

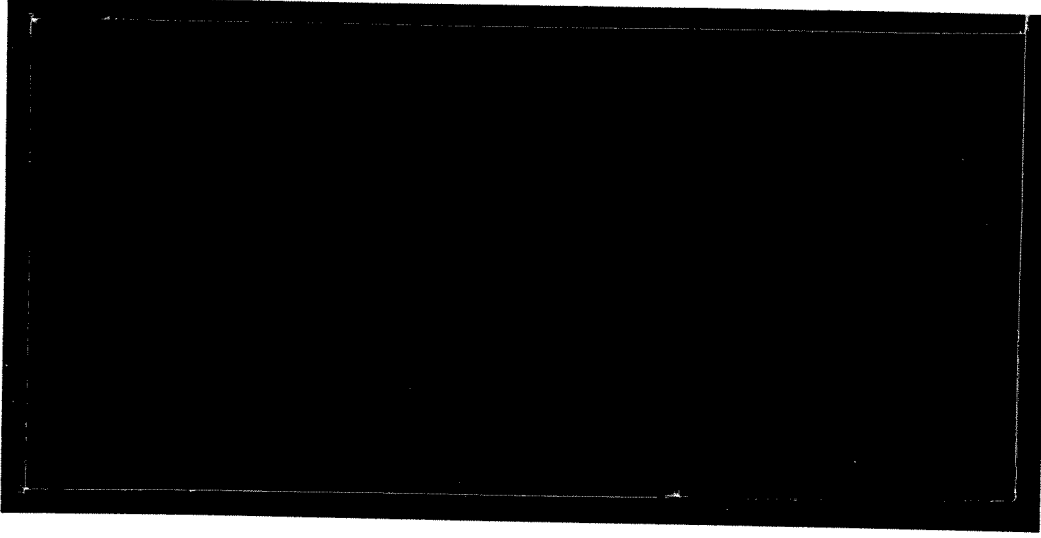


TÜRKİYE BİLİMSEL VE
TEKNİK ARAŞTIRMA KURUMU

THE SCIENTIFIC AND TECHNICAL
RESEARCH COUNCIL OF TURKEY

Duyg

2000-51



Temel Bilimler Araştırma Grubu
Basic Sciences Research Grant Committee

**YENİ BİR YÖNTEMLE 3,4-Dihidro-2H-2-Piranon
(ALFA-PIRON) TÜREVLERİNİN SENTEZLENMESİ**

PROJE NO: TBAG-1460

**PROF. DR. OKAN TARHAN
ARŞ. GÖR. SIDIKA POLAT**

MAYIS 1998

ANKARA

ÖNSÖZ

Bu projede α - β doymamış enonlar α' - pozisyonunda seçimli olarak açillendirilmiş, böylelikle elde edilen kloro-açillendirilmiş enonların Arbuzov reaksiyonu uygulanarak fosfonatları elde edilmiştir. Daha sonra bu fosfonat bileşiklerinden Horner-Emmons reaksiyonu ile istenilen α -piron türevli bileşikler elde edilmiştir. Bu çalışma ile literature α -piron sentezi için yeni bir yöntem kazandırılmıştır. Bu proje Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ.....	
II. GELİŞME.....	
II.1. α - kloropropioniloksi- α,β - doymamış ketonların sentezi.....	
II.1.1. 6-(3-kloropropioniloksi)-3,5,5-trimetilsikloheks-2-en-1-on.....	
II.1.2. 1-(3-kloropropioniloksi)-4-metil-3-penten-2-on	
II.1.3. 7-(3-kloropropioniloksi)-9-metil $\Delta^{5,10}$ oktalin-1,6-dion.....	
II.2. Fosfonatların Sentezlenmesi.....	
II.2.1. 6(3-dimetoksifosforil)-propioniloksi 3,5,5-trimetil sikloheks-2-en-1-on	
II.2.2. 1-(3-dimetoksifosforil)propioniloksi-4-metil-3-penten-2-on.	
II.2.3. 7-[3-dimetoksifosforil)propioniloksi]-9-metil- $\Delta^{5,10}$ oktalin-1.6-dion	
II.3. Fosfonatların Halka Kapanma Reaksiyonları.....	
II.3.1. 6.8.8-trimetil-3,7,8,8a-tetrahidro-2H-2-kromenon.....	
II.3.2. 5-(2-metil-1-propenil)-3,4 dihidro-2H-2-pyranon.....	
II.3.3. 9a-metil-3,6,7,8,9,9a,10,10a, oktahidro-2H-benzo[9] kromen-2,9-dion	
III. SONUÇ.....	
IV. DENEYSEL KISIM	
V. REFERANSLAR.....	

TABLÖLAR

Tablo 1. α' -3-Kloropropioniloksi enonlar

Tablo 2. Fosfonat Bileşikleri

Tablo 3. Fosfonatların Horner-Emmons Reaksiyonları

ÖZ

α -Pironlar Biyolojik atıviteye sahip doğal ürünlerin yapısında bulunan önemli maddelerdir. Özellikle Kardiak aktif steroidlerin ve aynı zamanda bufodienolidlerin yapılarında da bulunmaktadırlar. Bu çalışmada, değişik α , β -doymamış ketonlar, mangan (III) asetatın 3-kloropropiyonik asitle olan reaksiyonuyla α' - pozisyonunda kloro-açillendirilmiştir. Daha sonra bu bileşikler Arbuzov reaksiyonu ile fosfonatlarına dönüştürülmüş, Horner-Emmons reaksiyonuyla da istenilen α -piron türevini içeren bileşikler sentezlenmiştir.

Anahtar Kelimeler : α -piron, kloropropioniloksilasyon, mangan (III) asetat oksidasyonu.

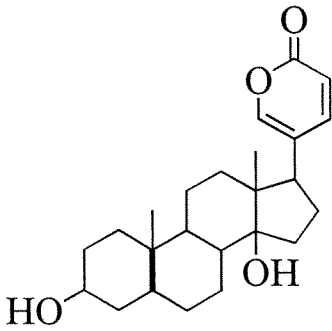
ABSTRACT

α -Pyrone are present in biologically active compounds in nature. They are important unit of some cardiac active steroids and as well as bufadienolides. In this study, the key step involves the synthesis of α -3-chloropropionyloxy- α,β -unsaturated cyclic and acyclic ketones from the corresponding α,β -unsaturated cyclic and acyclic ketones by using manganese (III) acetate in combination with 3-chloropropionic acid. The Arbuzov reaction of α -acyloxy enones gave the desired phosphonates. The intramolecular Horner-Emmons type cyclization reaction of the phosphonates in the presence of a base gave the desired α -pyrone.

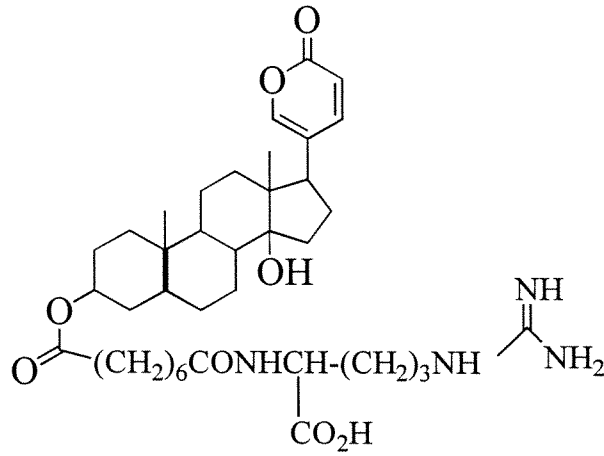
Key words : α -pyrone, chloropropionyloxylation, manganese (III) acetate oxidations.

I.GİRİŞ

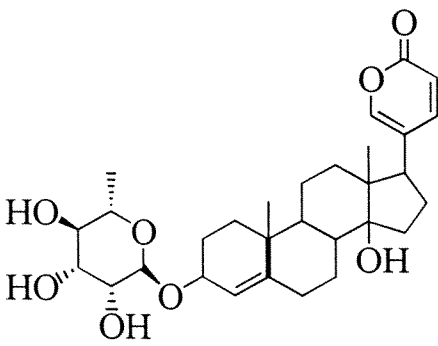
α -Pironlar biyolojik aktiviteye sahip doğal ürünlerin yapısında bulunan önemli maddelerdir. Özellikle kardiak aktif steroidlerin, örneğin bufalin ve buna ek olarak bufatoksinin, proscillaridinin ve lucibufogin C'nin yapılarında da bulunmaktadır. α -Piron kısmının bu moleküllerde oluşturulması uzun basamaklardan sonra gerçekleştirilmiştir.



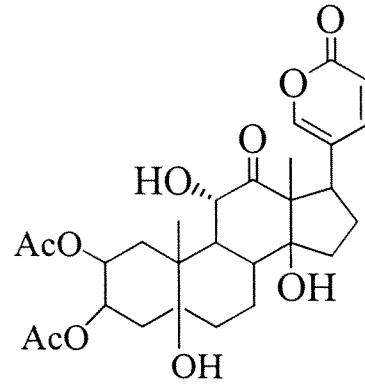
Bufalin



Bufatoksin



Proscillaridin

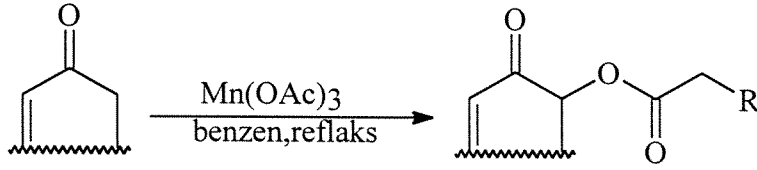


Lucibufogin C

Bu projede anahtar basamak olan α - β -doymamış ketonların α -pozisyonunda seçimli olarak asetillendirilmesinin kurşun (IV) asetat, civa (II) asetat ve mangan (III)

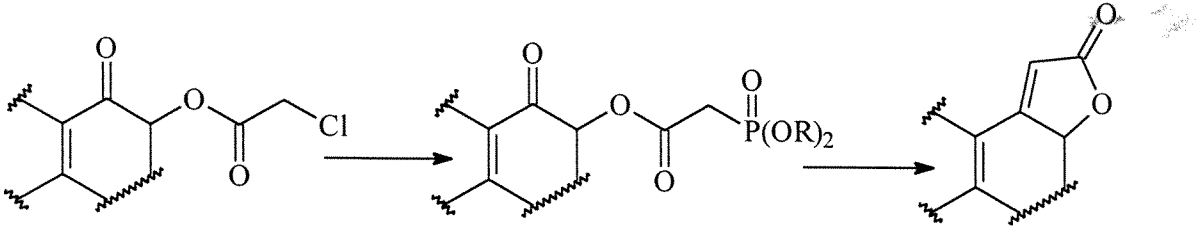
asetat kullanılarak yapılması mümkündür.² Bu çalışmada ise mangan (III) asetat, en iyi α -seçici olması, yüksek verim vermesi ve ılımlı bir reaksiyon ortamı sağlayan ajan olması nedeniyle tercih edilmiştir. Ayrıca civa (II) asetatın ve kurşun (IV) asetatın toksik özelliklerinin fazla olması ve çevreye zarar verici olmalarından dolayı mangan (III) asetat³ kullanılmıştır.

α,β -doymamış ketonlar mangan (III) asetatın farklı mangan (II) karboksilatları veya karboksilik asit türevleriyle tepkimeye sokularak α -pozisyonunda açillendirilmiştir.⁴ (Şema 1)



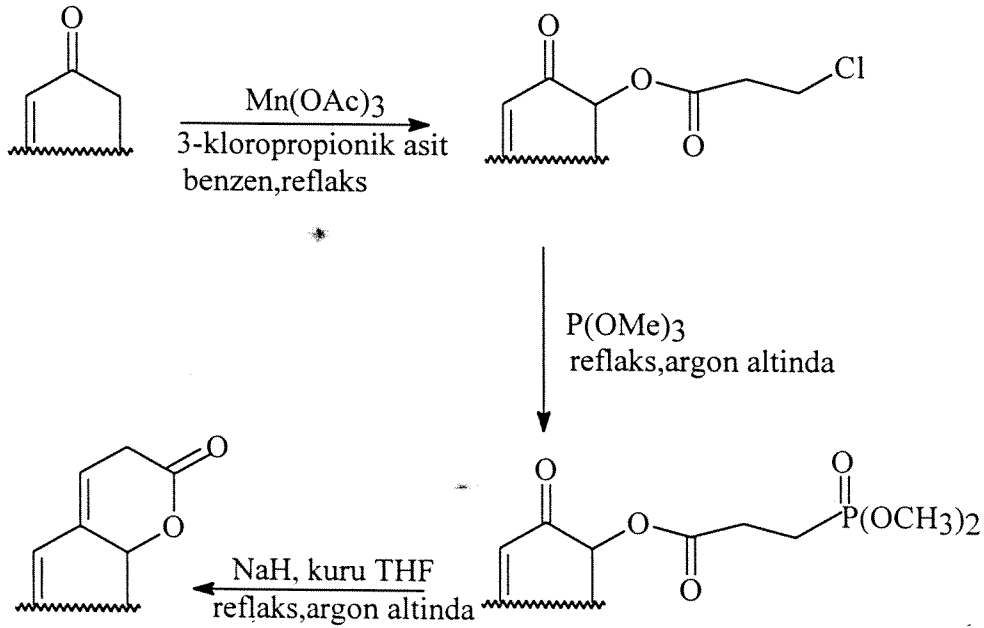
Şema 1

Daha sonraki çalışmalarda kloro-karboksilik asitler kullanılarak α -pozisyonunda elde edilen kloroasetoksi bileşiği 5-halkalı laktonların oluşturulmasında kullanılmıştır. Demir⁴ ve arkadaşları tarafından 2-kloropropioniloksi enonlar Arbuzov reaksiyonuyla fosfonatlarına dönüştürülmüş ve bu fosfonatlardan Horner-Emmons halka içi kapanma reaksiyonuyla γ -laktonlar iyi bir verimle elde edilmiştir. (Şema 2)



Şema 2

Bu çalışmada ise Şema 3'te gösterildiği gibi siklik ve siklik olmayan α,β -doymamış ketonlar, mangan (III) asetat ve 3 kloropropionik asitle reaksiyona sokularak α -pozisyonunda 3-kloro açillendirilmiştir. Daha sonra bu bileşikler trimetil fosfit ile fosfonatlarına dönüştürülmüş ve ardından sodyum hidrid (THF içinde) reflaks edilerek α -piran türevlerini içeren bileşikler elde edilmiştir.



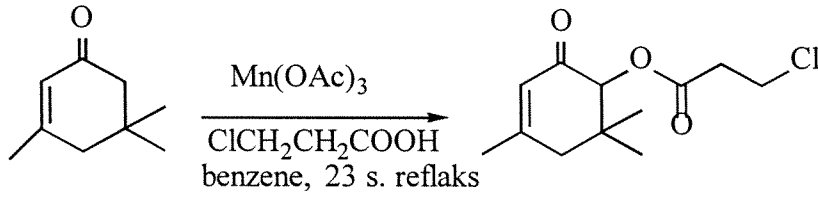
Şema 3

II. GELİŞME

II.1.1. 6-(3Kloropropioniloksi- α , β - Doymamış Ketonların Sentezlenmesi

II.1.1. 6-(3-kloropropioniloksi-3.5.5-tirmetilsikloheks-2-en-1-on:

Başlangıç maddesi olarak seçilen α,β -doymamış keton 3,5,5-trimetilsikloheksanon (isophorone) mangan (III) asetat ve 3-kloropropionik asitle karıştırılarak benzen içerisinde reaksiyona sokulmuş ve reaksiyon TLC (ince tabaka kromatografisi) ile takip edilmiştir. 23 saat gibi uzun bir reflaks süresinden sonra ekstre edilmiş ve elde edilen ham ürün flaş-kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır ve ürün 72% verimle elde edilmiştir.(Şema4).



Şema 4

Elde edilen ürünün spektroskopik analizleri beklenen ürün olduğunu göstermiştir ve aşağıda da spektroskopik sonuçlar verilmiştir.

FT-IR (cm⁻¹): 2971-2875,1749,1687,1636

¹H NMR(CDC₃/TMS;ppm):

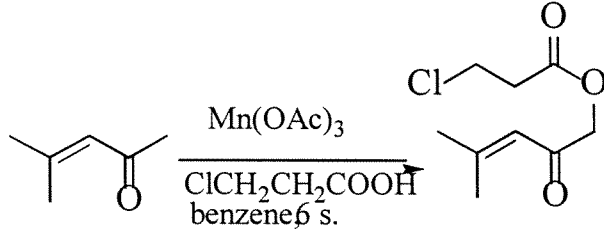
1.13(s,3H,CH₃),1.17(s,3H,CH₃),1.98(s,3H,CH₃),2.24(s,H,CH₂),

3.00(t,J=7Hz¹,2H,CH₂),

3.86 (t,J=7Hz,2H,CH₂Cl), 5.30(s,1H, α' -CH), 5.95 (s,1 H,Holef.)

II.1.2. 1-(3-kloropropioniloksi)- 4-metil 3-penten-2-on:

Halkasal yapıya sahip olmayan α - β doymamış ketonlara örnek olarak başlangıç maddesi 4-metil-3-penten-2-one (mesitil oksit)* seçilmiş ve Mangan (III) asetat ve 3-kloropropiyonik asitle karıştırılarak benzen içerisinde reaksiyona sokulmuş ve reaksiyon TLC ile takip edilmiştir. 6 Saatlik bir reflaks süresi sonrasında ekstraksiyon yapılmış ve elde edilen ham ürün flaş-kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır ve ürün 30% verimle elde edilmiştir. (Şema 5)



Şema 5

30% verimle elde edilen ürünün verimi yükseltilmeye çalışılmış fakat reflaks süresi uzatıldığında, yan ürünlerin oluştuğu ve başlangıç maddesinin polimerlesmesi sonucu, verimini çok daha düşüğü gözlenmiştir. Elde edilen ürünün spektroskopik analizleri ise aşağıda verilmiştir.

*Mesitil oksit, asetonun $Ba(OH)_2$ ile self kondenzasyonu ve bilahare I_2 ile dehidratasyonu ile elde edilmiştir.

FT-IR(cm^{-1}): 2932-2877,1750,1702,1623

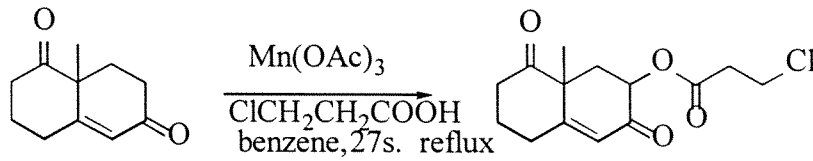
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS ;ppm):

1.95 (s,3H, CH_3), 2.22 (s,3H, CH_3), 2.98 (t,($J=7\text{Hz}$),2H, CH_2),

3.82 t,($J=7\text{Hz}$), 2H, CH_2Cl), 4.71 (s,2H, α' - CH_2), 6.10 (s;1H,Holef)

II.1.3 7-(3-kloropropioniloksi)-9 -metil $\Delta^{5,10}$ oktalin-1,6- dion:

Son başlangıç maddesi olarak 9-metil $\Delta^{5,10}$ oktalin-1.6-dione (Miescher-Wieland ketone) seçilmiştir. Miescher-Wieland keton pekçok doğal maddelerin yapısında bulunmaktadır.Bu α,β -doymamış keton mangan (III) asetat ve 3 kloro propiyonik asit ile benzen içerisinde 27 saat reflaks edilmiştir. Ekstraksiyon yapıldıktan sonra ham ürün flaş-kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve ürün 15% gibi düşük bir verimle elde edilmiştir. Verimin yükseltilebilmesi için farklı şartlarda denemeler defalarca tekrarlanmış, fakat daha yüksek bir verim elde edilememiştir. (Şema 6), Kurutma işlemi yapılmadan doğrudan kullanılan oksidasyon ajanının ($\text{Mn}(\text{OAc})_3$) nem oranının fazlalığı verime olumsuz etki ettiği görülmüştür.



Şema 6

Spektroskopik sonuçlar ise aşağıda verilmiştir.

FT-IR (cm⁻¹):

2963-2957,1748,1716,1695,1623

¹H-NMR (CDCl₃/TMS,ppm)

1.53 (s,3H,CH₃), 1.91-2.60 (m,4H-CH₂-ring)

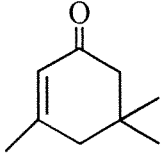
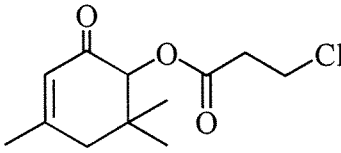
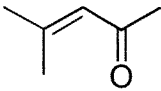
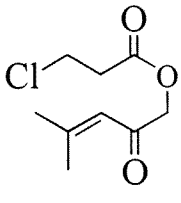
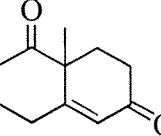
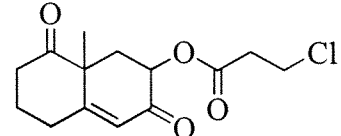
2.91 (t,(J=7 Hz), 2H, CH₂ CH₂Cl)

3.80 (t,(J=7Hz),2H,CH₂Cl), 5.35 (dd, (J=5.7,2.5 Hz),1H, α'-CH)

5.89 (s,1H, H_{olef})

Bütün ürünlerin sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

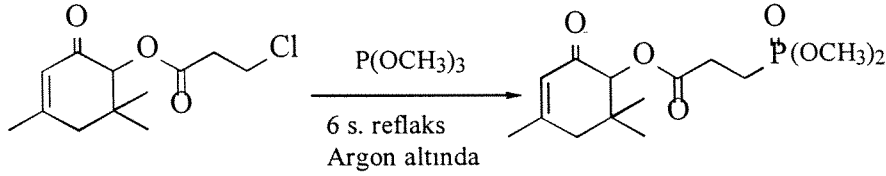
Tablo 1. α' -3-Kloropropioniloksi Enonlar

Keton	Süre (Saat)	Ürün	Verim(%)
	benzen, 23 saat reflaks		72
	benzen, 6 saat reflaks		30
	benzen, 27 saat reflaks		15

II.2 Fosfonatların Sentezlenmesi :

II.2. 1. 6-(3-dimetoksi fosforil)-propioniloksi-3,5,5,-trimetil sikloheks-2-en-1-on:

Sentezi amaçlanan α -piron türevlerinin ikinci basamağında 3-kloropropioniloksi enonların tri metilfosfit ile olan reaksiyonu istenilen fosfonat bileşiklerini vermiştir. İsoforon'un α '-3-kloropropioniloksi ürünü 3 ekivalen trimetilfosfit ile reaksiyona sokulmuş ve reaksiyon TLC ile takip edilmiştir. 6 saat sonra fazla miktardaki trimetilfosfit ortamdan uzaklaştırılmış ve kalan ham ürün flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Oluşan fosfonat bileşiği 45% verimle elde edilmiştir. (Şema 7)



Elde edilen saf ürünün spektroskopik analiz sonuçlarında beklenen ürün olduğunu ve özellikle P-OCH₃'teki metil gurupları için 3.76 ve 3.78 ppm'de gelen piklerin varlığı istenilen ürünün oluştuğunu desteklemektedir. Diğer sonuçlar aşağıda verilmiştir.

FT-IR (cm⁻¹) :

2958,2876,1744,1686,1635,1031

¹H-NMR (CDCl₃/TMS,ppm):

0.98 (s,3H,CH₃), 1.12 (s,3H,CH₃), 1.92 (s,3H, CH₃)

2.25(s,2H,CH₂),2,60-2.80(m,4H, CH₂ and CH₂P)

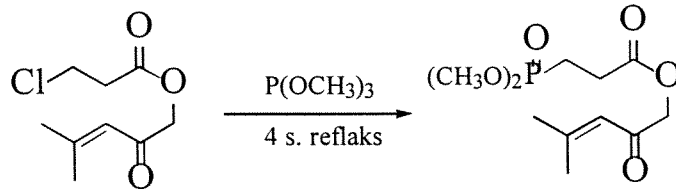
3.76 (s,3H,-O CH₃), 3.78(s,3H,-O CH₃)

5.20(s,1H, α' -CH), 5.90(s,1H, H_{olef})

II.2.2 1-(3-dimetoksifosforil)-propioniloksi-4-metil-3-penten-2-one:

α -3-kloropropioniloksi mesitil oksit iki ekivalen trimetil fosfit ile argon gazı altında reaksiyona sokulmuş ve 4 saat reflaks yapılmıştır. Daha sonra fazla miktardaki trimetil fosfit ham üründen uzaklaştırılmış ve flaş kolon kromatografisi ile saflandırılmış ve 26% verimle amaçlanan fosfonat bileşiği elde edilmiştir.

(Şema 8)



Şema 8

Proton-NMR spektrumunda $POCH_3$ grubundaki protonların 3.60 ppm ve 3.70 ppm'de singletler vermesi ve $R-CH_2-\underline{CH_2}Cl$ grubundaki klorun yanındaki CH_2 protonlarına ait sinyallerin kaybolması fosfonat bileşiğinin oluşumunu göstermektedir. Diğer spektroskopik analiz sonuçları aşağıda verilmiştir.

FT-IR (cm^{-1}): 2955-2872, 1749, 1701, 1624, 1034

1H -NMR ($CDCl_3/TMS$, ppm):

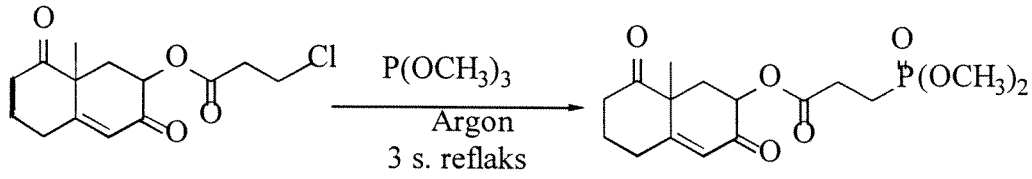
1.90 (s,3H, CH_3), 2.20(s,3H, CH_3),2.50-2.80 (m, 4 H, CH_2 and CH_2P)

3.60 (s, 3 H,- OCH_3), 3.70(s,3H- OCH_3)

4.70 (s,1H, α - CH_2), 6.00 (s,1H,Holef)

II.2.3 7-[(3-dimetoksi fosforil propiyoniloksi)]-9-metil- $\Delta^{5,10}$ oktalin-1.6-dion:

7-[(3-kloropropioniloksi)]-9-metil $\Delta^{5,10}$ oktalin-1.6-dione ve 2 ekivalen trimetilfosfit argon altında reaksiyona sokulmuş ve 3 saatlik reflaks sonrasında fazla miktarda ortamda bulunan trimetil fosfit uzaklaştırılmıştır. Ham ürün flaş-kolon kromatografisiyle saflaştırılmış ve fosfonat bileşiği 75% gibi iyi bir verimle elde edilmiştir. (Şema 9)



Şema 9

Diğer fosfonat bileşiklerinde olduğu gibi POCH_3 grubundaki protonlar için 3.60 ppm'de ve 3.72 ppm'deki singletlerin varlığı fosfonat bileşiğinin oluşumunu göstermiştir. Diğer spektroskopik analiz sonuçları ise aşağıda verilmiştir.

FT-IR (cm^{-1}) :

2990-2898, 1743, 1684, 1631, 1237

$^1\text{H-NMR}$ (cm^{-1}):

1.26 (s, 3H, CH_3), 2.40-2.80 (m, 4 H, CH_2 -ring)

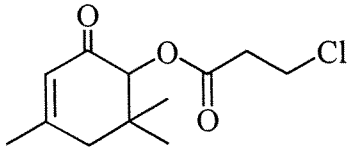
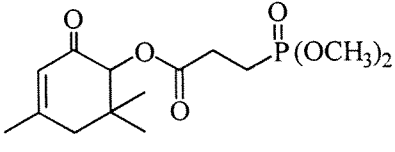
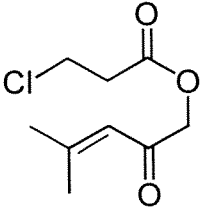
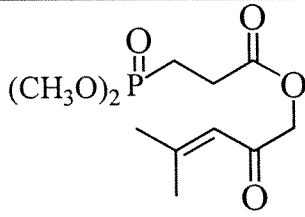
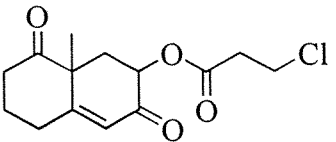
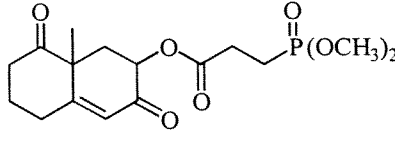
3.30 (t, (J=7Hz), 2H, $\underline{\text{CH}_2}$, CH_2P), 3.60 (s, 3H, -O CH_3)

3.72 (s, 3H, -O CH_3), 3.90 (t, (J=7Hz), 2H, $\underline{\text{CH}_2}\text{P}$)

5.23 (dd, (J=5.7, 2.5 Hz), 1H, α -CH), 5.80 (s, 1H, H_{olef})

Sentezlenen fosfonat bileşikleri Tablo2'de özetlenmiştir.

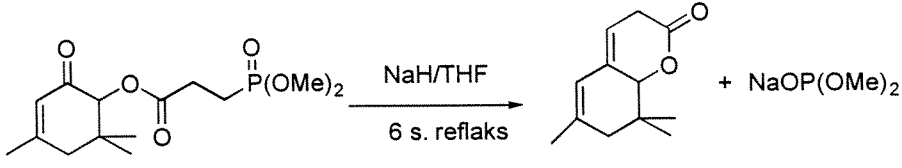
Tablo 2. Fosfonat Bileşikleri

α -3 kloropropioniloksi Enonlar	Süre (Saat)	Ürün	Verim (%)
	benzen, 6 s reflaks		45
	benzen, 4 s reflaks		26
	benzen, 3 s reflaks		75

II.3.Fosfonatların Halka Kapanma Reaksiyonları

II.3.1 6,8,8-trimetil-3,7,8,8a-tetrahidro-2H-2-kromenoni:

Çalışmanın son basamağında elde edilen fosfonatların sodyum hidrid (THF içerisinde, argon altında) ile Horner-Emmos tipi halka kapanması sonucu amaçlanılan α -piron türevleri sentezlenmiştir. Bir önceki basamakta elde edilen isoforon'un fosfonat bileşiği THF içerisinde sodyum hidrid ile geri soğutucu altında kaynatılmış ve reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir. 6 saatlik bir reflaks sonrası karışım soğutulmuş ve ekstraksiyondan sonra ham ürün flaş kolon kromatografisi ile temizlenmiştir ve amaçlanılan 6,8,8, trimetil 3,7,8,8a-tetrahidro-2H-2 kromenon 65% verimle elde edilmiştir. (Şema 10)



Şema 10

Spektroskopik yöntemlerle yapı tayini yapılmış ve spektroskopik veriler aşağıda verilmiştir:

FT-IR (cm⁻¹): 2956-2905, 1741, 1685, 1637

GS-MS (m/z,%): 192 (M⁺+1;8), 191 (M⁺,12), 165 (b.p.), 148 (3)

¹HNMR (CDCl₃/TMS, ppm):

0,96(s,3H, CH₃), 1.10(s,3H, CH₃), 1.20(s,3H,CH₃)

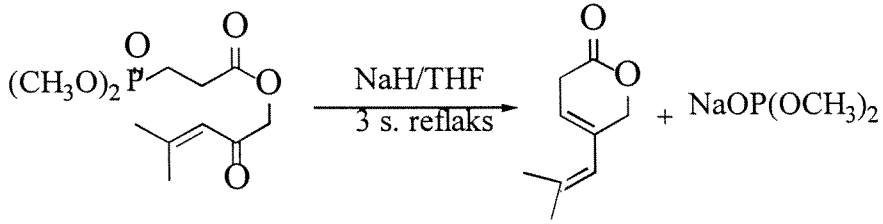
2,22 (s,2H,C-7CH₂), 3,80 (d,2H, α - CH₂)

5.60(t,1H,C-4 CH), 5.90(s,1H,C-8a CH-O)

5,96 (s,1H,C-5 CH)

II.3.2 5-(2-metil-1-propenil)-3,4 dihidro-2H-2-piranon:

1-(3 dimetoksi fosforil)-propioniloksi-4-metil-3-penten-2-one' un THF içerisinde sodyum hidrid ile olan reaksiyonuyla fosfonat bileşiğinin molekül içi halka kapanması sağlanmıştır. 3 saat süren reflakstan sonra ekstraksiyon yapılmış ham ürün flaş-kolon kromatografisi ile temizlenmiştir. 5-(2-metil-1-propenil)-3,4 dihidro-2H-2-piranon %60 verimle elde edilmiştir.(Şema 11)



Şema 11

Yapı tayini için kullanılan spektroskopik yöntemlerden elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.

FT-IR (cm⁻¹): 2927-2892,1734,1640

GS-MS(m/z%): 151 (M⁺,7), 109(b.p.),137 (48),124(7),107(14)

¹H-NMR (ppm):

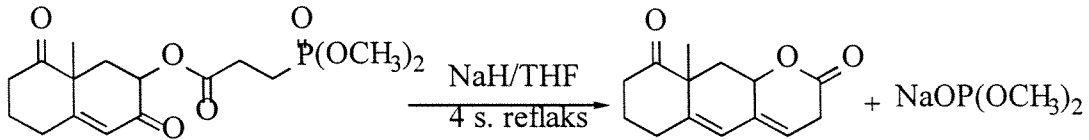
1.75 (s,3H,CH₃), 1.88 (s,3H, CH₃), 3.72 (d, 2H,α- CH₂)

4.30 (s,2H,C-6, CH₂), 6.08(s,1H,Holef)

6.30 (t,1H, C-4 CH)

II.3.3. 9a-Metil-3, 6, 7, 8, 9, 9a, 10, 10a-oktahidro-2H-benzo[9] kromene-2,9-dion:

Son fosfonat bileşiği olan 7-[(3-dimetoksifosforil)-propioniloksi]-9-metil- $\Delta^{5,10}$ -oktalin-1,6-dion da diğer halka kapanma reaksiyonlarında olduğu gibi THF içerisinde sodyum hidrid ile tepkimeye sokulmuş ve reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir. 4 saat süren reflakstan sonra elde edilen ham ürün ekstre edilmiş ve flaş-kolon kromatografisi ile temizlenmiştir. 9a-metil-3,6,7,8,9,9a,10,10a-oktahidro-2H-benzo [9] kromen-2,9-dion 68% verimle elde edilmiştir. (Şema 12)



Şema 12

Spektroskopik sonuçlar ise aşağıdadır:

FT-IR(cm^{-1}): 2982-2965,1738,1691,1628

GS-MS (m/z,%):

232($M^+ + 1$), 231 (M^+ ,3),203(5), 160 (10),165(bp),151(31),121(35)

¹H-NMR (ppm):

1.10 (s,3H,CH₃),2.18-2.60 (m,8H,CH₂-ring)

3.78 (d,2H, C-3 CH₂)

5.75 (dd,1H,J=5,2,12.0,C10-a CH)

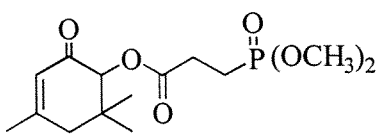
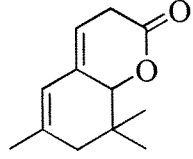
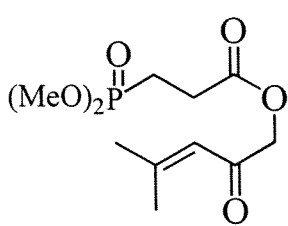
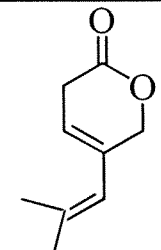
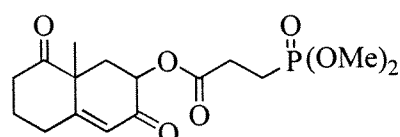
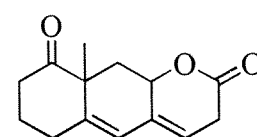
6.60 (t,1H,C4 CH)

6.92 (s,1H,C-5,CH)

Fosfonat bileşiklerinin halka kapanma reaksiyonu sonucu oluşan ürünlerin özeti

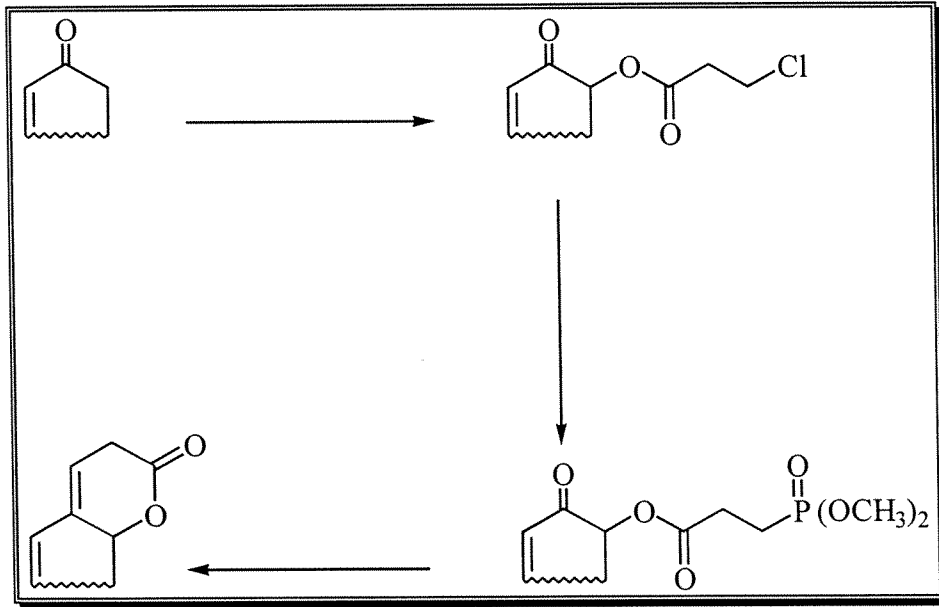
Tablo 3 de gösterilmiştir.

Tablo 3. Fosfonatların Horner-Emmons Reaksiyonları

Fosfonat Bileşiği	Süre (Saat)	Ürün	Verim %
	6 s. reflaks, THF		65
	3 s. reflaks, THF		60
	4 s. reflaks, THF		68

III.SONUÇ

Bu projenin ilk kısmında retro analizde de görüldüğü gibi (Şema 13) seçici ajan olan mangan (III)asetat yardımıyla ilgili α' -3-kloropropioniloksi enonlarına çevrilmiş ve daha sonra Arbuzov reaksiyonuyla α' -3-kloropropioniloksi enonlar fosfonatlarına dönüştürülmüştür. Son basamakta ise fosfonatlar molekül içi halka kapanma reaksiyonuyla (Horner-Emmons reaksiyonu) α -piron türevleri yüzde 60-68 oranında değişen verimlerle elde edilmiştir.



Şema 13

Bu çalışma ile literatüre kısa bir yolla ve ılımlı bir reaksiyon ortamında α -piron türevlerin sentezi kazandırılmıştır.

DENEYSEL KISIM

Bu çalışmada maddelerin yapıları ¹H-NMR ve FT-IR yardımıyla bulunmuştur aynı zamanda son aşamadaki α- pironların yapılarında GC-MS ile doğrulanmıştır.

¹H-NMR Spektroskopisi, TÜBİTAK' ta bulunan Bruker GmbH DPX-400 MHz' lik yüksek performanslı dijital FT-NMR'la çekilmiştir. Burada CDCl₃ çözücü olarak TMS de iç referans olarak kullanılmıştır. Burada verilen yarılımlar aşağıdaki sembollerle ifade edilmiştir ' s(singlet), t(triplet), dd(dubletin dubleti), m(multiplet) '.

IR spektroskopisi , Perkin-Elmer 1600-series FT-IR spektrometresidir. Burada çözücü olarak CHCl₃ kullanılmıştır.

Flaş kolon kromatografisi de Merk silica Gel 60 (parçacık büyüklüğü 0.040-0.063 mm, 230-400 mesh ASTM) ile gerçekleştirilmiştir. Kromatografide kullanılan çözücüler hacim oranlarında hazırlanmıştır.

1.1 α'-3-Kloropropioniloksi Enonların Sentezi

1.1.1 6-(3-kloropropioniloksi)-3,5,5-trimetilsiklo heks-2-en-1-on sentezi

5.4 g (21.72 mmol) mangan(III)asetat ve 4.71 g (43.44mmol) kloropropionik asit 50 mL benzene içinde 2 saat Dean-Stark başlığında reflaks edildikten sonra oda sıcaklığına soğutulurak, 0.5 g (3.62 mmol) 3,5,5-trimetilsikloheks-2-en-1-on karışıma eklenerek 21 saat daha reflaks edilmiştir. Sonra karışım soğutulurak, 1M HCl, doymuş sodyum bikarbonat ve doymuş

sodyum klorür çözeltileri ile yıkandıktan sonra magnezyum sülfat üzerinde kurutulmuştur. Ve madde flaş kolon kromatografisi 1:4(etilasetat :hekzan)sistemi ile saflaştırılıp, %72 verim ile 0.63 g sarımsı bir şekilde elde edilmiştir. Spektroskopik veriler maddenin sentezlendiğini doğrulamıştır.

¹H-NMR(CDCl₃/TMS, ppm):

1.13, s, 3H, CH₃

1.17, s, 3H, CH₃

1.98, s, 3H, CH₃

2.24, s, 2H, CH₂

3.00, t (J= 7 Hz), 2H, CH₂

3.86, t (J= 7 Hz), 2H, CH₂- Cl

5.30, s, 1H, α'-CH

5.95, s, 1H, H_{olef}

IR (ν, cm⁻¹):

2971-2875, 1749, 1687, 1636

Rf: 0.24 (Silica gel- EtOAc:Hekzan; 1:4)

1.1.2 1-(3-kloropropioniloksi)-4-metil-3-penten-2-on sentezi

3.19 g (14 mmol) mangan(III)asetat ve 4.42 g (41 mmol) kloropropionik asit 50 mL benzene içinde 1.5 saat Dean-Stark başlığında reflaks edildikten sonra oda sıcaklığına soğutularak, ve 0.6 g (6.11 mmol) 4-metil-3-penten-2-on karışıma eklenerek 4.5 saat daha reflaks edilmiştir. Sonra karışım soğutularak, 1M HCl, doymuş sodyum bikarbonat ve doymuş sodyum klorür çözeltileri ile

yıkandıktan sonra magnezyum sülfat üzerinde kurutulmuştur. Ve madde flaş kolon kromatografisi 1:4(etilasetat :hekzan)sistemi ile saflaştırılıp, %30 verim ile 0.37 g sarımsı bir şekilde elde edilmiştir. Spektroskopik veriler maddenin sentezlendiğini doğrulamıştır.

¹H-NMR(CDCl₃/TMS, ppm):

1.95, s, 3H, CH₃

2.22, s, 3H, CH₃

2.98, t (J= 7 Hz), 2H, CH₂

3.82, t (J= 7 Hz), 2H, CH₂- Cl

4.71, s, 2H, α'-CH₂

6.10, s, 1H, H_{olef}

IR (ν, cm⁻¹):

2932-2877, 1750, 1702, 1623

Rf: 0.36 (Silica gel- EtOAc:Hekzan; 1:4)

1.1.3-7-(3-kloropropioniloksi)-9-metil-Δ^{5,10}-oktalin-1,6-dion sentezi

2.60 g (11.22 mmol) mangan(III)asetat ve 3.65 g(33.65mmol) kloropropionik asit 50 mL benzene içinde 2 saat Dean-Stark başlığında reflaks edildikten sonra oda sıcaklığına soğutulurak, 0.5 g (2.80 mmol) 9-metil-Δ^{5,10}-oktalin-1,6-dion karışıma eklenerek 7 saat daha reflaks edilmiştir. Sonra karışım soğutulurak, 1M HCl, doymuş sodyum bikarbonate ve doymuş sodyum klorür çözeltileri ile yıkandıktan sonra magnezyum sülfat üzerinde kurutulmuştur. Ve madde flaş kolon kromatografisi 2:1(etilasetat :hekzan)sistemi ile saflaştırılıp, %15

verim ile 0.21 g sarımsı bir şekilde elde edilmiştir. Spektroskopik veriler maddenin sentezlendiğini doğrulamıştır

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}, \text{ppm})$:

1.53, s, 3H, CH_3

1.91-2.60, m, 4H CH_2 -ring

2.91, t (J= 7 Hz), 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$

3.80, t (J= 7 Hz), 2H, CH_2 - Cl

5.35, dd (J =5.7, 2.5 Hz.), 1H, α' -CH

5.89, s, 1H, H_{olef}

IR (ν , cm^{-1}):

2963-2957, 1748, 1716, 1695, 1623

Rf: 0.55 (Silica gel- EtOAc:Hekzan; 2:1)

1.2 α' -3-kloropropioniloksi- α,β -doymamış ketonların fosfonatlarının sentezi

1.2.1 6-(3-dimetoksifosforil)-propionoksi 3,5,5-trimetil sikloheks-2-en-1-on sentezi

0.5 g (2.04 mmol) 6-(3-kloropropioniloksi)-3,5,5-trimetilsiklo heks-2-en-1-on ve 0.76 g (6.13 mmol) trimetilfosfit argon altında 6 saat reflaks edildikten sonra fazla trimetilfosfit rotavap ile ortamdan uzaklaştırılmıştır. Madde flaş kolon kromatografisi ile ayrıştırılmış ve % 45 verim ile 0.29 g elde edilmiştir. Spektroskopik veriler maddenin sentezlendiğini doğrulamıştır.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}, \text{ppm})$:

0.98, s, 3H, CH_3

1.12, s, 3H, CH₃
1.92, s, 3H, CH₃
2.25, s, 2H, CH₂
2.60- 2.80, m, 4H, CH₂ and CH₂P
3.76, s 3H, -OCH₃
3.78, s, 3H, -OCH₃
5.20, s, 1H, α'-CH
5.90, s, 1H, H_{olef}

IR (ν, cm⁻¹):

2958-2876, 1744, 1686, 1635, 1031

Rf: 0.22 (Silica gel- EtOAc:Hekzan; 10:1)

1.2.2 1-(3-dimetoksifosforil)-propionoksi-4-metil-3-penten-2-on sentezi

0.5 g (2.44 mmol) 1-(3-kloropropioniloksi)-4-metil-3-penten-2-on ve 0.6 g (5.09 mmol) trimetilfosfit argon altında 4 saat reflaks edildikten sonra fazla trimetilfosfit rotavap ile ortamdan uzaklaştırılmıştır. Madde flaş kolon kromatografisi ile ayrıştırılmış ve % 26 verim ile 0.18 g elde edilmiştir. Spektroskopik veriler maddenin sentezlendiğini doğrulamıştır.

¹H-NMR(CDCl₃/TMS, ppm):

1.90, s, 3H, CH₃
2.20, s, 3H, CH₃
2.50- 2.80, m, 4H, CH₂ and CH₂P
3.60, s, 3H, -OCH₃

3.70, s, 3H, -OCH₃

4.70, s, 1H, α' -CH₂

6.00, s, 1H, H_{olef}

IR (v, cm⁻¹):

2955-2872, 1749, 1701, 1624, 1034

Rf: 0.18 (Silica gel- EtOAc:Hekzan; 10:1)

1.2.3 7-(3-dimetoksifosforil) propioksi-9-metil- $\Delta^{5,10}$ -oktalin-1,6-dion sentezi

0.38 g (1.31 mmol) 7-(3-kloropropioniloksi)- 9-metil- $\Delta^{5,10}$ -oktalin-1,6-dion ve 0.49 g (3.93 mmol) trimetilfosfit argon altında 3 saat reflaks edildikten sonra fazla trimetilfosfit rotavap ile ortamdan uzaklaştırılmıştır. Madde flaş kolon kromatografisi ile ayrıştırılmış ve % 75 verim ile 0.36 g elde edilmiştir. Spektroskopik veriler maddenin sentezlendiğini doğrulamıştır.

¹H-NMR(CDCl₃/TMS, ppm):

1.26, s, 3H, CH₃

2.40- 2.80, m, 4H CH₂-ring

3.30, t (J= 7Hz), 2H, CH₂CH₂P

3.60, s, 3H, -OCH₃

3.72, s, 3H, -OCH₃

3.90, t (J= 7 Hz), 2H, CH₂P

5.23, dd (J= 5.7, 2.5 Hz), 1H, α' -CH

5.80, s, 1H, H_{olef}

IR (v, cm⁻¹):

2990- 2898, 1743, 1684, 1631, 1237

Rf: 0.15 (Silica gel- EtOAc:Hekzan; 10:1)

1.3 Halka Kapanması

1.3.1 6,8,8-trimetil-3,7,8,8a-tetrahidro-2H-kromenon sentezi

0.12 g (0.38 mmol) 6-(3-dimetoksifosforil)-propionoksi 3,5,5-trimetil sikloheks-2-en-1-on susuz 5 mL THF de çözülerek argon altındaki NaH(0.02 g, 0.75 mmol) üzerine damla damla eklendikten sonra karışım 6 saat reflaks edildi ve soğutularak su eklendi. Etil asetat ile ekstrakt edilip, organik faz doymuş sodyum klorür çözeltisi ile yıkandıktan sonra magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu. Flaş kolon kromatografisi ile madde ayrıştırıldı ve 50 mg madde %65 verim ile elde edildi. Spektroskopik veriler maddenin sentezlendiğini doğrulamaktadır.

¹H-NMR(CDCl₃/TMS, ppm):

0.96, s, 3H, CH₃

1.10, s, 3H, CH₃

1.20, s, 3H, CH₃

2.22, s, 2H, C-7 CH₂

3.80, d, 2H, α-CH₂

5.60, t, 1H, C-4 CH

5.90, s, 1H, C-8a CH-O

5.96, s, 1H, C-5 CH

IR (ν , cm^{-1}):

2956-2905, 1741, 1685, 1637

GS- MS (m/z, %):

192 ($M^+ +1$, 8), 191 (M^+ ,12), , 165 (b.p.), 148 (3)

1.3.2 5-(2-metil-1-propenil)-3,4-dihidro-2H-2-piranon sentezi

0.18 g (0.64 mmol) 1-(3-dimetoksifosforil)-propionoksi-4-metil-3-penten-2-on susuz 7 mL THF de çözülerek argon altındaki NaH(0.03 g, 1.28 mmol) üzerine damla damla eklendikten sonra karışım 3 saat reflaks edildi ve soğutulularak su eklendi. Etil asetat ile ekstrakt edilip, organik faz doymuş sodyum klorür çözeltisi ile yıkandıktan sonra magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu. Flaş kolon kromatografisi ile madde ayrıştırıldı ve 60 mg madde %60 verim ile elde edildi. Spektroskopik veriler maddenin sentezlendiğini doğrulamaktadır.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}, \text{ppm})$:

1.75, s, 3H, CH_3

1.88, s, 3H, CH_3

3.72, d, 2H, $\alpha\text{-CH}_2$

4.30, s, 2H, C-6 CH_2

6.08, s, 1H, H_{olef}

6.30, t, 1H, C-4 CH

IR (ν , cm^{-1}):

2927-2892, 1734, 1640

GS- MS (m/z, %):

151 (M⁺,7), 109 (b.p.), 137 (48), 124 (7), 107 (14)

1.3.3 9a-metil-3,6,7,8a,9,10a-octahidro-2H-benzo(9)kromen-2,9-dion sentezi

0.36 g (0.99 mmol) 7-(3-dimetoksifosforil) propioniloksi-9-metil- $\Delta^{5,10}$ -oktalin-1,6-dion susuz 8 mL THF de çözümlenerek argon altındaki NaH(0.06 g, 1.98 mmol) üzerine damla damla eklendikten sonra karışım 4 saat reflaks edildi ve soğutularak su eklendi. Etil asetat ile ekstrakt edilip, organik faz doymuş sodyum klorür çözeltisi ile yıkandıktan sonra magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu. Flaş kolon kromatografisi ile madde ayrıştırıldı ve 60 mg madde %60 verim ile elde edildi. Spektroskopik veriler maddenin sentezlendiğini doğrulamaktadır.

¹H-NMR(CDCl₃/TMS, ppm):

1.10, s, 3H, CH₃

2.18- 2.60, m, 4 CH₂- ring

3.78, d, 2H, C-3 CH₂

5.75, dd, 1H, J=5.2, 12, C-10a CH

6.60, t, 1H, C-4 CH

6.92, s, 1H, C-5 CH

IR (ν, cm⁻¹):

2982-2965, 1738, 1691, 1628

GS- MS (m/z, %):

232 (M⁺ +1), 231 (M⁺,3), 203 , 160 (10), 165 (b.p.), 151 (31), 121 (35)

IV.REFERANSLAR

1. Watt, D. Selected Topics In steroid Chemistry METU Short Course, October 1989.
2. Demir, A; Jeganathan A. Synthesis, 1992,3,235-247
3. Snider B.B, Chem. Rev., 1996,96,339,363
4. Demir, A.S; Sayraç, T; Watt, D.S, Synthesis, 1991,719,721

- **Proje No:** TBAG-1460

- **İlgili Araştırma Grubu :** Temel Bilimler

- **Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri :** 01.03.1996 - 31.05.1998

- **Projenin Adı:** Yeni Bir Yöntemle 3,4-Dihidro-2H-2-Piranon (Alfa-Piron) Türevlerinin Sentezlenmesi

- **Proje Yürütücüsü ve Yardımcı Araştırmacılar:** Prof. Dr. Okan Tarhan
Arş. Gör. Sıdıka Polat

- **Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:** Kimya Bölümü, ODTÜ, 06531 ANKARA

- **Destekleyen Kuruluşların Adı ve Adresi :** TÜBİTAK, Temel Bilimler Araştırma Grubu
Atatürk Bulvarı, No:221 Kavaklıdere , 06100 ANKARA

- **Özet**

Alfa-pironlar biyolojik aktiviteye sahip doğal ürünlerin yapısında bulunan önemli maddelerdir. Özellikle kardiyak aktif steroidlerin ve aynı zamanda bufodienolidlerin yapılarında da bulunmaktadır. Bu çalışmada, eğişik alfa, beta- doymamış ketonlar, mangaz (III) asetatın 3kloropropiyonik asitle olan reaksiyonuyla alfa'-ozisyonunda kloro-açillendirilmiştir. Daha sonra bu bileşikler Arbuzov reaksiyonu ile fosfonatlarına önüştürülmüş, Horner-Emmons reaksiyonuyla da istenilen alfa-piron türevini içeren bileşikler sentezlenmiştir.

-**Anahtar Kelimeler:** alfa-piron, kloropropioniloksilasyon, mangaz (III) asetat oksidasyonu

0- **Proje Yapılan Çalışmaların sonuçları ile ilgili Yayınlar (makale, tebliğ):**

1- **Proje sonuçlarının Gizlilik Durumu :** **Gizli** **Gizli Değil**