



**ALKİL ZİNCİRİNDE OKSİAMİNO GRUBU
İÇEREN 2-ALKİL FURANLARIN
OKSİDASYONU**

Sakine BAYSAL

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

2017

Her hakkı saklıdır

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ALKİL ZİNCİRİNDE OKSİAMİNO GRUBU İÇEREN 2-ALKİL
FURANLARIN OKSİDASYONU**

Sakine BAYSAL

**KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı**

**ERZURUM
2017**

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü
TEZ ONAY FORMU



**ALKİL ZİNCİRİNDE OKSİAMİNO GRUBU İÇEREN 2-ALKİLFURANLARIN
OKSİDASYONU**

Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ danışmanlığında, Sakine BAYSAL tarafından hazırlanan bu çalışma, 25/05/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği** ile kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İmza :

Üye : Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

İmza :

Üye : Prof. Dr. Ali DİŞLİ

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu'nun 08.06/2017 tarih ve 23.../32..... nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Cavit KAZAZ
Enstitü Müdürü

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

Yüksek Lisans Tezi

ALKİL ZİNCİRİNDE OKSİAMİNO GRUBU İÇEREN 2-ALKİL FURANLARIN OKSİDASYONU

Sakine BAYSAL

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

Danışman: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

Alkil yan zincirinin C-1 ve C-2 pozisyonlarında hidroksilamin ihtiva eden furan türevlerinin sentezleri gerçekleştirildi. Furan halkasının oksidasyonu için fotooksidasyon ve kemooksidasyon kullanılarak en uygun şartlar belirlendi. C-2 pozisyonunda hidroksilamin bulunan **167**'nin *m*-CPBA ile oksidasyonu ve fotooksidasyonu ile (RB, TPP sensitizerliğinde) hemiasetal **169** elde edildi. Hemiasetalin Jones ile oksidasyonu ile γ -lakton **173**'e ulaşıldı. **184**'ün oksidasyonu için kullanılan fotooksijenasyon ve kimyasal oksidasyonuyla hidroksilaminin 4 pozisyonundaki ketona saldırısıyla diastereomerik karışım olarak **185** elde edildi. Elde edilen hemiasetal **185**'in Jones ile muamelesiyle **187** sentezlendi. **190**'ın kimyasal oksidasyon (*m*-CPBA, NBS) ve fotooksijenasyonuyla (RB ve TPP sensitizerliğinde) oluşan **193** üzerindeki hidroksilaminin aldehit karbonuna intramoleküler nükleofilik atağı ile yedi üyeli heterosiklik bileşik **192** elde edildi. **192** Jones reaktifi ile yükseltgenerek fonksiyonellendirilmeye açık **200** sentezlendi. **205**'in *m*-CPBA ile oksidasyonundan heterosiklik **206** elde edildi hemiasetal **206** yine Jones şartlarında **207**'ye yükseltgendi.

2017, 84 sayfa

Anahtar Kelimeler, Hidroksilamin içeren furan sentezi, Furan'ın TPP, RB ve *m*-CPBA ile oksidasyonu, α,β doymamış 1,4-dikarbonil bileşiği.

ABSTRACT

Master Thesis

OXIDATION OF 2-ALKYL FURANS CONTAINING OXYAMINO GROUP IN ALKYL CHAINS

Sakine BAYSAL

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

Supervisor: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

The furan ring is an important building block of biologically active natural and synthetic products. In this study; the syntheses of alkyl furan derivatives containing hydroxylamine at C-1 and C-2 positions of the alkyl side chain was carried out. Optimal conditions were determined for photo- and chemo-oxidation for the oxidation of the furan ring. Hemiacetal **169** was obtained by oxidation and photooxidation (RB, TPP) of **167** with the hydroxylamine group at the C-2 position with m-CPBA. The oxidation of hemiacetal with Jones reagent resulted in β -lactone **173**. With photooxidation and chemical oxidation used for the oxidation of **184**, **185** was obtained as a diastereomeric mixture as a result of attack of the hydroxylamine to the carbonyl group at the C-4 position. **187** was synthesized by treatment of the resulting hemiacetal **185** with Jones reagent. The compound **193** was synthesized by the chemical oxidation (m-CPBA, NBS) and photooxidation (RB and TPP) of **190**, followed by an intramolecular nucleophilic attack of the hydroxylamine to the aldehyde carbon to obtain the seven membered heterocyclic compound **192**. **200** was synthesized which was able to be functionalized as a result of the oxidation of **192** with Jones reactivity. The heterocyclic **206** was obtained from the oxidation of **205** with m-CPBA and the hydroxyl group was oxidized to complete the synthesis of the **207** compound.

2017, 84 pages

Keywords, oxidation of Furan with TPP, RB and m-CPBA, α,β -unsaturated dicarbonyl compound

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tez çalışması olarak yürütülen bu çalışma, Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ yönetiminde, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Organik Kimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarımın ve hayatımın her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarım esnasında sıcak bir çalışma ortamı sağlayarak işimi severek yapmamda büyük rolü olan çok değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Serdar BURMAOĞLU'na çok teşekkür ederim. Fikirleriyle bana her zaman yol gösteren ve hep destek olan çok değerli hocalarım Sayın Yrd. Doç Dr. Yakup GÜNEŞ'e, Sayın Yrd. Doç Dr. Fatih POLAT'a ve Sayın Yrd. Doç. Meryem FISTIKÇİEŞSİZ'e çok teşekkür ederim. Çalışmalarım her aşamasında bana öncülük eden ve bütün tecrübelerini benimle paylaşan Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa KAZANCIOĞLU'na ve Elif AKIN KAZANCIOĞLU'na ayrıca teşekkür ederim. Aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum ve her zaman yanımda olan kıymetli arkadaşlarım; Derya AKTAŞ ANIL'a Nejat ARÇELİK'e, Emine YURTOĞLU'na, Büşra ÖZTÜRK AYDIN'a, Ali Osman YILMAZ'a, Arzu GÖBEK'e, 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 ve IR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Duygu EKİNCİ ve Sayın Züleyha KUDAŞ'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca en büyük destekçilerim olan ve beni hiç yalnız bırakmayan canım annem ve babama; her daim yanımda olan biricik kardeşim Merve'ye; kuzenlerim Fatma ve Mehmet'e ve son olarak arkadaşım Zeynep UYGÜL'e sonsuz teşekkür ederim.

Sakine BAYSAL

Mayıs, 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	4
2.1. Amaç	25
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	27
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	46
4.1. 173'ün sentezi.....	46
4.2. 180'in sentezi	49
4.3. 181'in sentezi	51
4.4. 182'nin sentezi	53
4.5. 184'ün sentezi.....	55
4.6. 185'in sentezi	57
4.7. 187'nin sentezi	58
4.8. 31'in sentezi	60
4.9. 188'in sentezi	62
4.10. 190'in sentezi	64
4.11. 192'nin sentezi	66
4.12. 200'ün sentezi.....	68
4.13. 202'nin sentezi	70
4.14. 203'ün sentezi.....	72
4.15. 205'in sentezi	74
4.16. 206'nın sentezi	76
4.17. 207'nin sentezi	78
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	81

KAYNAKLAR	83
ÖZGEÇMİŞ	85



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butil dikarbonat
Cbz	Karboksibenzil
CDCl ₃	Kloroform-d ₁
DCM	Diklorometan
DIPEA	Diizopropiletilamin
dd	Dubletin dubleti
ddd	Dubletin dubletinin dubleti
EA	Etil asetat
Ekv	Ekivalent
Ftalamid	Pht
Hek	Hekzan
IR	Infrared spectroscopy
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Kloroperbenzoik asit
Me ₂ S	Dimetilsülfür
NBS	<i>N</i> -bromsüksinimid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butillityum
NEt ₃	Trietilamin
NMR	Nükleer manyetik rezonans
PCC	Piridinyumklorokromat
RB	Rose Bengal
rt	Oda sıcaklığı
s	Singlet
t	Triplet
TBDMSCl	Tersiyerbütildimetilsililklorür
THF	Tetrahidrofuran
TLC	ThinLayerChromatography(İnce tabaka kromatografisi)
TPP	<i>meso</i> -Tetrafenilporfirin
α	Alfa
β	Beta

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Furanın kimyasal oksidantlarla oksidasyonu.....	1
Şekil 1.2. Furanın singlet oksijen (sensitizer varlığında) ile oksidasyonu.....	1
Şekil 1.3. Fotooksijenasyonda kullanılan indirgeyicilerin ürün dağılımına etkisi.....	2
Şekil 1.4. Fotooksijenasyonda kullanılan çözücünün ürün dağılımına etkisi.....	3
Şekil 2.1. (+)-Patulolide (14) sentezi	4
Şekil 2.2. (E)-4-oksonon-2-enoikasit (18)'in sentezi.....	5
Şekil 2.3. Furan oksidasyonu ile 21 'in sentezi	5
Şekil 2.4. 26 'nın sentezi.....	6
Şekil 2.5. Bisiklik 30 'un sentezi	7
Şekil 2.6. Br ₂ /MeOH ile Achmatowicz reaksiyon mekanizması.....	7
Şekil 2.7. <i>m</i> -CPBA ile Achmatowicz reaksiyon mekanizması.....	8
Şekil 2.8. N-tosil- α -furilaminlerin <i>m</i> -CPBA ile Aza-Achmatowicz reaksiyon mekanizması.....	8
Şekil 2.9. (+)-Crassalacton D (49)'nin sentezi	9
Şekil 2.10. Longianone'nin ve İzopatulin'in sentezi	10
Şekil 2.11. Salacinol ve Katlanol bileşiklerinin yapısı	11
Şekil 2.12. Furan oksidasyonu ile 68 ve 69 'un sentezi.....	12
Şekil 2.13. Epi-indolizidin 223A'nın sentezi.....	12
Şekil 2.14. Furanoksidasyonu ile 82 'nin sentezi	13
Şekil 2.15. Achmatowicz reaksiyonunun uygulanması ile şeker sentezi	14
Şekil 2.16. Deoxocaassine (100) sentezi	15
Şekil 2.17. Azimic asit (104) sentezi	16
Şekil 2.18. Sensitizerin ürün dağılımına etkisi	17
Şekil 2.19. 112 'nin sentezi.....	17
Şekil 2.20. Triazol oluşumunun reaksiyon mekanizması	18
Şekil 2.21. 2-(2-azidopentil) metil furanoksidasyonu.....	19
Şekil 2.22. 5,6 ve 7 üyeli heterosiklik oluşumu için reaksiyon mekanizması	20
Şekil 2.23. İzoxazolidin sentezi	20
Şekil 2.24. Furanve 121 'den çıkarak 126 ve 127 'nin sentez kademeleri	21

Şekil 2.25. 126'nın TPP varlığında fotooksijenasyonu	21
Şekil 2.26. 127'nin RB varlığında fotooksijenasyonu	22
Şekil 2.27. 127'nin <i>m</i> -CPBA varlığında oksidasyonu	23
Şekil 2.28. Furan 121'den çıkarak 144 ve 145'in sentezi.....	24
Şekil 2.29. 144 ve 145'in oksidasyonu	25
Şekil 2.30. Hidroksilamin süstitüe alkil furan türevlerin oksidasyonu ve selektifsiklizasyonu	26
Şekil 3.1. Furan'dan 167'nin sentezi	28
Şekil 3.2. 167'nin <i>m</i> -CPBA ve RB varlığında oksidasyonu ve 169'un sentezi.....	29
Şekil 3.3. 167'nin TPP varlığında oksidasyonu ve 169'un sentezi.....	30
Şekil 3.4. 169'un oksidasyonu	30
Şekil 3.5. Baz kullanılarak 173'ün sentezi.....	32
Şekil 3.6. 167'nin <i>m</i> -CPBA varlığında oksidasyonu	32
Şekil 3.7. 175'in sentezi.....	33
Şekil 3.8. 178'in sentezi.....	33
Şekil 3.9. 180'in sentezi.....	34
Şekil 3.10. 181'in sentezi.....	34
Şekil 3.11. 182'nin sentezi.....	35
Şekil 3.12. 185'in sentezi.....	35
Şekil 3.13. 185'in sentezi.....	37
Şekil 3.14. 187'nin sentezi.....	37
Şekil 3.15. 31'in sentezi.....	37
Şekil 3.16. 188'in sentezi.....	38
Şekil 3.17. 188'in sentezi.....	39
Şekil 3.18. 190 ve 191'in sentezi	40
Şekil 3.19. 190'ın <i>m</i> -CPBA varlığında oksidasyonu	41
Şekil 3.20. 190'ın NBS ve Br ₂ ile oksidasyonu.	41
Şekil 3.21. 190'ın TPP varlığında oksidasyonu.....	42
Şekil 3.22. 190'ın RB varlığında oksidasyonu	42
Şekil 3.23. 202'nin sentezi.....	43
Şekil 3.24. 203'ün sentezi.....	44
Şekil 3.25. 205'in sentezi.....	44

Şekil 3.26.206'nın sentezi.....	44
Şekil 3.27. 206'nın Jones varlığında oksidasyonu.....	45
Şekil 4.1. Bileşik 173a'nın ^1H NMR spektrumu	47
Şekil 4.2. Bileşik 173a'nın ^{13}C NMR spektrumu	47
Şekil 4.3. Bileşik 173b'nin ^1H NMR spektrumu	48
Şekil 4.4. Bileşik 173b'nin ^{13}C NMR spektrumu	49
Şekil 4.5. Bileşik 180'in ^1H NMR spektrumu	50
Şekil 4.6. Bileşik 180'in ^{13}C NMR spektrumu.....	51
Şekil 4.7. Bileşik 181'in ^1H NMR spektrumu	52
Şekil 4.8. Bileşik 181'in ^{13}C NMR spektrumu.....	53
Şekil 4.9. Bileşik 182'nin ^1H NMR spektrumu	54
Şekil 4.10. Bileşik 182'nin ^{13}C NMR spektrumu	55
Şekil 4.11. Bileşik 184'ün ^1H NMR spektrumu	56
Şekil 4.12. Bileşik 184'ün ^{13}C NMR spektrumu	57
Şekil 4.13. Bileşik 185'in ^1H NMR spektrumu	58
Şekil 4.14. Bileşik 187'nin ^1H NMR spektrumu	59
Şekil 4.15. Bileşik 187'nin ^{13}C NMR spektrumu	60
Şekil 4.16. Bileşik 31'in ^1H NMR spektrumu	61
Şekil 4.17. Bileşik 31'in ^{13}C NMR spektrumu.....	62
Şekil 4.18. Bileşik 188'in ^1H NMR spektrumu	63
Şekil 4.19. Bileşik 188'in ^{13}C NMR spektrumu	64
Şekil 4.20. Bileşik 190'in ^1H NMR spektrumu	65
Şekil 4.21. Bileşik 190'in ^{13}C NMR spektrumu	66
Şekil 4.22. Bileşik 192'nin ^1H NMR spektrumu	67
Şekil 4.23. Bileşik 192'nin ^{13}C NMR spektrumu	68
Şekil 4.24. Bileşik 200'ün ^1H NMR spektrumu	69
Şekil 4.25. Bileşik 200'ün ^{13}C NMR spektrumu.....	70
Şekil 4.26. Bileşik 202'nin ^1H NMR spektrumu	71
Şekil 4.27. Bileşik 202'nin ^{13}C NMR spektrumu	72
Şekil 4.28. Bileşik 203'ün ^1H NMR spektrumu	73
Şekil 4.29. Bileşik 203'ün ^{13}C NMR spektrumu.....	74
Şekil 4.30. Bileşik 205'in ^1H NMR spektrumu.....	75

Şekil 4.31. Bileşik 205 'in ^{13}C NMR spektrumu	76
Şekil 4.32. Bileşik 206 'nın ^1H NMR spektrumu	77
Şekil 4.33. Bileşik 206 'nın ^{13}C NMR spektrumu	78
Şekil 4.34. Bileşik 207 'nin ^1H NMR spektrumu.....	79
Şekil 4.35. Bileşik 207 'nin ^{13}C NMR spektrumu	80
Şekil 5.1. Alkil yan zincirinde birinci karbondan amin grubu bulunan furan türevlerinin oksidasyonu	81
Şekil 5.2. Alkil yan zincirinde ikinci karbondan amin grubu bulunan furan türevlerinin oksidasyonu	82

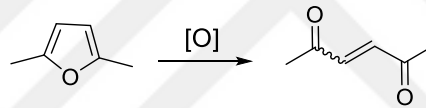
ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. 173'ün sentezi için gerçekleştirilen oksidasyon çalışmaları.....	31
Çizelge 3.2. 185'in sentezi için yapılan çalışmalar.....	36
Çizelge 3.3. 188'in sentezi için yapılan çalışmalar.....	39
Çizelge 3.4. 202'nin sentezi için yapılan çalışmalar.....	43



1. GİRİŞ

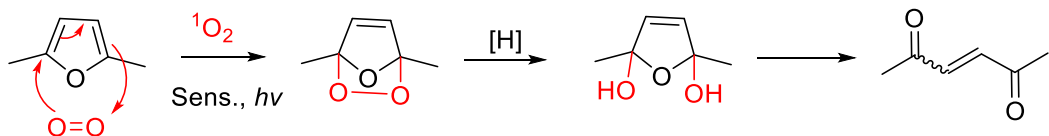
Furan halkası, doğal ürünlerin ve biyolojik olarak önemli sentetik doğal ürün türevlerinin yapısında yaygın olarak bulunan önemli bir birimdir. Furan ve türevlerinin oksidasyonu, çeşitli bileşiklerin yapılarının keşfinde ve birçok biyolojik aktif bileşiğin sentezinde uygulanmıştır. Furan halkası, singlet oksijen veya diğer kimyasal yükseltgeyicilerle kolaylıkla oksitlenerek fonksiyonellendirilmeye oldukça müsait α,β -doymamış 1,4-dikarbonil bileşiklerine dönüştürülebilirler. Burada kullanılacak olan metot çıkış bileşiğine ve hedeflenen sonuç moleküle göre seçilmektedir (Kazancıoğlu *et al.* 2016). Kimyasal olarak kullanılan oksitleyiciler *m*-CPBA, NBS, Jones reaktifi, Br₂, PCC, PDC, CAN olarak sıralanabilirler (Şekil 1.1).



[O] = H₂Cr₂O₄, H₂SO₄, Br₂, NBS, *m*-CPBA, PCC, NaClO₂, CAN, CH₃ReO₃, Dioksiran

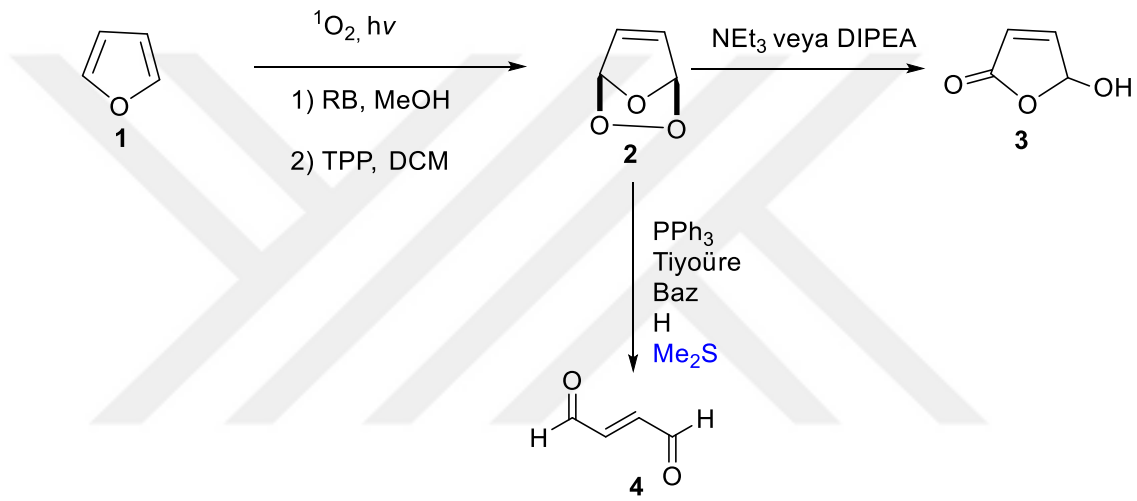
Şekil 1.1. Furanın kimyasal oksidantlarla oksidasyonu

Singlet oksijen, moleküler oksijenin ilk uyarılmış halidir ve fotokimyasal olarak bir sensitizer varlığında triplet oksijenden üretilir (Montagnon *et al.* 2014). TPP, RB ve Metilen mavisi sensitizerliğinde yapılan fotooksidasyon, furan halkasının oksidasyonu için yaygın olarak tercih edilen yöntemlerdir. Çünkü singlet oksijen toksik değildir, yüksek verimlidir ve daha fazla fonksiyonel grubu tolere eden bir oksitleyicidir. Furan, doğal elektron zenginliğinden dolayı dien gibi davranarak singlet oksijen ile [4+2] katılma vermektedir (Akin Kazancıoğlu *et al.* 2013) (Şekil 1.2).



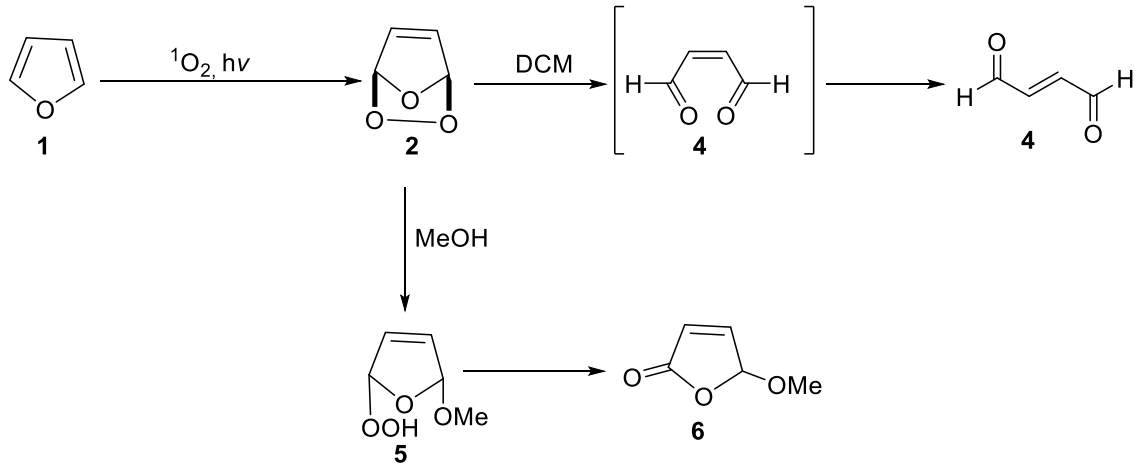
Şekil 1.2. Furanın singlet oksijen (sensitizer varlığında) ile oksidasyonu.

Furanın singlet oksijen ile reaksiyonundan endoperoksit oluşmaktadır.. Bu endoperoksit, genellikle fonksiyonellendirilebilir 1,4 dikarbonil bileşiğine dönüşmektedir (Montagnon *et al.* 2014). Endoperoksit olarak adlandırılan trisiklik bileşikler karasızdırlar. furan halkasındaki sübstitüentlere, kullanılan çözücüye ve kullanılan indirgeyiciye bağlı olarak peroksit bağının kırılmasıyla farklı bileşikler elde edilmektedir (Onitsuka *et al.* 2001) (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Fotooksisjenasyonda kullanılan indirgeyicilerin ürün dağılımına etkisi

Aprotik çözücü içerisinde gerçekleştirilen fotooksisjenasyon esnasında oluşan endoperoksitin parçalanmasıyla α,β -doymamış 1,4-dikarbonil bileşiği elde edilirken; protik çözücü içerisinde gerçekleştirilen fotooksisjenasyonda endoperoksit ara ürününün çözücü ile etkileştiği gözlenmektedir (Gollnick and Griesbeck 1985) (Şekil 1.4).



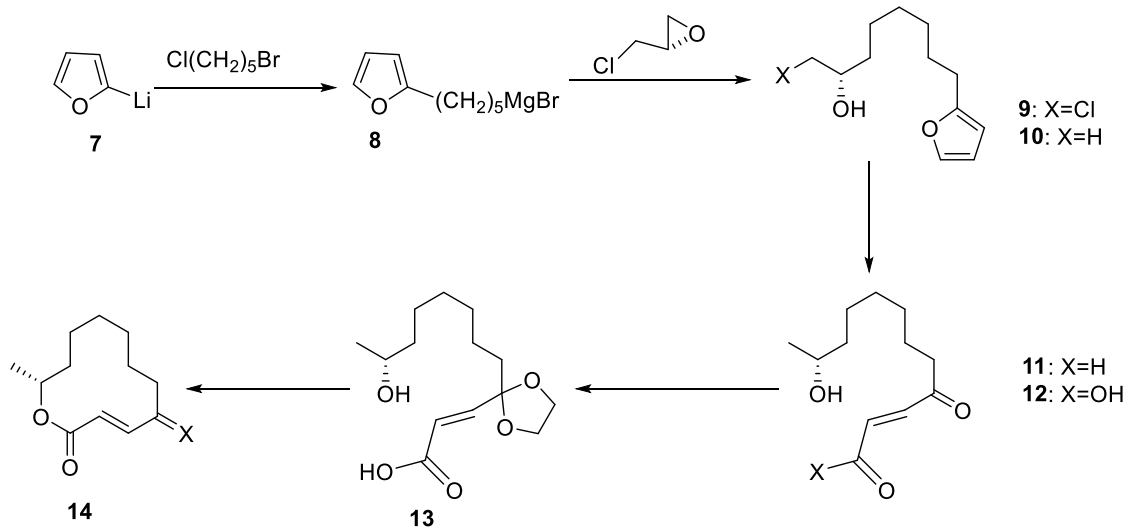
Şekil 1.4. Fotooksijenasyonda kullanılan çözücünün ürün dağılımına etkisi

Süstitüefuranların ve özellikle kiralamin ve hidroksi grubu taşıyan türevleri çeşitli doğal ürün sentezlerinde yada biyolojik öneme sahip bileşiklerin sentezinde kullanılmaktadırlar (Leverett *et al.* 2006). Hidroksialkil furan türevlerinin fotooksijenasyonu literatürde sıklıkla çalışılmaktadır. Bu durum iki şekilde açıklanmaktadır: Birincisi; hidroksil grubunun alkil yan zincirindeki pozisyonuna bağlı olurken endoperoksit düzenlenmesine etkisini araştırmaktır. İkincisi; halihazırdaki hidroksil grubu yerleştirilmiş stereomerkezler yardımıyla çoklu stereomerkezlere sahip doğal ve doğal olmayan ürünlerin sentezini incelemektir (Akin Kazancıoğlu *et al.* 2013).

Alkil yan zincirinin farklı pozisyonlarında amin ve hidroksil grubu içeren 2-alkil furanların oksidasyonu sentetik heterosiklik bileşiklerin ve birçok doğal ürünün sentezinde kullanılmıştır. Özellikle 1-aminoalkil furan bileşiğinin oksidasyonu oldukça ilgi görmektedir. Bu bileşiğin oksidasyonu değişik yapıların sentezinde kullanılmış ve geniş ölçüde farmakolojik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Literatürde amino alkil furanların oksidasyonu ile ilgili bir çok çalışma mevcut olmasına rağmen, birden fazla fonksiyonel gruba sahip heterosiklik halkaların sentezi hakkında yeterince çalışma bulunmamaktadır (Kazancıoğlu *et al.* 2015).

2. KURAMSAL TEMELLER

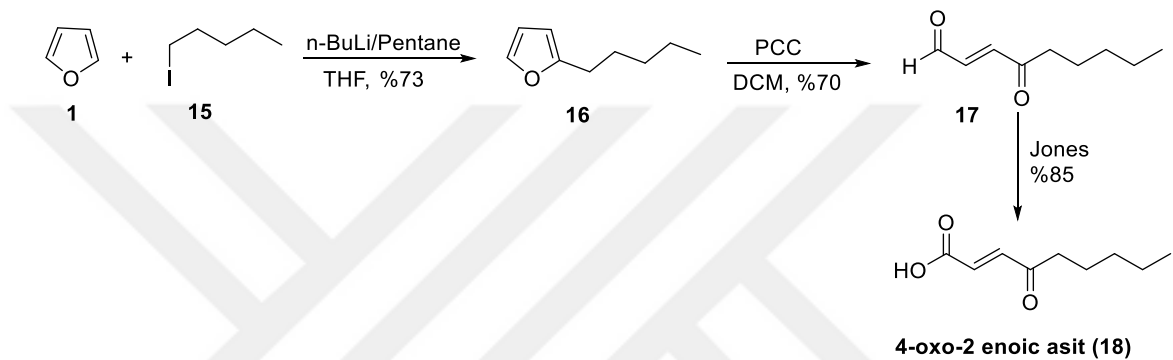
Doğal ürün (+)-Patulolide'nin (**14**) sentezi furan halkasının oksidasyonu üzerinden sentezlenebileceği öngörülmüştür. Bunun için 2-furillityumun oda sıcaklığında 1-bromo-5-kloro pentan ile alkilasyona tabi tutulmuş 8 bileşiğindeki klor,bromla yer değiştirilmiş ve bileşik Grignard reaktifi **8**'e dönüştürülmüş ve Grignard reaktifinin başarılı bir şekilde hazırlanmasının ardından reaktif, alkol öncüsü olarak tercih edilen (S)-epiklorohidrin ile reaksiyona sokularak **9** elde edilmiştir. **9**'un LiAlH_4 ile indirgenmesiyle **10** ara ürünü oluşmuştur. Hidroksil grubu korunmaksızın **10**, NBS/piridin oksidasyonuna tabi tutulmuş ve 1,4-dikarbonil bileşiği **11** elde edilmiştir. Aldehit **11**'in 2-metil-2-büten varlığında NaClO_2 ile oksidasyonu ile asit **12** sentezlenmiştir. Asitin esterine dönüştürülmesi ve C-4 pozisyonundaki karbonil grubunun korunması ile **13** elde edilmiştir. Koruma grubunun uzaklaştırılmasının ardından makrolaktonizasyon yoluyla (+)-Patulolide (**14**) başarıyla sentezlenmiştir (Kobayashi *et al.* 1998) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. (+)-Patulolide (**14**) sentezi

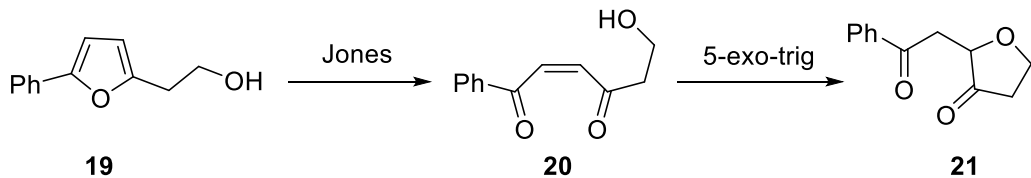
Antibakteriyel aktivite gösteren (E)-4-oksonon-2-enoik asit, Kempter ve grubu tarafından *mycelium of streptomyces olivaceus* Tu 4018'den izole edilmiştir (Kempter *et*

*al.*1996). Ballini ve Bosica (*E*)-4-oksonon-2-enoikasitin sentezi için furanoksidasyonuna dayalı bir metot geliştirmişlerdir. İlk olarak *n*-BuLi ile hazırlanan furullityum, iyodopentan (15) ile muamele edilmiştir. Furan 16'nın DCM içerisindeki çözeltisinin PCC ile muamelesiyle *E*-4-okso-2 nonenal %70 verimle elde edilmiştir. 4-okso-2-nonenal (17)'nin Jones reaktifi ile yükseltgenmesiyle doğal ürün 4-okso-2-enoik asit (18) %85 verimle sentezlenmiştir (Ballini and Bosica 1998) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. (*E*)-4-oksonon-2-enoikasit (18)'in sentezi

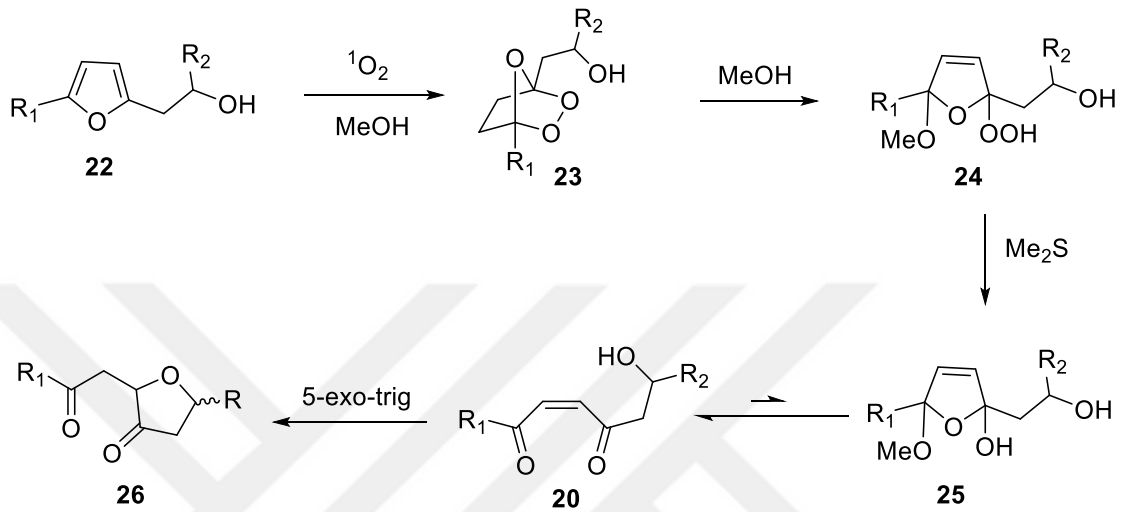
Hayes ve arkadaşları furan 19'un oksidasyonunu Jones reaktifi ile gerçekleştirmişlerdir. Oksidasyon sonucunda furan halkası doymamış 1,4-dikarbonil bileşiği 20'ye dönüşmüştür. Oluşan 1,4-dikarbonil bileşiği 20'nin yan zincirinde bulunan hidroksil grubu Baldwin kurallarına göre intramoleküler Michael katılması yaparak siklik eter 21 oluşmuştur (Hayes *et al.* 2010) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Furan oksidasyonuyla 21'in sentezi

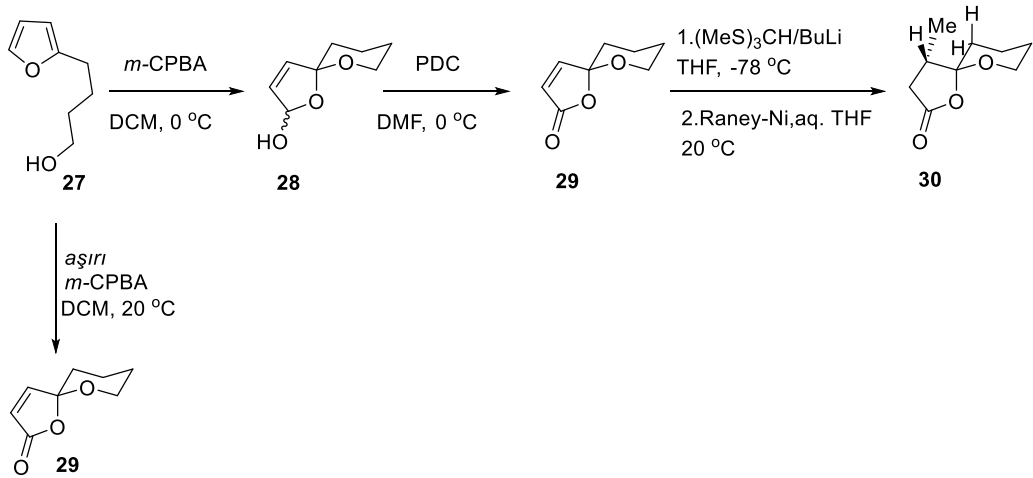
Yan zincir içeren furan türevi 22'nin MeOH içinde singlet oksijene maruz bırakılmasıyla Diels-Alder tipi bir katılma üzerinden epoksit ara ürünü 23 oluşmuştur. Kararsız olan epoksit bağının reaksiyon ortamındaki MeOH'ün nükleofilik saldırısı sonucunda kırılmasıyla 24 elde edilmiştir. Elde edilen 24'ün Me₂S ile indirgenmesiyle

25 elde edilmiş ve bu ürün ara ürün **20**'ye dönüşmüştür. **20** üzerindeki hidroksil grubunun Michael tipi bir katılmayla çift bağa katılması sonucu sikliketer **26** sentezlenmiştir (Hayes *et al.* 2010) (Şekil 2.4).



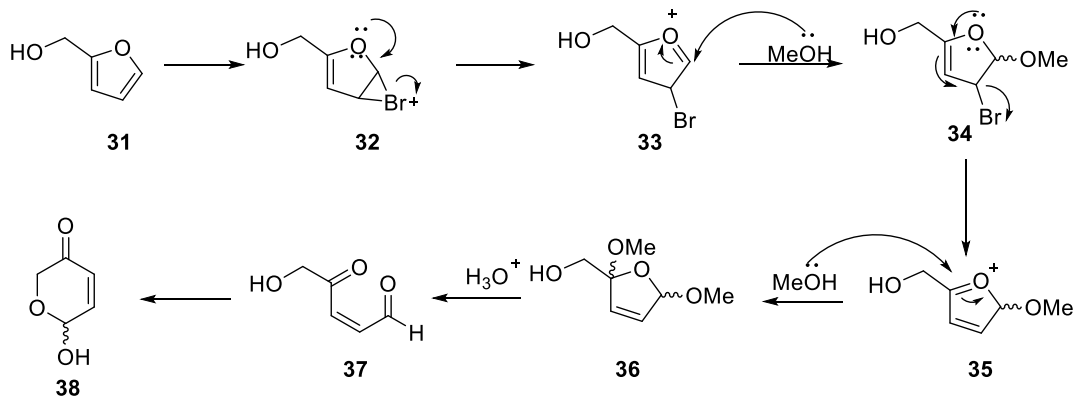
Şekil 2.4. **26**'nın sentezi

Robertson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2-(4-hidroksi bütül) furan **27**'nin $0^\circ C$ 'de DCM içinde *m*-CPBA ile muamelesiyle spirolaktol **28** %82 verimle elde edilmiştir. Spirolaktol **28** DMF içerisinde PDC ile muamele edilerek spirolakton **29** oluşturulmuştur. **27**'nin $20^\circ C$ 'de *m*-CPBA'nin aşırısı ile yükseltgenmesi sonucu **29** %65 verimin üzerinde elde edilmiştir. **29**'a $(MeS)_3CLi$ 'ün 1,4 katılmasının ardından Ra-Ni ile yapılan desülfinizasyon sonucu spirolakton **30** sentezlenmiştir (Robertson *et al.* 2004) (Şekil 2.5).



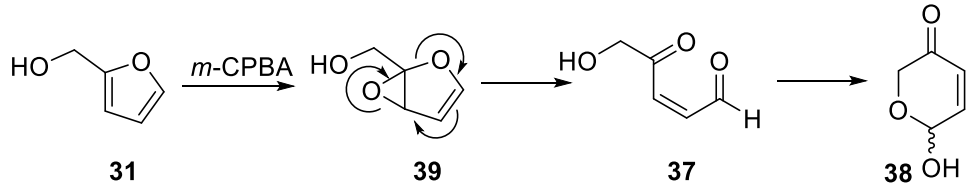
Şekil 2.5. Bisiklik **30**'un sentezi

Achmatowicz düzenlenmesi, fonksiyonel furil alkollerin oksidatif halka genişlemesiyle genellikle fonksiyonel dihidropiranon asetallere düzenlenmesidir (Zhang *et al.* 2014). Achmatowicz düzenlenmesi tetrahidropiranların, dihidropiranonların, γ -laktonların ve piranonların oluşumu için oldukça önemlidir (Deska *et al.* 2015). Achmatowicz metanol içerisindeki furan halkasının bromlanmasıyla piranonların oluşumu için furil alkollerin öncü bileşikler olduğunu bildirmiştir (Achmatowicz *et al.* 1971). Furfurol **31**, NBS ya da brom ile reaksiyona girdiğinde oluşan **33** bileşiğine MeOH'un saldırmasıyla bromun molekülden ayrılması sonucu nispeten daha kararlı ara ürün **35**'in metanol tarafından açılmasıyla asetal **36** elde edilmiştir. Asetal **36**'nın asidik hidrolizinin ardından *cis*-dikarbonil alkol **37** oluşmaktadır ve böylece halka kapanmasıyla hidroksipiranon sentezi gerçekleştirilmiştir (Van der Pijlet *et al.* 2015) (Şekil 2.6).



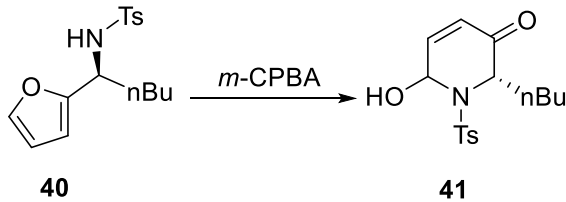
Şekil 2.6. Br₂/MeOH ile Achmatowicz reaksiyon mekanizması

Lefebvre ve grubu aynı reaksiyon için *m*-CPBA kullanılabileceğini rapor etmiştir. Brominasyondan ziyade epoksidasyon üzerinden ilerleyen reaksiyonda oluşan **39** hemen açılarak aynı keto aldehit ara ürününü (**37**) vermiştir ve halka kapanmasıyla hidroksipiranon **38** sentezlenmiştir (Lefebvre *et al.* 1972) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. *m*-CPBA ile Achmatowicz reaksiyon mekanizması.

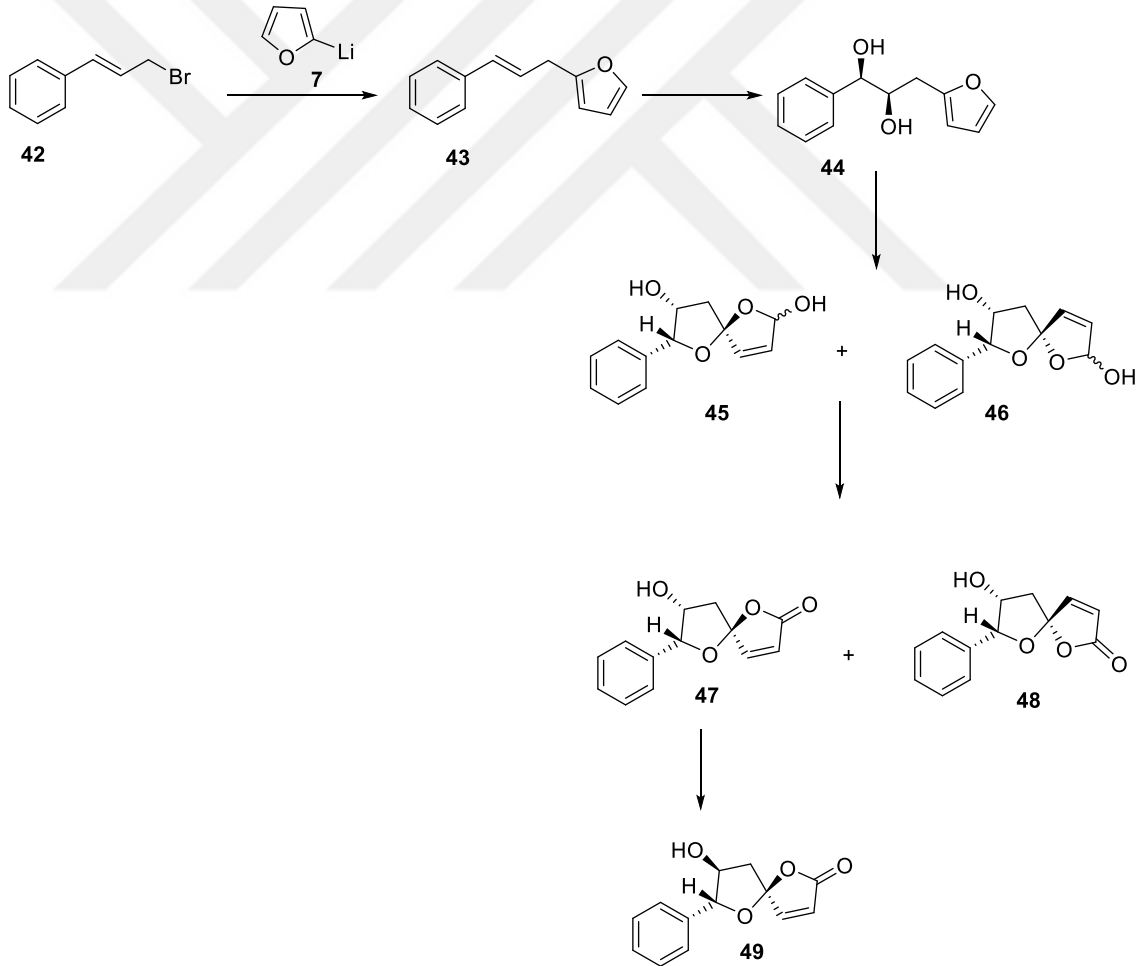
Achmatowicz reaksiyonu aynı zamanda α -furilaminlerden piperidinlerin oluşumu için de uygun bir yöntemdir. Wei-Shan ve arkadaşları, Lefebvre'nin belirttiği şartlarda gerçekleştirilen α -furilamin **40**'ın epoksidasyonu ile **41**'in sentezlendiğini göstermişlerdir (Wei-Shan *et al.* 1991) (Şekil 2. 8).



Şekil 2.8. N-tosil α -furilaminlerin *m*-CPBA ile Aza-Achmatowicz reaksiyon mekanizması

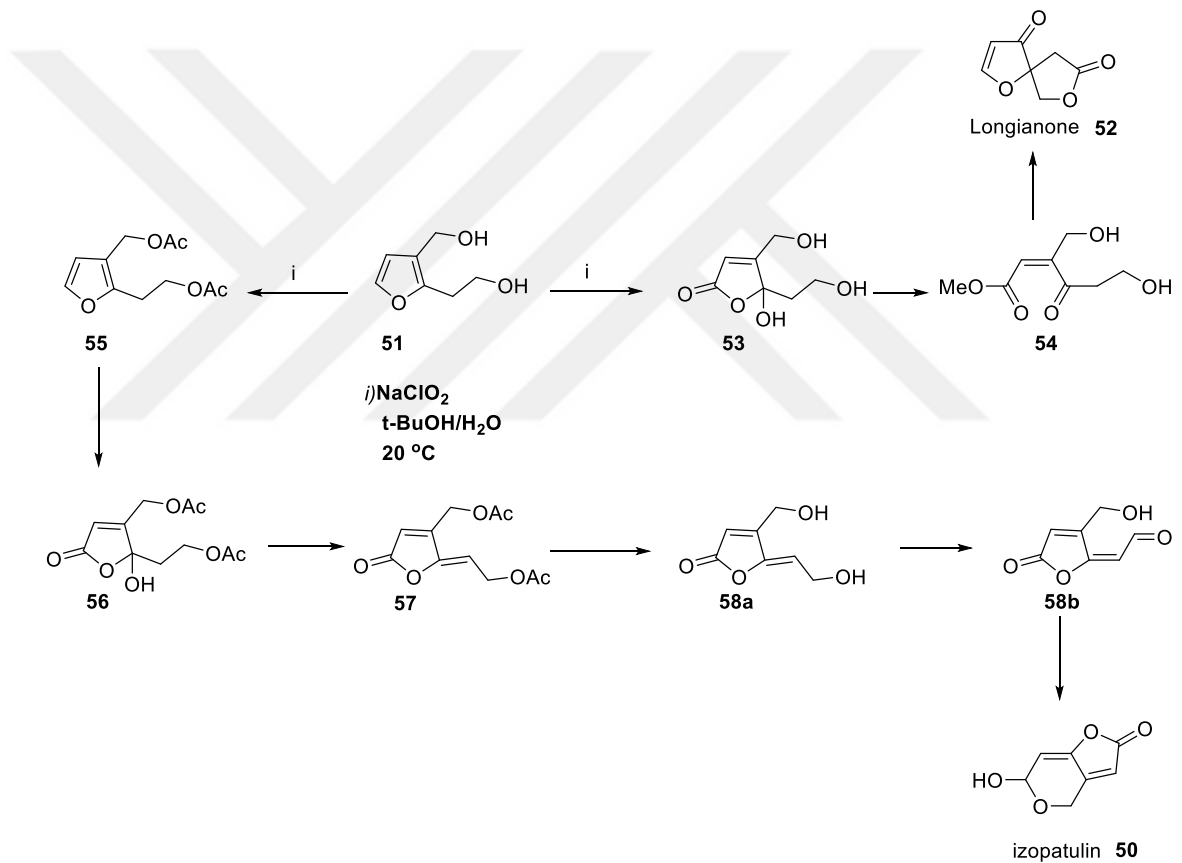
Doğal bir antitümör ajanı olan (+)-Crassalacton (**49**), *Polalthiacrassanın* dallarından izole edilmiştir. (+)-Crassalacton (**49**)'un asimetrik total sentezi Yang ve grubu tarafından furan **44**'ün oksidatif spirosiklizasyon çalışmasıyla gerçekleştirilmiştir. Trans olefinlerin asimetrik dihidroksilasyonu, cis olefinlerin dihidroksilasyonundan daha büyük enantioselektivite göstermektedir. Bu yüzden bilinen trans olefin (**43**), **42** bileşiğinin furillityuma katılmasıyla elde edilmiştir.. Sharpless asimetrik dihidroksilasyonu ile istenen diol **44** %89 verimle elde edilmiştir. Elde edilen furan **44**'ün oksidasyonu farklı yükseltgeyicilerle (RB, NBS, *m*-CPBA) gerçekleştirilmiştir.

Belirlenen şartlarda en iyi verimin *m*-CPBA ile elde edildiği görülmüştür. *m*-CPBA ile yapılan oksidasyondan elde edilen ham ürünün ^1H NMR spektrumu incelendiğinde **45:46** 2:1 oranında izomer karışımı olarak oluşmaktadır. 3 gün boyunca DCM içerisinde karıştırıldıktan sonra tekrar alınan ^1H NMR spektrumunda daha az kararlı **46**'nın daha kararlı olan **45**'e 10:1 oranında dönüştüğü gözlemlenmiştir. Diastereomer karışımının selektif oksidasyonu PDC varlığında gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ürünün saflaştırılmasından sonra **47** %74, **48** ise %7 verimle elde edilmiştir. Elde edilen 7-epi-crassalacton D(**47**) üzerindeki 7-OH'in Mitsunobu reaksiyonu ile stereokimyasının dönüştürülmesiyle (+)-Crassalacton D %35 verimle sentezlenmiştir (Yang *et al.* 2009) (Şekil 2.9).



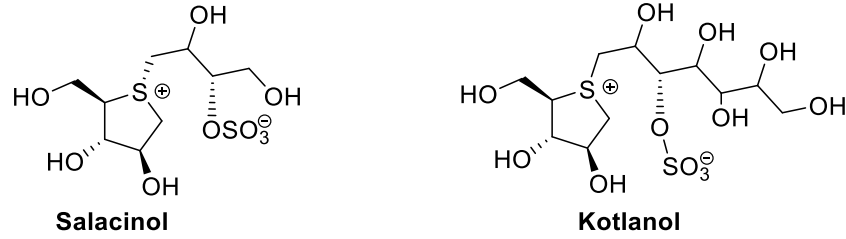
Şekil 2.9. (+)-Crassalacton D (**49**)'nin sentezi

Longianone (**52**), patulin, izopatulin (**50**) veya neopatulin, *xylaria* ve *langiona* mantarları tarafından üretilen izomerik metabolitlerdir. Güçlü toksisite ve antibiyotik özelliklere sahiptirler. Bundan dolayı araştırmacıların ilgisini çekmektedirler (Lykakiset *al.* 2009) Literatürde Longianonen (**52**) ve izopatulin (**50**)'nin sentezi hakkında rapor edilmiş çok az çalışma bulunmaktadır. Bundan dolayı Lykakis ve arkadaşları furan **51**'in NaClO₂ ile oksidasyonununundan izopatulin (**50**) ve longianonen (**52**) yeni bir sentez yöntemini geliştirmişlerdir (Lykakiset *al.* 2009) (Şekil 2.10).



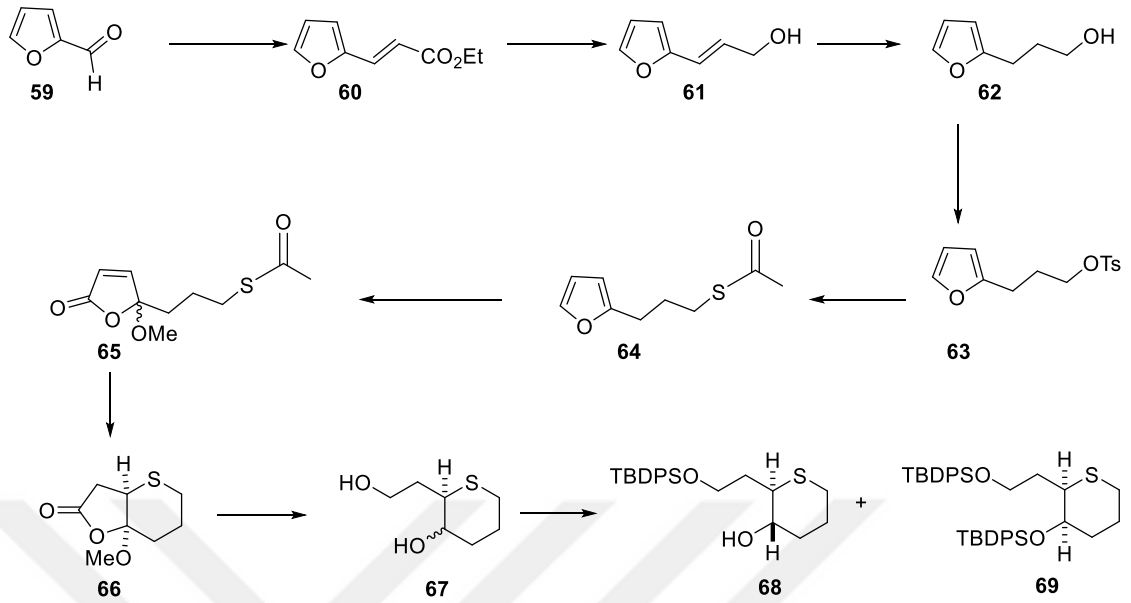
Şekil 2.10. Longianone'nin ve İzopatulin'in sentezi

Boullosa ve arkadaşları tiasiklik bileşikler, oksasiklik bileşiklerin sentezi için geliştirilen yöntemle furandan elde etmişlerdir. Bu yaklaşım furan halkasının singlet oksijen ile muamelesinin ardından, intramoleküler Michael tipi katılmasını esas almaktadır. Bu yeni yaklaşım α -glukosidaz inhibitörü ve nükleosid analoglarına yeni bir giriş sağlamıştır (Boullosa *et al.* 2008) (Şekil 2.11).



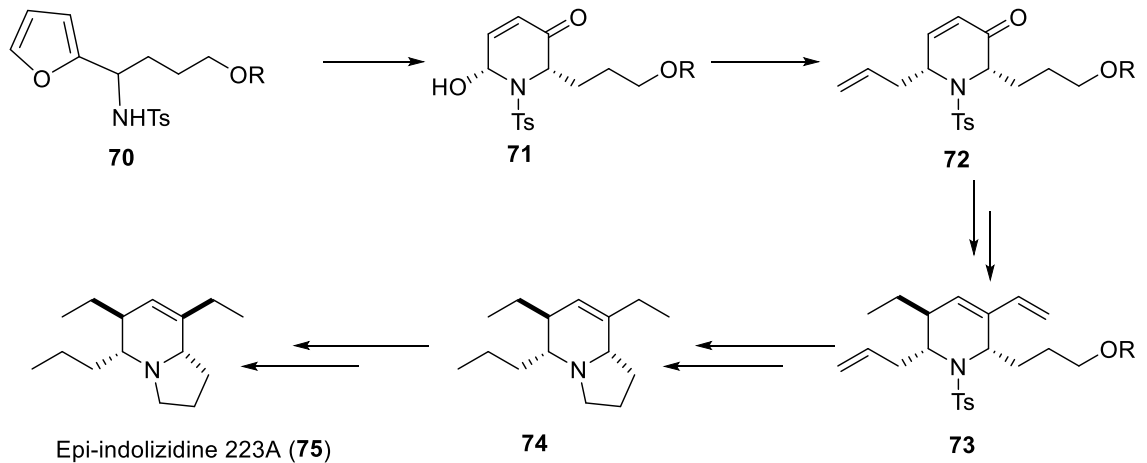
Şekil 2.11. Salacinol ve Katlanol bileşiklerinin yapısı

Boullosa ve grubu gerçekleştirdiği çalışmalarda **68** ve **69** bileşiklerin sentezi için furan **62**'ye ihtiyaç duymuşlardır. **62**'nin elde edilebilmesi için furfuraldan çıkılarak Wittig reaksiyonu ile tek basamakta **60** sentezlenmiştir. **60**'ın LiAlH_4 ile indirgenmesinin ardından elde edilen bileşik hidrejenasyona maruz bırakılarak alkol **62** sentezlenmiştir. Elde edilen alkol **62** %97 verimle tosilatına çevrilerek elde edilen tosilat **63**'ün DMF içinde potasyum tiyoasetat ile reaksiyonundan furan **64** elde edilmiştir. **64**'ün singlet oksijene maruz bırakılmasının ardından asetik anhidritin ilave edilmesiyle **65** sentezlenmiştir. **65**'in intramoleküler Michael tipi katılmasıyla %77 verimle bisiklik lakton (**66**) elde edilmiştir. Lakton halkasının LAH ile indirgenmesinin ardından *cis* ve *trans* 2,3-tetrahidropiran dioldiastereomer karışımı (**67**) elde edilmiştir. Diastereomerler TBPSCl ile korunduktan sonra saflaştırılarak **68** %45, **69** ise %52 verimle elde edilmiştir (Boullosa *et al.* 2008) (Şekil 2.12).



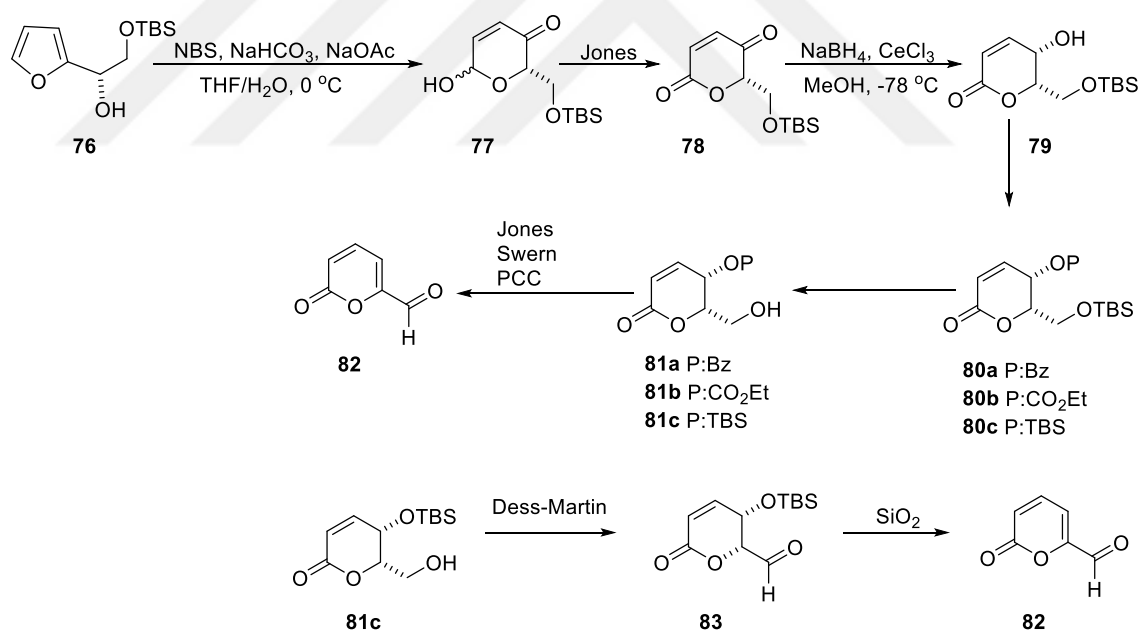
Şekil 2.12. Furan oksidasyonu ile **68** ve **69**'ün sentezi

Ciofolinive arkadaşları yaptıkları çalışmada çeşitli azot içeren halka sistemlerinin elde edilmesinde Aza-Achmatowicz reaksiyonunun kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Ciofolini *et al.* 1998). Bu oksidatif halka genişlemesi azasakkoroz yapıları, β -laktam ara ürünler ve amino asitlerin sentezi için kullanılmıştır. Yöntem neotropical kurbağının salgısından izole edilmiş indolizidin alkaloid olarak kabul edilen 6-epi-indolizidin **223A**'nın sentezi için de başarılı bir şekilde uygulanmıştır (Leverett *et al.* 2006) (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Epi-indolizidin 223A'nın sentezi

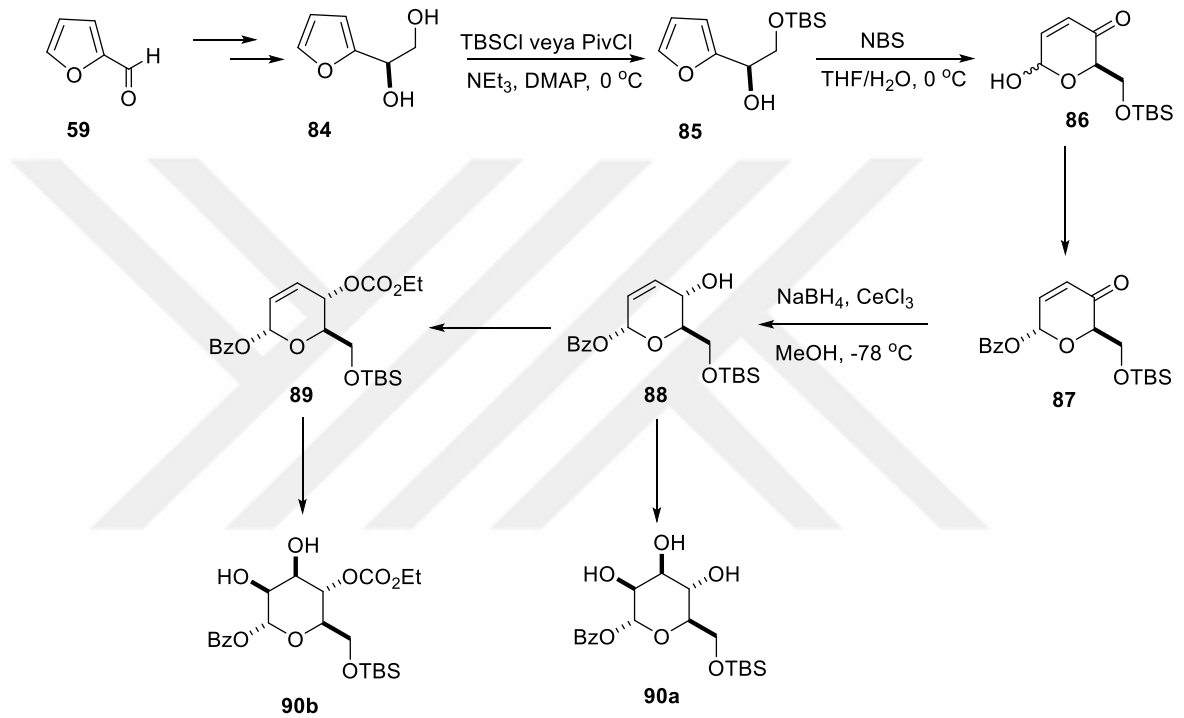
Furil alkol **76**'nın THF içerisinde NBS ile muamesesi sonucu hemiasetal **77** başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Elde edilen Achmatowicz ürününün Jones reaktifi ile muamelesinden ketolakton **78** oluşmuştur. Ketolakton ürünü saflaştırılmaksızın NaBH_4 ve $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ eşliğinde Luche indirgemesine maruz bırakılarak γ -lakton **79** %70 verimle elde edilmiştir. Lakton **79**'daki hidroksil grubu farklı koruyucu gruplarla korunarak **80a**, **80b**, **80c** bileşikler elde edilmiştir. TBS grubu asetonitril içindeki HF ile uzaklaştırılarak **81a**, **81b** ve **81c** bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerden **81a** ve **81b** PCC, Jones reaktifi, Dess-Martin gibi çeşitli yükseltgeyiciler ile muamele edildiğinde beklenen aldehit yerine eliminasyon ürünü olan **82** oluşmuştur. Yalnızca **81c**'nin Dess-Martin ile oksidasyonundan beklenen aldehit ürünü elde edilmiş olup TBS grubunun uzaklaştırılması sonucu yine **82** elde edilmiştir (O'Doherty *et al.* 2001) (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. Furanoksidasyonu ile **82**'nin sentezi

Haris ve grubu, furfural (**59**)'dan çıkarak diastereoselektif ve enantiyoselektif dihidroksilasyon yoluyla farklı şeker türevlerini sentezlemişlerdir. Bu amaçla ilk olarak diol **84** selektif olarak korunarak **85** elde edilmiştir. **85** sulu THF içerisinde NBS ile oksitlenerek Achmatowicz düzenlenmesiyle kolaylıkla hemiasetal **86**'ya

dönüştürülmüştür. **86** bileşiği benzoil klorür ile muamele edilerek -78°C 'de piranon **87** sentezlenmiştir. **87**'nin Luche tepkimesi ile stereoselektif indirgenmesiyle alkol **88** elde edilmiştir. Allil alkol **88** ayırım yapılmaksızın etil karbonat ile korunmuştur. Korunmuş monoşeker osminyum katalize diastereoselektif dihidroksilasyonla %90'ın üzerinde verimle **90a** ve **90b**'ye dönüştürülmüştür (Harris *et al.* 2000) (Şekil 2.15).

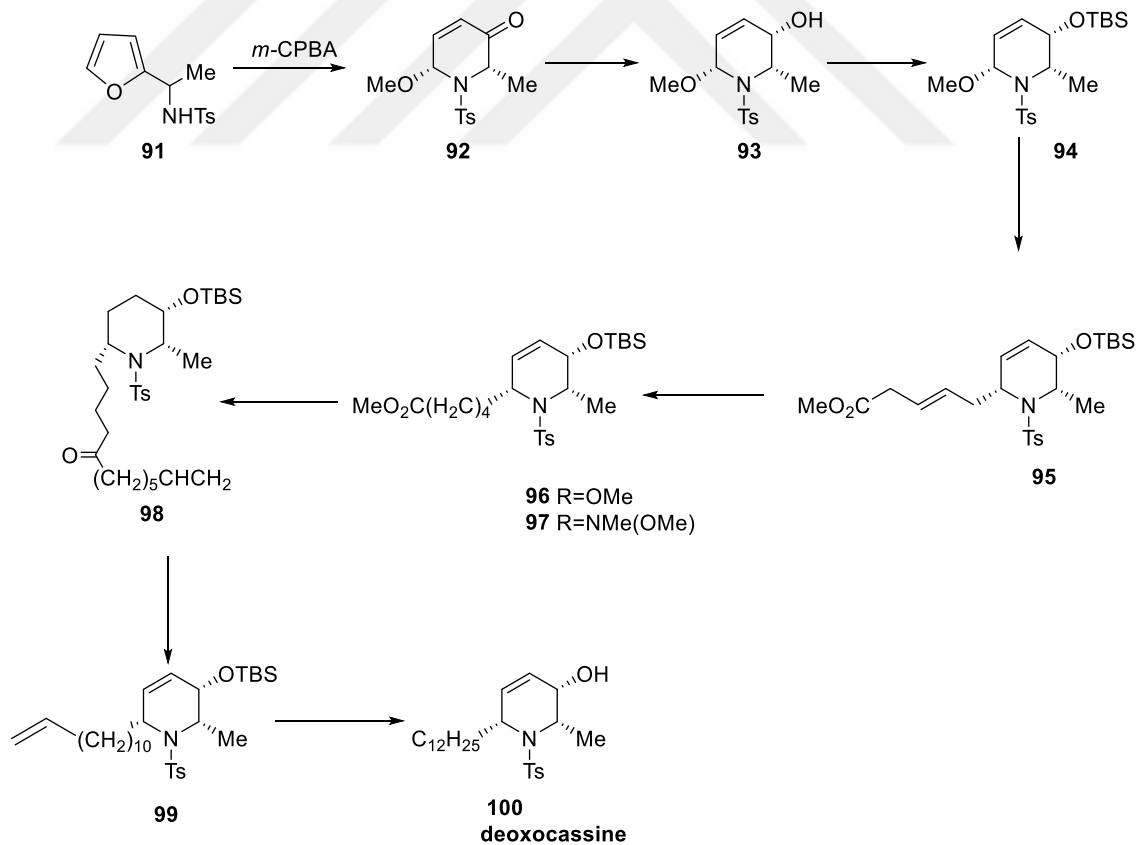


Şekil 2.15. Achmatowich reaksiyonunun uygulanması ile şeker sentezi

2,6-disüstitüe piperidin-3-ol alkaloidleri doğada bol miktarda bulunurlar ve son yıllarda sentetik açıdan oldukça ilgi çekicidirler. Bu ailenin tipik temsilcileri *spectaline*, *julifloridine*, *azimine* ve *carpainedir*. Bu son iki madde (*aziemin* ve *carpein*) C-6 pozisyonunda terminal süstitüent olarak karboksil grubu içeren 2-metil-3 piperidinol iskeletine sahip makrosiklik dilaktonlardan sorumludur. Bunlar kolayca azimik ve karpamik asite hidroliz olmaktadır (Cassidy and Padwa 2004).

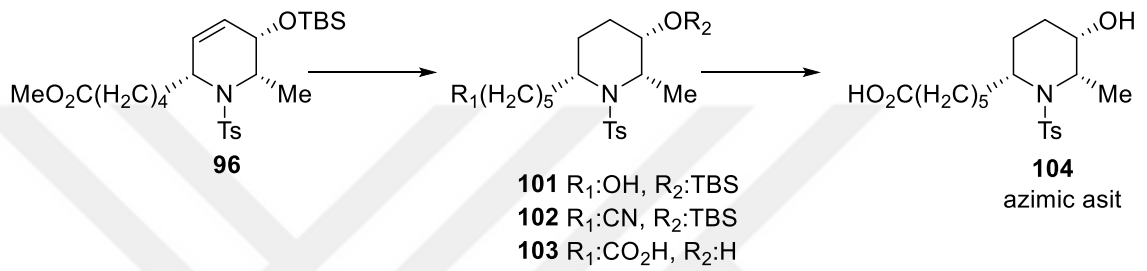
Ciufolini tarafından rapor edilen şartlara göre *m*-CPBA ile oksidatif bir halka genişlemesi furilsülfonamitlere rahatça uygulanabilmektedir. İlk olarak oluşan hemiaminal, trimetilortoformat ve katalitik $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ile muamele edilmiştir.

Hemiaminallerin saflaştırılması zor olmasına rağmen *N*-tosil *O*-metil hemiaminal (**92**) kararlı kristal yapısından dolayı uzun süre saklanabilmektedir. **92**'nin NaBH₄ varlığında Luche şartlarında indirgenmesiyle stereoselektif olarak alkolün sentezi gerçekleştirilmiştir. Cis alkol %60 verimle izole edilmiştir. Alkolün TBSCl ile korunmasının ardından metil-3-(trimetilsilil)-4-penton ile reaksiyonuyla **95** elde edilmiştir. Kararsız allilik esterin etanol içindeki PtO₂ ile hidrojenasyonu sonucu %57 verimle **96**'ya ulaşılmıştır. MeNH(OMe).HCl ve *i*-PrMgCl ile Weinrebamidi **97**'ye dönüştürülmüştür. **97**'nin -78°C'de 6-heptenlityum ile muamelesi ile **98** elde edilmiştir. **98** tosilhidrazin ve sonra DIBAH/NaOH ile muamelesiyle de **99** sentezlenmiştir. Hidrojenasyon ile çift bağ ve TBAF ile de TBS grubu uzaklaştırıldıktan sonra tosil grubu Li/NH₃ ile uzaklaştırılarak %92 verimle 3 basamakta deoxocassine (**100**) sentezlenmiştir (Cassidy and Padwa 2004) (Şekil 2.16).



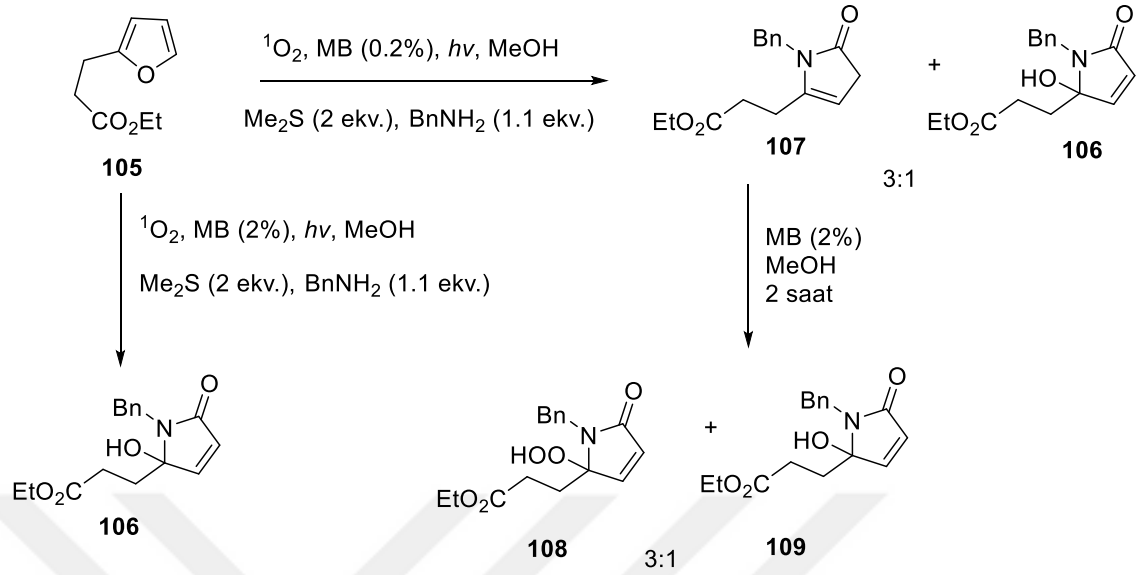
Şekil 2.16. Deoxocassine (**100**) sentezi

Azimik asit (**104**)'ün sentezi için ester **96**'nın LiAlH_4 ile indirgenmesiyle alkol **101** sentezlenmiştir. Alkol **101** mesilatına dönüştürüldükten sonra NaCN ile muamele edilerek **102** elde edilmiştir. Nitrilin hidroliziyle karboksilik asit %89 verimle sentezlenmiştir. Nitril hidrolizi esnasında TBS grubu da uzaklaşmıştır. Tosil grubunun Li/NH_3 ile uzaklaştırmasıyla %70 verimle azimik asit sentezi gerçekleştirilmiştir (Cassidy and Padwa 2004) (Şekil 2.17).



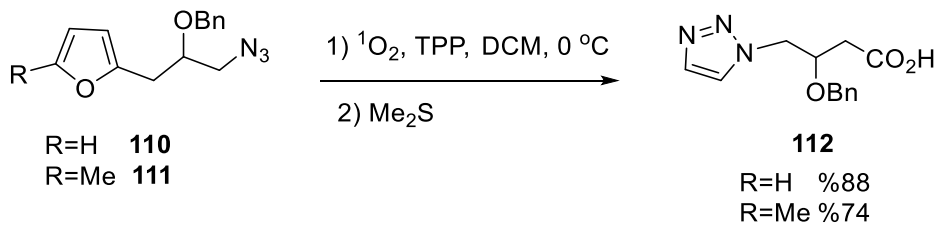
Şekil 2.17. Azimic asit (**104**) sentezi

Kalaitzakis ve grubu γ -laktam birimlerinin oluşumu için furan oksidasyonuna dayalı bir strateji geliştirmişlerdir. Kullanılan sensitizerin oranı değiştirildiğinde farklı ürün dağılımlarıyla karşılaşıldığını kanıtlamışlardır. Reaksiyon ortamına sensitizer olarak ilave edilen metilen blue % 0.2 oranında kullanıldığında ham ürünün ^1H NMR'ında **107/106** 3:1 oranında oluştuğu gözlenirken metilen blue'nun oranı %2 olarak değiştirildiğinde **106** %72 verimle tek ürün olarak sentezlenmiştir (Kalaitzakis *et al.* 2015) (Şekil 2.18).



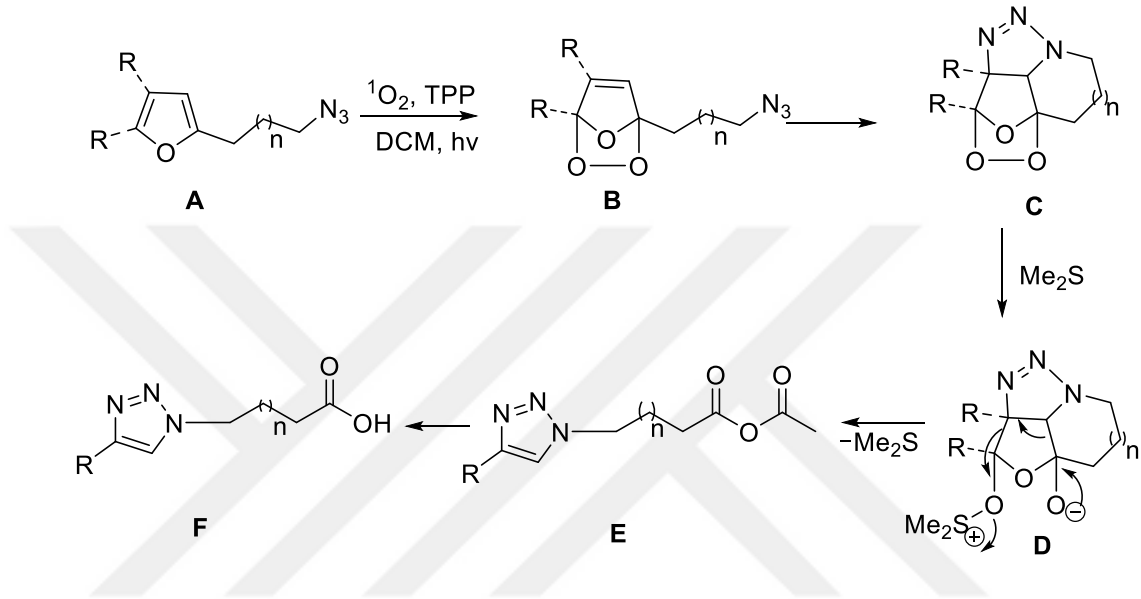
Şekil 2.18. Sensitizerin ürün dağılımına etkisi

Grubumuz tarafından gerçekleştirilen azido alkil furanların fotooksidasyonunda C-C bağı kırılmasıyla oluşan endoperokist düzenlenmesi ve triazol oluşumu için yeni bir yöntem ortaya koyduk. İlk olarak furana bağlı yan zincirinin farklı pozisyonlarına azit grupları yerleştirilerek, azido alkil furanların sentezi art arda başarıldı. 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 **112**'nin elde edildiği anlaşıldı (Şekil 2.19).



Şekil 2.19. **112**'nin sentezi

Bu sonuçlardan sonra mekanizmanın Şekil 2.20'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 indirgenmekte ve **D** triazol **F**'ye düzenlenmektedir (Şekil 2.20).



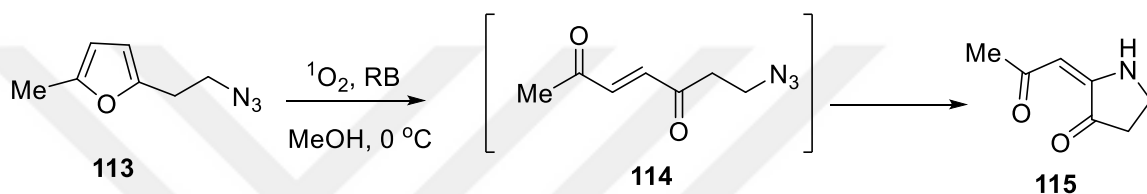
Şekil 2.20. Triazol oluşumunun reaksiyon mekanizması

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 sınırlamasından dolayı sadece doymamış 1,4-dionları vermiştir. Yeni endoperoksit düzenlenmesi yoluyla furana dayalı çeşitli yapıların araştırılmasına öncülük etmiştir (Akin Kazancıoğlu *et al.* 2013).

Grubumuz tarafından yapılan bir başka çalışmada azot içeren heterosikliklerin, çeşitli azido alkil furanlardan çıkılarak tek basamakta sentezlenmesi incelendi. Furanın alkil zinciri üzerine azit fonksiyonel grubu yerleştirildi. 5, 6 ve 7 üyeli azot içeren heterosiklikler için basit ve yeni bir metot geliştirildi.

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

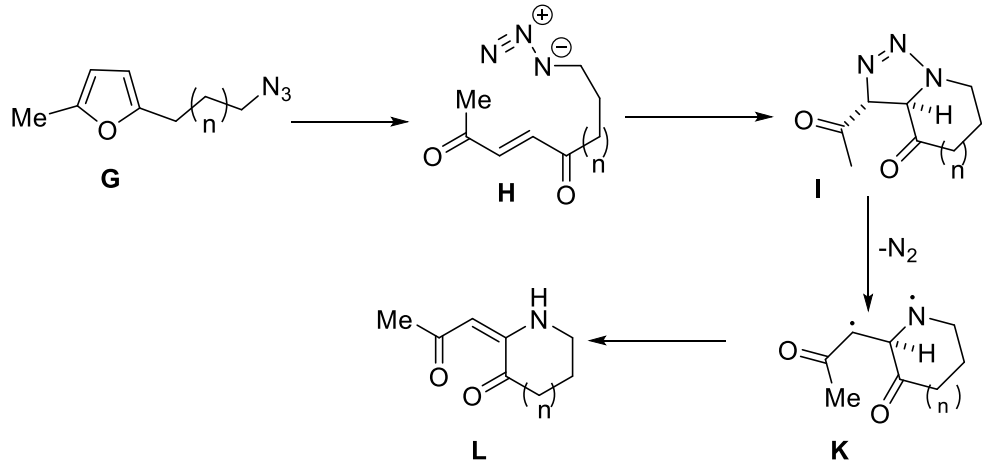
Furan türevlerinin oksidasyonu ile oluşan aldehitin kararsız olmasından dolayı 2-metil furan türevlerini kullanarak oksidasyon çalışmalarına devam edildi. İlk olarak **113**'ün RB varlığında fotooksjenasyonu denendi ve ^1H NMR spektrumunda yeni bir pirolidin halkasıyla karşılaşıldı (Şekil 2.21).



Şekil 2.21. 2-(2-azidopentil) metil furanoksidasyonu

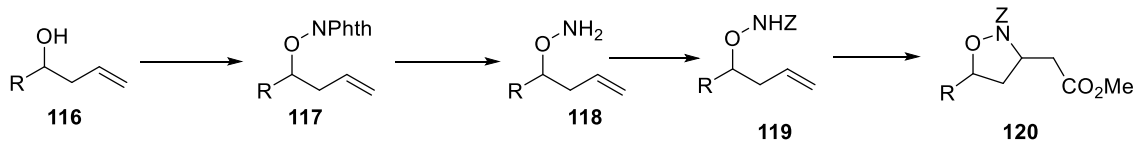
Alkil yan zincirinin farklı pozisyonlarında azit grubu ihtiva eden furan türevlerinin yanı sıra, alkil zincirinin farklı pozisyonlarında farklı sübstitüentler de yerleştirilerek çeşitli reaksiyonlar gerçekleştirildi. C-2, C-3 ve C-4 azido alkil furanların oksidasyonları ile pirolidin ve piperidin halka sistemleri elde edildi. 8 üyeli heterosiklik bileşiğine ulaşmak için azit grubu C-5 pozisyonuna yerleştirildi. Fakat siklizasyon ürünü yerine oksidasyon ürünü α,β -doymamış 1,4-dikarbonil bileşiği oluştu.

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 salıverilmesiyle ara ürün olarak **K** oluşmaktadır. **K**'nın düzenlenmesiyle de **L** elde edilmektedir (Kazancıoğlu *et al.* 2016) (Şekil 2.22).



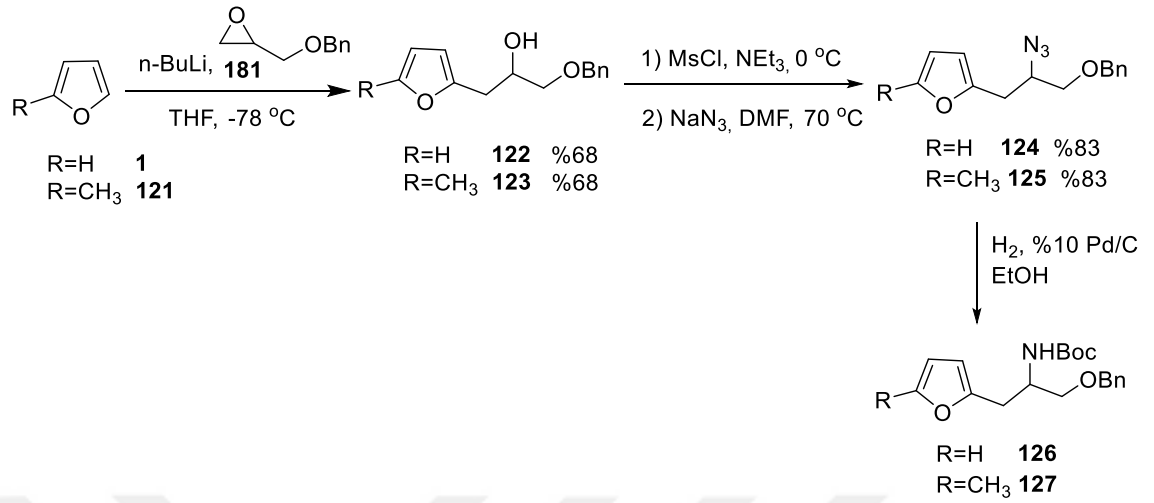
Şekil 2.22. 5,6 ve 7 üyeli heterosiklik oluşumu için reaksiyon mekanizması

Azotun nükleofilik saldırısıyla gerçekleşen siklofonksiyonelizasyon, C-N bağının oluşumu stereo ve regio kontrollü meydana geldiği için oldukça önemlidir. Azot ve oksijen tekli bağı sadece fonksiyonel hidroksilaminlerden oluşabilir. Bu amaçla hidroksilamin (**118**), alkol **116**'nın N-hidroksiftalamid kullanılarak Mitsunobu reaksiyonu ile elde edilmiştir. Saflaştırma yapılmaksızın ftalamid grubu hidrazin hidrat ile muamele edilerek ayrılmıştır. Oda sıcaklığında iyi verimlerle **118** sentezlenmiştir. Normal şartlarda **118** üzerinden siklizasyonun gerçekleşmemesinin ardından hidroksilamin farklı koruyucu gruplarla türevlendirilmiştir. Azot üzerindeki elektron çiftlerinin atağı sonucu izoxazolidinler meydana gelmiştir (Bates *et al.* 2002) (Şekil 2.23).



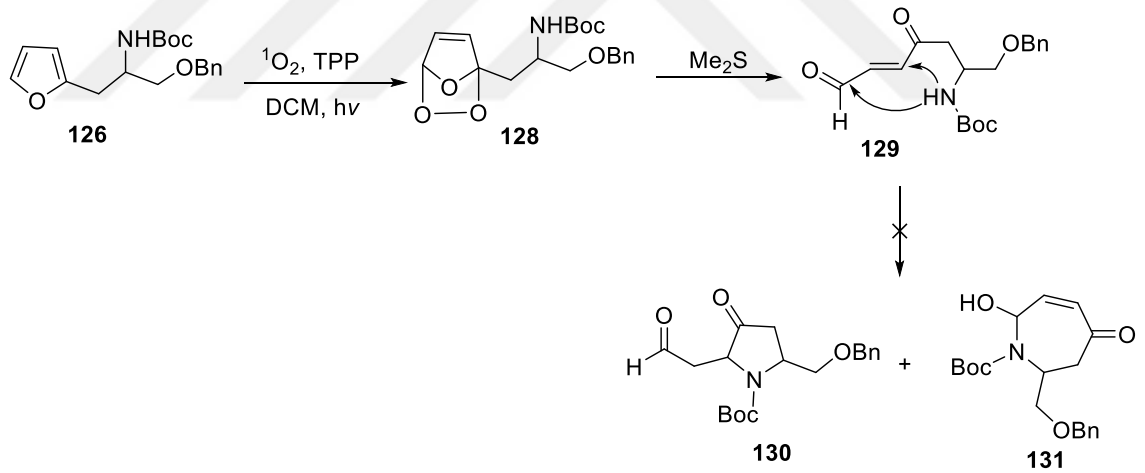
Şekil 2.23. İzoxazolidin sentezi

Grubumuz tarafından yapılan başka bir çalışma olarak basit çıkış bileşiklerinden çıkılarak kompleks yapılu bileşiklerin sentezi için amino ve hidroksilamin süstitüe alkil furanların oksidasyon reaksiyonları incelendi. İlk olarak furan ve metil furandan çıkılarak **126** ve **127** sentezlendi (Şekil 2.24).



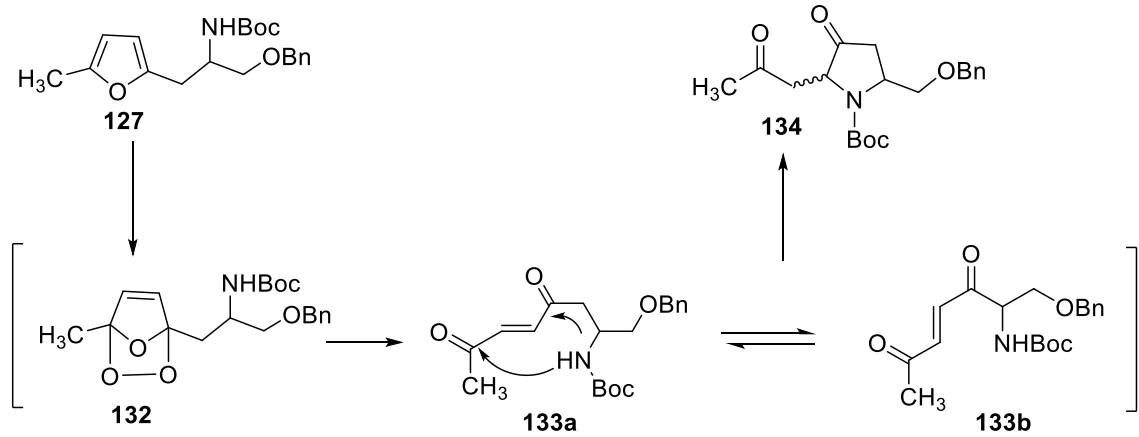
Şekil 2.24. Furanve 121'den çıkarak 126 ve 127'nin sentez kademeleri

İlk olarak 126'nın TPP varlığında fotooksidasyonu gerçekleştirildi ve 1,4 dikarbonil bileşiğine ulaşıldı ve beklenen siklizasyon gerçekleşmedi.



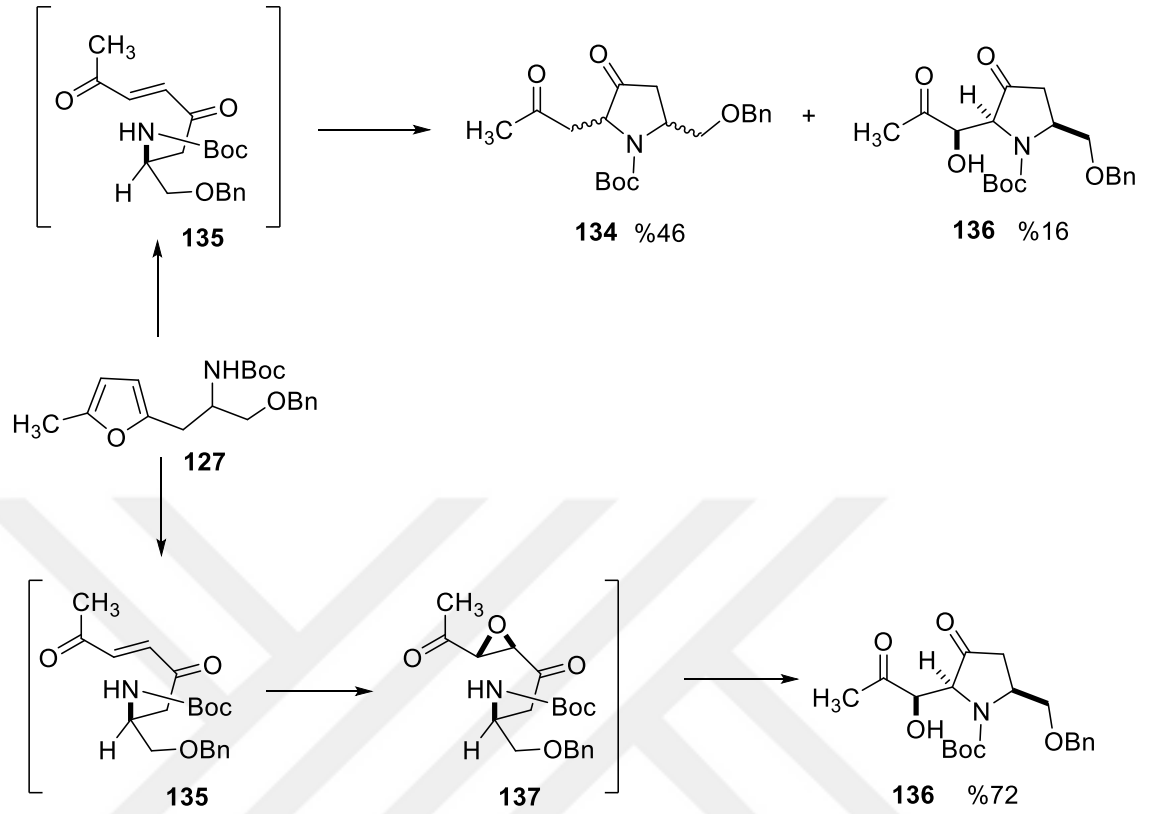
Şekil 2.25. 126'nın TPP varlığında fotooksidasyonu

Bunun ardından furan 127'nin oksidasyonu incelendi. 127'nin oksidasyonu ile α,β doymamış keton 133 elde edildi. 127'nin RB sensitize fotooksidasyonundan sonra *p*-TSA ile muamelesiyle %85 verimle 1:1 oranında diastereomerik karışım 134 elde edildi. Kullanılan kolon kromatografisi ve ince tabaka kromatografisi ile diastereomerlerin ayrımı gerçekleştirilemedi (Şekil 2.26.).



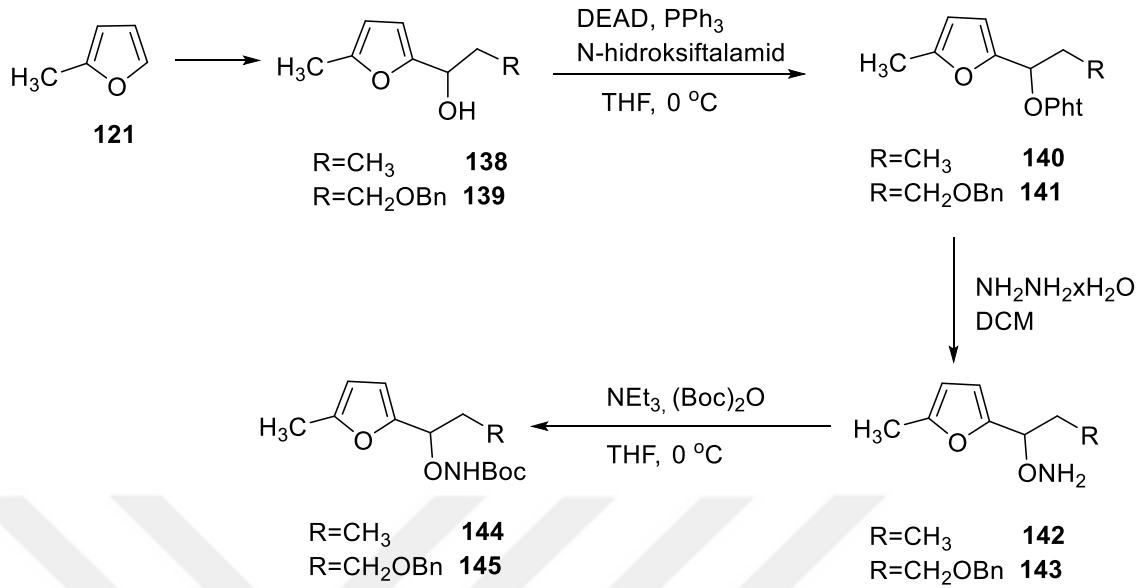
Şekil 2.26. **127**'nin RB varlığında fotoooksijenasyonu

m-CPBA ile furan **127**'nin oksidasyonundan ara ürün olarak sadece *E* izomerin oluşacağı öngörüldü. İlk olarak daha az kararlı olan *Z*-alkenin oluştuğu ancak bunun yumuşak asit *m*-CPBA şartları altında diastereo selektif siklizasyonu sağlayacak *E* izomere dönüştüğü varsayıldı. **127**'nin DCM içerisindeki çözeltisi 0°C'de *m*-CPBA (1.2 ekv.) ile muamele edilerek iki gün karıştırıldı ve %46 verimle **134** ve yeni bir ürün olan **136** %16 verimle elde edildi. **136**'nın yapısı farklı NMR teknikleriyle aydınlatıldı. **136** aynı zamanda doymamış olefin **135**'in epoksidasyonu ile de sentezlendi. **136**'nın verimini artırmak için artırılan *m*-CPBA miktarıyla pirolidin türevi tek diastereomer olarak sentezlendi. **135**'in diastereo selektif epoksidasyonun amino grubunun *m*-CPBA ile hidrojen bağı oluşturmasından kaynaklandığı belirlendi (Şekil 2.27).



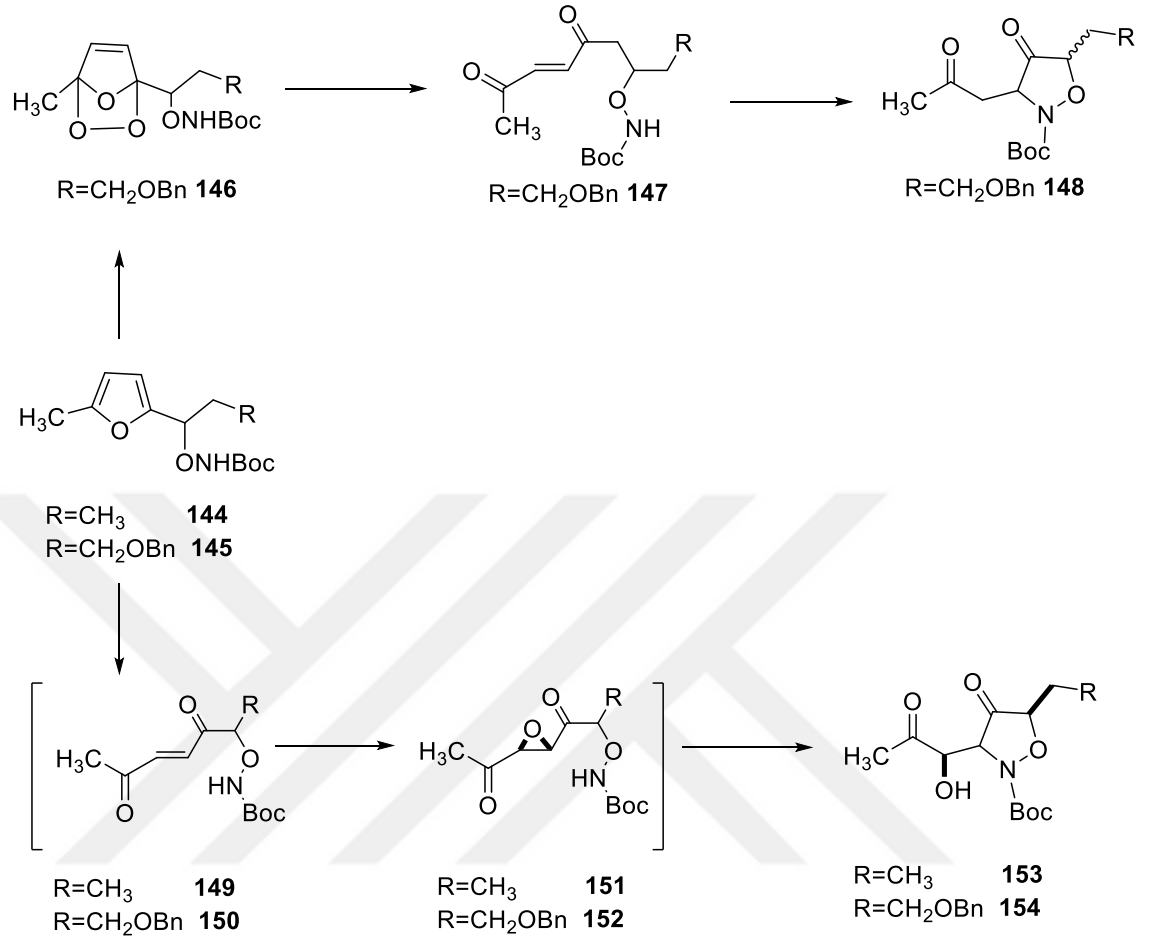
Şekil 2.27. **127**'nin *m*-CPBA varlığında oksidasyonu

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 PPh_3 , DEAD, N-hidroksiftalamid kullanılarak Mitsunobu reaksiyonu yapıldı. İlgili ara ürünün hidrazin hidratla muamelesinden *O*-hidroksilamin (**142** ve **143**) elde edildi. **142** ve **143** Boc_2O ile korunarak **144** ve **145** sentezlendi (Şekil 2.28).



Şekil 2.28. 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 2.29).

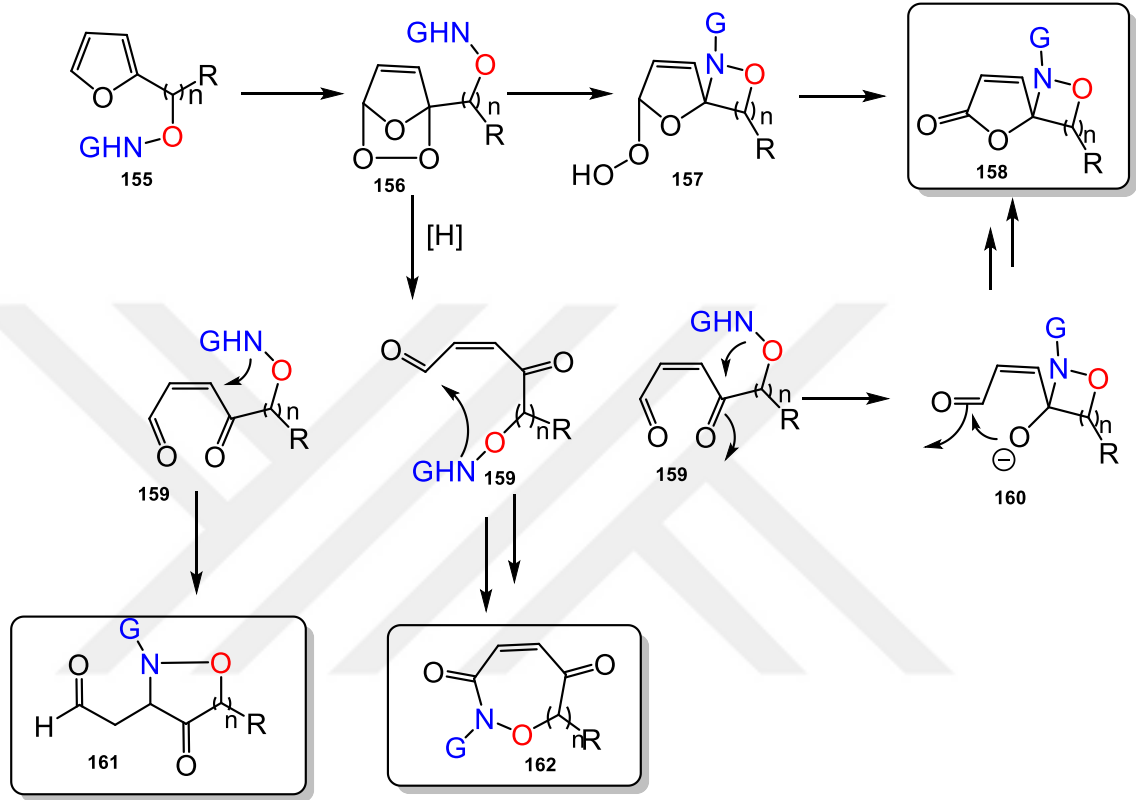


Şekil 2.29. **144** ve **145**'in oksidasyonu

2.1. Amaç

Sentetik organik kimyada basit çıkış bileşiğinden kompleks yapılara ulaşmak önemli bir araştırma alanı olarak karşımıza çıkmaktadır. Alkil zincirinin birinci karbonunda hidroksil ve amin içeren furan türevlerinin oksidasyonu incelenmiş ve önemli doğal ürünlerin sentezi veya onların sentezinde ara ürün olarak kullanılan bileşikler sentezlenmiştir. Alkil grubunun ikinci karbonunda hidroksilamin içeren alkil furanların sentezi ve oksidasyonu ilk defa grubumuz tarafından incelenmiştir.

Bu tez kapsamında sistematik olarak birinci ve ikinci karbonda hidroksilamin ihtiva eden alkil furanların sentezleri ve oksidasyonları incelenecektir. Oksidasyona ürünleri üzerinden **158,161,162**'ye ulaşılmaya çalışılacaktır.

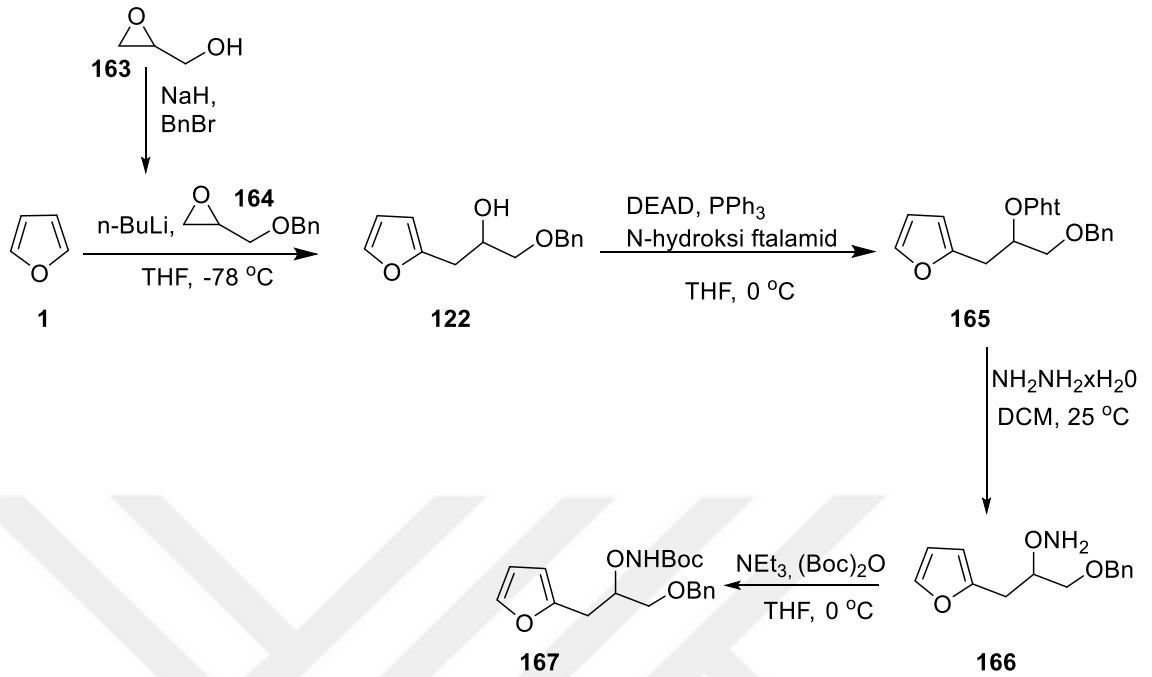


Şekil 2.30. Hidroksilamin süstitüe alkil furan türevlerin oksidasyonu ve selektifsiklizasyonu

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Bu tez çalışması kapsamında furan halkasına bağlı alkil yan zinciri üzerinde çeşitli pozisyonlara hidroksilamin grubu yerleştirilecektir. Elde edilen hidroksilamin türevlerinin oksidasyonları, hidroksilamin grubunun bulunduğu pozisyona bağlı olarak endoperoksit düzenlenme mekanizması üzerinde nasıl bir etkisi olduğunu anlamak ve zaten mevcut olan stereomerkezler yardımıyla çoklu stereomerkeze sahip bileşikler elde etmek için incelenecektir.

Çalışma kapsamında ilk olarak **169** bileşiğinin sentezinin gerçekleştirilmesi amaçlandı. **169** sentezi için grubumuz tarafından belirlenen şartlar altında bir seri reaksiyon tekrar edildi (Kazancıoğlu *et al.* 2015). İlk olarak glicidol (**163**) sodyum hidrür ile muamele edildi ve elde edilen bileşik benzil bromür ile benzillenerek korundu ve **164** elde edildi. Diğer yandan furullityumu oluşturmak için furan (**1**)'in THF içerisindeki çözeltisi azot atmosferinde, -78°C 'de n-BuLi ile muamele edildi. Sıcaklığın oda sıcaklığına yükselmesine müsaade edildi. Reaksiyon ortamı tekrar -78°C 'ye soğutulularak korunmuş glicidol (**164**)'ün THF içerisindeki çözeltisi reaksiyon ortamına ilave edildi. 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyon NH_4Cl ile durduruldu. Elde edilen ham ürün silika jel kolondan saflaştırıldı ve **122** %64 verimle sentezlendi. Daha sonra **122**, Mitsunobu reaksiyonu ile **165**'e dönüştürüldü. Elde edilen **165**, hidrazinhidrat ile muamele edilerek hidroksil amin **166** sentezlendi. Havadaki oksijen ve karbondioksit oldukça duyarlı olan amin **166** bileşiği ayırım yapılmaksızın $(\text{Boc})_2\text{O}$ ile korunarak **167**'ye ulaşıldı (Şekil 3.1).



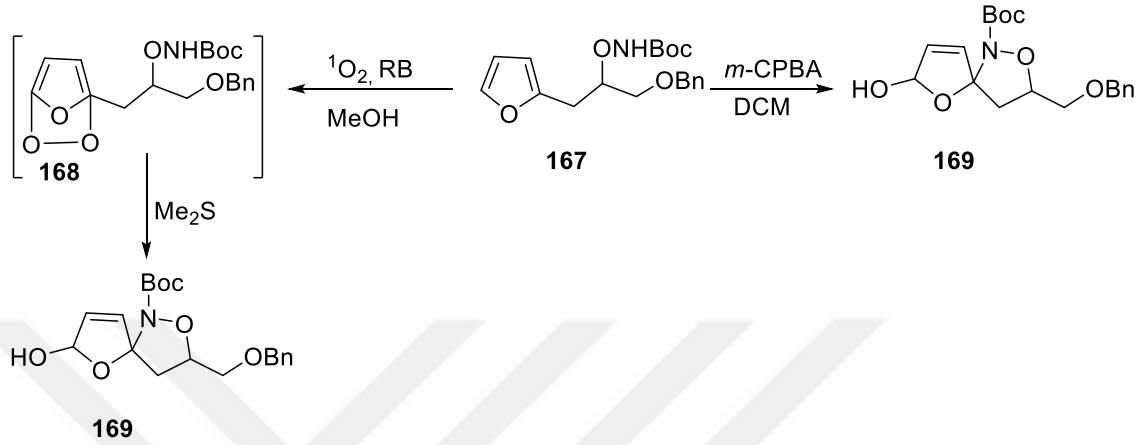
Şekil 3.1.Furan'dan **167**'nin sentezi

Furan halkasının oksidasyonu için pek çok metot bilinmektedir. Bu tez kapsamında genel olarak fotooksijenasyon (RB, MeOH ve TPP, DCM) ile oksidasyon ve kimyasal oksitleyiciler (*m*-CPBA, NBS, Br₂) denendi. Singlet oksijen ile gerçekleştirilen fotooksijenasyonda ürün dağılımı 4+2 katılmayla oluşan endoperoksit üzerinden ilerlemektedir. Singlet oksijenin reaksiyon ortamında üretilmesinin yanında toksik atık oluşturmaması da bizim için avantajdır. Kemooksidasyon ile çalışmak ise reaksiyon kolaylığının yanı sıra reaksiyon ortamında endoperoksit oluşmadığı için daha güvenlidir.

Oksidasyon denemeleri küçük miktarlarda (mg) yapıldı. En uygun ve yüksek verimli reaksiyon şartları belirlendikten sonra reaksiyon ölçekleri büyütüldü.

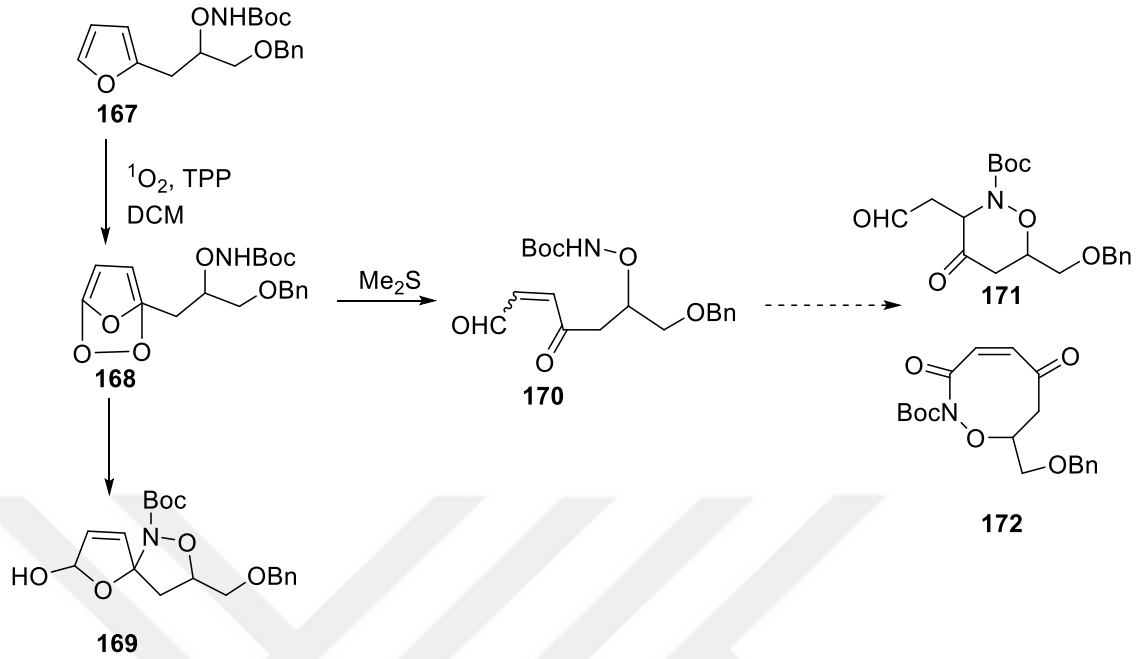
Daha önce sentezlenmiş olan **167**'nin *m*-CPBA, TPP sensitize ve RB sensitize fotooksijenasyonu ile oksidasyonları incelendi. İlk olarak **167**'nin RB sensitize fotooksijenasyonu denendi. Ancak literatürde bilinenin aksine MeOH'ün endoperoksit **168**'e katılmadığı görüldü. Endoperoksitin Me₂S ile parçalanması ile spiro**169** elde

edildi. *m*-CPBA ile yapılan oksidasyonda ise yine aynı ürün **169** ile karşılaşıldı (Şekil 3.2).



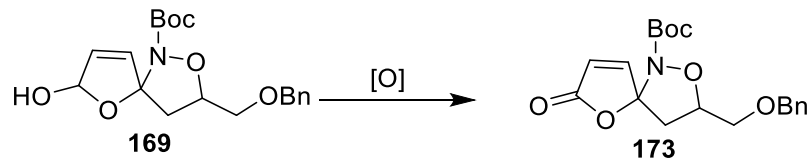
Şekil 3.2. **167**'nin *m*-CPBA ve RB varlığında oksidasyonu ve **169**'un sentezi.

TPP sensitize fotoksijenasyonu ile ise siklizasyon ürünleri olan **171** ya da **172**'nin oluşması öngörüldü. Ancak yapılan bütün oksidasyon denemelerinde beklenen siklizasyon ürünleri yerine RB ve *m*-CPBA oksidasyonlarından elde edilen spiro **169** bileşiğin oluştuğu gözlemlendi. Yapılan bir seri oksidasyon çalışması sonucunda **169**'un sentezi için en iyi yöntemin TPP sensitizer varlığında fotooksijenasyon olduğu belirlendi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. **167**'nin TPP varlığında oksidasyonu ve **169**'un sentezi.

Hemiasetallerin oksidasyonu için literatürde birçok yöntem mevcuttur. Hedeflemiş olduğumuz **173**'ün sentezi için öncelikle Jones reaktifinin kullanılması planlandı. Daha önceden hazırlanan Jones reaktifi kullanılarak denenen reaksiyonlarda **173** oldukça düşük verimler ile elde edildi. Bu reaksiyonun verimini artırmak için H_2SO_4 ve CrO_3 ile yeni hazırlanmış (Jones reaktifi) kullanıldı ancak verimde bir artış gözlenmedi (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. **169**'un oksidasyonu

Hemiasetal **169**'un Jones reaktifi ile oksidasyonunda verimler oldukça düşüktür (Çizelge 3.1). Jones reaktifi ile istenilen başarı elde edilemeyince PDC ile oksidasyon çalışmalarına geçildi. PDC ile yapılan reaksiyon sonucunda da beklenen verim artışı gözlenmedi. Bu nedenle alkollerin oksidasyonu için en çok bilinen yöntemlerden biri olan Swern oksidasyonu denendi. DCM içerisinde -78°C 'de, DMSO (COCl_2) ile

muamaele edildi. 2 saat boyunca -78°C 'de karıştırılan reaksiyona **169**'un DCM içerisindeki çözeltisi ilave edildi. Son olarak NEt_3 ilave edilen reaksiyon 14 saat karıştırıldıktan sonra NH_4Cl ile durduruldu. Alınan ^1H NMR spektrumunda oluşması beklenen **173**'e ait herhangi bir sinyale rastlanmadı. Bunun üzerine PIFA ile oksidasyon denendi ve yine **173** elde edilemedi. Oksidasyona MnO_2 ile devam edildi. Fakat burada da verim %15'in üzerine çıkarılamadı. Çok sık ve başarı ile kullanılan Dess-Martin ile yapılan reaksiyonlarda da ne istenilen ne de farklı bir ürünle karşılaşılmayıp çıkış bileşiğimiz **169** geri alındı. Yapılan tüm denemelerde istenilen ürünün en yüksek verimle Jones reaktifi kullanıldığında elde edildiği belirlendi. Burada %40 verimle diastereomer karışımı elde edildi. İlk olarak silika jel ile saflaştırılan karışımdan 2:1 oranında diastereomerler elde edildi. Ancak kolon sonrası çok fazla verim kaybı gözlemlendi. Bunun ardından farklı dolgu maddeleriyle (Al_2O_3 , florosil) de saflaştırılma denendi ancak sonuç değişmedi.

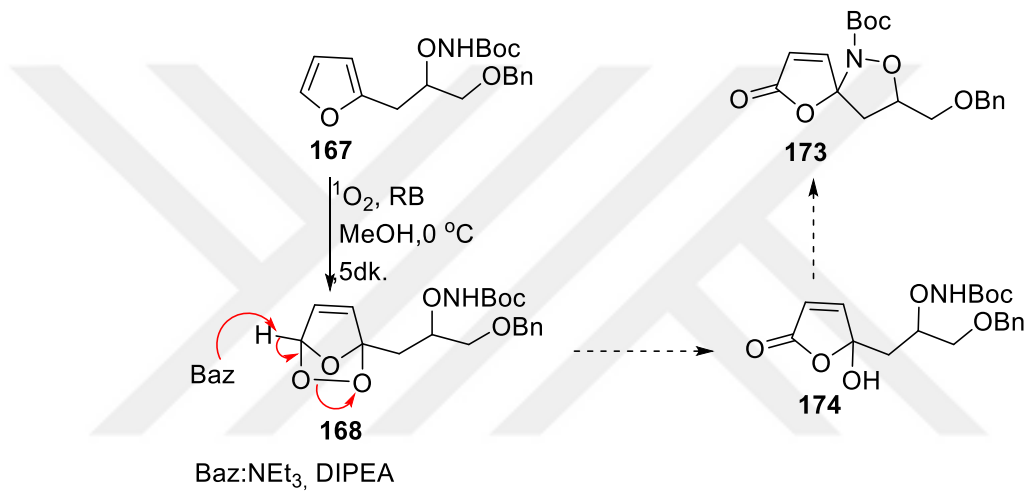
Çizelge 3.1. **173**'ün sentezi için gerçekleştirilen oksidasyon çalışmaları

Sıra	Reaktifler	Çözücü	Süre	Sıcaklık $^{\circ}\text{C}$	Sonuç
1	Jones	DCM	5 dk.	0	%40
2	Jones	Aseton	5 dk.	0	%40
3	PDC	DMF	10 dk.	0	%20
4	PDC	DCM	10 dk.	0	%20
5	Swern	DCM	24 s	$-78 \rightarrow 25$	Beklenen ürün yok
6	PIFA	CH_3CN	5 dk.	25	Beklenen ürün yok
7	MnO_2	DCM	12 s	25	%15
8	Dess-Martin	DCM	12 s	25	Reaksiyon olmadı

Farklı yükseltgeyiciler ile gerçekleştirilen denemelerde lakton **173** ya hiç gözlenmedi ya da düşük verimlerle elde edildi (Çizelge 3.1).

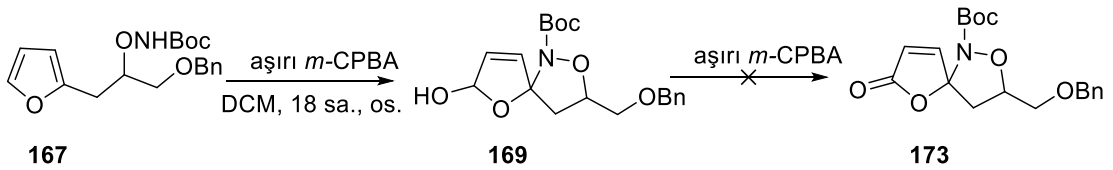
Bilindiği gibi endoperoksiti parçalamak için birçok reaktif kullanılabilmektedir (Me_2S , PPh_3 , NEt_3 , tiyoüre vs.). Endoperoksitin parçalanma yönü kullanılan reaktiflere göre

değişkenlik gösterebilmektedir. Biz fotooksjenasyonda oluşan endoperoksiti bir baz ile parçalayarak oksidasyon ürünlerini incelemeyi planladık. Bu maksatla **167**, fotooksjenasyona (RB ve TPP sensitizerliğinde) tabi tutulup endoperoksit **168** elde edildi. Oluşan endoperoksit **168**'ü lakton **173** elde edecek şekilde parçalanması istendiği için ortama öncelikle NEt_3 verildi. Ancak istenilen sonuç alınamadı. Bunun üzerine daha hacimli bir baz olan DIPEA kullanıldı. Alınan ^1H NMR spektrumunda **173** bileşiğinin elde edilemediği gözlemlendi (Şekil 3.5).



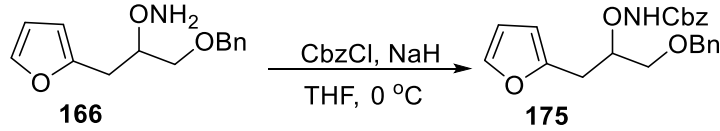
Şekil 3.5. Baz kullanılarak **173**'ün sentezi

212'nin *m*-CPBA ile oksidasyonundan hemiasetal **169** elde edildiği daha önce tartışılmıştır. Bunun yanı sıra *m*-CPBA'nin aşırısı kullanıldığında laktonun tek kademede sentezlenebileceği de bilinmektedir. Aşırı miktarda *m*-CPBA kullanılmasına rağmen ham ürünün ^1H NMR spektrumunda hemiasetal **169** ürününe ait sinyaller bulunurken lakton **173**'e ait sinyallere rastlanmadı (Şekil 3.6).



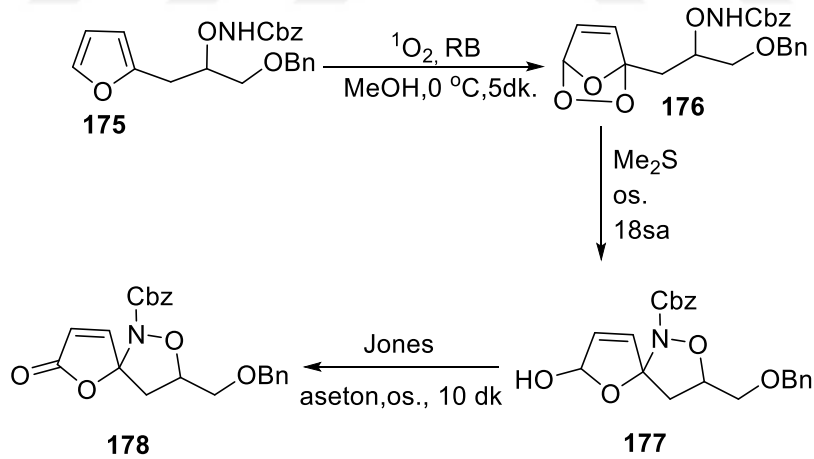
Şekil 3.6. **167**'nin *m*-CPBA varlığında oksidasyonu

Bütün bu denemelerin ardından lakton **173** yüksek verimlerle sentezlenemeyince koruyucu grup olan Boc grubunun CbzCl ile değiştirilmesine karar verildi. Bu amaçlaamin **166** NaH eşliğinde THF içerisinde CbzCl ile reaksiyonundan sonra **175** elde edildi (Şekil 3.7).



Şekil 3.7.175'in sentezi

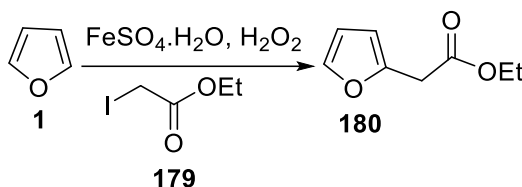
175 RB sensitizerliğinde fotooksidasyona tabi tutuldu. Elde edilen endoperoksit**176**'nın parçalanmasıyla **177** elde edildi. Daha önceki oksidasyon denemelerinde en yüksek verimin Jones ile alındığı göz önünde bulundurularak **177**'ninoksidasyonu için Jones reaktifi kullanıldı. Ancak verimin %20'yi geçmediği görüldü (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. 178'in sentezi

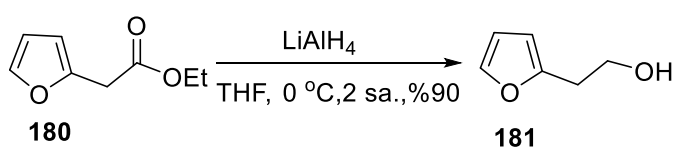
167'nin oksidasyon çalışmaları ile lakton **173**'ün eldesinde ayrılamayan iki izomerin oluşması ve reaksiyon veriminin düşük olması nedeniyle primer hidroksil amin türevinin sentezlenerek oksidasyonunun incelenmesine karar verildi. Bu maksatla Baciochi reaksiyonu ile furana iyodo etil asetat katıldı. Iyodo etil asetatın DMSO içerisindeki çözeltisi üzerine sırasıyla furan (20 ekv.), $\text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.5 ekv.), H_2O_2

(%35, 1.9 ekv.) ilave edildi. Bir hafta karıştırılan reaksiyon durdurulup saflaştırıldı ve **180** bileşiği %30 verimle sentezlendi (Şekil 3.9).



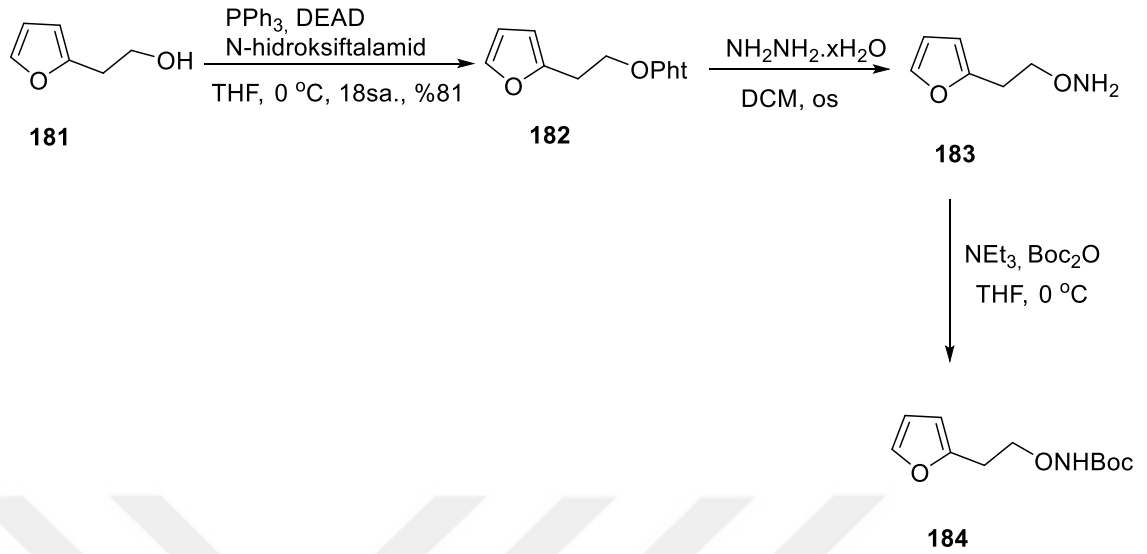
Şekil 3.9. **180**'in sentezi

Elde edilen ester **180**'i alkole indirgemek için LiBH_4 kullanıldı. **181** %40 verimle elde edildi. Ancak hem verimin düşük olması hem de LiBH_4 'ün pahalı olması sebebiyle indirgemeye LiAlH_4 ile devam edildi. LiAlH_4 'ün farklı ekvalentlerde (1, 2, 4 ekv.) yapılan reaksiyonlarda çıkış bileşiğinin bitmediği gözlemlendi. Bunun üzerine LiAlH_4 'ün havadaki nemden reaktivitesini kaybetmiş olacağı düşünüldü. Yeni LiAlH_4 ile reaksiyon tekrarlandı. LiAlH_4 (1 ekv.) THF içerisinde çözülerek üzerine esterin THF içerisindeki çözeltisi buz banyosunda damla damla ilave edildi. Reaksiyon 2 saat karıştırıldıktan sonra yine soğukta su ilavesi ile durdurularak alkol **181** %90 verimle elde edildi (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. **181**'in sentezi

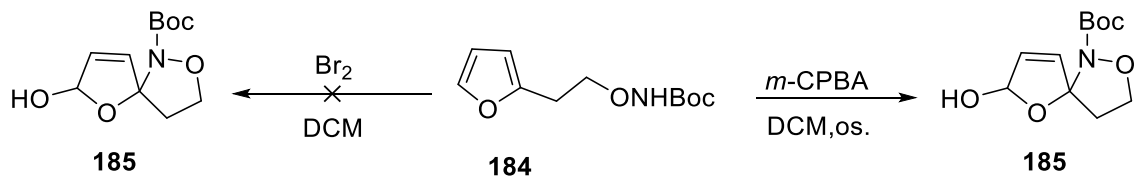
Alkol **181**'i Mitsunobu reaksiyonu ile ftalamide dönüştürmek için önce küçük ölçeklerle reaksiyon denendi. Ancak çıkışın bitmemesi üzerine alkol **181** (1.0 ekv.), PPh_3 (3.0 ekv.), N-hidroksi ftalamid (3.0 ekv.) reaksiyon balonuna alınıp azot atmosferinde 0°C 'de THF içerisinde çözüldü ve üzerine damla damla DEAD (3.0 ekv.) ilave edildi. 18 saat oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyon durdurularak **182** %81 verimle sentezlendi (Şekil 3.11).



Şekil 3.11.182'nin sentezi

Elde edilen **182**, hidrazin hidratla reaksiyonu sonucu **183**'e ulaşıldı. Amin grubu $(\text{Boc})_2\text{O}$ ile korundu. Alınan ham ürün silika jel ile saflaştırıldı ve %50 verimle **184** sentezlendi (Şekil 3.11).

184'ün sentezlenmesinin ardından oksidasyon çalışmalarına geçildi. **184**'ün DCM içerisindeki çözeltisine *m*-CPBA (1.5 ekv.) ilave edilerek reaksiyon 18 saat karıştırıldı. Yapılan TLC'de ve alınan ^1H NMR spektrumunda diastereomerik karışım gözlemlendi. Bu diastromerlerin ayrılması mümkün olmamaktadır. Ayrıca diastereomerlerin ayrılmalarının da sentetik açıdan bizim çalışmamıza bir katkısı yoktur (Şekil 3.12).



Şekil 3.12.185'in sentezi

184'ün *m*-CPBA ile oksidasyonunun ardından Br_2 ile oksidasyon denemelerine geçildi. **184** DCM içerisindeki çözülüp -78°C 'de Br_2 ilave edilerek karıştırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyonda çıkış bileşiğinin aynen kaldığı gözlemlendi. Bunun üzerine sıcaklık

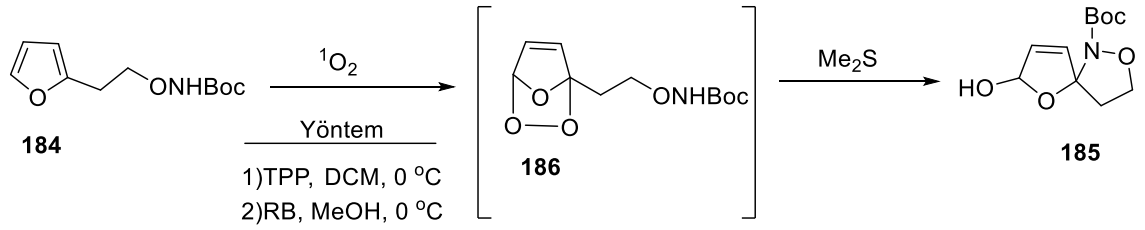
artırılarak yapılan denemelerde yeni bir spotun oluştuğu gözlemlendi. Solvent uzaklaştırıldıktan sonra ham ürünün alınan ^1H NMR spektrumunda yeni sinyallerle karşılaşıldı. Fakat ham ürün kromatografik yöntemlerle saflaştırılamadığı için yapı analizi yapılamadı (Şekil 3.12). **184**'ün Br_2 ile yapılan oksidasyon çalışmaları Çizelge 3.2'de verilmektedir.

Çizelge 3.2. **185**'in sentezi için yapılan çalışmalar.

Sıra	Çıkış (ekv.)	Br_2 (ekv.)	Sıcaklık ($^{\circ}\text{C}$)	Sonuç
1	50 mg	1.3	$-78 \rightarrow -30$	Reaksiyon olmadı
2	50 mg	1.3+1.0+1.0	$-78 \rightarrow -30 \rightarrow -10$	Reaksiyon olmadı
3	50 mg	1.5+1.5	$-20 \rightarrow 0$	Reaksiyon olmadı
4	50 mg	1.5+1.5	$-20 \rightarrow -20$	Saflaştırma yapılamadı
5	100 mg	3	$-20 \rightarrow 25$	Saflaştırma yapılamadı
6	100 mg	6	$-20 \rightarrow -20$	Saflaştırma yapılamadı

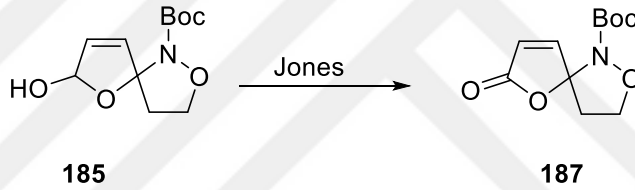
184'ün başarısız kemooksidasyon çalışmalarından sonra fotooksijenasyon çalışmalarına geçildi. İlk olarak **184**'ün MeOH içerisindeki çözeltisine katalitik miktarda RB ilave edildi. 0°C 'de içerisinden oksijen geçirilirken 500 Watt'lık bir ışın kaynağı ile ışınlandırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilmek suretiyle ortama oluşan endoperoksiti parçalaması için Me_2S ilave edildi. Endoperoksitin tamamen parçalanması için reaksiyon 18 saat karıştırıldı. Ham ürünün ^1H NMR spektrumunda spiro **185** gözlemlendi (Şekil 3.13).

Aynı reaksiyon DCM içerisinde ve TPP sensitizerliğinde 0°C 'de tekrarlandığında yine **185** bileşiği ile karşılaşıldı (Şekil 3.13).



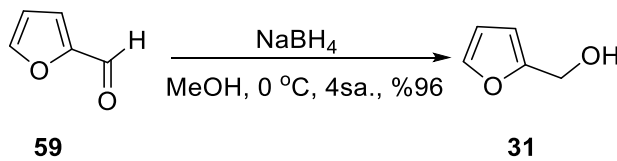
Şekil 3.13.185'in sentezi

Elde edilen diastromerik karışım **185** saflaştırma yapılmadan Jones reaktifiyle oksidasyonatabi tutuldu. Bunun için öncelikle **185**'in aseton içerisindeki çözeltisine Jones reaktifi (2 ekv.) ilave edildi. 4 saat karıştırılarak durdurulan reaksiyonda **187**, %30 verimle sentezlendi (Şekil 3.14).



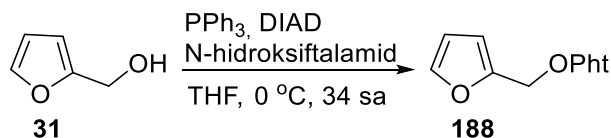
Şekil 3.14.187'nin sentezi

Bu tez çalışmamızdaki amaçlarımızdan biri de ilk karbondan hidroksil amin grubu ihtiva eden furan halkasının oksidasyonudur. Furan halkasının alkil yan zinciri üzerinde C-1 karbonuna hidroksil grubunu yerleştirmek için furfural (**59**) NaBH_4 ile muamele edilerek furfurol **31** yüksek verimlerle sentezlendi (Şekil 3.15).



Şekil 3.15.31'in sentezi

Furfurol **31**'den hidroksilamin elde etmek için daha önce kullanılan Mitsunobu reaksiyonu ile **188** sentezlendi. Mitsunobu reaksiyonu DIAD ile farklı şartlarda denendi (Şekil 3.16). Çizelge 3.3'de ayrıntılar gösterilmiştir.



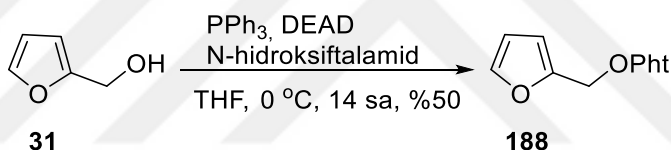
Şekil 3.16.188'in sentezi

İlk olarak furfurol (**31**) ve PPh_3 (1.2 ekv.) azot atmosferinde 0°C 'de THF içerisinde çözüldü. Daha sonra DIAD (1.2 ekv.) damla damla ilave edildi. THF içerisinde çözülen N-hidroksiftalamid (1.2 ekv.) reaksiyon karışımına eklenerek 7 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildiğinde çıkış bileşiği gözlemlendi. Reaksiyon karışımına sırasıyla aynı ekivalentlerde PPh_3 , DIAD ve N-hidroksiftalamid 0°C ilave edildi. Reaksiyon 12 saat daha karıştırıldıktan sonra durduruldu. Alınan ^1H NMR spektrumunda ürün miktarının çok düşük olmasının yanında reaksiyona girmemiş DIAD oldukça fazla oranda bulunmaktadır. Ham ürün silika jel kolondan ayıramaya çalışıldı. Ayrılan fraksiyonlardan anlamlı bir sonuç elde edilemedi. Reaksiyon şartları değiştirilerek reaksiyon tekrarlandı. Furfurol (**31**)'in DCM içerisindeki çözeltisine PPh_3 (1.5ekv.) ve N-hidroksiftalamid (1.2 ekv.) katı olarak 0°C 'de ilave edildi. Son olarak aynı sıcaklıkta DIAD (1.5 ekv.) ilave edilerek reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Ham ürünün ^1H NMR spektrumunda çıkış, ürün ve DIAD gözlemlendi. Aynı şartlar kullanılarak reaksiyon THF içerisinde tekrarlandı ancak herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Bunun üzerine reaksiyon 16 saat karıştırıldıktan sonra ilave olarak bir gün boyunca da reflüks edildi. Elde edilen karışım silika jel kolon ile saflaştırılmaya çalışıldı ancak DIAD'ın fazlasından kurtulmak mümkün olmadı. Ekivalent ve sıcaklık parametreleri değiştirilerek defalarca tekrarlanan reaksiyonlarda istenilen ürüne rastlanılmadığı gibi DIAD'ın fazlasından da kurtulmak mümkün olmadı. Reaksiyon şartları Çizelge 3.3'de verilmektedir.

Çizelge 3.3. 188'in sentezi için yapılan çalışmalar

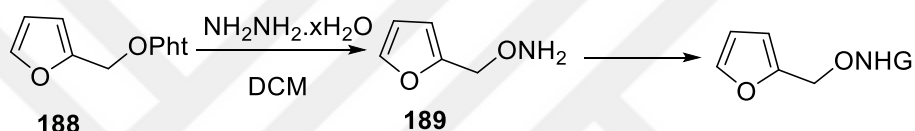
Sıra no	Furfurol (1ekv.)	PPh ₃ (ekv.)	DİAD (ekv.)	Nhidroksiftalamid (ekv.)	Sıcaklık °C	Süre saat	Çözücü
1	100 mg	1.2+1.2	1.2+1.2	1.2+1.2	0→25→0→25	7+10	THF
2	100 mg	1.5	1.5	1.2	0→25	16	DCM
3	200 mg	1.5	1.5	1.2	0→25→70	14+20	THF
4	200 mg	1.5	1.5	1.2	0→25	14+20	DCM
5	100 mg	1.5	1.5	0.8 (aldrich)	0→25	14+20	THF
6	100 mg	1.5	1.5	0.8(fluka)	0→25	14+20	THF

DİAD ile arzu edilen bileşiğe ulaşılamayınca çalışmalara DEAD ile devam edildi (Şekil 3.17).

**Şekil 3.17.188'in sentezi**

Furfurol (**31**) ve PPh₃(1.2 ekv.) azot atmosferinde 0°C'de THF içerisinde çözüldü. DEAD (1.2 ekv.) damla damla ilave edildi. THF içerisinde çözülen N-hidroksiftalamid reaksiyon karışımına ilave edildi. 14 saat karıştırılan reaksiyon TLC ile kontrol edildiğinde çıkış bileşiği gözlemlendi. Bunun üzerine reaksiyon gece boyunca reflüks edildi. Yine çıkış bileşiği olmasına rağmen reaksiyon durduruldu. Reaksiyondan elde edilen karışım üzerine aynı ekivalentlerde (0.8 ekv.) PPh₃, DEAD ve N-hidroksiftalamid 0°C'de ilave edildi. 12 saat daha karıştırıldıktan sonra durdurulan reaksiyonun ilerlemediği gözlemlendi. Daha sonra furfurol (**31**), PPh₃ (1.2 ekv.), N-hidroksiftalamid (1.2 ekv.) ve DEAD (1 ekv.) reaksiyon balonuna aynı anda konularak THF'de çözüldü. Reaksiyonun iki gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılmasının ardından alınan ¹HNMR spektrumunda çıkış **31** ve ürün **188** gözlemlendi. Ham ürünün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve %50 verimle **188** elde edildi. Bu başarılı sentezin ardından **188** hidrazin hidratla etkileştirilerek amin **189** elde edildi. Amin **189**'un

bozulması göz önüne alınarak amin grubunun farklı koruyucu gruplarla korunması planlandı. Bunun için öncelikle (Boc)₂O koruyucu grubu kullanıldı. Amin azot atmosferinde THF içerisinde çözülerek üzerine NEt₃ ilave edildi. (Boc)₂O, THF içerisinde çözülerek reaksiyon ortamına ilave edildi. **190** %70 verimle elde edildi (Şekil 3.12). Oluşan ürünün oksidasyon çalışmaları yapılırken aynı zamanda amin grubunun CbzCl ile koruma çalışmaları da gerçekleştirildi. Sodyum hidrürün THF içerisindeki süspansiyonuna amin ilave edildi. Son olarak CbzCl ilave edilerek reaksiyon 18 saat karıştırıldı. Ancak elde edilen ürün **191** saflaştırılamadığı için Boc grubu ile korunarak çalışmalara devam edildi (Şekil 3.18).



Yöntem

Boc₂O, NEt₃, THF

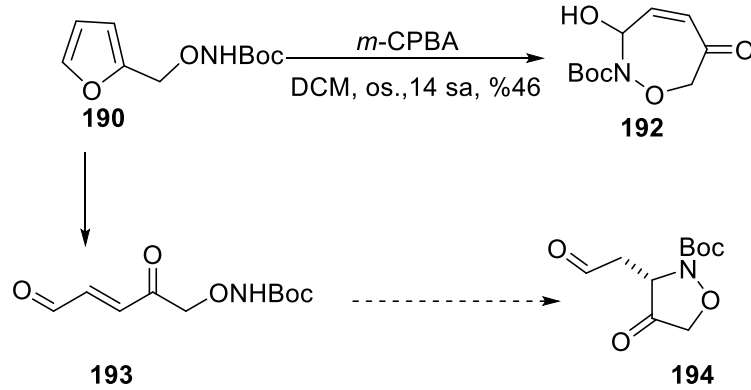
G = Boc **190**

CbzCl, NaH, THF

G = Cbz **191**

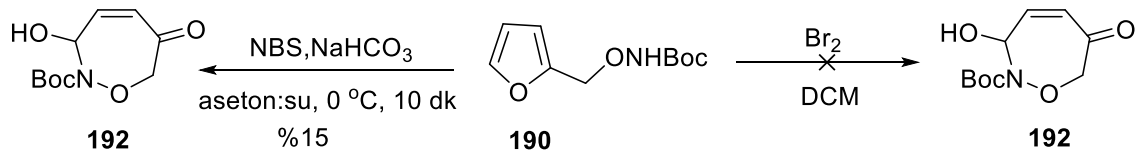
Şekil 3.18. **190** ve **191**'in sentezi

190 bileşiğinin sentezinin ardından oksidasyon çalışmalarına başlandı. İlk olarak *m*-CPBA ile oksidasyon denemeleri yapıldı. **190**'un DCM içerisindeki çözeltisine *m*-CPBA (1.5 ekv.) ilave edildi. Belirli aralıklarla TLC ile yapılan kontrollerde çıkış bileşiğinin bitmediği gözlemlendi. Bunun ardından reaksiyon 18 saat karıştırılarak sonlandırıldı ve hemiaminal **192** elde edildi. Alınan ¹H NMR spektrumunda *m*-CPBA ile oksidasyonu sonucu oluşan α,β-doymamış 1,4 dikarbonil bileşiğine hidroksilamin grubunun kolaylıkla konjuge katılması ile oluşması muhtemel **194**'e ait aldehit sinyaline rastlanmadı. Ham ürün silika jel kolon ile saflaştırıldı. ¹H NMR, ¹³C NMR, IR spektrumları **192**'nin yapısını doğrulamaktadır (Şekil 3.19).



Şekil 3.19. **190**'ın $m\text{-CPBA}$ varlığında oksidasyonu

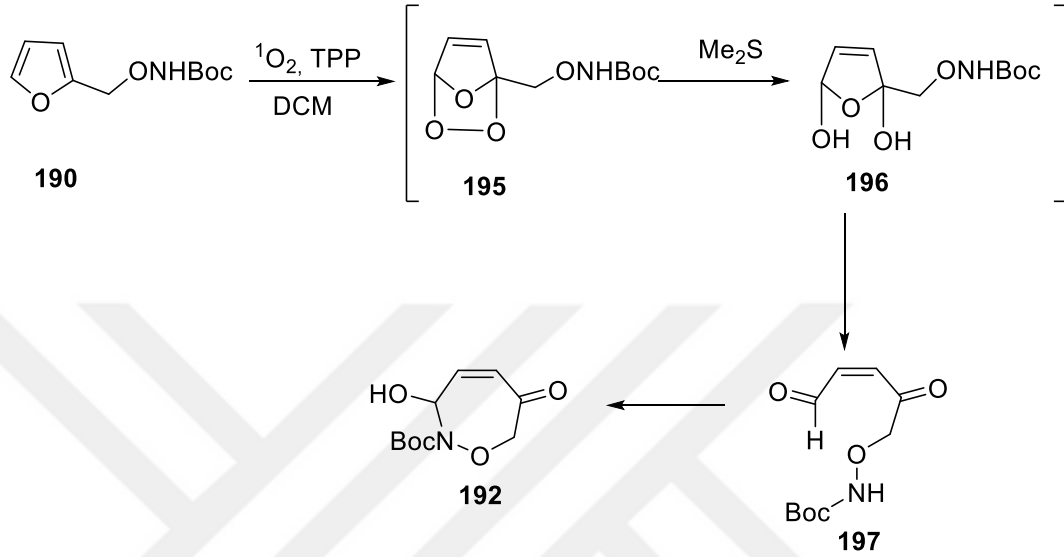
0°C 'de **190**'ın aseton/ H_2O (1:1) içerisindeki çözeltisine sırasıyla NaHCO_3 ve NBS ilave edildi. 10 dakika karıştırılan reaksiyonda çıkışın bitmesinin ardından ortamda kalan NBS'in fazlasından kurtulmak için furan (**1**) ilave edildi. Reaksiyon 15 dakika daha karıştırılıp üzerine piridin verildi. 30 dakika daha karıştırılan reaksiyondan çözücü uzaklaştırıldıktan sonra EA ile ekstrakte edildi. NBS ile gerçekleştirilen oksidasyonda da hemiaminal **192** elde edildi. **190**'ın oksidasyonu Br_2 kullanılarak da denendi ancak reaksiyon sonucu ürün ya da çıkışa rastlanılmadı. Kimyasal oksidasyonlarla **192**'nin verimi daha fazla artırılmadı (Şekil 3.20).



Şekil 3.20. **190**'ın NBS ve Br_2 ile oksidasyonu.

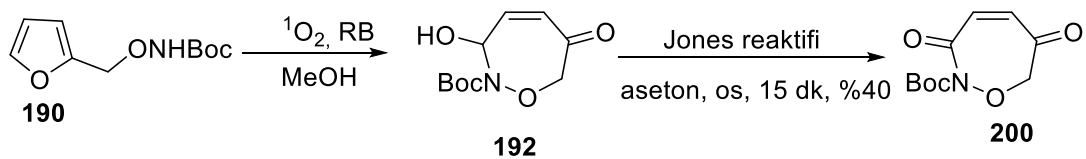
Kimyasal yükseltgeyicilerle yapılan çalışmaların ardından **190**'ın oksidasyonuna singlet oksijen ile devam edildi. **190** DCM içerisinde çözülerek katalitik miktarda TPP ilave edildi. 0°C 'de çözücü içerisinde oksijen geçirilirken reaksiyon 500 watt'lık bir lambayla ışılandırıldı (Şekil 3.14). TLC ile kontrol edilen reaksiyonda çıkışın bitmesinin ardından ortama Me_2S ilave edildi. Me_2S 'nin oluşan endoperoksiti parçaladığından emin olmak için reaksiyon 18 saat karıştırıldı. Çözücünün evaporatörde

uzaklaştırılmasıyla alınan ^1H NMR spektrumunda yine **192**'nin %20 verimle gerçekleştiği görüldü (Şekil 3.21).



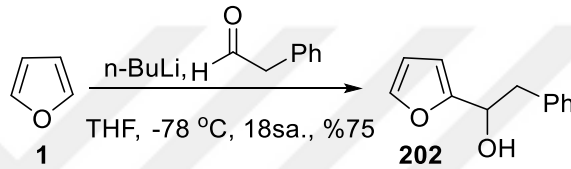
Şekil 3.21. **190**'ın TPP varlığında oksidasyonu

190'ın RB ile fotooksidasyon çalışmalarına geçildi. **190**'ın MeOH içerisindeki çözeltisine katalitik miktarda RB ilave edildi. 0°C 'de 500 watt ile ışınlandırılarak fotooksijenasyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek ortaya oluşan endoperoksiti parçalaması için Me_2S ilave edildi. Endoperoksitin tamamen parçalanması için reaksiyon 18 saat karıştırıldı. Ham ürünün ^1H NMR spektrumunda yine aynı hemiaminal **192**, %20 verimle elde edildi (Şekil 3.23). Bütün bu oksidasyon şartlarında elde edilen **192** saflaştırılmaya çalışıldığında çok fazla ürün kaybının gözlenmesinin ardından saflaştırılma yapılmaksızın hemiaminal **192**'nin oksidasyon çalışmalarına geçildi. Daha önce yapılan hemiaminal oksidasyonu çalışmalarında en iyi sonuç Jones reaktifi ile elde edildiği için **192**'nin oksidasyonu direkt olarak Jones Reaktifi ile yapıldı ve laktam **200** %40 verimle sentezlendi (Şekil 3.22).



Şekil 3.22. **190**'ın RB varlığında oksidasyonu

Furan halkasına bağı alkil yan zincir üzerinde birinci karbondaki hidroksilaminin yerleştirebileceğimiz başka bir yöntem ise fenil asetaldehite (**201**) furillityum katılmasıdır. Daha önce oluşturulan şartlarda furullityum hazırlanarak kuru THF içerisinde çözülmüş fenil asetaldehit (**201**) bu karışım üzerine damla damla ilave edildi. NH_4Cl ile durdurulan reaksiyon EA ile ekstrakte edildi. Yapılan denemelerde ortamda fenil asetaldehitin fazlasının kaldığı görüldü. Furan miktarı artırılarak tekrarlanan reaksiyonlarda **202** %75 verimle sentezlendi. Verim artışı için yapılan çalışmalar Çizelge 3.4’de verilmiştir (Şekil 3.23).

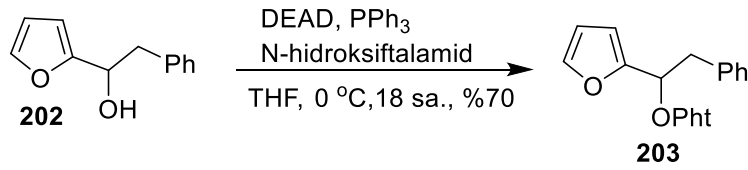


Şekil 3.23. **202**’nin sentezi

Çizelge 3.4. **202**’nin sentezi için yapılan çalışmalar

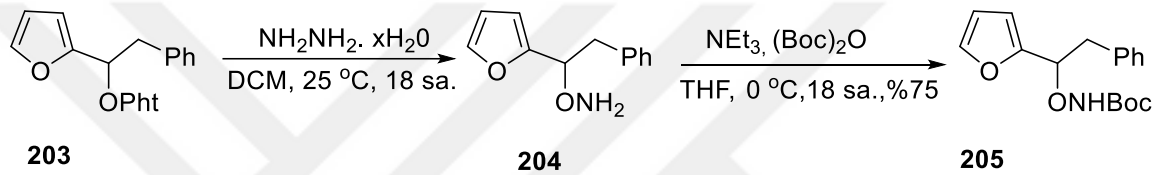
Sıra	Furan (ekv.)	Fenil asetaldehit (ekv.)	n-BuLi(ekv.)	Sıcaklık $^\circ\text{C}$	Çözücü
1	1.0	1.1	1.2	$-78 \rightarrow -5 \rightarrow -78 \rightarrow 25$	THF
2	2.0	1.1	2.2	$-78 \rightarrow -5 \rightarrow -78 \rightarrow 25$	THF
3	3.0	1.0	3.3	$-78 \rightarrow -5 \rightarrow -78 \rightarrow 25$	THF

Oksidasyon çalışması yapılacak olan hidroksilaminin sentezi için **202**, ilk olarak Mitsunobu reaksiyonuna tabi tutuldu. Azot atmosferinde **202** (1.0 ekv.), PPh_3 (3.6 ekv.) ve N-hidroksi ftalamid (3.6 ekv.) reaksiyon balonuna alınıp 0°C ’de kuru THF içerisinde çözüldü ve üzerine damla damla DEAD (3.6 ekv.) ilave edildi. 18 saat karıştırılan reaksiyon durduruldu ve **203** %70 verimle sentezlendi (Şekil 3.24).



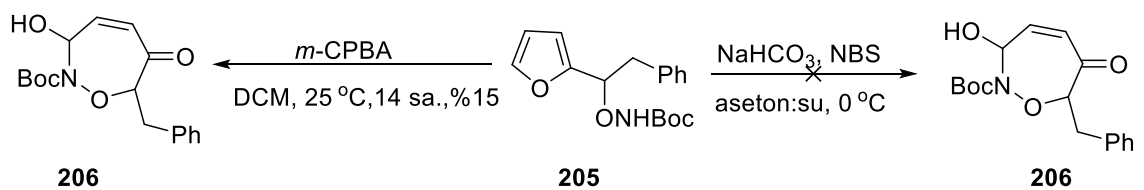
Şekil 3.24. 203'ün sentezi

203 hidrazin hidratla hidroliz edilerek hidroksilamin elde edildi ve amin grubu (Boc)₂O ile korundu (Şekil 3.25).



Şekil 3.25. 205'in sentezi

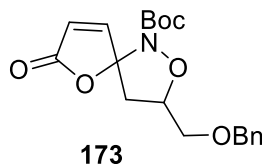
205'in elde edilmesinin ardından oksidasyon çalışmalarına geçildi. **190**'nın oksidasyon çalışmalarında en yüksek verimin *m*-CPBA ile elde edildiği daha önce tartışılmıştır. Buradan yola çıkarak **205**'in oksidasyon çalışmalarına *m*-CPBA ile başlandı. İlk olarak 1.5 ekv. *m*-CPBA ile yapılan denemelerde çıkış **205**'in reaksiyon ortamında bitmediği gözlemlendi. Bunun üzerine 1 ekv. *m*-CPBA daha ilave edilen reaksiyonda çıkışın bittiği gözlemlendi. *m*-CPBA'nın aşırısı kullanılarak reaksiyon süresinin azaldığı görüldü. Ham ürün silika jel kolondan saflaştırıldı. **206** %15 verimle elde edildi. Ayrım sonrası çok fazla ürün kaybının gözlenmesinin ardından bir sonraki kademeye ayırım yapılmaksızın geçildi. NBS ile yapılan oksidasyon çalışmalarında ise ham ürünün ¹H NMR spektrumunda ürün ya da çıkışa rastlanmadı (Şekil 3.26).



Şekil 3.26. 206'nın sentezi

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. 173'ün sentezi



169 (435 mg, 1.20 mmol) bileşiğinin aseton (20 mL) içerisindeki çözeltisine Jones reaktifi (1.34 M, 2.4 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 4 saat 0°C'de karıştırılarak TLC ile takip edildi. Çıkış bileşiğinin reaksiyon ortamında tamamen bittiği gözlemlendikten sonra isopropanol (4 mL) ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon EA (2x20 mL) ile ekstrakte edildi. Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika jel kolon ile %40 EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. **173a** %25 verimle **173b** %13 verimle elde edildi.

173a

Renksiz, sıvı, R_f=0.40 (%40 EA/hek).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.29 (m, 1H), 7.27 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 6.17 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 4.60 (m, 1H), 3.76 (dd, 1H, *J* = 11.2, *J* = 3.8 Hz), 3.67 (dd, 1H, *J* = 11.1, *J* = 4.0 Hz), 2.81 (dd, 1H, *J* = 13.0, *J* = 9.8 Hz), 2.48 (dd, 1H, *J* = 13.0, *J* = 5.4 Hz), 1.42 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 153.0, 152.9, 137.8, 128.7, 128.1, 128.0, 123.5, 99.2, 84.1, 77.4, 73.9, 69.3, 42.6, 28.2.

IR (neat, cm⁻¹) 1773, 1739

HRMS (ESI) [M + Na⁺] hesaplanan 384.1423 (C₁₁H₁₅NO₅), bulunan 384.1418

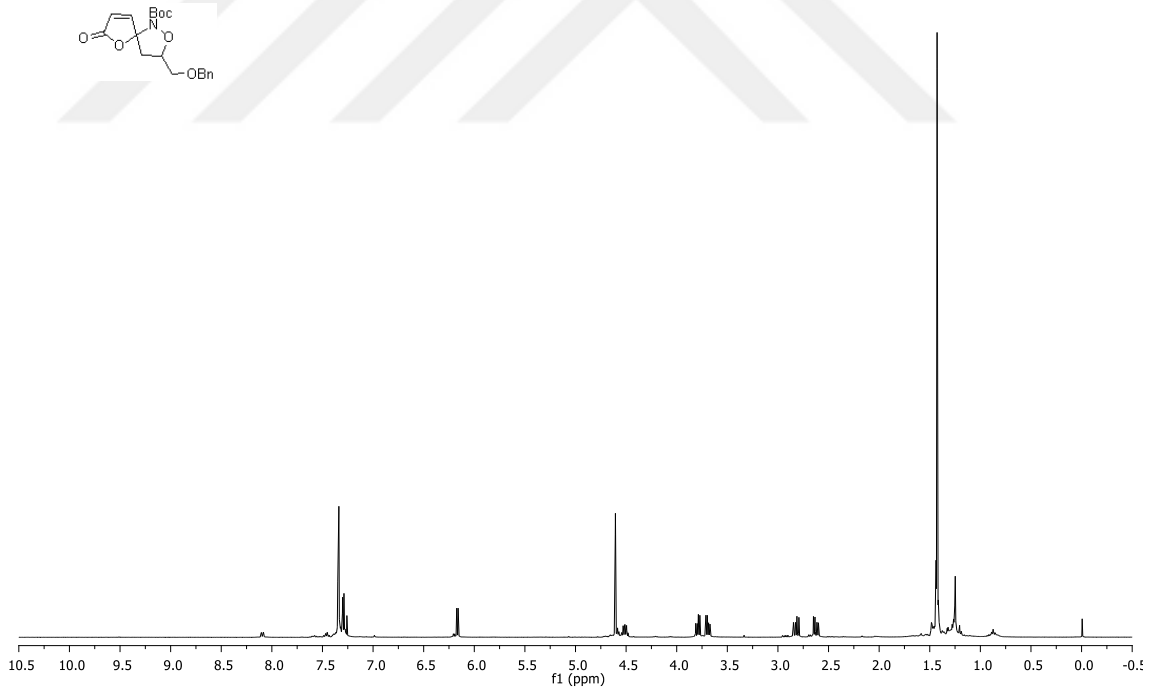
Şekil 4.2. Bileşik **173a**'nın ^{13}C NMR spektrumu

173b

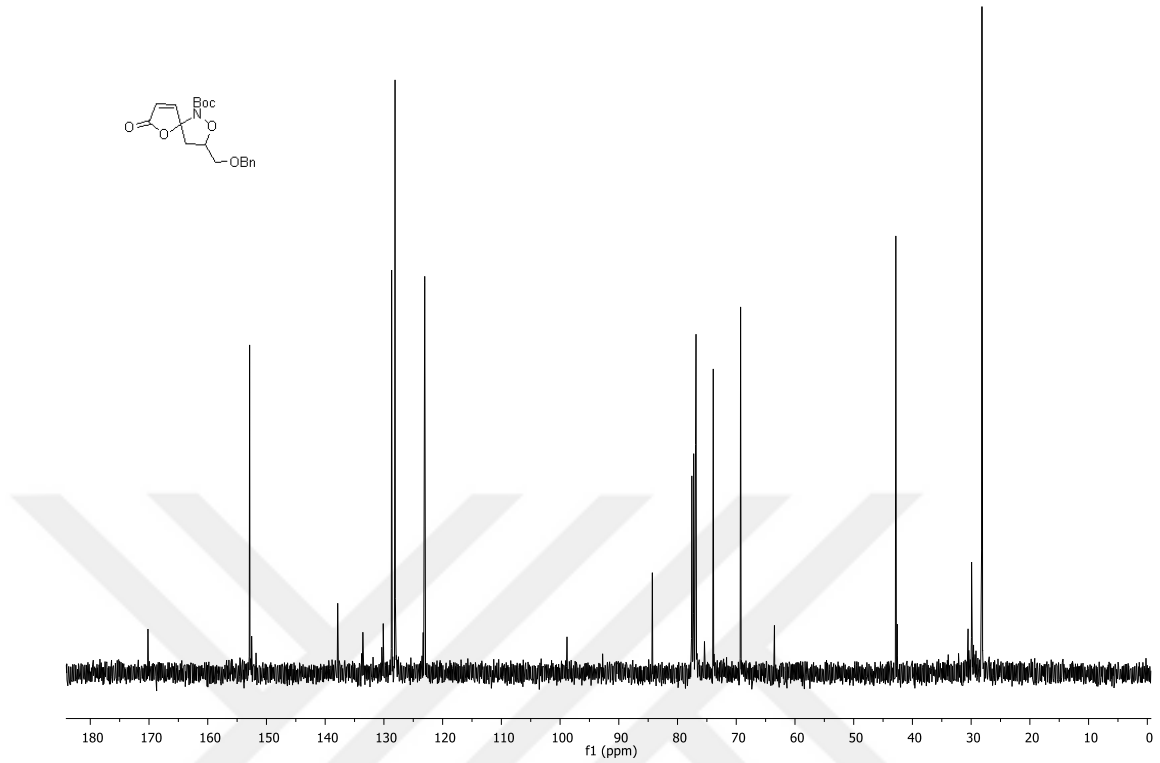
Renksiz, sıvı, $R_f=0.35$ (%40 EA/hek).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.32 (m, 5H), 7.29 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz), 6.17 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz), 4.61 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.79 (dd, 1H, $J = 10.6, 5.9$ Hz), 3.69 (dd, 1H, $J = 10.6, 5.5$ Hz), 2.82 (dd, 1H, $J = 13.7, 7.8$ Hz), 2.62 (dd, 1H, $J = 13.7, 5.9$ Hz), 1.43 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 152.9, 152.5, 137.9, 128.9, 128.1, 128.1, 123.0, 98.82, 84.3, 77.3, 73.9, 69.3, 42.8, 28.2.

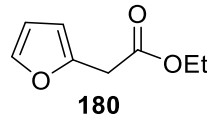


Şekil 4.3. Bileşik 173b'nin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.4. Bileşik **173b**'nin ^{13}C NMR spektrumu

4.2. **180**'in sentezi

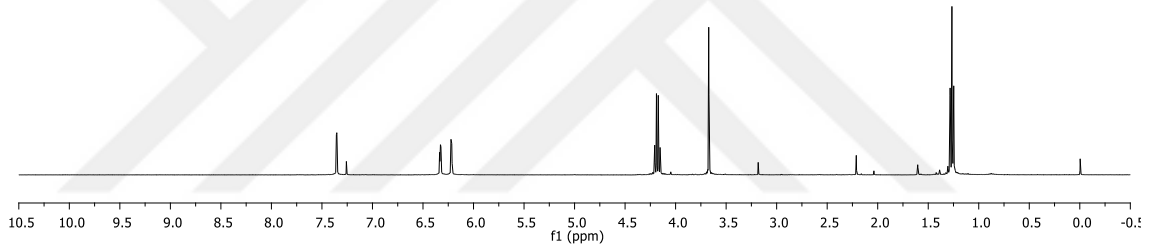
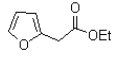


Etil iyodo asetatın DMSO (50 mL) içerisindeki çözeltisine sırasıyla furan (27.18 mL, 37.38 mmol), $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2.60 g, 9.34 mmol) ve H_2O_2 (%35, 0.83 mL, 35.51 mmol) 0°C 'de ilave edildi. Reaksiyon bir hafta karıştırıldıktan sonra NaCl ile durduruldu. EA (3x50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Solvent uzaklaştırıldı ve ham ürün silika jel kolon ile saflaştırıldı. **180** 960 mg, %30 verimle kahve renkli, sıvı madde olarak elde edildi. $R_f = 0.85$ (%20EA/hek).

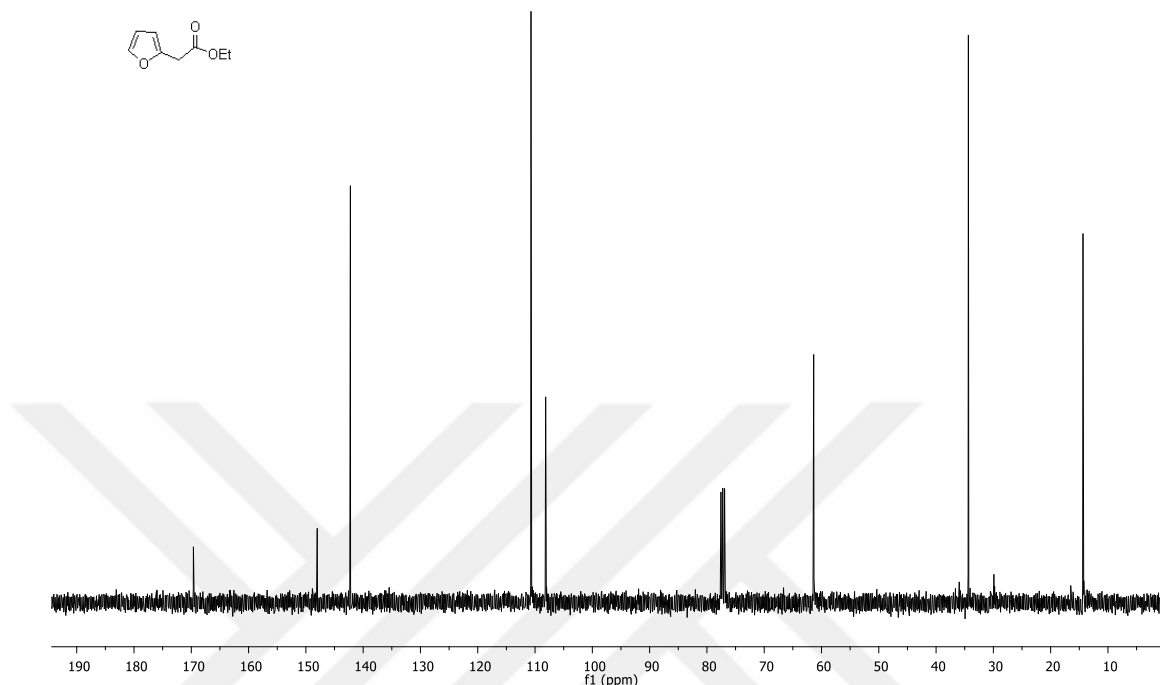
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 6.33 (dd, 1H, $J = 3.1, 1.8$ Hz), 6.22 (dd, 1H, $J = 3.1, 1.1$ Hz), 4.18 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 3.67 (s, 2H), 1.27 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.6, 148.0, 142.2, 110.7, 108.1, 61.4, 34.4, 14.4

IR (neat, cm^{-1}) 1740

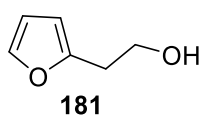


Şekil 4.5. Bileşik **180**'in ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.6. Bileşik **180**'in ^{13}C NMR spektrumu

4.3. 181'in sentezi

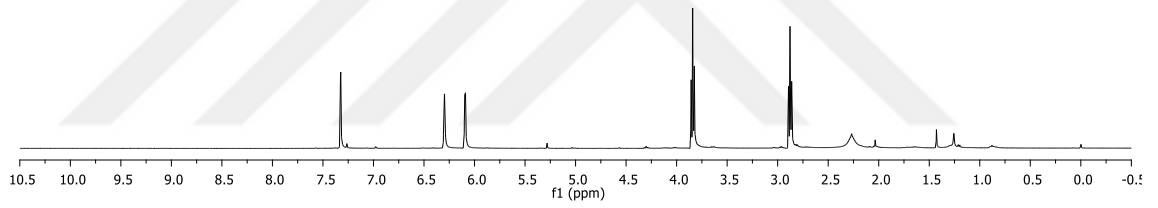
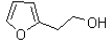


Azot atmosferinde, LiAlH_4 'ün (326 mg, 8.6mmol) THF içerisindeki süspansiyonu üzerine THF içerisinde çözölen **180** (1.3 g, 8.6 mmol) 0°C de damla damla ilave edildi. 1 saat karıştırılan reaksiyon su(10 mL) ilave edilerek durduruldu. EA (3x30mL) ile ekstarkteedildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Solvent uzaklaştırıldı ve ham ürün silika jel kolon ile saflaştırıldı. **181** 630 mg, %66 verimle kahve renkli, sıvı madde olarak elde edildi. $R_f = 0.33$ (%20EA/hek).

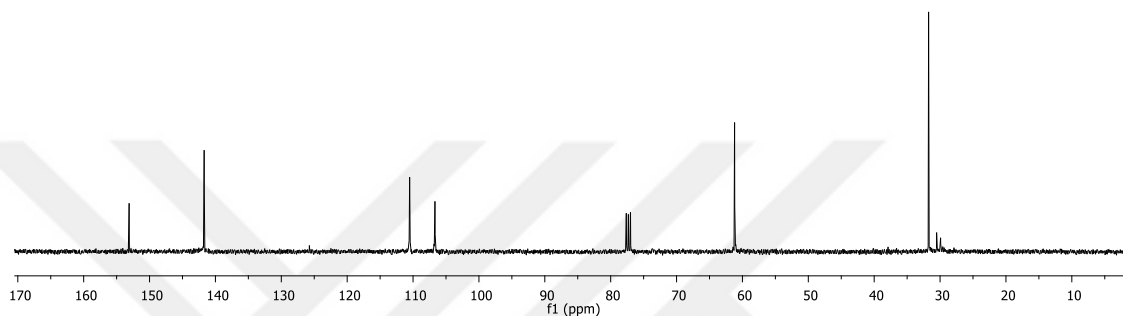
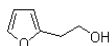
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, 1H, $J = 24.3$ Hz), 6.30 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.09 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 3.84 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.88 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.1, 141.7, 110.5, 106.8, 61.2, 31.7

IR (neat, cm^{-1}) 3367

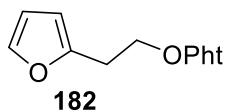


Şekil 4.7. Bileşik **181**'in ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.8. Bileşik **181**'in ^{13}C NMR spektrumu

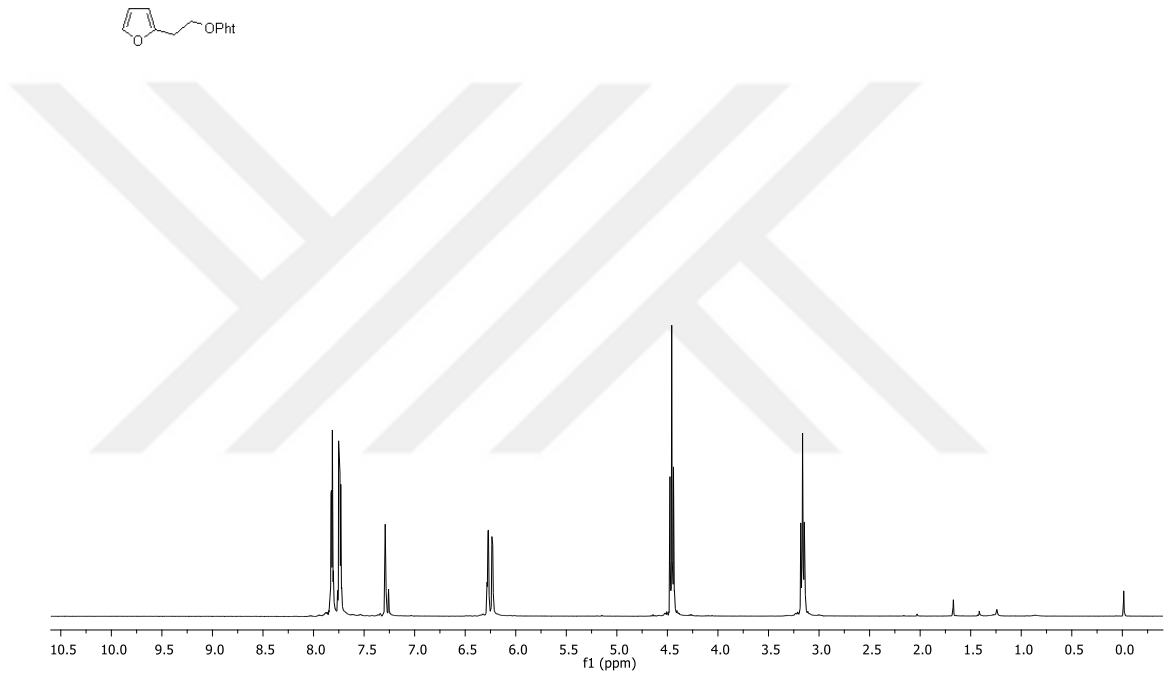
4.4. **182**'nin sentezi



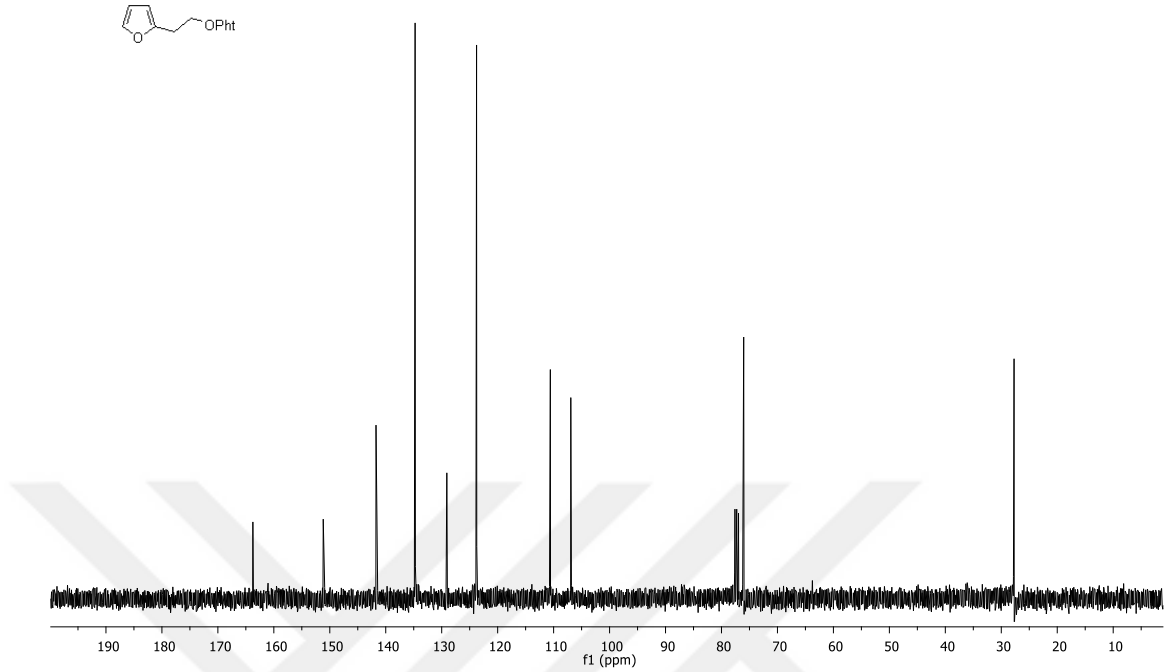
181 (631 mg, 8.01 mmol), PPh_3 (5.41 g, 20.62 mmol) ve N-hidroksiftalamid (3.36 g, 20.62 mmol) azot atmosferinde THF içerisinde 0°C 'de çözüldü. Karışım üzerine DEAD (3.8 mL, 20.62 mmol) damla damla ilave edildi. 14 saat karıştırılan reaksiyon su (15 mL) ilave edilerek durduruldu. Reaksiyon karışımı EA (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika jel kolon ile %20 EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. **182** 1.2 g, %81 verimle sarı renkli, katı madde olarak elde edildi. $R_f=0.50$ (%20 EA/hek).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.29 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 6.28 (dd, 1H, J = 3.1, 1.9 Hz), 6.23 (m, 1H), 4.46 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 3.16 (t, 1H, J = 6.9 Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 163.7, 151.2, 141.7, 134.7, 129.1, 123.8, 110.6, 106.9, 76.0, 27.7.

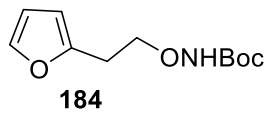


Şekil 4.9. Bileşik **182**'nin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.10. Bileşik **182**'nin ^{13}C NMR spektrumu

4.5. **184**'ün sentezi



182 (1.2 g, 4.66 mmol) kuru DCM içerisinde azot atmosferinde çözüldü. Karışıma hidrazin hidrat (1.45 mL 46.6 mmol) ilave edildi. 14 saat karıştırıldıktan sonra DCM ile süzüldü. Elde edilen ürün **183** (570 mg, 4.15 mmol) kuru THF (7 mL) içerisinde çözülerek üzerine NEt_3 (1.35 mL, 9.68 mmol) ilave edildi. THF (10 mL) içerisinde çözülmüş Boc_2O (1.47 g, 6.75 mmol) bu karışıma ilave edilerek 14 saat karıştırıldı. Reaksiyon NH_4Cl (10 mL) ile durduruldu. EA (3x10 mL) ile ekstarkte edildi. Organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı ve ham ürün silika jel kolon

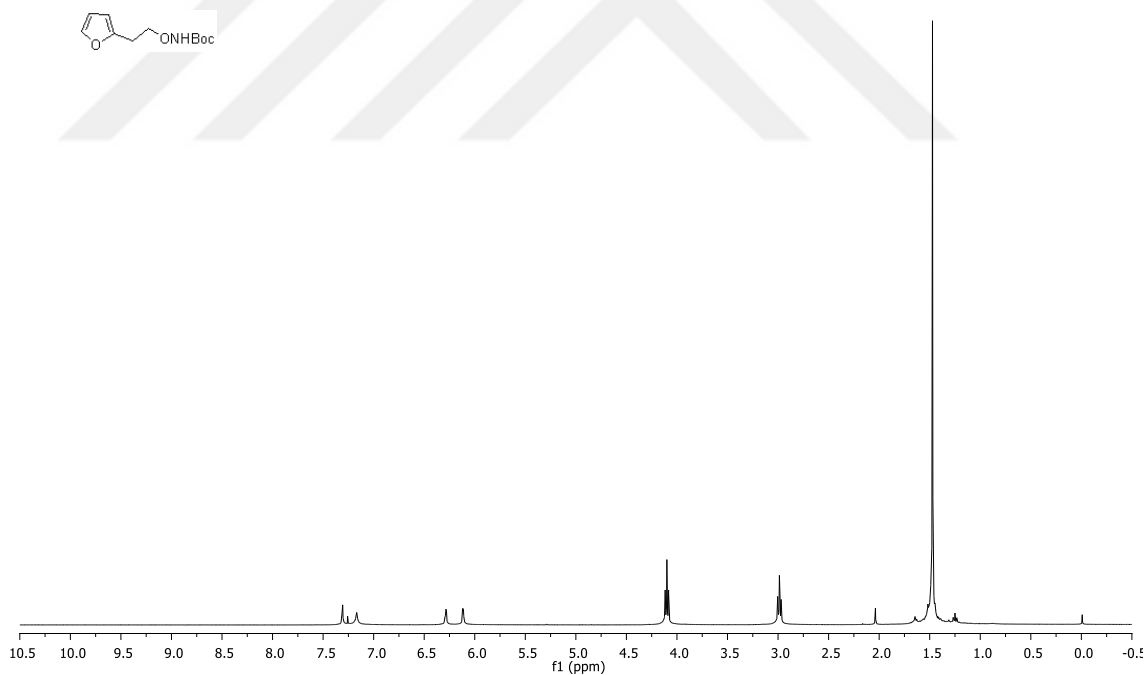
ile saflaştırıldı. **184**, 700 mg, %66 verimle sarı renkli, sıvı madde olarak elde edildi. $R_f = 0.53$ (%20 EA/hek).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 6.29 (m, 1H), 6.12 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 4.10 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 2.99 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 1.47 (s, 1H).

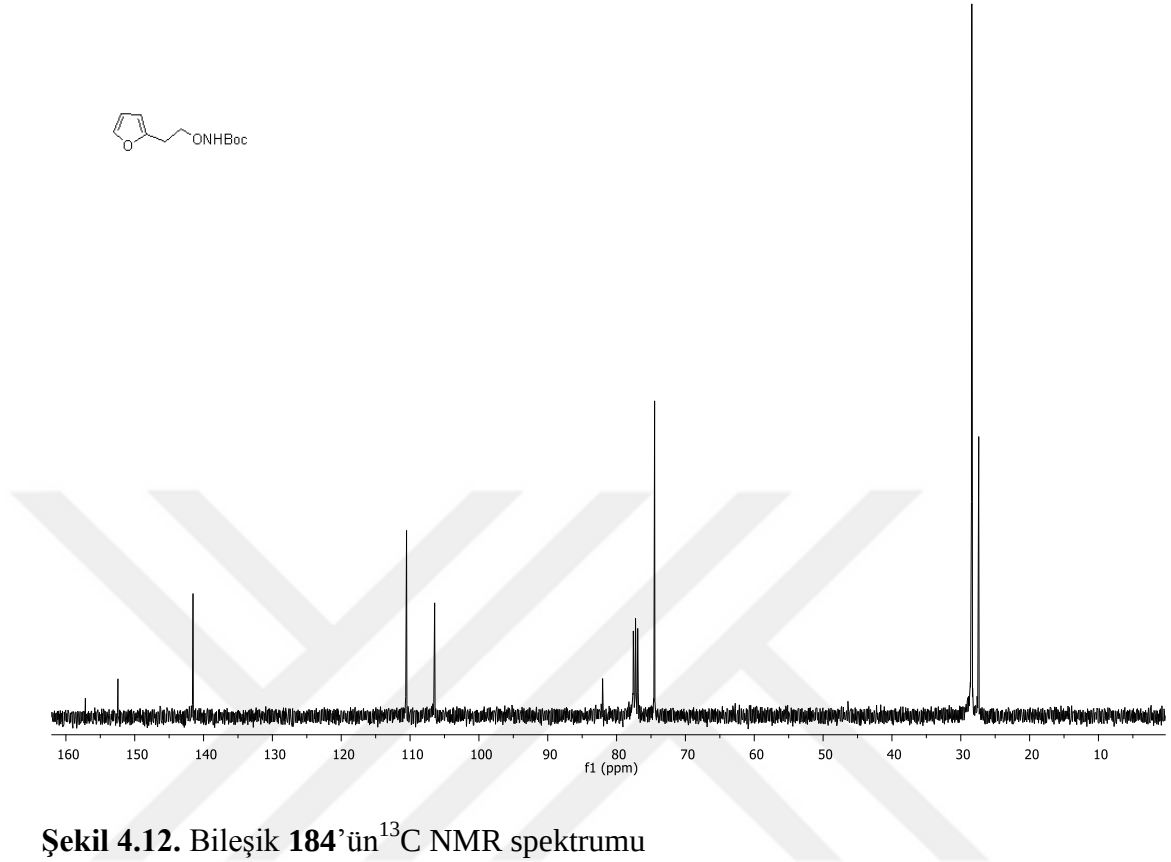
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.2, 152.4, 141.5, 110.5, 106.4, 82.0, 74.5, 28.4, 27.4

IR (neat, cm^{-1}) 3305, 1749

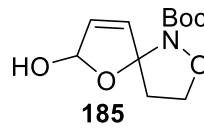
HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{Na}^+]$ hesaplanan 250.1055 ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$), bulunan 250.1050



Şekil 4.11. Bileşik **184**'ün ^1H NMR spektrumu

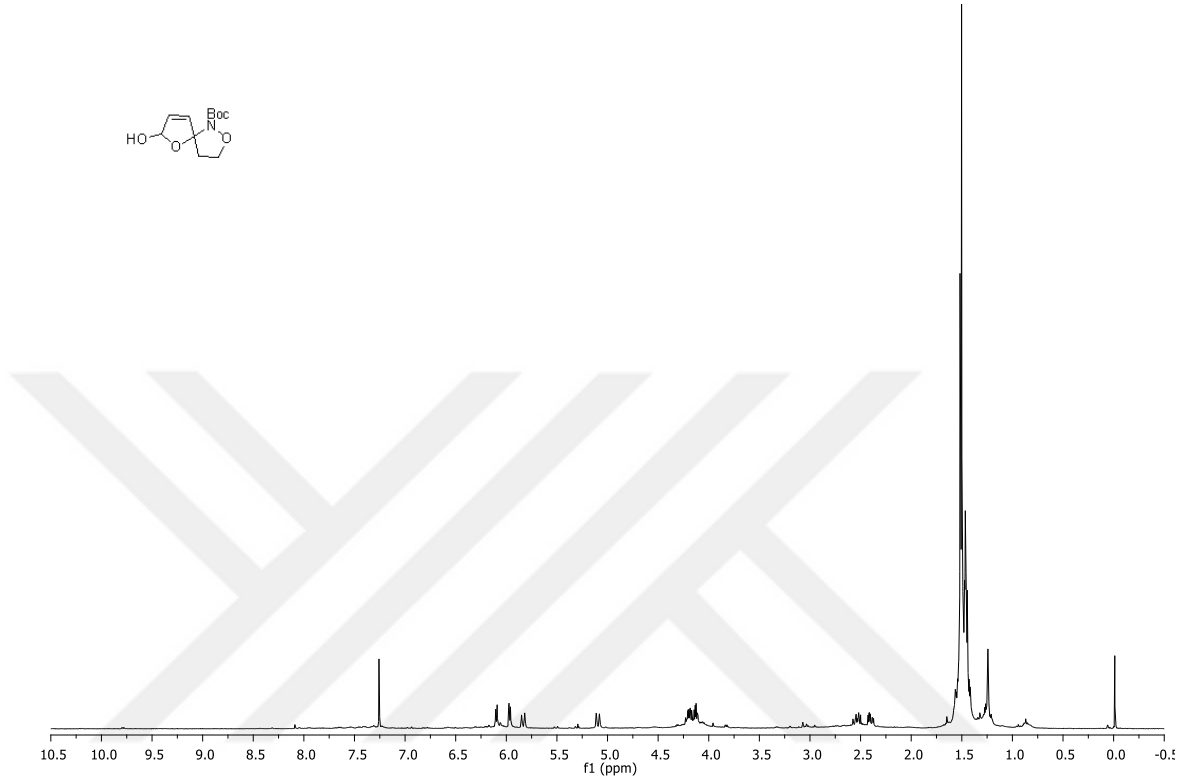


4.6. 185'in sentezi



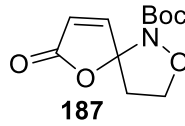
184'ün (500 mg, 2.2 mmol) DCM içerisindeki çözeltisine *m*-CPBA (740 mg, 3.3 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 14 saat karıştırıldı. TLC ile çıkış bileşiğinin reaksiyon ortamında bittiği tükendiği gözlemlendikten sonra reaksiyon doygun NaHSO_3 ilave edilerek durduruldu. DCM (2x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaHCO_3 ile yıkandı. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 407 mg **185** renksiz sıvı olarak elde edildi. Elde edilen ürün saflaştırılmaksızın bir sonraki kademede kullanıldı. $R_f=0.50$ (%40 EA/hek).

IR (neat, cm⁻¹) 3355, 1722



Şekil 4.13. Bileşik **185**'in ¹H NMR spektrumu

4.7. 187'nin sentezi



185'in (346 mg, 1.42 mmol) aseton (10 mL) içerisindeki çözeltisine Jones reaktifi (1.34 M, 2.4 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 4 saat 0°C de karıştırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyona çıkış bileşiğinin ortamında bittiği gözlemlendikten sonra isopropanol (3 mL) ilave edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon EA (2x30 mL) ile ekstraksiyon edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde

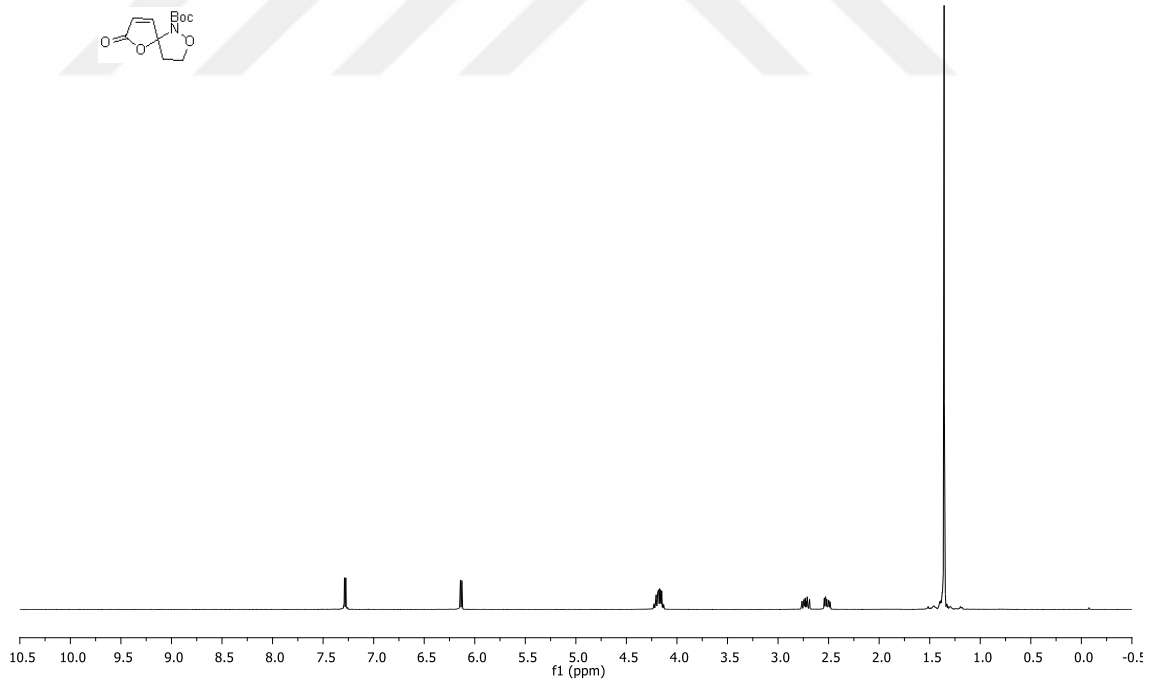
uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika jel kolon ile EA/hek (%40) kullanılarak saflaştırıldı. **187** 98 mg, %30 verimle sarı renkli, sıvı madde olarak elde edildi. $R_f=0.33$ (%40 EA/hek).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 6.13 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 4.23 – 4.10 (m, 2H), 2.73 (ddd, 1H, $J = 13.0, 9.4, 7.8$ Hz), 2.51 (ddd, 1H, $J = 13.0, 5.7, 3.7$ Hz), 1.36 (s, 9H).

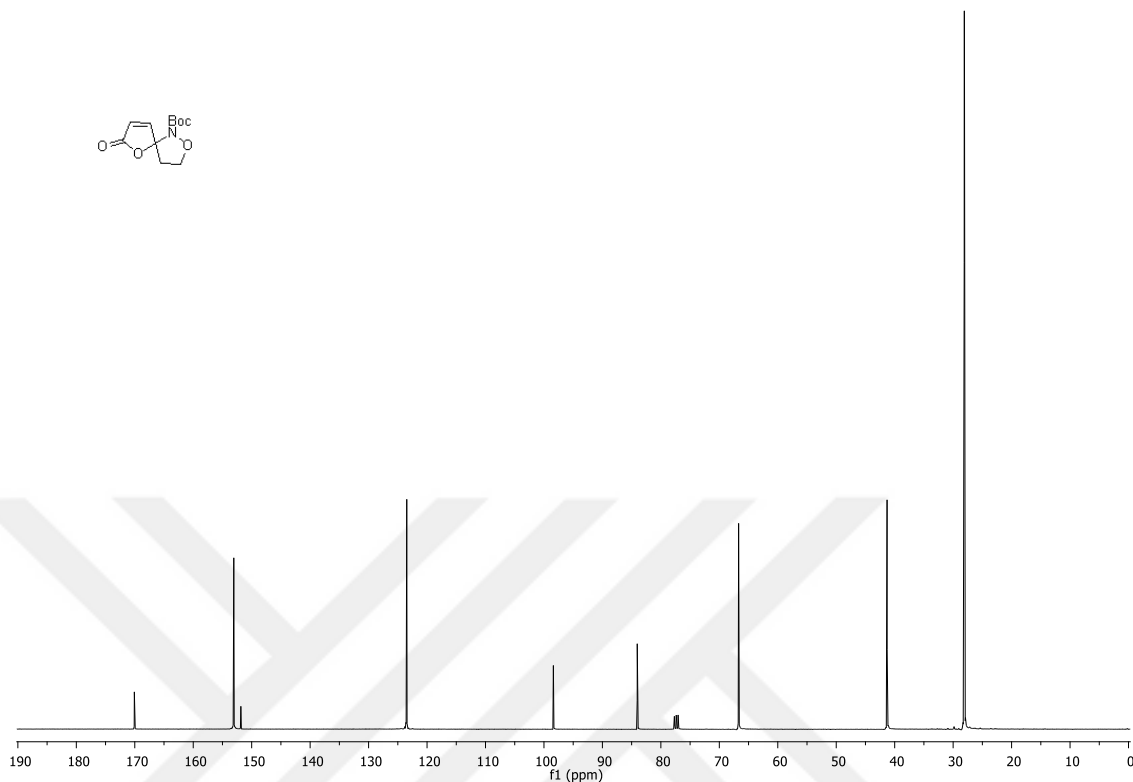
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 153.1, 151.8, 123.47, 98.4, 84.0, 66.7, 41.3, 28.1

IR (neat, cm^{-1}) 1770, 1738

HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{Na}^+]$ hesaplanan 264.0847 ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_5$), bulunan 264.0842

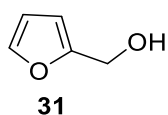


Şekil 4.14. Bileşik **187**'nin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.15. Bileşik **187**'nin ^{13}C NMR spektrumu

4.8. 31'in sentezi

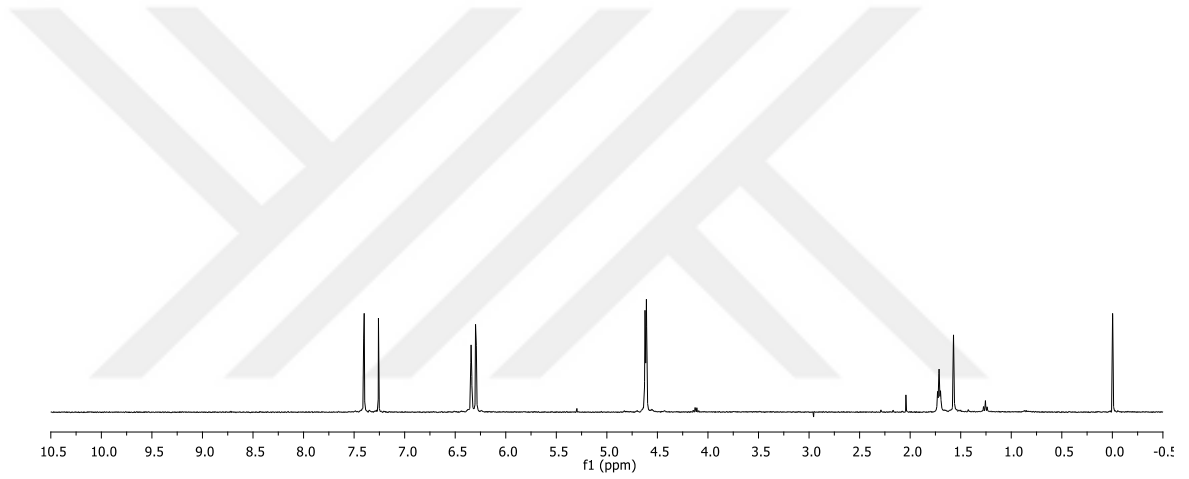


Furfural (**59**)'un (5 g, 0.05 mol) MeOH (50 mL) içerisindeki çözeltisine 0°C 'de NaBH_4 (2.95 g, 0.08 mol) ilave edildi. Reaksiyon 4 saat boyunca 0°C 'de karıştırıldıktan sonra su (20 mL) ilave edilerek durduruldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım EA (2x40 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. **31** 4.70 g, %96 verimle kahve renkli, sıvı madde olarak elde edildi. $R_f=0.33$ (%20 EA/hek).

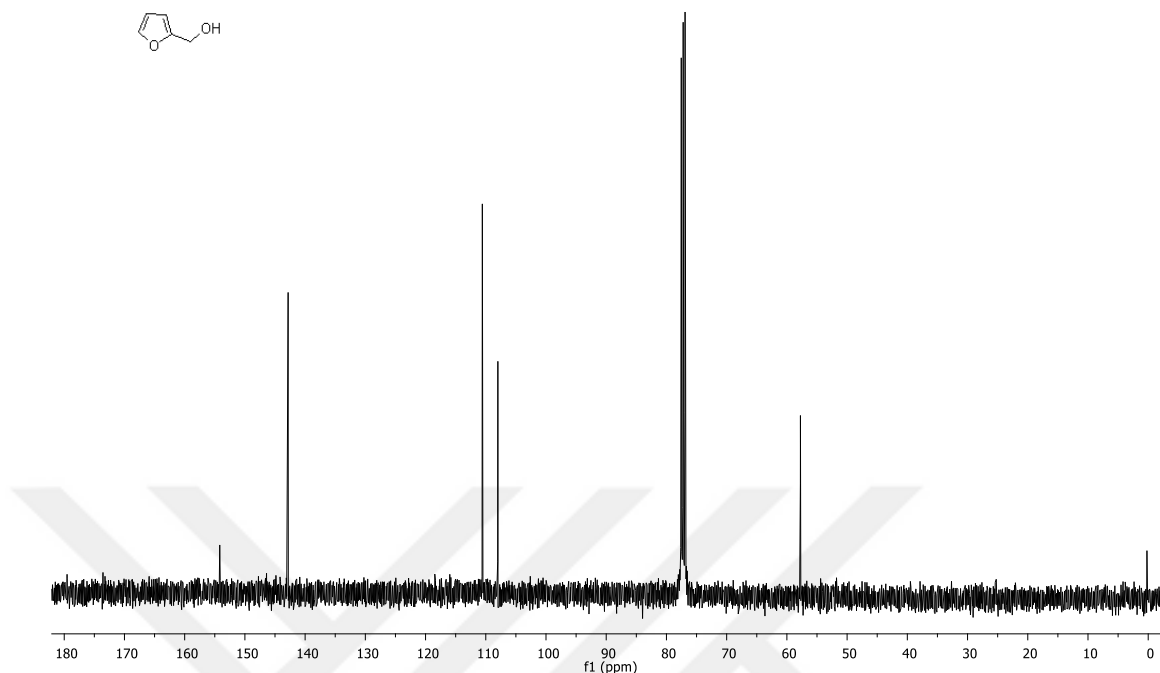
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.29 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 4.62 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 1.71 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.2, 143.0, 110.6, 108.0, 57.8

IR (neat, cm^{-1}) 3337

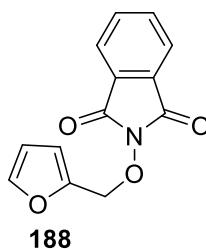


Şekil 4.16. Bileşik **31**'in ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.17. Bileşik 31'in ^{13}C NMR spektrumu

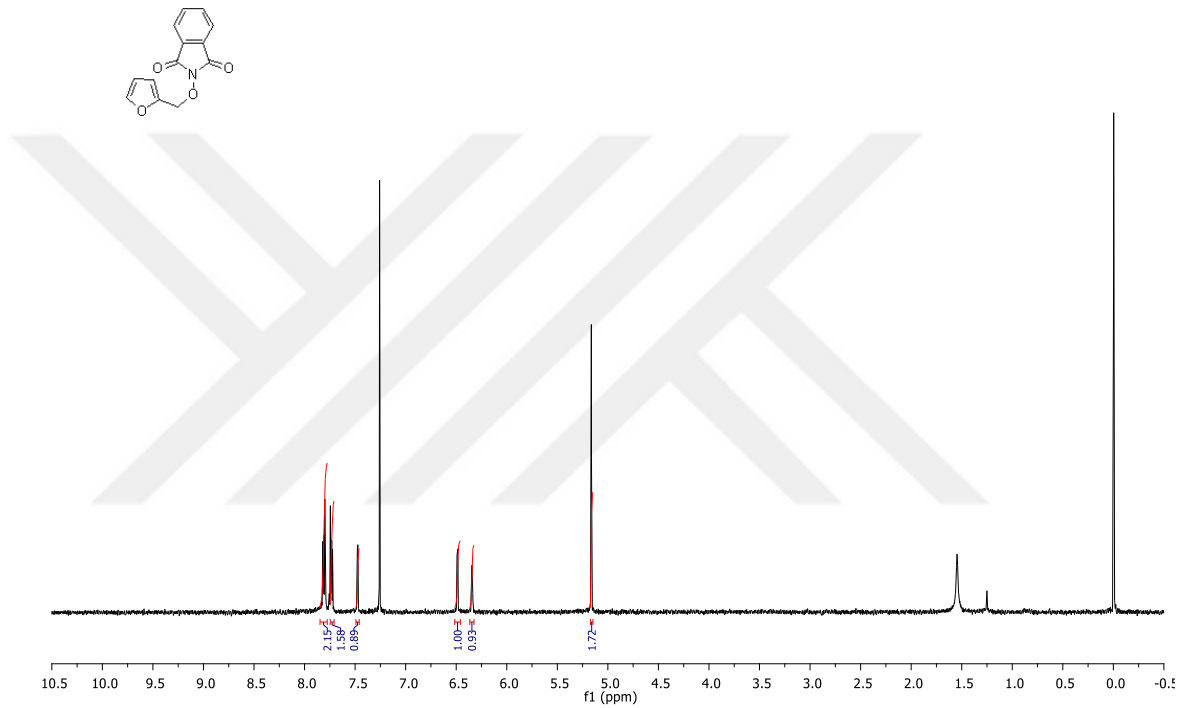
4.9. 188'in sentezi



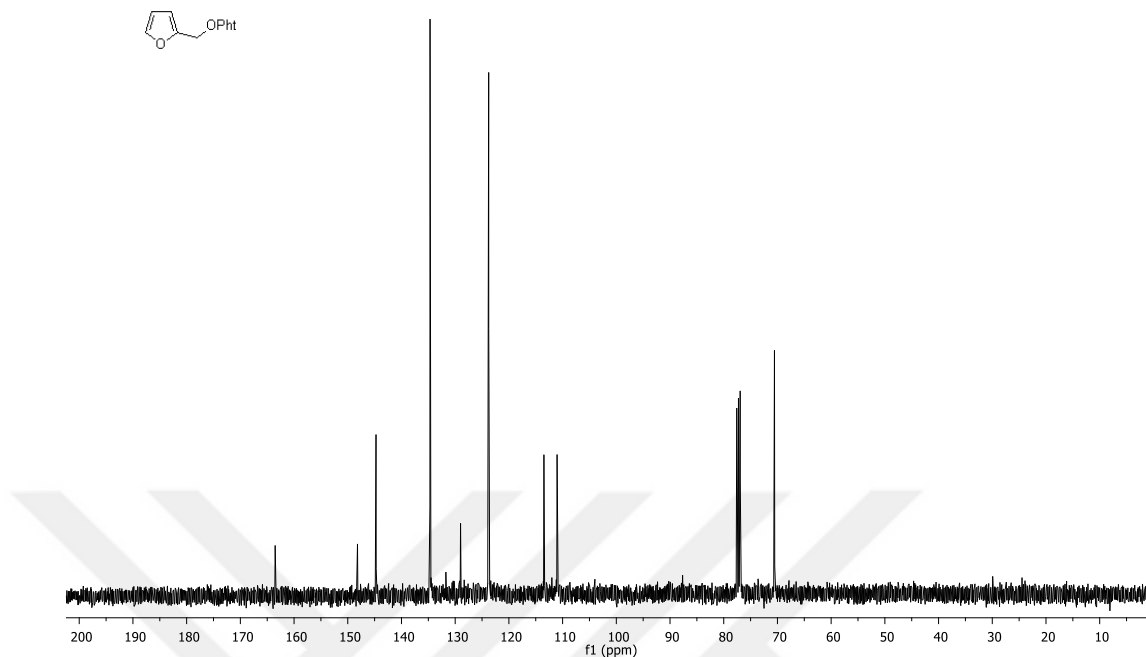
Furfurol**31** (786 mg, 8.01 mmol), PPh_3 (7.56 g, 28.86 mmol) ve N-hidroksiftalamid(4.41 g, 28.86 mmol) azot atmosferinde THF içerisinde 0°C 'de çözöldü. Karışıma DEAD (5.3mL, 28.86 mmol) damla damla ilave edildi. 14 saat karıştırılan reaksiyon su (15 mL) ilave edilerek durduruldu. Reaksiyon karışımı EA (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika jel kolon ile %20 EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. **188** 950 mg, %50 verimle sarı renkli, katı madde olarak elde edildi. $R_f=0.50$ (%20 EA/hek).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (dd, 2H, $J = 5.4, 3.2$ Hz,), 7.73 (dd, 2H, $J = 5.4, 3.0$ Hz,), 7.47 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz,), 6.49 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz), 6.34(m, 1H), 5.16 (s, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 163.52, 148.19, 144.74, 134.76, 134.68, 129.00, 113.48, 111.03, 70.55.

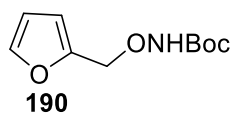


Şekil 4.18. Bileşik **188**'in ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.19. Bileşik **188**'in ^{13}C NMR spektrumu

4.10. **190**'ın sentezi



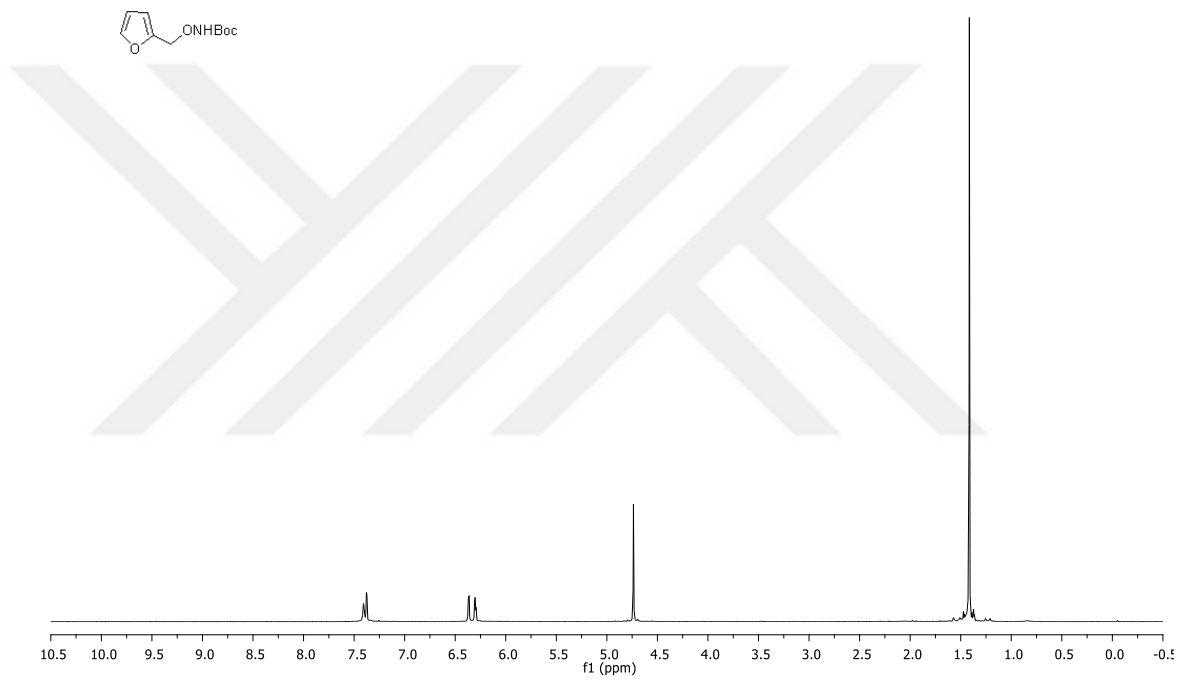
188 (1.5 g, 6.17 mmol) kuru DCM içerisinde azot atmosferinde çözüldü. Üzerine hidrazin hidrat (1.92 mL, 61.7 mmol) ilave edildi. 14 saat karıştırıldıktan sonra DCM ile süzülde. Elde edilen **189** (691 mg, 6.17 mmol) kuru THF (7 mL) içerisinde çözülecek üzerine NEt_3 (1.85 mL, 13.33 mmol) ilave edildi. THF (10 mL) içerisinde çözülmüş Boc_2O (2.02 g, 9.25 mmol) bu karışıma ilave edilerek 14 saat karıştırıldı. Reaksiyon NH_4Cl (10 mL) ile durduruldu. Karışım EA (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı ve ham ürün silika jel kolon ile saflaştırıldı. **190** 690 mg, %70 verimle sarı renkli, sıvı madde olarak elde edildi. $R_f = 0.83$ (%20 EA/hek).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (dd, 1H, $J = 1.8, 0.7$ Hz), 6.41 (m, 1H), 6.35 (dd, 1H $J = 3.2, 1.8$ Hz), 4.79 (s, 2H), 1.46 (s, 9H).

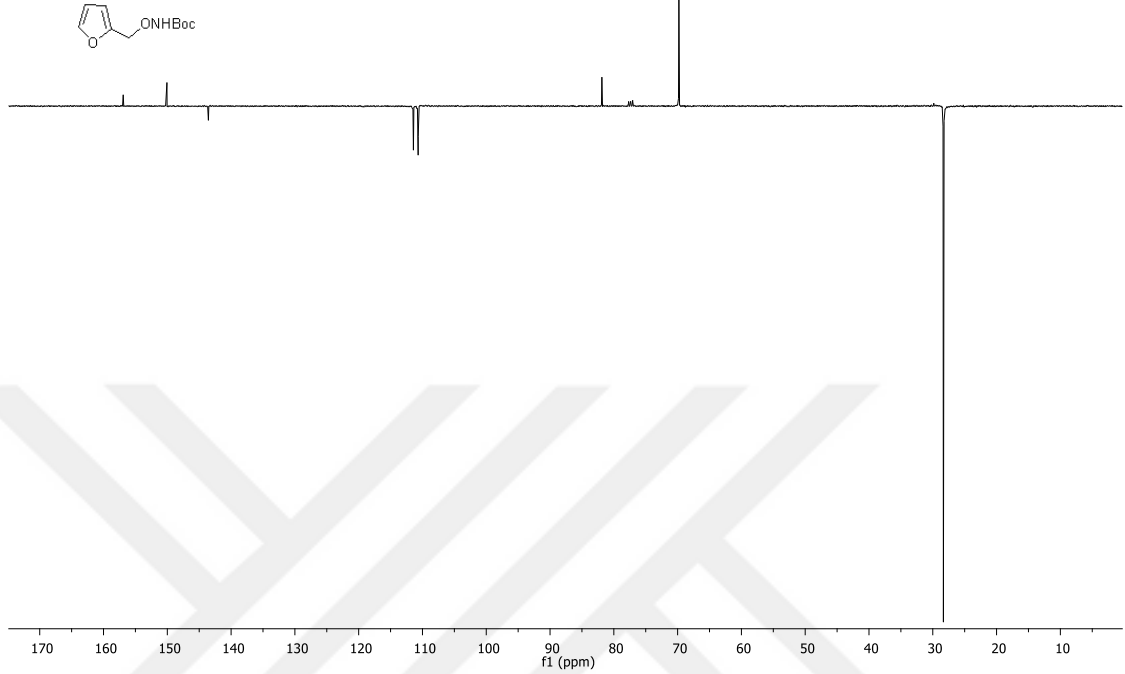
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.91, 150.06, 143.56, 111.42, 110.68, 81.87, 69.80, 28.33.

IR (neat, cm^{-1}) 3305, 1685

HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{Na}^+]$ hesaplanan 326.1368($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$), bulunan 326.1363

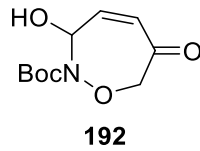


Şekil 4.20. Bileşik 190'ın ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.21. Bileşik **190'** in ¹³C NMR spektrumu

4.11. **192**'nin sentezi

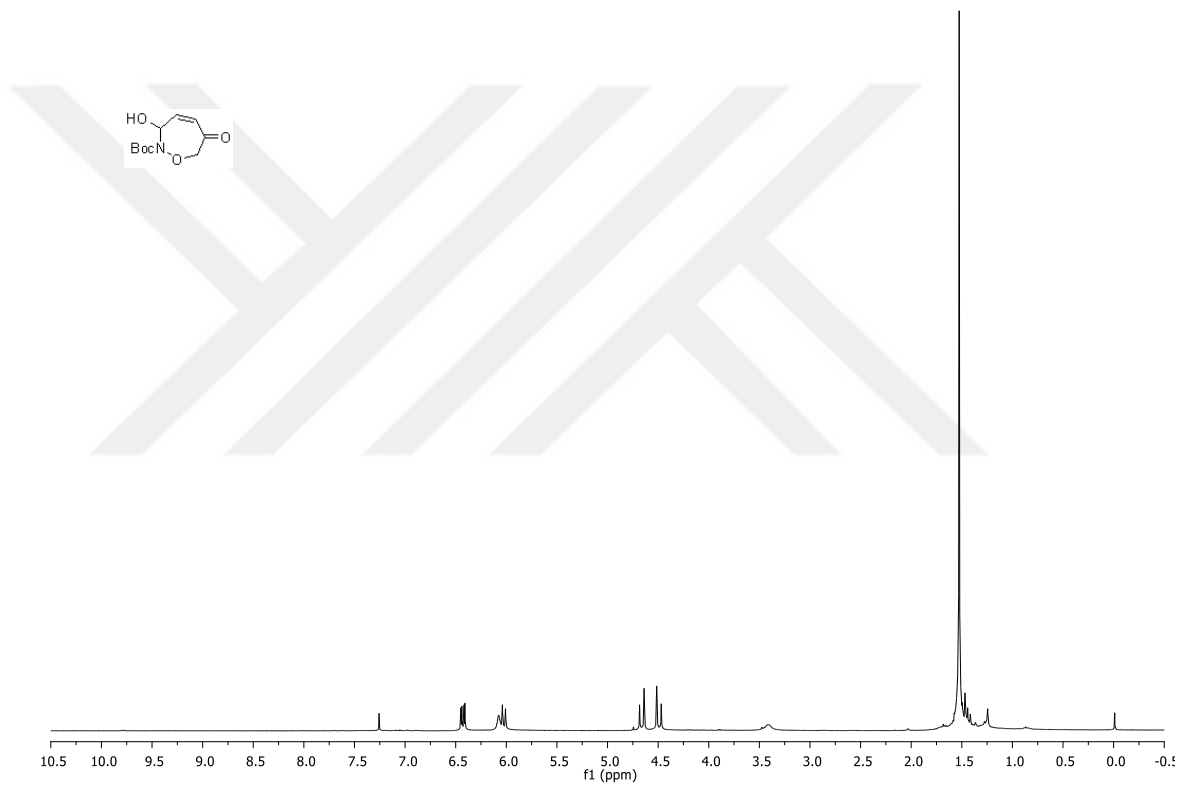


190'ın (360 mg, 1.68 mmol) DCM (10 mL) içerisindeki çözeltisine *m*-CPBA (728 mg, 2.53 mmol) ilave edildi. TLC ile çıkış bileşiğinin reaksiyon ortamında bittiği gözlemlendikten sonra reaksiyon doygun NaHSO₃ ilave edilerek durduruldu. Karışım DCM (2x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaHCO₃ ile yıkandı. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. **192** 80 mg, %20 verimle sarı renkli, sıvı madde olarak elde edildi. *R*_f = 0.50 (%40 EA/hek).

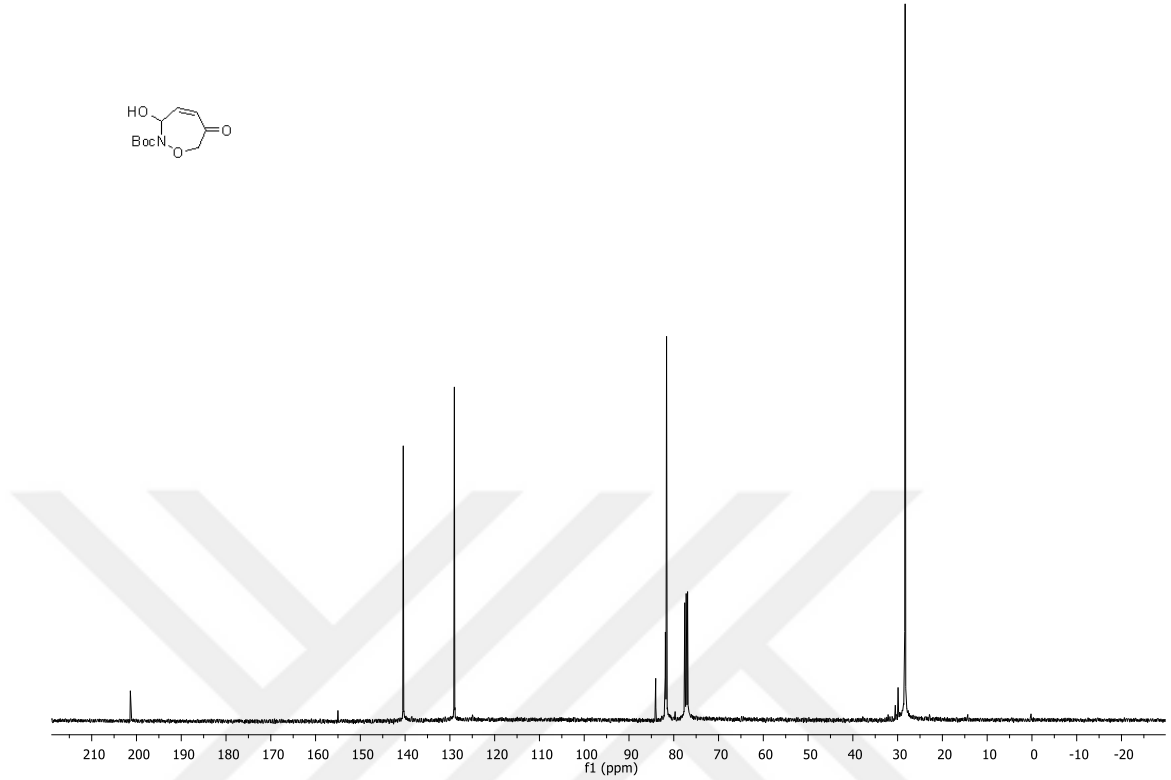
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.43 (dd, 1H, $J = 12.2, 3.7$ Hz), 6.11 – 5.99 (m, 2H), 4.66 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz), 4.49 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz), 3.41 (s, 1H), 1.53 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 201.4, 155.0, 140.4, 129.0, 84.0, 81.9, 81.6, 28.3

IR (neat, cm^{-1}) 3407, 1722, 1682

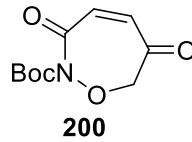


Şekil 4.22. Bileşik **192**'nin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.23. Bileşik 192'nin ^{13}C NMR spektrumu

4.12. 200'ün sentezi



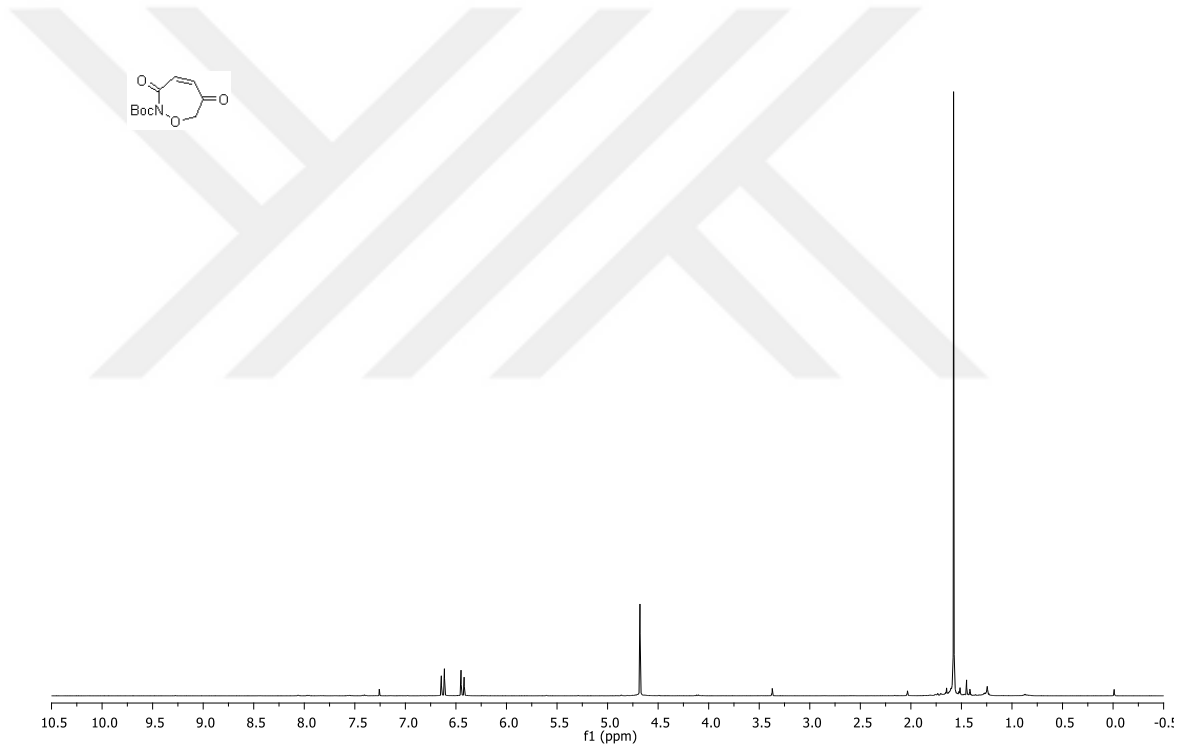
192'nin (176 mg, 0.77 mmol) aseton (20 mL) içerisindeki çözeltisine Jones reaktifi (1.34 M, 1.53 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyon karışımına çıkış bileşiğinin reaksiyon ortamında bittiği gözlemlendikten sonra isopropanol (2 mL) ilave edildi. Çözücü evaporatorde uzaklaştırıldı. Karışım EA (2x20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, celite kolon ile süzüldü. **200** 155 mg, %40 verimlesarı renkli, sıvı madde olarak elde edildi. $R_f=0.45$ (%40 EA/hek).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.63 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz), 6.43 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz), 4.68 (s, 2H), 1.58 (s, 9H).

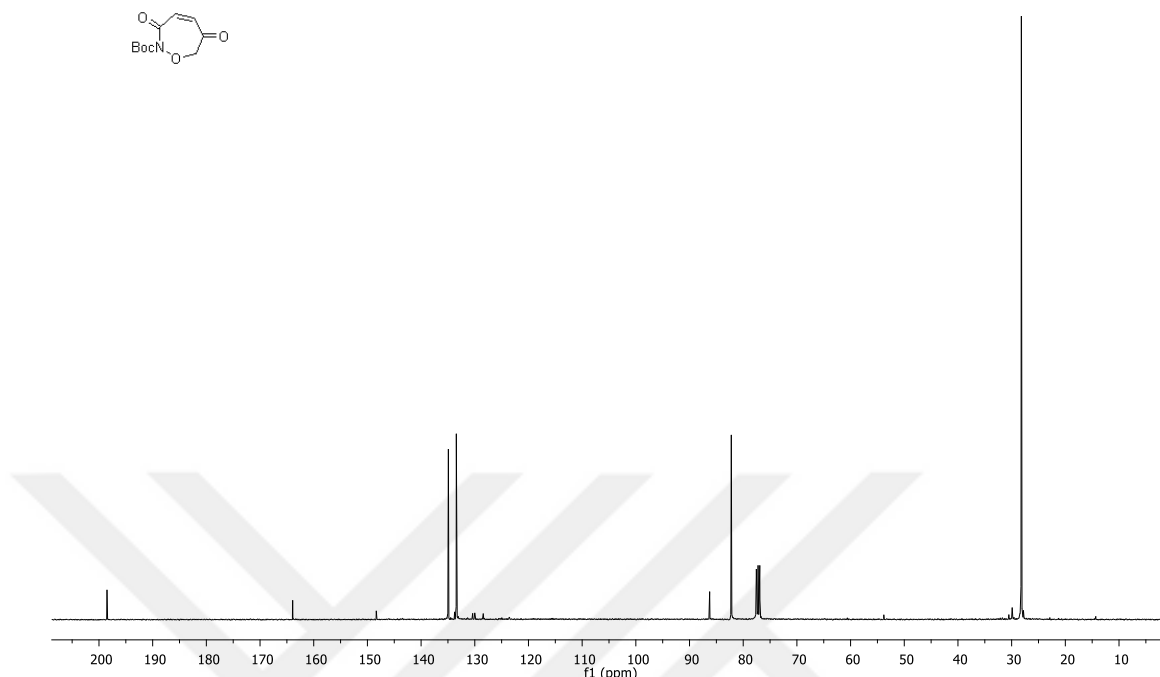
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 198.5, 163.9, 148.3, 134.9, 133.4, 86.3, 82.2, 28.2.

IR (neat, cm^{-1}) 1772, 1753, 1699

HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{Na}^+]$ hesaplanan 250.0691 ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$), bulunan 250.0693

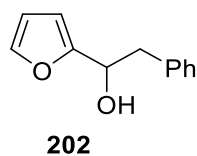


Şekil 4.24. Bileşik 200'ün ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.25. Bileşik **200**'ün ^{13}C NMR spektrumu

4.13. 202'nin sentezi

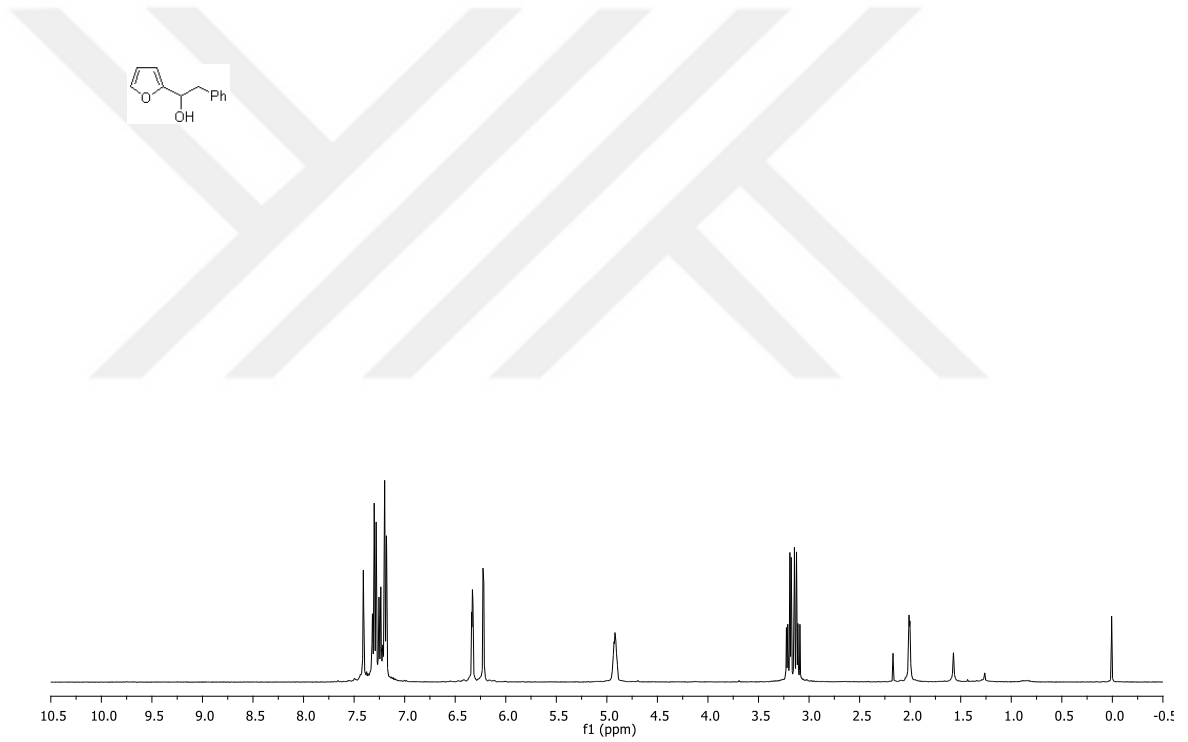


Azot atmosferinde furan (**1**)'in THF(20 mL) içerisindeki çözeltisi -78°C 'ye soğutuldu. Üzerine n-BuLi (34.32 mL, 54.91 mmol) aynı sıcaklıkta damla damla ilave edildi. Reaksiyonun -10°C 'ye kadar ısınmasına müsaade edildi. Tekrar -78°C 'ye soğutulan reaksiyona fenilasetaldehit (1.95 mL, 16.64 mmol) ilave edildi. 18 saat karıştırılan reaksiyon NH_4Cl ile durduruldu. Karışım EA (2x40 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika jel kolon ile %20 EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. **202** 2.2 görünümünde %75 verimle renksiz sıvı madde olarak sentezlendi. $R_f=0.40$ (%20 EA/hek).

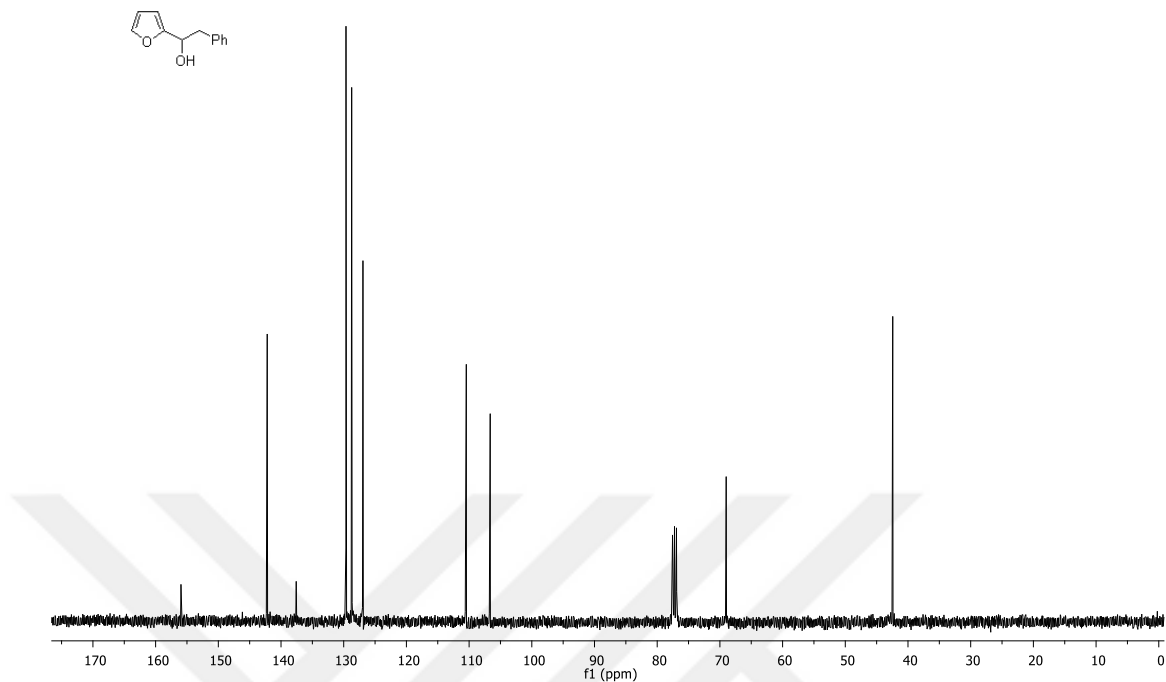
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (m, 1H), 7.35 – 7.16 (m, 5H), 6.33 (dd, 1H, $J = 3.1$, 1.8 Hz), 6.22 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 4.92 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H $J = 13.7$, 5.4 Hz), 3.12 (dd, 1H, $J = 13.7$, 8.1 Hz), 2.01 (d, 1H $J = 3.6$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 142.2, 137.6, 129.6, 128.7, 126.9, 110.5, 106.6, 69.0, 42.4

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

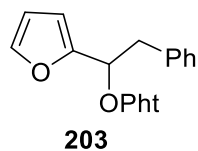


Şekil 4.26. Bileşik 202'nin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.27. Bileşik 202'nin ^{13}C NMR spektrumu

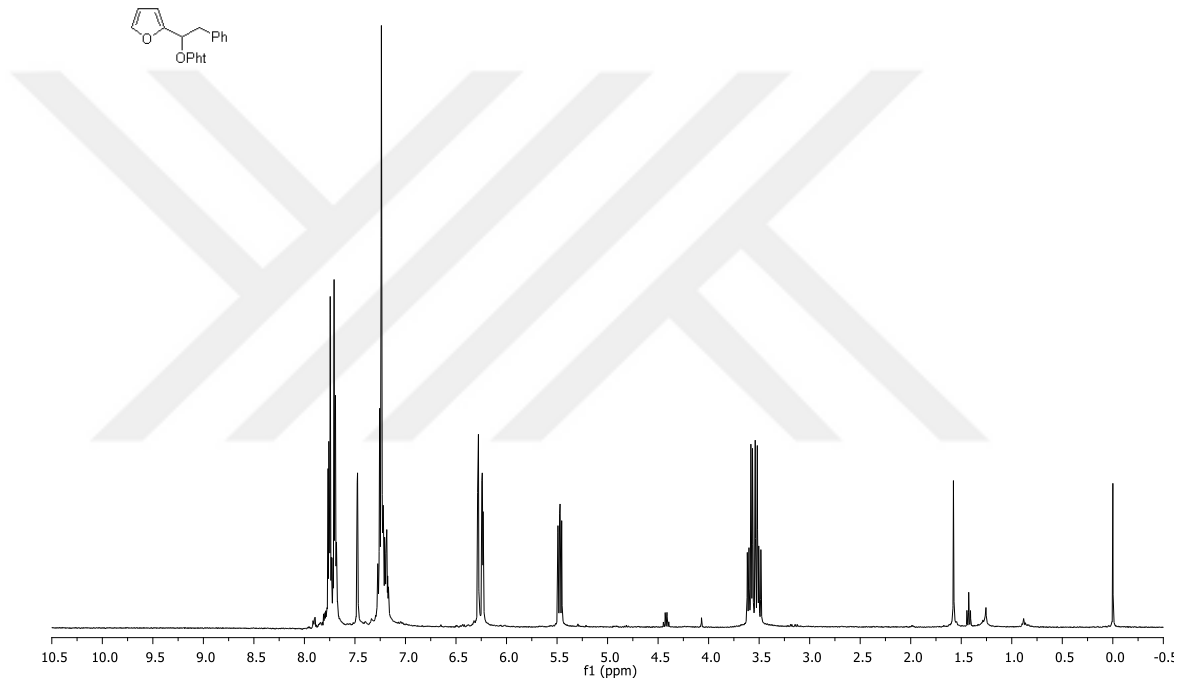
4.14. 203'ün sentezi



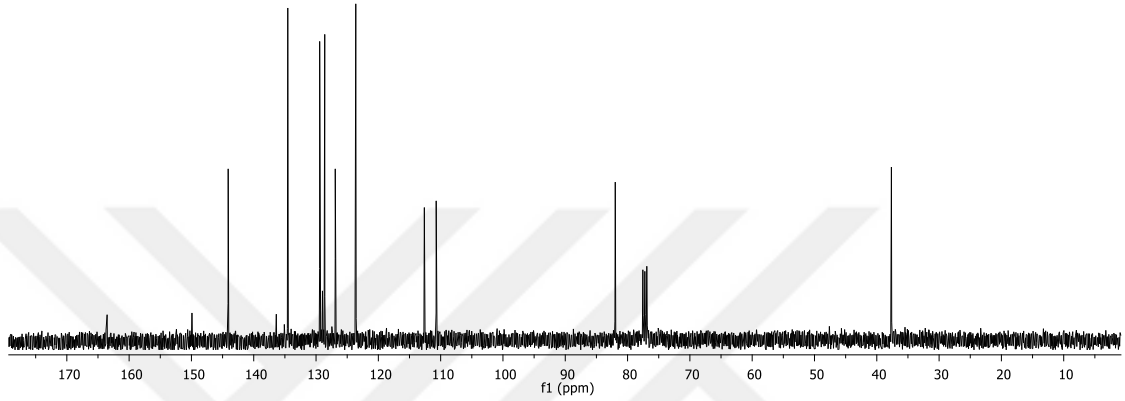
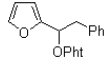
202 (2.33 g, 12.93 mmol), PPh_3 (12.2 g, 46.55 mmol) ve N-hidroksiftalamid (3.36 g, 46.55 mmol) azot atmosferinde THF içerisinde 0°C 'de çözüldü. Karışımın üzerine DEAD (3.8 mL, 46.55 mmol) damla damla ilave edildi. 14 saat karıştırılan reaksiyon su (20 mL) ilave edilerek durduruldu. Reaksiyon karışımı EA (3x70 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika jel kolon ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. **203** 3 g, %70 verimle sarı renkli, katı madde olarak elde edildi. $R_f=0.50$ (%20 EA/hek).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 – 7.65 (m, 4H), 7.48 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz), 7.37 – 7.12 (m, 5H), 6.28 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 6.24 (dd, 1H $J = 3.2, 1.8$ Hz), 5.47 (dd, 1H $J = 8.3, 6.5$ Hz), 3.59 (dd, 1H, $J = 14.0, 6.5$ Hz), 3.51 (dd, 1H, $J = 14.0, 8.3$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 163.5, 160.3, 149.9, 144.1, 136.4, 134.5, 129.4, 128.6, 126.9, 123.6, 112.6, 110.7, 82.0, 37.7

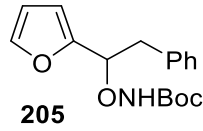


Şekil 4.28. Bileşik 203'ün ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.29. Bileşik **203**'ün ^{13}C NMR spektrumu

4.15. **205**'in sentezi

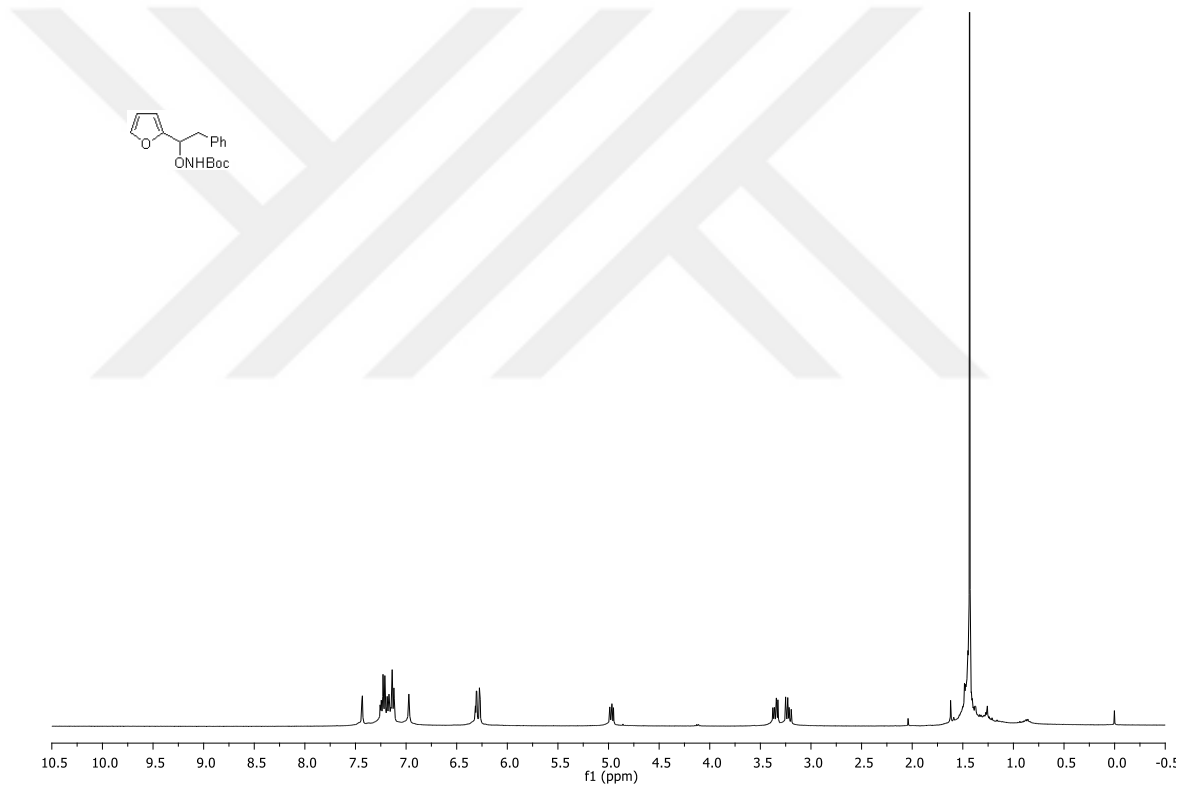


203 (780mg, 2.34mmol) kuru DCM (20 mL) içerisinde azot atmosferinde çözüldü. Üzerine hidrazin hidrat (0.73mL, 23.4mmol) ilave edildi. 14 saat karıştırıldıktan sonra DCM ile süzüldü. Elde edilen **204** (365 mg, 1.8 mmol) kuru THF (7 mL) içerisinde çözülerek üzerine NEt_3 (0.54mL, 3.88 mmol) ilave edildi. THF (10 mL) içerisinde çözülmüş Boc_2O (1.47 g, 6.75 mmol) bu karışıma ilave edilerek 14 saat karıştırıldı. Reaksiyon NH_4Cl (10 mL) ilave edilerek durduruldu. Karışım EA (2x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı ve ham ürün silika jel kolon ile saflaştırıldı. **253** 410 mg, %75 verimle sarı renkli, sıvı madde olarak elde edildi. $R_f = 0.83$ (%20 EA/hek).

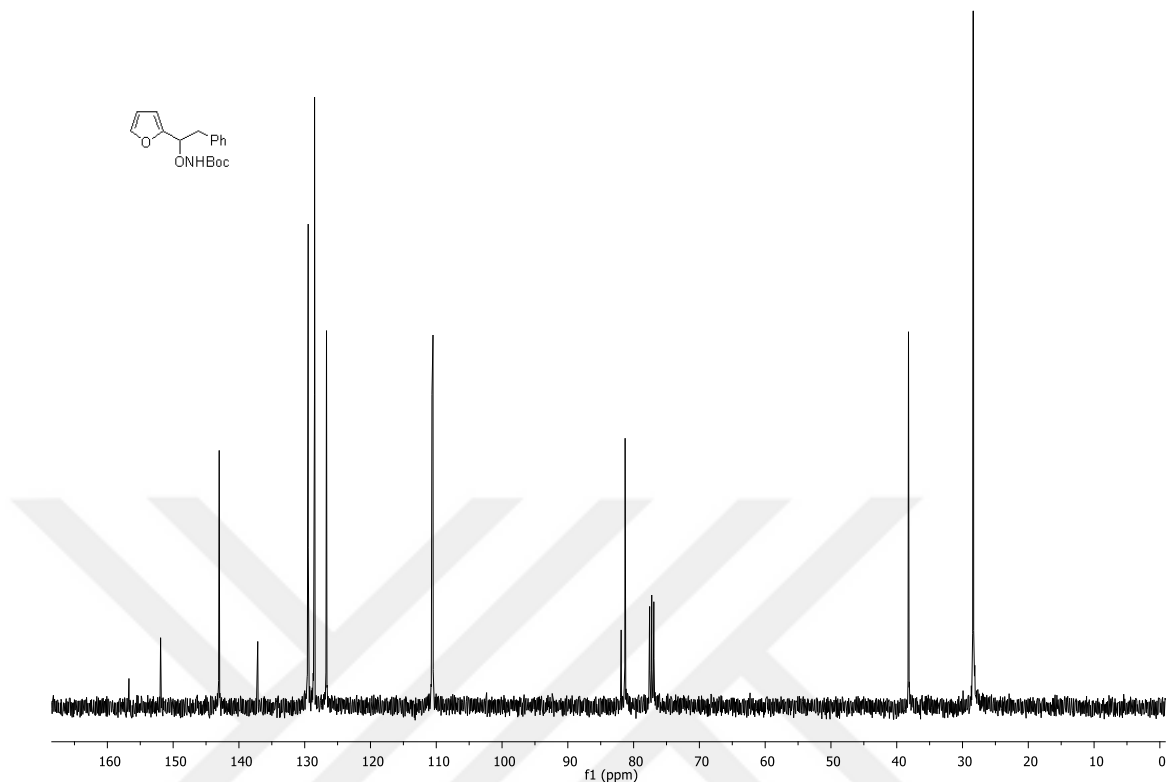
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (dd, 1H, $J = 1.7, 0.7$ Hz), 7.27 – 6.90 (m, 5H), 6.31 (dd, 1H, $J = 3.2, 1.8$ Hz), 6.27 (dd, 1H, $J = 3.2, 0.6$ Hz), 4.97 (dd, 1H, $J = 8.4, 6.2$ Hz), 3.35 (dd, 1H, $J = 13.7, 6.2$ Hz), 3.22 (dd, 1H, $J = 13.7, 8.4$ Hz), 1.43 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.7, 151.9, 143.0, 137.1, 129.5, 128.5, 126.7, 110.7, 110.5, 81.9, 81.3, 38.2, 28.4.

IR (neat, cm^{-1}) 3306, 1742

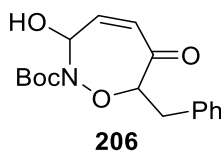


Şekil 4.30. Bileşik 205'in ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.31. Bileşik 205'in ^{13}C NMR spektrumu

4.16. 206'nın sentezi

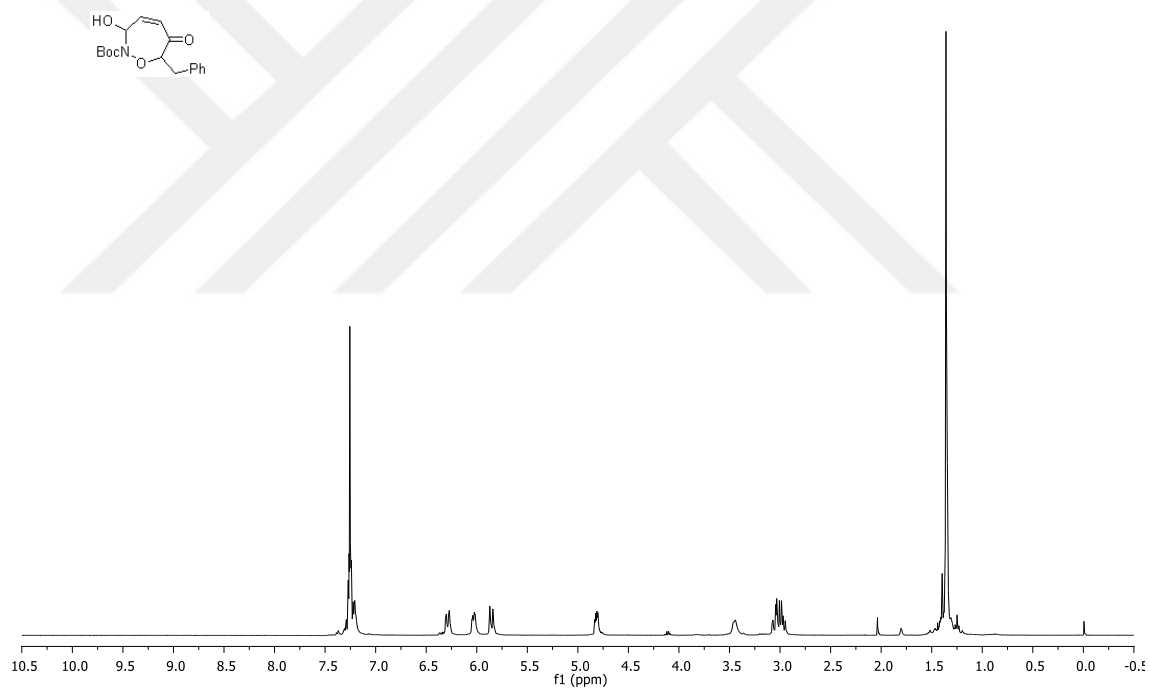


205'in(630 mg, 2.1 mmol) DCM içerisindeki çözeltisine *m*-CPBA (1.4 g, 6.3 mmol) ilave edildi.Reaksiyon 14 saat karıştırıldı.TLC ile çıkış bileşiğinin reaksiyon ortamında bittiği gözlemlendikten sonra reaksiyon doygun NaHSO_3 ilave edilerek durduruldu. Karışım DCM (2x40 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaHCO_3 ile yıkandı. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı.**206** 100 mg,%15 verimle renksiz, sıvı madde olarak elde edildi. $R_f= 0.30$ (%40 EA/hek).

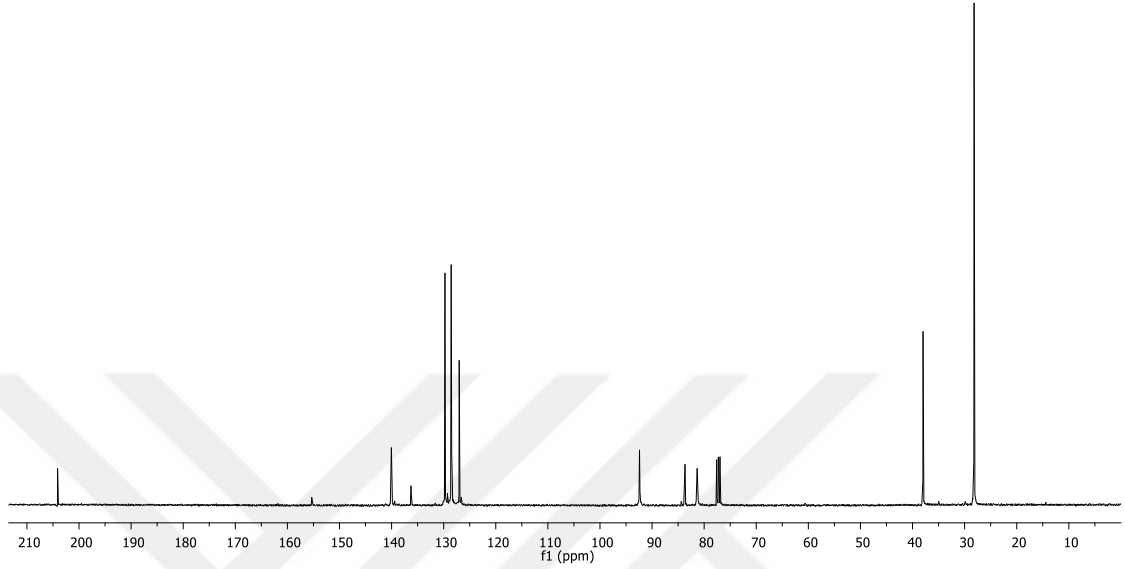
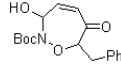
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 – 7.06 (m, 6H), 6.29 (dd, 1H, $J = 12.0, 3.3$ Hz), 6.03 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 5.86 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 4.82 (dd, 1H, $J = 8.2, 3.6$ Hz), 3.45 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 3.06 (dd, 1H, $J = 14.7, 3.7$ Hz), 2.98 (dd, 1H, $J = 14.7, 8.4$ Hz), 1.36 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.1, 155.3, 140.0, 136.3, 129.8, 128.6, 128.5, 127.0, 92.4, 83.7, 81.4, 38.0, 28.2.

IR (neat, cm^{-1}) 3407, 1722, 1682

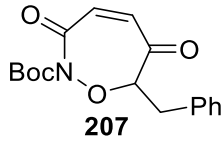


Şekil 4.32. Bileşik 206'nın ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.33. Bileşik 206'nın ^{13}C NMR spektrumu

4.17. 207'nin sentezi



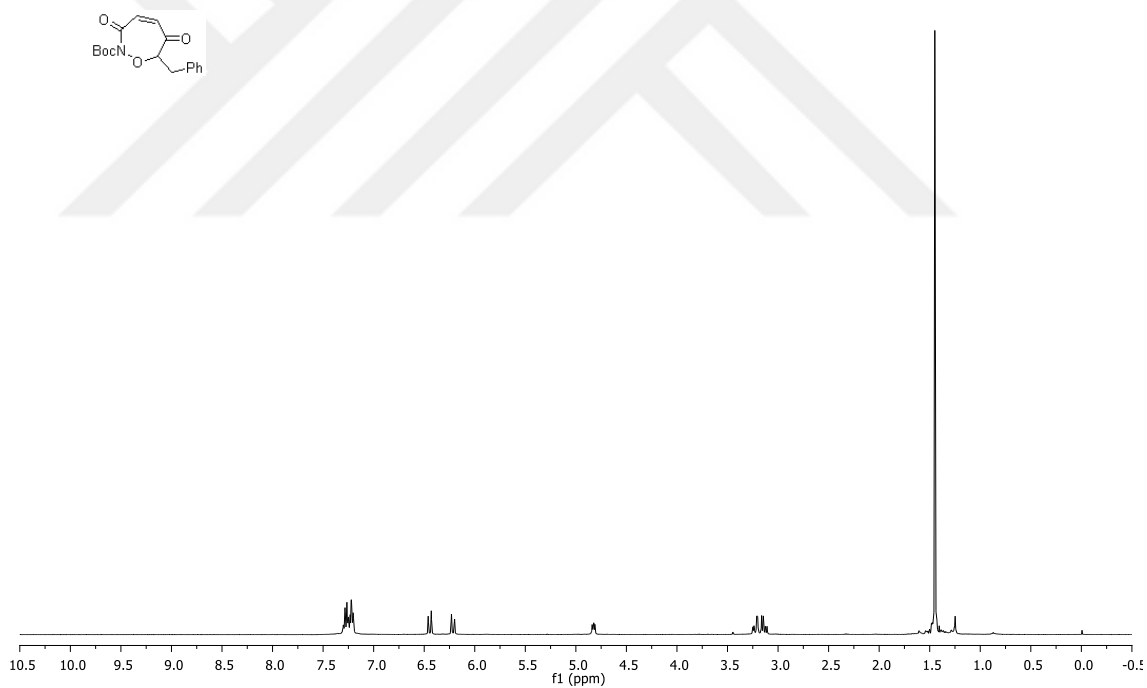
206'ün (280 mg, 0.87 mmol)aseton(10 mL) içerisindeki çözeltisine Jones reaktifi (1.34 M, 2.61 mmol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 15dk karıştırıldı.TLC ile takip edilen reaksiyona çıkış bileşiğinin reaksiyon ortamında bittiği gözlendikten sonra isopropanol(3 mL) ilave edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım EA (40 mL)ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. **207** 150 mg, %55 verimle sarı renkli, sıvı madde olarak elde edildi. $R_f=0.33$ (%40 EA/hek).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.12 (m, 5H), 6.45 (d, 1H, $J = 12.2$ Hz), 6.22 (d, 1H $J = 12.2$ Hz), 4.83 (dd, 1H $J = 6.6, 4.2$ Hz), 3.22 (dd, 1H, $J = 14.6, 4.1$ Hz), 3.14 (dd, 1H, $J = 14.6, 6.7$ Hz), 1.45 (s, 2H).

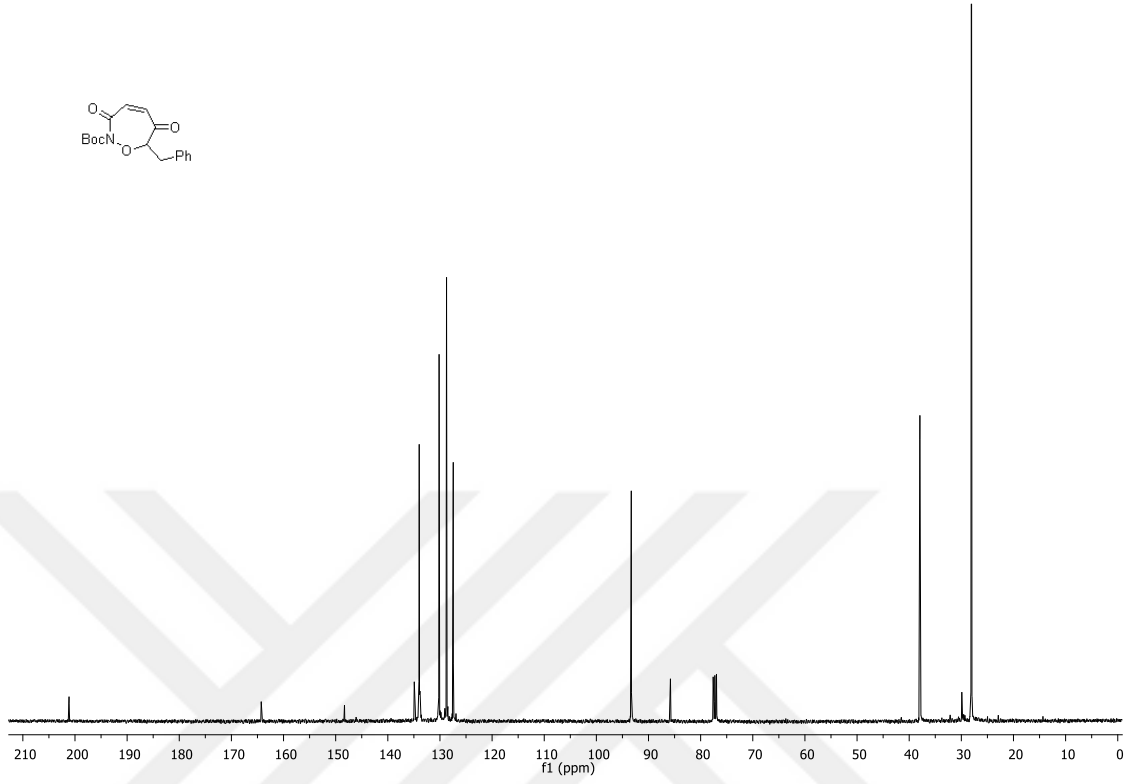
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 201.1, 166.5, 164.28, 148.3, 134.0, 133.9, 130.2, 128.7, 127.5, 93.3, 85.8, 38.0, 28.1

IR (neat, cm^{-1}) 1753, 1773, 1696

HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{Na}^+]$ hesaplanan 340.1160 ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5$), bulunan 340.1155



Şekil 4.34. Bileşik 207'nin ^1H NMR spektrumu

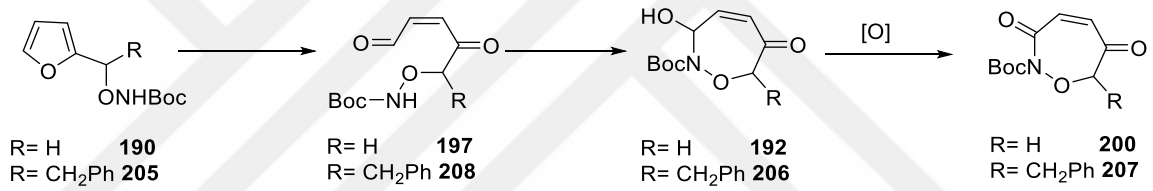


Şekil 4.35. Bileşik 207'nin ^{13}C NMR spektrumu

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

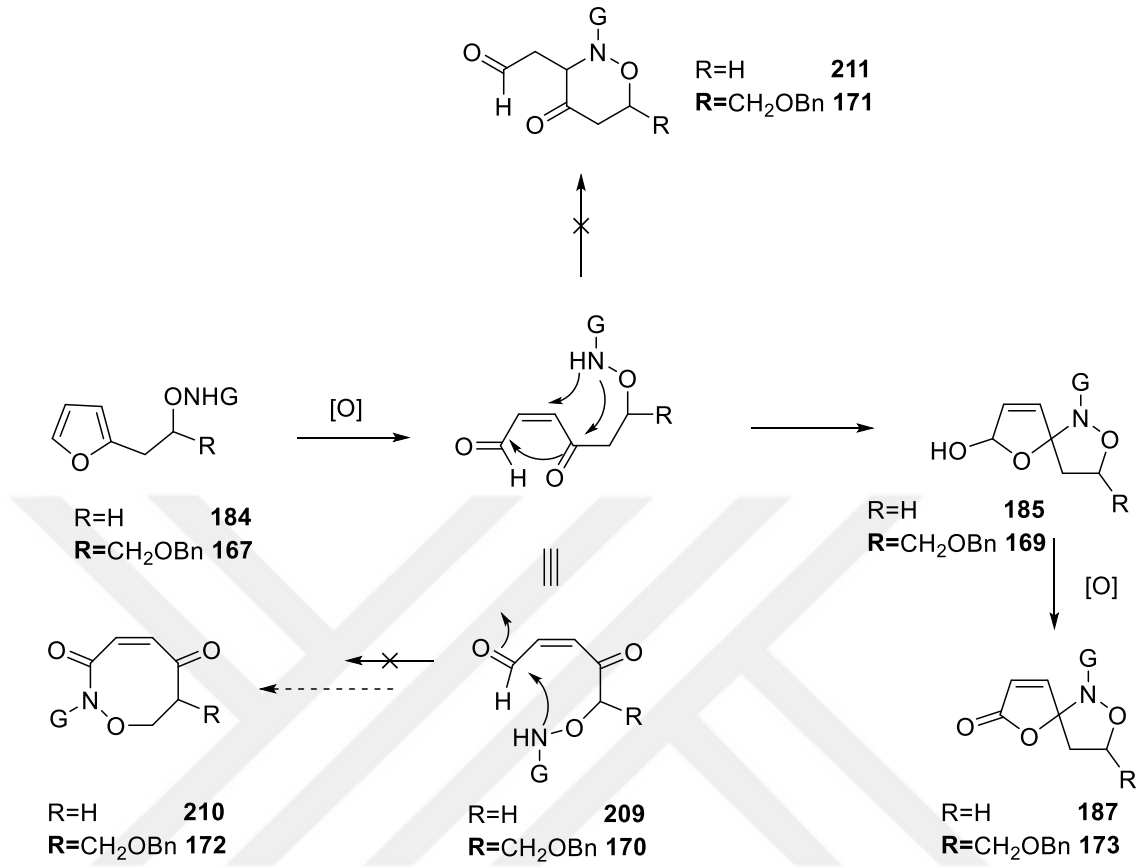
Alkil yan zinciri üzerinde hidroksilamin bulunduran furan halkasının farklı şartlarda oksidasyonları incelendi.

Alkil yan zincirinde birinci karbondaki hidroksilamin grubu bulunan furan türevlerinin oksidasyonlarında yedi üyeli heterosiklik hemi aminaller (**192**, **206**) sentezlendi. Hemi aminaller Jones reaktifi ile yükseltgenerek α,β doymamış ketonlar elde edildi. Fakat bu reaksiyonlardan çok yüksek verimler elde edilemedi. Değişik oksitleyicilerle (PCC, MnO_2 , Dess Martin, PIFA) de reaksiyon verimi artırılmadı.



Şekil 5.1. Alkil yan zincirinde birinci karbondaki amin grubu bulunan furan türevlerinin oksidasyonu

Hidroksilamin grubunun alkil zincirinin ikinci karbonunda olduğu oksidasyon çalışmalarımızda ara ürün α,β -doymamış-1,4-dikarbonil **170** ve **209** üzerinden spiro **173** ve **187** elde edildi. Oysaki nükleofilik karaktere sahip hidroksilamin grubunun bu ara ürün ile değişik pozisyonlardan reaksiyona girme ihtimali vardır. Michael akseptörü olarak görev yapan, α,β -doymamış-1,4-dikarbonil bileşiğine hidroksilaminin katılması ve bir halka vermesi beklenmektedir. Altılı halka termodinamik olarak da kararlı olmasına rağmen amin, keton karbonik karbonuna katılmayı tercih etmektedir. Hidroksilaminin aldehit grubuna da katılması muhtemeldir. Aminin aldehite katılması durumunda sekiz üyeli bir heterosiklik ürün oluşacaktır. Muhtemel sekiz üyeli halka oluşumunun zor olmasından amin grubunun aldehite katılması tercih edilmemektedir.



Şekil 5.2. Alkil yan zincirinde ikinci karbondaki amin grubu bulunan furan türevlerinin oksidasyonu

Sonuç olarak bu tezin amacını oluşturan basit bir bileşikten daha kompleks birimlere çok kolaylıkla ulaşılabilme düşüncemiz sınırlı örneklerle doğrulanmıştır. Fakat gerek ikinci ve gerekse üçüncü karbondaki hidroksilamin içeren sistemlerin oksidasyonları için daha ileri araştırmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

- Ballini, R., Bosica, G., 1998. Synthesis of (E)-4-oxonon-2-enoic acid, a natural antibiotic produced by streptomycesolivaceus. *J. Nat. Prod.*, 61 (5), 673-674
- Bates, R. W., Sa-Ei, K., 2002. O-alkenyl hydroxyl amines: A new concept for cyclofunctionalization. *Org. Lett.*, 4 (24), 4225-4227.
- Boullosa, S., Gándara, Z., Pérez, M., Gómez, G. and Fall, Y., 2008. The furan approach to thiacyclic compounds. Stereoselective synthesis of 2,3-disubstituted tetrahydrothiopyrans. *Tetrahedron Lett.*, 49 (25), 4040-4042.
- Cassidy, M. P., Padwa, A., 2004. An aza-achmatowicz approach toward the hydroxylated piperidine alkaloids (+/-)-azimic acid and (+/-)-deoxocassine. *Org. Lett.*, 6 (22), 4029-31.
- Cassidy, M.P., Mon Leverett, C., A., Padwa, A. 2006. Application of the aza-achmatowicz oxidative rearrangement for the stereoselective synthesis of the cassia and prosopis alkaloid family. *J. Org. Chem.*, 71 (22), 8591-8601.
- Ciufolini, Marco A.; Hermann, Cynthia Y. W.; Dong, Qing; Shimizu, 1998. Nitrogen Heterocycles From Furans- The Aza-Achmatowicz Reaction. *Synlett.*, (2), 105-114.
- Gollnick, K; Griesbeck, A., 1985. Singlet oxygen photooxygenation of furans - Isolation and reactions of (4+2)-cyclo addition. *Tetrahedron.*, 57 (12), 2057-2068.
- Harris, J.M. and O'Doherty, G.A., 2001. An olefination approach to the enantioselective syntheses of several styryllactones. *Tetrahedron.*, 57 (24), 5161-5171.
- 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), 17-36.
- Hayes, S. J., Knight, D.W., Smith, A.W.T. and O'Halloran, M. J., 2010. On the curious oxidations of 2-furylethanols. *Tetrahedron Lett.*, 51 (4), 720-723.
- Kazancioglu, M. Z., E. Akin Kazancioglu, M., Fistikci, H. Secen and R. Altundas (2013). Photooxygenation of Azidoalkyl Furans: Catalyst-Free Triazole and New Endoperoxide Rearrangement. *Org. Lett.*, 18 (15), 4790-4793.
- Kazancioglu, M.Z., Akin Kazancioglu, E., Secen, H. and Altundas, R., 2016. Oxidation of azidoalkyl furans. *Tetrahedron Lett.*, 57 (50), 5611-5615.
- 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, *J. Org. Chem.*, 63 (21), 7505-7515.
- Lefebvre, Y. 1972. Oxidation of furans - I. synthesis of 6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-ones., *Tetrahedron Lett.*, (13), 133-136.
- Lykakis, I.N., Zaravinos, I.P., Raptis, C. and Stratakis, M., 2009. Divergent synthesis of the co-isolated mycotoxins longianone, isopatulin, and (Z)-ascladiol via furan oxidation. *J Org Chem.*, (16), 6339-42.
- Montagnon, T., Kalaitzakis, D., Triantafyllakis, M., Stratakis, M., Vassilikogiannakis, G., 2014. Furans and singlet oxygen--why there is more to come from this powerful partnership. *Chem Commun.*, 50 (98), 15480-98.

- 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.
- Pfefferle, C., Kempter, C., Metzger, J. W., Fiedler, H.P.J., 1996. (E)-4-Oxonon-2-enoic Acid, an Antibiotically Active Fatty Acid Produced by *Streptomyces olivaceus* Tü 4018, *Journal of Antibiotics.*, (8), 826-828.
- Van der Pijl, F., van Delft, F.L. and Rutjes, F.P.J.T., 2015. The Aza-Achmatowicz Reaction: Facile Entry into Functionalized Piperidinones. *Eur. J. Org. Chem.*, (22), 4811-4829
- Yang, Z., Tang, P., Gauuan, J.F. and Molino, B.F. 2009. Asymmetric total synthesis of (+)-crassalactone D. *J Org Chem.*, 74 (24), 9546-9.
- Zhou, W. S., Lu, Z. H., Wang, Z. M., 1991. An efficient preparation of optically active α -furfuryl amide by kinetic. *Tetrahedron.*, 49 (13), 2641-2654.

ÖZGEÇMİŞ

13 Mayıs 1990 tarihinde Aydın'da doğdu. İlköğretim ve lise öğrenimini Aydın'da tamamladı. 2008-2013 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde lisans eğitimini tamamladı. 2013 yılından beri Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında bünyesinde yüksek lisans çalışmalarını sürdürmektedir.

