenja 4.
2. Rastvor od 220 mg N-acetil-izoksazolidina 1c u dioksanu ozračivan je tokom 1½ sata živinom lampom srednjeg pritiska. Dobiveno je: 19 mg (9%) jedinjenja 2 i 20 mg (9%) jedinjenja 4.
3. Rastvor od 220 mg N-acetil-izoksazolidina 1c u acetonu ozračivan je tokom 6 sati živinom lampom srednjeg pritiska. Dobiveno je: 11 mg (5%) jedinjenja 4 i 50 mg (22%) polaznog jedinjenja 1c.

Fotoliza jedinjenja 2

Rastvor od 45 mg nitro-jedinjenja 2 u 220 ml acetona ozračivan je tokom 4 sata živinom lampom niskog pritiska. Nije bilo nikakvih promena.

Fotoliza jedinjenja 4

1. Rastvor od 45 mg nitro-jedinjenja 4 u 220 ml acetona ozra-

čivan je tokom $4\frac{1}{2}$ sata živinom lampom niskog pritiska. Nije bilo nikakvih promena.

2. Rastvor od 43 mg nitro-jedinjenja 4 u 220 ml dioksana ozračivan je tokom $1\frac{1}{2}$ sata živinom lampom niskog pritiska. Nije bilo nikakvih promena.

Fotoliza jedinjenja 5

1. Rastvor od 150 mg diazin-oksidnog jedinjenja 5 u 220 ml dioksana oslobođen je kiseonika provodjenjem struje azota. Tokom 4 sata ozračivan je živinom lampom srednjeg pritiska. Dobivena je složena smesa proizvoda iz koje je izolovano 14 mg (9%) polaznog jedinjenja 5.

2. Rastvor od 46 mg diazin-oksidnog jedinjenja 5 u 220 ml acetona ozračivan je živinom lampom niskog pritiska tokom $2\frac{1}{2}$ sata. Nije bilo nikakvih promena.

Fotoliza jedinjenja 6

1. Rastvor od 200 mg diazin-oksidnog jedinjenja 6 u 220 ml dioksana ozračivan je tokom $1\frac{1}{2}$ sata živinom lampom srednjeg pritiska. Dobiveno je: 50 mg (25%) polaznog jedinjenja 6 i još 72 mg (36%) jednog nestabilnog proizvoda (sa kolone eluiranog smesom benzol-etar 97:3) koji stajanjem prelazi u polazno jedinjenje 6. Odmah posle izolovanja snimljen je IC spektar ovog nestabilnog proizvoda: $\nu_{\max}$ = 3520, 2950, 2880, 1745, 1630, 1485, 1375, 1243, 1200, 1022, 927, 903.

2. Rastvor od 42 mg diazin-oksidnog jedinjenja 6 u 85 ml dioksana ozračivan je tokom $1\frac{1}{2}$ sata živinom lampom niskog pritiska. Dobiva se jedan novi proizvod koji stajanjem prelazi potpuno u polazno jedinjenje 6. Polazno jedinjenje je prekristalizovanjem izolovano u prinosu od 90%.

Saponifikacija jedinjenja 2

Suspenzija jedinjenja 2 (40 mg) u 20 ml metanola tretirana je 5%-nim metanolnim rastvorom KOH (30 ml) i mešana 8 sati. Smesa je razblažena vodom, a izdvojeni kristali procedjeni i prekrystalisani iz metanola. Dobiveno je 36 mg (82%) 5 α -nitro-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)-abeo-5 α -holest-10(19)-en-3 β -ola. IC spektar: $\nu_{\max}$ = 3570 (O-H), 2945 i 2865 (C-H), 1625 (C=C), 1525 i 1365 (NO₂), 1023, 905.

Acetilovanje saponifikovanog jedinjenja 2

Saponifikovano jedinjenje 2 (36 mg) rastvoreno je u 1.5 ml piridina i 1.0 ml anhidrida sirćetne kiseline i ostavljeno preko noći na sobnoj temperaturi. Posle uobičajene obrade dobiveno je 35 mg (91%) jedinjenja 2.

Redukcija jedinjenja 2 pomoću Zn u AcOH

Rastvor od 50 mg jedinjenja 2 u 3 ml 90%-tne sirćetne kiseline tretiran je sa 300 mg cinka u prahu i ova smesa zagrevana je uz mešanje 4 sata na 70-80°. Pošto je razblažena vodom, u smesu je dodat rastvor NaOH do jako alkalne reakcije, a zatim je vršena ekstrakcija etrom. Etarski ekstrakt je osušen i isparen u vakumu do suva a ostatak prečišćen hromatografijom na koloni. Smesom benzol-etar (85:15) eluiran je 5 α -amino-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)abeo-5 α -holest-10(19)-en-3 β -ol-3-acetat u prinosu od 40 mg (85%), identifikovan uporedjivanjem IC i NMR spektara sa spektrima autentičnog uzorka.³⁸⁾

Hidrogenizacija jedinjenja 2

Supstanca 2 (50 mg) rastvorena je u 50 ml metanola i rastvoru je dodato 10 mg PtO₂. Hidrogenizacija je vršena pod pritiskom od 6 atm tokom 10 sati na sobnoj temperaturi. Rastvor je procedjen, isparen do suva i ostatak tretiran sa 2 ml piridina i 1.5 ml

anhidrida sirćetne kiseline tokom 13 časova. Reakciona smesa je razložena metanolom, a zatim je uz dodatak ligroina više puta ponovljeno isparavanje u vakumu kako bi se udaljio piridin. Ostatak je hromatografisan na koloni od silika-gela. Smesom benzol-etar (85:15) je eluirano 35 mg (75%) proizvoda za koji je na osnovu uporedjivanja IC i NMR spektara sa spektrima autentičnog uzorka³⁸⁾ zaključeno da predstavlja N-acetil-5 α -amino-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)abeo-5 α -holest-10(19)-en-3 β -ol-3-acetat.

Saponifikacija jedinjenja 4

Jedinjenje 4 (98 mg) rastvoreno je u 15 ml metanola i dodato je 5 ml 5%-nog rastvora KOH u metanolu. Reakcija je završena za $\frac{1}{2}$ sata. Proizvod je staložen vodom, procedjen i prekrystalisan iz smese metanol-voda. Dobiveno je 82 mg (92%) 5 α -nitro-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)abeo-5 α -holestan-3 β ,10 α -diola. Tačka topljenja 152°. Mikroanaliza: Nadjeno - C, 72.11%; H, 10.21%; N, 3.26%. Izračunato za C₂₇H₄₇NO₄ - C, 72.16%; H, 10.46%; N, 3.12%. Maseni spektar: Nema molekulskog pika, 431 (M-H₂O), 401, 384 (M-HNO₂-H₂O), 366 (384-H₂O), 135 (osnovni pik). ¹HNMR spektar: 4.33 (m, C-3), 1.17 (s, C-19), 0.89 (d, C-26 i C-27), 0.80 (d, C-21), 0.67 (s, C-18). IC spektar (u KBr): 3420 (O-H), 2950 i 2870 (C-H), 1525 i 1375 (NO₂), 1193, 1048, 1020, 850. Optička rotacija: $[\alpha]_D^{25} = +5.158 \pm 0.002^\circ$ (c = 0.95).

Acetilovanje saponifikovanog nitro-jedinjenja 4

74 mg saponifikovanog nitro-jedinjenja 4 je rastvoreno u 1.6 ml piridina i dodano je 0.9 ml anhidrida sirćetne kiseline. Ostavljeno je preko noći na sobnoj temperaturi. Proizvod je staložen vodom, procedjen i prekrystalisan iz metanola. Dobiveno je 75 mg proizvoda (88%) koji je identičan sa jedinjenjem 4.

Redukcija i acetilovanje nitro-jedinjenja 4

Rastvor jedinjenja 4 (85 mg) u 8 ml apsolutnog etra redukovan je pomoću 50 mg LiAlH_4 , na uobičajen način. Posle 5 min polazno jedinjenje je izreagovalo te je kompleks razoren pomoću zasićenog rastvora Na_2SO_4 . Etarski sloj je osušen anhidrovanim MgSO_4 , isparen do suva i ostatku je dodato 2.5 ml piridina i 1.5 ml anhidrida sirćetne kiseline. Ova smesa ostavljena je da stoji preko noći na sobnoj temperaturi. Smesa je razložena metanolom, a zatim je višestrukim isparavanjem sa ligroinom udaljen piridin. Ostatak je dva puta prekrystalisan iz metanola i dobiveno je 20 mg polaznog jedinjenja 4.

Hidrogenizacija jedinjenja 4

U 50 ml metanola rastvoreno je 50 mg jedinjenja 4 i dodato je 10 mg PtO_2 . Smesa je mućkana 15 sati pod pritiskom od 6 atm vodonika. Nakon toga je rastvor procedjen i isparen do suva i odmah tretiran sa 2 ml piridina i 1.5 ml anhidrida sirćetne kiseline. Ostavljeno je preko noći na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa je razložena metanolom, isparena, a višak piridina udaljen višestrukim isparavanjem sa ligroinom (u vakumu). Ostatak je hromatografisan na koloni od silika-gela. Smesom benzol-etar (85:15) eluirano je 40 mg (82%) N-acetil-5 α -amino-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)abeo-5 α -holestan-3 β ,10 α -diol-3-acetata.³⁶⁾

Redukcija nitro-jedinjenja 4 pomoću Zn u AcOH

U 5 ml 90%-tne sirćetne kiseline rastvoreno je 100 mg jedinjenja 4 i zagrejano na 60-70°. Uz mešanje je dodato 0.5 g cinka u prahu. Posle 4 sata reakciona smesa je procedjena, rastvoru je dodat 10%-tni NaOH do jako alkalne reakcije. Organska supstanca je ekstrahovana etrom. Etarski rastvor je sušen anh. Na_2SO_4 i etar isparen. Dobiven je 5 α -amino-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)abeo-5 α -holestan-3 β ,10 α -diol-3-acetat u obliku ulja koji je identifikovan uporedjivanjem IC i NMR spektara sa spektrima proizvoda re-

dukcije izoksazolidina *1a* pod sličnim uslovima. 36)

Oksidacija 5 α -nitro-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -holestan-10 α ,3 β -diola (*4a*) pomoću CrO₃/Pyr

U 1.5 ml piridina je rastvoreno 0.1 g CrO₃. U 1 ml CH₂Cl₂ rastvoreno je 25 mg jedinjenja *4a* i dodato prethodno pripremljenom reagensu. Ostavljeno je preko noći na sobnoj temperaturi. Razblaženo je etrom i procedjeno. Ispareno do suva i prekristalisan iz acetona. Dobiveno je 15 mg (60%) 5 α -nitro-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -holestan-10 α -ol-3-ona.

¹HNMR spektar (u CDCl₃): 3.23 i 3.16 (s, C-4), 1.22 (s, C-19), 0.89 (d, C-26 i C-27), 0.80 (d, C-21), 0.70 (s, C-18).

IC spektar (u CCl₄): $\nu_{\max}$ = 3520 (O-H), 2950 i 2870 (C-H), 1750 (C=O), 1535 i 1365 (NO₂), 848, ...

Saponifikacija azoksi-jedinjenja 5

U 50 ml 3%-tnog metanolnog rastvora KOH rastvoreno je 98 mg jedinjenja *5*. Mešano je na sobnoj temperaturi 4½ sata. Kada je reakcija završena dodata je voda. Smesa je procedjena i talog ispran vodom, a zatim prekristalisan iz smese metanola i acetona. Prinos 62 mg (70%) saponifikovanog jedinjenja *5a*.

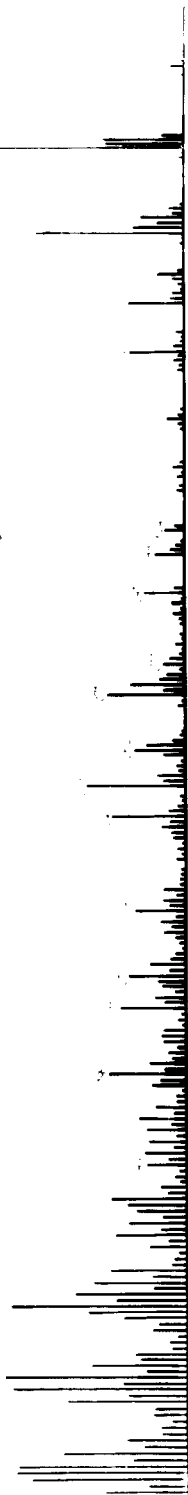
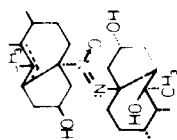
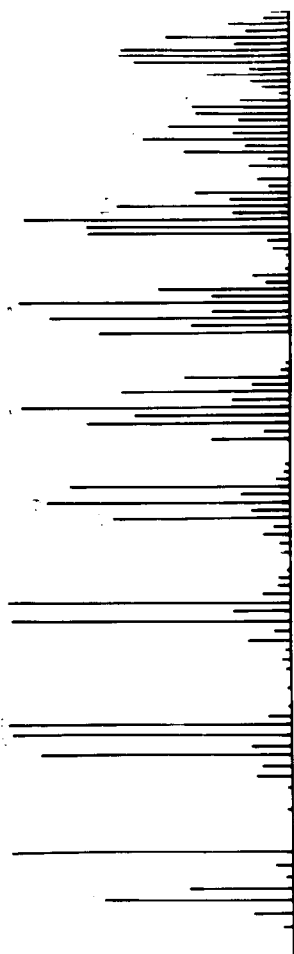
Tačka topljenja: 218-223° uz raspadanje.

Maseni spektar, R-N=NO-R': Nema molekulskog pika, 402 (R), 384 (R' i/ili R-H₂O), 366 (R'-H₂O i/ili R-2H₂O), 106 (osnovni pik)...

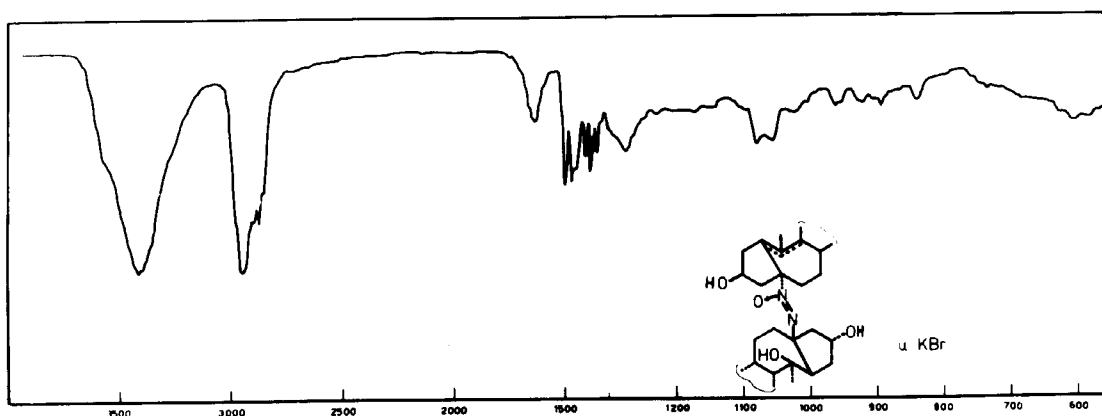
¹HNMR spektar (u CDCl₃): 4.14 (m, C-3 i C'-3), 1.63 (s, C-9), 1.07 (s, C'-19), 0.89 i 0.83 (d, C-26, C'-26 i C-27, C'-27), 0.66 i 0.64 (s, C-18 i C'-18).

IC spektar (u KBr): $\nu_{\max}$ = 3420 (O-H), 2850 i 2870 (C-H), 1490 (N=N), 1460 (N=O), 1275, 1080, 1050, 835, ...

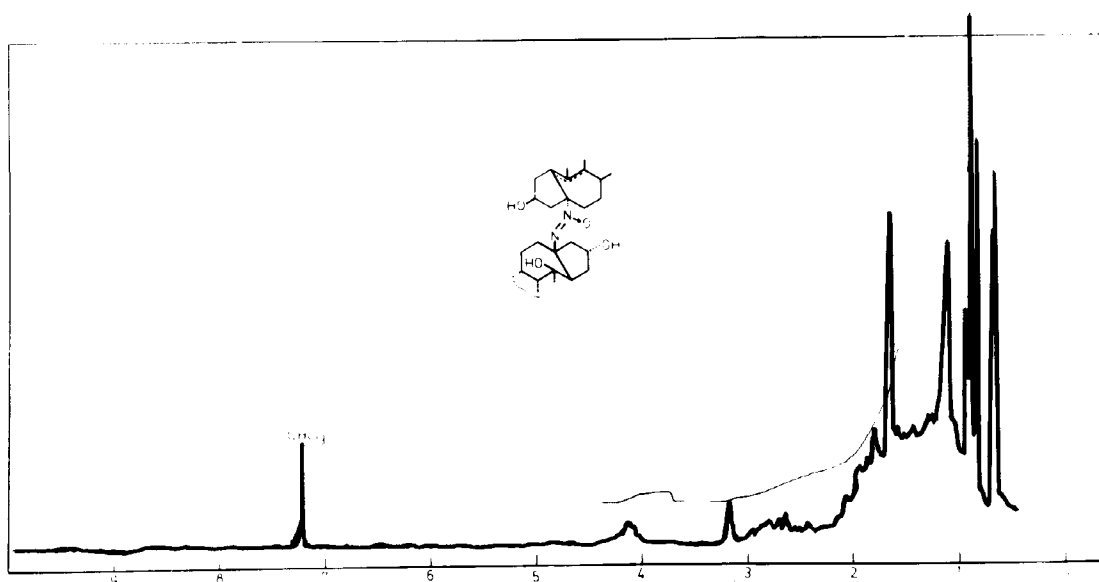
Optička rotacija: $[\alpha]_D^{25} = -97.385 \pm 0.002^\circ$ (c = 0.65).



Maseni spekter diazin-N-|5(10+18H)abeo-5α-cholestan-3β,10α-diol-5α-yl|-N'-|-
-|5(10+18H)abeo-5α-cholest-10(1 ili 9)-en-3β-ol-5α-yl|-N'-|-oksida (5a)



IC spektr diazin-N-|5(10→1βH)*abeo*-5αholestan-3β,10α-diol-
-5α-il|-N'-|5(10→1βH)*abeo*-5α-holest-10(1 ili 9)-en-3β-ol-
-5α-il|-N'-oksida (5a)



¹H NMR spektr diazin-N-|5(10→1βH)*abeo*-5α-holestan-3β,10α-diol-
-5α-il|-N'-|5(10→1βH)*abeo*-5α-holest-10(1 ili 9)-en-3β-ol-
-5α-il|-N'-oksida (5a)

Acetilovanje azoksi-jedinjenja 5a

U 1.5 ml piridina i 1 ml anhidrida sirćetne kiseline rastvoreno je 10 mg jedinjenja 5a i ostavljeno preko noći na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa je razložena vodom, talog procedjen i prekrystalisan iz acetona. Dobiveno je 10 mg (90%) jedinjenja 5.

Redukcija azoksi-jedinjenja 5 pomoću LiAlH_4

U 25 ml aps. etra rastvoreno je 47 mg jedinjenja 5 i dodato je 30 mg LiAlH_4 . Reakcija je završena posle 10 min. Višak LiAlH_4 je razoren vodom i smesa ekstrahovana etrom. Etarski rastvor je sušen sa anh. magnezijum-sulfatom, a zatim isparen do suva. Ostatak je prekrystalisan iz acetona. Dobiveno je 25 mg (58%) jedinjenja 5a. Struktura ovog proizvoda je dokazana acetilovanjem u polazno jedinjenje 5 po prethodno opisanom postupku.

Pokušaj redukcije azoksi-jedinjenja 5a pomoću LiAlH_4

U 60 ml aps. etra rastvoreno je 85 mg jedinjenja 5a i dodato je 50 mg LiAlH_4 . Mešano je 1 sat, ali nije bilo vidljive promene. LiAlH_4 je razoren dodatkom vode i etarski sloj je sušen i isparen do suva. Ostatak je odmah tretiran sa 3 ml piridina i 2 ml anhidrida sirćetne kiseline. Ostavljeno preko noći na sobnoj temperaturi, a zatim razloženo vodom. Talog je procedjen i prekrystalisan iz acetona. Dobiveno je 80 mg (83%) jedinjenja 5.

Pokušaj hidrogenizacije azoksi-jedinjenja 5

U 20 ml etanola rastvoreno je 50 mg jedinjenja 5 i dodato je 0.5 ml suspenzije Raney-nikla. Pritisak vodonika je iznosio 1 atm. Posle 24 sata izolovano je nepromenjeno jedinjenje 5.

Saponifikacija azoksi-jedinjenja 6

U 40 ml metanola suspendovano je 100 mg jedinjenja 6 i dodato je 5 ml 5%-tnog metanolnog rastvora KOH. Reakcija je završena posle 1 sat. Supstanca je staložena vodom, procedjena i prekrystalisana iz smese metanol-voda. Dobiveno je 80 mg (88%) saponifikovanog jedinjenja 6a.

Mikroanaliza: Nadjeno - C, 77.91%; H, 9.93%; N, 4.04%. Izračunato za $C_{54}H_{92}N_2O_4$ - C, 77.88%; H, 11.30%; N, 3.37%.

IC spektar (u KBr): $\nu_{\max}$ = 3550-3250 (O-H), 2960 i 2885 (C-H), 1645 (C=C), 1495 (N=N), 1455 (N=O), 1395, 1055, 928, 900, 843.

Optička rotacija: $[\alpha]_D^{25} = -7.176 \pm 0.002^\circ$ (c = 0.85).

Acetilovanje azoksi-jedinjenja 6a

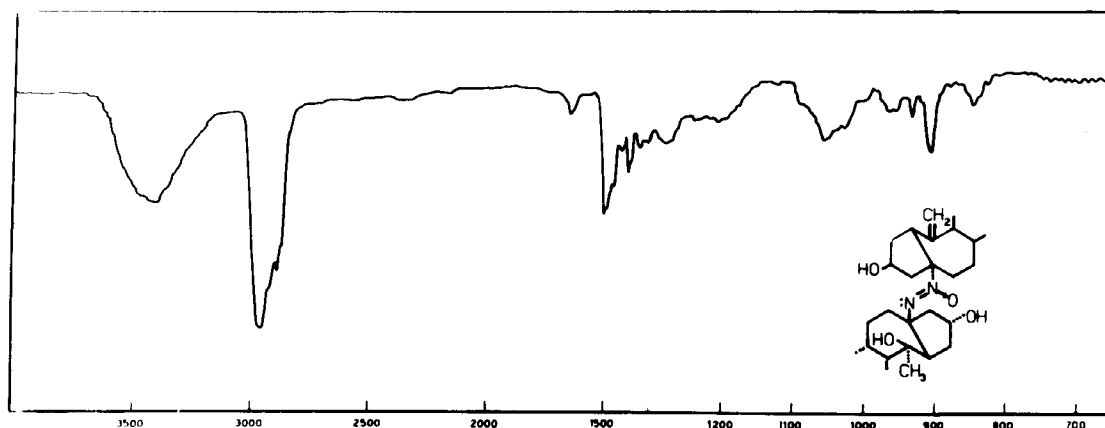
U 1 ml piridina i 0.5 ml anhidrida sirćetne kiseline rastvoreno je 15 mg jed njenja 6a. Ostavljeno je preko noći na sobnoj temperaturi. Posle taloženja vodom i sušenja proizvod je prekrystalisan iz metanola. Dobiveno je jedinjenje 6 u prinosu od 16 mg (97%).

Pokušaj hidrogenizacije azoksi-jedinjenja 6

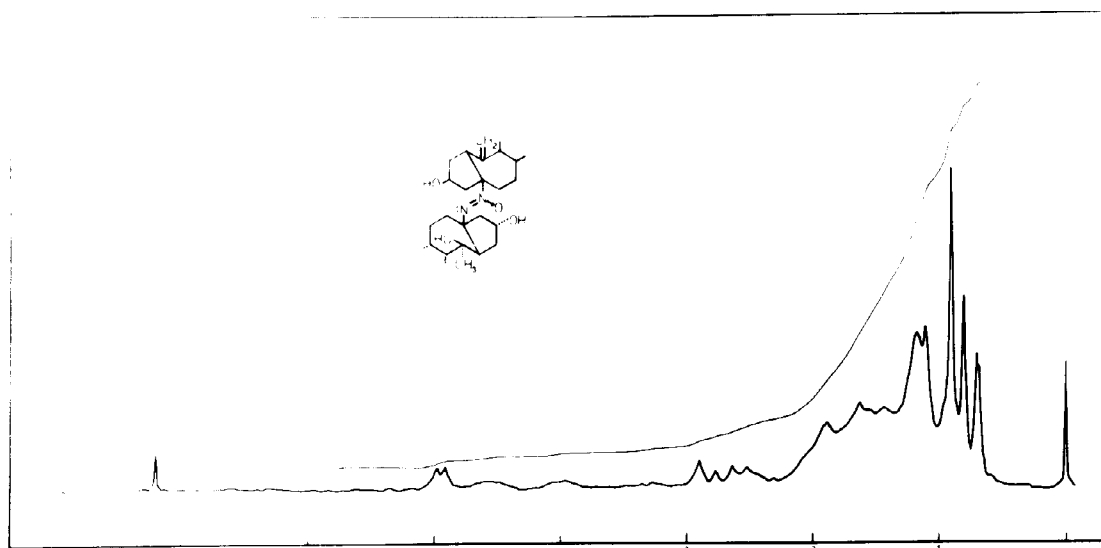
1. U 25 ml etanola rastvoreno je 50 mg jedinjenja 6 i dodato je 0.5 ml suspenzije Raney-nikla. Pritisak vodonika je iznosio 1 atm. Posle 24 sata nije bilo nikakve promene.

2. U 80 ml etanola rastvoreno je 100 mg jedinjenja 6 i dodato je 1 ml suspenzije Raney-nikla. Pritisak vodonika iznosio je 4 atm. Posle 24 sata nije bilo nikakve promene.

3. U 20 ml etanola rastvoreno je 40 mg jedinjenja 6 i dodato je 5 mg 5%-tnog paladijuma na uglju. Pritisak vodonika iznosio je 1 atm. Posle 24 sata nije bilo nikakve promene.



IC spekter diazin-N-|5(10→1βH)*abeo*-5α-holestan-3β,10α-diol-
-5α-il|-N'-|5(10→1βH)*abeo*-5α-holest-10(19)-en-3β-ol-5α-il|-
-N'-oksida (6a)



¹H NMR spekter diazin-N-|5(10→1βH)*abeo*-5α-holestan-3β,10α-diol-
-5α-il|-N'-|5(10→1βH)*abeo*-5α-holest-10(19)-en-3β-ol-5α-il|-
-N'-oksida (6a)

4. U 80 ml etanola rastvoreno je 100 mg jedinjenja 6 i dodato je 50 mg PtO_2 . Pritisak vodonika iznosio je 4 atm. Posle 24 sata nije bilo nikakve promene.

5. U 120 ml etanola rastvoreno je 100 mg jedinjenja 6 i dodato je 50 mg PtO_2 . Pritisak vodonika iznosio je 95 atm, temperatura 75° . Posle 24 sata nije bilo nikakve promene.

Redukcija i acetilovanje azoksi-jedinjenja 6

U 15 ml apsolutnog etra rastvoreno je 105 mg jedinjenja 6, a zatim dodato 100 mg LiAlH_4 . Mešano je na sobnoj temperaturi do utroška polaznog jedinjenja (oko 20 min). Smesa je razložena sa dosta vode i ekstrahovana hloroformom. Rastvor je sušen sa anh. natrijum-sulfatom i zatim isparen do suva. Sirovi proizvod (100 mg) je odmah tretiran sa 3 ml piridina i 2 ml anhidrida sirćetne kiseline i ostavljen preko noći na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa je razložena vodom, talog procedjen i prekrystalisan iz metanola. Dobiveno je 80 mg (76%) proizvoda koji je identičan s polaznim jedinjenjem 6.

Redukcija izoksazolidina 1a³⁶⁾

U 3 ml 90%-tne sirćetne kiseline rastvoreno je 0.4 g jedinjenja 1a i dodano je 1 g cinka u prahu. Ostavljeno je da se meša preko noći na temperaturi od 60° . Posle 12 časova smesa je procedjena i filtrat tretiran sa 10%-tnim NaOH do jako alkalne reakcije. Zatim je ekstrahovan etrom i etarski rastvor ispran vodom do neutralne reakcije, osušen i isparen do suva. Dobiveno je 360 mg (90%) 5 α -amino-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)abeo-5 α -holestan-3 β ,10 α -diol-3-acetata (8). Tačka topljenja: 109° .

IC spektar (u KBr): $\nu_{\text{max}} = \sim 3400$ (O-H i N-H) ~ 2950 i 2870 (C-H), 1725 (C=O), 1460 , 1375 , 1248 (C-O-C), 1040 , 986 , 922 , 870 , 808 .

$^1\text{HNMR}$ spektar: 5.14 (m), 2.40 (s), 1.95 (s), 1.27 (s), 0.93 (d), 0.82 (d), 0.67 (s).

Acetilovanje amina 8

U 3 ml anhidrida sirćetne kiseline rastvoreno je 350 mg amina 8. Ostavljeno je preko noći na sobnoj temperaturi. Smesa je razložena metanolom, razblažena vodom i ekstrahovana etrom. Etarski rastvor je ispran rastvorom NaHCO_3 , vodom i sušen anh. Na_2SO_4 . Rastvarač je isparen u vakumu i uljasti proizvod prekrystalisan iz petrol-etra. Dobiveno je 210 mg (54%) čistog N-acetil-5 α -amino-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)abeo-5 α -holestan-3 β ,10 α -diol-3-acetata (8a). Tačka topljenja: 119°. Literaturna³⁶⁾ tačka topljenja: 117-119°.

Dehidratacija jedinjenja 8a³⁸⁾

U 10 ml glacijalne sirćetne kiseline rastvoreno je 350 mg jedinjenja 8a i rastvor ohladjen na 0°. Tome je postepeno dodavan reagens pripremljen od 3.5 ml 60%-tne perhlorne kiseline i 6.5 ml glacijalne sirćetne kiseline. Smesa je ostavljena da se uz mešanje zagreje do sobne temperature. Nakon 5 sati je reakcija završena i reakciona smesa je razložena vodom, a zatim neutralisana zasićenim rastvorom NaHCO_3 uz dodatak izvesne količine čvrstog NaHCO_3 . Ekstrahovano etrom, etarski rastvor osušen, etar isparen i ostatak hromatografisan na koloni od silika-gela. Smesom benzol-etar (3:1) eluira se 132 mg (40%) N-acetil-5 α -amino-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)abeo-5 α -holest-10(19)-en-3 β -ol-3-acetata. Sa smesom benzol-etar (1:1) eluira se 64 mg (21%) smese njemu izomernih jedinjenja sa dvogubom vezom unutar sedmočlanog prstena. IC spektar izomera sa egzocikličnom dvogubom vezom (10-19): ν_{max} = 3425 (N-H), 2950 i 2875 (C-H), 1760 (C=O estarski), 1700 (C=O amidni), 1640 (C=C), 1515, 1485, 1395, 1385, 1248, 1203, 1028, 907.

IC spektar izomera sa endocikličnom dvogubom vezom: ν_{max} = 3610, 3360 (N-H), 2950 i 2875 (C-H), 1745 (C=O estarski), 1675 (C=O amidni), 1510, 1475, 1450, 1390, 1380, 1318, 1243 (C-O-C), 1200, 1120, 1022, 963.

Oksidacija jedinjenja 8 pomoću KMnO_4

U 2.5 ml acetona rastvoreno je 46 mg amina 8 i dodano je 0.6 ml vode i odjednom 15 mg MgSO_4 . Postepeno je u malim porcijama tokom 1 časa dodano 88 mg KMnO_4 . Ostavljeno je da se meša na sobnoj temperaturi 2 dana. Aceton je isparen u vakumu, a ostatak ekstrahovan etrom i tri puta ispran vodom. Etarski sloj je sušen sa Na_2SO_4 , etar isparen a ostatak prečišćen hromatografijom na koloni od silika-gela. Smesom benzol-etar (97:3) eluirano je 17 mg jedinjenja 4 (34%).

Oksidacija jedinjenja 8 pomoću olovo-tetraacetata

U 10 ml aps. benzola rastvoreno je 33 mg amina 8 i dodato je 20 mg olovo-tetraacetata. Mešano je na sobnoj temperaturi 24 sata. Nije bilo nikakve promene.

Oksidacija jedinjenja 1a pomoću kalijum-permanganata

U 85 ml acetona i 19 ml vode rastvoreno je 1.70 g izoksazolidina 1a i 1.01 g kristalnog MgSO_4 . Uz snažno mešanje na sobnoj temperaturi je u malim porcijama dodavan fino sprášeni KMnO_4 sve dok ljubičasta boja nije postala postojana (ukupno 0.20 g KMnO_4). Rastvor je zatim filtriran (da bi se odvojio staloženi MnO_2) i filtrat je uparen pod sniženim pritiskom na malu zapreminu, a ostatak vode je udaljen višestrukim isparavanjem sa benzolom pod sniženim pritiskom. Hromatografijom po postupku opisanom kod opšteg postupka ozračivanja (str. 52) dobiveno je: 340 mg (20%) jedinjenja 5 i 357 mg (21%) jedinjenja 6. Sa smesom benzol-etar (85:15) elui se 370 mg supstance koja nije detaljno ispitivana.

Oksidacija jedinjenja 1b sa kalijum-permanganatom

U 3 ml acetona rastvoreno je 50 mg N-metil-izoksazolidina 1b,

dodato je 0.4 ml vode, 20 mg kristalnog MgSO_4 i 10 mg KMnO_4 . Reakcija je jako spora. Posle 24 časa mešanja na sobnoj temperaturi dodato je još 10 mg KMnO_4 i nastavljeno mešanje. Reakcija je završena posle tri dana. Nastaju dva glavna proizvoda koji po R_f vrednostima odgovaraju jedinjenjima 5 i 6, ali nisu detaljnije okarakterisana.

Pokušaj oksidacije jedinjenja 1c pomoću kalijum-permanganata

U 3 ml acetona i 0.4 ml vode rastvoreno je 50 mg N-acetil-izoksazolidina 1c i 20 mg kristalnog MgSO_4 . Tome je dodato 10 mg KMnO_4 . Mešano je na sobnoj temperaturi 24 sata. Nije bilo nikakve reakcije.

Oksidacija jedinjenja 1a sa vodonik-peroksidom

U 100 ml etanola rastvoreno je 100 mg jedinjenja 1a i dodato je 1.5 g KOH. Uz mešanje je ukapano 2 ml 30%-tnog H_2O_2 . Posle 10 min reakciona smesa je razblažena vodom, talog procedjen i prekrystalisan dva puta iz metanola. Dobiveno je 80 mg (82%) jedinjenja 4a. Prema tankoslojnom hromatogramu to je jedini proizvod reakcije.

Oksidacija jedinjenja 1a sa bromom i vodonik-peroksidom u alkalnoj sredini

U 100 ml metanola rastvoreno je 100 mg jedinjenja 1a i dodato je 1.5 g KOH i uz mešanje je polagano ukapavano 10 ml 30%-tnog H_2O_2 i 1 ml Br_2 , vodeći računa da H_2O_2 bude u prednosti. Zatim je ostavljeno još $\frac{1}{2}$ sata da se meša. Smesa je razblažena vodom, talog profiltriran i prekrystalisan iz metanola. Dobiveno je 85 mg (84%) jedinjenja 4a. Filtrat od prekrystalisavanja je isparen do suva i tretiran sa 2 ml piridina i 1 ml anhidrida sirćetne

kiseline. Posle 10 časova smesa je razložena vodom, talog procedjen i hromatografisan na koloni silika-gela. Dobiveno je 8 mg (7%) jedinjenja 2 i 13 mg (11%) jedinjenja 4.

Oksidacija jedinjenja 1a sa olovo-tetraacetatom u prisustvu vazdušnog kiseonika

1. U 50 ml benzola rastvoreno je 230 mg izoksazolidina 1a i destilacijom azeotropa udaljena je voda. Posle hladjenja rastvoru je dodato 250 mg olovo-tetraacetata i mešano 1 sat na sobnoj temperaturi. Na početku se u rastvoru javlja plava boja koja se brzo gubi. Višak olovo-tetraacetata je razoren vodom. Benzolski rastvor isparen do suva i hromatografisan na koloni silika-gela. Dobiveno je 126 mg (55%) jedinjenja.

2. U 70 ml benzola rastvoreno je 400 mg izoksazolidina 1a i destilacijom azeotropa udaljena je voda. Posle hladjenja rastvoru je dodato 200 mg olovo-tetraacetata i mešano 5 sati na sobnoj temperaturi. Rastvor je procedjen i isparen do suva, a ostatak je hromatografisan na koloni od silika-gela. Dobiveno je 70 mg (17%) jedinjenja 2, 32 mg (9%) jedinjenja 5 i 153 mg (38%) jedinjenja 6.

Oksidacija jedinjenja 1a pomoću olovo-tetraacetata u deoksigemizovanom rastvoru

1. U 50 ml benzola rastvoreno je 200 mg jedinjenja 1a i destilacijom azeotropa udaljena je voda. Kroz rastvor je provodjena tokom celog oglada struja azota. U ohladjeni rastvor dodato je 400 mg olovo-tetraacetata i na sobnoj temperaturi mešano 2 sata. Rastvor ubrzo poprima postojanu plavu boju, koja se po završetku oglada, stajanjem rastvora na vazduhu, postepeno gubi. Višak olovo-tetraacetata razoren je dodatkom male količine etilen-glikola, rastvor je zatim procedjen i isparen do suva. Hromatografijom na koloni od silika-gela dobiveno je 82 mg (41%) jedinjenja 2.

2. U 50 ml benzola rastvoreno je 200 mg jedinjenja *1a* i destilacijom azeotropa udaljena je voda. Kroz rastvor je provodjena tokom celog ogleda struja azota. U ohladjeni rastvor dodato je 100 mg olovo-tetraacetata i na sobnoj temperaturi mešano 20 sati. Rastvor je zatim procedjen, isparen do suva i hromatografisan na koloni od silika.gela. Dobiveno je 21 mg (10%) jedinjenja *2*, 22 mg (10%) jedinjenja *5* i 44 mg (21%) jedinjenja *6*.

3. U 200 ml benzola rastvoreno je 690 mg jedinjenja *1a* i 690 mg CaCO_3 . Destilacijom azeotropa udaljena je voda. Kroz rastvor je provodjena struja azota tokom celog ogleda. U ohladjen rastvor dodato je 1.24 g olovo-tetraacetata i mešano na sobnoj temperaturi 12 sati. Višak olovo-tetraacetata razoren je dodatkom 0.1 ml etilen-glikola. Rastvor je procedjen i odmah uparen do suva i hromatografisan na koloni od silika-gela. Dobiveno je 215 mg (31%) jedinjenja *2*. Pored toga, čistim benzolom eluira se 81 mg (12%) jednog nepostojanog jedinjenja za koje na osnovu njegovih reakcija smatramo da predstavlja nezasićeno nitrozo-jedinjenje (*v*). Ono stajanjem na vazduhu potpuno prelazi u jedinjenje *2*.

Reakcija primarnih proizvoda oksidacije izoksazolidina *1a*
(pomoću olovo-tetraacetata) sa viškom izoksazolidina *1a*

1. U 50 ml benzola rastvoreno je 200 mg jedinjenja *1a* i destilacijom azeotropa udaljena je voda. Kroz rastvor je tokom celog ogleda provodjena struja azota. U ohladjeni rastvor je dodato 400 mg olovo-tetraacetata i mešano $3\frac{1}{2}$ sata na sobnoj temperaturi. Rastvor, kao i u ostalim ogledima izvodjenim bez prisustva kiseonika, poprima postojanu plavu boju. Zatim je bez prekidanja struje azota dodatkom 0.1 ml etilen-glikola razoren višak olovo-tetraacetata i potom dodato još 150 mg izoksazolidina *1a*. Mešanje je nastavljeno još 15 sati pri čemu intenzitet plave boje znatno opada. Rastvor je procedjen, isparen i hromatografisan na koloni od silika-gela. Dobiveno je 13 mg (5%) jedinjenja *v*,

21 mg (8%) jedinjenja 2 , 50 mg (25%) jedinjenja 5 i 56 mg (28%) jedinjenja 6.

2. U 50 ml benzola rastvoreno je 256 mg izoksazolidina 1a i destilacijom azeotropa udaljena je voda. Kroz rastvor je tokom celog ogleda provodjena struja azota. U ohladjeni rastvor dodato je 412 mg olovo-tetraacetata i na sobnoj temperaturi mešano 2 sata. I u ovom ogledu rastvor ima intenzivno plavu boju. Višak olovo-tetraacetata razoren je dodatkom 0.1 ml etilen-glikola. Rastvor je procedjen i što je moguće brže isparen i hromatografisan na koloni od silika-gela. Dobiveno je 70 mg (27%) jedinjenja V (plavo obojeno), 52 mg (20%) jedinjenja 2 i 27 mg (9%) jedinjenja 4.

Neposredno posle izolovanja sa kolone jedinjenje V je u benzol-skom rastvoru pomešano sa još 70 mg izoksazolidina 1a i ostavljeno na sobnoj temperaturi 2 dana. Dobiveno je 26 mg (19%) jedinjenja 2 , 23 mg (16%) jedinjenja 5 i 37 mg (26%) jedinjenja 6.

I Z V O D

Predmet našeg rada bilo je ispitivanje fotohemijske reaktivnosti modifikovanog steroidnog izoksazolidina $5\alpha,10\alpha$ -iminooksii- $-5(10\rightarrow1\beta H)abeo-5\alpha$ -holestan- 3β -ol-3-acetata (*1a*), kao i odgovarajućih N-metil- i N-acetil- derivata (*1b* odnosno *1c*). Cilj je bio da se ispita priroda ekscitacije koja aktivira izoksazolidinski molekul, s obzirom da on ne sadrži hromofornu grupu koja može direktno da primi energiju upotrebljene ultra-ljubičaste svetlosti. Radi toga je u ovom radu izvršeno sledeće:

(1) Sintetizovani su $5\alpha,10\alpha$ -iminooksii- $-5(10\rightarrow1\beta H)abeo-5\alpha$ -holestan- 3β -ol-3-acetat (*1a*) i njegovi N-metil- (*1b*) i N-acetil (*1c*) derivati. Kao polazna supstanca za ove sinteze upotrebljen je $5,10$ -seko-holestanski derivat, tj. (E)- 3β -acetoksi- $5,10$ -holest- $-1(10)$ -en-5-on.

(2) Izoksazolidin *1a* ozračivan je u standardnoj aparaturi od kvarca (Slika 3), u različitim rastvaračima: acetonu, metanolu, dioksanu, dietil-etru, benzolu, ugljen-tetrahloridu, cikloheksanu i smesi benzol-metanol (4:1). Kao izvor svetlosti korišćene su živine lampe niskog i srednjeg pritiska. Ogledi su radjeni u prisustvu vazdušnog kiseonika ili u struji azota kako bi se eliminisao uticaj kiseonika na reakcioni tok. Osim toga, u cilju mehaničkih ispitivanja, ozračivanja su radjena i u prisustvu fotosenzibilizatora u odgovarajućoj aparaturi od Pyrex stakla.

(3) Rezultati ozračivanja pokazuju sledeće:

(a) Kiseonik bitno utiče na smer fotohemijske transformacije izoksazolidina *1a*, *1b* i *1c*, i u prisustvu vazdušnog kiseonika vrši se fotoooksigenacija ovih molekula.

(b) Fotohemijska transformacija izoksazolidina *1a*, *1b* i *1c* se praktično ne dešava kada ne postoje uslovi za fotohemijsku oksidaciju, tj. ozračivanjem u deoksigenizovanom etru, dioksanu ili metanolu polazni proizvodi se mogu izolovati gotovo u kvantitativnom prinosu.

(c) Ozračivanjem izoksazolidina *1a* u acetonском rastvoru ili u drugom rastvaraču u prisustvu eozina, fotohemijska transformacija ide relativno brzo i kada nije prisutan kiseonik. Medjutim, nastali proizvodi su različiti od proizvoda dobivenih ozračivanjem *1a* u prisustvu kiseonika.

(4) Izvršena je analiza proizvoda fotoooksigenacije izoksazolidina *1a*, *1b* i *1c*, pri čemu je nadjeno sledeće:

(a) Fotoooksigenacijom izoksazolidina *1a* postaju nitro-jedinjenja i to: 5 α -nitro-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -holest-10(19)-en-3 β -ol-3-acetat (2), 5 α -nitro-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -holest-10(1 ili 9)-en-3 β -ol-3-acetat (3), 5 α -nitro-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -holestan-3 β ,10 α -diol-3-acetat (4), 10 ξ -metoksi-5 α -nitro-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -holestan-3 β -ol-3-acetat (7) i azoksi-jedinjenja: diazin-N-|5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -holestan-3 β ,10 α -diol-3-acetat-5 α -il|-N'-|5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -holest-10(1 ili 9)-en-3 β -ol-3-acetat-5 α -il|-N'-oksid (5), diazin-N-|5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -holestan-3 β ,10 α -diol-3-acetat-5 α -il|-N'-|5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -holest-10(19)-en-3 β -ol-3-acetat-5 α -il|-N'-oksid (6), u prinosima koji variraju u zavisnosti od upotrebljenog rastvarača; ovi proizvodi ne mogu se izolovati kada pri reakciji nije prisutan molekulski kiseonik.

(b) Ozračivanjem N-metil- i N-acetil- izoksazolidinskih derivata *1b* odnosno *1c* u prisustvu kiseonika nastaje više proizvoda, od kojih su identifikovana nitro-jedinjenja, i to pri

upotrebi izoksazolidina *1b* jedinjenje 4 u prinosu od 7%, a pri radu sa izoksazolidinom *1c* jedinjenja 2 i 4 u prinosima od po 9%.

(5) Posebnim eksperimentima je ispitana stabilnost proizvoda 2, 4, 5 i 6 pod reakcionim uslovima. Nadjeno je da su jedinjenja 2 i 4 potpuno stabilna pri ozračivanju u prisustvu kiseonika, a da se jedinjenja 5 i 6 pri tome delimično menjaju. Tako jedinjenje 6 se reverzibilno transformiše u proizvod sa tročlanim oksadiaziridinskim prstenom, koji u mraku nanovo daje jedinjenje 6, dok se jedinjenje 5 ireverzibilno razlaže dajući veći broj proizvoda.

(6) Strukture i konfiguracije nitro-jedinjenja 2, 3 i 4 su dokazane hemijskim transformacijama, dovodjenjem u vezu sa jedinjenjima poznatih struktura i konfiguracija, a azoksi-jedinjenja 5 i 6 identifikovana su na osnovu mikroanalize, spektralnih podataka i hemijskim transformacijama.

(7) Radi objašnjenja procesa fotoooksigenacije, izoksazolidin *1a* ozračivan je u prisustvu senzibilizatora singletnog kiseonika, i to: eozina, metilenskog plavog i kristal-violeta. Od proučavanih boja samo eozin se pokazao aktivnim, pri čemu su dobiveni isti reakcioni proizvodi kao i pri direktnoj fotoooksigenaciji. Ovo ukazuje da se reakcija ne vrši posredstvom singletnog kiseonika.

(8) Vodeći računa o svim rezultatima predložen je mehanizam fotoooksigenacije koji kao primarni proces predpostavlja formiranje eksipleksa između molekula izoksazolidina i molekula kiseonika, kao posledice apsorpcije zračenja sa međjumolekulskim prenosom naelektrisanja. Ovome naročito idu u prilog rezultati ozračivanja vršenih u prisustvu senzibilizatora. Dejstvo eozina (veća tripletne energija od energije metilenskog plavog i kristal-violeta) može se objasniti mogućnošću njegovog ekscitovanog stanja da oksiduje supstrat ili da senzibilizuje prenos naelektrisanja u kontaktnom kompleksu kiseonika i supstrata. Pri tome intermedijerno postaju nitrozo-jedinjenja, koja mogu da objasne formiranje svih ostalih proizvoda fotoooksigenacije, tj. ona daljom oksidacijom daju nitro-

-jedinjenja, a kuplovanjem sa neizreagovanim izoksazolidinom azoksi-proizvode.

(9) Radi proveravanja reaktivnosti i proveravanja pretpostavljenog mehanističkog puta dezaktiviranja fotohemijski ekscitovanog izoksazolidinskog kompleksa sa kiseonikom, proučeno je dejstvo nekih oksidacionih sredstava (tj. kalijum-permanganata, vodonik-peroksida i olovo-tetraacetata) na izoksazolidin *1a*. Nadjeno je sledeće:

(a) Dejstvom kalijum-permanganata u neutralnoj sredini nastaju azoksi-jedinjenja *5* i *6* u prinosu od 11% odnosno 12%.

(b) Dejstvom vodonik-peroksida u baznoj sredini nastaje nitro-proizvod *4a* koji odgovara saponifikovanom jedinjenju *4*, u prinosu od 87%.

(c) Dejstvo olovo-tetraacetata u velikoj meri zavisi od molarnog odnosa u kome se upotrebljava. Kada se izoksazolidin *1a* tretira olovo-tetraacetatom u višku dobiva se u visokom prinosu nitro-jedinjenje *2*. Kada se oksidacija vrši sa približno ekvivalentnom količinom olovo-tetraacetata nastaju nitro-proizvod *2* u prinosu od 22%, azoksi-jedinjenja *5* i *6* u prinosu od 16% odnosno 8%, kao i jedan proizvod u prinosu od oko 30% koji nije detaljnije karakterisan, a za koji predpostavljamo da je nitrozo-jedinjenje.

(10) Polazeći od poznatog dejstva olovo-tetraacetata na >NH grupu predložen je mehanizam oksidacije izoksazolidina *1a* ovim reagensom, koji predviđa da se i u ovom slučaju kao intermedijeri grade nitrozo-jedinjenja, čije dalje ponašanje zavisi od reakcionih uslova, tj. grade se nitro- i /ili azoksi-jedinjenja.

S U M M A R Y

This work is concerned with the investigation of photochemical reactivity of a modified steroidal isoxazolidine 5 α ,10 α -iminoöxy-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -cholestan-3 β -ol-3-acetate (*1a*), and its N-methyl- (*1b*) and N-acetyl- (*1c*) derivatives. Our aim was to probe the nature of the excitation that activates the isoxazolidine molecule, which by itself is not able to absorb the energy of the UV radiation due to the absence of a suitable chromophore. With these objectives in mind, we have completed the following.

(1) We have synthesized 5 α ,10 α -iminoöxy-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -cholestan-3 β -ol-3-acetate (*1a*) and its N-methyl- (*1b*) and N-acetyl- (*1c*) derivatives starting from 5,10-*seco*-cholestane derivative, namely, (E)-3 β -acetoxy-5,10-cholest-1(10)-en-5-one.

(2) Isoxazolidine (*1a*) was irradiated in a standard quartz apparatus (Fig. 3) in various solvents: acetone, methanol, dioxane, diethyl-ether, benzene, carbon tetrachloride, cyclohexane and the benzene-methanol mixture (4:1). As a light source we used low-pressure or medium-pressure mercury lamp. Experiments were performed either in the presence of air oxygen, or in the nitrogen atmosphere in cases where the influence of oxygen on the reaction course had to be eliminated. Furthermore, in order to elucidate the reaction mechanism, irradiation experiments were carried out (in appropriate Pyrex apparatus) in the presence of photo-sensitizers.

(3) Results of the irradiation experiments could be summarized as follows:

(a) Oxygen affects substantially the course of the photochemical transformation of isoxazolidines *1a*, *1b*, and *1c*, which are photo-oxidized in the presence of oxygen.

(b) Upon irradiation in the absence of the conditions required for the photochemical oxidation (*i.e.*, in deoxygenated ether, dioxan or methanol) photochemical transformation of isoxazolidines *1a*, *1b*, and *1c* practically does not occur: in all cases the initial material could be recovered in almost a quantitative yield.

(c) Smooth and fast photochemical transformation of the isoxazolidine *1a* was effected even in the absence of oxygen, by irradiation in acetone or in one of the other solvents (*vide supra*) in the presence of eosin. However, the products obtained in this way were different from the irradiation products of *1a* in the presence of oxygen.

(4) The analysis of the photo-oxygenation products obtained from the isoxazolidines *1a*, *1b*, and *1c* revealed the following:

(a) Photo-oxygenation of the isoxazolidine *1a* produces the following nitro-compounds: 5 α -nitro-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -cholest-10(19)-en-3 β -ol-3-acetate (2), 5 α -nitro-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -cholest-10(1 or 9)-en-3 β -ol-3-acetate (3), 5 α -nitro-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -cholestan-3 β ,10 α -diol-3-acetate (4), 10 ξ -methoxy-5 α -nitro-5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -cholestan-3 β -ol-3-acetate (7); and azoxy-compounds: diazene-N-[5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -cholestan-3 β ,10 α -diol-3-acetate-5 α -yl]-N'-[5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -cholest-10(1 or 9)-en-3 β -ol-3-acetate-5 α -yl]-N'-oxide (5), diazene-N-[5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -cholestan-3 β ,10 α -diol-3-acetate-5 α -yl]-N'-[5(10 $\rightarrow$ 1 β H)*abeo*-5 α -cholest-10(19)-en-3 β -ol-3-acetate-5 α -yl]-N'-oxide (6), in yields which depend on the choice of the solvent. In the absence of molecular oxygen these products were not isolated.

(b) Irradiation of N-methyl- (*1b*) and N-acetyl- (*1c*) derivatives of isoxazolidine *1a* in the presence of oxygen gives several

products among which the following nitro-compounds were identified: compound 4 in 7% yield from the isoxazolidine 1b, and compounds 2 and 4 in 9% yield of each from the isoxazolidine 1c.

(5) Additional experiments were performed in order to study the stability of the compounds 2, 4, 5, and 6 under the reaction conditions. Compounds 2 and 4 were found to be stable upon irradiation in the presence of oxygen, whereas compounds 5 and 6 are changed under the same circumstances. Thus, compound 6 undergoes reversible transformation into a product (containing three-membered oxadiaziridine ring) which transforms back into compound 6 in dark. Compound 5 is decomposed irreversibly into a number of products.

(6) The structures and configurations of the nitro-compounds 2, 3, and 4 were determined by chemical transformations and by correlation with the compounds of known structures and configurations. Azoxy-compounds 5 and 6 were identified by microanalyses, spectral data and chemical transformations.

(7) In order to clarify the photo-oxygenation process, the isoxazolidine 1a was irradiated in the presence of the dyes: eosin, methylene blue, and crystal-violet, which are known as the sensitizers of singlet oxygen. The same reaction products were obtained as in the direct photo-oxygenation, indicating that the reaction proceeds without the entailment of singlet oxygen.

(8) Taking into account all the results, a photo-oxygenation mechanism is proposed. As a primary process it comprises the formation of the exciplex between the molecule of isoxazolidine and oxygen. Exciplex formation is a consequence of the absorption of radiation with the intermolecular charge-transfer. This assumption is supported by the results of the irradiation experiments in the presence of sensitizers. Activity of eosin (having greater triplet energy than that of methylene blue or crystal-violet) could be explained by considering the ability of its excited state to oxidize the substrate or to sensitize the charge-transfer in the contact complex between oxygen and substrate. The formation of all

the other photo-oxygenation products is explained by presuming the intermediate creation of nitroso-compounds which yield either nitro-compounds by further oxidation, or azoxy-compounds by coupling with the excess of isoxazolidine.

(9) In order to verify the assumed reactivity and the mechanistic course of deactivation of the photochemically excited complex between isoxazolidine and oxygen, we have studied the action of certain oxidizing agents (*viz.* potassium permanganate, hydrogen peroxide and lead tetraacetate) on the isoxazolidine 1a. The following results were obtained:

(a) By the action of potassium permanganate in neutral medium the azoxy-compounds 5 and 6 are formed in the yields of 11% and 12%, respectively.

(b) By the action of hydrogen peroxide in alkaline medium the 87% of the nitro-compound 4a (corresponding to the saponified compound 4) is obtained.

(c) The action of lead tetraacetate greatly depends on the molar ratio in which it is used. With the excess of it, isoxazolidine 1a gives the nitro-compound 2 in high yield. However, with the equimolar quantity of lead tetraacetate 22% of the nitro-compound 2, and 16% and 8% of the azoxy-compounds 5 and 6, respectively, are obtained together with about 30% of a product which was not further characterized. The latter product is presumably a nitroso-compound.

(10) Considering the well-known action of lead tetraacetate on the $>\ddot{\text{N}}\text{H}$ group, we propose the mechanism of the oxidation of isoxazolidine 1a that involves the intermediate formation of nitroso-compounds which produce nitro- and/or azoxy-compounds depending upon the experimental conditions.

L I T E R A T U R A

1. E.A.Ogryzlo & C.W.Tang, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 5034 (1970).
2. I.B.C.Matheson & J.Lee, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 3310 (1972).
3. L.Elias, E.A.Ogryzlo & H.I.Shiff, *Canad. J. Chem.* 37, 1680 (1959).
4. N.Kulevsky, P.V.Sneeringer & V.I.Stenberg, *J. Org. Chem.* 37, 438 (1972).
5. C. von Sonntag, K.Neuwald, H.-P.Schuchmann, F.Wecke & E.Jansen, *J. Chem. Soc. Perkin II* 1975, 171.
6. V.I.Stenberg, R.D.Olson, C.T.Wang & N.Kulevsky, *J. Org. Chem.* 32, 3227 (1967).
7. V.I.Stenberg, C.T.Wang & N.Kulevsky, *J. Org. Chem.* 35, 1774 (1970).
8. N.Kulevsky, C.T.Wang & V.I.Stenberg, *J. Org. Chem.* 34, 1345 (1969).
9. C.S.Foote, *Accounts Chem. Res.* 1, 104 (1968).
10. C.S.Foote & S.Wexler, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 3880 (1964).
11. K.Gollnick & G.O.Shenck, *Pure Appl. Chem.* 9, 507 (1964).
12. S.G.Cohen, A.Parola & G.H.Pearsons, *Chem. Rev.* 73, 141 (1973).
13. C.Parkanyi, A.Lablanche-Combier, I.Marko & H.Ofenberg, *J. Org. Chem.* 41, 151 (1976).
14. R.F.Bartholomew, D.R.G.Brimage & R.S.Davidson, *J. Chem. Soc. (C)* 1971, 3482.
15. R.F.Bartholomew & R.S.Davidson, *J. Chem. Soc. (C)* 1971, 2342 i 2347.
16. J.C.W.Chien, *J. Phys. Chem.* 69, 4317 (1965).

17. D.Sinnreich, H.Lind & H.Batzer, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3541.
18. H.Tsubomura & R.S.Mulliken, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 5996 (1960).
19. R.S.Mulliken, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 811 (1952).
20. L.E.Orgel & R.S.Mulliken, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 4839 (1957).
21. J.N.Murrell, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 5031 (1959).
22. A.Weller u "The Exciplex" (M.Gordon & W.R.Ware, ed.) Academic Press, New York, San Francisco, London, 1975, str. 26.
23. H.Beens, H.Knibe & A.Weller, *J. Chem. Phys.* 47, 1183 (1967).
24. R.O.Loutfy & R.O.Loutfy, *Canad. J. Chem.* 50, 4052 (1972).
25. D.A.Labianca, G.N.Taylor & G.S.Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 3679 (1972).
26. J.B.Guttemplan & S.G.Cohen, *Tetrahedron Lett.* 1972, 2163.
27. K.Fukui u "Savremenaja Kvantovnaja Khimija" (O.Sinanoglu, ed.) Mir, Moskva, 1968, str. 59.
28. V.J.Shliaptokh & V.B.Ivanov, *Usp. Khim.* 45, 202 (1976).
29. C.S.Foote & J.W.Peters, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 3795 (1971).
30. K.Gollnick, *Advan. Photochem.* 6, 1 (1968).
31. D. Bellus & H.Lind, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 1199.
32. P.Gray, A.Jones & C.J.Thyne, *Trans. Faraday Soc.* 61, 474 (1965).
33. V.B.Ivanov, V.J.Shliapintokh, A.B.Shapiro, O.M.Khwotach & E.G.Rosantzev, *Izv. Akad. Nauk SSSR*, 1974, 1916.
34. N.A.LeBel, T.A.Lajiness & D.B.Ledlie, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 3076 (1967).
35. Lj.Lorenc, I.Juranić & M.Lj.Mihailović, *VIth IUPAC Symposium on Photochemistry*, Aix-en-Provence (Francuska), Juli 1976, Prošireni sinopsis, str. 144-145 (1976).
36. M.Lj.Mihailović, Lj.Lorenc, M.Gašić, M.Roglić, A.Melera & M.Stefanović, *Tetrahedron*, 22, 2683 (1973).
37. N.Kornblum, R.J.Clutter & W.Jones, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 4003 (1956).
38. Lj.Lorenc, privatno saopštenje (1976).
39. V.Nelson, A.Serianz & P.Kovacic, *J. Org. Chem.* 41, 1751 (1976).
40. G.Belot & C.Degrand, *Tetrahedron Lett.* 1976, 153.
41. A.Pines & J.J.Chang, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 5590 (1974).
42. S.Patai (ed.) "The Chemistry of the Hydrazo, Azo and Azoxy Groups" Interscience, London, New York, Sidney, Toronto, 1975.

43. F.D.Greene & S.S.Hecht, *J. Org. Chem.* 35, 2482 (1970).
44. N.J.Turro, "*Molecular Photochemistry*" Benjamin, New York, Amsterdam, 1965.
45. R.W.Yip & R.O.Loutfy, *Canad. J. Chem.* 50, 3426 (1972).
46. E.J.Corey & W.C.Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 3881 (1964).
47. C.F.Deneke & N.I.Krisky, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 3018 (1976).
48. G.L.Gilbert, *J. Chem. Educ.* 53, 359 (1976).
49. J.Jander & R.N.Haszeldine, *J. Chem. Soc.* 1954, 912.
50. D.A.Barr & R.N.Haszeldine, *J. Chem. Soc.* 1956, 3416.
51. J.Cornelisse & E. Havinga, *Chem. Rev.* 75, 353 (1975).
52. D.R.Kearns, *Chem. Rev.* 71, 395 (1971).
53. R.M.Hochstrasser & G.B.Porter, *Quart. Rev.* 14, 146 (1960).
54. C.S.Foote & T.-Y.Ching, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 6209 (1975).
55. T.Matsuura & K.Omura, *Synthesis*, 1974, 173.
56. R.O.C.Norman, R.Purchase & C.B.Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1972, 1701.
57. P.A.Plattner, H.Hauser & A.B.Kulkarni, *Helv. Chim. Acta* 31, 1833 (1948).
58. P.A.Plattner, H.Hauser & A.B.Kulkarni, *Helv. Chim. Acta* 31, 1885 (1948).
59. H.Staudinger, E.Athes & H.Pfeniger, *Ber.* 49, 1928 (1916).
60. Lj.Lorenc, I.Juranić & M.Lj.Mihailović, *Jugoslovenski simpozijum o organskoj hemiji*, Beograd, Januar 1977, Sinopsis: *Glasnik hem. drustva Beograd* 42, 126 (1977).

VITA

<i>Juni 10, 6, 1946</i>	<i>Rodjen u Beogradu.</i>
<i>1952-56</i>	<i>Osnovna skola u Brusju (O.Hvar).</i>
<i>1956-60</i>	<i>Osnovna skola u Hvaru.</i>
<i>1960-63</i>	<i>Gimnazija u Rijeci.</i>
<i>1963-64</i>	<i>Gimnazija u Dubrovniku.</i>
<i>1964-68</i>	<i>Hemijska grupa PMF u Beogradu.</i>
<i>Oktobra 1968</i>	<i>Diplomirao.</i>
<i>1968-71</i>	<i>Poslediplomske studije organske hemije (Hemijska grupa PMF).</i>
<i>1969-</i>	<i>Asistent u Hemijskom institutu PMF</i>
<i>Septembra 1971</i>	<i>Magistrirao.</i>
<i>Februara 1974</i>	<i>"Varian" C-13 NMR-Workshop, Budimpesta.</i>
<i>Septembra 1974</i>	<i>"Summer School of Photochemistry"</i>
	<i>Reims</i>