

**SÜBSTİTÜE ALKİL GRUPLARI
TAŞIYAN 3-BROMOFURANLARIN
OKSİDASYONU: ÇOKLU STEREOMERKEZLERE
SAHİP HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

Emine YURTOĞLU

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

2018

Her hakkı saklıdır

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

SÜBSTİTÜE ALKİL GRUPLARI TAŞIYAN
3-BROMOFURANLARIN OKSİDASYONU: ÇOKLU
STEREOMERKEZLERE SAHİP HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN
SENTEZİ

Emine YURTOĞLU

KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı

ERZURUM
2018

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

SÜBSTİTÜE ALKİL GRUPLARI TAŞIYAN 3-BROMOFURANLARIN
OKSİDASYONU: ÇOKLU STEREOMERKEZLERE SAHİP HETEROSİKLİK
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ danışmanlığında, Emine YURTOĞLU tarafından hazırlanan bu çalışma 07/05/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı – Organik Kimya Bilim Dalı'nda Doktora tezi olarak **oybirliği/oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İmza :

Üye : Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

İmza :

Üye : Prof. Dr. Sabri ULUKANLI

İmza :

Üye : Prof. Dr. Ferhan TÜMER

İmza :

Üye : Doç Dr. Melda ŞİŞECİOĞLU

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu'nun **17.05/2018** tarih ve **..20.../..8.....** nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mehmet KARAKAN
Prof. Dr. Cavit KAZANLI
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Tübitak 1001 projeleri kapsamında desteklenmiştir.
Proje No: 114Z804

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildiriş, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

Doktora Tezi

SÜBSTİTÜE ALKİL GRUPLARI TAŞIYAN 3-BROMOFURANLARIN OKSİDASYONU: ÇOKLU STEREOMERKEZLERE SAHİP HETEROSİKLIK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Emine YURTOĞLU

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

Alkil yan zincirin C1-C4 pozisyonlarına hidroksil, amin ve amin öncüsü azit gruplarını içeren 2-alkil-3-bromofuran türevleri sentezlendi. Her bir sınıf (hidroksil ve amin) 3-bromoalkilfuran türevlerinin fotoksijenasyonu (TPP ve RB sensitizerliğinde) ve kimyasal (*m*-CPBA ve NBS) oksidasyonu incelenerek en uygun şartlar belirlendi.

C1 pozisyonunda hidroksil ve amin ihtiva eden furan türevlerinin en iyi oksidasyon şartlarının *m*-CPBA ile gerçekleştiğine karar verildi. Bu oksidasyon ile altı üyeli heterosiklik bileşikler sentezlendi. 163'ün oksidasyonu ile distereoomerler 235a ve 235b elde edilirken 176, 221, 223'ün kimyasal oksidasyonundan sırasıyla piperidin alkaloid öncüsü 239, 258, 262 sentezi başarıyla gerçekleştirildi.

C3 ve C4 pozisyonunda hidroksil ve amin içeren furan türevlerinin oksidasyon çalışmalarında; spiro lakton ve spiro laktam türevi bileşikler sentezlendi.

C2 pozisyonunda hidroksi ihtiva eden furan türevi bileşiklerin sentezi genel olarak kullanılan furillityum üzerinden başırlamadı. Bunun üzerine yeni bir yöntem geliştirilerek 204'ün sentezi gerçekleştirildi.

2018, 182 sayfa

Anahtar Kelimeler: Fotooksijenasyon, 3-bromofuran, heterosiklik bileşikler

ABSTRACT

PhD Thesis

OXIDATION OF 3-BROMOFURANS HAVING SUBSTITUTED ALKYL GROUPS: SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS BEARING MULTIPLE STEREOCENTERS

Emine YURTOĞLU

Atatürk University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
Organic Chemistry Division

Supervisor: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

2-alkyl-3-bromofuran derivatives containing hydroxyl, amine and amine precursor azide groups at C1-C4 positions of the alkyl sidechain were synthesized. Optimal conditions were determined by examining the phototoxicity (TPP and RB sensitivities) and chemical (mCPBA and NBS) oxidation of each class (hydroxyl and amine) 3-bromoalkylfuran derivatives.

It has been determined that the best oxidation conditions for hydroxyl and amine containing furan derivatives in the C1 position are achieved by mCPBA. With this oxidation, six membered heterocyclic compounds were synthesized. The 239, 258, 262 synthesis was successfully carried out from the chemical oxidation of 176, 221, 223 respectively, while the diastereomers 235a and 235b were obtained by oxidation of 163.

Oxidation studies of hydroxyl and amine containing furan derivatives in C3 and C4 positions; spiro lactone and spiro lactam derivative compounds were synthesized.

Synthesis of hydroxy-containing furan derivative compounds in the C2 position was not achieved over the commonly used furulylium. Then a new method was developed and 204's synthesis was realized.

2018, 182 pages

Keywords: Photooxygenation, 3-bromofuran, heterocyclic compounds

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma TÜBİTAK (Proje No: 114Z804) tarafından desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ danışmanlığında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarım boyunca hedeflerime ulaşmam için en büyük desteği sağlayarak, çıktığım bu yolda başarıya tanıklık etmeme fırsat veren kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarım süresince devamlı yardımlarını gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Ekip halinde çalışma ve birlikte başarma duygusunu aşılayarak, çalışmalarımı keyifli bir ortamda yürütmemde büyük rolü olan çok değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Serdar BURMAOĞLU'na teşekkür ederim. Fikirleriyle bana her zaman yol gösteren ve hep destek olan kıymetli hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Yakup GÜNEŞ'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Fatih POLAT'a çok teşekkür ederim.

Aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum ve her zaman yanımda olan çalışma arkadaşlarımm Sayın Yrd. Doç. Dr. Derya AKTAŞ ANIL'a, Nejat ARÇELİK'e, Büşra ÖZTÜRK AYDIN'a, Sakine BAYSAL'a, Ali Osman YILMAZ'a, Arzu GÖBEK'e, Ülkü ÇAYKÖYLÜ'ye ve Büşra Nur AYDIN'a teşekkür ederim. Ayrıca aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü elemanlarına ve NMR spektrumlarının alınmasında ve yorumlanmasında göstermiş oldukları özverili çalışmalardan dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ ve Sayın Uzman Barış ANIL'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca en büyük destekçilerim olan her zaman hayallerimin peşinde gitmem için beni cesaretlendiren ve beni hiç yalnız bırakmayan canım annem ve babama; her daim yanımda olan canım kardeşlerim Aziz ve Emre'ye sonsuz teşekkür ederim. Ayrıca kıymetli dostum Bahar Aynalı Tola'ya teşekkür ederim.

Emine YURTOĞLU

Nisan, 2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	5
2.1. Amaç	26
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	28
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	80
4.1. Saflaştırma.....	80
4.2. Kromatografik Ayırmalar	80
4.2.1. Kolon kromatografisi	80
4.2.2. İnce tabaka kromatografisi	80
4.3. Spektrumlar	80
4.4. Genel Reaksiyon Yöntemi.....	80
4.5. Deneyler	81
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	121
KAYNAKLAR	134
EKLER.....	137
EK 1.....	137
ÖZGEÇMİŞ	183

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

BH ₃ .SMe ₂	Boran dimetil sülfür kompleks
Boc ₂ O	Di-tert-butil dikarbonat
bs	Geniş singlet
CeCl ₃ .7H ₂ O	Seryum triklorür heptahidrat
COCl ₂	Okzalil klorür
d	Dublet
DBU	1,8-diazabisiklo[5.4.0]undeka-7-ene
DCM	Diklorometan
dd	Dubletin dubleti
ddd	Dubletin dubletinin dubleti
Et	Etil
Hek	Hekzan
IR	Infrared spectroscopy
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
KOH	Potasyumhidroksit
LDA	Lityum diizopropil amid
LHMDS	Lityum heksametildisililazid
LiAlH ₄	Lityumalüminyumhidrür
m	Multiplet
<i>m</i> -CPBA	meta-Klorperbenzoik asit
Me ₂ S	Dimetilsülfür
MeLi	Metillityum
MeOH	Metanol
MsCl	Mesitilklorür
NaBH ₄	Sodyumborhidrür
NaH	Sodyumhidrür
NaN ₃	Sodyumazit
NBS	N-bromsüksinimid
n-BuLi	n-Butillityum

NEt ₃	Trietilamin
NMR	Nükleer manyetik rezonans
OsO ₄	Osmiyumtetraoksit
PCC	Piridinyumklorokromat
PDC	Piridinyumdiklorokromat
Ph ₃ PO	Trifenilfosfinoksit
PPh ₃	Trifenilfosfin
q	Kuartet
RB	Rose Bengal
rt	Oda sıcaklığı
s	Singlet
t	Triplet
TBAF	Tetrabütilamonyumflorür
TBDMSCl	Tersiyerbütildimetilsililchlorür
THF	Tetrahidrofur
TPP	meso-Tetrafenilporfirin
α	Alfa
β	Beta
δ	Delta

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Furan halkasının kimyasal oksidantlarla oksidasyonu	1
Şekil 1.2. Furan halkasının singlet oksijen (sensitizer varlığında) ile oksidasyonu.	2
Şekil 1.3. Fotooksjenasyonda kullanılan çözücünün ürün dağılımına etkisi.....	2
Şekil 1.4. Alkil yan zincirinde hidroksil grubu ihtiva eden furan türevlerin oksidasyonu	3
Şekil 1.5. Furan'ın oksidasyonunda kullanılan yöntem ve furan üzerindeki süstituentlere göre ürün dağılımı.....	4
Şekil 2.1. (+)-Patulolide (17) sentezi	5
Şekil 2.2. Cacospongionolide F (21)'in sentezi.....	6
Şekil 2.3. <i>İso</i> -cladospolide B türevlerinin sentezi	6
Şekil 2.4. Alanso ve arkadaşları tarafından yapılan 29a ve 29b 'nin sentezi.....	7
Şekil 2.5. (<i>E</i>)-4-oksonon-2-enoikasit (33)'ün sentezi.....	8
Şekil 2.6. (<i>E</i>)-4-oksonon-2-enoikasit (33)'ün Maraş ve grubu tarafından yapılan sentezi.....	8
Şekil 2.7. Achmatowicz reaksiyonu	9
Şekil 2.8. Furan oksidasyonu ile 54 'ün sentezi	10
Şekil 2.9. Polihidroksi 60 'in sentezi	11
Şekil 2.10. 62 'nin sentezi.....	11
Şekil 2.11. 66 ve 68 'in sentezi.....	12
Şekil 2.12. N-tosil α -furilaminlerin <i>m</i> -CPBA ile Aza-Achmatowicz reaksiyonu.....	13
Şekil 2.13. Furan halkasının oksidasyonu ile biyolojik aktivite gösteren bileşiklerin sentezi.....	14
Şekil 2.14. Furan halkasının oksidasyonu ile 79 'un sentezi	14
Şekil 2.15. 86 'nın sentezi.....	15
Şekil 2.16. Furan oksidasyonu ile 91 'in sentezi	15
Şekil 2.17. 97 'nin sentezi.....	16
Şekil 2.18. 100 'ün sentezi.....	17
Şekil 2.19. γ -hidroksibütenolid türevlerinin sentezi	17
Şekil 2.20. Doğal ürün olarak Pandamarine	17

Şekil 2.21. Kalaitzakis ve grubu tarafından Pandamarine'nin sentezi.....	18
Şekil 2.22. Oktahidroindol (OHI) ana iskeletine sahip biyolojik aktif doğal ürünler	18
Şekil 2.23. 111'in sentezi.....	19
Şekil 2.24. 114'ün sentezi.....	19
Şekil 2.25. Triazol oluşumunun reaksiyon mekanizması	20
Şekil 2.26. Azidoalkilfuran türevlerinin RB sensiziterliğinde oksiaoksidasyonu	21
Şekil 2.27. 2-(2-azidopentil) metil furanoksidasyonu.....	21
Şekil 2.28. 5,6 ve 7 üyeli heterosiklik oluşumu için reaksiyon mekanizması	22
Şekil 2.29. Furan ve 75'den çıkarak 126 ve 127'nin sentezi	22
Şekil 2.30. 126'nın TPP varlığında fotooksidasyonu	23
Şekil 2.31. 127'nin RB varlığında fotooksidasyonu	23
Şekil 2.32. 127'nin m-CPBA varlığında oksidasyonu.....	24
Şekil 2.33. Furan 121'den çıkarak 144 ve 145'in sentezi.....	25
Şekil 2.34. 144 ve 145'in oksidasyonu	26
Şekil 2.35. Sübstitüe alkil grupları taşıyan 3-bromofuranların oksidasyonu.....	27
Şekil 3.1. 3-bromofuran'ın benzaldehit ile reaksiyonu.....	28
Şekil 3.2. 3-bromofuran'ın propoanol ile reaksiyonu.....	29
Şekil 3.3. 3-bromofuran'ın fenilasetaldehit ile reaksiyonu.....	29
Şekil 3.4. 3-bromofuran'ın in situ hazırlanan LDA ile reaksiyonu	31
Şekil 3.5. 3-bromofuran'ın elektrofil katılması	31
Şekil 3.6. 165'in sentezi.....	32
Şekil 3.7. 168'in sentezi.....	33
Şekil 3.8. 180'in sentezi.....	33
Şekil 3.9. 172'nin sentezi.....	34
Şekil 3.10. 169'un sentezi.....	34
Şekil 3.11. 175'in sentezi.....	35
Şekil 3.12. 176 için sentez yöntemi	35
Şekil 3.13. 177'nin sentezi.....	36
Şekil 3.14. 176'nın sentezi.....	36
Şekil 3.15. 180'in sentez planı.....	37
Şekil 3.16. 181'in sentez planı.....	37
Şekil 3.17. 180'in sentezi.....	38

Şekil 3.18. 184'ün sentezi.....	38
Şekil 3.19. 186'nın sentezi.....	39
Şekil 3.20. 186'nın sentezi.....	39
Şekil 3.21. 184'ün sentezi.....	40
Şekil 3.22. 189'un sentezi.....	41
Şekil 3.23. 190'ın sentezi.....	41
Şekil 3.24. 193'ün sentezi.....	42
Şekil 3.25. 194'ün sentezi.....	42
Şekil 3.26. 195'in sentezi.....	43
Şekil 3.27. 196'nın sentez planı.....	43
Şekil 3.28. 197'nin sentez planı.....	44
Şekil 3.29. 199 için sentezi planı	44
Şekil 3.30. 119 ve 120'nin sentezi	45
Şekil 3.31. 121'in ilgili furillityumlar ile reaksiyonu	45
Şekil 3.32. n-BuLi'un hazırlanışı.....	46
Şekil 3.33. BF ₃ OEt ₂ varlığında furan, metil furan ve 3-bromofuran'ın reaksiyonu	46
Şekil 3.34. 204'ün sentezi.....	47
Şekil 3.35. 205'in sentezi.....	48
Şekil 3.36. 206'nın sentez planı.....	49
Şekil 3.37. 206 ve 207'nin sentezi	50
Şekil 3.38. 210'un sentezi.....	50
Şekil 3.39. 214'ün NaN ₃ ile sentezi	51
Şekil 3.40. 215'in sentezi.....	52
Şekil 3.41. 215'in NaN ₃ ile sentezi	52
Şekil 3.42. 217'nin DBU/DPPA ile sentez çalışmaları.....	52
Şekil 3.43. 217'nin NaN ₃ ile sentezi	53
Şekil 3.44. 205'in hidrojenasyonu	53
Şekil 3.45. 221'in sentezi.....	54
Şekil 3.46. 223'ün sentezi.....	55
Şekil 3.47. 224'ün sentezi.....	55
Şekil 3.48. 225'in sentezi.....	55
Şekil 3.49. 226'nın sentezi.....	56

Şekil 3.50. 227'nin sentezi.....	56
Şekil 3.51. 233'ün sentezi.....	58
Şekil 3.52. 235a ve 235b'nin sentezi.....	60
Şekil 3.53. 235a'nın H5 ve H6 protolarının ışınlandırılması ile relatif stereokimyasının belirlenmesi.....	61
Şekil 3.54. 176'nın fotooksjenasyonu.....	62
Şekil 3.55. 239'un sentezi.....	64
Şekil 3.56. 242'nin sentezi.....	65
Şekil 3.57. 242'nin sentezi.....	66
Şekil 3.58. 185'nin fotooksjenasyonu.....	67
Şekil 3.59. 185'in NBS ve <i>m</i> -CPBA ile oksidasyonu.....	68
Şekil 3.60. 194'ün fotooksjenasyonu.....	68
Şekil 3.61. 194'ün kimyasal oksidasyonu	69
Şekil 3.62. 195'in fotooksjenasyonu.....	70
Şekil 3.63. 195'in kimyasal oksidasyonu	71
Şekil 3.64. 221'in fotooksjenasyonu.....	72
Şekil 3.65. 121'in kimyasal oksidasyonu	73
Şekil 3.66. 262'nin sentezi.....	74
Şekil 3.67. 264'ün oksidasyonu	75
Şekil 3.68. 225'in oksidasyonu.....	76
Şekil 3.69. 225'in NBS ile oksidasyonu	77
Şekil 3.70. 226'nın oksidasyonu.....	77
Şekil 3.71. 227'in oksidasyonu.....	78
Şekil 5.1. Basit çıkış bileşiklerinden başlayarak daha kompleks bileşiklerin sentezi ..	121
Şekil 5.2. 235a ve 235b'nin sentezi.....	122
Şekil 5.3. 239'un sentezi.....	123
Şekil 5.4. 1,4-dikarbonil bileşiklerinde nükleofilin atağı	124
Şekil 5.5. C3 ve C4 karbonlarında hidroksil ihtiva eden 3-bromofuran türevlerinin oksidasyonu.....	124
Şekil 5.6. 180'in fotooksjenasyonu.....	124
Şekil 5.7. 180'in kimyasal oksidasyonu	125
Şekil 5.8. 185'in oksidasyonu.....	125

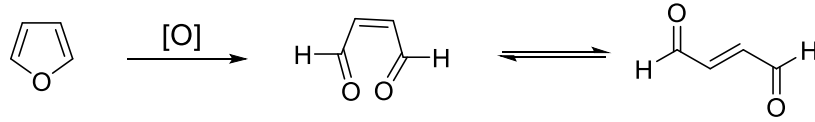
Şekil 5.9. 194 'ün oksidasyonu	126
Şekil 5.10. 195 'in oksidasyonu	126
Şekil 5.11. 155 'in 198 ile reaksiyonu	127
Şekil 5.12. BF₃OEt₂ kullanılarak furillityum ile glisidol açılması.....	128
Şekil 5.13. 204 'ün sentezi.....	128
Şekil 5.14. 258 'in sentezi.....	129
Şekil 5.15. 262 'nin sentezi.....	130
Şekil 5.16. 224, 226, 225 ve 227 'nin oksidasyonu	131

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. 163'ün sentezi için geliştirilen reaksiyon şartları	30
Çizelge 3.2. 163'ün in situ hazırlanan LDA şartlarında sentezi için geliştirilen reaksiyon şartları	31
Çizelge 3.3. 205'in sentezi için yapılan çalışmalar	48
Çizelge 3.4. 221'in sentezi için yapılan çalışmalar	54
Çizelge 3.5. 235a ve 235b'nin sentezi için yapılan çalışmalar	60
Çizelge 5.1. Alkol ve Amin türevlerinin oksidasyon ürünleri ve kullanılan oksidasyon yöntemi	132

1. GİRİŞ

Furan halkasının oksidasyonu α,β -doymamış 1,4-dikarbonil bileşiklerini oluşturmaktadır. 1,4-endikarbonil bileşikleri oldukça yüksek sentetik potansiyele sahiptir (Yu and Corey 2003). Çift bağ ve karbonil grupları fonksiyonellendirilmeye açıktırlar. Sübstitüe furanların ve özellikle amin ve hidroksil grubu taşıyan türevleri çeşitli doğal ürün sentezlerinde ya da biyolojik öneme sahip bileşiklerin sentezlerinde kullanılmaktadırlar (Burke *et al.* 2004; Leverett *et al.* 2006) Furan halkası oksitlenerek α,β -doymamış-1,4-dikarbonil bileşiklerine kimyasal ve fotokimyasal oksidasyonla dönüştürülebilmektedir (Şekil 1.1). Sıklıkla kullanılan kimyasal oksitleyicilerden bazıları NBS (Kobayashi and Matsuumi 2000), *m*-CPBA (Kobayashi *et al.* 1983), PCC (Piancatelli *et al.* 1980), Jones reaktifi (Ngooi *et al.* 1989), CAN (Lepage and Lepage 1983), NaClO₂ (Clive *et al.* 2005) olarak sıralanabilir.

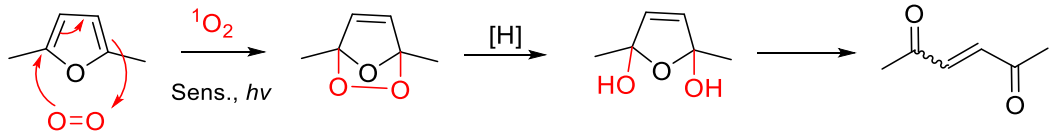


Şekil 1.1. Furan halkasının kimyasal oksidantlarla oksidasyonu

Kimyasal oksitleyicilere ilave olarak furan birimi fotooksisjenasyonla da α,β -doymamış-1,4-dikarbonil bileşiklerine dönüştürülebilirler. Fotooksisjenasyonun genellikle yüksek verimle yürümesi, çevre dostu olması, yan ürün oluşturmaması ve fonksiyonel gruplarla etkileşmemesinden dolayı kimyasal yöntemlere göre daha avantajlıdır (Onitsuka *et al.* 2001; Demeke and Forsyth 2003; Burke *et al.* 2004; Leverett *et al.* 2006). Singlet oksijen bir sensitizer varlığında (TPP, RB ve metilen mavisi, vs.), uygun bir çözücü ortamından hava oksijeni geçirilirken bir ışın kaynağı vasıtası ile ışınlandırılarak reaksiyon ortamında üretilir (Cermola *et al.* 2005; Tofi *et al.* 2009). Oldukça reaktif olan singlet oksijen hemen reaksiyon ortamında bulunan dien birimleri (elektronca zengin çift bağlarla da dioksetanlar oluşur) ile reaksiyona girerek endoperoksitleri oluşturur. Endoperoksitte bulunan O-O bağı kimyada bilinen en zayıf bağlardan biridir ve kolaylıkla parçalanabilirler. Peroksit bağı (furan halkasından elde edilen)

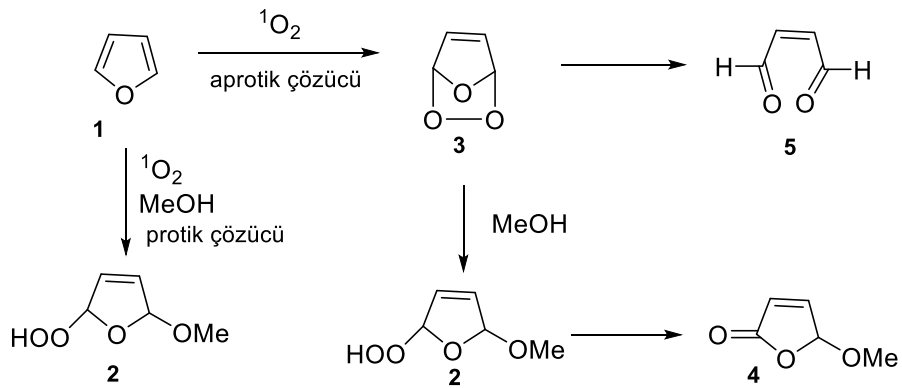
parçalamak için PPh_3 , tiyoüre, Me_2S ve azot bazları kullanılmaktadır. Kararsız ve patlayıcı olan endoperoksit 1,4-dikarbonil bileşiğine çevrilebilmektedir (Altundas and Balci 1993; Fall *et al.* 2003; Noutsias *et al.* 2011; Patil *et al.* 2008)

Furan, doğal elektron zenginliğinden dolayı dien gibi davranarak singlet oksijen ile [4+2] katılma vermektedir (Kazancioglu *et al.* 2013) (Şekil 1.2).



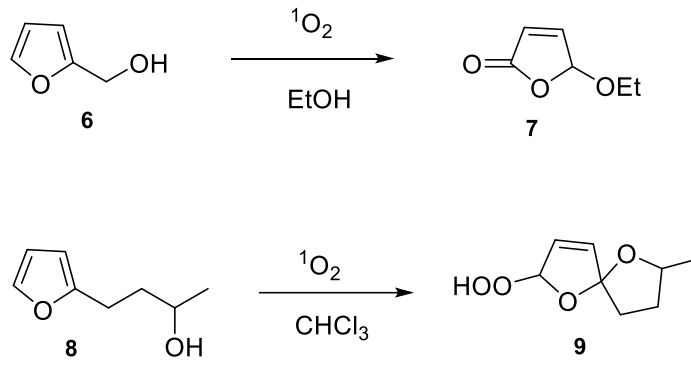
Şekil 1.2. Furan halkasının singlet oksijen (sensitizer varlığında) ile oksidasyonu.

Fotooksisjenasyonda çözücü oldukça öneme sahiptir ve ürün dağılımını etkilemektedir. Aprotik bir çözücü kullanıldığında endoperoksit, α,β -doymamış-1,4-dion **5**'e dönüşürken çözücü olarak alkol kullanıldığında hidroperoksit **2** elde edilmektedir. Apolar bir çözücü kullanılarak yapılan reaksiyondan elde edilen endoperoksit ara ürünü MeOH ile muamele edildiğinde ise MeOH ortamında yapılan reaksiyondan elde edilen ürünü (**2**) vermektedir. Bu sonuç çözücü olarak kullanılan MeOH'nin fotooksisjenasyondan oluşan endoperoksitle reaksiyon ortamında etkileştiğini göstermektedir. Görüldüğü gibi çözücünün polar veya apolar olmasına bağlı olarak farklı ürünler ile karşılaşmaktadır (Gollnick and Griesbeck 1985) (Şekil 1.3).



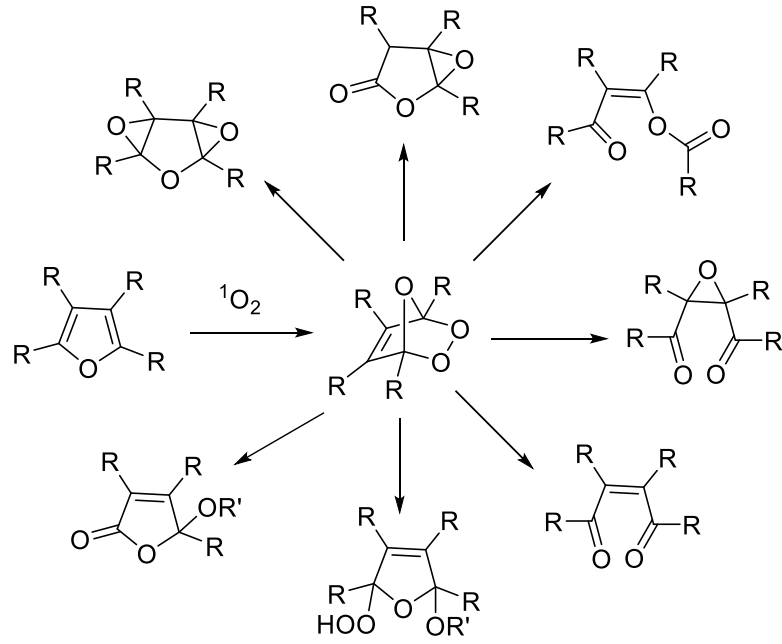
Şekil 1.3. Fotooksisjenasyonda kullanılan çözücünün ürün dağılımına etkisi

Furan halkasına bağlı yan zincirin C-1 karbonunda OH fonksiyonel grubu ihtiva eden **6**'nın EtOH içerisinde fotooksjenasyonundan **7** elde edilmiştir. Burada da EtOH endoperoksit ara ürünü ile etkileşmektedir. Aprotik bir ortamda **8**'in fotooksjenasyonunda ise alkil zincir üzerinde bulunan nükleofilik karakterde olan hidroksil grubunun endoperoksit ile etkileşerek spiro **9**'u vermektedir (Gollnick and Griesbeck 1985) (şekil 1.4).



şekil 1.4. Alkil yan zincirinde hidroksil grubu ihtiva eden furan türevlerin oksidasyonu

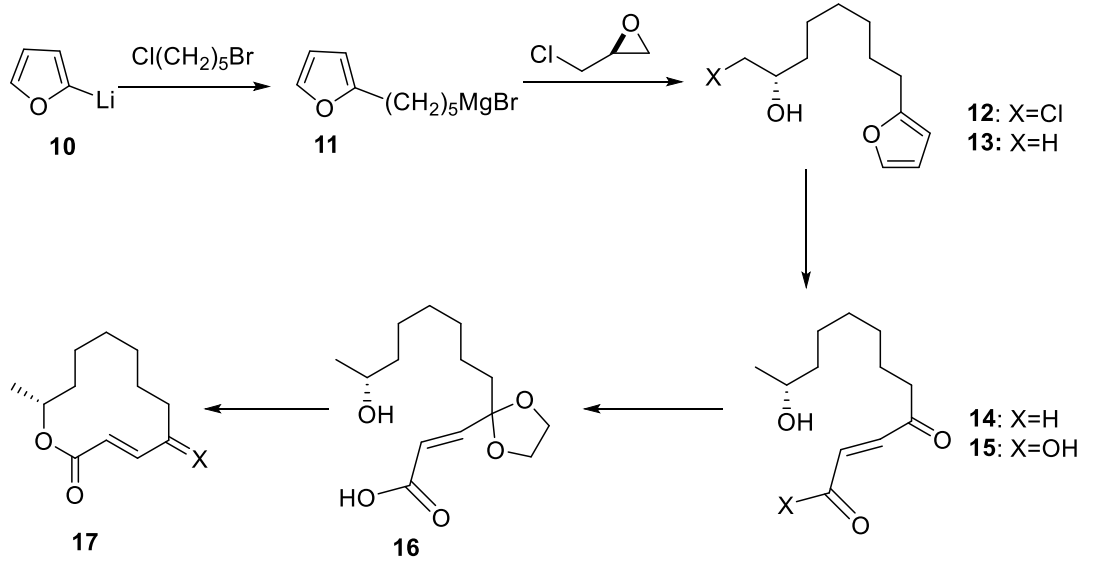
Furan halkasının fotooksjenasyonu ile oluşan kararsız endoperoksit ara ürünü kullanılan yöntem ve furan üzerindeki fonksiyonel gruplara göre farklı α,β -doymamış 1,4-dikarbonil bileşiklerini vermektedir (Onitsuka *et al.* 2001) (şekil 1.5).



Şekil 1.5. Furan'ın oksidasyonunda kullanılan yöntem ve furan üzerindeki sübstitüentlere göre ürün dağılımı

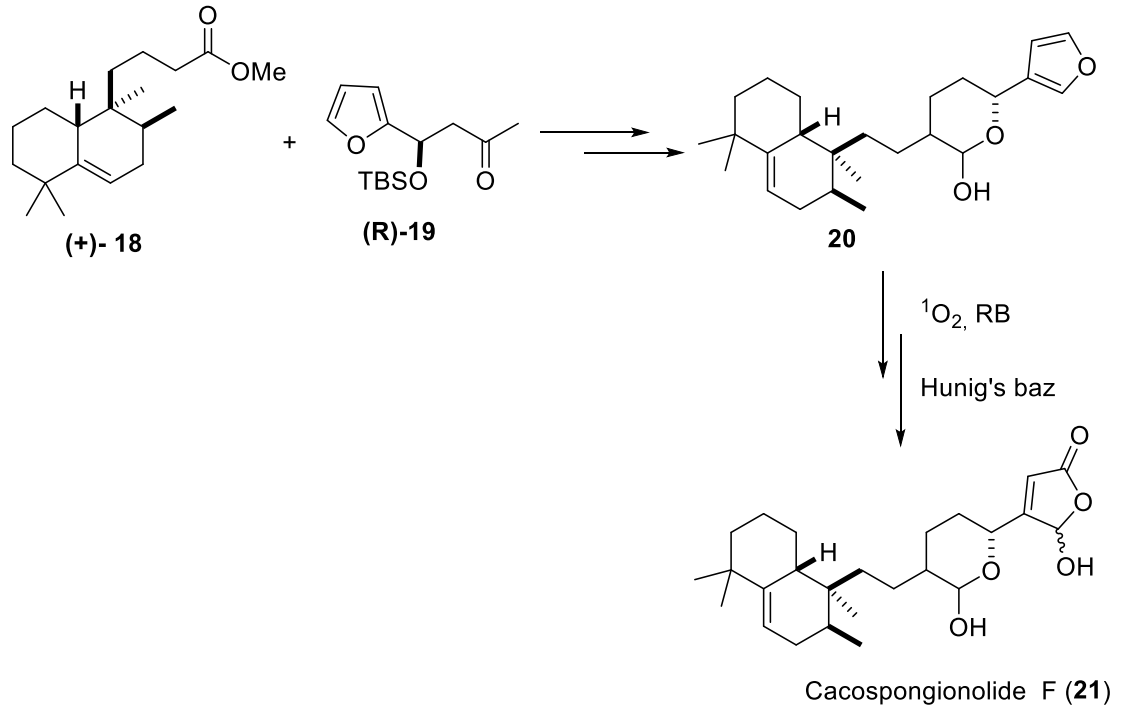
2. KAYNAK ÖZETLERİ

Kobayashi ve grubu tarafından doğal ürün olan (+)-Patulolide'nin, furan halkasının oksidasyonuna dayalı bir yöntem öngörülmüştür. 2-furillityum (**10**)'un oda sıcaklığında 1-bromo-5-kloro pentan ile alkilasyonu ve daha sonrada (*S*)-epiklorohidrin ile reaksiyona tabi tutularak **12** elde edilmiştir. **12**'nin LiAlH₄ ile indirgenmesinin ardından elde edilen **13** ara ürünü korunmaksızın NBS/piridin oksidasyonuna tabi tutulmuş ve **14** elde edilmiştir. Aldehit **11**'in 2-metil-2-büten ve NaClO₂ ile oksidasyonu ile asit **12** sentezlenmiştir. Asit biriminin esterine dönüştürülmesi ve C-4 pozisyonundaki karbonil grubunun korunması ile **16** elde edilmiştir. Koruma grubunun uzaklaştırılmasının ardından makrolaktonizasyon yoluyla (+)-Patulolide (**17**) başarıyla sentezlenmiştir (Kobayashi *et al.* 1998; Demeke and Forsyth 2003) (Şekil 2.1).



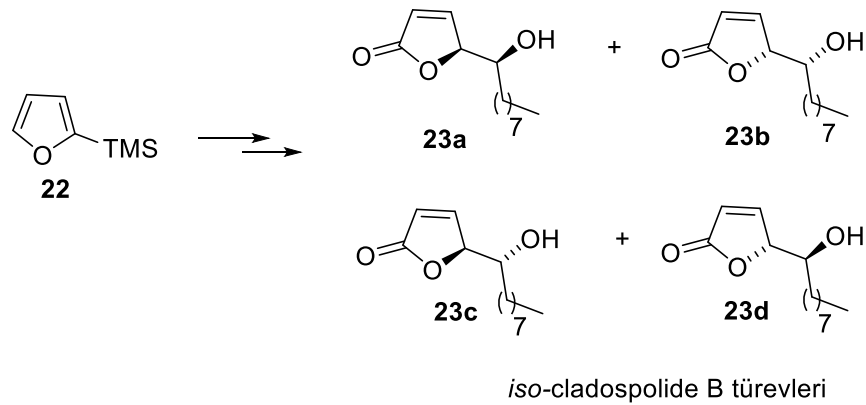
Şekil 2.1. (+)-Patulolide (**17**) sentezi

Posfolipaz A₂ (PLA₂) inhibitör özelliği gösteren ve anti-inflamatory etkiye sahip olan *Cacospongionolide F* (**21**) furan türevi **19**'dan başlanarak başarıyla sentezlenmiştir. **21**'in lakton birimi furan halkasının RB sensitizerliğinde fotooksidasyonu ile oluşan endoperoksit ara ürünün Hunig bazı ile parçalanmasından elde (Onitsuka *et al.* 2001; Demeke and Forsyth 2003) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Cacospongionolide F (21)'in sentezi

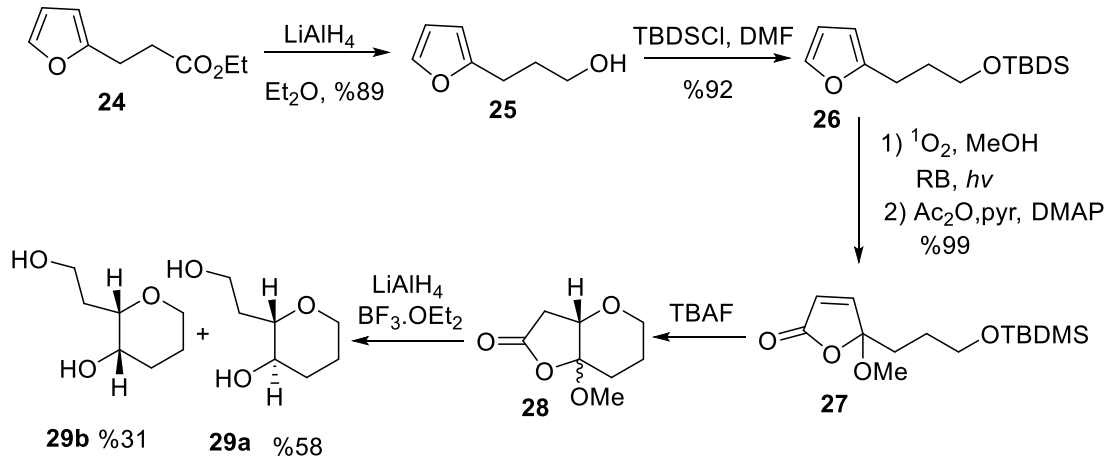
Hjelmgaard ve arkadaşları tarafından 2-trimetil silil furan (22)'nin oksidasyonu ile çeşitli kanser hücrelerine karşı sitotoksik özelliğe sahip olan *Iso-cladospolide B* türevleri sentezlenmiştir (Hjelmgaard *et al.* 2003) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. *Iso-cladospolide B* türevlerinin sentezi

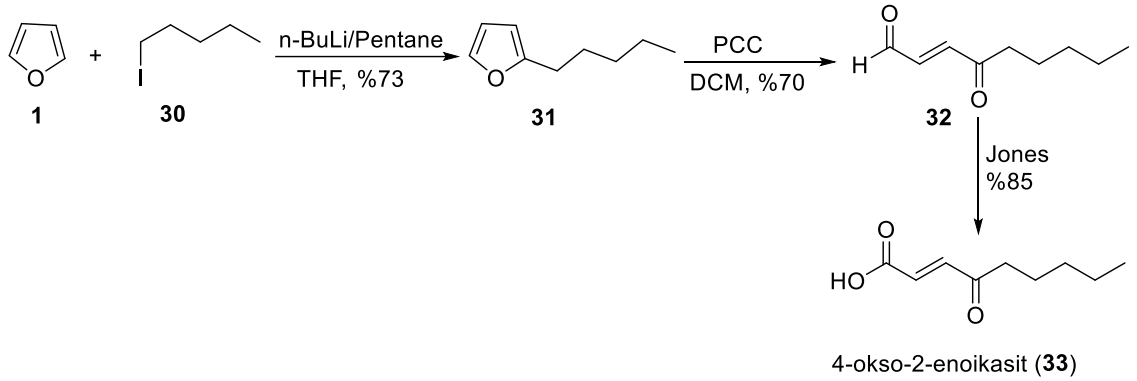
Alonso ve grubu tarafından, geniş biyolojik aktivite spektrumuna sahip *brevetoxins A* ve *B* gibi doğal ürünlerin yapı taşı ile benzerlik gösteren 29a ve 29b bileşikleri

sentezlenmiştir. İlk olarak çıkış bileşiği LiAlH_4 ile alkole indirgenerek alkol **25** elde edilmiştir. Hidroksil grubunun oksidasyon ürünü ile etkileşmesini engellemek için bu grup TBDMS ile korunmuştur. Reaksiyon ortamında çözücü olarak MeOH kullanılarak RB sensitizerliğinde fotooksidasyona maruz bırakılmıştır. MeOH edoperoksit ara ürünü ile etkileşerek lakton **27**'ye %99 verimle dönüştürülmüştür. Koruyucu grubun TBAF yardımı ile uzaklaştırılmasının ardından elde edilen alkoksit ara ürünün laktonun β pozisyonuna atağıyla tetrahidropiran türevi **28** elde edilmiştir. **28**'in LiAlH_4 ile muamelesi ile **29a** ve **29b** başarılı bir şekilde sentezlenmiştir (Alonso *et al.* 2005) (Şekil 2.4).



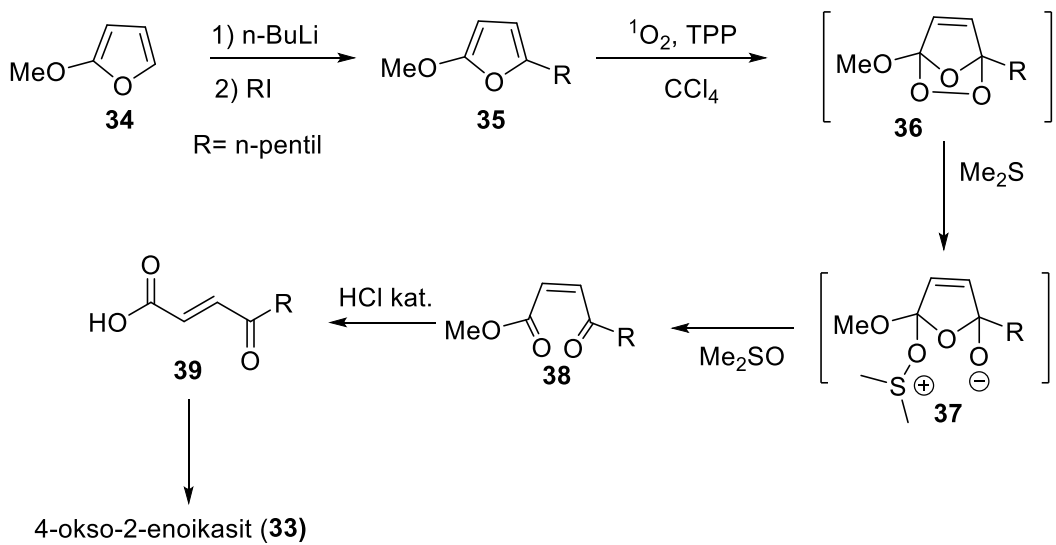
Şekil 2.4. Alonso ve arkadaşları tarafından yapılan **29a** ve **29b**'nin sentezi

Antibakteriyel aktiviteye sahip (*E*)-4-oksonon-2-enoikasit (**33**), *mycelium of streptomycesolivaceus Tu 4018*'den izole edilmiştir. (*E*)-4-oksonon-2-enoikasitin sentezi için Ballini ve Bosica tarafından furan oksidasyonuna dayalı bir yöntem öngörülmüştür. Furan (**1**)'den *n*-BuLi yardımı ile elde edilen furillityum, İyodopentan (**30**) ile reaksiyona sokulmuştur. Elde edilen **31** bileşiği PCC ile oksidasyona maruz bırakılarak **32** sentezlenmiştir. **32**'nin Jones reaktifi ile yükseltgenmesinin ardından doğal ürün olan (*E*)-4-oksonon-2-enoikasit (**33**) %85 verimle elde edilmiştir (Ballini and Bosica 1998) (Şekil 2.5).



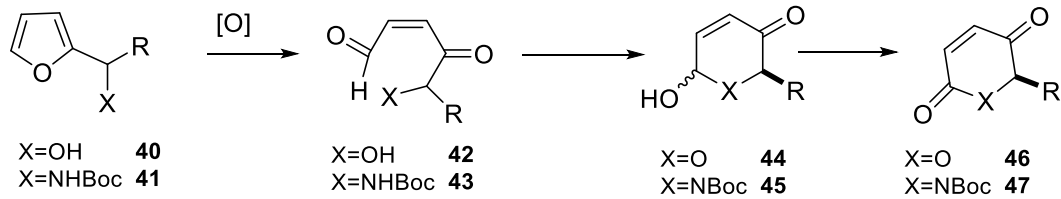
Şekil 2.5. (E)-4-oksonon-2-enoikasit (33)'ün sentezi.

(E)-4-oksonon-2-enoikasit (33)'ün sentezi için Maraş ve grubu tarafından yapılan bir başka çalışmada ise metoksi furan (34) çıkış bileşiği olarak kullanılmıştır. Metoksi furan (34)'den elde edilen furillityum alkil halojenür ile reaksiyona sokularak 35 %93 verimle elde edilmiştir. 35'in TPP sensitizerliğinde fotooksjenasyonu ile elde edilen endoperoksit bağı Me₂S ile parçalanarak 37 sentezlenmiştir. Reaksiyon ortamında oluşan Z-38 katalitik miktarda HCl ile muamele edilerek E-39 elde edilmiştir. Ester E-39'un hidrolizi ile %86 verimle (E)-4-oksonon-2-enoikasit (33)'ün sentezi gerçekleştirilmiştir (Maras *et al.* 2008) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. (E)-4-oksonon-2-enoikasit (33)'ün Maraş ve grubu tarafından yapılan sentezi

Furil karbinol (**40**) veya α -furil amin (**41**) türü bileşikler kimyasal oksitleyicilerle reaksiyona sokulduklarında nükleofilik karakterde olan hidroksil ve amin grupları oksidasyon sonucu açığa çıkan aldehit grubu ile etkileşerek altı üyeli heterosiklik halkalar (**44**) oluşturduğu görülmüştür (Righi *et al.* 2005). Bu reaksiyon literatürde Achmatowicz (nükleofilin azot olması durumunda Aza-Achmatowicz) reaksiyonu olarak bilinmektedir (Achmatowicz *et al.* 1971) (Şekil 2.7). Kısaca Achmatowicz düzenlenmesi, fonksiyonel furil alkollerin oksidatif halka genişlemesiyle genellikle fonksiyonel dihidropiranon asetallere düzenlenmesidir (Zhang *et al.* 2014). Bu düzenlenme tetrahidropiranların, dihidropiranonların, γ -laktonların ve piranonların oluşumu için oldukça önemlidir (Deska *et al.* 2015).

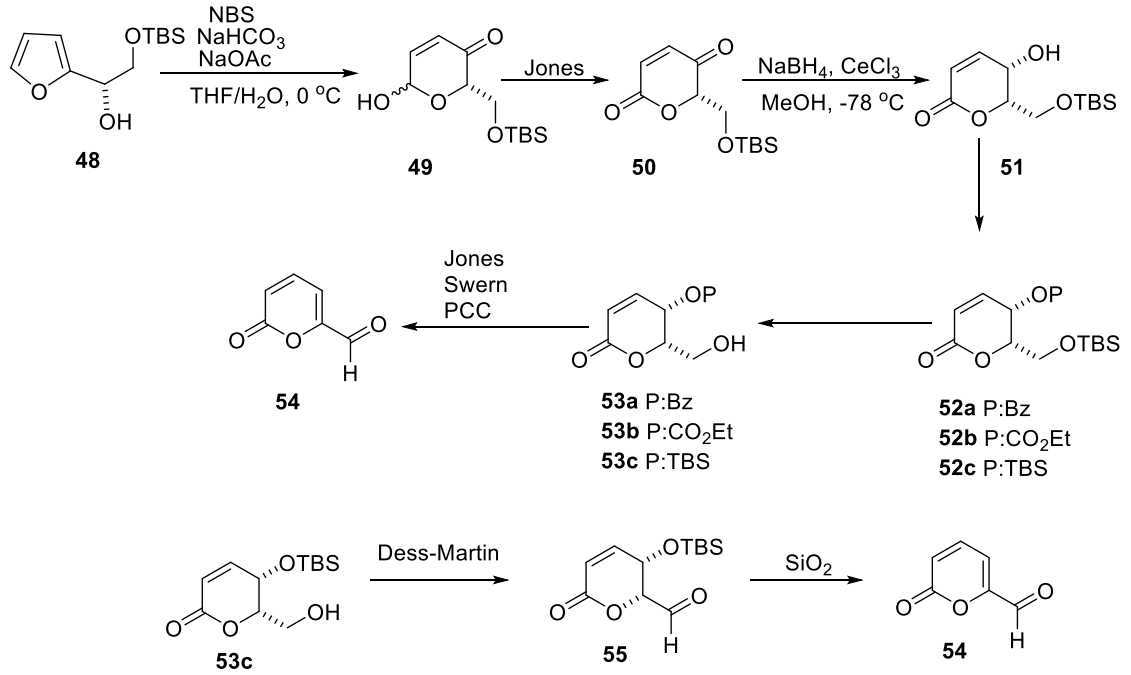


Şekil 2.7. Achmatowicz reaksiyonu

Alkil yan zincirin C-1 karbonunda hidroksil ve amin bulunan furan türevleri sentetik ve biyolojik öneme sahip hedef bileşiklerin sentezlerinde ara bileşikler olarak kullanıldıklarından literatürde oksidasyonları en çok incelenen çıkış bileşikleridir.

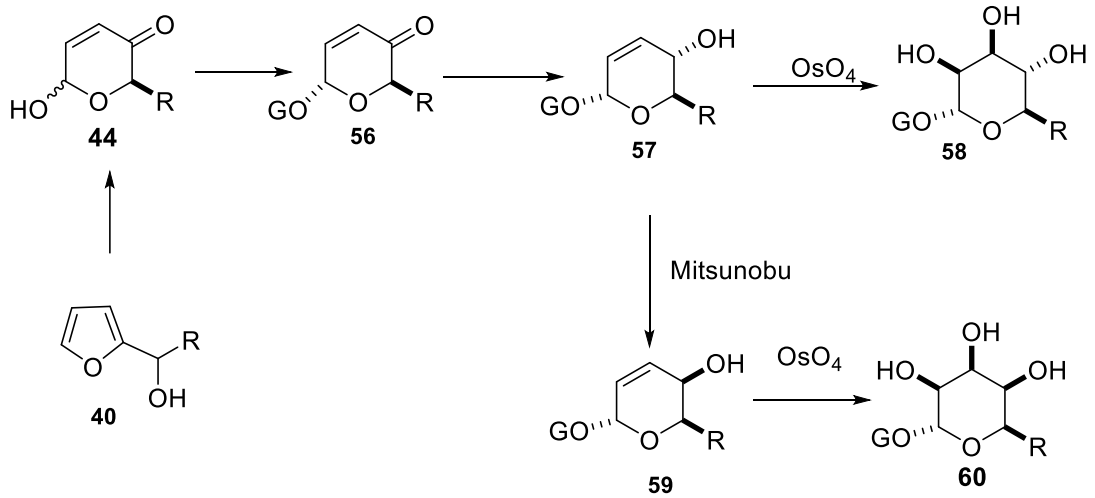
48'in THF içerisinde NBS ile reaksiyonundan hemiasetal **49** elde edilmiştir. Elde edilen Achmatowicz ürünü Jones reaktifi ile muamele edilerek **50** sentezlenmiştir. Ketolakton ürünü **50** saflaştırılmaksızın Luche indirgemesine maruz bırakılarak %70 verimle γ -lakton **51** elde edilmiştir. Lakton **51**'deki OH grubu farklı koruyucu gruplarla korunarak **52a**, **52b**, **52c** bileşikleri sentezlenmiştir. TBS grubunun uzaklaştırılmasının ardından **53a**, **53b** ve **53c** bileşikleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerden **53a** ve **53b** PCC, Jones reaktifi, Dess-Martin gibi yükseltgeyiciler ile muamele edildiğinde beklenen aldehit yerine eliminasyon ürünü olan **54** oluştuğu görülmüştür. Yalnızca **53c**'nin Dess-Martin ile oksidasyonundan beklenen aldehit ürünü elde edilmiş, ancak TBS grubunun

uzaklaştırılmasıyla yine **54** bileşiği ile karşılaşılmıştır (Haukaas and O'Doherty 2001) (Şekil 2.8).



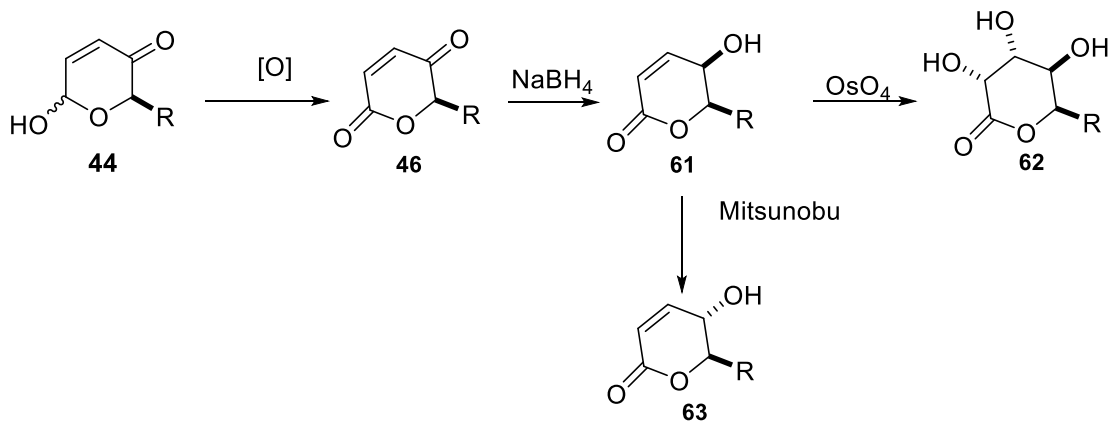
Şekil 2.8. Furan oksidasyonu ile **54**'ün sentezi

α -fural karbinol **40**'ın oksidasyonundan elde edilen hemiasetal (**44**), benzoil veya pivaloil klorür ile korunarak **56** elde edilmiş ve daha sonra keton selektif olarak NaBH₄ ile indirgenmiştir. Çift bağın cis hidroksilasyonu ile şeker birimine **58**'e ulaşılmıştır. Allilik alkolün Mitsunobu reaksiyonu ile stereokimyası değiştirilerek diğer diastereomer **59** elde edilmiştir (Şekil 2.9).



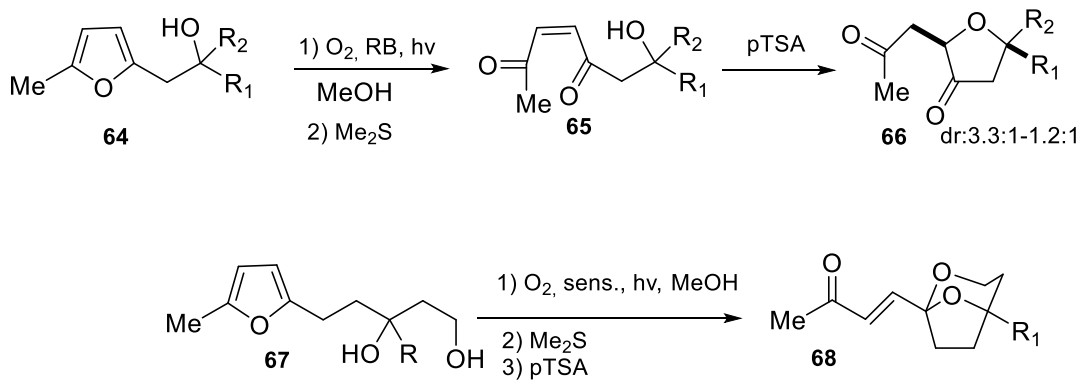
Şekil 2.9. Polihidroksi **60**'ın sentezi

Hemi asetal grubunun oksidasyonu (Jones oksidasyonu) ile lakton **46** elde edilerek yine keton grubu diastereoselektif olarak indirgenmiş ve **61** elde edilmiştir. Çift bağın cis hidroksilasyonu ile bir şeker lakton türevi olan **62**'ye ulaşılmıştır. **62**'nin yine Mitsunobu ile değiştirilerek başka türevlerin sentezi de başarılmıştır (Harris *et al.* 2001). Değişik R gruplarının (CH_2OH , CH_3 , CH_2NHG vs) kullanıldığı çok sayıda örnek vardır. Bu örnekler şeker birimim içeren önemli derecede biyolojik aktivite gösteren bileşiklerin sentezine uygulanmıştır.



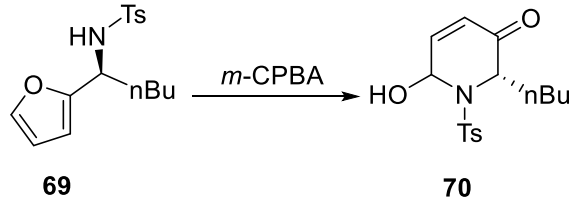
Şekil 2.10. **62**'nin sentezi

Furan halkasının oksidasyonunu kullanarak doğal ürün veya doğal ürünlerin sentezinde kullanılabilecek önemli bileşikler için yeni metotlar geliştirmede Vasilikogiannakis ve grubunun çalışmaları önemli bir yer tutmaktadır (Tofi *et al.* 2009). Vasilikogiannakis genel olarak 2,5-disüstitüefuranları kullanmakta ve 2-süstitüefuran türevlerinin oksidasyonundan oluşan aldehit ara ürününün kararsız olduğunu bildirmektedir. Vasilikogiannakis ve grubu özellikle alkil zincirin C2 ve C3 pozisyonlarında hidroksil grubu ihtiva eden furan türevleri **64**'ü kullanmaktadır. Örnek olarak alkil zincirinin C2 pozisyonunda hidroksil grubu taşıyan fotooksijenasyonunun ardından ele geçen ara ürün (**65**) katalitik miktarda *p*-TSA ile muamele edildiğinde **66** elde edilmiştir. Burada hidroksil grubu α,β -doymamış sistemin (**64**) β karbonuna konjuge katılmaktadır. Fakat bu konjuge katılmada diastereomerler elde edilmektedir. Hidroksil grubu C3 karbonunda olan **67**'nin fotooksijenasyonu yine aynı çalışma grubu tarafından incelenmiş ve ketal **68** sentezlenmiştir. Hidroksil grubu burada konjuge katılmadan ziyade keton grubu ile etkileşerek hemiketal üzerinden ketal **68**'e dönüşmektedir. Bu sonuç alkil zincir üzerindeki hidroksil grubunun hedef ürünlere ulaşmada etkili olduğunu göstermektedir. β karbonuna konjuge katılma ile altılı halka oluşması yerine beşli halka oluşmaktadır. Burada altılı halka termodinamik olarak daha düşük enerjili olmasına rağmen kinetik kontrollü olarak beşli halka oluşumu tercih edilmektedir (Georgiou *et al.* 2006) (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. **66** ve **68**'in sentezi

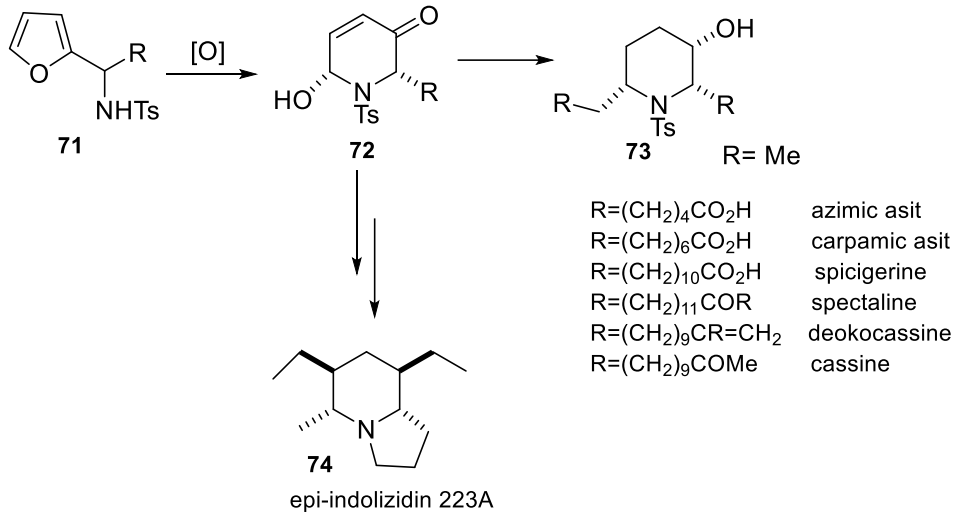
Achmatowicz reaksiyonu aynı zamanda α -furilaminlerden piperidinlerin oluşumu için de uygun bir yöntemdir. Wei-Shan ve arkadaşları, Lefebvre'nin belirttiği şartlarda gerçekleştirilen α -furilamin **69**'un epoksidasyonu ile **70**'in sentezlendiğini göstermişlerdir (Lefebvre 1972) (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. N-tosil α -furilaminlerin *m*-CPBA ile Aza-Achmatowicz reaksiyonu

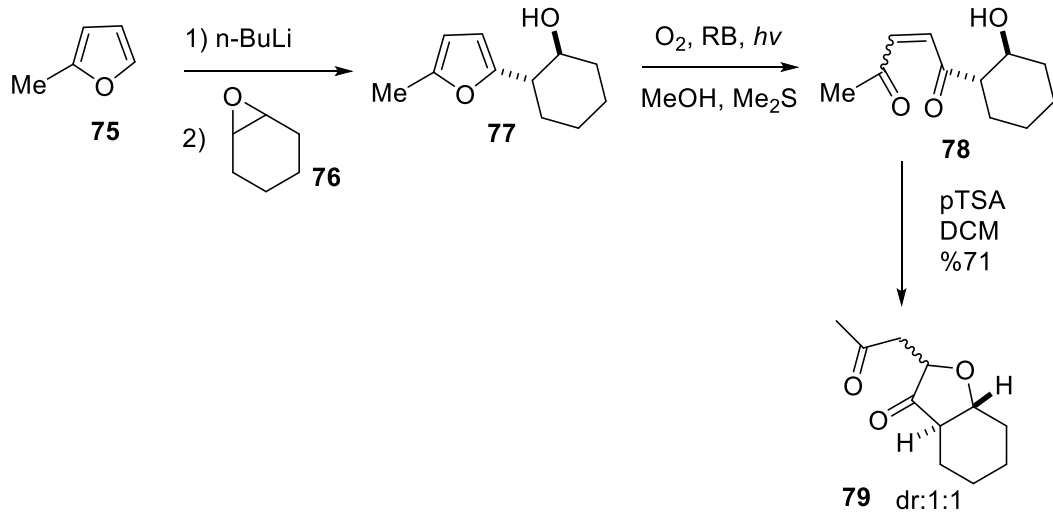
Aza-ahmatowicz reaksiyonu piperidin alkaloidlerinin sentezlerinde sıklıkla başvurulan reaksiyonlardan biridir. Bu alkaloidler doğal ürünlerin yapısında yaygın olarak bulunmakta ve çok farklı biyolojik aktivite göstermektedirler. Padwa ve grubu, *m*-CPBA ile furan halkasının oksidasyonunu gerçekleştirmiş ve böylece süstitüe piperidin iskelet yapısını (**73**) α -furil aminin oksidasyonu üzerinden başarı ile sentezlemiştir (Leverett *et al.* 2006) (Şekil 2.13).

Furan halkasına bağlı alkil zincirde değişiklik yapılarak çok değişik doğal ürün sentezleri bu yöntemle kolaylıkla yapılabilmektedir. Fonksiyonel gruplarda yapılan modifikasyonlar piperidin halka sistemine kaynaştırılmış beşli, altılı, yedili halkaların yerleştirilmesine imkân tanımaktadır (Harris and Padwa 2003; Cassidy and Padwa 2004) (Şekil 2.13).



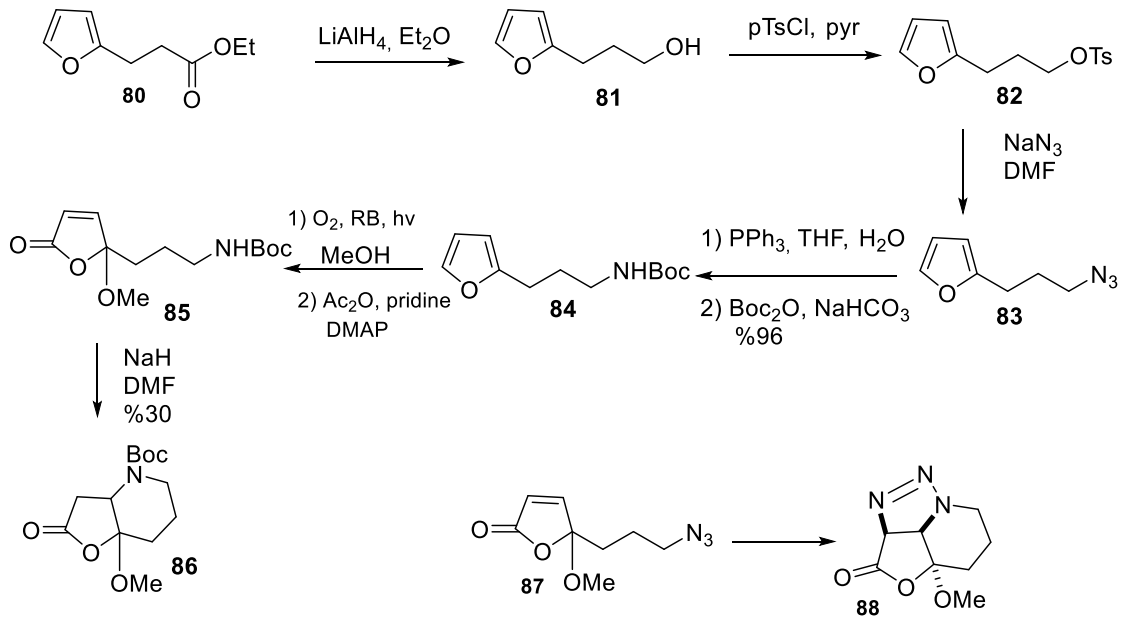
Şekil 2.13. Furan halkasının oksidasyonu ile biyolojik aktivite gösteren bileşiklerin sentezi.

Tofi ve grubu tarafından metilfuran n-BuLi ile furillityuma dönüştürülmüş ve epoksit **76** ile reaksiyona sokularak **77** elde edilmiştir. **77**'nin RB sensitizerliğinde fotooksjenasyonundan oluşan α,β -doymamış-1,4dikarbonil **78**'in hidroksil grubunun konjuge katılması ile **79** bileşiği sentezlenmiştir (Tofi *et al.* 2009) (Şekil 2.14).



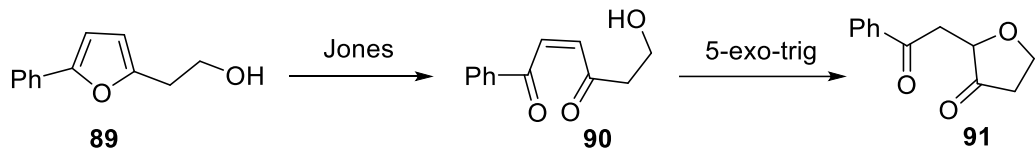
Şekil 2.14. Furan halkasının oksidasyonu ile **79**'un sentezi

Furan halkasının fotooksisjenasyon ile oksidasyonunda solvent olarak kullanılan MeOH'ün endoperoksit ara ürünü ile etkileşerek lakton ketal (**85**) oluşumu Fall ve grubu (Fall *et al.* 2003) tarafından bir avantaj olarak kullanılmış ve okzasiklik bileşiklerin, bütenolidlerin, piperidin türevlerinin ve çok sayıda doğal ürünlerin sentezlerine başarı ile uygulanmıştır (Şekil 2.15).



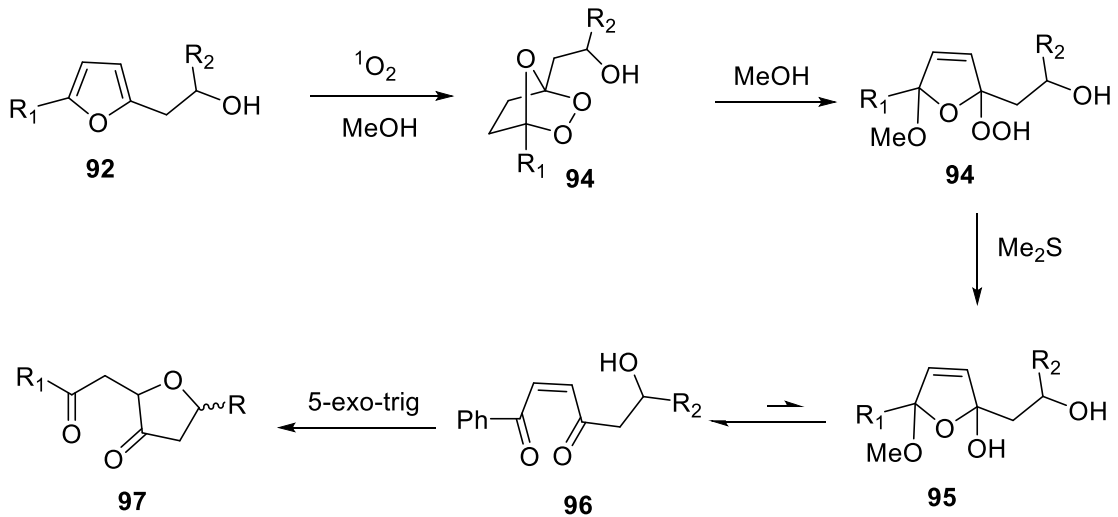
Şekil 2.15. **86**'nın sentezi

Hayes ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada furan halkası Jones reaktifi ile oksitlenmiş ve doymamış 1,4-dikarbonil bileşiği **89** elde edilmiştir. Elde edilen **89**'un yan zincirinde bulunan hidroksil grubunun doymamış sisteme intramoleküler Michael katılmasıyla **90** elde edilmiştir (Hayes *et al.* 2010) (Şekil 2.16).



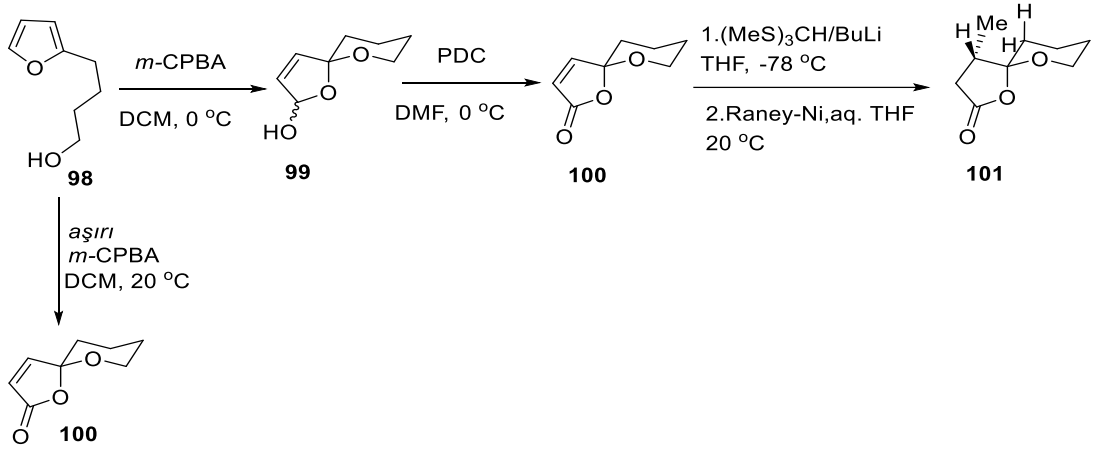
Şekil 2.16. Furan oksidasyonu ile **91**'in sentezi

Sekonder alkol **92**, RB sensitizerliğinde singlet oksijene maruz bırakılmıştır. Reaksiyon ortamında çözücü olarak kullanılan MeOH'ün kararsız ara ürün olan endoperoksite saldırısı ile **93** bileşiği elde edilmiştir. **93**'ün Me₂S ile indirgenmesinin ardından elde edilen ürün **94**, **95**'e dönüştürülmüştür. Hidroksil grubunun çift bağa Michael tipi katılması ile siklik eter **96** elde edilmiştir (Hayes *et al.* 2010) (Şekil 2.17). Fakat burada konjuge katılma diastereoselektif olarak ilerlememektedir. Reaksiyon sonucu diastereomerik karışım elde edilmiştir.



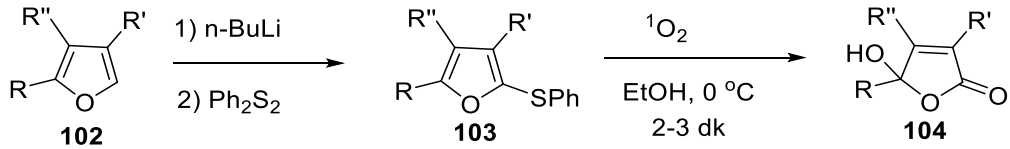
Şekil 2.17. **97**'nin sentezi

Robertson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise furan **98**'nin *m*-CPBA ile reaksiyonundan spiroolaktol **99** %82 verimle sentezlenmiştir. Spirolaktol **99** DMF içerisinde PDC ile muamele edilerek spirolakton **100** elde edilmiştir. **98**'in *m*-CPBA'nin aşırısı ile yükseltgenmesi sonucu **100**'ün verimin %65 olduğu görülmüştür. **100**'e (MeS)₃CLi'ün diastereoselektif 1,4 katılmasının ardından Ra-Ni ile yapılan desülfünizasyon sonucu spirolakton **101** sentezlenmiştir (Robertson *et al.* 2004) (Şekil 2.18).



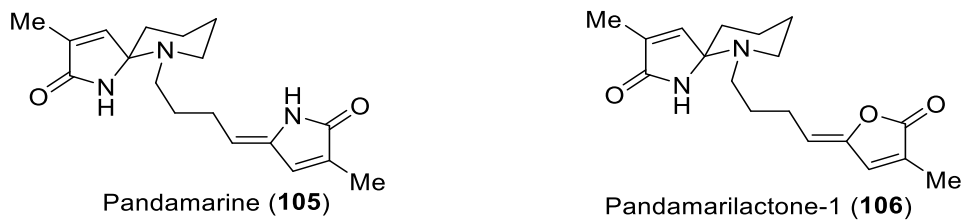
Şekil 2.18. 100'ün sentezi

2-tiyofenil-sübstitüe furanların EtOH içerisindeki fotooksjenasyonu oldukça hızlı, regiokontrollü ve γ -hidroksibütenolidlerin sentezinde oldukça başarılı bir yöntemdir. Kotzabasaki ve grubu tarafından γ -hidroksibütenolidler biyolojik aktif doğal ürünlerin önemli bir parçası olarak rapor edilmiştir (Kotzabasaki *et al.* 2016) (Şekil 2.19).



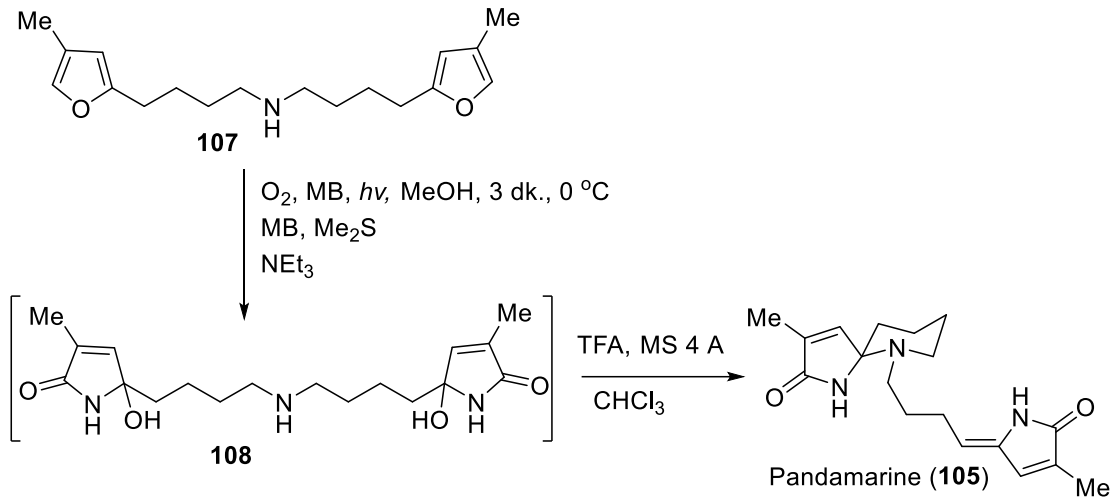
Şekil 2.19. γ -hidroksibütenolid türevlerinin sentezi

Pandamarine (**105**), Byrne ve grubu tarafından 1992 yılında *Pandanus amaryllifolius* bitkisinden izole edilmiştir. Pandamarilaktone-1 (**106**)'da aynı bitkiden bir yıl sonra izole edilmiştir (Kalaitzakis *et al.* 2015) (Şekil 2.20).



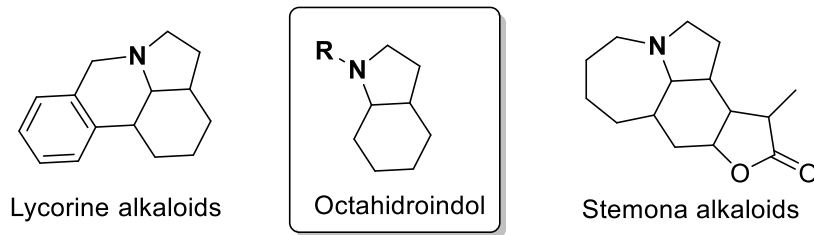
Şekil 2.20. Doğal ürün olarak Pandamarine

2014 yılında Robertson ve grubu tarafından pandamarilacton-1 (**106**)'nın ilk total sentez gerçekleştirilmiştir. Ancak Pandamarine (**105**)'in sentezi başarısızlıkla sonuçlanmış ve gerçek bir doğal ürün değil bir seri izolasyon işleminden elde edilen yapay bir ürün olduğu bildirilmiştir (Kalaitzakis *et al.* 2015). Kalaitzakis ve grubu tarafından yapılan çalışmada difuran öncü bileşiğinin sentezinin ardından singlet oksijene maruz bırakılmıştır. Elde edilen ara ürün **108** üzerinden toplamda %30 verimle **105** sentezlenmiştir (Kalaitzakis *et al.* 2015) (Şekil 2.21).



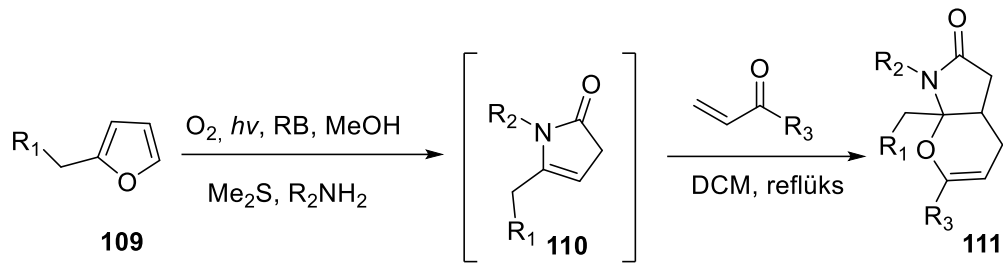
Şekil 2.21. Kalaitzakis ve grubu tarafından Pandamarine'nin sentezi

Kalaitzakis ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise oktahidroindol (OHI) ana iskeletine sahip biyolojik aktif doğal ürünlerin sentezi hedeflenmiştir (Kalaitzakis *et al.* 2017) (Şekil 2.22).



Şekil 2.22. Oktahidroindol (OHI) ana iskeletine sahip biyolojik aktif doğal ürünler

İlk olarak basit furan türevlerinin singlet oksijen ile reaksiyonundan sentetik ara ürün olan 2-piridinindol bileşikleri sentezlenmiştir. Elde edilen ara ürünler Me_2S ile indirgenerek primer aminler ile reaksiyona tabi tutulmuştur. Özellikle 2-pirolindolün elektronca zengin dienofil olarak davranacağı ve elektronca fakir α,β -doymamış karbonil bileşikleri ile hetero-Diels-Alder reaksiyonu vereceği öngörülmüştür (Kalaitzakis *et al.* 2017) (Şekil 2.23).



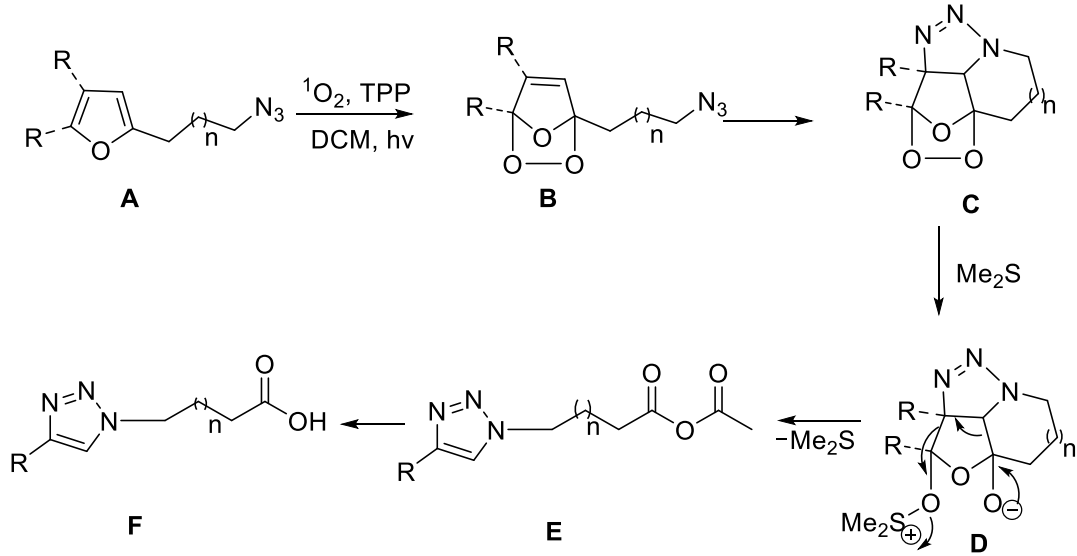
Şekil 2.23. **111**'in sentezi

Altundaş ve grubu tarafından gerçekleştirilen azido alkil furanların fotooksidasyonunda C-C bağı kırılmasıyla oluşan endoperokist düzenlenmesi ve triazol oluşumu için yeni bir yöntem ortaya koyulmuştur. İlk olarak furana bağlı yan zincirinin farklı pozisyonlarına azit grupları yerleştirilerek, azido alkil furanların sentezi art arda başarılı oldu. Azido alkil furanların sentezinin ardından ilk olarak TPP sensitizerliğinde fotooksidasyonu çalışıldı. C-1 ve C-2 pozisyonlarında azit bulunduran furan oksidasyonları incelendi ve α,β -doymamış 1,4-dikarbonil bileşiklerine rastlanıldı. 3-azido alkil furanların TPP sensitize fotooksidasyona maruz bırakıldı. Oksidasyon neticesinde elde edilen ürünün spektrumu incelendiğinde yeni bir ürün olarak triazol **114**'ün elde edildiği anlaşıldı (Kazancıoğlu *et al.* 2013) (Şekil 2.24).



Şekil 2.24. **114**'ün sentezi

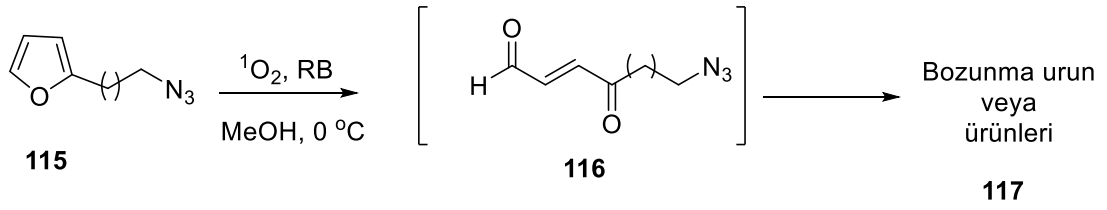
Bu sonuçlardan sonra mekanizmanın Şekil 2.25’deki gibi ilerlediği düşünüldü. Azido alkil furanların oksidasyonu ile ilk olarak endoperoksit **B** oluştu. Azitin çift bağ ile etkileşmesinin ardından Me_2S ile muamelesi üzerine **C**’nin O-O bağı indirgeniği ve **D** triazol **F**’ye düzenlendiği ön görüldü (Kazancıoğlu *et al.* 2013) (Şekil 2.25).



Şekil 2.25. Triazol oluşumunun reaksiyon mekanizması

Özetle C-3 ve C-4 azido alkil furanlardan iki tane C-C bağının kopmasıyla özgün bir endoperoksit düzenlenmesi gerçekleştirildi. Metal katalizör kullanılmaksızın triazol sentezi keşfedildi. Bu yeni triazol ve karboksilik asit birimleri azido alkil furanların tek bir reaksiyonuyla kolaylıkla oluşturuldu. Bununla birlikte C-1, C-2, C-5 azit türevleri tetrasiklik halka oluşumu içinde geometrik sınırlamalardan dolayı sadece doymamış 1,4-dionlar elde edildi

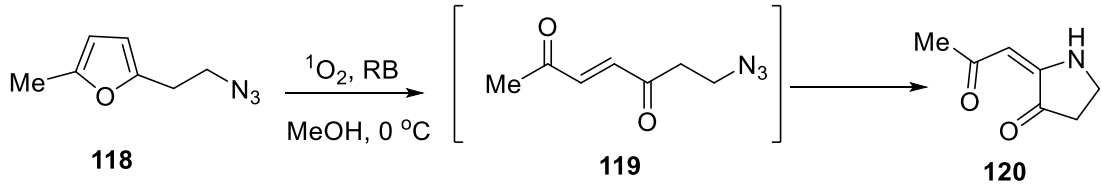
Altundaş ve grubu tarafından yapılan bir başka çalışmada incelenmiştir. İlk olarak azidoalkil furan fotooksidasyonu için en uygun şartlar belirlendi. Genel olarak bu bileşiklerin oksidasyonundan kayda değer bir ürüne rastlanmadı (Kazancıoğlu *et al.* 2016) (Şekil 2.26).



Şekil 2.26. Azidoalkilfuran türevlerinin RB sensitizerliğinde oksiaksidasyonu

Alkil yan zincirinin farklı pozisyonlarında azit ihtiva eden süstitüe furanların sentezinin ardından oksidasyon çalışmaları gerçekleştirildi.

Furan türevlerinin oksidasyonu ile oluşan aldehitin kararsız olmasından dolayı 2-metil furan türevlerini kullanarak oksidasyon çalışmaları yapılmıştır. İlk olarak **115**'in RB varlığında fotooksjenasyonu denenmiş ve başarı bir şekilde **120** sentezlenmiştir (Kazancıoğlu *et al.* 2016) (Şekil 2.27).

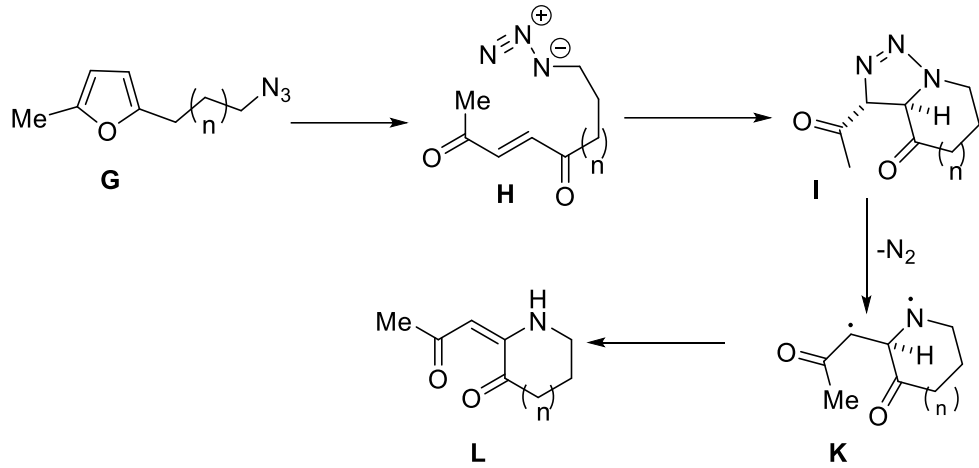


Şekil 2.27. 2-(2-azidopentil) metil furanoksidasyonu

Alkil yan zincirinin farklı pozisyonlarında azit grubu ihtiva eden furan türevlerinin yanı sıra, alkil zincirinin farklı pozisyonlarında farklı süstitüentler de yerleştirilerek çeşitli reaksiyonlar gerçekleştirildi. C-2, C-3 ve C-4 azido alkil furanların oksidasyonları ile piroolidin ve piperidin halka sistemleri elde edilmiştir. 8 üyeli heterosiklik bileşiğine ulaşmak için azit grubu C-5 pozisyonuna yerleştirilmiş ve fotooksjenasyona maruz bırakıldığında sadece furan halkasının oksidasyonunda genel olarak gözlenen α,β -doymamış 1,4-dikarbonil **119** oluştuğu (Kazancıoğlu *et al.* 2016) (Şekil 2.27).

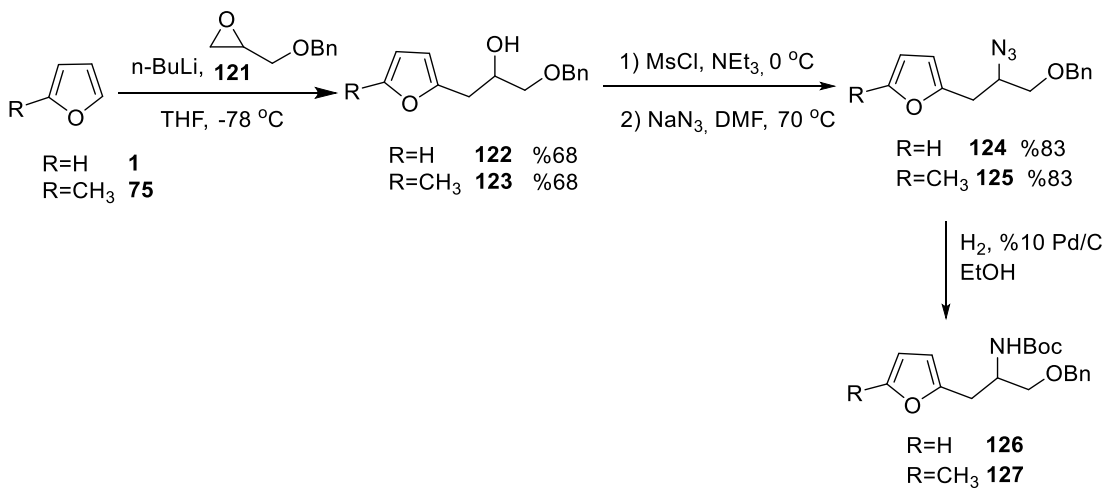
Bu sonuçlar furan oksidasyonunda ilk olarak doymamış 1,4-dienin oluştuğunu ve [3+2] katılma ile bisiklik ara ürünü verdiğini göstermektedir. 5 üyeli heterosiklik birimden

azotun saliverilmesiyle ara ürün olarak **K** oluşmaktadır. **K**'nın düzenlenmesiyle de **L** elde edilmektedir (Kazancıoğlu *et al.* 2016) (Şekil 2.28).



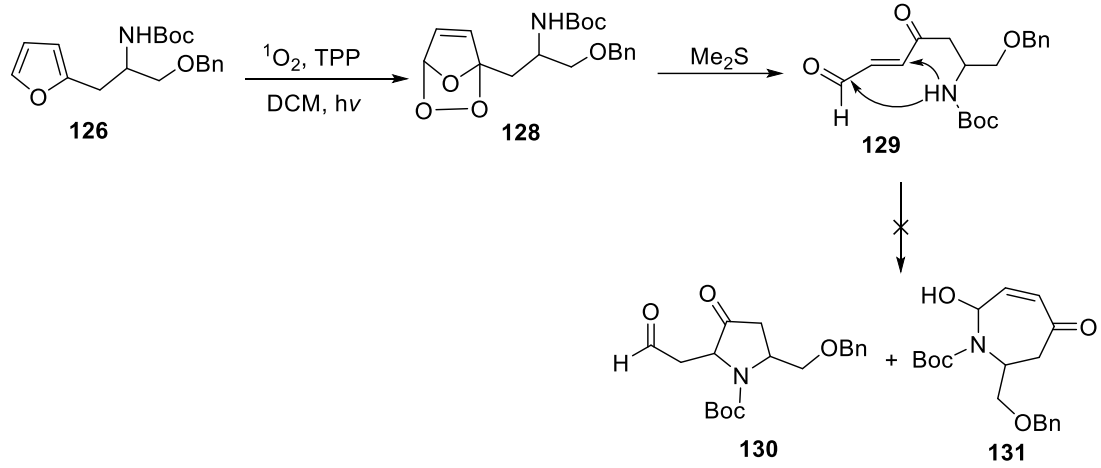
Şekil 2.28. 5,6 ve 7 üyeli heterosiklik oluşumu için reaksiyon mekanizması

Altundaş ve grubu tarafından yapılan başka bir çalışma olarak basit çıkış bileşiklerinden çıkılarak kompleks yapılu bileşiklerin sentezi için amino ve hidroksilamin süstitüe alkil furanların oksidasyon reaksiyonları incelenmiştir. Basit modifikasyonlar kullanılarak **126** ve **127**'nin sentezlenmiştir (Kazancıoğlu *et al.* 2015) (Şekil 2.29).



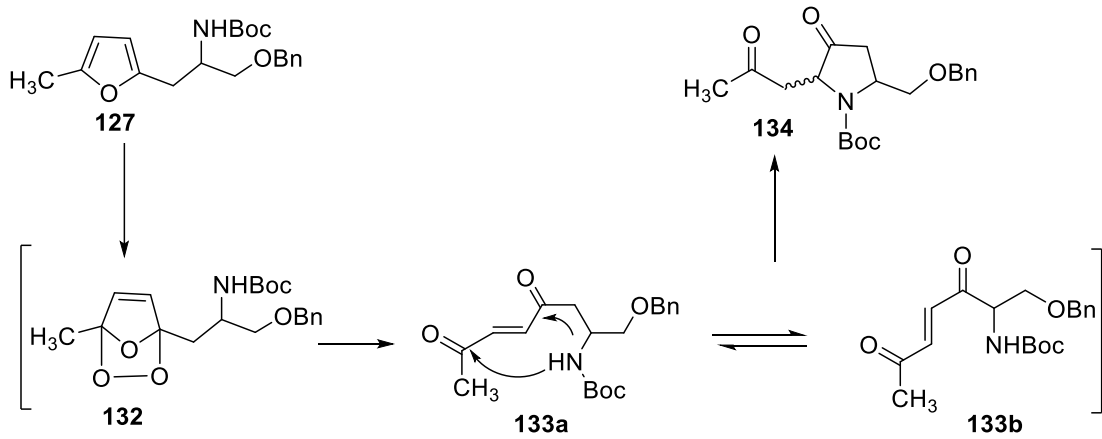
Şekil 2.29. Furan ve **75**'den çıkarak **126** ve **127**'nin sentezi

İlk olarak **126**'nın TPP varlığında fotooksidasyonu gerçekleştirilmiş ve 1,4 dikarbonil bileşiğine ulaşılmıştır. Fakat beklenenin aksine konjuge katılma veya aldehit grubuna katılma ürününü ulaşılamamıştır. Bu sonucun aldehitin kararsız olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (Kazancıoğlu *et al.* 2015) (Şekil 2.30).



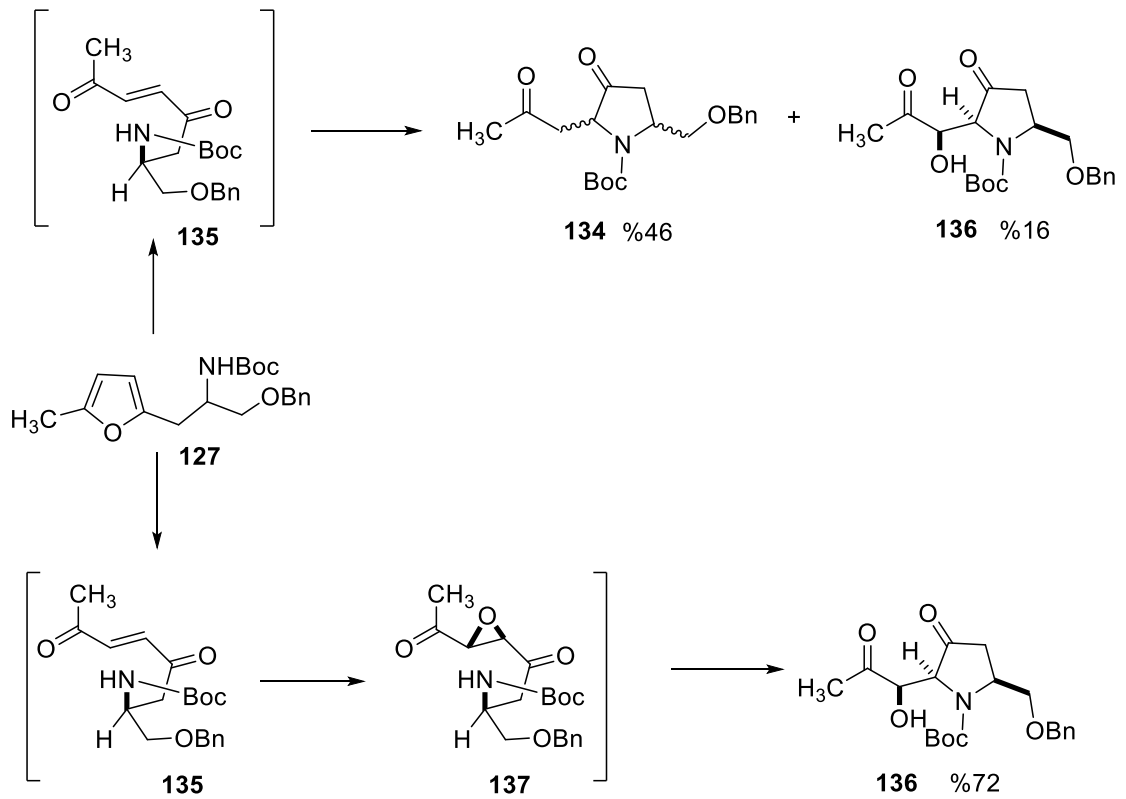
Şekil 2.30. **126**'nın TPP varlığında fotooksidasyonu

Metilfuran **127**'nin oksidasyonu incelenmiş ve α,β doymamış keton **133** elde edilmiştir. **127**'nin RB sensitize fotooksidasyonundan sonra *p*-TSA ile muamelesiyle %85 verimle 1:1 oranında diastereomerik karışım **134** elde edilmiştir. Fakat bu karışımın ayrılması başarısız olmuştur (Kazancıoğlu *et al.* 2015) (Şekil 2.31).



Şekil 2.31. **127**'nin RB varlığında fotooksidasyonu

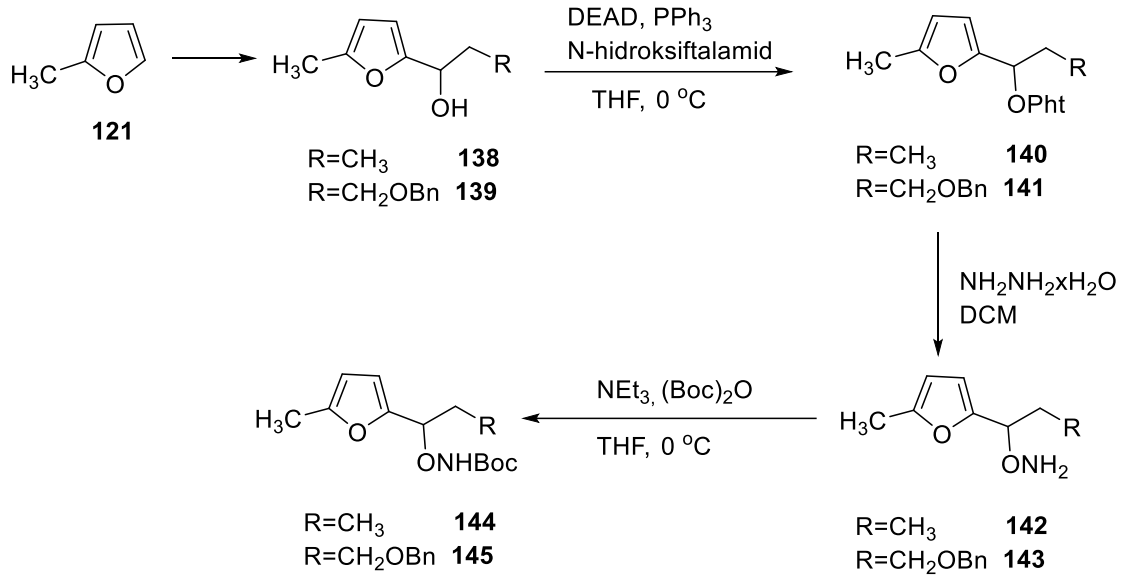
m-CPBA ile furan **127**'nin oksidasyonundan ara ürün olarak sadece *E* izomerin oluşacağı öngörüldü. İlk olarak daha az kararlı olan *Z*-alkenin oluşumunun ardından hafif asidik ortamda *E* izomere dönüşeceği ve konjuge katılmayla tek bir diastereomerin oluşacağı öngörülmüştür. Fakat **127**'nin DCM içerisindeki çözeltisi 0°C'de *m*-CPBA (1.2 ekv.) ile muamele edilerek iki gün karıştırılmış ve %46 verimle **134** ve yeni bir ürün olan **136** %16 verimle elde edilmiştir. **136**'nın yapısı farklı NMR teknikleriyle aydınlatılmıştır. **136**'nın verimini artırmak için artırılan *m*-CPBA miktarıyla pirolidin türevi **136** tek diastereomer olarak sentezlenmiştir. **135**'in diastereo selektif epoksidasyonun amino grubunun *m*-CPBA ile hidrojen bağı oluşturmasından kaynaklandığı belirlenmiştir (Kazancıoğlu *et al.* 2015) (Şekil 2.32).



Şekil 2.32. **127**'nin *m*-CPBA varlığında oksidasyonu

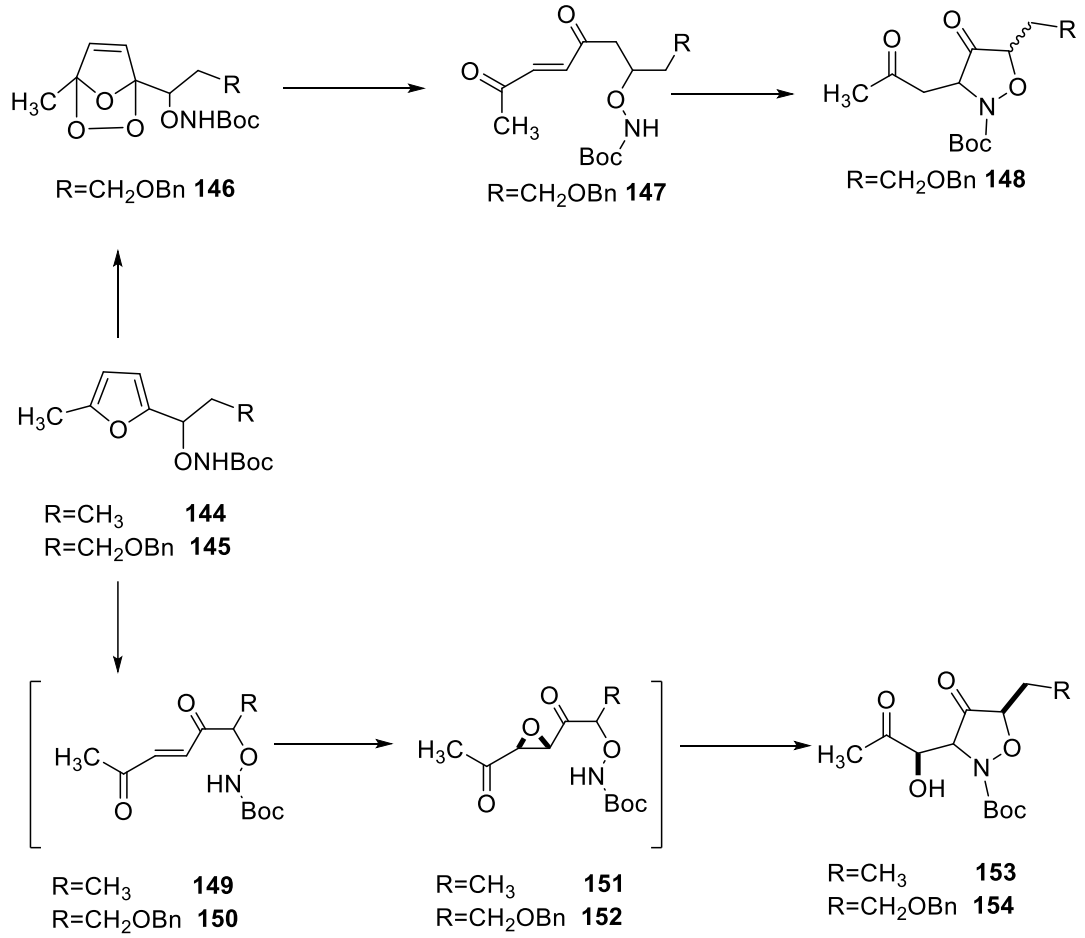
Polisüstitüe pirolidin türevi **136**'nın diastereoselektif sentezi için başarılı bir yöntem geliştirildikten sonra alkil zinciri üzerinde hidroksilamin grubu içeren furanın oksidasyonunu incelendi. Furillityumun ilgili aldehite katılmasıyla yüksek verimlerle

çıkış bileşikleri (**138** ve **139**) hazırlandı. Bunu takiben PPh₃, DEAD, N-hidroksiftalamid kullanarak Mitsunobu reaksiyonu yapıldı. İlgili ara ürünün hidrazin hidratla muamelesinden *o*-hidroksilamin (**142** ve **143**) elde edildi. **142** ve **143** Boc₂O ile korunarak **144** ve **145** sentezlendi (Kazancıoğlu *et al.* 2015) (Şekil 2.33).



Şekil 2.33. Furan **121**'den çıkarak **144** ve **145**'in sentezi

144 ve **145** sentezlenmesinin ardından hem fotooksidasyonla hemde kimyasal olarak oksidasyonu incelendi. **144**'ün 0°C'da TPP ya da RB varlığında 30 dk ışınlandırılmasının ardından Me₂S ile muamelesiyle α,β -doymamış 1,4-dikarbonil **150** elde edildi. **150**'nin 6 gün DCM içerisinde karıştırılmasından 4:1 oranında **148** diastereomer karışımı elde edildi. Elde edilen karışım saflaştırılamadı. Bu nedenle **144** ve **145**'in *m*-CPBA ile oksidasyonuna geçildi. **144** ve **145**'in -40°C'da DCM içerisinde *m*-CPBA ile oksidasyonu ile **153** ve **154** tek diastereomer olarak sentezlendi (Kazancıoğlu *et al.* 2015) (Şekil 2.34).



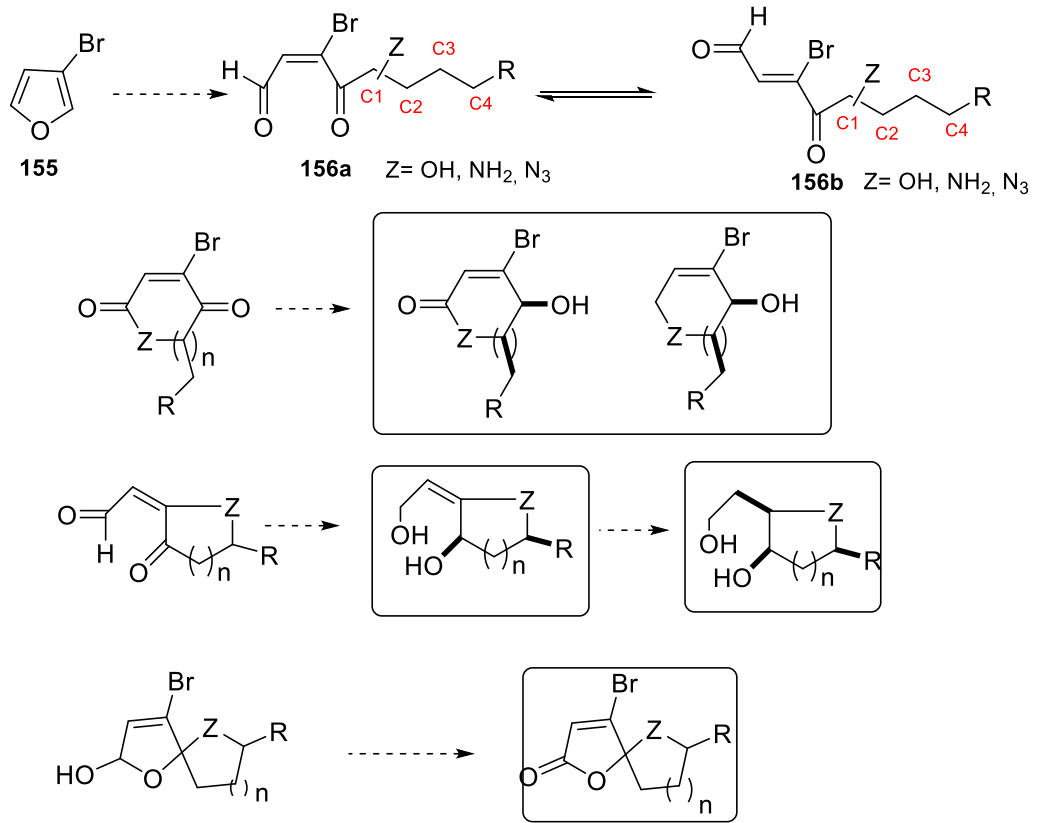
Şekil 2.34. **144** ve **145**'in oksidasyonu

2.1. Amaç

Sentetik organik kimyada basit çıkış bileşiğinden kompleks yapılara ulaşmak oldukça önemlidir. Furan halkasının alkil yan zinciri üzerinde çeşitli pozisyonlarda hidroksil ve amin grubu ihtiva eden alkil furan türevlerinin oksidasyonu literatürde bilinmektedir. Furan ve furan birimi içeren sistemler kimyasal ve fotokimyasal olarak α,β -doymamış-1,4-dikarbonil bileşiklerine oksitlenebilmektedirler. Alkil zinciri üzerine yerleştirilmiş olan hidroksil, amin ve azit grupları kullanılarak azaşekerler ve değişik şeker türevlerinin sentezi başarıyla yapılabilmektedir. Oksidasyon sonucu oluşan ara ürünler piperidin ve piperidin alkaloidlerinin sentezine başarı ile uygulanmıştır.

Bu tez kapsamında ilk olarak 3-bromofuran türevi hidroksil, amin ve azitlerin sentezleri hedeflenmektedir. Alkil yan zincirinin değişik pozisyonlarında nükleofilik özelliğe sahip hidroksil ve amin fonksiyonel gruplarının yerleştirilmesinin ardından, sistematik olarak furan halkasının oksidasyonu için fotokimyasal ve kimyasal oksidasyon yöntemleri kullanılacaktır.

Oksidasyon sonucu oluşan elektrofilik merkezlere nükleofilik grupların atağı ile yeni kiral merkezler elde edilecektir. Böylece peş peşe kiral merkez içeren heterosiklik bileşikler sentezlenecektir.



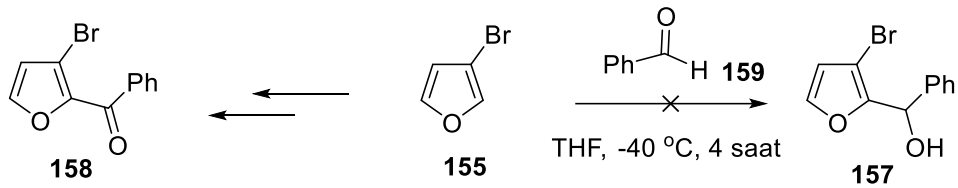
Şekil 2.35. Sübstitüe alkil grupları taşıyan 3-bromofuranların oksidasyonu

3. MATERYAL ve YÖNTEM

D) 3-Bromofuran türevi çıkış bileşiklerinin sentezi

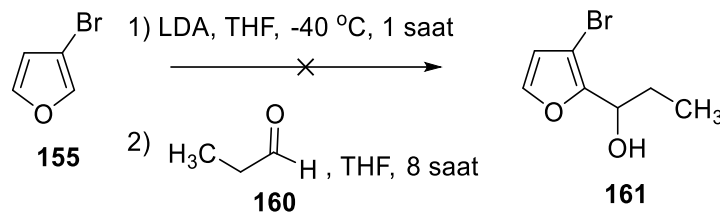
1) Alkol türevlerinin sentezi

3-bromofuran'ın (**155**), 2-pozisyonundaki protonu 5-pozisyonuna göre daha asidiktir. Bu proton LDA ile seçimli olarak koparılabilir. Bu bilgiler ışığında 3-bromofuran'ın (**155**) alkilasyonu daha önce furan ve metil furan'ın alkilasyon çalışmalarında kullanılan yöntemlerle ilerleyeceği öngörüldü (Kazancıoğlu *et al.* 2015). İlk olarak furillityum tuzunu yüksek verimlerle oluşturabilmek için reaksiyon şartlarının belirlenmesine çalışıldı. Bu maksatla 3-bromofuran (**155**) ticari olarak satılan LDA ile THF içerisinde -40 °C'de muamele edildi. Reaksiyon karışımının 2 saat boyunca -40 °C'den -10 °C'ye yükselmesine müsaade edildi. Reaksiyon tekrar -40 °C'ye soğutulurken benzaldehit (**159**) direkt ortama ilave edildi. Reaksiyon -40 °C'den oda sıcaklığına bırakılarak 4 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon (3-bromofuranın UV, PMA, CAM gibi reaktiflerle aktif olmamasından dolayı) karışımından örnek alınarak H NMR ile takip edildi. Ham üründen alınan H NMR ve IR'den reaksiyonda alkol **157**'nin oluşmadığı anlaşıldı. IR'de karbonil grubunun gözlenmesi bize oksidasyonunun olduğunu göstermektedir. Ham ürün saflaştırıldıktan sonra alınan H NMR bu reaksiyondan elde edilen ürünün keton **158** olduğunu gösterdi. **158**'in Cannizzaro tipi bir reaksiyonla oluştuğu düşünülmektedir. Bu ön denemelerden protonun koparılması ve furillityumun oluşma süresini belirleme başarısız oldu (Şekil 3.1).



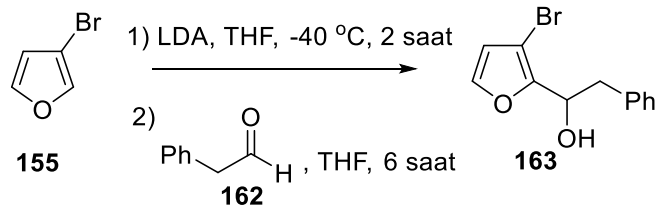
Şekil 3.1. 3-bromofuran'ın benzaldehit ile reaksiyonu

Bu denemelerin ardından direkt olarak propanal (**160**) ile denemeler yapılması planlandı. 3-bromofuran (**155**), yine ticari olarak satılan LDA ile muamele edildi ve reaksiyon karışımı -40 ile -10°C aralığında 1 saat karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon ortamına kuru THF içerisindeki propanal (**160**) ilave edildi. Reaksiyonun oda sıcaklığına ısınmasına müsaade edilerek 8 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. H NMR ile takip edilen reaksiyonun hedef bileşiği **161** vermediği görüldü (Şekil 3.2).



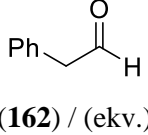
Şekil 3.2. 3-bromofuran'ın propanal ile reaksiyonu

Benzaldehit (**159**) ve propanal (**160**) ile istenilen alkilasyon ürünlerinin elde edilememesi üzerine fenilasetaldehit (**162**) ile çalışmaya karar verildi. 3-bromofuranın (**155**) (50 mg) THF -40°C 'de LDA ile muamele edildi ve bu karışıma fenilasetaldehit (**162**) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığına yükseltilmesinin ardından 6 saat oda sıcaklığında karıştırıldı (Şekil 3.3). Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Alkol **163** %55 verimle sentezlendi. Alkol **163**'ün daha sonraki reaksiyonlarda da (azit, amin ve hidroksil amin sentezleri) kullanılacak olmasından dolayı bu basamakta verimin yükseltilmesi gerektiği düşünüldü. Bu maksatla değişik şartlarda reaksiyonlar yapılmasına rağmen verimde kayda değer bir artış görülmedi. Bu denemelere ait sonuçlar Çizelge 3.1'de özetlendi.

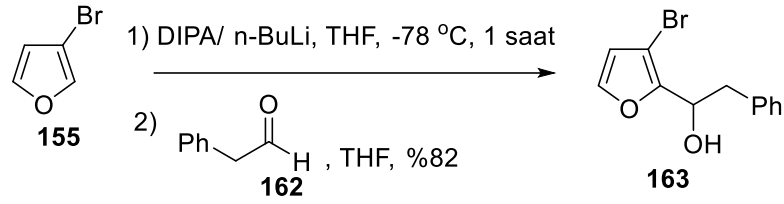


Şekil 3.3. 3-bromofuran'ın fenilasetaldehit ile reaksiyonu

Çizelge 3.1. 163'ün sentezi için geliştirilen reaksiyon şartları

Sıra no	Çıkış (1.0 ekv)	LDA (2M) (ek.)	 (162) / (ekv.)	Sıcaklık °C	Süre (toplam)	Verim %
1	50 mg	1.2	1.1	-40 (2 saat) → -10 → -40	8 saat	55
2	50 mg	1.2	1.1	-40 (2 saat)	10 saat	48
3	100 mg	1.2	1.6	-78 (2 saat) → 25 → -78	18 saat	50
4	50 mg	1.5	1.1	-78 (2 saat) → 25 → -78	8 saat	38
5	100 mg	1.5	1.3	-78 (2 saat) → -10 → -78	18 saat	40
6	50 mg	1.5	1.4	-78 (2 saat) → -40 → -78	16 saat	45
7	100 mg	1.5	1.6	-78 (2 saat)	12 saat	50

Ticari olarak satılan LDA'yı kullanmak kolay olmasına rağmen reaksiyon ortamında (in situ) hazırlanan LDA'nın reaksiyonlarda iyi sonuç verdiği bilinmektedir. LDA, diisopropilaminden (DIPA) -78°C'de n-BuLi ile proton koparılarak elde edilmekte ve sıklıkla da uygulanmaktadır. Bu genel bilgi kullanılarak LDA'nın in situ hazırlaması ve furillityum oluşturulmasında kullanılmasına karar verildi. Azot atmosferinde kuru THF içerisinde çözülen DIPA -78°C'ye soğutuldu. Üzerine damla damla n-BuLi ilave edilen reaksiyon karışımı 5 dakika karıştırıldı. 5 dakika sonra 3-bromofuran (**155**) (50 mg, 0.03 mL) direkt olarak reaksiyon karışımına ilave edildi. -78°C'de 1 saat boyunca karışan reaksiyona kuru THF içerisinde çözülmüş fenilasetaldehit (**162**) ilave edildi. Reaksiyon kendiliğinden oda sıcaklığına bırakıldı. Ham ürünün H NMR spektrumunun oldukça temiz olduğu görüldü. Silica gel kolon ile saflaştırma işleminin ardından %58 verimle alkol **163** elde edildi (Şekil 3.4). Alkol **163**'ün verimini artırmak için çeşitli parametreler değiştirilerek bir seri reaksiyon denendi. 50 mg ile 2.0 g skala aralığında bir çok defa tekrarlanan reaksiyonlarda %82'lere kadar çıkılan verimle alkol **163** elde edildi. Yapılan çalışmalar Çizelge 3.2'de verildi.

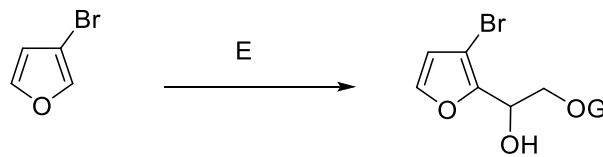


Şekil 3.4. 3-bromofuran'ın in situ hazırlanan LDA ile reaksiyonu

Çizelge 3.2. 163'ün in situ hazırlanan LDA şartlarında sentezi için geliştirilen reaksiyon şartları

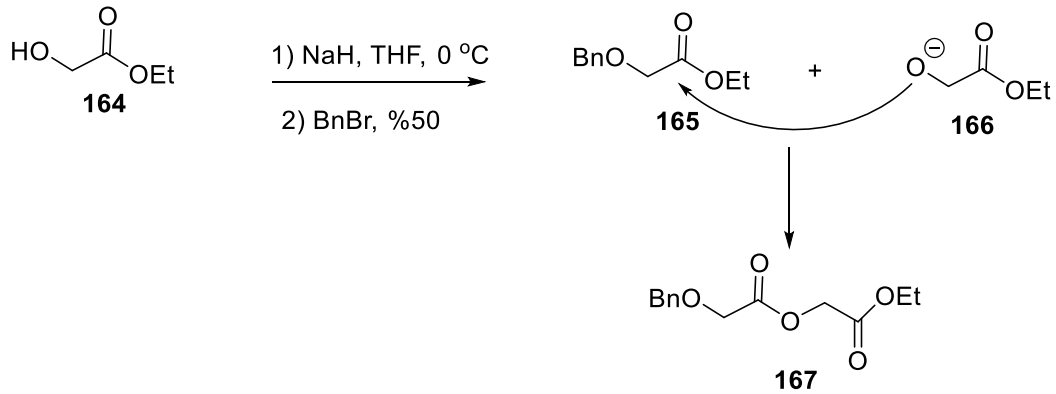
Sıra no	Çıkış (1.0 ek.)	DIPA (ek.)	n-BuLi (ek.)	Ph-CH ₂ -CHO (162)	Sıcaklık (°C)	Süre saat	Verim %
1	50 mg	1.2	1.1	1.0	-78 (1 saat)→ 25→ -78	9	58
2	100 mg	1.2	1.1	1.2	-78 (1 saat)→ -10→ -78	7	60
3	100 mg	1.2	1.1	1.4	-78 (1 saat)→ -10→ -78	10	62
4	150 mg	1.2	1.1	1.4	-78 (1 saat)→ -30→ -78	8	68
5	200 mg	1.3	1.2	1.1	-78 (1 saat)→ -50→ -78	6	65
6	300 mg	1.3	1.2	1.4	-78 (1 saat)→ -60→ -78	10	72
7	500 mg	1.3	1.2	1.4	-78 (1 saat)→ -60→ -78	12	60
8	800 mg	1.4	1.3	1.0	-78 (1 saat)→ -60→ -78	12	68
9	1.0 g	1.3	1.2	1.1	-78 (1 sa.)	12	75
10	1.5 g	1.3	1.2	1.4	-78 (1 sa.)	10	78
11	2.0 g	1.3	1.2	1.4	-78 (1 sa.)	12	82

3-bromofuran'ın (155) diol türevine dönüştürülmesi ve bunun da daha sonra şeker ve azaşekerlerin sentezlerinde kullanılması tez önerimizde sunulmuştu. Bu bileşiğin sentezi için ilk olarak bir aldehite gerek duyulmaktadır. Bu amaçla laboratuvarımızda bulunan etilglukolat'ın (42) kullanılması planlandı (Şekil 3.5).



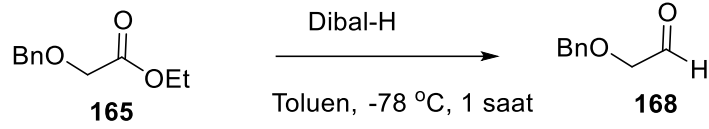
Şekil 3.5. 3-bromofuran'ın elektrofil katılması

Elektrofil olarak kullanılacak olan **165** küçük ölçekli denemelerde (50-300 mg) ortalama %50 verimle sentezlenebilmektedir. Bu bileşiğin yüksek miktarlarda kullanılacağı göz önünde bulundurularak reaksiyon ölçeğinin büyütülmesi denemelerine geçildi. 500 mg'ın üzerine yapılan reaksiyonlarda ham ürünün H NMR spektrumunda çıkış bileşiğinin tamamen reaksiyon ortamında tükendiği fakat çok az miktarda ürün **165**'in oluştuğu gözlemlendi. Yan ürün **167**'nin ise oldukça fazla olduğu görüldü. Yan ürün **167** basit bir trans esterleşme üzerinden yürümektedir. Kullanılan baz miktarının, reaksiyon süresinin ve sıcaklığın değiştirilmesi de reaksiyon veriminde bir iyileşmeye sebep olmadı (Şekil 3.6).



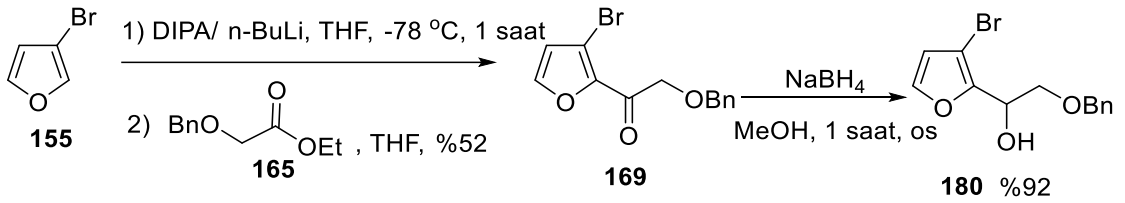
Şekil 3.6. 165'in sentezi

Ara ürün olarak kullanılacak olan **165**'in sentezi küçük miktarlarda başarılabilir. Aldehit **168**'in sentezi ve ardından furillityum ile reaksiyon deneyebilmek için **43**'ün Dibal-H ile aldehit **168**'e dönüştürülmesi gerekmektedir. **165**'in -78°C 'de toluen içerisindeki karışımına Dibal-H ilave edilerek 1 saat boyunca -78°C 'de karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyonda 1 saat te çıkış bileşiğinin tamamen bittiği görüldü. Ancak ham ürün H NMR spektrumunda istenilen aldehitin çok az miktarda oluştuğu bununla birlikte yan ürünün de oluştuğu belirlendi. Bu yan ürün ileri indirgenme ürünü alkol olmadığı görüldü, ancak yapısını belirlemedi. Hem ester **165**'in sentezi hem de aldehit **168**'in sentezinde yaşanan problemlerden dolayı bir sonraki kademenin denenmesine geçilemedi (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. 168'in sentezi

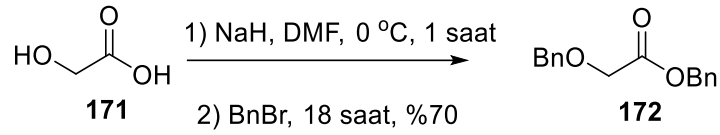
Furillityum'un ester **165** ile reaksiyona sokulup keton kademesinde reaksiyonun durdurulması tasarlandı. **165**, furillityum ile reaksiyona (-78°C) sokuldu. 50-500 mg aralığında bir çok deneme yapıldı (Şekil 3.8). Bu denemelerde en iyi verimin %52 olduğu görüldü. Daha büyük ölçekte reaksiyonlar tekrarlandığında ise reaksiyon veriminin düştüğü gözlemlendi.



Şekil 3.8. 180'in sentezi

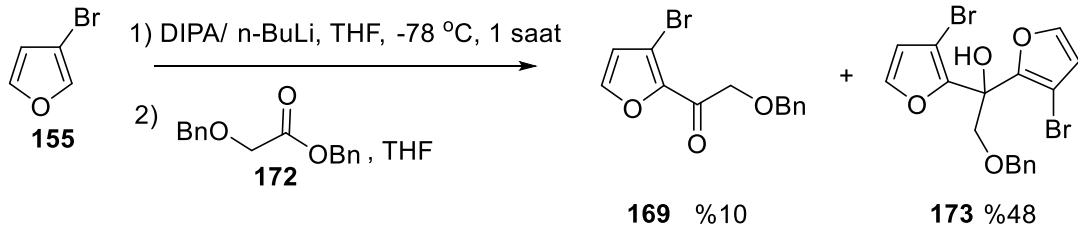
169'un (70-640 mg aralığında bir kaç defa) MeOH içerisinde NaBH_4 ile indirgenmesiyle istenilen alkol türevinin sentezi başarılı (Şekil 3.9). Gerek ester **165**'in gerekse de istenilen keton **169**'un verimlerinin %50 civarında olması bu yöntemin daha sonraki çalışmalarımızda kullanacağımız çıkış bileşiklerinin sentez için uygun olmadığı görüldü.

Keton **169**'u daha yüksek verimlerde sentezleyebilmek için α -hidroksi asetik asit **171**'e dönüldü ve **172**'nin sentezlenmesi planlandı. Azot atmosferinde 2 ekivalent NaH 'ün DMF içerisindeki süspansiyonuna **171**'in (100 mg) DMF'deki çözeltisi ilave edildi. Bu karışım 1 saat 0°C'de karıştırılarak 2 ekivalent benzil bromür reaksiyon ortamına ilave edildi. Ham ürünün saflaştırılmasından sonra reaksiyon veriminin %70 olduğu görüldü. Bu reaksiyon kontrollü bir şekilde 100 mg skaladan 1.0 g skalaya kadar çıkarıldı ve her denemede verimin yine %70 civarında olduğu görüldü (Şekil 3.9).



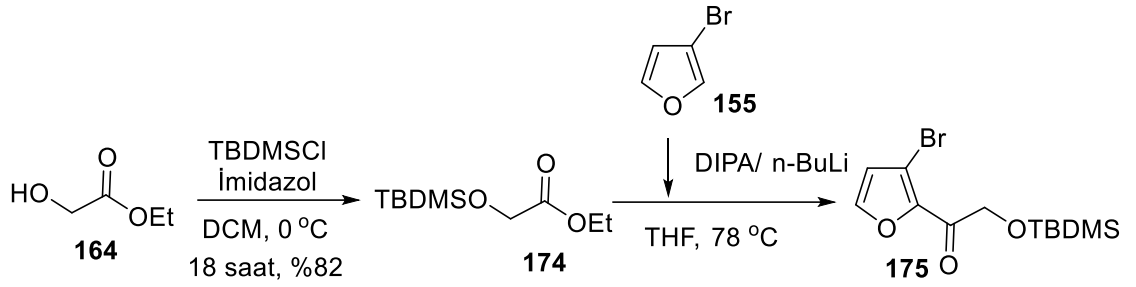
Şekil 3.9. 172'nin sentezi

3-bromofurillityum'un DIPA ve n-BuLi üzerinden nasıl hazırlandığı yukarıda anlatılmıştı. Benzil ester **172**, -78°C 'de THF içerisinde furillityum ile muamele edildi. Ham ürünün H NMR'ında keton **169**'un yanı sıra bis katılma ürünü **173**'ün yüksek verimle oluştuğu gözlemlendi (Şekil 3.10). (Esterlere Alkil Metal tuzlarının bis katılması beklenen bir durumdur. Fakat yukarıdaki örnekte biz bis katılma ürününe rastlamadığımız için bu ester **172**'nin de benzer sonuç vereceğini öngörmüştük).



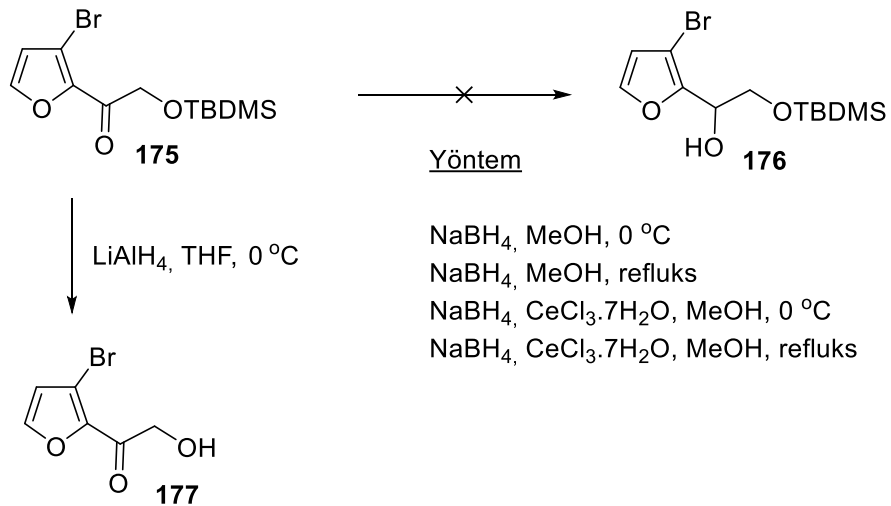
Şekil 3.10. 169'un sentezi

Bu sonuçların ardından geriye dönülerek **164**'ün silil grubu ile korunup keton veya aldehit üzerinden furillityum ile reaksiyonların denemesi tasarlandı. Etil glikolat (**164**), TBDMSCl ile korundu. 50-500 mg aralığında yapılan reaksiyonlarda ortalama %82 verim ile **174** sentezlendi. **174**, 3-bromofurillityum ile -78°C 'de THF içerisinde reaksiyona sokuldu ve **175** başarılı bir şekilde elde edildi. Bu reaksiyonun tekrarlanabilirliğini test etmek için 75-320 mg aralığında denemeler yapıldı (Şekil 3.11).



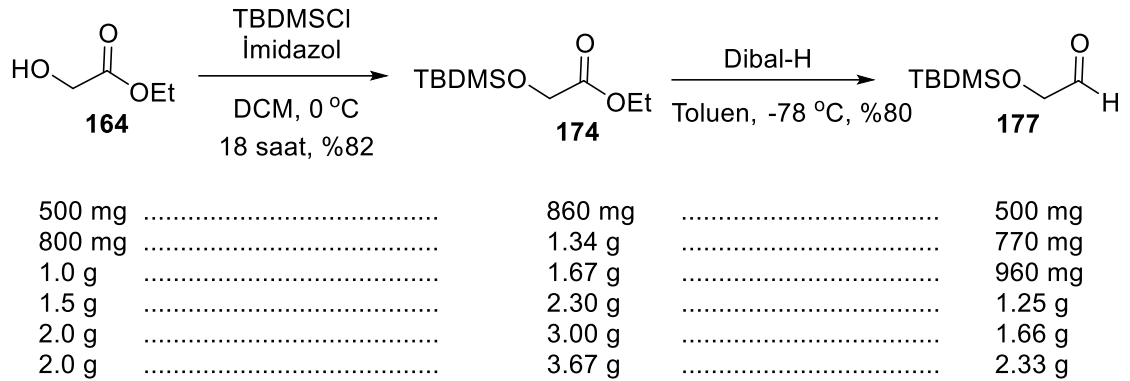
Şekil 3.11. **175**'in sentezi

175'in başarılı bir şekilde sentezinin ardından karbonil grubunun indirgenmesi için bir seri denemeler yapıldı. İlk olarak NaBH₄ ile 0 °C'de çalışıldı. TLC ile takip edilen reaksiyonda keton **175**'in alkol **176**'ya indirgenmediği görüldü. NaBH₄/CeCl₃·7H₂O ile reaksiyon tekrarlandı. TLC'de çıkış bileşiğinin hala görülmesi üzerine reaksiyon karışımı 18 saat reflüks edildi. H NMR ile de kontrol edilen reaksiyonda istenilen ürüne ait sinyallerle karşılaşılmadı. THF içerisinde 0 °C'de LiAlH₄ ile yapılan ön denemede silil grubunun molekülden uzaklaştığı görüldü (Şekil 3.12).



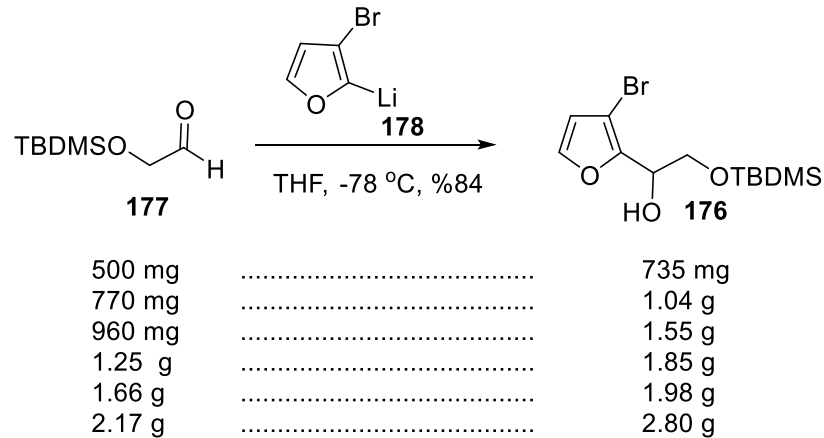
Şekil 3.12. **176** için sentez yöntemi

175 bileşiğindeki karbonil grubunun indirgenmesinde yaşanan bu problemi aşmak için furillityumun direk olarak aldehite katarak bu problemin aşılabileceği düşünüldü. Bu maksatla ester **174**, DibalH ile muamale edilerek aldehit **177** hazırlandı (Şekil 3.13).



Şekil 3.13. 177'nin sentezi

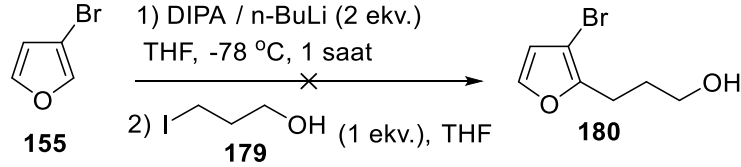
Aldehit **177**'nin saflaştırılmaksızın furillityum (**178**) ile reaksiyona sokulmasından elde edilen reaksiyonun veriminin düşük olduğu gözlemlendi. Alkol **176**'nın H NMR da tek ürün olduğu gözükmemektedir. Geriye dönülerek aldehit **177**, sentezlendikten sonra kısa bir kolondan süzülerek saflaştırıldı ve furillityum ile reaksiyona sokulduğunda verimin beklenildiği gibi arttığı gözlemlendi (Şekil 3.14).



Şekil 3.14. 176'nın sentezi

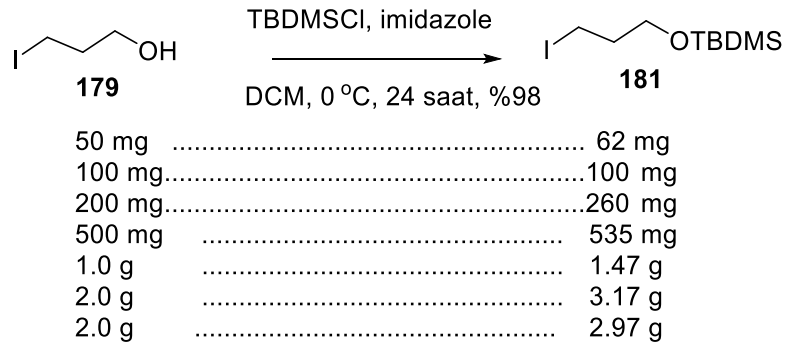
Furan halkasına bağlı alkil zincirinin 3'üncü ve 4'üncü karbonlarında hidroksil grubu ihtiva eden çıkış bileşiklerin sentezleri için ilgili alkil halojenürlerin kullanılması planlandı. 3-iyodo-1- propanol (**179**) herhangi bir koruyucu grup ile korunmaksızın rahatlıkla furillityum (2 ekv.) ile alkillenebilmektedir. 3-iyodo-1-propanol (**179**) (50 mg,

1 ekv.), Furillityum (2 ekv.) ile -78 C 'de muamele edildi ve reaksiyonun kendiliğinden oda sıcaklığına yükselmesine müsaade edildi. Oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldıktan sonra durdurulan reaksiyondan alınan H NMR'dan reaksiyonun olmadığı görüldü (Şekil 3.15).



Şekil 3.15. **180**'in sentez planı

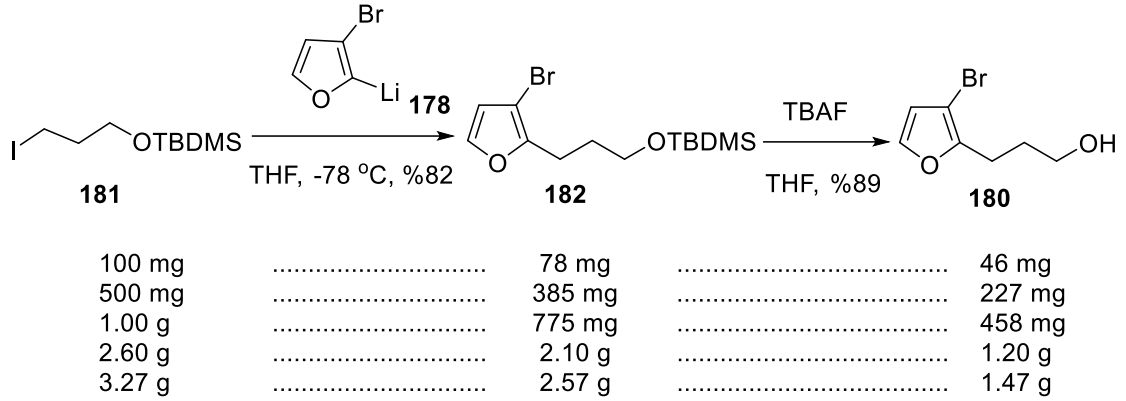
3-iyodo-1-propanol (**179**)'un koruyucu bir grup yardımıyla korunmasına karar verildi. Alkol koruma yöntemlerinden birisi olan TBDMSCl ile alkol **179** korundu. **179** azidoalkil ve aminoalkil furan türevlerinin oksidasyonlarında da çıkış bileşiği olarak kullanılacağından dolayı reaksiyonlar 50 mg- 2 g aralığında tekrarlandı (Şekil 3.16).



Şekil 3.16. **181**'in sentez planı

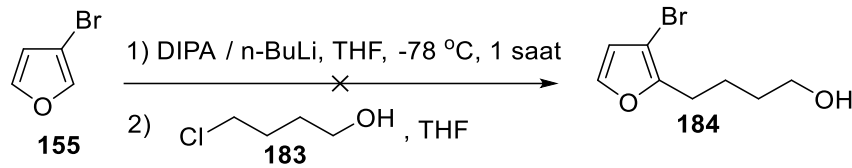
181'in sentezinin başarıyla gerçekleştirilmesinin ardından alkilasyon çalışmalarına geçildi. Furillityum **178** (1 ekv.), 78C 'de **181** ile reaksiyona sokuldu. 16 saat oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyonun ham ürün H NMR'ında hem çıkış bileşiği **181** ait hem de ürün **182** ait sinyaller görüldü. Oysaki **163**'ün alkilasyon çalışmalarında 1 ekivalent furillityuma karşılık 1.3 ekivalent elektrofil kullanılmasıyla gayet iyi verimlerle reaksiyonun ilerlediği tartışılmıştı (bkz. Şekil 3.3 Çizelge 3.1).

Reaksiyonun 50 mg ölçeğinde 2 ekivalent furillityum ile reaksiyon tekrarlanmasıyla reaksiyon veriminde iyileşmesinin olduğu görüldü. Bu denemeden elde edilen bilgiler ışığında reaksiyonlar 100 mg-3 g aralığında tekrarlandı. Hidroksil grubu TBAF ile uzaklaştırıldı (Şekil 3.17).



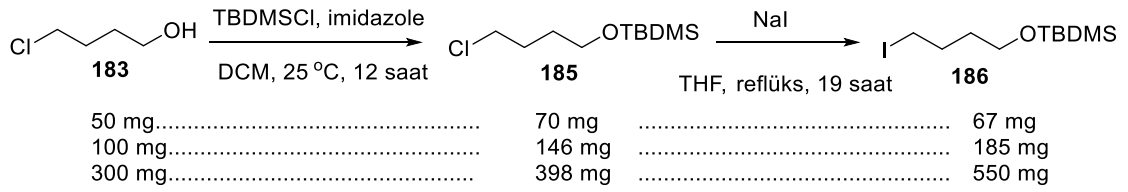
Şekil 3.17. 180'in sentezi

Alkil yan zincirin 4'üncü karbonuna hidroksil grubu yerleştirmek için 4-kloro-1-butanol'un (183) kullanılması planlandı. 4-kloro-1-butanol (183) (1 ekv.) korunmaksızın 3-bromofurillityum (2 ekv.) tuzu üzerine ilave edildi. Bu denemede de alkilasyonunun gerçekleşmediği görüldü (Şekil 3.18).



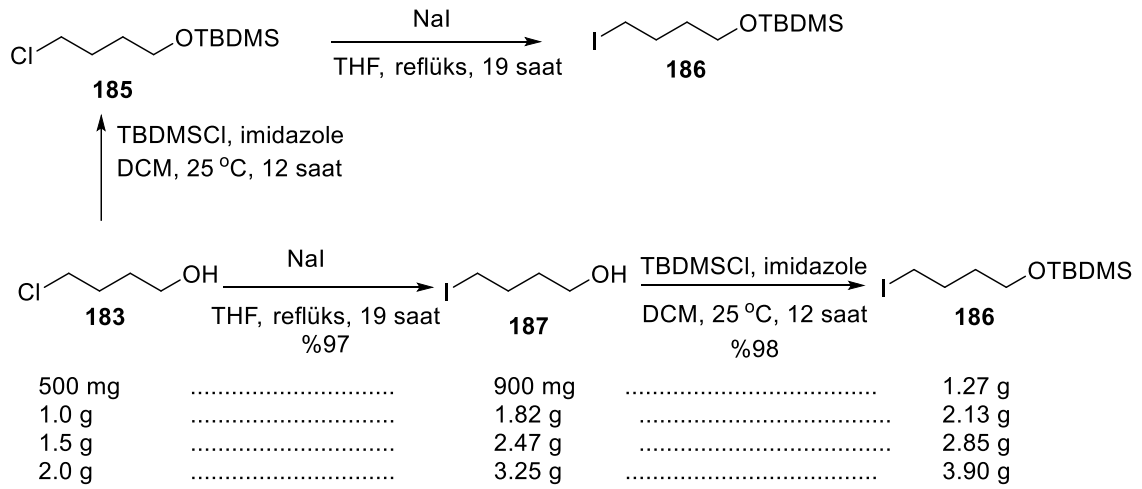
Şekil 3.18. 184'ün sentezi

Alkol 179'un korunduğu şartlarda 4-kloro-1-butanol (183) TBDMSCl ile korundu. 185 saflaştırmaksızın NaI ile THF içerisinde reaksiyona sokuldu ve başarılı bir şekilde klor süstitüe edildi. Bu reaksiyon 50-300 mg aralığında %80 verimlerle tekrarlandı (Şekil 3.19).



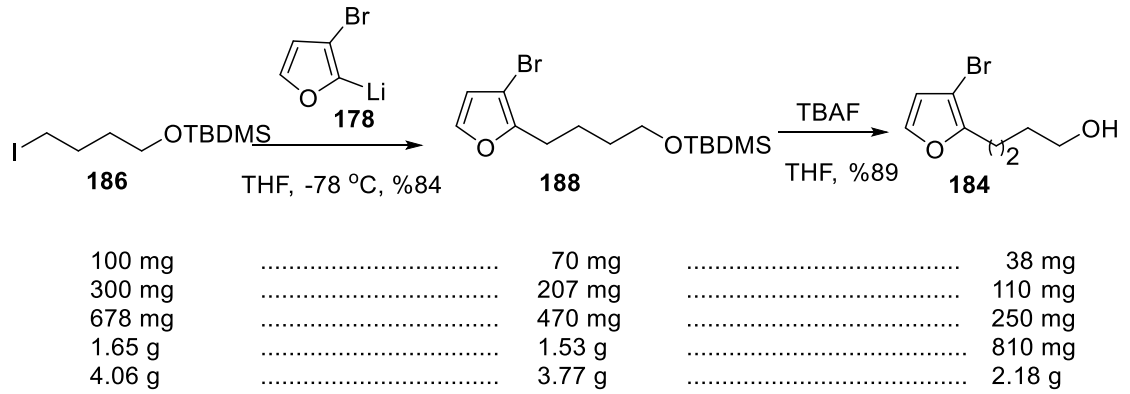
Şekil 3.19. **186**'nın sentezi

4-kloro-1-butanol TBDMSCl ile korunduktan sonra NaI ile muamele edilerek **186** (küçük skalada) sentezlenmişti. Bu bileşiğe çok miktarda ihtiyaç duyulduğundan yeniden sentezi için çalışmalar yapıldı. 500 mg skalada yapılan denemelerde tetrahidrofuran (intramoleküler) oluşumuyla karşılaşıldı. Stratejide küçük bir değişiklik yapılarak ilk önce **187**'nin sentezi ve daha sonra korumanın yapılması tasarlandı (Şekil 3.20).



Şekil 3.20. **186**'nın sentezi

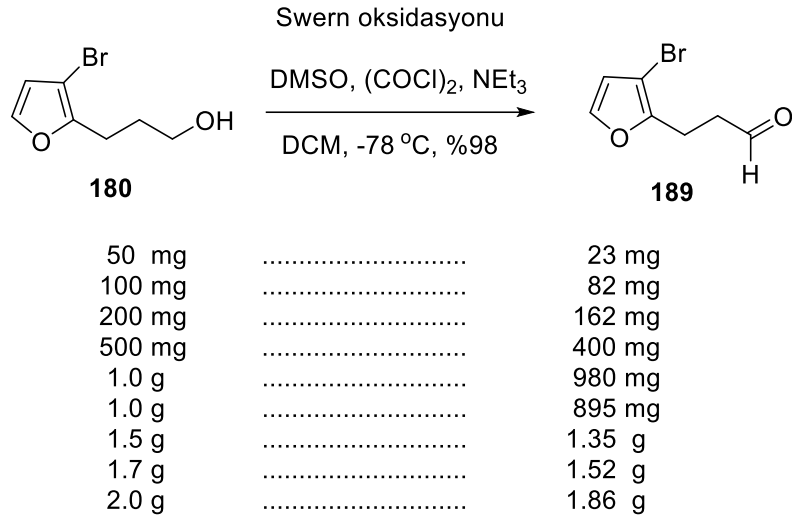
186, furillityum ile değişik ölçeklerde reaksiyona sokuldu ve ilgili alkilasyon ürünü **188** oldukça iyi verimlerle sentezlendi. Koruyucu grubun TBAF yardımı ile uzaklaştırılmasının ardından **184** elde edildi (Şekil 3.21).



Şekil 3.21. 184'ün sentezi

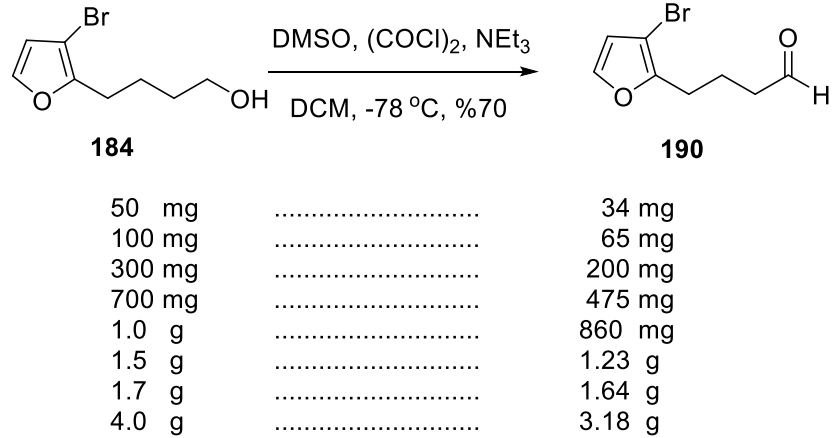
Alkil yan zincirin 3'üncü ve 4'üncü pozisyonunda primer alkoller **180** ve **184** başarıyla sentezlendi. Bununla birlikte yan zincirde bulunan nükleofilin davranışını daha iyi anlamak amacıyla sterik etkinin artırılmasına karar verildi. Bunun için ilgili alkoller aldehitine dönüştürülerek n-BuLi ile reaksiyona sokulması planlandı. İlk olarak aldehit türevlerinin sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.22).

Alkollerden aldehit sentezi için birçok yöntem bilinmektedir. Fakat kullanılacak olan oksitleyicinin furan halkasına dokunmaması gerekmektedir. Bu amaç için en uygun oksitleyicinin Swern yöntemi olduğu düşünüldü. Alkol **180** (50 mg) Swern oksidasyonuna maruz bırakıldı ve %55 verimle aldehit **189** elde edildi (Şekil 3.22). Bu aldehit **189**'a çok miktarda ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yüzden reaksiyon veriminin artırılması gerekmektedir. Bu maksatla reaksiyon verimini artırmak için reaksiyon ortamında çıkış bileşiği alkol **180**'ın tamamen bitişi TLC ile takip edilip daha sonra NEt_3 ile muamele edilerek %98 verimle **189** elde edildi. Geliştirilen bu şartlarda reaksiyon 100 mg ile 2.0 g ölçeğinde tekrarlandı (Şekil 3.22).



Şekil 3.22. 189'un sentezi

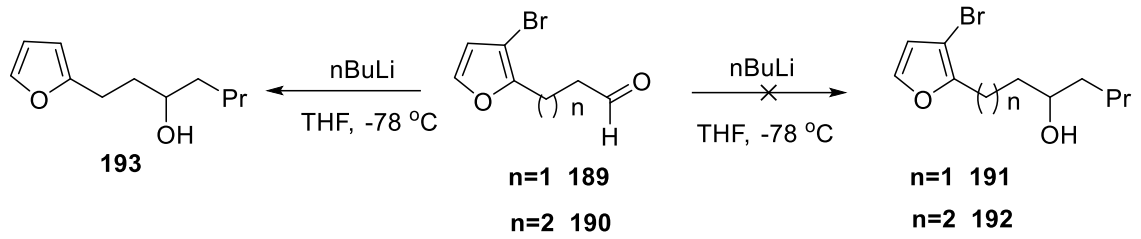
Yukarıda geliştirilen yöntem kullanılarak alkol **184**, aldehit **190**'a dönüştürüldü. Bu reaksiyon da bir kaç defa 50 mg ile 4.0 g ölçeğinde tekrarlandı ve reaksiyon veriminin %70 civarında olduğu görüldü (Şekil 3.23).



Şekil 3.23. 190'ın sentezi

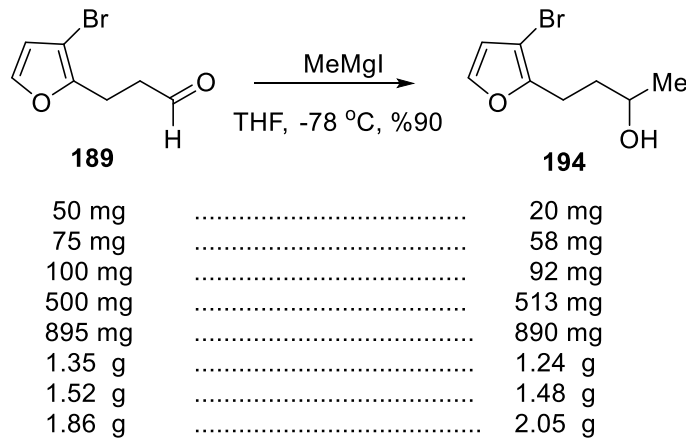
Bu aldehitlere (**189**, **190**) düşük sıcaklıkta n-BuLi katılarak **191** ve **192**'ye ulaşılacağı öngörüldü. Bu maksatla ilk olarak aldehit **189** (100 mg) -78°C'de n-BuLi (1 ekv.) ile muamele edildi. Oda sıcaklığına ısınmasına müsaade edilerek 12 saat karıştırılan reaksiyon NH₄Cl ile sonlandırıldı. Ham ürünün H NMR'ında aromatik bölgede 3 farklı

sinyal ile karşılaşıldı. Bu sonuç n-BuLi'nin hem aldehit hem de brom ile reaksiyona girdiğini göstermektedir. Bu reaksiyon daha düşük miktarda n-BuLi ile de tekrarlandığında da aynı sonuçla karşılaşıldı (Şekil 3.24).



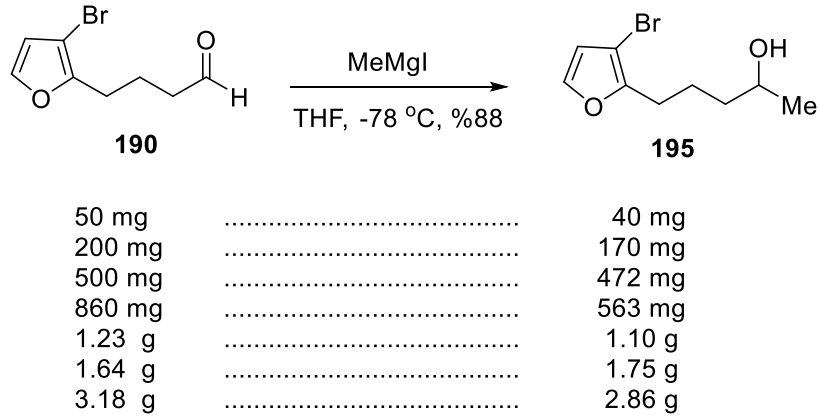
Şekil 3.24. 193'ün sentezi

n-BuLi, Grignard reaktiflerinden daha baziktir. RMgX kullanılması durumunda bromun furan halkasından ayrılmayacağı düşünüldü. Bu maksatla aldehit **189** (65 mg) azot atmosferinde -78 °C'de MeMgI (1.0 ekv.) ile reaksiyona sokuldu. Ham ürün silika gel kolondan saflaştırıldı. H NMR, bromun molekülden ayrılmadığını sadece Grignard reaktifinin aldehit grubuna katıldığını gösterdi. Fakat reaksiyon veriminin düşük (%34) olduğu görüldü. Reaksiyon şartları gözden geçirilerek 50 mg ile 1.5 g aralığında reaksiyonlar tekrarlandı. Reaksiyon veriminin %90 civarında olduğu görüldü (Şekil 3.25).



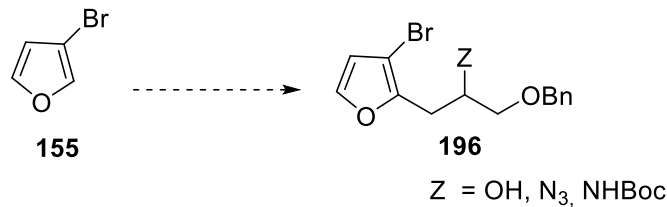
Şekil 3.25. 194'ün sentezi

Bu başarının ardından alkol **194**'ün sentezinde de aynı yöntem kullanıldı. Aldehit **190** (50 mg dan 3.0 g) birkaç defa MeMgI ile reaksiyona sokularak alkol **195** %88 verimlerle elde edildi (Şekil 3.26).



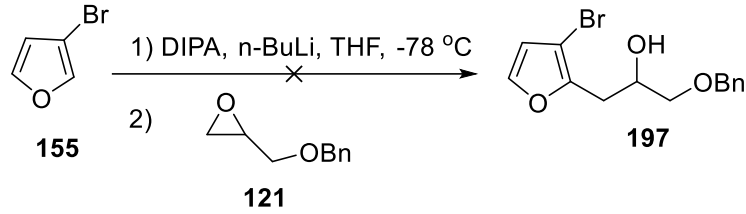
Şekil 3.26. **195**'in sentezi

Buraya kadar yapılan çalışmalarda alkil yan zincirinin C1, C3 ve C4 karbonlarında hidroksil grubu ihtiva eden 2-alkil-3-bromofuran türevlerinin sentezinden bahsedildi. Burada C2 pozisyonunda hidroksil grubu bulunduran 2-alkil-3-bromofuran türevlerinin sentezi tartışılacaktır. Furan (**1**) ve metilfuran (**75**)'in alkil yan zincirinin C2 pozisyonunda nükleofilik grup içeren sistemler daha önce Altundaş ve grubu tarafından sentezlenmiş ve oksidasyonları incelenmiştir (Kazancıoğlu *et al.* 2015). Bu çalışmalar dikkate alınarak C2 pozisyonunda hidroksil ihtiva eden 3-bromofuran türevlerinin sentezi planlandı (Şekil 3.27).



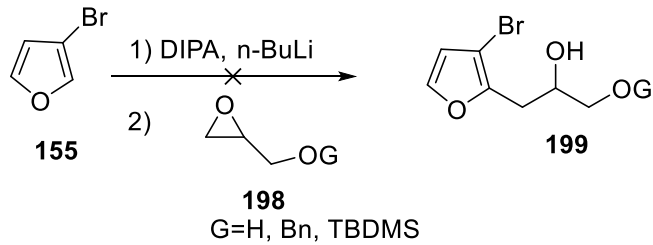
Şekil 3.27. **196**'nın sentez planı

Glicidol rasemic ve enantiyosaf formda ticari olarak satılmaktadır. Glicidol **121**'in hidroksil grubu Bn grubu ile korundu. Bu maksatla 50 mg 3-bromofuran (**155**), in situ hazırlanan LDA ile -78°C 'de muamele edilip 1 saat karıştırıldıktan sonra -78°C 'de glicidol **121** reaksiyon ortamına ilave edildi. TLC ile kontrol edilen reaksiyonda çıkış bileşiğinin bitmediği görüldü. Ham üründen alınan H NMR'da da ürüne ait sinyallere rastlanmadı. Hem kullanılan bazın hem de çıkış bileşiğinin ekivalentleri değiştirilerek tekrarlanan bir seri reaksiyonda da istenilen ürün elde edilemedi. Sıcaklık yükseltilerek -40°C ile -20°C de tekrarlanan reaksiyonlarda da hedef ürüne ulaşılamadı. Reaksiyonun istenildiği gibi ilerlemediğine karar verildi (Şekil 3.28).



Şekil 3.28. **197**'nin sentez planı

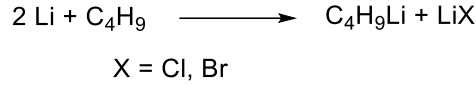
Ticari olarak yeni bir glicidol alınıp BnBr ve TBDMSCl ile korunarak epoksit açılması denendi. Bu denemelerden de istenilen ürün ile karşılaşamadı. Glicidol korunmaksızın 2 ekivalent 3-bromofurillityum ile muamele edilerek reaksiyon tekrarlandı. Ham ürünün H-NMR'ında korunmuş glicidol ile karşılaşıldı (Şekil 3.29).



Şekil 3.29. **199** için sentezi planı

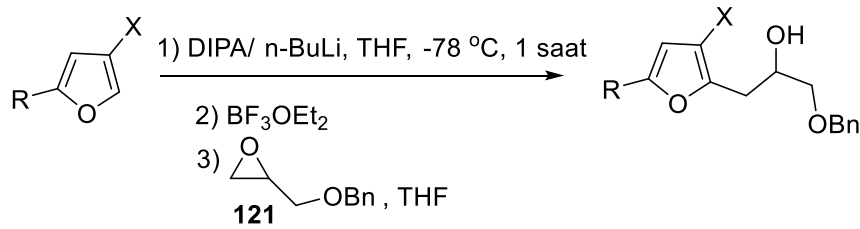
Daha önceki çalışmalarımızda, furan (**1**) ve metil furan (**75**)'den elde edilen furillityum tuzları ile korunmuş glicidol **121**'in %65'in üzerinde verimlerle açıldığı bilinmektedir

tuzunun reaksiyonu katalizlediği öngörüldü. Lityumun glicidol deki oksijen ile koordinasyon yaparak epoksit açılmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (Şekil 3.32).



Şekil 3.32. n-BuLi'un hazırlanışı

Bundan dolayı reaksiyon ortamına lityum tuzları (LiClO₄, LiCl) ilave edilerek reaksiyonlar tekrarlandı. Ancak istenilen epoksit açılma ürünleri elde edilemedi. Çıkış bileşiği **121** aynen geriye alındı. Lityum tuzlarının yerine koordinasyonu sağlayacak BF₃OEt₂ kullanılmasına karar verildi. Furan (**1**), metil furan (**75**) ve 3-bromofuran (**155**) üzerinden oluşturulan furillityum tuzları korunmuş glicidol **121** ile muamele edildi. Furan (**1**) ve metil furan (**75**) da reaksiyon oldukça yüksek verimlerde gerçekleşirken, 3-bromofuran (**155**) üzerinden reaksiyonun ilerlemediği görüldü. Böylece 3-bromofurillityum (**178**) un nükleofilik gücünün epoksit **121**'i açmaya yeterli olmadığına karar verildi (Şekil 3.33).



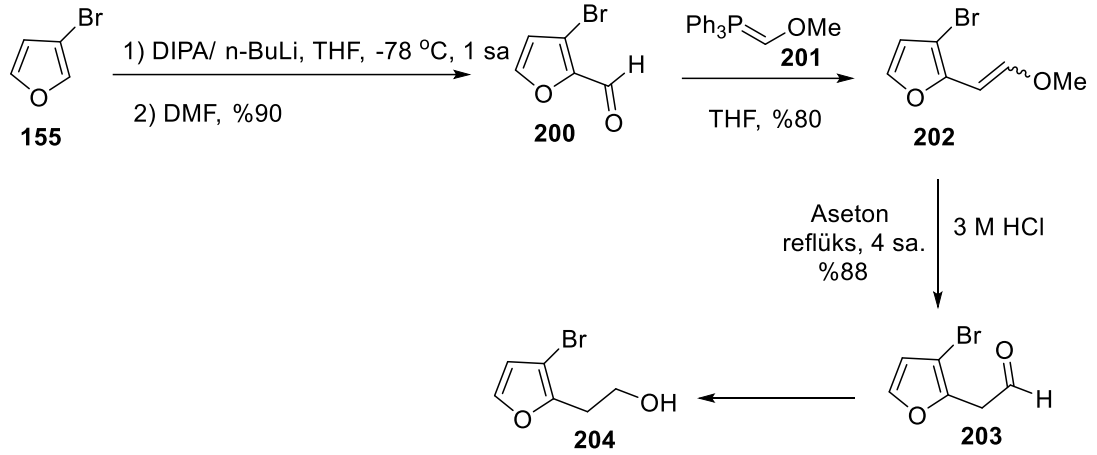
R= H X=H **1**
R= Me X=H **75**
R= H X=Br **155**

R= H X=H **119** %80
R= Me X=H **120** %87
R= H X=Br **197** reaksiyon olmadı

Şekil 3.33. BF₃OEt₂ varlığında furan, metil furan ve 3-bromofuran'ın reaksiyonu

2-alkil-3-bromofuran yan zincirinde C2 pozisyonunda nükleofilik grup yerleştirmek için yeni bir yöntem ihtiyacı duyuldu. 3-bromofurillityum (**178**) DMF ile reaksiyona sokularak aldehit **200** sentezlendi. Sentezlenen aldehit **200**, Wittig tuzu **201** ile Wittig reaksiyonuna maruz bırakıldı. Elde edilen enol eter **202** hidroliz edilerek aldehit **203** elde edildi. **203**'ün NaBH₄ ile indirgenmesinin ardından hedef ürün alkol **204** başarıyla

sentezlendi (Şekil 3.33).

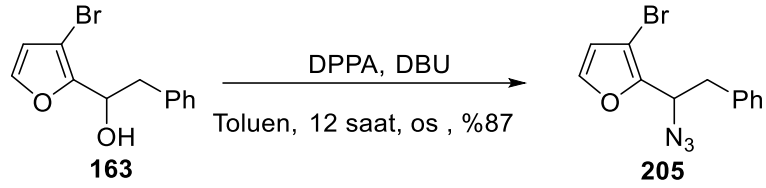


Şekil 3.34. 204'ün sentezi

2) Azidoalkilfuran türevlerinin sentezi

Azidoalkilfuran türevlerinin ve aminoalkilfuran türevlerinin oksidasyonu için ilgili çıkış bileşiklerinin sentezine ihtiyaç duyulmaktadır. Aminoalkilfuran türevlerinin öncü bileşikleri olan azidoalkilfuran türevleridir ve ilk olarak bunların sentezlenmesi gerekmektedir. Sentez çalışmamıza C1'de azit içeren çıkış bileşiğinin hazırlanması ile başlandı.

Alkol **163** (50 mg), DBU ve DPPA ile direkt olarak azide dönüştürülmeye çalışıldı. 18 saat boyunca oda sıcaklığında karışan reaksiyon TLC ile kontrol edildi. Çıkış bileşiğinin tamamen bittiği gözlemlendi. Ham ürün silika gel kolondan %68 verimle saflaştırıldı. Oksidasyon denemeleri ve amin bileşiğine geçmek için kullanılacak olan **205**'in sentezi aynı yöntem ile bir çok defa tekrarlandı. mg skaladan başlanılarak g skalaya %80'in üzerinde verimlerle elde edildi (Çizelge 3.3, Şekil 3.35).

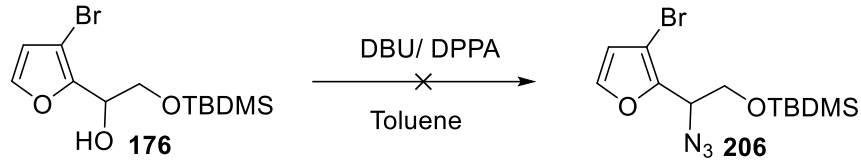


Şekil 3.35. 205'in sentezi

Çizelge 3.3. 205'in sentezi için yapılan çalışmalar

Sıra no	Çıkış	Süre	Verim (%)
1	50 mg	8 saat	68
2	100 mg	12 saat	72
3	500 mg	10 saat	75
4	870 mg	18 saat	80
5	980 mg	12 saat	80
6	1.0 g	10 saat	85
7	1.5 g	12 saat	87

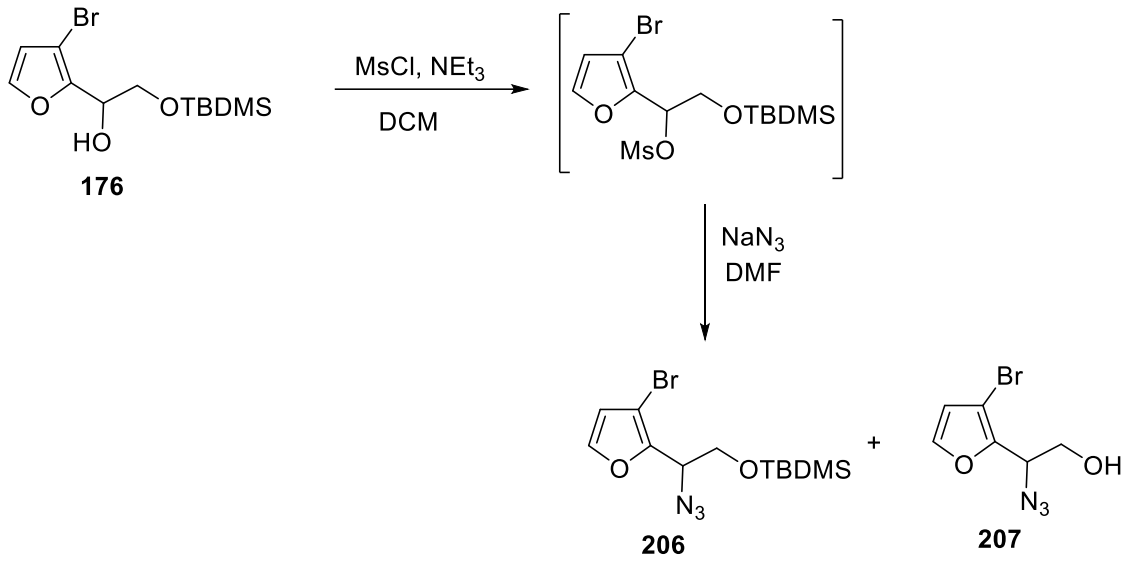
Azit **205**'in tek kademede sentezinin başarılmasının ardından, alkol **176**'nın DBU ve DPPA varlığında azidasyonuna geçildi. Benzer şekilde alkol **176** (50 mg), DBU ve DPPA ile direkt olarak azit **206**'ya dönüştürülmeye çalışıldı. 18 saat boyunca oda sıcaklığında sürdürülen reaksiyon TLC ile kontrol edildi. Ham ürün H NMR'da çıkış bileşiği ile karşılaşıldı. Kullanılan DBU ve DPPA miktarı artırılarak tekrarlanan reaksiyonda da çıkış bileşiğinin reaksiyona girmediği görüldü. Bunun üzerine reaktif miktarı artırılarak 2 gün boyunca oda sıcaklığında tekrarlanan reaksiyonda da yine çıkış bileşiği ile karşılaşıldı. Reflüks şartlarında tekrarlanan reaksiyonlarda da **176**'nın reaksiyona girmediği görüldü (Şekil 3.36).



50 mg	DBU (1.4 ekv.)/ DPPA (1.5 ekv.), oda sıc.	... reaksiyon olmadı
50 mg	DBU (2.0 ekv.)/ DPPA (2.1 ekv.), oda sıc.	... reaksiyon olmadı
100 mg	DBU (3.0 ekv.)/ DPPA (3.0 ekv.), oda sıc.	... reaksiyon olmadı
50 mg	DBU (1.4 ekv.)/ DPPA (1.5 ekv.), reflüks	... reaksiyon olmadı
100 mg	DBU (2.0 ekv.)/ DPPA (2.1 ekv.), reflüks	... reaksiyon olmadı

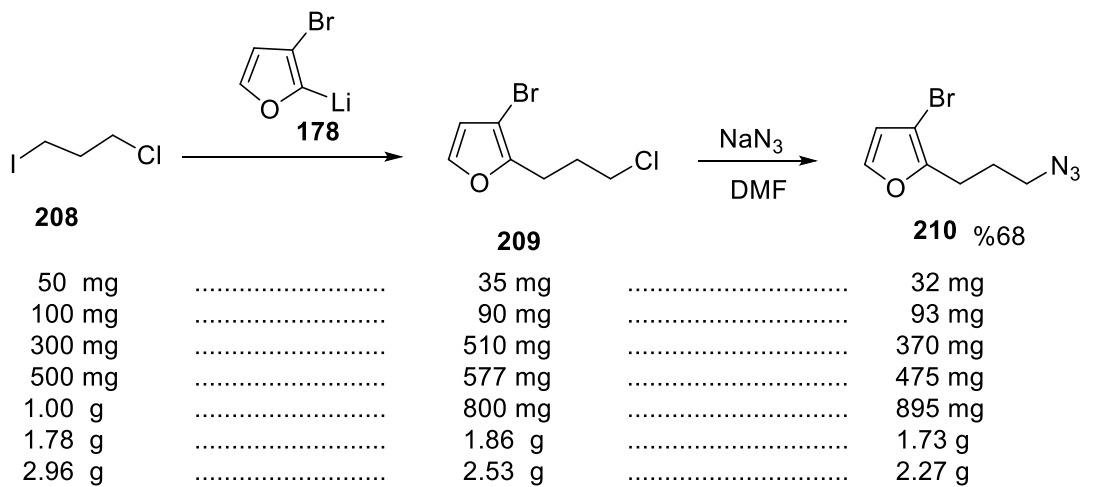
Şekil 3.36. 206'nın sentez planı

Bu sonuçların ardından öncelikle hidroksil grubunun kolay çıkan bir gruba dönüştürülmesi ve ardından NaN_3 ile muamele edilerek azidasyon planlandı (Şekil 3.37). İlk olarak 65 mg alkol **176** kuru DCM içerisinde çözüldü. Azot atmosferinde 0°C 'de MsCl ve NEt_3 ilave edilerek oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyonda çıkış bileşiğinin tamamen bitmesi üzerine su ile durdurularak ekstrakte edildi. Ham ürün saflaştırılmaksızın 70°C 'de azot atmosferinde DMF içerisinde NaN_3 ile reaksiyona sokuldu. Ham üründen yapılan TLC'de 2 anlamlı spot ile karşılaşıldı. Ham ürünün H NMR'ında da **206** ve **207** sinyallerine rastlandı. Silika gel kolon ile saflaştırılarak %46 verimle **206**, %32 verimle **207** elde edildi. Reaksiyon 200 mg, 500 mg, 1.0 g ve 1.5 g ölçekte bir çok defa tekrarlandı (C1 karbonunda azit ve C2 karbonunda hidroksi ihtiva eden **207** bileşiği elde edildi) (Şekil 3.37). Her ne kadar kullanılan silil koruyucu grup nükleofillere karşı kararlı olduğu bilinse de bazı durumlarda silil grubu molekülden ayrılabilir.



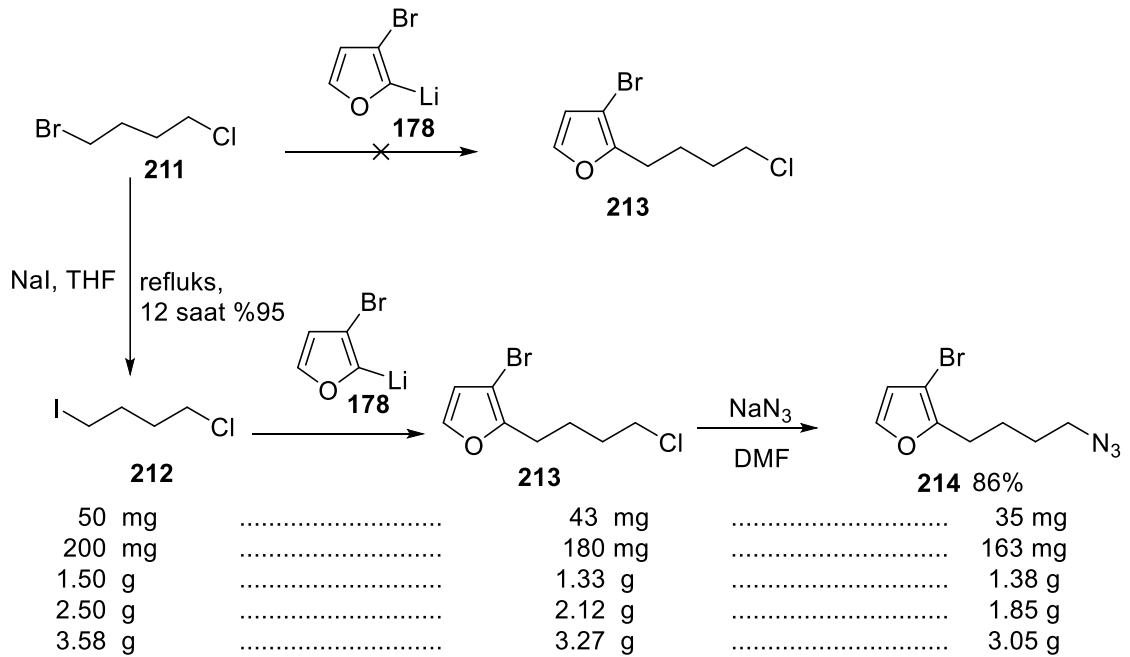
Şekil 3.37. 206 ve 207'nin sentezi

Alkil yan zincir üzerine yerleştirilecek olan halojenlerin sodyum azit ile süstitüe edilerek ilgili azidoalkilfuran türevlerinin sentezi kolaylıkla yapılabileceği daha önce bu alanda yaptığımız çalışmalardan bilinmektedir. Bu çalışmada da alkilasyonla alkil yan zicirin C3 ve C4 karbonlarında halojen içeren bileşikleri sentezlemeyi hedefledik. 1-kloro-3-iyodopropan (**208**), furillityum **178** ile reaksiyona sokuldu. 50 mg skaladan 1.0 g skalaya kadar bu reaksiyon bir çok defa tekrarlandı (Şekil 3.38).



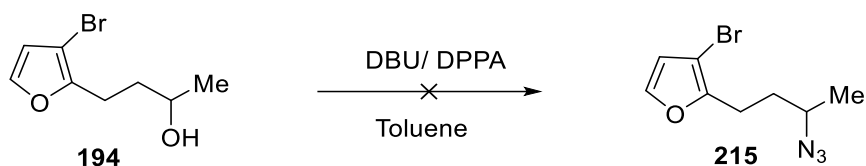
Şekil 3.38. 210'un sentezi

Buradan elde edilen sonuçlar **214**'ün sentezinde 1-bromo-4-klorobutan (**211**) kullanılarak uygulandı. Fakat reaksiyonun olmadığı görüldü. 1-bromo-4-klorobutan (**211**) (50 mg ve 3.0 g ölçeğinde) NaI ile reaksiyona sokularak **212** elde edildi. Elde edilen **212**, furillityum **178** ile reaksiyona sokularak hedeflenen **214** bileşiğin sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.39).



Şekil 3.39. **214**'ün NaN_3 ile sentezi

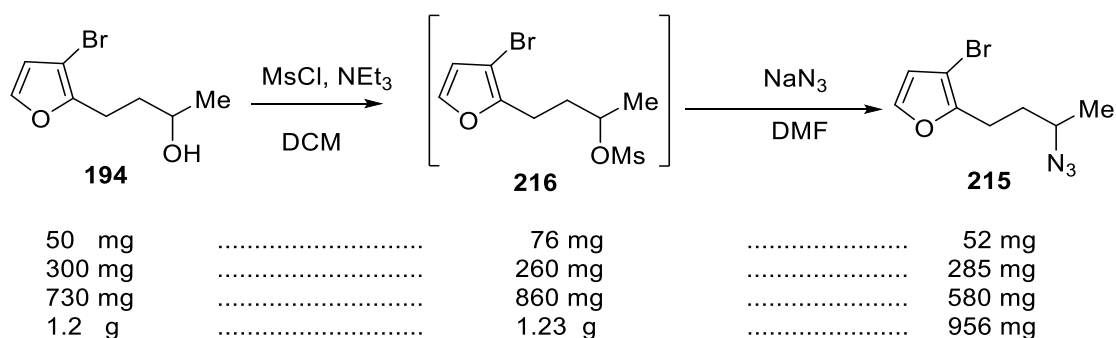
194 (50 mg), DBU ve DPPA ile direkt olarak **215**'e dönüştürülmeye çalışıldı. Oda sıcaklığında denenen reaksiyonlarda çıkış bileşiğinin reaksiyona girmediği görüldü. Reflüks edilerek tekrarlanan reaksiyonda ise ne çıkış bileşiği ne de ürüne ait sinyale rastlandı. Bunun üzerine, hidroksil grubunun mesilata dönüştürülmesi ve ardından NaN_3 ile sübstitüsyon denemelerine geçildi (Şekil 3.40).



50 mg	DBU (1.4 ekv.)/ DPPA (1.5 ekv.), oda sıc.	... reaksiyon olmadı
50 mg	DBU (2.0 ekv.)/ DPPA (2.1 ekv.), oda sıc.	... reaksiyon olmadı
50 mg	DBU (1.4 ekv.)/ DPPA (1.5 ekv.), reflüks	... istenilen ürün yok

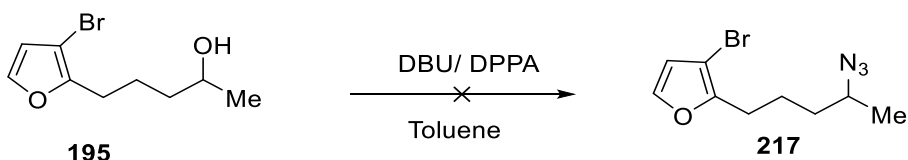
Şekil 3.40. 215'in sentezi

İlk olarak 206'nın sentezinde kullanılan yöntem ile 50 mg alkol 194'ün azidasyonu yapıldı. 215 %70 verimle elde edildi. 300 mg, 730 mg ve 1.2 g skalada reaksiyon tekrarlandı (Şekil 3.41).



Şekil 3.41. 215'in NaN₃ ile sentezi

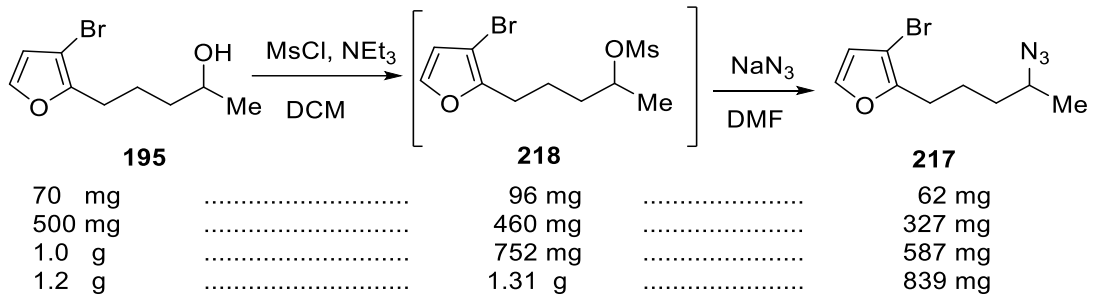
194'ün DBU/DPPA eşliğindeki azidasyonuna paralel olarak 195'in de direkt azidasyon çalışmalarında istenilen başarı elde edilemedi (Şekil 3.42).



50 mg	DBU (1.4 ekv.)/ DPPA (1.5 ekv.), oda sıc.	... reaksiyon olmadı
50 mg	DBU (1.4 ekv.)/ DPPA (1.5 ekv.), reflüks	... istenilen ürün yok

Şekil 3.42. 217'nin DBU/DPPA ile sentez çalışmaları

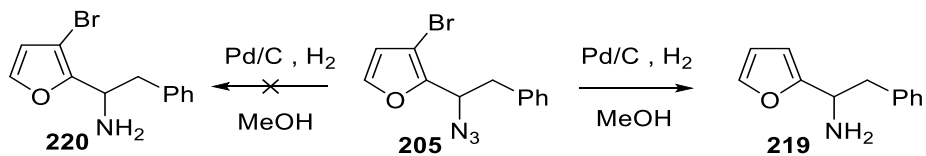
206'nın sentezinde kullanılan yöntem ile 70 mg alkol **195**'in azidasyonu yapıldı. **217** %78 verimle elde edildi. 500 mg, 1.0 g ve 1.2 g skalada reaksiyon birkaç defa tekrarlandı (Şekil 3.43).



Şekil 3.43. **217**'nin NaN₃ ile sentezi

3) Aminoalkilfuran türevlerinin sentezi

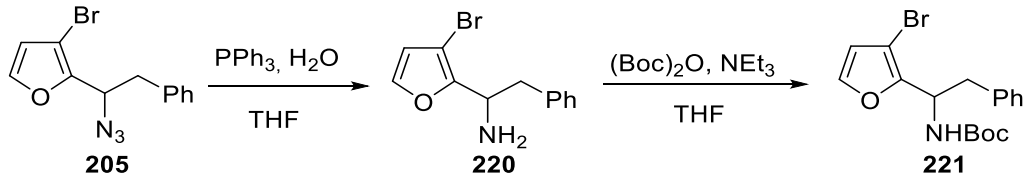
Azit grubu tek kademede Pd/C katalizörlüğünde hidrojenasyonla indirgenebilmektedir. **205** (100 mg), Pd/C katalizörlüğünde atmosferik basınçta hidrojenasyona maruz bırakıldı. Ham ürünün H NMR'ında azit grubunun indirgendiği görüldü. Fakat aynı zamanda furan halkasından bromun da ayrıldığı görüldü (Şekil 3.44).



Şekil 3.44. **205**'in hidrojenasyonu

Azitleri indirgemek için kullanılan pek çok yöntem vardır. Bunlardan en çok kullanılanlardan biri de PPh₃ ile yapılan indirgemelerdir. Bu maksatla **205** (50 mg) PPh₃ ile kuru THF içerisinde azat atmosferinde 1 saat karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon ortamına H₂O ilave edilerek 7 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Ham ürünün H NMR'ında çıkış bileşiğinin tamamen bittiği görüldü. Serbest aminler oldukça aktif ve polar moleküllerdir. Bundan dolayı saflaştırma işlemi DCM ile hazırlanan silika gel

kolon ile yapıldı. Ayrımdan sonra alınan ürünün miktarının (13 mg) oldukça az olduğu görüldü. Bunun üzerine reaksiyonun ara kademedede kaldığı hidrolizin tamamen bitmediği düşünüldü. 100 mg skalada tekrarlanan reaksiyonda PPh_3 ile kuru THF içerisinde azot atmosferinde 1 saat karıştırıldı. H_2O ilave edilerek 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Aynı şekilde saflaştırma işlemi yapıldı. Elde edilen **220**'nin miktarının (82 mg) arttığı görüldü. 100 mg ile 1.0 g skalalarda bir çok defa tekrarlanan reaksiyona H_2O ilave edildikten sonra 24 saat karıştırıldığında çok daha iyi sonuçlar alındığı görüldü. Amin **220**'nin reaksiyon şartları iyileştirildikten sonra ham ürün saflaştırılmaksızın $(Boc)_2O$ ile korunmak istendi. Oda sıcaklığında NEt_3 eşliğinde $(Boc)_2O$ ile muamele edildi. 20 saat karıştırılan reaksiyon TLC ile takip edildi. Çıkış bileşiğinin reaksiyon ortamında bitmediği görüldü. Bunun üzerine tekrarlanan reaksiyonlara DMAP ilave edilerek devam edildi. Ancak istenilen verim artışı sağlanamadı. Tekrar geriye dönülerek NEt_3 eşliğinde $(Boc)_2O$ ile gerçekleştirilen reaksiyon 16 saat reflüks edildi. Silika gel kolon ile saflaştırılan **221** %70 verimlerle elde edildi. **221**'in verimini artırmak için yapılan çalışmalar Çizelge 3.4'de verildi (Şekil 3.45). 50 mg-2.0 g aralığında çalışıldı.

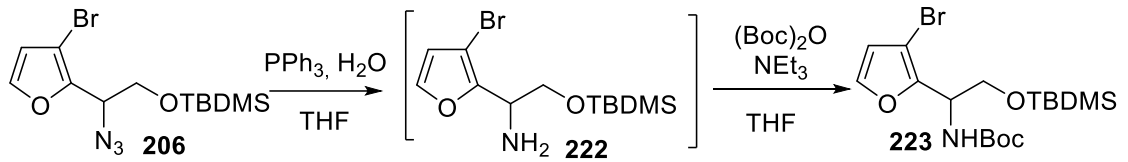


Şekil 3.45. **221**'in sentezi

Çizelge 3.4. **221**'in sentezi için yapılan çalışmalar

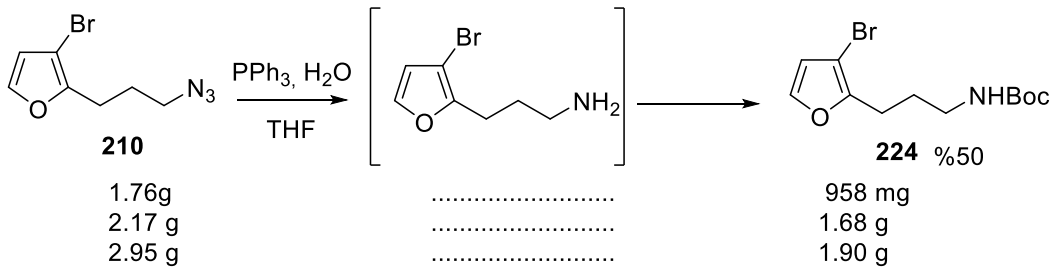
Sıra no	Baz	Sıcaklık °C	Süre	% Verim
1	NEt_3 - DMAP	25	12 saat	25
2	NEt_3 - DMAP	25	24 saat	36
3	NEt_3	25	12 saat	20
4	NEt_3	25	30 saat	30
5	NEt_3	Reflüks	12 saat	70

Azit **205**'den **221**'in sentezinde kullanılan yöntem **223**'ün sentezinde de aynen kullanıldı. 50 mg ve 500 mg aralığında yapılan reaksiyonlarda %68 verimle **223** elde edildi (Şekil 3.46).



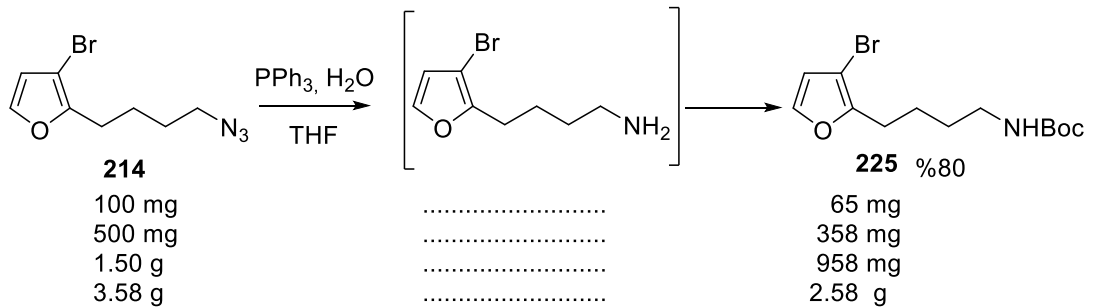
Şekil 3.46. **223**'ün sentezi

Aynı yöntem kullanılarak **210**'dan **224** de başarı ile sentezlendi. 100 mg-3.0 g aralığında reaksiyonlar tekrarlandı (Şekil 3.47).



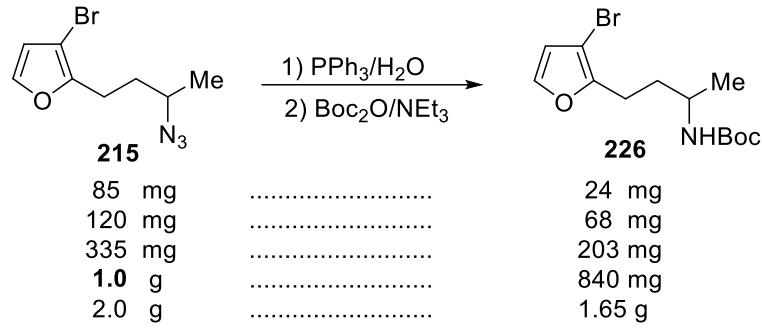
Şekil 3.47. **224**'ün sentezi

Benzer şekilde **225** de **214**'den başlanarak başarı ile sentezlendi. 100 mg-3.0 g aralığında çalışıldı (Şekil 3.48).



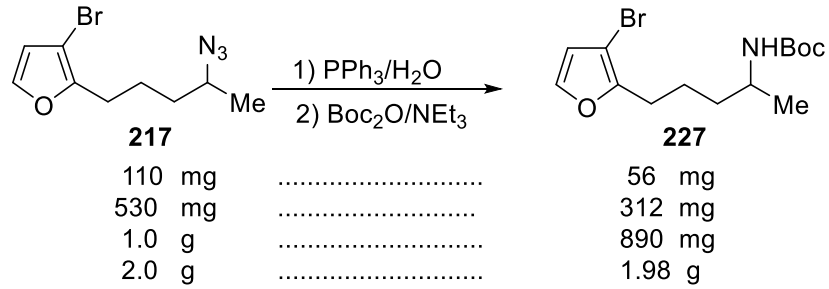
Şekil 3.48. **225**'in sentezi

Azit **214**'den **225**'in sentezinde kullanılan yöntem **226**'nın sentezinde de aynen kullanıldı. 85 mg, 2.0 g ölçekte tekrarlanan reaksiyonlarda %65 verimle **226** elde edildi (Şekil 3.49).



Şekil 3.49. **226**'nın sentezi

Azit türevlerinin korunmuş amine dönüştürüldüğü yöntem kullanılarak **227** de başarıyla sentezlendi. 110 mg, 530 mg ve 2.0 g ölçeğe çıkılarak birkaç defa tekrarlanan reaksiyonlarda %80 verimle **227** elde edildi (Şekil 3.50).



Şekil 3.50. **227**'nin sentezi

II) Oksidasyon çalışmaları

1) Alkol türevlerinin oksidasyonu

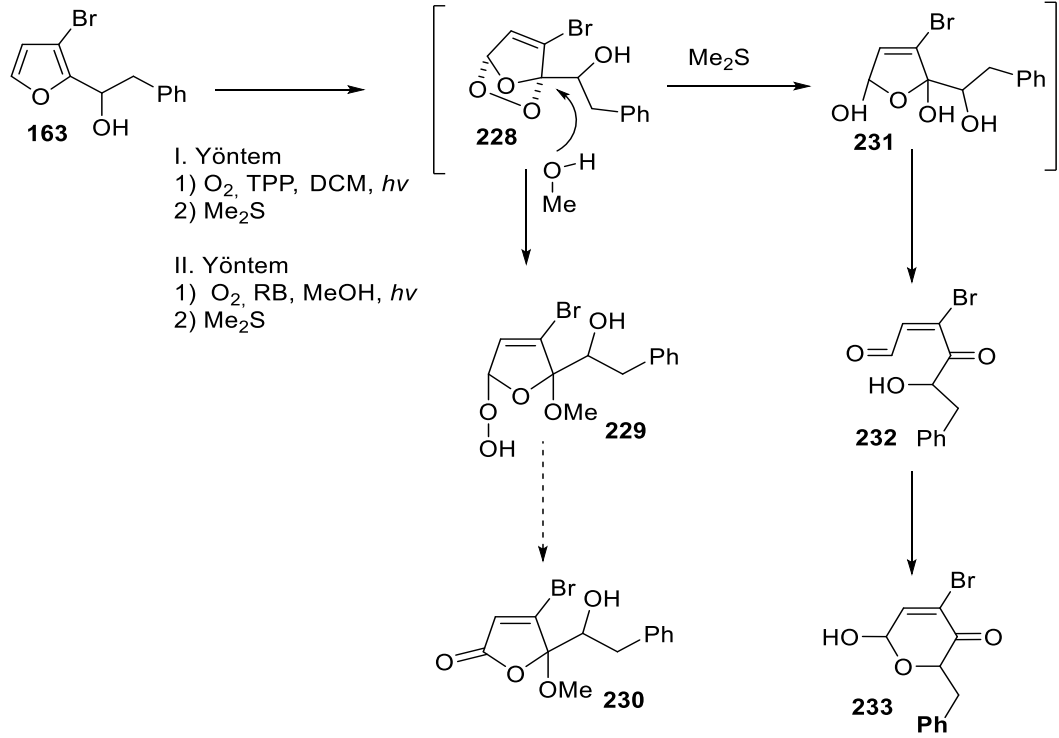
Furan halkasının oksidasyonu için pek çok metot bilinmektedir. Bu tez kapsamında yapılan oksidasyon denemeleri küçük skalalarda (mg) yapıldı. En uygun ve yüksek

verimli reaksiyon şartları belirlendikten sonra reaksiyon mg skaladan g skalaya artırıldı. Bu tez kapsamında genel olarak fotooksidasyon (RB, metanol ve TPP, DCM) ile oksidasyon ve kimyasal oksidasyonlar (*m*-CPBA, NBS) denendi.

Alkil yan zincirin C-1 karbonunda hidroksil ihtiva eden 3-bromofuran türevlerinin oksidasyonunun incelenmesi öncelikli olarak yapılması planlandı. İlk olarak fotooksidasyon ile oksidasyon şartlarının araştırılmasına başlandı. Fotooksidasyonlar 0°C'de gerçekleştirildi.

Alkol **163**'ün MeOH içerisindeki çözeltisine katalitik miktarda RB sensitizer ilave edildi. Bu çözelti içerisinde oksijen geçirilirken 500 Watt'lık bir lambayla ışınlandırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyonda çıkış bileşiğinin tamamen bittiği görüldü. Peroksit bağını parçalamak için reaksiyon ortamına Me₂S ilave edildi ve 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Ham ürün H NMR'ında **229** ya da aldehit **232**'ye ait sinyallere rastlanmadı (Şekil 3.51). Furan halkasının oksidasyonu ile oluşan endoperoksit **228**'in MeOH ile açılması **229** ya da Me₂S ile parçalanmasıyla aldehit **232** üzerinden hemiasetali (**233**) oluşturması beklenmektedir (Şekil 3.51). İlk olarak RB sensitizerliğinde yapılan bu denemelerden başarılı bir sonuç alınamayınca TPP sensitizerliğinde 0°C'de **163**'ün fotooksidasyonuna geçildi.

163'ün DCM içerisindeki çözeltisi TPP sensitizerliğinde ışınlandırıldı ve reaksiyon TLC ile takip edildi. Çıkış bileşiğinin reaksiyon ortamında tamamen bitmesinin ardından reaksiyon ortamına Me₂S ilave edildi ve reaksiyon karışımı gece boyu karıştırıldı. Ham üründen yapılan TLC'de çok sayıda spot gözlenmektedir. Ham ürünün H NMR'ında hem aldehite **232** hem de hemiasetal **233**'e ait sinyaller gözükmektedir. TLC'de çok sayıda spot gözlenmesi, bunların ayrılarak ürün karakterizasyonunun yapılmasını zorlaştırmaktadır (Şekil 3.51).



Şekil 3.51. 233'ün sentezi

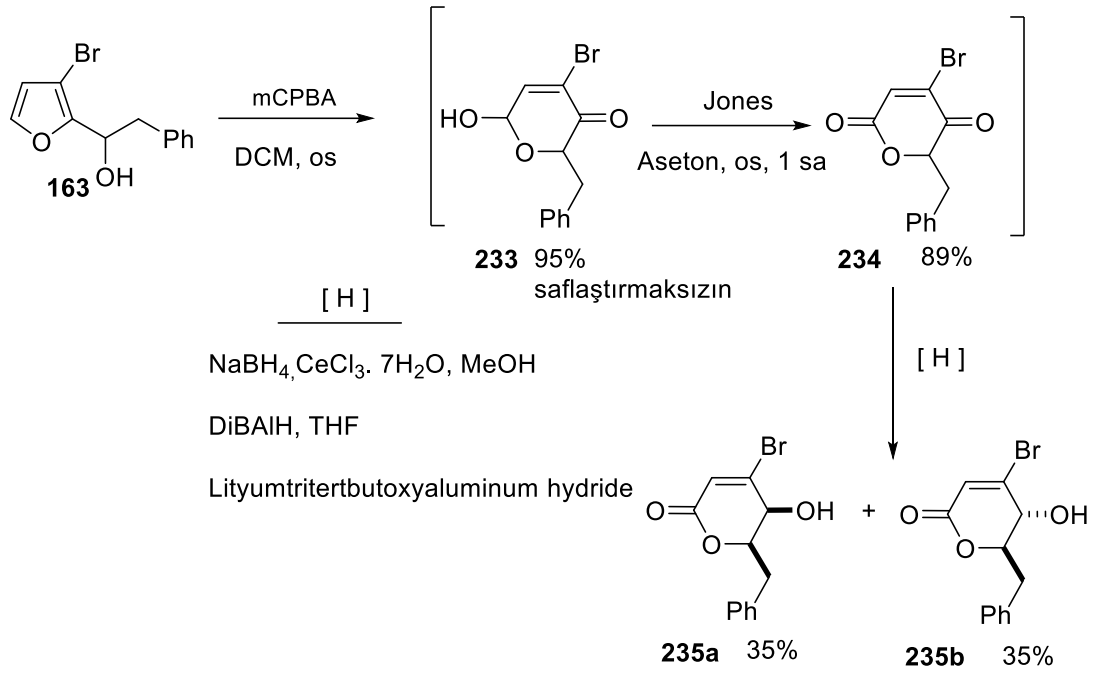
Fotooksjenasyon çalışmalarımızdan başarılı bir sonuç alamayınca **163**'ün (35 mg) kimyasal olarak oksidasyonuna geçildi. İlk olarak NBS denemelerine başlandı. Bu maksatla **163** Aseton-su (2:1) içerisinde çözülerek 0°C'de NBS ile muamele edildi. Reaksiyon TLC ile takip edildi. Genel ekstraksiyon işleminden sonra yok denecek kadar az madde elde edildi. Bu ham ürünün H NMR'ında ne çıkış bileşiğine ne de ürüne ait sinyallere rastlandı.

Bu denemelerin ardından **163**'ün *m*-CPBA ile yapılan oksidasyonlarına geçildi. Alkol **163** DCM içerisinde çözülerek oda sıcaklığında *m*-CPBA (1.5 ekv.) ile muamele edildi. Reaksiyon TLC ile takip edildi. 18 saat sonra çıkış bileşiğinin tamamen bittiği gözlemlendi. Ham ürün H NMR'ında oluşması beklenen hemiasetal **233**'ün veriminin TPP sensitizerliğindeki fotooksjenasyona göre daha iyi olduğu görüldü. Fakat ürün saflaştırılması (silika gel ve alüminyum oksit dolgu maddesi kullanılarak yapılan kromatografi) sırasında ürün kaybının çok olduğu neredeyse geri kazanımın %50 azaldığı gözlemlendi. Bu yüzden oksidasyon yapılır yapılmaz ham ürün saflaştırılmaksızın

bir sonraki reaksiyonda kullanılmasına karar verildi.

50 mg ile reaksiyon tekrarlandı. Hemiasetal **203** yeni hazırlanmış Jones reaktifi ile aseton içerisinde lakton **234**'e dönüştürülmesi denendi. Ham ürünün H NMR'ı lakton **234**'ü doğrulamaktadır. Ham ürünün miktarı reaksiyonun yüksek verimle yürüdüğünü göstermektedir. Ayrıca ham ürünün H NMR'ı oldukça temiz gözükmektedir. Çok miktarda safsızlıktan kurtulmak için bu lakton **234** kromatografik (silika gel, alüminyum oksit) olarak ayrılmaya veya süzölmeye çalışıldığında ürünün tamamen bozunduğu gözlemlendi. Bu kademede de ürünü saflaştırmak yerine lakton **234**'ün keton biriminin indirgenmesi planlandı (Şekil 3.52).

Geriye dönülerek **163**'ün *m*-CPBA ile oksidasyonunun ardından elde edilen ham ürün direkt olarak Jones reaktifi ile reaksiyona sokuldu. Buradan elde edilen **233**, DCM içerisinde çözüldü. -78°C 'ye soğutuldu. Bu karışımın üzerine $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.4 M, 1.9 ekv.) ilave edildikten sonra katı olarak NaBH_4 (1.5 ekv.) ilave edildi. Reaksiyon 1.5 saat -78°C 'de karıştırıldıktan sonra kendiliğinden 0°C 'ye yükselmesine izin verildi. Ham ürün H NMR'ında çok sayıda ürün gözlemlendi. Bu denemeden sonra reaksiyon şartları yeniden gözden geçirilip bir seri denemeler yapıldı. Sonuçlar Çizelge 3.5'de özetlendi. Ayrıca NaBH_4 ile indirgemeye ilave olarak THF içerisinde Dibal-H ve Lityumtritertertbutoksialüminyum hidrür ($\text{LiAlH}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3$) ile de denemeler yapıldı. Bu indirgeyiciler ile seçimli indirgemelerden elde edilen sonuçların NaBH_4 ile indirgemeye göre daha kötü olduğu gözlemlendi. Bu denemelerin ardından **163** *m*-CPBA ile hemiasetal **233** ve daha sonra lakton **234**'e dönüştürüldükten sonra NaBH_4 ile indirgenildi (*bknz.* Çizelge 3.5, Sıra no 8). Ham ürünün kolon kromatografisi ile ayrıldı. Diastereomerlerin (**235a**, **235b**) yapı analizleri H NMR, C NMR, CHN, IR ve NOE ile belirlendi (Şekil 3.52).



Şekil 3.52. 235a ve 235b'nin sentezi

Çizelge 3.5. 235a ve 235b'nin sentezi için yapılan çalışmalar

Sıra no	Reaktifler	Sıcaklık (°C)	Süre (dk) (toplam)	Çözücü
1	NaBH ₄ (1.5ek.)/ CeCl ₃ .7H ₂ O (1.9 ek)	-78 (75dk) → 0 (75 dk)	150	DCM
2	NaBH ₄ (1.5ek.)/ CeCl ₃ .7H ₂ O (1.9 ek)	-78 (90dk) → 0 (75 dk)	165	DCM
3	NaBH ₄ (1.5ek.)/ CeCl ₃ .7H ₂ O (1.9 ek)	-78 (30dk) → 0 (75 dk)	105	DCM
4	NaBH ₄ (1.5ek.)/ CeCl ₃ .7H ₂ O (1.9 ek)	-78 (10dk) → 0 (75 dk)	85	DCM
5	NaBH ₄ (1.5ek.)/ CeCl ₃ .7H ₂ O (1.9 ek)	-78 (120dk) → 25 (105 dk)	225	DCM
6	NaBH ₄ (1.5ek.) / CeCl ₃ .7H ₂ O (0.5 ek)	-78 (30) → 0 (75 dk)	105	MeOH
7	NaBH ₄ (1.2ek.)/ CeCl ₃ .7H ₂ O (1.0 ek)	-78 (30 dk)	30	MeOH
8	NaBH ₄ (1ek.)/ CeCl ₃ .7H ₂ O (0.5 ek)	-78 (90dk) → 0 (75 dk)	165	MeOH

Çizelge 3.5. (devam)

9	DibalH (0.9 ek.)	-78 (10 dk)	10	THF
10	DibalH (0.9 ek.)	-78 (30 dk)	30	THF
11	LiAlH[OC(CH ₃) ₃] ₃	-78 (10 dk)	10	THF
12	LiAlH[OC(CH ₃) ₃] ₃	-78(30 dk)	30	THF

Luche reaksiyonu, 40-500 mg ölçeğinde çok defa iyi verimlerle tekrarlandı (Şekil 3.52).

1:1 oranda oluşan izomerler toplamda %70 verimle sentezlendi.

235a, **235b** bileşiklerin relatif stereokimiyalarını belirlemek amacıyla NOE denemeleri yapıldı.

H5 ve H6 Protonları arasındaki etkileşme sabitlerinin detaylı bir şekilde incelenmesi yapılarak (dihedral açı, carplus-conroy eğrisi) bu iki protonun birbirlerine göre durumu belirlendi. H6 protonu ışınlandırıldığı zaman OH protonunda bir sönümlenme meydana gelirken H5 protonunda güçlü bir zenginleşme görülmektedir. Ayrıca H5 protonu ışınlandırıldığında ise OH protonunda güçlü bir artış olurken H7a ve H7b protonlarında tam bir sönümlenme olduğu belirlendi (Şekil 3.53). **235a**'nın yapısı **235b** esas alınarak belirlendi.



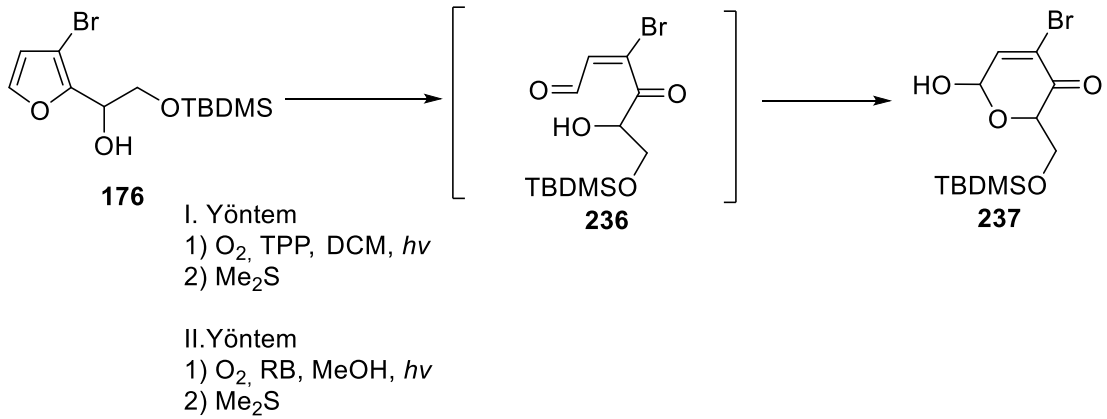
Şekil 3.53. **235a**'nın H5 ve H6 protolarının ışınlandırılması ile relatif stereokimyasının belirlenmesi

Alkol **163**'ün oksidasyon çalışmalarından elde edilen başarının ardından alkol **176**'nın

oksidasyon denemelerine geçildi.

Alkol **176**'nın MeOH içerisindeki çözeltisine katalitik miktarda RB sensitizer ilave edildi. Bu çözelti içerisinde oksijen geçirilirken 500 Watt'lık bir lambayla ışınlandırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyonda çıkış bileşiğinin tamamen bittiği görüldü. Peroksit bağını parçalamak için reaksiyon ortamına Me₂S ilave edildi ve 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Ham ürün H NMR'ında aldehit **236**'ya ait sinyallere rastlanmadı (Şekil 3.54). Bu reaksiyon 20 mg-50 mg aralığında tekrarlandı. Ham ürünün H NMR'ında hemiasetal **237** ile karşılaşıldı. Silica gel kolon ile saflaştırıldı verimin %55 olduğu belirlendi.

İlk olarak RB sensitizerliğinde yapılan bu denemelerin ardından TPP sensitizerliğinde 0 °C'de **176**'nın fotooksidasyonuna geçildi. **176**'nın DCM içerisindeki çözeltisi TPP sensitizerliğinde ışınlandırıldı ve reaksiyon TLC ile takip edildi. Çıkış bileşiğinin reaksiyon ortamında tamamen bitmesinin ardından reaksiyon ortamına Me₂S ilave edildi ve reaksiyon karışımı gece boyu karıştırıldı. Ham üründe RB sensitizerliğinde gerçekleştirilen oksidasyona benzer sonuçlar elde edildi (Şekil 3.54).



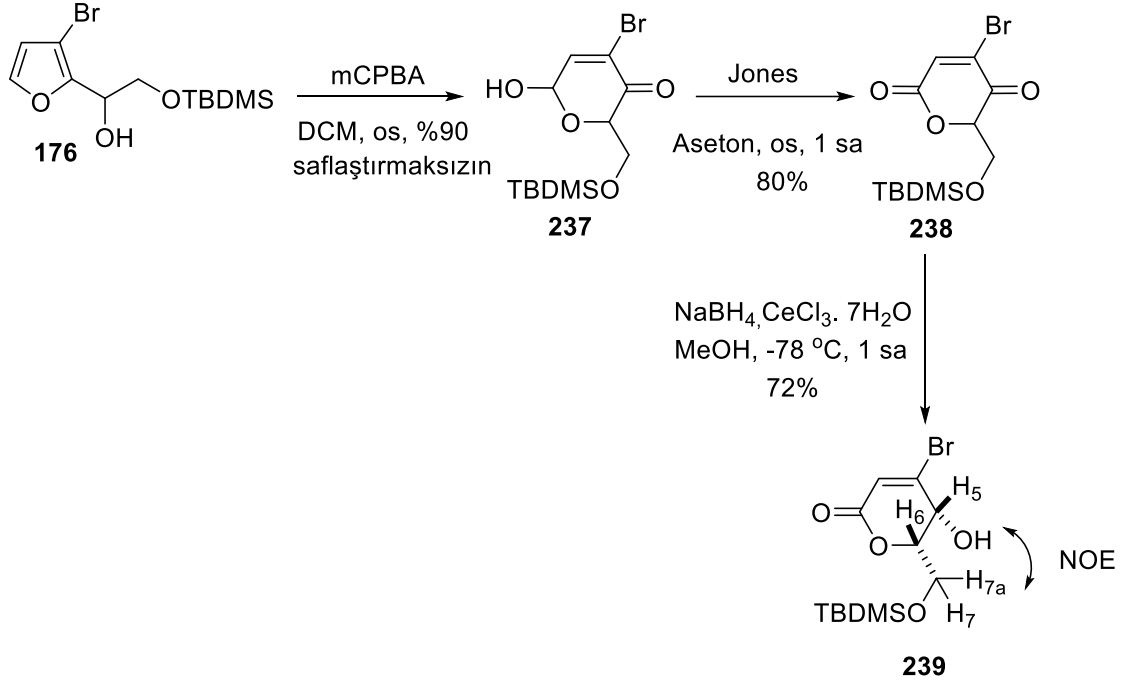
Şekil 3.54. **176**'nın fotooksidasyonu

Fotooksidasyon ile oksidasyon denemelerinin ardından NBS ve *m*-CPBA ile kimyasal oksidasyon denemelerine geçildi. Alkol **176** THF-H₂O (4:1) içerisinde çözülerek 0 °C'de NBS ile muamele edildi. Reaksiyon TLC ile takip edildi. Ham ürün H NMR'ında

6 ppm civarındaki hemiasetal **237** sinyali ile karşılaşıldı. Ham ürün silika gel kolonda süzüldü. **237** %80 verimle elde edildi (Şekil 3.55).

Bu denemelere paralel olarak 50 mg **176**'nın *m*-CPBA ile oksidasyonu denendi. Alkol **176** DCM içerisinde çözülerek oda sıcaklığında *m*-CPBA (3 ekv.) ile muamele edildi. Ham ürün H NMR'ında oluşması beklenen hemiasetal **237**'nin saflaştırmaksızın veriminin %90 olduğu görüldü (Şekil 3.55).

Şimdiye kadar denenen oksidasyon yöntemleri içerisinde en iyi verimin *m*-CPBA ile yapılan oksidasyon olduğuna karar verildi. Hemiasetallerin saflaştırılmaya çalışıldığında ürünün tamamen bozunduğundan yukarıda bahsedildi. Bundan dolayı elde edilen ara ürün hemiasetallerin saflaştırılmaksızın bir sonraki kademeye geçilmesine karar verildi. *m*-CPBA oksidasyonu sonrası elde edilen hemiasetal **237** direkt Jones reaktifi ile muamele edildi. Ham ürün H NMR'ında 6 ppm civarındaki sinyalin olmadığı görüldü. Lakton **238** oldukça iyi verimlerle elde edildi. Lakton **234** için bir seri indirgemesi denenerek reaksiyon şartları optimize edilmişti (*bknz.* Şekil 3.52). Burada da aynı Luche indirgeme reaksiyon şartları kullanılarak lakton **238** indirgenerek **239** %72 verimle elde edildi (Şekil 3.55). Tek ürün olan elde edilen **239**'un relatif stereokimyası **235a** ve **235b**'nin etkileşme sabitleri dikkate alınarak belirlendi (Şekil 3.55).



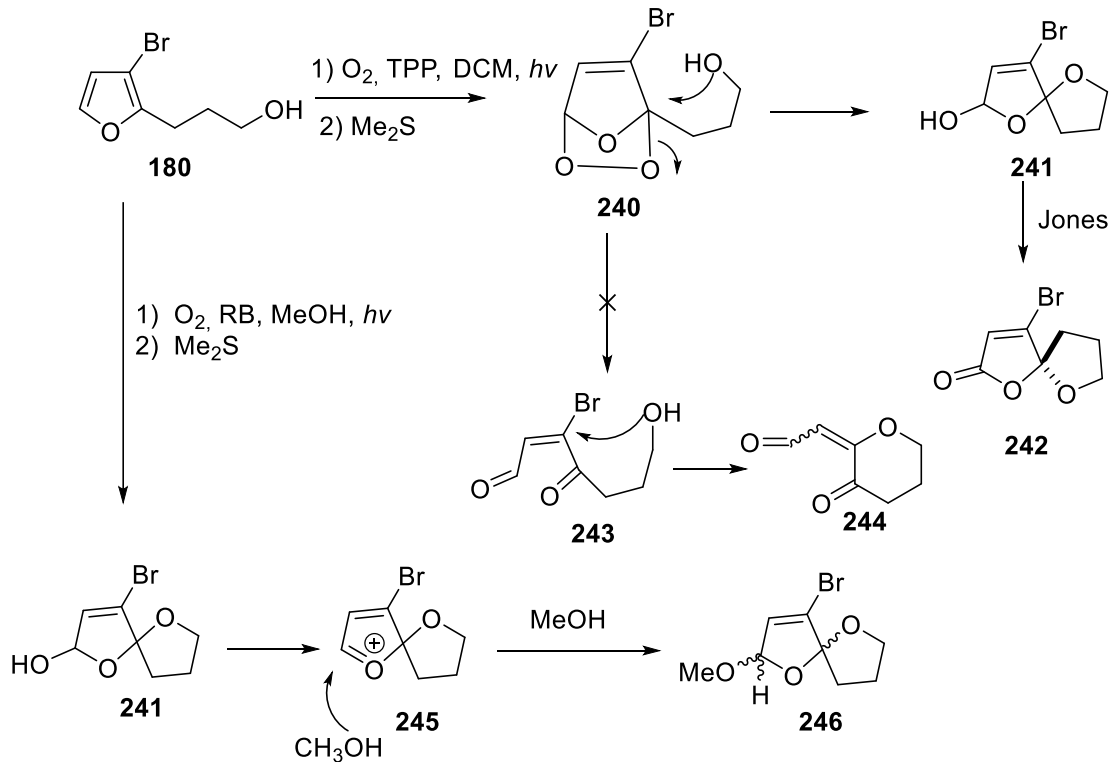
Şekil 3.55. 239'un sentezi

Alkil yan zincirinde C1 karbondaki hidroksi grubunun 3-bromofuran türevlerinin oksidasyonunda istenilen başarının sağlanmasının ardından C3 ve C4 karbonlarında hidroksi grubu içeren 3-bromofuran türevlerinin oksidasyonuna geçildi.

İlk olarak **180**'in TPP sensitizerliğinde 50 mg skalada fotooksidasyonu incelendi. **180**'in DCM içerisindeki çözeltisinden oksijen gazı geçirilirken 500 Watt'lık bir lambayla ışınlandırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyonda çıkış bileşiğinin tamamen bittiği görüldü. Peroksit bağını parçalamak için reaksiyon ortamına Me₂S ilave edildi ve 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Ham ürünün H NMR'ında furan oksidasyonundan genel olarak oluşması beklenen aldehit **243** sinyaline rastlanmadı. Bromun bağlı olduğu merkeze nükleofilik saldırı ile kaynaştırılmış iki halka sistemi **244**'e de rastlanmadı. Hidroksil grubu içeren sistemlerin oksidasyonunda hemiasetal oluşumu beklenen bir sonuçtur. Bizim daha önceki tecrübelerimizden hemiasetal sinyalinin 6 ppm civarında geldiği bilinmektedir. Bu ara ürünün hemiasetal olacağı öngörüldü. Kısa bir silika gel kolondan süzüldü. Elde edilen ürün karışımının H NMR'ında 5.65 ppm ve 6.0 ppm de iki adet hemiasetal sinyali ile karşılaşıldı. Bu reaksiyon 40 mg, 100 mg ve 180 mg

ölçeğinde tekrarlandı. **241** %78 verimle sentezlendi. Hemiasetal **241** Jones oksidasyonu ile ilgili lakton **242**'ye dönüştürüldü. Bu reaksiyon 30 mg, 80 mg ve 136 mg ölçeğinde tekrarlandı. Oksidasyon veriminin %95 olduğu gözlemlendi. Elde edilen ürünün yapısı H NMR, C NMR, IR, CHN ile aydınlatıldı (Şekil 3.56).

TPP sensitizerliğinde elde edilen bu başarılı sonucun ardından **40**'ın RB sensitizerliğinde fotooksidasyonuna geçildi. **40** (30 mg) ve RB (kat.) MeOH içerisinde çözüldü. Oksijen gazı geçirilirken 500 Watt'lık bir lambayla ışınlandırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyonda çıkış bileşiğinin tamamen bittiği görüldü. Peroksit bağını parçalamak için reaksiyon ortamına Me₂S ilave edildi ve 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Ham ürünün H NMR'ında MeO sinyali görülmektedir. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Şekil 3.56).

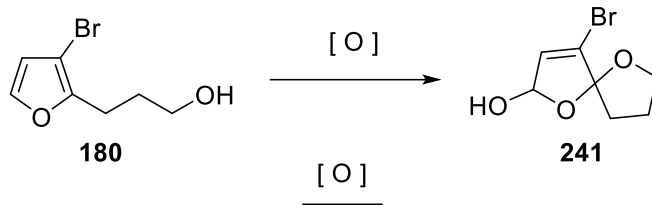


Şekil 3.56. **242**'nin sentezi

Fotooksidasyon ile oksidasyon denemelerinin ardından NBS ile oksidasyon denemelerine geçildi. Bu maksatla alkol **180** THF-H₂O (4:1) içerisinde çözüldükten

°C’de NBS ile muamele edildi. Reaksiyon TLC ile takip edildi. Genel ekstraksiyon işleminden sonra elde edilen ham ürün H NMR’ında hemiasetal **241** ile karşılaşıldı. Ham ürün silika gel kolonda süzüldü. **241** %80 verimle elde edildi (Şekil 3.57).

Bu denemelerin ardından **180**’in *m*-CPBA ile yapılan oksidasyonlarına geçildi. Alkol **180** DCM içerisinde çözülerek oda sıcaklığında *m*-CPBA ile (3 ekv.) ile muamele edildi. Reaksiyon TLC ile takip edildi. Ham ürün H NMR’ında oluşması beklenen hemiasetal **241**’in veriminin (%60) en iyi olduğu görüldü (Şekil 3.57).



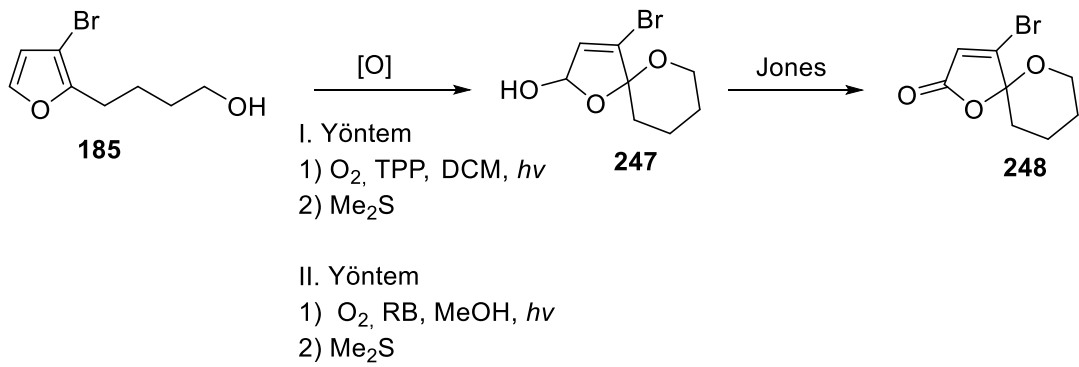
50 mg	NBS, THF/H ₂ O, 2 saat, 0 °C	... %78
100 mg	NBS, THF/H ₂ O, 2 saat, 0 °C	... %75
150 mg	NBS, THF/H ₂ O, 3 saat, 0 °C	... %80
50 mg	<i>m</i> -CPBA, DCM, 8 saat, os	... çıkış bileşiği
100 mg	<i>m</i> -CPBA, DCM, 18 saat, os	... %32
150 mg	<i>m</i> -CPBA, DCM, 36 saat, os	... %60

Şekil 3.57. **242**’nin sentezi

Alkol **180** için en iyi oksidasyon şartlarının NBS ile oksidasyon olduğuna karar verildi.

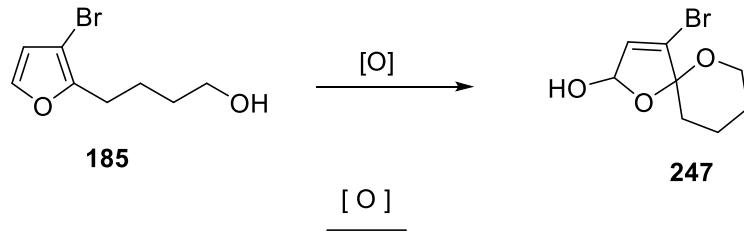
185’in oksidasyon denemeleri de **180**’e benzer şekilde yapıldı. İlk olarak TPP sensitizerliğinde **185**’in (30 mg) fotooksijenasyonu gerçekleştirildi. **241**’in H NMR’ında gözlenen sinyal demetleri burada da görüldü. Geriye dönülerek bu fotooksijenasyon reaksiyonu birkaç defa (60 mg, 85 mg, 100 mg skalalarda) tekrarlandı. Fotooksijenasyon veriminin %63 olduğu belirlendi. Elde edilen ham ürünler lakton **248**’e dönüştürüldü. Saflaştırılma sonrası verimin %96 olduğu görüldü. **185**’in RB

sensitizerliğinde oksidasyonu da yine **180**'de uygulanan şartlarda gerçekleştirildi. Ham ürünün H NMR'ında MeO sinyali görülmemektedir. H NMR TPP sensitizerliğinde yapılan oksidasyondan elde edilen ürünün H NMR ile aynıdır. Bu sonuç bize her iki oksidasyonda da hemiasetal **247**'nin oluştuğunu göstermektedir. Hemiasetal ara ürünleri kısa bir silika gel kolondan süzülerek Jones reaktifi ile ilgili lakton **248**'e dönüştürüldü (Şekil 3.58).



Şekil 3.58. **185**'nin fotooksidasyonu

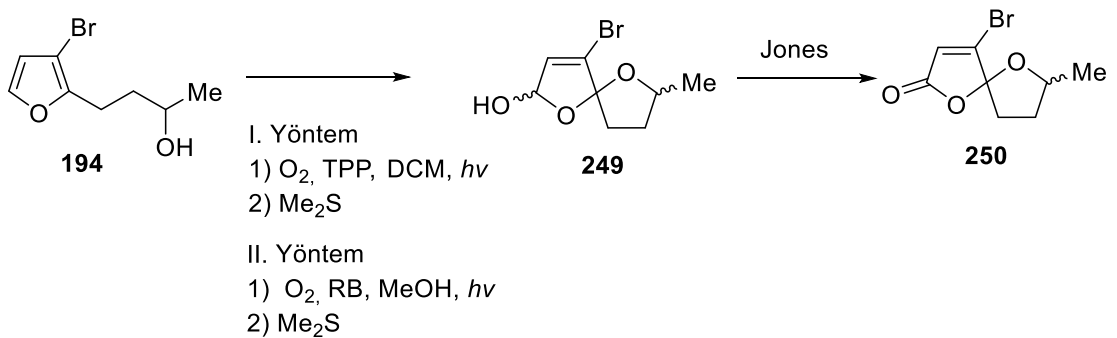
Alkol **185** için yapılan fotooksidasyon denemelerinden sonra NBS ve *m*-CPBA ile oksidasyonlara geçildi. **180** için uygulanan yöntemler ile oksidasyonlar denendi. NBS ile gerçekleştirilen reaksiyondan alınan ham ürünün H NMR'ında ne çıkış bileşiğine ne de **247**'ye rastlandı. *m*-CPBA ile yapılan oksidasyonda ise fotooksidasyonla aynı ürün elde edildi (Şekil 3.59). Sonuç olarak bu bileşik için en uygun oksidasyon yöntemi TPP sensitize fotooksidasyon olarak görülmektedir.



60 mg	NBS, THF/H ₂ O, 2 saat, 0 °C ...	} ürün yok
100 mg	NBS, THF/H ₂ O, 3 saat, 0 °C ...	
40 mg	mCPBA, DCM, 8 saat, os ...	% 28
100 mg	mCPBA, DCM, 18 saat, os ...	%58
125 mg	mCPBA, DCM, 18 saat, os ...	%64

Şekil 3.59. 185'in NBS ve *m*-CPBA ile oksidasyonu

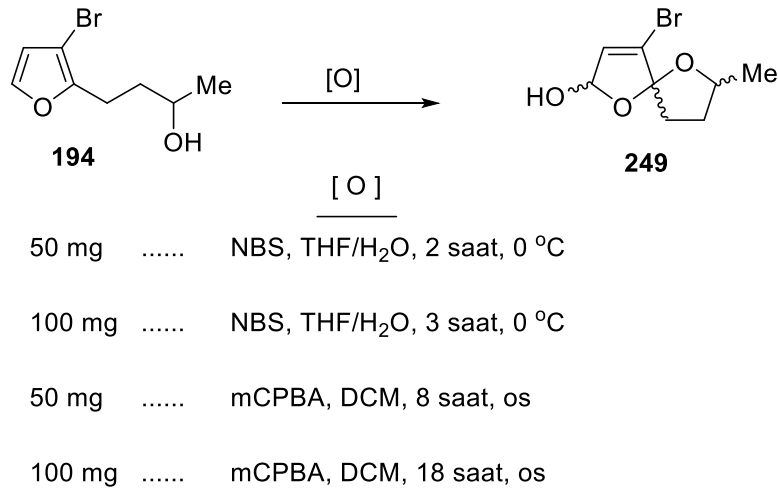
194'ün hem TPP sensitizerliğinde hem de RB sensitizerliğinde fotooksidasyonları 50 mg ile denendi. Her iki oksidasyondan elde edilen ham ürünlerin H NMR'ları aynıdır. Ancak TPP sensitizerliğindeki oksidasyonun RB sensitizerliğinde fotooksidasyondan daha iyi olduğu gözükmemektedir. Her iki reaksiyondan elde edilen ham ürün miktarları düşük ve TLC'lerde çok spot görülmektedir (Şekil 3.60). Reaksiyonlar 100 mg alkol **194** kullanılarak tekrarlandı. Elde edilen ham ürünler birleştirilerek, saflaştırılmaksızın Jones reaktifi ile ilgili diastereomerik lakton **250** elde edildi (Şekil 3.60). Bu diastereomerler birbirinden ayıramamaktadır.



Şekil 3.60. 194'ün fotooksidasyonu

Fotooksisijenasyonun ardından *m*-CPBA ile oksidasyon denendi. Alkol **194** (50 mg) DCM içerisinde çözülerek oda sıcaklığında *m*-CPBA (3.0 ekv.) ile muamele edildi. 24 saat sonra çıkış bileşiğinin tamamen bittiği gözlemlendi. Ham ürün H NMR'ında oluşması beklenen hemiasetal **249**'un veriminin TPP ve RB sensitizerliğindeki fotooksisijenasyonu ile aynı olduğu görüldü. Burada da birden fazla ürün sinyali ile karşılaşıldı (Şekil 3.61).

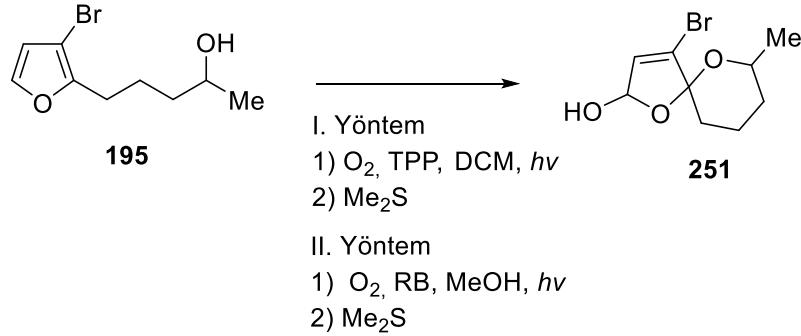
Alkol (50 mg) **194**'ün THF-H₂O (4:1) içerisinde çözülerek 0°C'de NBS ile muamele edildi. Reaksiyon TLC ile takip edildi. 2 saat sonra genel ekstraksiyon işleminin ardından elde edilen ham ürün H NMR'ında hemiasetal **249**'a benzer sinyaller ile karşılaşıldı. Silikagel kolondan saflaştırma ile de ürün saflaştırılmadı. Reaksiyon 100 mg ile tekrarlandı. Elde edilen hemiasetal **249** saflaştırılmaksızın Jones reaktifi ile ilgili lakton **250**'ye dönüştürüldü. Ham ürünün H NMR'ında iki diastereomer oluştuğu anlaşıldı. Diastereomerlerin ayrılması kolon kromatografisi ile başırlanamamaktadır (Şekil 3.61).



Şekil 3.61. **194**'ün kimyasal oksidasyonu

Alkol **195** (30 mg) TPP sensitizerliğinde fotooksisijenasyonu gerçekleştirildi. Ham ürünün H NMR'ında **251**'e benzer bir hemiasetal görüldü. **195** (50 mg) RB sensitizerliğinde oksidasyonu da yine **180**'e uygulanan şartlarda gerçekleştirildi. H NMR'ında TPP sensitizerliğinde yapılan oksidasyondan elde edilen ürünün H NMR ile aynı olduğu görüldü. Bu sonuç bize her iki oksidasyonda da hemiasetal **251**'in oluştuğunu

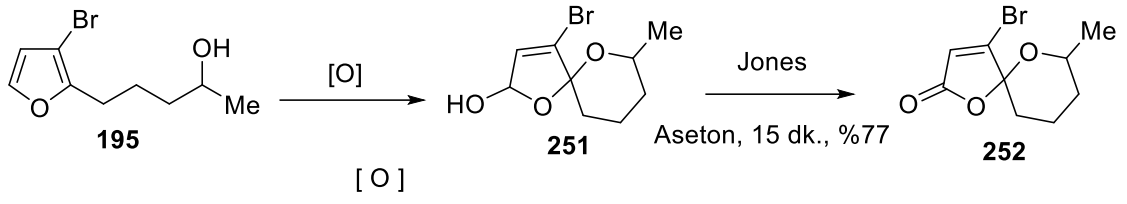
göstermektedir. TPP sensitizerliğinde fotooksjenasyonun (%75 verim), RB sensitizerliğinde oksidasyondan (%65 verim) daha iyi olduğu görülmektedir (Şekil 3.62). H NMR ve APT NMR bu reaksiyondan **194**'ün oksidasyonunun tersine tek bir diastereomer oluştuğunu göstermektedir (Şekil 3.62).



Şekil 3.62. **195**'in fotooksjenasyonu

Fotooksjenasyon ile oksidasyon denemelerinin ardından *m*-CPBA ile oksidasyon çalışmalarına geçildi. Alkol **195** (65 mg) DCM içerisinde çözülerek oda sıcaklığında *m*-CPBA ile muamele edildi. 12 saat sonra çıkış bileşiğinin tamamen bittiği gözlemlendi. Ham ürün H NMR'ında oluşması beklenen hemiasetal **251**'in veriminin TPP ve RB sensitizerliğindeki fotooksjenasyon ile neredeyse (%70 verim) aynı olduğu görüldü (Şekil 3.63). Alkol (50 mg) **195**'in NBS ile oksidasyon denemelerinde ise TLC ile kontrol edilen reaksiyonda 2 saatin ardından aynı hemiasetal **251** ile karşılaşıldı. Reaksiyon 100 mg ile tekrarlandı %86 verimle hemiasetal elde edildi. Alkol **195** için yapılan tüm bu oksidasyon çalışmaları içerisinde en iyi oksidasyon yönteminin NBS olduğuna karar verildi.

m-CPBA ve NBS ile oksidasyonla elde edilen hemiasetal **251** ara ürünleri saflaştırılmaksızın Jones reaktifi ile ilgili lakton **252**'ye dönüştürüldü (Şekil 3.63). Elde edilen ham ürün EtOAc/ hek. ile çöktürüldü. %77 verimle lakton **252** elde edildi.



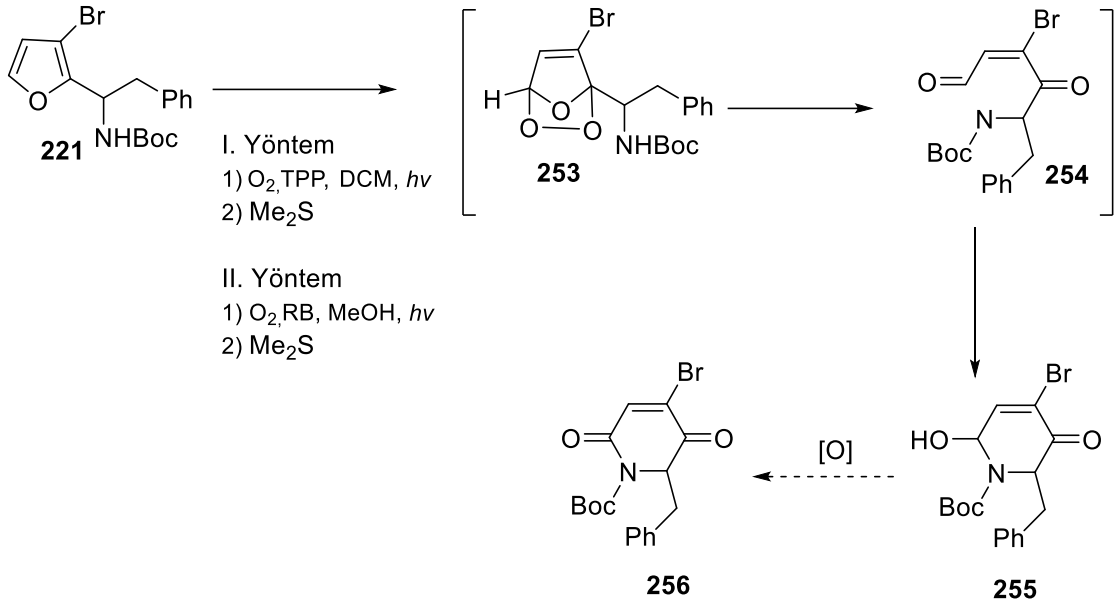
50 mg	NBS, THF/H ₂ O, 2 saat, 0 °C	... %80
100 mg	NBS, THF/H ₂ O, 3 saat, 0 °C	... %86
65 mg	mCPBA, DCM, 12 saat, os	... %70

Şekil 3.63. 195'in kimyasal oksidasyonu

2) Aminoalkilfuran türevlerinin oksidasyonu

Hidroksi 3-bromofuran türevlerinin oksidasyonunda kullanılan yöntemler burada da benzer şekilde tekrarlandı. İlk olarak C1 karbonunda amin grubu bulunduran 3-bromofuran türevlerinin oksidasyonundan başlandı.

221'in hem TPP sensitizerliğinde hemde RB sensitizerliğinde fotooksidasyonları 50 mg ölçeğinde birkaç defa denendi. TPP sensitizerliğinde fotooksidasyon ürününden alınan H NMR'da beklenen hemiaminal **255** gözlenirken RB sensitizerliğinde fotooksidasyonda aldehit **254** gözlenmektedir. Her iki reaksiyondan elde edilen ham ürün miktarları düşük ve TLC'lerde çok spota rastlanmaktadır (Şekil 3.64).

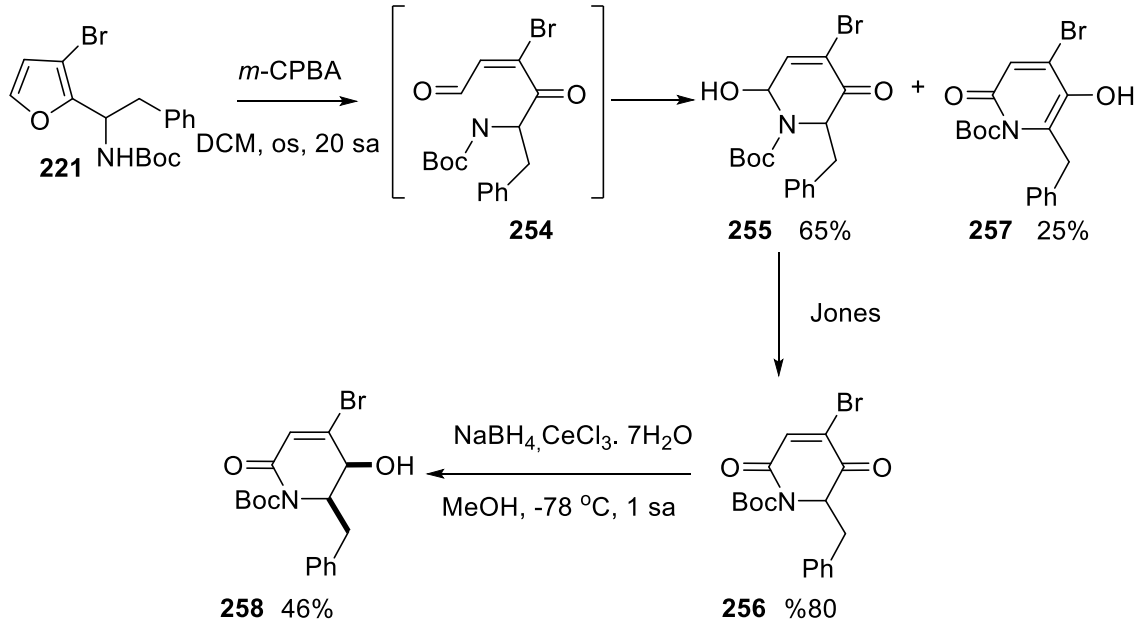


Şekil 3.64. **221**'in fotooksisjenasyonu

221'in fotooksisjenasyonundan başarılı sonuç elde edilemeyince kimyasal oksidasyonlara geçildi. İlk olarak **221**'in NBS ile oksidasyonu denendi. Fakat furan halkasının oksidasyonu başarısızlıkla sonuçlandı. Bu başarısızlıkların ardından **221**'in *m*-CPBA ile oksidasyonuna karar verildi (Şekil 3.65). **221** (50 mg) DCM içerisinde çözüldü ve *m*-CPBA (1.5 ekv.) ile oda sıcaklığında oksidasyona maruz bırakıldı. 20 saat oda sıcaklığında karıştırılan bu reaksiyondan belirli aralıklarla yapılan TLC'de çıkış bileşiği ile birlikte başka bir spot ile karşılaşıldı. Aynı karışıma 1.5 ekv. daha *m*-CPBA ilave edildi ve tekrar 20 saat daha karıştırıldı. TLC'de çıkış bileşiğinin bitişinin gözlenmesinin ardından reaksiyon durduruldu. Ham ürünün H NMR'ında hemiaminal **255** ve yapısını aydınlattığımız **257** ile karşılaşıldı. Bu reaksiyon 3 ekv. *m*-CPBA ile tekrarlandığında reaksiyonun 20 saat sonra bittiği gözlemlendi (Şekil 3.65).

m-CPBA oksidasyonu ile elde edilen hemiasetal **255** saflaştırılmaksızın Jones reaktifi ile ilgili laktam **256**'ya dönüştürüldü (Şekil 3.65). Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %80 verimle laktam **256** elde edildi. Laktam **256** Luche reaksiyonuna maruz bırakılarak **258** tek izomer olarak sentezlendi (Şekil 3.65). **258**'in yapısı H NMR, C NMR, IR ve kütle spektrumları yardımı ile aydınlatıldı. Lakton **235b** nin relatif stereokimyası dikkate alınarak Noe sonuçları değerlendirildi. H5 ve H6

protonlarının aynı uzayı paylaştığı belirlendi.



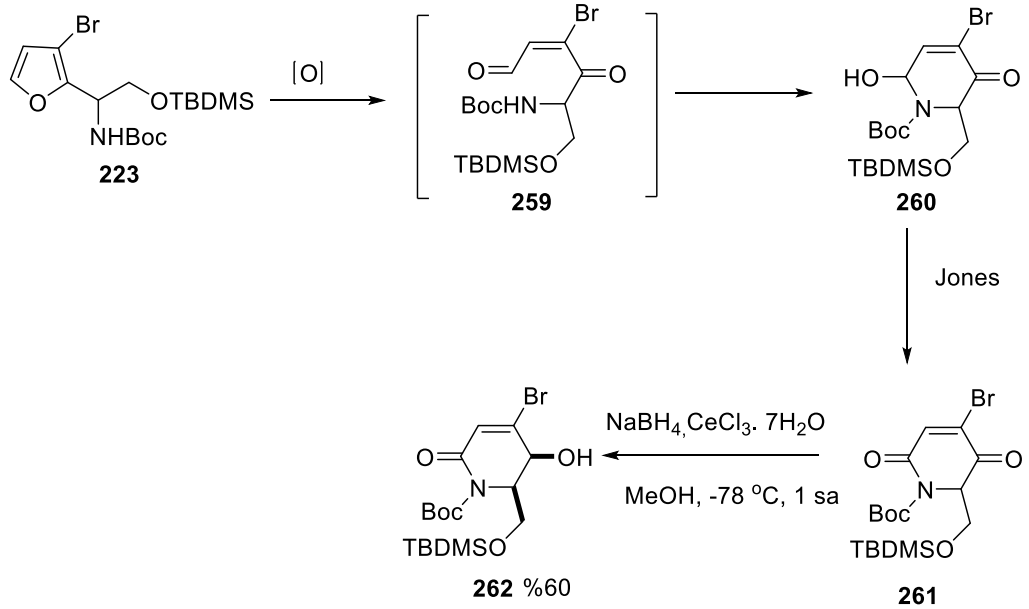
Şekil 3.65. **121**'in kimyasal oksidasyonu

Amin **221**'in oksidasyonunda elde edilen başarının ardından amin **223**'ün oksidasyonuna geçildi.

Amin **223**'ün hem TPP hem de RB oksidasyonu birkaç defa 50 mg-150 mg aralığında denendi. Forooksijenasyondan alınan ham ürünün H NMR'ında aldehit **259** ara ürünü ile karşılaşıldı. Bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılmasına müsaade edilen reaksiyonlarda aldehit sinyalinin kaybolduğu hemiasetal **260** sinyalinin olduğu gözlemlendi (Şekil 3.66).

NBS ve *m*-CPBA ile 100 mg skalada gerçekleştirilen kimyasal oksidasyonlarda aldehit **259** sinyali ile karşılaşılmadı. *m*-CPBA ile reaksiyonun daha iyi verimlerle olduğu görüldü. Elde edilen bu sonucun ardından oksidasyona *m*-CPBA ile devam edilmesine karar verildi. Reaksiyonlar 100 mg ile 500 mg aralığında birkaç defa tekrarlandı. Hemiasetal **260** saflaştırılmaksızın Jones ile muamele edildi. Ham ürünün H NMR'ında laktam **261** sinyallerine rastlandı. Laktam **261** direkt Luche reaksiyon şartlarında

indirgenerek **262** %60 verimle elde edildi (Şekil 3.66).



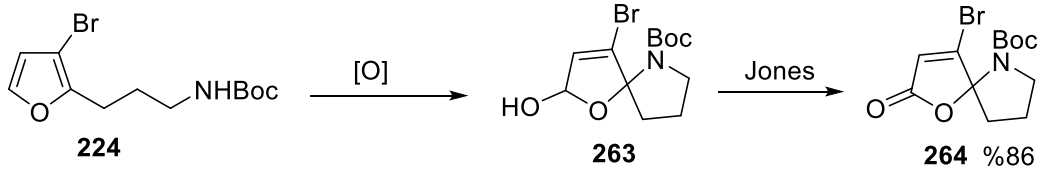
Şekil 3.66. **262**'nin sentezi

224'ün TPP sensitizerliğinde 50 mg skalada fotooksidasyonu incelendi. Ham ürünün H NMR'ında aldehit sinyaline rastlanmadı. H NMR'ın alkol **180**'in oksidasyonuna benzemektir. Bu sonuç ışığında hemiaminal **263**'ün olduğu düşünüldü. Ham ürün kısa bir kolondan süzüldü ve Jones reaktifi ile lakton **264**'ee dönüştürüldü. Bu deneme, 40 mg dan 500 mg kadar birkaç defa tekrarlandı. Reaksiyon verimi iki kademedeki %40 civarındadır. Bu bileşiğin yapısı H NMR, C NMR, IR ve HR Mass ile aydınlatıldı (Şekil 3.67).

RB sensitizerliğinde yapılan 50 ve 100 mg'lık denemelerde TPP ile yapılandırılan daha kötü bir sonuç elde edildi. NBS ile 60 mg'lık oksidasyon çalışmaları da RB sensitizerliğindeki oksidasyona benzemekte istenilen hedef ürün yüksek verimle sentezlenememektedir (Şekil 3.67).

m-CPBA ile gerçekleştirilen oksidasyonlarda ise oldukça iyi verimlerde hemiasetal **263** elde edildi. Ham ürün saflaştırılmaksızın Jones ile reaksiyona sokuldu. Her iki

kademedden toplamda %86 verimle lakton **264** elde edildi. Bu reaksiyon 50-350 mg skalada birkaç defa tekrarlandı (Şekil 3.67).



I. Yöntem

1) O₂, TPP, DCM, *hν*
2) Me₂S

II. Yöntem

1) O₂, RB, MeOH, *hν*
2) Me₂S

III. Yöntem

m-CPBA, DCM

IV. Yöntem

NBS, THF/H₂O

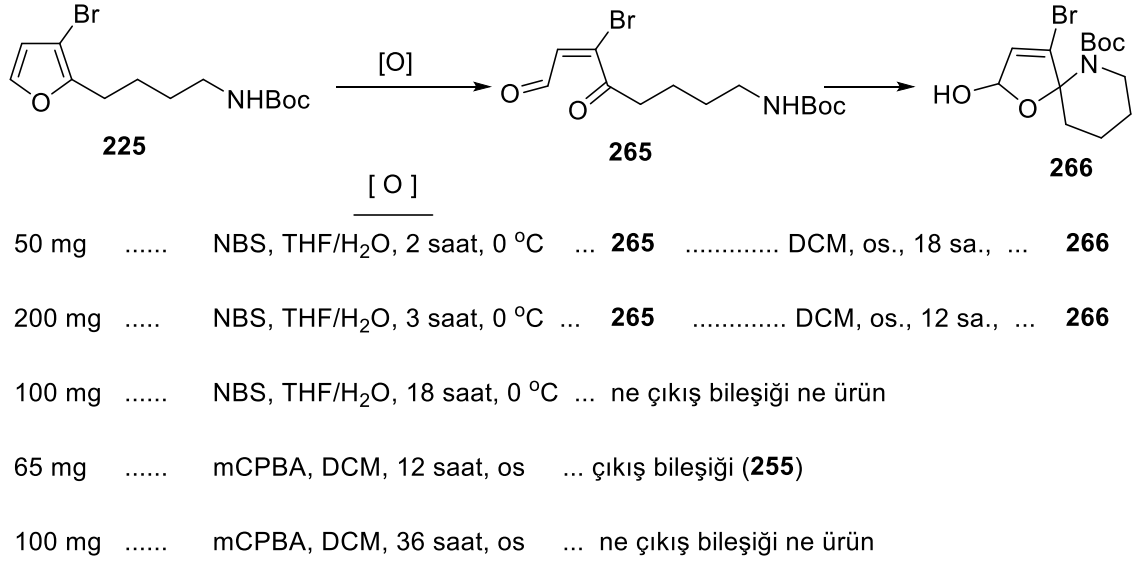
Şekil 3.67. **264**'ün oksidasyonu

225'in TPP sensitizerliğinde 50 mg skalada fotooksidasyonu incelendi. Ham ürünün H NMR'ında aldehit **265** sinyaline rastlandı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılmaya çalışılınca ürünün kolonda bozunduğu görüldü. Geriye dönülerek oksidasyon 100 mg ile tekrarlandı. DMS ilavesinden sonra reaksiyon iki gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Ham ürünün yine hemiaminal **266** yapısında olduğu anlaşıldı. Hemiaminal verimini artırmak için değişik miktarlarda reaksiyon yeniden birkaç defa (70 mg, 100 mg, 150 mg, 250 mg) tekrarlandı. Fakat verimde bir iyileşme görülmedi.

Bu yüzden RB sensitize fotooksidasyona geçildi. RB (kat.) MeOH içerisinde çözüldü. Oksijen gazı geçirilirken 500 Watt'lık bir lambayla ışınlandırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyonda çıkış bileşiğinin tamamen bittiği görüldü. Peroksit bağını parçalamak için reaksiyon ortamına Me₂S ilave edildi ve 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu oksidasyonda tamamen farklı bir ürün dağılımı ile karşılaşıldı. Fakat bu ürünleri ayırım mümkün olmamaktadır.

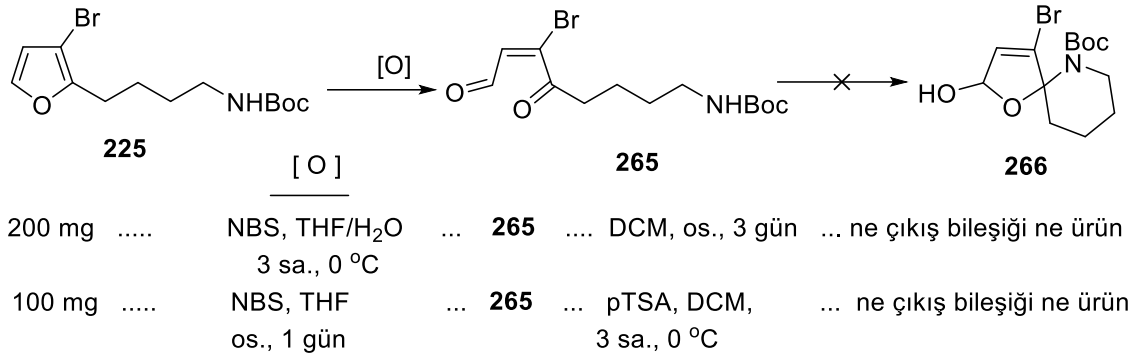
225'in *m*-CPBA oksidasyonu yukarıda kullanılan şartlarda yapıldı. 65 mg ve 100 mg'lık denemelerden sonuç elde edilemedi. NBS ile yapılan oksidasyon çalışmalarımız da

başarısızlıkla sonuçlandı. Bu reaksiyonlarda ara ürün olarak aldehit **265**'in oluşması aminin reaktivitesinin Boc grubu ile düştüğü böylelikle de karbonil grubuna saldıramadığı anlaşılmaktadır. Aldehit ara ürünün bozunması, Boc ile korunmuş amin grubunun keton karboniline saldırısından daha hızlı olduğu anlaşılmaktadır (Şekil 3.68).



Şekil 3.68. **225**'in oksidasyonu

NBS ile reaksiyonlar oda sıcaklığında tekrarlandı. Ham ürünün H NMR'ında aldehit **265** ile karşılaşılrken 3 gün oda sıcaklığında karıştırılarak TLC ile takip edildi. Reaksiyonda ne hemiaminal **266** sinyaline de aldehit **265** sinyaline rastlandı. 100 mg **225** ile tekrarlanan reaksiyonda aldehit **265** elde edildikten sonra pTSA ile DCM içerisinde oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Aldehit **265** ya da hemiaminal **266** sinyallerine rastlanmadı (Şekil 3.69). Aldehit **265** yüksek sıcaklıkta reflüks edilerek hemiasetal elde edilmeye çalışıldı. Ancak ham ürünün H NMR'ında anlamlı bir ürün sinyali ile karşılaşılmadı.

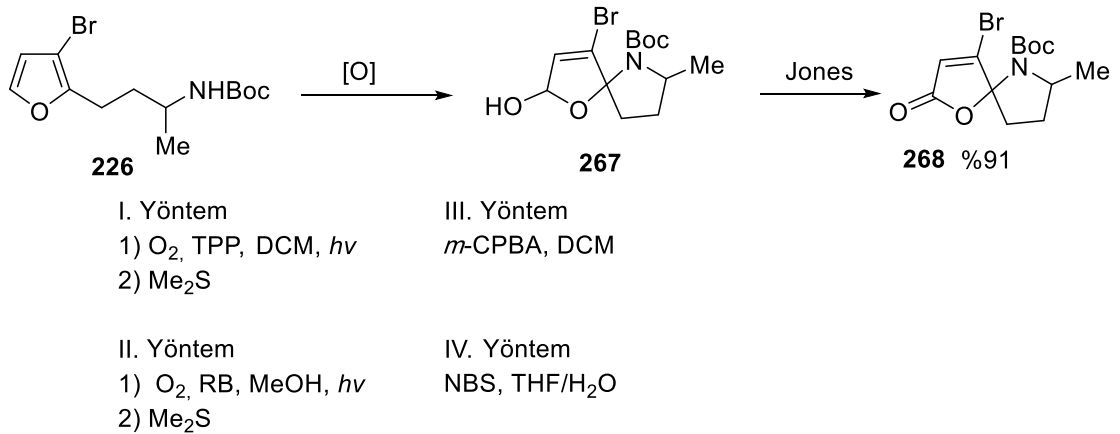


Şekil 3.69. 225'in NBS ile oksidasyonu

Amin **224**'ün oksidasyon şartlarında amin **226**'nın oksidasyonu incelendi.

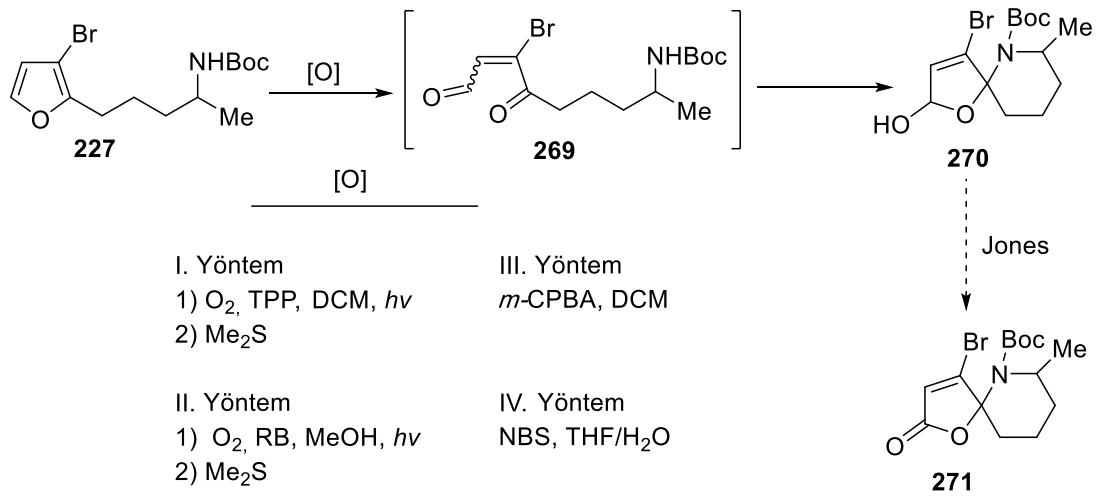
226'nın TPP ve RB sensitizerliğinde 50 mg skalada fotooksidasyonları incelendi. Her iki oksidasyonun H NMR'ında hemiaminal **267** ile karşılaşıldı (Şekil 3.70). NBS ile 50 mg'lık oksidasyon çalışmalarında da fotooksidasyona gözlenen hemiasetal **267** elde edildi.

m-CPBA ile gerçekleştirilen oksidasyonlarda ise oldukça iyi verimlerde hemiasetal **267** elde edildi. Ham ürün saflaştırılmaksızın Jones ile reaksiyona sokuldu. Her iki kademedен yaklaşık %86 verimle lakton **268** elde edildi. Bu reaksiyon 50-500 mg skalada birkaç defa tekrarlandı (Şekil 3.70).



Şekil 3.70. 226'nın oksidasyonu

227'nin TPP sensitizerliğinde 30 mg skalada fotooksisjenasyonu incelendi. Ham ürünün H NMR'ında *E/Z* karışımı aldehit **269** sinyaline rastlandı. 50 mg ile tekrarlanan reaksiyondan elde edilen aldehit karışımı DCM içerisinde 24 saat reflüks edildi. Ham üründen alınan H NMR'da *E/Z* aldehit karışımının kararlı olduğu düşünülen tek bir aldehite dönüştüğü görüldü. Bu karışım TLC ile kontrol edilerek reflüks şartlarında 24 saat karıştırılmaya devam edildi. 24 saat sonra alınan ham üründen alınan H NMR'da aldehit **269** sinyalinin yanı sıra hemiasetal **270** sinyallerine rastlandı (Daha önceki tecrübelerimize göre hemiasetal olduğuna karar verildi) (Şekil 3.71). TPP sensitizerliğinde elde edilen bu sonucun ardından **227**'nin RB sensitizerliğinde fotooksisjenasyonuna geçildi. **227** (50 mg) ve RB (kat.) MeOH içerisinde çözüldü. Oksijen gazı geçirilirken 500 Watt'lık bir lambayla ışınlandırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyonda çıkış bileşiğinin tamamen bittiği görüldü. Peroksit bağını parçalamak için reaksiyon ortamına Me₂S ilave edildi ve 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Ham ürünün H NMR'ında kararlı olduğu düşünülen tek bir aldehit **269** sinyali ile karşılaşıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılarak %68 verimle aldehit **269** elde edildi. 100 mg ile tekrarlanan reaksiyondan elde edilen aldehit **269** THF içerisinde 70°C'ye ısıtıldı (Aldehit **265** 40°C'ye ısıtılmış ve aldehit **265** ile birlikte hemiasetal **268** ürününe rastlanmıştı). 36 saat 70°C'de ısıtılan aldehit **269**'un tam bir katılma gerçekleştirmediği reaksiyon ortamında bir miktar çıkış olarak kaldığı görüldü (Şekil 3.71).



Şekil 3.71. **227**'in oksidasyonu

Fotooksijenasyon ile oksidasyon denemelerinin ardından *m*-CPBA ile oksidasyon çalışmalarına geçildi. **227** (35 mg) DCM içerisinde çözülerek oda sıcaklığında *m*-CPBA (3 ekv.) ile muamele edildi. 36 saat boyunca TLC ile kontrol edilen reaksiyonda çıkış bileşiğinin gitmediği görüldü (Şekil 3.71).

Amin (50 mg) **227**'nin NBS ile oksidasyon denemelerinde ise TLC ile kontrol edilen reaksiyonda 3 saatin ardından çıkış bileşiğinin bitmesiyle birlikte yeni bir spotun oluştuğu görüldü. Reaksiyon 100 mg ile tekrarlandı. %63 verimle aldehit **269** elde edildi.

50 mg **227**'nin DCM içerisinde Br₂ ile reaksiyonundan oksidasyon ürünlerinden tamamen farklı yeni bir ürün ile karşılaşıldı. Silika gel ile saflaştırılmak istenen ham ürünün düzenlendiği görüldü.

Amin **227** için yapılan tüm bu oksidasyon çalışmaları içerisinde en iyi oksidasyon yönteminin RB ile fototoksijenasyon olduğuna karar verildi (Şekil 3.71).

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde açıklanan tüm çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklandığı gibi yapıldı (Purification of Laboratory Chemicals, Armarego, W.L.F., Perrin, D.D.)

4.2. Kromatografik Ayırmalar

4.2.1. Kolon kromatografisi

Silika Jel 60 (70-230 mesh ASTM) (Merck)

4.2.2. İnce tabaka kromatografisi

Silika Jel (Preparatif) (254-366 mesh ASTM) (Merck)

4.3. Spektrumlar

¹H NMR Varian 400 MHz spektrometre

¹H NMR Bruker 400 MHz spektrometre

¹³CNMR Varian 100 MHz spektrometre

¹³CNMR Bruker 100 MHz spektrometre

4.4. Genel Reaksiyon Yöntemi

Yapılan bütün reaksiyonlar TLC (Thin Layer Chromatography) ile takip edilerek durduruldu. Ayrıca çözücüler evaporatörde 25 mmHg ve 40°C’de uzaklaştırıldı.

4.5. Deneyler

3-bromofuran Alkilasyon Türevlerinin (163, 169, 175, 176, 182, 188) Sentezi için Genel Yöntem.

-78°C'deki DIPA'nın THF içerisindeki çözeltisine, azot atmosferinde n-BuLi (1.6 M) damla damla ilave edildi. 5 dakika sonra 3-bromofuran (**155**) reaksiyon ortamına ilave edildi. -78 ile -60°C'e aralığında 1 saat karıştırıldıktan sonra tekrar -78°C'ye soğutulup elektrofil (aldehit, ester, alkil halojenürler) kuru THF içerisinde çözülerek damla damla ilave edildi. Kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilen reaksiyon karışımı 15 saat bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra doymuş NH₄Cl çözeltisi ilave edilerek durduruldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografi veya kolon kromatografisi (silika gel) ile saflaştırıldı.

Azidasyon için Genel Yöntem 1

3-bromofuran türevi alkol'ün kuru toluen içerisindeki çözeltisine, azot atmosferinde oda sıcaklığında DPPA ilave edildi. 5 dakika karıştırılan reaksiyon ortamına DBU damla damla ilave edilerek 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Su ile reaksiyon durduruldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografi veya kolon kromatografisi (silika gel) ile saflaştırıldı.

Azidasyon için Genel Yöntem 2

NaN₃ ve 3-bromofuran türevi alkil klorürün normal DMF içerisindeki süspansiyonu azot atmosferinde 70°C'de 18 saat ısıtıldı. Reaksiyon brine (doymun tuzlu su çözeltisi) ilave

edilerek durduruldu. Et₂O ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografi veya kolon kromatografisi (silika gel) ile saflaştırıldı.

Azidasyon için Genel Yöntem 3

3-bromofuran türevi alkol 0°C’de kuru DCM içerisinde çözüldü ve azot atmosferinde NEt₃ ilave edildi. Daha sonra reaksiyon ortamına MsCl damla damla ilave edilerek oda sıcaklığında 18 saat sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon su ile durdurularak DCM ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı.

Ham ürün saflaştırılmaksızın NaN₃’ün DMF içerisindeki süspansiyonuna, azot atmosferinde ilave edildi. Reaksiyon karışımı 16 saat 70°C’de karıştırıldıktan sonra brine (doygun tuzlu su çözeltisi) ilave edilerek durduruldu. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografi veya kolon kromatografisi (silika gel) ile saflaştırıldı.

***m*-CPBA ile Oksidasyon için Genel Yöntem**

3-bromofuran türevi DCM içerisinde çözüldü. Bu çözeltiliye *m*-CPBA ilave edildi. TLC ile çıkış bileşiğinin reaksiyon ortamında bittiği gözlemlendikten sonra reaksiyon doygun NaHSO₃ ilave edilerek durduruldu. DCM ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaHCO₃ ile yıkandı. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografi (silika gel) saflaştırıldı.

TPP Sensitizerliğinde Fotooksidasyon için Genel Yöntem

3-bromofuran türevi ve katalitik miktarda TPP, DCM içerisinde çözüldü ve 0°C’ye soğutuldu. Bu çözeltili içerisinde oksijen gazı geçirilirken 500 W’lık bir lambayla

reaksiyon ortamı ışınlandırıldı. TLC ile çıkış bileşiğinin reaksiyon ortamında bittiği gözlemlendikten sonra Me₂S ilave edildi ve reaksiyon sıcaklığının kendiliğinden oda sıcaklığına yükselmesine izin verildi. Endoperoksit parçalanana kadar oda sıcaklığında karıştırıldı. DCM evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika gel) ile saflaştırıldı.

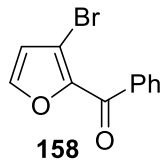
RB Sensitizerliğinde Fotooksidasyon İçin Genel Yöntem

3-bromofuran türevi ve katalitik miktarda RB, metanol içerisinde çözüldü ve 0°C'ye soğutuldu. Bu çözelti içerisinde oksijen gazı geçirilirken 500 W'lık bir lambayla reaksiyon ortamı ışınlandırıldı. TLC ile çıkış bileşiğinin reaksiyon ortamında bitiş gözlemlendikten sonra Me₂S ilave edilerek endoperoksit parçalanıncaya kadar oda sıcaklığında karıştırıldı. MeOH evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika gel) ile saflaştırıldı.

Jones Reaktifi ile Oksidasyon İçin Genel Yöntem

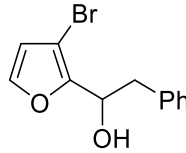
3-bromofuran türevi aseton içerisindeki çözeltisine Jones reaktifi (2.67 M) ilave edildi. Reaksiyon 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Çıkış bileşiğinin reaksiyon ortamında bittiği gözlemlendikten sonra isopropanol ilave edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. EtOAc ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz doygun NaHCO₃ ile yıkandı. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografi (silika gel) saflaştırıldı.

158'in Sentezi



3- bromofuranın (**155**) (50 mg, 0.03 mL, 0.34 mmol) kuru THF (1 mL) içerisinde azot atmosferindeki çözeltisine -40°C 'de LDA (2M,in THF, 0.2 mL, 0.41 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı -40°C 'den 10°C 'ye gelene kadar 2 saat karıştırıldı. Daha sonra -40°C 'ye soğutularak Benzaldehit **159** (0.03 mL, 0.37 mmol) 1 mL kuru THF de çözülerek reaksiyon karışımına ilave edildi. 19 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyon doymuş NH_4Cl çözeltisi ilave edilerek durduruldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika gel) ile saflaştırıldı. 68 mg **158** %68 verimle elde edildi.

163'ün Sentezi



163

3-bromofuran Alkilasyon Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem kullanıldı. DIPA (1.65 g, 2.36 mL, 16.0 mmol), THF (20 mL), n-BuLi (1.6 M, 10.2 mL, 16.0 mmol), 3-bromofuran (**155**) (2.0 g, 1.2 mL, 13.6 mmol), Fenilasetaldehit (**162**) (2.3 g, 2.2 mL, 19.04 mmol), THF (20 mL). Silika gel kolondan saflaştırma. 2.96 g **163**, %82 verim. Açık sarı renkli sıvı (%20 EtOAc/Hek. $R_f=0.46$).

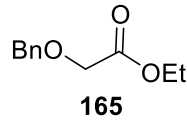
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.30 -7.18 (m, 3H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.35 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 3.19 (dd, $J=13.6, 7.9$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J=13.6, 6.4$ Hz, 1H), 2.21 (bs, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 151.5, 142.4, 137.0, 129.3, 128.5, 126.8, 113.9, 97.8, 66.9, 41.7

IR (neat, cm^{-1}) 3368, 3028, 2927

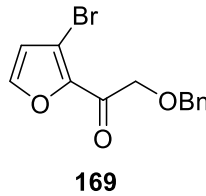
CHN hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$: C, 53.96; H, 4.15; Br, 29.91; O, 11.98. Bulunan C, 54.12; H, 4.267

165'in Sentezi



Azot atmosferinde, NaH'ün (%60'luk, 384 mg, 9.6 mmol) kuru THF (15 mL) içerisindeki karışımı 0°C 'ye soğutuldu. **164** (500 mg, 0.45 mL, 4.8 mmol) damla damla ilave edildi. Elde edilen bu karışıma 40 dakika sonra damla damla PhCH_2Br (0.85 mL, 7.2 mmol) ilave edilerek reaksiyonun oda sıcaklığına gelmesine izin verildi. 14 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon su (15 mL) ile durduruldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika gel kolon kullanılarak saflaştırıldı. %50 verimle 465 mg saf **165** elde edildi. Renksiz, sıvı (%20 EtOAc/Hek. $R_f=0.50$).

169'un Sentezi

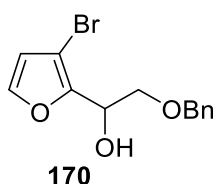


3-bromofuran Alkilasyon Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem kullanıldı. DIPA (413 mg, 0.6 mL, 4.1 mmol), THF (10 mL), n-BuLi (1.6M, 2.4 mL, 4.1 mmol), 3-bromofuran (**155**) (500 mg, 0.18 mL, 3.4 mmol), **165** (725 mg, 3.75 mmol). Silika gel

kolondan saflaştırma. 518 mg **169**, %52 verim. Açık sarı renkli sıvı (%10 EtOAc/Hek. $R_f=0.50$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.45-7.28 (m, 5H), 6.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.68 (s, 2H).

170'in Sentezi

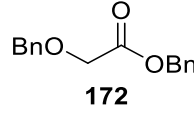


169'un (550 mg, 1.86 mmol) 0°C 'de MeOH (15 mL) içerisindeki çözeltisine NaBH_4 (70.1 mg, 1.86 mmol) ilave edildi. 1 saat boyunca karıştırıldıktan sonra reaksiyon EtOAc (10 mL)- Su (10 mL) ile durduruldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silica gel kolon kullanılarak saflaştırıldı. %92 verimle 512 mg saf **170** elde edildi. Açık sarı renkli sıvı (%20 EtOAc/Hek. $R_f=0.45$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 -7.29 (m, 6H), 6.41 (s, 1H), 5.06 (dd, $J = 8.4, 3.9$ Hz, 1H), 4.67-4.56 (m, 2H), 3.84 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 9.7, 3.9$ Hz, 1H).

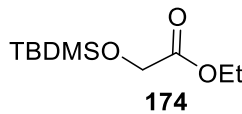
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 149.4, 142.8, 137.6, 128.5, 127.9, 127.8, 114.0, 98.6, 73.44, 71.7, 64.9.

CHN hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$: C, 52.55; H, 4.41; Br, 26.89; O, 16.15. Bulunan C, 52.76; H, 4.613

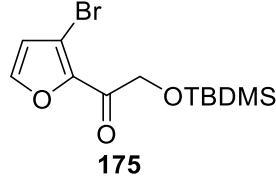
172'nin Sentezi

Azot atmosferinde, NaH'ün (%60'lık 1.1 g, 27.6 mmol) normal DMF (15 mL) içerisindeki karışımı 0°C'ye soğutuldu. **171** (1.0 g, 13.14 mmol) damla damla ilave edildi. Elde edilen bu karışıma 40 dakika sonra damla damla PhCH₂Br (3.3 mL, 27.6 mmol) ilave edilerek reaksiyonun oda sıcaklığına gelmesine izin verildi. 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon su (30 mL) ile durduruldu. Reaksiyon karışımı Et₂O (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika gel kolon kullanılarak saflaştırıldı. %70 verimle 2.4 g saf **172** elde edildi. Renksiz, sıvı (%20 EtOAc/Hek. R_f=0.50).

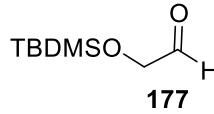
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 - 7.26 (m, 10H), 5.20 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.13 (s, 2H).

174'ün Sentezi

TBDMSCl (497 mg, 3.38 mmol) ve imidazol (245.0 mg, 3.6 mmol)'ün azot atmosferinde kuru DCM (30 mL) içerisinde çözüldü. Reaksiyon 5 dakika karıştırıldı. Üzerine kuru DCM içerisinde çözülmüş **164** (320 mg, 3.0 mmol) ilave edildi. 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon su (30 mL) ile durduruldu. Reaksiyon karışımı DCM (3x50 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika gel kolon kullanılarak saflaştırıldı. %82 verimle 537 mg saf **174** elde edildi. Renksiz, sıvı (%10 EtOAc/Hek. R_f=0.76).

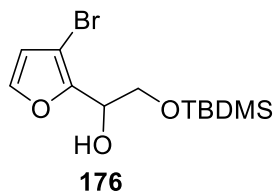
175'in Sentezi

3-bromofuran Alkilasyon Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem kullanıldı. DIPA (240.4 mg, 0.34 mL, 2.37 mmol), THF (5 mL), n-BuLi (1.6M 1.4 mL, 2.26 mmol), 3-bromofuran (**155**) (317 mg, 0.19mL, 2.16 mmol), **174** (236 mg, 1.08 mmol). Silika gel kolondan saflaştırma. 448 mg **175**, %65 verim. Renksiz sıvı (%10 EtOAc/Hek. R_f=0.6).

177'nin Sentezi

Azot atmosferinde, **174** (3,670 g, 16.80 mmol) kuru tolüende (30 mL) çözülerek -78°C'ye soğutuldu. Damla damla DibalH (1.5 M Toluen, 16.8 ml, 25.2 mmol) ilave edilerek 1 saat karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon 1 N HCl (15 mL) ile sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc (3x15 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika gel kolondan EtOAc/Hek. kullanılarak süzüldü. %80 verimle 2.33 g saf **177** elde edildi. Renksiz, sıvı (%10 EtOAc/Hek. R_f=0.8).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

176'nın Sentezi

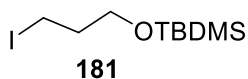
3-bromofuran Alkilasyon Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem kullanıldı. DIPA (1.36 g, 1.95 mL, 13.5mmol), THF (20 mL), n-BuLi (1.6M 7.78 mL,12.5mmol), 3-bromofuran (**155**) (1.53 g, 0.93 mL, 10.38 mmol), **177** (2.172 g, 12.5mmol) THF (10 mL). Silika gel kolondan saflaştırma. 2.80 g **176**, %84 verim. Açık sarı renkli, sıvı (%10 EtOAc/Hek. $R_f=0.66$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.83 (dd, $J = 10.0, 7.8$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 10.0, 4.2$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 149.6, 142.5, 114.0, 98.5, 66.5, 65.0, 25.8, 18.2, -5.5.

IR (neat, cm^{-1}) 3366

CHN hesaplanan $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{BrO}_3\text{Si}$: C, 44.86; H, 6.59; Br, 24.87; O, 14.94. Bulunan C, 44.99; H,6.78

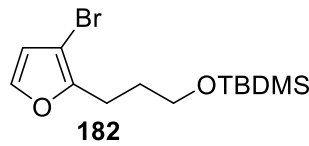
181'in Sentezi

TBDMSCl (4.5 g, 29.6 mmol) ve imidazol (2.2 g, 32.25 mmol)'ün azot atmosferinde kuru DCM (30 mL) içerisinde çözüldü. Reaksiyon 5 dakika karıştırıldı. Üzerine kuru

DCM içerisinde çözülmüş 3-iyodo-1-propanol (**179**) (5.0 g, 26.8 mmol) ilave edildi. 24 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon su (20 mL) ile durduruldu. Reaksiyon karışımı DCM (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silica gel kolon kullanılarak saflaştırıldı. %98 verimle 7.18 g **181** elde edildi. Renksiz, sıvı (%20 EtOAc/Hek. R_f=0.7).

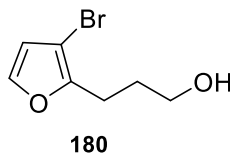
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.60 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.99-1.87 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

182'nin Sentezi



3-bromofuran Alkilasyon Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem kullanıldı. DIPA (3.3mL, 22.89 mmol), THF (20 mL), n-BuLi (1.6M, 13.6mL, 21.8mmol), 3-bromofuran (**155**) (3.25 g, 2.0mL, 21.8mmol), **181** (3.27 g, 10.9mmol). Silika gel kolondan saflaştırma. 2.57 g **182**, %74 verim. Açık sarı renkli sıvı (%20 EtOAc/Hek. R_f=0.66).

180'in sentezi



Azot atmosferinde ki **182** (2.57 g, 8.04 mmol) kuru THF (30 mL) de 0°C'de çözüldü. Üzerine TBAF (1.0 M THF, 8.04 ml, 8.04 mmol) damla damla ilave edildi. 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon doygun NH₄Cl (15 mL) ile

durduruldu. Reaksiyon karışımı EtOAc (3x15 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika gel kolon kullanılarak saflaştırıldı. %89 verimle 1.47 g saf **180** elde edildi. Renksiz, sıvı (%10 EtOAc/Hek. R_f=0.16).

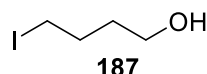
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.57 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.5, 141.5, 113.8, 96.5, 62.0, 30.7, 22.6.

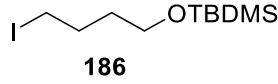
IR (neat, cm⁻¹) 3337, 2951.

CHN hesaplanan C₇H₉BrO₂: C, 41.00; H,4.42; Br, 38.97; O, 15.60. Bulunan C, 40.80; H, 4.372.

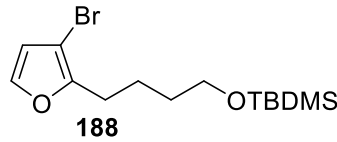
187'nin Sentezi



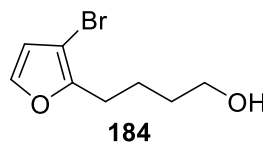
Azot atmosferinde, **183**'in (2.0 g, 18.4 mmol) üzerine NaI (11.04 g, 73.6 mmol) ilave edilerek azot atmosferine getirildi. Kuru THF (30 mL) içerisindeki karışım 19 saat boyunca reflüks edildi. Oda sıcaklığına reaksiyon su (10 mL) ile durduruldu. Reaksiyon karışımı EtOAc (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika gel kolon kullanılarak saflaştırıldı. %77 verimle 2.83 g **187** elde edildi. Renksiz, sıvı (%10 EtOAc/Hek. R_f=0.56).

186'nın Sentezi

TBDMSCl (2.34 g, 15.56 mmol) ve imidazol (1.15 g, 17.0mmol)'ün azot atmosferinde kuru DCM (30 mL) içerisinde çözüldü. Reaksiyon 5 dakika karıştırıldı. Üzerine kuru DCM içerisinde çözülmüş **187** (2.83 g, 14.15 mmol) ilave edildi. 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon su (15 mL) ile durduruldu. Reaksiyon karışımı DCM (3x15 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, saflaştırılmaksızın bir sonraki kademede kullanıldı. %92 verimle 4.06 g **186** elde edildi. Renksiz, sıvı (%10 EtOAc/Hek. R_f=0.6).

188'in Sentezi

3-bromofuran Alkilasyon Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem kullanıldı. DIPA (3.0mL, 20.67mmol), THF (30 mL), n-BuLi (1.6M, 12.12 mL, 19.4mmol), 3-bromofuran (**155**) (2.85 g, 1.7mL, 19.4mmol), **186** (4.063 g, 12.92mmol). Silika gel kolondan saflaştırma. 3.77 g **188**, %88 verim. Açık sarı renkli sıvı (%20 EtOAc/Hek. R_f=0.66).

184'ün sentezi

Azot atmosferindeki **188** (3.77 g, 11.3 mmol) kuru THF (30 mL) de 0°C’de çözüldü. Üzerine TBAF (1.0 M, 13.57 ml, 13.57 mmol) damla damla ilave edildi. 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon doygun NH₄Cl (15 mL) ile durduruldu. Reaksiyon karışımı EtOAc (3x15 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika gel kolon kullanılarak saflaştırıldı. %83 verimle 2.0 g saf **184** elde edildi. Renksiz, sıvı (%20 EtOAc/Hek. R_f=0.26).

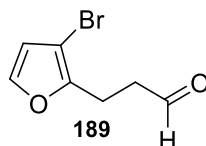
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.25 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.0, 141.3, 113.7, 96.34, 62.7, 32.1, 26.0, 24.1.

IR (neat, cm⁻¹) 3453, 2925.

CHN hesaplanan C₈H₁₁BrO₂: C, 43.86; H, 5.06 ; Br, 36.47; O, 14.61. Bulunan C, 43.84; H, 4.988.

189’un sentezi



DMSO (2.97 g, 3.3 mL, 38.04 mmol) -78 °C’de azot atmosferinde DCM (40 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine damla damla (COCl)₂ (2.0 M DCM, 7.3 mL, 14.63 mmol) ilave edildi. 1 saat -78°C’de karıştırıldıktan sonra üzerine kuru DCM’de (20 mL) çözülmüş **180** (3.0 g, 14.63 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat -78°C’de karıştırıldı. 1 saat sonra NEt₃ 9.8 mL, 70.22 mmol) ilave edildi. Reaksiyon doygun

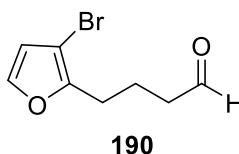
NH₄Cl (20 mL) ile durduruldu. Reaksiyon karışımı EtOAc (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silica gel kolon kullanılarak saflaştırıldı. %96 verimle 2.89 g **189** elde edildi. Açık sarı renkli sıvı (%20 EtOAc/Hek. R_f=0.56).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.79 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 200.8, 150.9, 141.8, 114.0, 96.7, 41.5, 19.2.

IR (neat, cm⁻¹) 2924, 1725

190'ın sentezi



DMSO (1.39 g, 1.26 mL, 17.8 mmol) -78 °C'de azot atmosferinde DCM (15 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine damla damla (COCl)₂ (2.0 M DCM, 4.44 mL, 8.9mmol) ilave edildi. 30 dakika -78°C'de karıştırıldıktan sonra üzerine kuru DCM de (10mL) çözülmüş **184** (1.5 g, 6.84 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat -78 °C'de karıştırıldı. 1 saat sonra NEt₃ (4.45 mL, 8.9 mmol) ilave edildi. Reaksiyon doygun NH₄Cl (15 mL) ile durduruldu. Reaksiyon karışımı EtOAc (3x15 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silica gel kolon kullanılarak saflaştırıldı. %73 verimle 1.08 g saf **190** elde edildi. Açık sarı renkli sıvı (%30 EtOAc/Hek. R_f=0.67).

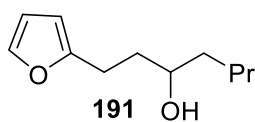
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.71 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (td, J = 7.2, 1.4 Hz, 2H), 1.94 (p, J = 7.2

Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 201.9, 152.0, 141.7, 113.8, 97.0, 42.9, 25.3, 20.5.

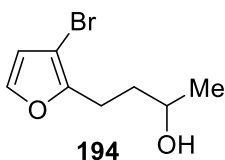
IR (neat, cm^{-1}) 2963, 1724

191'in sentezi



Azot atmosferindeki **189** (80 mg, 0.3 mmol) kuru THF (5 mL) de -78°C 'de çözüldü. Üzerine n-BuLi (1.6 M, 0.3 mL, 0.47 mmol) damla damla ilave edildi. 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon doygun NH_4Cl (5mL) ile durduruldu. Reaksiyon karışımı EtOAc (3x5 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika gel kolon kullanılarak saflaştırıldı. %75 verimle 40 mg saf **191** elde edildi. Renksiz, sıvı (%20 EtOAc/Hek. $R_f=0.45$).

194'ün Sentezi



Azot atmosferindeki **189** (2.38 g, 11.7 mmol) kuru THF (30 mL) de -78°C 'de çözüldü. Üzerine MeMgI (3.0 M Et_2O , 4 mL, 11.7 mmol) damla damla ilave edildi. 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon doygun NH_4Cl (20 mL) ile durduruldu. Reaksiyon karışımı EtOAc (3x15 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham

ürün, silika gel kolon kullanılarak saflaştırıldı. %90 verimle 2.3 g saf **194** elde edildi. Renksiz, sıvı (%30 EtOAc/Hek. $R_f=0.45$).

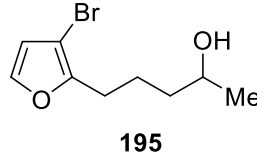
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 152.7, 141.4, 113.8, 96.3, 67.3, 37.0, 23.6, 22.7.

IR (neat, cm^{-1}) 3354, 2965

CHN hesaplanan $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrO}_2$: C, 43.86; H, 5.06 ; Br, 36.47; O, 14.61. Bulunan C, 43.68; H, 4.96.

195'in sentezi



Azot atmosferinde ki **190** (1.0 g, 4.6 mmol) kuru THF (10 mL) de -78 °C'de çözüldü. Üzerine MeMgI (3.0 M Et_2O , 1.5 mL, 4.6 mmol) damla damla ilave edildi. 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon doygun NH_4Cl (10 mL) ile durduruldu. Reaksiyon karışımı EA (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika gel kolon kullanılarak saflaştırıldı. %88 verimle 830 mg saf **195** elde edildi. Renksiz, sıvı (%30 EtOAc/Hek. $R_f=0.45$).

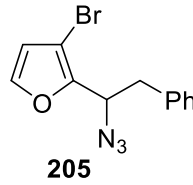
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.85 – 3.73 (m, 1H), 2.65 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.82-1.58 (m, 3H), 1.55-1.36 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.0, 141.3, 113.7, 96.3, 67.9, 38.56, 26.1, 24.2, 23.7.

IR (neat, cm^{-1}) 3354, 2928.

CHN hesaplanan $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BrO}_2$: C, 46.37; H, 5.62 ; Br, 34.28; O, 13.73. Bulunan C, 46.28; H, 5.429.

205'in Sentezi



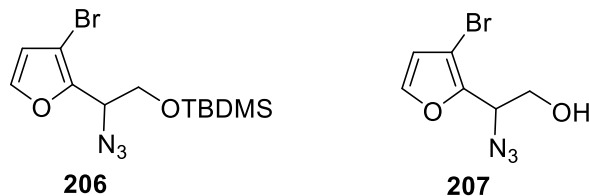
Azidasyon için genel yöntem 1 kullanıldı. DPPA (1.2 mL, 5.34 mmol), toluen (20 mL) DBU (0.72 mL, 5.0 mmol), **163** (1.10 g, 4.1 mmol), 12 saat oda sıcaklığında karıştırma. Silika gel kolondan saflaştırma. 1.05 g **205**, %87 verim. Sarı renkli sıvı, (%10 EtOAc/Hek. $R_f=0.85$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (s, 1H), 7.33-7.18 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.28-3.11 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 148.5, 143.1, 136.5, 129.1, 128.6, 127.0, 114.0, 99.8, 57.9, 38.8.

IR (neat, cm^{-1}) 2460, 2101

CHN hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}$: C, 49.34; H, 3.45; Br, 27.35; N, 14.38; O, 5.48. Bulunan C, 49.49; H, 3.591; N, 14.06

206 ve 207'nin sentezi

Azidasyon için genel yöntem II kullanıldı. Alkol **176** (1.5 g, 4.67 mmol) DCM'de çözüldü. MsCl (0.75 mL, 8.9 mmol) ve ardından NEt₃ (1.2 mL, 8.1 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 18 saat karıştırıldı. Su ile durduruldu. Elde edilen ham ürün, NaN₃ (830 mg, 15.0mmol), normal DMF (20 mL). 60°C'de 20 saat ısıtma. Silika gel kolondan saflaştırma. 1.035 g **206** %64 verim. Açık sarı renkli sıvı (%10 EtOAc/Hek. R_f=0.8). **207** 303 mg %28 verim, açık sarı renkli sıvı (%10 EtOAc/Hek. R_f=0.4).

206

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 7.8, 5.8 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 10.3, 7.8 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 10.3, 5.7 Hz, 1H), 0.81 (s, 9H), -0.03 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.2, 143.1, 114.03, 99.9, 64.0, 58.2, 25.7, 18.2, -5.5.

HRMS (APCI): hesaplanan C₁₂H₂₀BrN₃O₂Si [M + H⁺] 318.0524; Bulunan 318.0505

IR (neat, cm⁻¹) 2954, 2105

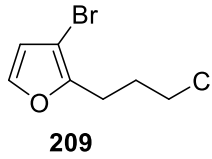
207

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 13.8, 5.2 Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.73 (bs, 1H).

HRMS (APCI): hesaplanan C₆H₆BrN₃O₂ [M + H⁺] 231.9721 Bulunan 231.9725

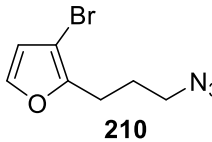
IR (neat, cm⁻¹) 3368, 2932, 2105

209'un Sentezi



3-bromofuran Alkilasyon Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem kullanıldı. DIPA (2.71 g, 1.28 mL, 26.54 mmol), THF (20 mL), n-BuLi (1.6 M, 15.31 mL, 24.5 mmol), 3- bromofuran (**155**) (3.0 g, 1.83 mL, 20.41 mmol), **208** (3.75 g, 1.94 mL, 18.37 mmol). %62 verimle 2.83 g **209** elde edildi. Açık sarı renkli sıvı (%10 EtOAc/Hek. R_f=0.70).

210'un Sentezi



Azidasyon için Genel yöntem I kullanıldı. NaN₃ (3.14 g, 48.32 mmol), **209** (2.70 mg, 12.08 mmol), normal DMF (20 mL). 60°C'de 24 saat ısıtma. Silika gel kolondan saflaştırma. 1.30 g **210**, %68 verim. Açık kahve rengi sıvı (%10 EtOAc/Hek. R_f=0.8).

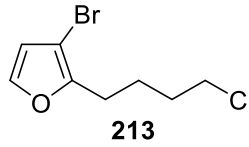
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J*=2.0, 1H), 6.36 (d, *J*=2.0, 1H), 3.30 (t, *J*=6.8, 2H), 2.75 (t, *J*=7.2, 2H), 1.92 (p, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.8, 141.6, 113.7, 97.0, 50.7, 27.2, 23.4.

HRMS (APCI): hesaplanan $C_7H_8BrN_3O$ $[M + H^+]$ 229.9928 Bulunan 230.0003

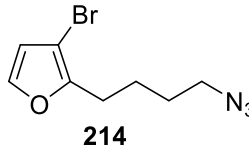
IR (neat, cm^{-1}) 2932, 2097

213'ün Sentezi



3-bromofuran Alkilasyon Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem kullanıldı. DIPA (1.92 mg, 2.7 mL, 19.04 mmol), THF (30 mL), n-BuLi (1.6 M, 11.15 mL, 17.85 mmol), 3-bromofuran (**155**) (2.62 g, 1.6 mL, 17.85 mmol), **212** (2.6 g, 11.9 mmol). 2.53 g **213**, %90 verim. Açık sarı renkli sıvı (%10 EtOAc/Hek. $R_f=0.7$).

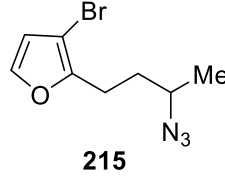
214'ün Sentezi



Azidasyon için Genel yöntem kullanıldı. NaN_3 (2.07 g, 31.9mmol), **213** (2.53 g, 10.65 mmol), normal DMF (30 mL). $65^\circ C$ 'de 24 saat ısıtma. Silika gel kolondan saflaştırma. 2.16 g **214**, %86 verim. Açık sarı renkli sıvı (%10 EtOAc/Hek. $R_f=0.62$).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.74-2.63 (m, 2H), 1.91-1.55 (m, 4H).

IR (neat, cm^{-1}) 2938, 2096.

215'in sentezi

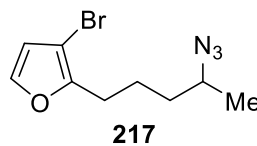
Azidasyon için Genel yöntem II kullanıldı. Alkol **194** (1.2 g, 5.5 mmol) DCM'de çözüldü. MsCl (1.25 g, 0.85 mL, 11.0 mmol) ve ardından NEt₃ (1.3 mL, 9.4 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 18 saat karıştırıldı. Su ile durduruldu. Elde edilen ham ürün, NaN₃ (1.07 g, 16.05 mmol), normal DMF (20 mL). 60°C 20 saat ısıtma. Silika gel kolondan saflaştırma. 956 mg **215**, %68 verim. Açık sarı renkli sıvı (%10 EtOAc/Hek. R_f=0.7).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, *J* = 1.9, Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.75 (td, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 2H), 1.78 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.5, Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.9, 141.6, 113.9, 96.7, 57.3, 34.2, 23.0, 19.6.

HRMS (APSI): hesaplanan C₈H₁₀BrN₃O [M + H⁺] 216.0024 Bulunan 215.9987 (N₂ uzaklaşmış)

IR (neat, cm⁻¹) 2928, 2101.

217'nin sentezi

Azidasyon için Genel yöntem II kullanıldı. Alkol **195** (1.5 g, 6.43 mmol) DCM'de çözüldü. MsCl (1.0 mL, 12.86 mmol) ve ardından NEt₃ (1.5 mL, 10.93 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 18 saat karıştırıldı. Su ile durduruldu. Elde edilen ham ürün NaN₃ (1.25 g, 20.0 mmol), normal DMF (20 mL). 60°C'de, 20 saat ısıtma. Silika gel kolondan saflaştırma. 1.20 g **217**, %78 verim. Açık sarı renkli sıvı (%10 EtOAc/Hek. R_f=0.8).

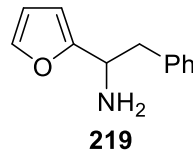
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.34 (d, J 2.0 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.84 -1.60 (m, 2H), 1.57 -1.40 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.6, 141.5, 113.8, 96.5, 57.8, 51.3, 35.5, 25.8, 24.5.

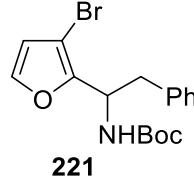
HRMS (APCI): hesaplanan C₉H₁₂BrN₃O [M + H⁺] 230.0180 Bulunan 230.0178

IR (neat, cm⁻¹) 2930, 2103.

219'un sentezi



205 (130 mg, 0.44 mmol) bileşiğinin 5 mL MeOH içerisindeki çözeltisine 0°C de Pd/C (%10) ilave edildi. Oluşan süspansiyondan 3 defa H₂ gazı geçirilerek oksijen uzaklaştırıldı. Reaksiyon 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon MeOH ile süzülürdü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika gel kolonda saflaştırıldı. 75 mg %81 verim ile **219** elde edildi. Renksiz sıvı (%10 EtOAc/Hek. R_f=0.26).

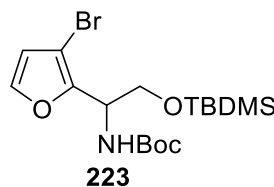
221'in Sentezi

Azot atmosferinde, **205** (800 mg, 2.7 mmol) ve PPh₃ (861mg, 3.3 mmol) kuru THF içerisinde 0°C'de çözüldü. 1 saat karıştırıldıktan sonra üzerine 5 mL H₂O ile hidroliz edildi. 24 saat karıştırıldı. EtOAc ile ekstrakte edildi. Elde edilen ürün **220** (1.54 mg, 5.78 mmol) kuru THF (10 mL) de çözümlenerek üzerine NEt₃ (1.2 mL, 8.67 mmol) ilave edildi. THF (10 mL) de çözülmüş Boc₂O (1.63 g, 7.5 mmol) bu karışıma ilave edilerek 12 saat reflüks edildi. Reaksiyon H₂O (15 mL) ile durduruldu. EtOAc (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Solvent uzaklaştırıldı ve ham ürün silika gel kolon ile saflaştırıldı. %70 verimle 690 mg **221** elde edildi. Sarı renkli katı (%20 EtOAc/Hek. R_f=0.53). mp=84-85°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.16 (m, 4H), 7.04 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.21-4.88 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.03 (dd, J = 13.1, 8.2 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.9, 150.6, 142.0, 136.9, 129.5, 128.5, 126.9, 114.1, 97.3, 80.0, 48.9, 40.9, 28.6.

HRMS (APCI): hesaplanan C₁₇H₂₀BrNO₃ [M + H⁺] 364.0540 Bulunan 364.0519

223'ün Sentezi

Azot atmosferinde, **206** (3.71 g, 12.7 mmol) ve PPh₃ (4.3 g, 16.5 mmol) kuru THF içerisinde 0°C'de çözüldü. 1 saat karıştırıldıktan sonra üzerine 15 mL H₂O ile hidroliz edildi. 24 saat karıştırıldı. EtOAc ile ekstrakte edildi. Ham ürün **222** kuru THF (20 mL) de çözülerek üzerine NEt₃ (2.3 mL, 16.51 mmol) ilave edildi. THF (20 mL) de çözülmüş Boc₂O (3.33 g, 15.24 mmol) bu karışıma ilave edilerek 12 saat reflüks edildi. Reaksiyon H₂O (20 mL) ile durduruldu. EtOAc (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Solvent uzaklaştırıldı ve ham ürün silikagel kolon ile saflaştırıldı. %70 verimle 3.7 g **223** elde edildi. Açık sarı renkli sıvı (%20 EtOAc/Hek. R_f=0.53).

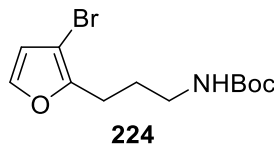
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.01-3.71 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), -0.02 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.0, 149.6, 141.7, 114.0, 96.8, 79.7, 64.2, 49.4, 28.3, 25.70, 18.1, -5.6.

HRMS (APCI): hesaplanan C₁₇H₃₀BrNO₄Si [M + H⁺] 420.1205 Bulunan 420.1236

IR (neat, cm⁻¹) 2955, 1719.

224'ün sentezi



Azot atmosferinde, **210** (1.92 g, 8.34 mmol) ve PPh₃ (2.84 g, 10.85 mmol) kuru THF içerisinde 0 °C'de çözüldü. 1 saat karıştırıldıktan sonra 10 mL H₂O ile hidroliz edildi. 24 saat karıştırıldı. Et₂O ile ekstrakte edildi. Elde edilen amin (3.93 g, 19.25 mmol) kuru THF (20 mL) de çözülerek üzerine NEt₃ (4.02 mL, 28.89 mmol) ilave edildi. THF (10 mL) de çözülmüş Boc₂O (5.46 g, 25.02 mmol) bu karışıma ilave edilerek 12 saat reflüks

edildi. Reaksiyon H₂O (15 mL) ile durduruldu. EtOAc (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Solvent uzaklaştırıldı ve ham ürün silika gel kolon ile saflaştırıldı. 1.20 g **224** %50 verimle elde edildi. Sarı renkli sıvı (%20 EtOAc/Hek. R_f=0.57).

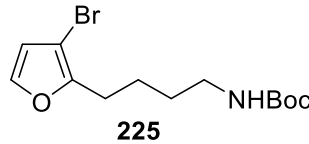
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.59 (bs, 1H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.1, 152.3, 141.5, 113.8, 96.5, 79.3, 40.0, 28.6, 28.2, 23.5.

HRMS (APSI): hesaplanan C₁₂H₁₈BrNO₃ [M + H⁺] 204.0020 Bulunan 203.9804

IR (neat, cm⁻¹) 3346, 1689.

225'in sentezi



Azot atmosferinde, **214** (2.16 g, 8.85mmol) ve PPh₃ (3.017 g, 11.5 mmol) kuru THF (20 mL) içerisinde 0 °C'de çözüldü. 1 saat karıştırıldıktan sonra 10 mL H₂O ile hidroliz edildi. 24 saat karıştırıldı. DCM ile ekstrakte edildi. Elde edilen ürün amin (2.16 g, 9.9 mmol) kuru THF (10 mL) de çözümlenerek üzerine NEt₃ (1.78 mL, 12.8 mmol) ilave edildi. THF (10 mL) de çözülmüş Boc₂O (2.57 g, 11.8 mmol) bu karışıma ilave edilerek 12 saat reflüks edildi. Reaksiyon H₂O (15 mL) ile durduruldu. EtOAc (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Solvent uzaklaştırıldı ve ham ürün silikagel kolon ile saflaştırıldı. %80 verimle 2.5 g **225** elde edildi. Sarı renkli sıvı (%20 EtOAc/Hek. R_f=0.6).

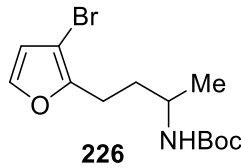
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.52 (bs, 1H), 3.13 (dd, $J = 12.7, 6.2$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.75-1.56 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 152.8, 141.4, 113.7, 96.4, 79.3, 40.4, 29.6, 28.6, 25.8, 25.2.

IR (neat, cm^{-1}) 3353, 1699.

CHN hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$: C, 49.07; H, 6.34; Br, 25.11; N, 4.40; O, 15.08.
Bulunan C, 48.73; H, 6.314; N, 4.442.

226'nın sentezi



Azot atmosferinde, **215** (300 mg, 1.2 mmol) ve PPh_3 (430 mg, 1.67 mmol) kuru THF (5 mL) içerisinde 0°C 'de çözüldü. 1 saat karıştırıldıktan sonra 10 mL H_2O ile hidroliz edildi. 24 saat karıştırıldı. DCM ile ekstrakte edildi. Elde edilen ürün amin kuru THF (5 mL) de çözülerek üzerine NEt_3 (0.23 mL, 1.46 mmol) ilave edildi. THF (5 mL) de çözülmüş Boc_2O (330 mg, 4.0 mmol) bu karışıma ilave edilerek 12 saat reflüks edildi. Reaksiyon H_2O (15 mL) ile durduruldu. EtOAc (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Solvent uzaklaştırıldı ve ham ürün silika gel kolon ile saflaştırıldı. %65 verimle 340 mg **226** elde edildi. Sarı renkli sıvı (%20 EtOAc/Hek. $R_f=0.6$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.41 (bs, 1H), 3.68 (bs, 1H), 2.69 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.75 (dt, $J = 15.0, 6.1$ Hz, 2H), 1.44 (s,

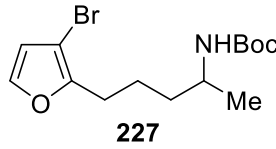
9H), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 152.3, 141.2, 113.6, 96.0, 79.0, 46.1, 34.8, 28.4, 22.9, 21.1.

HRMS (APSI): hesaplanan $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{BrNO}$ [$\text{M} + 2\text{H}^+$] 218.0180 Bulunan 218.0192

IR (neat, cm^{-1}) 3340, 1693.

227'nin sentezi



Azot atmosferinde, **217** (1.0 g, 3.9 mmol) ve PPh_3 (1.3 g, 5.03 mmol) kuru THF (10 mL) içerisinde 0°C 'de çözüldü. 1 saat karıştırıldıktan sonra 10 mL H_2O ile hidroliz edildi. 24 saat karıştırıldı. DCM ile ekstrakte edildi. Elde edilen ürün amin kuru THF (10 mL) de çözümlenerek üzerine NEt_3 (0.7 mL, 5.07 mmol) ilave edildi. THF (10 mL) de çözülmüş Boc_2O (1.02 g, 4.7 mmol) bu karışıma ilave edilerek 12 saat reflüks edildi. Reaksiyon H_2O (15 mL) ile durduruldu. EtOAc (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Solvent uzaklaştırıldı ve ham ürün silikagel kolon ile saflaştırıldı. %80 verimle 880 mg **227** elde edildi. Sarı renkli sıvı (%20 EtOAc/Hek. $R_f=0.6$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 2.62 (dd, $J = 8.9, 5.8$ Hz, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 11H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

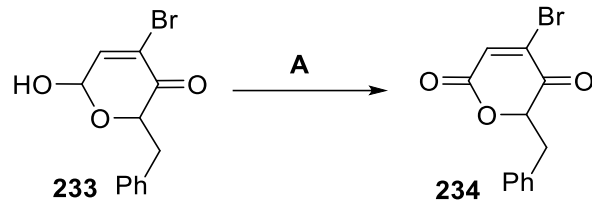
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.6, 152.9, 141.3, 113.7, 96.3, 79.2, 46.4, 36.7, 28.6,

26.0, 24.5, 21.6.

IR (neat, cm^{-1}) 3342, 1698.

HRMS (ESI): hesaplanan $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{BrNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}^+]$ 332.0860 Bulunan 332.0850

234'ün sentezi



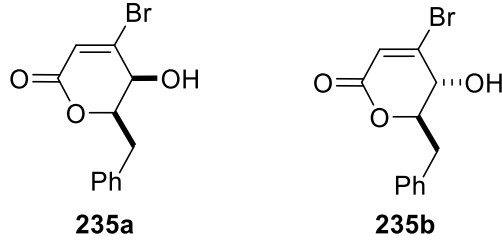
m-CPBA ile oksidasyon için genel yöntem kullanıldı. **163** (1.16 g, 4.34 mmol), DCM (10mL), *m*CPBA (%77'lik, 1.55 g, 6.93 mmol). Oda sıcaklığında 18 saat karıştırma. Saflaştırma yapılmaksızın 1.10 g **233** elde edildi. Renksiz sıvı (%20 EtOAc/Hek. $R_f=0.26$).

A

Jones reaktifi ile oksidasyon için genel yöntem uygulandı. **233** (1.10g, 3.88 mmol) aseton (10 mL), Jones reaktifi (2,67 M, 3.88 mmol). Oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırma. Saflaştırma yapılmaksızın 890 mg **234** elde edildi. Sarı katı (%20 EtOAc/Hek. $R_f=0.26$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.22 (m, 3H), 7.12 (dd, $J = 7.3, 2.0$ Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.34 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 14.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 14.2, 4.6$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 186.5, 158.2, 137.8, 136.5, 133.3, 129.8, 128.9, 127.9, 83.1, 40.6.

235a ve 235b'nin sentezi

Lakton **234** (268 mg, 0.95 mmol) MeOH içerisinde çözüldü ve -78°C 'ye soğutuldu. Bu karışım üzerine sırasıyla $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.5M, 0.47mmol) ve NaBH_4 (0.95mmol, 36.1mg) ilave edildi. 1.5 saat -78°C 'de karıştırılan reaksiyonun sıcaklığı 75 dk sonra 0°C 'ye yükseldi. NaCl ile sonlandırıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. DCM ile ekstrakte edildi. Na_2SO_4 ile kurutulup çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika gel) ile saflaştırıldı. 1. İzomer 50 mg **235a** %37 verimle elde edildi. Beyaz katı. (%40 EtOAc/Hek. $R_f=0.4$). 2. İzomer 50 mg **235b** %37 verimle elde edildi. Sarı renkli sıvı (%40 EtOAc/Hek. $R_f=0.35$).

235a (1. İzomer)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.24 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.02 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 3.31-3.16 (m, 2H), 3.07 (bs, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 162.1, 144.9, 135.5, 129.8, 129.1, 127.5, 124.6, 81.4, 69.1, 36.4.

IR (neat, cm^{-1}) 3385, 1716, 1620

CHN hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_3$: C, 50.91; H, 3.92; Br, 28.22; O, 16.95. Bulunan C, 51.17; H, 4.184

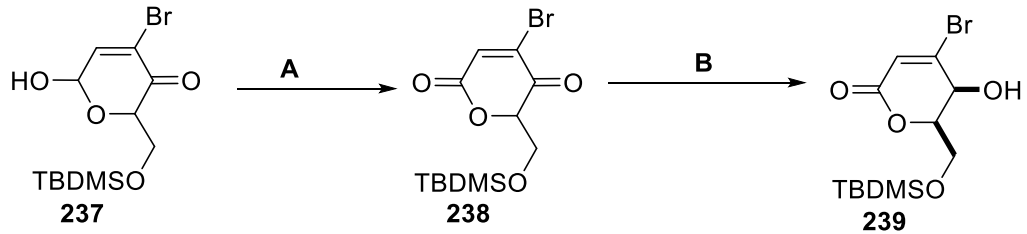
235b (2. İzomer)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.22 (m, 5H), 6.42 (m, 1H), 4.58 (ddd, $J = 7.9, 6.4, 4.6$ Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.20 (dd, $J = 14.4, 4.6$ Hz, 1H), 3.13-3.03 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 161.2, 148.4, 135.5, 130.1, 129.0, 127.4, 123.1, 82.0, 68.5, 38.3.

IR (neat, cm^{-1}) 3394, 1710, 1614

CHN hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_3$: C, 50.91; H, 3.92; Br, 28.22; O, 16.95. Bulunan C, 51.26; H, 4.16

239'un sentez

m-CPBA ile oksidasyon için genel yöntem kullanıldı. **176** (800 mg, 2.5 mmol), DCM (10mL), *m*-CPBA (%77'lik, 1.67 g, 7.5 mmol). Oda sıcaklığında 18 saat karıştırma. Saflaştırma yapılmaksızın 754 mg **237** elde edildi. Renksiz sıvı (%20 EtOAc/Hek. $R_f=0.26$).

A

Jones reaktifi ile oksidasyon için genel yöntem uygulandı. **237** (754 mg, 2.23 mmol) aseton (10 mL), Jones reaktifi (2,67 M, 2.23 mmol). Oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırma. Saflaştırma yapılmaksızın 600 mg **238** elde edildi. Sarı katı (%20

EtOAc/Hek. $R_f=0.26$).

B

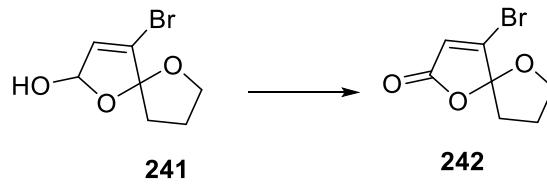
Lakton **89** (600 mg, 1.78 mmol) MeOH içerisinde çözüldü ve -78°C 'ye soğutuldu. Bu karışım üzerine sırasıyla $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.5M, 0.9 mmol) ve NaBH_4 (68 mg, 1.78 mmol) ilave edildi. 1 saat -78°C 'de karıştırılan reaksiyonun sıcaklığı 75 dk sonra 0°C 'ye yükseldi. Brine ile sonlandırıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. DCM ile ekstrakte edildi. Na_2SO_4 ile kurutulup çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika gel) ile saflaştırıldı. Tek izomer 470 mg **239** %72 verimle elde edildi. Beyaz katı (%40 EtOAc/Hek. $R_f=0.4$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.50 (s, 1H), 4.48 (dd, $J = 4.4, 2.7$ Hz, 1H), 4.42 (ddd, $J = 6.5, 4.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.06 (qd, $J = 10.8, 5.4$ Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.13 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 161.3, 144.13, 124.7, 78.3, 69.5, 62.1, 29.9, 25.9, -5.32.

IR (neat, cm^{-1}) 3407, 2953, 1713, 1620

242'nin sentezi



180 (100 mg, 0.49 mmol) THF:H₂O (4:1 mL) de 0°C 'de çözüldü. Üzerine sırasıyla NaHCO_3 (82 mg, 0.97 mmol), NaOAc (40 mg, 0.49 mmol) ve NBS (87 mg, 0.49 mmol) ilave edilerek 3 saat karıştırıldı. Doygun NaHCO_3 ile durduruldu. DCM (2x10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika gel kolonda saflaştırıldı. 86 mg **241** %80 verimle elde edildi. Renksiz sıvı

(%20 EtOAc/Hek. R_f=0.26).

A

Jones reaktifi ile oksidasyon için genel yöntem uygulandı. **241** (86 mg, 0.38 mmol) aseton (5 mL), Jones reaktifi (2.67 M, 0.38 mmol). Oda sıcaklığında 15 dk boyunca karıştırma. Florosil'den süzüldü. 79 mg **242** %95 verimle elde edildi. Renksiz sıvı (%20 EtOAc/Hek. R_f=0.36).

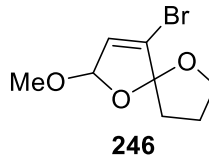
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.31 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 2.59-1.89 (m, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 148.4, 124.5, 114.9, 71.9, 34.9, 24.8.

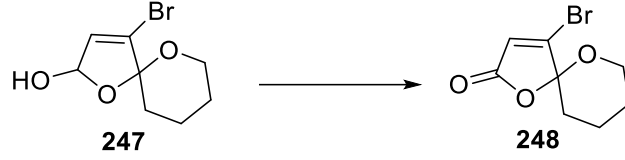
CHN hesaplanan C₇H₇BrO₃: C, 38.39; H, 3.22; Br, 36.48; O, 21.91. Bulunan C, 38.53; H, 3.338

IR (neat, cm⁻¹) 1772.

246'nın sentezi



RB sensitizerliğinindeki fotooksidasyon için genel yöntem uygulandı. **180** (120 mg, 0.58 mmol), MeOH (5 mL), 40 dk ışınlandırma. Me₂S (0.2mL) ve 1 gün oda sıcaklığında karıştırma. Silika gel kolondan süzüldü. 73 mg **246** %54 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı (%20 EtOAc/Hek. R_f=0.52).

248'in sentezi

m-CPBA ile oksidasyon için genel yöntem kullanıldı. **185** (125 mg, 0.5 mmol), DCM (5 mL), *m*-CPBA (%77'lik, 384 mg, 1.7 mmol). Oda sıcaklığında 18 saat karıştırma. Saflaştırma yapılmaksızın 74 mg **247** %64 verimle elde edildi. Renksiz sıvı (%20 EtOAc/Hek. $R_f=0.26$).

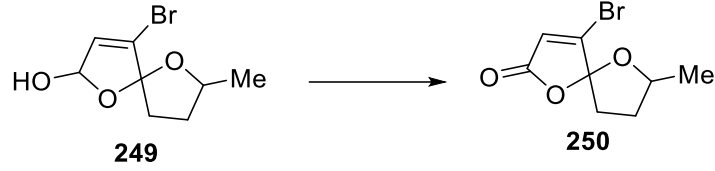
Jones reaktifi ile oksidasyon için genel yöntem uygulandı. **247** (74 mg, 0.5mmol) aseton (5 mL), Jones reaktifi (2.67 M, 0.2 mmol). Oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı. Florosilden süzüldü. 73 mg **248** %96 verimle elde edildi. Beyaz katı. mp=71°C (%20 EtOAc/Hek. $R_f=0.33$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.28 (s, 1H), 4.07-3.92 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.1, 150.6, 123.3, 107.3, 65.6, 31.0, 24.0, 18.9.

CHN hesaplanan $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}_3$: C, 41.23; H, 3.89; Br, 34.28; O, 20.59. Bulunan C, 41.50; H, 4.088

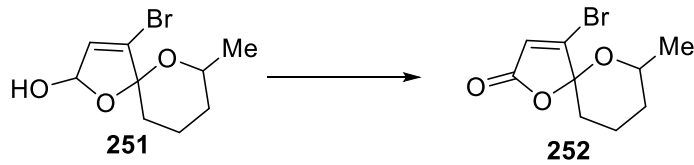
IR (neat, cm^{-1}) 2952, 1776.

250'nin sentezi

TPP sensitizerliğindeki fotooksidasyon için genel yöntem uygulandı. **194** (60 mg, 0.27 mmol), DCM (5 mL), 10 dk ışınlandırma. Me₂S (0.2 mL) ve 1 gün oda sıcaklığında karıştırma. Silika gel kolondan süzüldü. 50 mg **249** Bir sonraki kademede kullanıldı (%10 EtOAc/Hek. R_f=0.8).

Jones reaktifi ile oksidasyon için genel yöntem uygulandı. **249** (50 mg, 0.21 mmol) aseton (5mL), Jones reaktifi (2.67 M, 0.07 mL, 0.21 mmol) .Oda sıcaklığında 10 dk karıştırma. Florosilden süzüldü. 28 mg **250** %55 verimle elde edildi. Sarı sıvı (%20 EtOAc/Hek. R_f=0.66). Diastereomerler ayrılamıyor.

HRMS (ESI): hesaplanan C₈H₉BrO₃ [M + H⁺] 232.981 Bulunan 232.981

252'nin sentezi

195 (100 mg, 0.42 mmol) THF:H₂O (4:1 mL) de 0°C'de çözüldü. Üzerine sırasıyla NaHCO₃ (72 mg, 0.84 mmol), NaOAc (34 mg, 0.42 mmol) ve NBS (74 mg, 0.42 mmol) ilave edilerek 3 saat karıştırıldı. Doymun NaHCO₃ ile durduruldu. DCM (2x10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika gel kolonda saflaştırıldı. 95 mg **251** %80 verimle elde edildi. Renksiz sıvı (%40 EtOAc/Hek. R_f=0.26). IR (neat, cm⁻¹) 3400, 2938

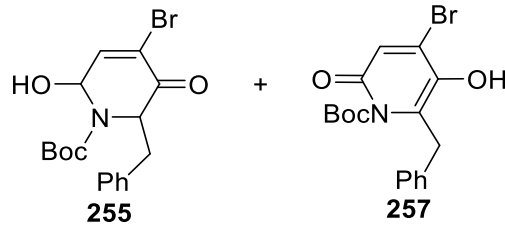
Jones reaktifi ile oksidasyon için genel yöntem uygulandı. **251** (95 mg, 0.38 mmol) aseton 5 mL), Jones reaktifi (2.67 M, 0.38 mmol). Oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırıldı. Florosilden süzüldü. 72 mg **252** %77 verimle elde edildi. Beyaz katı (%20 EtOAc/Hek. R_f=0.7).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.28 (s, J = 2.1 Hz, 1H), 4.12 (dq, J = 12.4, 6.2, 2.3 Hz, 1H), 2.05-1.83 (m, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.3, 150.9, 123.3, 108.0, 71.8, 31.5, 30.6, 21.8, 19.2.

IR (neat, cm⁻¹) 2935, 1777.

255 ve 257'nin sentezi



m-CPBA İle Oksidasyon için genel yöntem kullanıldı. **79** (462 mg, 1.26 mmol), DCM (10 mL), *m*CPBA (%77'lik, 653 mg, 3.78 mmol). Oda sıcaklığında 24 saat karıştırma. **255** 336 mg %65 verimle açık sarı renkli sıvı (%20 EtOAc/Hek. R_f=0.55). **257** 120 mg %25 verimle sentezlendi. Beyaz katı (%20 EtOAc/Hek. R_f=0.33). mp=118-119°C

257

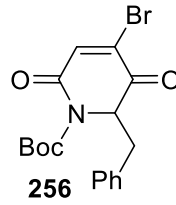
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.17 (m, 5H), 6.78 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 1.36 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.3, 135.9, 134.4, 133.4, 129.1, 128.81 127.2, 121.8, 121.7, 87.8, 33.1, 27.4.

HRMS (APSI): hesaplanan $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4$ $[\text{M}-\text{H}^+]$ 378.0340 Bulunan 378.0350

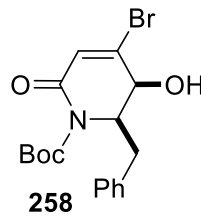
IR (neat, cm^{-1}) 2974, 1749, 1693.

256'nın sentezi



Jones reaktifi ile oksidasyon için genel yöntem uygulandı. **255** (400 mg, 1.04 mmol) aseton (10 mL), Jones reaktifi (2.67 M, 0.4 mL, 1.04 mmol). Oda sıcaklığında 10 dk karıştırma. Florosilden süzüldü. 320 mg **256** %80 verimle elde edildi. Sarı katı. (%20 EtOAc/Hek. $R_f=0.66$).

258'in sentezi



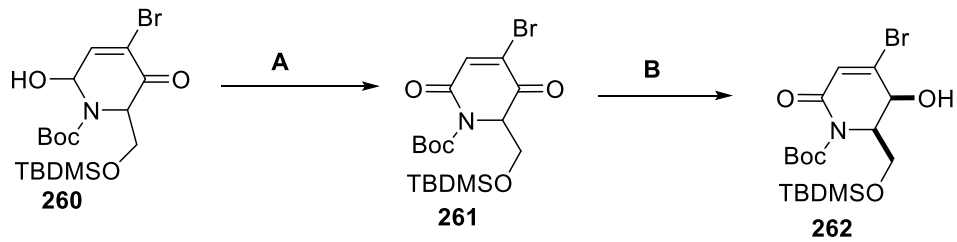
Luche indirgemesi için genel yöntem uygulandı. **256** (320 mg, 0.84 mmol), MeOH (8 mL), $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.5M, 0.42 mmol) NaBH_4 (0.84 mmol, 32 mg) 1 saat -78°C 'de sonrasında -50°C 'ye yükseldi. Silica gel kolon dan saflaştırma. %46 verimle 148 mg **258** elde edildi. Sarı sıvı. (%40 EtOAc/Hek. $R_f=0.66$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.20 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.97-4.88 (m, 2H), 3.22 (dd, $J = 13.8, 3.7$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 13.8, 9.0$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 1.24 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 161.1, 150.9, 146.5, 137.4, 130.2, 128.8, 127.2, 126.9, 83.6, 69.5, 59.5, 33.8, 27.8.

IR (neat, cm^{-1}) 3438, 1751

262'nin sentezi



m-CPBA ile oksidasyon için genel yöntem kullanıldı. **223** (60 mg, 0.14 mmol), DCM (5 mL), *m*CPBA (%77'lik, 48 mg, 0.21 mmol). Oda sıcaklığında 18 saat karıştırma. Saflaştırma yapılmaksızın 54 mg %88 **260** elde edildi. Renksiz sıvı (%20 EtOAc/Hek. $R_f=0.36$).

A

Jones reaktifi ile oksidasyon için genel yöntem uygulandı. **260** (54 mg, 0.16 mmol) aseton (5 mL), Jones reaktifi (2,67 M, 0.16 mmol). Oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırma. Saflaştırma yapılmaksızın 50 mg **261** elde edildi. Sarı katı (%20 EtOAc/Hek. $R_f=0.46$).

B

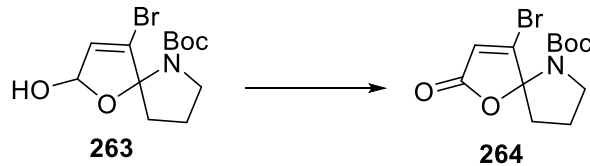
Lakton **261** (50 mg, 0.16 mmol) MeOH içerisinde çözüldü ve -78°C 'ye soğutuldu. Bu karışım üzerine sırasıyla $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.5M, 0.8 mmol) ve NaBH_4 (16 mg, 0.16 mmol) ilave edildi. 1 saat -78°C 'de karıştırılan reaksiyonun sıcaklığı 75 dk sonra 0°C 'ye yükseldi. Brine ile sonlandırıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. DCM ile ekstrakte edildi. Na_2SO_4 ile kurutulup çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika gel) ile saflaştırıldı. Tek izomer 42 mg **262** %60 verimle elde edildi. Beyaz katı (%20 EtOAc/Hek. $R_f=0.36$). mp: $133-134^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.79 (ddd, $J = 8.3, 5.8, 2.3$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 12.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.80 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.4, 151.7, 147.6, 126.0, 84.0, 70.0, 61.9, 56.3, 28.0, 25.68, 18.0, -5.7.

HRMS (APSI): hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{BrNO}_3\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}^+]$ 336.0666 Bulunan 336.0630

IR (neat, cm^{-1}) 3361, 2930, 1722, 1681.

264'ün sentezi

TPP sensitizierliğindeki fotooksidasyon için genel yöntem uygulandı. **224** (353 mg, 1.16 mmol), DCM (5 mL), 10 dk ışınlandırma. Me_2S (0.2 mL) ve 1 gün oda sıcaklığında karıştırma. Silika gel kolondan süzüldü. 341 mg **263** Bir sonraki kademede kullanıldı

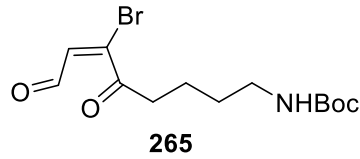
(%20 EtOAc/Hek. $R_f=0.36$).

A

Jones reaktifi ile oksidasyon için genel yöntem uygulandı. **263** (341 mg, 1.06 mmol) aseton (5 mL), Jones reaktifi (2,67 M, 1.06 mmol). Oda sıcaklığında 15 dakika boyunca karıştırma. 303 mg %90 **264** elde edildi. Sarı katı (%20 EtOAc/Hek. $R_f=0.45$).

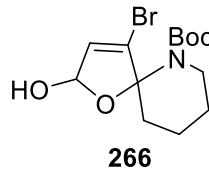
HRMS (ESI): hesaplanan $C_{12}H_{16}BrNO_4$ $[M + H^+]$ 318.0340 Bulunan 318.0344

265'in sentezi

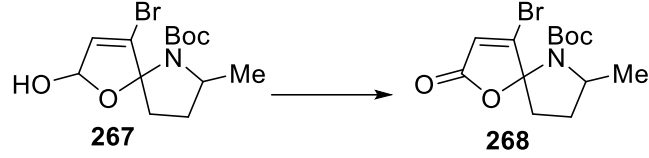


TPP sensitizerliğindeki fotooksidasyon için genel yöntem uygulandı. **225** (50 mg, 0.15 mmol), DCM (5 mL), 15 dk ışınlandırma. Me_2S (0.2 mL) ve 1 gün oda sıcaklığında karıştırma. Silikagel kolondan süzüldü. **265** elde edildi.

266'nın sentezi



TPP sensitizerliğindeki fotooksidasyon için genel yöntem uygulandı. **225** (100 mg, 0.31 mmol), DCM (5 mL), 30 dk ışınlandırma. Me_2S (1.0 mL) ve 2 gün oda sıcaklığında karıştırma. Silikagel kolondan süzüldü. 35 mg **266** %34 verimle elde edildi.

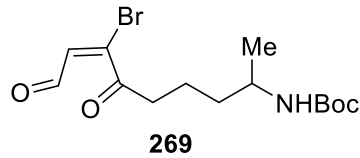
268'in sentezi

*m*CPBA ile oksidasyon için genel yöntem kullanıldı. **226** (150 mg, 0.47 mmol), DCM (10 mL), *m*CPBA (%77'lik, 160 mg, 0.7 mmol). Oda sıcaklığında 5 saat karıştırma. Saflaştırma yapılmaksızın 157 mg **267** elde edildi. Renksiz sıvı (%20 EtOAc/Hek. $R_f=0.26$).

A

Jones reaktifi ile oksidasyon için genel yöntem uygulandı. **267** (157 mg, 0.47 mmol) aseton (5 mL), Jones reaktifi (2,67 M, 0.18 mmol). Oda sıcaklığında 15 dakika boyunca karıştırma. 148 mg %95 **268** elde edildi. Sarı katı (%20 EtOAc/Hek. $R_f=0.26$).

HRMS (ESI): hesaplanan $C_{13}H_{18}BrNO_4$ $[M + H^+]$ 231.9973 Bulunan 231.9941 boc uzaklaşınca

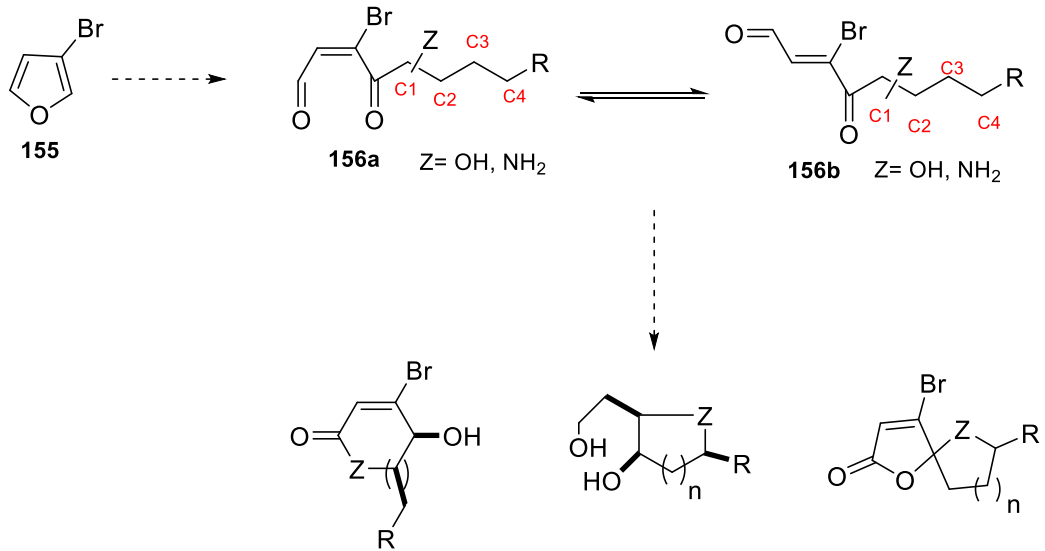
269'un sentezi

TPP sensitizerliğindeki fotooksidasyon için genel yöntem uygulandı. **227** (50 mg, 0.15 mmol), DCM (5 mL), 15 dk ışınlandırma. Me_2S (0.2 mL) ve 1 gün oda sıcaklığında karıştırma. Silikagel kolondan süzüldü. **269** elde edildi.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Alkil yan zincir üzerinde hidroksil ve amin gibi nükleofilik gruplar ihtiva eden furan türevlerinin oksidasyonu literatürde bilinmektedir. Furan halkasının oksidasyonu ile α,β -doymamış dikarbonil bileşikleri oluşmakta ve alkil yan zincir üzerindeki nükleofilik gruplar oluşan karbonil grubu veya gruplarına katıldığı bilinmektedir. Tez kapsamında ilk defa literatürden farklı olarak 3-bromofuran çıkış bileşiği olarak kullanıldı.

Bu tezde, basit çıkış bileşiklerinden başlayarak daha kompleks bileşiklere en kısa adımlarla ulaşılması hedeflenmiştir.

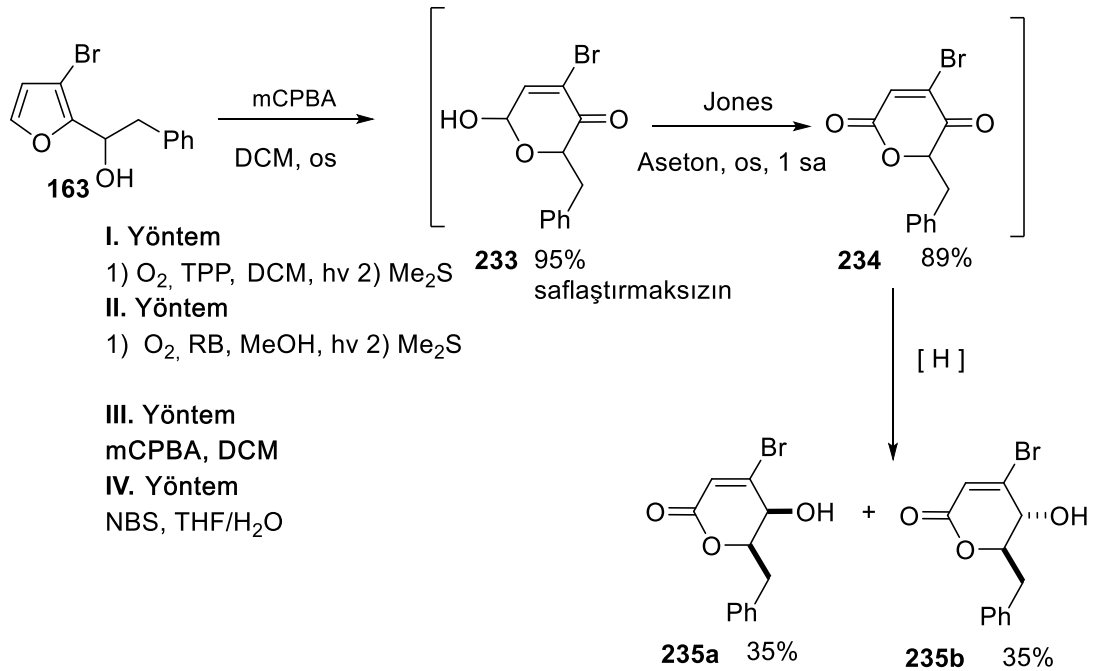


Şekil 5.1. Basit çıkış bileşiklerinden başlayarak daha kompleks bileşiklerin sentezi

Furan halkasının 2 pozisyonun ilk olarak C1 karbonunda hidroksil ve amin grubu bulunan bileşikler sentezlendi. Furan oksidasyonu için sıklıkla kullanılan TPP ve RB sensitizerliğinde fotookijenasyonun yanısıra kimyasal oksidasyon (NBS, mCPBA) yöntemleri kullanıldı. Her bir çıkış bileşiğinin en uygun oksidasyon şartlarının belirlenebilmesi için fotokimyasal ve kimyasal oksidasyon yöntemleri ayrı ayrı denendi.

İlk olarak alkil yan zincirinde C1 pozisyonunda hidroksil ihtiva eden **163** ve **176**'nın fotokimyasal ve kimyasal oksidasyonu incelendi. Her iki oksidasyon yönteminden de aynı ara ürün aldehit türevi üzerinden hemiasetal **233** ve **237** elde edildi. En iyi reaksiyon veriminin *m*-CPBA oksidasyonu ile elde edildiği belirlendi. Elde edilen hemiasetaller **233** ve **237** kolon kromatografisi ile saflaştırılmaya çalışıldığında yapının bozunduğu görüldü.

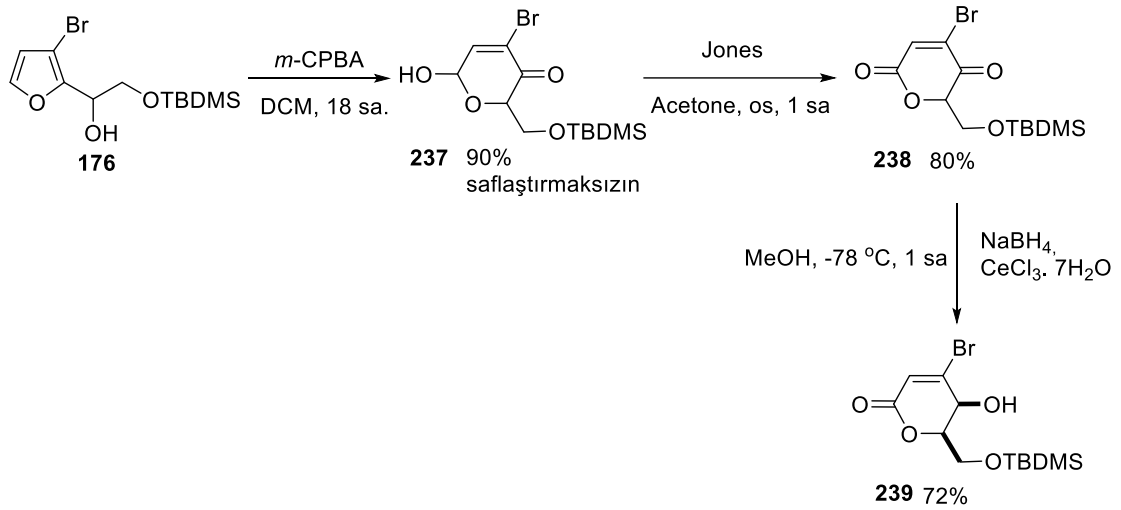
Bu yüzden geriye dönülerek oksidasyon tekrarlandı ve ara ürün hemiasetal saflaştırılmaksızın Jones oksidasyonu ile ilgili laktonlara **234** ve **238**'e dönüştürüldü. Görüldüğü gibi bu laktonlarda nükleofilik saldırıya açık elektrofilik merkezler bulunmaktadır. Keton karbonilinin seçimli olarak indirgenmesi durumunda stereoselektif olarak şeker türevlerinin eldesi için öncü bileşiklerin sentezine uygun bir yöntemdir. **235a** ve **235b**'nin reaktif stereokimyası NOE ile belirlendi.



Şekil 5.2. **235a** ve **235b**'nin sentezi

Alkol **163** için yapılan tüm oksidasyon çalışmaları içerisinde en iyi yöntemin *m*-CPBA ile gerçekleştirilen kimyasal oksidasyon olduğuna karar verildi. **176**'ya da uygulanan

şartlar Lakton **238**'in indirgenmesinde uygulandığında ise tek izomer olarak **239** elde edildi (Şekil 5.3). **238**'in yapı analizi H/C NMR ve kütle ile belirlendi. Hidroksil grubu ile alkil grubunun stereokimyasını belirlemek için ise NOE denemeleri yapıldı.



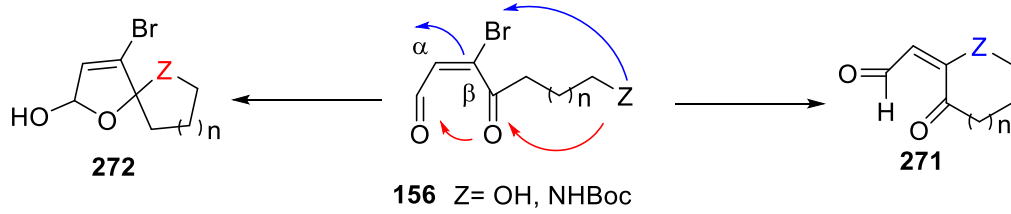
Şekil 5.3. **239**'un sentezi

Furan halkasının oksiasasyon ürünü dikarbonil bileşiğinden daha önce bahsedildiği gibi nükleofilin saldırabileceği konjuge katılma ile yedili halka ya da beşli halka oluşumuna imkan tanıyan merkezler bulunmaktadır.

Nükleofilin bromun bulunduğu β -karbonununa saldırarak **271**'in oluşması ilk akla gelen reaksiyon yollarından biridir. Çünkü aldehite katılma durumunda yedili halka oluşacaktır. Aldehit reaktif ama konjuge katılmada ise altılı halka oluşacaktır. β pozisyonunda bromun bulunması bu merkezin pozitifitesini artırarak konjuge katılmayı kolaylaştırılması düşünüldü.

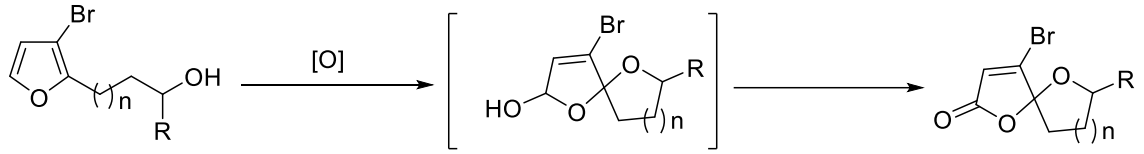
Fotooksiyasyonu ile aldehit ara ürünlerinin oluşması ve yine Achmatowicz reaksiyonuyla yedi üyeli hemiasetal ve hemiketal türevlerinin elde edileceği düşünüldü. Bunun yanı sıra nükleofilin (hidroksil veya amin) C3 ve C4 karbonunda olmaları durumunda aldehit grubuyla etkileşerek orta büyüklükte halka oluşumu zorlaşabilir. Böyle bir durumda nükleofilik grupların, brom atomu tarafından pozitifitesi artırılmış

β -karbonuna saldırısı ile heterosiklik bileşiklerin oluşması da mümkündür. Ayrıca nükleofilin keton karboniline saldırısıyla spiro bileşikler de elde edilebilir



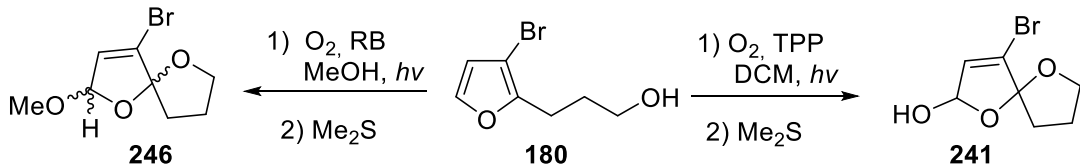
Şekil 5.4. 1,4-dikarbonil bileşiklerinde nükleofilin atağı

Alkil yan zincirin C3 ve C4 karbonlarında hidroksil ihtiva eden 3-bromofuran türevlerinin sentezlerinin ardından fotooksjenasyon ve kimyasal oksidasyonları incelendi.



Şekil 5.5. C3 ve C4 karbonlarında hidroksil ihtiva eden 3-bromofuran türevlerinin oksidasyonu

Alkol **180**'in TPP sensitizerliğinde fotooksjenasyonundan saflaştırılmaksızın %78 verimle hemiasetal **241** elde edilirken RB sensitizerliğinde MeOH içerisinde gerçekleştirilen oksidasyonundan %54 verimle **246** elde edildi.



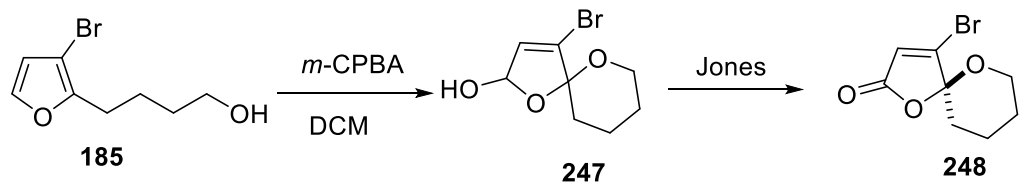
Şekil 5.6. **180**'in fotooksjenasyonu

Alkol **180**'in fotooksjenasyon çalışmalarına paralel olarak denenen kimyasal oksidasyonlarından da %80 verimle hemiasetal **241** ile karşılaşmıştır. Her ne kadar singlet oksijen çevre dostu olsa da *m*-CPBA ile reaksiyon kurmak daha kolaydır. Bundan dolayı oksidasyon çalışmalarına *m*-CPBA ile devam edildi. Elde edilen hemiasetal **241** saflaştırılmaksızın Jones reaktifi ile muamele edilerek toplamda %76 verimle spiro lakton **242** başarıyla sentezlendi.



Şekil 5.7. **180**'in kimyasal oksidasyonu

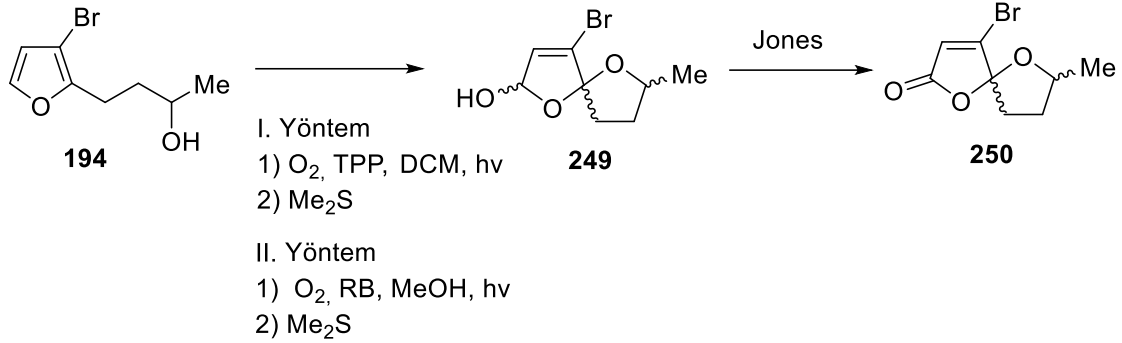
Alkol **180**'in oksidasyonundan elde edilen başarının ardından alkol **185**'in de benzer şekilde oksidasyonu gerçekleştirildi. TPP ve RB ile gerçekleştirilen fotooksjenasyonların her ikisinde de yaklaşık %60 verimle hemiasetal **247** elde edildi. NBS ile denenen kimyasal oksidasyondan ise ne çıkış bileşiğine ne de ürüne ait sinyallere rastlanmadı. *m*-CPBA ile oksidasyondan ise %64 verimle hemiasetal **247** sentezlendi. Sentezlenen hemiasetal **247** saflaştırılmaksızın Jones reaktifi ile reaksiyona sokuldu. Toplamda %62 verimle spiro lakton türevi **248** elde edildi.



Şekil 5.8. **185**'in oksidasyonu

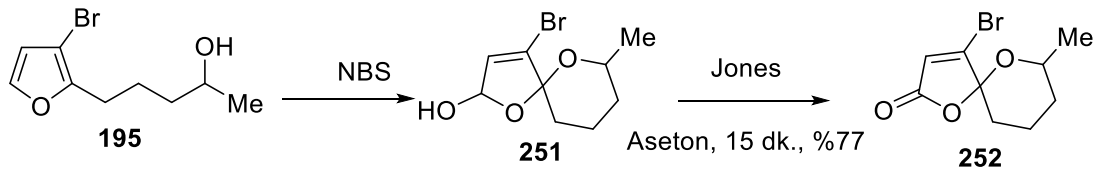
Alkol **194**'ün hem TPP hemde RB sensitizerliğindeki fotooksjenasyonundan aynı hemiasetal ürünü **249** elde edilmektedir. Ancak TPP sensitizerliğinde gerçekleştirilen fotooksjenasyon daha iyi verimle oluşmaktadır. Elde edilen hemiasetal **249** saflaştırılmaksızın direkt Jones reaktifi ile muamele edildiğinde diastereomerik karışım

olarak **250** elde edilmiştir. Diastereomerler birbirinden ayırlanamamaktadır. Alkol **194**'ün in kimyasal oksidasyonundan da hemiasetal ürünü **249** elde edilmektedir. Alkol **194** için yapılan tüm bu oksidasyon çalışmaları içerisinde en iyi oksidasyon yönteminin TPP ile fototoksijenasyon olduğuna karar verildi



Şekil 5.9. **194**'ün oksidasyonu

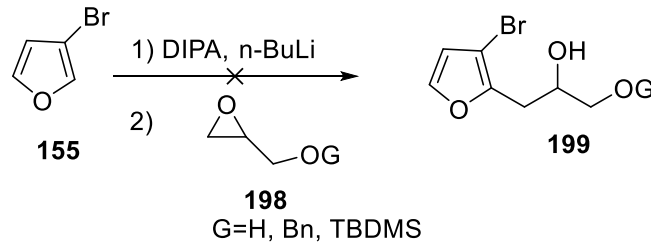
Alkol **194**'e benzer şekilde alkol **195**'in de oksidasyonu sistematik bir şekilde incelendi. TPP sensitizerliğinde fotooksijenasyonu (%75) ve RB sensitizerliğinde fotooksijenasyonun (%65) aynı hemiasetal **251** ürünü elde edildi. Kimyasal oksidasyonlarda ise *m*-CPBA ile oksidasyonundan fotooksijenasyondaki verime yakın %70 verim ile hemiasetal **251** sentezlenirken, NBS ile oksidasyonundan %86 verimle hemiasetal **251** elde edildi. Hemiasetal **251**'in sentezindeki bu başarının ardından Jones reaktifi ile muamele edilerek spiro lakton türevi **252** oldukça iyi verimle sentezlendi.



Şekil 5.10. **195**'in oksidasyonu

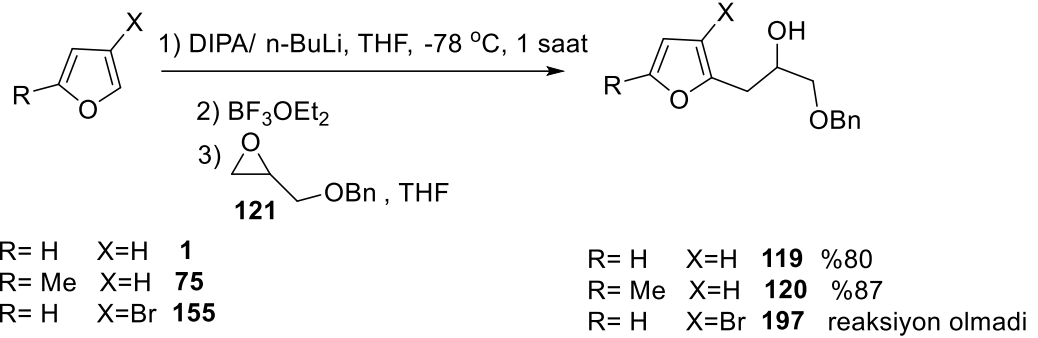
Buraya kadar C1, C3 ve C4 karbonlarında hidroksil grubu ihtiva eden 3-bromofuran türevlerinin sentezi ve en iyi oksidasyon çalışmaları tartışıldı. Burada ise C2 pozisyonunda hidroksil bulunan 3-bromofuran türevinin sentezinden bahsedilecektir.

C2 pozisyonunda hidroksil grubu bulunduran 2-alkil-3-bromofuran türevlerinin sentezi için grubumuz tarafından daha önce bilinen yöntem kullanıldı (Kazancıoğlu *et al.* 2015). Furillityum ile muamele edilen korunmuş glisidol **121**'in reaksiyon vermediği görüldü. Çıkış bileşiği olarak kullanılan glisidol farklı koruyucu gruplar ile korunarak reaksiyonlar tekrarlandığında da istenilen ürünle karşılaşılmadı. Epoksit açılmasındaki bu başarısızlığın, kullanılan reaktiflerden mi yoksa 3-bromofuran (**155**) den mi kaynaklandığını anlamak için geriye dönüldü. Furan (**1**) ve metilfuran (**75**) ile aynı şartlarda glisidol açılması denendi. Bu çalışmalarda da tamamen çıkış bileşiği ile karşılaşılmasının üzerine ticari olarak satın alınan n-BuLi'un eser miktarda lityum tuzları bulundurduğu ve bu tuzların reaksiyonda koordinasyonu kolaylaştırdığı öngörüldü.



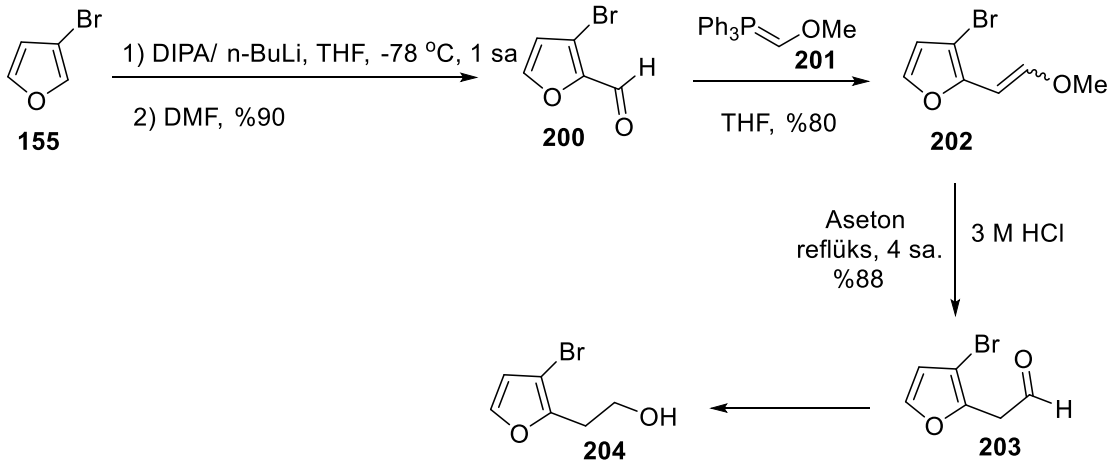
Şekil 5.11. **155**'in **198** ile reaksiyonu

Bunun üzerine geriye dönülerek reaksiyon ortamına lityum tuzları (LiClO₄, LiCl) ilave edilerek reaksiyonların tekrarlanması planlandı. Ancak istenilen epoksit açılma ürünü elde edilemedi. Çıkış bileşiği aynen geriye alındı. Lityum tuzlarının yerine koordinasyonu sağlayacak BF₃OEt₂ kullanılmasına karar verildi. Furan (**1**), metilfuran (**75**) ve 3-bromofuran (**155**) üzerinden hazırlanan furillityum tuzları korunmuş glisidol **121** ile reaksiyona sokuldu. Furan (**1**) ve metilfuran (**75**) ile reaksiyon oldukça yüksek verimlerde gerçekleşirken, 3-bromofuran (**155**) üzerinden reaksiyonun ilerlemediği görüldü. Böylece 3-bromofurillityum **178**'in nükleofilik gücünün epoksit **121**'i açmaya yeterli olmadığına karar verildi.



Şekil 5.12. BF₃OEt₂ kullanılarak furillityum ile glisidol açılması

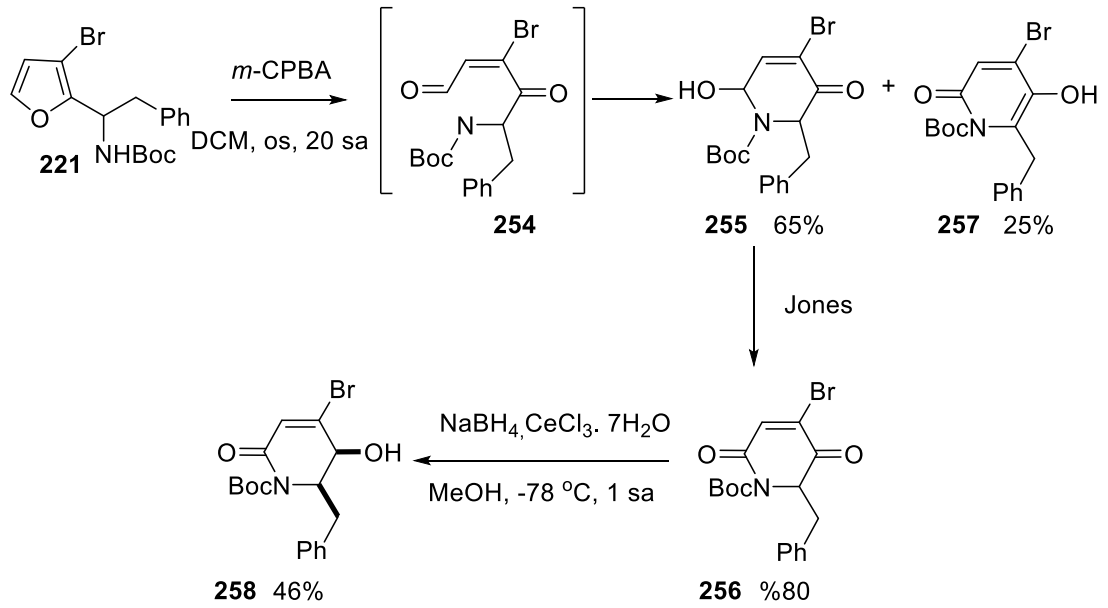
2-alkil-3-bromofuran yan zincirinde C2 pozisyonunda nükleofilik grup yerleştirmek için yeni bir yönteme ihtiyaç duyuldu. 3-bromofurillityum DMF ile reaksiyona sokularak aldehit **200** sentezlendi. Sentezlenen aldehit **201** ile Wittig reaksiyonuna maruz bırakıldı. Elde edilen enol eter **202** hidroliz edilerek aldehit **203** elde edildi. **203**'ün NaBH₄ ile indirgenmesinden istenilen alkol **204** türevi başarıyla sentezlendi.



Şekil 5.13. **204**'ün sentezi

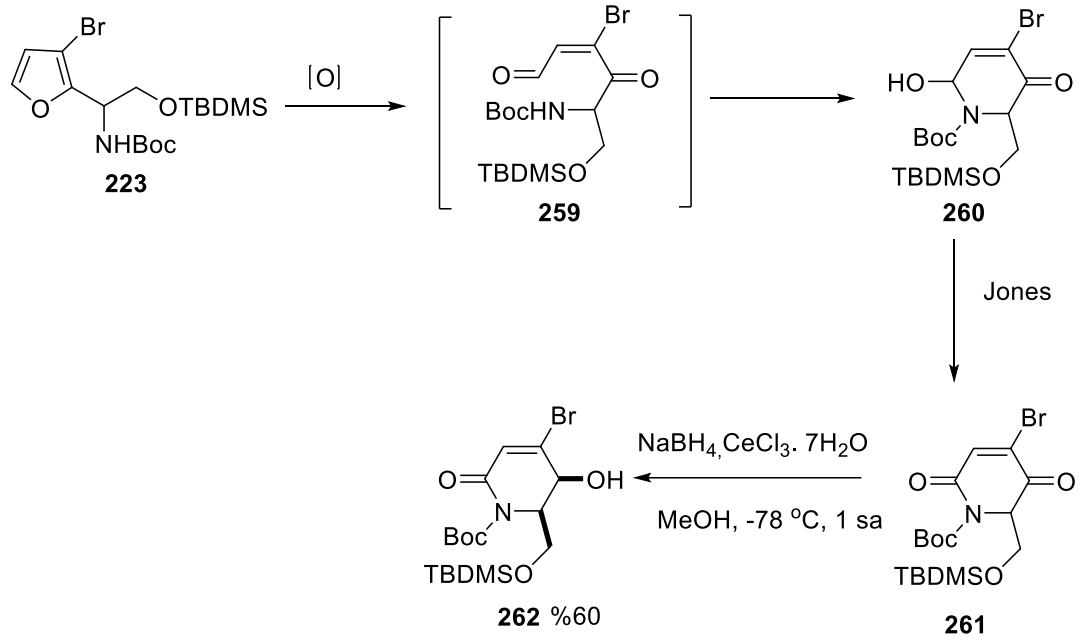
Alkil yan zincirinde C1 pozisyonunda amin içeren 3-bromofuran türevlerinin oksidasyonu da hidroksil içeren 3-bromofuran türevlerinin oksidasyonuna benzer şekilde denendi. En iyi oksidasyon şartlarının *m*-CPBA ile oksidasyon olduğuna karar verildi. **221**'in *m*-CPBA ile oksidasyonundan elde edilen ham ürünün H NMR'ında hem hemiaminal **255** hem de **257**'ye ait sinyallerle karşılaşıldı. Ham ürün hızlı bir şekilde

silika gel kolondan süzülerek saflaştırıldı. **255** Jones reaktifi ile muamele edilerek laktam **256** elde edildi. Laktam **256**'nın diastereoselektif indirgenmesiyle tek ürün olarak **258** elde edildi (Şekil 5.14). **257** %25 verimle olsa bile piridonlar için yeni bir yöntem olarak geliştirilebilecek gibi gözükmele birlikte bu tez kapsamında daha çok **258** türünde bileşiklerin sentezlerini incelendi.



Şekil 5.14. **258**'in sentezi

Amin **221**'e benzer şekilde amin **223**'ün de oksidasyonu detaylı bir şekilde incelendi. Burada **257**'ye benzer bir ürünle karşılaşılmadı. Hemiaminal **259** saflaştırılmaksızın Jones reaktifi ile muamele edilerek laktam **260** elde edildi. Laktam **260**'ın indirgenmesiyle tek ürün olan piperidin alkaloid öncüsü **262** sentezlendi.

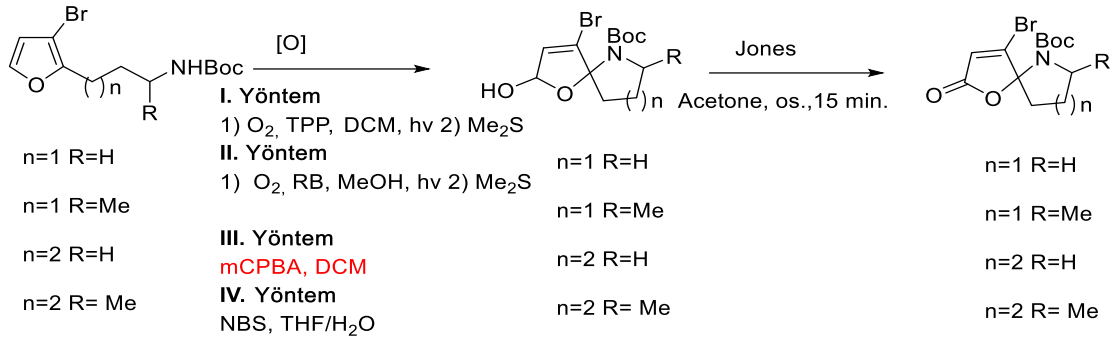


Şekil 5.15. **262**'nin sentezi

Alkil yan zincirin C3 ve C4 karbonlarında amin ihtiva eden **224**, **226**, **225** ve **227** sentezlerinin ardından fotooksjenasyon ve kimyasal oksidasyonları incelendi (Şekil 5.16).

C3 pozisyonunda amin bulunduran bileşiklerin fotooksjenasyonundan (RB ve TPP sensitizerliğinde) hemiaminal sinyallerine rastlandı. Bu her iki oksidasyonda da yaklaşık %40 verimlerle laktam türevleri elde edildi.

C4 pozisyonunda amin bulunduran türevlerin her ikisinde de aldehit sinyallerine rastlandı. Tekrarlanan reaksiyonların hiçbirinden istenilen hedef ürün laktam elde edilmedi.



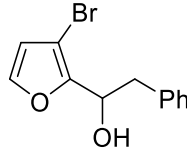
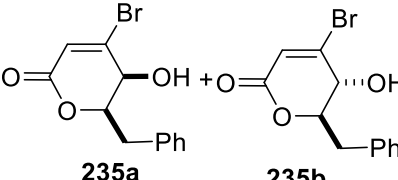
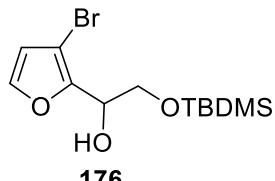
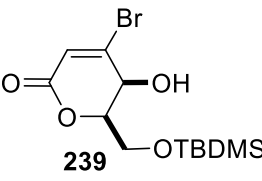
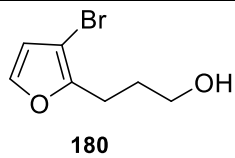
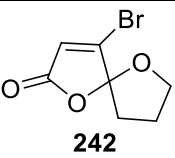
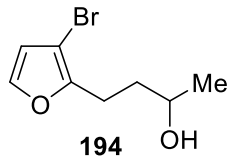
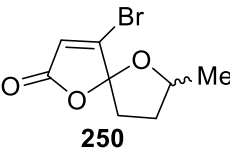
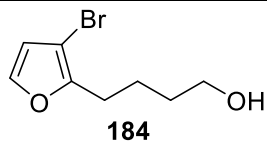
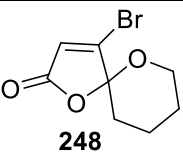
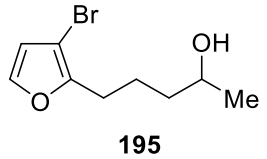
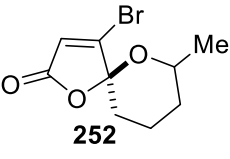
Şekil 5.16. 224, 226, 225 ve 227'nin oksidasyonu

Sonuç olarak bu tez kapsamında alkil yan zincirinde C1, C3 ve C4 pozisyonlarında hidroksil ve amin grubu ihtiva eden 3-bromofuran türevlerinin oksidasyonu detaylı bir şekilde incelendi. Görüldüğü gibi bu bileşikler gerek çift bağdan gerekse de brom üzerinden fonksiyonellendirmeye oldukça müsaittirler. Ayrıca bu bileşiklerin sentezi ile beş, altı ve yedi üyeli oksijen ve azot içeren heterosiklik bileşiklerin sentezleri için yöntem geliştirildi.

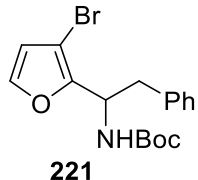
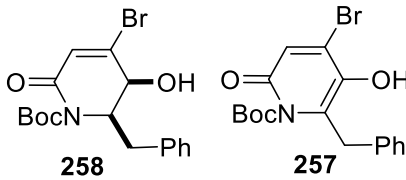
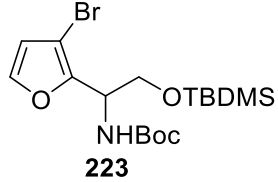
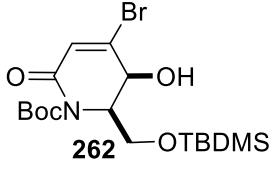
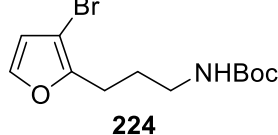
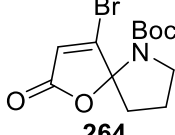
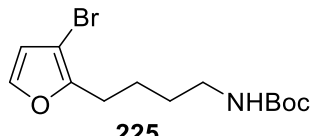
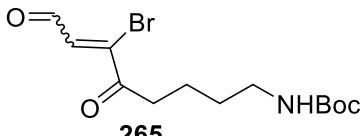
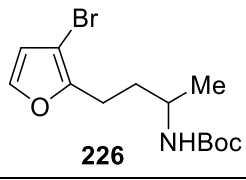
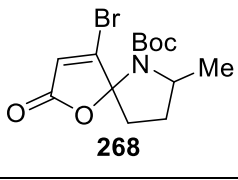
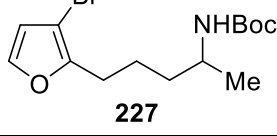
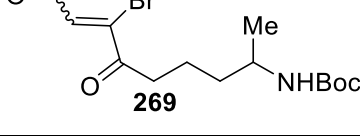
C1 karbonunda hidroksil bulunduran türevlerden alkaloit öncüsü ve amin ihtiva eden türevlerden piperidin alkaloit öncüsü bileşikler elde edildi.

C3 ve C4 karbonunda hidroksil bulunduran türevlerden, beş ve altı üyeli spiro **242**, **250**, **248** ve **252** elde edildi. C3 karbonunda amin grubu ihtiva eden **224** ve **226**'dan spiro bileşikler **264** ve **268** elde edilirken, C4 karbonunda amin içeren **225** ve **227** den aldehit **265** ve **278**'in oluştuğu gözlemlendi. Bu aldehitler kolon kromatografisi ile saflaştırılamamaktadır.

Çizelge 5.1. Alkol ve Amin türevlerinin oksidasyon ürünleri ve kullanılan oksidasyon yöntemi

No	Çıkış	Ürün	Yöntem	Verim % (toplam)
1	 <p>163</p>	 <p>235a 235b</p>	<i>m</i> -CPBA	70
2	 <p>176</p>	 <p>239</p>	<i>m</i> -CPBA	72
3	 <p>180</p>	 <p>242</p>	NBS	76
4	 <p>194</p>	 <p>250</p>	TPP	55
5	 <p>184</p>	 <p>248</p>	<i>m</i> -CPBA	62
6	 <p>195</p>	 <p>252</p>	NBS	62

Çizelge 5.1. (devam)

7	 <p>221</p>	 <p>258 257</p>	<i>m</i> -CPBA	24
8	 <p>223</p>	 <p>262</p>	<i>m</i> -CPBA	48
9	 <p>224</p>	 <p>264</p>	TPP	81
10	 <p>225</p>	 <p>265</p>	TPP	65
11	 <p>226</p>	 <p>268</p>	<i>m</i> -CPBA	86
12	 <p>227</p>	 <p>269</p>	TPP	70

KAYNAKLAR

- Achmatowicz, O., Bukowski, P., Szechner, B., Zwierzchowska, Z., & Zamojski, A., 1971. Synthesis of Methyl 2,3-Dideoxy-DI-Alk-2-Enopyranosides from Furan Compounds - General Approach to Total Synthesis of Monosaccharides. *Tetrahedron*, 27(10), 1973-+.
- Alonso, D., Perez, M., Gomez, G., Covelo, B., & Fall, Y. 2005. The furan approach to oxacycles. Part 3: Stereoselective synthesis of 2,3-disubstituted tetrahydropyrans. *Tetrahedron*, 61(8), 2021-2026.
- Altundas, R., & Balci, M., 1993. Photooxygenation of an Enol Ether - Synthesis of Exo-3,4-Dioxa 2,5-Dimethoxy-7,8-Benzo[4.2.2.0(2,5)]Deca-7,9-Diene and Endo-3,4-Dioxa-2,5-Dimethoxy-7,8-Benzo[4.2.2.0(2,5)]Deca-7,9-Diene and Its Chemical-Transformations. *Tetrahedron*, 49(29), 6521-6526.
- Ballini, R., & Bosica, G., 1998. Synthesis of (E)-4-oxonon-2-enoic acid, a natural antibiotic produced by *Streptomyces olivaceus*. *Journal of Natural Products*, 61(5), 673-674.
- Burke, M. D., Berger, E. M., & Schreiber, S. L., 2004. A synthesis strategy yielding skeletally diverse small molecules combinatorially. *Journal of the American Chemical Society*, 126(43), 14095-14104.
- Cassidy, M. P., & Padwa, A., 2004. An aza-achmatowicz approach toward the hydroxylated piperidine alkaloids (+/-)-azimic acid and (+/-)-deoxocassine. *Organic Letters*, 6(22), 4029-4031.
- Cermola, F., Iesce, M. R., & Buonerba, G., 2005. Dye-sensitized photooxygenation of furanosyl furans: Synthesis of a new pyridazine C-nucleoside. *Journal of Organic Chemistry*, 70(16), 6503-6505.
- Clive, D. L. J., Minaruzzaman, & Ou, L. G., 2005. Conversion of furans into gamma-hydroxybutenolides: Use of sodium chlorite. *Journal of Organic Chemistry*, 70(8), 3318-3320.
- Demeke, D., & Forsyth, C. J., 2003. Total synthesis and stereochemistry of (-)-cacospongionolide F. *Organic Letters*, 5(7), 991-994.
- Fall, Y., Vidal, B., Alonso, D., & Gomez, G., 2003. Synthesis of seven-membered oxacycles. Part 2: The furan approach. *Tetrahedron Letters*, 44(24), 4467-4469.
- Georgiou, T., Tofi, M., Montagnon, T., & Vassilikogiannakis, G., 2006. A versatile and general one-pot method for synthesizing bis-spiroketal motifs. *Organic Letters*, 8(9), 1945-1948.
- Gollnick, K., & Griesbeck, A., 1985. Singlet Oxygen Photooxygenation of Furans - Isolation and Reactions of (4+2)-Cycloaddition Products (Unsaturated Sec-Ozonides). *Tetrahedron*, 41(11), 2057-2068.
- Harris, J. M., & Padwa, A., 2003. A flexible approach toward trisubstituted piperidines and indolizidines: Synthesis of 6-epi-indolizidine 223A. *Journal of Organic Chemistry*, 68(11), 4371-4381.
- Harris, J. M., Keranen, M. D., Nguyen, H., Young, V. G., & O'Doherty, G. A., 2000., Syntheses of four D- and L-hexoses via diastereoselective and enantioselective dihydroxylation reactions. *Carbohydrate Research*, 328(1), 17-36.

- Haukaas, M. H., & O'Doherty, G. A., 2001. Synthesis of D- and L-deoxymannojirimycin via an asymmetric aminohydroxylation of vinylfuran. *Organic Letters*, 3(3), 401-404.
- Hayes, S. J., Knight, D. W., Smith, A. W. T., & O'Halloran, M. J., 2010. On the curious oxidations of 2-furylethanol. *Tetrahedron Letters*, 51(4), 720-723.
- Hjelmgaard, T., Persson, T., Rasmussen, T. B., Givskov, M., & Nielsen, J., 2003. Synthesis of furanone-based natural product analogues with quorum sensing antagonist activity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 11(15), 3261-3271.
- Kalaitzakis, D., Noutsias, D., & Vassilikogiannakis, G., 2015. First Total Synthesis of Pandamarine. *Organic Letters*, 17(14), 3596-3599.
- Kalaitzakis, D., Triantafyllakis, M., Ioannou, G. I., & Vassilikogiannakis, G., 2017. One-Pot Transformation of Simple Furans into Octahydroindole Scaffolds. *Angewandte Chemie-International Edition*, 56(14), 4020-4023.
- Kazancioglu, E. A., Kazancioglu, M. Z., Fistikci, M., Secen, H., & Altundas, R., 2013. Photooxygenation of Azidoalkyl Furans: Catalyst-Free Triazole and New Endoperoxide Rearrangement. *Organic Letters*, 15(18), 4790-4793.
- Kazancioglu, M. Z., Kazancioglu, E. A., Secen, H., & Altundas, R., 2015. Oxidation of aminoalkyl and hydroxylaminoalkyl furans. *Tetrahedron Letters*, 56(50), 6994-6997.
- Kazancioglu, M. Z., Kazancioglu, E. A., Secen, H., & Altundas, R., 2016. Oxidation of azidoalkyl furans. *Tetrahedron Letters*, 57(50), 5611-5615.
- Kobayashi, Y., & Matsuomi, M., 2000. First total synthesis of grahamimycin A. *Journal of Organic Chemistry*, 65(21), 7221-7224.
- Kobayashi, Y., Katsuno, H., & Sato, F., 1983. Peracid-Induced Oxidation of 2,5-Disubstituted Furans to Cis-1,2-Diacylethylenes. *Chemistry Letters*(11), 1771-1774.
- Kobayashi, Y., Nakano, M., Kumar, G. B., & Kishihara, K., 1998. Efficient conditions for conversion of 2-substituted furans into 4-oxygenated 2-enoic acids and its application to synthesis of (+)-aspicilin, (+)-patulolide A, and (-)-pyrenophorin. *Journal of Organic Chemistry*, 63(21), 7505-7515.
- Kotzabasaki, V., Vassilikogiannakis, G., & Stratakis, M., 2016. Regiocontrolled Synthesis of gamma-Hydroxybutenolides via Singlet Oxygen-Mediated Oxidation of 2-Thiophenyl Furans. *Journal of Organic Chemistry*, 81(10), 4406-4411.
- Lefebvre, Y., 1972. Oxidation of Furans .1. Synthesis of 6-Hydroxy-2h-Pyran-3(6h)-Ones. *Tetrahedron Letters*(2), 133-&.
- Lepage, L., & Lepage, Y., 1983. A Convenient Preparation of 1,4-Dicarbonyl Compounds by Ring Cleavage of Furans with Cerium(IV) Ammonium-Nitrate. *Synthesis-Stuttgart*(12), 1018-1019.
- Leverett, C. A., Cassidy, M. P., & Padwa, A., 2006. Application of the aza-Achmatowicz oxidative rearrangement for the stereoselective synthesis of the Cassia and Prosopis alkaloid family. *Journal of Organic Chemistry*, 71(22), 8591-8601.
- Maras, A., Altay, A., & Ballini, R., 2008. Alternative, high-yield synthesis of (E)-4-oxonon-2-enoic acid from 2-methoxyfuran. *Synthetic Communications*, 38(2), 212-216.

- Ngooi, T. K., Scilimati, A., Guo, Z. W., & Sih, C. J., 1989. A Chemoenzymatic Route to (-)-Pyrenophorin. *Journal of Organic Chemistry*, 54(4), 911-914.
- Noutsias, D., Kouridaki, A., & Vassilikogiannakis, G., 2011. Scope and Limitations of the Photooxidations of 2-(alpha-Hydroxyalkyl)furans: Synthesis of 2-Hydroxy-exo-brevicomine. *Organic Letters*, 13(5), 1166-1169.
- Onitsuka, S., Nishino, H., & Kurosawa, K., 2001. Photooxygenation of 3-acetyl-5-aryl-2-methylfurans via endoperoxide intermediate and the following reactions. *Tetrahedron*, 57(28), 6003-6009.
- Patil, S. N., Stephens, B. E., & Liu, F., 2008. A tandem Baylis-Hillman-singlet oxygen oxidation reaction for facile synthesis of gamma-substituted gamma-hydroxybutenolides. *Tetrahedron*, 64(48), 10831-10836.
- Piancatelli, G., Scettri, A., & Dauria, M., 1980. Oxidative Ring-Opening of Furan-Derivatives to Alpha,Beta-Unsaturated Gamma-Dicarbonyl Compounds, Useful Intermediates for 3-Oxocyclopentenones Synthesis. *Tetrahedron*, 36(5), 661-663.
- Righi, G., Antonioletti, R., Ciambone, S., & Fiorini, F., 2005. Stereocontrolled synthesis of alpha-furyl amines and alpha-furyl carbinols. *Tetrahedron Letters*, 46(33), 5467-5469.
- Robertson, J., Meo, P., Dallimore, J. W. P., Doyle, B. M., & Hoarau, C., 2004. Stereoselective synthesis of the lituarine tricyclic spiroacetal. *Organic Letters*, 6(21), 3861-3863.
- Tofi, M., Koltsida, K., & Vassilikogiannakis, G., 2009. Singlet-Oxygen-Mediated One-Pot Synthesis of 3-Keto-tetrahydrofurans from 2-(beta-Hydroxyalkyl) Furans. *Organic Letters*, 11(2), 313-316.
- Yu, J. Q., & Corey, E. J., 2003. A mild, catalytic, and highly selective method for the oxidation of alpha,beta-enones to 1,4-enediones. *Journal of the American Chemical Society*, 125(11), 3232-3233.

ÖZGEÇMİŞ

12 Ocak 1988 tarihinde Ankara'da doğdu. İlköğretim ve lise öğrenimini Ankara'da tamamladı. 2006-2011 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi, Kimya Öğretmenliği Lisans programından (yüksek lisans ile birleştirilmiş) mezun oldu. 2012 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans'a başladı. 2013-2014 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde lisans eğitimi aldı. 2015 yılından beri Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında doktora çalışmalarını sürdürmektedir.