

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

MULTİFONKSİYONEL HETEROHALKALI BİLEŞİKLERİN
SENTEZİ

FATMA ALBAYRAK HALAÇ

DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

ŞUBAT 2024

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

MULTİFONKSİYONEL HETEROHALKALI
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

FATMA ALBAYRAK HALAÇ

DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

ŞUBAT 2024

T.R.
GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL

**SYNTHESIS OF MULTIFUNCTIONAL HETEROCYCLIC
COMPOUNDS**

FATMA ALBAYRAK HALAÇ

**A THESIS OF DOCTORATE
CHEMISTRY DEPARTMENT**

ADVISOR: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

FEBRUARY 2024

DOKTORA JÜRİ ONAY FORMU

GTÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 12/ 02/ 2024 tarih ve 2024/ 13 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 23/ 02/ 2024 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Fatma ALBAYRAK HALAÇ'ın tez çalışması Kimya Anabilim Dalında DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

ÜYE

: Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN

ÜYE

: Doç. Dr. İrem KULU

ÜYE

: Prof. Dr. Ahmet Ceyhan GÖREN

ÜYE

: Doç. Dr. Safacan KÖLEMEN

ONAY

Gebze Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun

...../...../..... tarih ve/..... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR



*Değerli aileme
ve
biricik eşime*

ÖZET

Tez çalışmasında farklı heterohalkalı birimler içeren moleküllerin sentezi yapıldı. Çalışma izoksazolin ve 1,2-oksazepin türevlerinin sentezi ve imidazo[1,2-a]piridin triazol hibrit türevlerinin sentezi ana başlıklarından oluşmaktadır. İzoksazolin ve 1,2-oksazepin türevlerinin sentezlenmesi çalışması yeni bir metodolojik yaklaşıma dayanırken, imidazo[1,2-a]piridin triazol hibrit türevlerinin sentezi çalışması ilaç keşfine yönelik kurgulanmıştır. Metodoloji odaklı çalışmalarda, geniş uygulama potansiyeline sahip heterohalkalı bileşiklerin sentezine odaklanırken, "Diversity Oriented Synthesis" (DOS) düşüncesine dayanarak kompleks moleküllerin eldesi hedeflenmiştir. N-O içeren heterohalkalı yapılar, biyolojik açıdan aktif birçok molekülde mevcuttur. Bu bağlamda, sunulan yöntemin bu tip bileşiklerin eldesi açısından değerli olabileceği öngörülmektedir. Bu tez çalışmasında, birden fazla fonksiyonel grup taşıyan, özellikle ilaç keşfi için önemli olan 1,2-oksazepin ve izoksazolin halkalarının sentezine yönelik yenilikçi yaklaşımlar sunulmaktadır. Furan halkası basit bir yapıya sahip olmasına rağmen, türevlendirme ve çeşitli oksidasyon yöntemleriyle karmaşık heterohalkalı bileşiklerin eldesinde önemli bir yere sahiptir. Furan molekülünden hareketle, prokiral-merkez içeren kompleks bileşiklerin sentezi için literatürdeki yöntemlerden farklı olarak yeni metotlar geliştirilmiştir. Sunulan yeni sentez yöntemleri ile stratejik olarak furana bağlı alkil zincirinin C2 ve C1 konumlarına yerleştirilen hidroksilamin birimleri ile, furan halkasının oksidasyonu yapılarak 1,4-dion birimleri hazırlanmış, azot ve oksijen içeren beşli ve yedili halka sistemlerinin keşfi yapılmıştır. Bu metotlar ile, 1,2-oksazepin ve izoksazolin türevleri için birkaç kademede etkin bir sentez yöntemi ortaya konulmuş, ana iskelet üzerindeki kompleksite artırılarak basit kimyasal modifikasyonlarla istenen bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen örneklerde farklı furan türevlerinden çıkılarak veya sonrasında türevlendirmeler yoluyla yeni heterohalkalı bileşiklerin sentezlenebileceği gösterilmiştir. Bu tez çalışmasının daha sonra sentezlenebilecek yeni heterohalkalı sistemler için farklı bir yaklaşım getireceği düşünülmektedir. Böylelikle, bu bileşiklerin biyolojik aktivite taramaları için potansiyel ana iskelet yapıları oluşturulmuş olacaktır. Tez çalışmasının ikinci bölümünde biyolojik aktif imidazo[1,2-a]piridin birimi ile yine biyolojik sistemlerde önemli bir farmakofor olan triazol biriminin hibrit türevlerinin sentezi yapılmıştır. Sentezlenen türevlerin anti kanser etkileri in vitro ve in silico çalışmalarla desteklenmiştir. Bu sonuçlar ışığında, sentezlenen türevler gibi yeni türevler geliştirilerek ve kansere karşı etkileri araştırılarak klinik çalışmalar için önemli bilgiler sağlanabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Heterohalkalı bileşikler, Furan oksidasyonu, İzoksazolin, 1,2-Oksazepin, İmidazo[1,2-a]piridin triazol hibritler.

ABSTRACT

The thesis involves the synthesis of molecules containing different heterocyclic units. The study is primarily focused on two main areas: the synthesis of isoxazoline and 1,2-oxazepine derivatives, and the synthesis of imidazo[1,2-a]pyridine triazole hybrid derivatives. The synthesis of isoxazoline and 1,2-oxazepine derivatives is based on a new methodological approach, while the synthesis of imidazo[1,2-a]pyridine triazole hybrid derivatives is oriented towards drug discovery. In methodology-focused studies, the synthesis of heterocyclic compounds with broad application potential is targeted, aiming for complex molecule production based on the concept of Diversity Oriented Synthesis (DOS). N-O containing heterocyclic structures are present in many biologically active molecules. In this context, the presented method is anticipated to be valuable for the synthesis of such compounds. This thesis introduces innovative approaches for the synthesis of 1,2-oxazepine and isoxazoline rings, which carry multiple functional groups and are particularly important for drug discovery. Despite its simple structure, the furan ring plays a significant role in the synthesis of complex heterocyclic compounds through derivatization and various oxidation methods. Starting from the furan molecule, new methods have been developed, distinct from those in the literature, for synthesizing complex compounds containing prochiral centers. The presented new synthesis methods strategically prepare 1,4-dione units by oxidizing the furan ring and positioning hydroxylamine units at C2 and C1 positions of the alkyl chain attached to furan, leading to the discovery of five and seven-membered ring systems containing nitrogen and oxygen. These methods have provided an efficient multi-step synthesis approach for 1,2-oxazepine and isoxazoline derivatives, increasing complexity on the main skeleton through simple chemical modifications to synthesize the desired compounds. The synthesized examples demonstrate the potential for synthesizing new heterocyclic compounds starting from different furan derivatives or through subsequent derivatizations. This thesis is expected to offer a novel approach for the synthesis of new heterocyclic systems that can be synthesized later, thereby creating potential core structures for biological activity screenings. In the second part of the thesis, the synthesis of hybrid derivatives combining the biologically active imidazo[1,2-a]pyridine unit with the triazole unit, a significant pharmacophore in biological systems, has been conducted. The anti-cancer effects of the synthesized derivatives have been supported through in vitro and in silico studies. In light of these results, developing new derivatives like those synthesized and investigating their effects against cancer could provide important insights for clinical studies.

Keywords: Heterocyclic chemistry, Furan oxidation, Isoxazoline, 1,2-Oxazepine, Imidazole[1,2-a]pyridine triazole hybridides.

TEŞEKKÜR

Başta, eğitimimde ve akademik hayatımda desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyip, bilgisi ile bu çalışmanın oluşmasının yolunu açan danışmanım Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ'a,
Çalışmalarımda yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım, Doç. Dr. İrem KULU, Doç. Dr. İdris KARAKAYA ve Prof. Dr. Ahmet Ceyhan GÖREN'e,
Lisans eğitimimden bu yana her zaman bana destek olan hocalarım Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN ve Doç. Dr. Ömer Tahir GÜNKARA'ya,
Üzerimdeki emeğini asla unutamayacağım benim için yeri çok ayrı olan kıymetli hocam Prof. Dr. Nüket ÖCAL'a
Sentezlenen türevlerin biyolojik uygulamaları için Dr. Bilgesu Onur SUCU, Dr. Şebnem EŞSİZ ve Dr. Burak SERVİLİ'ye,
Laboratuvarda beraber çalıştığım arkadaşlarım Büşra Nur AYDIN KANDEMİR, Beyza HAMUR, Fethiye YILMAZER, Mustafa ÇİÇEK, Zeynep TULUMCU, Berra LUSNA, İrem KÖSE, Ayşe Hümeysra KAYMAZ, Kübra İREN'e ve tüm öğrencilerime,
Gebze Teknik Üniversitesi, Kimya bölümünde bulunan tüm hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma,
Lise yıllarımdan bu yana her zaman yanımda olan kıymetli dostlarım Demet ÖMEROĞLU, Ece ARULAT, Elif ARAÇ, Gözde HACİMOĞLU, Leyli Ece KARAYEL, ve Merve YILDIRIM'a,
ve gösterdikleri sonsuz desteklerinden dolayı değerli ailemden anneciğim Gülen ALBAYRAK, babacığım Hasan ALBAYRAK, abiciğim Hakan ALBAYRAK ve eşim Mert HALAÇ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xix
1. GİRİŞ	1
1.1. Literatür Özeti, Tezin Amacı, Katkısı ve İçeriği	2
2. HETEROHALKALI BİLEŞİKLER	4
2.1. 5 ve 7 Üyeli Heterohalkalı Bileşikler	4
3. FURAN	7
3.1. Furan Oksidasyonu Uygulamaları	12
4. İZOKSAZOLİN	20
4.1. İzoksazolinde Uygulamalar	22
4.2. İzoksazolin Sentez Yöntemleri	23
5. OKSAZEPİN	24
5.1. Oksazepin Sentez Yöntemleri	24
6. HETEROHALKALI BİLEŞİKLERDE HİBRİDİZASYON: İMİDAZO[1,2-a]PİRİDİN ve TRİAZOL	28
7. MATERYAL VE YÖNTEM	31
7.1. İzoksazolin Türevlerinin Hazırlanması	35
7.1.1 1-kloro-3-(furan-2-il)propan-2-ol Bileşiğinin Sentezi	50
7.1.2 2-((1-kloro-3-(furan-2-il)propan-2-il)oksi)izoindolin-1,3-dion Bileşiğinin Sentezi	53
7.1.3 O-(1-kloro-3-(furan-2-il)propan-2-il)hidroksilamin Bileşiğinin Sentezi	56
7.1.4 Tert-bütıl (1-kloro-3-(furan-2-il)propan-2-il)oksikarbamat Bileşiğinin Sentezi	59
7.1.5 (E)-3-(5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)akrilaldehit Bileşiğinin Sentezi	62
7.2. Oksazepin Türevlerinin Hazırlanması	65
7.2.1 1-(furan-2-il)propan-1-ol Bileşiğinin Sentezi	85
7.2.2 2-(1-(furan-2-il)propoksi)izoindolin-1,3-dion Bileşiğinin Sentezi	88
7.2.3 O-(1-(furan-2-il)propil)hidroksilamin Bileşiğinin Sentezi	91
7.2.4 Tert-bütıl 1-(furan-2-il)propoksikarbamat Bileşiğinin Sentezi	94
7.2.5 Tert-bütıl 7-etil-3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2 (3H)-karboksilat Bileşiğinin Sentezi	97
7.2.6 Tert-bütıl 7-etil-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2 (3H)-karboksilat Bileşiğinin Sentezi	100
7.2.7 3-Bromofuran-2-karbaldehit Bileşiğinin Sentezi	103
7.2.8 (3-bromofuran-2-il)metanol Bileşiğinin Sentezi	106
7.2.9 2-((3-bromofuran-2-il)metoksi)izoindolin-1,3-dion Bileşiğinin Sentezi	109
7.2.10 O-((3-bromofuran-2-il)metil)hidroksilamin Bileşiğinin Sentezi	112
7.2.11 Tert-bütıl (3-bromofuran-2-il)metoksikarbamat Bileşiğinin Sentezi	115

7.2.12 5-Bromo-3-hidroksi-2,3-dihidro-1,2-oksazepin-6(7H)-on Bileşiminin Sentezi	118
7.2.13 Tert-bütül 5-bromo-3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat Bileşiminin Sentezi	121
7.2.14 3-fenilfuran-2-karbaldehit Bileşiminin Sentezi	123
7.2.15 (3-fenilfuran-2-il)metanol Bileşiminin Sentezi	126
7.2.16 2-((3-fenilfuran-2-il)metoksi)izindolin-1,3-dion Bileşiminin Sentezi	129
7.2.17 O-((3-fenilfuran-2-il)metil)hidroksilamin Bileşiminin Sentezi	132
7.2.18 Tert-bütül (3-fenilfuran-2-il)metoksikarbamat Bileşiminin Sentezi	134
7.2.19 Tert-bütül 3-hidroksi-6-okso-5-fenil-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat Bileşiminin Sentezi	137
7.2.20 (4-bromofuran-2-il)metanol Bileşiminin Sentezi	140
7.2.21 2-((4-bromofuran-2-il)metoksi)izindolin-1,3-dion Bileşiminin Sentezi	143
7.2.22 O-((4-bromofuran-2-il)metil)hidroksilamin Bileşiminin Sentezi	146
7.2.23 Tert-bütül (4-bromofuran-2-il)metoksikarbamat Bileşiminin Sentezi	149
7.2.24 Tert-bütül 4-bromo-3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat Bileşiminin Sentezi	152
7.2.25 Tert-bütül 4-bromo-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat Bileşiminin Sentezi	155
7.2.26 4-Fenilfuran-2-karbaldehit Bileşiminin Sentezi	158
7.2.27 (4-fenilfuran-2-il)metanol Bileşiminin Sentezi	161
7.2.28 2-((4-fenilfuran-2-il)metoksi)izindolin-1,3-dion Bileşiminin Sentezi	164
7.2.29 O-((4-fenilfuran-2-il)metil)hidroksilamin Bileşiminin Sentezi	167
7.2.30 Tert-bütül (4-fenilfuran-2-il)metoksikarbamat Bileşiminin Sentezi	170
7.2.31 Tert-bütül 3-hidroksi-6-okso-4-fenil-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat Bileşiminin Sentezi	173
7.2.32 (E)-tert-bütül 3-(6-hidroksi-3-okso-2,3-dihidro-1,2-oksazepin-4-il) akrilat Bileşiminin Sentezi	176
7.3. İmidazo[1,2-a]piridin Triazol Hibrit Türevlerinin Hazırlanması	179
7.3.1 2-(4-florofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-karbaldehit Bileşiminin Sentezi	191
7.3.2 (2-(4-florofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol Bileşiminin Sentezi	193
7.3.3 3-(Azidometil)-2-(4-florofenil)imidazo[1,2-a]piridin Bileşiminin Sentezi	196
7.3.4 2-(4-Florofenil)-3-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin Bileşiminin Sentezi	199
7.3.5 2-(4-Florofenil)-3-((4-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin Bileşiminin Sentezi	202
7.3.6 2-(4-Florofenil)-3-((4-(4-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin Bileşiminin Sentezi	205
7.3.7 3-((4-(4-Bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2-(4-florofenil)imidazo[1,2-a]piridin Bileşiminin Sentezi	208
7.3.8 2-(4-Florofenil)-3-((4-(4-florofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin Bileşiminin Sentezi	211
7.3.9 3-((4-(3,4-Diklorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2-(4-florofenil)imidazo[1,2-a]piridin Bileşiminin Sentezi	214

7.3.10 4-(1-((2-(4-Florofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)anilin Bileşığının Sentezi	217
7.3.11 2-(4-Florofenil)-3-((4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin Bileşığının Sentezi	220
7.3.12 <i>N</i> -((1-((2-(4-Florofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)akrilamid Bileşığının Sentezi	223
7.3.13 3-(1-((2-(4-Florofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol Bileşığının Sentezi	226
7.3.14 2-(1-((2-(4-Florofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-ol Bileşığının Sentezi	229
7.3.15 (1-((2-(4-Florofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol Bileşığının Sentezi	232
8. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	235
KAYNAKLAR	249
ÖZGEÇMİŞ	262
TEZ METNİNDEN TÜRETİLEN YAYINLAR/SUNUMLAR	263

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

BF ₃ .OEt ₂	: Bor triflorür dietil eterat
Boc ₂ O	: Di-tert-butil dikarbonat
brs	: Broad singlet
d	: Dublet
DCM	: Diklorometan
dd	: Dubletin dubleti
ddd	: Dubletin dubletinin dubleti
DEAD	: Dietil azodikarboksilat
DPPA	: Difenilfosforil azit
EA	: Etil asetat
ek	: Ekivalet
Hek	: Hekzan
Hz	: Hertz
IR	: İnfrared spektroskopisi
LDA	: Lityum diizopropil amid
m	: Multiplet
m-CPBA	: meta-Kloroperbenzoik asit
MeOH	: Metanol
NaBH ₄	: Sodyumborhidrür
<i>n</i> -BuLi	: <i>n</i> -Butillityum
Et ₃ N	: Trietilamin
NBS	: <i>N</i> -Bromo süksinimid
NHPI	: <i>N</i> -Hidroksiftalimid
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
os	: Oda sıcaklığı
PPh ₃	: Trifenilfosfin
pTSA	: Para-toluen sülfonik asit
q	: Kuartet
RB	: Rose Bengal
rt	: Oda sıcaklığı
s	: Singlet
t	: Triplet
TBA	: Tert-bütil akrilat
THF	: Tetrahidrofur
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
TPP	: meso-Tetrafenilporfirin

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1: Türevlendirilebilir yeni heterohalka sistemleri.	3
Şekil 3.1: Furan oksidasyonunda başlıca ürünler.	8
Şekil 3.2: Furanın α , β -doymamış-1,4-dikarbonil bileşiklerine dönüşümü.	9
Şekil 3.3: Furan'ın fotokimyasal reaksiyonlarının mekanizması.	10
Şekil 3.4: Furan oksidasyonu.	11
Şekil 3.5: Furan'ın brom ile oksidasyonu.	12
Şekil 3.6: Furan'ın perasitlerle oksidasyonu.	12
Şekil 3.7: Furan oksidasyonu uygulamaları-1.	13
Şekil 3.8: Furan oksidasyonu uygulamaları-2.	13
Şekil 3.9: Furan oksidasyonu uygulamaları-3.	13
Şekil 3.10: Furan oksidasyonu uygulamaları-4.	14
Şekil 3.11: Furan oksidasyonu uygulamaları-5.	15
Şekil 3.12: Furan oksidasyonu uygulamaları-6.	15
Şekil 3.13: Furan oksidasyonu uygulamaları-7.	16
Şekil 3.14: Furan oksidasyonu uygulamaları-8.	16
Şekil 3.15: Hidroksikarbonil anyonu olarak furan.	16
Şekil 3.16: Furan oksidasyonu uygulamaları-9.	17
Şekil 3.17: Furan oksidasyonu uygulamaları-10.	17
Şekil 3.18: Furan oksidasyonu uygulamaları-11.	18
Şekil 3.19: Furan oksidasyonu uygulamaları-12.	18
Şekil 3.20: Furan oksidasyonu uygulamaları-13.	19
Şekil 4.1: İzoksazolin bileşiklerinin önerilen anti-kanser özellikleri.	21
Şekil 4.2: Meme kanseri inhibitörü.	22
Şekil 4.3: İzoksazolin'in sentetik eşdeğerleri.	23
Şekil 4.4: Konjuge katılma reaksiyonu ile izoksazolin eldesi.	23
Şekil 5.1: Bakır katalizli oksazepin sentezi.	24
Şekil 5.2: Metatez reaksiyonu ile oksazepin sentezi.	25
Şekil 5.3: <i>N</i> -Alkenoksi-akrilamidlerin metatezi ile oksazepin sentezi.	26
Şekil 5.4: Dideoxy lomaiviticinone'un retro-sentezi.	26
Şekil 5.5: Baz katalizli oksidatif katılma ile oksazepin sentezi.	27
Şekil 5.6: Halka kapanma metatezi ile oksazepin sentezi.	27
Şekil 6.1: İmidazo[1,2-a]piridin içeren ilaçlar.	28
Şekil 7.1: Sentezi hedeflenen furan C2 türevi.	35
Şekil 7.2: M4'ün sentezi.	36
Şekil 7.3: M7'nin sentezi ve hidrojenasyonu.	37
Şekil 7.4: M8'in sentezi ve türevlendirilmesi.	38
Şekil 7.5: M17'nin sentezi.	39
Şekil 7.6: M17'nin fotokimyasal oksidasyonu.	40
Şekil 7.7: M17'nin kimyasal oksidasyonu.	41
Şekil 7.8: M19'dan çift bağ parçalanması reaksiyonu denemesi.	42
Şekil 7.9: M26'nın sentezi.	43
Şekil 7.10: M32'nin sentezi.	46
Şekil 7.11: M32'nin NBS ile oksidasyonu.	46

Şekil 7.12: İzoksazolin türevlerinin sentezi.	49
Şekil 7.13: M29'un ^1H NMR Spektrumu.	51
Şekil 7.14: M29'un ^{13}C NMR Spektrumu.	51
Şekil 7.15: M29'un IR Spektrumu.	52
Şekil 7.16: M29'un HRMS Spektrumu.	52
Şekil 7.17: M30'un ^1H NMR Spektrumu.	54
Şekil 7.18: M30'un ^{13}C NMR Spektrumu.	54
Şekil 7.19: M30'un IR Spektrumu.	55
Şekil 7.20: M30'un HRMS Spektrumu.	55
Şekil 7.21: M31'in ^1H NMR Spektrumu.	57
Şekil 7.22: M31'in ^{13}C NMR Spektrumu.	57
Şekil 7.23: M31'in IR Spektrumu.	58
Şekil 7.24: M32'nin ^1H NMR Spektrumu.	60
Şekil 7.25: M32'nin ^{13}C NMR Spektrumu.	60
Şekil 7.26: M32'nin IR Spektrumu.	61
Şekil 7.27: M32'nin HRMS Spektrumu.	61
Şekil 7.28: M36'nın ^1H NMR Spektrumu.	63
Şekil 7.29: M36'nın APT Spektrumu.	63
Şekil 7.30: M36'nın HRMS Spektrumu.	64
Şekil 7.31: Sentezi hedeflenen furan C1 türevleri.	65
Şekil 7.32: Furillityum oluşturularak M37'nin eldesi.	66
Şekil 7.33: Furfural türevlerinden C1-alkollerin hazırlanması.	68
Şekil 7.34: Hidroksil amin türevlerinin hazırlanması için uygulanan genel şema.	69
Şekil 7.35: M37'den hidroksilamin hazırlanması.	69
Şekil 7.36: M42'den hidroksilamin hazırlanması.	70
Şekil 7.37: M43'ten hidroksilamin hazırlanması.	70
Şekil 7.38: M43 ile genel prosedür kullanılarak yapılan Mitsunobu reaksiyonu.	71
Şekil 7.39: M44'ten hidroksilamin hazırlanması.	73
Şekil 7.40: M45'ten hidroksilamin hazırlanması.	73
Şekil 7.41: M46'dan hidroksilamin hazırlanması.	74
Şekil 7.42: C1-Furan türevlerinin oksidasyonu genel gösterimi.	75
Şekil 7.43: M49'un oksidasyonu.	76
Şekil 7.44: M55'in oksidasyonu.	77
Şekil 7.45: M55'in NBS ile oksidasyonu.	78
Şekil 7.46: M58'in oksidasyonu.	78
Şekil 7.47: M61'in oksidasyonu.	80
Şekil 7.48: M64'ün oksidasyonu.	82
Şekil 7.49: Oksazepin halkasında türevlendirme.	83
Şekil 7.50: M72 ile Heck coupling reaksiyonu.	84
Şekil 7.51: M37'nin ^1H NMR Spektrumu.	86
Şekil 7.52: M37'nin ^{13}C NMR Spektrumu.	86
Şekil 7.53: M37'nin IR Spektrumu.	87
Şekil 7.54: M37'nin HRMS Spektrumu.	87
Şekil 7.55: M47'nin ^1H NMR Spektrumu.	89
Şekil 7.56: M47'nin ^{13}C NMR Spektrumu.	89
Şekil 7.57: M47'nin IR Spektrumu.	90
Şekil 7.58: M47'nin HRMS Spektrumu.	90

Şekil 7.59: M48'in ^1H NMR Spektrumu.	92
Şekil 7.60: M48'in ^{13}C NMR Spektrumu.	92
Şekil 7.61: M48'in IR Spektrumu.	93
Şekil 7.62: M49'un ^1H NMR Spektrumu.	95
Şekil 7.63: M49'un ^{13}C NMR Spektrumu.	95
Şekil 7.64: M49'un IR Spektrumu.	96
Şekil 7.65: M49'un HRMS Spektrumu.	96
Şekil 7.66: M65'in ^1H NMR Spektrumu.	98
Şekil 7.67: M65'in ^{13}C NMR Spektrumu.	98
Şekil 7.68: M65'in IR Spektrumu.	99
Şekil 7.69: M65'in HRMS Spektrumu.	99
Şekil 7.70: M66'nin ^1H NMR Spektrumu.	101
Şekil 7.71: M66'nin ^{13}C NMR Spektrumu.	101
Şekil 7.72: M66'nin IR Spektrumu.	102
Şekil 7.73: M66'nin HRMS Spektrumu.	102
Şekil 7.74: M38'in ^1H NMR Spektrumu.	104
Şekil 7.75: M38'in ^{13}C NMR Spektrumu.	104
Şekil 7.76: M38'in IR Spektrumu.	105
Şekil 7.77: M43'ün ^1H NMR Spektrumu.	107
Şekil 7.78: M43'ün ^{13}C NMR Spektrumu.	107
Şekil 7.79: M43'ün IR Spektrumu.	108
Şekil 7.80: M43'ün HRMS Spektrumu.	108
Şekil 7.81: M53'ün ^1H NMR Spektrumu.	110
Şekil 7.82: M53'ün ^{13}C NMR Spektrumu.	110
Şekil 7.83: M53'ün IR Spektrumu.	111
Şekil 7.84: M53'ün HRMS Spektrumu.	111
Şekil 7.85: M54'ün ^1H NMR Spektrumu.	113
Şekil 7.86: M54'ün ^{13}C NMR Spektrumu.	113
Şekil 7.87: M54'ün IR Spektrumu.	114
Şekil 7.88: M55'in ^1H NMR Spektrumu.	116
Şekil 7.89: M55'in ^{13}C NMR Spektrumu.	116
Şekil 7.90: M55'in IR Spektrumu.	117
Şekil 7.91: M55'in HRMS Spektrumu.	117
Şekil 7.92: M67-NH'in ^1H NMR Spektrumu.	119
Şekil 7.93: M67-NH'in ^{13}C NMR Spektrumu.	119
Şekil 7.94: M67-NH'in IR Spektrumu.	120
Şekil 7.95: M67'nin ^1H NMR Spektrumu.	122
Şekil 7.96: M39'un ^1H NMR Spektrumu.	124
Şekil 7.97: M39'un ^{13}C NMR Spektrumu.	124
Şekil 7.98: M39'un IR Spektrumu.	125
Şekil 7.99: M39'un HRMS Spektrumu.	125
Şekil 7.100: M44'ün ^1H NMR Spektrumu.	127
Şekil 7.101: M44'ün ^{13}C NMR Spektrumu.	127
Şekil 7.102: M44'ün IR Spektrumu.	128
Şekil 7.103: M44'ün HRMS Spektrumu.	128
Şekil 7.104: M56'nin ^1H NMR Spektrumu.	130
Şekil 7.105: M56'nin ^{13}C NMR Spektrumu.	130

Şekil 7.106: M56'nin IR Spektrumu.	131
Şekil 7.107: M56'nin HRMS Spektrumu.	131
Şekil 7.108: M57'nin ¹H NMR Spektrumu.	133
Şekil 7.109: M57'nin IR Spektrumu.	133
Şekil 7.110: M58'in ¹H NMR Spektrumu.	135
Şekil 7.111: M58'in ¹³C NMR Spektrumu.	135
Şekil 7.112: M58'in IR Spektrumu.	136
Şekil 7.113: M58'in HRMS Spektrumu.	136
Şekil 7.114: M69'un ¹H NMR Spektrumu.	138
Şekil 7.115: M69'un ¹³C NMR Spektrumu.	138
Şekil 7.116: M69'un IR Spektrumu.	139
Şekil 7.117: M69'un HRMS Spektrumu.	139
Şekil 7.118: M45'in ¹H NMR Spektrumu.	141
Şekil 7.119: M45'in ¹³C NMR Spektrumu.	141
Şekil 7.120: M45'in IR Spektrumu.	142
Şekil 7.121: M59'un ¹H NMR Spektrumu.	144
Şekil 7.122: M59'un ¹³C NMR Spektrumu.	144
Şekil 7.123: M59'un IR Spektrumu.	145
Şekil 7.124: M59'un HRMS Spektrumu.	145
Şekil 7.125: M60'in ¹H NMR Spektrumu.	147
Şekil 7.126: M60'in ¹³C NMR Spektrumu.	147
Şekil 7.127: M60'in IR Spektrumu.	148
Şekil 7.128: M61'in ¹H NMR Spektrumu.	150
Şekil 7.129: M61'in ¹³C NMR Spektrumu.	150
Şekil 7.130: M61'in IR Spektrumu.	151
Şekil 7.131: M61'in HRMS Spektrumu.	151
Şekil 7.132: M71'in ¹H NMR Spektrumu.	153
Şekil 7.133: M71'in ¹³C NMR Spektrumu.	153
Şekil 7.134: M71'in IR Spektrumu.	154
Şekil 7.135: M71'in HRMS Spektrumu.	154
Şekil 7.136: M72'nin ¹H NMR Spektrumu.	156
Şekil 7.137: M72'nin ¹³C NMR Spektrumu.	156
Şekil 7.138: M72'nin IR Spektrumu.	157
Şekil 7.139: M72'nin HRMS Spektrumu.	157
Şekil 7.140: M41'in ¹H NMR Spektrumu.	159
Şekil 7.141: M41'in ¹³C NMR Spektrumu.	159
Şekil 7.142: M41'in IR Spektrumu.	160
Şekil 7.143: M41'in HRMS Spektrumu.	160
Şekil 7.144: M46'nin ¹H NMR Spektrumu.	162
Şekil 7.145: M46'nin ¹³C NMR Spektrumu.	162
Şekil 7.146: M46'nin IR Spektrumu.	163
Şekil 7.147: M46'nin HRMS Spektrumu.	163
Şekil 7.148: M62'nin ¹H NMR Spektrumu.	165
Şekil 7.149: M62'nin ¹³C NMR Spektrumu.	165
Şekil 7.150: M62'nin IR Spektrumu.	166
Şekil 7.151: M62'nin HRMS Spektrumu.	166
Şekil 7.152: M63'ün ¹H NMR Spektrumu.	168

Şekil 7.153: M63'ün ¹³ C NMR Spektrumu.	168
Şekil 7.154: M63'ün IR Spektrumu.	169
Şekil 7.155: M64'ün ¹ H NMR Spektrumu.	171
Şekil 7.156: M64'ün ¹³ C NMR Spektrumu.	171
Şekil 7.157: M64'ün IR Spektrumu.	172
Şekil 7.158: M64'ün HRMS Spektrumu.	172
Şekil 7.159: M73'ün ¹ H NMR Spektrumu.	174
Şekil 7.160: M73'ün ¹³ C NMR Spektrumu.	174
Şekil 7.161: M73'ün IR Spektrumu.	175
Şekil 7.162: M76'nın ¹ H NMR Spektrumu.	177
Şekil 7.163: M76'nın ¹³ C NMR Spektrumu.	177
Şekil 7.164: M76'nın IR Spektrumu.	178
Şekil 7.165: M76'nın HRMS Spektrumu.	178
Şekil 7.166: M79 ve M80'in eldesi.	179
Şekil 7.167: İmidazo[1,2-a]piridin-triazol türevlerinin sentezi.	182
Şekil 7.168: İmidazo[1,2-a]piridin türevlerinin potansiyel inhibitörler olarak potansiyel hedefleri için bağlanma afinite değerleri (kcal/mol) grafikleri: A) Autodock Vina ile, B) Autodock 4.2 ile.	185
Şekil 7.169: 2D etkileşim profili A) M86(5c), talazoparib C) M87(5d) ve M89(5f) ve polimeraz (PDB ID: 7ONS) arasındaki 2D etkileşim profili. B) Potansiyel inhibitörler ve talazoparib olarak M86(5c), M87(5d) ve M89(5f) imidazo[1,2-a]piridin türevlerinin bağlanma pozları. D) Etkileşim tablosu.	187
Şekil 7.170: 2D etkileşim profili A) M86(5c), ATP C) M87(5d) ve M89(5f) ve kinaz (PDB ID: 1B38) arasındaki 2D etkileşim profili. B) Potansiyel inhibitörler ve ATP olarak M86(5c), M87(5d) ve M89(5f) imidazo[1,2-a]piridin türevlerinin bağlanma pozları. D) Etkileşim tablosu.	189
Şekil 7.171: M80'in ¹ H NMR Spektrumu.	192
Şekil 7.172: M80'in ¹³ C NMR Spektrumu.	192
Şekil 7.173: M81'in ¹ H NMR Spektrumu.	194
Şekil 7.174: M81'in ¹³ C NMR Spektrumu.	194
Şekil 7.175: M81'in IR Spektrumu.	195
Şekil 7.176: M81'in HRMS Spektrumu.	195
Şekil 7.177: M82'nin ¹ H NMR Spektrumu.	197
Şekil 7.178: M82'nin ¹³ C NMR Spektrumu.	197
Şekil 7.179: M82'nin IR Spektrumu.	198
Şekil 7.180: M82'nin HRMS Spektrumu.	198
Şekil 7.181: M84'ün ¹ H NMR Spektrumu.	200
Şekil 7.182: M84'ün APT Spektrumu.	200
Şekil 7.183: M84'ün IR Spektrumu.	201
Şekil 7.184: M84'ün HRMS Spektrumu.	201
Şekil 7.185: M85'in ¹ H NMR Spektrumu.	203
Şekil 7.186: M85'in ¹³ C NMR Spektrumu.	203
Şekil 7.187: M85'in IR Spektrumu.	204
Şekil 7.188: M85'in HRMS Spektrumu.	204
Şekil 7.189: M86'nın ¹ H NMR Spektrumu.	206
Şekil 7.190: M86'nın ¹³ C NMR Spektrumu.	206

Şekil 7.191: M86'nin IR Spektrumu.	207
Şekil 7.192: M86'nin HRMS Spektrumu.	207
Şekil 7.193: M87'nin ¹H NMR Spektrumu.	209
Şekil 7.194: M87'nin ¹³C NMR Spektrumu.	209
Şekil 7.195: M87'nin IR Spektrumu.	210
Şekil 7.196: M87'nin HRMS Spektrumu.	210
Şekil 7.197: M88'in ¹H NMR Spektrumu.	212
Şekil 7.198: M88'in ¹³C NMR Spektrumu.	212
Şekil 7.199: M88'in IR Spektrumu.	213
Şekil 7.200: M88'in HRMS Spektrumu.	213
Şekil 7.201: M89'un ¹H NMR Spektrumu.	215
Şekil 7.202: M89'un ¹³C NMR Spektrumu.	215
Şekil 7.203: M89'un IR Spektrumu.	216
Şekil 7.204: M89'un HRMS Spektrumu.	216
Şekil 7.205: M90'in ¹H NMR Spektrumu.	218
Şekil 7.206: M90'in ¹³C NMR Spektrumu.	218
Şekil 7.207: M90'in IR Spektrumu.	219
Şekil 7.208: M90'in HRMS Spektrumu.	219
Şekil 7.209: M91'in ¹H NMR Spektrumu.	221
Şekil 7.210: M91'in ¹³C NMR Spektrumu.	221
Şekil 7.211: M91'in IR Spektrumu.	222
Şekil 7.212: M91'in HRMS Spektrumu.	222
Şekil 7.213: M92'nin ¹H NMR Spektrumu.	224
Şekil 7.214: M92'nin ¹³C NMR Spektrumu.	224
Şekil 7.215: M92'nin IR Spektrumu.	225
Şekil 7.216: M92'nin HRMS Spektrumu.	225
Şekil 7.217: M93'ün ¹H NMR Spektrumu.	227
Şekil 7.218: M93'ün ¹³C NMR Spektrumu.	227
Şekil 7.219: M93'ün IR Spektrumu.	228
Şekil 7.220: M93'ün HRMS Spektrumu.	228
Şekil 7.221: M94'ün ¹H NMR Spektrumu.	230
Şekil 7.222: M94'ün ¹³C NMR Spektrumu.	230
Şekil 7.223: M94'ün IR Spektrumu.	231
Şekil 7.224: M94'ün HRMS Spektrumu.	231
Şekil 7.225: M95'in ¹H NMR Spektrumu.	233
Şekil 7.226: M95'in ¹³C NMR Spektrumu.	233
Şekil 7.227: M95'in IR Spektrumu.	234
Şekil 7.228: M95'in HRMS Spektrumu.	234

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 7.1: M4 sentezi denemeleri.	36
Tablo 7.2: M15 sentez denemeleri.	39
Tablo 7.3: M17 sentez denemeleri.	39
Tablo 7.4: M19 ve M20'nin sentez denemeleri.	41
Tablo 7.5: M26'nın NBS oksidasyonu denemeleri.	44
Tablo 7.6: M28'in sentez denemeleri.	45
Tablo 7.7: M34'ün sentez denemeleri.	47
Tablo 7.8: M36'nın sentez denemeleri.	47
Tablo 7.9: M37'nin sentez denemeleri.	48
Tablo 7.10: 3-Bromofurandan furfural türevinin (M38) hazırlanması denemeleri.	66
Tablo 7.11: M39'un hazırlanması denemeleri.	67
Tablo 7.12: M43 ile Mitsunobu reaksiyonu denemeleri.	72
Tablo 7.13: M55'in mCPBA ile oksidasyon denemeleri.	77
Tablo 7.14: M58'in mCPBA ile oksidasyon denemeleri.	79
Tablo 7.15: M69'un Jones oksidasyonu denemeleri.	79
Tablo 7.16: M61'in mCPBA ile oksidasyon denemeleri.	81
Tablo 7.17: M71'in Jones oksidasyonu denemeleri.	81
Tablo 7.18: M64'ün mCPBA ile oksidasyon denemeleri.	82
Tablo 7.19: M81'in sentezi denemeleri.	180
Tablo 7.20: M82'nin sentezi denemeleri.	181
Tablo 7.21: Seçilen insan kanser hücre dizilerine karşı M84-M95 bileşikleri için ^aIC₅₀ değerleri (μM).	183
Tablo 7.22: Seçilen potansiyel hedeflerin küçük moleküllerle bağlanma afinite değerleri (Autodock Vina).	184
Tablo 7.23: Swiss-ADME sonuçları.	186

1. GİRİŞ

Furan beş üyeli heteroaromatik bileşikler sınıfının bir üyesidir. Furan tipik bir dien, enoleter ve maskelenmiş karbonil grubu karakterindedir. Reaksiyon şartlarına bağlı olarak bu özellikler ortaya çıkarılabilmektedir. Furanın 2-pozisyonundan kuvvetli bazlarla proton kopararak furilmetal tuzları hazırlanabilmekte ve uygun elektrofillerle reaksiyona sokulabilmektedir. Furan halkası elektronca zengin karakterinden dolayı kimyasal veya fotokimyasal oksidasyona uğradığında oksidasyondan elde edilen endoperoksitlerin parçalanmasıyla α , β -doymamış 1,4-aldehit veya keton iskelet yapısına dönüşmekte ve yukarıda bahsedilen maskelenmiş karbonil yapısı açığa çıkarılabilmektedir. α , β -doymamış-1,4-karbonil sistemi sentetik ve biyolojik öneme sahip bileşiklerin sentezinde de ara bileşikler olarak kullanılmaktadırlar. Alkil zincir üzerinde nükleofilik fonksiyonel gruplar barındıran furan türevlerinin oksidasyonu ile intramoleküler halka kapanması reaksiyonu kompleks bileşiklerin hazırlanmasına imkan vermektedir. Bu tez kapsamında alkil zincirde hidroksil aminler taşıyan furan türevlerinin fotokimyasal ve kimyasal oksidasyonları incelenmiş ve sentetik potansiyelleri tartışılmıştır. Bu tez kapsamında alkil zincirinin 1- ve 2-pozisyonunda hidroksilamin grubu içeren örnekler üzerinden heterohalkalı türevlerin (izoksazolin ve 1,2-oksazepin) sentezi için genel bir yöntem geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Böylelikle basit bir çıkış bileşiğinden başlayarak yapısal olarak daha kompleks bileşiklerin ve biyolojik aktif bileşiklerin sentezi için yeni yöntemler geliştirilecektir. Biyolojik aktif bileşiklerin sentezlenmesinde bir diğer yaklaşım, aktiviteleri bilinen yapıların bir araya getirilerek hibrit türevlerinin eldesiyle aktivitelerin iyileşmesi veya bilinen türevlere karşı zamanla gelişen ilaç direncini kırmaktır. Bu nedenle bu alanlarda yeni türevlerin sentezlenmesi elzemdir. Bu tez kapsamında biyolojik aktif farmakofor birimleri imidazo[1,2-a]piridin ile triazol hibrit türevlerinin sentezi ile ilaç keşfine yönelik çalışma yapılarak ön klinik çalışmalar için önemli bilgiler sağlanması amaçlanmıştır.

1.1. Literatür Özeti, Tezin Amacı, Katkısı ve İçeriği

Heterohalkalı bileşiklerin malzeme biliminden ilaç sektörüne kadar çok geniş uygulama alanına sahip olmasından dolayı bu sınıf bileşiklerin sentezleri için yeni yöntemlerin geliştirilmesi sentetik organik kimyacıların ilgi alanlarını oluşturmaktadır. Bu tez üç farklı heterohalka sistemiyle yapılan çalışmaları ihtiva etmektedir. İki ana bölüm içeren tez çalışmasında imidazo[1,2-a]piridin triazol hibrit türevlerinin sentezi ile ilaç keşfine yönelik çalışma yapılmışken, izoksazolin ve 1,2-oksazepin türevlerinin sentezlenmesi çalışması ile bu moleküllerin sentezlenmesi için yeni bir metodoloji ortaya koyulmuştur.

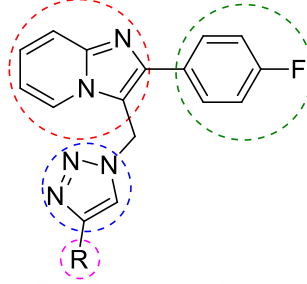
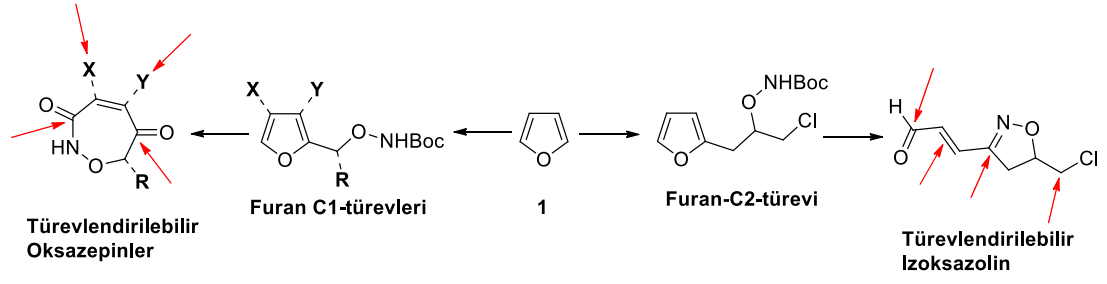
Bu tez çalışması literatürde bilinen stratejilerden farklı olarak basit bir çıkış bileşiği olan furan molekülünden çıkılarak çok basamaklı stratejilerle sentezleri zor olan veya yapılamayan yeni metotların geliştirilmesine yöneliktir. Furan kimyası kullanılarak bu tez kapsamında geliştirilmesi planlanan yöntem ile ana iskelet üzerinde kompleksite artırılabilmekte ve istenen yapılara kolaylıkla ulaşılabilir (Şekil 1.1). Çalışmada gerek yeni bir yol ile azot ve oksijen içeren beşli ve yedili halka sistemlerinin keşfi, gerek elde edilen moleküllerin farklı pozisyonlardan fonksiyonellendirilmeye müsait olması ile temel bilimler ve uygulamalı bilimler açısından önemlidir.

Furan kimyası kullanılarak:

- 1) prokiral ve kiral stereomerkez içeren isoksazolin türevlerinin enantiyosaf sentezine imkan tanıyan ana iskelet yapısının sentezine yönelik metodoloji geliştirildi,
- 2) literatürde bilinmeyen prokiral merkezler barındıran ve türevlendirmeye açık 1,2-oksazepin halka sistemi için etkin bir yöntem geliştirildi.

Bu tez ile ilaç keşfinde önemli heterohalkalar kullanılarak:

- 3) imidazo[1,2-a]piridin ile triazol birimleri kullanılarak hibridizasyon stratejisi ile literatürde olmayan türevlerin sentezi yapıldı. Stratejik olarak seçilen asetilenlerin Click reaksiyonu ile imidazo[1,2-a]piridin farmakoforuna dahil edilmesiyle elde edilen hibrit türevlerinin biyolojik aktivite taramaları yapılarak farklı grupların kanser aktivitelerine etkisi tartışıldı. Elde edilen sonuçlar ışığında bu moleküller üzerinden yine önemli bileşiklerin ana iskelet yapılarını kurmak mümkün olacaktır.



Şekil 1.1: Türevlendirilebilir yeni heterohalka sistemleri.

2. HETEROHALKALI BİLEŞİKLER

Heteroatomlar, birçok aktif farmasötik bileşiğin yanı sıra yardımcı maddelerin çok önemli bir parçasını oluşturur. Birçok heterohalkalı iskelet ayrıcalıklı yapılar olarak kabul edilebilir. En sık olarak, beş veya altı üyeli halkalarda farklı pozisyonlarda azot, kükürt ve oksijen atomları bulunabilir. İstatistiklere göre, tüm biyolojik aktif kimyasal maddelerin %85'ten fazlası bir heterohalkalı bileşik içerir. Bu durum, modern ilaç tasarımındaki heterohalkaların merkezi rolünü yansıtmaktadır. Heterohalkalı bileşikler, biyolojik aktif ajanların çözünürlük, lipofilik ve hidrojen bağ kapasitelerinin modifikasyonları için kolaylık sağlar; bu durum ilaçların veya ilaç adaylarının ADME/Tox özelliklerinin iyileştirilmesine katkıda bulunmaktadır. Birçok heterohalkalı bileşik doğal kaynaklardan izole edilmiş ve yapıları daha sonra medisinale kimyacılar tarafından basitleştirilmiş ve modifiye edilmiştir [1]. Heterohalkalı bileşiklerin, biomimetik olarak kullanılabilme ve aktif farmakofor olarak görev yapabilme gibi benzersiz özellikleri, onları ilaç tasarımında düşük molekül ağırlıklı ana bileşikler olarak farmasötik alanda değerli yapı taşları haline getirmiştir [2].

Heterohalkalı bileşiklerin hazırlanmasındaki sentetik yenilikler, ilaç kimyası alanlarında daha etkin bir çalışma fırsatı sunar. Ayrıca, heterohalkalı bileşiklerin sentezleri ve fonksiyonellendirilme çalışmaları ile literatürde (ilaç kimyası alanında) molekül çeşitliliğinin artırılması potansiyeli vardır. Molekül çeşitliliğinin artırılması prelinik araştırmalarda tasarım-sentez-tarama döngü sürelerini önemli ölçüde iyileştirebilir ve böylece ilaç keşfi verimliliğini artırabilir. Ayrıca, prelinik YAI (Yapı-Aktivite İlişkisi) oluşturmada klinik aday moleküllerin sentezleri için güvenilir sentetik yollar da, ilaç geliştirme sürecini hızlandıracaktır [3].

2.1. 5 ve 7 Üyeli Heterohalkalı Bileşikler

Farklı türlerdeki heterohalka sistemleri arasında, azot içeren heterohalkalı bileşikler, antibiyotikler, vitaminler, hormonlar vb. gibi önemli biyoaktif bileşiklerin yapısal birimleri olarak doğada daha fazla miktarda bulunmaktadır. Ayrıca, herbisitler, fungisitler ve diğer uygulama odaklı moleküller arasında da yaygındırlar.

Heterohalkalı bileşikler, özellikle beş üyeli olanlar, aktif farmasötik bileşiklerin geliştirilmesinde oldukça değerlidir. Halkaya azot, oksijen ve kükürt gibi heteroatomların dahil edilmesi, bileşikte polarizasyonu arttırdığı gibi birden fazla hedef-inhibitör etkileşiminin de potansiyelini artırır. Bu durum, ilacın hedef noktasında bağlanma afinitesi ve seçiciliğini iyileştirir. Beş üyeli heterohalkalı bileşikler ilaç kimyası alanında büyük öneme sahiptir. Benzersiz fizikokimyasal özellikleri ve biyolojik etkileri nedeniyle, bu bileşikler klinik olarak etkili birçok ilaçta ana yapı taşları olarak kullanılmaktadır. Heteroaromatik halkalar, metabolik stabilite, çözünürlük ve biyoyararlanabilirlik gibi özelliklerin artırılmasına yol açacak şekilde yapısal olarak değiştirebildikleri için, medisinal kimyada önemli yapılar olarak kabul edilir [4].

Furan molekülü çok sayıda doğal ürünün yapısında bulunur ve heterohalkalı bileşikler sınıfı içerisinde çok önemli rol oynamaktadır. Furan molekülü çok yönlü başlangıç maddeleridir: siklik ve asiklik moleküllerin hazırlanmasında sentetik ara ürünler olarak kullanılırlar. Furan özellikle, ticari olarak önemli ilaç, tat, kokulu ürünler ve fonksiyonel polimerler gibi çok çeşitli ürünlerde yer alır [5].

Küçük heterohalkalı bileşiklerden izoksazolinler, indirgeyici koşullar altında *N*-O bağının kolayca kırılması sonucu çok yönlü sentetik ara ürünler oluşturur [6]. İzoksazolinler genellikle 1,3-amino alkol eşdeğerleri olarak [7], maskelenmiş amino asitler olarak [8] veya amino-şeker benzeri olarak [9] yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Diğer yandan, orta halka büyüklüğündeki heterohalkalı bileşikler (örneğin yedi üyeli), son on yıl içinde ilaç tasarımında önemli heterohalkalı yapı taşları olarak dikkat çekmiştir. Bu tür halka sistemleri, etkileyici düzeyde biyolojik aktivitelere sahip doğal ürünlerin önemli birimlerini oluşturmaktadır. Özellikle, oksepin, oksosin, azepin, azocin, diazepin, dioksepin, oksazepin, tiyazepin ve benzo-kaynaştırılmış analogları gibi halka sistemleri, geniş biyolojik aktivite yelpazesi ile ilişkilendirilen bileşiklerde bulunmaktadır [2], [10].

Bu sebeplerden orta büyüklükteki heterohalkalı bileşiklerin, sentetik ve ilaç kimyası gibi alanlardaki uzmanların yoğun ilgisini çekmesi şaşırtıcı değildir [11]. Ancak, entalpik ve entropik faktörler nedeniyle, orta halka büyüklükteki bileşiklerin sentezleri genellikle zor olmaktadır. Klasik halkalaşma stratejileri, genellikle bu tür halka

sistemlerinin olumsuz konformasyonel özellikleri nedeniyle başarılı olmamaktadır. Bu durum, bu büyüklükteki halka sistemlerinin eldesi için yeni metodolojilerin geliştirilmesine yol açmaktadır.



3. FURAN

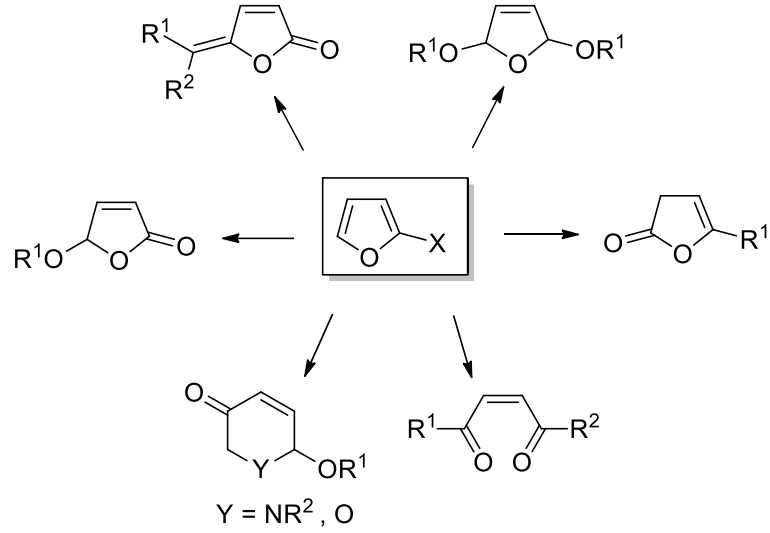
Furan, total sentez için önemli bir yapı taşıdır; çeşitli kimyasal özellikleri, türevlerinin karmaşık moleküllerin retrosentetik analizlerinde çeşitli parçalanma yapılarının sentetik eşdeğerleri olarak kullanılabilmesini sağlar [12].

Süstitüe furanların kontrollü oksidasyon reaksiyonlarından karboksilik asitler, butenolidler, 1,4-dikarbonil bileşikler ve piranonlar sentezlenebilir (Şekil 3.1). Bu dönüşümlerin bir sonucu olarak, furan halkası, bir hidroksikarbonil anyonuna veya bir 1,4-dikarbonil birimi ile sentetik eşdeğerliği nedeniyle bir C-1 veya bir C-4 senton olarak kabul edilebilir.

Çeşitli özel heterosiklikler, sentetik araçlar olarak önemli bir ilgi görmüş olsa da, M. Shipman'ın sözleri "tüm aromatik heterosiklikler arasında, furan kesinlikle organik sentez için en değerli ve çok yönlü bir ara üründür" furan halkasının önemini vurgulamaktadır [13].

Furan halkasının oksidasyon reaksiyonları, yıllar boyu araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Furan ve onun türevlerinin etkin ve yüksek verimli oksidasyon çalışmaları, doğal ürünlerin ve biyolojik aktif maddelerin sentezlerinde bir dizi olası ara ürün veya son ürün elde etmek amacıyla yapılmaktadır. Furan oksidasyon reaksiyonlarında fotokimyasal (moleküler oksijen) ve kimyasal (Brom, peroksitler) oksidasyon için farklı oksidasyon ajanları kullanılmıştır [14].

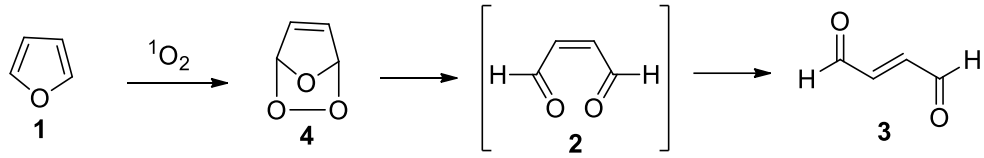
Furan ve furan türevleri fotokimyasal veya kimyasal olarak oksitlenerek, 5-dihidrofuran-2,5-diol, furan-2(5H)-on, 5-metilenfuran-2(5H)-on, 5-hidroksifuran-2(5H)-on, doymamış 1,4-dikarbonil bileşikler, 6-hidroksi-2H-piran-3(6H)-on ve 6-hidroksi-1,6-dihidropiridin-3(2H)-on gibi bir dizi sentetik olarak yararlı ara ürünün elde edilmesini sağlar (Şekil 3.1). Furan çok farklı ara ürünleri oluşturabilmesinden dolayı, doğal ürünlerin total sentezlerinde sıklıkla kullanılmaktadır.



Şekil 3.1: Furan oksidasyonunda başlıca ürünler.

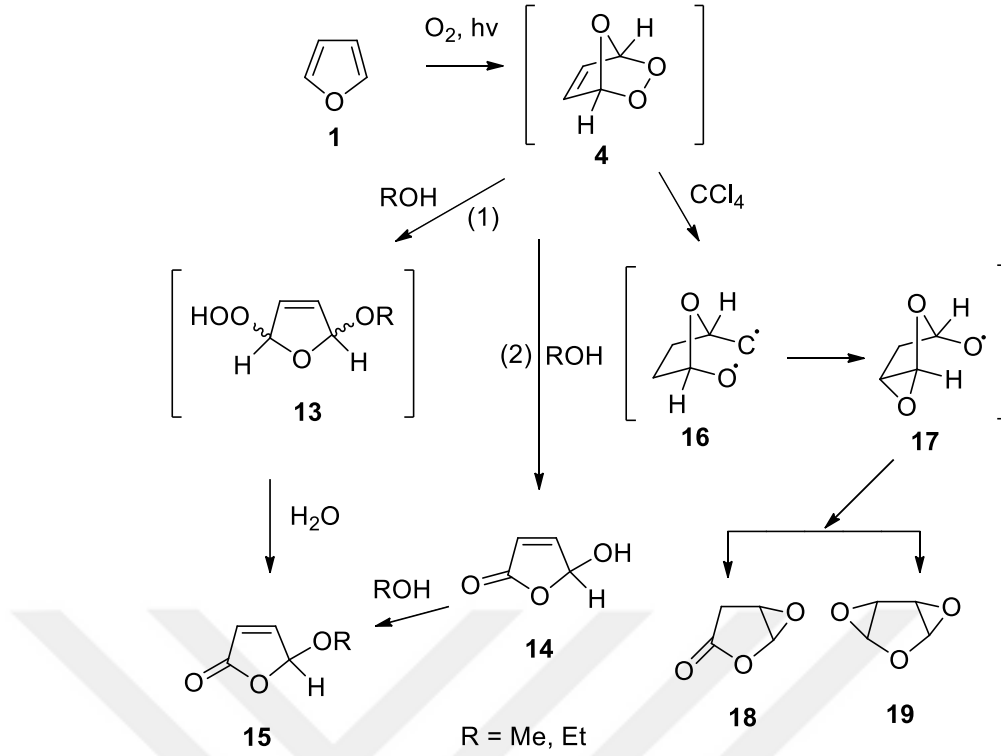
Furan halkasının oksidasyonunda kullanılan oksitleyicilerden bazıları NBS [15], mCPBA [16], dioxiran [17], PCC [18], Jones reaktifi [19], CAN [20], NaClO₂ [21], metiltrioksorenyum (MTO) [22], Mo(CO)₆ [23] sayılabilir. Bu oksitleyicilere ilave olarak singlet oksijen de çoğu fonksiyonel grupla etkileşmemesi, genellikle yüksek verimle yürümesi, çevre dostu olması ve yan ürün oluşturmamasından dolayı kimyasal yöntemlere göre daha avantajlıdır ve furan halkasının oksidasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır [24]-[27].

Singlet oksijen bir sensitizer varlığında (TPP, RB ve metilen mavisi), uygun bir çözücü ortamından hava oksijeni geçirilirken bir ışın kaynağı vasıtası ile ışınlandırılarak reaksiyon ortamında üretilir. Oldukça reaktif olan singlet oksijenin, reaksiyon ortamında bulunan dien birimleri (elektronca zengin çift bağlarla da dioksetanlar oluşur) ile reaksiyona girerek reaktif bir ara ürün olan endoperoksitleri (**4**) oluşturduğu ¹H NMR spektroskopisi ile doğrulanmıştır [28]. Ek olarak, bunlardan daha kararlı dimerlerin oluştuğu belirlenmiştir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2: Furanın α,β -doymamış-1,4-dikarbonil bileşiklerine dönüşümü.

Furan halkalarının oksidasyonunda çeşitli çözücülerde ve Rose Bengal varlığında furan ve onun türevlerinin moleküler oksijen ile fotooksijenasyonu incelenerek, ozonit **4**, ilk kez izole edilmiş ve karakterize edilmiştir [29]. Bu çalışmada, moleküler oksijenin varlığında furanın fotokimyasal reaksiyonlarının, şekil 3.3'te sunulan mekanizma ile gerçekleştiği gösterilmiştir. Ozonit 4'ün yalnızca -15°C 'nin altındaki sıcaklıklarda kararlı olduğu gözlenmiştir. Ara ürün ozonitin ısıtma veya normal koşullar altında daha kararlı olan dimerine dönüştüğü rapor edilmiştir. Monosüstitüe ozonitlerinin, disüstitüe ozonitlere göre daha kararsız olduğu bildirilmektedir. Ozonit **4** aprotik çözücülerde (CCl_4 , CHCl_3 , CFCl_3) O-O bağının homolitik olarak kırılmasıyla son derece kararsız ara ürünler olan **16** ve **17**'ye dönüşür ve bunların di- ve monoepoksitler **18** ve **19**'a dönüştüğü bildirilmiştir.

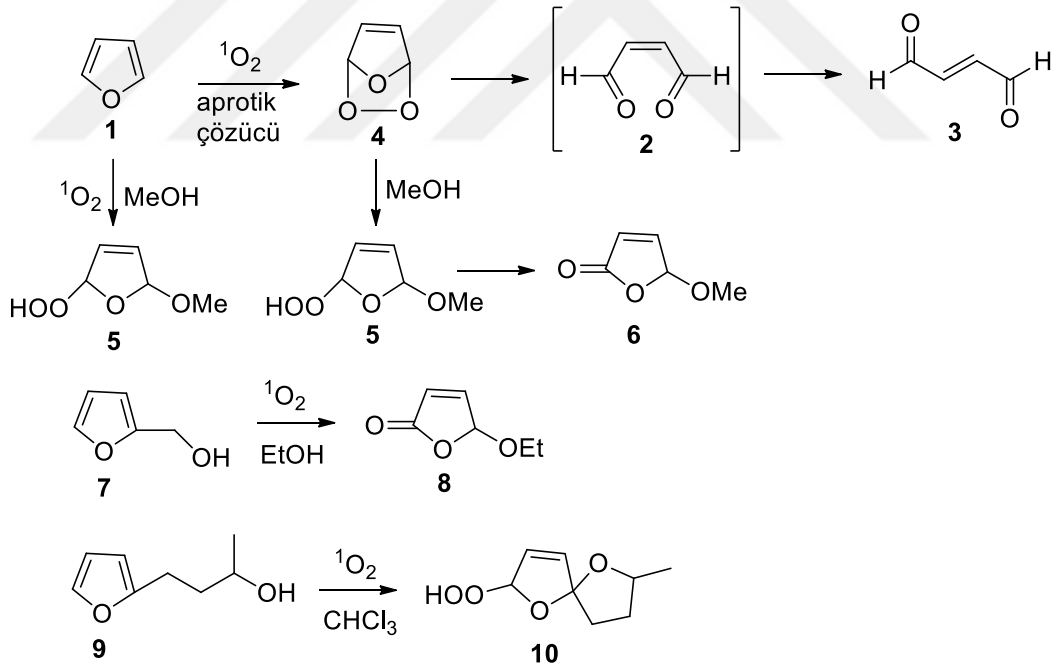


Şekil 3.3: Furan'ın fotokimyasal reaksiyonlarının mekanizması.

Endoperoksitte bulunan O-O bağı kimyada en zayıf bağlardan biridir ve kolaylıkla parçalanabilirler. Endoperoksitlerin ısıtılmasıyla, CoTPP kullanımıyla, PPh₃, azot bazları, tiyoüre ve Me₂S ile muamelesi farklı ürün dağılımları verir. Endoperoksit bağının Me₂S ya da tiyoüre ile indirgenmesi 1,4-dikarbonil bileşiklerini oluşturmaktadır. Son yıllara kadar araştırmacılar ilk olarak endoperoksit oluşturmayı, daha sonra bu endoperoksiti çeşitli reaktiflerle muamele ederek sonuca gitmeyi tercih etmişlerdir. Oysaki son yıllarda singlet oksijen oluşturulması ve meydana gelen endoperoksit bağının parçalanması, sensitizer ve indirgeyicinin bulunduğu ortamda gerçekleştirilmiş, kararsız ve patlayıcı olan endoperoksit oluşur oluşmaz ilgili bileşiklere çevrilmiştir. Endoperoksitin parçalanmasıyla ilk olarak Z-ürün olduğu daha sonra bunun E-ürüne düzenlendiği 2-pentil furan'ın oksidasyonu tiyoüre ve sensitizerin aynı anda bulunduğu bir ortamda yapılarak literatürde gösterilmiştir [30].

Fotooksijenasyon kullanılan çözücü ürün dağılımı etkilemektedir. Aprotik bir çözücü kullanıldığında endoperoksit, α,β -doymamış-1,4-dion 2'ye dönüşürken çözücü olarak alkol kullanıldığında ise hidroperoksit 5 elde edilmektedir. Apolar bir çözücü kullanılarak yapılan reaksiyondan elde edilen endoperoksit ara ürünü MeOH ile

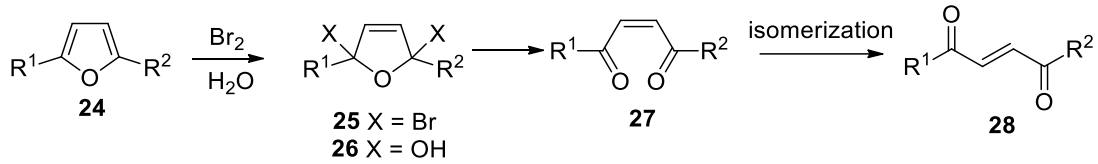
muamele edildiğinde ise MeOH ortamında yapılan reaksiyondan elde edilen ürünü (5) vermektedir. Bu sonuç çözücü olarak kullanılan MeOH'ün fotooksijenasyondan oluşan endoperoksitle reaksiyon ortamında etkileştiğini göstermektedir. Görüldüğü gibi çözücünün polar veya apolar olmasına göre farklı ürün dağılımı elde edilmektedir. Bu oksidasyonun solvante bağlı olarak ürün dağılımı verdiğini gösteren en önemli örneklerden biri de furan halkasına bağlı yan zincirin C1 karbonunda hidroksil grubu ihtiva eden 7'nin EtOH içerisinde fotooksijenasyonudur. Bu reaksiyon etanolün oluşan ara ürün ile etkileşmesi üzerinden 8 bileşiğini vermektedir. Aprotik bir ortamda 9'un fotooksijenasyonunda ise alkil zincir üzerinde bulunan nükleofilik karakterde olan hidroksil grubunun endoperoksit ile etkileşerek spiro 10'u vermektedir (Şekil 3.4). Görüldüğü gibi furan halkasının solvante bağlı farklı ürün dağılımı vermesi veya furana bağlı alkil zincir üzerindeki grupların ara ürün olarak oluşan endoperoksit ile etkileşmesi bir avantaj olarak kullanılarak yapısal olarak çok farklı ürün dağılımları elde edilebilmektedir.



Şekil 3.4: Furan oksidasyonu.

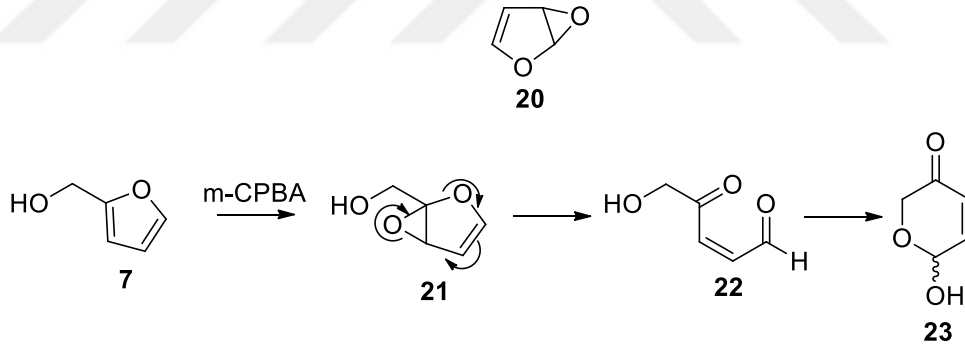
Furan halkasının oksidasyonla 1,4-dikarbonil bileşiğine veya ondan türetilen butenolidlere dönüştürülebilmektedir. Özellikle furanın alfa-pozisyonunda bir hidroksil grubu bulunduğunda, hemen halkalaşarak ilgili piranonu vermesi ilk olarak

Achmatowicz ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir [31] ve daha sonra karbonhidratların sentezine uygulanmıştır. Achmatowicz oksidasyonunun, metanol içinde brom ile yapıldığı bildirilmiştir. Furanların su içinde brom ile oksidasyonundan trans-1,4-enedionlar sentezlenir. Bu dönüşümü açıklamak için, Jurczak ve diğerleri [32] tarafından bir mekanizma önerilmiştir (Şekil 3.5).



Şekil 3.5: Furan'ın brom ile oksidasyonu.

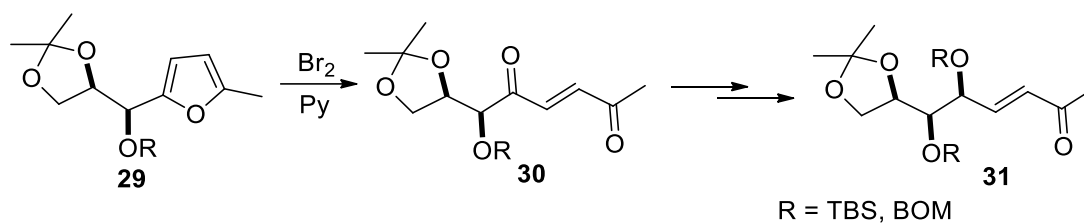
Furanların perasit ve perbenzoik asitlerle oksidasyonu literatürde ilk olarak 1931 yılında açıklanmıştır [14]. Çalışmada, furanın oksidasyonu sırasında ilk olarak monoepoksit **20**'nin oluştuğunu öne sürülmektedir (Şekil 3.6).



Şekil 3.6: Furan'ın perasitlerle oksidasyonu.

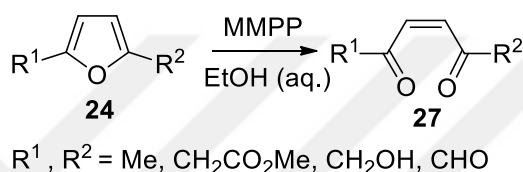
3.1. Furan Oksidasyonu Uygulamaları

Literatürde Pentitol birimlerini içeren kiral çok fonksiyonlu zincir bileşiklerinin sentezi için yeni bir yöntem geliştirilmiştir [33]. Şekil 3.7'de bu çalışmaya örnek verilmiştir.



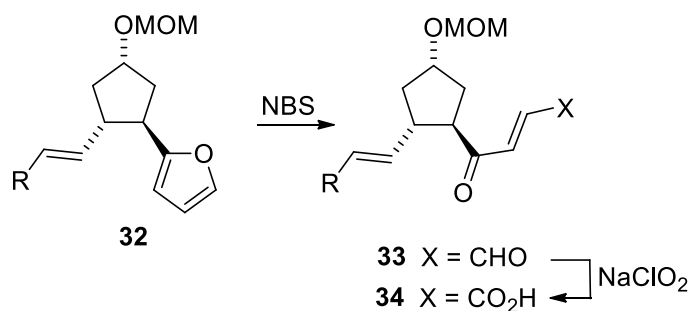
Şekil 3.7: Furan oksidasyonu uygulamaları-1.

Furanların stereospesifik oksidasyonu, cis-enedionlara mCPBA ile ve magnezyum monoperoksifthalat hekzahidrat (MMPP) ile gerçekleştirilebilmiştir (Şekil 3.8) [34].



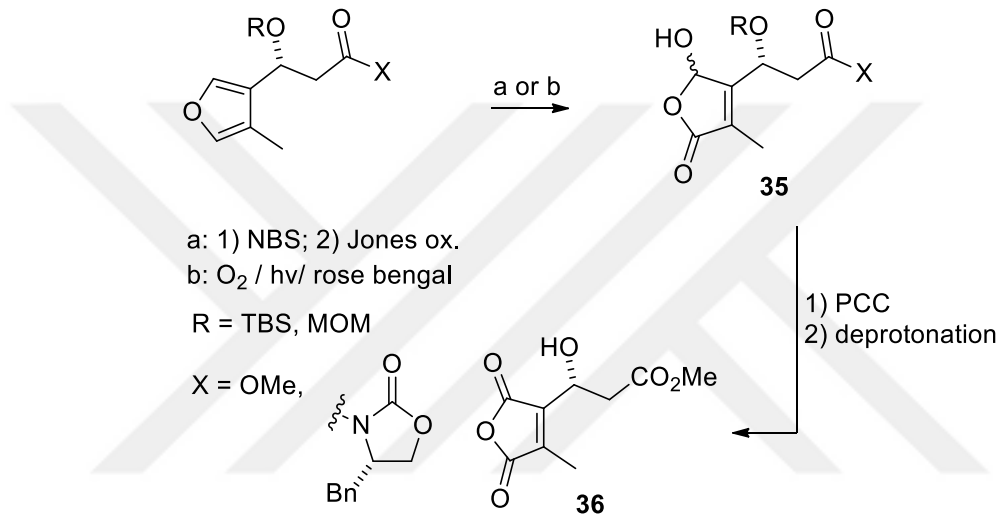
Şekil 3.8: Furan oksidasyonu uygulamaları-2.

2-Substitüe furanların **32**, NBS piridin sistemi kullanılarak uygun bir şekilde trans-4-okso-2-enallere dönüştürüldüğü bulunmuştur (Şekil 3.9) [35]. Bu metodolojiyi kullanarak Kobayashi ve diğerleri, (+)- aspicilin [36], (+)-patulolid ve (-)-pyrenophorinin başlangıç maddesi olan 4-oksijenli-2-enoik asitleri hazırlamışlardır [37].



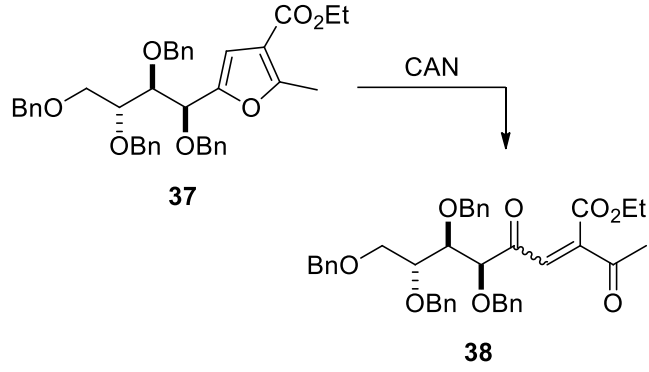
Şekil 3.9: Furan oksidasyonu uygulamaları-3.

Furan halkasının maleik anhidrite dönüşümü, Isobe ve diğerleri tarafından rapor edilen antibiyotik (+)-tautomisin'in total sentezindeki son adım olarak yer almaktadır [38]. Furan halkasının istenen şekilde oksidasyonunu tamamlamak için üç adım gereklidir. Tautomisine karşılık gelen furan içeren birimi (segment A olarak tanımlanmıştır), daha önce aynı yazarlar tarafından [39], rose bengal ve Hünig bazı varlığında singlet oksijenle (O_2 atmosferi altında 500W tungsten akkor lamba ile) furan halkasının oksidasyonu ile hazırlanmıştır [40]. Elde edilen butenolid **35**'in PCC ile oksidasyonu ve koruma grubunun kaldırılması ile, hedef bileşik **36**'ya ulaşılmıştır [41].



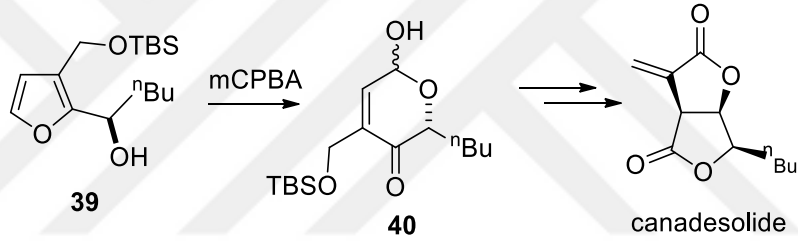
Şekil 3.10: Furan oksidasyonu uygulamaları-4.

Polialkoksi furanlar **37**'nin, seryum amonyum nitrat (CAN) ile karşılık gelen enolat **38**'e oksidasyonu çalışılmıştır [42]. Reaksiyon sadece %34 verim ile ilerlemiş ve 1:1.3 Z/E izomer karışımı elde edilmiştir (Şekil 3.11).



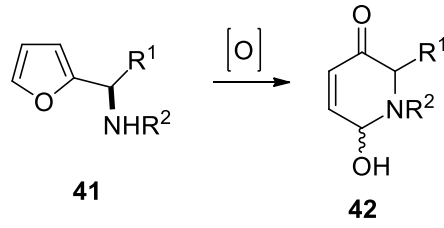
Şekil 3.11: Furan oksidasyonu uygulamaları-5.

39'dan başlayarak canadesolidin'in total sentezi gerçekleştirilmiştir [43]. Sentezin ana adımı, **39**'dan mCPBA ile furan oksidasyonu reaksiyonudur (Şekil 3.12).



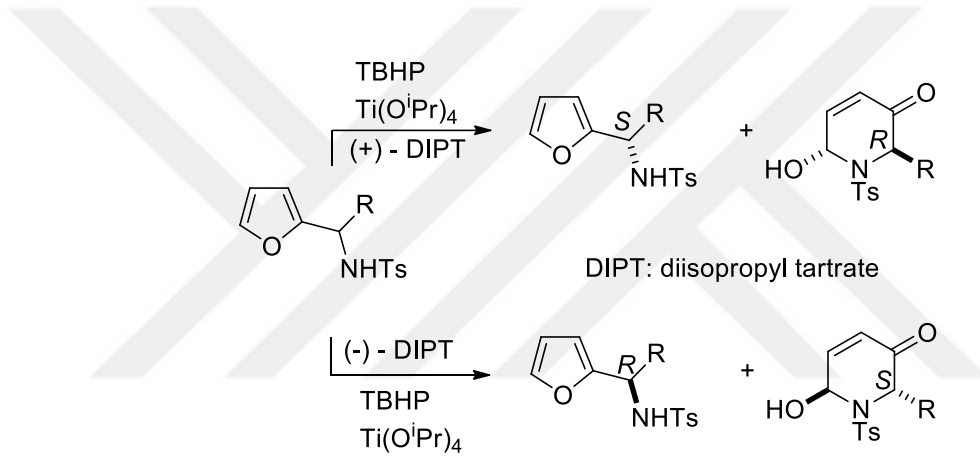
Şekil 3.12: Furan oksidasyonu uygulamaları-6.

Furilkarbinollerin piranonlara oksidasyonu, sentetik ara ürünlerin hazırlanmasını sağlar; furfuril aminlere böyle bir metodolojinin uygulanması, yeni aminoasitler, aza şekerler ve alkaloidler dahil olmak üzere çeşitli azotlu bileşiklerin hazırlanması için yararlı başlangıç maddelerinin elde edilmesini sağlar. Furfurilaminlerin **41** oksidasyonu brom ile [44], mCPBA ile [45] ve TBHP ile [46] gerçekleştirilebilir ve tüm durumlarda karşılık gelen piridon **42** elde edilir (Şekil 3.13).



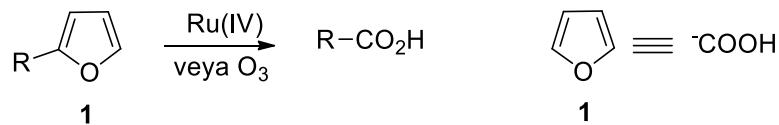
Şekil 3.13: Furan oksidasyonu uygulamaları-7.

Şekil 3.14'te gösterilen oksidasyon, rasemik bileşikler ile ve bir Ti^{IV} -tartarat kiral kompleksi varlığında TBHP ile gerçekleştirildiğinde, kinetik rezölüsyon ile (kinetic resolution) elde edilmiştir [47].



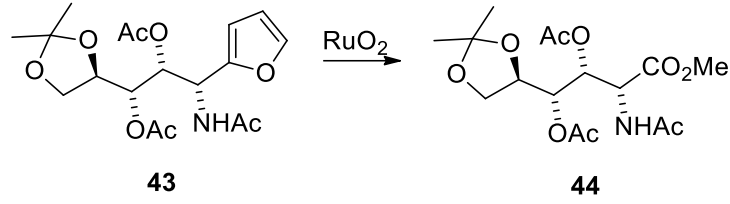
Şekil 3.14: Furan oksidasyonu uygulamaları-8.

Furan halkası, seçilen oksidasyon koşullarına bağlı olarak ya bir C-1 senton veya bir C-4 senton olarak kabul edilebilir. Dolayısıyla, ozonoliz veya $\text{Ru}(\text{IV})$ ile oksidasyon, furan halkasının tamamen parçalanmasına ve karşılık gelen karboksilik asitin sentezlenmesi ile sonuçlanır (Şekil 3.15). Bu doğrultuda, furan halkası bir hidroksikarbonil anyon sentonu olarak da yaygın bir şekilde kullanılmıştır [48].



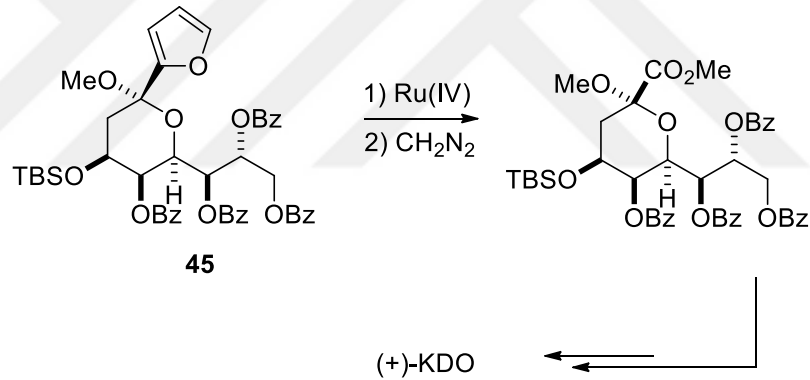
Şekil 3.15: Hidroksikarbonil anyonu olarak furan.

Mukaiyama ve diğerleri [49] furfurilamin **43**'ün glukozaminata **44**'e oksidasyonunu incelemişlerdir (Şekil 3.16).



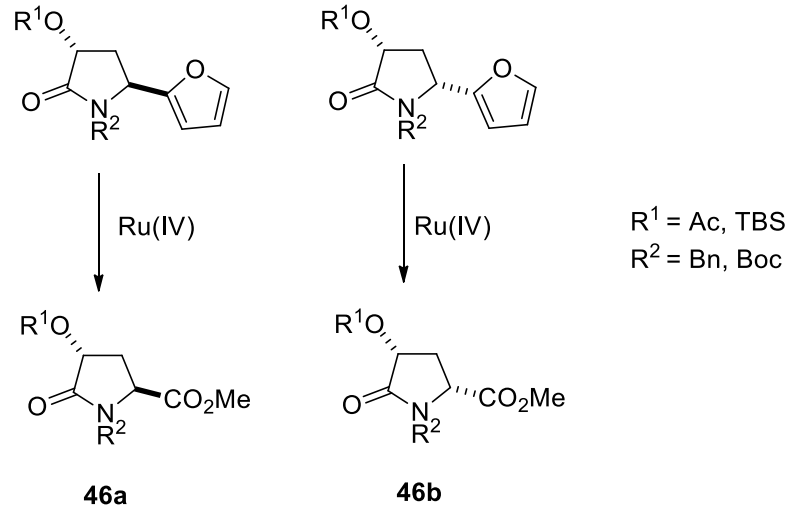
Şekil 3.16: Furan oksidasyonu uygulamaları-9.

Korunmuş 4-hidroksi piroglutamik asitler **45**'in sentetik uygulamalar için enantiyoselektif bir strateji ile [50] furan halkasının bir karboksilik asit fonksiyonel grubuna oksidasyonu gösterilmiştir (Şekil 3.17).



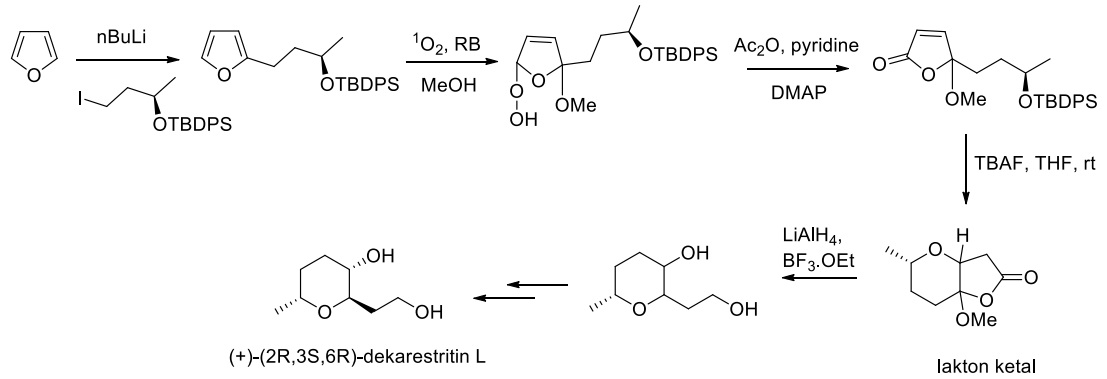
Şekil 3.17: Furan oksidasyonu uygulamaları-10.

Sharpless'ın koşulları [51], diğer oksidasyon reaksiyonları arasında en çok tercih edilendir [52]. Zhou ve diğerleri [53] bir protokolda alfa-amino asitler (Şekil 3.18) elde etmek için bu reaksiyonu kullanmışlardır, bu protokol azot içeren halkaların sentezlenmesi için kullanılmıştır.



Şekil 3.18: Furan oksidasyonu uygulamaları-11.

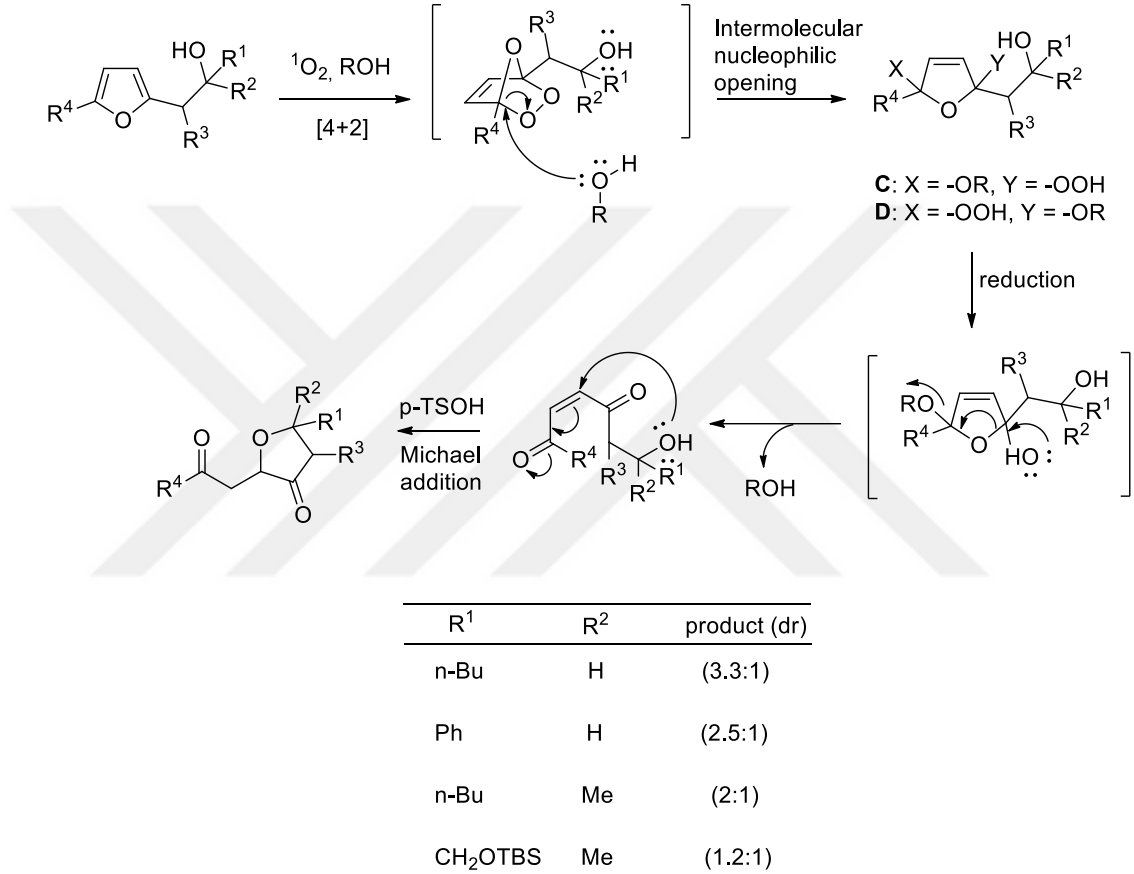
Furan halkasının fotooksisijenasyon ile oksidasyonunda solvent olarak kullanılan MeOH'ün endoperoksit ara ürünü ile etkileşerek lakton ketal oluşumu Fall [54] tarafından bir avantaj olarak kullanılmış, reaksiyonun devamında molekül içi Michael katılması ve bir dizi reaksiyon ile doğal ürün (+)-(2R,3S,6R)-dekarestitin L'nin enantiyoseçici sentezi başarıyla tamamlanmıştır (Şekil 3.19).



Şekil 3.19: Furan oksidasyonu uygulamaları-12.

Furan halkasının oksidasyonunu kullanarak doğal ürün veya doğal ürünlerin sentezinde kullanılabilecek önemli bileşikler için yeni metotlar geliştirmede Vassilikogiannakis'in çalışmaları önemli bir yer tutmaktadır [55]. Vassilikogiannakis genel olarak 2,5-disübtüüfuranları kullanmakta, 2-sübtüü furan türevlerinin

oksidasyonundan oluşan aldehit ara ürününün kararsız olduğunu bildirmektedir. Alkil zincirin C2 pozisyonunda hidroksil grubu taşıyan furan türevinin fotooksidasyonunun ardından ele geçen ara ürün, katalitik miktarda p-TSA ile muamele edildiğinde 3-Keto-tetrahydrofuran türevleri edilmiştir. Burada hidroksil grubu α , β -doymamış sistemin β karbonuna konjuge katılmaktadır. Fakat bu konjuge katılmada diastereomer karışımı elde edilmiştir (Şekil 3.20).



Şekil 3.20: Furan oksidasyonu uygulamaları-13.

4. İZOKSAZOLİN

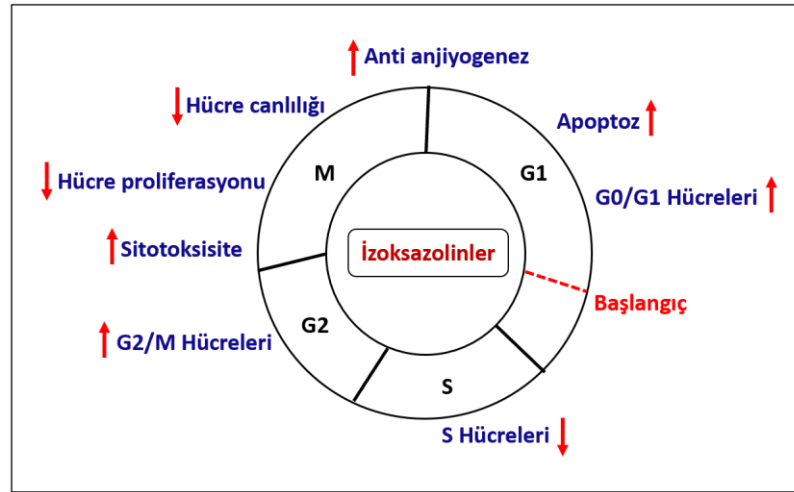
İzoksazolinler, azoller ailesine ait olan ve ilaç kimyası alanında büyük önem kazanmış olan, azot ve oksijen içeren heterosikliklerin önemli bir sınıfıdır.

İzoksazolin türevleri, antibakteriyel [56]-[58], antikanser [59], antiinflamatuvar ve antikonvülsan aktivite [60], [61] gibi geniş bir biyoaktivite yelpazesi taşıyan birçok doğal olarak oluşan ve biyolojik olarak aktif bileşiklerde bulunan önemli yapı taşlarıdır.

Son zamanlarda, izoksazolin halkası içeren peptidomimetiklerin β -turn mimikleri olarak rapor edilmiştir [62], [63].

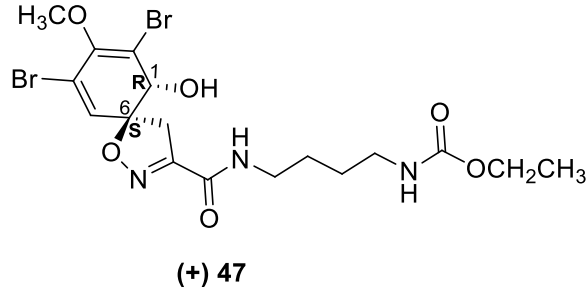
Bir diğer çalışmada, izoksazolinlerin moleküler hedefi, böceklerde GABA ile kapalı klorür kanallarının inhibisyonudur. Böylelikle, yeni insektisit bileşiklerinin tasarımında izoksazolin iskeletinin kullanılmasına ilham vermiştir [64]. Bu yeni insektisit bileşik sınıfının zaman içindeki gelişimi şu şekildedir: Afoxolaner (2013), Fluralaner (2014), Sarolaner (2015), Fluralaner (2016), Lotilaner (2017), Fluzametamide (2019).

İzoksazolin türevleri ile ilişkilendirilen antikanser özellikler Şekil 4.1'de özetlenmiştir. Kanser araştırması alanında doğal ürünlerin yanı sıra izoksazolin içeren farmakorların önemini göz önüne alarak, bu çalışma [65] potansiyeli olan izoksazolin birimine sahip doğal ürünlere odaklanmıştır. Ayrıca, bu tür bileşiklerin özellikle antikanser aktivitesi üzerinde stereokimyasının etkisi üzerinde durulmuştur.



Şekil 4.1: İzoksazolin bileşiklerinin önerilen anti-kanser özellikleri.

Metastatik insan meme kanseri hücreleri olan MDA-MB-231'in göçünü ve yayılımını nanomolar doz seviyesinde güçlü bir şekilde inhibe eden, Mısır Kızıldeniz sahilinde Hurghada'dan toplanan Sünger Subereamollis'in metanol ekstraktı ile biyoaktif bir dibrominli metabolit, (+)-subereamolline A **47**'nin, elde edildiği rapor edilmiştir (Şekil 4.2). Bu çalışmadan [66], terminal etil karbamat bölgesinin varlığının anti-göç aktivitesi için önemli bir faktör olduğu bulunmuştur. Spirosentrumda S-konfigürasyona sahip bileşik **(+)-47**, nanomolar doz seviyesinde bile yüksek potansiyel ile kanser hücrelerine karşı etkilidir. Ancak, total sentez sırasında elde edilen ve aynı spiromerkez'de R-konfigürasyona sahip olan doğal olmayan izoksazolin türevi olan **(-)-47**'nin antikanser etkisi şimdiye kadar rapor edilmemiştir. Dolayısıyla, bileşik **(+)-47**, kanserin kötü huylu formunu kontrol etmek için daha etkili meme kanseri göç ve yayılım inhibitörünün tasarımı için yeni bir iskelet olarak işlev görebilir.



Şekil 4.2: Meme kanseri inhibitörü.

İzoksazolin içeren doğal ürünlerin kanser araştırması alanındaki uygulamalarından, bu bileşiklerin kansere karşı potansiyeli için önemli olan yapısal özelliklere sahip olduğu görülmüştür. İzoksazolin'in bağlı olduğu spiro merkezde S-konfigürasyona sahip çoğu izoksazolin içeren doğal ürün, özellikle MCF-7 ve HCT-116 hücre hatlarına karşı sitotoksik bulunmuştur, bu da bu doğal izoksazolinlerin olağanüstü potansiyelini daha da güçlendirmektedir. Mevcut sentetik yaklaşımlar ve bu tür heterohalkalı bileşiklerin kansere karşı özellikleri temel alındığında, bu araştırma alanı, kimyasal dönüşümler ve geniş spektrumlu terapötik etkilere sahip yeni izoksazolin içeren moleküllerin geliştirilmesi yoluyla performansı artırılmış yeni türevler tasarlamak için sentetik kimyagerlere ve biyologlara oldukça iş düşmektedir [65].

4.1. İzoksazolinde Uygulamalar

Organik ve ilaç kimyası alanında, basit ve etkili yollarla küçük heterohalkalı bileşiklerin hazırlanması giderek daha fazla ilgi görmektedir. Bu bağlamda, izoksazolinler, indirgeyici koşullar altında N-O bağının kolayca kırılması sonucu çok yönlü sentetik ara ürünler oluşturur [6]. İzoksazolinler genellikle 1,3-amino alkol eşdeğerleri olarak [7], maskelenmiş amino asitler olarak [8] veya amino-şeker benzeri olarak [9] yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Şekil 4.3).

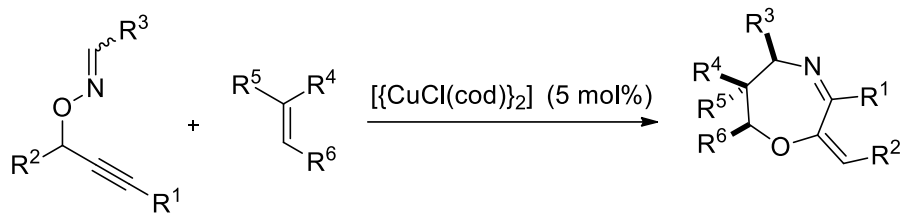
İzoksazolinler ayrıca β -hidroksiketonlar [67], [68], β -aminoalkoller [69], izoksazolidinler [70] ve birçok diğer değerli bileşiklerin sentezi için önemli çıkış bileşikleri olarak kabul edilmektedir.

5. OKSAZEPİN

N-O bağı içeren heterosiklik bileşikler değerli sentetik ara ürünlerdir. Oksazepin türevleri anti-HIV [74], antiinflamatuvar [75], antihistaminik [76], antidepresan [77], antipsikotik [78], progesteron reseptör agonistleri [79], ve histon deasetilaz inhibitörleri [80] gibi farklı biyolojik özellikler sergilemektedir. Bunların ilaç kimyasında artan önemi nedeniyle yeni oksazepin türevlerinin sentezlenmesi için sentetik yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu sınıftan orta büyüklükteki halkalı bileşiklerin sentezleri sentetik kimyacıları hala zorlamaktadır.

Literatürde bulunan sentez yöntemleri çoğunlukla 1,4-oksazepin türevlerini elde etmeye yöneliktir. Mevcut yöntemler genellikle (i) metal-katalizli trisiklik ketiminlerin indirgenmesi [81], (ii) organometalik reaktanların trisiklik aldiminlere nükleofilik katılması [82], ve (iii) trisiklik aldiminlerin ketonlarla doğrudan organokatalitik Mannich reaksiyonudur [83].

Oksazepin türevlerine örnek olarak literatürde, O-proparjilik oksimler ve dipolarofil maddeler aracılığıyla bakır katalizli art arda reaksiyonlarla hazırlanması çalışması yapılmıştır. Bu reaksiyonlar, 2,3-rearrangement, [3+2] siklokatılma ve ardışık 1,3-oksijen rearrangement yoluyla gerçekleşir [82].



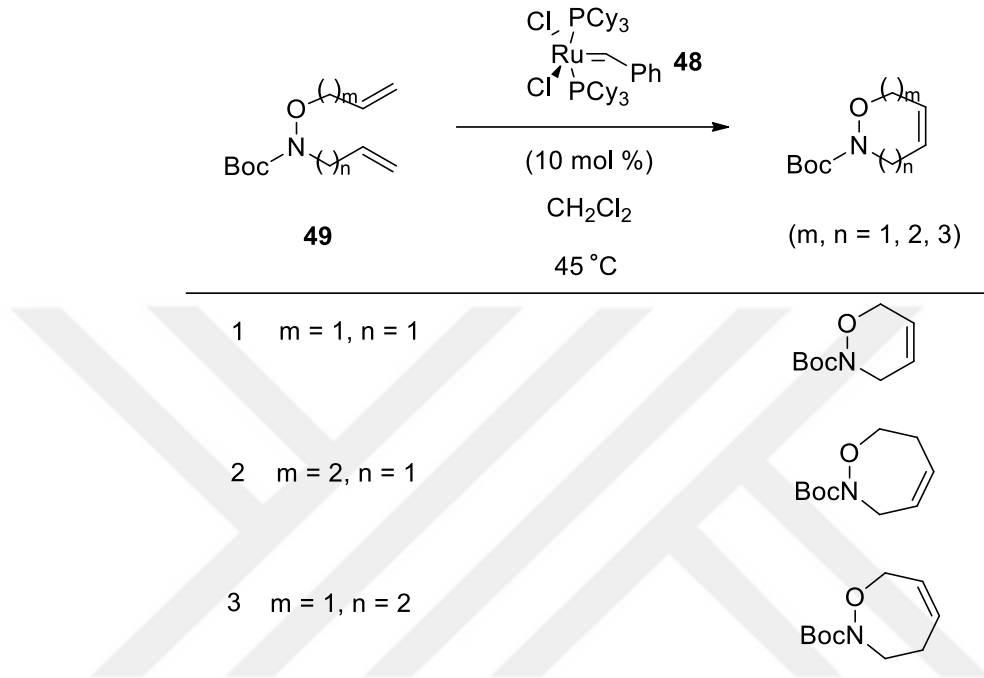
Şekil 5.1: Bakır katalizli oksazepin sentezi.

5.1. 1,2-Oksazepin Sentez Yöntemleri

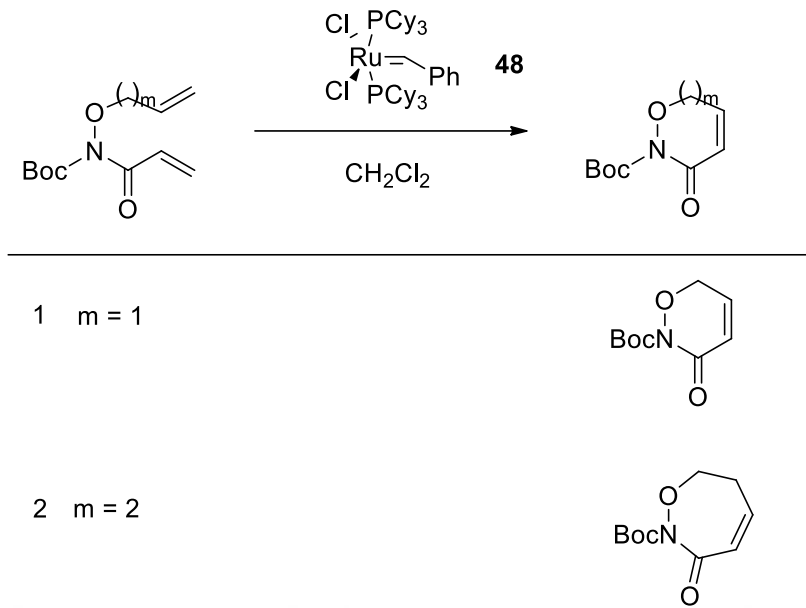
Son zamanlarda, halka kapanma metatezi (RCM) [84] organik sentezlerde yaygın bir şekilde kullanılmıştır, ancak 1,2-oksaza grubunu içeren heterosiklik bileşiklerinin

sentezi için literatürde az örnek bulunmaktadır. 1,2-oksazepinlerin RCM ile sentezi için literatürde sadece birkaç kaynak bildirilmiştir [85].

Şekil 5.2’de **49**, geri soğutucu altında diklorometan çözeltisi içinde %10 mol Grubbs katalizörü (**48**) ile reaksiyona sokulmuştur (Şekil 5.2).



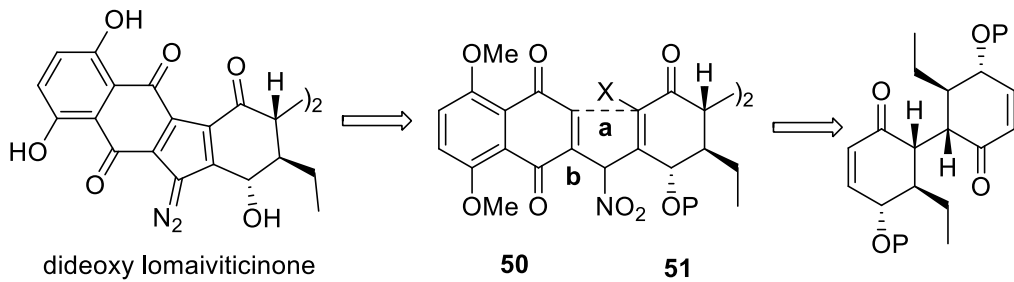
Şekil 5.2: Metatez reaksiyonu ile oksazepin sentezi.



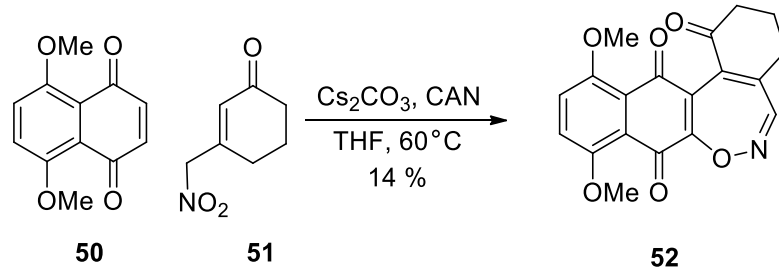
Şekil 5.3: *N*-Alkenoksi-akrilamidlerin metatezi ile oksazepin sentezi.

Şekil 5.2 göz önünde bulundurulduğunda bu çalışmada sentezlenen türevlerin fonksiyonellendirilebilme özellikleri düşüktür [86].

Başka bir çalışmada, kinon **50**'nin simetrisi göz önüne alındığında, **50** ve nitro grubu aktive edilmiş sikloheksenon **51** arasındaki reaksiyon, iki farklı bağ oluşumu ile (a veya b) gerçekleşebilir. Burada, **51**'in kinon **50**'ye Michael katılması (b bağı) beklenmiştir. Yapılan araştırmalar ile sikloheksenondan başlanarak ve yeni oksidatif nitronat aracılı [5+2] ve [3+2] kinon katılmasının gerçekleştiği görülmüştür.



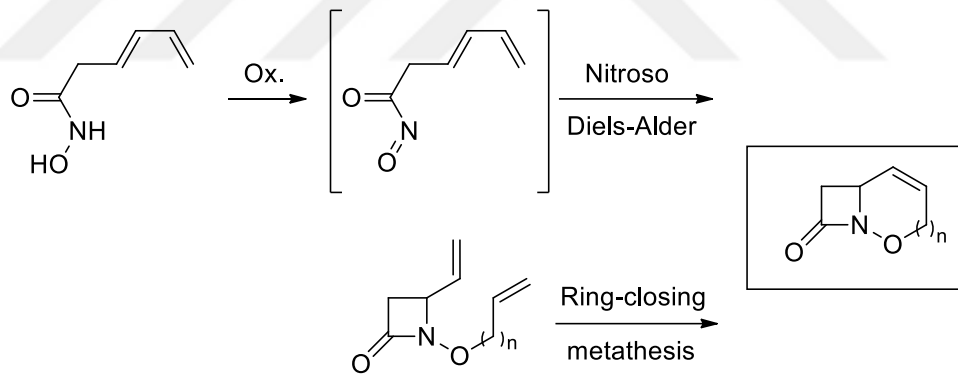
Şekil 5.4: Dideoxy lomaiviticinone'un retro-sentezi.



Şekil 5.5: Baz katalizli oksidatif katılma ile oksazepin sentezi.

Çalışmada birçok reaksiyon koşulu, pH ve kullanılan bazı değiştirilerek denendikten sonra, şaşırtıcı bir şekilde $[5 + 2]$ ürünü 1,2-okzazepin (8) izole edilmiştir [87].

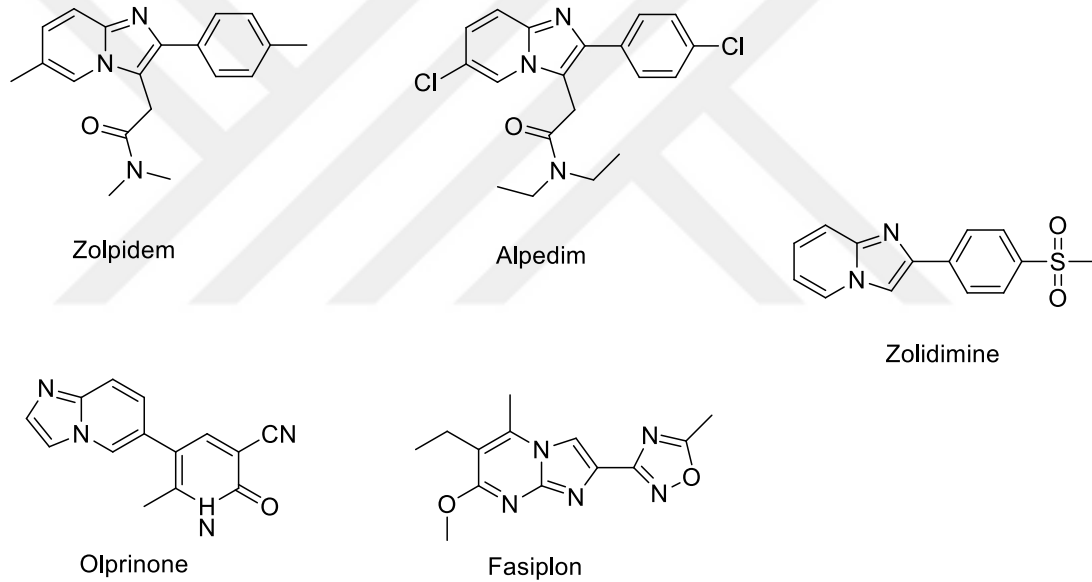
Literatürde yer alan bir diğer çalışmada 1,2-okzazepin türevleri için farklı sentetik yaklaşım kullanılmıştır: ilk yaklaşım anahtar adım olarak molekül içi nitroso Diels-Alder reaksiyonunu içerirken, ikinci yaklaşım bir Mitsunobu siklizasyonunu takiben bir halka-kapanma olefin metatezine dayanmaktadır. Sentezlenen bileşikler bisiklik oksamazin çekirdeği olarak örneklendirilmiştir (Şekil 5.6) [88].



Şekil 5.6: Halka kapanma metatezi ile oksazepin sentezi.

6. HETEROHALKALI BİLEŞİKLERDE HİBRİDİZASYON: İMİDAZO[1,2-a]PİRİDİN VE TRİAZOL

İmidazo[1,2-a]piridin, meme, kolon, karaciğer ve akciğer gibi çeşitli kanser hücre hatlarında potansiyel hücresel çoğalma açısından birçok bilim insanının dikkatini çekmiştir. İmidazo[1,2-a]piridin, birçok ilaç için önemli bir farmakofordur. Bu ilaçlar arasında, sedatif-hipnotik ilaç sınıfına ait olan Zolpidem, uykusuzluk tedavisinde, Alpedim ve Fasiplon anksiyolitik olarak, Zolimidine bir anti-ülser ajanı olarak ve Olprinone bir kardiyotonik ajan olarak kullanılır (Şekil 6.1) [89]-[93].



Şekil 6.1: İmidazo[1,2-a]piridin içeren ilaçlar.

Son araştırmalar, imidazo[1,2-a]piridin türevlerinin siklin-bağımsız kinaz (CDK), fosfoinozitid 3-kinaz (PI3K), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), mitojen-aktif protein kinaz (MEK) ve DNA topoisomeraaz gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla önemli anti-kanser aktivitesi gösterdiğini göstermiştir [94], [95]. İn vitro çalışmalar sonucunda, imidazopiridinlerin meme, insan hepatosellüler karsinoma, karaciğer ve akciğer hücreleri dahil olmak üzere çeşitli kanser hücrelerinde apoptozu indüklediği bulunmuştur. İmidazopiridinlerin apoptotik etkisi, PARP ayrılmasındaki artış, BAX seviyelerindeki artış ve BCL-2 ekspresyonundaki azalma ile

doğrulanmıştır [96]. Bu türevlerin PI3K/Akt/mTOR sinyal yolu gibi farklı yolları inhibe eden etkileri olduğu gösterilmiştir. PI3K-Akt-mTOR sinyalleme, kanser tedavisinin geliştirilmesi için etkili bir terapötik hedefleme yolu olmuştur. PI3K, hücresel büyüme, çoğalma ve apoptozda önemli roller oynayan bir lipid kinazdır. Memeli hedefi olan rapamisin (mTOR), hücre büyümesini ve metabolizmayı düzenler. Yu ve arkadaşları, sentezledikleri yeni imidazo[1,2-a]piridin türevleri arasında, in vitro ve in vivo olarak önemli antitümör aktivitesi gösteren bir PI3K/mTOR çift inhibitörü bildirmiştir [97]. Ancak, imidazo[1,2-a]piridin türevlerinin güçlü CDK inhibitörleri olduğu ve tübülün polimerizasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. CDK'lar, hücre döngüsü düzenlemesi, apoptoz ve transkripsiyonunda etkili bir protein kinazdır. Hücre döngüsü kontrolündeki enzimler özellikle CDK1, CDK2, CDK4 ve CDK6'dır [98]-[100]. Cai ve arkadaşları, anilin ve pirimidin gruplarının bağlandığı çeşitli imidazo[1,2-a]piridinlerin, yapı-aktivite ilişkileri (SAR) ile güçlü ve seçici CDK inhibitörleri olduğunu göstermiştir [101]. Yeni 2-aminoimidazo[1,2-a]piridin türevlerinin CDK1 veya CDK2'yi güçlü bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir [102]. Tübülün, hücre bölünmesi, hücre hareketliliği ve hücre yapısının korunması gibi önemli hücresel aktivitelerde kritik bir rol oynayan bir proteindir. Tübülün polimerizasyon inhibitörleri, kanser hücrelerinin çoğalmasını engellediği için, çeşitli malignitelerle mücadelede kemoterapötik ajanlar olarak gösterilmiştir [103]. Çeşitli imidazo[1,2-a]piridin türevleri, tübülün polimerizasyon inhibitörleri olarak bildirilmiştir [104], [105].

Birçok çalışma, triazol grupları içeren moleküllerin antiproliferatif aktivitesini araştırmaktadır. 1,2,3-Triazol izomerik formları, hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler ve Van der Waals kuvvetleri yoluyla farklı biyolojik hedeflerle etkileşime girebilecekleri için geniş bir farmakolojik aktivite yelpazesi sergileyebilir. Diğer heterosiklik bileşiklere kıyasla, metabolik parçalanmaya karşı oldukça stabil oldukları belirtilmiştir [106], [107]. Antimikrobiyal [108], antibakteriyel [109], antiviral [110], antikolinesteraz [111], antioksidan [112], antidiyabetik [113], antikanser [114] ve antiinflamatuvar [115] gibi birçok farklı terapötik özellik sergilemektedirler. Ayrıca, 1,2,3-triazol hibrit farmakoforlar, ilaca duyarlı ve dirençli kanser hücre hatlarına karşı oldukça etkilidir [116–118] ve enzim inhibisyonu, PARP-1, tübülün, karbonik anhidrazlar (CA'lar), aromataz, indolamin 2,3-dioksijenaz 1 (IDO1), epidermal

büyüme faktörü reseptörü (EGFR) gibi farklı yollarla antikanser etkiler göstermektedirler [119]-[126].

Son zamanlarda, imidazopiridin ve 1,2,3-triazol gruplarının kombinasyonu, geniş çeşitlilikteki aktiviteleri nedeniyle büyük ilgi görmüştür. 1,2,3-triazol grubu taşıyan yeni 2-arilimidazo[1,2-a]piridin türevleri, antikonvülsan ajanlar olarak bildirilmiştir [127]. Yeni imidazo-[1,2-a]-piridin-3-karboksamid-triazol hibrit bileşikleri, anti-tüberküloz ve antileishmaniyal aktiviteler göstermiştir [128], [129]. Yeni imidazopiridin-bağlı triazol hibritlerinin, çeşitli kanser hücre hatlarına karşı sitotoksisite ve tübülün polimerizasyonu ve c-Met kinaz inhibisyonları değerlendirilmiştir [130]. Bu çalışmalar, farklı kritik yollar üzerinde etki gösteren yeni türevlerin, antikanser ilaçlar olarak yüksek potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

7. MATERYAL VE YÖNTEM

Tüm reaktifler ve çözücüler, Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Merck ve Apollo'dan satın alındı ve saflaştırma işlemi yapılmaksızın kullanıldı. Tüm reaksiyonlar, UV ışığı (254 nm ve 365 nm) altında TLC (Merck 105715 Silika Jel 60 F254 25 TLC Plate) ile takip edildi. TLC boyama olarak için İyot, PMA ve CAM kullanıldı. Ham tepkime karışımları, Silika jel 60 (0.040-0.063 mm, 230-400 mesh) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. FTIR spektrumları, Perkin Elmer Paragon 1000 ATR-IR spektrofotometresi ile kaydedildi. ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları, CDCl_3 veya DMSO- d_6 çözücülerini kullanılarak Varian Unity Inova 500 MHz ve Bruker 500 MHz spektrometresi ile kaydedildi. Kimyasal kaymalar (δ) ppm cinsinden verildi ve iç standart olarak TMS kullanıldı. Etkileşme sabitleri (J) Hz cinsinden belirtildi. XRAY spektrumları, Bruker APEXII Quazar Diffractometer spektrometresi ile kaydedildi. HRMS analizleri, Agilent Technologies 6200 serisi TOF/6500 serisi ile kaydedildi.

3-Bromofuran Türevlerinden Furillityum Hazırlanması İçin Genel Prosedür

DIPA (1.1 ek) susuz THF içinde, -78°C 'de azot atmosferi altında çözüldü. $n\text{-BuLi}$ (1 ek) damla damla eklendi. 10 dakika aynı sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra 3-bromofuran (1 ek) ilave edildi. Reaksiyon, -78°C ile -60°C arasında 1,5 saat karıştırıldı. Daha sonra tepkime -78°C 'ye geri soğutuldu ve susuz THF içinde çözünmüş karbonil bileşiği (1 ek) damla damla eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında bir gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon, doymuş NH_4Cl çözeltisi eklenerek sonlandırıldı. Organik faz, Etil asetat (3x) ile ekstrakte edildi, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve çözücü uçuruldu. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Suzuki Coupling Reaksiyonu İçin Genel Prosedür

Bromofuran karbaldehit türevi 1,4-dioksanda çözülerek, oda sıcaklığında karışan çözeltiye $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.025 ek), Fenil boronik asit (1.2 ek) ve K_2CO_3 (2.5 ek) ilave edildi. Reaksiyon karışımı iki gece reflux sıcaklığında karıştırıldı. TLC kontrolü ile reaksiyonun tamamlandığı görülerek reaksiyon karışımı pamuktan süzülde ve ayırma hunisine alındı. Üzerine Etil asetat ilavesi ile karışım seyreltilde. Etil asetat (3x)-tuzlu su ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu,

süzüldü ve düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Furfural Türevlerinin İndirgenmesi İçin Genel Prosedür

Furfural türevi, silika jel üzerinden *n*-Hekzan ile süzüldü. Çözücünün uçurulmasının ardından reaksiyon balonuna metanol ilave edilerek furfural türevinin çözünmesi sağlandı. Reaksiyon balonu bir buz banyosuna yerleştirildi ve NaBH₄, 0°C'de parça parça reaksiyon ortamına eklendi. Reaksiyon karışımı aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırıldı. TLC ile reaksiyonun tamamlandığının görülmesiyle reaksiyon karışımı doymuş NH₄Cl çözeltisi ile sonlandırıldı ve çözücünün fazlası düşük vakumda uçuruldu. Reaksiyon karışımı, Etil Asetat (3x) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Mitsunobu Reaksiyonu İçin Genel Prosedür

Alkol türevi (1 ek), PPh₃ (2.5 ek) ve *N*-hidroksiftalimid (2.5 ek) azot atmosferi altında susuz THF içerisinde çözüldü ve 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra DEAD (2.5 ek) damla damla eklenip, karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon TLC'sinde başlangıç maddesinin tükendiği gözlemlendiğinde, reaksiyon oda sıcaklığına alınarak su ilavesi ile sonlandırıldı. Organik faz Etil asetat (3x) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak, kuru yükleme yöntemiyle, silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Hidroliz Reaksiyonu İçin Genel Prosedür

Ftalimit türevi (1 ek), N₂ atmosferi altında oda sıcaklığında susuz DCM içerisinde çözüldü. Hidrazin hidrat (5 ek) damla damla ilave edilerek gece boyunca karıştırıldı. Tepkimenin tamamlanmasının ardından tepkime karışımı filtre kağıdından süzüldü ve katı parçacıklar DCM ile yıkandı. Süzüntü düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün, herhangi bir ilave saflaştırma yapılmadan bir sonraki basamakta kullanıldı.

Boc-Koruma Reaksiyonu İçin Genel Prosedür

Hidrolizden elde edilen hidroksil amin (1 ek) susuz THF içerisinde çözüldü. Çözeltiye Et₃N (1.5 ek) damla damla ilave edildi. Ayrı bir yerde susuz THF içerisinde çözülmüş Boc₂O (1.1 ek) reaksiyona damla damla ilave edildi ve reaksiyon gece boyunca oda

sıcaklığında karıştırıldı. Ertesi gün reaksiyon, doymuş NH_4Cl çözeltisi ile sonlandırıldı, Etil asetat (3x) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

mCPBA Oksidasyon Reaksiyonu İçin Genel Prosedür

Boc-Hidroksil amin türevi (1 ek) DCM içerisinde çözülerek oda sıcaklığında reaksiyona m-CPBA (1.5 ek) ilave edildi. Reaksiyon karışımı gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon TLC kontrolünde, ürün oluşumu tamamlandıktan sonra tepkime, doymuş NaHSO_3 çözeltisi ile sonlandırıldı. Daha sonra DCM (3x) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve doymuş NaHCO_3 çözeltisi ile yıkandı. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün, saflaştırma yapılmadan bir sonraki aşamada kullanıldı.

Jones Oksidasyon Reaksiyonu İçin Genel Prosedür

Hemiaminal türevi (1 ek) asetonda çözülerek oda sıcaklığında üzerine Jones reaktifi (1.3 M, 2 ek) damla damla eklendi ve reaksiyon 15 dakika karıştırıldı. Tepkime karışımı TLC ile izlendi ve tamamlandığında çözücü düşük vakum altında uçuruldu. Organik faz DCM (3x) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakum altında uçuruldu. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

TPP ile Singlet Oksijen Oksidasyonu İçin Genel Prosedür

Boc-Hidroksil amin türevi (1 ek) DCM'de çözüldü ve içerisine katalitik miktarda TPP ilave edildi. Reaksiyon karışımının içinden oksijen gazı geçirilerek 300 W beyaz ışık kaynağı altında ve buz banyosunda reaksiyon başlatıldı. TLC kontrolü ile başlangıç maddesinin bittiği gözlemlendiğinde reaksiyonun ışık ve oksijen gazı ile muamalesi kesilerek üzerine Me_2S (10 ek) ilave edildi ve 1 gece boyunca karışması sağlandı. Reaksiyon karışımına su ilave edildi ve ekstraksiyon yapıldı. Daha sonra su fazı 3 defa daha DCM ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 ile kurutuldu, süzgeç kağıdından süzüldü ve düşük vakumda uçuruldu. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi ile silika jelden süzülerek saflaştırıldı.

Rose Bengal ile Singlet Oksijen Oksidasyonu İçin Genel Prosedür

Boc-Hidroksil amin türevi (1 ek) Metanolde çözüldü ve içerisine katalitik miktarda RB ilave edildi. Reaksiyon karışımının içinden oksijen gazı geçirilerek 300 W beyaz ışık kaynağı altında ve buz banyosunda reaksiyon başlatıldı. TLC kontrolü ile başlangıç maddesinin bittiği gözlemlendiğinde reaksiyonun ışık ve oksijen gazı ile muamlesi kesilerek üzerine Me₂S (10 ek) ilave edildi ve 1 gece boyunca karışması sağlandı. Reaksiyon karışımına su ilave edildi ve çözücü uçuruldu. Daha sonra su fazı 3 defa daha DCM ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzgeç kağıdından süzüldü ve düşük vakumda uçuruldu. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi ile silika jelden süzülerek saflaştırıldı.

NBS Oksidasyonu İçin Genel Prosedür

Boc-Hidroksil amin türevi (1 ek) THF/H₂O (2:1) çözücü karışımında çözüldü. Reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutulup sırasıyla NaHCO₃ (4 ek), NaOAc (2 ek) ve NBS (2 ek) reaksiyon karışımına eklendi. Reaksiyon aynı sıcaklıkta 20 dk karıştırıldı. TLC ile reaksiyonun tamamlandığının görülmesinin ardından reaksiyon doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile seyreltilerek, Etil asetat (3x) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve vakum altında uçuruldu. Ham ürün, saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki basamakta kullanıldı.

Hemiaminal Dehidrasyonu İçin Genel Prosedür

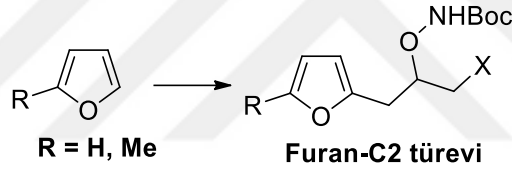
Oksidasyon basamağından elde edilen ham ürün (67 mg, 0.24 mmol) DCM içerisinde çözümlenerek üzerine katalitik miktarda pTSA.H₂O (%10 wt) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC kontrol edilerek tuzlu su ile sonlandırıldı ve DCM (3x) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve vakum altında uçuruldu. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Click Reaksiyonu İçin Genel Prosedür

Azit türevi (100 mg, 0.37 mmol, 1 ek) ve asetilen türevi (1.07 ek) *t*-BuOH (2 mL) içerisinde çözüldü, sodyum askorbat (0.4 ek) ve CuSO₄.5H₂O'nun (0.2 ek) su içindeki çözeltisi (2 mL) karışıma ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Daha sonra, karışım DCM (3x20 mL) ve tuzlu su (10 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

7.1. İzoksazolin Türevlerinin Hazırlanması

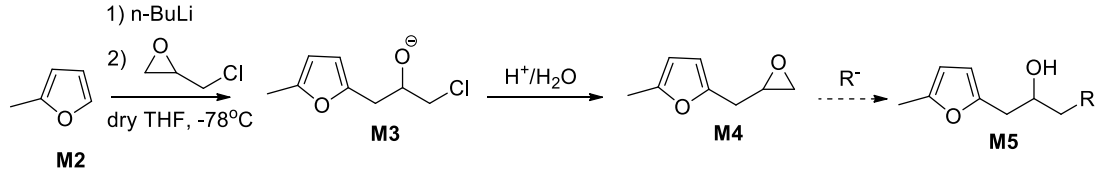
Enantiyosaf izoksazolin türevlerinin sentezlerine imkan sağlayacak genel bir yöntemin geliştirilmesinde furan halkasına bağlı alkil zincirin C2 pozisyonunda hidroksilamin bulunan çıkış bileşiklerinin kullanılması planlanmıştır (Şekil 7.1). Hidroksilaminler Mitsunobu reaksiyonu ile ilgili alkollerden kolaylıkla hazırlanabilmektedir. Bu reaksiyonu çok yüksek seçicilikle yürüdüğü bilinmektedir. Furana bağlı alkil zincirin C2 pozisyonuna böyle bir grubu yerleştirebilmek için ilk önce bu pozisyonda bir hidroksil grubuna ihtiyaç vardır. Furan (**M1**) ve metil furanın (**M2**) α -pozisyonundan, ticari olarak satılan epoksitlerin reaksiyonu ile C2 pozisyonunda hidroksil grubunu veren bileşiklerin sentezlenebildiği bilinmektedir. Tez çalışması boyunca rasemik epoksitler ile denemeler yapıldı. Bu tez çalışmasında belirlenen en uygun reaksiyon şartları ile, daha sonra yapılacak çalışmalarda enantiyosaf epoksitler kullanılarak enantiyosaf izoksazolinlerin sentezlenmesine imkan sağlayacaktır.



Şekil 7.1: Sentezi hedeflenen furan C2 türevi.

İlk olarak metil furan *n*-BuLi ile 0 °C'de ve -78 °C'de muamele edilerek metil furillityum tuzu hazırlandı ve reaksiyona epiklorohidrin ilave edildi (Şekil 7.2). Reaksiyonlar TLC ile takip edildiğinde 0 °C'de gerçekleştirilen reaksiyonda yeni bir spotun oluşmadığı, reaksiyon ortamında epiklorohidrinin kaldığı gözlemlendi (Tablo 7.1). -78 °C de yapılan reaksiyonundan elde edilen ham ürün saflaştırılıp ¹H NMR ile analiz edildiğinde istenilen ürünün (**M4**) oluştuğu gözlemlendi. Fakat reaksiyon veriminin %30 olduğu ve bu verimin sentetik organik kimya için çok düşük olduğu değerlendirildi. Elde edilen ürünün silika gel kolondan bozunabileceği, verim kaybının buradan kaynaklanabileceği düşüncesiyle reaksiyon yeniden tekrarlanıp Al₂O₃ dolgu maddesi kullanılarak yapılan kromatografik ayırım sonucunda da yine benzer verimle reaksiyonun ilerlediği gözlemlendi (Tablo 7.1). Epiklorohidrinin tercih edilmesinin asıl sebebi bu epoksitin sentezlenmesi durumunda herhangi bir nükleofille, sterik engelin

daha az olduğu taraftan tekrar açılarak C2 pozisyonunda hidroksil grubu içeren yeni türevlere ulaşmak planlanmıştır. Bu aşamada reaksiyon stereomerkezde gerçekleşmeyeceğinden reaksiyonda rasemizasyon görülmeyecek olması bir avantaj olarak kurgulanmıştır.



Şekil 7.2: M4'ün sentezi.

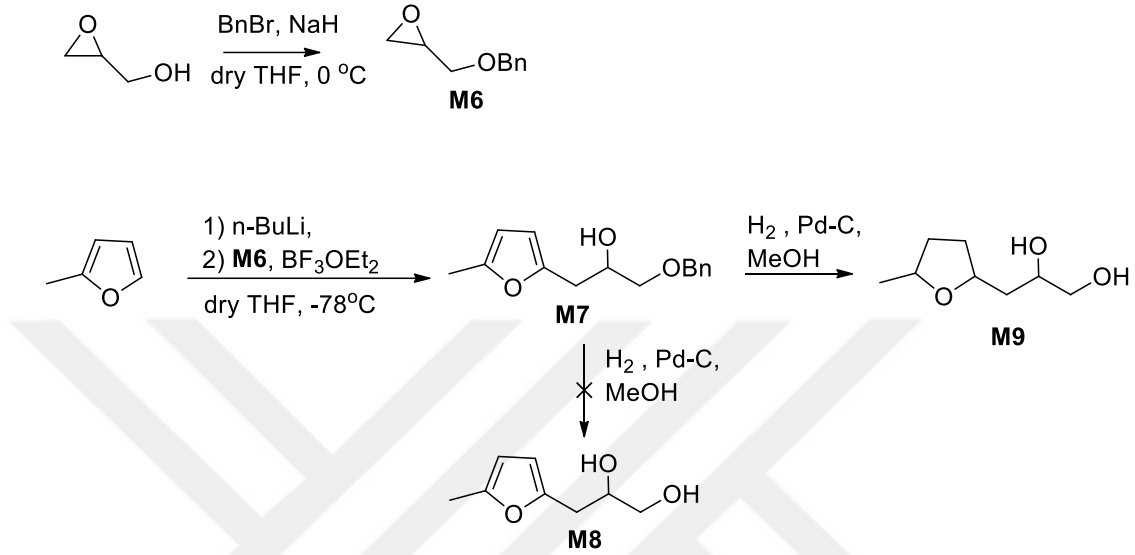
Tablo 7.1: M4 sentezi denemeleri.

No	Başlangıç maddesi (1 ek)	n-BuLi (ek)	Epiklorohidrin (ek)	Sıcaklık °C	Reaksiyon Süresi	Verim
1	300 mg	1	1.5	0°C	1 gece	-
2	500 mg	1.1	2.5	-78°C-rt	1 gece	%30
3	300 mg	1	1.5	-78°C-rt	1 gece	%30

Epoksit açılmasında hedef ürünün veriminin düşük olmasından dolayı, epiklorohidrin yerine benzil grubu ile korunmuş glisidol kullanılması düşünüldü. Benzil grubu ile korunmuş glisidol'ün furillityum tuzları ile açıldığı daha önce araştırma laboratuvarımızda başarı ile gerçekleştirildiğinden bu stratejinin uygulanması durumunda da aynı hedefe ulaşılabilceği düşünüldü.

İlk olarak, glisidol NaH bazı eşliğinde benzil bromür ile korundu. M6 metilfuril lityum ile -78 °C`de BF₃.OEt₂ katalizörlüğünde reaksiyona sokuldu ve ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve reaksiyon verimi %65 olarak bulundu. Epoksit M4 açılma ürününe (M5) benzer bir iskelet yapısı kolaylıkla elde edildi (Şekil 7.3). Bu aşamada benzil grubunun uzaklaştırılıp primer hidroksil grubunun açığa çıkarılması (M8) ve seçimli olarak primer hidroksil grubu üzerinden ilgili türevlendirmelerin yapılabilmesinin test edilmesi için M7, Pd/C (%10, wt) katalizörlüğünde metanol

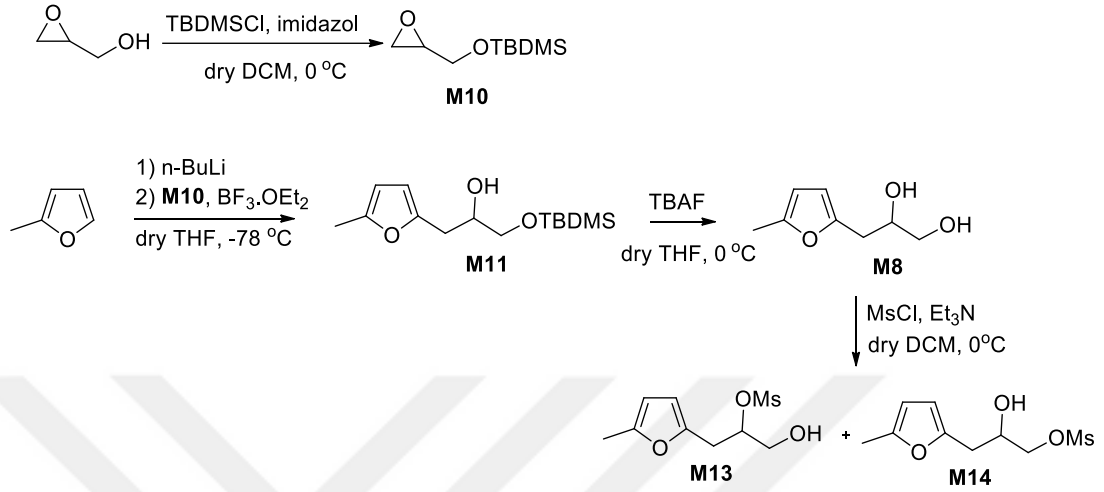
içerisinde hidrojenasyona tabi tutuldu. Ham üründen yapılan TLC'de ürünlerin Rf değerlerinin birbirine çok yakın, çok sayıda spot oluştuğu ve ^1H NMR'ı incelendiğinde indirgenme ürününün yanı sıra hidrokarbon bölgesinde yoğun sinyallerin gözlenmesi reaksiyonda furan halkasının indirgendiği anlaşıldı (Şekil 7.3).



Şekil 7.3: **M7**'nin sentezi ve hidrojenasyonu.

Koruyucu grubun değiştirilerek, ara maddenin (**M8**) sentezlenmesi probleminin aşılacağı düşünülerek glisidol TBDMSCl ile korundu. 1 g ölçeğinde yapılan reaksiyonda **M10** %100 verimle elde edildi. **M10** ile 1 g ölçeğinde metil furandan çıkılarak hazırlanan metilfuril lityum $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ katalizörlüğünde reaksiyona sokuldu. Elde edilen ham ürün silika jel kolon ile saflaştırılarak **M11**, %70 verimle elde edildi (Şekil 7.4). **M11**'in başarılı bir şekilde sentezinin ardından silil grubunun uzaklaştırılması denemelerine geçildi. **M11**, TBAF ile reaksiyona sokuldu ve ham ürün silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve **M8** %70 verimle sentezlendi. C2 karbonunda hidroksil amin türevlerini hazırlamak için C3 karbonundaki primer hidroksilin seçimli olarak türevlendirilmesi planlandı. Bunun için **M8**'de primer hidroksil grubunun MsCl ile kolay ayrılan bir grup haline dönüştürülmesi çalışmaları yapıldı. **M8**, susuz DCM içerisinde ve Et_3N bazı ile MsCl ile muamele edildi ve reaksiyon TLC ile takip edildi ve birden fazla ürün oluştuğu ve Rf değerlerinin birbirine çok yakın olduğu görüldü. Ürün dağılımını anlayabilmek ve sonrasında ürünleri karakterize edebilmek maksadıyla yapılan kromatografik ayırım başarısızlıkla

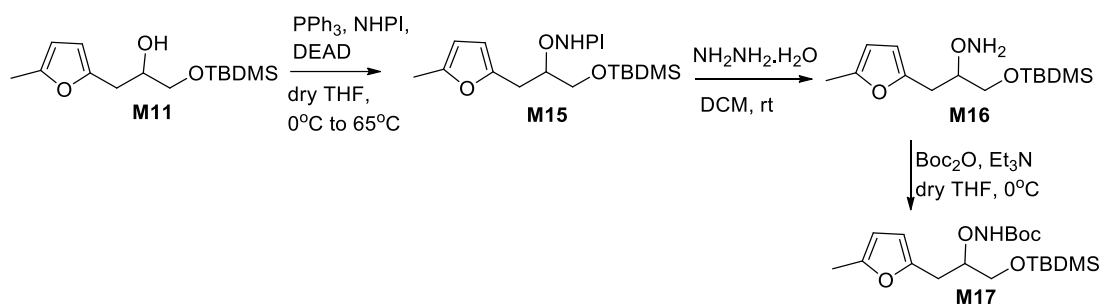
sonuçlandı. Çok sayıda ürün oluşumu mesilasyonun seçimli ilerlemediği (sekonder alkolün de mesilasyona uğrama ihtimali) veya mesil ara ürünü üzerinden epoksidasyonun veya eterleşmenin olduğunu göstermektedir.



Şekil 7.4: **M8**'in sentezi ve türevlendirilmesi.

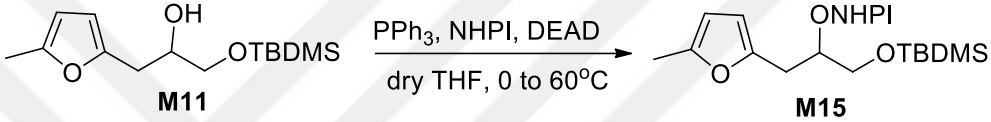
Diol (**M8**) üzerinden oksidasyon ara maddelerine ulaşamaması üzerine strateji değiştirilerek ilk önce hidroksil grubunun hidroksilamin grubuna dönüştürülmesi ve daha sonra primer hidroksil grubunun fonksiyonellendirilmesine karar verildi.

Bu maksatla **M11**, *N*-hidroksiflatimit (NHPI) ile susuz THF içerisinde DEAD ve PPh₃ eşliğinde reaksiyona sokuldu ve TLC ile takip edilen reaksiyonda başlangıç maddesinin tamamen bitmediği görüldü. **M15**'in sentezi 250 mg'dan 1.5 g ölçeğine kadar tekrarlandı ve %87-97 aralığında verimle elde edildi (Tablo 7.2). Bir sonraki basamakta çıkış bileşiğinin polarite farkından dolayı rahatlıkla ayrılabilceği düşünülerek ham ürün **M15** hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak **M16**'ya ulaşıldı ve amin -Boc grubu ile korundu (Şekil 7.5). NHPI ve hidroksil amin ile koruma basamaklarında yan ürünlerin R_f değerlerinin birbirine yakın olmasından dolayı bu basamakta yapılan kromatografik ayırmada zorlanılmasına rağmen, reaksiyon 1 g'a kadar skalada tekrarlandı ve %97 verimle **M17** elde edildi (Tablo 7.3).

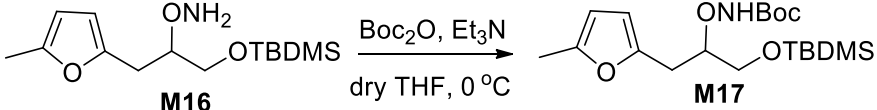


Şekil 7.5: M17'nin sentezi.

Tablo 7.2: M15 sentez denemeleri.

								
No	Başlangıç Maddesi (1 ek)	PPh_3 (ek)	NHPI (ek)	DEAD (ek)	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon Süresi	Verim	Rf
1	250 mg	2.5	2.5	2.5	0 - 60	1 gece	%97	0.4, 1Ea:5 H
2	1 g	2.5	2.5	2.5	0 - 60	1 gece	%96	
3	1.22 g	2.5	2.5	2.5	0 - 60	1 gece	%87	
4	1.2 g	2.5	2.5	2.5	0 - 60	1 gece	%87	
5	1.5 g	2.5	2.5	2.5	0 - 60	1 gece	%87	

Tablo 7.3: M17 sentez denemeleri.

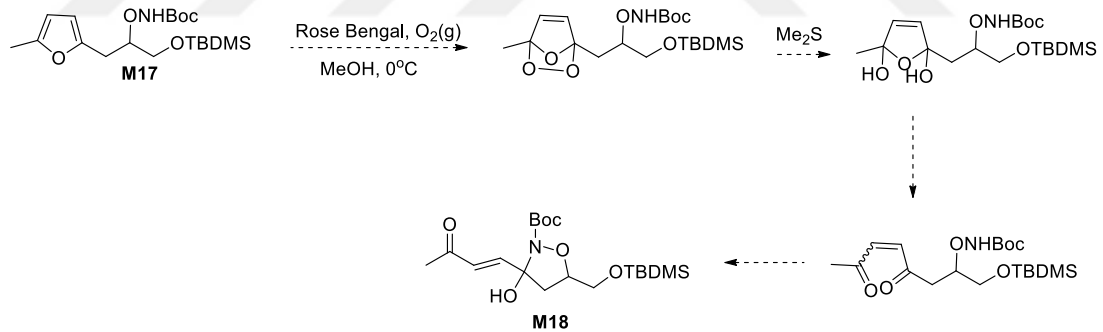
							
No	Başlangıç Maddesi (1 ek)	Boc_2O (ek)	Et_3N (ek)	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon Süresi	Verim	Rf
1	360 mg	1.1	1.3	0 - os	1 gece	%97	0.63, 1Ea:5H

Tablo 7.3: Devam.

2	390 mg	1.1	1.3	0 - os	1 gece	%95	
3	1 g	1.1	1.3	0 - os	1 gece	%97	

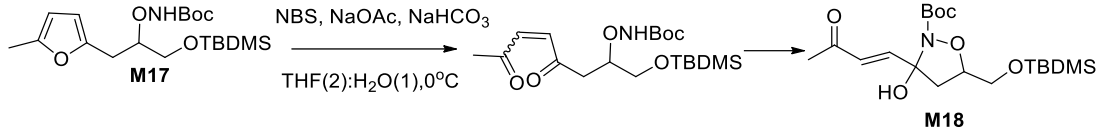
M17'nin sentezinin ardından furan halkasının kimyasal veya fotokimyasal olarak oksidasyonunda reaksiyon şartlarının belirlenmesine yönelik denemeler yapıldı. Furan halkasının oksidasyonunda, reaksiyonlar genel olarak yüksek verimle yürümekle beraber en uygun şartların belirlenmesi için literatürde yaygın olarak kullanılan metotların test edilmesi gerekmektedir.

M17'nin fotokimyasal oksidasyonunda sensitizer olarak RB kullanıldı. **M17** ve RB Metanol içerisinde çözülerek reaksiyon karışımı içerisinde oksijen gazı geçirildi ve 500 Watt'lık bir lambayla ışınlandırıldı (Şekil 7.6). Reaksiyon TLC ile takip edilip çıkış bileşiğinin bitmesinin ardından oluşan endoperoksiti parçalamak için Me₂S ilave edildi. Ham üründen alınan ¹H NMR spektrumunda hedef bileşiğe veya anlamlı sinyallere rastlanmadı.



Şekil 7.6: **M17**'nin fotokimyasal oksidasyonu.

Bu çalışmayla eş zamanlı olarak **M17**'nin kimyasal oksidasyonu NBS reaksiyonu ile incelendi. Bu maksatla **M17**, NBS ile muamele edildi ve TLC ile takip edilen reaksiyonda çıkış bileşiğinin 4 saat içerisinde tükendiği görüldü. Ham üründen alınan ¹H NMR'dan reaksiyonun temiz bir şekilde ilerlediği ve **M18**'i verdiği görüldü. Reaksiyon 100 mg skalalarda iki defa tekrarlandı (Şekil 7.7).



Şekil 7.7: M17'nin kimyasal oksidasyonu.

M18 DCM içerisinde katalitik miktarda pTSA ile muamele edilerek izoksazolin türevine dönüştürüldü (Tablo 7.4, no:1). Ham ürünün reaksiyon veriminin %53 olduğu görüldü. Reaksiyonun çok temiz olarak ilerlemesine karşılık verimin düşük olması sentetik metodoloji açısından çok uygun olmayacağı düşünüldü ve verimin artırılmasına yönelik denemeler gerçekleştirildi. İlk kademenin sorunsuz ilerlemesi (NBS kademesi) ve çıkış bileşiğinin reaksiyon ortamında kalmıyor olması, verim probleminin ikinci basamakta (pTSA kademesi) olduğunu düşündürmektedir. pTSA miktarının ayarlanmasıyla bu problemin çözülebileceği öngörüldü. Bu maksatla reaksiyon farklı ölçeklere tekrarlandı. Fakat pTSA miktarının artması durumunda silil grubunun da molekülden ayrıldığı ve ürün karışımı (**M19** + **M20**) elde edildiği görüldü. Toplam reaksiyon verimine bakıldığında da reaksiyonun çok yüksek verimlerle yürümediği görüldü (Tablo 7.4, no:3).

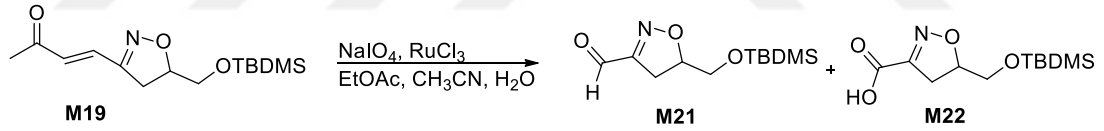
Tablo 7.4: M19 ve M20'nin sentez denemeleri.

No	Başlangıç Maddesi	pTSA.H ₂ O (%20 w)	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon Süresi	Verim	Rf
1	106 mg	4	os	1 gece	%53	M19: 0.41, 1Ea:4H M20: 0.1, 1Ea:4H
2	30 mg	6 mg	os	1 gece	-	
3	101 mg	20 mg	os	1 gece	%14+ %43	
4	108 mg	22 mg	os	1 gece	%10+ %35	

Çalışmamızda bu aşamaya kadar çok yüksek verimle olmasa da furandan başlanarak izoksazolin iskeletinin ortaya çıkarılması bir başarı olarak görülmüş ve verim

artırımına yönelik çalışmalara geçmeden önce α , β çift bağın parçalanarak daha basit izoksazolin (**M21** ve **M22**) yapısının ortaya çıkarılmasına yönelik denemelerin yapılması düşünüldü. Bu tür çift bağların parçalanmasının ozonoliz veya rutenyum ile gerçekleştirildiği bilinmektedir.

Kullanım kolaylığı açısından ozonoliz yerine ilk olarak rutenyum ile çift bağ parçalanması denemesi planlandı. Bu maksatla **M19**, EA:ACN:H₂O (1:1:2) çözücü karışımı içerisinde çözüldü. NaIO₄ (4.2 ek) reaksiyon karışımına ilave edildi. Ardından RuCl₃.H₂O (0.02 ek) reaksiyona ilave edilerek reaksiyon TLC ile takip edildi. 1 saatin sonunda reaksiyonda TLC’de 2 ana spot olduğu ve başlangıç maddesinin tükendiği görüldü. Reaksiyon karışımının pH’ı 1M HCl ile 2’ye ayarlandıktan sonra EA ile ekstraksiyonu yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham üründen alınan ¹H NMR spektrumu ve kromatografik ayırım sonucunda elde edilen spektrumlar değerlendirildiğinde **M21** ve **M22**’nin oluştuğu görüldü (Şekil 7.8). Böylelikle, izoksazolin halkasına sübstitüe aldehit ve karboksilik asit türevlerinin elde edilebildiği görülmüştür.



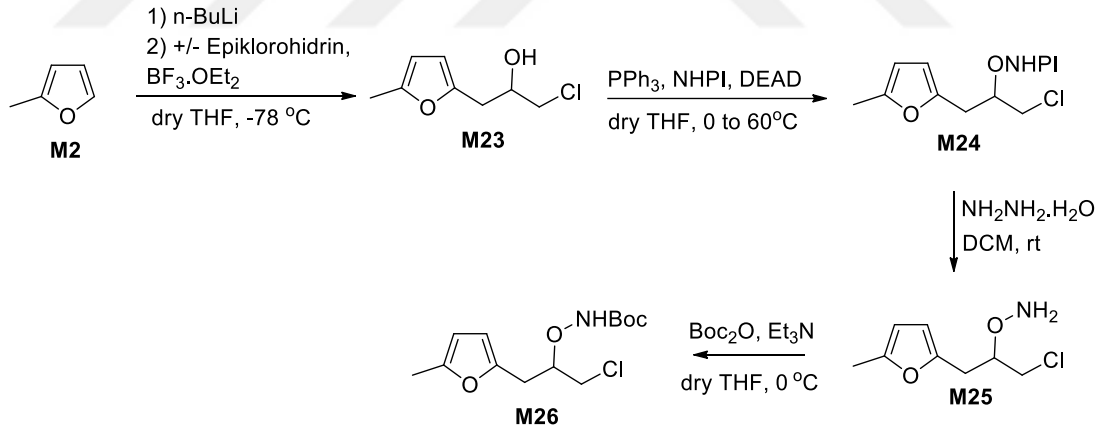
Şekil 7.8: **M19**’dan çift bağ parçalanması reaksiyonu denemesi.

Bir ön çalışma olarak yapılan bu denemede hedef bileşiğin başarıyla sentezlenmesi tez kurgusunun doğru olduğunu sadece **M19**’un yüksek verimle sentezlenmesi için şartların yeniden değerlendirilmesini zorunlu hale getirmektedir.

Bu maksatla geriye dönülerek **M10** (Silil grubu ile korunmuş glisidol) yerine yine epiklorohidrin kullanılabileceği düşünüldü. **M10**’un halka açılmasında katalitik miktarda BF₃.OEt₂ kullanıldığı ve epiklorohidrin ile de BF₃.OEt₂ kullanılması durumunda reaksiyon veriminin iyileşebileceği düşünüldü.

İzoksazolin sentezi için yeni sentezlenecek furan türevlerinde **M10** (Silil ile korunmuş Glisidol) yerine Lewis katalizli epoksit açılması reaksiyonu rasemik epiklorohidrin ile denenmiştir (Şekil 7.9).

Metil furan ile yapılan denemelerde, **M2** (1 gram) *n*-BuLi ile muamele edilerek furillityum tuzuna dönüştürüldü ve BF₃.OEt₂ katalizörlüğünde rasemik epiklorohidrin ile reaksiyona sokuldu. Ham ürünün saflaştırılmasının ardından **M23** elde edildi ve karakterizasyonu yapıldı. Bu umut verici çalışmanın ardından bu reaksiyon defalarca farklı ölçeklerde tekrarlandı ve reaksiyon verimin %70 civarında olduğu görüldü. **M23** 700 mg skalasında, genel Mitsunobu prosedürü uygulanarak DEAD, PPh₃ ve NHPI ile susuz THF içerisinde reaksiyona sokuldu. 1 gece boyunca karıştırılan reaksiyonda çıkış bileşiğinin reaksiyon ortamında tamamen bitişinin TLC ile gözlenmesiyle reaksiyon durduruldu. Ham ürün silika jel kolon kromatografisinde kuru yükleme yapılarak saflaştırıldı. Elde edilen saf ürünün ¹H NMR spektrumunda beklenen pikler görüldü. Saf **M24** %85 verimle elde edildi. Hidrazin hidrat ile yapılan hidroliz reaksiyonu ile hidroksilamin birimi (**M25**) elde edilerek beklemeksizin Boc₂O ile reaksiyona sokuldu. **M26** %70 verimle elde edildi. Epiklorohidrin kullanılarak sentezlenen furan türevlerinin, önceki denemelerde sentezlenen türevleri ile karşılaştırıldığında saflaştırma kolaylığı açısından daha elverişli olduğu görüldü (Şekil 7.9).

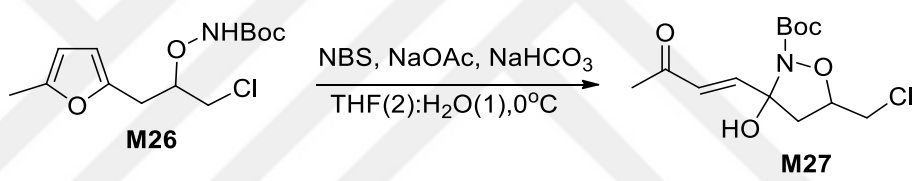


Şekil 7.9: **M26**'nın sentezi.

Görüldüğü gibi gerek Mitsunobu gerekse hidroksilamin kademesi yüksek verimlerle ilerlemektedir. Metil furan ile epiklorohidrinin de yüksek verimle sentezlenmesinden sonra yeniden furan halkasının etkin oksidasyonun geliştirilmesi çalışmaları yapılmasına gerek duyuldu.

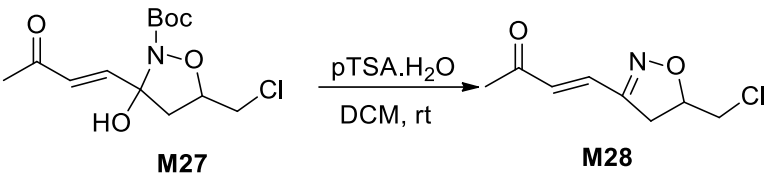
M26, **M17**'de olduğu gibi, hem fotokimyasal hem de kimyasal oksidasyona maruz bırakılarak en iyi oksidasyon yönteminin bulunmasına yönelik denemeler yapıldı. NBS ile yapılan oksidasyonun temiz ve daha yüksek verimle ilerlediği gözlemlendi. Her ne kadar singlet oksijen ile oksidasyon daha çevre dostu olsa da, oksijen gazının, sensitizerin (RB) ve reaksiyon sıcaklığının kontrolünün zor olmasından ve reaksiyon kurma kolaylığının NBS'e göre daha zahmetli olmasından dolayı fotooksidasyon yönteminin geliştirilmesine yönelik denemeler yapılmadı. Ayrıca NBS ile oksidasyon ile ölçek büyütmek daha kolay olduğu için bu tez kapsamında fotooksidasyon tercih edilmedi. NBS ile oksidasyon defalarca g ölçeğinde tekrarlandı ve reaksiyonun sorunsuzca ilerlediği görüldü (Tablo 7.5). Elde edilen ham ürün (**M27**) saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki kademede kullanıldı.

Tablo 7.5: M26'nın NBS oksidasyonu denemeleri.

							
No	Başlangıç Maddesi (1 ek)	NaHCO ₃ (ek)	NaOAc (ek)	NBS (ek)	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon Süresi	Verim
1	444 mg	2.5	1.5	1.5	0	20 dk	-
2	1 g	2.5	1.5	1.5	0	20 dk	-
3	1.6 g	2.5	1.5	1.5	0	50 dk	-
4	2g	2.5	1.5	1.5	0	50 dk	-

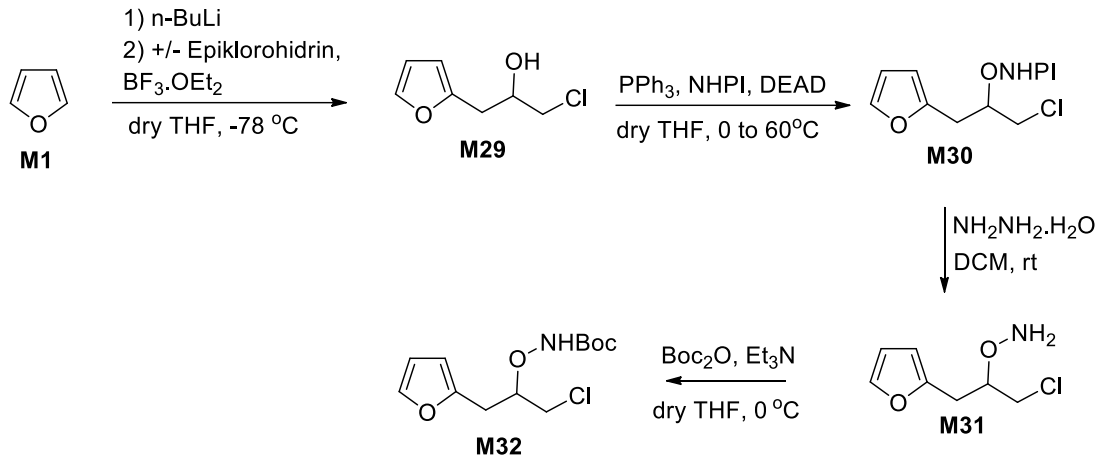
M27'nin başarıyla sentezinin ardından dehidrasyon için pTSA kullanılarak **M28** (izoksazolin türevi), **M19**'dan farklı olarak, tek ürün olarak %70 verimlerle sentezlendi ve karakterizasyonu yapıldı. **M28**'in sentezinde düşük skaladan yüksek skalalara kadar denemeler yapıldı ve reaksiyonun tekrarlanabilir olduğu görüldü (Tablo 7.6).

Tablo 7.6: M28'in sentez denemeleri.

 M27 M28						
No	Başlangıç Maddesi	pTSA.H ₂ O (%10 w)	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon Süresi	Verim	R _f
1	30 mg	3 mg	os	1 gece	-	0.21, 3 Ea: 7 H
2	104 mg	11 mg	os	1 gece	%74	
3	500 mg	50 mg	os	1 gece	%72	
4	1.2 g	120 mg	os	1 gece	%71	
5	1.8 g	180 mg	os	1 gece	%72	
6	2.1 g	210 mg	os	1 gece	%70	

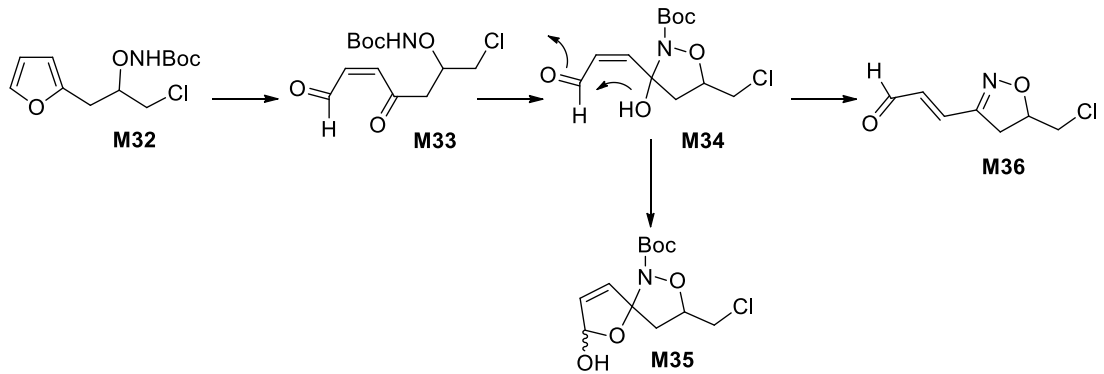
Metil furan (**M2**) ile tamamlanan izoksazolin sentezi reaksiyonları furandan (**M1**) çıkılarak benzer ürünlere ulaşılması beklentisiyle denenmiştir. Bu çalışma tezin amacı olan basit moleküllerden çıkılarak multifonksiyonel bileşiklerin sentezlenmesi stratejisini farklı çıkış bileşikleri ile de yapılabileceğini doğrulamak amacıyla yapılmıştır (Şekil 7.10).

M1 *n*-BuLi ile muamele edilerek furillityum tuzuna dönüştürüldü ve BF₃.OEt₂ katalizörlüğünde rasemik epiklorohidrin ile reaksiyona sokularak **M29** sentezlendi. 1 g'dan 8 g'a kadar yapılan denemelerde **M29** %72 verimlerle elde edildi ve karakterizasyonu yapıldı. Ftalimit türevi (**M30**) verilen genel prosedür uygulanarak 1.5 g'dan 3 g'a kadar yapılan denemelerde %94 verimlerle elde edildi. Hidrazin hidrat ile yapılan hidroliz reaksiyonu sonucu **M31** elde edilerek saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki basamakta kullanıldı. -Boc koruması reaksiyonu ile **M32** 1 g ve 1.5 g skalalarda %67 verimlerle elde edildi.



Şekil 7.10: **M32**'nin sentezi.

Furan türevinin (**M32**) oksidasyonu için NBS ile denemeler yapıldı. **M32** THF ve H₂O içerisinde 0°C'de çözüldü ve sırası ile NaHCO₃ NaOAc ve NBS ilave edildi (Tablo 7.7). Reaksiyondan elde edilen ham ürünün ¹H NMR'ı incelendi ve reaksiyondan elde edilmesi beklenen ara ürün **M34**'teki reaktif aldehit grubu ile molekül içi halka kapanması reaksiyonu olmadığı ve spiro **M35**'in oluşmadığı görüldü (Şekil 7.11). NBS ile oksidasyon reaksiyonları 50 mg'dan 300 mg' a kadar denemeler yapılarak reaksiyon sonucu elde edilen ham ürün katalitik miktarda pTSA ile muamele edilerek DCM içerisinde oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı (Tablo 7.8). pTSA miktarı %20'den %10'a düşürülerek yapılan denemede verimin benzer skalalar için daha yüksek olduğu görüldü. Kromatografik ayırım yapılarak **M36** %70 verimle elde edildi (Tablo 7.8).



Şekil 7.11: **M32**'nin NBS ile oksidasyonu.

Tablo 7.7: M34'ün sentez denemeleri.

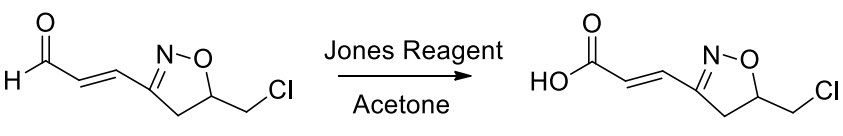
<chem>CC(C)(COC(=O)Nc1ccoc1)CCCl</chem> $\xrightarrow[\text{THF(2):H}_2\text{O(1), 0}^\circ\text{C}]{\text{NBS, NaOAc, NaHCO}_3}$ <chem>CC(C)(COC(=O)Nc1ccoc1)CCCl</chem> M32 M34							
No	Başlangıç Maddesi (1 ek)	NaHCO ₃ (ek)	NaOAc (ek)	NBS (ek)	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon Süresi	Verim
1	50 mg	2	1	1	0	15 dk	-
2	278 mg	2.5	1.5	1.5	0	45 dk	-
3	311 mg	2.5	1.5	1.5	0	45 dk	-
4	820 mg	2.5	1.5	1.5	0	45 dk	-
5	1.023 g	2.5	1.5	1.5	0	45 dk	-

Tablo 7.8: M36'nın sentez denemeleri.

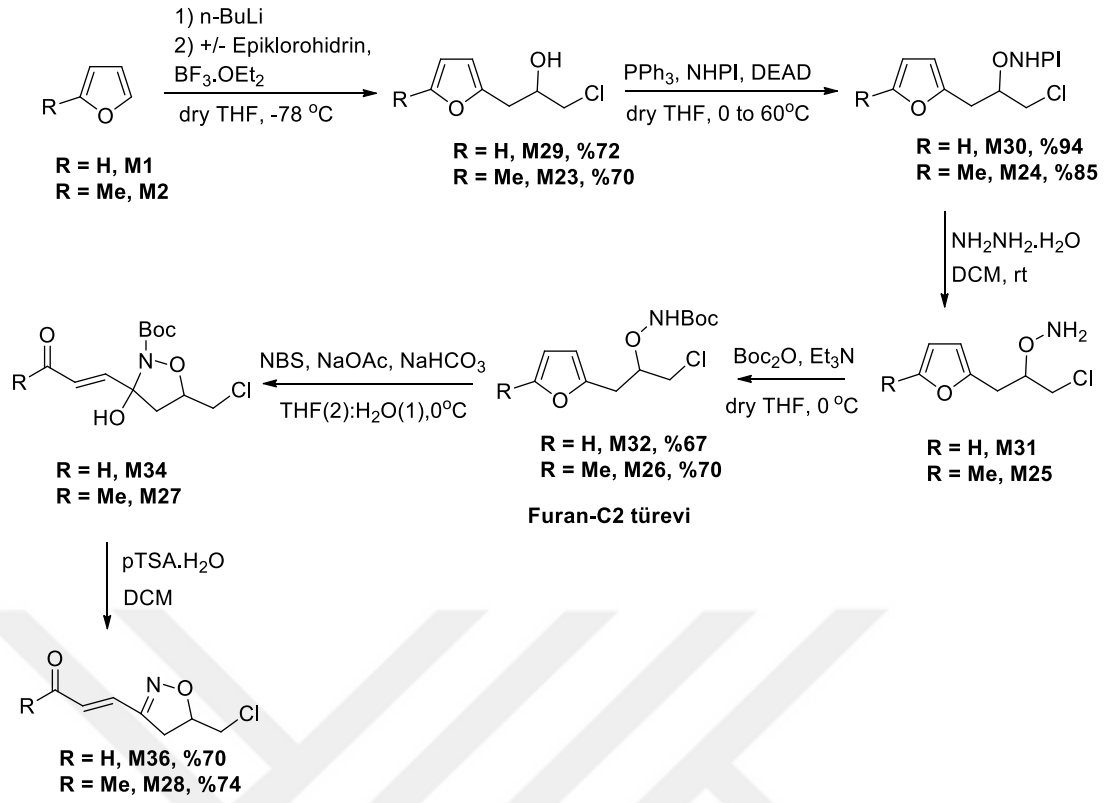
<chem>CC(C)(COC(=O)Nc1ccoc1)CCCl</chem> $\xrightarrow[\text{DCM}]{\text{pTSA.H}_2\text{O}}$ <chem>CC(C)(COC(=O)Nc1ccoc1)CCCl</chem> M34 M36						
No	Başlangıç Maddesi	pTSA.H ₂ O	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon Süresi	Verim	R _f
1	67 mg	13.4 mg (%20 wt)	os	1 gece	%61	0.18, 1 Ea: 4 H
2	410 mg	82 mg (%20 wt)	os	1 gece	%55	
3	1.18 g	118 mg (%20 wt)	os	1 gece	%35	
4	1.023 g	102 mg (%20 wt)	os	1 gece	%36	
5	350 mg	35 mg (%10 wt)	os	1 gece	%70	

Sentezlenen moleküllerin türevlendirilebilir olduğunu denemek amacıyla oksidasyon reaksiyonu yapılmıştır. İzoksazolin türevindeki (**M36**) aldehit fonksiyonel grubunun karboksilik asite (**M37**) Jones oksidasyonu ile yükseltgenmesi %90 verimle gerçekleştirilmiştir (Tablo 7.9).

Tablo 7.9: M37'nin sentez denemeleri.

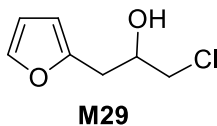
						
M36			M37			
No	Başlangıç Maddesi	2.5 M Jones Reaktifi (1 ek)	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon Süresi	Verim	Rf
1	24 mg	0.06 mL	os	15 dk	%90	0.1, 3 Ea: 7 H
2	47 mg	0.1 mL	os	15 dk	%90	
3	222 mg	0.51 mL	os	15 dk	%90	

Multifonksiyonel izoksazolin türevlerinin sentezi için tez kapsamında yapılan tüm denemeler göz önünde bulundurulduğunda en uygun prosedürün şekil 7.12'deki sentez basamaklarını içeren yöntemin, toplam verim, sentez basamaklarının kolaylığı, ve basamak sayısının avantajı açısından en iyi olduğu görülmüştür. Böylelikle furan türevinden çıkılarak aldehit fonksiyonel grubuna sahip izoksazolin türevi elde edilebiliyorken, aynı metodoloji kullanılarak 2-metil furan türevinden çıkılarak keton fonksiyonel grubuna sahip izoksazolinler elde edildi.



Şekil 7.12: İzoksazolin türevlerinin sentezi.

7.1.1 1-kloro-3-(furan-2-il)propan-2-ol Bileşığının Sentezi



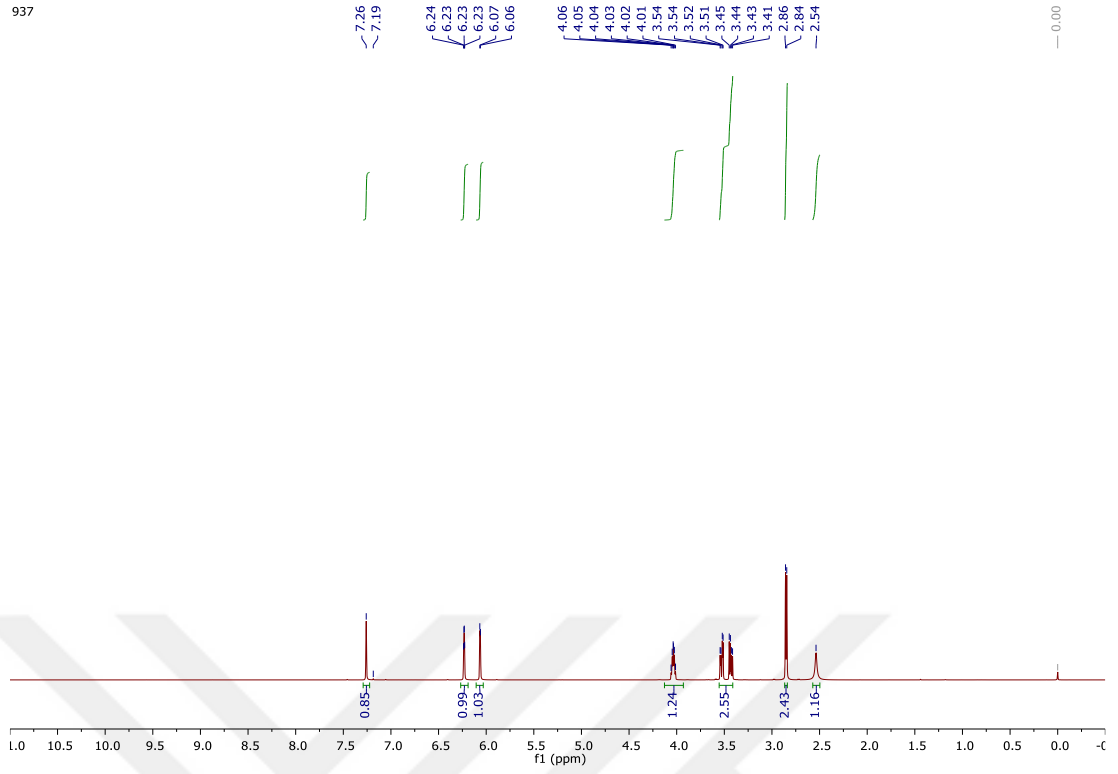
Furan (**M1**) (1 g, 14.7 mmol), -78°C’de, azot atmosferinde, susuz THF (40 mL) içerisinde çözüldü. *n*-BuLi (2.5 M, 5.88 mL, 14.7 mmol) reaksiyona damla damla ilave edildi. Reaksiyonun kendiliğinden -30°C’ye gelmesine izin verildi. Reaksiyon tekrar -78°C’ye soğutulup susuz THF (20 mL) içerisinde çözülen epiklorohidrin (0.8 mL, 10.29 mmol) reaksiyona damla damla ilave edildi. Daha sonra, BF₃.OEt₂ (0.91 mL, 7.35 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyonun kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilip bu sıcaklıkta 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip doymuş NH₄Cl çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı EA(3x) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M29** (1.19 g, 7.41 mmol) %72 verimle elde edildi. Açık sarı sıvı, R_f:0.31 (%20, EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.26 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.53 (dd, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 11.3, 6.1 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.54 (brs, 1H) ppm.

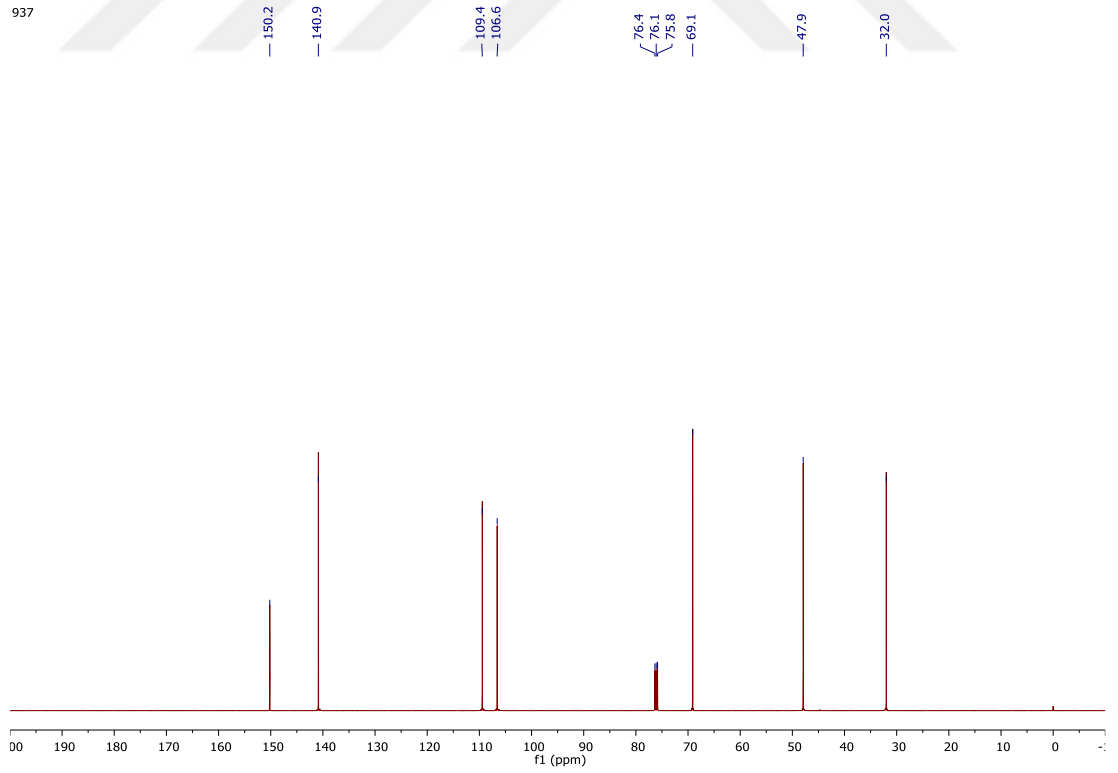
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 150.2, 140.9, 109.4, 106.6, 69.1, 47.9, 32.0 ppm.

IR (ATR): ν = 3389, 3119, 2957, 2911, 1598, 1245, 1147, 1078, 1011 cm⁻¹.

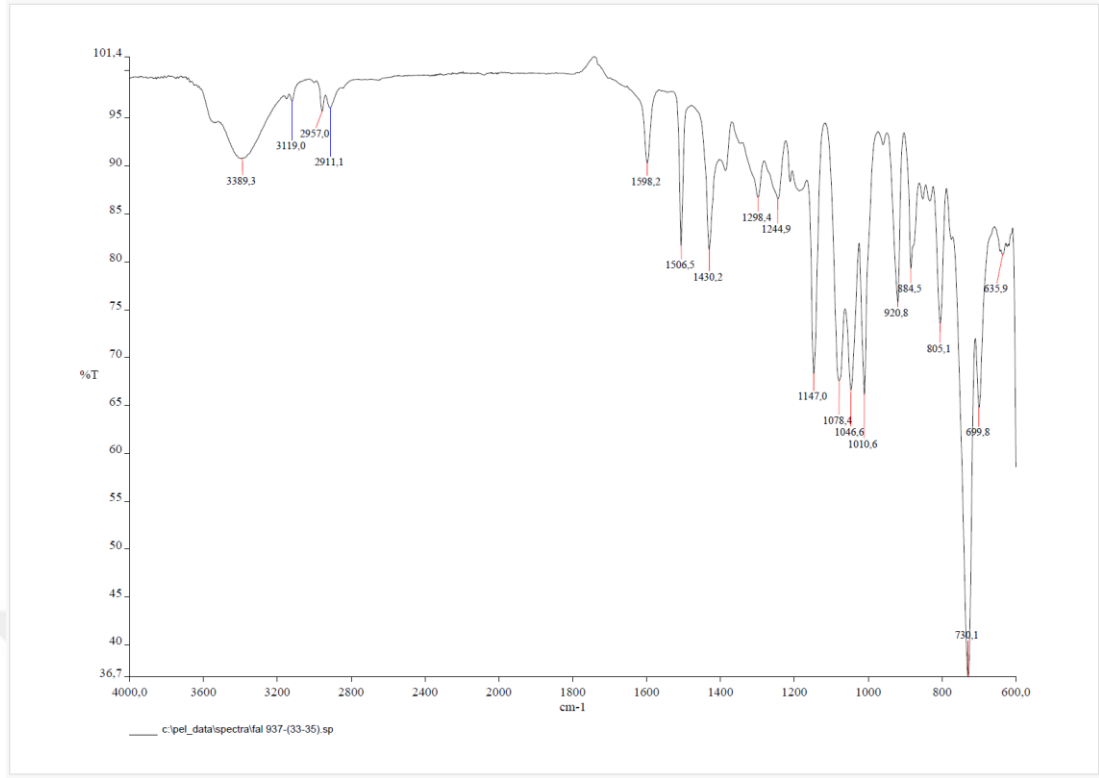
HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 161.0369 (C₇H₉ClO₂), bulunan 161.0365.



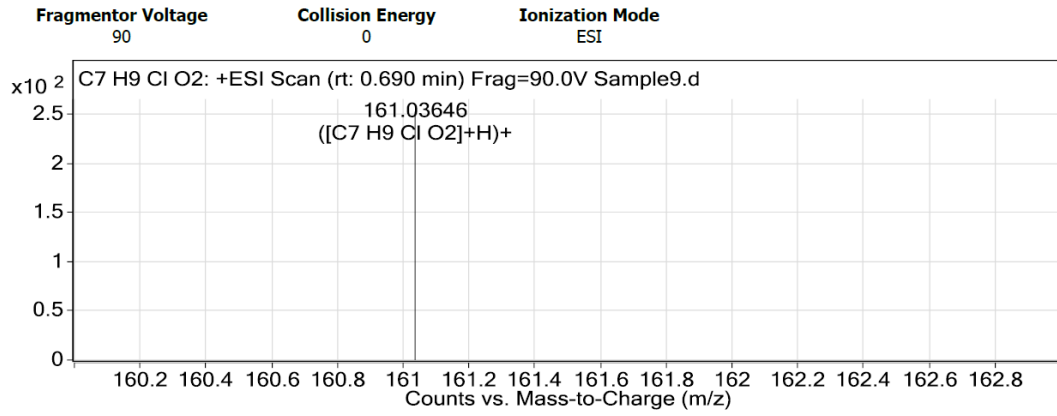
Şekil 7.13: M29'un ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 7.14: M29'un ¹³C NMR Spektrumu.

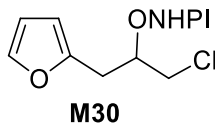


Şekil 7.15: M29'un IR Spektrumu.



Şekil 7.16: M29'un HRMS Spektrumu.

7.1.2 2-((1-kloro-3-(furan-2-il)propan-2-il)oksi)izoindolin-1,3-dion Bileşiminin Sentezi



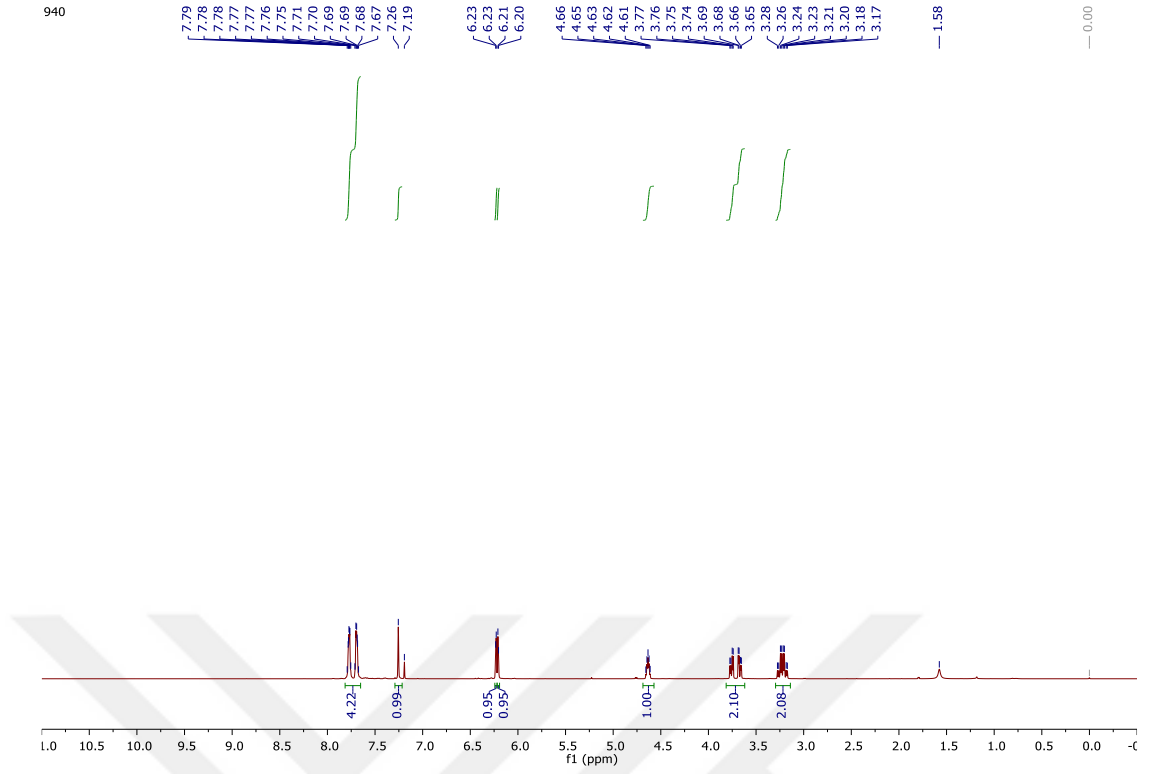
PPh₃ (9.3 g, 35.5 mmol), ve NHPI (5.8 g, 35.5 mmol) çift boyunlu balonda azot atmosferi altında susuz THF (50mL) içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutularak **M29**'un (2.28 g, 14.2 mmol) susuz THF (20mL) içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımına damla damla DEAD (6.41 mL, 35.5 mmol) ilave edildi. Kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilen reaksiyon karışımı 1 saat bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra 65°C'de 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip doymuş NaCl (15 mL) çözeltisi ilave edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı EA (3x) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M29** (4.08 g, 13.35 mmol) %94 verimle elde edildi. Açık sarı katı, R_f:0.28 (%20, EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.81 – 7.65 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.63 (p, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.71 (ddd, *J* = 12.1, 4.8 Hz, 2H), 3.22 (qd, *J* = 15.6, 6.3 Hz, 2H) ppm.

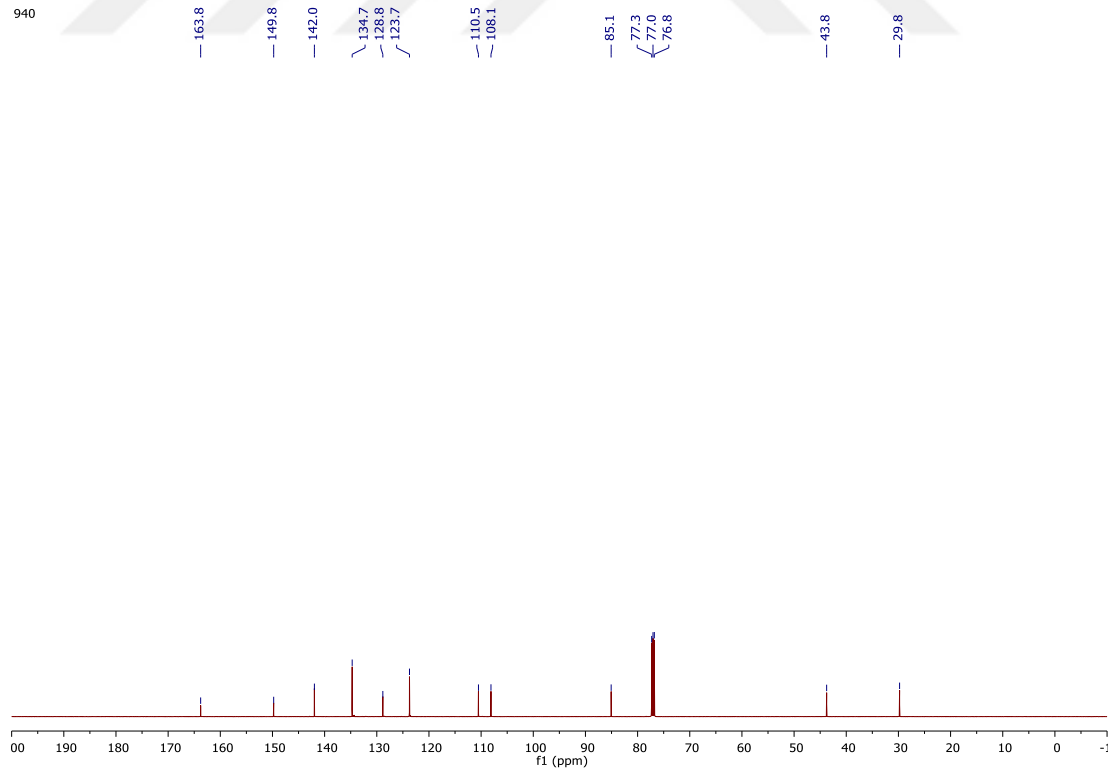
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 163.8, 149.8, 142.0, 134.7, 128.8, 123.7, 110.5, 108.1, 85.1, 43.8, 29.8 ppm.

IR (ATR): ν = 3055, 2963, 2925, 1734, 1265, 1187, 1080 cm⁻¹.

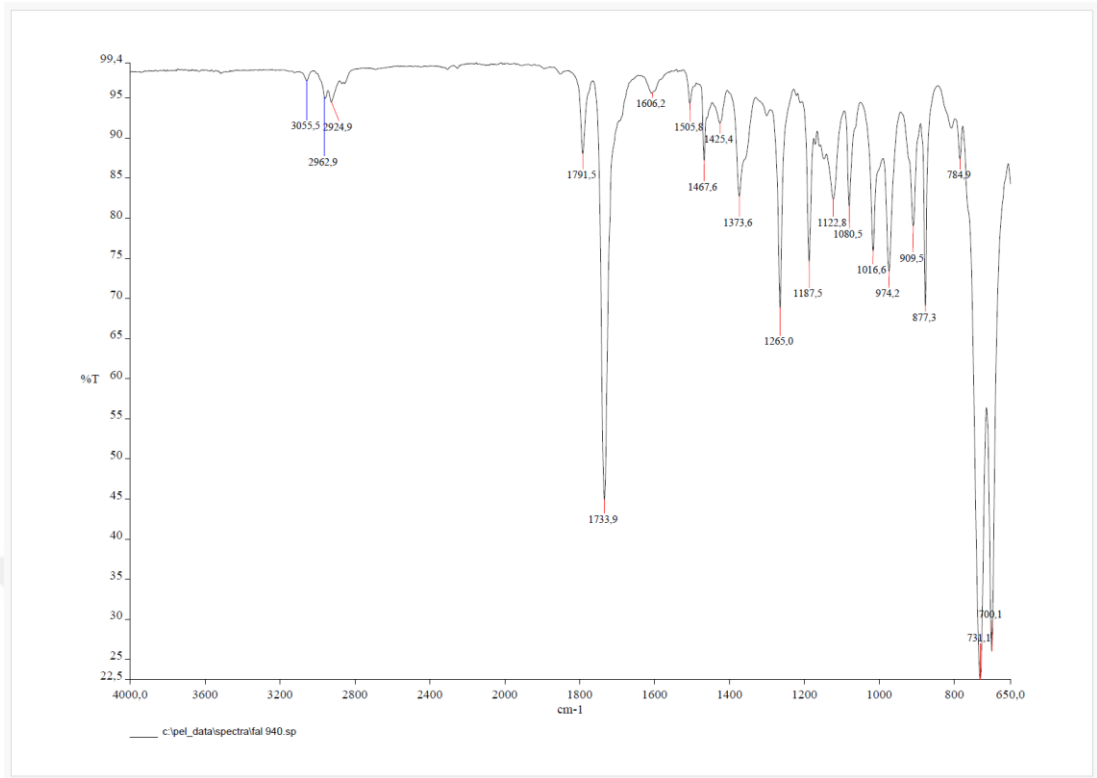
HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 306.0533 (C₁₅H₁₂ClNO₄), bulunan 306.0525.



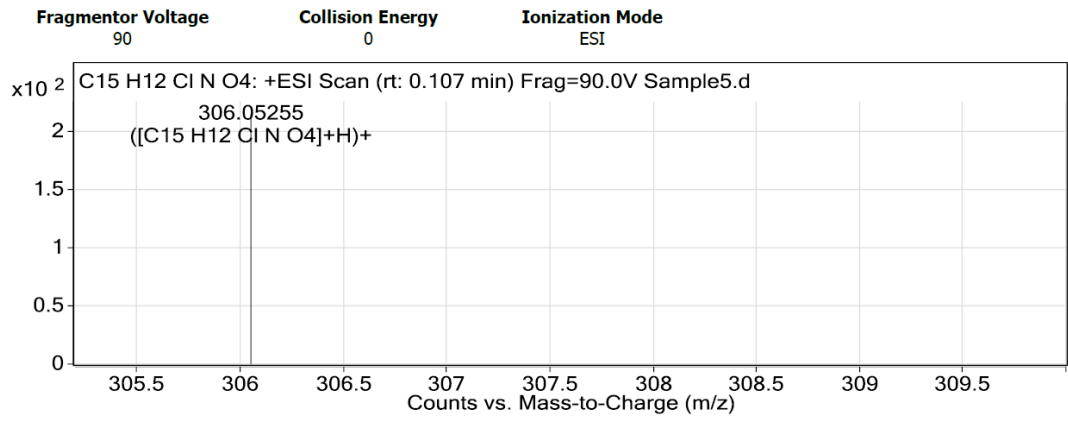
Şekil 7.17: M30'un ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 7.18: M30'un ¹³C NMR Spektrumu.

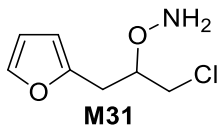


Şekil 7.19: M30'un IR Spektrumu.



Şekil 7.20: M30'un HRMS Spektrumu.

7.1.3 O-(1-kloro-3-(furan-2-il)propan-2-il)hidroksilamin Bileşığının Sentezi

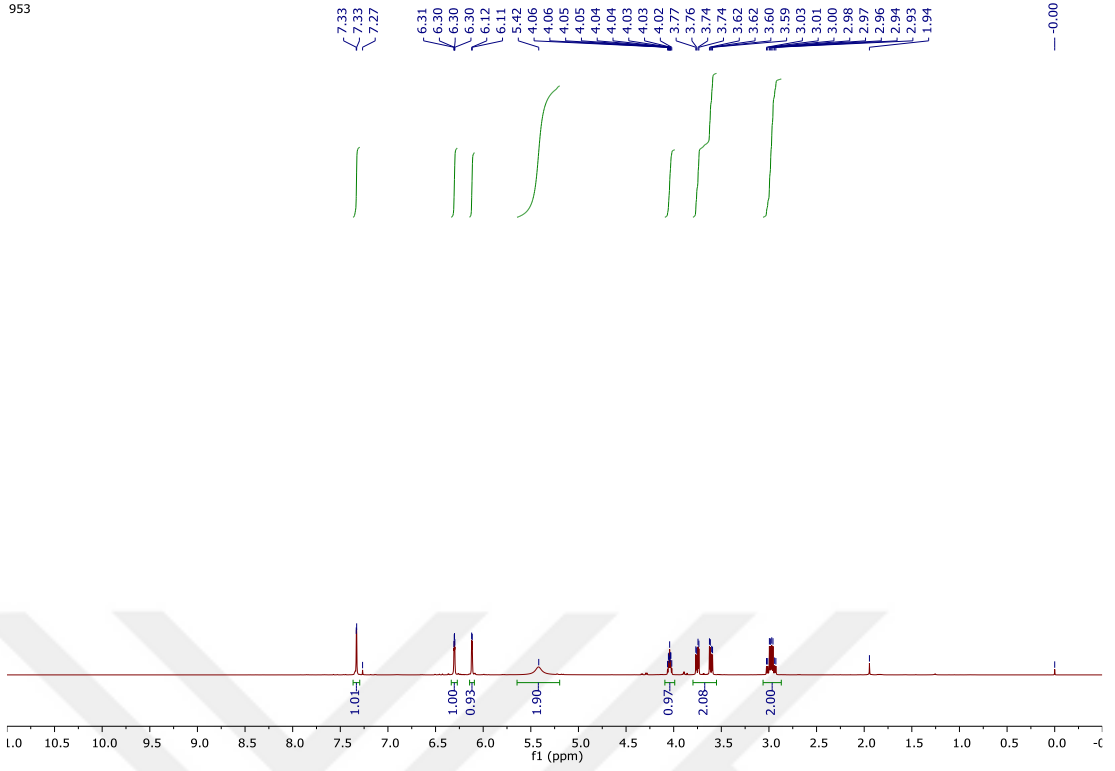


M30 (2.9 g, 9.49 mmol) oda sıcaklığında, azot atmosferi altında, susuz DCM (90mL) içerisinde çözüldü. Üzerine damla damla hidrazin hidrat (2.37 g, 47.4 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 16 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip ham ürün çift katlı süzgeç kağıdı ile süzüldü. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki kademede kullanıldı. **M31** (1.67 g, 9.49 mmol) %100 verimle elde edildi. Açık sarı sıvı, Rf:0.1 (%20, EA/Hek).

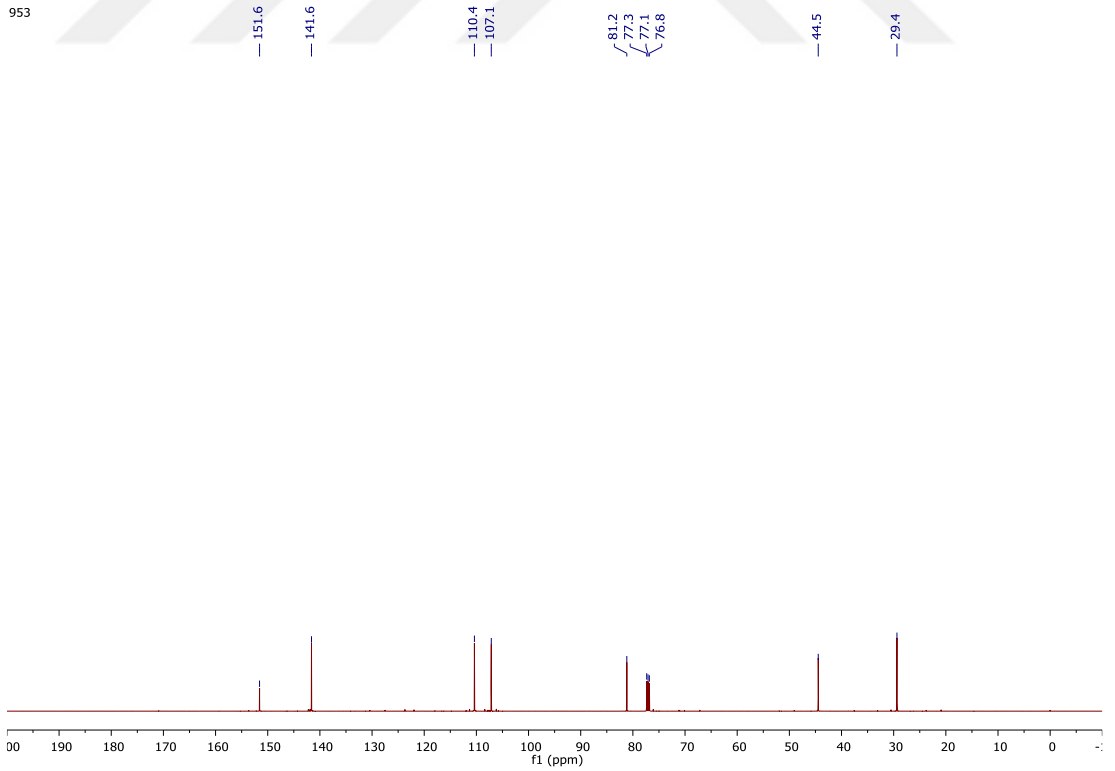
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.04 (tt, $J = 6.5, 4.6$ Hz, 1H), 3.68 (ddd, $J = 11.6, 4.6$ Hz, 2H), 2.98 (qd, $J = 15.2, 6.5$ Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 151.6, 141.6, 110.4, 107.1, 81.2, 44.5, 29.4 ppm.

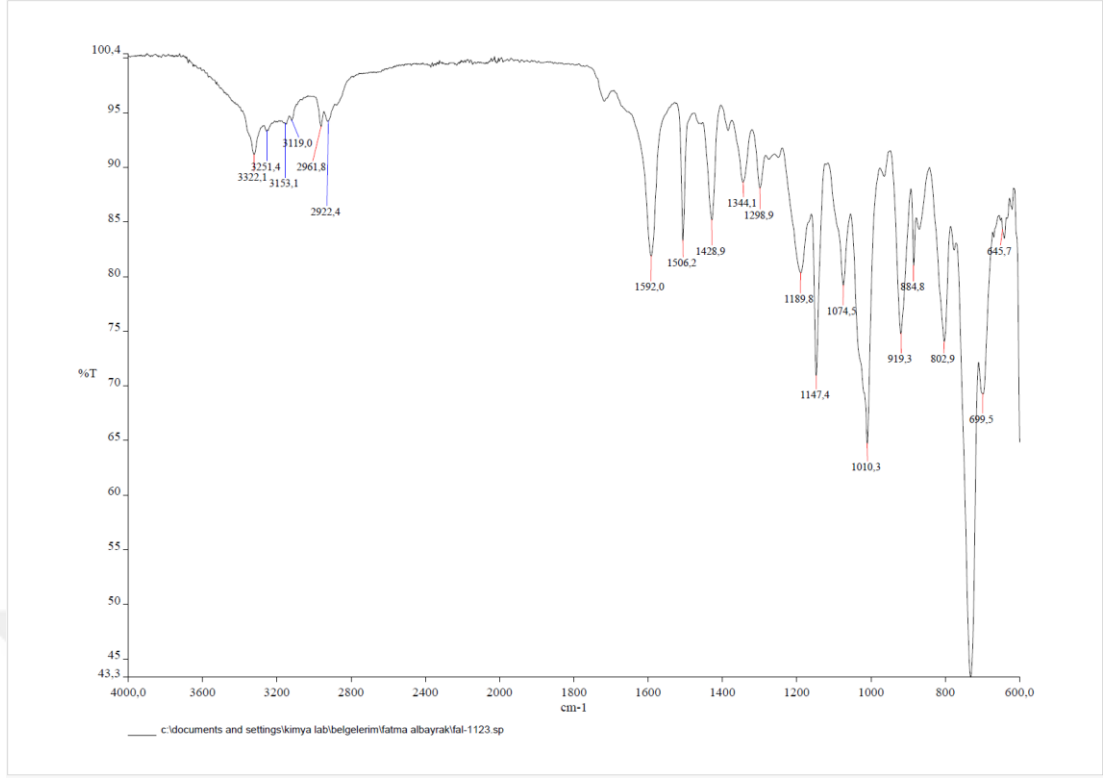
IR (ATR): $\nu = 3322, 3251, 3153, 3199, 2962, 2922, 1592, 1147, 1010\text{ cm}^{-1}$.



Şekil 7.21: M31'in ¹H NMR Spektrumu.

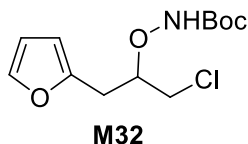


Şekil 7.22: M31'in ¹³C NMR Spektrumu.



Şekil 7.23: M31'in IR Spektrumu.

7.1.4 Tert-bütil (1-kloro-3-(furan-2-il)propan-2-il)oksikarbamat Bileşiğinin Sentezi



Azot atmosferinde, 0°C’de **M31** (1.4 g, 7.97 mmol) susuz THF (50 mL) içerisinde çözülerek üzerine damla damla Et₃N (1.67 mL, 11.95 mmol) ilave edildi. 0°C’de susuz THF (10 mL) içerisinde çözülmüş Boc₂O (1.91 g, 8.77 mmol) damla damla reaksiyon karışımına ilave edilerek reaksiyonun kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verildi ve bu sıcaklıkta 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilip doymuş NH₄Cl (10 mL) çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı EA (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografi (4 mm plate, silika jel) ile EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. **M32** (1.47 g, 5.34 mmol) %67 verimle elde edildi. Renksiz sıvı, R_f:0.5 (%20, EA/Hek).

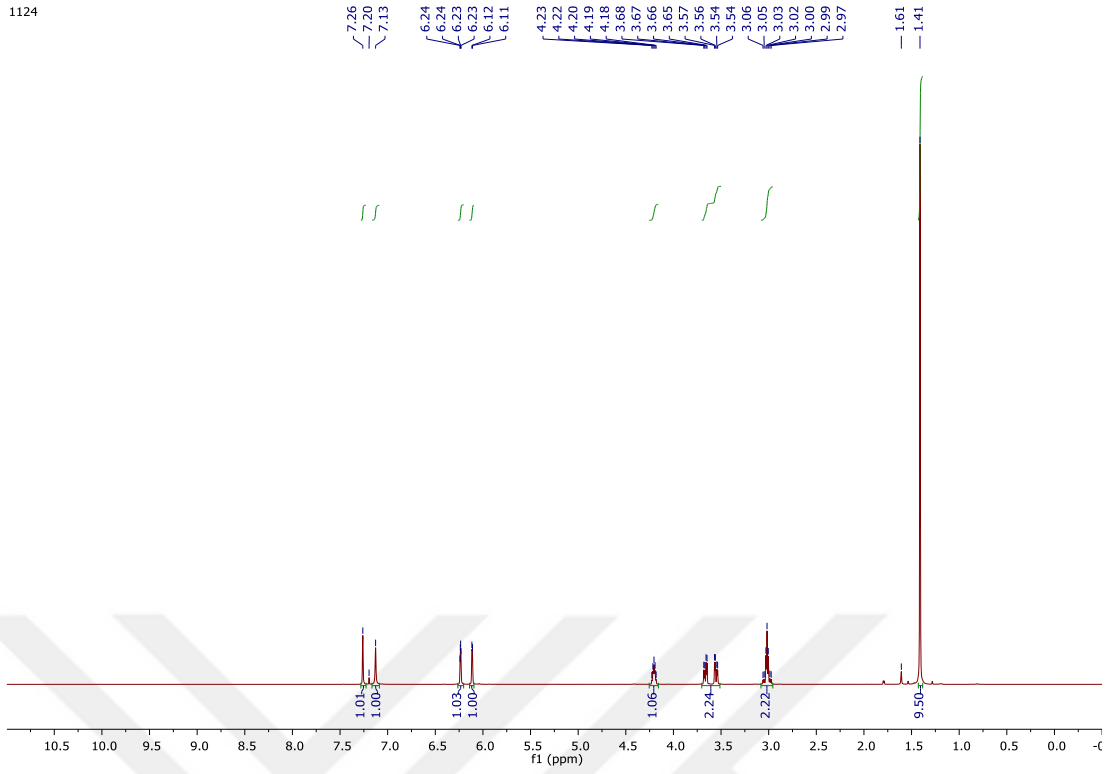
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.26 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.24 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.20 (p, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 11.8, 4.6 Hz, 2H), 3.01 (dd, *J* = 8.6, 7.2 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 157.1, 150.8, 141.8, 110.4, 107.6, 82.7, 82.2, 43.9, 29.1, 28.2 ppm.

IR (ATR): ν = 3292, 2977, 2926, 1723, 1368, 1247, 1158, 1103, 1011 cm⁻¹.

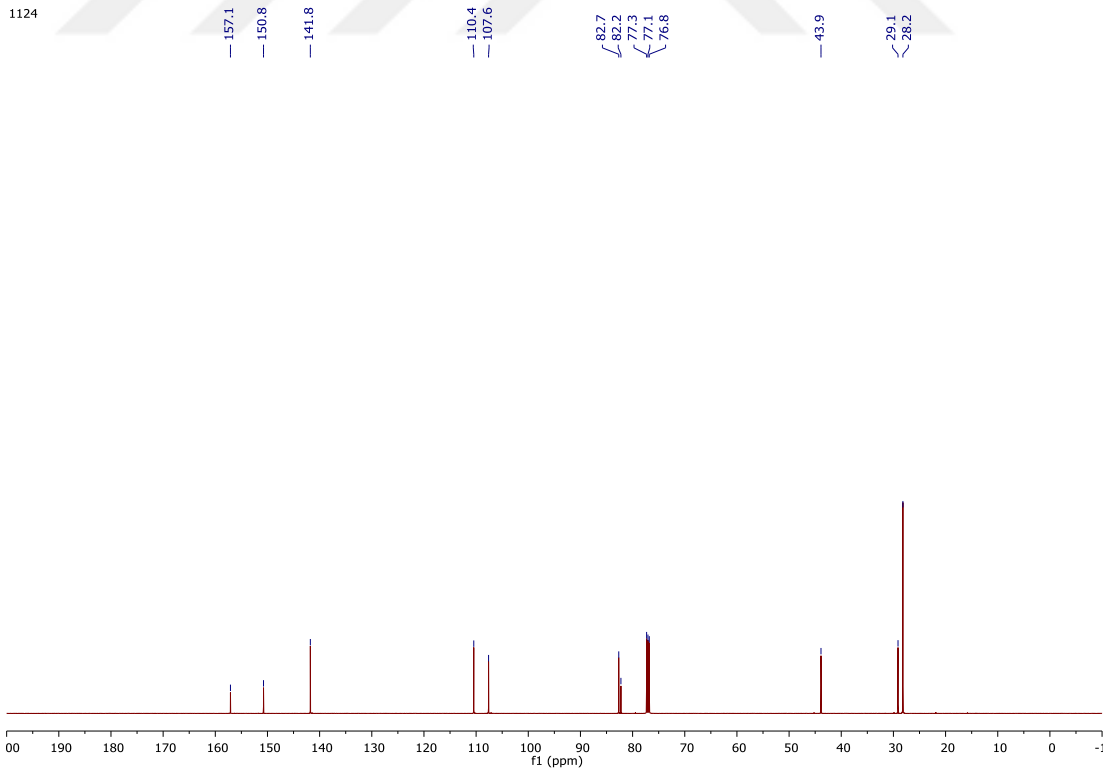
HRMS (ESI): [M + Na]⁺ hesaplanan 298.0822 (C₁₂H₁₈ClNO₄), bulunan 298.0802.

1124

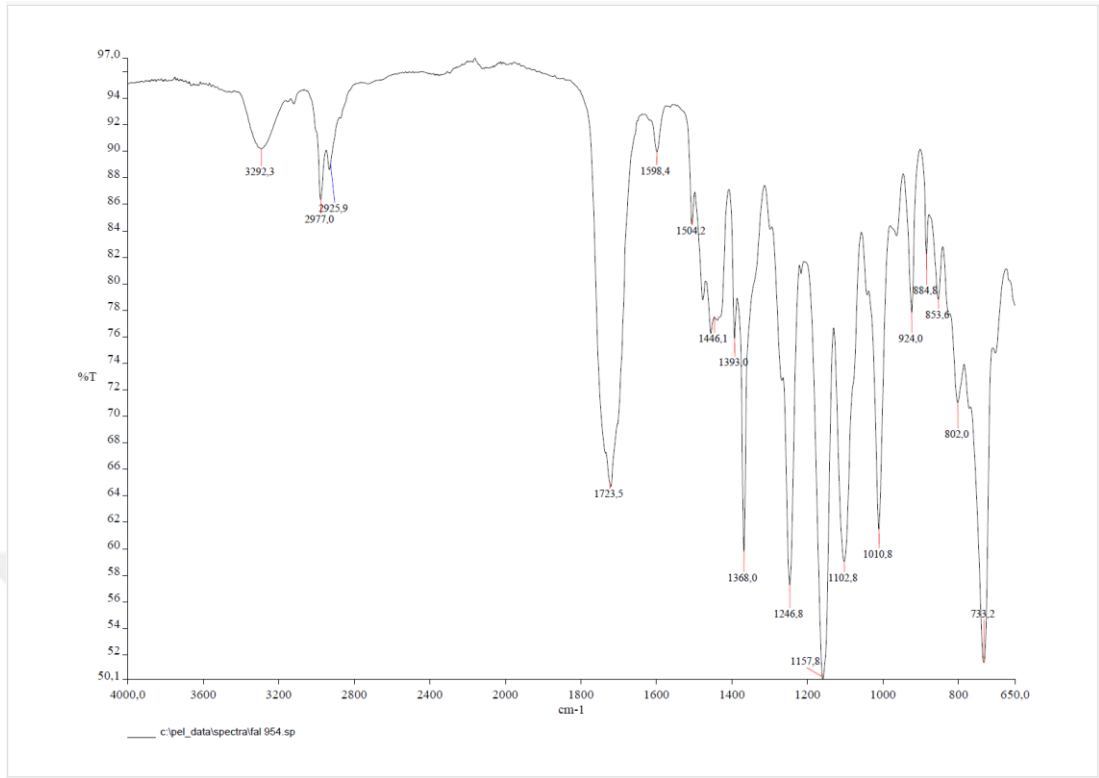


Şekil 7.24: M32'nin ¹H NMR Spektrumu.

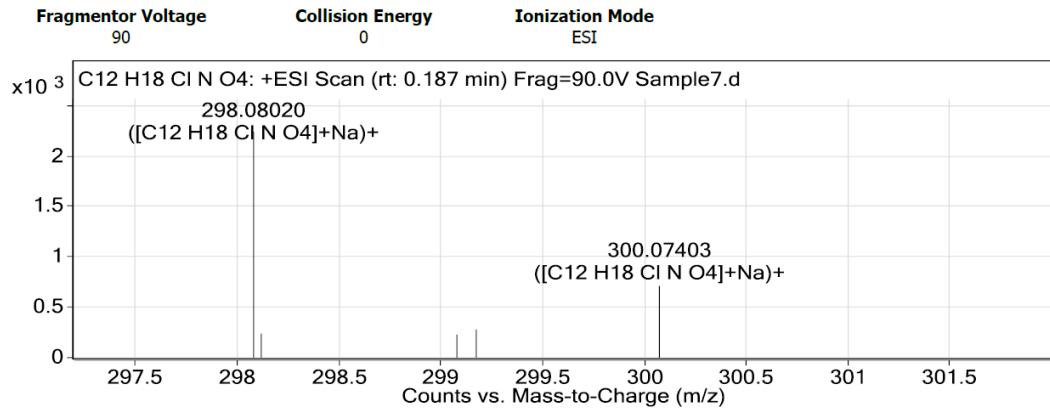
1124



Şekil 7.25: M32'nin ¹³C NMR Spektrumu.

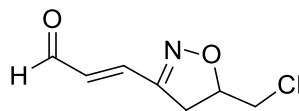


Şekil 7.26: M32'nin IR Spektrumu.



Şekil 7.27: M32'nin HRMS Spektrumu.

7.1.5 (E)-3-(5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)akrilaldehit Bileşiğinin Sentezi



M36

M32 (820 mg, 2.97 mmol) THF (48 mL) ve H₂O (12 mL) içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutulup sırasıyla NaHCO₃ (625 mg, 7.43 mmol), NaOAc (365 mg, 4.45 mmol) ve NBS (792 mg, 4.45 mmol) reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyon aynı sıcaklıkta 20 dk karıştırıldı. TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon doymuş NaHCO₃ (5 mL) çözeltisi ilave edilerek durduruldu, EA (3x) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün saflaştırılmaksızın bir sonraki basamakta kullanıldı. 870 mg ham ürün elde edildi. Sarı renkli viskoz sıvı.

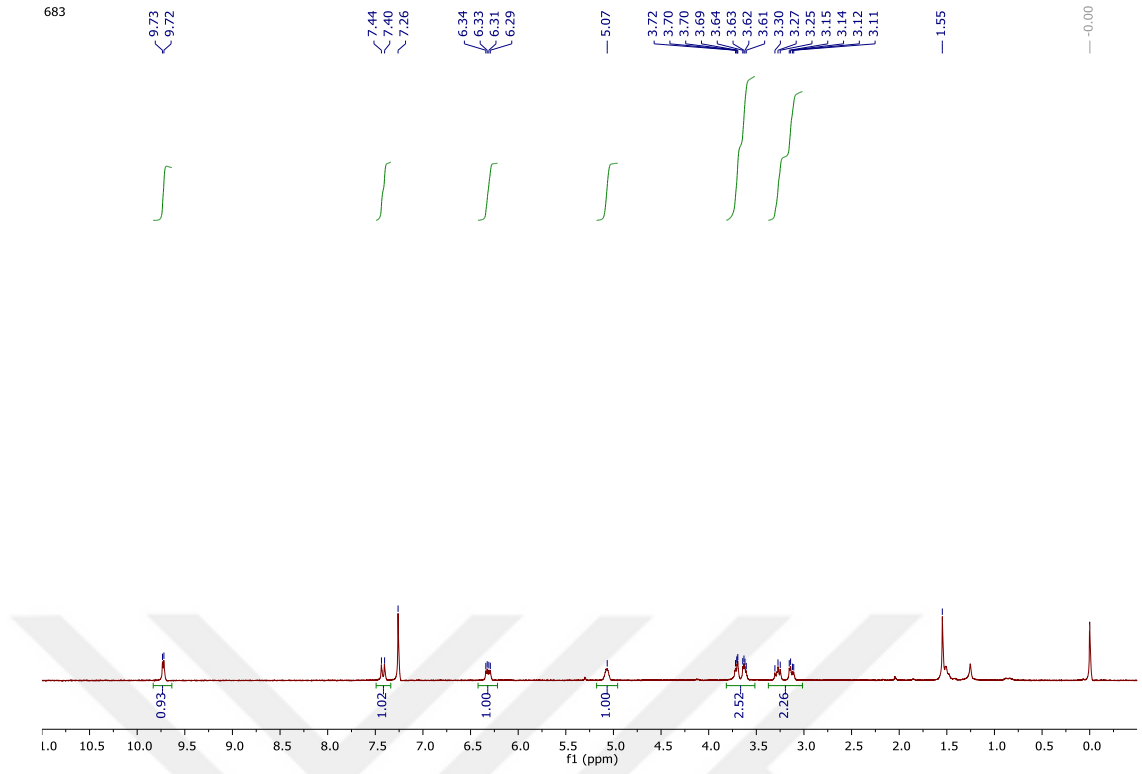
Ham ürün (870 mg, 2.98 mmol) DCM (35 mL) içerisinde çözülüp üzerine katalitik miktarda pTSA.H₂O (87 mg) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC kontrol edilip brine (10 mL) ile sonlandırıldı ve DCM (3x) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M36** (362 mg, 2.09 mmol) %70 verimle elde edildi. Krem renkli katı, R_f: 0.18 (%20, EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 16.1, 7.5 Hz, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.81 – 3.52 (m, 2H), 3.37 – 3.02 (m, 2H) ppm.

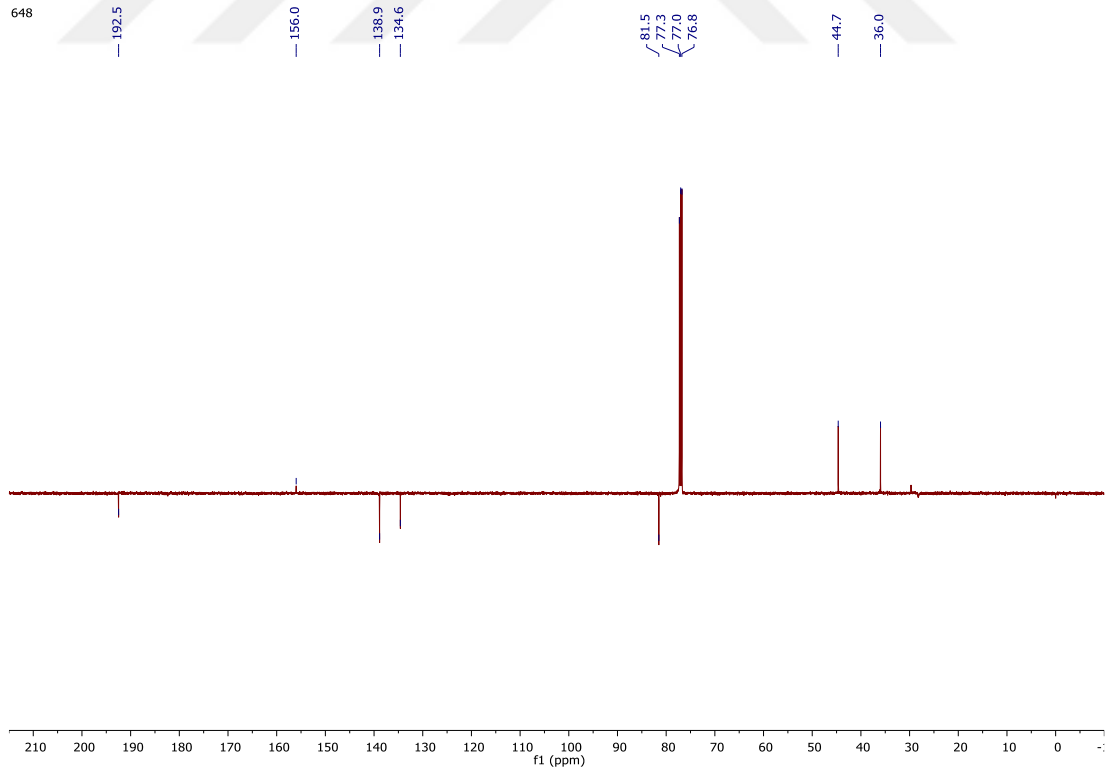
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 192.5, 156.0, 138.9, 134.6, 81.5, 44.7, 36.0 ppm.

IR (ATR): ν = 3292, 2977, 2926, 1723, 1368, 1247, 1158, 1103, 1011 cm⁻¹.

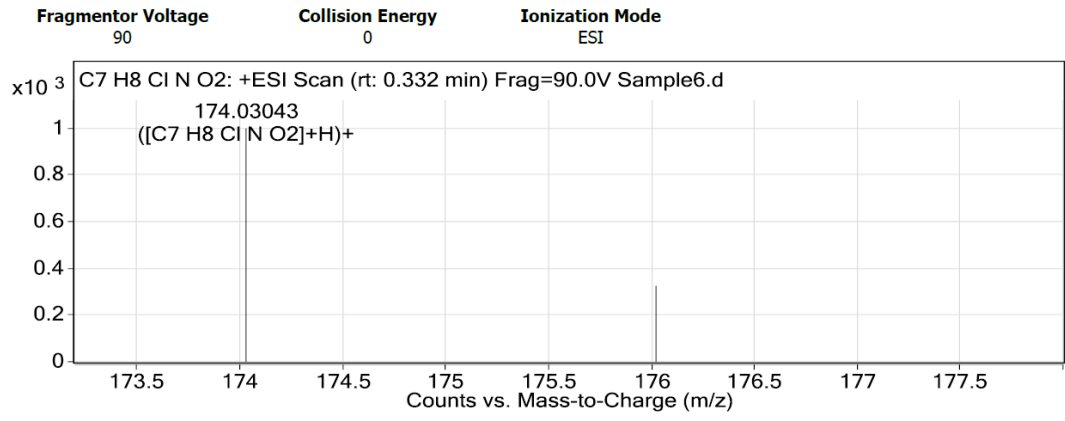
HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 174.0322 (C₇H₈ClNO₂), bulunan 174.0304.



Şekil 7.28: M36'nın ^1H NMR Spektrumu.



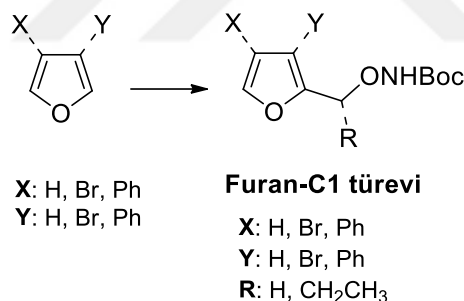
Şekil 7.29: M36'nın APT Spektrumu.



Şekil 7.30: M36'nın HRMS Spektrumu.

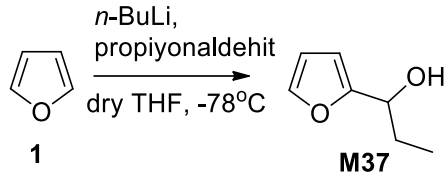
7.2. Oksazepin Türevlerinin Hazırlanması

Furan türevlerinden yola çıkılarak oksidasyon reaksiyonları ile literatürde olmayan multifonksiyonel heterohalkaların sentezi çalışmalarına oksazepin türevlerinin hazırlanması ile devam edilmiştir. Furan halkasına bağlı yan zincir üzerinde nükleofilik grupların oksidasyon ara ürünleriyle etkileştiği literatür özeti kısmında detaylı tartışılmıştır. Alkil pozisyonunda o-alkilhidroksil amin içeren furan türevlerinin sistematik bir şekilde oksidasyonun başarılmaması durumunda oksazepinlere ulaşılabilirdiği grubumuz tarafından yapılan başka bir çalışmada gösterilmiştir. Bu tez kapsamında daha önce sentezlenmeyen veya düşük verimlerle elde edilen C1-pozisyonunda hidroksilamin ihtiva eden alkil furan türevlerinin sentezleri planlanmıştır. Oksazepin türevlerinin sentezlerine imkan sağlayacak genel bir yöntemin geliştirilmesi, sentezlenen furan-C1 türevlerinin kimyasal veya fotokimyasal oksidasyon reaksiyonları üzerinden tartışılacaktır (Şekil 7.31). Türevlerin eldesine furan bileşiğinin alkil zincirinin C1 pozisyonunda hidroksil fonksiyonel grubu hazırlanarak başlanmıştır.



Şekil 7.31: Sentezi hedeflenen furan C1 türevleri.

Furan bileşiğinin C1 pozisyonundan alkol türevleri, 3-bromofuran ve furandan furillityum eldesi yoluyla hazırlandı. Furandan susuz THF içerisinde -78°C’de *n*-BuLi ile muamele edilerek furillityum hazırlandı ve reaksiyon ortamına ilgili aldehit ilave edilerek C1-alkol türevleri hazırlandı (Şekil 7.32). 5 g furandan çıkılarak elde edilen furillityum ile propiyonaldehitin reaksiyonundan elde edilen ham ürün silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak %85 verimle **M37** elde edildi.



Şekil 7.32: Furillityum oluşturularak **M37**'nin eldesi.

3-Bromofurandan 3-Bromofurillityum hazırlamak ve regioselektiviteyi kontrol etmek için *n*-BuLi yerine LDA (Lityum Diizopropilamid) kullanıldı. Çünkü *n*-BuLi'un hem dehalojenasyona sebep olması hem de tüm α -protonlarını koparması mümkündür. Bu yüzden seçimli deprotonasyon için -78°C 'de, LDA in situ olarak *n*-BuLi ve DIPA'dan hazırlandı. Ortama 3-bromofuran ekledikten sonra, ilgili lityum tuzu oluşturulup reaksiyona susuz DMF ilave edildi. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılarak %62 verimle furfural türevi (**M38**) elde edildi. Bu reaksiyon 1 g ölçeğinden 10 g ölçeğine kadar artırılmış, reaksiyon verimleri de (%60) göz önünde bulundurularak reaksiyonun tekrarlanabilir olduğu görülmüştür (Tablo 7.10).

Tablo 7.10: 3-Bromofurandan furfural türevinin (**M38**) hazırlanması denemeleri.

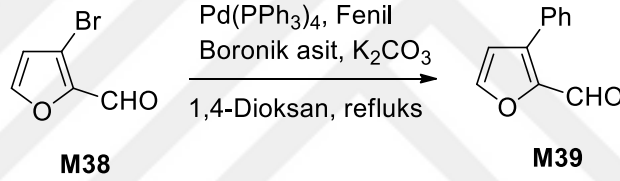
No	Başlangıç Maddesi (1 ek)	<i>n</i> -BuLi (ek)	DIPA (ek)	dry DMF (ek)	Sıcaklık ($^\circ\text{C}$)	Reaksiyon Süresi	Verim
1	1 g	1.1	1	1	-78 to os	1 gece	%62
2	5 g	1.1	1	1	-78 to os	1 gece	%60
3	5g	1.1	1	1	-78 to os	1 gece	-
4	10 g	1.1	1.1	1	-78 to os	1 gece	%60

Oksazepin sentezi için genel bir yöntem geliştirilebilmesi çok sayıda substratın denenmesi gerekmektedir. Fakat bizim amacımıza hizmet eden örnek sayısının az olmasından dolayı bromun kenetlenme reaksiyonu ile türevlendirilmesi düşünüldü.

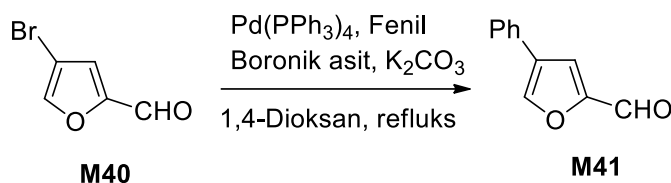
Furfural'dan türevlendirmeler için, Fenil boronik asit ile Suzuki coupling reaksiyonları yapıldı. Reaksiyon denemeleri 100 mg ölçeğinden 3.7 g ölçeğine artırıldı ve %75-85 verimlerle **M39** elde edildi.

Fenil boronik asit ile Suzuki coupling reaksiyonu tetrakistrifenilfosfin paladyum katalizörlüğünde ve potasyum karbonat kullanılarak 1,4-Dioksan içerisinde reflüks sıcaklığında gerçekleştirildi. TLC ile takip edilen reaksiyonda başlangıç maddesi **M38** ile ürün **M39**'un R_f değerlerinin birbirlerine çok yakın olduğu görüldü. Reaksiyonda %100 ürüne dönüşüm olması, saflaştırma kademesinde problem yaşamamak adına önemli olduğundan reaksiyon iki gece karıştırıldı ve TLC kontrolü ile tamamlandığı görüldü (Tablo 7.11).

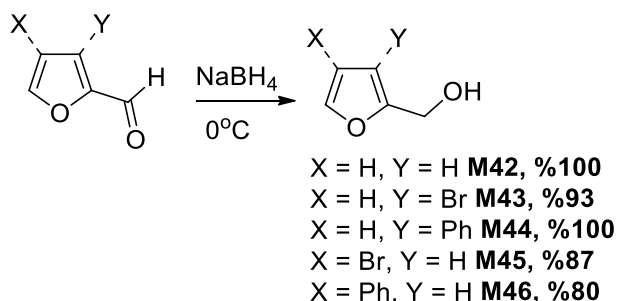
Tablo 7.11: M39'un hazırlanması denemeleri.

							
No	Başlangıç Maddesi (1 ek)	Pd(PPh ₃) ₄ (ek)	Fenil boronik asit (ek)	K ₂ CO ₃ (ek)	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon Süresi	Verim
1	100 mg	0.025	1.2	2.5	110	2 gece	%75
2	1.2 g	0.025	1.2	2.5	110	2 gece	%75
3	1.13 g	0.025	1.2	2.5	110	2 gece	%75
4	1.08 g	0.025	1.2	2.5	110	2 gece	%85
5	3.7 g	0.025	1.2	2.5	110	2 gece	%80

Ticari olarak bulunan 4-bromofurfural'ın türevlendirilmesi fenil boronik asit kullanılarak Suzuki coupling reaksiyonu ile yapıldı. 1.5 g ile yapılan reaksiyon denemesinde hedef ürün (**M41**) %88 verimle elde edildi.



Satın alınan furfural türevleri, uzun süre bekletildiğinde polimerleşme eğilimleri nedeniyle, furfurol türevine indirgenmeden önce silika jelden süzülerek saflaştırıldı. Sentezlenen tüm furfural türevlerinden alkollerin hazırlanması için indirgeyici olarak NaBH_4 kullanıldı. Reaksiyonda öncelikle furfural türevi metanol içerisinde çözüldü ve 0°C 'ye soğutuldu. Üzerine küçük parçalar halinde NaBH_4 ilave edilerek kontrollü gaz çıkışı gözlemlendi. Reaksiyon aynı sıcaklıkta 30 dk-1 sa. arasında değişen sürelerle karıştırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyonda başlangıç maddesinin tükendiği gözlenerek reaksiyon doymuş NH_4Cl çözeltisi ilavesi ile sonlandırıldı. Ekstraksiyon yapılmadan önce metanolün fazlası düşük vakum altında uçurularak elde edilen sulu çözelti Etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı ve elde edilen ham ürün silika jelden süzülerek saflaştırıldı. Her bir reaksiyon yaklaşık 100 mg ölçeğinden 3 g ölçeğine kadar tekrarlandı. Sentezlenen türevler yüksek verimlerle elde edildi (Şekil 7.33).

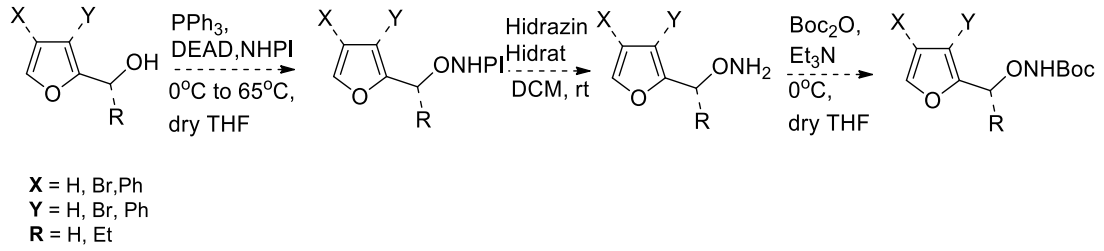


Şekil 7.33: Furfural türevlerinden C1-alkollerin hazırlanması.

Furan halkasına bağlı alkil zincirin C1 pozisyonunda hidroksil grubu bulunduran furan türevlerinin başarılı bir şekilde hazırlanmasının ardından bu pozisyonlara hidroksilamin birimin yerleştirilmesi denemelerine geçildi.

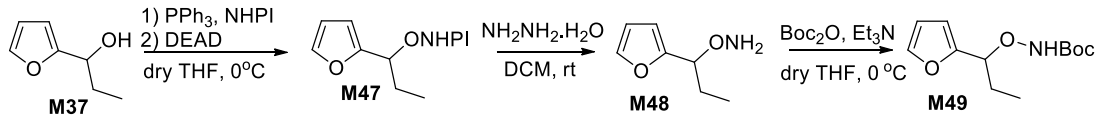
Hidroksil grupları Mitsunobu reaksiyonu ile *N*-hidroksiftalimid, DEAD ve PPh_3 kullanılarak ilgili ftalimitlere stereospesifik olarak dönüştürülebilmektedirler. Hidrazin hidrat kullanılarak ftalimit türevlerinden ilgili hidroksilamin türevleri

hazırlanabilmektedir. Primer amin gruplarının oksijen ve karbon dioksit'e karşı duyarlı olduğu bilinmekte, bu nedenle Boc₂O gibi koruma grupları ile reaktiviteleri düşürülerek muhafaza edilebilmektedirler. Bu bilgiler ışığında furan-hidroksilamin türevleri hazırlandı (Şekil 7.34).



Şekil 7.34: Hidroksil amin türevlerinin hazırlanması için uygulanan genel şema.

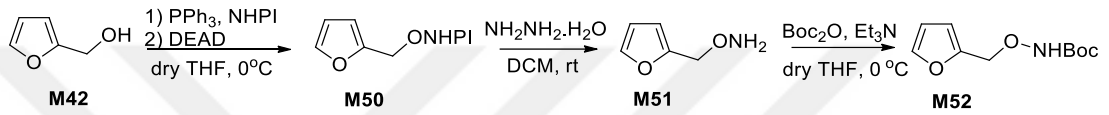
Tez kapsamında ilk olarak **M37** ile denemelere başlandı. 1.8 gram **M37** türevinden çıkılarak 0°C'de susuz THF içerisinde PPh₃, NHPI ve DEAD kullanılarak yapılan Mitsunobu reaksiyonundan **M47** %78 verimle elde edildi. 1.5 gram **M47**'nin hidrolizi hidrazin hidrat ile oda sıcaklığında yapıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyonda %100 dönüşüm olduğu görüldü. Reaksiyon karışımı hızlıca süzgeç kağıdından süzülerek çözücüsü düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün (**M48**) ileri bir saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki kademe için azot atmosferine alındı. 500 mg ve 850 mg skalalarda yapılan reaksiyonda, **M48** susuz THF içerisinde çözülerek 0°C'de, damla damla Et₃N ve Boc₂O'nun susuz THF içerisindeki çözeltisinin ilavesi ile yapıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **M49** %67 verimle elde edildi (Şekil 7.35).



Şekil 7.35: **M37**'den hidroksilamin hazırlanması.

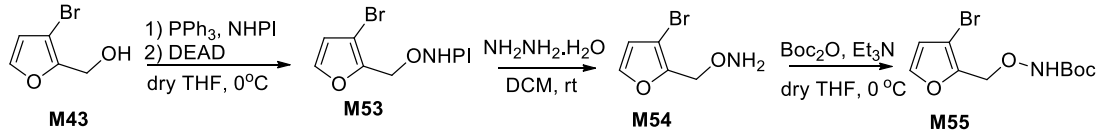
Bu denemenin ardından **M42** türevinden çıkılarak 0°C'de susuz THF içerisinde PPh₃, NHPI ve DEAD kullanılarak yapılan, 1 gram skalada iki defa tekrarlanan Mitsunobu

reaksiyonundan **M50** ürünü %77 verimle elde edildi. 1 gram **M50**'nin hidrolizi hidrazin hidrat ile oda sıcaklığında yapıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyonda %100 dönüşüm olduğu görüldü. Reaksiyon karışımı hızlıca süzgeç kağıdından süzülerek çözücüsü düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün (**M51**) ileri bir saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki kademe için azot atmosferine alındı. 250 mg başlangıç maddesi kullanılan reaksiyonda, **M51** susuz THF içerisinde çözülerek 0°C'de, damla damla Et₃N ve Boc₂O'nun susuz THF içerisindeki çözeltisinin ilavesi ile yapıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **M52** %65 verimle elde edildi (Şekil 7.36).



Şekil 7.36: **M42**'den hidroksilamin hazırlanması.

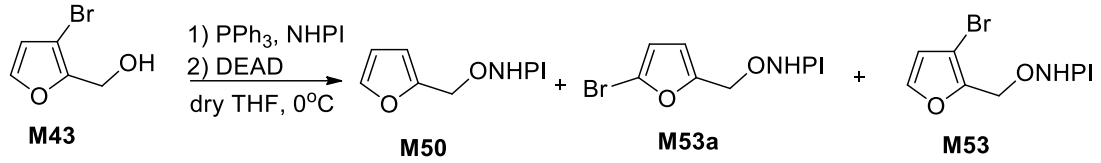
M55 türevini elde etmek amacıyla önceki hidroksilamin türevlerinin eldesinde kullanılan metotlar ile reaksiyonlar denendi (Şekil 7.37).



Şekil 7.37: **M43**'ten hidroksilamin hazırlanması.

NHPI ile hidroksilamin türevlerinin hazırlanmasının ilk kademesinde **M43**'ten çıkılarak önceki türevler ile aynı reaksiyon şartlarında Mitsunobu reaksiyonu denemesi yapıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyonda başlangıç maddesinin tamamen tükendiği gözlemlendi. Ham üründen alınan ¹H NMR spektrumunda, reaksiyonda beklenmedik bir şekilde debrominasyon ürünü **M50**, brom atomunun furanın 5 pozisyonuna bağlı bulunduğu (Halogen dancing) **M53a** ve istenen ürünün **M53**'ün elde edildiği görüldü (Şekil 7.38). Appel reaksiyonunda olduğu gibi burada da PPh₃'ün halkadaki bromu çıkarabileceği düşünüldü. TLC analizinde elde edilen ürünlerin R_f

değerlerinin neredeyse aynı olmasından dolayı istenilen türevin eldesi için farklı bir yol izlendi.



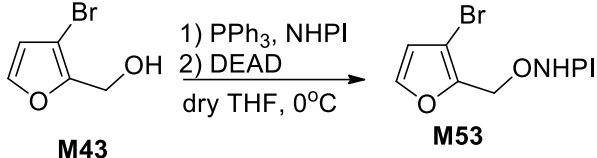
Şekil 7.38: M43 ile genel prosedür kullanılarak yapılan Mitsunobu reaksiyonu.

Mitsunobu şartlarında bromun halkadan çıkması veya yer değiştirmesi ile ürün karışımın elde edilmesi probleminin, halkaya bromun sonradan yerleştirilerek aşılabacağı düşünüldü. Bunun için hem M53 ara ürününden çıkılarak hem de M55 ara ürününden brominasyon reaksiyonları denendi. Furanın bromlanması için NBS, Br₂-AlCl₃, Br₂ (2M DCM çözeltisi), Br-PPh₃ gibi bilinen reaksiyonlar denendi. Her iki çıkış bileşiğinden (M53 ve M55) de elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde ürün oluşumunun gözlemlendiğini ancak, brominasyonun mono-seçimli ilerlemediği, başlangıç maddesi ve ürünlerin R_f değerleri neredeyse aynı olduğunda kromatografik ayırımın da mümkün olmamasından, sonradan brominasyon yöntemi ile hedef molekülün elde edilemeyeceği anlaşıldı. Boc kademesinde de benzer sonuçlar elde edilmekle beraber reaksiyonların tekrarlanabilirliği de iyi değildir. Bu nedenle M43 türevinden hidroksilamin türevlerinin hazırlanmasında aşağıda açıklanan strateji ile denemelere devam edildi.

Genel prosedür olarak belirlediğimiz Mitsunobu şartları değiştirilerek (kullanılan reaktiflerin ekivalentleri) reaksiyon tekrarlandığında ise ilk denemede (No:1) başlangıç maddesinin tükenmediği ancak ham üründen alınan ¹H NMR'da yaklaşık %60 dönüşümün gerçekleştiği, geri kalan %40'lık kısmın başlangıç maddesinin olduğu görüldü (Tablo 7.12). Üçüncü denemede (No:3) yeni reaksiyon şartları sabit tutularak reaktiflerin ilave sırası değiştirildi. Bu denemede öncelikle NHPI ve PPh₃ azot atmosferi altında susuz THF içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutularak üzerine DEAD ilave edildi. Reaksiyon aynı sıcaklıkta 30 dk karıştırılarak üzerine susuz THF içerisindeki M43 ilave edildi. Reaksiyon bir gece oda sıcaklığında devam ettirildi. Bu deneme sonrası ham üründen alınan ¹H NMR spektrumunda başlangıç maddesinin tamamen tükendiği gözlemlendi. Ham ürün kolon kromatografisi

ile saflaştırılarak elde edilen ürün veriminin %82 olduğu görüldü. Mitsunobu için belirlenen prosedür kullanılarak ekivalentler değiştirildiğinde ise (No:5) reaksiyon veriminin %90 olduğu görüldü.

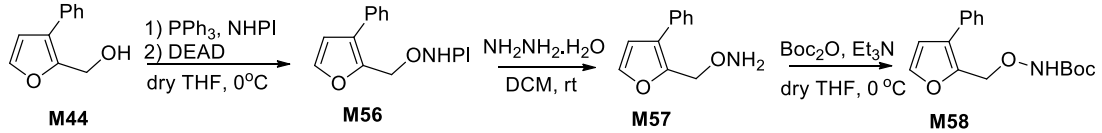
Tablo 7.12: M43 ile Mitsunobu reaksiyonu denemeleri.

							
No	Başlangıç Maddesi (1 ek)	PPh ₃ (ek)	NHPI (ek)	DEAD (40% in toluene) (ek)	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon Süresi	Verim
1	547 mg	1	1	1	0 - os	1 gece	%60
2	236 mg	1	1	1	0 - os	1 gece	%61
3	236 mg	1	1	1	0 - os	1 gece	% 82
4	620 mg	1	1	1	0 - os	1 gece	% 87
5	2.85 g	1.1	1.1	1.1	0 - os	1 gece	% 90

M43'ten ftalimit türevi eldesindeki problem aşıldıktan sonra **M53**'ün hidrolizi hidrazin hidrat ile oda sıcaklığında yapıldı. 500 mg'dan 3 g'a kadar skalalarda yapılan reaksiyonlarda, TLC kontrolü ile %100 dönüşüm olduğu görüldü. Reaksiyon karışımı hızlıca süzgeç kağıdından süzülerek çözücüsü düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün (**M54**) ileri bir saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki kademe için azot atmosferine alındı. 250 mg'dan 1.2 g' a kadar skalada yapılan reaksiyonlarda, **M54** susuz THF içerisinde çözülerek 0°C'de, damla damla Et₃N ve Boc₂O'nun susuz THF içerisindeki çözeltisinin ilavesi ile yapıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **M55** %95 verimle elde edildi.

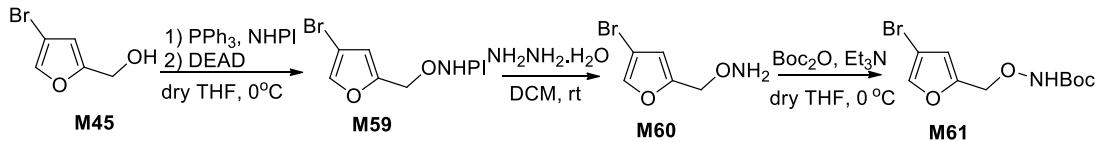
M44 türevinden çıkılarak 0°C'de susuz THF içerisinde PPh₃, NHPI ve DEAD kullanılarak yapılan, 450 mg'dan 3 g skalaya kadar tekrarlanan, Mitsunobu reaksiyonundan **M56** ürünü %85 verimle elde edildi. 650 mg'dan 2 g skalaya kadar tekrarlanan **M56**'nın hidrolizi reaksiyonu, hidrazin hidrat ile oda sıcaklığında yapıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyonda %100 dönüşüm olduğu görüldü. Reaksiyon

karışımı hızlıca süzgeç kağıdından süzülerek çözücüsü düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün (**M57**) ileri bir saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki kademe için azot atmosferine alındı. 400 mg'dan 1.2 g'a kadar skalada yapılan reaksiyonda, **M57** susuz THF içerisinde çözülerek 0°C'de, damla damla Et₃N ve Boc₂O'nun susuz THF içerisindeki çözeltisinin ilavesi ile yapıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **M58** %91 verimle elde edildi (Şekil 7.39).



Şekil 7.39: **M44**'ten hidroksilamin hazırlanması.

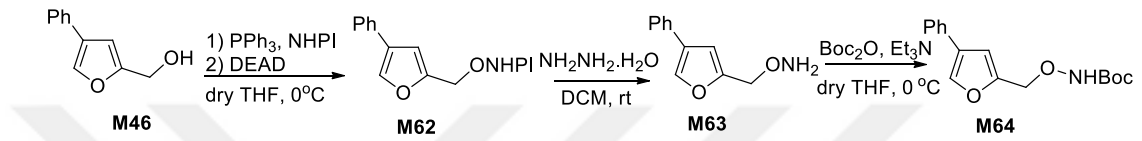
M45 türevinden çıkılarak 0°C'de susuz THF içerisinde PPh₃, NHPI ve DEAD kullanılarak yapılan, 300 mg'dan 1.3 g skalaya kadar tekrarlanan, Mitsunobu reaksiyonundan **M59** ürünü %92 verimle elde edildi. 400 mg'dan 1.5 g skalaya kadar tekrarlanan **M59**'un hidrolizi reaksiyonu, hidrazin hidrat ile yapıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyonda %100 dönüşüm olduğu görüldü. Reaksiyon karışımı hızlıca süzgeç kağıdından süzülerek çözücüsü düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün (**M60**) ileri bir saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki kademe için azot atmosferine alındı. 240 mg'dan 850 mg'a kadar skalada başlangıç maddesi kullanılan reaksiyonda, **M60** Susuz THF içerisinde çözülerek 0°C'de, damla damla Et₃N ve Boc₂O'nun susuz THF içerisindeki çözeltisinin ilavesi ile yapıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **M61** %85 verimle elde edildi (Şekil 7.40).



Şekil 7.40: **M45**'ten hidroksilamin hazırlanması.

960 mg **M46** türevinden çıkılarak 0°C'de susuz THF içerisinde PPh₃, NHPI ve DEAD kullanılarak yapılan Mitsunobu reaksiyonundan **M62** %90 verimle elde edildi. 570 mg

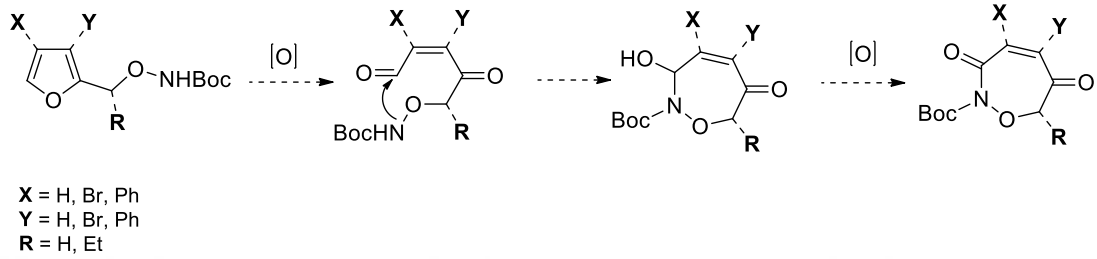
ve 1g skalada tekrarlanan **M62**'nin hidrolizi hidrazin hidrat ile yapıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyonda %100 dönüşüm olduğu görüldü. Reaksiyon karışımı hızlıca süzgeç kağıdından süzülerek çözücüsü düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün (**M63**) ileri bir saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki kademe için azot atmosferine alındı. 280 mg ve 640 mg skalalarda yapılan reaksiyonda, **M63** susuz THF içerisinde çözülerek 0°C'de, damla damla Et₃N ve Boc₂O'nun susuz THF içerisindeki çözeltisinin ilavesi ile yapıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **M64** %71 verimle elde edildi (Şekil 7.41).



Şekil 7.41: M46'dan hidroksilamin hazırlanması.

C1'de alkilhidroksilamin içeren alkil furan türevlerinin sentezlerinin ardından furan halkasının oksidasyonu için uygun reaktiflerin ve şartlarının belirlenmesine yönelik çalışmalar gerçekleştirildi (Şekil 7.42). Her ne kadar furan oksidasyonu için çok sayıda yöntem olsa da genellikle her bir bileşik sınıfı veya bileşik için oksidasyon şartlarının gözden geçirilmesi gerekmektedir. Bu tez kapsamında en yaygın olarak kullanılan kimyasal oksidasyon yöntemlerinin incelenmesi düşünüldü. İlk olarak furan halkasının oksidasyonunda yaygın olarak kullanılan NBS ve m-CPBA ile denemeler yapılarak sonuçlar değerlendirildi. Her iki reaksiyon TLC ile takip edildi. NBS kullanılan oksidasyon hızlı bir şekilde gerçekleşmesine rağmen TLC'de çok sayıda spot gözlemlendi. Bu spotların R_f değerlerinin birbirine yakın olmasından dolayı ürün karışımının ayrılmasını zorlaştırmaktadır. Oysaki mCPBA ile yapılan oksidasyonun 18 saat sürmesine rağmen daha temiz ilerlediği görüldü. mCPBA ile oksidasyonun başarılı olması ve bu reaksiyonun kolay bir şekilde yapılabilmesinden dolayı fotokimyasal oksidasyon şartlarının araştırılmasına gerek duyulmadı. Furan oksidasyonundan elde edilen hemiaminal türevleri silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmaya çalışıldığında bozunmakta ve bu durum ürün verimi azaltmaktadır. Bunun yanında ¹H NMR ve IR spektrumları hemiaminal yapısını desteklemektedir. Bu nedenle hemiaminal ara ürününden Jones oksidasyonu kademesine saflaştırma yapılmaksızın geçilmiştir. Hemiaminallerin laktam birimine dönüştürülmesi Jones reaksiyonu ile

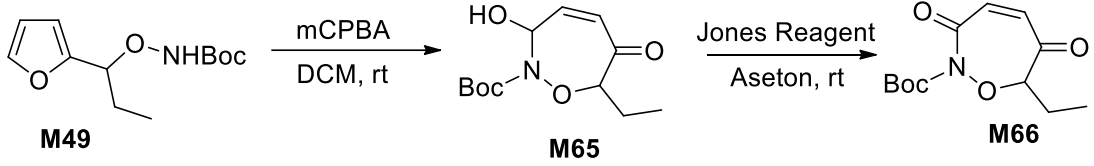
yapılabildiği literatürde bilindiğinden hemiaminal, taze hazırlanmış Jones reaktifiyle oda sıcaklığında oksidasyona maruz bırakıldı. Böylelikle furan türevi hemiaminal oluşumu üzerinden Jones oksidasyonu ile laktam birimine (*N*-Boc-1,2-dioksazepin-3,6-dion) dönüştürülme denemeleri yapıldı. Yine ham üründen alınan ^1H NMR ve IR spektrumları ile karakterizasyon yapıldı.



Şekil 7.42: C1-Furan türevlerinin oksidasyonu genel gösterimi.

Furan türevlerinin oksidasyon denemelerine ilk olarak **M49**'un kimyasal oksidasyonu ile başlandı. NBS oksidasyonunda reaksiyon süresinin kısa olduğu bilindiğinden ilk deneme 0°C 'de 100 mg **M49**'un 2:1 THF:H₂O karışımında çözülmesinin ardından genel prosedürde verilen şekilde sırasıyla NaHCO₃, NaOAc ve NBS'in reaksiyon karışımına ilavesi yapıldı. TLC ile monitör edilen reaksiyonun 20 dakikada tamamlandığı görüldü. Reaksiyon TLC'sinden NBS ile yapılan oksidasyonun hızlı olduğu ancak çok sayıda spot oluştuğu görüldü. Reaksiyon sonlandırılarak ham üründen alınan ^1H NMR spektrumunda da ürün piklerinin yanı sıra kirliliğin baskın olduğu görüldü. Bu nedenle diğer bir kimyasal oksidasyon yöntemi olan mCPBA kullanılarak yeni denemeler yapıldı. 190 mg **M49** türevinden çıkılarak yapılan furan oksidasyonu reaksiyonunda 2 ek mCPBA kullanıldı. DCM içerisinde çözünen başlangıç maddesine oda sıcaklığında mCPBA parça parça ilave edilerek reaksiyon 10 saat boyunca karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyonda başlangıç maddesinin tükenmesiyle birlikte reaksiyon, NaHSO₃ çözeltisi ilavesi ile sonlandırılarak DCM (3x) ile ekstraksiyon yapıldı. Ekstraksiyonun devamında organik faz bir defa da doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile ekstrakte edildi. Böylelikle mCPBA içerisinde bulunan benzoik asit ekstraksiyon kademesinde uzaklaştırıldı. Ham üründen alınan ^1H NMR spektrumunun oldukça temiz olduğu görüldü. Bu kademedeki ürüne ait spektral verileri elde etmek için kolon kromatografisi ile saflaştırma denendi. Ancak, ürün veriminin

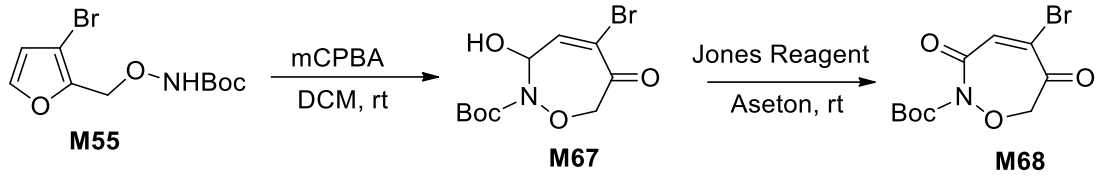
düştüğü gözlemlendi. Ham üründen alınan ^1H NMR spektrumu göz önüne alındığında bu reaksiyon için verimin %93 olduğu görüldü. Jones oksidasyonu reaksiyonu 180 mg ham üründen (**M65**) çıkılarak oda sıcaklığında 1.3 M Jones reaktifi ile yapıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyonun 20 dk içerisinde tamamlandığı görüldü. Elde edilen ürün silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak %87 verimle **M66** elde edildi (Şekil 7.43).



Şekil 7.43: **M49**'ün oksidasyonu.

mCPBA ile oksidasyonun daha temiz ilerlemesinden dolayı sonraki türevlerde de ilk olarak bu oksidasyon yöntemi denendi. **M55** türevinden çıkılarak yapılan furan oksidasyonu reaksiyonunda farklı ekivalentlerde mCPBA kullanıldı (Tablo 7.13). DCM içerisinde çözünen başlangıç maddesine oda sıcaklığında mCPBA parça parça ilave edilerek reaksiyon 10 saat boyunca karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyonda başlangıç maddesinin tükenmediği gözlemlendi ancak ilk reaksiyon (No:1) olması nedeniyle sonucu değerlendirmek amacıyla reaksiyon karışımı, NaHSO_3 çözeltisi ilavesi ile sonlandırılarak DCM (3x) ile ekstraksiyon yapıldı. Ekstraksiyonun devamında organik faz bir defa da doymuş NaHCO_3 çözeltisi ile ekstrakte edildi. Böylelikle mCPBA içerisinde bulunan benzoik asit ekstraksiyon kademesinde uzaklaştırıldı. Ham üründen alınan ^1H NMR spektrumu göz önüne alındığında (TLC'de de görülen) başlangıç maddesinin tükenmediği ve yanında ürün piklerinin olduğu görüldü. Bu kademedeki ürüne ait spektral verileri elde etmek için kolon kromatografisi ile saflaştırma denendi. Bu reaksiyon için verimin %40 olduğu görüldü. İkinci denemede (No:2) mCPBA ekivalenti artırıldı. Ham üründen alınan ^1H NMR spektrumu göz önüne alındığında başlangıç maddesine ait piklerin ürüne göre yaklaşık %5 oranında olduğu görüldü. mCPBA ekivalenti 5'e çıkarıldığında ise ham üründen alınan ^1H NMR spektrumunda başlangıç maddesinin tükendiği görüldü (No:3). Önceki oksidasyonlardan görüldüğü kadarıyla hemiaminal kademesinde saflaştırma yapıldığında verimin düştüğü gözlemlendiğinden, bu kademedeki saflaştırma yapılmaksızın

Jones oksidasyonuna geçildi. 70 mg ham üründen (**M67**) çıkılarak oda sıcaklığında 1.3 M Jones (2 ek) reaktifi ile yapıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon uzun süre karıştırılmasına rağmen ürün (**M68**) oluşumu gözlenmedi (Şekil 7.44).

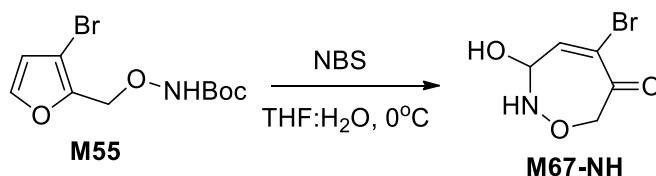


Şekil 7.44: **M55**'in oksidasyonu.

Tablo 7.13: **M55**'in mCPBA ile oksidasyon denemeleri.

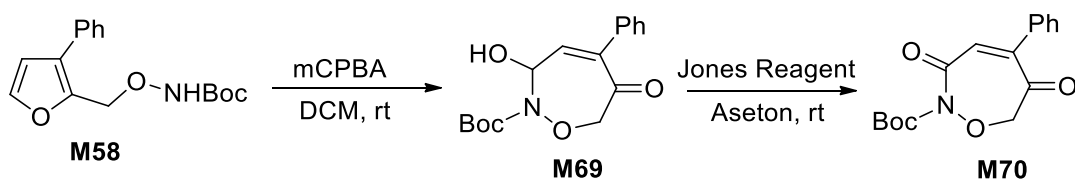
<chem>BrC1=CC=C(C1)COC(=O)N(C(C)(C)C)C(C)C</chem> $\xrightarrow[\text{DCM, rt}]{\text{mCPBA}}$ <chem>BrC1=CC=C(C1)C(O)C(=O)N(C(C)(C)C)C(C)C</chem> M55 M67					
No	Başlangıç Maddesi (1 ek)	mCPBA (%77) (ek)	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon Süresi	Verim
1	25 mg	1.5	os	1 gece	% 50
2	143 mg	4	os	1 gece	% 90
3	200 mg	5	os	1 gece	% 95

Furan türevinin (**M55**) kimyasal oksidasyonunda mCPBA ile eş zamanlı olarak NBS kullanıldı. 60 mg **M55** THF (2) ve H₂O (1) içerisinde 0°C'de çözüldü ve sırasıyla NaHCO₃, NaOAc ve NBS ilave edildi (Şekil 7.45). 30 dakika sonra TLC ile kontrol edilen reaksiyonda başlangıç maddesinin tükendiği gözlemlendi. Reaksiyon doymuş NaHCO₃ çözeltisi ilavesi ile sonlandırılarak EA ile ekstraksiyon yapıldı. Ham üründen alınan ¹H NMR spektrumu göz önüne alındığında oksidasyon ürününün elde edildiği fakat reaksiyonda açığa çıkan HBr ile Boc grubunun molekülden ayrıldığı (**M67-NH**) görülmüştür. Reaksiyon verimleri değerlendirildiğinde NBS ile yapılan reaksiyonun mCPBA oksidasyonuna göre daha düşük verimle (%67) ilerlediği görülmüştür.



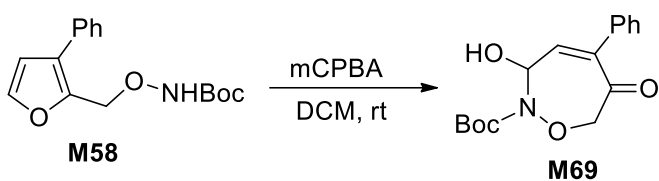
Şekil 7.45: M55'in NBS ile oksidasyonu.

M58 türevinden çıkılarak yapılan furan oksidasyonu reaksiyonunda farklı ekivalentlerde mCPBA kullanıldı (Tablo 7.14). DCM içerisinde çözünen başlangıç maddesine oda sıcaklığında mCPBA parça parça ilave edilerek reaksiyon 10 saat boyunca karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyonda başlangıç maddesinin tükenmesiyle birlikte reaksiyon, NaHSO₃ çözeltisi ilavesi ile sonlandırılarak DCM (3x) ile ekstraksiyon yapıldı. Ekstraksiyonun devamında organik faz bir defa da doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile ekstrakte edildi. Böylelikle mCPBA içerisinde bulunan benzoik asit ekstraksiyon kademesinde uzaklaştırıldı. Bu kademede ürüne ait spektral verileri elde etmek için kolon kromatografisi ile saflaştırma denendi. Ancak, ürün veriminin düştüğü gözlemlendi. Ham üründen alınan ¹H NMR spektrumu göz önüne alındığında bu reaksiyon için verimin %57 olduğu görüldü. **M69**'un Jones oksidasyonu reaksiyonu için yapılan denemelerde sıcaklık ve reaktiflerin ekivalentleri değiştirildi (Tablo 7.15). Ancak spektroskopik analizler, beklenen bileşikten (**M70**) ziyade halkada parçalanma olabileceğini göstermiştir (Şekil 7.46).

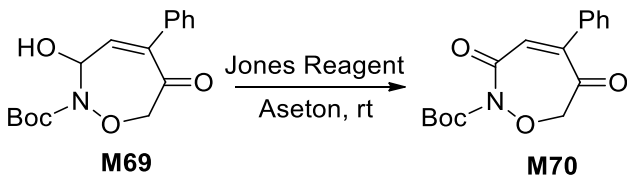


Şekil 7.46: M58'in oksidasyonu.

Tablo 7.14: M58'in mCPBA ile oksidasyon denemeleri.

					
No	Başlangıç Maddesi (1 ek)	mCPBA (%77) (ek)	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon Süresi	Verim
1	100 mg	2	os	1 gece	-
2	115 mg	1.5	os	1 gece	%45
3	180 mg	1.5	os	1 gece	-
4	313 mg	1.5	os	1 gece	-
5	565 mg	2	os	1 gece	%57

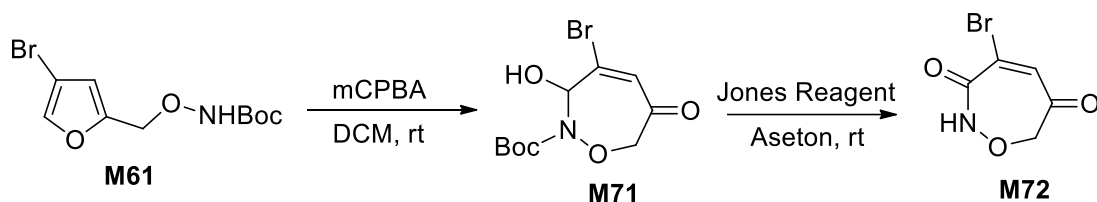
Tablo 7.15: M69'un Jones oksidasyonu denemeleri.

					
No	Başlangıç Maddesi (1 ek)	Jones Reaktifi (1 ek)	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon Süresi	Verim
1	110 mg	0.15 mL (2.5 M)	os	10 dk	-
2	101 mg	0.14 mL (2.5 M)	os	10 dk	-
3	74 mg	0.1 mL (2.5 M)	os	10 dk	-
4	50 mg	0.07 mL (2.5 M)	os	10 dk	-
5	25 mg	0.05 mL (2.5 M)	os	10 dk	-
6	38 mg	0.08 mL (2.5 M, 1.5 ek)	os	10 dk	-

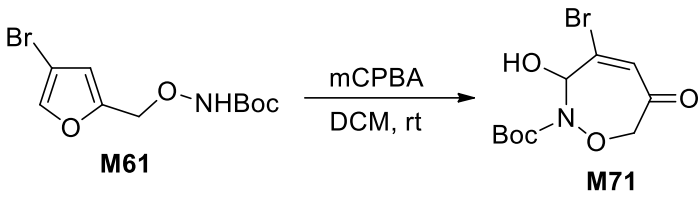
Tablo 7.15: Devam.

7	92 mg	0.6 mL (1.3 M)	os	20 dk	-
---	-------	----------------	----	-------	---

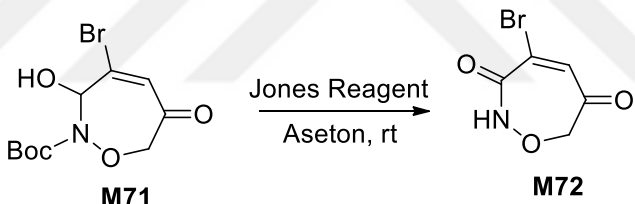
140 mg'dan 400 mg' a kadar skalada **M61** ile tekrarlanan oksidasyon reaksiyonunda 2 ek mCPBA kullanıldı (Tablo 7.16). DCM içerisinde çözünen başlangıç maddesine oda sıcaklığında mCPBA parça parça ilave edilerek reaksiyon 10 saat boyunca karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyonda başlangıç maddesinin tükenmesiyle birlikte reaksiyon, NaHSO₃ çözeltisi ilavesi ile sonlandırılarak DCM (3x) ile ekstraksiyon yapıldı. Ekstraksiyonun devamında organik faz bir defa da doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile ekstrakte edildi. Böylelikle mCPBA içerisinde bulunan benzoik asit ekstraksiyon kademesinde uzaklaştırıldı. Bu kademede ürüne ait spektral verileri elde etmek için kolon kromatografisi ile saflaştırma denendi. Ancak, ürün veriminin düştüğü gözlemlendi. Ham üründen alınan ¹H NMR spektrumu göz önüne alındığında bu reaksiyon için verimin %75 olduğu görüldü. Jones oksidasyonu reaksiyonu 2.5 M ve 1.3 M Jones reaktifi ile yapıldı (Tablo 7.17). Reaksiyon verimleri kıyaslandığında 2.5 M ile yapılan reaksiyonun %55, 1.3 M ile yapılan reaksiyonun ise %62 verimle yapıldığı görüldü. Bu nedenle Jones oksidasyonu reaksiyonu 119 mg ham üründen (**M71**) çıkılarak oda sıcaklığında 1.3 M Jones reaktifi ile yapıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyonun 10 dk içerisinde tamamlandığı görüldü. Elde edilen ürün silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak %62 verimle elde edildi. Reaksiyonun asidik şartlarda yapılmasından dolayı -Boc grubunun çıktığı ürün **M72** elde edildi (Şekil 7.47).

**Şekil 7.47:** **M61**'in oksidasyonu.

Tablo 7.16: M61'in mCPBA ile oksidasyon denemeleri.

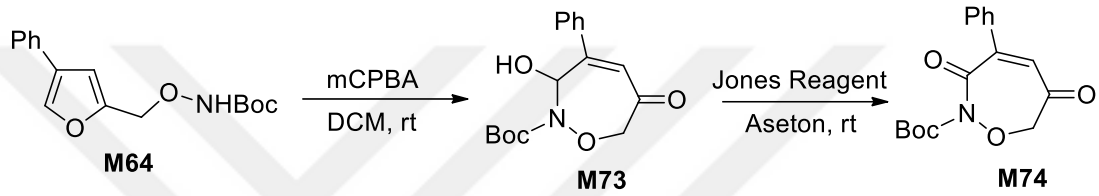
					
No	Başlangıç Maddesi (1 ek)	mCPBA (ek)	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon Süresi	Verim
1	140 mg	1.5	os	1 gece	%30 (saflaştırma sonrası)
2	210 mg	2	os	1 gece	%60
3	400 mg	2	os	1 gece	%75

Tablo 7.17: M71'in Jones oksidasyonu denemeleri.

					
No	Başlangıç Maddesi (1 ek)	Jones Reaktifi (ek)	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon Süresi	Verim
1	97 mg	1 (2.5 M)	os	30 dk	%55
2	364 mg	1.5 (2.5 M)	os	30 dk	-
3	364 mg	1.5 (1.3 M)	os	15 dk	%60
4	119 mg	1.5 (1.3 M)	os	10 dk	%62

105 mg **M64** türevinden çıkılarak yapılan furan oksidasyonu reaksiyonunda 2 ek mCPBA kullanıldı (Tablo 7.18). DCM içerisinde çözünen başlangıç maddesine oda sıcaklığında mCPBA parça parça ilave edilerek reaksiyon 10 saat boyunca karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyonda başlangıç maddesinin tükenmesiyle birlikte reaksiyon, NaHSO₃ çözeltisi ilavesi ile sonlandırılarak DCM (3x) ile ekstraksiyon

yapıldı. Ekstraksiyonun devamında organik faz bir defa da doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile ekstrakte edildi. Böylelikle mCPBA içerisinde bulunan benzoik asit ekstraksiyon kademesinde uzaklaştırıldı. Bu kademedeki ürüne ait spektral verileri elde etmek için kolon kromatografisi ile saflaştırma denendi. Ancak, ürün veriminin düştüğü gözlemlendi. Ham üründen alınan ¹H NMR spektrumu göz önüne alındığında bu reaksiyon için verimin %71 olduğu görüldü. **M73**'ün Jones oksidasyonu reaksiyonu için yapılan denemelerde farklı sıcaklık ve reaktiflerin ekivalentleri değiştirildi. Ancak spektroskopik analizlerde anlamlı sinyallere rastlanmadı ve **M74** sentezlenemedi. (Şekil 7.48).



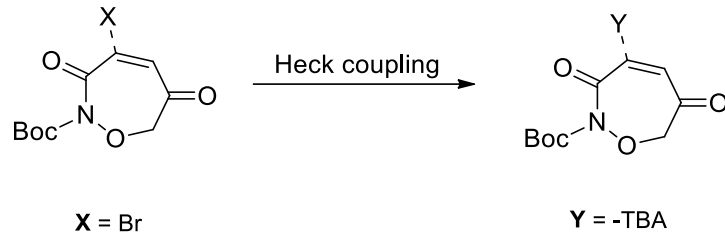
Şekil 7.48: **M64**'ün oksidasyonu.

Tablo 7.18: **M64**'ün mCPBA ile oksidasyon denemeleri.

<chem>c1cc(OC(=O)N(C(=O)O)C2=CC=CC=C2)c3ccccc3o1</chem> M64 $\xrightarrow[\text{DCM, rt}]{\text{mCPBA}}$ <chem>O=C1C(=C(C(=O)N(C(=O)O)C2=CC=CC=C2)OC1C(=O)O)C3=CC=CC=C3</chem> M73					
No	Başlangıç Maddesi (1 ek)	mCPBA (ek)	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon Süresi	Verim
1	180 mg	2	os	1 gece	-
2	105 mg	2	os	1 gece	%71

Tez çalışmasında hedeflenen, türevlendirilmeye açık, yeni oksazepin halkalarının sentezlenmesinde basit furan bileşiklerinden çıkılarak birkaç basamakta kompleks bileşiklere ulaşma stratejisi kullanılmıştır. Multifonksiyonel oksazepin türevlerinin

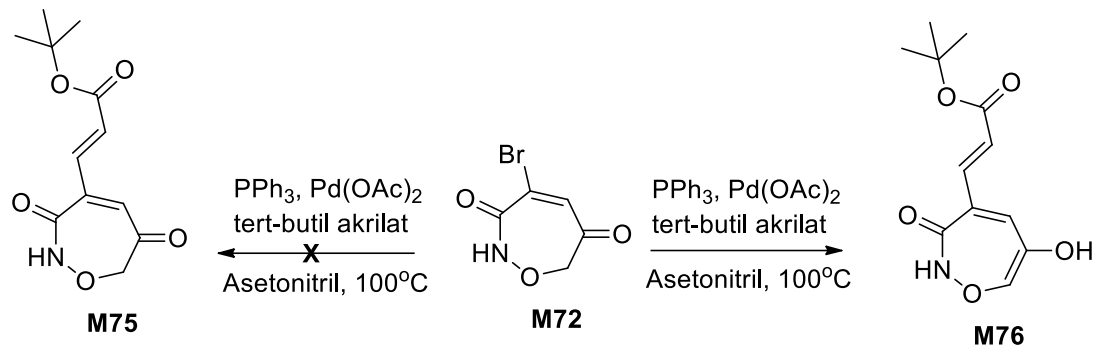
sentezinde diğ er bir strateji, elde edilen oksazepin halkasında t evlendirme çalışmaları yapmaktır (şekil 7.49).



şekil 7.49: Oksazepin halkasında t evlendirme.

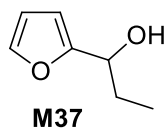
Tez çalışmasında belirttiğimiz hipotezi doğrulamak maksadıyla 100 mg **M72** bileşiğinden çıkılarak tert-butil akrilat (TBA) ile Heck coupling reaksiyonu denenmiştir. $Pd(OAc)_2$ ve PPh_3 ' n asetonitril içerisindeki    zeltisine sırasıyla Et_3N , **M72** ve TBA ilave edildi. Reaksiyon karışımı basınçlı t  pte 100 C sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Ertesi gün reaksiyon oda sıcaklığına alındığında yapılan TLC kontrolünün ardından su ilavesi ile sonlandırıldı ve Etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Ham  r n, EA/Hek    z c  sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak, % 96 verimle **M76** elde edildi.

Reaksiyon sonucunda beklenen dion bileşiğinin (**M75**) aksine **M76** bileşiğinin varlığı spektroskopik analizlerin değerlendirmeleriyle aydınlatılmıştır. Bu ürünün oluşmasında keto-enol tautomerisinde enol formunda molekülde ful konjugasyonun oluşması ile enerjisinin daha düşük olduğu ve reaksiyonun bu yönde ilerlediği sonucuna varılmıştır (şekil 7.50).



Şekil 7.50: M72 ile Heck coupling reaksiyonu.

7.2.1 1-(furan-2-il)propan-1-ol Bileşığının Sentezi



Furan (**M1**) (5 g, 73.5 mmol), -78°C’de, azot atmosferinde, susuz THF (50 mL) içerisinde çözüldü. *n*-BuLi (2.5 M, 29.4 mL, 73.5 mmol) reaksiyona damla damla ilave edildi. Reaksiyonun kendiliğinden -30°C’ye gelmesine izin verildi. Reaksiyon tekrar -78°C’ye soğutulup susuz THF (20 mL) içerisinde çözülen propiyonaldehit (5.35 mL, 73.5 mmol) reaksiyona damla damla ilave edildi. Reaksiyonun kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilip bu sıcaklıkta 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip doymuş NH₄Cl çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı EA (3×) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M37** (7.88 g, 62.5 mmol) %85 verimle elde edildi. Açık sarı sıvı, R_f:0.47 (%20, EA/Hek).

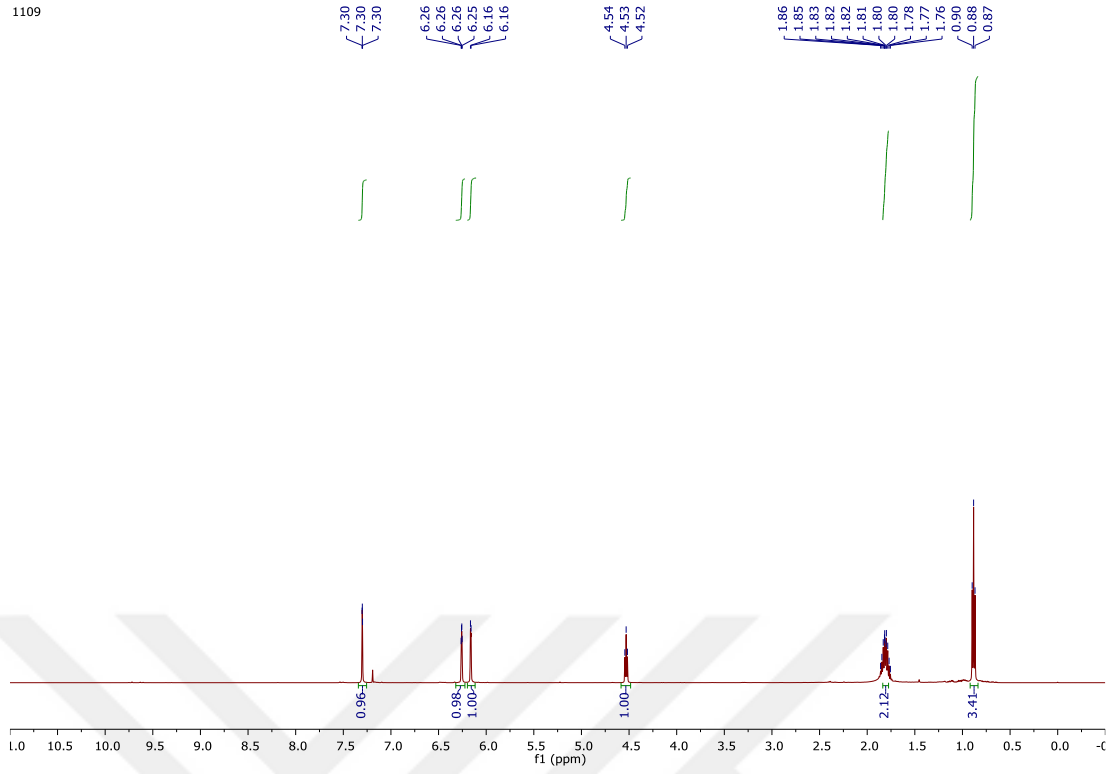
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.81 (ddt, *J* = 16.5, 14.1, 6.9 Hz, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 156.7, 141.9, 110.1, 105.9, 69.2, 28.6, 9.9 ppm.

IR (ATR): ν = 3363, 3115, 2966, 2935, 2878, 1667, 1504, 1149 cm⁻¹.

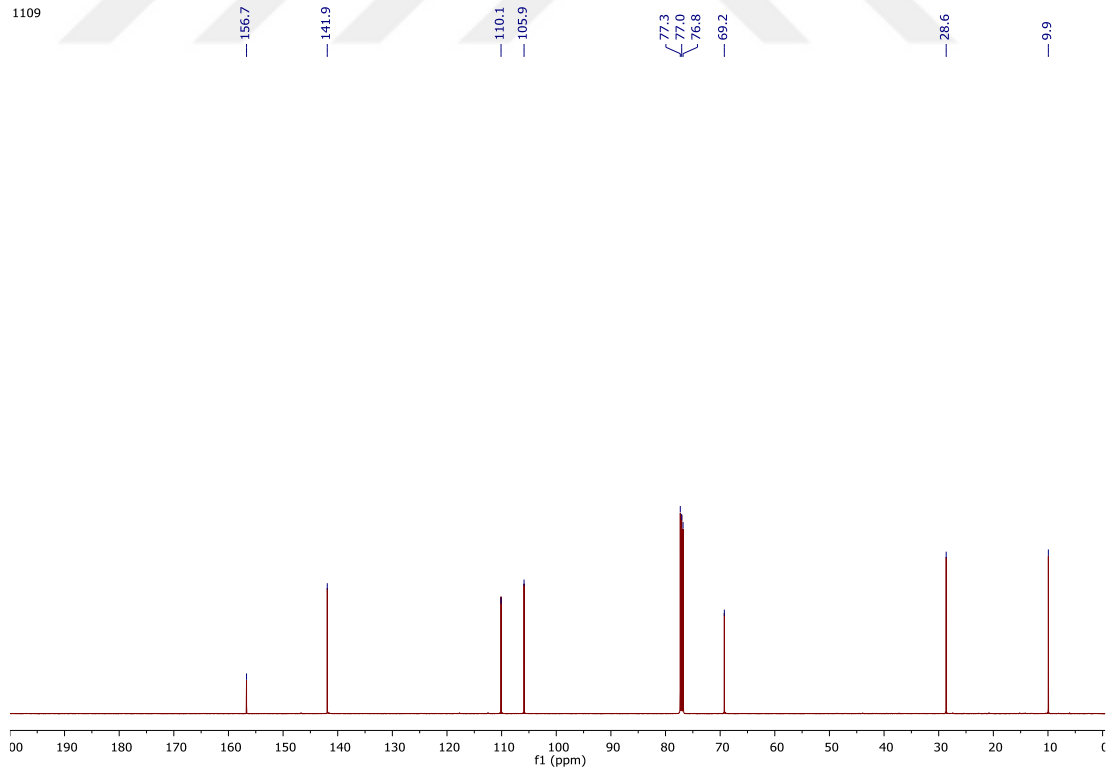
HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 127.0759 (C₇H₁₀O₂), bulunan 127.0751.

1109

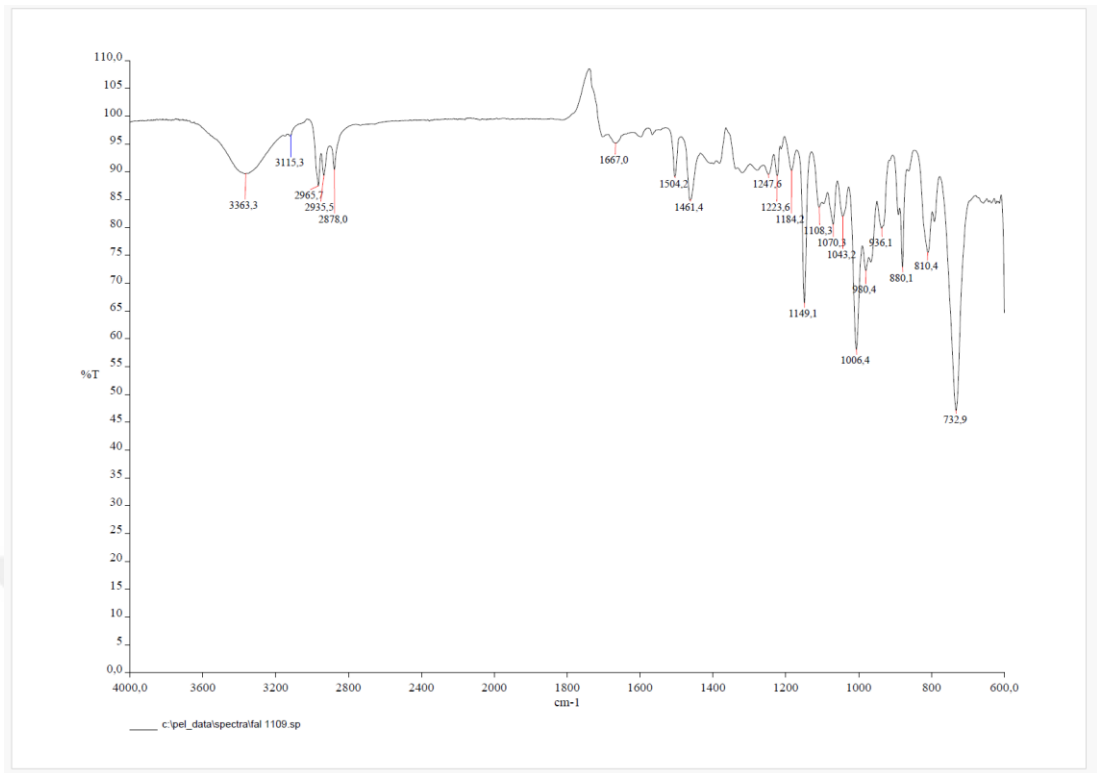


Şekil 7.51: M37'nin ¹H NMR Spektrumu.

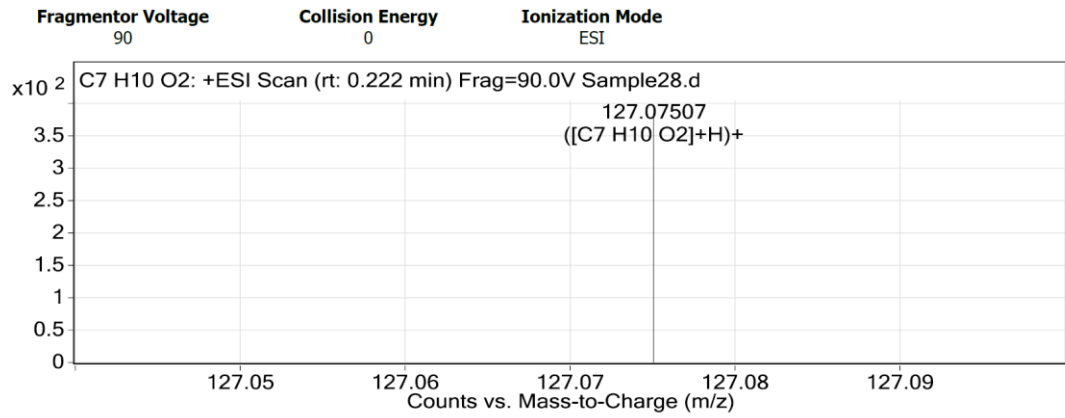
1109



Şekil 7.52: M37'nin ¹³C NMR Spektrumu.

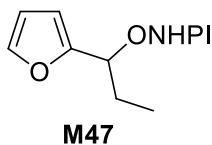


Şekil 7.53: M37'nin IR Spektrumu.



Şekil 7.54: M37'nin HRMS Spektrumu.

7.2.2 2-(1-(furan-2-il)propoksi)izoindolin-1,3-dion Bileşiğinin Sentezi



PPh₃ (9.4 g, 35.9 mmol), ve NHPI (5.85 g, 35.9 mmol) çift boyunlu balonda azot atmosferi altında susuz THF (60 mL) içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutularak **M37**'nin (1.81 g, 14.35 mmol) susuz THF (20 mL) içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımına damla damla DEAD (6.5 mL, 35.9 mmol) ilave edildi. Kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilen reaksiyon karışımı 1 saat bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra 65°C'de 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip doymuş NaCl (15 mL) çözeltisi ilave edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı EA (3x) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M47** (3.04 g, 11.2 mmol) %78 verimle elde edildi. Açık sarı katı, Rf:0.34 (%20, EA/Hek).

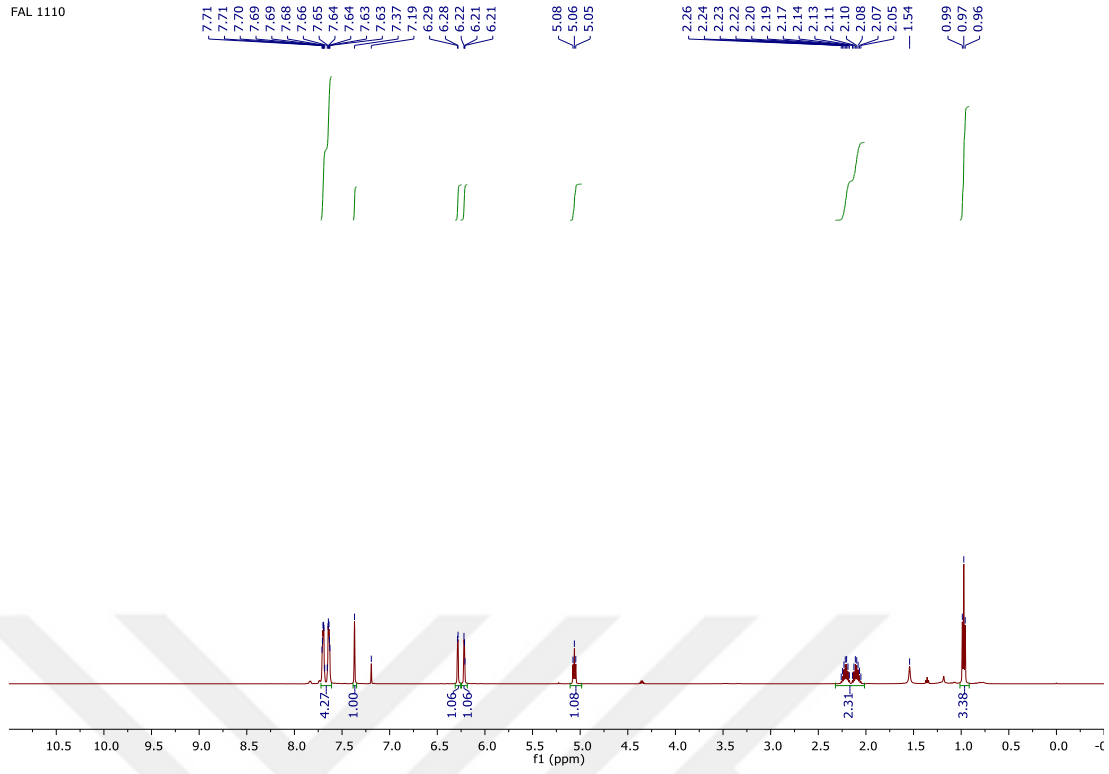
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.72 – 7.61 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 6.28 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.16 (ddq, *J* = 53.0, 14.3, 7.2 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 163.5, 150.7, 143.8, 134.3, 128.8, 123.4, 111.5, 110.4, 82.9, 24.4, 10.1 ppm.

IR (ATR): ν = 2973, 2933, 2880, 1789, 1728, 1609, 1372, 1186, 1081 cm⁻¹.

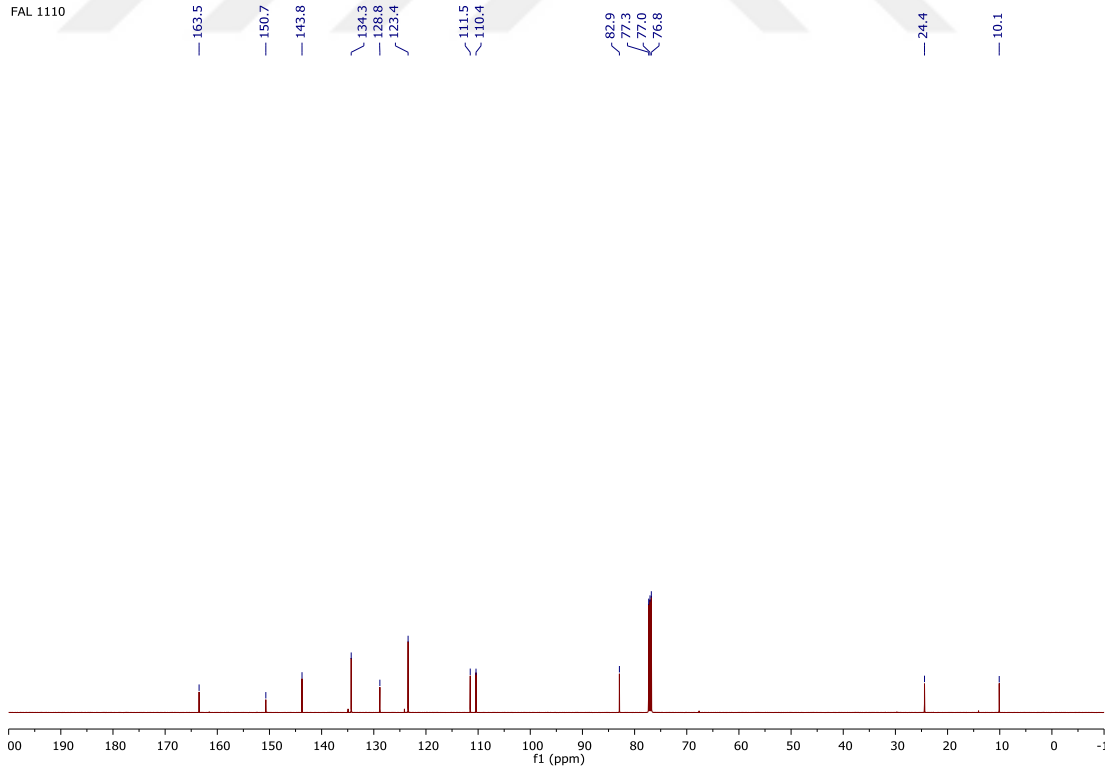
HRMS (ESI): [M + Na]⁺ hesaplanan 294.0742 (C₁₅H₁₃NO₄), bulunan 294.0736.

FAL 1110

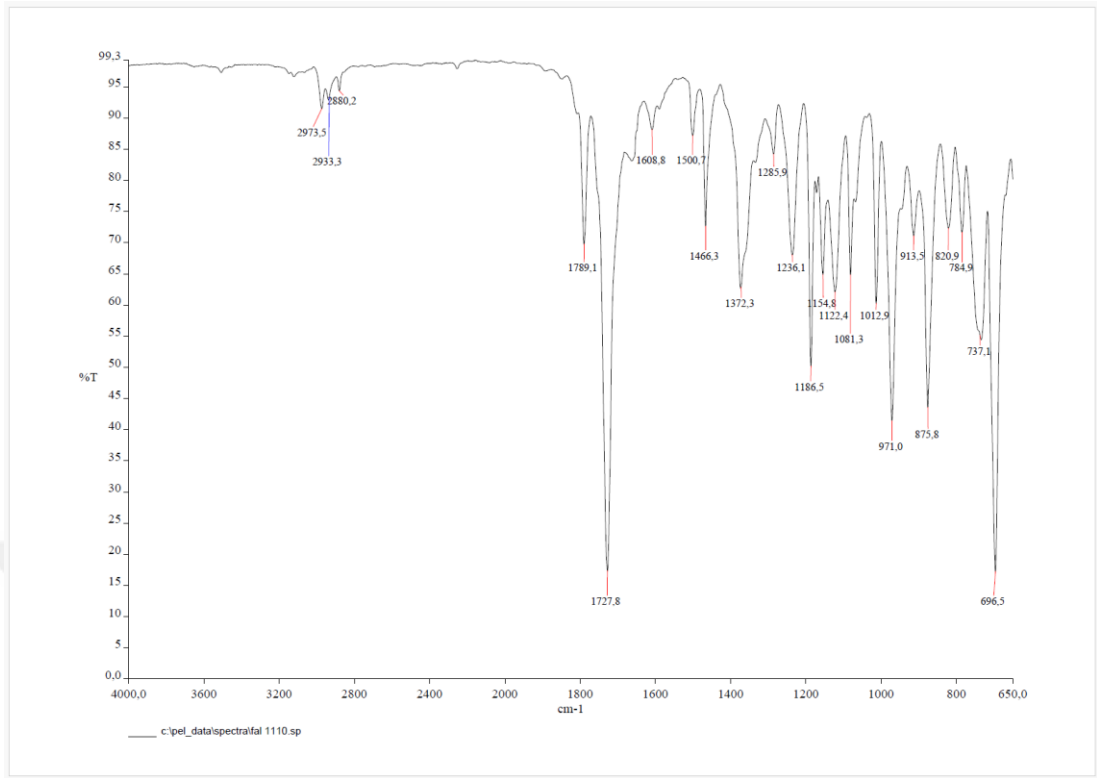


Şekil 7.55: M47'nin ¹H NMR Spektrumu.

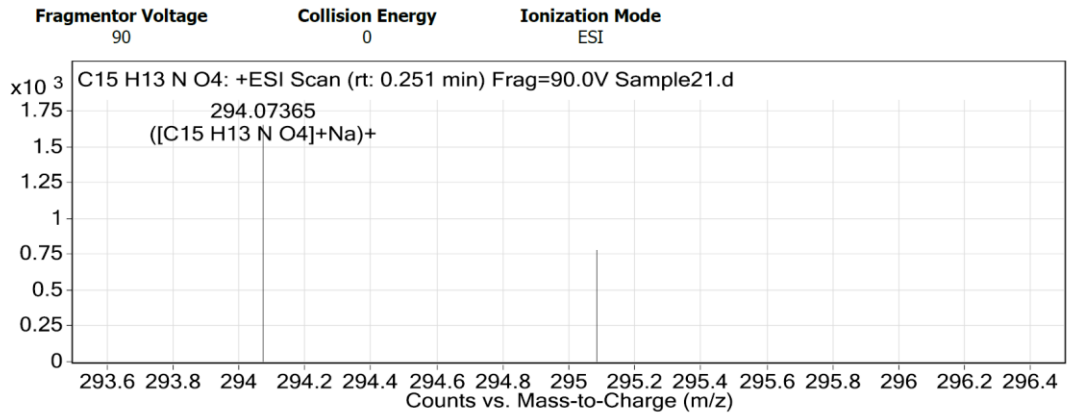
FAL 1110



Şekil 7.56: M47'nin ¹³C NMR Spektrumu.



Şekil 7.57: M47'nin IR Spektrumu.



Şekil 7.58: M47'nin HRMS Spektrumu.

7.2.3 O-(1-(furan-2-il)propil)hidroksilamin Bileşiğinin Sentezi



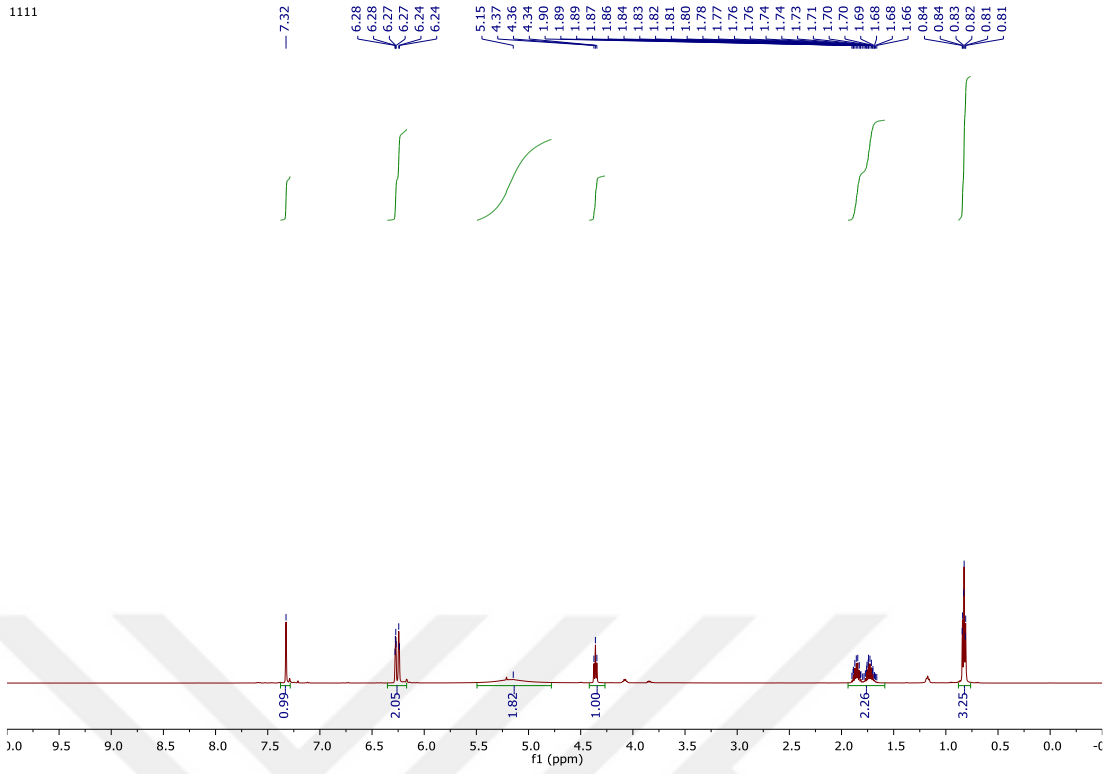
M47 (1.4 g, 5.16 mmol) oda sıcaklığında, azot atmosferi altında, susuz DCM (60 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine damla damla hidrazin hidrat (1.29 g, 25.8 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 16 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip ham ürün çift katlı süzgeç kağıdı ile süzüldü. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki kademede kullanıldı. **M48** (728 mg, 5.16 mmol) %100 verimle elde edildi. Açık sarı sıvı, R_f:0.1 (%20, EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.32 (s, 1H), 6.35 – 6.17 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.94 – 1.58 (m, 2H), 0.83 (td, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 154.3, 142.3, 110.1, 108.1, 81.3, 25.3, 10.0 ppm.

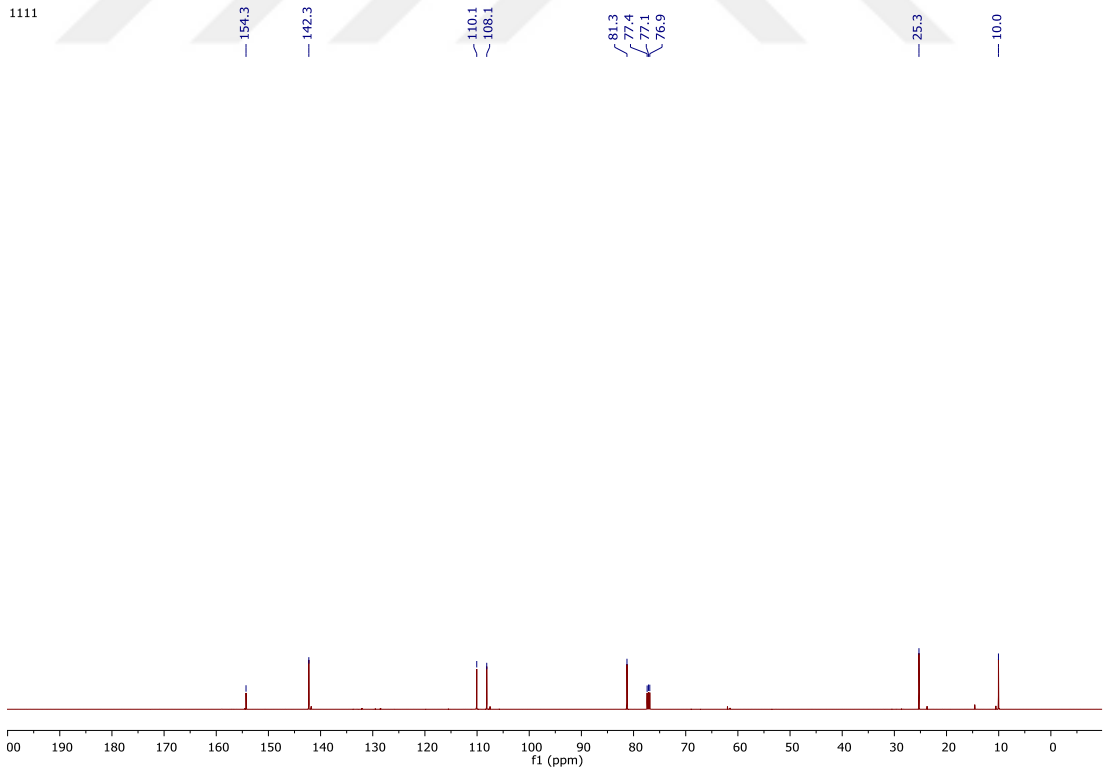
IR (ATR): ν = 3319, 3241, 2969, 2937, 2879, 1584, 1151 cm⁻¹.

1111

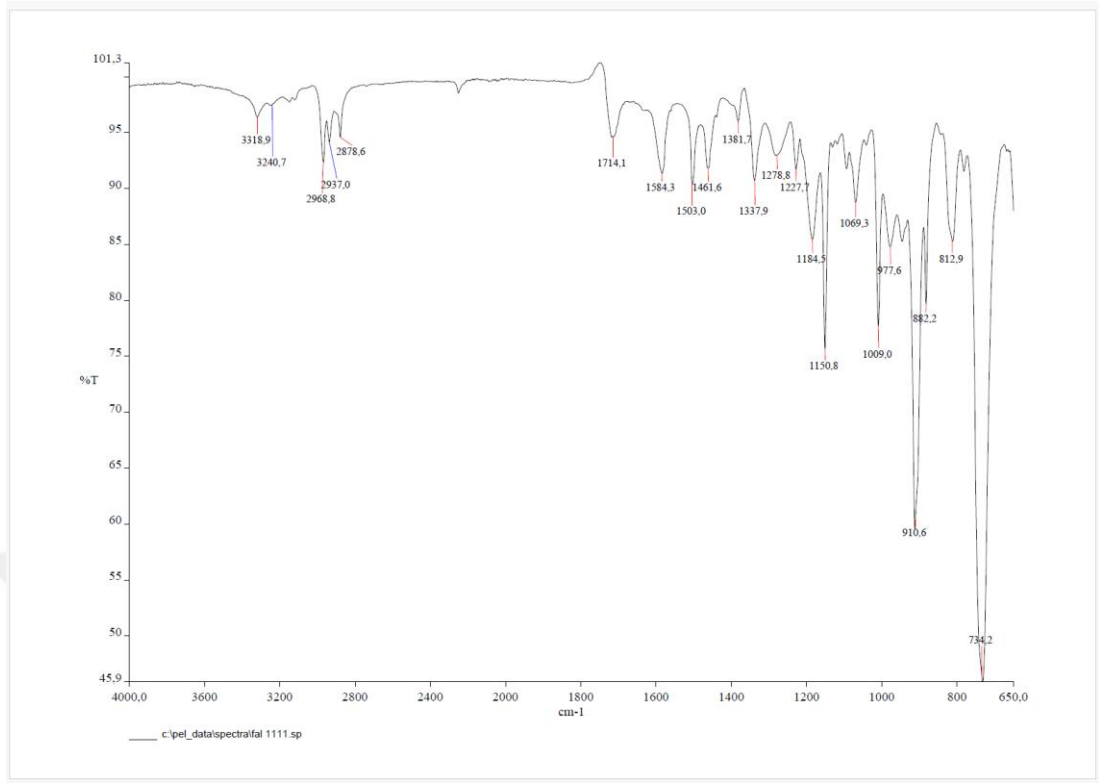


Şekil 7.59: M48'in ¹H NMR Spektrumu.

1111

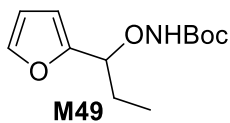


Şekil 7.60: M48'in ¹³C NMR Spektrumu.



Şekil 7.61: M48'in IR Spektrumu.

7.2.4 Tert-bütil 1-(furan-2-il)propoksikarbamat Bileşiğinin Sentezi



Azot atmosferinde, 0°C’de **M48** (560 mg, 3.97 mmol) susuz THF (20 mL) içerisinde çözülerek üzerine damla damla Et₃N (0.83 mL, 5.96 mmol) ilave edildi. 0°C’de susuz THF (5 mL) içerisinde çözülmüş Boc₂O (953 mg, 4.37 mmol) damla damla reaksiyon karışımına ilave edilerek reaksiyonun kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verildi ve bu sıcaklıkta 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilip doymuş NH₄Cl (10 mL) çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı EA (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M49** (642 mg, 2.66 mmol) %67 verimle elde edildi. Renksiz sıvı, R_f:0.47 (%20, EA/Hek).

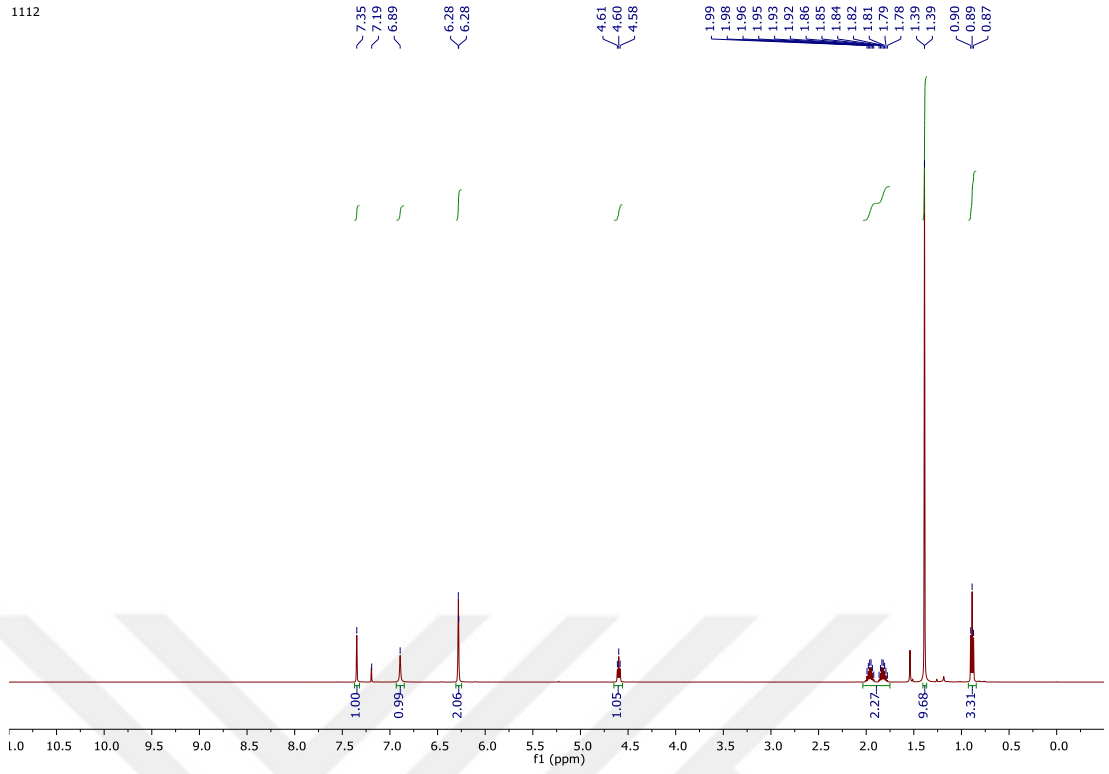
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.89 (ddq, *J* = 63.9, 14.1, 7.2 Hz, 2H), 1.40 – 1.37 (m, 9H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 156.5, 152.8, 142.7, 110.2, 109.4, 81.8, 81.6, 28.2, 24.8, 10.1 ppm.

IR (ATR): ν = 3300, 3119, 2976, 2936, 2877, 1697, 1367, 1157 cm⁻¹.

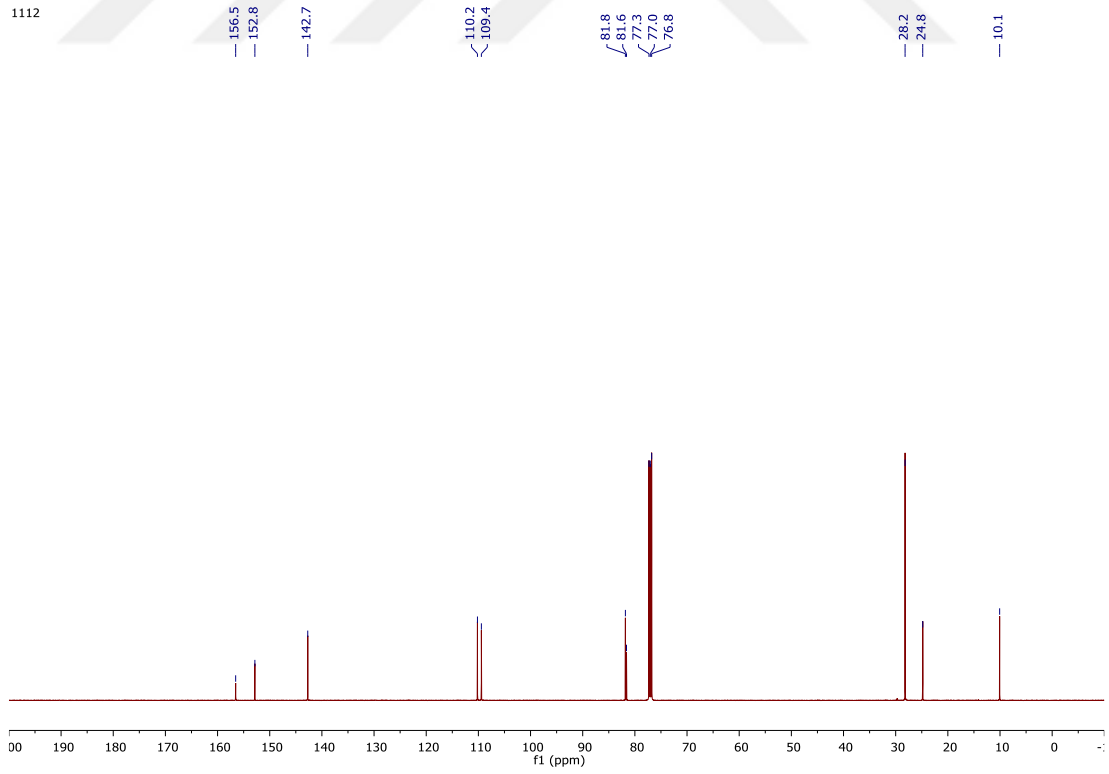
HRMS (ESI): [M + Na]⁺ hesaplanan 264.1212 (C₁₂H₁₉NO₄), bulunan 264.1205.

1112

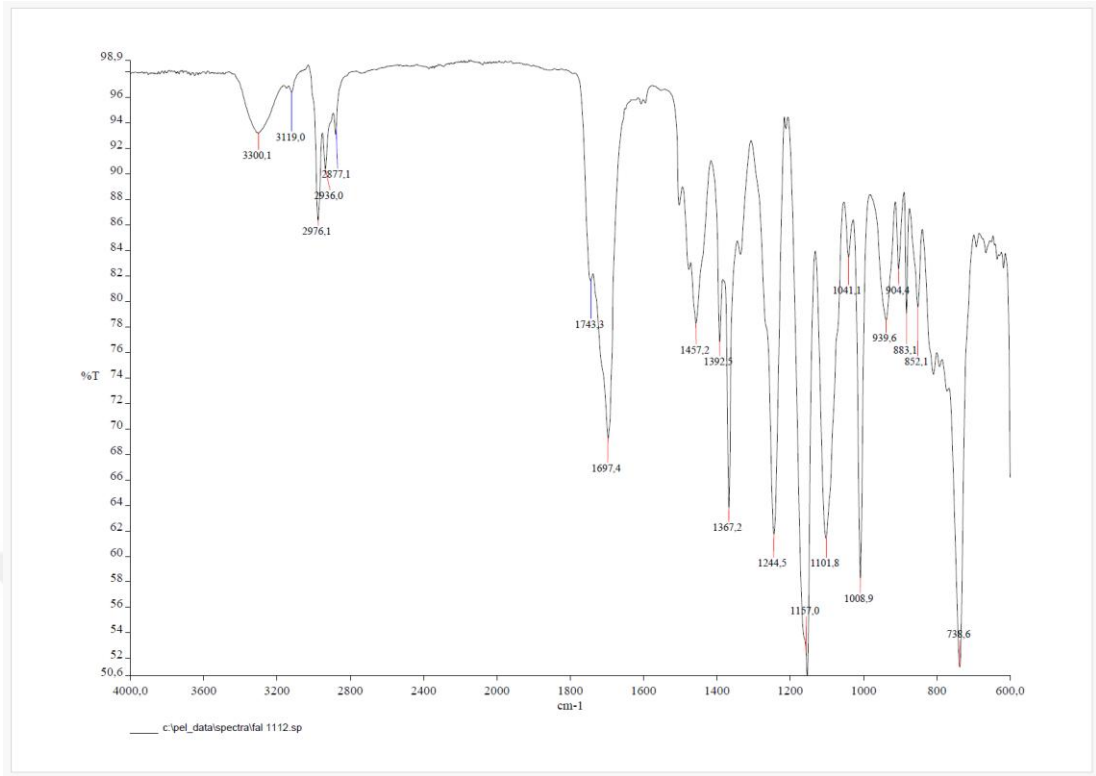


Şekil 7.62: M49'un ¹H NMR Spektrumu.

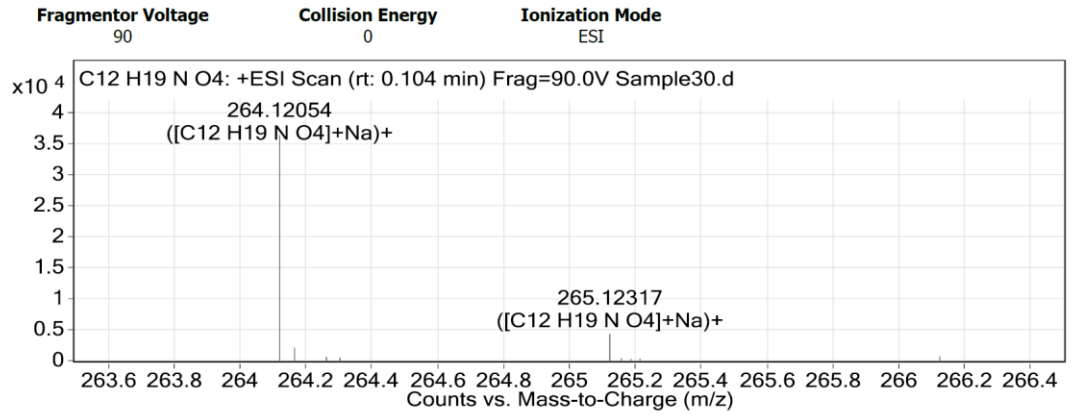
1112



Şekil 7.63: M49'un ¹³C NMR Spektrumu.

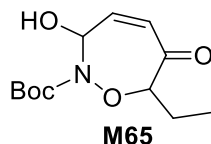


Şekil 7.64: M49'un IR Spektrumu.



Şekil 7.65: M49'un HRMS Spektrumu.

7.2.5 Tert-bütil 7-etil-3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat Bileşiğinin Sentezi



Başlangıç maddesi (192 mg, 0.79 mmol) (**M49**) 10 mL diklorometanda çözüldü ve üzerine mCPBA (357 mg, 1.6 mmol) ilave edilerek bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC kontrolü ile reaksiyona doymuş NaHSO₃ çözeltisi ilave edildi ve 30 dk karıştırıldı. Ardından reaksiyon karışımı 3 defa DCM ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faza bir defa da doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu, süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücüsü düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki kademedeki kullanıldı. **M65** (189 mg, 0.73 mmol) %93 verimle elde edildi. Renksiz katı, Diastereomerik karışım.

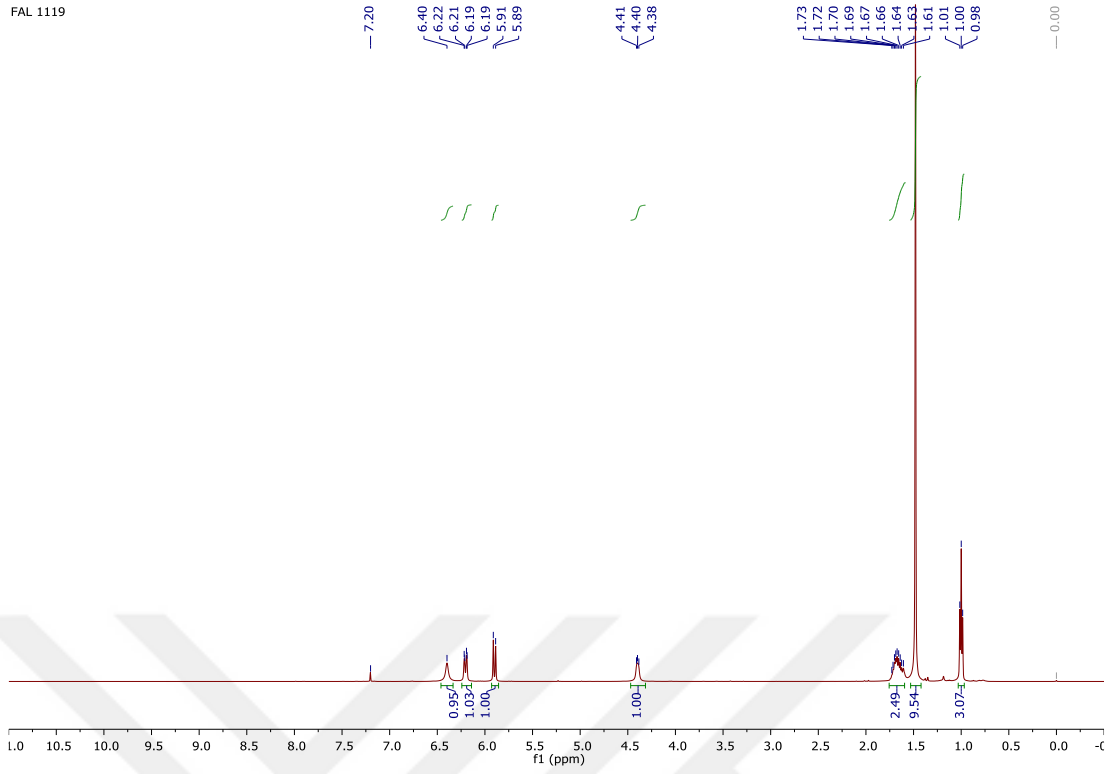
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.40 (s, 1H), 6.20 (dd, *J* = 12.0, 3.3 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.47 – 4.31 (m, 1H), 1.67 (qt, *J* = 16.9, 8.0 Hz, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 204.4, 155.2, 138.7, 128.8, 93.6, 88.4, 83.7, 28.2, 24.9, 10.1 ppm.

IR (ATR): ν = 3432, 2978, 2933, 2881, 1716, 1678, 1370, 1160, 1046 cm⁻¹.

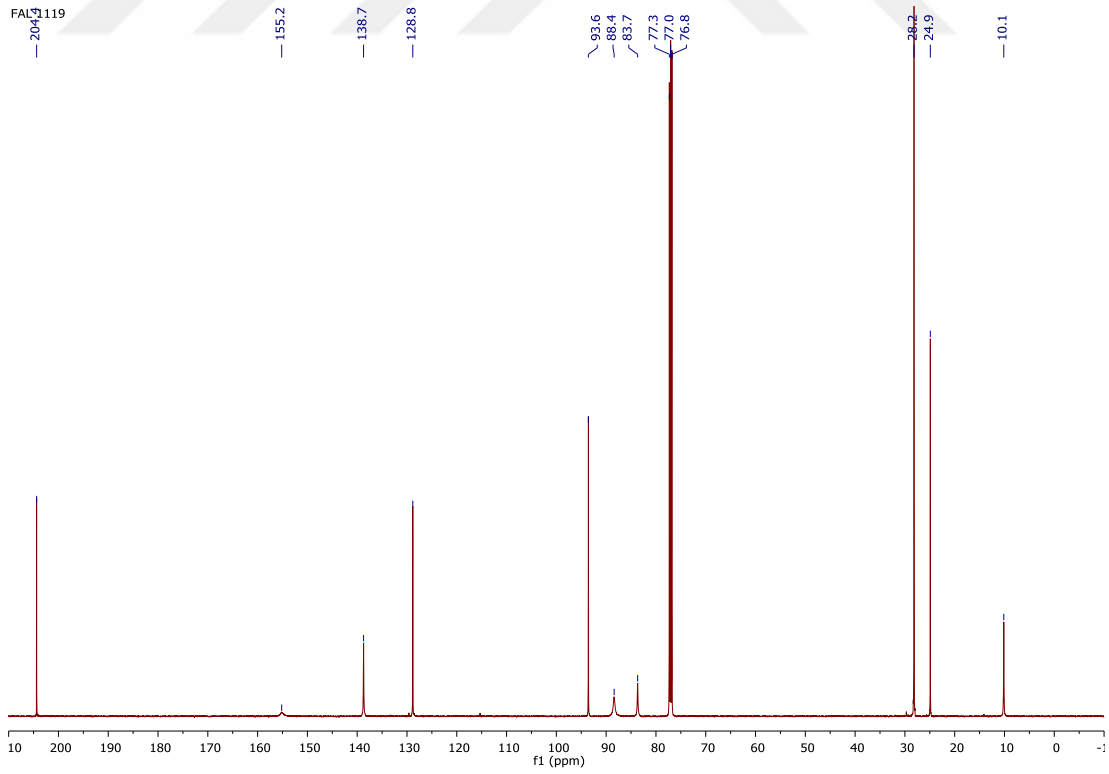
HRMS (ESI): [M + Na]⁺ hesaplanan 280.1161 (C₁₂H₁₉NO₅), bulunan 280.1160.

FAL 1119

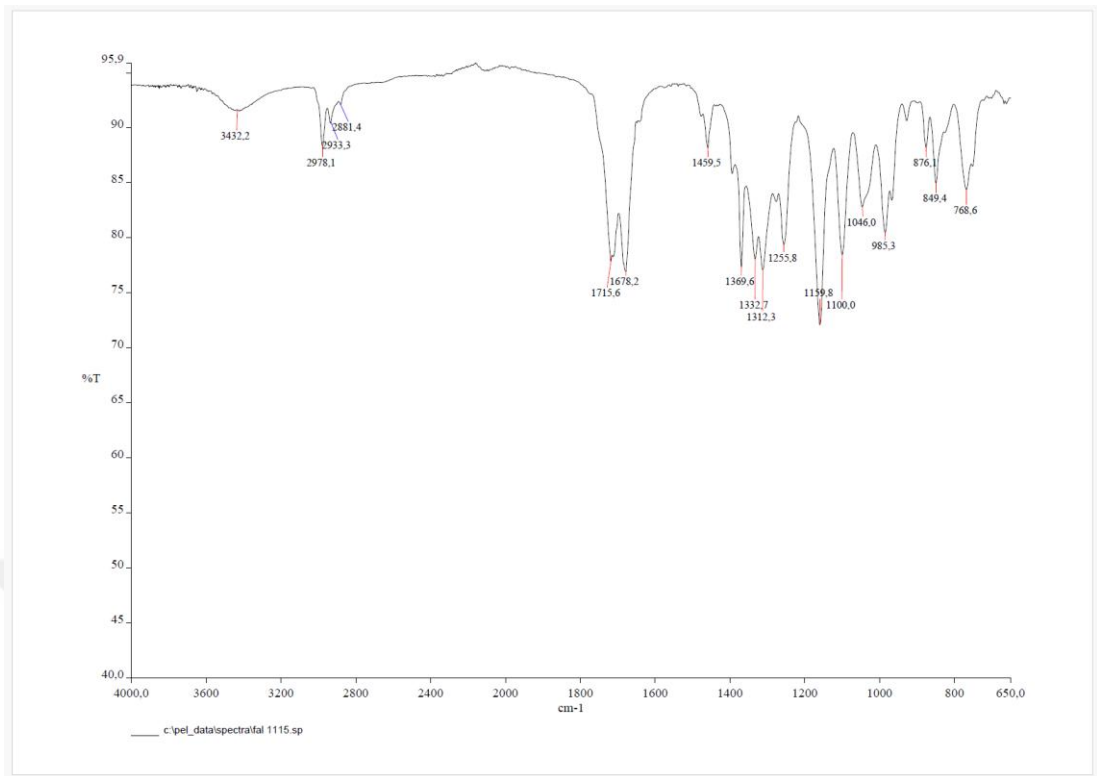


Şekil 7.66: M65'in ¹H NMR Spektrumu.

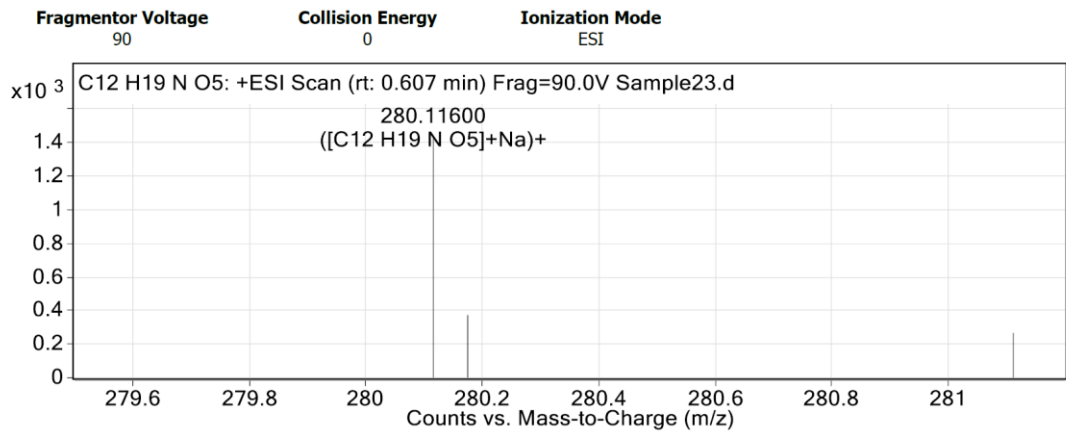
FAL 1119



Şekil 7.67: M65'in ¹³C NMR Spektrumu.

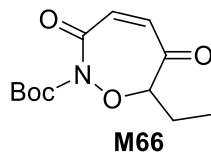


Şekil 7.68: M65'in IR Spektrumu.



Şekil 7.69: M65'in HRMS Spektrumu.

7.2.6 Tert-bütil 7-etil-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat Bileşiğinin Sentezi



Başlangıç maddesi (180 mg, 0.7 mmol) oda sıcaklığında 5 mL asetonda çözüldü. Üzerine damla damla yeni hazırlanmış 1.3 M (1.05 mL) yeni hazırlanmış Jones reaktifi damla damla ilave edildi. TLC kontrolü ile reaksiyonun tamamlandığının görülmesiyle reaksiyon tuzlu su ile durduruldu. Aseton düşük vakum altında uçuruldu ve ham ürün DCM ile 3 defa ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Sodyum sülfat ile kurutuldu, süzgeç kağıdından süzüldü ve düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M66** (155.4 mg, 0.61 mmol) %87 verimle elde edildi. Krem renkli katı, mp: 126°C, Rf:0.37 (%20, EA/Hek).

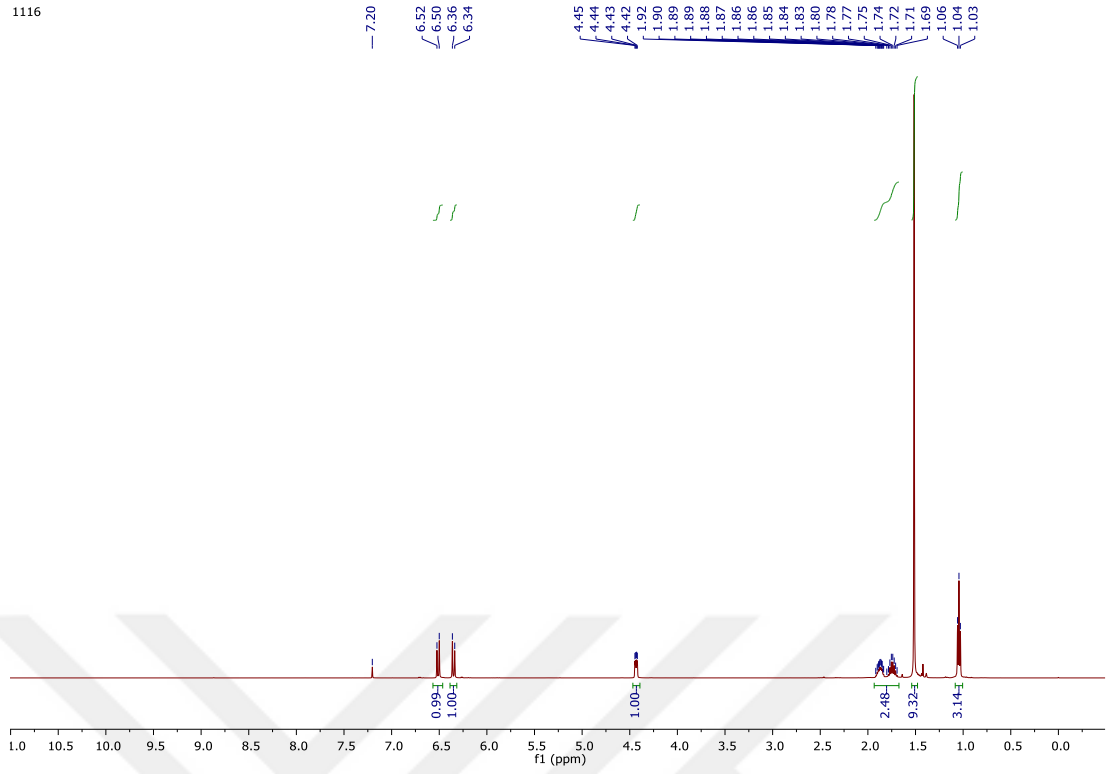
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.51 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 8.6, 4.0$ Hz, 1H), 1.93 – 1.67 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 201.5, 164.2, 148.3, 134.1, 133.8, 94.1, 85.7, 28.0, 25.2, 9.8 ppm.

IR (ATR): $\nu = 3048, 2980, 2936, 2881, 1772, 1752, 1692, 1318, 1139 \text{ cm}^{-1}$.

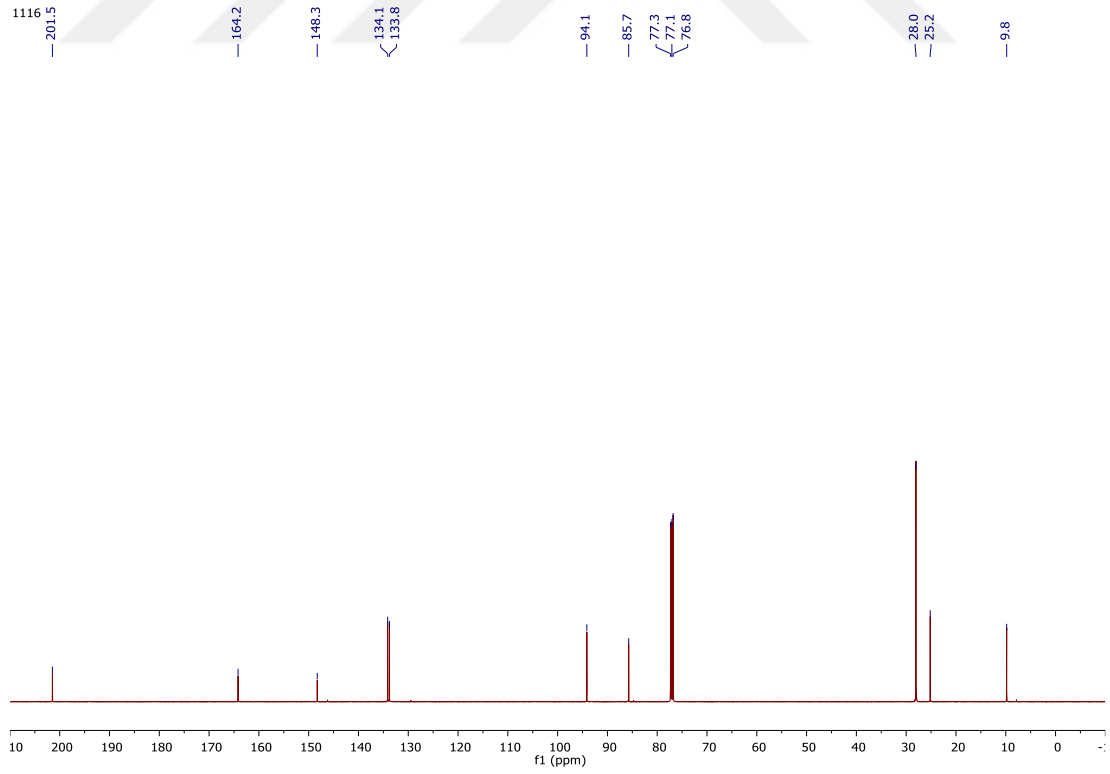
HRMS (ESI): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ hesaplanan 278.1004 ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5$), bulunan 278.0996.

1116

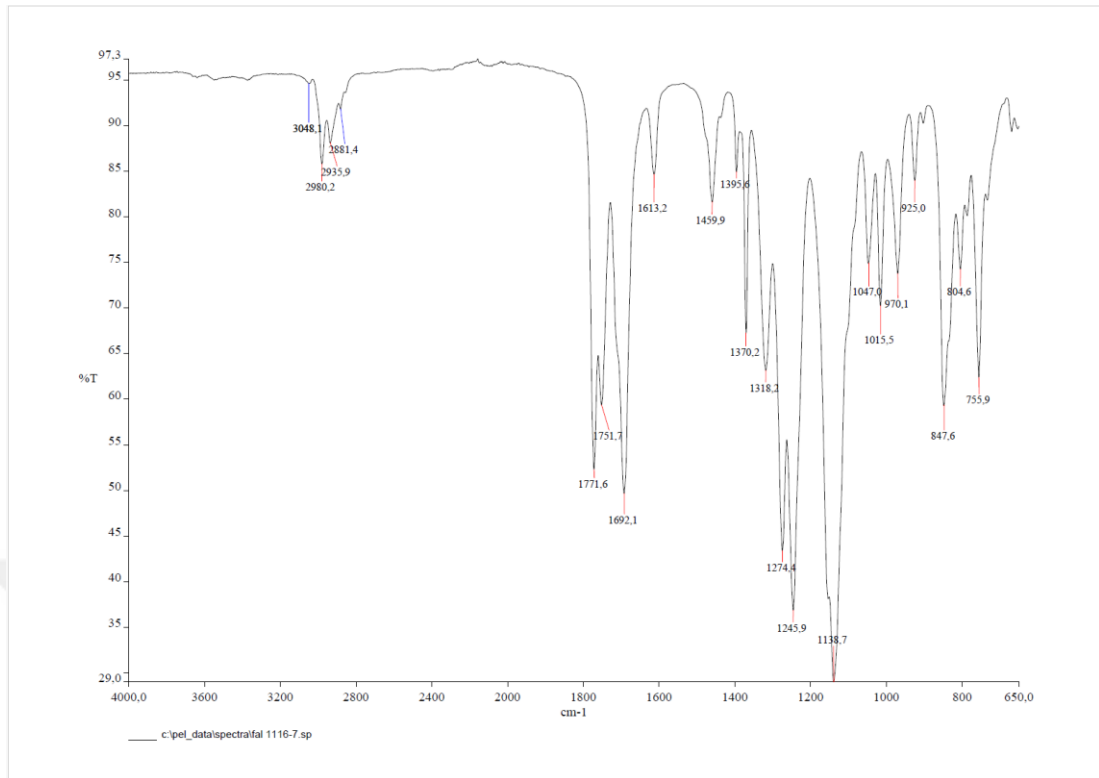


Şekil 7.70: M66'nın ¹H NMR Spektrumu.

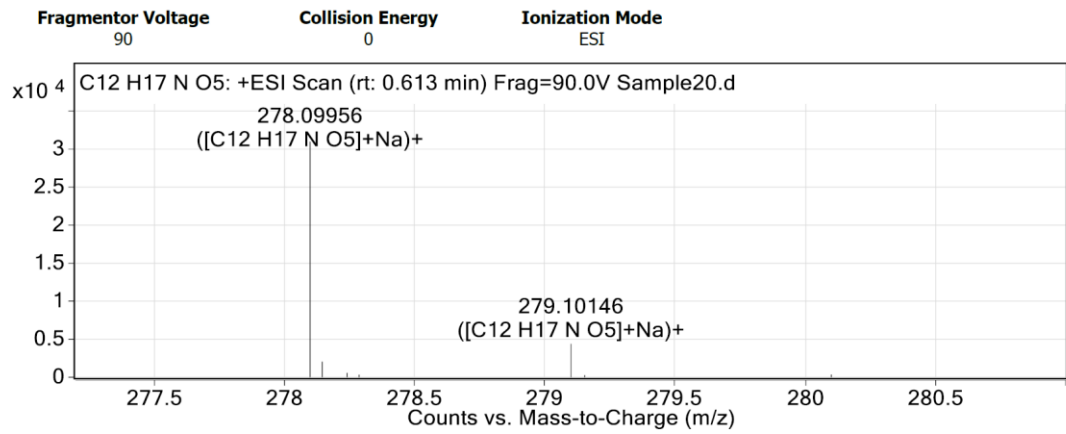
1116.5



Şekil 7.71: M66'nın ¹³C NMR Spektrumu.

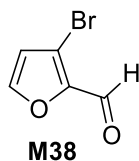


Şekil 7.72: M66'nın IR Spektrumu.



Şekil 7.73: M66'nın HRMS Spektrumu.

7.2.7 3-Bromofuran-2-karbaldehit Bileşığının Sentezi

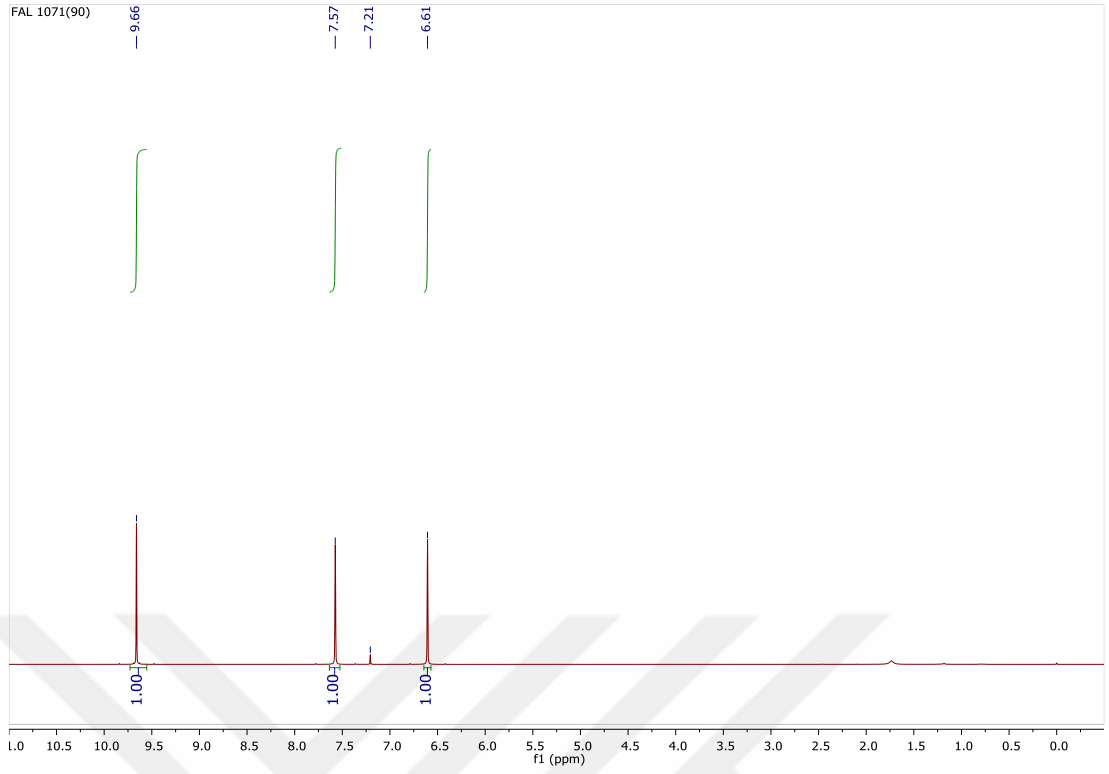


Diizopropil amin'in (5.4 mL, 37.5 mmol) susuz THF'deki (110 mL) çözeltisi -78°C 'ye soğutuldu. *n*-BuLi (2.5M, 13.6 mL, 34 mmol) reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. İlave işleminden sonra reaksiyon 5 dakika karıştırıldı. 3-Bromofuran (5 g, 34 mmol) reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. İlave işleminden sonra reaksiyon karışımı 1 saat kadar karıştırıldı. Reaksiyon karışımı tekrar -78°C 'ye soğutuldu ve susuz THF'de (10 mL) çözünmüş olan susuz DMF (2.63 mL, 34 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon bir gece devam ettirildikten sonra doygun NH_4Cl çözeltisi ile sonlandırıldı. Etil asetat (3x) ile ekstraksiyonun ardından organik faz tuzlu su ile yıkandı. Organik faz Sodyum sülfat ile kurutuldu, süzgeç kağıdından süzüldü ve düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M38** (3.7 g, 21.1 mmol) %62 verimle elde edildi. Sarı renkli sıvı, R_f :0.58 (%20, EA/Hek).

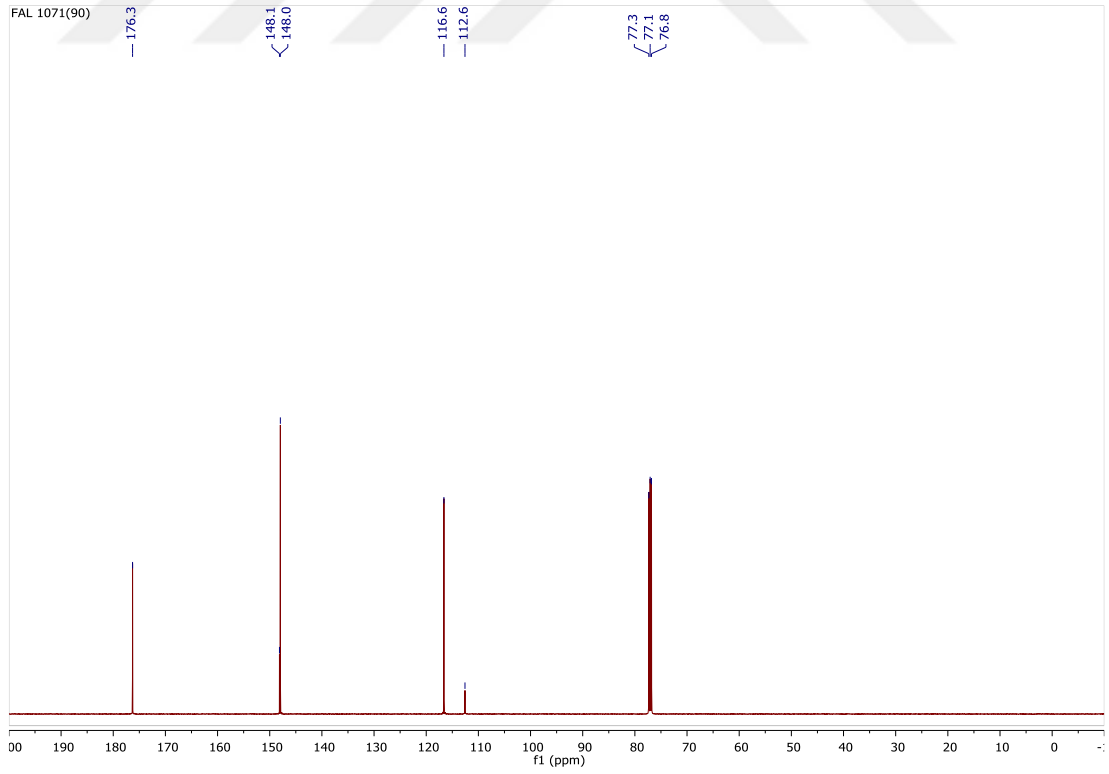
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.66 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 176.3, 148.1, 148.0, 116.6, 112.6 ppm.

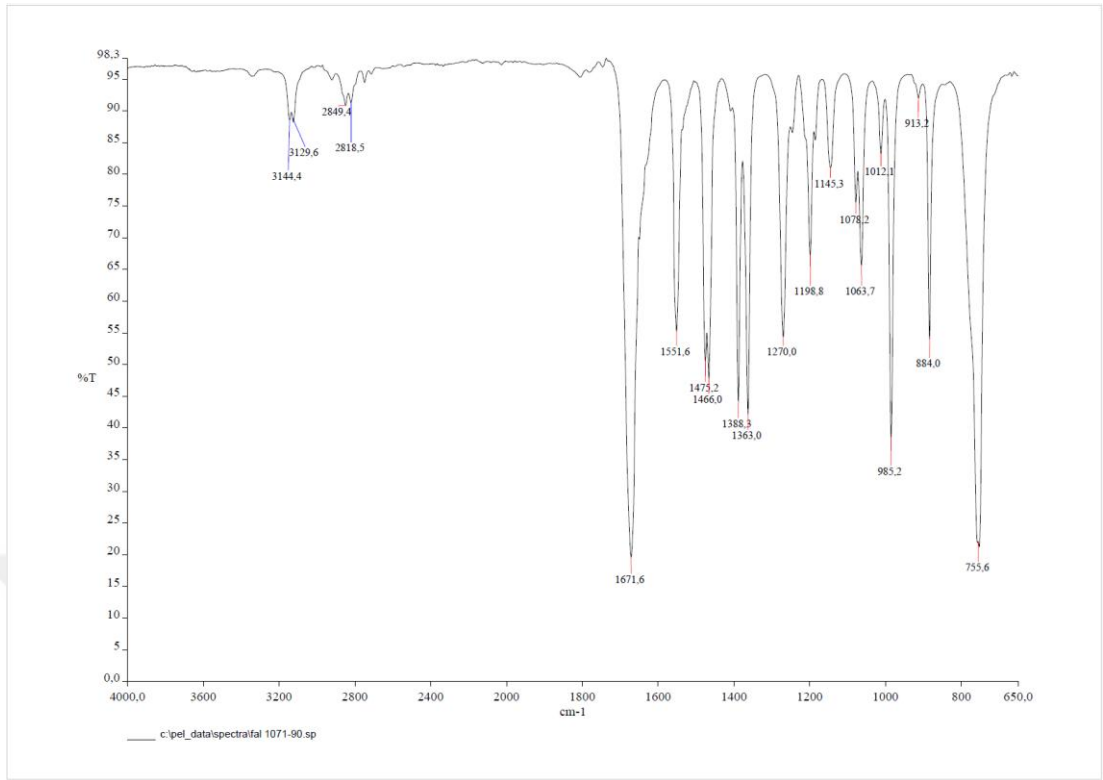
IR (ATR): $\nu = 3144, 3130, 2849, 2818, 1672, 1552, 1145, 1064, 1012\text{ cm}^{-1}$.



Şekil 7.74: M38'in ^1H NMR Spektrumu.

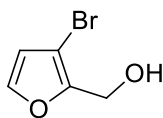


Şekil 7.75: M38'in ^{13}C NMR Spektrumu.



Şekil 7.76: M38'in IR Spektrumu.

7.2.8 (3-bromofuran-2-il)metanol Bileşığının Sentezi



M43

Başlangıç maddesi **M38** (1.51 g, 8.6 mmol) 40 mL Metanol'de çözüldü ve reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutuldu. Sodyum borhidrür (653 mg, 17.2 mmol) reaksiyon karışımına parça parça ilave edildi. 30 dk aynı sıcaklıkta karıştırılan reaksiyonun TLC kontrolüyle tamamlandığı görüldükten sonra reaksiyon doygun NH₄Cl çözeltisi ilavesi ile sonlandırıldı ve metanolün fazlası düşük vakum altında uçuruldu. Reaksiyon karışımına tuzlu su ile seyreltilerek Etil asetat (3x) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar sodyum sülfat ile kurutuldu, süzgeç kağıdından süzüldü ve düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi ile silika jel kolondan süzülerek saflaştırıldı. **M43** (1.41 g, 8 mmol) %93 verimle elde edildi. Sarı renkli sıvı, R_f:0.27 (%20, EA/Hek).

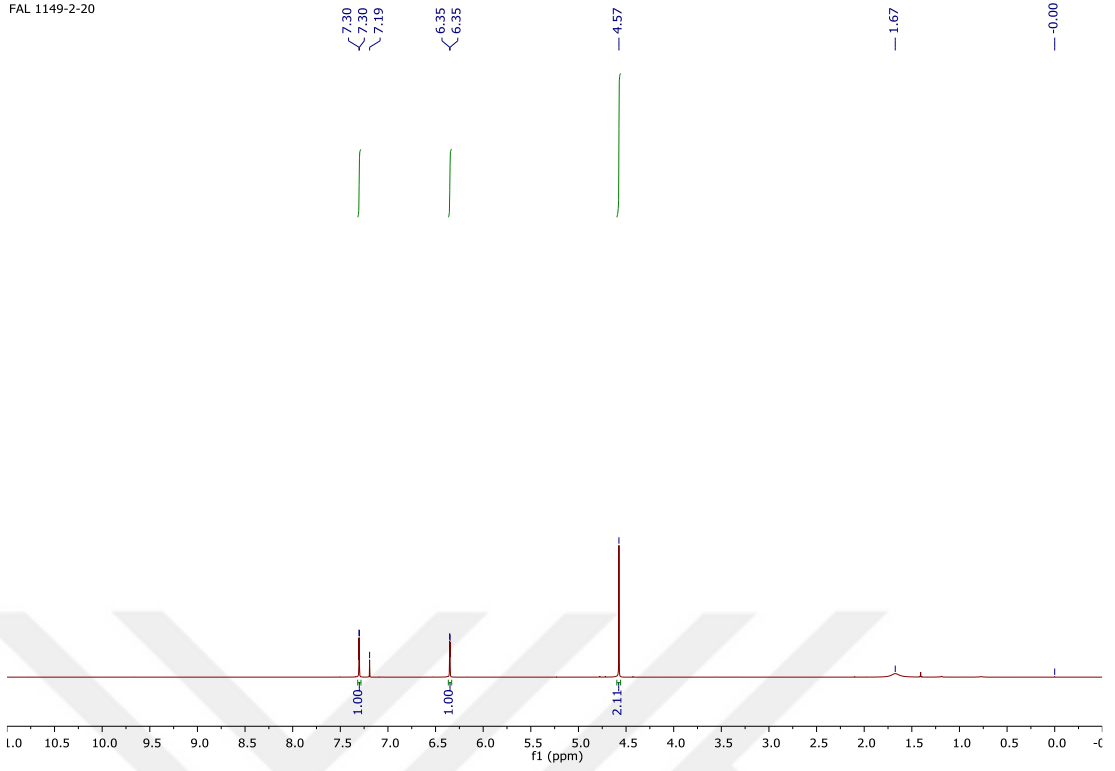
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 150.8, 142.9, 114.0, 98.7, 55.3 ppm.

IR (ATR): ν = 3350, 2852, 2923, 2854, 1504, 1186, 1075, 1021 cm⁻¹.

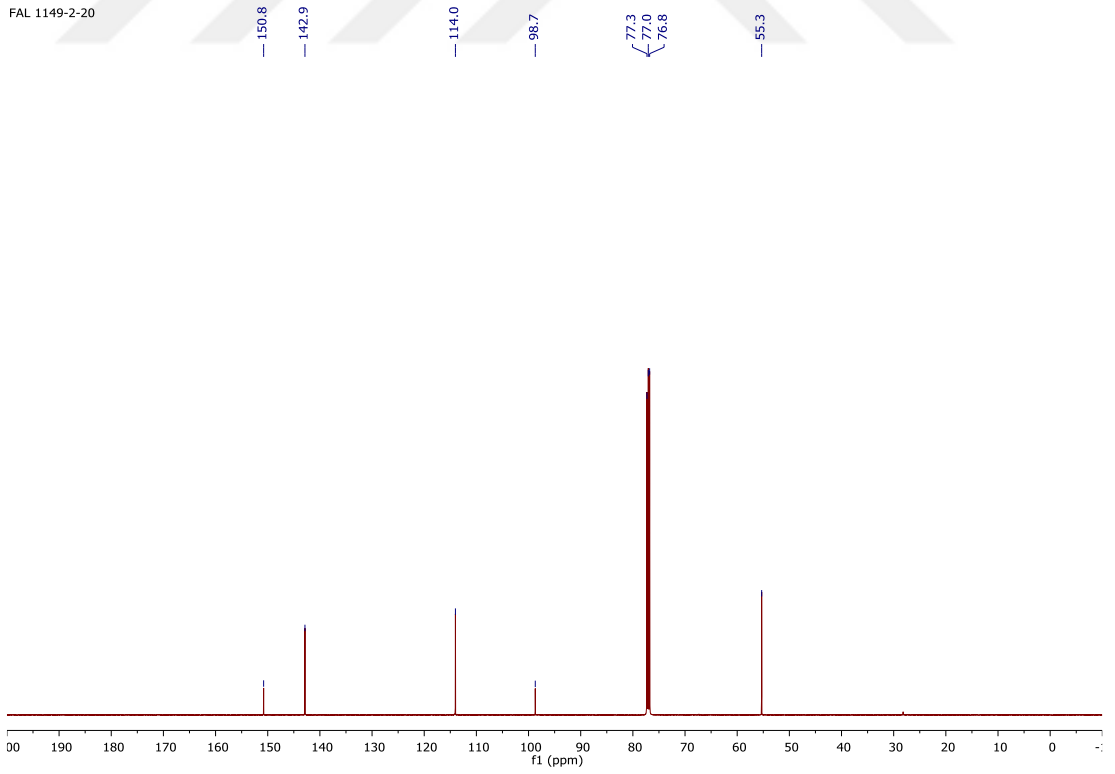
HRMS (ESI): [M - H₂O]⁺ hesaplanan 157.9367, (C₅H₅BrO₂), bulunan 158.9428.

FAL 1149-2-20

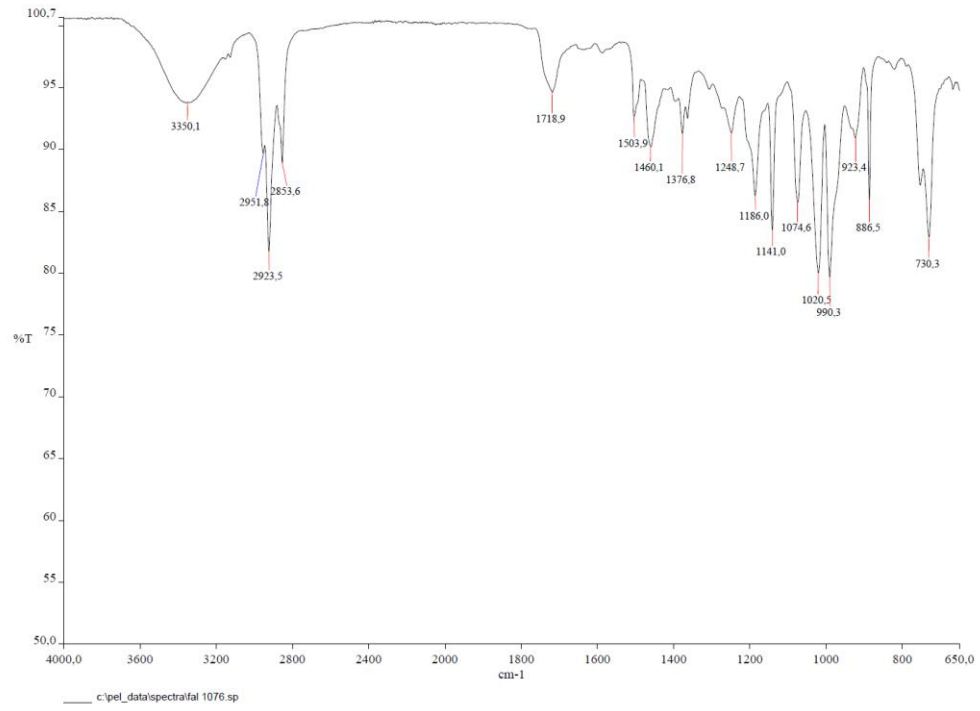


Şekil 7.77: M43'ün ¹H NMR Spektrumu.

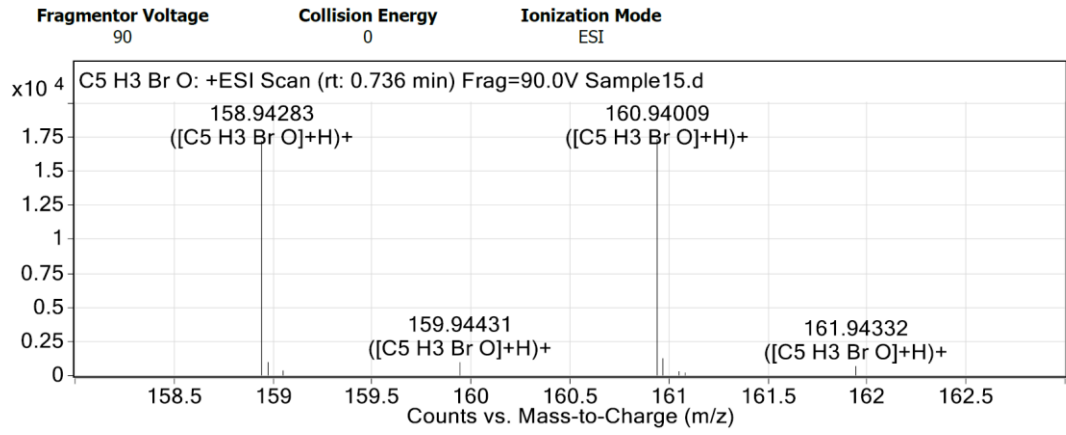
FAL 1149-2-20



Şekil 7.78: M43'ün ¹³C NMR Spektrumu.

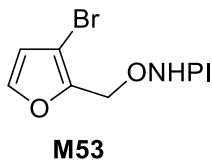


Şekil 7.79: M43'ün IR Spektrumu.



Şekil 7.80: M43'ün HRMS Spektrumu.

7.2.9 2-((3-bromofuran-2-il)metoksi)izoindolin-1,3-dion Bileşiğinin Sentezi



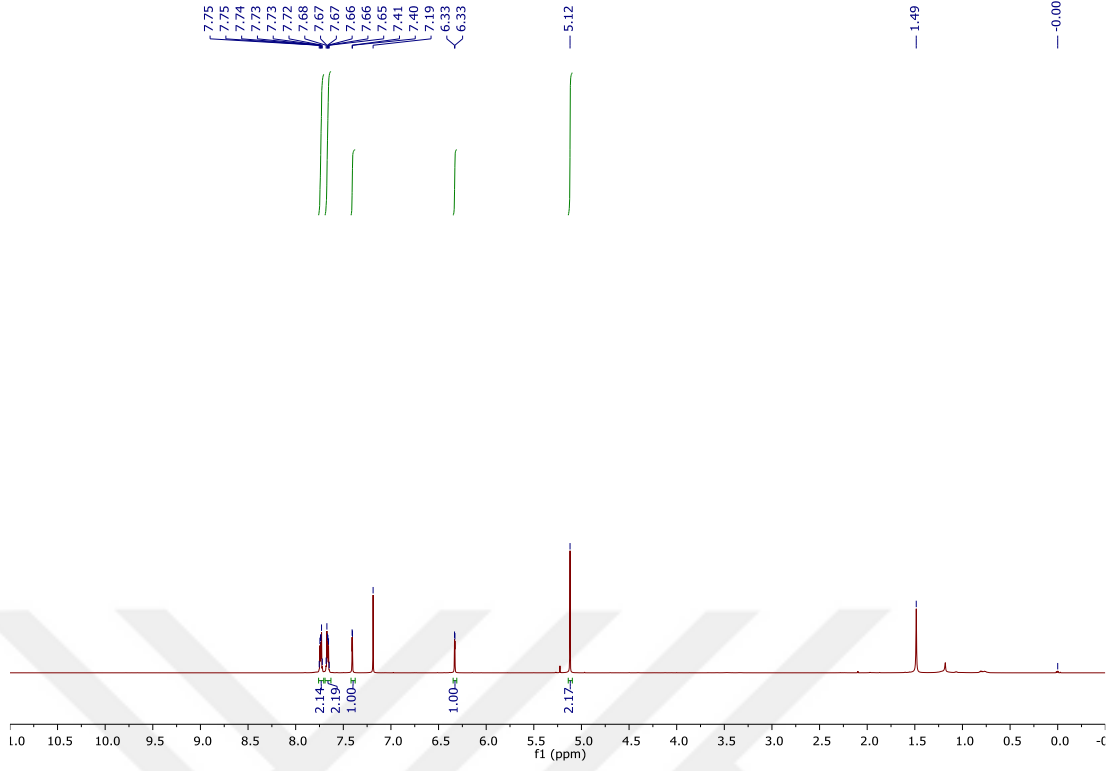
PPh₃ (4.64 g, 17.7 mmol), ve NHPI (2.89 g, 17.7 mmol) çift boyunlu balonda azot atmosferi altında susuz THF (70 mL) içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutularak damla damla DEAD (7.6g, 8 mL, 17.7 mmol) ilave edildi. Ardından reaksiyon karışımına **M43**'ün (2.85 g, 16.1 mmol) susuz THF (20 mL) içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilen reaksiyon karışımı 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip doymuş NaCl (15 mL) çözeltisi ilave edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı EA (3x) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M53** (4.67 g, 14.5 mmol) %90 verimle elde edildi. Beyaz katı, R_f:0.34 (%20, EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.67 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H) ppm.

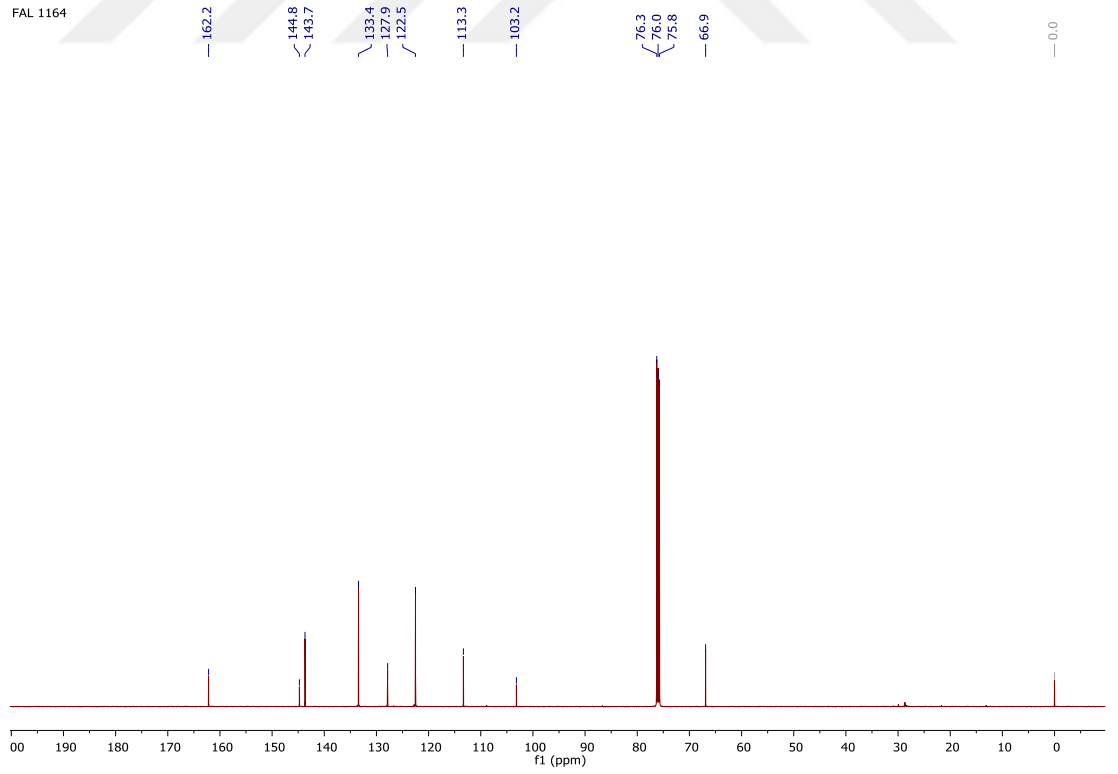
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 162.2, 144.8, 143.7, 133.4, 127.9, 122.5, 113.3, 103.2, 66.9 ppm.

IR (ATR): ν = 3142, 3122, 3100, 3041, 1794, 1727, 1611, 1595, 1493, 1184, 1134, 1079, 1012 cm⁻¹.

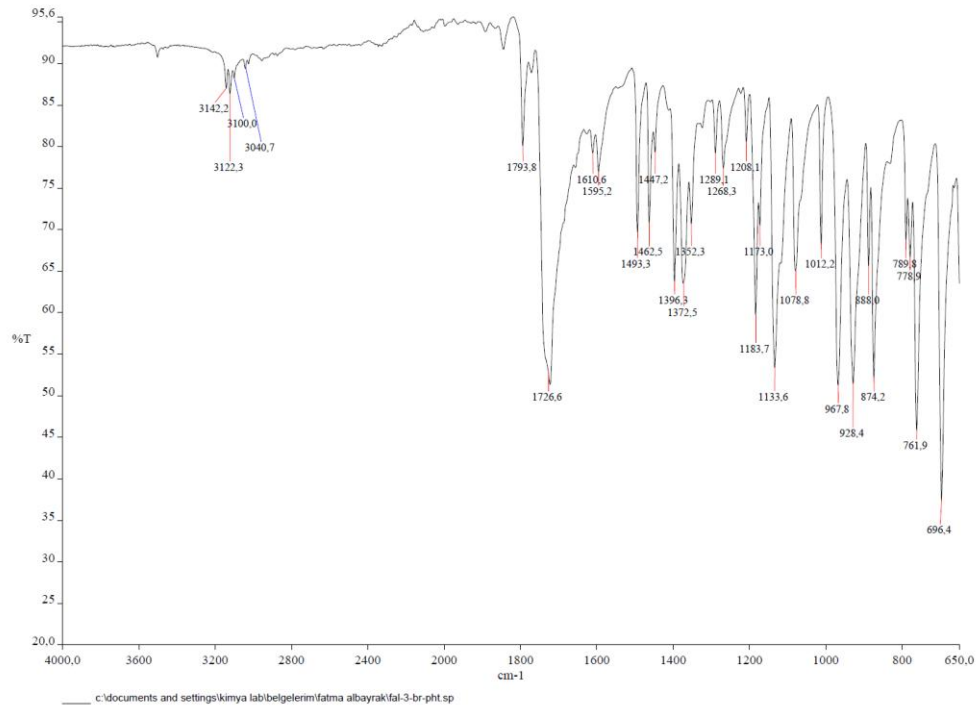
HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 321.9715, (C₁₃H₈BrNO₄), bulunan 321.9702.



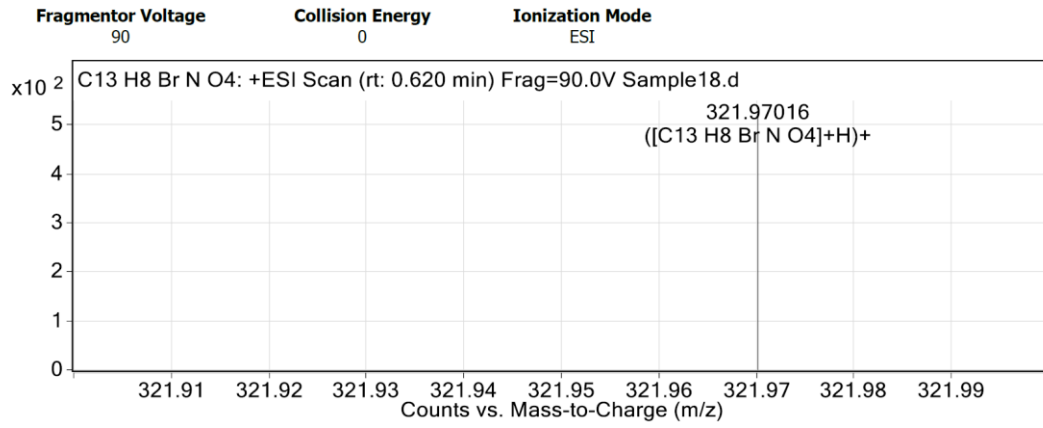
Şekil 7.81: M53'ün ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 7.82: M53'ün ¹³C NMR Spektrumu.

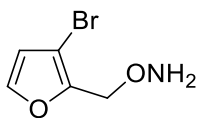


Şekil 7.83: M53'ün IR Spektrumu.



Şekil 7.84: M53'ün HRMS Spektrumu.

7.2.10 O-((3-bromofuran-2-il)metil)hidroksilamin Bileşığının Sentezi



M54

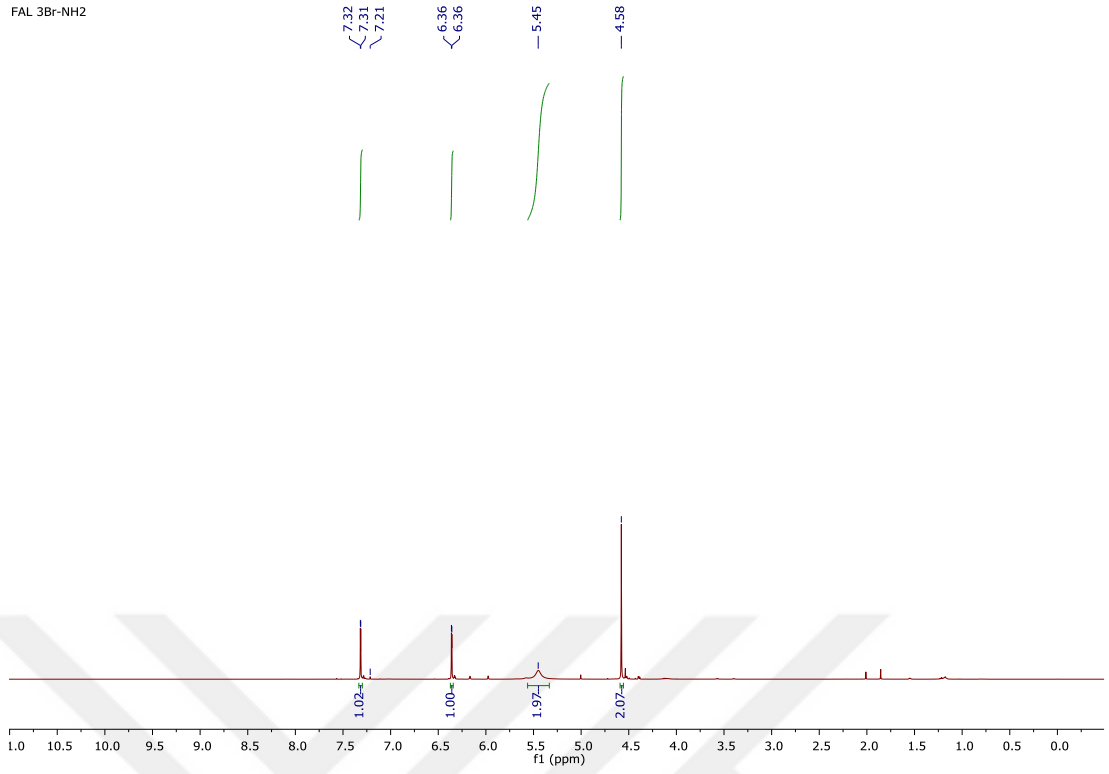
M53 (3 g, 9.31 mmol) oda sıcaklığında, azot atmosferi altında, susuz DCM (80mL) içerisinde çözüldü. Üzerine damla damla hidrazin hidrat (2.33 g, 2.26 mL, 46.6 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 16 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip ham ürün çift katlı süzgeç kağıdı ile süzüldü. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki kademede kullanıldı. **M54** (1.8 g, 9.31 mmol) %100 verimle elde edildi. Renksiz sıvı, Rf:0.1 (%20, EA/Hek).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.58 (s, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 148.7, 143.2, 114.1, 100.8, 67.2 ppm.

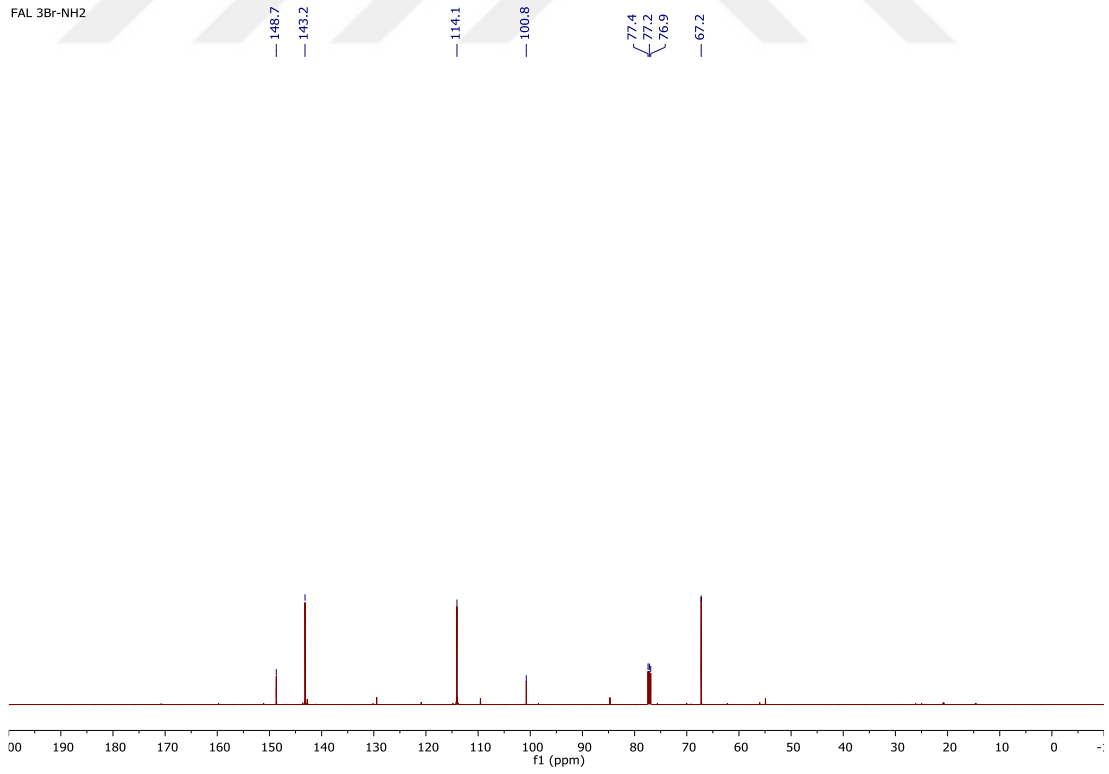
IR (ATR): $\nu = 3318, 3244, 3148, 3124, 2920, 2867, 1584, 1501, 1139, 1351, 1078, 1010 \text{ cm}^{-1}$.

FAL 3Br-NH2

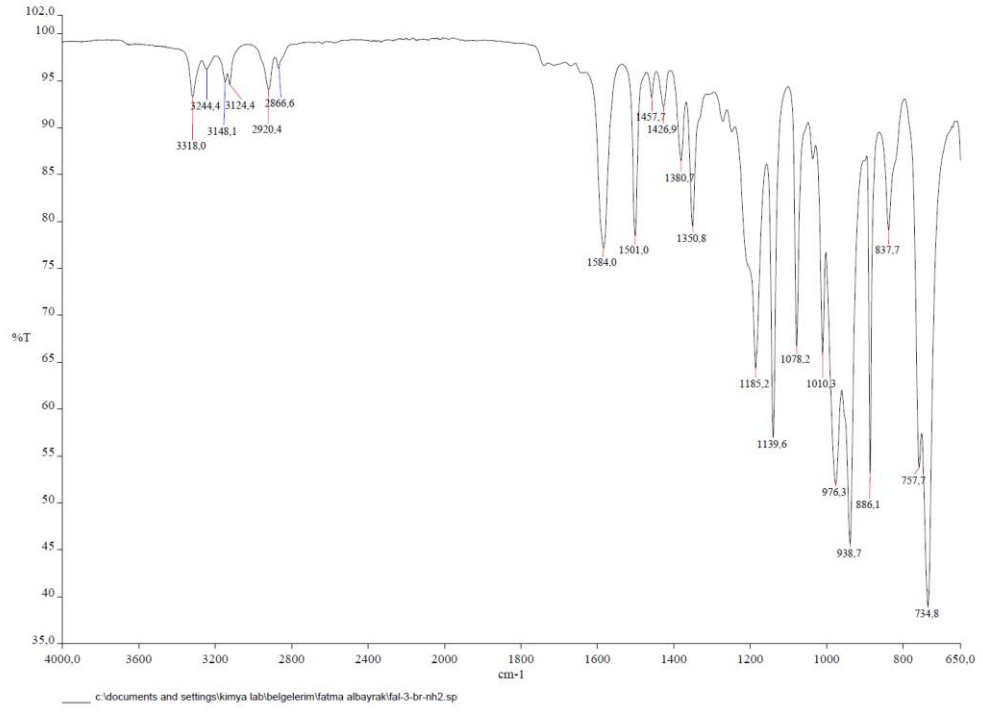


Şekil 7.85: M54'ün ¹H NMR Spektrumu.

FAL 3Br-NH2

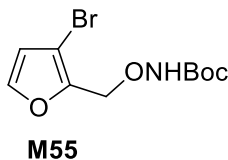


Şekil 7.86: M54'ün ¹³C NMR Spektrumu.



Şekil 7.87: M54'ün IR Spektrumu.

7.2.11 Tert-bütil (3-bromofuran-2-il)metoksikarbamat Bileşiğinin Sentezi



Azot atmosferinde, 0°C’de **M54** (1.22 g, 6.45 mmol) susuz THF (40 mL) içerisinde çözülerek üzerine damla damla Et₃N (964 mg, 1.33 mL, 9.53 mmol) ilave edildi. 0°C’de susuz THF (10 mL) içerisinde çözülmüş Boc₂O (1.52 g, 6.98 mmol) damla damla reaksiyon karışımına ilave edilerek reaksiyonun kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verildi ve bu sıcaklıkta 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilip doymuş NH₄Cl (10 mL) çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı EA (3x40 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M55** (1.8 g, 6.13 mmol) %95 verimle elde edildi. Renksiz sıvı, R_f:0.4 (%20, EA/Hek).

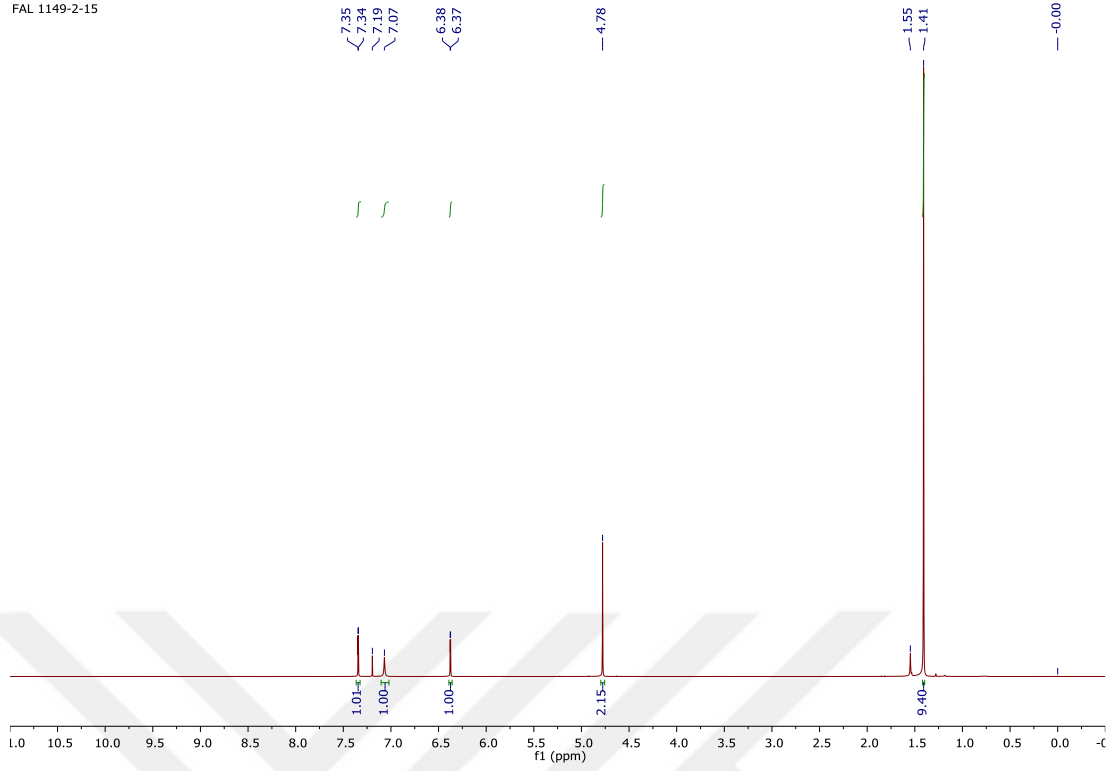
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 1.41 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 156.6, 147.4, 143.7, 114.2, 102.3, 82.0, 67.3, 28.2 ppm.

IR (ATR): ν = 3289, 3152, 3130, 2979, 2930, 2870, 1719, 1249, 1165, 1103 cm⁻¹.

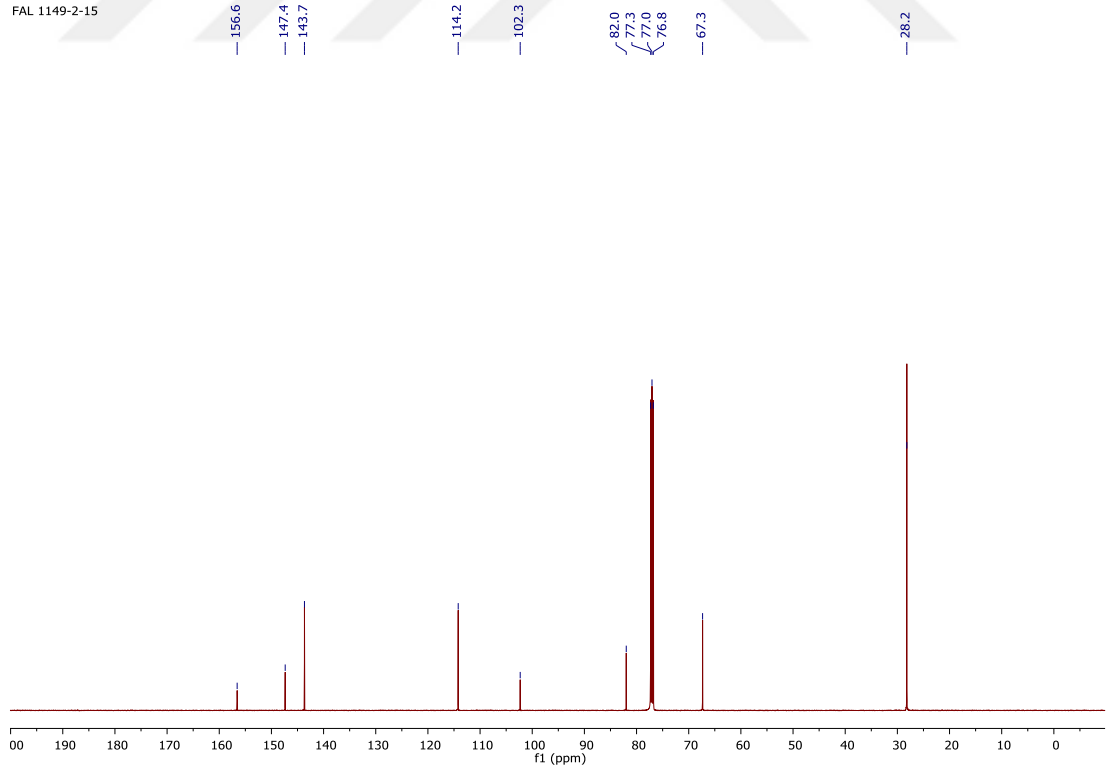
HRMS (ESI): [M + Na]⁺ hesaplanan 314.0004, (C₁₀H₁₄BrNO₄), bulunan 313.9999.

FAL 1149-2-15

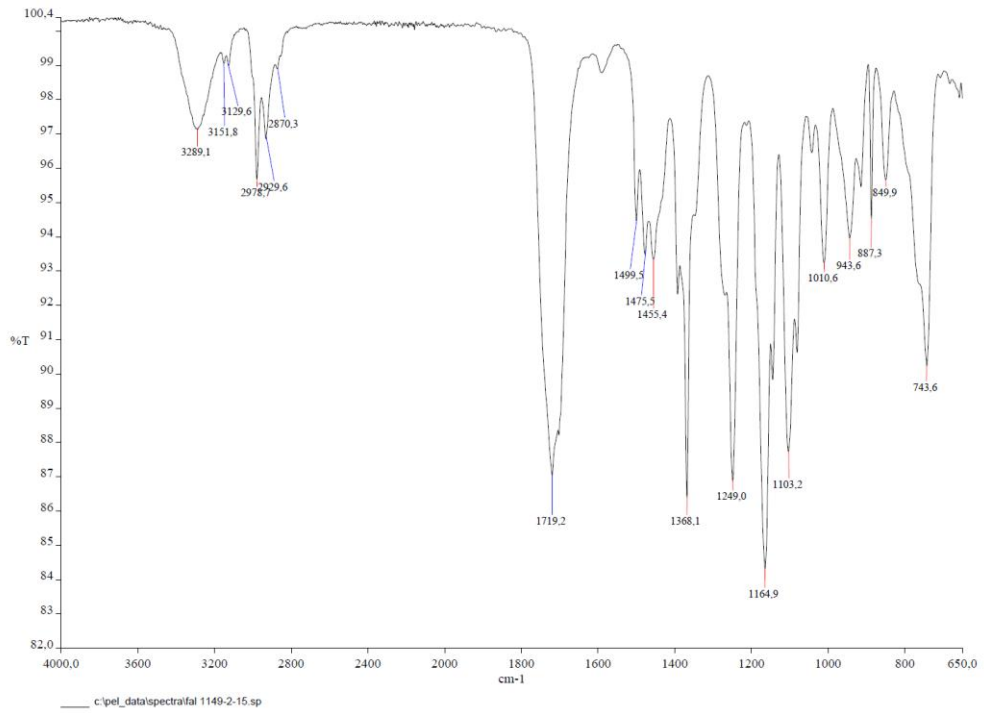


Şekil 7.88: M55'in ¹H NMR Spektrumu.

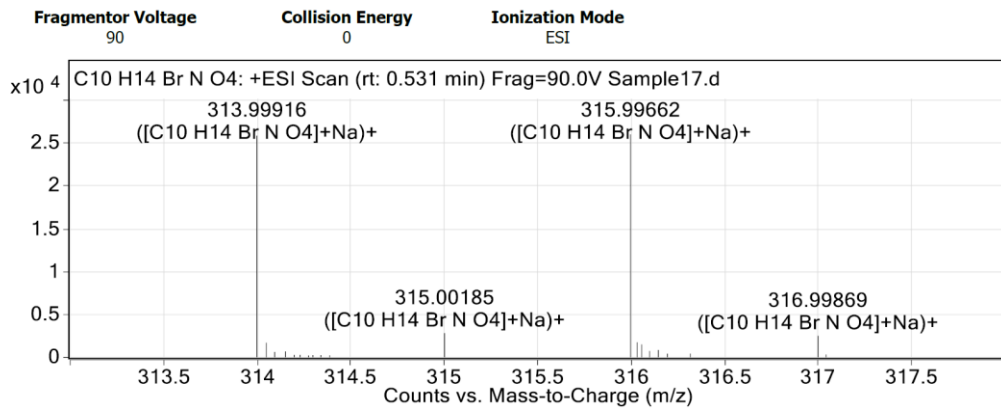
FAL 1149-2-15



Şekil 7.89: M55'in ¹³C NMR Spektrumu.

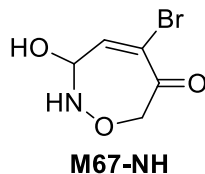


Şekil 7.90: M55'in IR Spektrumu.



Şekil 7.91: M55'in HRMS Spektrumu.

7.2.12 5-Bromo-3-hidroksi-2,3-dihidro-1,2-oksazepin-6(7H)-on Bileşığının Sentezi



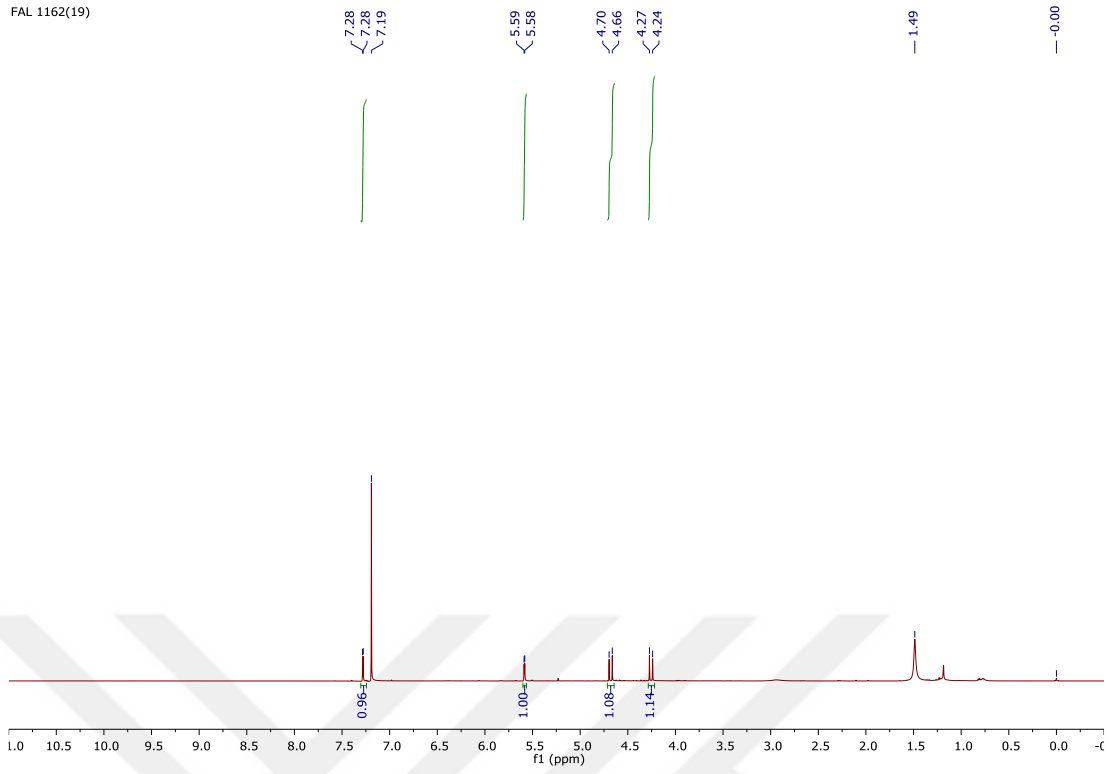
M55 (60 mg, 0.21 mmol) THF (2 mL) ve H₂O (1 mL) içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutulup sırasıyla NaHCO₃ (44 mg, 0.52 mmol), NaOAc (26 mg, 0.32 mmol) ve NBS (56 mg, 0.032 mmol) reaksiyon karışımına eklendi. Reaksiyon aynı sıcaklıkta 20 dk karıştırıldı. TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon doymuş NaHCO₃ (5 mL) çözeltisi ile durduruldu, EA (3x) ile ekstrakte edildi. Organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu, süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücüsü düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki kademede kullanıldı. **M67-NH** %67 verimle elde edildi. Renksiz katı, R_f:0.15 (%30, EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 187.0, 145.9, 123.7, 90.1, 66.9 ppm.

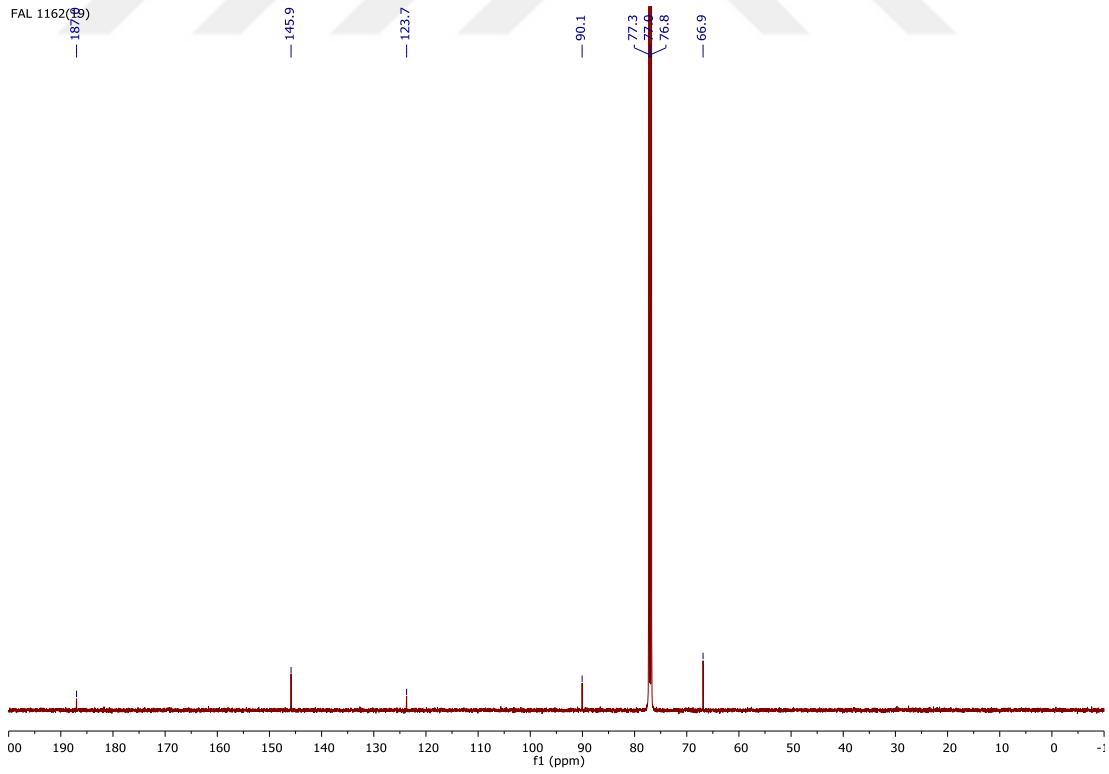
IR (ATR): ν = 3437, 3401, 3059, 2922, 2844, 1710, 1614, 1424, 1316, 1130 cm⁻¹.

FAL 1162(19)

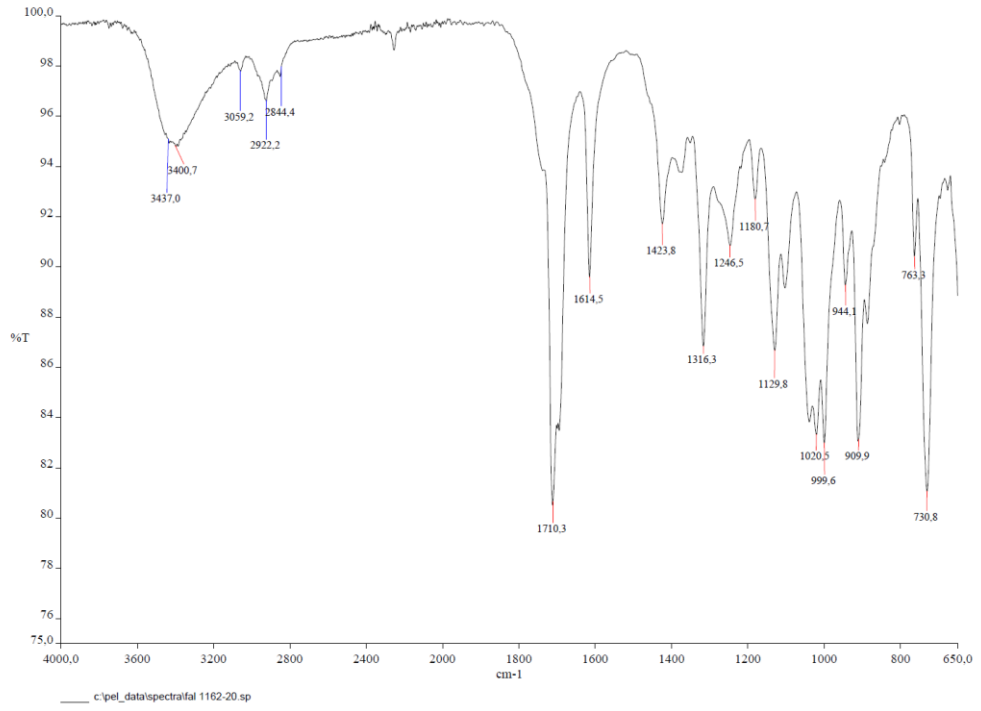


Şekil 7.92: M67-NH'ın ¹H NMR Spektrumu.

FAL 1162(19)

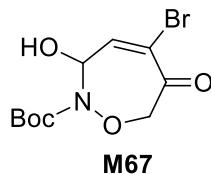


Şekil 7.93: M67-NH'ın ¹³C NMR Spektrumu.



Şekil 7.94: M67-NH'nin IR Spektrumu.

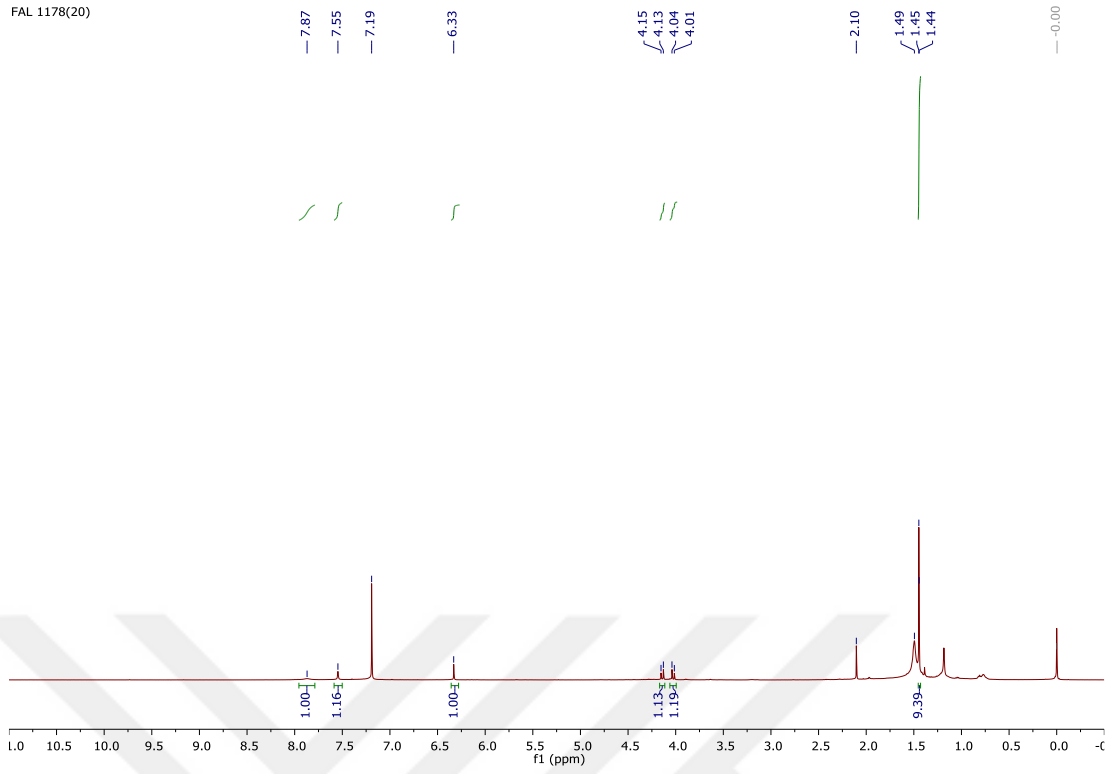
7.2.13 Tert-bütil 5-bromo-3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat Bileşiğinin Sentezi



Başlangıç maddesi (200 mg, 0.68 mmol) (**M55**) 7 mL diklorometanda çözüldü ve üzerine mCPBA (767 mg, 3.42 mmol) ilave edilerek bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC kontrolü ile reaksiyona doymuş NaHSO₃ çözeltisi ilave edildi ve 30 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 3 defa DCM ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faza bir defa da doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu, süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücüsü düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki kademede kullanıldı. **M67** (200 mg, 0.65 mmol) %95 verimle elde edildi. Renksiz katı, R_f:0.34 (%30, EA/Hek).

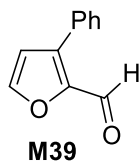
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.14 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H) ppm.

FAL 1178(20)



Şekil 7.95: M67'nin ^1H NMR Spektrumu.

7.2.14 3-fenilfuran-2-karbaldehit Bileşiğinin Sentezi



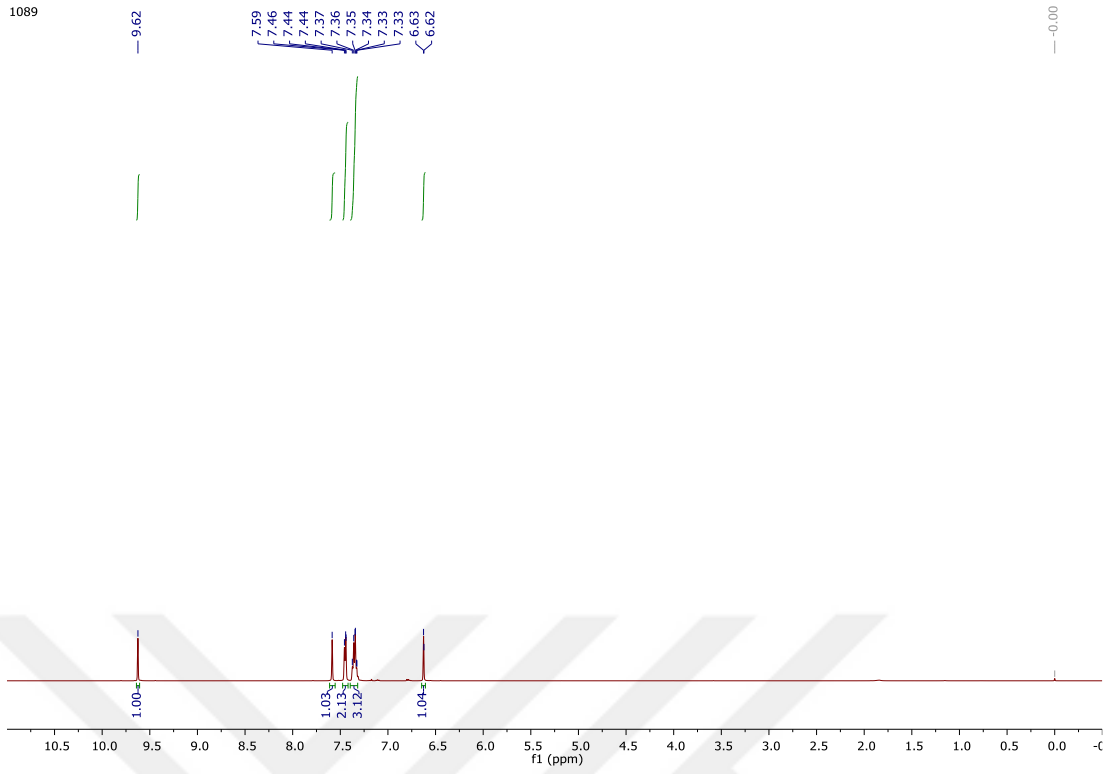
M38 (6.17 mmol, 1.08 g) 1,4-dioksan (20 mL) içerisinde çözülerek, oda sıcaklığında karışan çözeltiye Pd(PPh₃)₄ (0.15 mmol, 240 mg), Fenil boronik asit (7.4 mmol, 930 mg) ve K₂CO₃ (15.4 mmol, 2.13 g) ilave edildi. Reaksiyon karışımı iki gece refluks sıcaklığında karıştırıldı. TLC kontrolü ile reaksiyonun tamamlandığı görülerek reaksiyon karışımı pamuktan süzüldü ve ayırma hunisine alındı. Üzerine Etil asetat ilavesi ile karışım seyreltilti. Etil asetat (3x)-tuzlu su ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M39** (5.24 mmol, 903 mg) %85 verimle elde edildi. Sarı renkli sıvı, R_f:0.54 (%20, EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.62 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 3H), 6.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H) ppm.

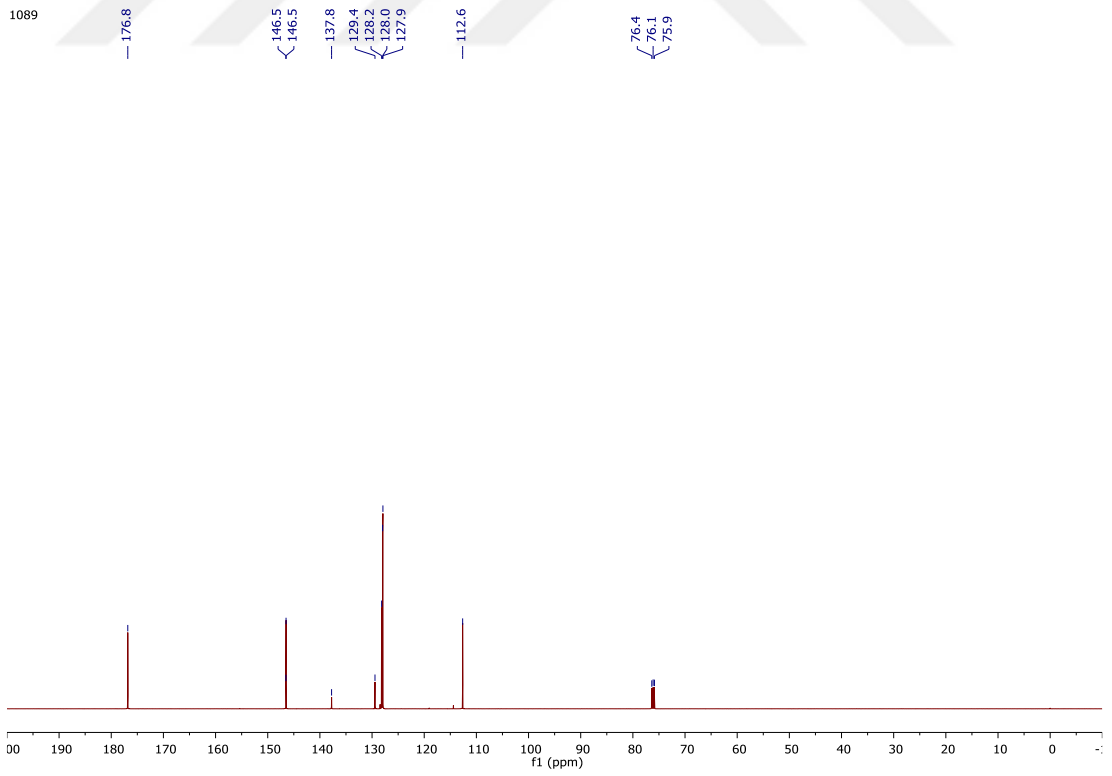
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 176.8, 146.5 (2x), 137.8, 129.4, 128.2, 128.0, 127.9, 112.6 ppm.

IR (ATR): ν = 3129, 3055, 2843, 1661, 1604, 1593, 1580, 1562, 1258, 1153, 1065 cm⁻¹.

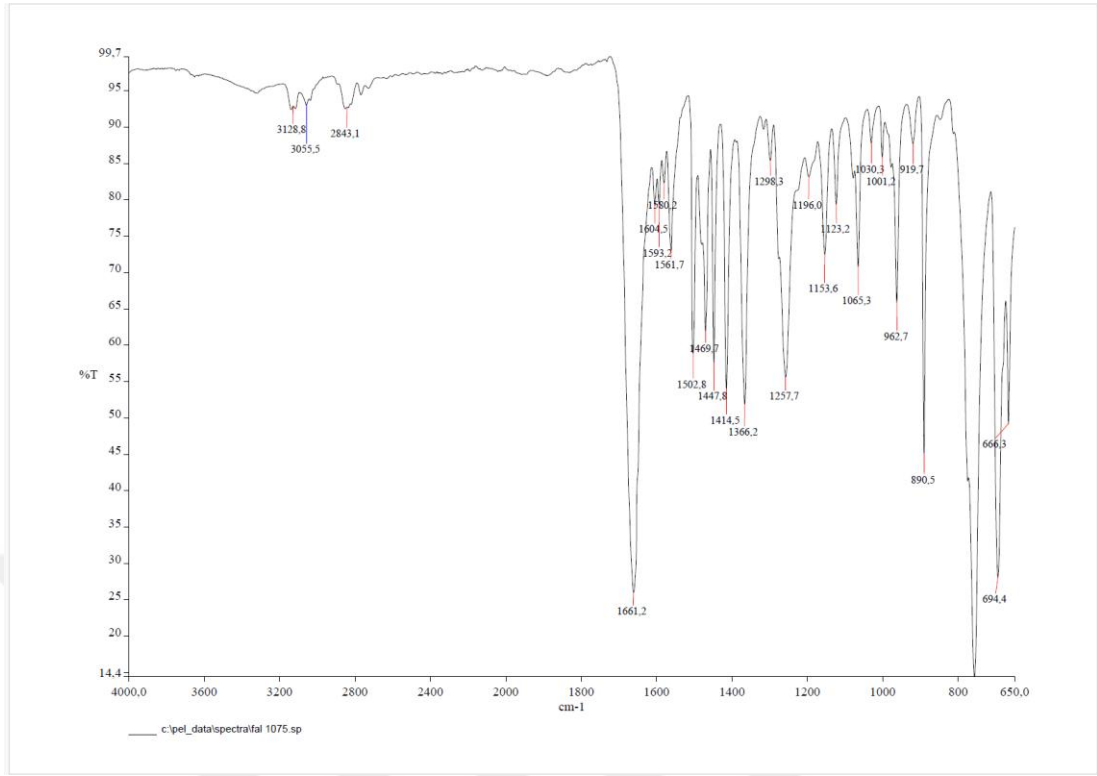
HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 173.0602 (C₁₁H₈O₂), bulunan 173.0595.



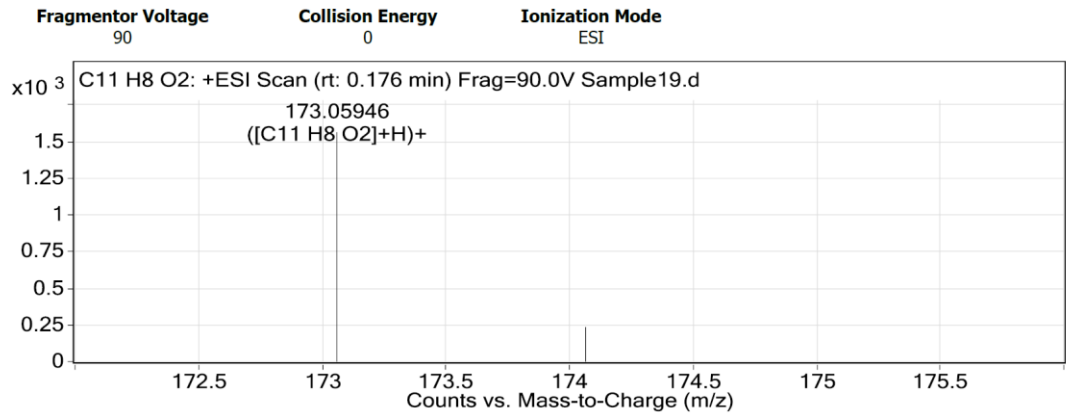
Şekil 7.96: M39'un ^1H NMR Spektrumu.



Şekil 7.97: M39'un ^{13}C NMR Spektrumu.

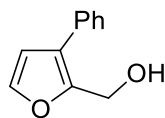


Şekil 7.98: M39'un IR Spektrumu.



Şekil 7.99: M39'un HRMS Spektrumu.

7.2.15 (3-fenilfuran-2-il)metanol Bileşığının Sentezi



M44

Başlangıç maddesi **M39** (2.94 g, 17 mmol) 60 mL Metanol'de çözüldü ve reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutuldu. Sodyum borhidrür (1.3 g, 34 mmol) reaksiyon karışımına parça parça ilave edildi. Bir saat aynı sıcaklıkta karıştırılan reaksiyonun TLC kontrolüyle tamamlandığı görüldükten sonra reaksiyon doygun NH₄Cl çözeltisi ilavesi ile sonlandırıldı ve metanolün fazlası düşük vakum altında uçuruldu. Reaksiyon karışımına tuzlu su ile seyreltilerek Etil asetat (3x) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar sodyum sülfat ile kurutuldu, süzgeç kağıdından süzüldü ve düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi ile silika jel kolondan süzülerek saflaştırıldı. **M44** (2.96 g, 17 mmol) %100 verimle elde edildi. Sarı renkli sıvı, R_f:0.27 (%20, EA/Hek).

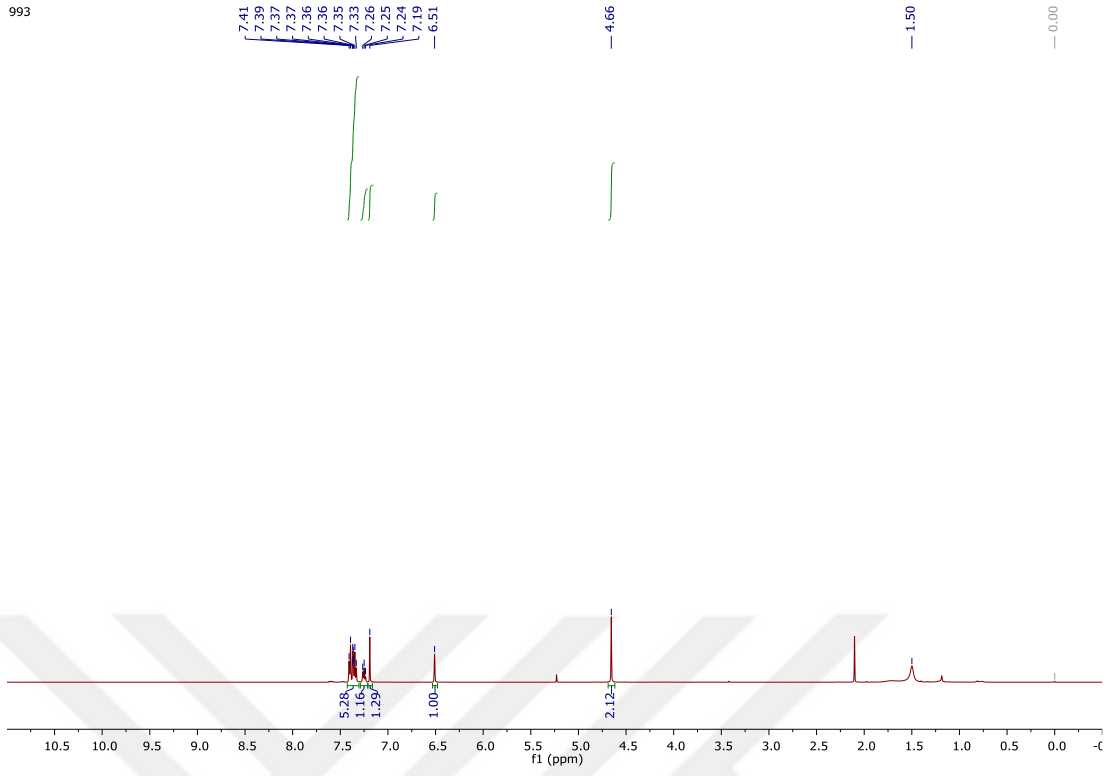
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.43 – 7.30 (m, 5H), 7.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.66 (s, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 149.3, 142.1, 133.0, 128.8, 128.0, 127.2, 124.5, 111.5, 56.2 ppm.

IR (ATR): ν = 3378, 3052, 2955, 2930, 2848, 1010 cm⁻¹.

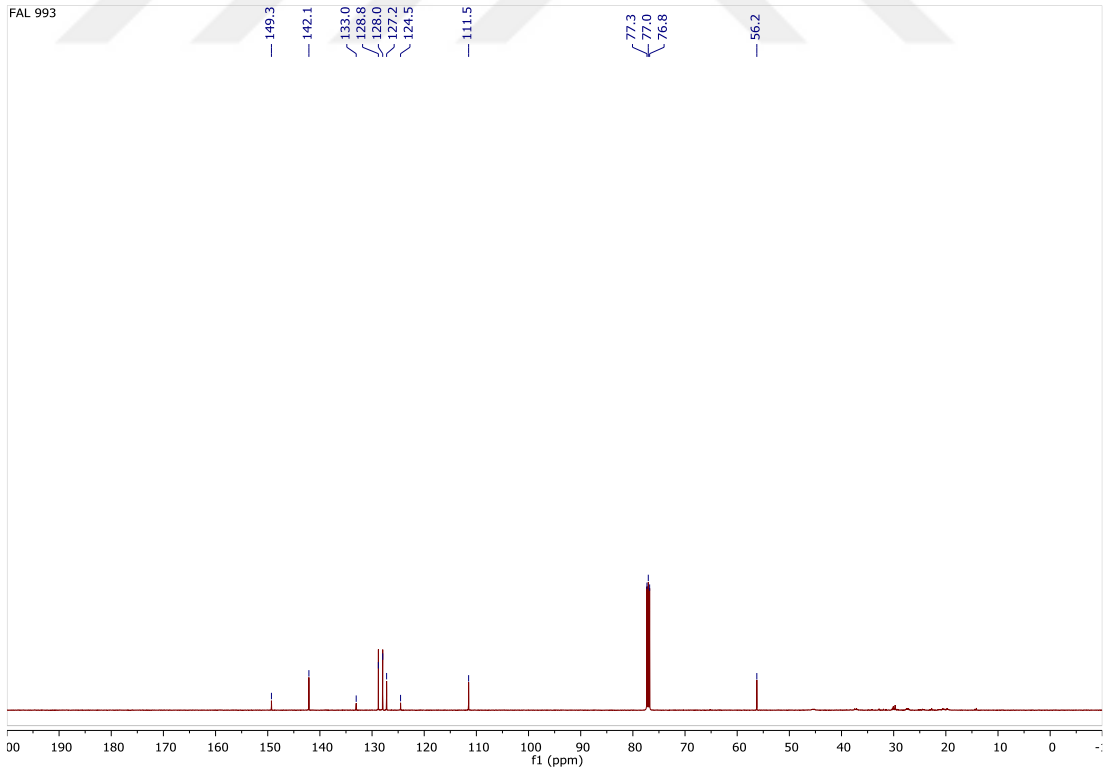
HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 175.0759, (C₁₁H₁₀O₂), bulunan 175.0744.

993

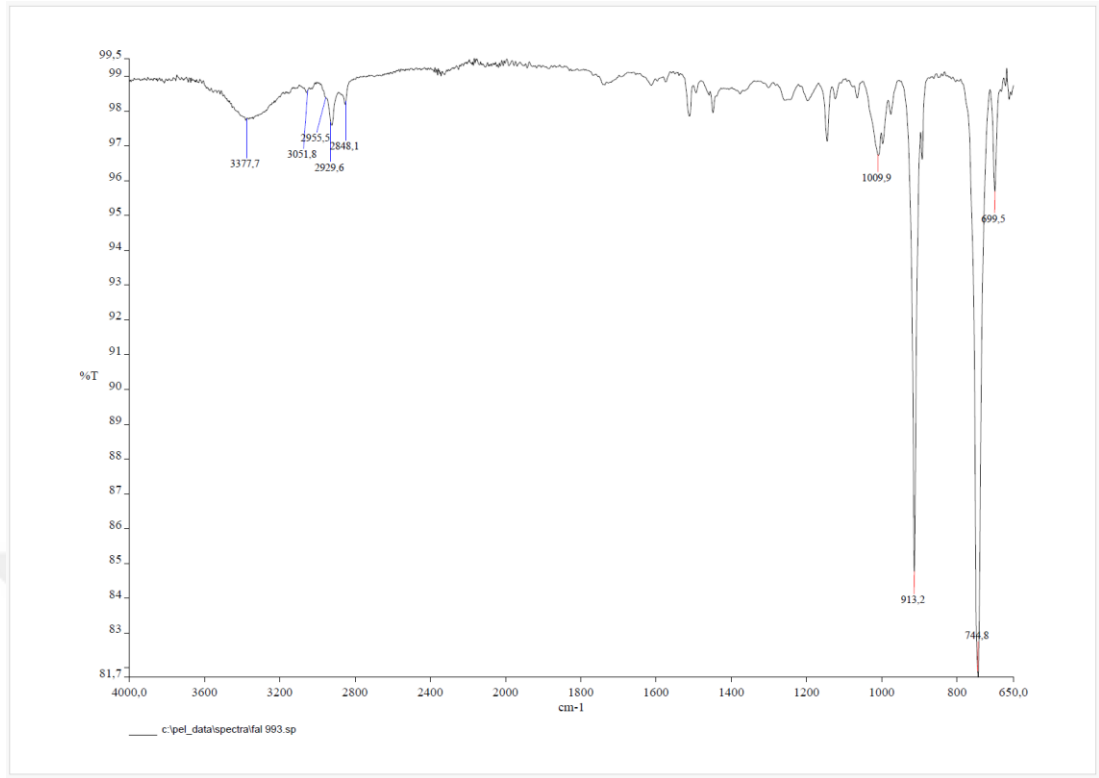


Şekil 7.100: M44'ün ¹H NMR Spektrumu.

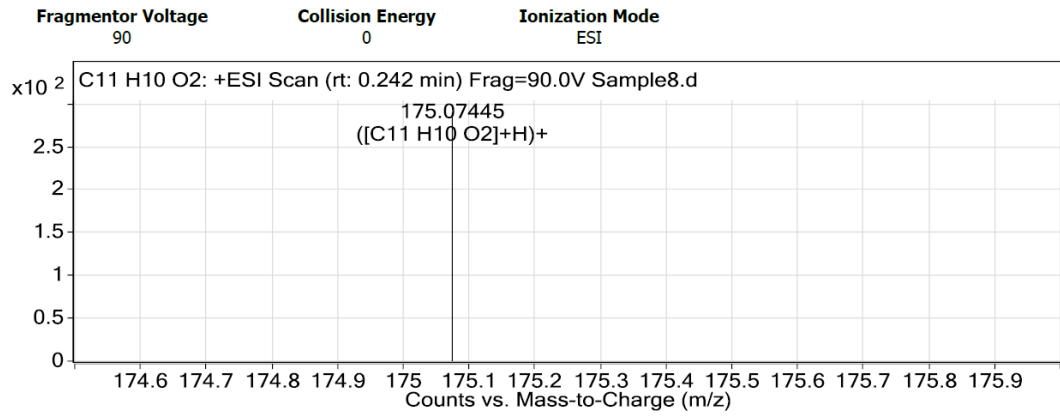
FAL 993



Şekil 7.101: M44'ün ¹³C NMR Spektrumu.

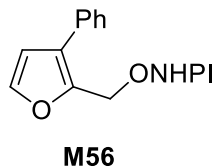


Şekil 7.102: M44'ün IR Spektrumu.



Şekil 7.103: M44'ün HRMS Spektrumu.

7.2.16 2-((3-fenilfuran-2-il)metoksi)izoindolin-1,3-dion Bileşiğinin Sentezi



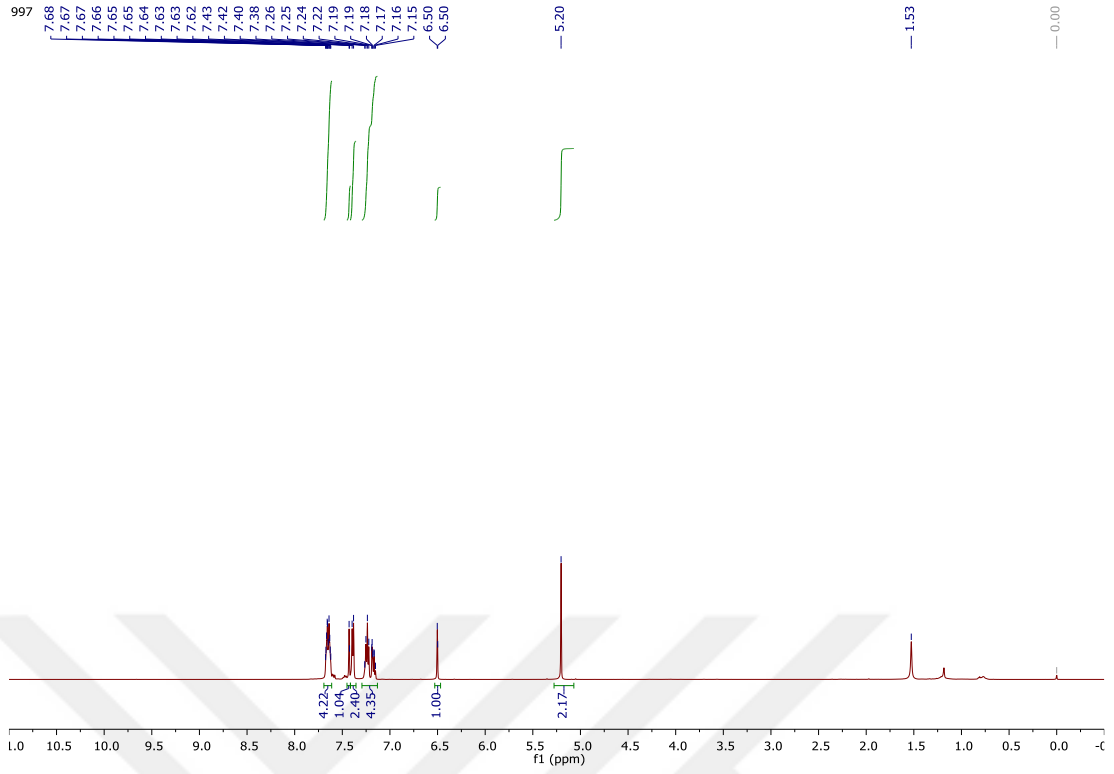
PPh₃ (5.35 g, 20.4 mmol), ve NHPI (3.33 g, 20.4 mmol) çift boyunlu balonda azot atmosferi altında susuz THF (30mL) içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutulurak **M44**'ün (1.42 g, 8.15 mmol) susuz THF (15 mL) içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımına damla damla DEAD (3.7 mL, 20.4 mmol) ilave edildi. Kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilen reaksiyon karışımı 1 saat bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra 65°C'de 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip doymuş NaCl (15 mL) çözeltisi ilave edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı EA (3x) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M56** (2.21 g, 6.93 mmol) %85 verimle elde edildi. Sarı katı, R_f:0.23 (%20, EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (tdd, *J* = 9.3, 5.3, 2.4 Hz, 4H), 7.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.29 – 7.13 (m, 4H), 6.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H) ppm.

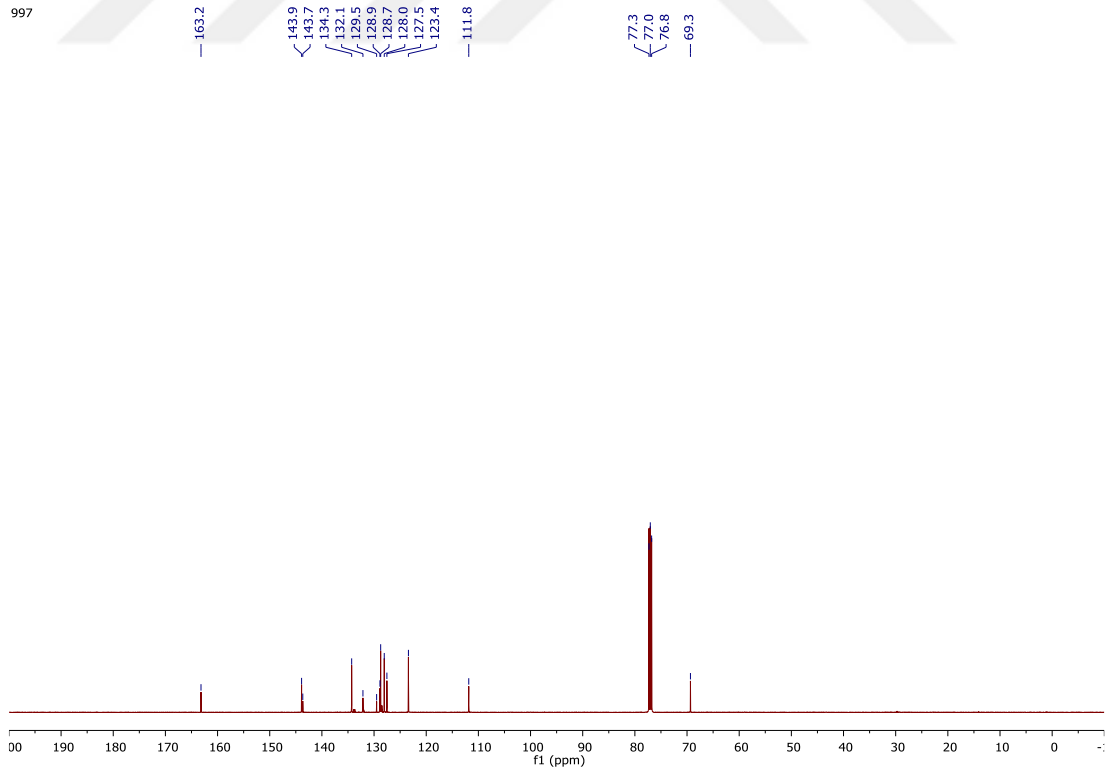
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 163.2, 143.9, 143.7, 134.3, 132.1, 129.5, 128.9, 128.7, 128.0, 127.5, 123.4, 111.8, 69.3 ppm.

IR (ATR): ν = 3149, 3059, 2956, 2930, 1789, 1730, 1509, 1256, 1185, 1082 cm⁻¹.

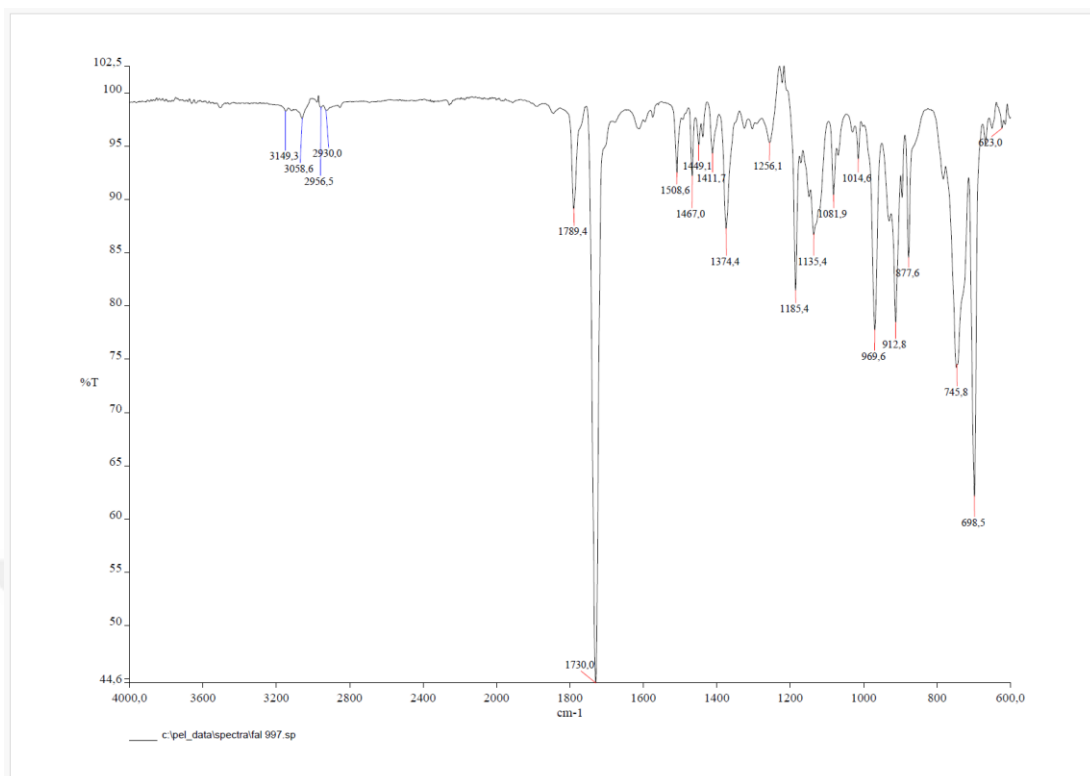
HRMS (ESI): [M + Na]⁺ hesaplanan 342.0742 (C₁₉H₁₃NO₄), bulunan 342.0723.



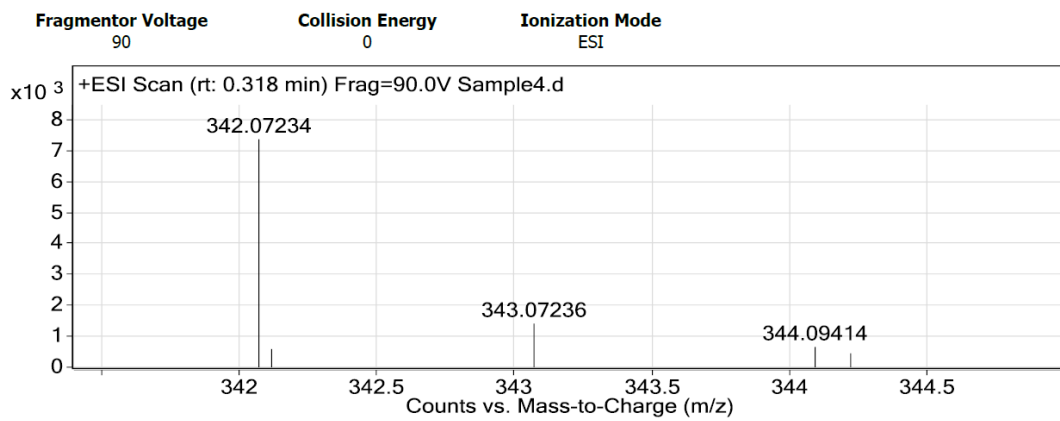
Şekil 7.104: M56'nın ^1H NMR Spektrumu.



Şekil 7.105: M56'nın ^{13}C NMR Spektrumu.

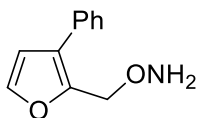


Şekil 7.106: M56'nin IR Spektrumu.



Şekil 7.107: M56'nin HRMS Spektrumu.

7.2.17 O-((3-fenilfuran-2-il)metil)hidroksilamin Bileşiğinin Sentezi



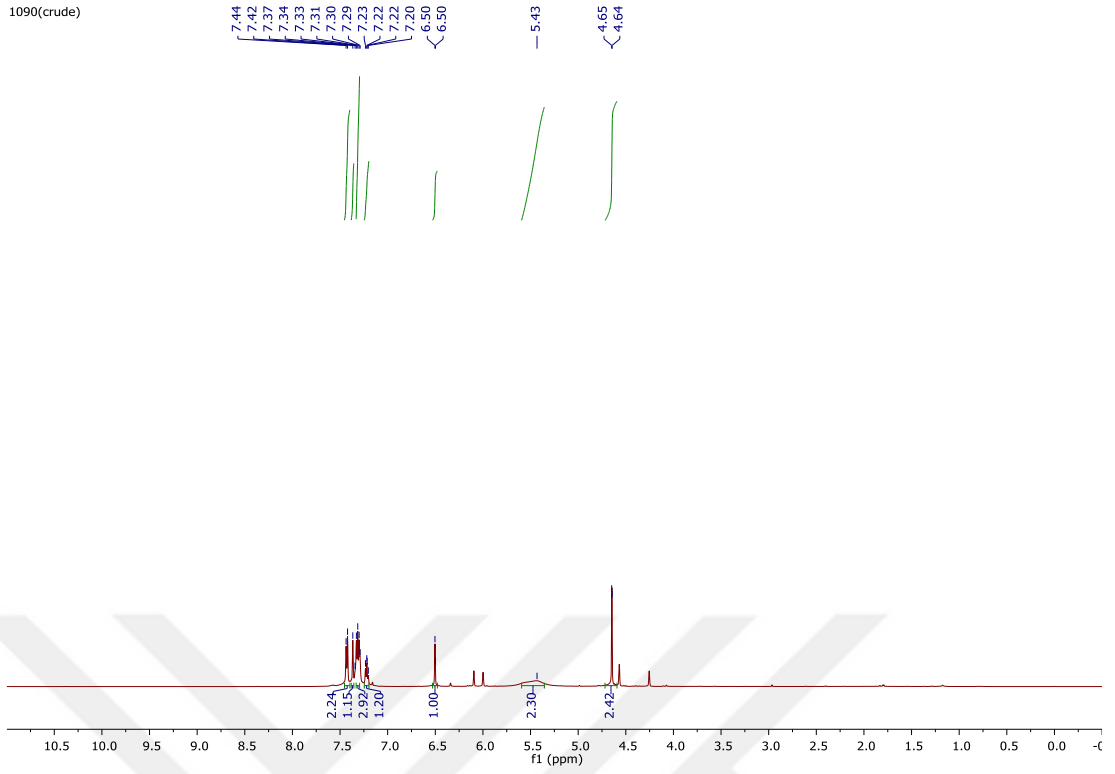
M57

M56 (1.8 g, 5.64 mmol) oda sıcaklığında, azot atmosferi altında, susuz DCM (30mL) içerisinde çözüldü. Üzerine damla damla hidrazin hidrat (1.41 g, 28.2 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 16 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip ham ürün çift katlı süzgeç kağıdı ile süzüldü. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki kademede kullanıldı. **M57** (1.07 g, 5.64 mmol) %100 verimle elde edildi. Açık sarı sıvı, Rf:0.2 (%20, EA/Hek).

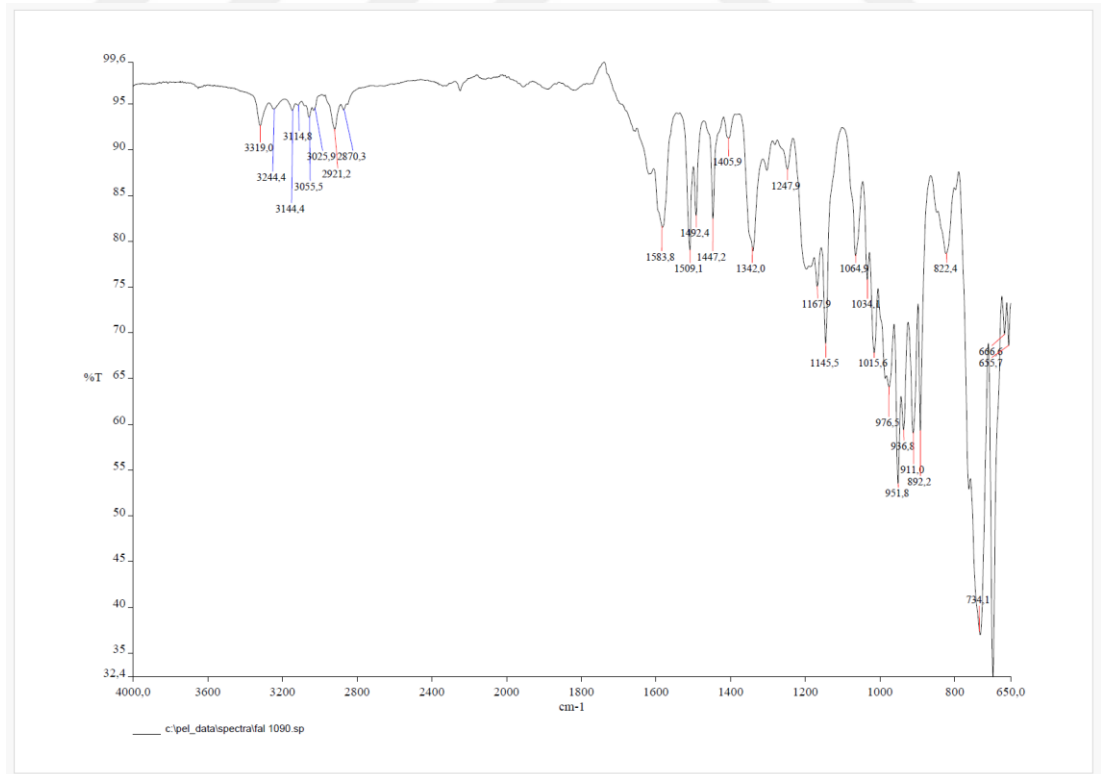
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.65 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H) ppm.

IR (ATR): $\nu = 3319, 3244, 3115, 3055, 3023, 2921, 2870, 1584, 1145 \text{ cm}^{-1}$.

1090(crude)

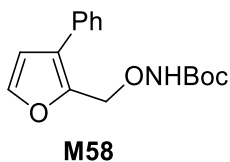


Şekil 7.108: M57'nin ^1H NMR Spektrumu.



Şekil 7.109: M57'nin IR Spektrumu.

7.2.18 Tert-bütıl (3-fenilfuran-2-il)metoksikarbamat Bileşığının Sentezi



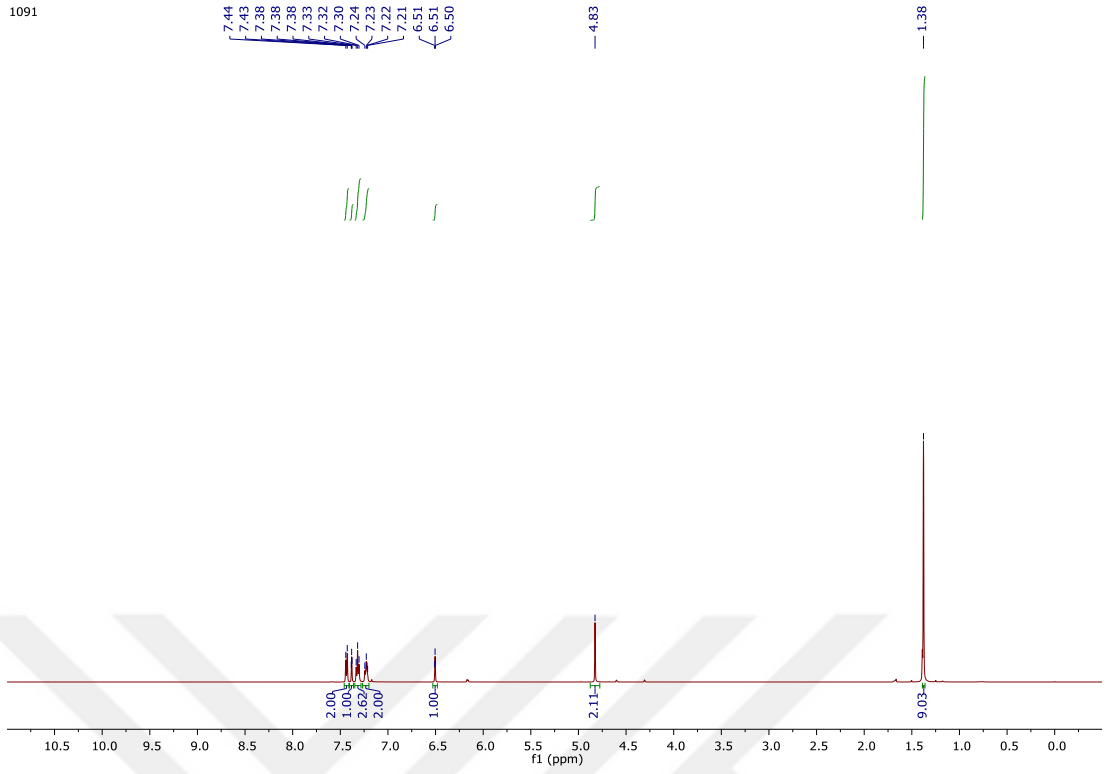
Azot atmosferinde, 0°C’de **M57** (1.22 g, 6.45 mmol) susuz THF (30 mL) içerisinde çözülerek üzerine damla damla Et₃N (1.35 mL, 9.67 mmol) ilave edildi. 0°C’de susuz THF (10 mL) içerisinde çözülmüş Boc₂O (1.55 g, 7.1 mmol) damla damla reaksiyon karışımına ilave edilerek reaksiyonun kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verildi ve bu sıcaklıkta 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilip doymuş NH₄Cl (10 mL) çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı EA (3x40 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M58** (1.7 g, 5.87 mmol) %91 verimle elde edildi. Sarı renkli sıvı, R_f:0.4 (%20, EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 1.38 (s, 9H) ppm.

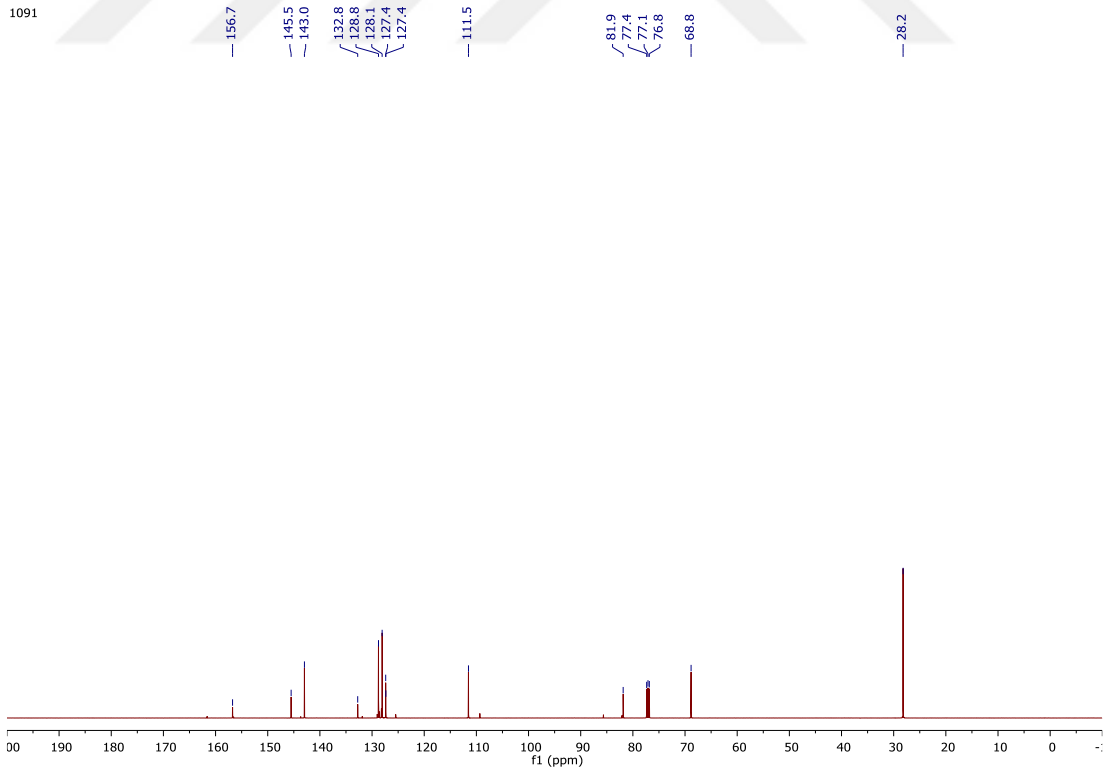
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 156.7, 145.5, 143.0, 132.8, 128.8, 128.1, 127.4 (2x), 111.5, 81.9, 68.8, 28.2 ppm.

IR (ATR): ν = 3290, 3063, 2978, 2937, 1719, 1697, 1159, 1098 cm⁻¹.

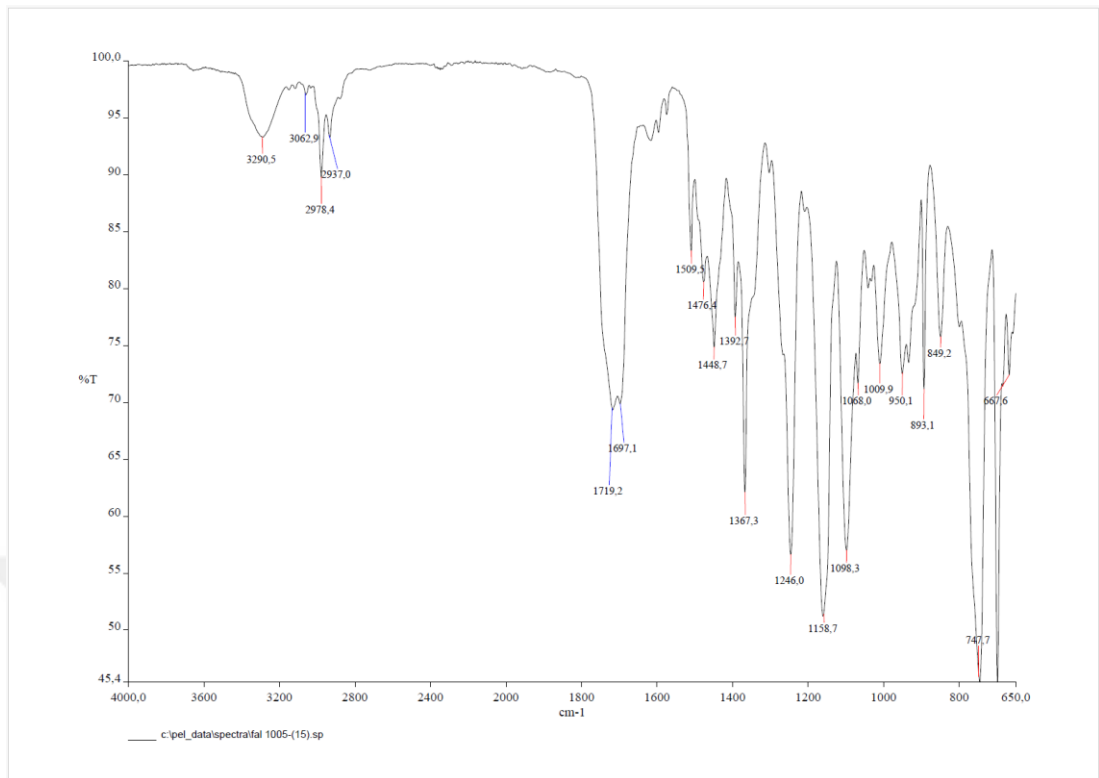
HRMS (ESI): [M + Na]⁺ hesaplanan 312.1212 (C₁₆H₁₉NO₄), bulunan 312.1206.



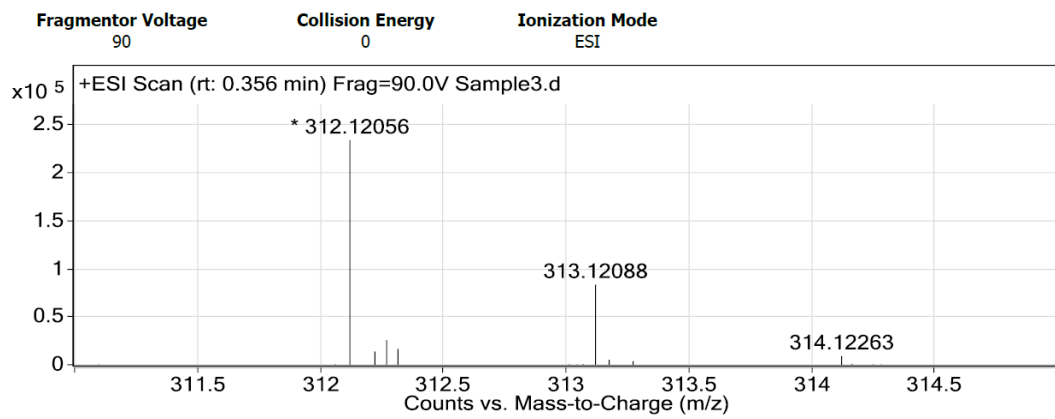
Şekil 7.110: M58'in ^1H NMR Spektrumu.



Şekil 7.111: M58'in ^{13}C NMR Spektrumu.

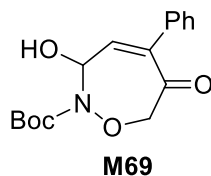


Şekil 7.112: M58'in IR Spektrumu.



Şekil 7.113: M58'in HRMS Spektrumu.

7.2.19 Tert-bütil 3-hidroksi-6-okso-5-fenil-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat Bileşiğinin Sentezi



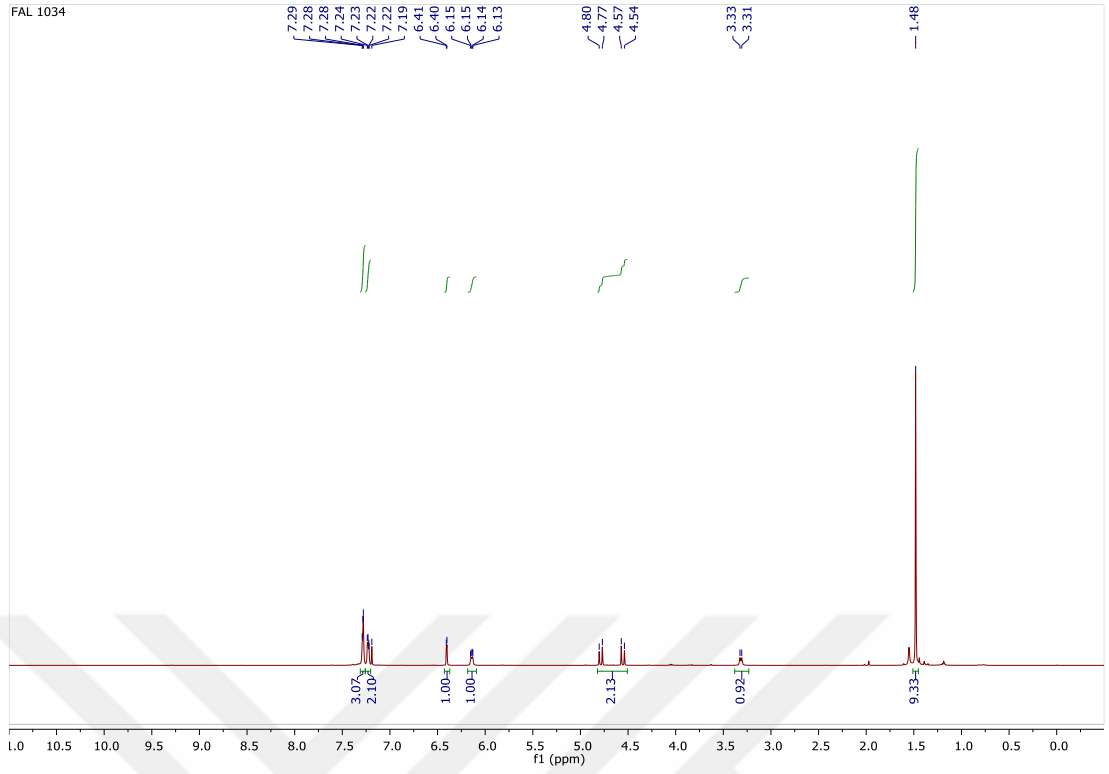
Başlangıç maddesi (100 mg, 0.35 mmol) (**M58**) 2 mL diklorometanda çözüldü ve üzerine mCPBA (155 mg, 0.69 mmol) ilave edilerek bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC kontrolü ile reaksiyona doymuş NaHSO₃ çözeltisi ilave edildi ve 30 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 3 defa DCM ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faza bir defa da doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu, süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücüsü düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki kademede kullanıldı. **M69** (61 mg, 0.2 mmol) %57 verimle elde edildi. Beyaz katı, R_f:0.14 (%20, EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.31 – 7.26 (m, 3H), 7.23 (dd, *J* = 6.8, 2.8 Hz, 2H), 6.40 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 115.9, 16.6 Hz, 2H), 3.32 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H) ppm.

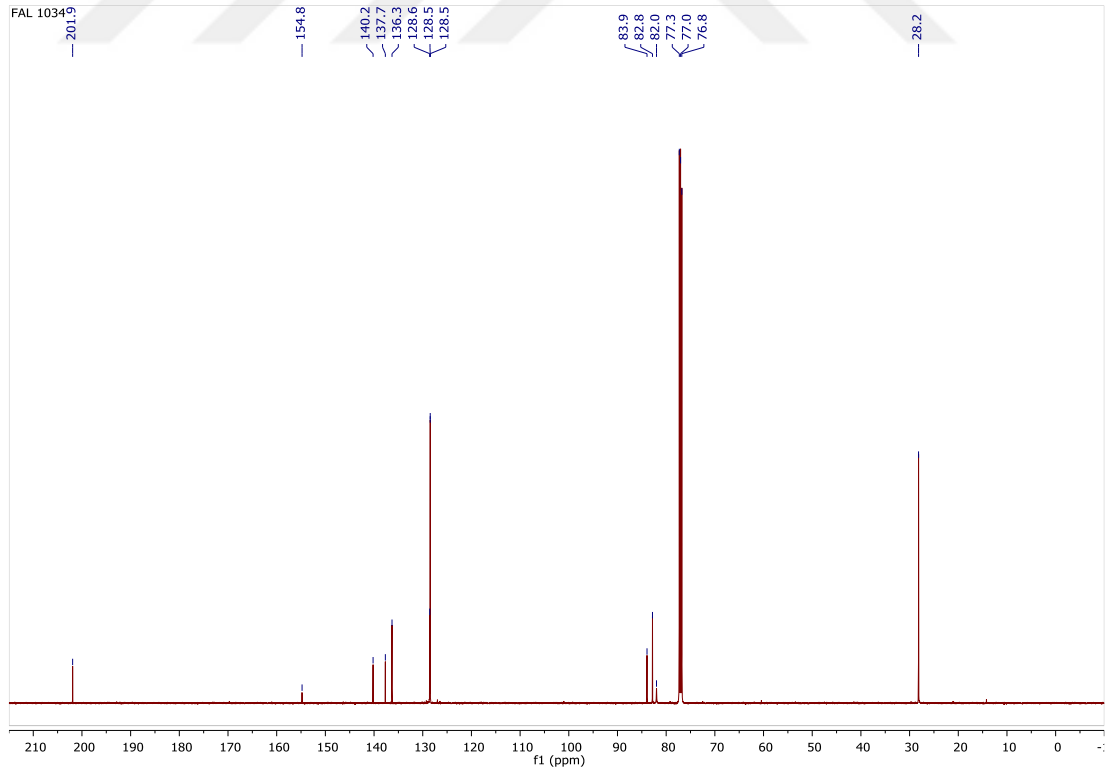
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 201.9, 154.8, 140.2, 137.7, 136.3, 128.6, 128.5 (2x), 83.9, 82.8, 82.0, 28.2 ppm.

IR (ATR): ν = 3397, 3059, 2979, 2920, 2852, 1690, 1153, 1099 cm⁻¹.

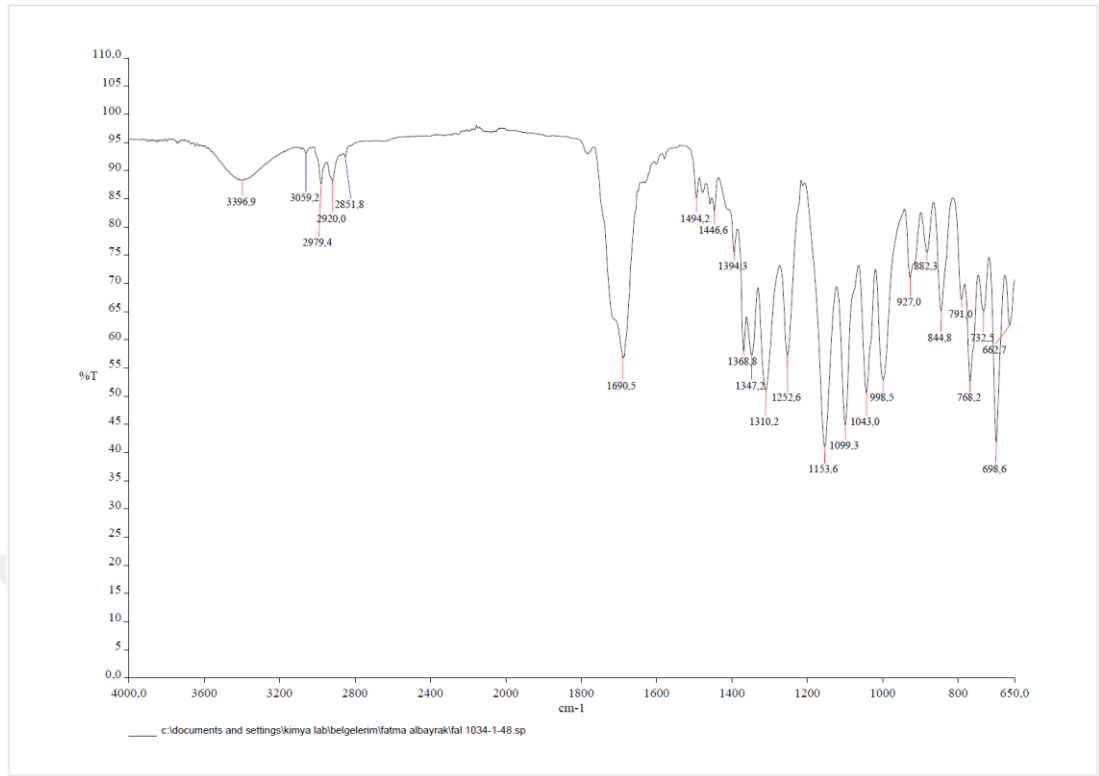
HRMS (ESI): [M + Na]⁺ hesaplanan 328.1161 (C₁₆H₁₉NO₅), bulunan 328.1141.



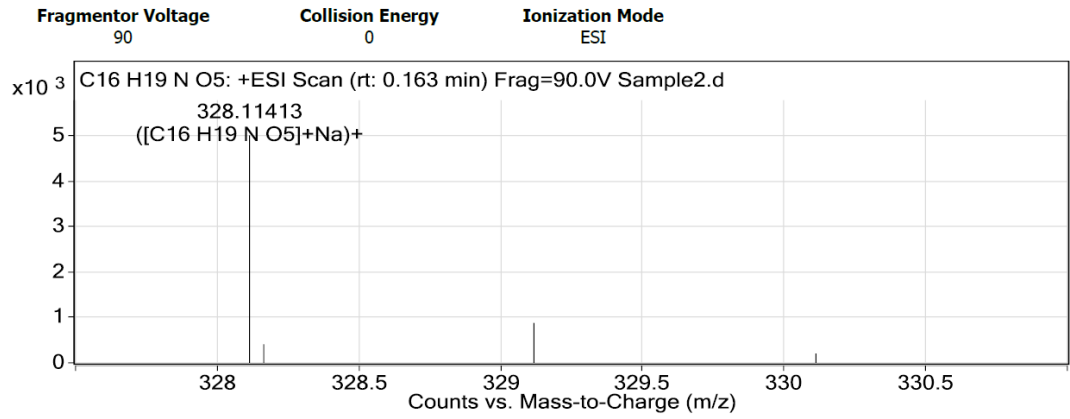
Şekil 7.114: M69'un ^1H NMR Spektrumu.



Şekil 7.115: M69'un ^{13}C NMR Spektrumu.

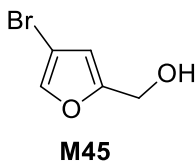


Şekil 7.116: M69'un IR Spektrumu.



Şekil 7.117: M69'un HRMS Spektrumu.

7.2.20 (4-bromofuran-2-il)metanol Bileşiğinin Sentezi



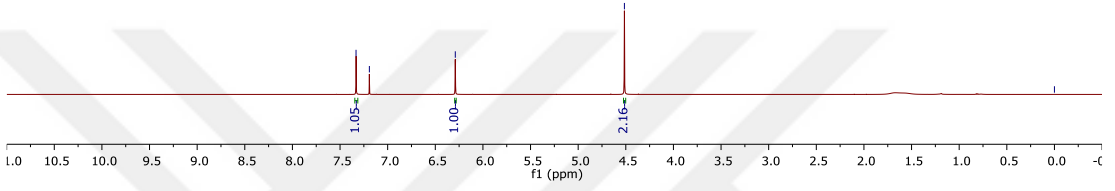
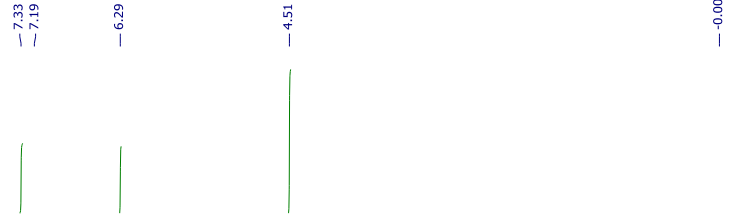
Başlangıç maddesi (1.5 g, 8.57 mmol) 40 mL THF’de çözüldü ve reaksiyon karışımı 0°C’ye soğutuldu. Sodyum borhidrür (487 mg, 12.9 mmol) reaksiyon karışımına parça parça ilave edildi. Bir saat aynı sıcaklıkta karıştırılan reaksiyonun TLC kontrolüyle tamamlandığı görüldükten sonra reaksiyon doymuş NH₄Cl çözeltisi ilavesi ile sonlandırıldı ve metanolün fazlası düşük vakum altında uçuruldu. Reaksiyon karışımına tuzlu su ile seyreltilerek Etil asetat (3x) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar sodyum sülfat ile kurutuldu, süzgeç kağıdından süzüldü ve düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi ile silika jel kolondan süzülerek saflaştırıldı. **M45** (1.32 g, 7.45 mmol) %87 verimle elde edildi. Sarı renkli sıvı, R_f:0.3 (%20, EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.51 (s, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 154.9, 140.8, 111.2, 100.1, 57.4 ppm.

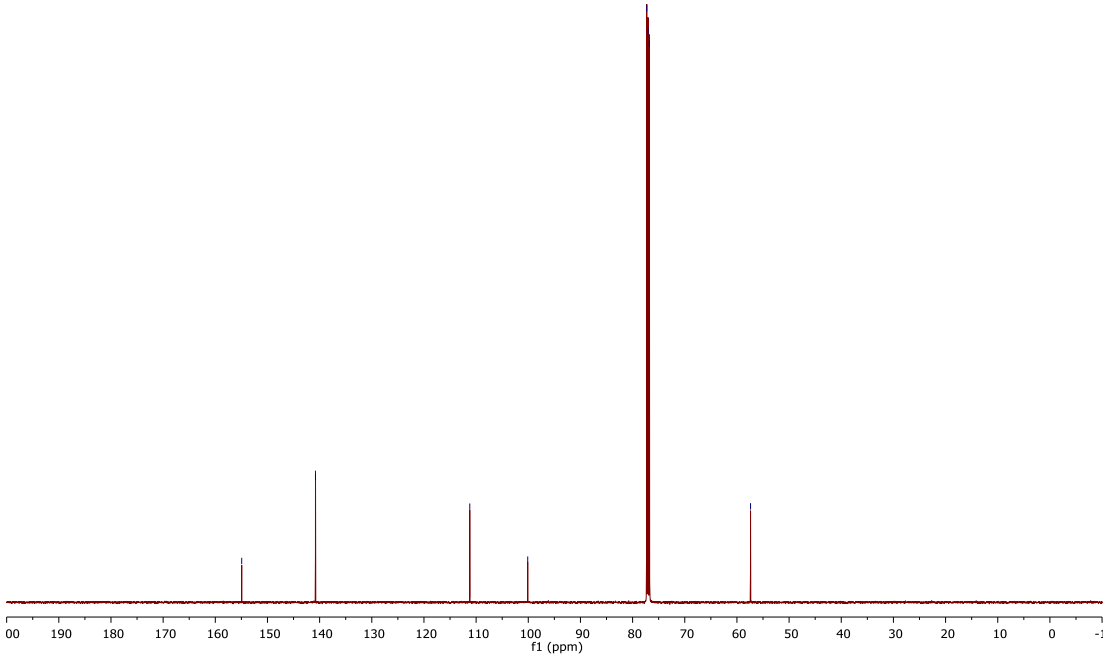
IR (ATR): ν = 3311, 3150, 2925, 2869, 1592, 1223, 1124, 1009 cm⁻¹.

FAL 1160-21

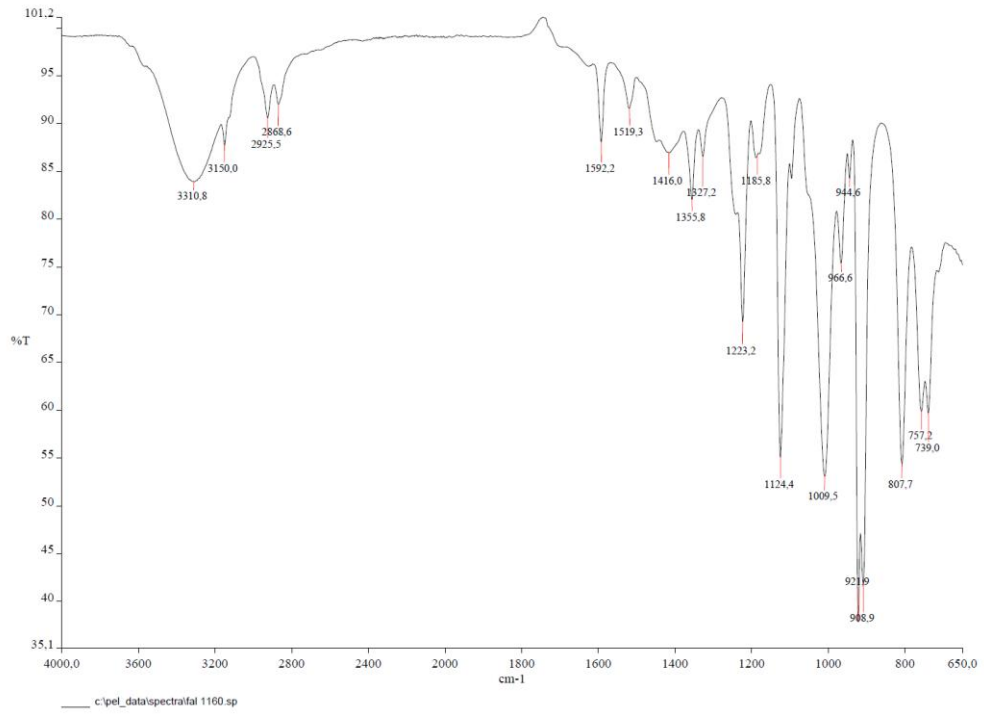


Şekil 7.118: M45'in ¹H NMR Spektrumu.

FAL 1160-21

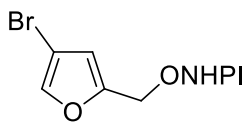


Şekil 7.119: M45'in ¹³C NMR Spektrumu.



Şekil 7.120: M45'in IR Spektrumu.

7.2.21 2-((4-bromofuran-2-il)metoksi)izoindolin-1,3-dion Bileşiğinin Sentezi



M59

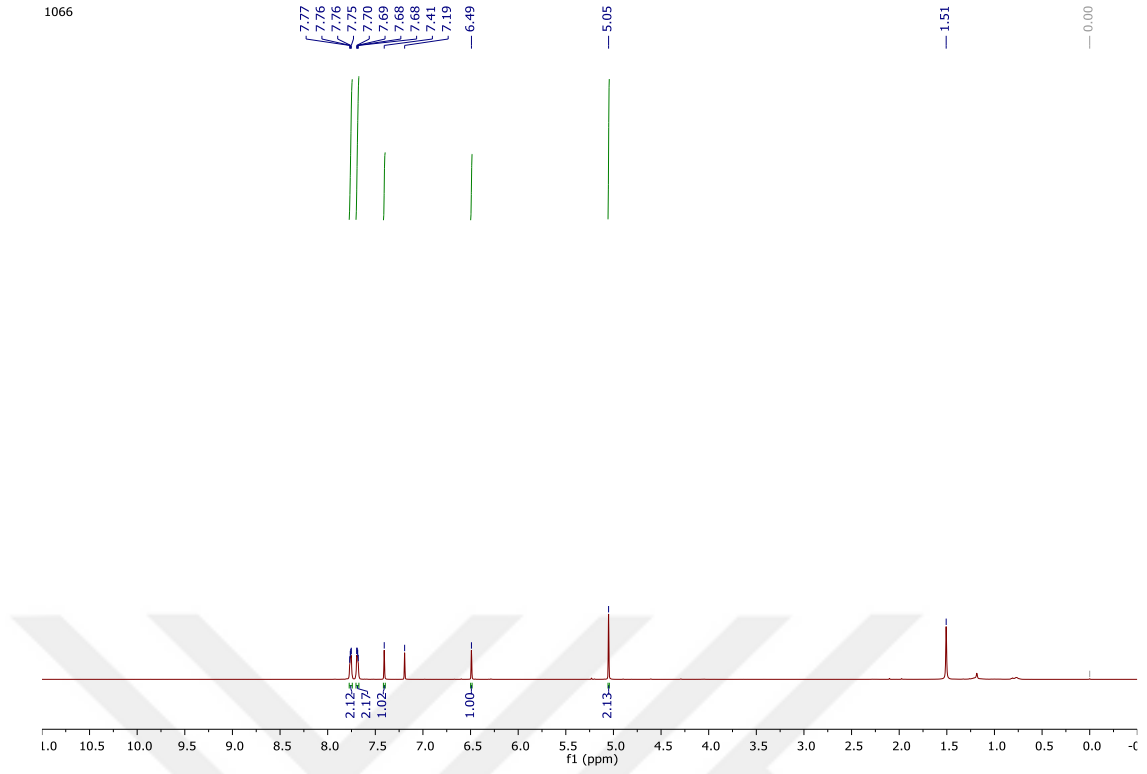
PPh₃ (4.9 g, 18.64 mmol), ve NHPI (3.04 g, 18.64 mmol) çift boyunlu balonda azot atmosferi altında susuz THF (60 mL) içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutulurak **M45**'in (1.32 g, 7.46 mmol) susuz THF (10 mL) içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımına damla damla DEAD (3.37 mL, 18.64 mmol) ilave edildi. Kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilen reaksiyon karışımı 1 saat bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra 65°C'de 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip doymuş NaCl (15 mL) çözeltisi ilave edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı EA (3x) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M59** (2.21 g, 6.86 mmol) %92 verimle elde edildi. Beyaz renkli katı, mp: 155°C, R_f:0.27 (%20, EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H), 7.69 (dd, *J* = 5.3, 3.0 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.05 (s, 2H) ppm.

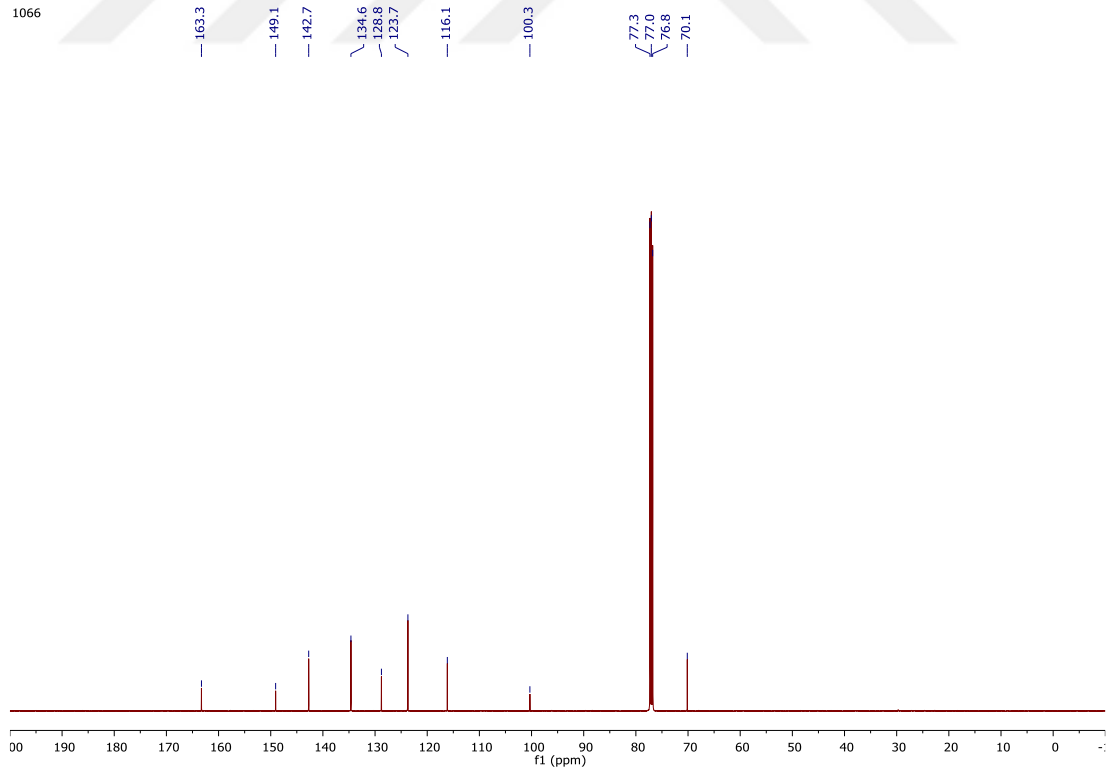
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 163.3, 149.1, 142.7, 134.6, 128.8, 123.7, 116.1, 100.3, 70.1 ppm.

IR (ATR): ν = 3142, 3110, 2919, 2851, 1774, 1720, 1607, 1252, 1133, 1081 cm⁻¹.

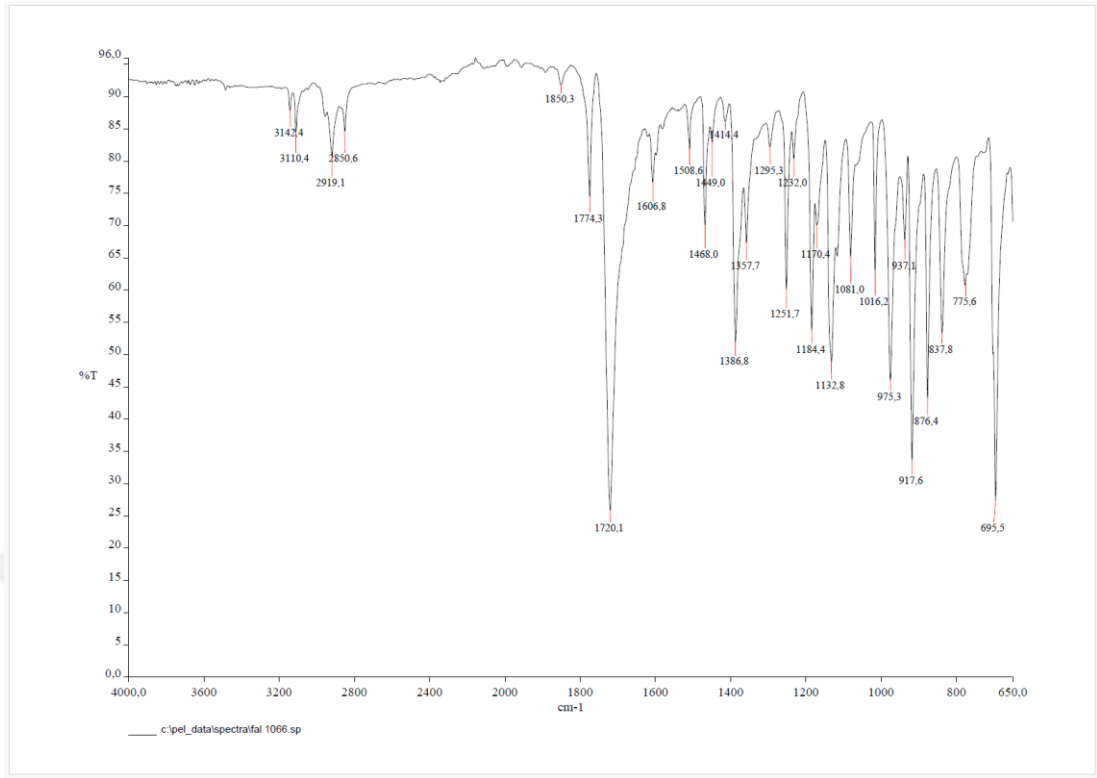
HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 321.9715 (C₁₃H₈BrNO₄), bulunan 321.9705.



Şekil 7.121: M59'un ^1H NMR Spektrumu.

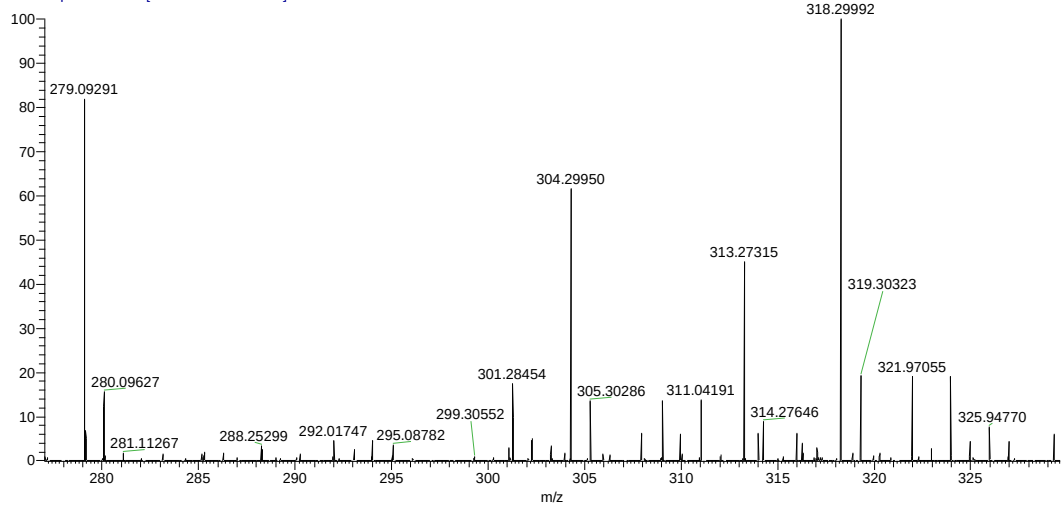


Şekil 7.122: M59'un ^{13}C NMR Spektrumu.



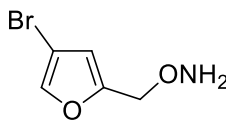
Şekil 7.123: M59'un IR Spektrumu.

fal_1066 #1-29 RT: 0.01-0.39 AV: 29 NL: 8.79E7
T: FTMS + p ESI Full ms [133.4000-2000.0000]



Şekil 7.124: M59'un HRMS Spektrumu.

7.2.22 O-((4-bromofuran-2-il)metil)hidroksilamin Bileşiğinin Sentezi



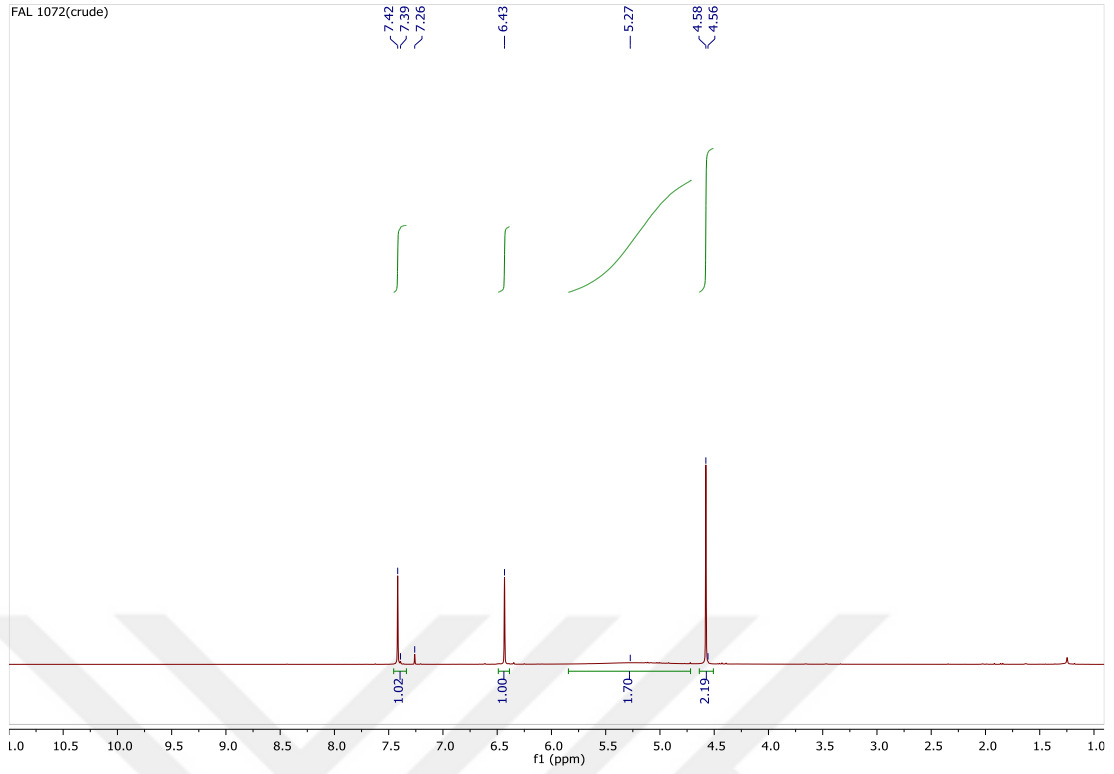
M60

M59 (1.47 g, 4.56 mmol) oda sıcaklığında, azot atmosferi altında, susuz DCM (80 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine damla damla hidrazin hidrat (1.14 g, 22.82 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 16 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip ham ürün çift katlı süzgeç kağıdı ile süzüldü. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki kademedeki kullanıldı. **M60** (875 mg, 4.56 mmol) %100 verimle elde edildi. Renksiz sıvı, Rf:0.14 (%20, EA/Hek).

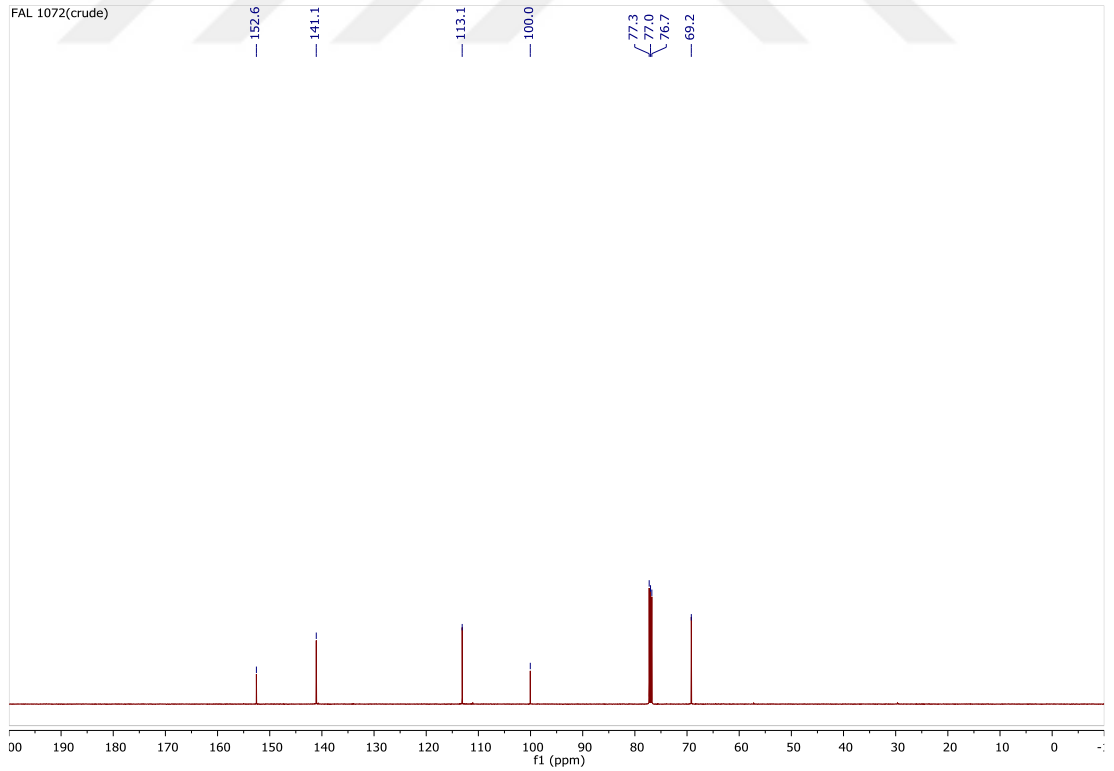
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.42 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.58 (s, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 152.6, 141.1, 113.1, 100.0, 69.2 ppm.

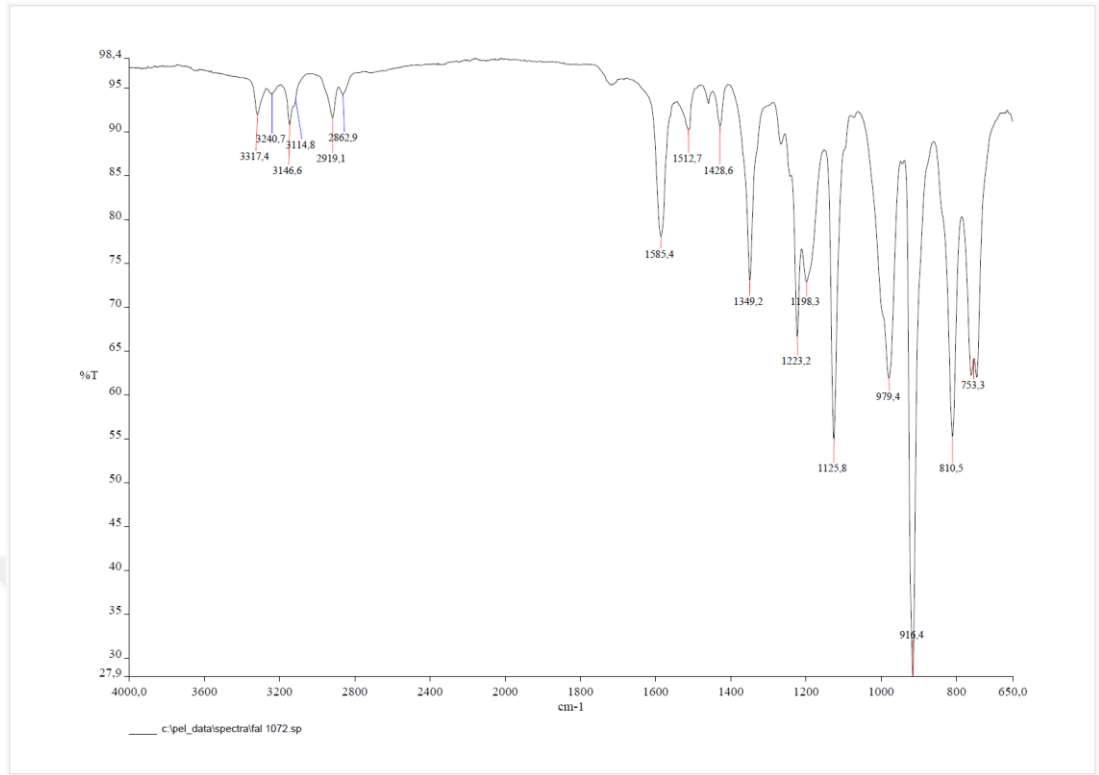
IR (ATR): ν = 3317, 3241, 3147, 3115, 2919, 2863, 1585, 1223, 1126 cm^{-1} .



Şekil 7.125: M60'ın ^1H NMR Spektrumu.

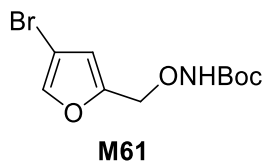


Şekil 7.126: M60'ın ^{13}C NMR Spektrumu.



Şekil 7.127: M60'ın IR Spektrumu.

7.2.23 Tert-bütıl (4-bromofuran-2-il)metoksikarbamat Bileşığının Sentezi



Azot atmosferinde, 0°C’de **M60** (850 mg, 4.43 mmol) susuz THF (40 mL) içerisinde çözülerek üzerine damla damla Et₃N (0.93 mL, 6.64 mmol) ilave edildi. 0°C’de susuz THF (10 mL) içerisinde çözülmüş Boc₂O (1.1 g, 4.87 mmol) damla damla reaksiyon karışımına ilave edilerek reaksiyonun kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verildi ve bu sıcaklıkta 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilip doymuş NH₄Cl (10 mL) çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı EA (3x15 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M61** (1.1 g, 3.76 mmol) %85 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, R_f:0.47 (%20, EA/Hek).

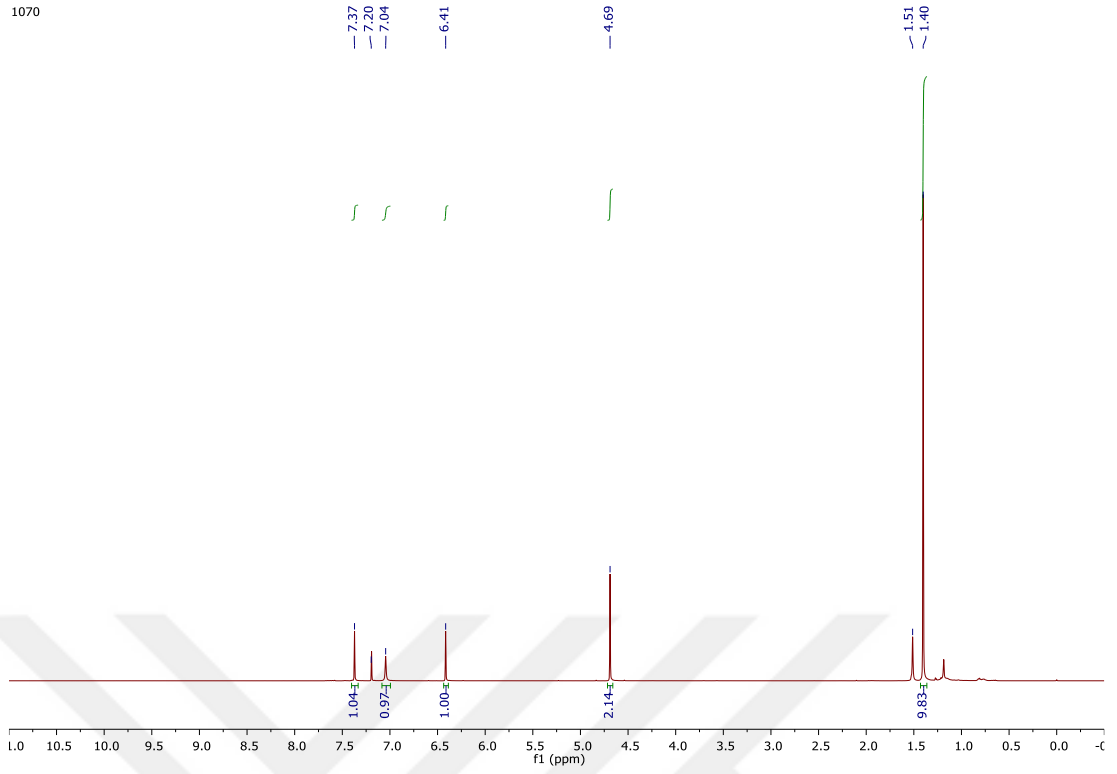
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 1.40 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 156.6, 151.0, 141.6, 114.4, 100.1, 82.1, 69.5, 28.1 ppm.

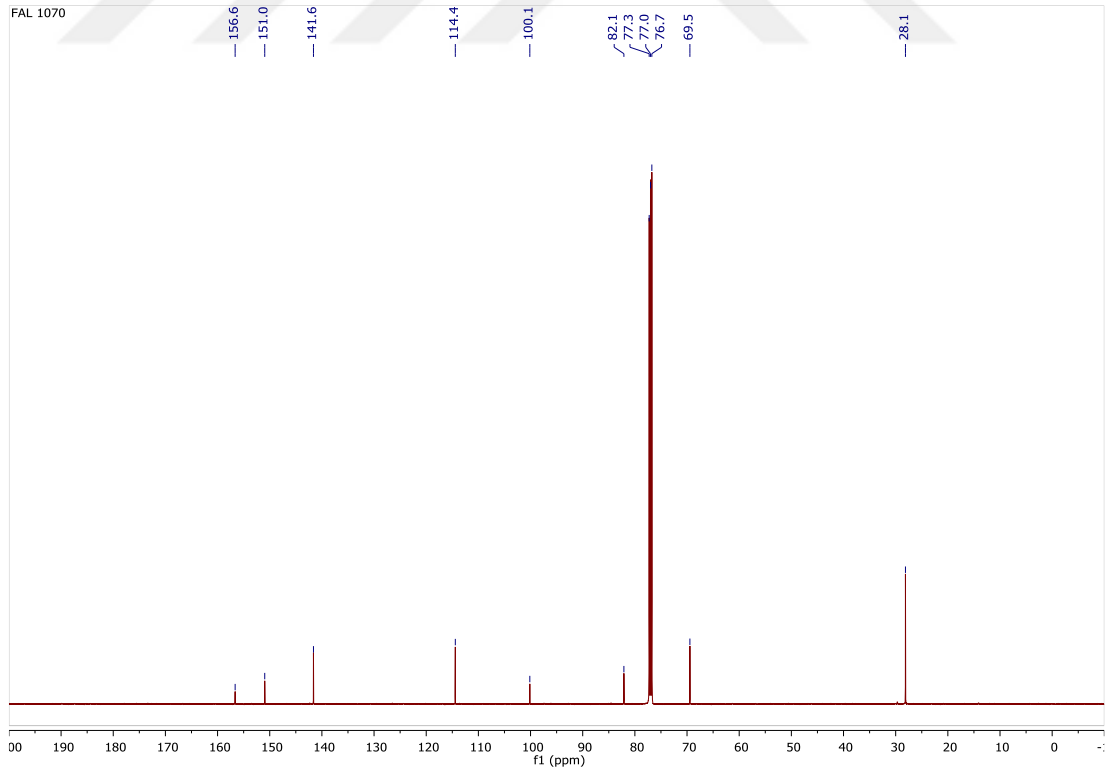
IR (ATR): ν = 3281, 3144, 2978, 2928, 2874, 2855, 1715, 1247, 1162, 1104 cm⁻¹.

HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 292.0184 (C₁₀H₁₄BrNO₄), bulunan 292.0174.

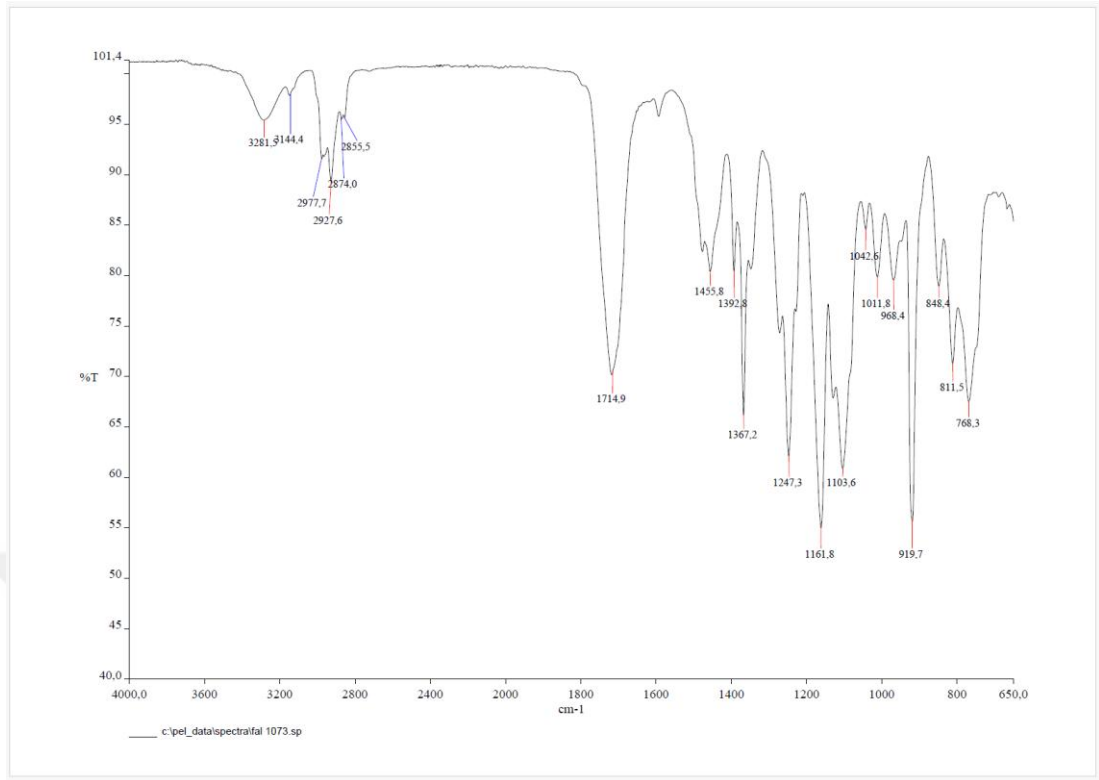
1070



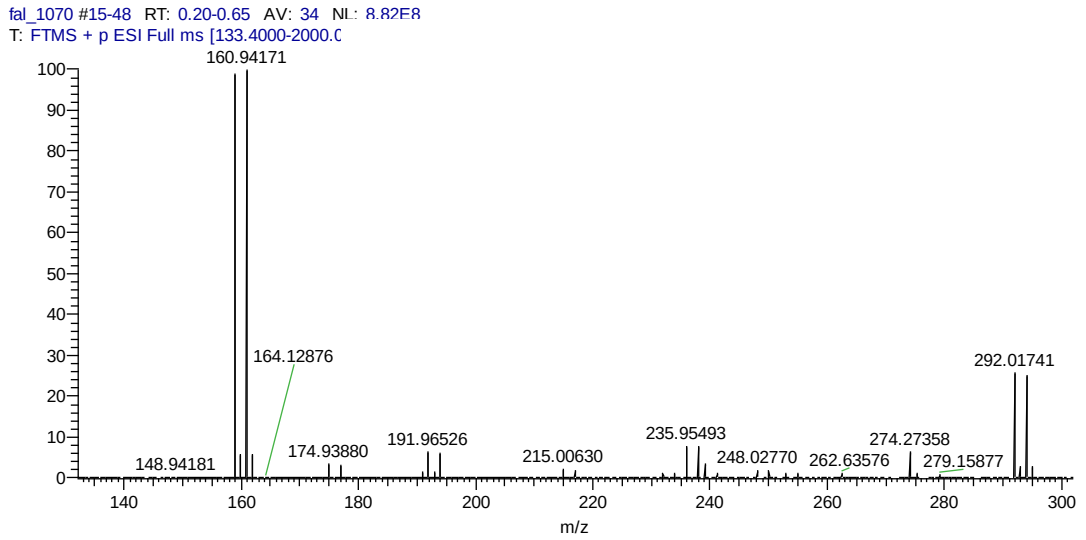
Şekil 7.128: M61'in ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 7.129: M61'in ¹³C NMR Spektrumu.

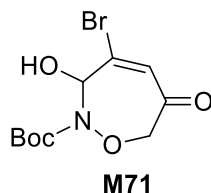


Şekil 7.130: M61'in IR Spektrumu.



Şekil 7.131: M61'in HRMS Spektrumu.

7.2.24 Tert-bütil 4-bromo-3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat Bileşiğinin Sentezi



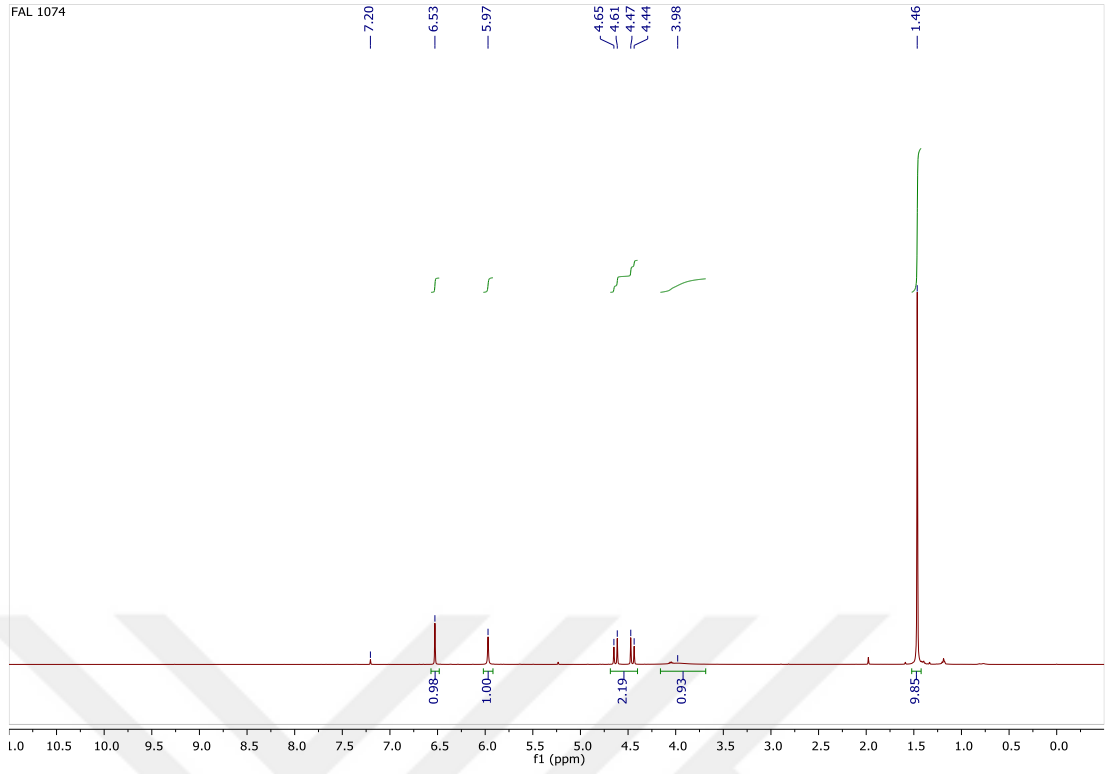
Başlangıç maddesi (400 mg, 1.37 mmol) (**M61**) 12 mL diklorometanda çözüldü ve üzerine mCPBA (614 mg, 2.74 mmol) ilave edilerek bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC kontrolü ile reaksiyona doymuş NaHSO₃ çözeltisi ilave edildi ve 30 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 3 defa DCM ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faza bir defa da doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu, süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücüsü düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki kademede kullanıldı. **M71** (316.6 mg, 1.03 mmol) %75 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, R_f:0.17 (%20, EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.53 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.69 – 4.40 (m, 2H), 3.98 (s, 1H), 1.46 (s, 9H) ppm.

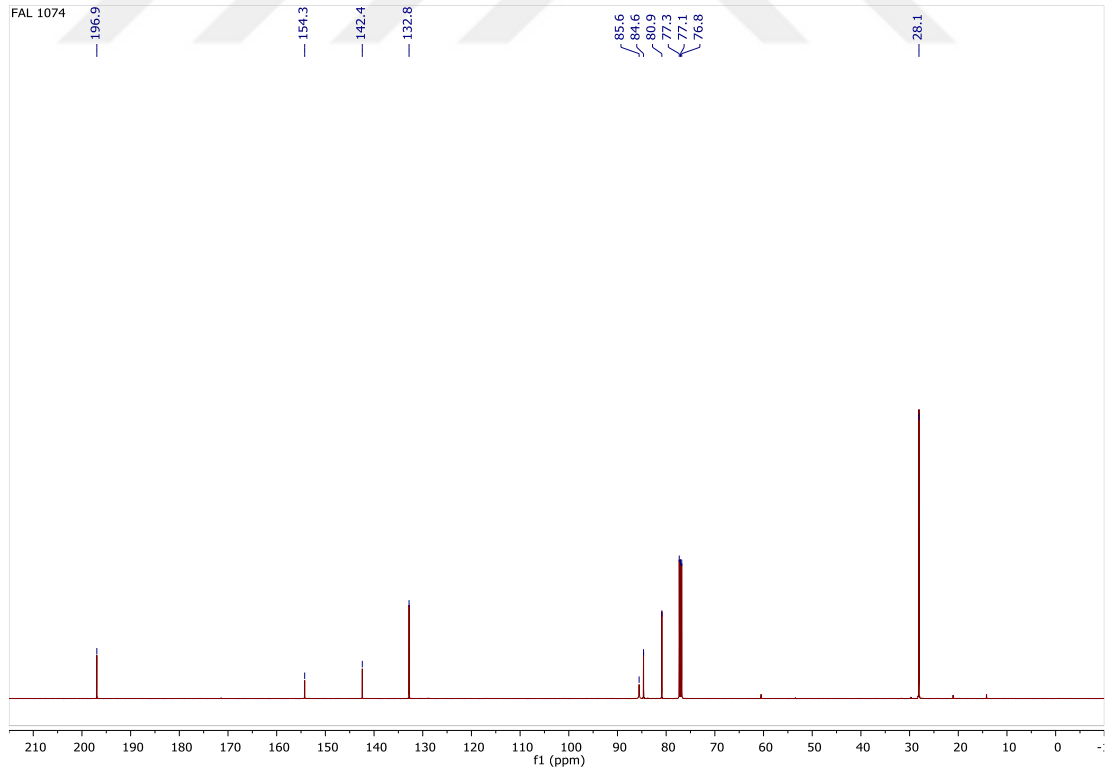
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 196.9, 154.3, 142.4, 132.8, 85.6, 84.6, 80.9, 28.1 ppm.

IR (ATR): ν = 3376, 2985, 2941, 1720, 1683, 1600, 1150, 1072 cm⁻¹.

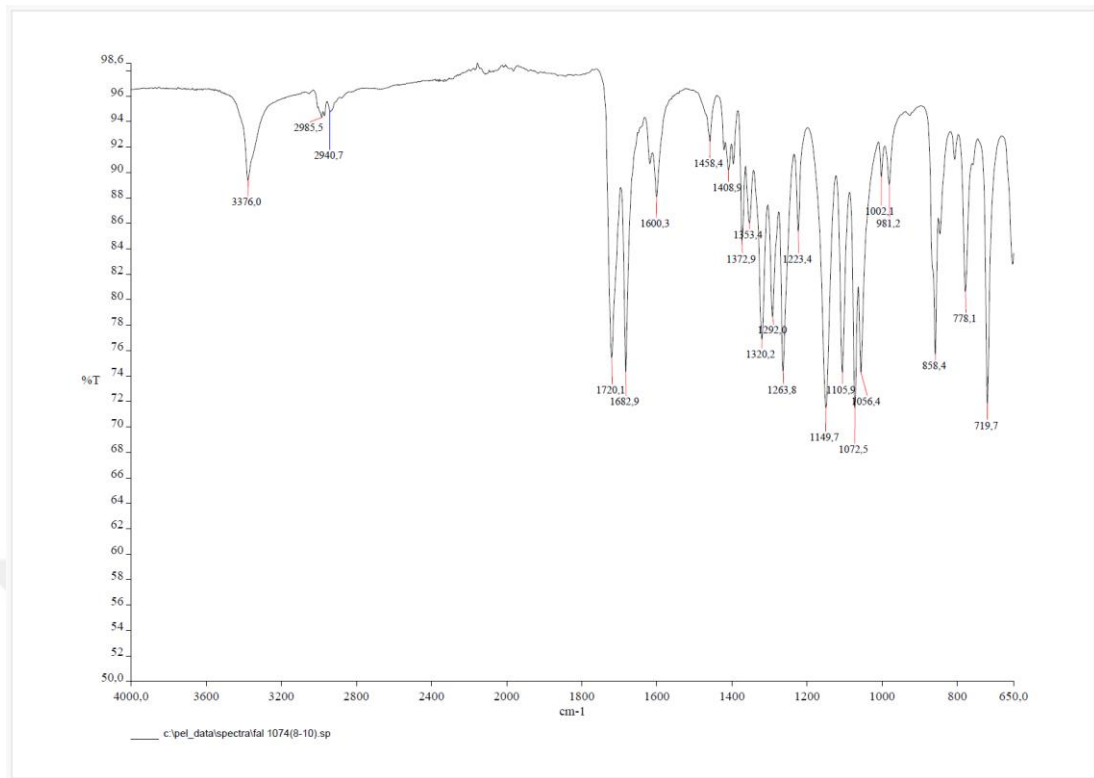
HRMS (ESI): [M + Na]⁺ hesaplanan 329.9953 (C₁₀H₁₄BrNO₅), bulunan 329.9944.



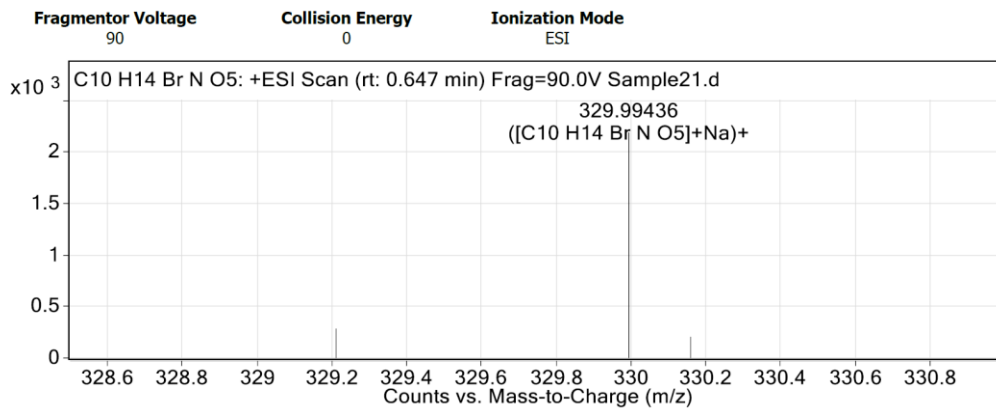
Şekil 7.132: M71'in ^1H NMR Spektrumu.



Şekil 7.133: M71'in ^{13}C NMR Spektrumu.

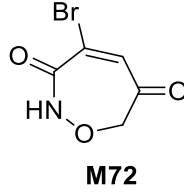


Şekil 7.134: M71'in IR Spektrumu.



Şekil 7.135: M71'in HRMS Spektrumu.

7.2.25 Tert-bütil 4-bromo-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat Bileşiğinin Sentezi



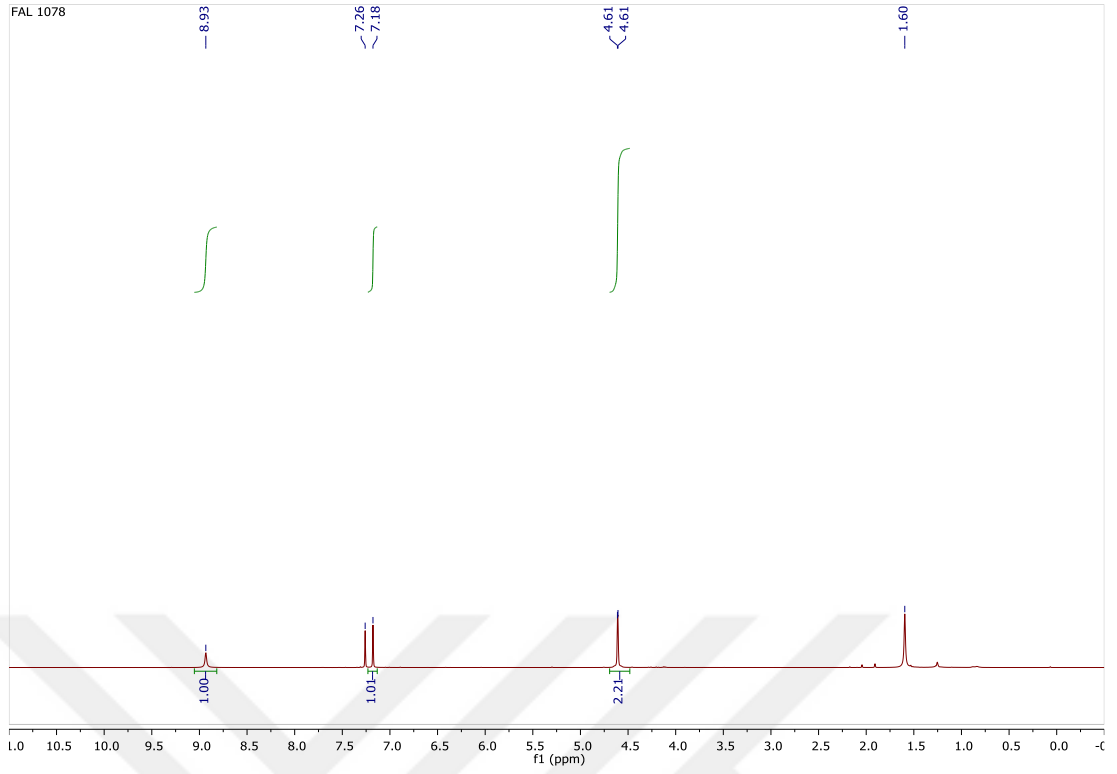
Başlangıç maddesi (364 mg, 1.18 mmol) oda sıcaklığında 6 mL asetonda çözüldü. Üzerine damla damla yeni hazırlanmış 1.3 M (1.33 mL) yeni hazırlanmış Jones reaktifi damla damla ilave edildi. TLC kontrolü ile reaksiyonun tamamlandığının görülmesiyle reaksiyon tuzlu su ile durduruldu. Aseton düşük vakum altında uçuruldu ve ham ürün DCM ile 3 defa ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Sodyum sülfat ile kurutuldu, süzgeç kağıdından süzüldü ve düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M72** (146 mg, 0.71 mmol) %60 verimle elde edildi. Krem renkli katı, mp: 139°C, Rf:0.1 (%20, EA/Hek).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.93 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.61 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H) ppm.

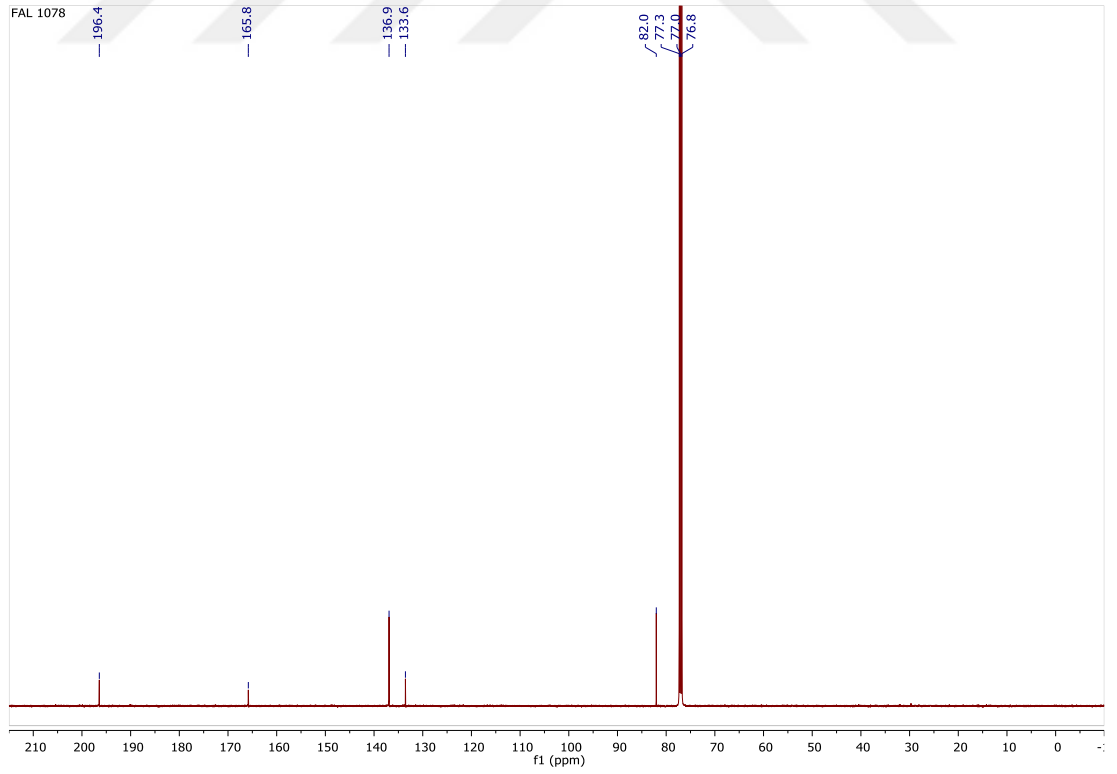
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 196.4, 165.8, 136.9, 133.6, 82.0 ppm.

IR (ATR): $\nu = 3223, 3074, 3023, 2975, 2926, 1677, 1655, 1648, 1585, 1244, 1107, 1011 \text{ cm}^{-1}$.

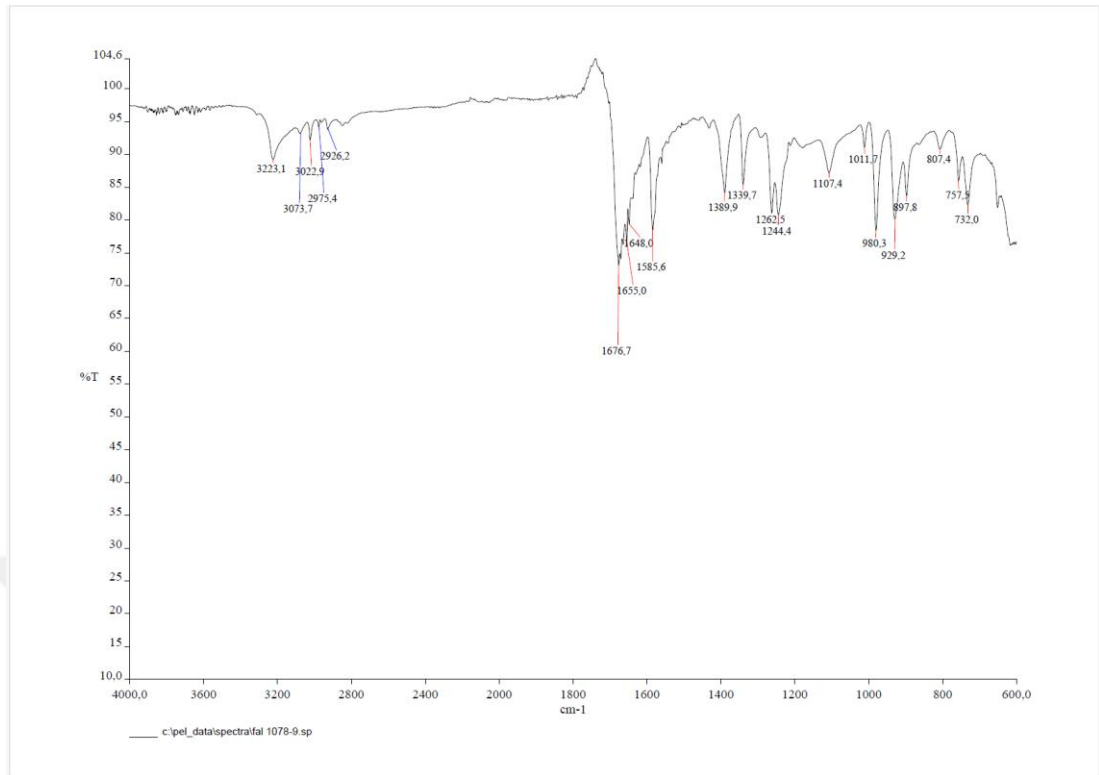
HRMS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+$ hesaplanan 205.9453 ($\text{C}_5\text{H}_4\text{BrNO}_3$), bulunan 205.9446.



Şekil 7.136: M72'nin ^1H NMR Spektrumu.

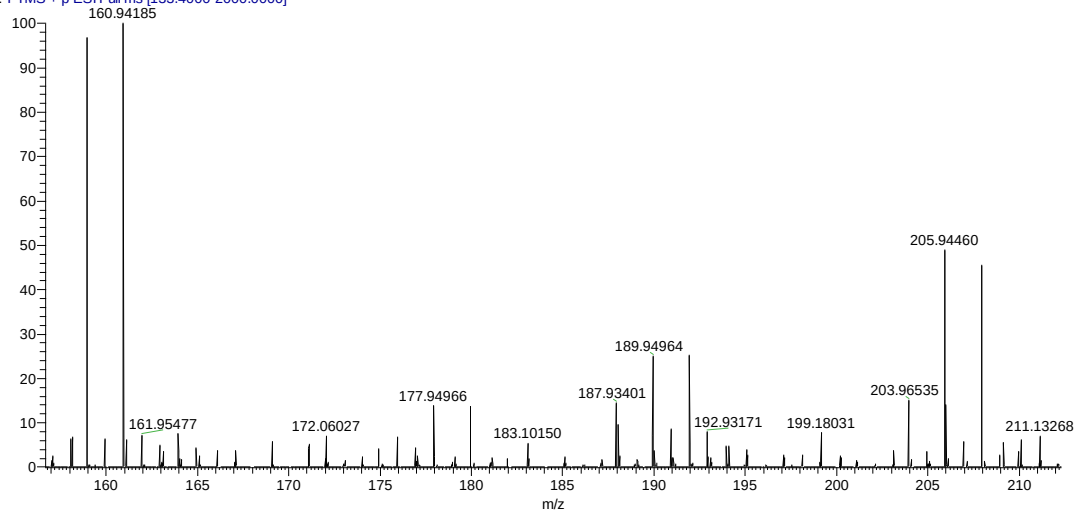


Şekil 7.137: M72'nin ^{13}C NMR Spektrumu.



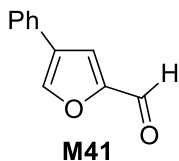
Şekil 7.138: M72'nin IR Spektrumu.

fal_1078 #3-25 RT: 0.04-0.33 AV: 23 NL: 1.69E7
T: FTMS + p ESI Full ms [133.4000-2000.0000]



Şekil 7.139: M72'nin HRMS Spektrumu.

7.2.26 4-Fenilfuran-2-karbaldehit Bileşiğinin Sentezi



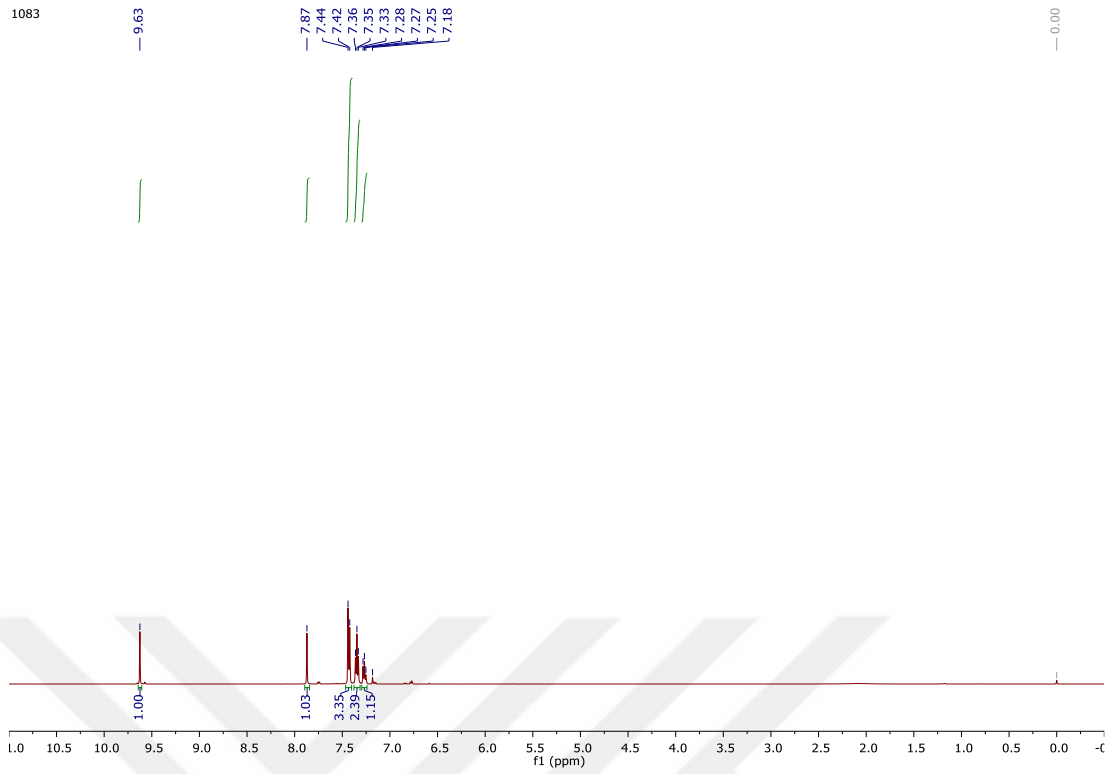
M40 (8.6 mmol, 1.5 g) 1,4-dioksanda (30 mL) çözülerek, oda sıcaklığında karışan çözeltiye Pd(PPh₃)₄ (0.21 mmol, 334 mg), Fenil boronik asit (10.32 mmol, 1.26 g) ve K₂CO₃ (21.5 mmol, 2.97 g) ilave edildi. Reaksiyon karışımı iki gece reflux sıcaklığında karıştırıldı. TLC kontrolü ile reaksiyonun tamamlandığı görülerek reaksiyon karışımı pamuktan süzüldü ve ayırma hunisine alındı. Üzerine Etil asetat ilavesi ile karışım seyreltilti. Etil asetat (3x)-tuzlu su ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M41** (7.57 mmol, 1.3 g) %88 verimle elde edildi. Sarı renkli sıvı, R_f:0.53 (%20, EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.63 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H) ppm.

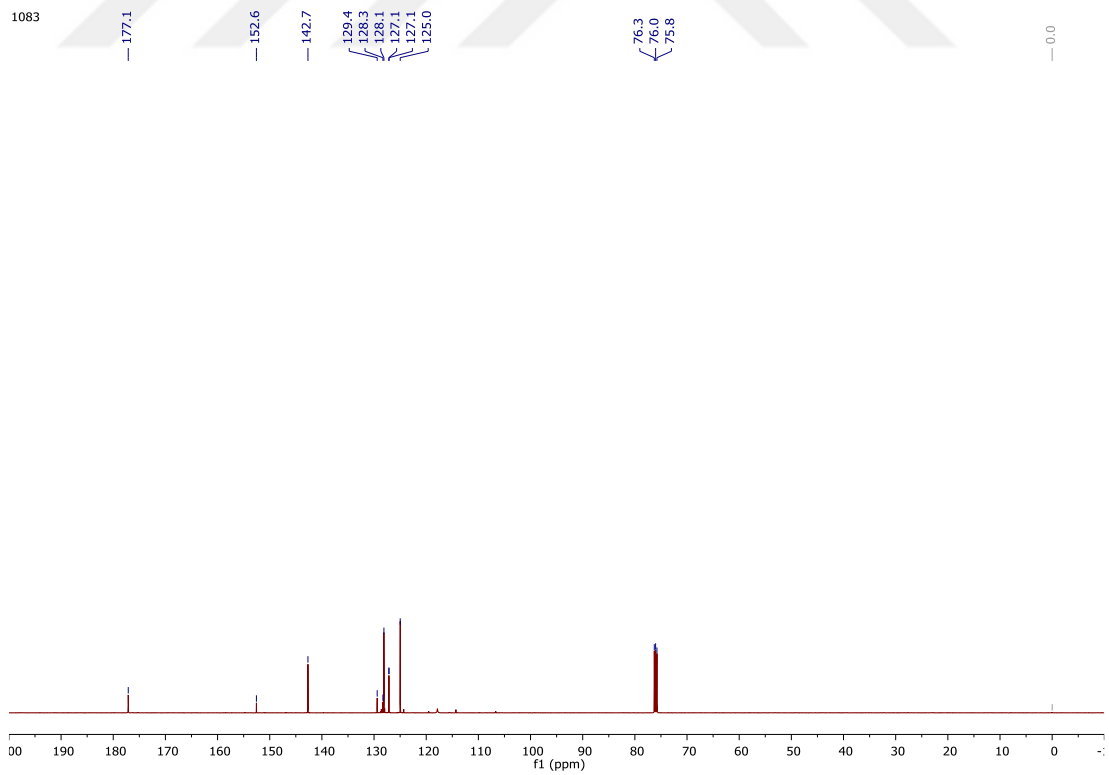
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 177.1, 152.6, 142.7, 129.4, 128.3, 128.1, 127.1 (2x), 125.0 ppm.

IR (ATR): ν = 3129, 3055, 3030, 2916, 2848, 1674, 1522, 1147, 1049 cm⁻¹.

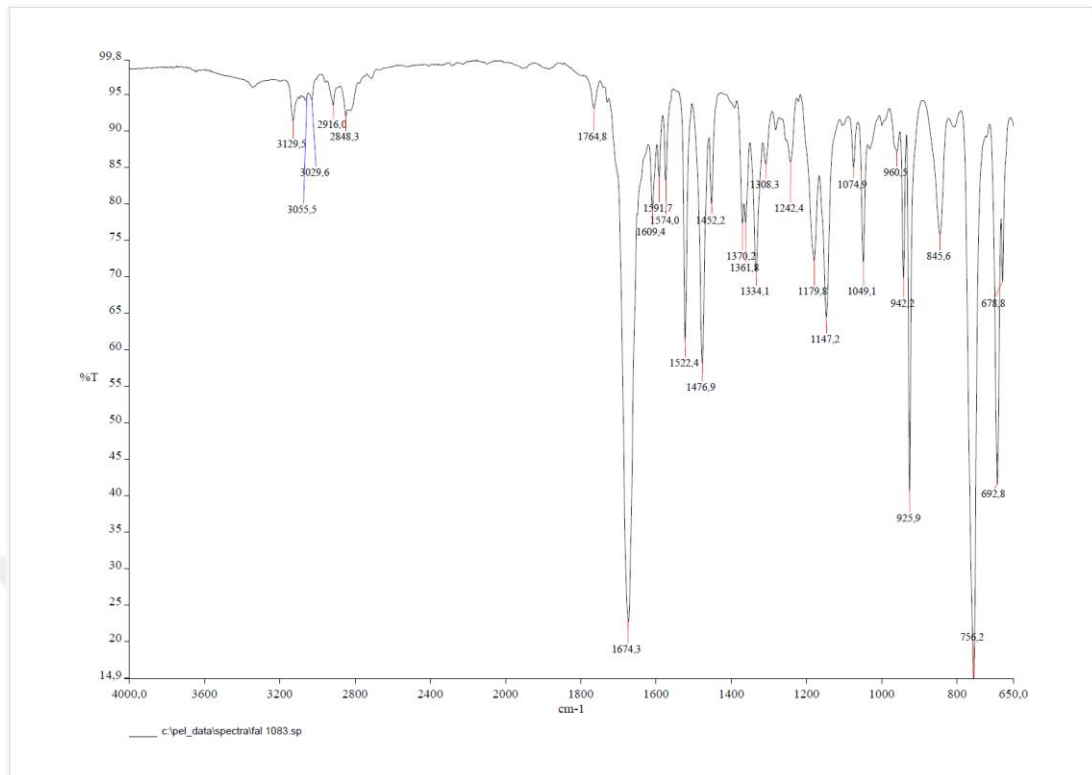
HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 173.0602 (C₁₁H₈O₂), bulunan 173.0599.



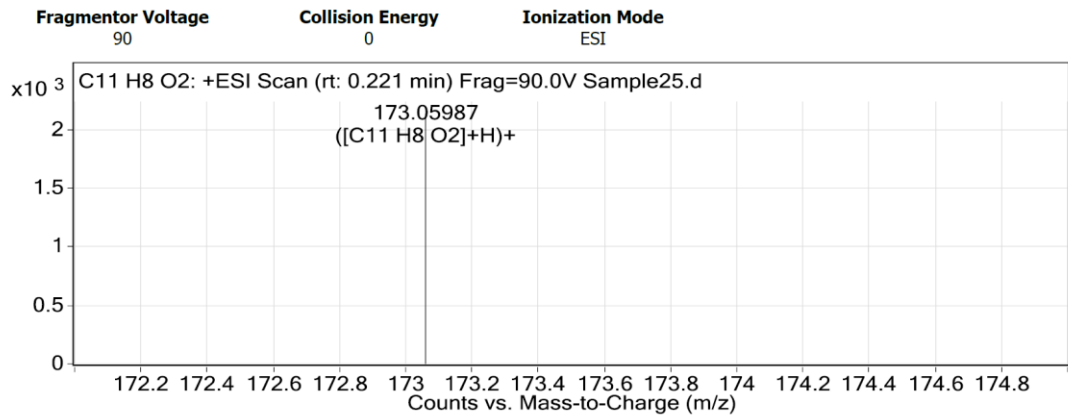
Şekil 7.140: M41'in ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 7.141: M41'in ¹³C NMR Spektrumu.

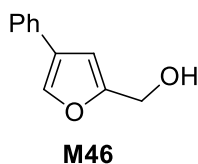


Şekil 7.142: M41'in IR Spektrumu.



Şekil 7.143: M41'in HRMS Spektrumu.

7.2.27 (4-fenilfuran-2-il)metanol Bileşiğinin Sentezi



Başlangıç maddesi **M41** (1.3 g, 7.55 mmol) 35 mL Metanol'de çözüldü ve reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutuldu. Sodyum borhidrür (571 mg, 15.1 mmol) reaksiyon karışımına parça parça ilave edildi. Bir saat aynı sıcaklıkta karıştırılan reaksiyonun TLC kontrolüyle tamamlandığı görüldükten sonra reaksiyon doygun NH₄Cl çözeltisi ilavesi ile sonlandırıldı ve metanolün fazlası düşük vakum altında uçuruldu. Reaksiyon karışımına tuzlu su ile seyreltilerek Etil asetat (3x) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar sodyum sülfat ile kurutuldu, süzgeç kağıdından süzüldü ve düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi ile silika jel kolondan süzülerek saflaştırıldı. **M46** (1.05 g, 6.04 mmol) %80 verimle elde edildi. Beyaz renkli katı, R_f:0.24 (%20, EA/Hek).

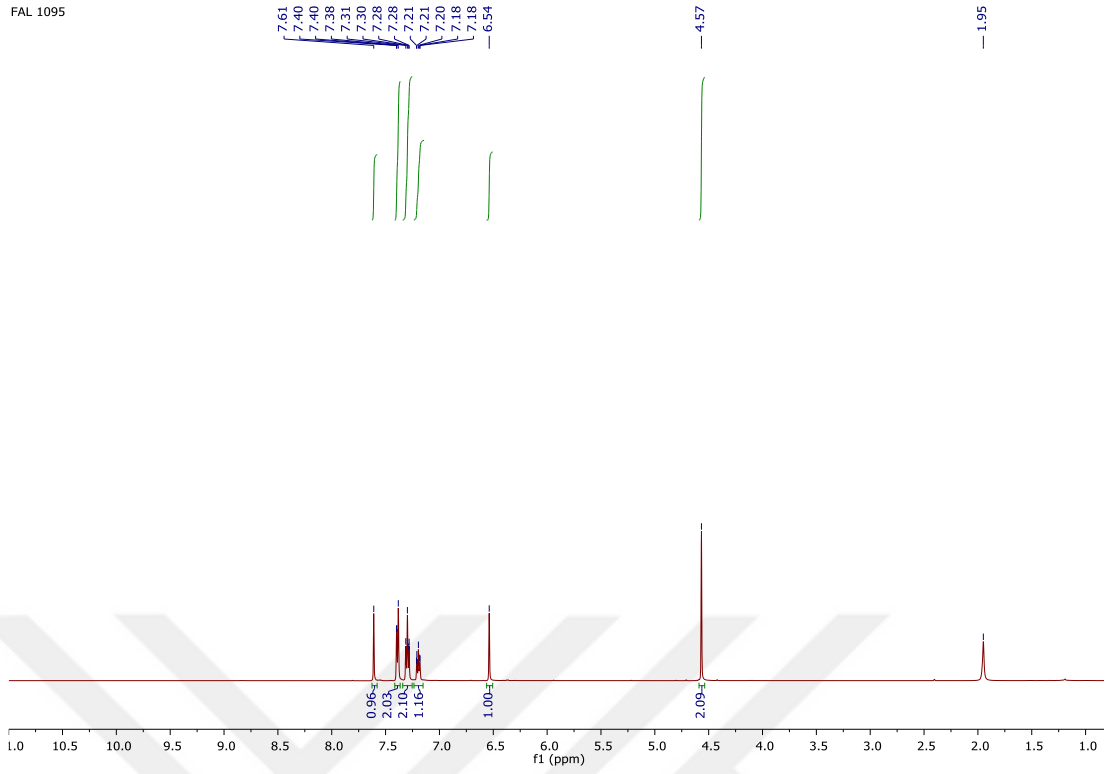
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.57 (s, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 155.0, 138.4, 132.3, 128.9, 127.3, 127.1, 125.8, 107.1, 57.7 ppm.

IR (ATR): ν = 3281, 3059, 3033, 2919, 2852, 1451, 1131 cm⁻¹.

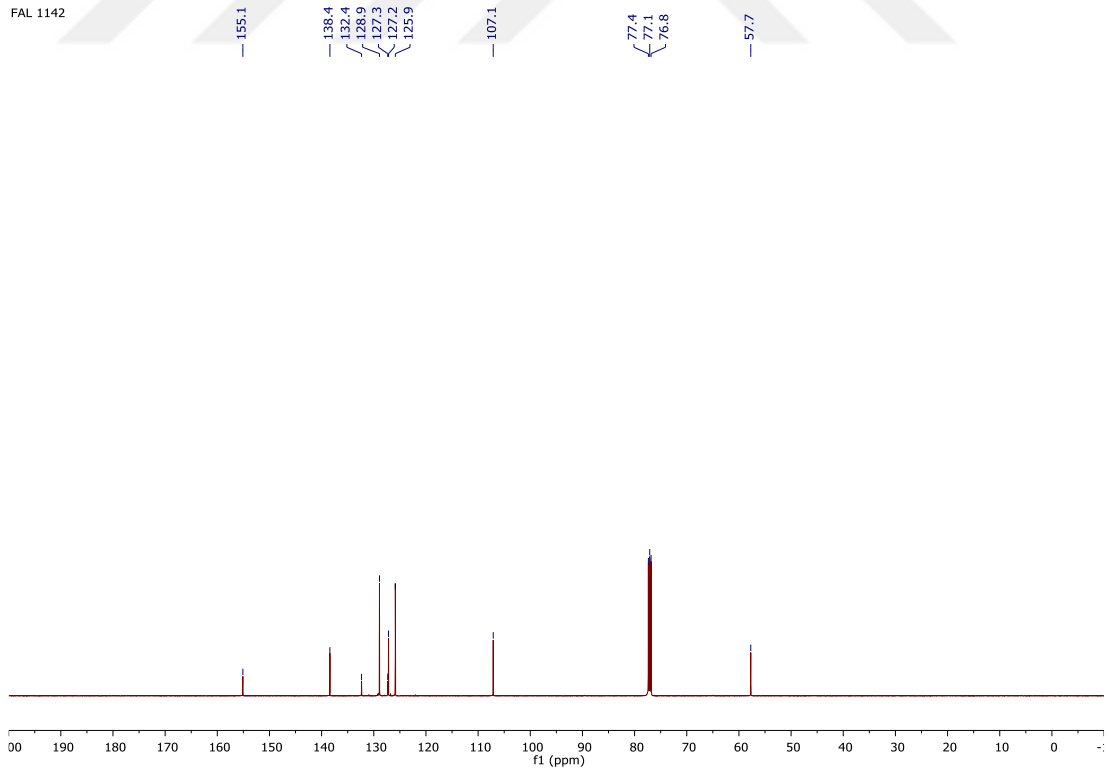
HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 175.0759 (C₁₁H₁₀O₂), bulunan 175.0745.

FAL 1095

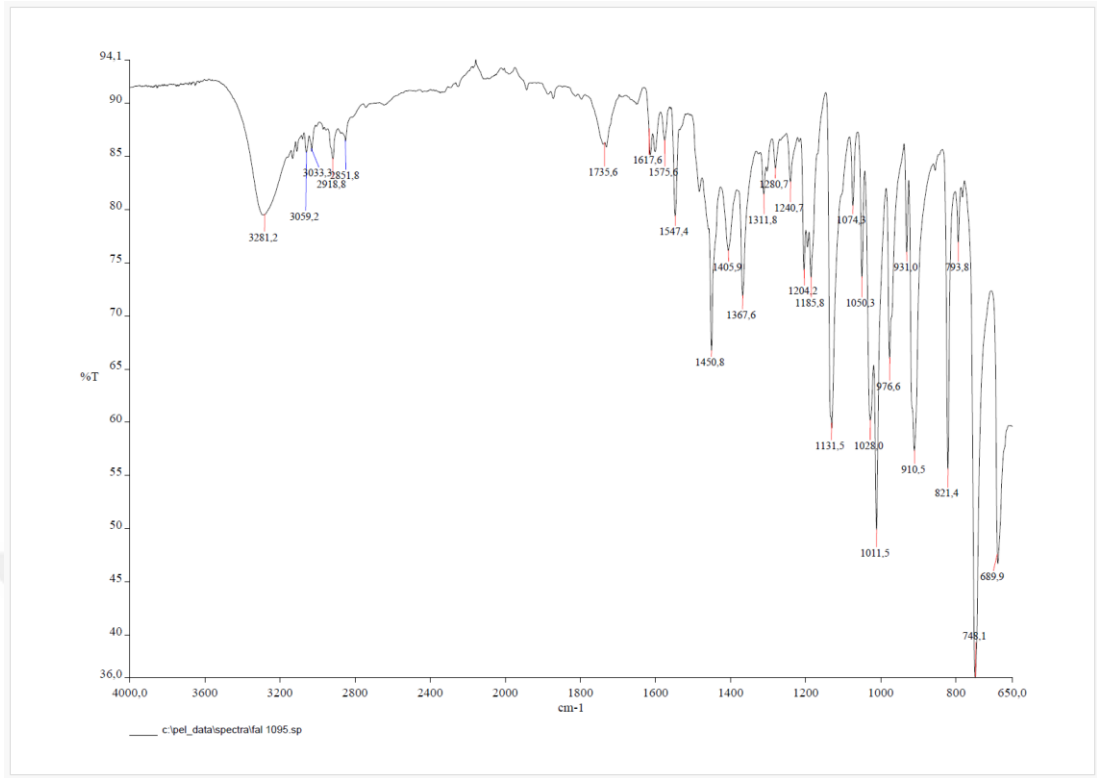


Şekil 7.144: M46'nın ¹H NMR Spektrumu.

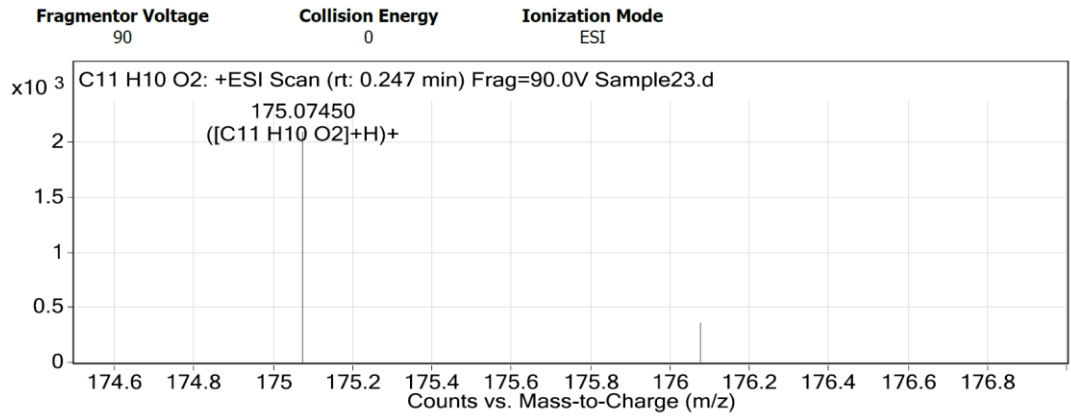
FAL 1142



Şekil 7.145: M46'nın ¹³C NMR Spektrumu.

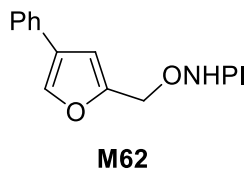


Şekil 7.146: M46'nın IR Spektrumu.



Şekil 7.147: M46'nın HRMS Spektrumu.

7.2.28 2-((4-fenilfuran-2-il)metoksi)izoindolin-1,3-dion Bileşığının Sentezi



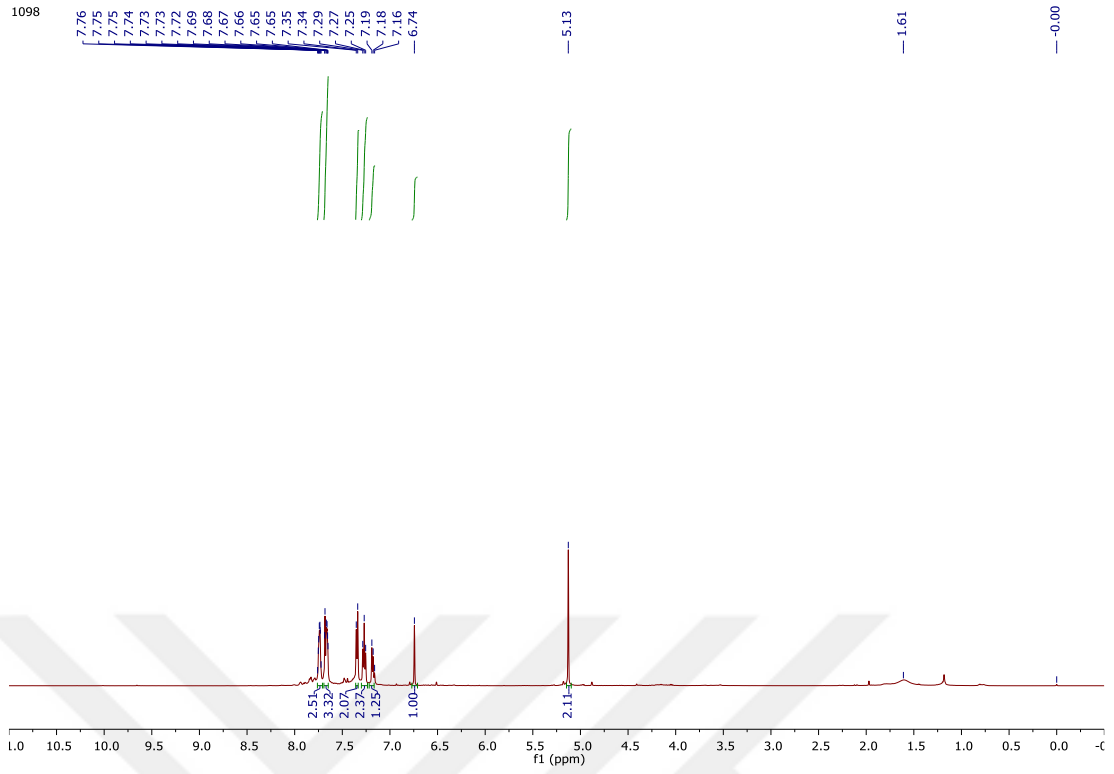
PPh₃ (3.6 g, 13.7 mmol), ve NHPI (2.23 g, 13.7 mmol) çift boyunlu balonda azot atmosferi altında susuz THF (30 mL) içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutulurak **M46**'nın (957 mg, 5.5 mmol) susuz THF (10mL) içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımına damla damla DEAD (2.5 mL, 13.7 mmol) ilave edildi. Kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilen reaksiyon karışımı 1 saat bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra 65°C'de 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip doymuş NaCl (15 mL) çözeltisi ilave edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı EA (3x) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M62** (1.58 g, 4.95 mmol) %90 verimle elde edildi. Sarı renkli katı, mp: 99.4°C, Rf:0.23 (%20, EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (tt, *J* = 6.1, 4.5, 3.2 Hz, 2H), 7.70 – 7.64 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.13 (s, 2H) ppm.

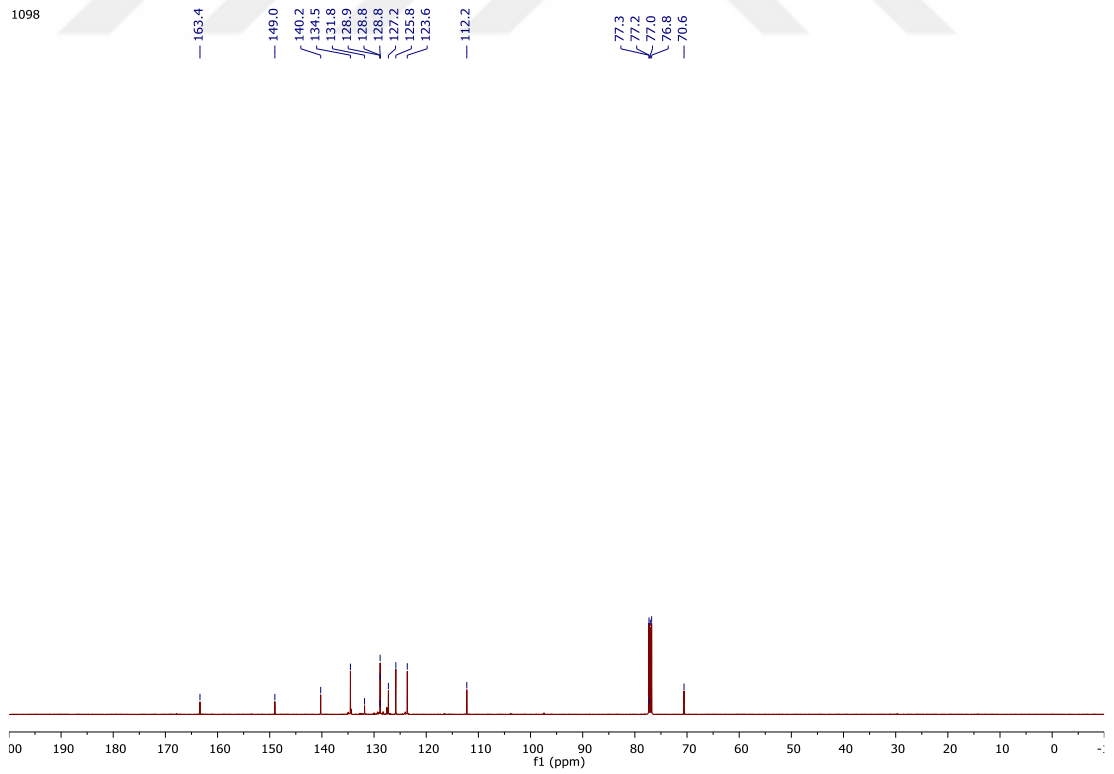
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 163.4, 149.0, 140.2, 134.5, 131.8, 128.9, 128.8 (2x), 127.2, 125.8, 123.6, 112.2, 70.6 ppm.

IR (ATR): ν = 3096, 3079, 3026, 2933, 2855, 1766, 1725, 1613, 1375, 1186, 1081 cm⁻¹.

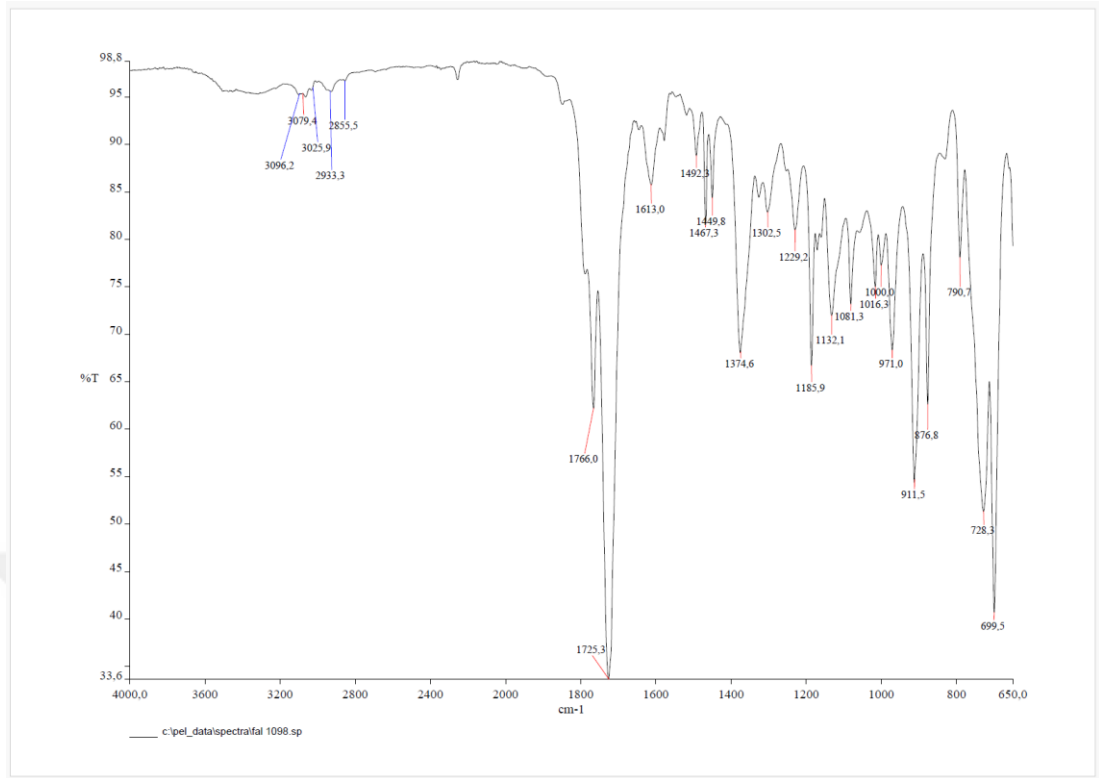
HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 320.0923 (C₁₉H₁₃NO₄), bulunan 320.0916.



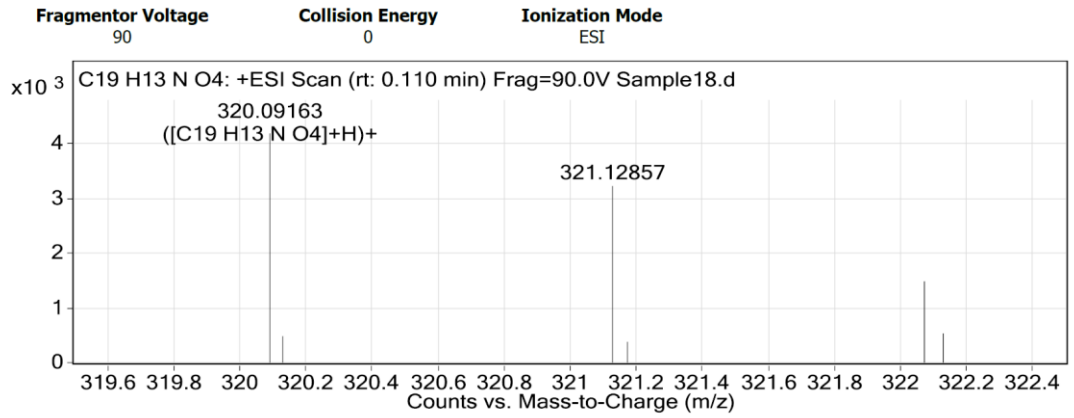
Şekil 7.148: M62'nin ^1H NMR Spektrumu.



Şekil 7.149: M62'nin ^{13}C NMR Spektrumu.

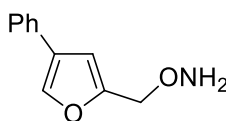


Şekil 7.150: M62'nin IR Spektrumu.



Şekil 7.151: M62'nin HRMS Spektrumu.

7.2.29 O-((4-fenilfuran-2-il)metil)hidroksilamin Bileşiğinin Sentezi



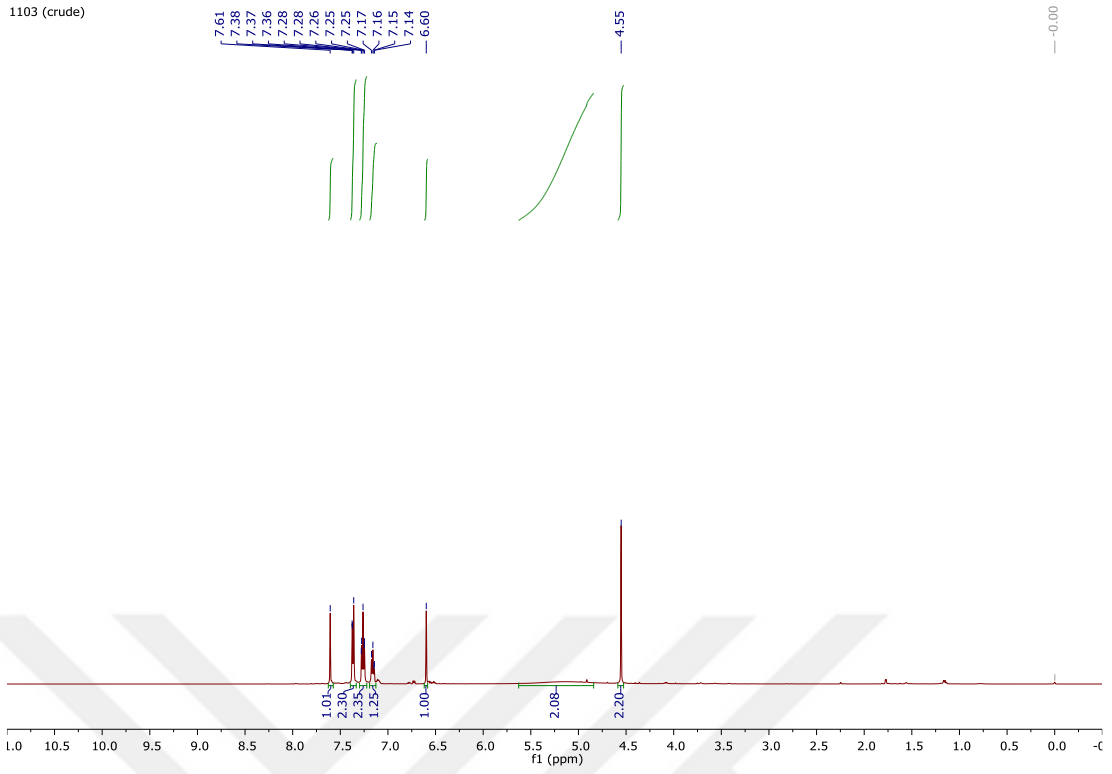
M63

M62 (1 g, 3.13 mmol) oda sıcaklığında, azot atmosferi altında, susuz DCM (35 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine damla damla hidrazin hidrat (784 mg, 15.6 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 16 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip ham ürün çift katlı süzgeç kağıdı ile süzüldü. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki kademede kullanıldı. **M63** (592 mg, 1.13 mmol) %100 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, Rf:0.13 (%20, EA/Hek).

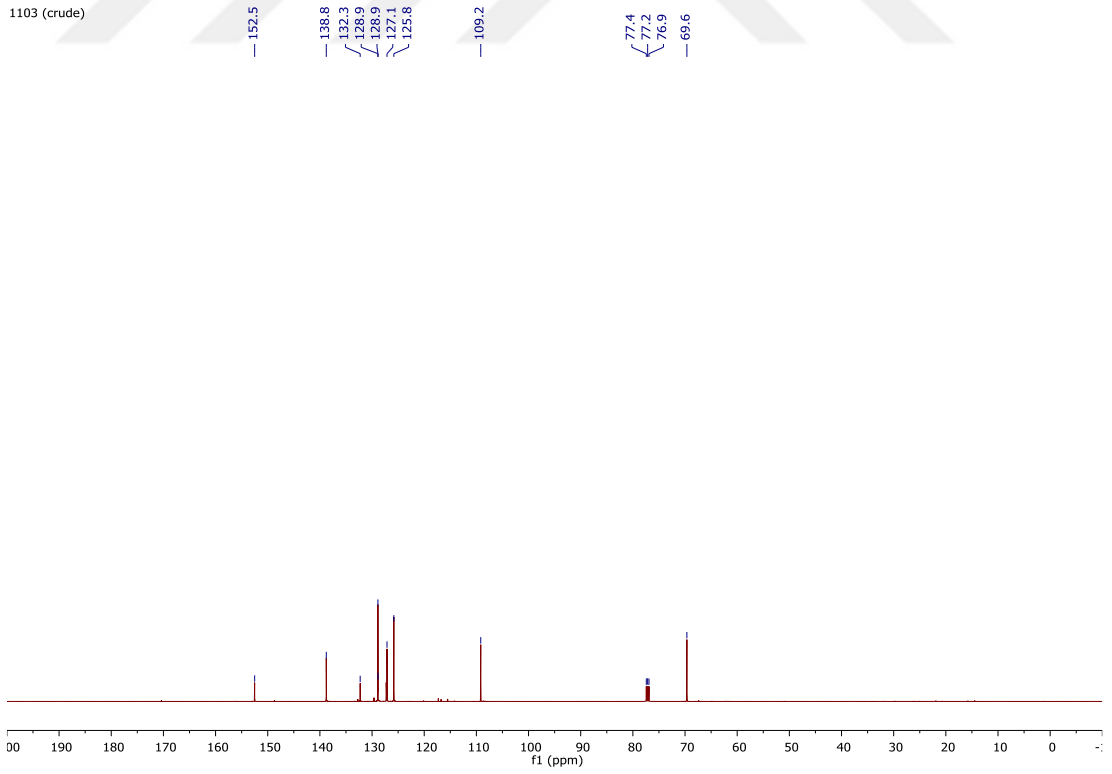
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.61 (s, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.63 – 4.84 (m, 2H), 4.55 (s, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 152.5, 138.8, 132.3, 128.9 (2x), 127.1, 125.8, 109.2, 69.6 ppm.

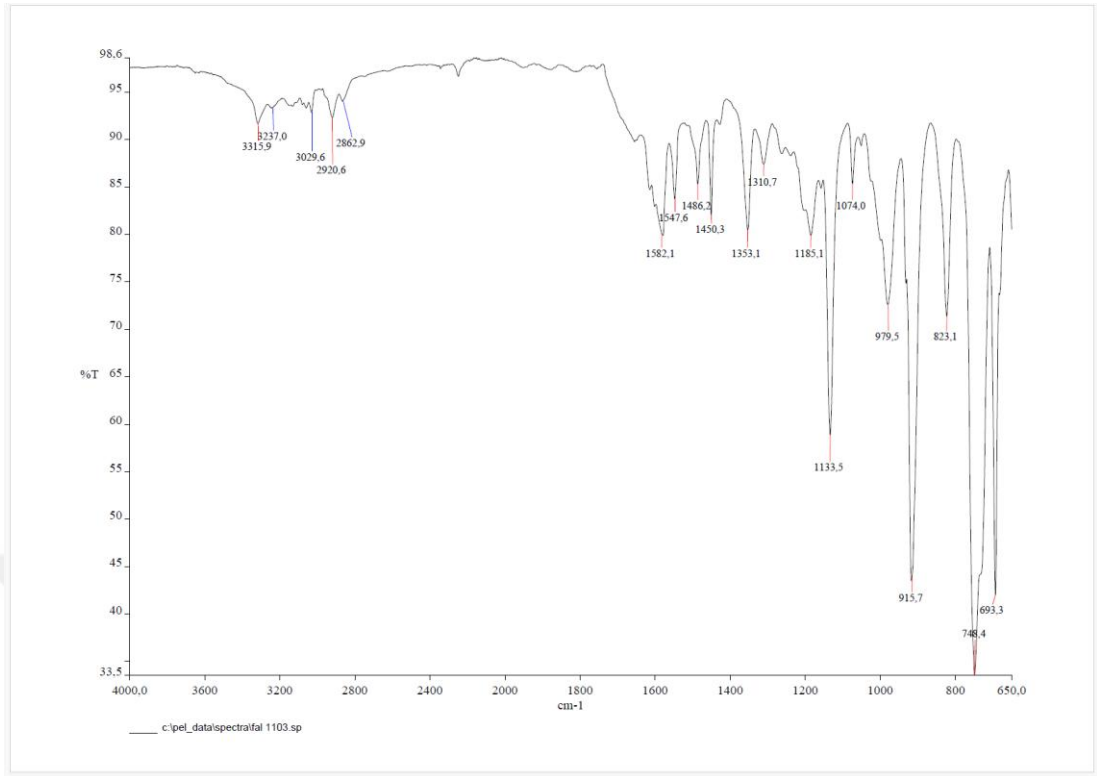
IR (ATR): $\nu = 3316, 3237, 3030, 2921, 2863, 1582, 1353, 1133 \text{ cm}^{-1}$.



Şekil 7.152: M63'ün ^1H NMR Spektrumu.

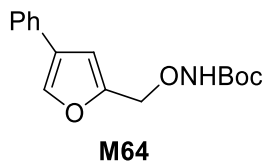


Şekil 7.153: M63'ün ^{13}C NMR Spektrumu.



Şekil 7.154: M63'ün IR Spektrumu.

7.2.30 Tert-bütıl (4-fenilfuran-2-il)metoksikarbamat Bileşığının Sentezi



Azot atmosferinde, 0°C’de **M63** (281 mg, 1.48 mmol) susuz THF (10 mL) içerisinde çözülerek üzerine damla damla Et₃N (0.31 mL, 2.2 mmol) ilave edildi. 0°C’de susuz THF (5 mL) içerisinde çözülmüş Boc₂O (355 mg, 1.63 mmol) damla damla reaksiyon karışımına ilave edilerek reaksiyonun kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verildi ve bu sıcaklıkta 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilip doymuş NH₄Cl (10 mL) çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı EA (3x40 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M64** (304 mg, 1.05 mmol) %71 verimle elde edildi. Renksiz sıvı, R_f:0.28 (%20, EA/Hek).

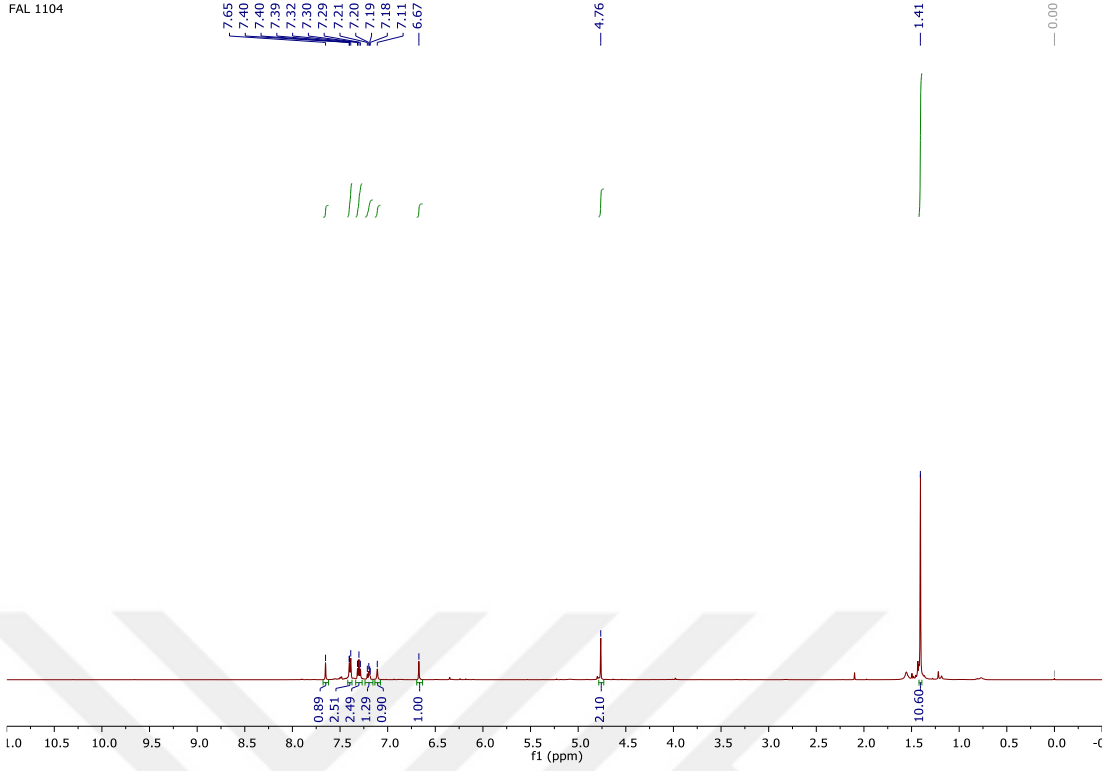
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (s, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 1.41 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 156.9, 151.0, 139.2, 132.1, 128.9, 127.4, 127.2, 125.8, 110.4, 82.0, 69.8, 28.2 ppm.

IR (ATR): ν = 3294, 3055, 3030, 2979, 2933, 1710, 1367, 1157, 1104 cm⁻¹.

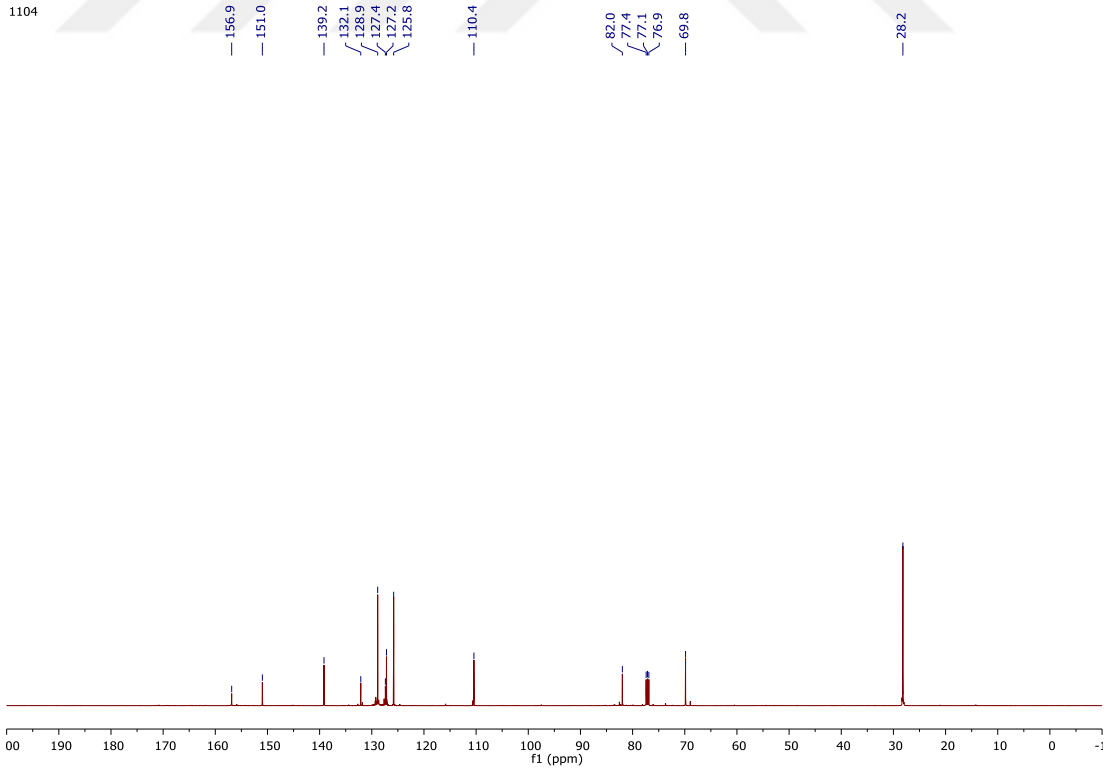
HRMS (ESI): [M + Na]⁺ hesaplanan 312.1212 (C₁₆H₁₉NO₄), bulunan 312.1206.

FAL 1104

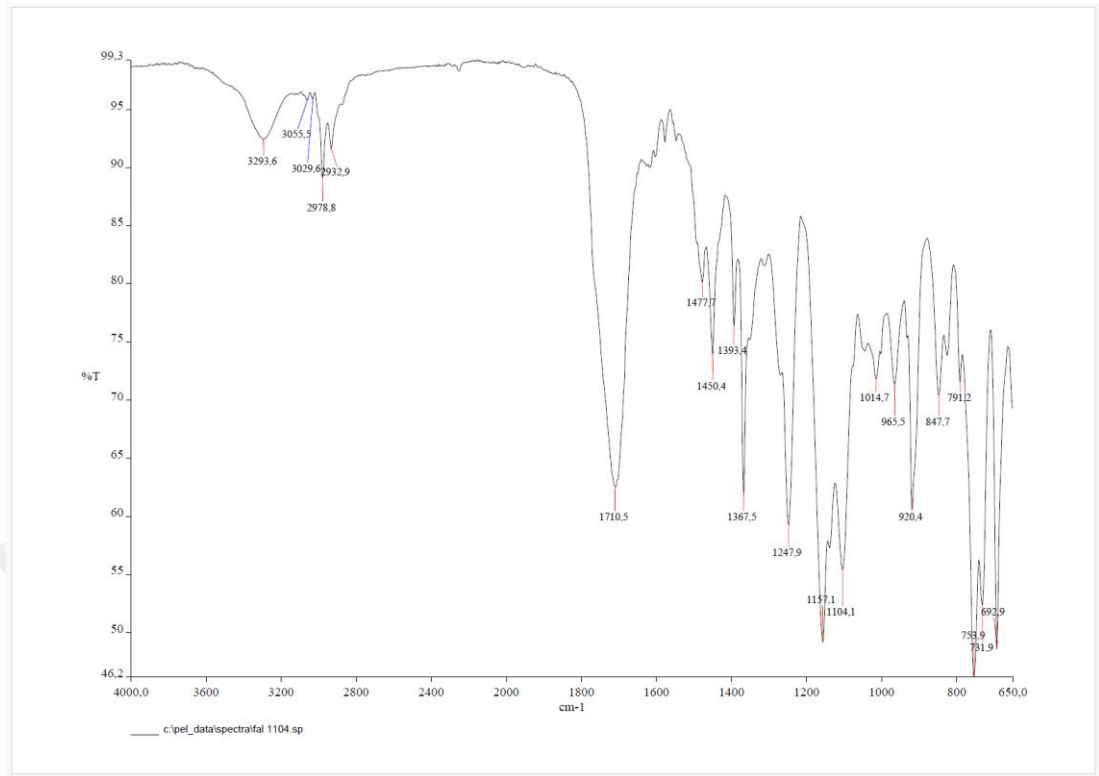


Şekil 7.155: M64'ün ^1H NMR Spektrumu.

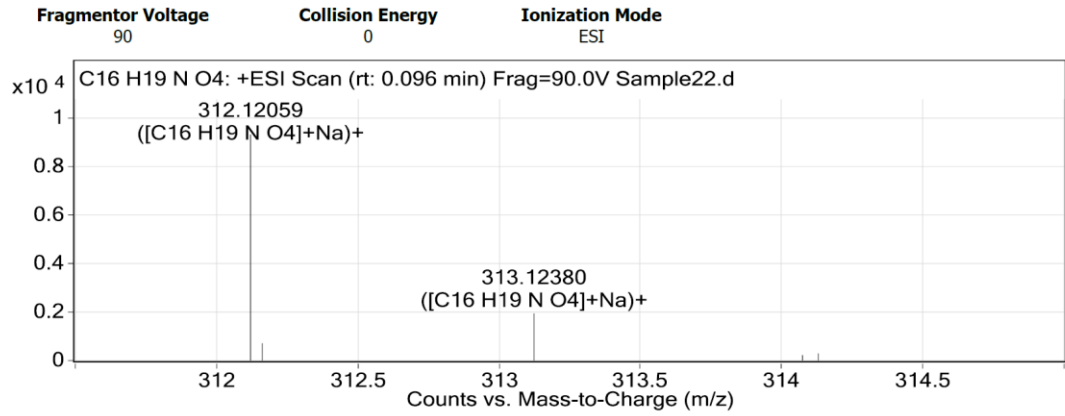
1104



Şekil 7.156: M64'ün ^{13}C NMR Spektrumu.

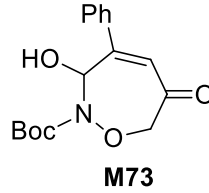


Şekil 7.157: M64'ün IR Spektrumu.



Şekil 7.158: M64'ün HRMS Spektrumu.

7.2.31 Tert-bütil 3-hidroksi-6-okso-4-fenil-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat Bileşiğinin Sentezi

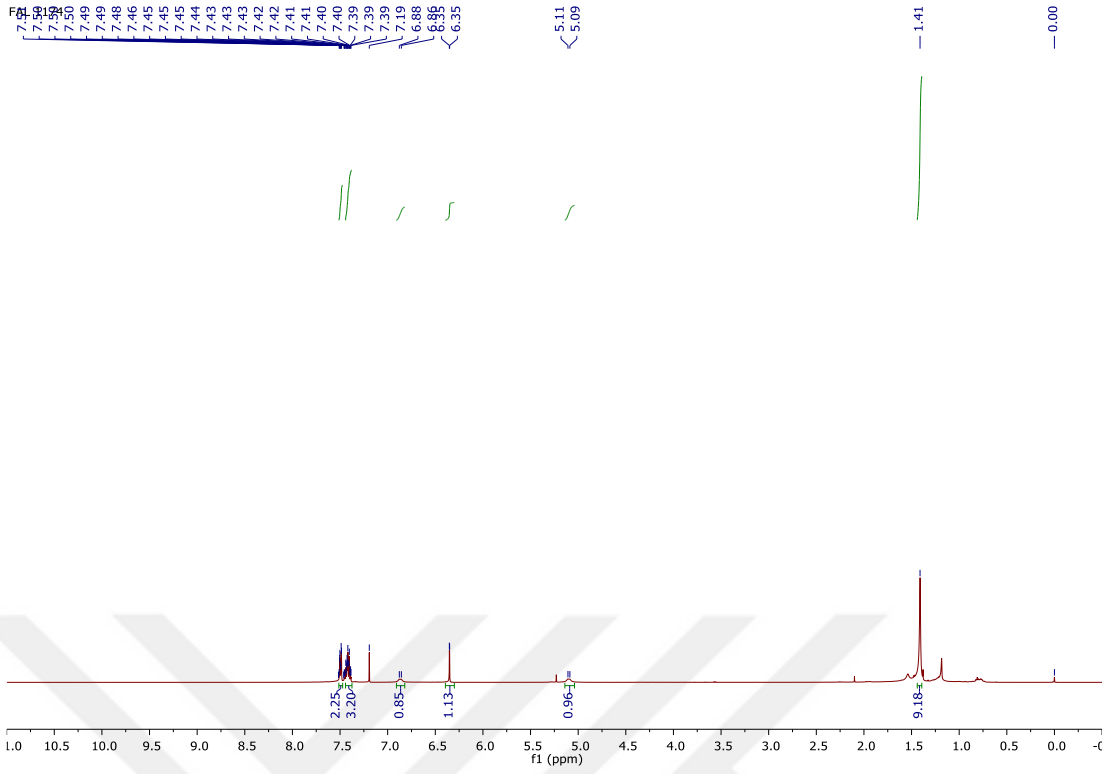


Başlangıç maddesi (105 mg, 0.36 mmol) (**M64**) 5 mL diklorometanda çözöldü ve üzerine mCPBA (162 mg, 0.72 mmol) ilave edilerek bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC kontrolü ile reaksiyona doymuş NaHSO₃ çözeltisi ilave edildi ve 30 dk karıştırıldı. Ardından reaksiyon karışımı 3 defa DCM ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faza bir defa da doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu, süzgeç kağıdından süzöldü ve çözücüsü düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki kademede kullanıldı. **M73** (78 mg, 0.26 mmol) %71 verimle elde edildi. Renksiz sıvı, R_f:0.14 (%20, EA/Hek).

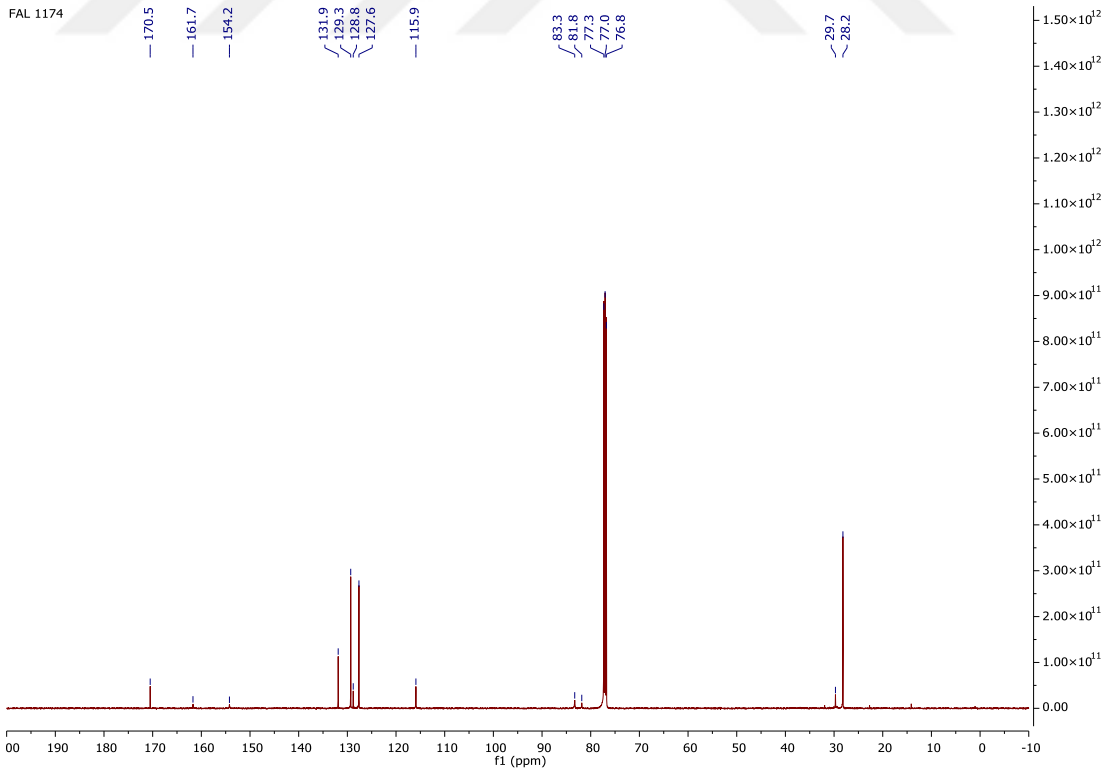
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.14 – 5.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 170.5, 161.7, 154.2, 131.9, 129.3, 128.8, 127.6, 115.9, 83.3, 81.8, 29.7, 28.2 ppm.

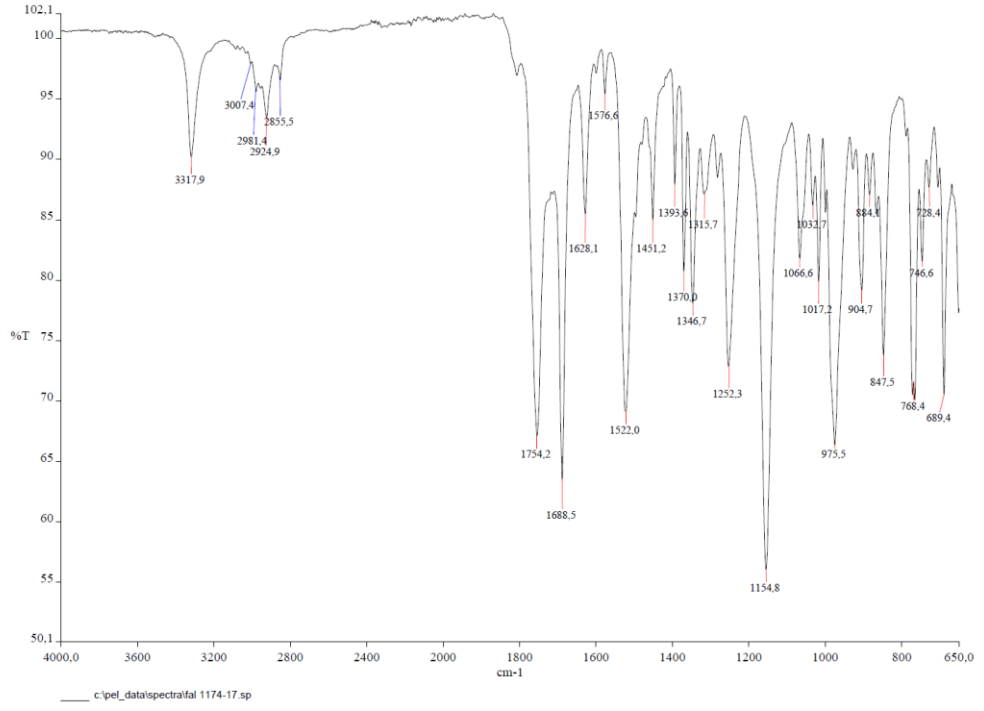
IR (ATR): ν = 3318, 3007, 2981, 2925, 2855, 1754, 1688, 1628, 1522, 1252, 1155 cm⁻¹



Şekil 7.159: M73'ün ¹H NMR Spektrumu.

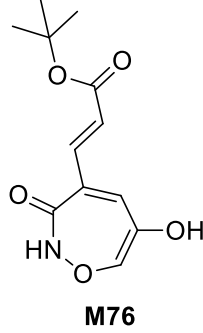


Şekil 7.160: M73'ün ¹³C NMR Spektrumu.



Şekil 7.161: M73'ün IR Spektrumu.

7.2.32 (E)-tert-bütil 3-(6-hidroksi-3-okso-2,3-dihidro-1,2-oksazepin-4-il)akrilat Bileşiğinin Sentezi



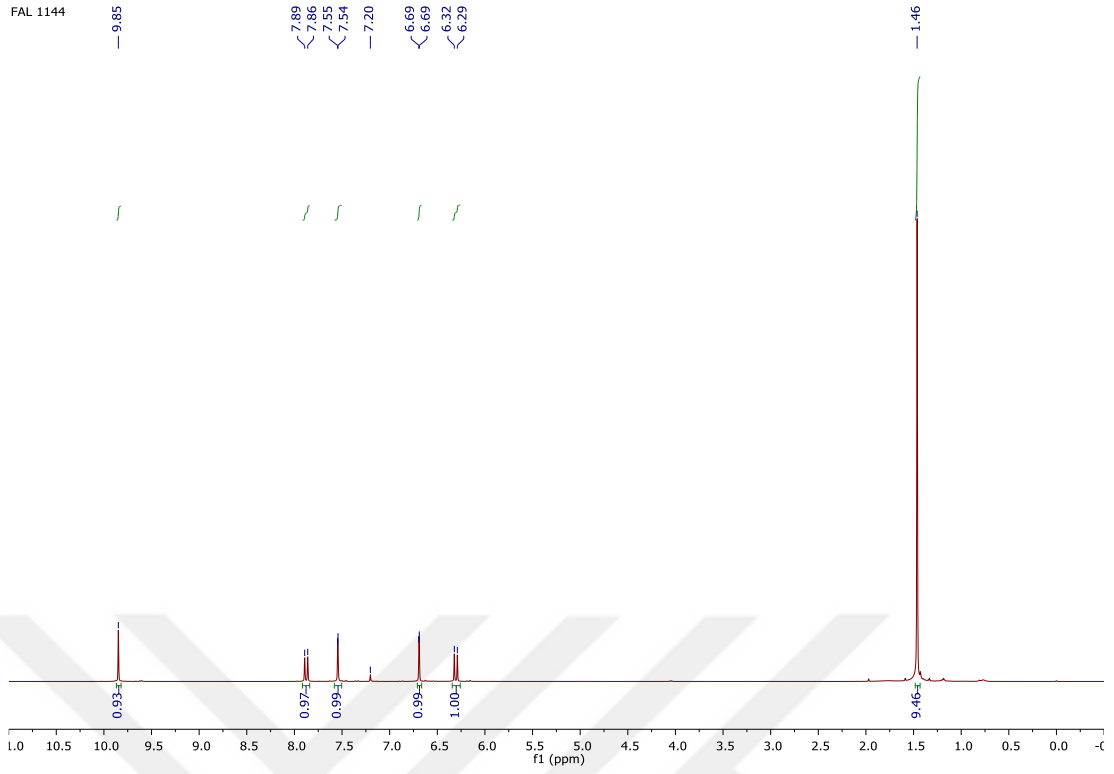
Basınçlı tüpte $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.2 mg) ve PPh_3 'ün (0.15 mg) asetonitril içerisindeki (1.2 mL) çözeltisine, sırasıyla 0.7 mL Et_3N , başlangıç maddesi (100 mg, 0.48 mmol) (**M72**) ve tert-bütil akrilat (184 mg, 0.21 mL, 1.44 mmol) ilave edilerek bir gece 100°C 'de karıştırıldı. Ertesi gün oda sıcaklığına alınan reaksiyonun TLC kontrolü ile reaksiyona su ilave edildi. Ardından reaksiyon karışımı 3 defa EA ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu, süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücüsü düşük vakum altında uçuruldu. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M76** (116.7 mg, 0.46 mmol) %96 verimle elde edildi. Sarı renkli katı, mp: 108°C , Rf:0.63 (%30, EA/Hek).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.85 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H) ppm.

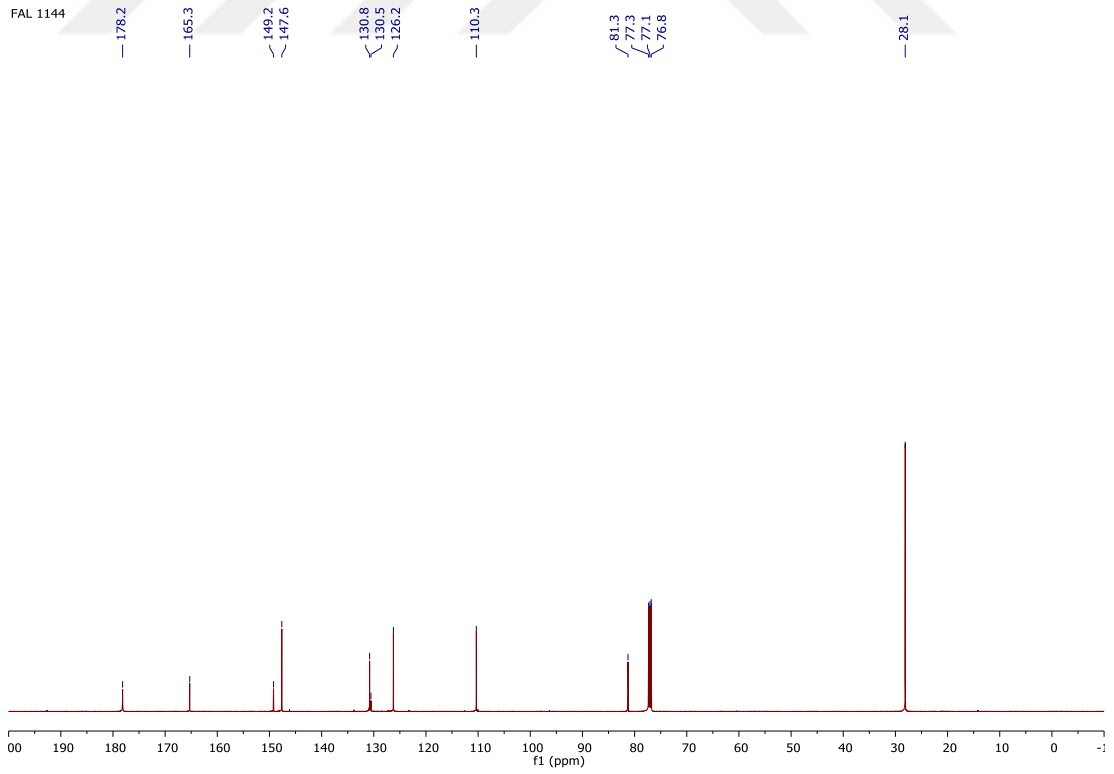
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 178.2, 165.3, 149.2, 147.6, 130.8, 130.5, 126.2, 110.3, 81.3, 28.1 ppm.

IR (ATR): $\nu = 3411, 3205, 2970, 2924, 2852, 1721, 1655, 1464, 1383, 1365, 1147, 1055\text{ cm}^{-1}$.

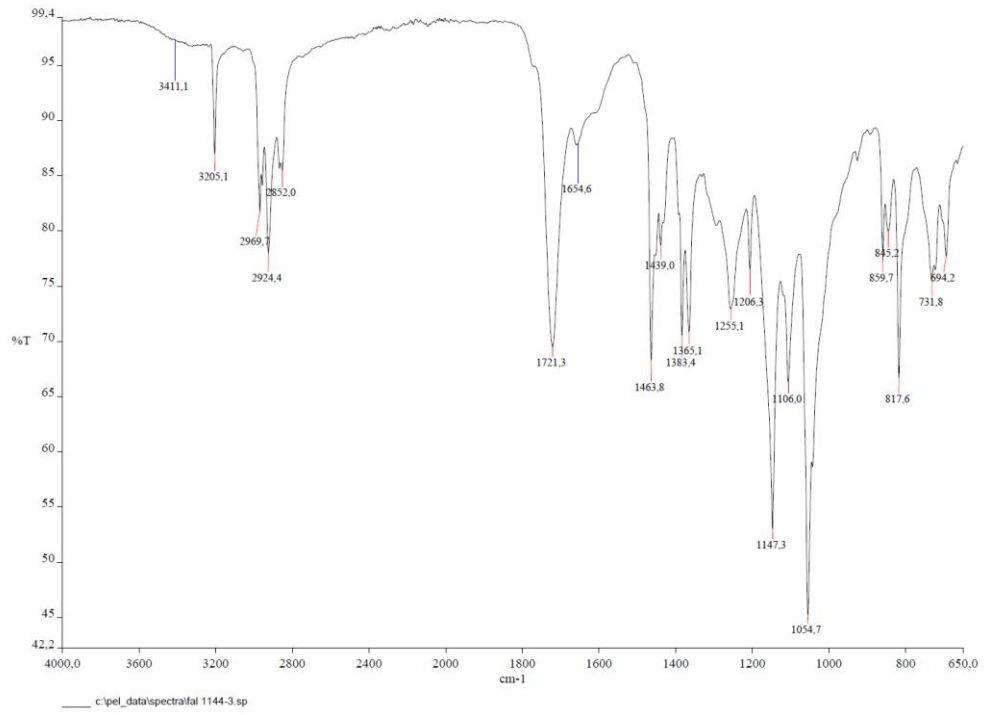
HRMS (APCI): $[\text{M} + \text{H}]^+$ hesaplanan 254.1028 ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5$), bulunan 254.1025.



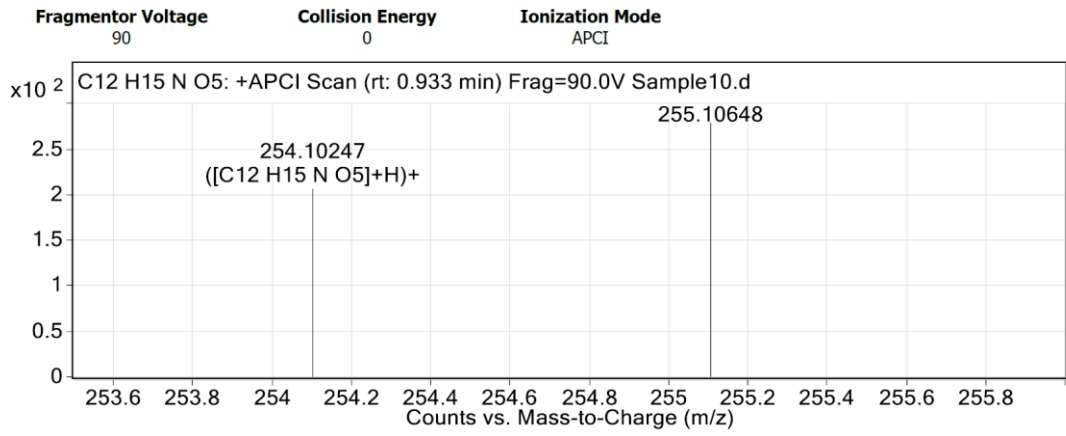
Şekil 7.162: M76'nin ^1H NMR Spektrumu.



Şekil 7.163: M76'nin ^{13}C NMR Spektrumu.



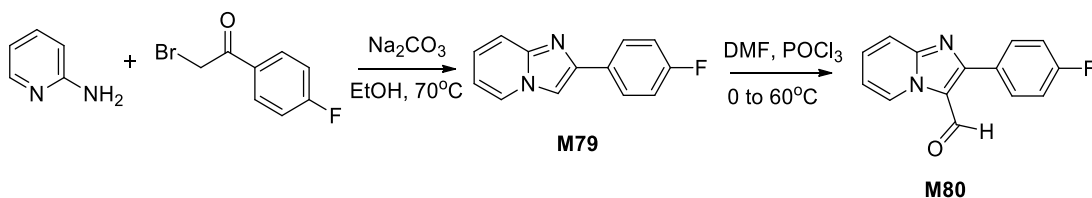
Şekil 7.164: M76'nın IR Spektrumu.



Şekil 7.165: M76'nın HRMS Spektrumu.

7.3. İmidazo[1,2-a]piridin Triazol Hibrit Türevlerinin Hazırlanması

Tez kapsamında biyolojik aktif olabilecek heterohalkaların sentezinde imidazol ve piridin içeren triazol hibrit türevlerinin sentezleri çalışıldı. İmidazol pirimidin türevi literatürde verilen prosedür ile denenerek 2-aminopiridin ile 2-bromo-4-floroasetofenon arasındaki halka kapanma reaksiyonundan elde edildi. 2-Aminopiridin (1.41 g) ve 2-bromo-4-floroasetofenon etanol içerisinde çözülerek üzerine Na_2CO_3 ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı ve oda sıcaklığına soğumaya bırakıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyonun tamamlanmasının ardından karışım düşük vakum altında uçuruldu ve DCM-tuzlu su ile ekstraksiyonu yapıldı. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve düşük vakum altında uçuruldu. Ham 2-(4-florofenil)imidazo[1,2-a]piridin (**M79**) %89 verimle elde edildi ve saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki adımda kullanıldı. İmidazolpiridin aldehiti Vilsmeier-Haack reaksiyonu ile hazırlandı. 0-5 °C'ye soğutulan CHCl_3 içerisindeki DMF çözeltisine damla damla fosforil klorür (POCl_3) ilave edildi ve **M79**'ün CHCl_3 içerisindeki çözeltisi damla damla reaksiyona ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat boyunca karıştırıldıktan sonra 10-12 saat geri soğutucu altında refluks edildi ve oda sıcaklığına soğumaya bırakıldı. Reaksiyon karışımı düşük vakum altında uçuruldu. Elde edilen yağimsı sıvı buza döküldü. 2-(4-Florofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-karbaldehit (**M80**), etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı, elde edilen kristaller filtre edildi ve **M80** %78 verimle elde edildi (Şekil 7.166) [131].

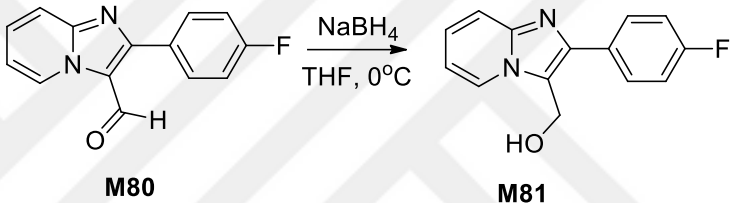


Şekil 7.166: **M79** ve **M80**'in eldesi.

İmidazolpiridin aldehit türevinden (**M80**) alkol türevinin eldesi için NaBH_4 kullanıldı. Buna göre **M80** metanol içerisinde 0°C'ye soğutuldu. Başlangıç maddesinin MeOH

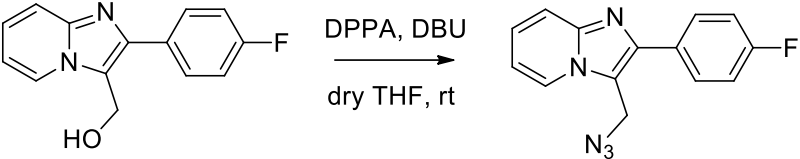
içerisinde iyi çözünmediği gözlemlendi. Ancak NaBH₄ ile indirgeme reaksiyonlarında sıklıkla kullanıldığından dolayı reaksiyonu değerlendirmek için ilk deneme bu şartlarda yapıldı. NaBH₄ yavaş yavaş reaksiyona ilave edildi. TLC ile takip edilen reaksiyonda, 1 saat sonunda başlangıç maddesinin tükenmediği ama ürün spotunun oluştuğu görüldü. Ancak çözünme probleminden dolayı reaksiyon süresinin uzun olması indirgeme reaksiyonunda yeni çözücü kullanımını gerektirdi. **M80** için yapılan çözünürlük denemelerinde maddenin THF'te iyi çözündüğü görüldüğünden indirgeme reaksiyonu, 0°C'de NaBH₄ ile THF içerisinde yapıldı. 100 mg'dan 1 g'a kadar yapılan denemelerde **M80**, %97 verimle alkol **M81**'e dönüştürüldü (Tablo 7.19).

Tablo 7.19: M81'in sentezi denemeleri.

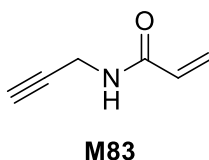
 M80 M81					
No	Başlangıç Maddesi (1 ek)	NaBH ₄ (ek)	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon Süresi	Verim
1	100 mg	1	0	1 gece	%100
2	500 mg	2	0	1 gece	%100
3	700 mg	2.5	0	1 gece	%94
4	750 mg	3	0	1 gece	%97
5	950 mg	3	0	1 gece	%97

1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunda kullanılmak üzere ilgili azit türevi (**M82**), **M81** türevinden çıkılarak, susuz THF'de oda sıcaklığında difenilfosforil azit (DPPA) ile tek basamakta hazırlandı. 500 mg ve 1 g ile yapılan reaksiyonlarda **M82** %77 verimle elde edildi (Tablo 7.20).

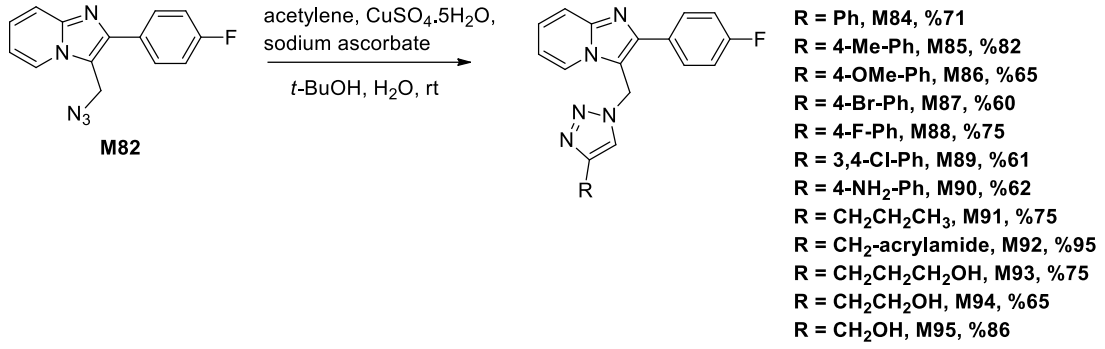
Tablo 7.20: M82'nin sentezi denemeleri.

 M81 M82						
No	Başlangıç Maddesi (1 ek)	DBU (ek)	DPPA (ek)	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon Süresi	Verim
1	532 mg	1.2	1.3	os	1 gece	%77
2	760 mg	1.2	1.3	os	1 gece	%77
3	930 mg	1.2	1.3	os	1 gece	%77
4	940 mg	1.2	1.3	os	1 gece	%77

1,2,3-triazol türevlerinin eldesinde ticari asetilenlerin yanı sıra propargil amin ve akriloyil klorür ile biyolojik sistemlerde konjuge farmakoforların etkisinin araştırılması amacıyla akrilamid birimi hazırlandı. Buna göre **M83** literatürde verilen prosedürle, %95 verimle elde edildi [132].



M82'nin sentezinin ardından, imidazo[1,2-a]piridin farmakofor yapısına 1,2,3-triazol birimini yerleştirmek maksadıyla ilgili asetilenlerle click reaksiyonları yapıldı. Click reaksiyonlarında biyolojik taramalarda geniş bir spektrum oluşturmak amacıyla aromatik ve alifatik olmak üzere, elektron çekici ve elektron verici fonksiyonel gruplar taşıyan asetilenler kullanıldı. Oda sıcaklığında, in situ oluşturulan Cu(I) katalizörlüğünde 100 mg skalada çıkış bileşiğiyle yapılan Huisgen reaksiyonlarında %60-%95 verimlerle imidazo[1,2-a]piridin triazol hibrit türevleri başarıyla sentezlendi (Şekil 7.167).



Şekil 7.167: İmidazo[1,2-a]piridin-triazol türevlerinin sentezi.

Sentezlenen yeni analoglar, meme (MCF7), akciğer kanseri (A549), hepatoblastoma (HePG2), glioblastoma (T98G) kanser hatları ve normal insan akciğer fibroblast hücre hattına (MRC-5) karşı antiproliferatif potansiyelleri Medipol Üniversitesi'nde Dr. Bilgesu Onur SUCU tarafından değerlendirildi (Tablo 7.21). A549 kanser hücre hattında, neredeyse tüm bileşikler (**M90**, **M92**, **M94** ve **M95** hariç) güçlü antiproliferatif etkiler gösterdi. Öte yandan, sadece **M86**, **M87** ve **M89** bileşikleri HEPG2 kanser hücre hattında iyi aktivite gösterdi. İncelenen kanser hücre hatlarında, aril grupları alifatik gruplardan daha aktif sonuçlar verdi. Yapı-aktivite ilişkisi, benzen halkasındaki metoksi ve halojen gruplarının aktiviteyi önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir. Apoptotik hücre popülasyonunu incelemek için western blot analizi yapıldı. İncelenen hücre hatlarında aktivite gösteren **M86** ve **M87** arasında, **M87** sağlıklı kanser hücrelerinde toksik etkiler gösterdi. **M86** bileşiğinin sağlıklı kanser hattında toksik olmadığı gözlemlendi, bu yüzden üzerinde daha fazla çalışma yapıldı. **M86** bileşiğinin sağlıklı kanser hattında toksik olmadığı gözlemlendi, bu yüzden üzerinde daha fazla çalışma yapıldı. Hücre canlılığını analiz ettikten sonra, **M86** bileşiğinin hücre ölümünü apoptoz yoluyla indükleyip indüklemeyeceği incelendi. Poli-ADP-riboz polimeraz (PARP), DNA tamiri, gen ekspresyonu ve apoptozu programlayan bir proteindir. PARP1 protein ekspresyonundaki bir azalma, hücre DNA'sının hasar gördüğünü ve hücrenin programlanmış bir şekilde öldüğünü gösterir. **M86** ile muamele edilmiş MCF7 hücrelerinde apoptotik protein seviyelerini tespit etmek için western blot kullanıldı. Örnek toplamadan önce, kontrol ve **M86** ile muamele edilmiş MCF7 hücreleri ters mikroskop altında gözlemlendi. Apoptozun morfolojik özellikleriyle uyumlu apoptotik cisimler, 48 saat boyunca 30 ve 60 µM **M86** ile muamele edilmiş hücrelerde tespit edildi. **M86** bileşiği ile muamele edilmiş MCF7 hücrelerinde PARP

proteininin ekspresyon seviyeleri incelendi. Protein bantları, β -aktin proteininin ekspresyon seviyelerine göre normalize edildi ve ImageJ yazılımı kullanılarak analiz edildi. Western blot analizi, **M86** bileşiğinin 30 ve 60 μ M konsantrasyonlarında 48 saat boyunca MCF7 hücrelerine uygulanmasının, kontrol grubuna kıyasla PARP seviyesini belirgin şekilde azalttığını gösterdi.

Tablo 7.21: Seçilen insan kanser hücre dizilerine karşı **M84-M95** bileşikler için ^aIC50 değerleri (μ M).

Molekül	^b MCF7	^c A549	^d HEPG2	^e MRC-5
M84	127.0	16.5	-	89.4
M85	20.6	51.2	-	>200
M86	30.4	27.3	40.4	>200
M87	25.2	19.5	36.9	24.0
M88	35.6	28.9	>200	>100
M89	59.3	25.8	68.6	67.1
M90	>200	>200	-	-
M91	37.9	45.4	-	>100
M92	>200	121.1	-	>200
M93	102.8	14.9	>200	>200
M94	157.1	103.8	-	-
M95	65.1	179.9	-	>100
Tamoksifen sitrat	8.6	7.16	8.8	

[a] Farklı kanser hücre hatlarında, 48 saat boyunca farklı konsantrasyonlardaki bileşiklerle muamele edilerek CellTiter-GLO (Promega) ile ölçülen hücre canlılığı. [b] Meme kanseri hücreleri. [c] Akciğer kanseri hücreleri. [d] Karaciğer kanseri hücreleri. [e] Fibroblast.

Sentezlenen bileşikler için in vitro çalışmaların yanı sıra in silico çalışmalar yapılarak elde edilen sonuçlar kıyaslandı. İn silico çalışmalar Kadir Has Üniversitesi'nde Dr.

Şebnem Eşsiz ve Dr. Burak Servili tarafından yapıldı. Protein veri bankasından elde edilen hedef protein yapıları PI3K, CDK2, MEK1 kinaz, IGF-1, TUB1, DNA topoisomera, PARP1 ve BCL2 ile doking çalışması yapıldı. Öncelikle, tüm küçük moleküller **M84**'ten **M95**'e kadar, Autodock Vina kullanılarak tüm hedef protein yapılarına bağlandı. Ayrıca, doğal inhibitörler veya ligandların bağlanma enerjileri referans olarak kullanılmak üzere yeniden bağlandı (Tablo 7.22). CDK2 için Tablo 7.22'de gösterilen doğal ligand ATP'dir, ancak sorafenib, kenpaullone, AZD5438, LQ5, ATP, tiazolidinon gibi iyi bilinen inhibitörler de proteine yeniden bağlanmıştır.

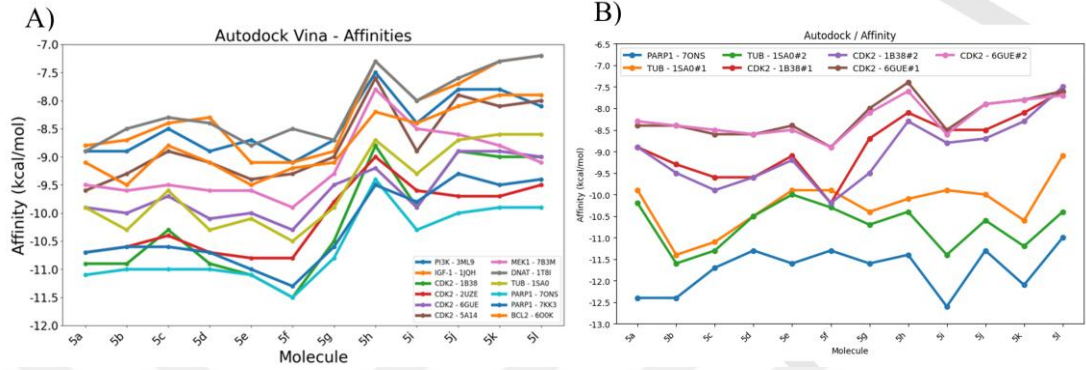
Tablo 7.22: Seçilen potansiyel hedeflerin küçük moleküllerle bağlanma afinite değerleri (Autodock Vina).

Molekül	Autodock Vina / Affinity (kcal/mol), Target/PDB ID											
	PI3K 3ML9	IGF-1 1JQH	CDK2 1B38	CDK2 2UZE	CDK2 6GUE	CDK2 5A14	MEK1 7B3M	DNAT 1T8I	TUB 1SA0	PARP1 7ONS	PARP1 7KK3	BCL2 6O0K
M84	-8.9	-8.8	-10.9	-10.7	-9.9	-9.6	-9.5	-8.9	-9.9	-11.1	-10.7	-9.1
M85	-8.9	-8.7	-10.9	-10.6	-10.0	-9.3	-9.6	-8.5	-10.3	-11.0	-10.6	-9.5
M86	-8.5	-8.4	-10.3	-10.4	-9.7	-8.9	-9.5	-8.3	-9.6	-11.0	-10.6	-8.8
M87	-8.9	-8.3	-10.9	-10.7	-10.1	-9.1	-9.6	-8.4	-10.3	-11.0	-10.7	-9.1
M88	-8.7	-9.1	-11.1	-10.8	-10.0	-9.4	-9.6	-8.8	-10.1	-11.1	-11.0	-9.5
M89	-9.1	-9.1	-11.5	-10.8	-10.3	-9.3	-9.9	-8.5	-10.5	-11.5	-11.3	-9.2
M90	-8.7	-8.9	-10.5	-9.8	-9.5	-9.0	-9.3	-8.7	-9.9	-10.8	-10.6	-9.1
M91	-7.5	-7.3	-8.8	-9.0	-9.2	-7.6	-7.8	-7.3	-8.7	-9.4	-9.5	-8.2
M92^[a]	-8.4	-8.0	-9.9	-9.6	-9.9	-8.9	-8.5	-8.0	-9.3	-10.3	-9.8	-8.4
M93	-7.8	-7.7	-8.9	-9.7	-8.9	-7.9	-8.6	-7.6	-8.7	-10.0	-9.3	-8.1
M94	-7.8	-7.3	-9.0	-9.7	-8.9	-8.1	-8.8	-7.3	-8.6	-9.9	-9.5	-7.9
M95	-8.1	-7.2	-9.0	-9.5	-9.0	-8.0	-9.1	-7.2	-8.6	-9.9	-9.4	-7.9
Niraparib	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-10.0	-10.8	-
Olaparib	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-13.0	-11.8	-
Talazoparib	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-11.2	-11.4	-
Veliparib	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-8.3	-8.8	-
Colchicine	-	-	-	-	-	-	-	-	-8.4	-	-	-
Sorafenib	-	-	-9.8	-9.2	-9.6	-12.7	-	-	-	-	-	-
Kenpaullone	-	-	-8.9	-10.4	-9.4	-7.7	-	-	-	-	-	-
AZD5438	-	-	-7.7	-8.7	-9.2	-8.6	-	-	-	-	-	-
LQ5	-	-	-10.5	-8.8	-9.2	-13.6	-	-	-	-	-	-
ATP	-	-	-9.4	-7.7	-7.7	-8.1	-	-	-	-	-	-
Thiazolidinone	-	-	-8.9	-9.4	-8.9	-9.6	-	-	-	-	-	-

^[a]Kovalent bağlanma adayı

Sonuçlar iki farklı program ile incelendi AutoDock 4.2'nin puanlama fonksiyonu AMBER tabanlıyken, AutoDock Vina [133] daha çok hibrit, ampirik ve bilgi tabanlı bir skor fonksiyonudur. Bu yaklaşım, farklı skor ve bağlanma modelleme metodolojilerini kullanarak elde edilen sonuçların güvenilirliğini ve tutarlılığını artırır [134]. İki farklı yazılım kullanarak elde edilen sonuçların karşılaştırılması, potansiyel hedeflerin ve inhibitörlerin etkinliğine dair daha güvenilir bir fikir sunar ve yanıltıcı sonuçları azaltır. Tablo 7.22'deki sonuçlar şekil 7.36'daki grafiğe aktarıldığında, potansiyel inhibitörler olarak imidazo[1,2-a]piridin türevlerinin hedeflenen tüm

yapılara olan afinite değerleri, potansiyel hedef olarak PARP1 yapısını işaret etmektedir. En düşük bağlanma enerjisine sahip olan koyu ve açık mavi çizgilerin her ikisi de PARP1 hedefleri içindir. PARP1'den sonra CDK2 (yeşil çizgi ve kırmızı çizgi) ve tübülün (açık yeşil) en iyi bağlanma skorlarına sahip olanlar olarak sıralanabilir.



Şekil 7.168: İmidazo[1,2-a]piridin türevlerinin potansiyel inhibitörler olarak potansiyel hedefleri için bağlanma afinite değerleri (kcal/mol) grafikleri: A) Autodock Vina ile, B) Autodock 4.2 ile.

AutoDock 4.2'de PARP1 (Şekil 7.36B), **M92**(5i) molekülüyle en iyi bağlanma enerjisini sergilerken, AutoDock Vina'da (Şekil 7.36A) **M89**(5f) en düşük bağlanma enerjisini vermektedir. Molekül **M92**, kovalent bağlama için bir adaydır, ancak bağlanma bölgesinde uygun şekilde yönlendirilmiş bir sistein kalıntısı yoktur. Bu nedenle, devamında **M92** ile çalışılmamıştır. **M89** ile PARP1, en iyi küçük molekül-hedef protein kombinasyonu olarak görülmektedir. PARP1 için, referans moleküllerin bağlanma enerjileri sentezlenen moleküllerin bağlanma enerjileri ile karşılaştırıldığında, niraparib, olaparib, talazoparib ve veliparib arasında sadece talazoparib daha iyi bağlanma enerjisi sergilemektedir, ancak **M84**'ten **M89**'a kadar olan moleküller, PARP1'in iyi bilinen inhibitörlerinden daha iyi veya benzer bağlanma enerjileri sergilemektedir (Şekil 7.168, Tablo 7.22).

Moleküllerin ilaç benzerliği, toksisite ve çözünürlüğü Swiss-ADME'de test edildi. **M89**, PARP1 ile en iyi bağlanma enerjisini vermektedir (-11.5 kcal/mol), ancak Lipinski'nin beş kuralına göre bu molekül, etkinlik açısından yetersizdir. Yani molekül **M89**'un MLOGP değeri, çözünürlük sınırındadır. **M87**'nin de çözünürlüğü Lipinski kurallarına göre iyi değildir. Hücre hattı aktivitelerine göre, **M86**, **M87** ve **M89** iyi

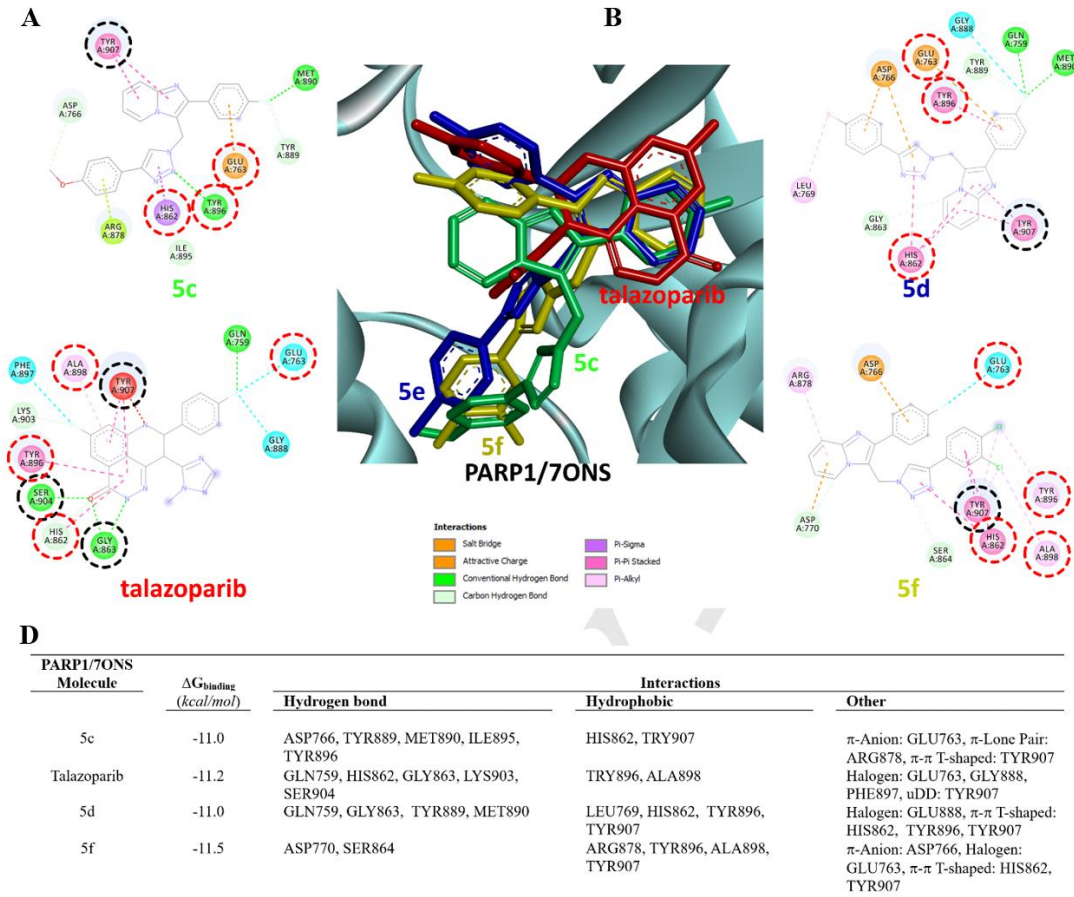
aktiviteler sergilemektedir. Ancak, Swiss-ADME ilaç benzerliğine göre, **M87** ve **M89**'un çözünürlüklerinde sorun yaşanabileceği görülmektedir.

Tablo 7.23: Swiss-ADME sonuçları.

	MW (g/mol)	TPSA Å ²	MLOGP	ESOL Log S	GI A.	BBB	LV	Çözünürlük
M89	438.28	48.01	4.43	-6.61	Yüksek	Hayır	1	Düşük
M87	448.29	48.01	4.05	-6.34	Yüksek	Evet	-	Düşük
M86	399.42	57.24	3.14	-5.49	Yüksek	Evet	-	Orta
M88	387.38	48.01	3.84	-5.59	Yüksek	Evet	-	Orta
M85	383.42	48.01	3.68	-5.74	Yüksek	Evet	-	Orta
M84	369.39	48.01	3.47	-5.44	Yüksek	Evet	-	Orta
M90	384.41	74.03	2.92	-5.08	Yüksek	Hayır	-	Orta
M94	337.35	68.24	1.97	-3.79	Yüksek	Evet	-	İyi
M93	351.38	68.24	2.20	-4.01	Yüksek	Evet	-	Orta
M95	323.32	68.24	1.74	-3.50	Yüksek	Evet	-	İyi
M91	335.38	48.01	3.02	-4.77	Yüksek	Evet	-	Orta
M92	376.39	77.11	1.89	-3.92	Yüksek	Evet	-	İyi
[a] Polarite: $20\text{\AA}^2 < \text{TPSA} < 130\text{\AA}^2$. [b] Lipofilité: $-0.7 < \text{MLOGP} < +5.0$. [c] Çözünme: $0 < \text{ESOL Log S} < 6$. [d] Gastrointestinal Emilim (GI A.). [e] Kan-beyin bariyeri (BBB). [f] Lipinski İhlalleri (LV) ($\text{MW} \leq 500$, $\text{MLOGP} \leq 4.15$, N or O ≤ 10, NH or OH ≤ 5).								

Moleküler bağlanma puanlarına göre PARP1'in potansiyel hedef olarak belirlenmesinin ardından, referans bileşik olarak en iyi bağlanma enerjisine sahip olan

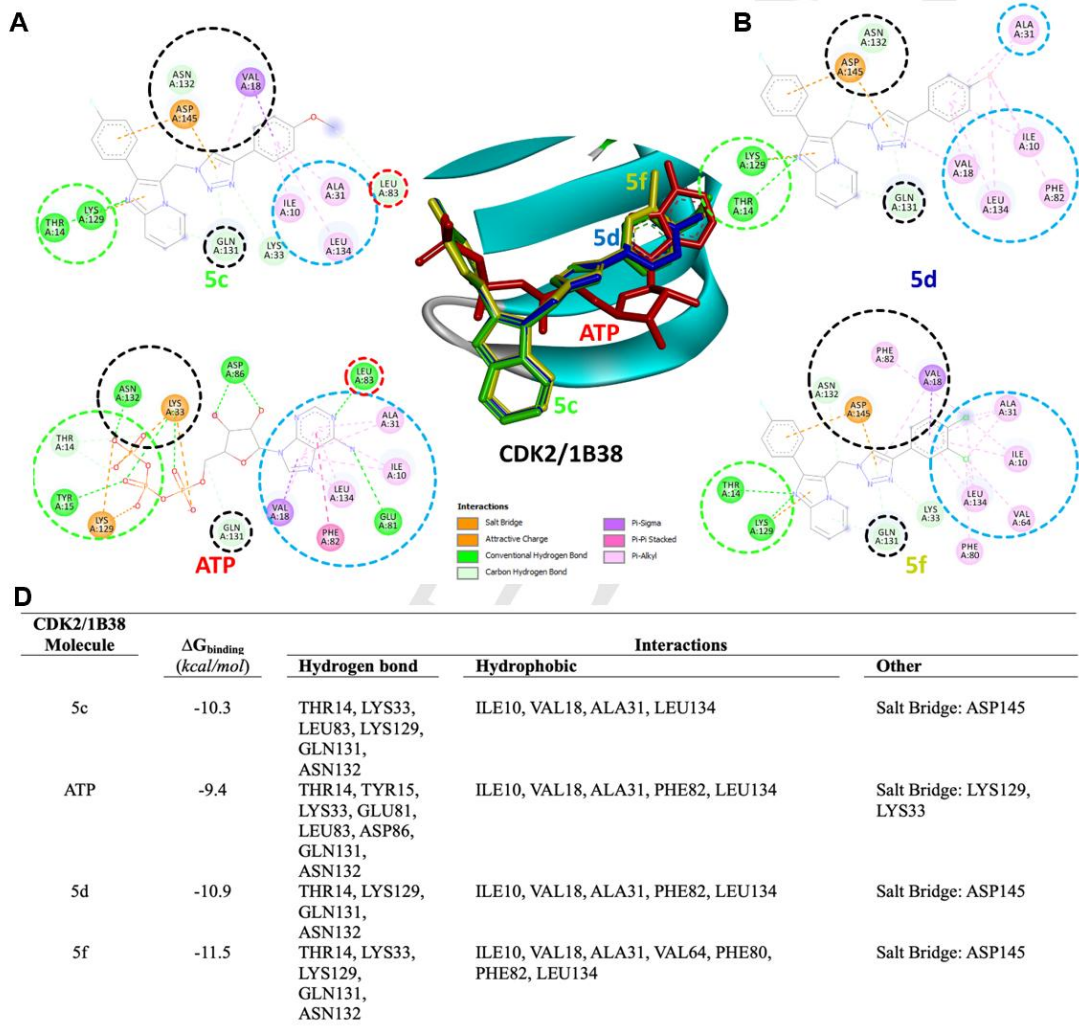
talazoparib de pozisyonların karşılaştırılması için dahil edildi. talazoparib'in bağlanma enerjisi molekül **M89(5f)**'dan kötü olmasına rağmen, tüm moleküller bağlanma bölgesinde talazoparib dahil benzer pozlar sergiledi. Hem **M89(5f)** hem de **M87(5d)**, talazoparib gibi halojen bağları kurmaktadır (Şekil 7.169). **M86(5c)**, **M89(5f)** ve **M87(5d)** ile karşılaştırıldığında daha fazla hidrojen bağı yaptığı görülmektedir.



Şekil 7.169: 2D etkileşim profili A) **M86(5c)**, talazoparib C) **M87(5d)** ve **M89(5f)** ve polimeraz (PDB ID: 7ONS) arasındaki 2D etkileşim profili. B) Potansiyel inhibitörler ve talazoparib olarak **M86(5c)**, **M87(5d)** ve **M89(5f)** imidazo[1,2-a]piridin türevlerinin bağlanma pozları. D) Etkileşim tablosu.

Tablo 7.22'ye göre, PARP1'den sonra en düşük bağlanma afinite değerleri CDK2 ile elde edildi. AutoDock 4.2 (şekil 7.168B) ve AutoDock Vina (şekil 7.168A) skorlarına göre, **M86**, **M87**, **M89**'un CDK2 ile doking çalışması da yapıldı. Şekil 7.170'de, **M86(5c)**, **M87(5d)**, **M89(5f)** bileşikleri için 2D etkileşim profilleri ve CDK2 yapısındaki bağlanma pozları benzerdir. **M89(5f)**, beş hidrojen bağı ile en iyi bağlanma enerjisini

sergilemektedir. **M86(5c)** altı hidrojen bağına sahipken, molekül **M87(5d)** yalnızca dört hidrojen bağı yapmaktadır. Her ne kadar hepsi aynı hidrojen bağı etkileşimlerine imidazol halkasından bir lizin ve bir treonin ile ve triazol halkasından bir aspartat ile tuz köprüsüne sahip olsa da, **M86(5c)** ile ek hidrojen bağları mevcuttur (Şekil 7.170). Bunun yanında, **M89(5f)**'un ADME özelliklerinin kısmen kötü olması nedeniyle, **M86(5c)** molekülü CDK1 ile en iyi hedef olarak belirlenebilir. Sentezlenen tüm bileşikler ATP referans molekülü olan -9.4 kcal/mol'den daha iyi bağlanma enerjilerine sahiptir. PARP1 ve CDK2 ile karşılaştırıldığında nispeten daha yüksek bağlanma enerjilerine sahiptir ancak burada sentezlenen tüm bileşikler, yeniden yerleştirilmiş kolşisinden daha düşük bağlanma skorları vermiştir. a ve p-tübülin heterodimerleri arasındaki tübülin arayüzünün en iyi bilinen inhibitörlerinden biridir. Kolşisinin kendisi toksisite nedeniyle FDA tarafından onaylanmamıştır ancak bağlanma bölgesi, bu bölgenin göreceli çoklu ilaca direnç özellikleri nedeniyle hala en çok araştırılan bir kenetlenme bölgesidir. Sentezlenen bileşikler, daha iyi veya karşılaştırılabilir bağlanma enerjileriyle tübülinin kolşisine bağlanma bölgesine kenetlenmiştir.



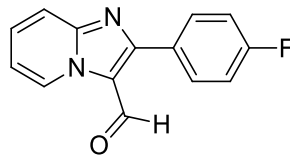
Şekil 7.170: 2D etkileşim profili A) **M86**(5c), ATP C) **M87**(5d) ve **M89**(5f) ve kinaz (PDB ID: 1B38) arasındaki 2D etkileşim profili. B) Potansiyel inhibitörler ve ATP olarak **M86**(5c), **M87**(5d) ve **M89**(5f) imidazo[1,2-a]piridin türevlerinin bağlanma pozları. D) Etkileşim tablosu.

Bu çalışmada, yeni imidazo[1,2-a]piridin triazol hibrit analogları sentezlendi ve ardından çeşitli kanser hücre hatlarında in vitro terapötik etkinlikleri değerlendirildi. Çalışılan hücre hatlarında ortak aktivite gösteren ve sağlıklı insan hücrelerinde sitotoksik olmayan **M86** bileşiği, en etkili bileşik olarak belirlendi. Western blot verileri, apoptozda önemli bir rol oynayan PARP ekspresyonunun, **M86** ile muamele edilen MCF7 hücrelerinde değiştiğini gösterdi. Sentezlenen bileşikler için yapılan moleküler modelleme çalışmaları, çeşitli hedef proteinler arasında PARP1 ve **M89** bileşiğinin en iyi bağlanma enerjisini sergilediğini gösterdi. Ancak, bu bileşik ilaç benzerliği ADME özelliklerini geçemedi. Daha sonra, sadece PARP1 ile değil, aynı

zamanda CDK2 ve tübülin ile de iyi bağlanma enerjileri sergileyerek birden fazla protein inhibisyonunu hedefleyen potansiyel bir inhibitör molekül olarak **M86** bileğiği en iyi bağlanma pozunu gösterdi. Genel olarak, tüm bileğikler, PARP1'in standart inhibitörlerine kıyasla daha iyi veya benzer bağlanma enerjileri sergiledi. Bu sonuçlar ığığında, sentezlenen türevler gibi yeni türevler geliğtirerek ve onların kansere karėı özelliklerini arağtırarak klinik  alığmalar için önemli bilgiler sağlanacaktır.



7.3.1 2-(4-florofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-karbaldehit Bileşiğinin Sentezi



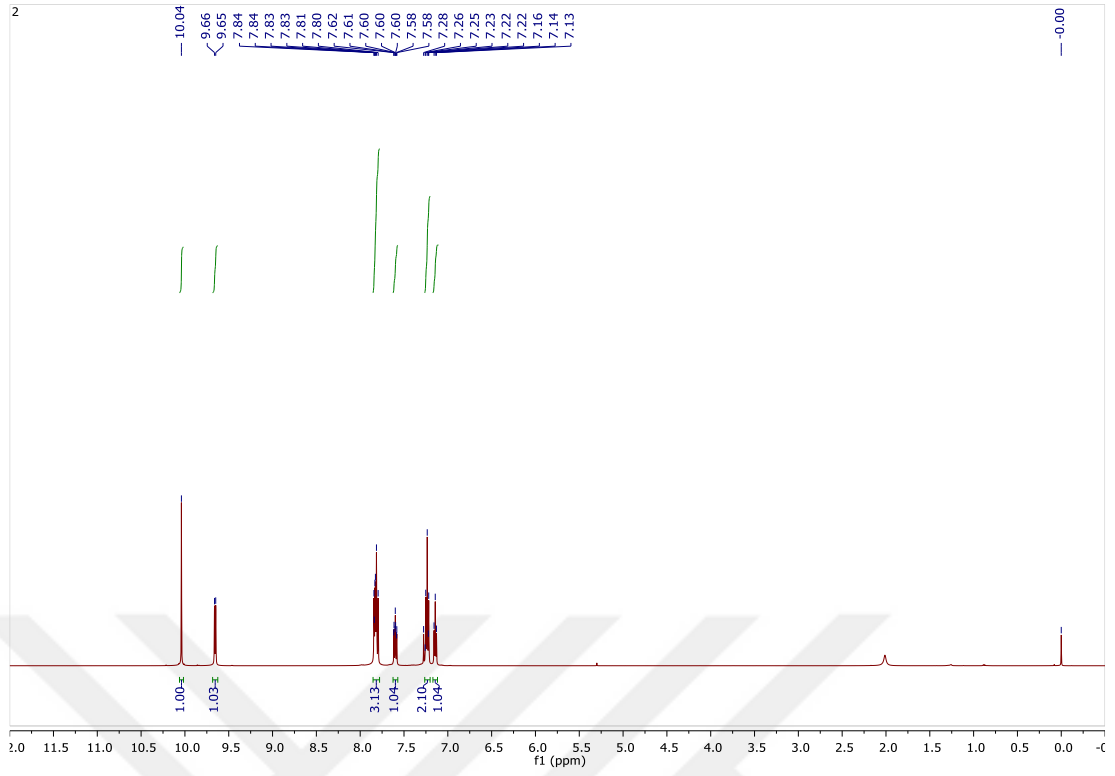
M80

2-Aminopiridin (1.41 g, 15 mmol) ve 2-bromo-4-floroasetofenon (3.26 g, 15 mmol) içeren etanol çözeltisine Na_2CO_3 (1.59 g, 15 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat refluks sıcaklığında karıştırıldı ve daha sonra oda sıcaklığına soğumaya bırakıldı. Reaksiyon karışımı düşük vakum altında uçuruldu ve DCM (3x20 mL) ve tuzlu su (20 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham 2-(4-florofenil)imidazo[1,2-a]piridin (**M79**) beyaz katı, %89 verimle elde edildi (2.83 g, 13.35 mmol) ve saflaştırma yapılmaksızın sonraki basamakta kullanıldı.

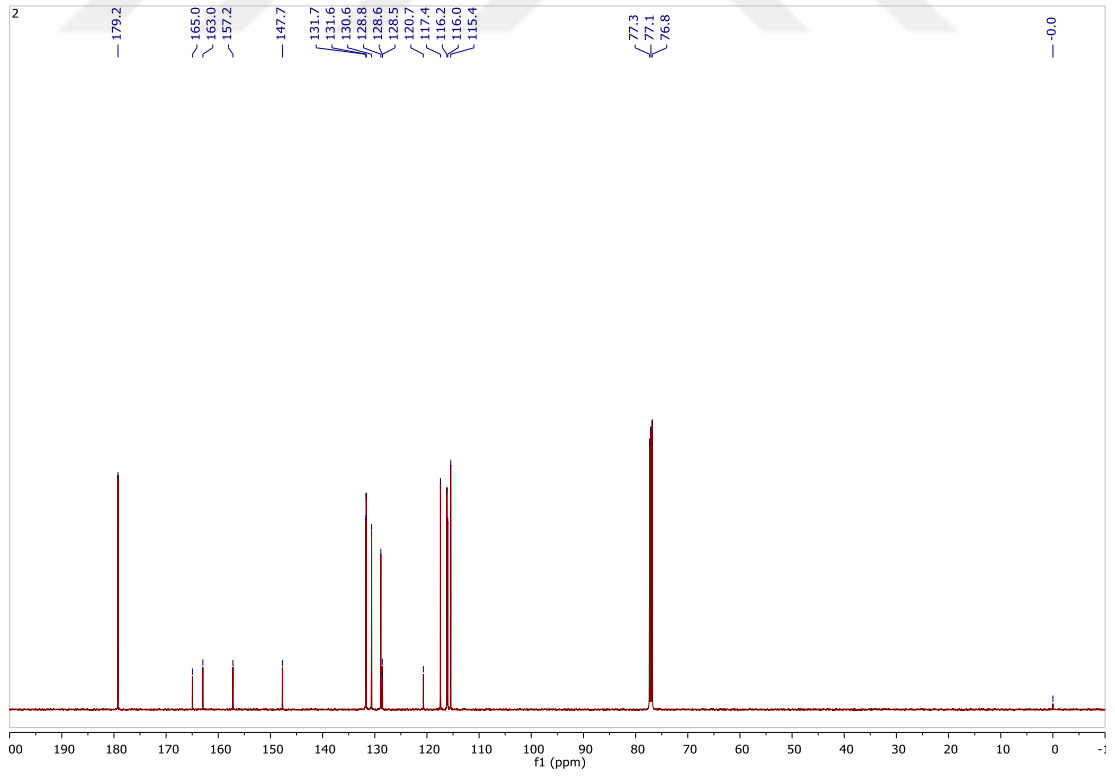
DMF'nin (20 mL) CHCl_3 (25 mL) içindeki çözeltisine, 0-5 °C'ye soğutulmuş, damla damla fosforil klorür (POCl_3) (3.83 g, 25 mmol) ve yavaşça damla damla **M79** (2.83 g, 13.35 mmol) çözeltisi CHCl_3 (10 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı ve sonra 10-12 saat daha refluks sıcaklığında karıştırıldı ve oda sıcaklığına soğumaya bırakıldı. Reaksiyon karışımı düşük vakum altında uçuruldu. Elde edilen yağimsı ürün buz üzerine döküldü. **M80** filtre edilerek toplandı ve etanol ile kristallendirildi. Elde edilen ürün soğuk etanol ile yıkandı. **M80** (2.5 g, 10.41 mmol) %78 verimle elde edildi. Beyaz katı.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 10.04 (s, 1H), 9.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.84 – 7.80 (m, 3H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.14 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 179.2, 164.0 (d, $J_{\text{CF}} = 250.6$ Hz), 157.2, 147.7, 131.7 (d, $J_{\text{CF}} = 8.7$ Hz), 130.6, 128.8, 128.6 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 120.7, 117.4, 116.1 (d, $J_{\text{CF}} = 21.6$ Hz), 115.4 ppm.

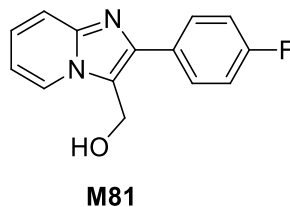


Şekil 7.171: M80'in ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 7.172: M80'in ¹³C NMR Spektrumu.

7.3.2 (2-(4-florofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol Bileşiğinin Sentezi



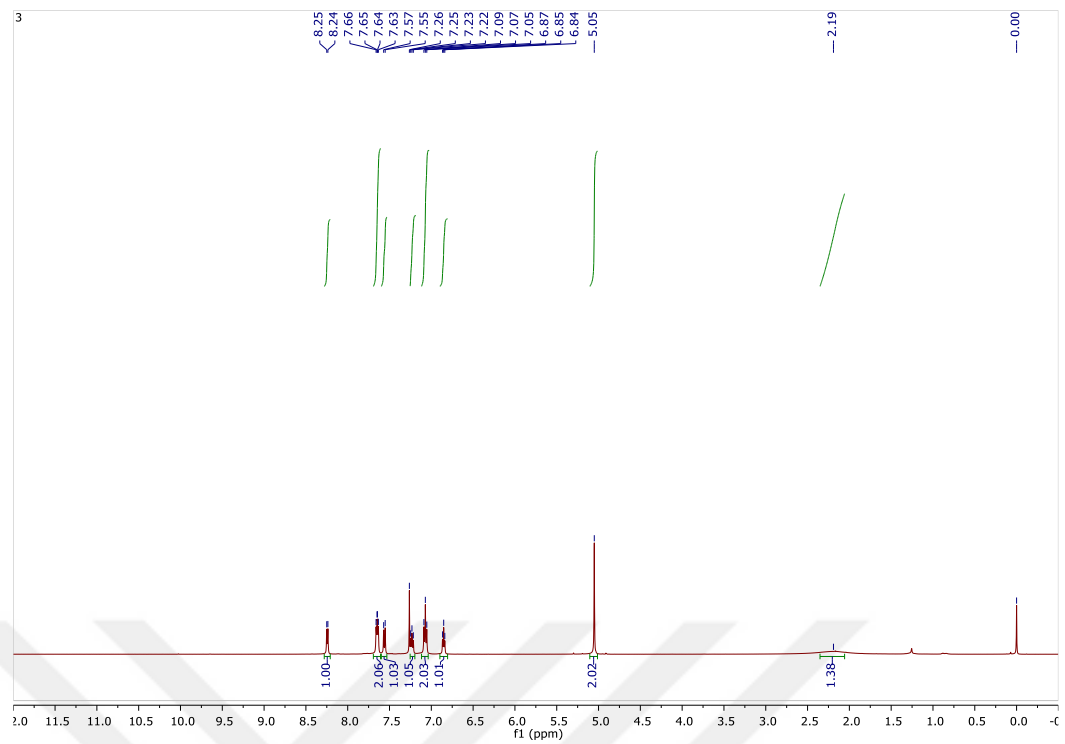
2-(4-florofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-karbaldehit (**M80**) (950 mg, 3.95 mmol) THF içerisindeki çözeltisi 0°C'ye soğutuldu, içerisine küçük parçalar halinde NaBH₄ (448 mg, 11.85 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı aynı sıcaklıkta 40 dakika süreyle karıştırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyon tamamlandığında, reaksiyona doymuş NH₄Cl çözeltisi (5 mL) ilave edildi. Reaksiyon çözücüsü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı EA (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M81** (921 mg, 3.83 mmol) , %97 verimle elde edildi. Açık sarı katı, erime noktası: 175-176 °C, Rf: 0.13 (%50, EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.19 (brs, 1H) ppm.

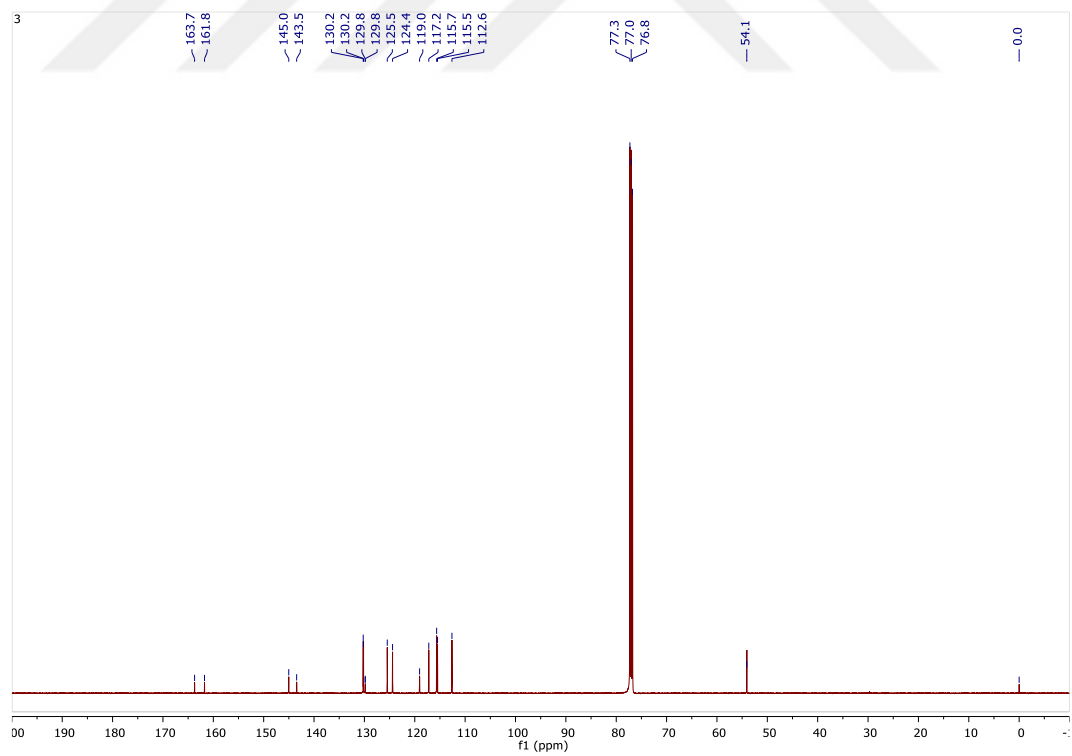
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 162.7 (d, *J*_{CF} = 247 Hz), 161.8, 145.0, 143.5, 130.2 (d, *J*_{CF} = 8 Hz), 129.8 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 125.5, 124.4, 119.0, 117.2, 115.6 (d, *J*_{CF} = 21 Hz), 112.6, 54.1 ppm.

IR (ATR): ν = 3117, 2892, 2840, 2744, 1503, 1363, 1218, 1156, 1013 cm⁻¹.

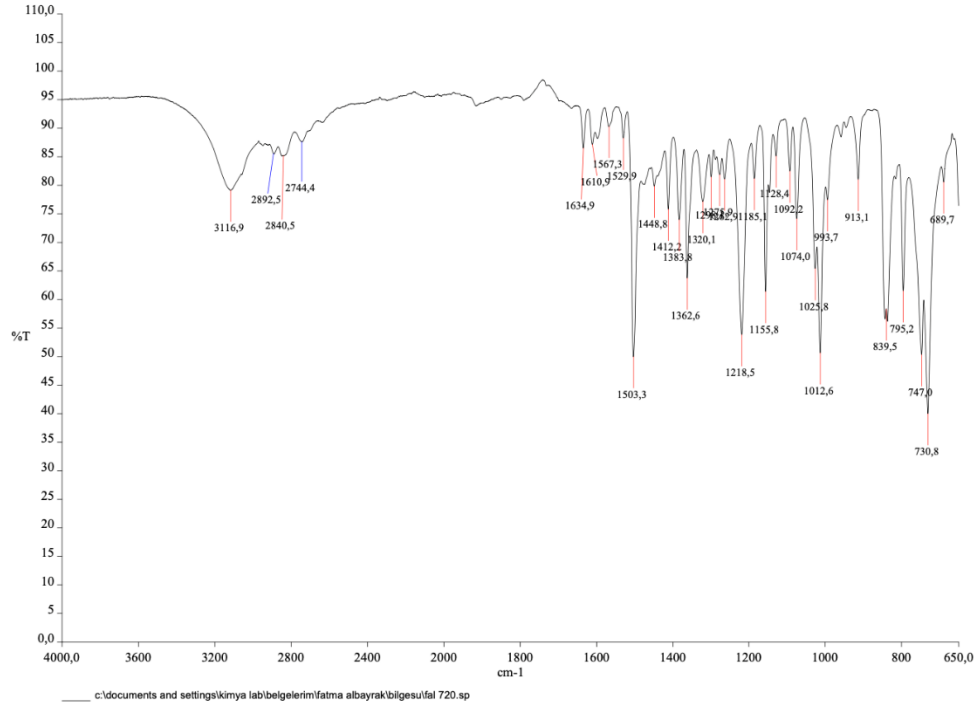
HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 243.0934 (C₁₄H₁₁FN₂O), bulunan 243.0918.



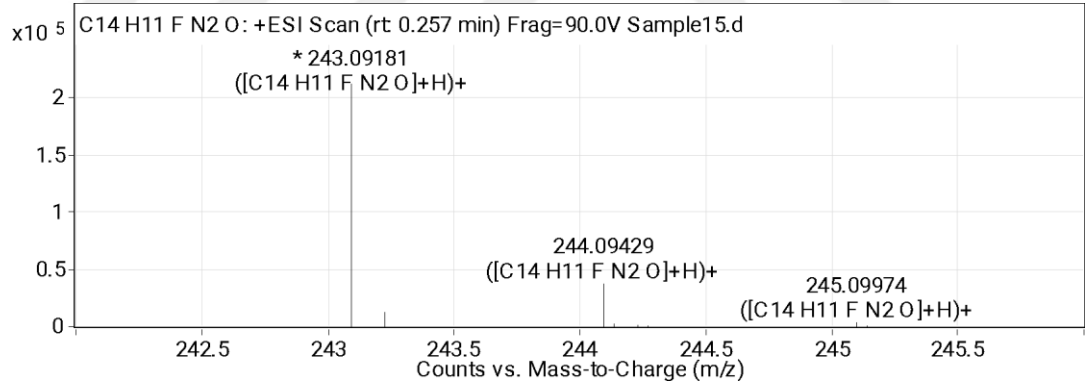
Şekil 7.173: M81'in ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 7.174: M81'in ¹³C NMR Spektrumu.

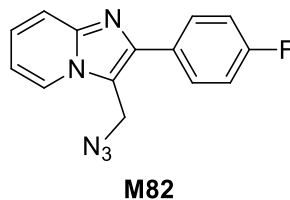


Şekil 7.175: M81'in IR Spektrumu.



Şekil 7.176: M81'in HRMS Spektrumu.

7.3.3 3-(Azidometil)-2-(4-florofenil)imidazo[1,2-a]piridin Bileşığının Sentezi



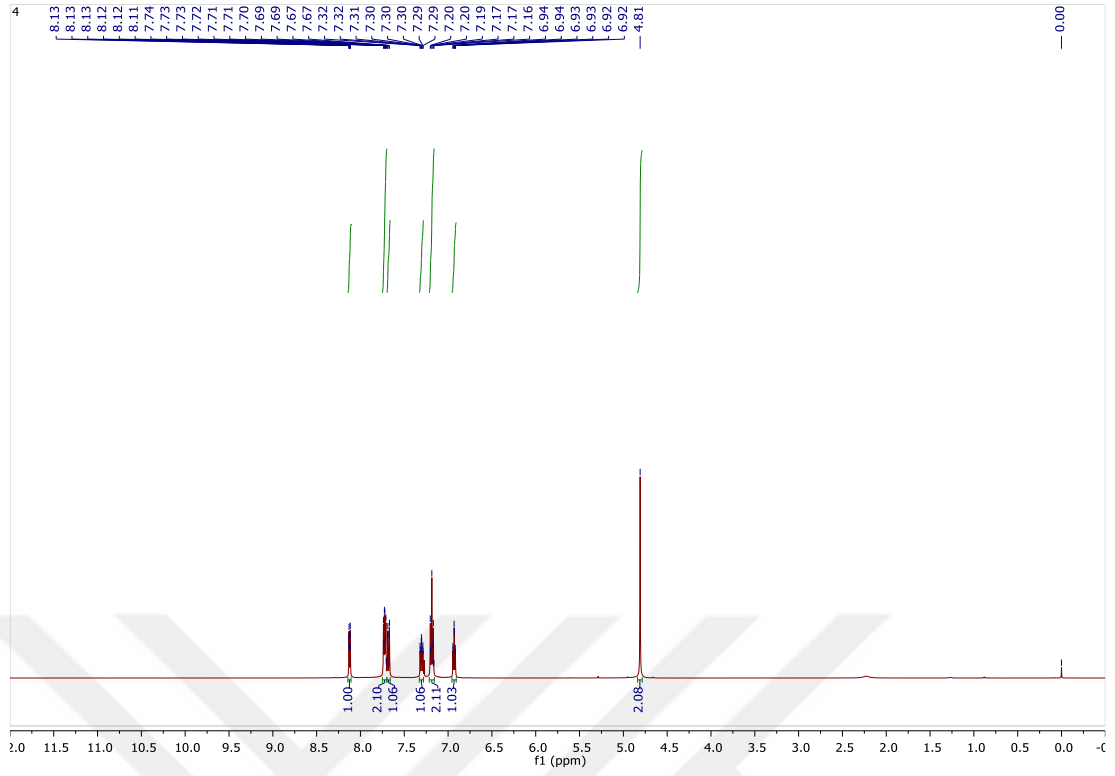
(2-(4-florofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol (M82)'nin (1.5 g, 6.2 mmol) susuz THF içindeki çözeltisine, damla damla difenilfosforil azit (DPPA) (2.22 g, 8.05 mmol) ve 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) (1.13 g, 7.44 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Ertesi gün reaksiyon karışımına tuzlu su (15 mL) ilave edildi ve düşük vakum altında çözücünün yarısı uzaklaştırıldıktan sonra, EA (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün, EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. **M82** (1.3 g, 4.79 mmol) %77 verimle elde edildi. Beyaz katı, erime noktası: 130 °C, Rf: 0.43 (%50, EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (dd, *J* = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.68 (dd, *J* = 9.1, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 9.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.93 (td, *J* = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H) ppm.

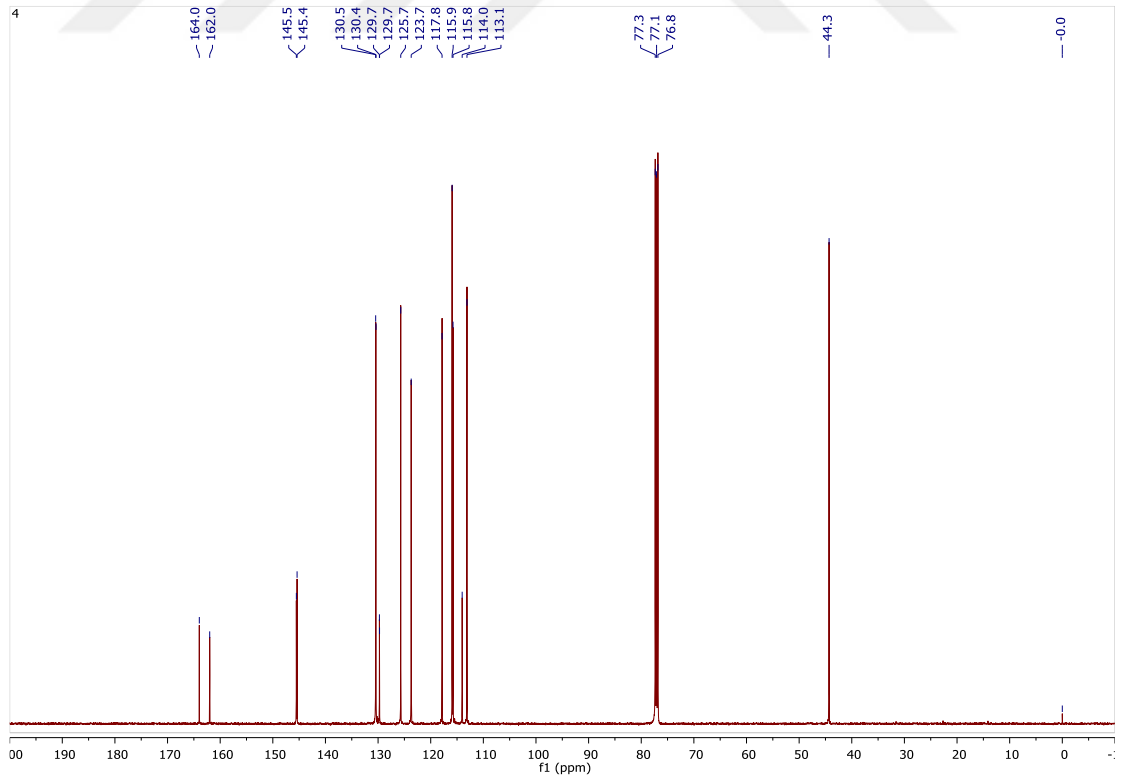
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 163.0 (d, *J*_{CF} = 248 Hz), 145.5, 145.4, 130.5 (d, *J*_{CF} = 8 Hz), 129.7 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 125.7, 123.7, 117.8, 115.9 (d, *J*_{CF} = 21.5 Hz), 114.0, 113.1, 44.3 ppm.

IR (ATR): ν = 3115, 3053, 2952, 2873, 2083, 1503, 1364, 1224, 1150, 1012 cm⁻¹

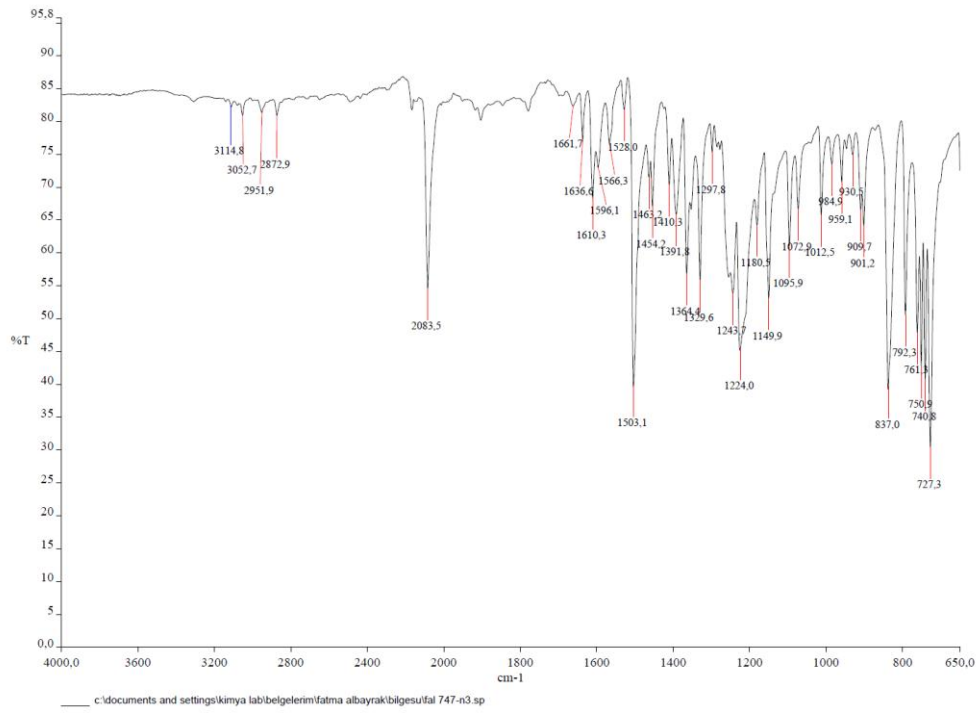
HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 268.0998 (C₁₄H₁₀FN₅), bulunan 268.0990.



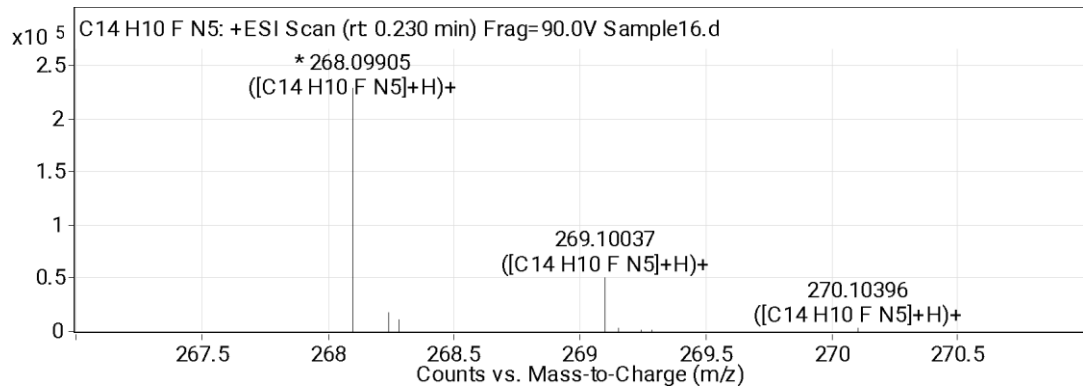
Şekil 7.177: M82'nin ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 7.178: M82'nin ¹³C NMR Spektrumu.

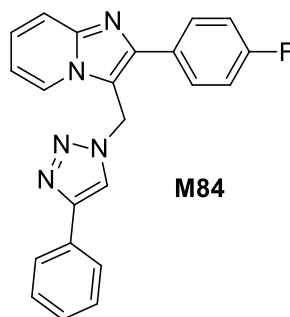


Şekil 7.179: M82'nin IR Spektrumu.



Şekil 7.180: M82'nin HRMS Spektrumu.

7.3.4 2-(4-Florofenil)-3-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin Bileşığının Sentezi



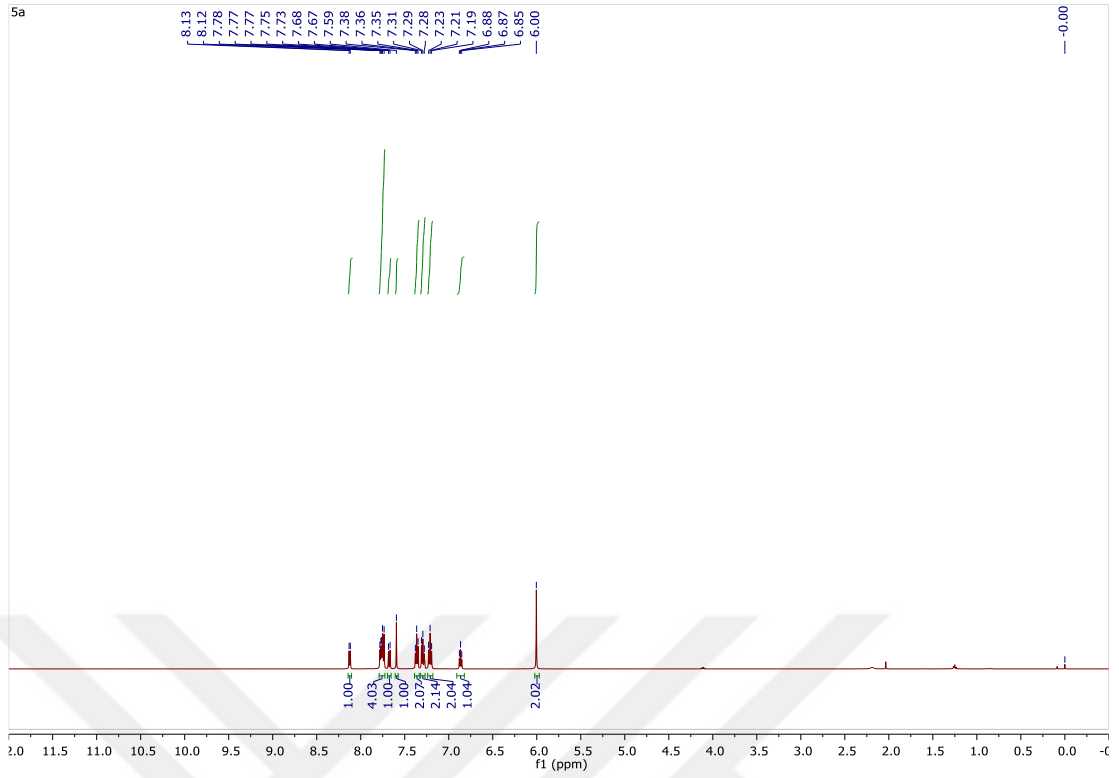
M82 (100 mg, 0.37 mmol) ve fenilasetilen (41 mg, 0.4 mmol) ile, genel prosedüre uygun olarak sentezlendi. Ham ürün, silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **M84** (97 mg, 0.26 mmol) %71 verimle elde edildi. Krem renkli katı, erime noktası: 196 °C, Rf: 0.22 (%50, EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 4H), 7.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31 – 7.28 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 6.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H) ppm.

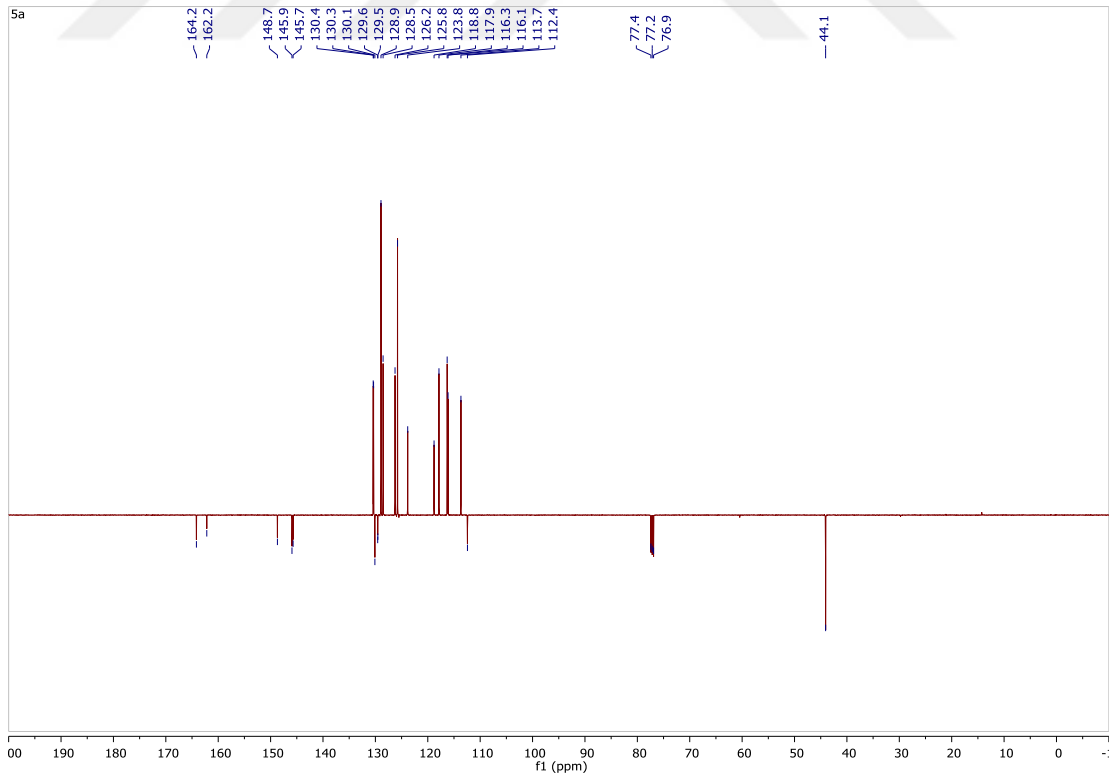
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 163.2 (d, *J*_{CF} = 248.8 Hz), 148.7, 145.9, 145.7, 130.4 (d, *J*_{CF} = 8.3 Hz), 130.1, 129.6 (d, *J*_{CF} = 3.4 Hz), 128.9, 128.5, 126.2, 125.8, 123.8, 118.8, 117.9, 116.2 (d, *J*_{CF} = 21.6 Hz), 113.7, 112.4, 44.1 ppm.

IR (ATR): ν = 3144, 3107, 3063, 3039, 2985, 2948, 1499, 1364, 1221, 1156, 1044 cm⁻¹.

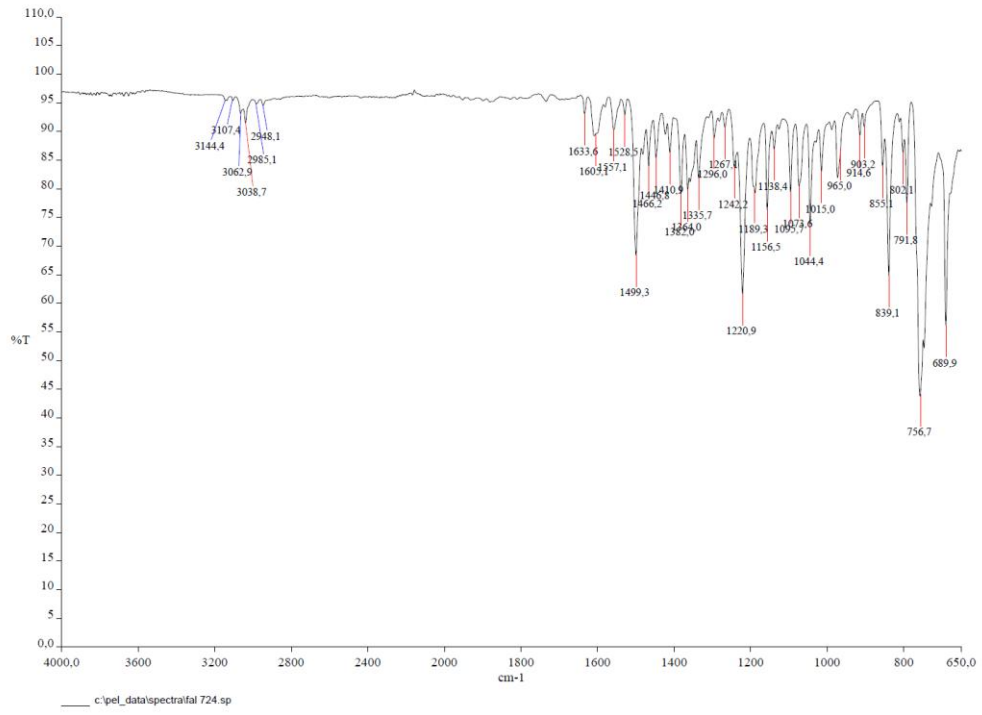
HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 370.1468 (C₂₂H₁₆FN₅), bulunan 370.1450.



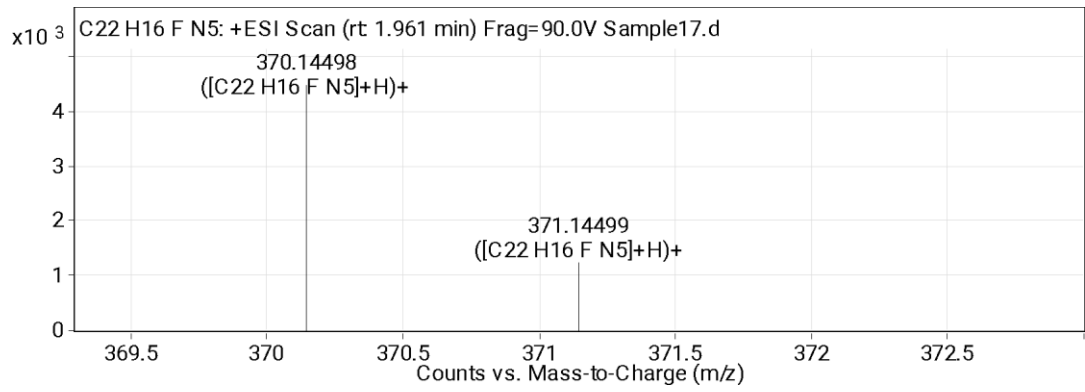
Şekil 7.181: M84'ün ^1H NMR Spektrumu.



Şekil 7.182: M84'ün APT Spektrumu.

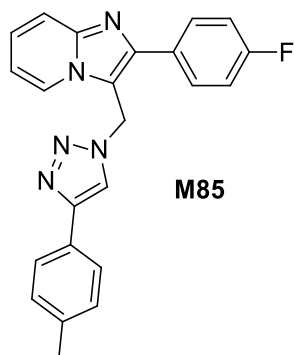


Şekil 7.183: M84'ün IR Spektrumu.



Şekil 7.184: M84'ün HRMS Spektrumu.

7.3.5 2-(4-Florofenil)-3-((4-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin Bileşğinin Sentezi



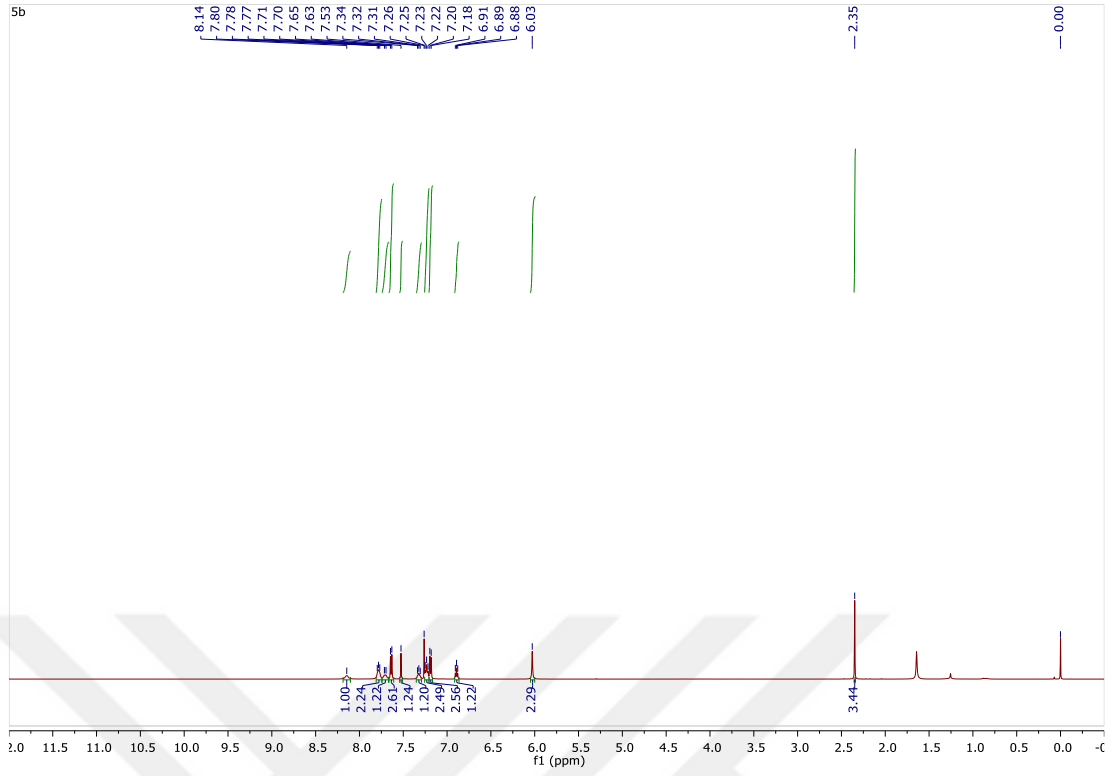
M82 (100 mg, 0.37 mmol) ve p-tolilasetilen (46 mg, 0.4 mmol) ile, genel prosedüre uygun olarak sentezlendi. Ham ürün, silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **M85** (116 mg, 0.30 mmol) %82 verimle elde edildi. Sarı katı, erime noktası: 225 °C; R_f: 0.21 (%50, EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 2.35 (s, 3H) ppm.

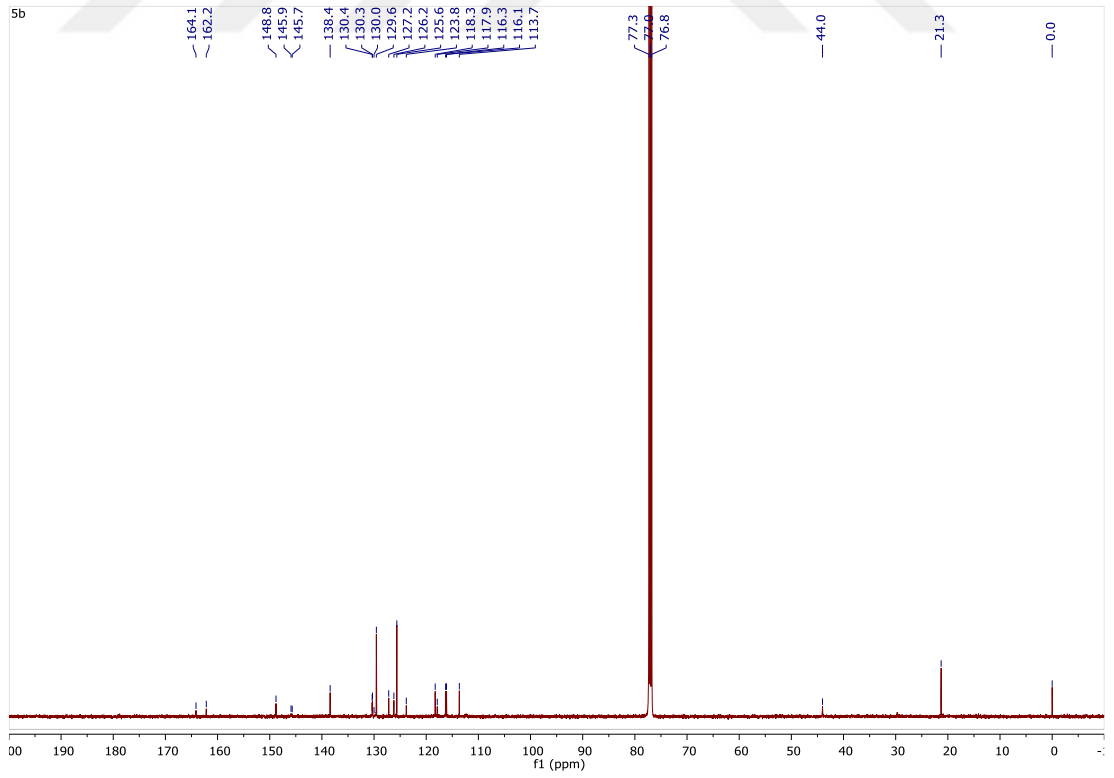
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 163.2 (d, *J*_{CF} = 249 Hz), 148.8, 145.9, 145.7, 138.4, 130.4 (d, *J*_{CF} = 8 Hz), 130.0, 129.6, 127.2, 126.2, 125.6, 123.8, 118.3, 117.9, 116.2 (d, *J*_{CF} = 21.8 Hz), 113.7, 44.0, 21.3 ppm.

IR (ATR): ν = 3149, 3134, 3104, 3062, 3036, 2975, 2949, 2918, 2854, 1499, 1364, 1219, 1156, 1045 cm⁻¹.

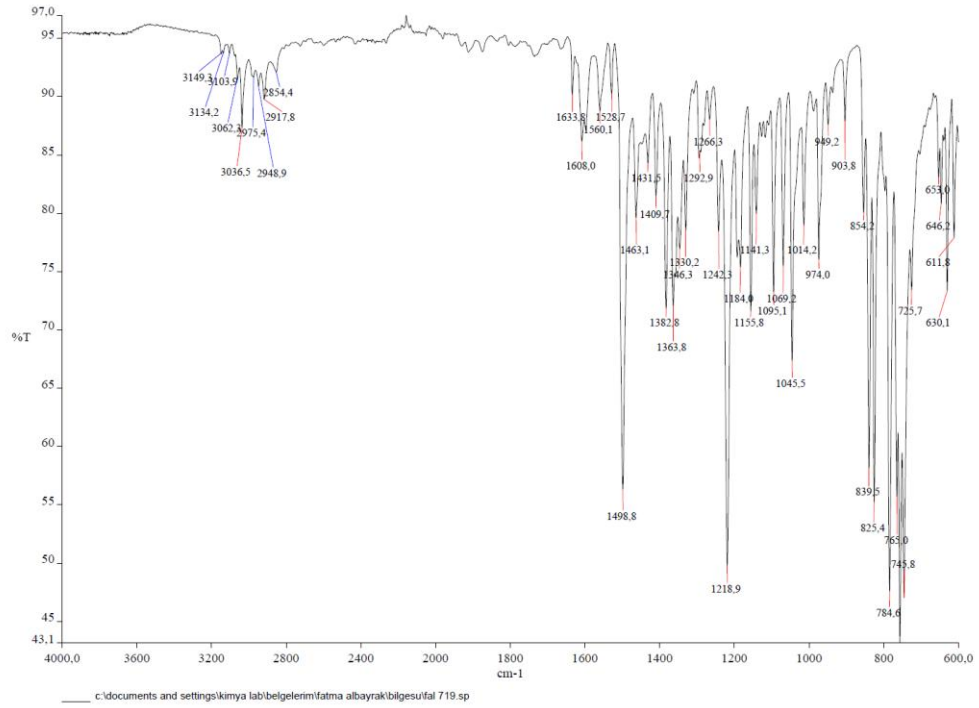
HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 384.1624 (C₂₃H₁₈FN₅), bulunan 384.1603.



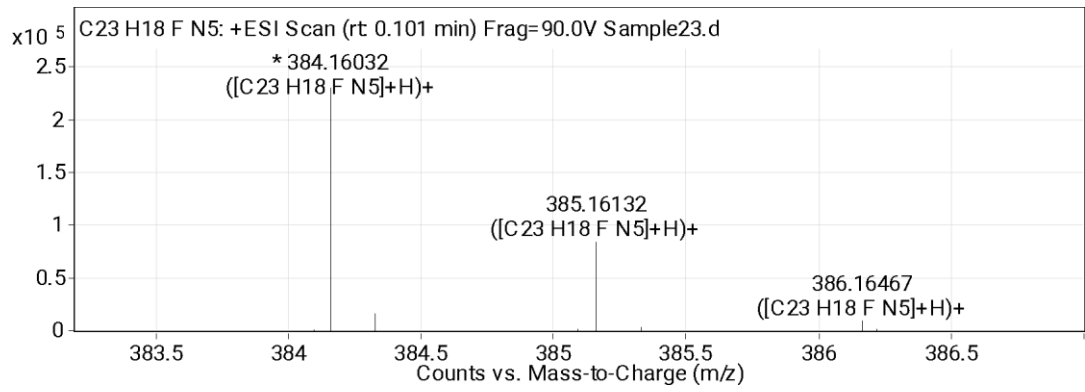
Şekil 7.185: M85'in ^1H NMR Spektrumu.



Şekil 7.186: M85'in ^{13}C NMR Spektrumu.

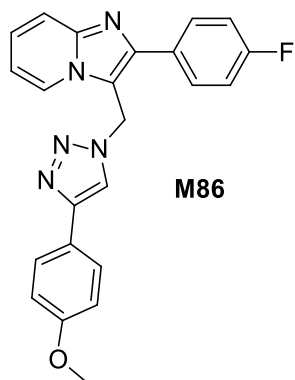


Şekil 7.187: M85'in IR Spektrumu.



Şekil 7.188: M85'in HRMS Spektrumu.

7.3.6 2-(4-Florofenil)-3-((4-(4-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin Bileşığının Sentezi



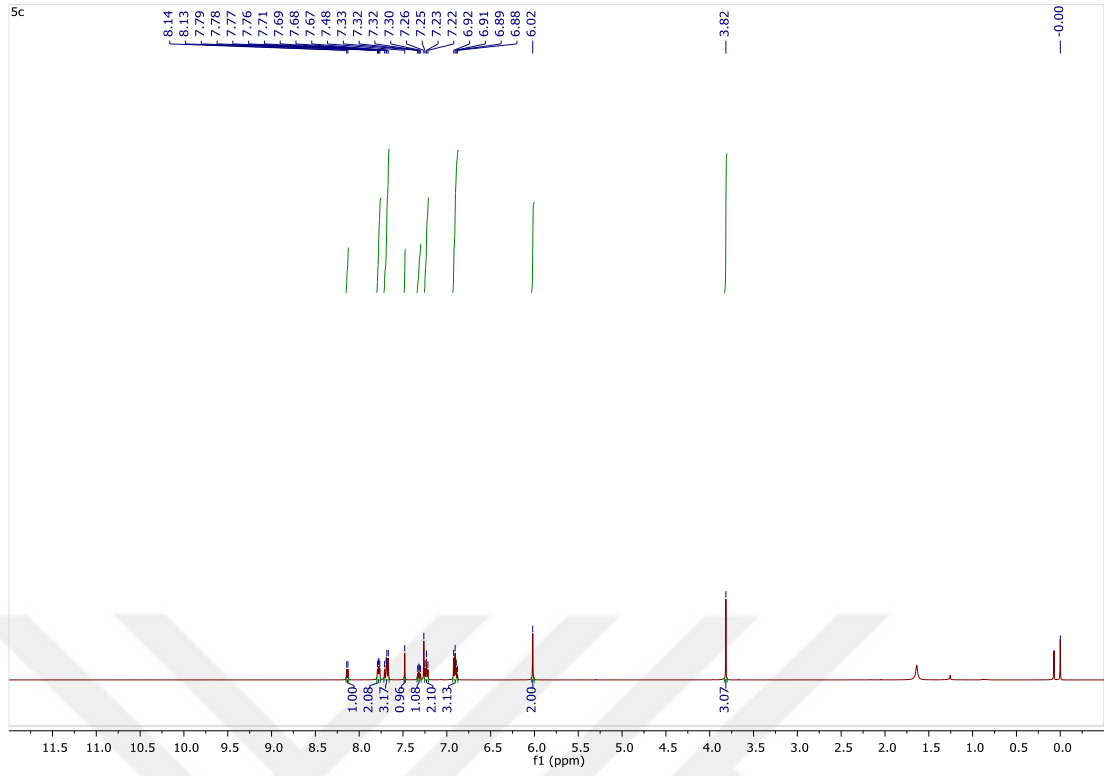
M82 (100 mg, 0.37 mmol) ve p-etinilanisol (52 mg, 0.4 mmol) ile, genel prosedüre uygun olarak sentezlendi. Ham madde, silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **M86** (96 mg, 0.24 mmol) %65 verimle elde edildi. Sarı katı, erime noktası: 208 °C; Rf: 0.2 (%50, EA/Hek).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.71-7.67 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.92 – 6.88 (m, 3H), 6.02 (s, 2H), 3.82 (s, 3H) ppm.

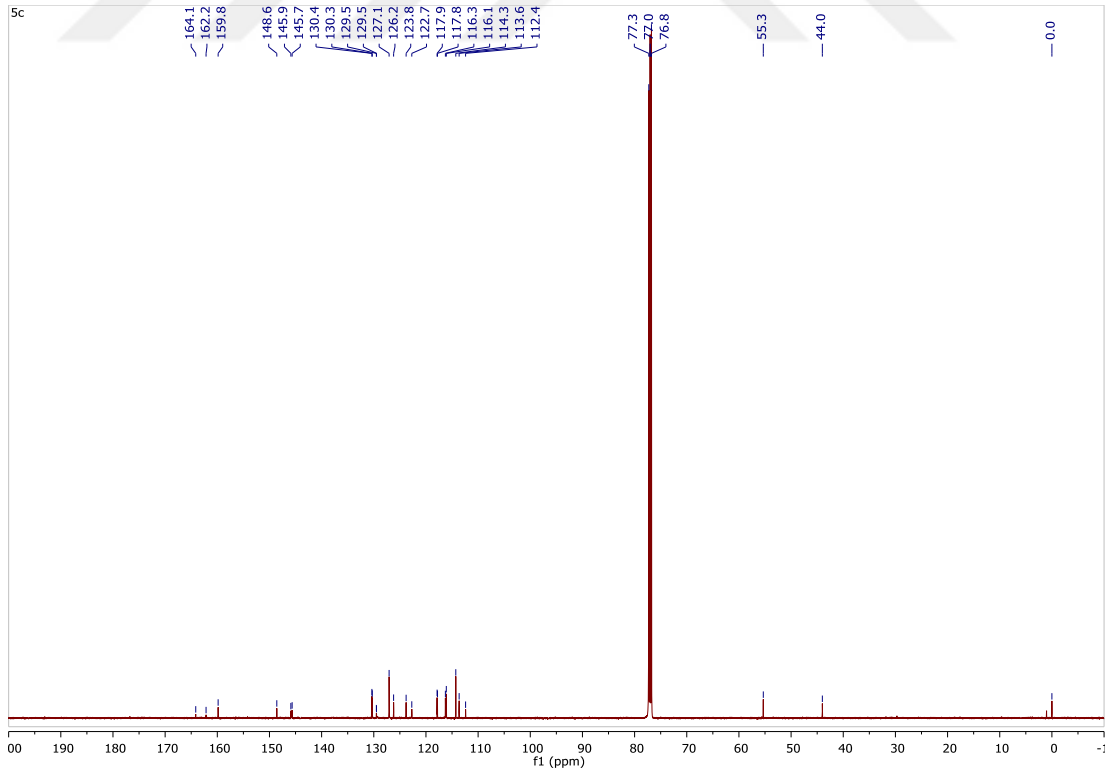
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 163.2 (d, $J_{\text{CF}} = 248.8$ Hz), 159.8, 148.6, 145.9, 145.7, 130.4 (d, $J_{\text{CF}} = 8.3$ Hz), 129.5 (d, $J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz), 127.1, 126.2, 123.8, 122.7, 117.9, 117.8, 116.2 (d, $J_{\text{CF}} = 21.6$ Hz), 114.3, 113.6, 112.4, 55.3, 44.0 ppm.

IR (ATR): $\nu = 3111, 3059, 3002, 2960, 2837, 1498, 1363, 1249, 1152, 1044 \text{ cm}^{-1}$.

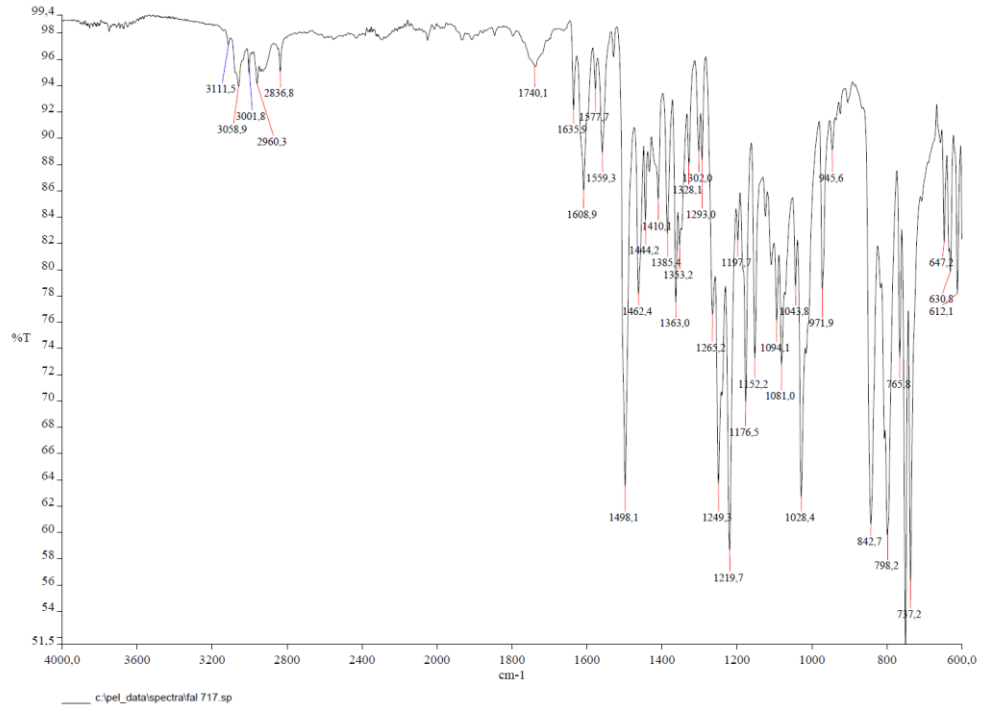
HRMS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+$ hesaplanan 400.1574 ($\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}$), bulunan 400.1548.



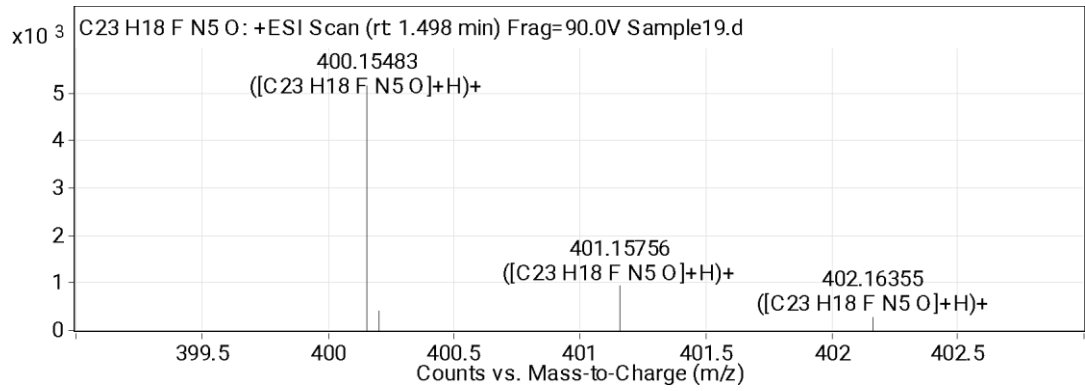
Şekil 7.189: M86'nın ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 7.190: M86'nın ¹³C NMR Spektrumu.

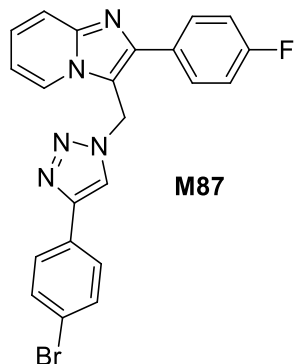


Şekil 7.191: M86'nın IR Spektrumu.



Şekil 7.192: M86'nın HRMS Spektrumu.

7.3.7 3-((4-(4-Bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2-(4-florofenil)imidazo[1,2-a]piridin Bileşğinin Sentezi



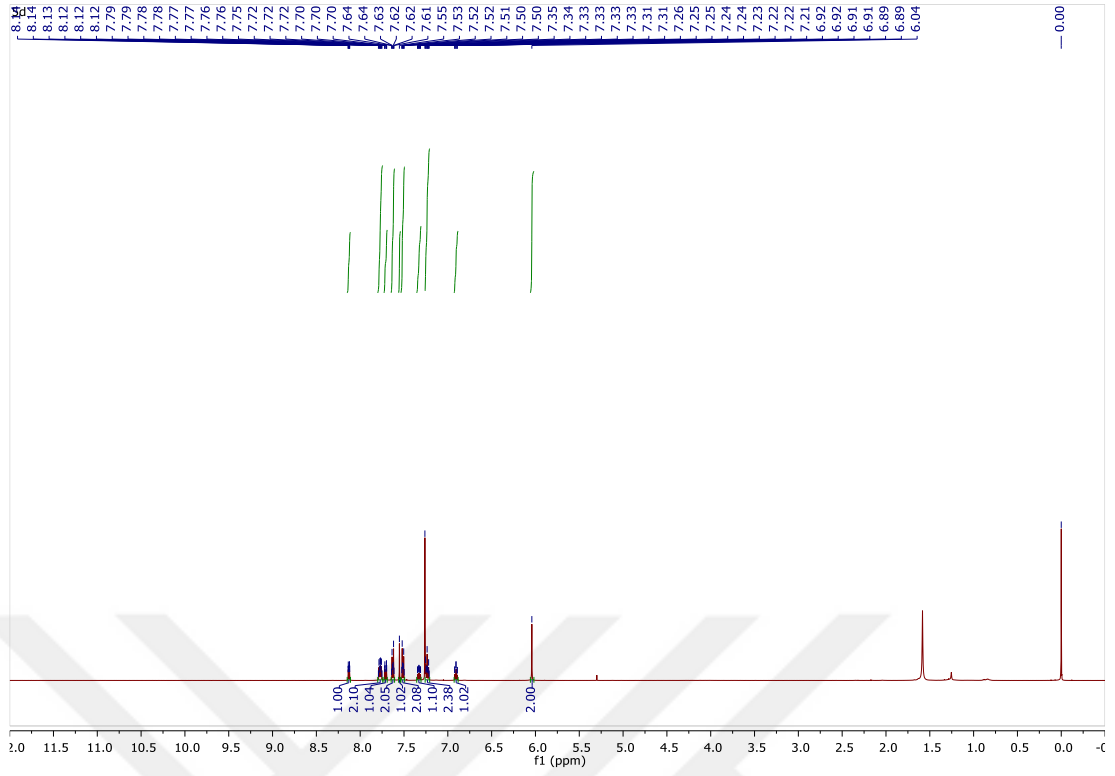
M82 (100 mg, 0.37 mmol) ve 1-bromo-4-etinilbenzen (72 mg, 0.4 mmol) ile, genel prosedüre uygun olarak sentezlendi. Ham madde, silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **M87** (99.5 mg, 0.22 mmol) %60 verimle elde edildi. Krem renkli katı, erime noktası: 242 °C; Rf: 0.23 (%50, EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (dt, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.71 (dt, *J* = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 2H), 7.33 (ddd, *J* = 9.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 6.91 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H) ppm.

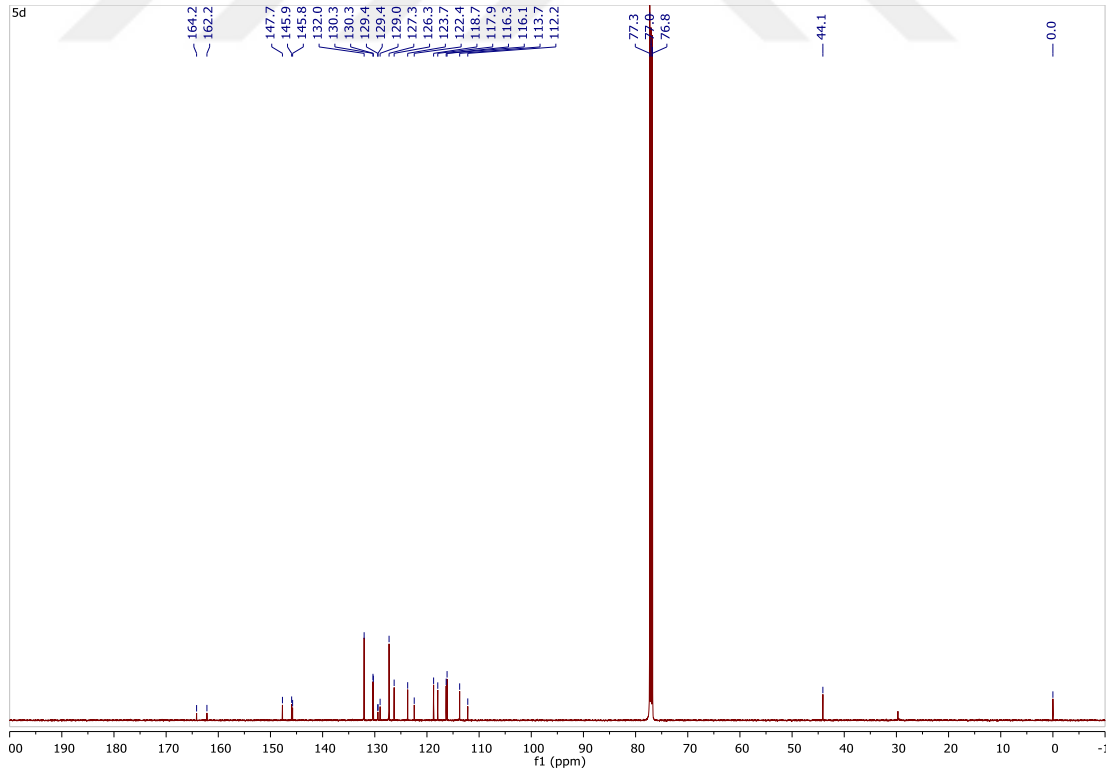
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 163.2 (d, *J*_{CF} = 249 Hz), 147.7, 145.9, 145.8, 132.0, 130.3 (d, *J*_{CF} = 8.3 Hz), 129.4 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 129.0, 127.3, 126.3, 123.7, 122.4, 118.7, 117.9, 116.2 (d, *J*_{CF} = 21.8 Hz), 113.7, 112.2, 44.1 ppm.

IR (ATR): ν = 3142, 3096, 3059, 3034, 2972, 2949, 2921, 2847, 1498, 1362, 1218, 1150, 1044 cm⁻¹.

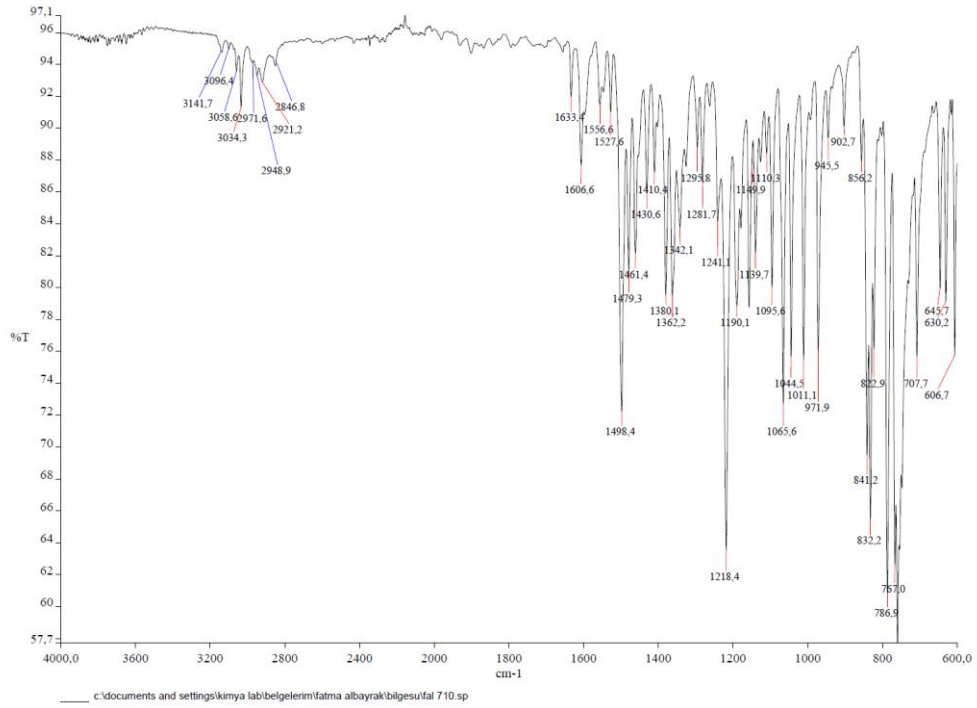
HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 448.0573 (C₂₂H₁₅BrFN₅), bulunan 448.0555.



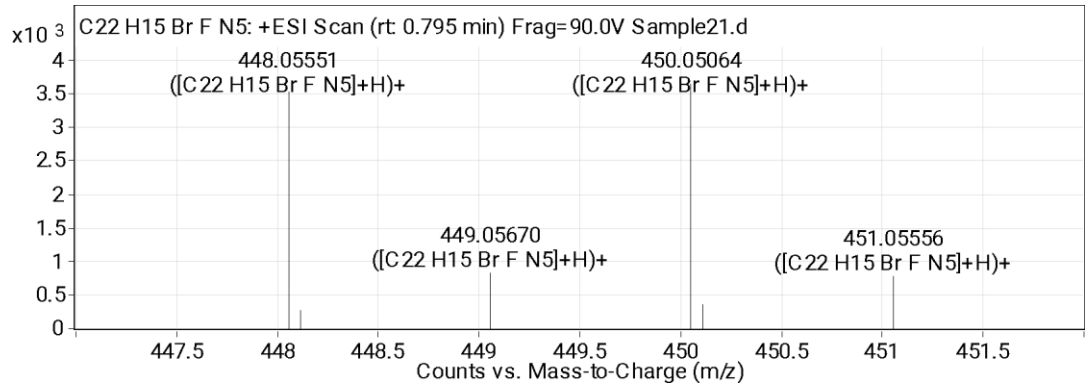
Şekil 7.193: M87'nin ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 7.194: M87'nin ¹³C NMR Spektrumu.

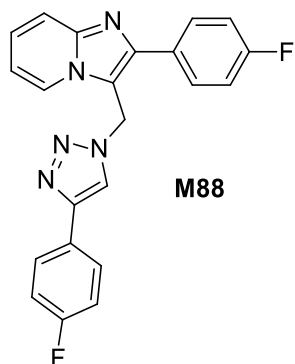


Şekil 7.195: M87'nin IR Spektrumu.



Şekil 7.196: M87'nin HRMS Spektrumu.

7.3.8 2-(4-Florofenil)-3-((4-(4-florofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin Bileşiğinin Sentezi



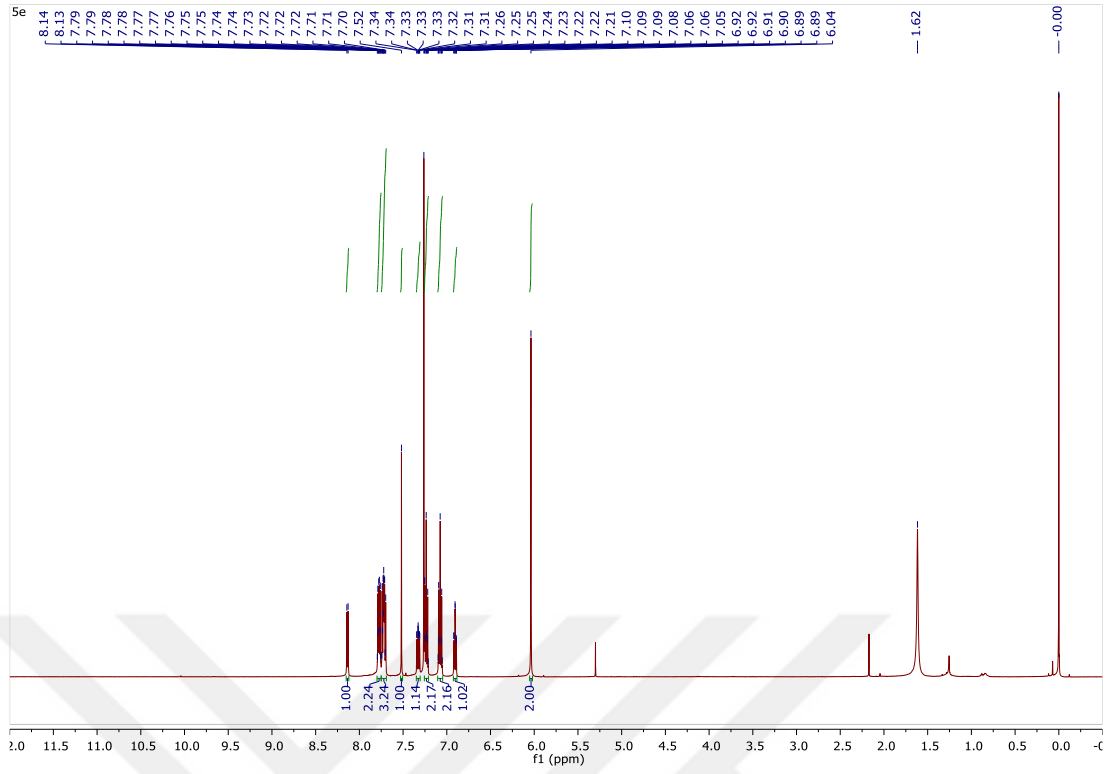
M82 (100 mg, 0.37 mmol) ve 1-etinil-4-florobenzen (47 mg, 0.4 mmol) ile, genel prosedüre uygun olarak sentezlendi. Ham madde, silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **M88** (107.5 mg, 0.28 mmol) %75 verimle elde edildi. Sarı katı, erime noktası: 217 °C; Rf: 0.22 (%50, EA/Hek).

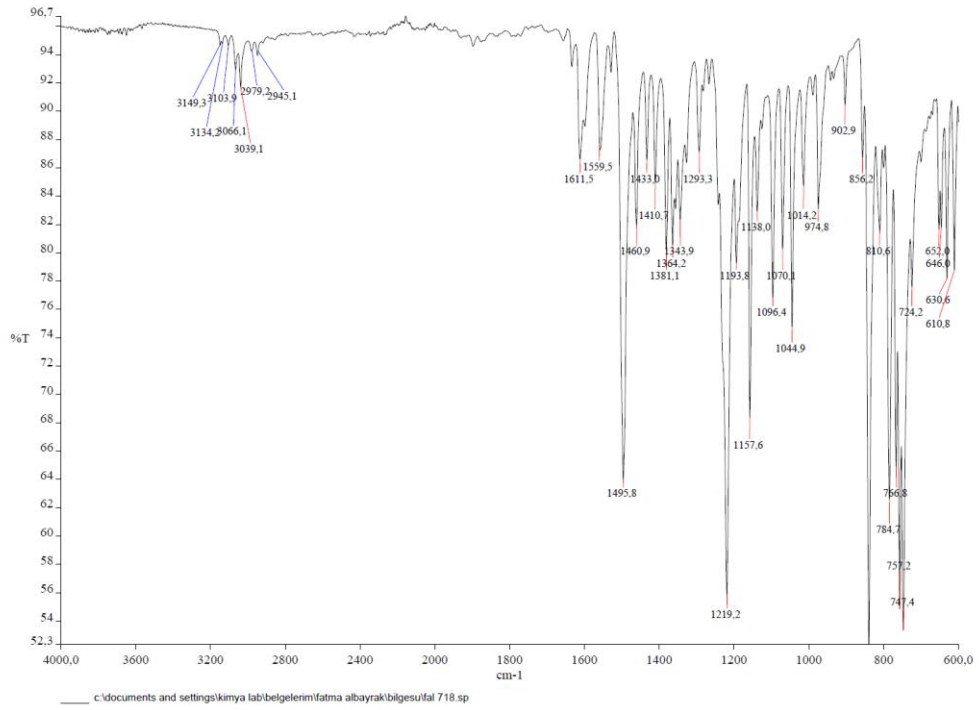
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.75-7.70 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (ddd, *J* = 9.0, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 7.10 – 7.05 (m, 2H), 6.90 (td, *J* = 6.9, 1.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 163.2 (d, *J*_{CF} = 269 Hz), 163.8 2 (d, *J*_{CF} = 248 Hz), 147.9, 145.9, 145.7, 130.3 (d, *J*_{CF} = 8.3 Hz), 129.5 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 127.6 (d, *J*_{CF} = 8.2 Hz), 127.6 (d, *J*_{CF} = 2.3 Hz), 126.3, 123.7, 118.4, 117.9, 116.2 (d, *J*_{CF} = 21.8 Hz), 115.9 (d, *J*_{CF} = 21.8 Hz), 113.7, 112.3, 44.1 ppm.

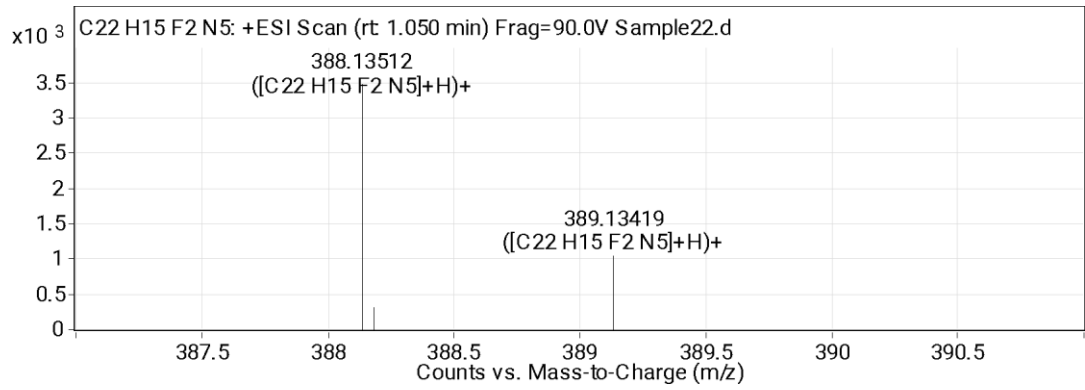
IR (ATR): ν = 3149, 3134, 3104, 3066, 3039, 2979, 2945, 1496, 1364, 1219, 1158, 1045 cm⁻¹.

HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 388.1374 (C₂₂H₁₅F₂N₅), bulunan 388.1351.



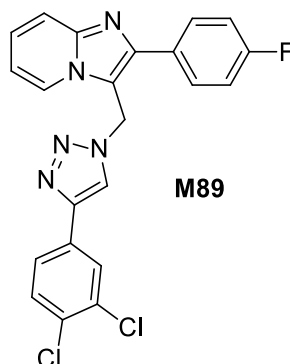


Şekil 7.199: M88'in IR Spektrumu.



Şekil 7.200: M88'in HRMS Spektrumu.

7.3.9 3-((4-(3,4-Diklorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2-(4-florofenil)imidazo[1,2-a]piridin Bileşğinin Sentezi



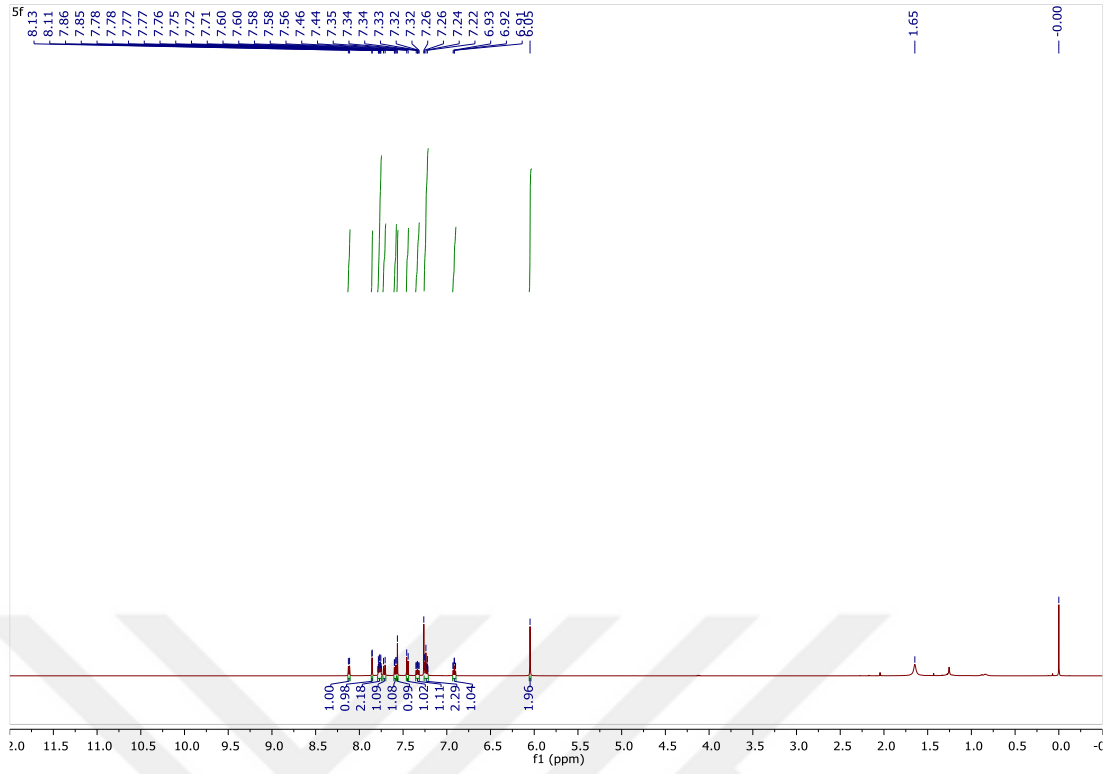
M82 (100 mg, 0.37 mmol) ve 3,4-diklorofenilasetilen (68 mg, 0.4 mmol) ile, genel prosedüre uygun olarak sentezlendi. Ham madde, silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **M89** (99 mg, 0.23 mmol) %61 verimle elde edildi. Krem renkli katı, erime noktası: 231 °C; Rf: 0.22 (%50, EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 6.93 – 6.90 (m, 1H), 6.05 (s, 2H) ppm.

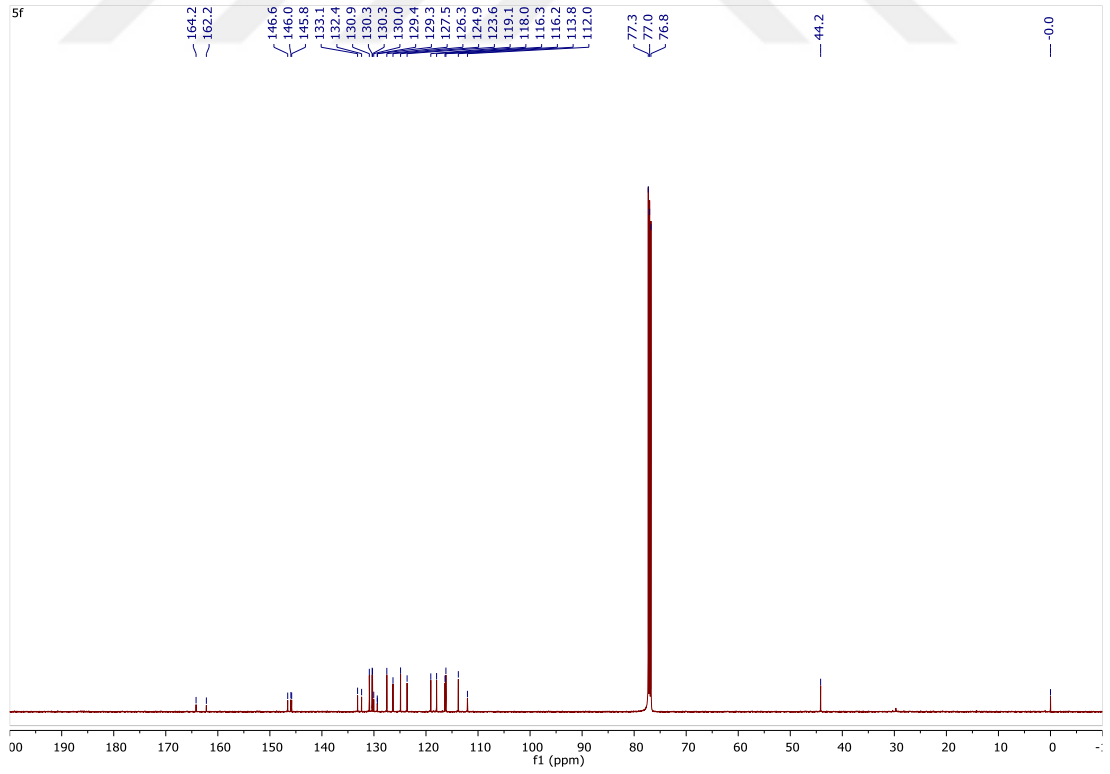
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 163.3 (d, *J*_{CF} = 249 Hz), 146.6, 146.0, 145.8, 133.1, 132.4, 130.9, 130.3 (d, *J*_{CF} = 8.3 Hz), 130.0, 129.4 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 127.5, 126.3, 124.9, 123.6, 119.1, 118.0, 116.3 (d, *J*_{CF} = 21.6 Hz), 113.8, 112.0, 44.2 ppm.

IR (ATR): ν = 3122, 3089, 3048, 2955, 2930, 1498, 1362, 1218, 1157, 1044 cm⁻¹.

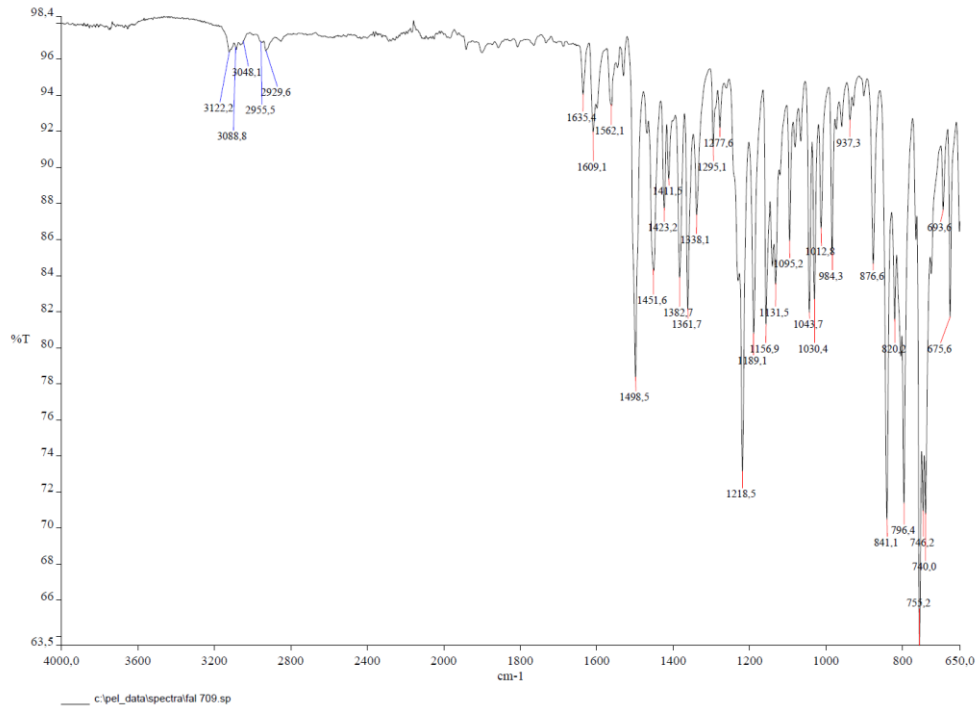
HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 438.0688 (C₂₂H₁₄Cl₂FN₅), bulunan 438.0675.



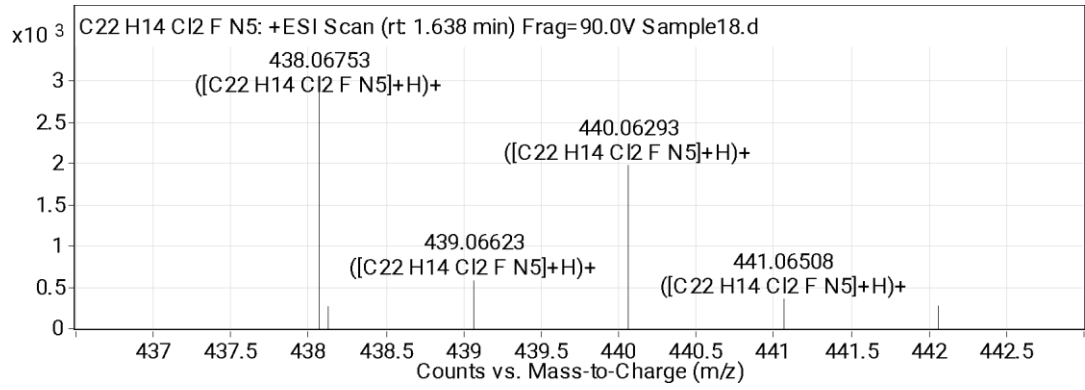
Şekil 7.201: M89'un ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 7.202: M89'un ¹³C NMR Spektrumu.

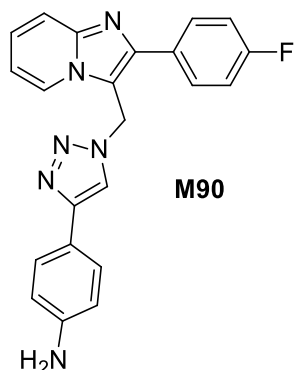


Şekil 7.203: M89'un IR Spektrumu.



Şekil 7.204: M89'un HRMS Spektrumu.

7.3.10 4-(1-((2-(4-Florofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)anilin Bileşğinin Sentezi



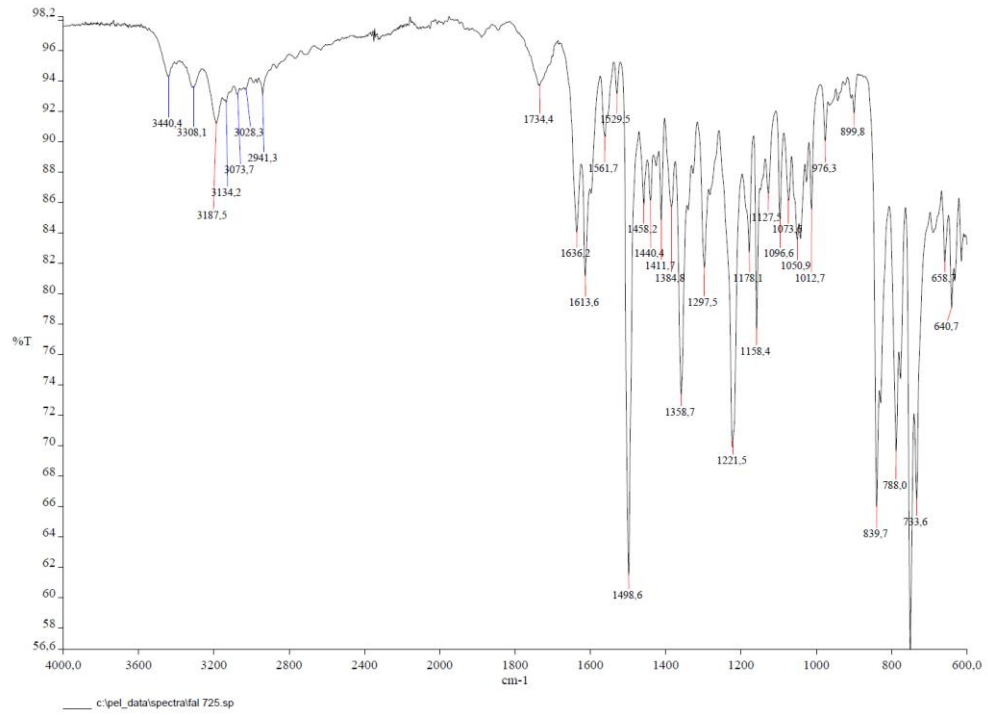
M82 (100 mg, 0.37 mmol) ve 4-etinilanilin (46 mg, 0.4 mmol) ile, genel prosedüre uygun olarak sentezlendi. Ham madde, silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **M90** (88.2 mg, 0.23 mmol) %62 verimle elde edildi. Sarı katı, erime noktası: 219 °C; Rf: 0.29 (EA).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (dt, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.80 – 7.76 (m, 2H), 7.70 (dt, *J* = 9.0, 1.1 Hz, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 9.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 6.88 (td, *J* = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 6.70 – 6.67 (m, 2H), 6.00 (s, 2H) ppm.

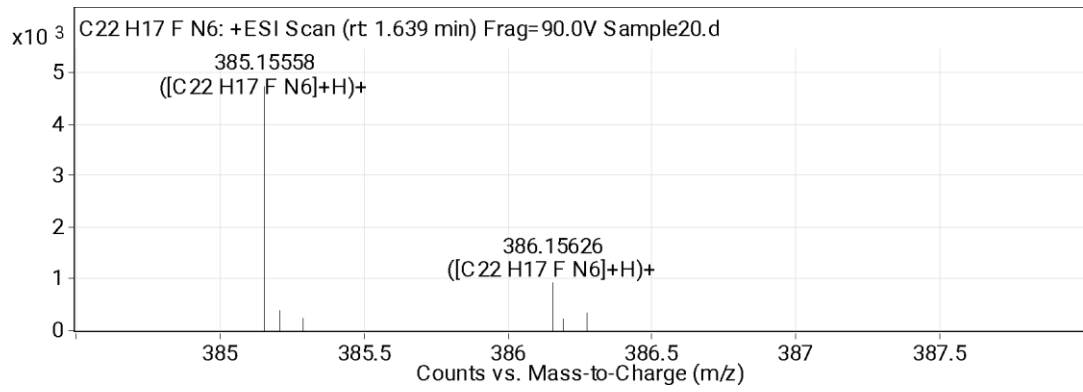
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 163.1 (d, *J*_{CF} = 248.8 Hz), 149.1, 146.8, 145.9, 145.6, 130.4 (d, *J*_{CF} = 8.3 Hz), 129.5 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 127.0, 126.2, 123.8, 120.5, 117.8, 117.3, 116.2 (d, *J*_{CF} = 21.5 Hz), 115.2, 113.6, 112.5, 44.0 ppm.

IR (ATR): ν = 3440, 3308, 3187, 3134, 3074, 3028, 2941, 1499, 1359, 1221, 1158, 1051 cm⁻¹.

HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 385.1577 (C₂₂H₁₇FN₆), bulunan 385.1556.

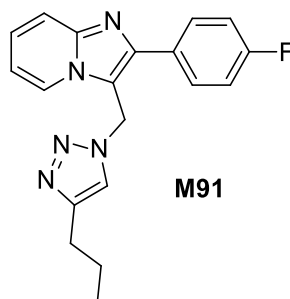


Şekil 7.207: M90'ın IR Spektrumu.



Şekil 7.208: M90'ın HRMS Spektrumu.

7.3.11 2-(4-Florofenil)-3-((4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin Bileşığının Sentezi



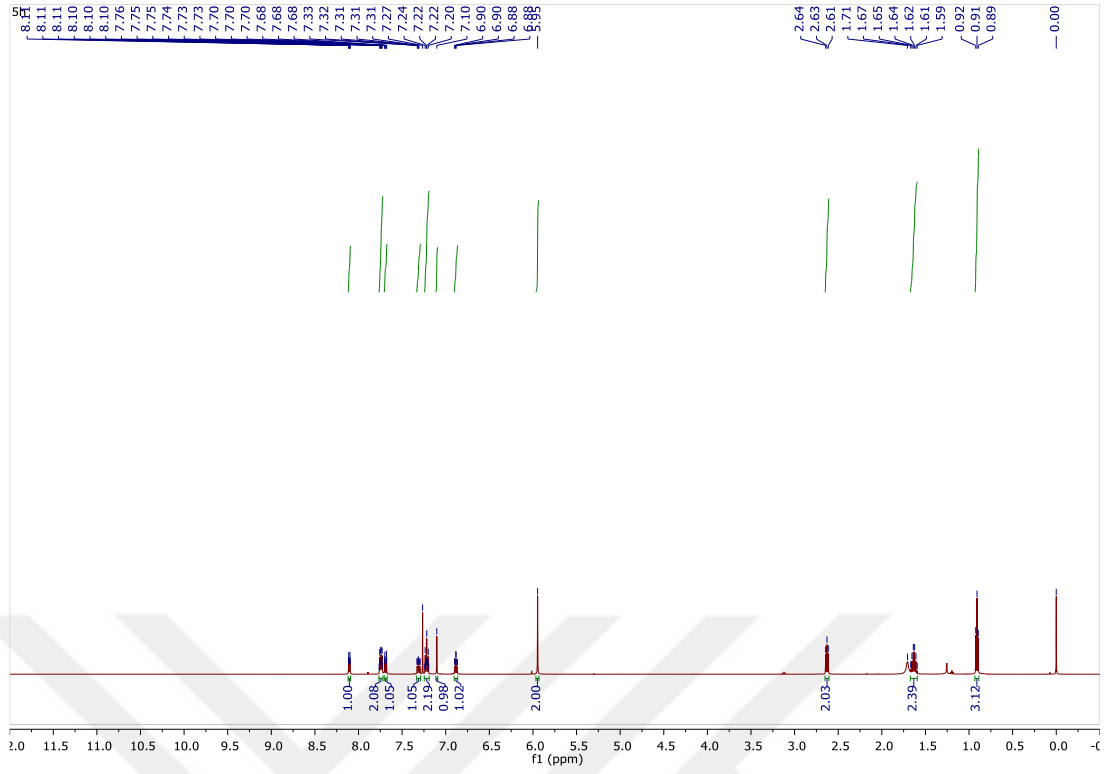
M82 (100 mg, 0.37 mmol) ve 1-pentin (27 mg, 0.4 mmol) ile, genel prosedüre uygun olarak sentezlendi. Ham madde, silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **M91** (93.1 mg, 0.28 mmol) %75 verimle elde edildi. Sarı katı, erime noktası: 115 °C; Rf: 0.56 (EA).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (dt, $J = 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 2H), 7.69 (dt, $J = 9.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J = 9.0, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.88 (td, $J = 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 2.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.63 (h, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm.

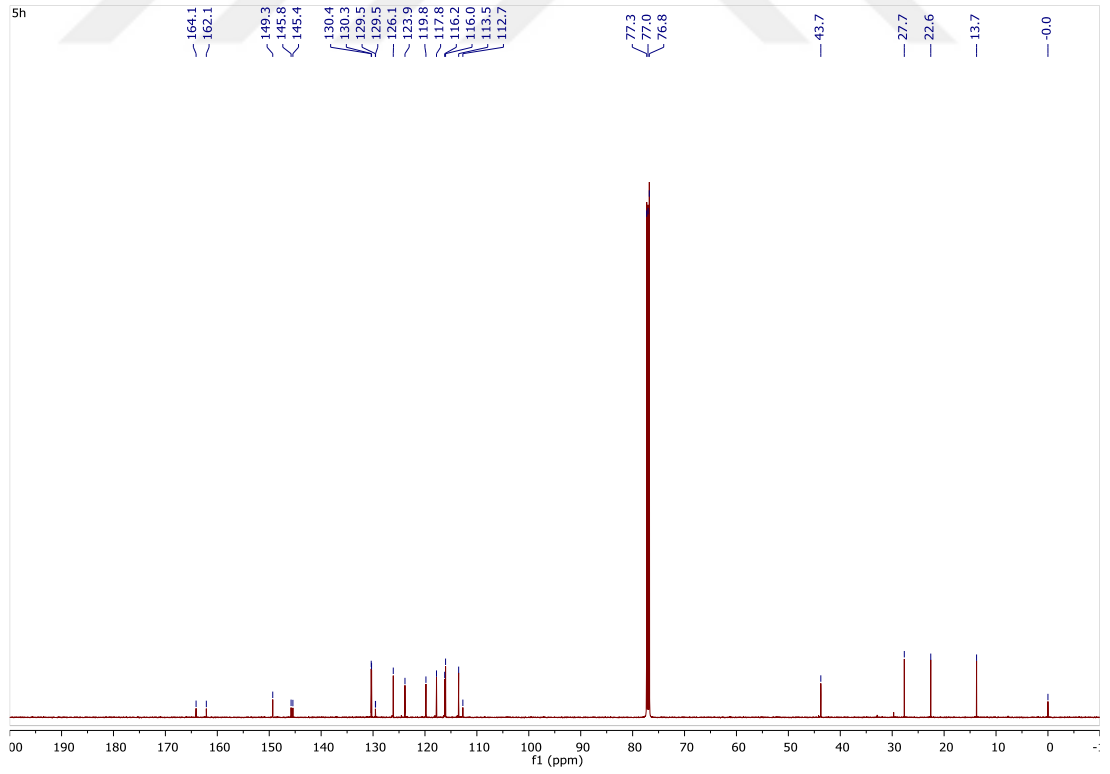
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 163.1 (d, $J_{\text{CF}} = 248.4$ Hz), 149.3, 145.8, 145.4, 130.4 (d, $J_{\text{CF}} = 8.3$ Hz), 129.5 (d, $J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz), 126.1, 123.9, 119.8, 117.8, 116.1 (d, $J_{\text{CF}} = 21.6$ Hz), 113.5, 112.7, 43.7, 27.7, 22.6, 13.7 ppm.

IR (ATR): $\nu = 3127, 3070, 2960, 2931, 2872, 1500, 1365, 1219, 1154, 1047$ cm^{-1} .

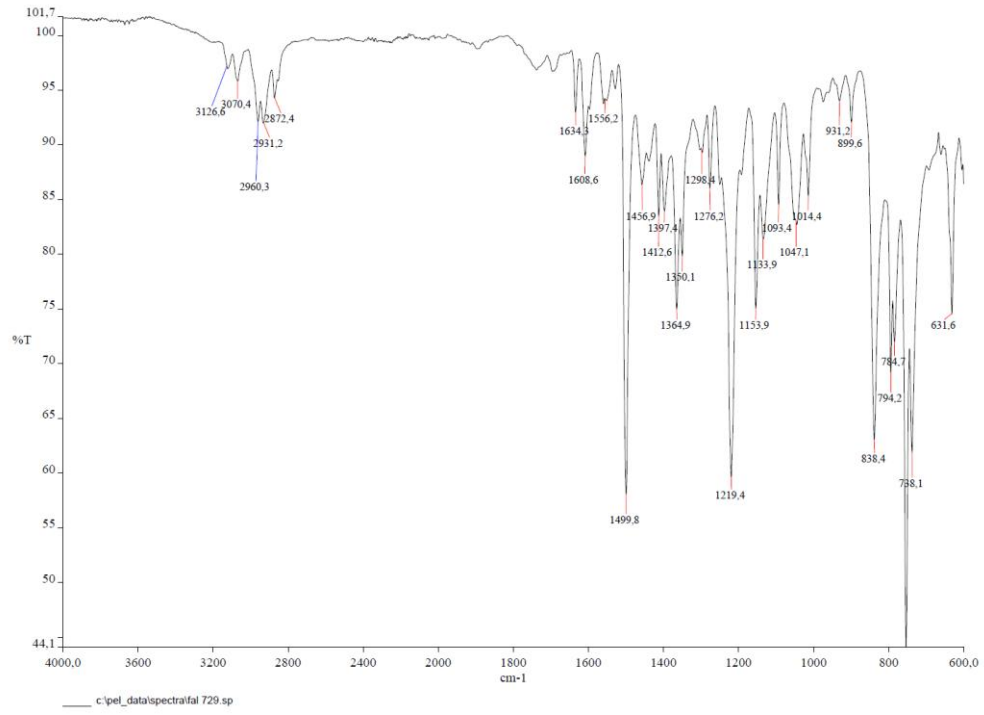
HRMS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+$ hesaplanan 336.1624 ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_5$), bulunan 336.1617.



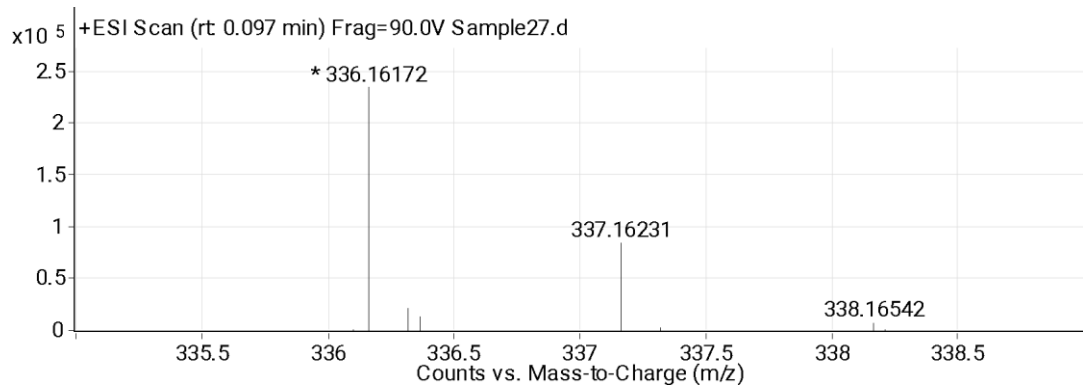
Şekil 7.209: M91'in ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 7.210: M91'in ¹³C NMR Spektrumu.

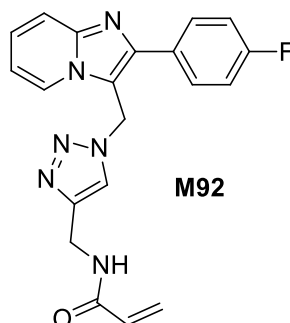


Şekil 7.211: M91'in IR Spektrumu.



Şekil 7.212: M91'in HRMS Spektrumu.

7.3.12 *N*-((1-((2-(4-Florofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)akrilamid Bileşığının Sentezi



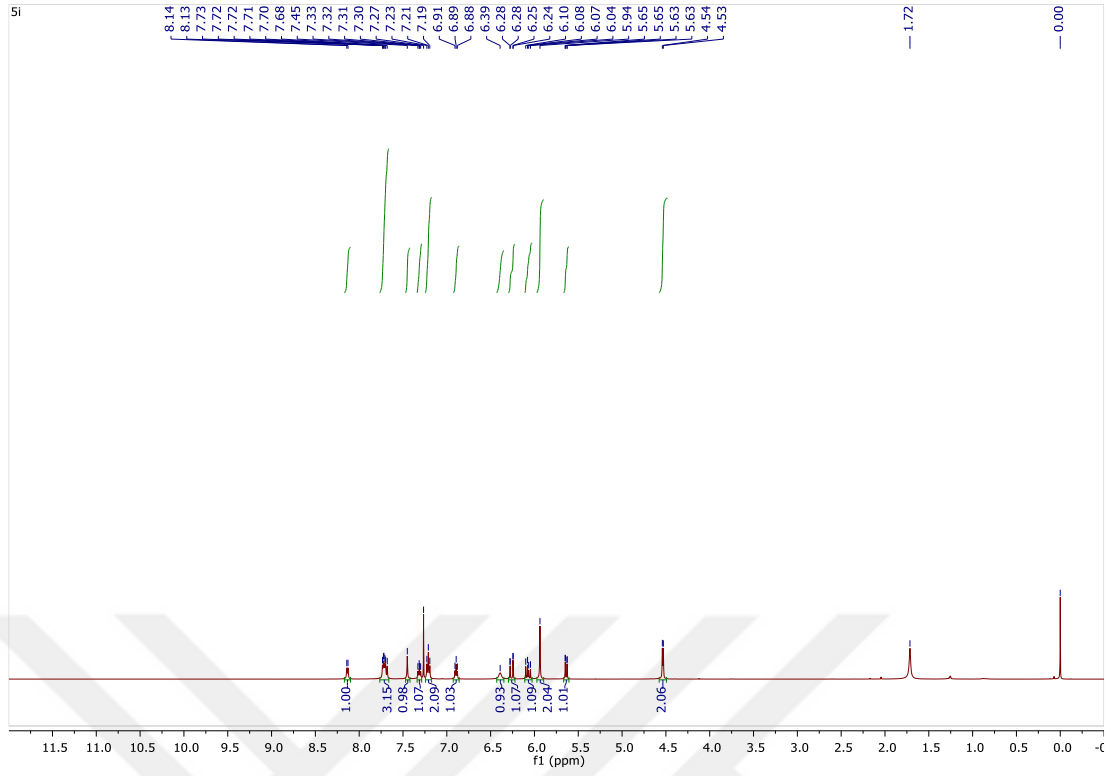
M82 (100 mg, 0.37 mmol) ve **M83** bileşigi (43 mg, 0.4 mmol) ile, genel prosedüre uygun olarak sentezlendi. Ham madde, silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **M92** (132.3 mg, 0.35) %95 verimle elde edildi. Beyaz katı, erime noktası: 115 °C; Rf: 0.5 (%4, MeOH/ EA).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 9.1, 6.8 Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.39 (brs, 1H), 6.26 (dd, *J* = 17.0, 1.3 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.64 (dd, *J* = 10.2, 1.3 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H) ppm.

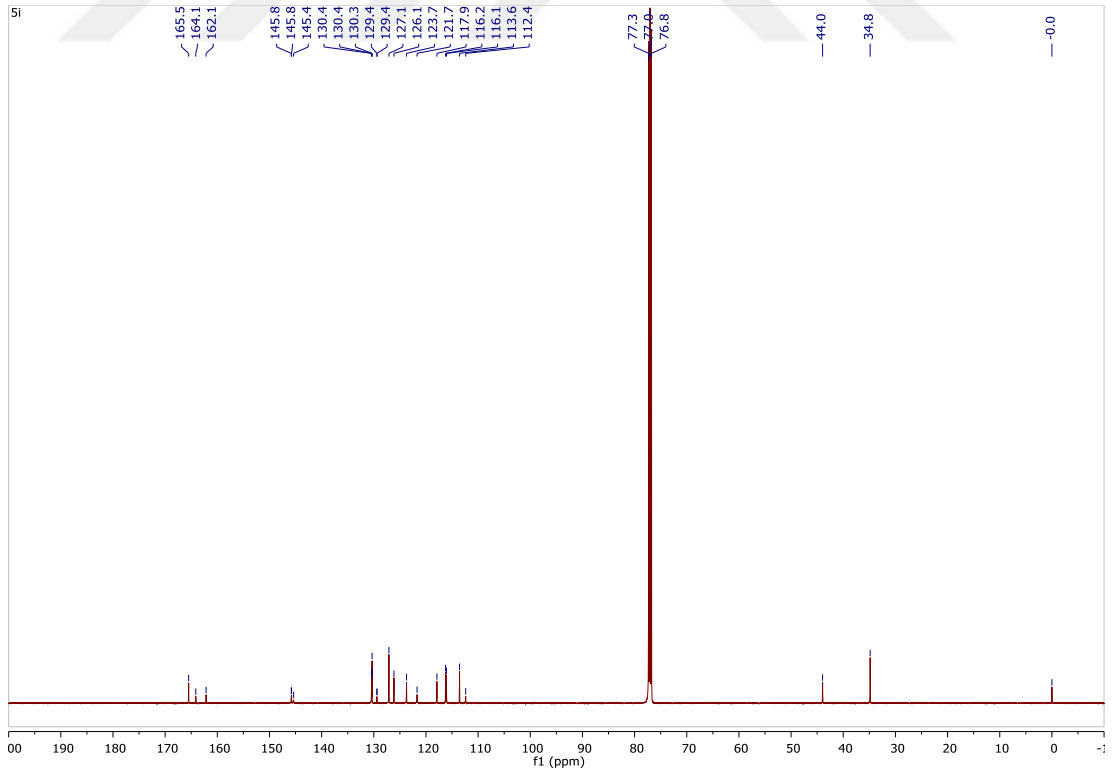
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 165.5, 163.1 (d, *J*_{CF} = 248.6 Hz), 145.8, 145.8, 145.4, 130.4 (d, *J*_{CF} = 8.4 Hz), 130.3, 129.4 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 127.1, 126.1, 123.7, 121.7, 117.9, 116.1 (d, *J*_{CF} = 21.6 Hz), 113.6, 112.4, 44.0, 34.8 ppm.

IR (ATR): ν = 3240, 3062, 3036, 2987, 2941, 1658, 1499, 1361, 1222, 1152, 1050 cm⁻¹.

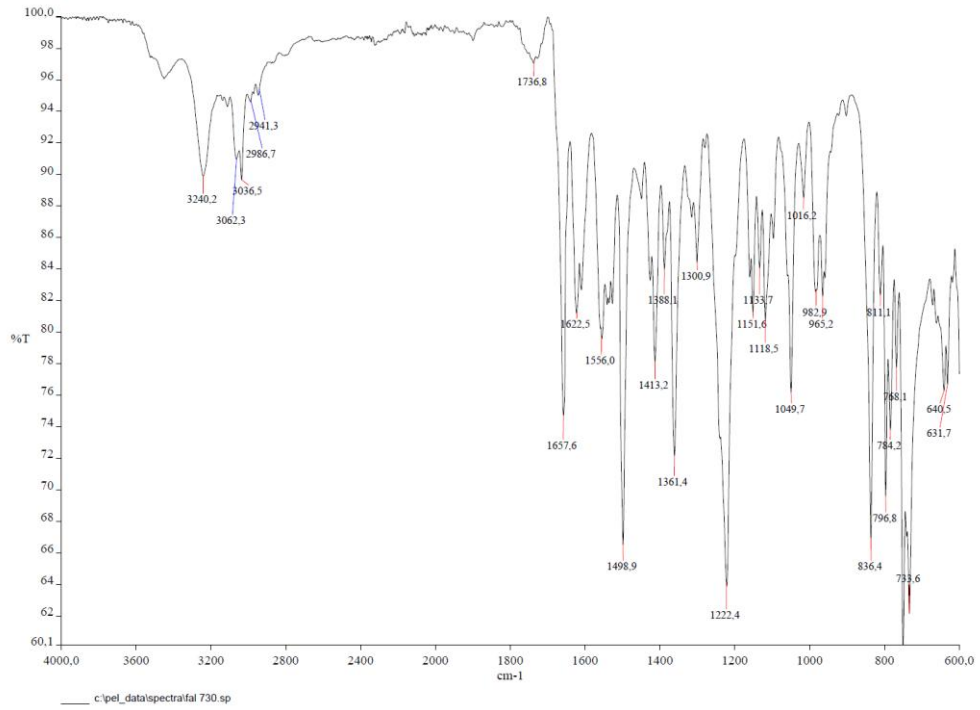
HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 377.1526 (C₂₀H₁₇FN₆O), bulunan 377.1505.



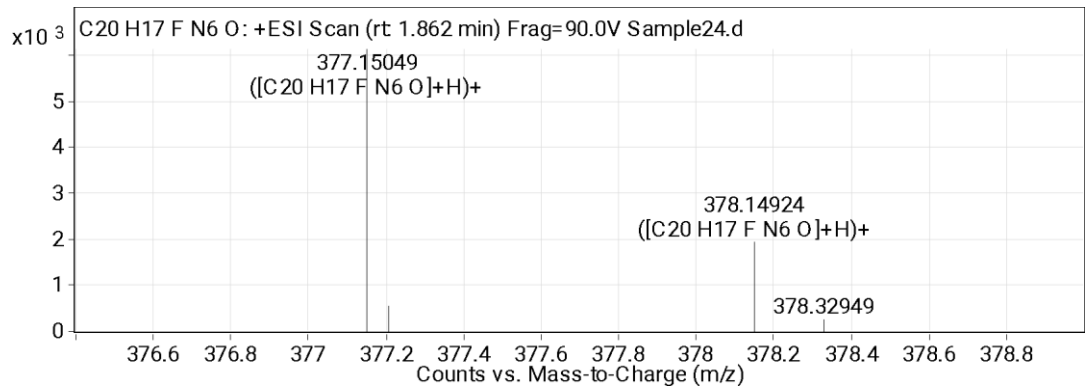
Şekil 7.213: M92'nin ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 7.214: M92'nin ¹³C NMR Spektrumu.

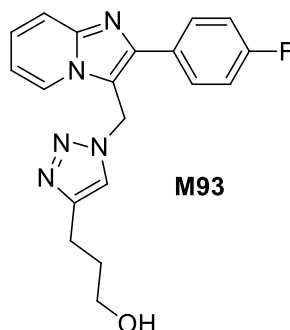


Şekil 7.215: M92'nin IR Spektrumu.



Şekil 7.216: M92'nin HRMS Spektrumu.

7.3.13 3-(1-((2-(4-Fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol Bileşığının Sentezi



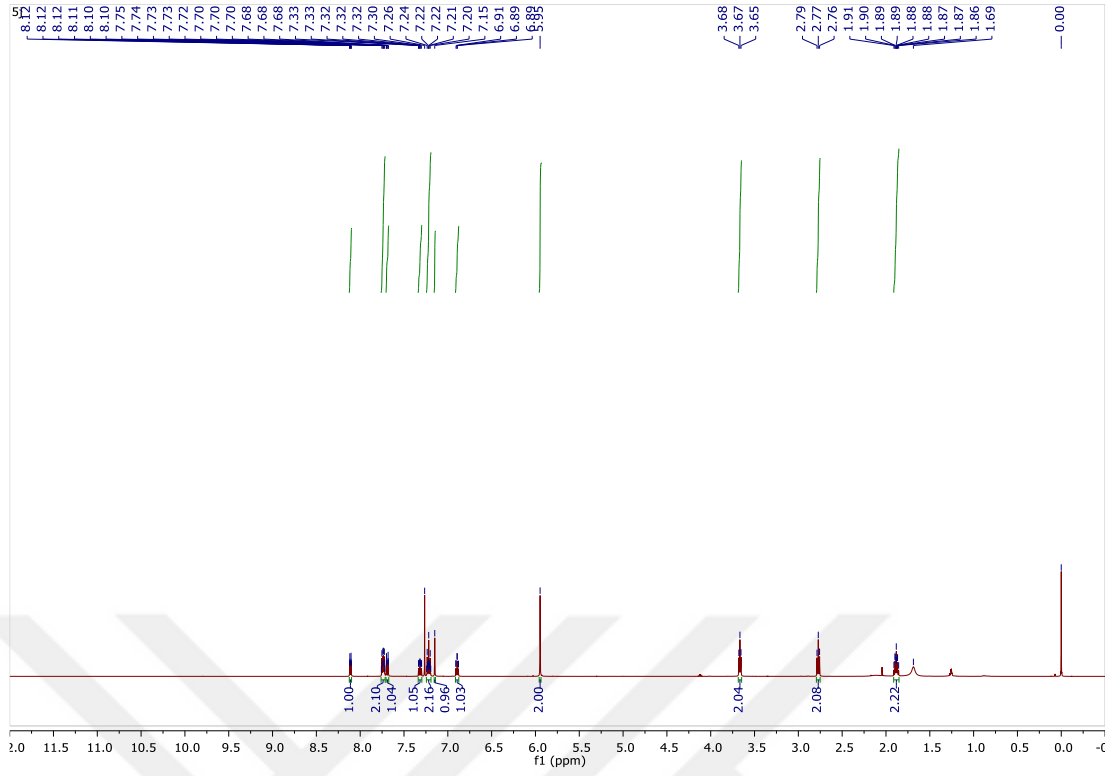
M82 (100 mg, 0.37 mmol) ve 4-pentin-1-ol (33 mg, 0.4 mmol) ile, genel prosedüre uygun olarak sentezlendi. Ham madde, silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **M93** (97.5 mg, 0.28 mmol) %75 verimle elde edildi. Krem renkli katı, erime noktası: 124 °C; Rf: 0.21 (%4, MeOH/EA).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (dt, $J = 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 2H), 7.69 (dt, $J = 9.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.32 (ddd, $J = 9.0, 6.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.89 (td, $J = 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.67 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.88 (tt, $J = 7.3, 6.1$ Hz, 2H) ppm.

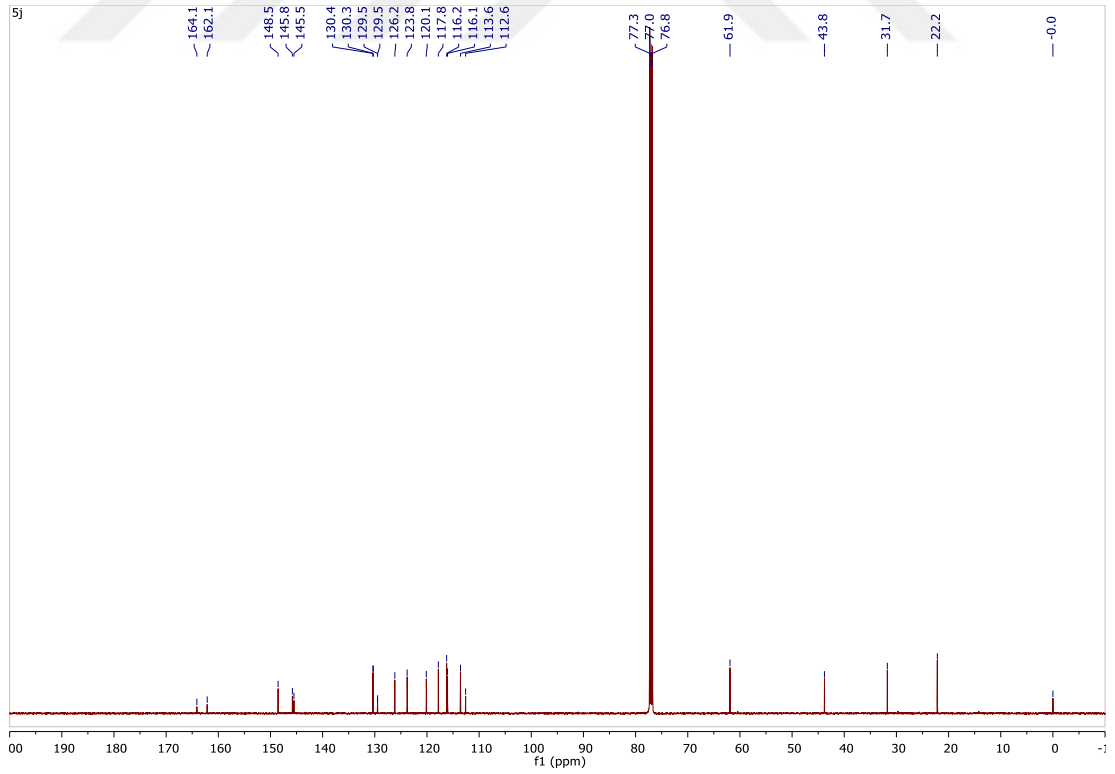
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 163.1 (d, $J_{\text{CF}} = 248.8$ Hz), 148.5, 145.8, 145.5, 130.4 (d, $J_{\text{CF}} = 8.6$ Hz), 129.5 (d, $J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz), 126.2, 123.8, 120.1, 117.8, 116.1 (d, $J_{\text{CF}} = 21.6$ Hz), 113.6, 112.6, 61.9, 43.8, 31.7, 22.2 ppm.

IR (ATR): $\nu = 3452, 3130, 3074, 2990, 2941, 1498, 1364, 1218, 1157, 1041$ cm^{-1} .

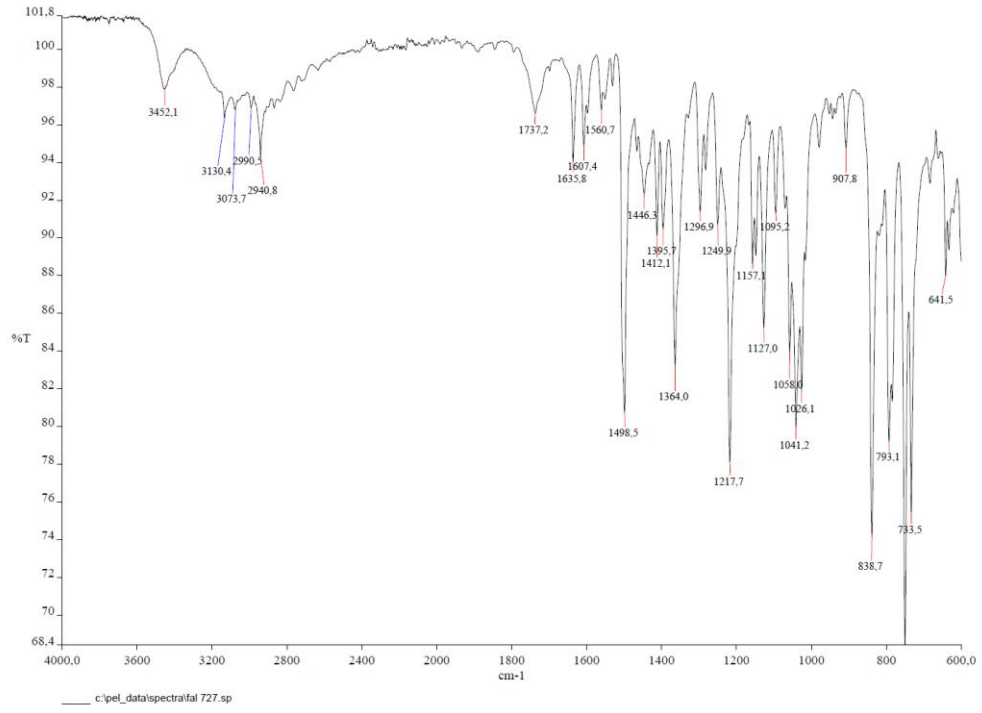
HRMS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+$ hesaplanan 352.1574 ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}$), bulunan 352.1550.



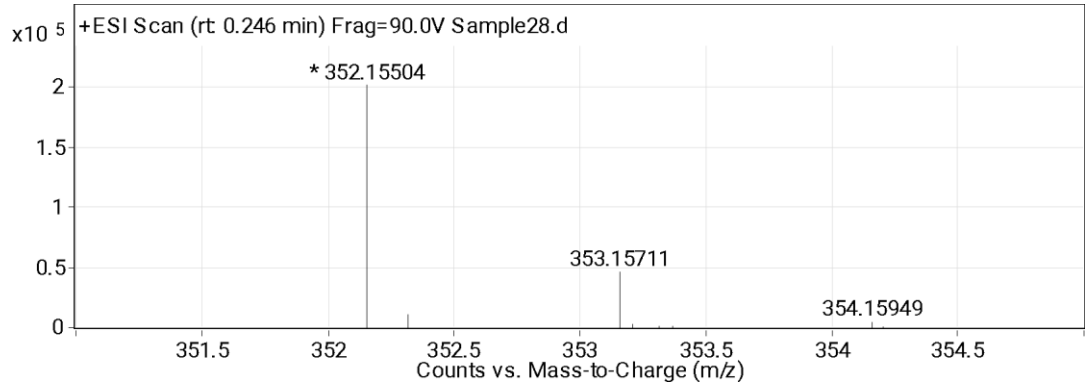
Şekil 7.217: M93'ün ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 7.218: M93'ün ¹³C NMR Spektrumu.

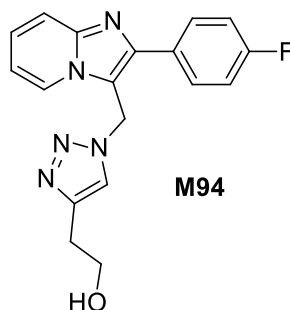


Şekil 7.219: M93'ün IR Spektrumu.



Şekil 7.220: M93'ün HRMS Spektrumu.

7.3.14 2-(1-((2-(4-Fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-ol Bileşğinin Sentezi



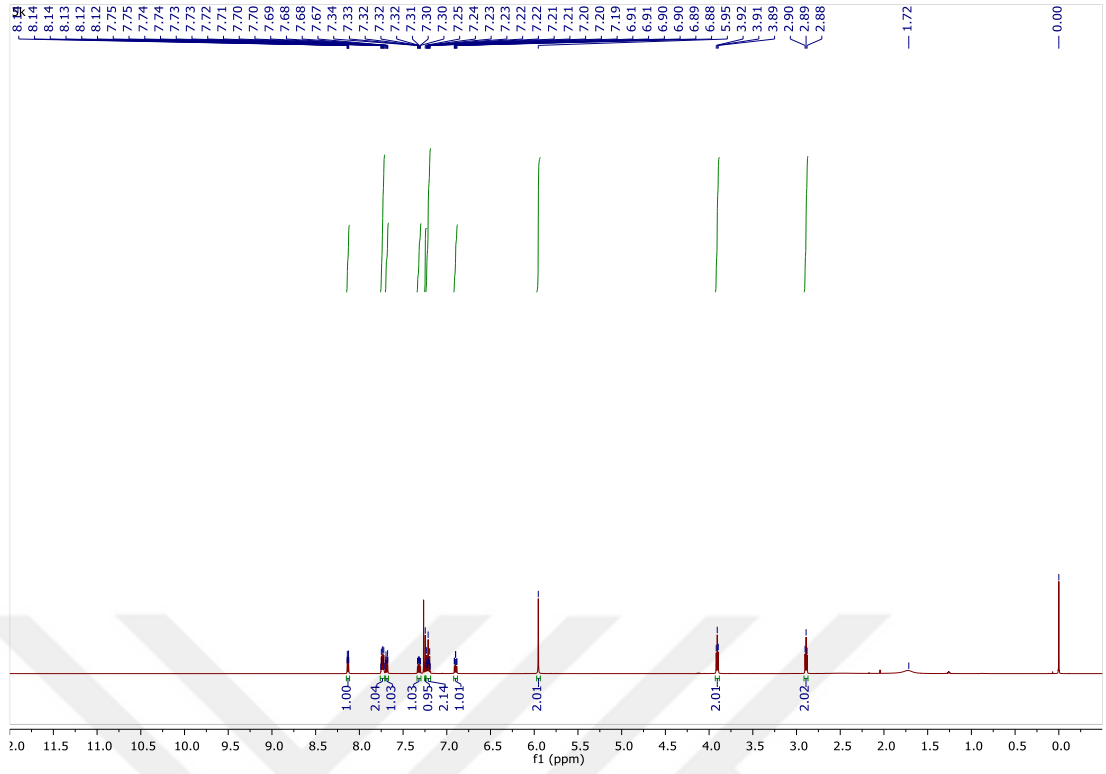
M82 (100 mg, 0.37 mmol) ve 3-bütün-1-ol (28 mg, 0.4 mmol) ile, genel prosedüre uygun olarak sentezlendi. Ham madde, silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **M94** (81.1 mg, 0.24 mmol) %65 verimle elde edildi. Beyaz katı, erime noktası: 174 °C; Rf: 0.19 (%4, MeOH/EA).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (dt, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 2H), 7.69 (dt, *J* = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 9.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 6.90 (td, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H) ppm.

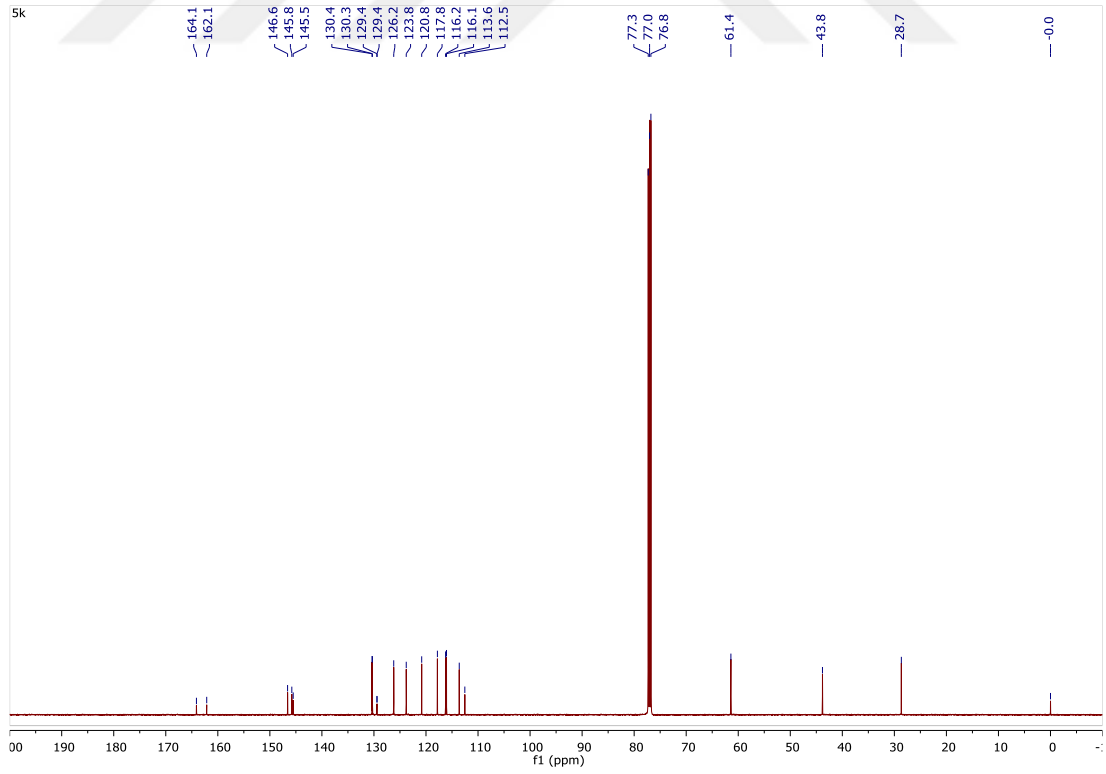
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 163.1 (d, *J*_{CF} = 248.5 Hz), 146.6, 145.8, 145.5, 130.4 (d, *J*_{CF} = 8.3 Hz), 129.4 (d, *J*_{CF} = 3.5 Hz), 126.2, 123.8, 120.8, 117.8, 116.2 (d, *J*_{CF} = 21.9 Hz), 113.6, 112.5, 61.4, 43.8, 28.7 ppm.

IR (ATR): ν = 3259, 3130, 3070, 2943, 2869, 1497, 1364, 1221, 1154, 1049 cm⁻¹.

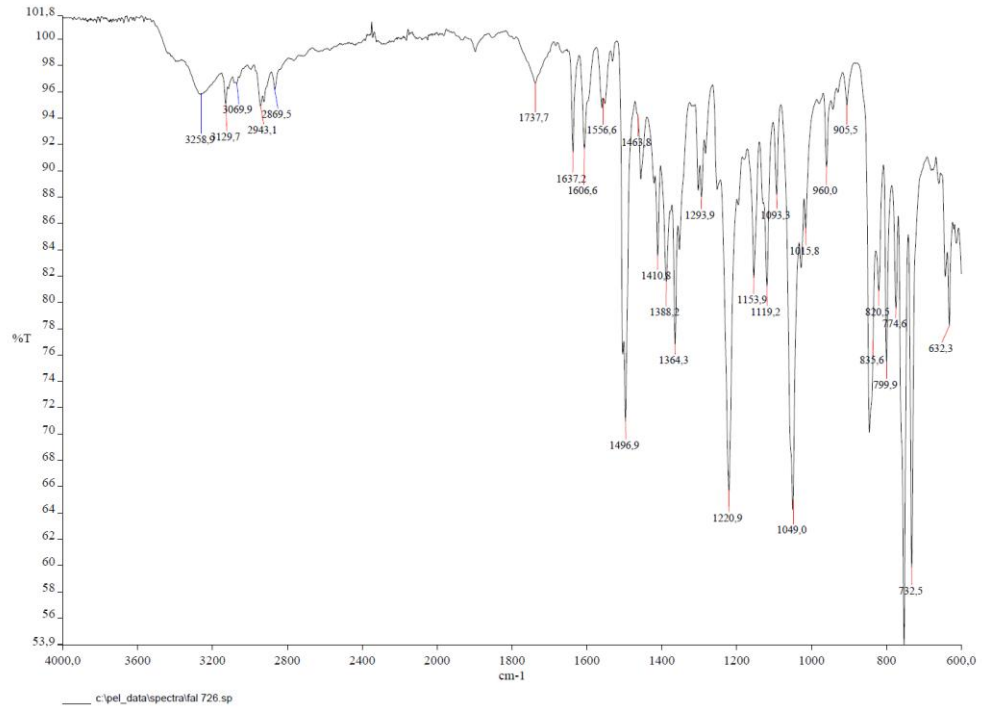
HRMS (ESI): [M + H]⁺ hesaplanan 338.1417 (C₁₈H₁₆FN₅O), bulunan 338.1400.



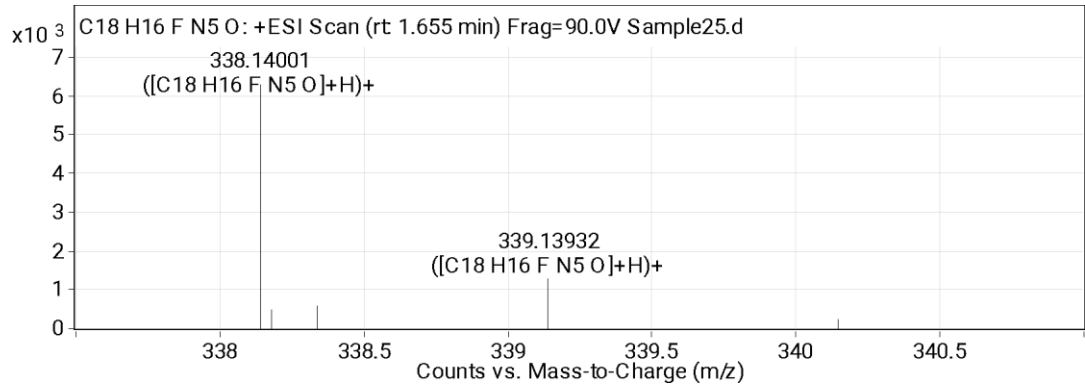
Şekil 7.221: M94'ün ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 7.222: M94'ün ¹³C NMR Spektrumu.

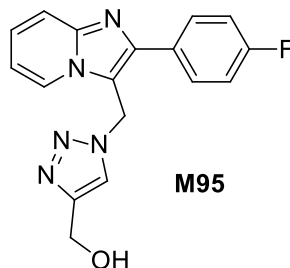


Şekil 7.223: M94'ün IR Spektrumu.



Şekil 7.224: M94'ün HRMS Spektrumu.

7.3.15 (1-((2-(4-Florofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol Bileşğinin Sentezi



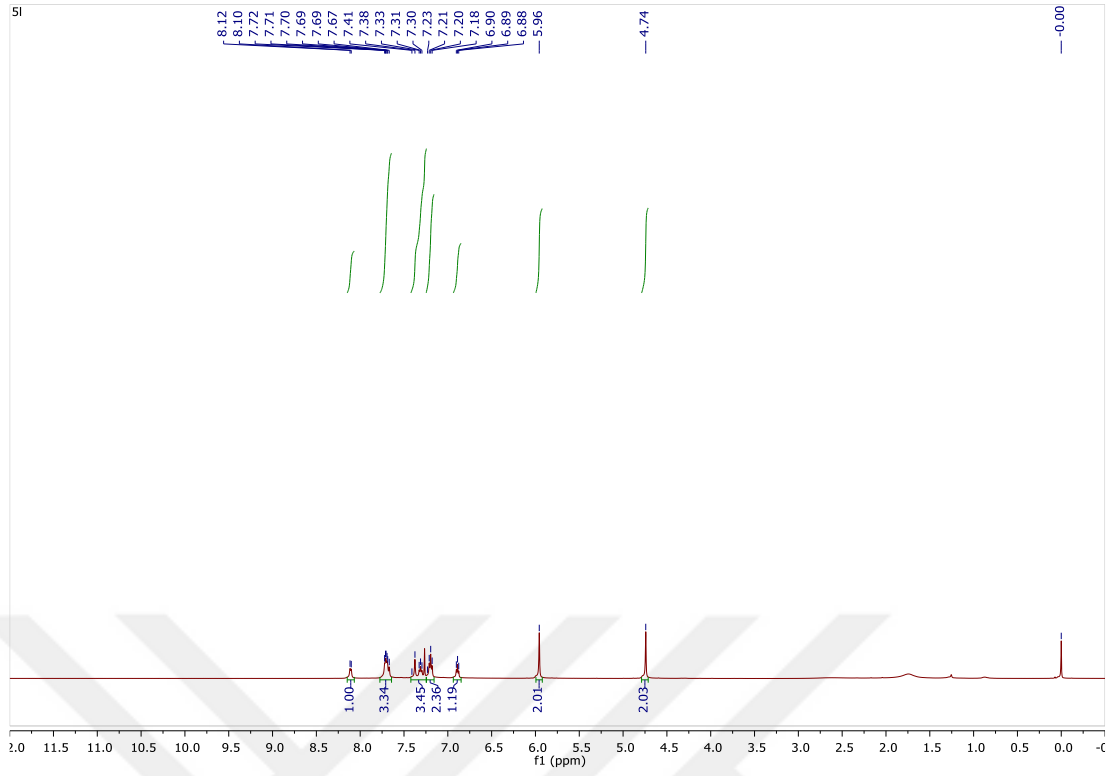
M82 (100 mg, 0.37 mmol) ve propargil alkol (22 mg, 0.4 mmol) ile, genel prosedüre uygun olarak sentezlendi. Ham madde, silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **M95** (103 mg, 0.32 mmol) %86 verimle elde edildi. Beyaz katı, erime noktası: 173 °C; Rf: 0.5 (%4, MeOH/EA).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 3H), 7.41 – 7.23 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 6.89 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.74 (s, 2H) ppm.

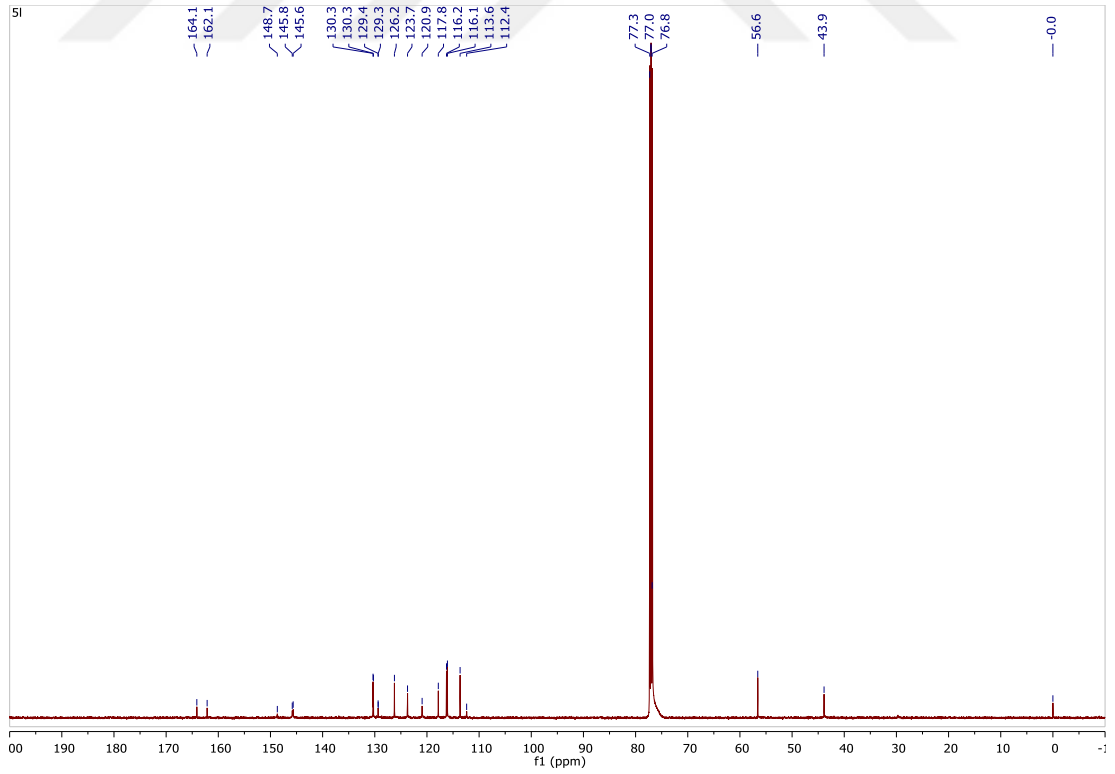
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 163.1 (d, J_{CF} = 248.8 Hz), 148.7, 145.8, 145.6, 130.3 (d, J_{CF} = 8.2 Hz), 129.4 (d, J_{CF} = 2.6 Hz), 126.2, 123.7, 120.9, 117.8, 116.2 (d, J_{CF} = 21.8 Hz), 113.6, 112.4, 56.6, 43.9 ppm.

IR (ATR): ν = 3198, 3162, 3111, 3062, 2953, 2903, 2854, 1503, 1363, 1223, 1149, 1043 cm^{-1} .

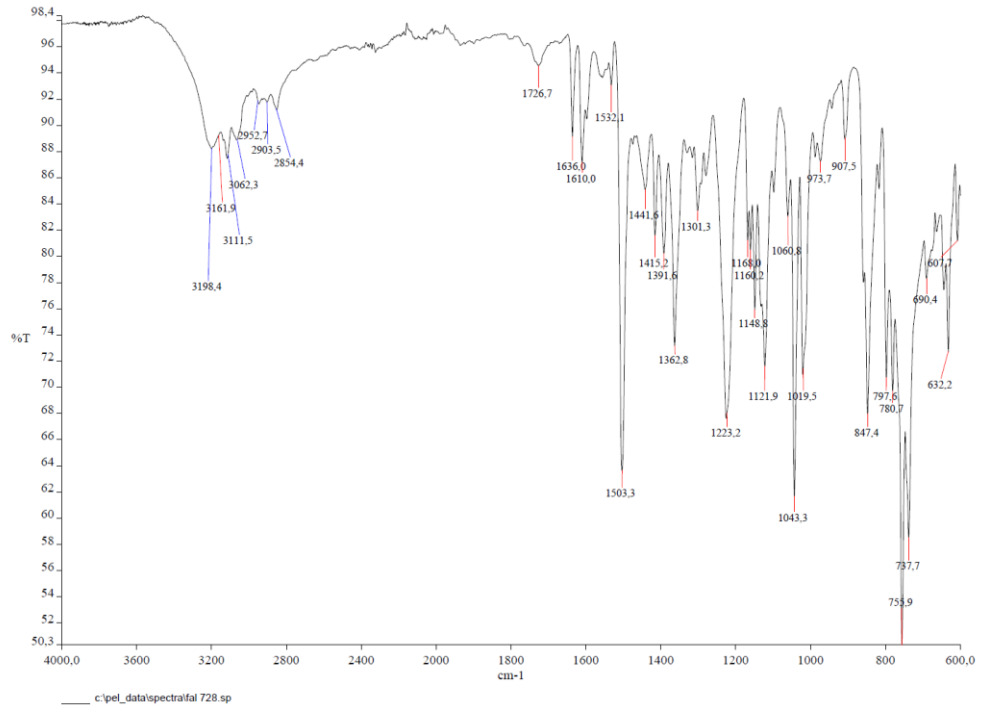
HRMS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+$ hesaplanan 324.1261 ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}$), bulunan 324.1241.



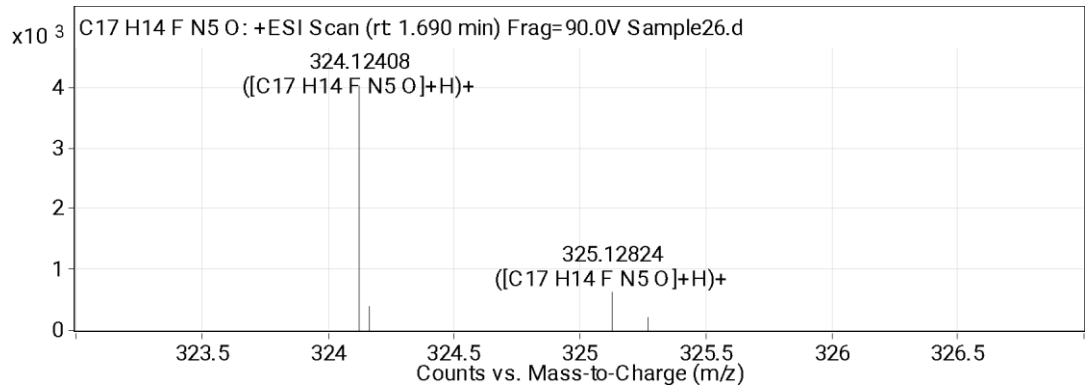
Şekil 7.225: M95'in ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 7.226: M95'in ¹³C NMR Spektrumu.



Şekil 7.227: M95'in IR Spektrumu.



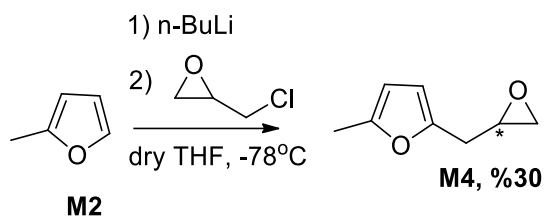
Şekil 7.228: M95'in HRMS Spektrumu.

8. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

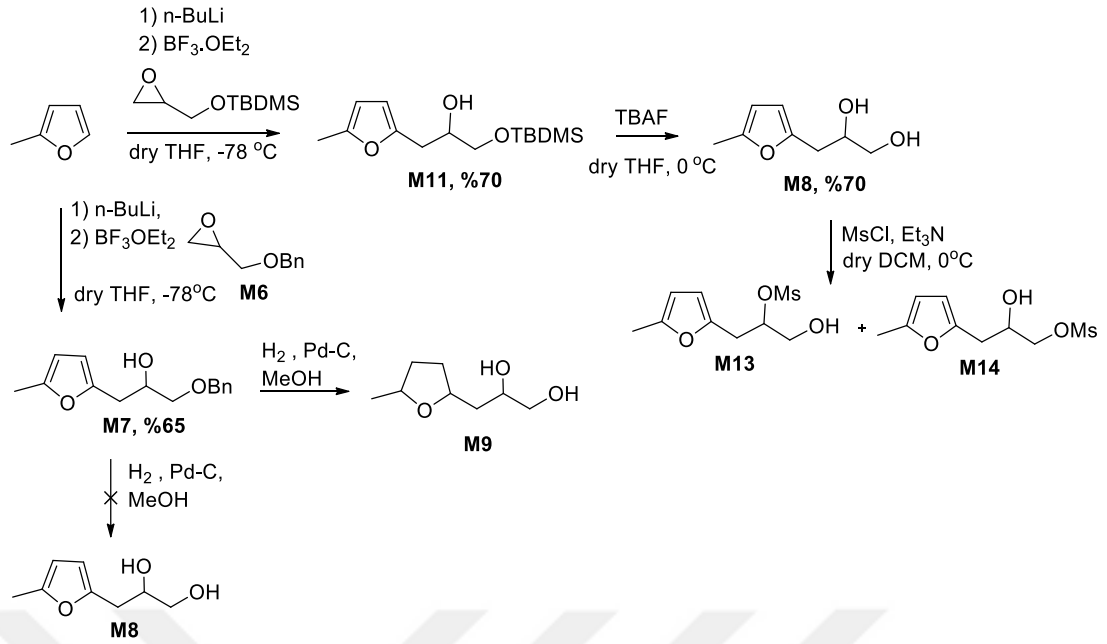
Tez çalışmasında farklı heterohalkalı birimler içeren moleküllerin sentezi yapıldı. Çalışma izoksazolin ve 1,2-oksazepin türevlerinin sentezi ve imidazo[1,2-a]piridin triazol hibrit türevlerinin sentezi ana başlıklarından oluşmaktadır. İzoksazolin ve 1,2-oksazepin türevlerinin sentezlenmesi çalışması yeni bir metodolojik yaklaşıma dayanırken, imidazo[1,2-a]piridin triazol hibrit türevlerinin sentezi çalışması ilaç keşfine yönelik kurgulanmıştır.

Metodoloji çalışmalarında kapsamında basit organik bileşiklerden çıkılarak kompleks bileşiklerin sentezi yapılmıştır. Bu çalışma, sentetik organik kimyanın önemli araştırma alanlarından biri olan “basit çıkış bileşiklerinden daha kompleks bileşiklere ulaşmak” düşüncesi üzerine kurgulanmıştır. Böylelikle ana iskelet üzerinde kompleksite artırılabilen ve çok basamaklı sentezlerle elde edilebilen veya sentezi mümkün olmayan iskelet yapılarına kolaylıkla ulaşılabilir. Bu yaklaşımımız “Diversity Oriented Synthesis” (DOS) düşüncesine dayanmaktadır [135]. Basit bir çıkış bileşiği olan furan halkasında türevlendirmelerle ve farklı oksidasyon yöntemleri ile kompleks heterohalkalı moleküllerin eldesi konusunda grubumuzun literatüre yaptığı katkılar [136]-[138] göz önüne alındığında da bu tez çalışması, yeni bir yaklaşım getirecek olması açısından özgün görülmektedir.

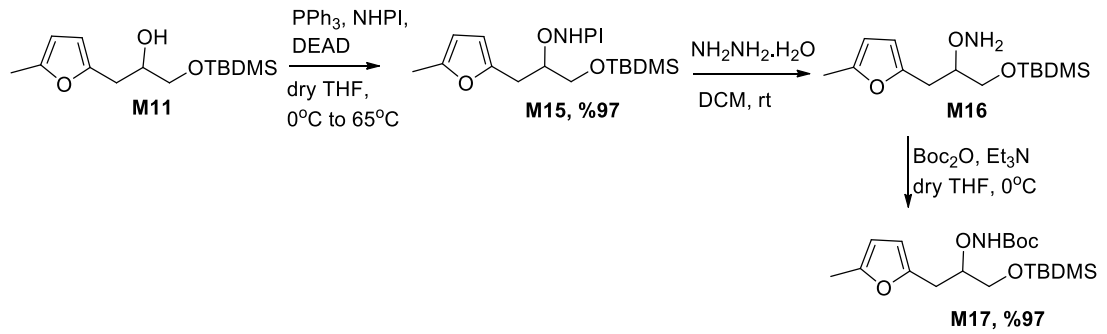
Metodoloji çalışmalarına ilk olarak basit furan türevlerinden çıkılarak oksidasyon reaksiyonları ile izoksazolin türevlerinin elde edilmesi hipoteziyle çıktı. Bunun için furan bileşiğine bağlı alkil zincirinin C2-pozisyonunda hidroksilamin elde edilmesi planlandı. Metil furan ile metil furillityum tuzu hazırlanarak epiklorohidrin ile reaksiyon yapıldı. Epiklorohidrinin tercih edilmesinin asıl sebebi bu epoksitin sentezlenmesi durumunda herhangi bir nükleofille, sterik engelin daha az olduğu taraftan tekrar açılarak C2 pozisyonunda hidroksil grubu içeren yeni türevlere ulaşmak planlanmıştır. Bu aşamada reaksiyon stereomerkezde gerçekleşmeyeceğinden reaksiyonda rasemizasyon görülmeyecek olması avantaj olarak görüldü. Fakat ürünün kaynama noktasının düşük olmasından dolayı reaksiyon veriminin %30 olduğu anlaşıldı.



Benzil grubu ile korunmuş glisidol'ün $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ katalizörlüğünde açıldığı daha önce araştırma laboratuvarımızda başarı ile gerçekleştirildiğinden bu stratejinin uygulanması durumunda da aynı hedefe ulaşılabileceği düşünüldü. Epoksit açılma ürünü **M7** yapısı kolaylıkla elde edildi. Bu aşamada benzil grubunun uzaklaştırılıp primer hidroksil grubunun açığa çıkarılması (**M8**) ve seçimli olarak primer hidroksil grubu üzerinden ilgili türevlendirmelerin yapılabilmesinin test edilmesi için **M7**, hidrojenasyona tabi tutuldu. Ham ürünün ^1H NMR'ı incelendiğinde indirgenme ürününün yanı sıra furan halkasının indirgendiği anlaşıldı. Koruyucu grubun değiştirilerek, ara maddenin (**M8**) sentezlenmesi probleminin aşılabileceği düşünülerek glisidol TBDMSCl ile korundu. **M11**'in başarılı bir şekilde sentezinin ardından silil grubunun uzaklaştırılması TBAF ile yapıldı. C2 karbonunda hidroksil amin türevlerini hazırlamak için C3 karbonundaki primer hidroksilin seçimli olarak türevlendirilmesi planlandı. Bunun için **M8**'in MsCl ile reaksiyonu yapıldı. Çok sayıda ürün oluşumu mesilasyonun seçimli ilerlemediği (sekonder alkolün de mesilasyona uğrama ihtimali) veya mesil ara ürünü üzerinden epoksidasyonun veya eterleşmenin olduğunu göstermektedir.

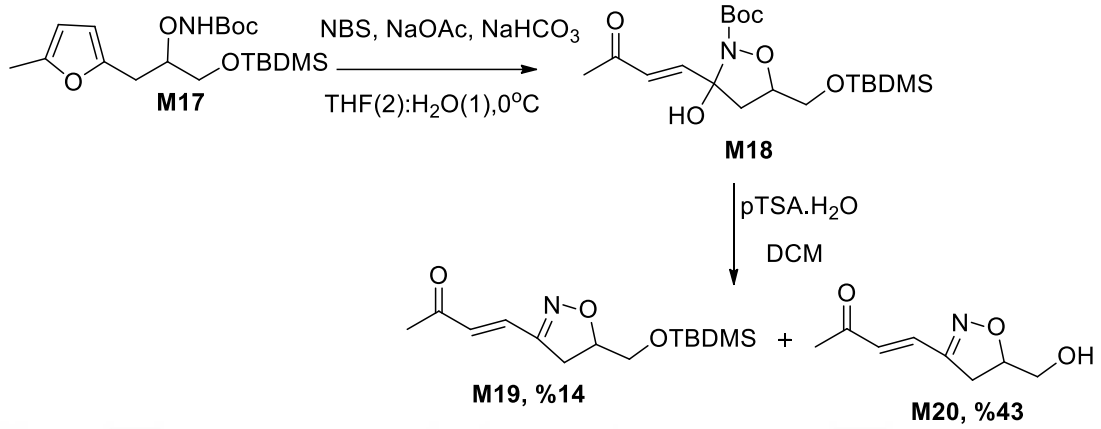


Diol (**M8**) üzerinden oksidasyon ara maddelerine ulaşılamaması üzerine strateji değiştirilerek ilk önce hidroksil grubunun hidroksilamin grubuna dönüştürülmesi ve daha sonra primer hidroksil grubunun fonksiyonellendirilmesine karar verildi. **M11**'den çıkılarak **M17** yüksek verimlerle elde edildi.

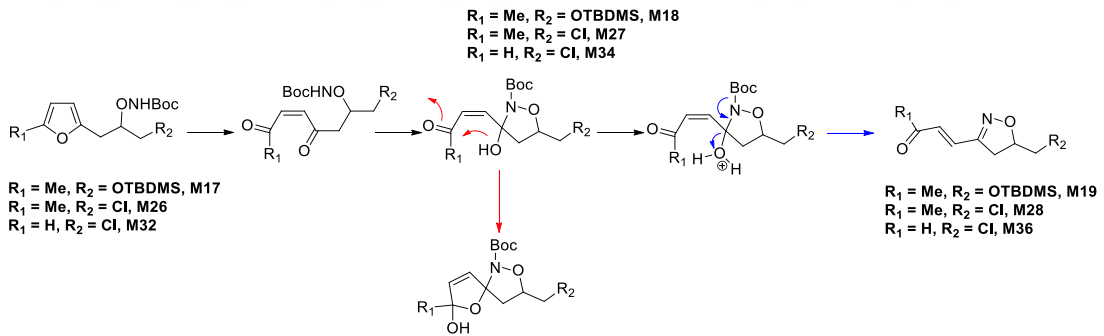


Furan halkasının kimyasal veya fotokimyasal olarak oksidasyonunda reaksiyon şartlarının belirlenmesine yönelik denemeler yapıldı. RB sensitizerliğinde yapılan fotokimyasal oksidasyonunda ham üründen alınan ¹H NMR spektrumunda hedef bileşiğe veya anlamlı sinyallere rastlanmadı. Kimyasal oksidasyon NBS reaksiyonu ile incelendi. Ham üründen alınan ¹H NMR'dan reaksiyonun temiz bir şekilde ilerlediği ve **M18**'i verdiği görüldü. **M18** katalitik miktarda pTSA ile muamele edilerek izoksazolin türevine dönüştürüldü. Fakat pTSA miktarının artması

durumunda silil grubunun da molekülden ayrıldığı ve ürün karışımı (**M19** + **M20**) elde edildiği görüldü.

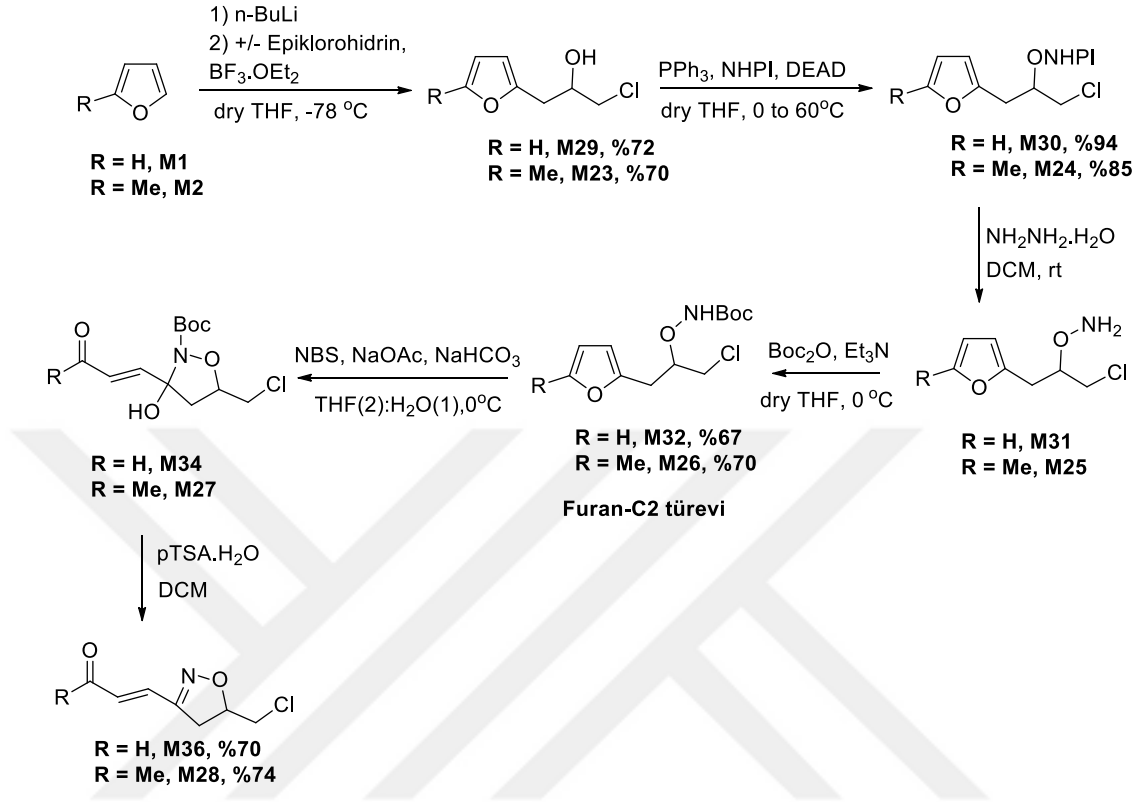


C2-alkil zincirinde hidroksilamin içeren furan türevlerinin oksidasyonlarında reaksiyondan elde edilen ham ürünün ¹H NMR'ı incelendiğinde reaksiyondan elde edilmesi beklenen ara üründe bulunan reaktif karbonil grubu (**M18**, **M27**, **M34**) ile molekül içi halka kapanması reaksiyonu olmadığı ve spiro ürünün oluşmadığı görüldü.

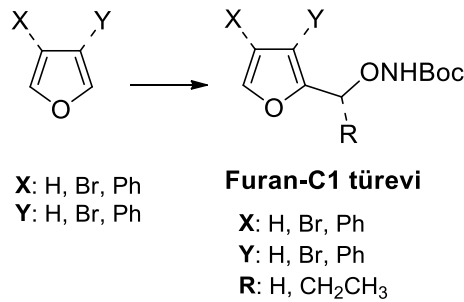


Oksidasyon ürününde(**M19**+**M20**) karışım elde edilmesi ve toplam verimin %57'de kalmasından dolayı geriye dönülerek epiklorohidrin'in halka açılmasında katalitik miktarda BF₃.OEt₂ kullanımı ile türevlendirmeye açık izoksazolin türevi elde edilmesi planlandı. Multifonksiyonel izoksazolin türevlerinin sentezi için yapılan tüm denemeler göz önünde bulundurulduğunda en uygun prosedürün aşağıdaki sentez basamaklarını içeren yöntemin, toplam verim, sentez basamaklarının kolaylığı, ve basamak sayısının avantajı açısından en iyi olduğu görülmüştür. Böylelikle, rasemik epiklorohidrin ile furan türevinden çıkılarak aldehit fonksiyonel grubuna sahip

izoksazolin türevi elde edilebiliyorken, aynı metodoloji kullanılarak 2-metil furan türevinden çıkılarak keton fonksiyonel grubuna sahip izoksazolinler elde edildi.

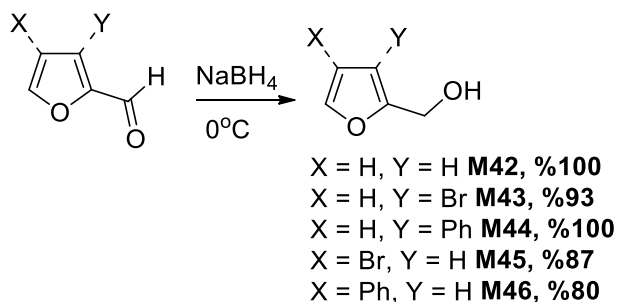


Metodoloji çalışmalarına basit furan türevlerinden çıkılarak oksidasyon reaksiyonları ile 1,2-oksazepin türevlerinin hazırlanması maksadıyla, furana bağlı alkil zincirinin C1 pozisyonunda hidroksilamin içeren türevler hazırlandı.

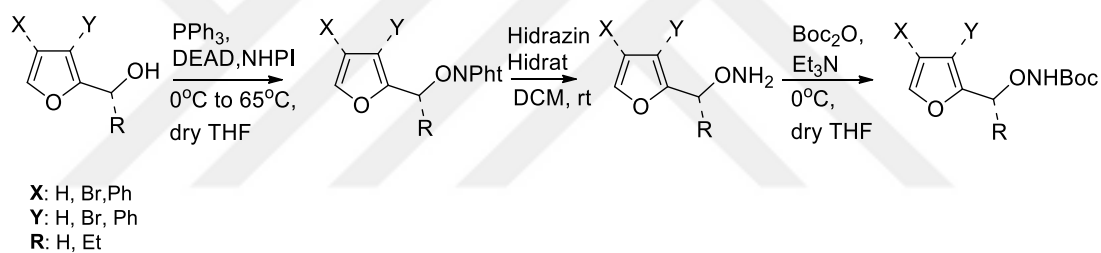


Furana bağlı alkil zincirinin C1 pozisyonunda hidroksil eldesi furil lityum hazırlanması ve furfural türevlerinin indirgenmesiyle yapıldı. Furil lityum hazırlarken regioselektiviteyi kontrol etmek için ise *n*-BuLi yerine LDA kullanıldı. Metodoloji

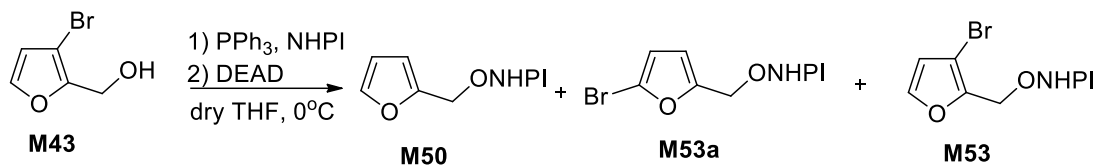
çalışması için yeterli sayıda örneğe ulaşmak maksadıyla furan türevlerinin çeşitlendirilmesinde Fenil boronik asit ile Suzuki coupling reaksiyonu yapıldı. Elde edilen tüm furfural türevlerinin NaBH_4 ile indirgenmesi ile zincirinin C1 pozisyonunda hidroksil içeren türevler hazırlandı.



Elde edilen furan C1-hidroksil türevlerinden ilgili hidroksilamin türevleri hazırlandı.



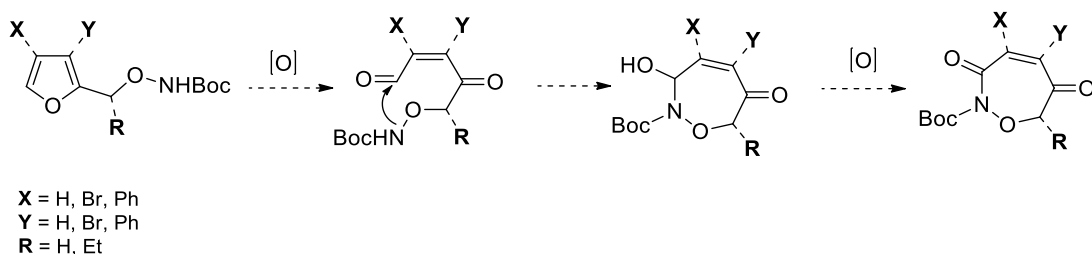
Hidroksilamin türevleri hazırlanırken 3-bromofurfurol kullanılarak diğer türevler ile aynı reaksiyon şartlarında Mitsunobu reaksiyonu denemesi yapıldı. Ham üründen alınan ^1H NMR spektrumunda, reaksiyonda beklenmedik bir şekilde debrominasyon ürünü **M50**, brom atomunun furanın 5 pozisyonuna bağlı bulunduğu (Halogen dancing) **M53a** ve istenen ürünün **M53**'ün elde edildiği görüldü (Şekil 6.16). Appel reaksiyonunda olduğu gibi burada da PPh_3 'ün halkadaki bromu çıkarabileceği düşünüldü. TLC analizinde elde edilen ürünlerin R_f değerlerinin neredeyse aynı olmasından dolayı istenilen türevin eldesi için farklı bir yol izlendi.



Furan hidroksilamin türevinin sonradan bromlanması için NBS, Br₂-AlCl₃, Br₂ (2M DCM çözeltisi), Br₂-PPh₃ gibi bilinen reaksiyonlar denendi. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde ürün oluşumunun gözlemlendiği ancak, brominasyonun mono-seçimli ilerlemediği, başlangıç maddesi ve ürünlerin kromatografik ayrımı da mümkün olmadığından bu denenen yöntem ile hedef molekülün elde edilemeyeceği anlaşıldı.

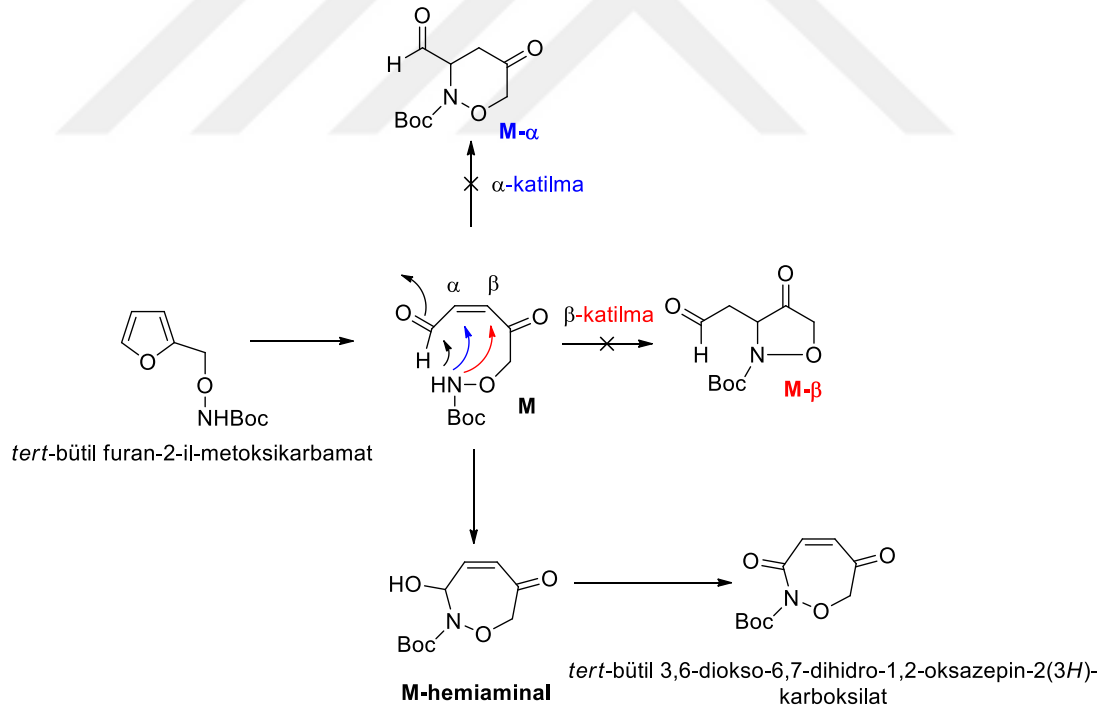
Genel prosedür olarak belirlediğimiz Mitsunobu şartları değiştirilerek (ekivalentler ve reaktiflerin ilave sırası) reaksiyon veriminin %90 olduğu görüldü.

C1’de alkilhidroksilamin içeren alkil furan türevlerinin sentezlerinin ardından furan halkasının oksidasyonu için uygun reaktiflerin ve şartlarının belirlenmesine yönelik çalışmalar gerçekleştirildi. Bu tez kapsamında en yaygın olarak kullanılan kimyasal oksidasyon yöntemlerinin incelenmesi düşünüldü. İlk olarak furan halkasının oksidasyonunda yaygın olarak kullanılan NBS ve m-CPBA ile denemeler yapılarak sonuçlar değerlendirildi. mCPBA ile oksidasyonun, NBS’e göre daha temiz ilerlemesi ve bu reaksiyonun kolay bir şekilde yapılabilmesinden dolayı fotokimyasal oksidasyon şartlarının araştırılmasına gerek duyulmadı. Furan oksidasyonundan elde edilen hemiaminal türevleri silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmaya çalışıldığında bozunmakta ve bu durum ürün verimi azaltmaktadır. Bu nedenle hemiaminal ara ürününden Jones oksidasyonu kademesine saflaştırma yapılmaksızın geçilmiştir. Hemiaminallerin laktam birimine dönüştürülmesi Jones reaksiyonu ile yapıldı.



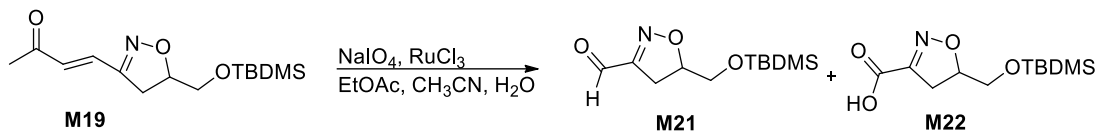
Grubumuz tarafından daha önce yapılan çalışmalarda aşağıda verilen tert-bütill furan-2-il-metoksikarbamat, furfural’dan yola çıkılarak hazırlanmıştır. tert-bütill furan-2-il-

metoksikarbamat'ın oksidasyon reaksiyonu Aza-Achmatowicz üzerinden elde edilecek ara ürün **M**, iki nükleofilik grup ve üç elektrofilik pozisyon içermektedir. Ürünlerden elde edilen spektrumlar nükleofilik saldırının oksijen atomundan gerçekleşmediğini göstermiştir. Azot atomunun daha nükleofilik karakterde olduğu bilinmekte ve reaksiyondan elde edilen ürün de bu bilgiyi doğrular niteliktedir. Azot atomunun üç elektrofile saldırı ihtimali Baldwin halka kapama kuralları ile değerlendirildiğinde, α -katılma ürünü 6-endo-trig ile (favor), β -katılma ürünü 5-exo-trig ile (favor), aldehite katılma ürünü 7-exo-trig (favor) üzerinden elde edilebilir. Elde edilen ürünlere ait spektrumlar değerlendirildiğinde α ve β -katılma ürünlerine rastlanmadığı, yalnızca 7'li halka ürünü olan oksazepin elde edildiği görülmüştür. 7'li halkanın oluşum ihtimali termodinamik açıdan daha düşük olsa da reaksiyon için itici güç, aldehit fonksiyonel grubunun daha elektrofilik, dolayısıyla daha reaktif olmasıdır. Burada açıklanan teorik ve deneysel veriler doğrultusunda 1,2-oksazepin-3,4-dion yüksek verimlerle sentezlenmiş ve yeni türevlerin sentezlenmesine yol göstermiştir.

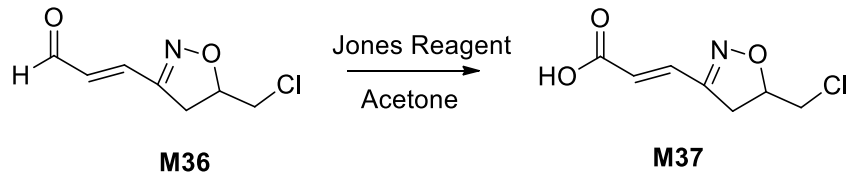


Tez çalışmasında yeni metodolojilerin kullanımı ile basit furan türevlerinden çıkılarak multifonksiyonel izoksazolin ve oksazepin türevleri yüksek verimlerle başarıyla sentezlendi. Tez çalışmasında verilen hipotezi doğrulamak amacıyla türevlendirme çalışmaları için elde edilen izoksazolin ve 1,2-oksazepin türevleri ile denemeler

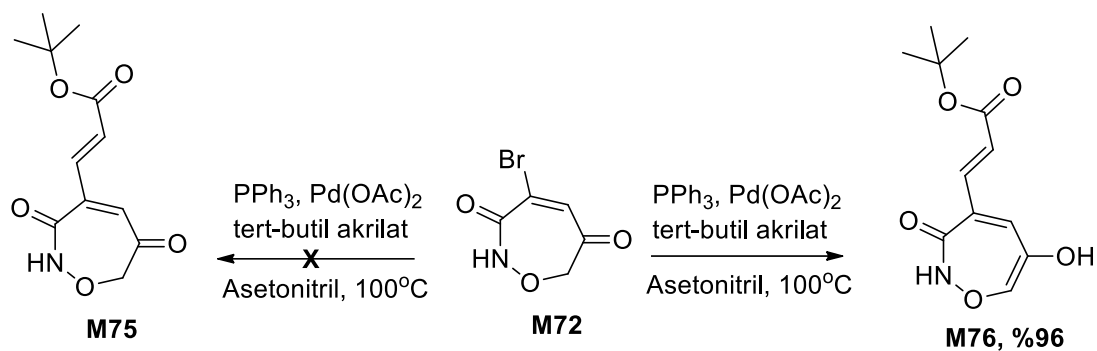
yapıldı. İzoksazolin türevi ile yapılan çalışmada, α , β çift bağın parçalanarak daha basit izoksazolin (**M21** ve **M22**) yapısının ortaya çıkarılmasına yönelik denemelerin yapıldı. Bu tür çift bağların parçalanmasının ozonoliz veya rutenyum ile gerçekleştirildiği bilinmektedir. Kullanım kolaylığı açısından ozonoliz yerine ilk olarak rutenyum ile çift bağ parçalanması denemesi planlandı. Böylelikle türevlendirmeler ile izoksazolin halkasına sübstitüe aldehit ve karboksilik asit elde edildi.



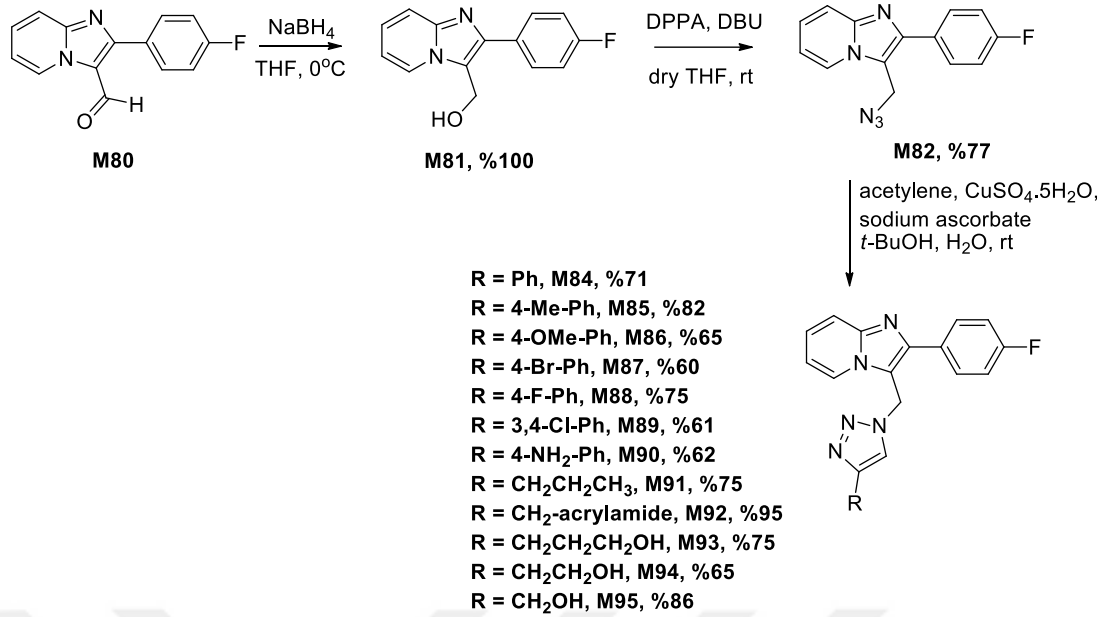
İzoksazolin türevi ile yapılan diğer bir deneme de Jones oksidasyonu sonucu α , β -doymamış karboksilik asit fonksiyonel grubuna sahip izoksazolin türevlerinin yüksek verimle elde edildiği görüldü. Böylelikle biyolojik aktif izoksazolin birimleri birden fazla fonksiyonel gruplarıyla yeni biyolojik aktif moleküllerde farmakofor olarak kullanılabilecektir.



1,2-Oksazepin türevleri üzerinden de türevlendirme çalışmaları yapıldı. Buna göre tert-butyl akrilat (TBA) ile Heck coupling reaksiyonu yapıldı. Reaksiyon sonucunda beklenen dion bileşiğinin (**M75**) aksine **M76** bileşiğinin varlığı spektroskopik analizlerin değerlendirmeleriyle aydınlatıldı. Bu ürünün oluşmasında keto-enol tautomerisinde enol formunda molekülde ful konjugasyonun oluşması ile enerjisinin daha düşük olduğu ve reaksiyonun bu yönde ilerlediği sonucuna varıldı.



Tezin diğ er ana baş lı ğ ı, imidazo[1,2-a]piridin triazol hibritleri hazırlanarak ilaç keş fine yönelik çalışmalar yapıldı. İmidazol pirimidin türevi literatüre göre 2-aminopiridin ile 2-bromo-4-floroasetofenon arasındaki halka kapanma reaksiyonundan elde edildi. İmidazolopiridin aldehiti ise Vilsmeier-Haack reaksiyonu ile hazırlandı. İmidazopiridin aldehit türevinden (**M80**) alkol türevinin eldesi için NaBH₄ kullanıldı. Bu kademede çözünürlük problemi indirgeme reaksiyonunda metanol yerine THF kullanılarak aşıldı. 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonunda kullanılmak üzere ilgili azit türevi (**M82**), **M81** türevinden çıkılarak, susuz THF'de oda sıcaklığında difenilfosforil azit (DPPA) ile tek basamakta hazırlandı. **M82**'nin sentezinin ardından, imidazo[1,2-a]piridin farmakofor yapısına 1,2,3-triazol birimini yerleştirmek maksadıyla ilgili asetilenlerle click reaksiyonları yapıldı. Click reaksiyonlarında biyolojik taramalarda geniş bir spektrum oluşturmak amacıyla aromatik ve alifatik olmak üzere, elektron çekici ve elektron verici fonksiyonel gruplar taşıyan asetilenler kullanıldı. in situ oluşturulan Cu(I) katalizörlüğünde yapılan Click reaksiyonlarında %60-%95 verimlerle imidazo[1,2-a]piridin triazol hibrit türevleri başarıyla sentezlendi.



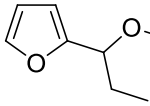
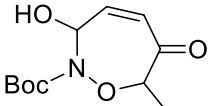
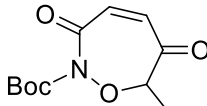
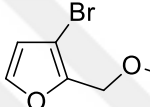
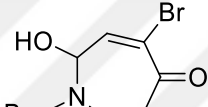
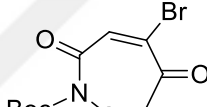
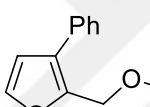
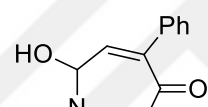
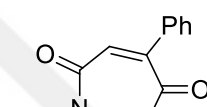
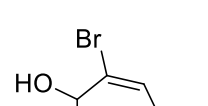
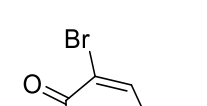
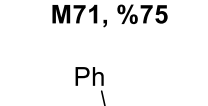
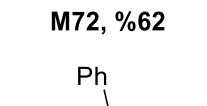
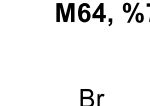
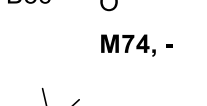
Sentezlenen yeni analoglar için in vitro (Medipol Üniversitesi'nde Dr. Bilgesu Onur SUCU tarafından) ve in silico (Kadir Has Üniversitesi'nde Dr. Şebnem Eşsiz ve Dr. Burak Servili tarafından) çalışmalar yapıldı. Sentezlenen yeni analoglar, meme (MCF7), akciğer kanseri (A549), hepatoblastoma (HePG2), glioblastoma (T98G) kanser hatları ve normal insan akciğer fibroblast hücre hattı (MRC-5) karşı antiproliferatif potansiyelleri açısından değerlendirildi. İncelenen kanser hücre hatlarında, aril grupları alifatik gruplardan daha aktif sonuçlar verdi. Yapı-aktivite ilişkisi, benzen halkasındaki metoksi ve halojen gruplarının aktiviteyi önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir. Özellikle **M86**, **M87** ve **M89**'un, hücre çoğalmasını inhibe ederek etkili olduğu görüldü. Çalışılan hücre hatlarında ortak aktivite gösteren ve sağlıklı insan hücrelerinde sitotoksik olmayan **M86** bileşiği, en etkili bileşik olarak belirlendi.

İn silico çalışmalarında potansiyel inhibitörler olarak imidazo[1,2-a]piridin triazol türevleri arasında **M84**'ten **M89**'a kadar olan moleküller, PARP1'in iyi bilinen inhibitörlerinden daha iyi veya benzer bağlanma enerjileri sergilemektedir. **M89**'un ADME özelliklerinin kısmen kötü olması nedeniyle, **M86** molekülü CDK1 ile en iyi hedef olarak belirlenebilir. Böylece **M86**'nın birden fazla hedefe yönelik potansiyel bir terapötik ajan olarak ön plana çıkmaktadır. Sonuç olarak, tez çalışmasının bu bölümü, imidazo[1,2-a]piridin triazol hibrit türevlerinin kanser tedavisinde potansiyel terapötik ajanlar olarak kullanılabileceğine dair önemli bulgular sunmaktadır. Ancak, bu bileşiklerin klinik uygulamalara yönelik daha kapsamlı araştırmalar gerektiği de

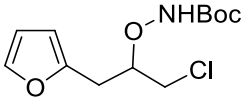
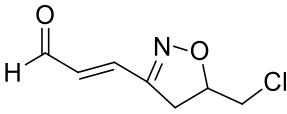
açıkır. Bu türevlerin kanser tedavisindeki potansiyelini daha iyi anlamak için gelecekteki çalışmalar, bu alanın daha da gelişmesine katkıda bulunacaktır.

Tez çalışması kapsamında tüm basamaklarda sentezlenen ürünlerin ve son ürünlerin karakterizasyonları ^1H NMR, ^{13}C NMR, FTIR, HRMS ve XRAY ile yapıldı.

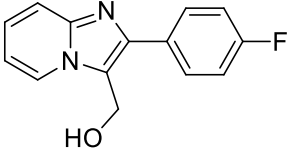
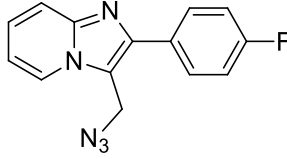
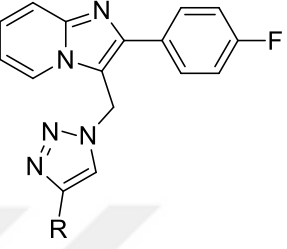
Sentezlenen Multifonksiyonel 1,2-oksazepinler

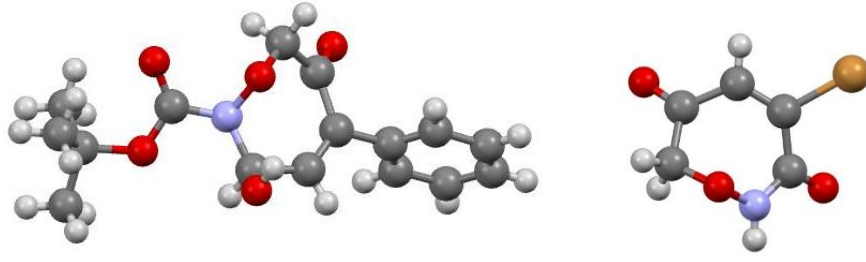
	Çıkış bileşiği	1,2-oksazepin	1,2-oksazepin
1	 M49, %67	 M65, %93	 M66, %87
2	 M55, %95	 M67, %95	 M68, -
3	 M58, %91	 M69, %57	 M70, -
4	 M61, %85	 M71, %75	 M72, %62
5	 M64, %71	 M73, %71	 M74, -
6	 M72, %62		 M76, %96

Sentezlenen Multifonksiyonel İzoksazolinler

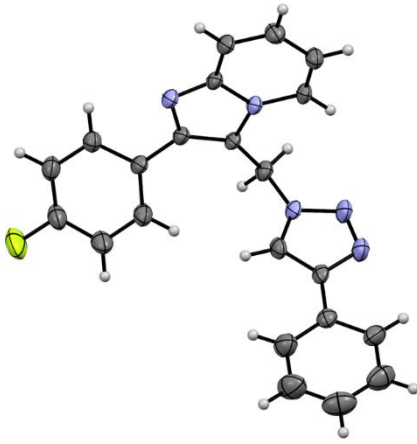
	Çıkış bileşiği	İzoksazolin
1	 M32, %67	 M36, %70

Sentezlenen İmidazo[1,2-a]piridin triazol Hibritler

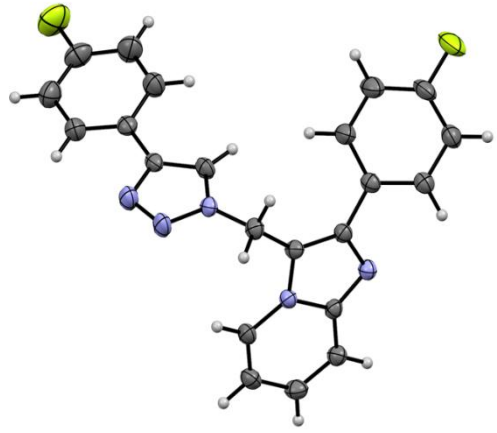
	Çıkış bileşiği	imidazo[1,2-a]piridin	imidazo[1,2-a]piridin triazol
1	 M81, %100	 M82, %77	 R = Ph, M84, %71 R = 4-Me-Ph, M85, %82 R = 4-OMe-Ph, M86, %65 R = 4-Br-Ph, M87, %60 R = 4-F-Ph, M88, %75 R = 3,4-Cl-Ph, M89, %61 R = 4-NH₂-Ph, M90, %62 R = CH₂CH₂CH₃, M91, %75 R = CH₂-acrylamide, M92, %95 R = CH₂CH₂CH₂OH, M93, %75 R = CH₂CH₂OH, M94, %65 R = CH₂OH, M95, %86



M69 ve **M72**'nin XRAY görüntüsü.



M84'ün XRAY görüntüsü



M88'in XRAY görüntüsü

KAYNAKLAR

- [1] Jampilek J., "Heterocycles in medicinal chemistry," *Molecules*, 24 (21), MDPI AG, Oct. 25, 2019. doi: 10.3390/molecules24213839.
- [2] Chattopadhyay S. K., "Green Synthetic Approaches for Medium Ring-Sized Heterocycles of Biological Interest," in *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*, Elsevier Inc., 2015, 291–315. doi: 10.1016/B978-0-12-800070-0.00011-6.
- [3] Taylor A. P., Robinson R. P., Fobian Y. M., Blakemore D. C., Jones L. H., Fadeyi O., "Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery," *Organic and Biomolecular Chemistry*, 14 (28), Royal Society of Chemistry, 6611–6637, 2016. doi: 10.1039/c6ob00936k.
- [4] Frühauf A., Behringer M., Meyer-Almes F.-J., (2023), "Significance of Five-Membered Heterocycles in Human Histone Deacetylase Inhibitors", *Molecules*, 28 (15), 5686, doi: 10.3390/molecules28155686.
- [5] Alvarez-Builla Julio, Vaquero Juan Jose, Barluenga José, *Modern Heterocyclic Chemistry*. Wiley, 2011. doi: 10.1002/9783527637737.
- [6] Frederickson M., (1997), "Optically active isoxazolidines via asymmetric cycloaddition reactions of nitrones with alkenes: Applications in organic synthesis", *Tetrahedron*, 53 (2), 403–425, doi: 10.1016/S0040-4020(96)01095-2.
- [7] Tiecco M., Testaferri L., Marini F., Sternativo S., Santi C., Bagnoli L., Temperini A., (2001), "Optically active isoxazolidines and 1,3-amino alcohols by asymmetric selenocyclization reactions of O-allyl oximes", *Tetrahedron: Asymmetry*, 12 (21), 3053–3059, doi: [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(01\)00543-2](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(01)00543-2).
- [8] Merino P., Franco S., Merchan F. L., Tejero T., "Oxidations of Furan Rings in Organic Synthesis: Expanding Synthetic Utility of Aromatic Heterocycles." [Online]. Available: <http://preprint.chemweb.com/orgchem/0010002>
- [9] Chiacchio U., Borrello L., Iannazzo D., Merino P., Piperno A., Rescifina A., Richichi B., Romeo G., (2003), "Enantioselective synthesis of N,O-psiconucleosides", *Tetrahedron Asymmetry*, 14 (16), 2419–2425, doi: 10.1016/S0957-4166(03)00525-1.
- [10] Riley D. L., van Otterlo W. A. L., "Oxepines and Azepines," in *Heterocycles in Natural Product Synthesis*, 2011, 535–568. doi: <https://doi.org/10.1002/9783527634880.ch15>.

- [11] Evans P. A., Holmes B., (1991), "Medium ring nitrogen heterocycles", *Tetrahedron*, 47 (44), 9131–9166, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)96203-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)96203-9).
- [12] Makarov A. S., Uchuskin M. G., Trushkov I. V., "Furan Oxidation Reactions in the Total Synthesis of Natural Products," *Synthesis (Germany)*, 50 (16), Georg Thieme Verlag, 3059–3086, 2018. doi: 10.1055/s-0037-1610021.
- [13] Shipman M., (1995), "Contents pages", *Contemporary Organic Synthesis*, 2 (1), P001–P002, doi: 10.1039/CO99502FP001.
- [14] Badovskaya L. A., Povarova L. V., "Oxidation of Furans (Review)."
- [15] 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", *The Journal of Organic Chemistry*, 63 (21), 7505–7515, doi: 10.1021/jo980942a.
- [16] Kobayashi Y., Katsuno H., Sato F., (1983) "Peracid-Induced Oxidation of 2,5-Disubstituted Furans to diacylethylenes", *The Chemical Society of Japan*.
- [17] Adger B. M., Barrett C., Brennan J., McKervey M. A., Murray R. W., (1991), "Oxidation of furans with dimethyldioxirane", *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (21), 1553–1554, doi: 10.1039/C39910001553.
- [18] Piancatelli G., Scettri A., D'Auria M., (1980), "Oxidative ring opening of furan derivatives to α , β -unsaturated γ -dicarbonyl compounds, useful intermediates for 3-oxocyclopentenones synthesis", *Tetrahedron*, 36 (5), 661–663, doi: [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(80\)88010-0](https://doi.org/10.1016/0040-4020(80)88010-0).
- [19] Ngooi T. K., Scilimati A., Guo Z. W., Sih C. J., (1989), "A chemoenzymic route to (–)-pyrenophorin", *The Journal of Organic Chemistry*, 54 (4), 911–914, doi: 10.1021/jo00265a035.
- [20] Lepage L., Lepage Y., (1983), "A Convenient Preparation of 1,4-Dicarbonyl Compounds by Ring Cleavage of Furans with Cerium(IV) Ammonium Nitrate", *Synthesis*, 1983 (12), 1018–1019, doi: 10.1055/s-1983-30608.
- [21] Clive D. L. J., Minaruzzaman, Ou L., (2005), "Conversion of Furans into γ -Hydroxybutenolides: Use of Sodium Chlorite", *The Journal of Organic Chemistry*, 70 (8), 3318–3320, doi: 10.1021/jo0402935.
- [22] Finlay J., McKervey M. A., Gunaratne H. Q. N., (1998), "Oxidations catalysed by rhenium(V) oxo species 1. Conversion of furans to enediones using methyltrioxorhenium and urea hydrogen peroxide", *Tetrahedron Letters*, 39 (31), 5651–5654, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)01099-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)01099-5).
- [23] Massa A., Acocella M. R., De Rosa M., Soriente A., Villano R., Scettri A., (2003), "Mo(CO)₆-Catalyzed oxidation of furan derivatives to E- and Z-enediones by cumyl hydroperoxide", *Tetrahedron Letters*, 44 (4), 835–837, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)02636-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)02636-9).

- [24] Burke M. D., Berger E. M., Schreiber S. L., (2004), "A synthesis strategy yielding skeletally diverse small molecules combinatorially", *Journal of the American Chemical Society*, 126 (43), 14095–14104, doi: 10.1021/ja0457415.
- [25] Leverett C. A., Cassidy M. P., Padwa A., (2006), "Application of the aza-Achmatowicz oxidative rearrangement for the stereoselective synthesis of the Cassia and Prosopis alkaloid family", *Journal of Organic Chemistry*, 71 (22), 8591–8601, doi: 10.1021/jo0616714.
- [26] Demeke D., Forsyth C. J., (2003), "Total Synthesis and Stereochemistry of (–)-Cacospongionolide F", *Organic Letters*, 5 (7), 991–994, doi: 10.1021/ol027438j.
- [27] Onitsuka S., Nishino H., Kurosawa K., (2001), "Photooxygenation of 3-Acetyl-5-aryl-2-methylfurans via Endoperoxide Intermediate and the Following Reactions", *Tetrahedron*, 57 6003–6009, doi: 10.1016/S0040-4020(01)00559-2.
- [28] Adam W., Takayama K., (1979), "Cyclic peroxides. 80. 1,4-Dimethyl-2,3,7-trioxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene: synthesis and characterization", *The Journal of Organic Chemistry*, 44 (10), 1727–1728, doi: 10.1021/jo01324a037.
- [29] Gollnick K., Griesbeck A., (1985), "Singlet oxygen photooxygenation of furans: Isolation and reactions of (4+2)-cycloaddition products (unsaturated sec.-ozonides)", *Tetrahedron*, 41 (11), 2057–2068, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)96576-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)96576-7).
- [30] Maras A., Altay A., Ballini R., (2008), "Alternative, High-Yield Synthesis of (E)-4-Oxonon-2-enoic Acid from 2-Methoxyfuran", *Synthetic Communications*, 38 (2), 212–216, doi: 10.1080/00397910701739063.
- [31] Achmatowicz O., Bukowski P., Szechner B., Zwierzchowska Z., Zamojski A., (1971), "Synthesis of methyl 2,3-dideoxy-DL-alk-2-enopyranosides from furan compounds: A general approach to the total synthesis of monosaccharides", *Tetrahedron*, 27 (10), 1973–1996, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)98229-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)98229-8).
- [32] Jurczak J., Pikul S., (1985), "Novel oxidative opening of 2,5-disubstituted furan ring", *Tetrahedron Letters*, 26 (25), 3039–3040, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)98612-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)98612-X).
- [33] Pikul S., Raczko J., Ankner K., Jurczak J., (1987), "A general method for the synthesis of chiral multifunctional chain compounds incorporating pentitol fragments", *Journal of the American Chemical Society*, 109 (13), 3981–3987, doi: 10.1021/ja00247a025.
- [34] Dominguez C., Csáky A. G., Plumet J., (1990), "1,3-Dipolar cycloadditions of benzonitrile oxide to vinyl and azavinyl furan derivatives", *Tetrahedron Letters*, 31 (18), 2635–2636, doi: [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(90\)80146-D](https://doi.org/10.1016/0040-4039(90)80146-D).
- [35] 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”, *The Journal of Organic Chemistry*, 63 (21), 7505–7515, doi: 10.1021/jo980942a.

- [36] Kobayashi Y., Nakano M., Okui H., (1997), “Chiral synthesis of (+)-aspicilin by using a furyl group as the masked γ -oxo- α , β -unsaturated carboxylic acid”, *Tetrahedron Letters*, 38 (51), 8883–8886, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)10325-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)10325-2).
- [37] Kobayashi Y., Kishihara K., Watatani K., (1996), “Two-step conversion of 2-substituted furans into γ -oxo- α , β -unsaturated carboxylic acids. Formal synthesis of (+)-patulolide A and (-)-pyrenophorin”, *Tetrahedron Letters*, 37 (25), 4385–4388, doi: [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00857-X](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00857-X).
- [38] Ichikawa Y., Tsuboi K., Jiang Y., Naganawa A., Isobe M., (1995), “Total synthesis of (+)-tautomycin”, *Tetrahedron Letters*, 36 (39), 7101–7104, doi: [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)01436-L](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)01436-L).
- [39] Ichikawa Atsushi; Isobe Minoru Y. N., (1993), “Synthesis of the 2,3-Disubstituted Maleic Anhydride Segment of Tautomycin”, *Synlett*, 1993 (10), 737–738, doi: 10.1055/s-1993-22589.
- [40] Ichikawa Katsunori; Naganawa Atsushi; Isobe Minoru Y. T., (1993), “Synthesis of the (+)-2,3-Disubstituted Maleic Anhydride Segment and (+)-Enone Segment with C-25 through C-19 of Tautomycin”, *Synlett*, 1993 (12), 907–908, doi: 10.1055/s-1993-22647.
- [41] Naganawa A., Ichikawa Y., Isobe M., (1994), “Synthetic studies on tautomycin: Synthesis of 2,3-disubstituted maleic anhydride segment”, *Tetrahedron*, 50 (30), 8969–8982, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)85365-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)85365-5).
- [42] Moreno-Vargas A. J., Robina I., Fernández-Bolaños J., Fuentes J., (1998), “Oxidation of polyhydroxyalkyl- heterocycles by cerium (IV). A convenient route to pyrrole-2,5-dicarbaldehydes”, *Tetrahedron Letters*, 39 (50), 9271–9274, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)02083-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)02083-8).
- [43] Honda T., Kobayashi Y., Tsubuki M., (1993), “Enantioselective Synthesis of (-)-Canadensolide”, *Tetrahedron*, 49 (6), 1211–1222, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)85812-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)85812-9).
- [44] Drueckhammer D. G., Barbas C. F. I. I., Nozaki K., Wong C. H., Wood C. Y., Ciufolini M. A., (1988), “Chemoenzymic synthesis of chiral furan derivatives: useful building blocks for optically active structures”, *The Journal of Organic Chemistry*, 53 (8), 1607–1611, doi: 10.1021/jo00243a003.
- [45] Altenbach H.-J., Wischnat R., (1995), “Synthesis of a 2-hydroxymethyl-dihydropyridone-system as a flexible building block for the preparation of azasugars”, *Tetrahedron Letters*, 36 (28), 4983–4984, doi: [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)00957-E](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)00957-E).

- [46] Liao L.-X., Zhou W.-S., (1998), "A facile transformation of the δ -hydroxy- α -amino lactones from α -furfuryl amide", *Tetrahedron*, 54 (41), 12571–12584, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(98\)00736-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(98)00736-4).
- [47] Zhou W.-S., Lu Z.-H., Xu Y.-M., Liao L.-X., Wang Z.-M., (1999), "Synthesis of optically active α -furfuryl amine derivatives and application to the asymmetric syntheses", *Tetrahedron*, 55 (41), 11959–11983, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(99\)00669-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(99)00669-9).
- [48] Merino P., Franco S., Merchan F. L., Tejero T., "Oxidations of Furan Rings in Organic Synthesis: Expanding Synthetic Utility of Aromatic Heterocycles." [Online]. Available: <http://preprint.chemweb.com/orgchem/0010002>
- [49] Mukaiyama T., Tsuzuki R., Kato J., (1985), "A Stereoselective Synthesis of Methyl D-Glucosaminide Via Tin(II) Enediolate Formed From Furfurylglyoxal", *Chemistry Letters*, 14 (6), 837–840, doi: 10.1246/cl.1985.837.
- [50] Merino P., Anoro S., Franco S., Merchan F. L., Tejero T., Tuñón V., (2000), "1,3-Dipolar Cycloaddition of Furfuryl Nitrones with Acrylates. A Convenient Approach to Protected 4-Hydroxypyroglutamic Acids", *The Journal of Organic Chemistry*, 65 (5), 1590–1596, doi: 10.1021/jo991560n.
- [51] Carlsen P. H. J., Katsuki T., Martin V. S., Sharpless K. B., (1981), "A greatly improved procedure for ruthenium tetroxide catalyzed oxidations of organic compounds", *The Journal of Organic Chemistry*, 46 (19), 3936–3938, doi: 10.1021/jo00332a045.
- [52] Kasai M., Ziffer H., (1983), "Ruthenium tetroxide catalyzed oxidations of aromatic and heteroaromatic rings", *The Journal of Organic Chemistry*, 48 (14), 2346–2349, doi: 10.1021/jo00162a009.
- [53] Zhou W.-S., Lu Z.-H., Zhu X.-Y., (1994), "A new general, practical and enantioselective synthesis of α -amino acids", *Chinese Journal of Chemistry*, 12 (4), 378–380, doi: <https://doi.org/10.1002/cjoc.19940120413>.
- [54] García I., Gómez G., Teijeira M., Terán C., Fall Y., (2006), "The furan approach to oxacycles. Part 4: A synthesis of (+)-decastrictine L", *Tetrahedron Letters*, 47 (8), 1333–1335, doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.12.055>.
- [55] Tofi M., Koltsida K., Vassilikogiannakis G., (2009), "Singlet-Oxygen-Mediated One-Pot Synthesis of 3-Keto-tetrahydrofurans from 2-(β -Hydroxyalkyl) Furans", *Organic Letters*, 11 (2), 313–316, doi: 10.1021/ol8024742.
- [56] Conti P., Pinto A., Wong P. E., Major L. L., Tamborini L., Iannuzzi M. C., De Micheli C., Barrett M. P., Smith T. K., (2011), "Synthesis and in vitro/in vivo Evaluation of the Antitrypanosomal Activity of 3-Bromoacivicin, a Potent CTP Synthetase Inhibitor", *ChemMedChem*, 6 (2), 329–333, doi: <https://doi.org/10.1002/cmdc.201000417>.

- [57] Bruno S. et al., (2014), "Discovery of Covalent Inhibitors of Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase, A Target for the Treatment of Malaria", *Journal of Medicinal Chemistry*, 57 (17), 7465–7471, doi: 10.1021/jm500747h.
- [58] Pinto A., Tamborini L., Cullia G., Conti P., De Micheli C., (2016), "Inspired by Nature: The 3-Halo-4,5-dihydroisoxazole Moiety as a Novel Molecular Warhead for the Design of Covalent Inhibitors", *ChemMedChem*, 11 (1), 10–14, doi: <https://doi.org/10.1002/cmdc.201500496>.
- [59] Castellano S. et al., (2011), "Synthesis and Biochemical Evaluation of Δ^2 -Isoxazoline Derivatives as DNA Methyltransferase 1 Inhibitors", *Journal of Medicinal Chemistry*, 54 (21), 7663–7677, doi: 10.1021/jm2010404.
- [60] Sperry J. B., Wright D. L., (2006), "Furans, Thiophenes and Related Heterocycles in Drug Discovery", *ChemInform*, 37 (15), doi: <https://doi.org/10.1002/chin.200615242>.
- [61] Pinto A., Tamborini L., Pennacchietti E., Coluccia A., Silvestri R., Cullia G., De Micheli C., Conti P., De Biase D., (2016), "Bicyclic γ -amino acids as inhibitors of γ -aminobutyrate aminotransferase", *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31 (2), 295–301, doi: 10.3109/14756366.2015.1021251.
- [62] Bucci R., Giofr  S., Clerici F., Contini A., Pinto A., Erba E., Soave R., Pellegrino S., Gelmi M. L., (2018), "Tetrahydro-4H-(pyrrolo[3,4-d]isoxazol-3-yl)methanamine: A Bicyclic Diamino Scaffold Stabilizing Parallel Turn Conformations", *The Journal of Organic Chemistry*, 83 (19), 11493–11501, doi: 10.1021/acs.joc.8b01299.
- [63] Memeo M. G., Bruschi M., Bergonzi L., Desimoni G., Faita G., Quadrelli P., (2018), "Cyclopenta[d]isoxazoline β -Turn Mimics: Synthetic Approach, Turn Driving Force, Scope, and Limitations", *ACS Omega*, 3 (10), 13551–13558, doi: 10.1021/acsomega.8b01670.
- [64] Gonçalves I. L., Machado das Neves G., Porto Kagami L., Eifler-Lima V. L., Merlo A. A., (2021), "Discovery, development, chemical diversity and design of isoxazoline-based insecticides", *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 30, doi: 10.1016/j.bmc.2020.115934.
- [65] Kaur K., Kumar V., Sharma A. K., Gupta G. K., "Isoxazoline containing natural products as anticancer agents: A review," *European Journal of Medicinal Chemistry*, 77. Elsevier Masson SAS, 121–133, Apr. 22, 2014. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.02.063.
- [66] Abou-Shoer M. I., Shaala L. A., Youssef D. T. A., Badr J. M., Habib A.-A. M., (2008), "Bioactive Brominated Metabolites from the Red Sea Sponge *Suberea mollis*", *Journal of Natural Products*, 71 (8), 1464–1467, doi: 10.1021/np800142n.
- [67] Kozikowski A. P., Park P. U., (1990), "Synthesis of streptazolin: use of the aza-Ferrier reaction in conjunction with the INOC process to deliver a unique but

sensitive natural product”, *The Journal of Organic Chemistry*, 55 (15), 4668–4682, doi: 10.1021/jo00302a036.

- [68] Tsantali G. G., Dimtsas J., Tsoleridis C. A., Takakis I. M., (2007), “Preparation of Sixteen 3-Hydroxy-4- and 7-Hydroxy-1-hydrindanones and 3-Hydroxy-4- and 8-Hydroxy-1-hydroazulenones”, *European Journal of Organic Chemistry*, 2007 (2), 258–265, doi: <https://doi.org/10.1002/ejoc.200600639>.
- [69] Fuller A. A., Chen B., Minter A. R., Mapp A. K., (2005), “Succinct Synthesis of β -Amino Acids via Chiral Isoxazolines”, *Journal of the American Chemical Society*, 127 (15), 5376–5383, doi: 10.1021/ja0431713.
- [70] Itoh Manabu; Fukuyama Tohru T. W., (2002), “Synthetic Approach to Tetrodotoxin”, *Synlett*, 2002 (08), 1323–1325, doi: 10.1055/s-2002-32984.
- [71] Gothelf K. V, Jorgensen K. A., (2000), “Catalytic enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition reactions of nitrones”, *Chemical Communications*, (16), 1449–1458, doi: 10.1039/b004597g.
- [72] Sibi M. P., Manyem S., (2000), “Enantioselective conjugate additions”, *Tetrahedron*, 56 (41), 8033–8061, doi: 10.1016/s0040-4020(00)00618-9.
- [73] Benfatti F., Cardillo G., Gentilucci L., Mosconi E., Tolomelli A., (2008), “Lewis acid induced highly regioselective synthesis of a new class of substituted isoxazolidines”, *Synlett*, (17), 2605–2608, doi: 10.1055/s-0028-1083520.
- [74] Vilar S., Santana L., Uriarte E., (2006), “Probabilistic Neural Network Model for the In Silico Evaluation of Anti-HIV Activity and Mechanism of Action”, *Journal of Medicinal Chemistry*, 49 (3), 1118–1124, doi: 10.1021/jm050932j.
- [75] Gijzen H. J. M., Berthelot D., Zaja M., Brône B., Geuens I., Mercken M., (2010), “Analogues of Morphantidine and the Tear Gas Dibenz[b,f][1,4]oxazepine (CR) as Extremely Potent Activators of the Human Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) Channel”, *Journal of Medicinal Chemistry*, 53 (19), 7011–7020, doi: 10.1021/jm100477n.
- [76] Walther G., Daniel H., Bechtel W. D., Brandt K., (1990), “New tetracyclic guanidine derivatives with H₁-antihistaminic properties. Chemistry of epinastine.”, *Arzneimittel-Forschung*, 40 (4), 440–6.
- [77] Nagarajan K., David J., Kulkarni Y. S., (1986), “Piperazinylbenzonaphthoxazepines with CNS depressant properties”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 21 (1), 21–26, [Online]. Available: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0022624227&partnerID=40&md5=eec97382b561e2860d632ecba4fe1c9e>
- [78] Liao Y. et al., (1999), “New (Sulfonyloxy)piperazinyl dibenzazepines as Potential Atypical Antipsychotics: Chemistry and Pharmacological Evaluation”, *Journal of Medicinal Chemistry*, 42 (12), 2235–2244, doi: 10.1021/jm991005d.

- [79] Dols P. P. M. A., Folmer B. J. B., Hamersma H., Kuil C. W., Lucas H., Ollero L., Rewinkel J. B. M., Hermkens P. H. H., (2008), "SAR study of 2,3,4,14b-tetrahydro-1H-dibenzo[b,f]pyrido[1,2-d][1,4]oxazepines as progesterone receptor agonists", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18 (4), 1461–1467, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.12.065>.
- [80] Binaschi M. et al., (2010), "Antiproliferative and Differentiating Activities of a Novel Series of Histone Deacetylase Inhibitors", *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 1 (8), 411–415, doi: 10.1021/ml1001163.
- [81] More G. V, Bhanage B. M., (2017), "Ru-Catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of substituted dibenzo[b,f][1,4]oxazepines in water", *Organic & Biomolecular Chemistry*, 15 (25), 5263–5267, doi: 10.1039/C7OB01229B.
- [82] De Munck L., Sukowski V., Vila C., Pedro J. R., (2017), "Enantioselective addition of Et₂Zn to seven-membered cyclic imines catalyzed by a (R)-VAPOL-Zn(II) complex", *Tetrahedron Letters*, 58 (34), 3358–3361, doi: 10.1016/j.tetlet.2017.07.042.
- [83] Ren Y.-Y., Wang Y.-Q., Liu S., Pan K., (2014), "Organocatalysed Asymmetric Direct Mannich Reaction of Acetophenone Derivatives and Dibenzo[b , f][1,4]oxazepines with Azetidine-2-carboxylic Acid", *ChemCatChem*, 6 (10), 2985–2992, doi: 10.1002/cctc.201402446.
- [84] Fürstner A., (2000), "Olefin Metathesis and Beyond", *Angewandte Chemie International Edition*, 39 (17), 3012–3043, doi: [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20000901\)39:17<3012::aid-ange3012>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20000901)39:17<3012::aid-ange3012>3.0.co;2-g).
- [85] Miyabe H., Yoshida K., Matsumura A., Yamauchi M., Takemoto Y., (2003), "O-Allylic Substitution of Hydroxylamine Derivatives Having an N-Electron-Withdrawing Substituent", *Synlett*, (4), 0567–0569, doi: 10.1055/s-2003-37526.
- [86] Yang Y.-K., Tae J., "Synthesis of Heterocycles Containing an N-O Bond by Ring-Closing Meta-thesis of Dienes Tethered by Hydroxylamine."
- [87] Baranczak A., Sulikowski G. A., (2012), "Synthetic studies directed toward dideoxy lomaiviticinone lead to unexpected 1,2-oxazepine and isoxazole formation", *Organic Letters*, 14 (4), 1027–1029, doi: 10.1021/ol203390w.
- [88] Watson K. D., Carosso S., Miller M. J., (2013), "New and concise syntheses of the bicyclic oxamazin core using an intramolecular nitroso diels-alder reaction and ring-closing olefin metathesis", *Organic Letters*, 15 (2), 358–361, doi: 10.1021/ol303305u.
- [89] Gunaganti N., Kharbanda A., Lakkaniga N. R., Zhang L., Cooper R., Li H., Frett B., (2018), "Catalyst free, C-3 functionalization of imidazo[1,2- a]pyridines to rapidly access new chemical space for drug discovery efforts", *Chem. Commun.*, 54 (92), 12954–12957, doi: 10.1039/C8CC07063F.

- [90] Enguehard-Gueiffier C., Gueiffier A., (2007), "Recent Progress in the Pharmacology of Imidazo[1,2-a]pyridines", *Mini-Rev. Med. Chem.*, 7 (9), 888–899, doi: 10.2174/138955707781662645.
- [91] Devi N., Singh D., Rawal R. K., Bariwal J., Singh V., (2016), "Medicinal Attributes of Imidazo[1,2-a]pyridine Derivatives: An Update", *Curr. Top. Med. Chem.*, 16 (26), 2963–2994, doi: 10.2174/1568026616666160506145539.
- [92] Aliwaini S., Awadallah A. M., Morjan R. Y., Ghunaim M., Alqaddi H., Abuhamad A. Y., Awadallah E. A., Abughefra Y. M., (2019), "Novel imidazo[1,2-a]pyridine inhibits AKT/mTOR pathway and induces cell cycle arrest and apoptosis in melanoma and cervical cancer cells", *Oncology Letters*, 18 (1), 830–837, doi: 10.3892/ol.2019.10341.
- [93] Vanda D., Zajdel P., Soural M., "Imidazopyridine-based selective and multifunctional ligands of biological targets associated with psychiatric and neurodegenerative diseases," *Eur. J. Med. Chem.*, 181. Elsevier Masson s.r.l., 111569, Jan. 2019. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111569.
- [94] Liu T. C. et al., (2016), "Discovery of a new series of imidazo[1,2-a]pyridine compounds as selective c-Met inhibitors", *Acta Pharmacol. Sin.*, 37 (5), 698–707, doi: 10.1038/aps.2016.11.
- [95] Ducray R., Simpson I., Jung F. H., Nissink J. W. M., Kenny P. W., Fitzek M., Walker G. E., Ward L. T., Hudson K., (2011), "Discovery of novel imidazo[1,2-a]pyridines as inhibitors of the insulin-like growth factor-1 receptor tyrosine kinase", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21 (16), 4698–4701, doi: 10.1016/j.bmcl.2011.06.093.
- [96] Altaher A. M. H., Adris M. A., Aliwaini S. H., (2021), "Imidazo[1,2-a]pyridine Based Compounds: The Hopeful Anti-Cancer Therapy", *Sys. Rev. Pharm.*, 12 (4), 79–85, doi: 10.31838/srp.2021.4.13.
- [97] Yu Y., Han Y., Zhang F., Gao Z., Zhu T., Dong S., Ma M., (2020), "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Imidazo[1,2-a]pyridine Derivatives as Novel PI3K/mTOR Dual Inhibitors", *J. Med. Chem.*, 63 (6), 3028–3046, doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01736.
- [98] Coxon C. R. et al., (2017), "Cyclin-Dependent Kinase (CDK) Inhibitors; Structure-Activity Relationships and Insights into the CDK-2 Selectivity of 6-Substituted 2-Arylamino purines", *J. Med. Chem.*, 60 (5), 1746–1767, doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01254.
- [99] Adon T., Shanmugarajan D., Kumar H. Y., "CDK4/6 inhibitors: a brief overview and prospective research directions," *RSC Advances*, 11 (47), Royal Society of Chemistry, 29227–29246, Jan. 2021. doi: 10.1039/d1ra03820f.
- [100] Shapiro G. I., "Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment," *J. Clin. Oncol.*, 24 (11), 1770–1783, Jan. 2006. doi: 10.1200/JCO.2005.03.7689.

- [101] Cai D., Byth K. F., Shapiro G. I., (2006), "AZ703, an imidazo[1,2-a]pyridine inhibitor of cyclin-dependent kinases 1 and 2, induces E2F-1-dependent apoptosis enhanced by depletion of cyclin-dependent kinase 9", *Cancer Res.*, 66 (1), 435–444, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1769.
- [102] Jaramillo C. et al., (2004), "Aminoimidazo[1,2-a]pyridines as a new structural class of cyclin-dependent kinase inhibitors. Part 1: Design, synthesis, and biological evaluation", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14 (24), 6095–6099, doi: 10.1016/j.bmcl.2004.09.053.
- [103] Khachatryan H., Olszowy B., Barrero C. A., Gordon J., Perez-Leal O., (2023), "Identification of Inhibitors of Tubulin Polymerization Using a CRISPR-Edited Cell Line with Endogenous Fluorescent Tagging of β -Tubulin and Histone H1", *Biomolecules*, 13 (2), 249, doi: 10.3390/biom13020249.
- [104] Sigalapalli D. K. et al., (2021), "Synthesis and biological evaluation of novel imidazo[1,2-a]pyridine-oxadiazole hybrids as anti-proliferative agents: Study of microtubule polymerization inhibition and DNA binding", *Bioorg. Med. Chem.*, 43 116277, doi: 10.1016/j.bmc.2021.116277.
- [105] Ramya P. V. S., Guntuku L., Angapelly S., Digwal C. S., Lakshmi U. J., Sigalapalli D. K., Babu B. N., Naidu V. G. M., Kamal A., (2018), "Synthesis and biological evaluation of curcumin inspired imidazo[1,2-a]pyridine analogues as tubulin polymerization inhibitors", *Eur. J. Med. Chem.*, 143 216–231, doi: 10.1016/j.ejmech.2017.11.010.
- [106] Bonandi E., Christodoulou M. S., Fumagalli G., Perdicchia D., Rastelli G., Passarella D., "The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry," *Drug Discov. Today*, 22 (10), Elsevier Ltd, 1572–1581, Jan. 2017. doi: 10.1016/j.drudis.2017.05.014.
- [107] Khan A. et al., (2022), "1,2,3-Triazole Tethered Hybrid Capsaicinoids as Antiproliferative Agents Active against Lung Cancer Cells (A549)", *ACS Omega*, 7 (36), 32078–32100, doi: 10.1021/acsomega.2c03325.
- [108] Malah T. El, Nour H. F., Satti A. A. E., Hemdan B. A., El-Sayed W. A., (2020), "Design, synthesis, and antimicrobial activities of 1,2,3-triazole glycoside clickamers", *Molecules*, 25 (4), 790, doi: 10.3390/molecules25040790.
- [109] Bangalore P. K., Vagolu S. K., Bollikanda R. K., Veeragoni D. K., Choudante P. C., Misra S., Sriram D., Sridhar B., Kantevari S., (2020), "Usnic Acid Enaminone-Coupled 1,2,3-Triazoles as Antibacterial and Antitubercular Agents", *J. Nat. Prod.*, 83 (1), 26–35, doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b00475.
- [110] Viegas D. J., da Silva V. D., Buarque C. D., Bloom D. C., Abreu P. A., (2021), "Antiviral activity of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles against HSV-1 in vitro", *Antiviral Therapy*, 25 (8), 399–410, doi: 10.3851/IMP3387.
- [111] Khan S. A., Akhtar M. J., Gogoi U., Meenakshi D. U., Das A., "An Overview of 1,2,3-triazole-Containing Hybrids and Their Potential Anticholinesterase Activities," *Pharmaceuticals*, 16 (2), MDPI, 179, Jan. 2023. doi: 10.3390/ph16020179.

- [112] Tan W., Li Q., Li W., Dong F., Guo Z., (2016), "Synthesis and antioxidant property of novel 1,2,3-triazole-linked starch derivatives via 'click chemistry'", *Int. J. Biol. Macromol.*, 82 404–410, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.10.007.
- [113] Deswal L., Verma V., Kumar D., Kaushik C. P., Kumar A., Deswal Y., Punia S., (2020), "Synthesis and antidiabetic evaluation of benzimidazole-tethered 1,2,3-triazoles", *Arch. Pharm.*, 353 (9), , doi: 10.1002/ardp.202000090.
- [114] Alam M. M., "1,2,3-Triazole hybrids as anticancer agents: A review," *Arch. Pharm.*, 355 (1), John Wiley and Sons Inc, Jan. 2022. doi: 10.1002/ardp.202100158.
- [115] Kuntala N., Mareddy J., Telu J. R., Banothu V., Pal S., Anireddy J. S., (2021), "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs based new 1,2,3-triazole derivatives: Their design, one-pot synthesis and in vitro evaluation", *J. Heterocycl. Chem.*, 58 (10), 2018–2032, doi: 10.1002/jhet.4328.
- [116] Xu Z., Zhao S. J., Liu Y., "1,2,3-Triazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, action mechanisms and structure-activity relationships," *European Journal of Medicinal Chemistry*, 183. Elsevier Masson SAS, 111700, Jan. 2019. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111700.
- [117] Zhao S., Liu J., Lv Z., Zhang G., Xu Z., "Recent updates on 1,2,3-triazole-containing hybrids with in vivo therapeutic potential against cancers: A mini-review," *European Journal of Medicinal Chemistry*, 251. Elsevier Masson s.r.l., 115254, Jan. 2023. doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115254.
- [118] Liang T., Sun X., Li W., Hou G., Gao F., "1,2,3-Triazole-Containing Compounds as Anti-Lung Cancer Agents: Current Developments, Mechanisms of Action, and Structure-Activity Relationship," *Frontiers in Pharmacology*, 12. Frontiers Media S.A., 661173, Jan. 2021. doi: 10.3389/fphar.2021.661173.
- [119] Li S., yang Li X., jian Zhang T., Kamara M. O., wei Liang J., Zhu J., hao Meng F., (2020), "Design, synthesis and biological evaluation of homoerythrina alkaloid derivatives bearing a triazole moiety as PARP-1 inhibitors and as potential antitumor drugs", *Bioorganic Chemistry*, 94 103385, doi: 10.1016/j.bioorg.2019.103385.
- [120] Othman E. M., Fayed E. A., Hussein E. M., Abulkhair H. S., (2022), "Apoptosis induction, PARP-1 inhibition, and cell cycle analysis of leukemia cancer cells treated with novel synthetic 1,2,3-triazole-chalcone conjugates", *Bioorganic Chemistry*, 123 105762, doi: 10.1016/j.bioorg.2022.105762.
- [121] Sun G., Mao L., Deng W., Xu S., Zhao J., Yang J., Yao K., Yuan M., Li W., (2022), "Discovery of a Series of 1,2,3-Triazole-Containing Erlotinib Derivatives With Potent Anti-Tumor Activities Against Non-Small Cell Lung Cancer", *Frontiers in Chemistry*, 9 789030, doi: 10.3389/fchem.2021.789030.
- [122] Mahmoud M. A., Mohammed A. F., Salem O. I. A., Rabea S. M., Youssif B. G. M., (2023), "Design, synthesis, and antiproliferative properties of new 1,2,3-triazole-carboximidamide derivatives as dual EGFR/VEGFR-2 inhibitors",

- [123] Hou X., Gong X., Mao L., Zhao J., Yang J., (2022), "Discovery of Novel 1,2,3-triazole Derivatives as IDO1 Inhibitors", *Pharmaceuticals*, 15 (11), 1316, doi: 10.3390/ph15111316.
- [124] Pingaew R., Prachayasittikul V., Mandi P., Nantasenamat C., Prachayasittikul S., Ruchirawat S., Prachayasittikul V., (2015), "Synthesis and molecular docking of 1,2,3-triazole-based sulfonamides as aromatase inhibitors", *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 23 (13), 3472–3480, doi: 10.1016/j.bmc.2015.04.036.
- [125] Singh P., Swain B., Thacker P. S., Sigalapalli D. K., Yadav P. P., Angeli A., Supuran C. T., Arifuddin M., (2020), "Synthesis and carbonic anhydrase inhibition studies of sulfonamide based indole-1,2,3-triazole chalcone hybrids", *Bioorganic Chemistry*, 99 103839, doi: 10.1016/j.bioorg.2020.103839.
- [126] Avula S. K., Khan M., Halim S. A., Khan A., Al-Riyami S. A., Csuk R., Das B., Al-Harrasi A., (2021), "Synthesis of New 1H-1,2,3-Triazole Analogs in Aqueous Medium via 'Click' Chemistry: A Novel Class of Potential Carbonic Anhydrase-II Inhibitors", *Frontiers in Chemistry*, 9 642614, doi: 10.3389/fchem.2021.642614.
- [127] Ulloora S., Shabaraya R., Adhikari A. V., (2013), "Facile synthesis of new imidazo[1,2-a]pyridines carrying 1,2,3-triazoles via click chemistry and their antiepileptic studies", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 23 (11), 3368–3372, doi: 10.1016/j.bmcl.2013.03.086.
- [128] Nandikolla A., Srinivasarao S., Kumar B. K., Murugesan S., Aggarwal H., Major L. L., Smith T. K., Sekhar K. V. G. C., (2020), "Synthesis, study of antileishmanial and antitrypanosomal activity of imidazo pyridine fused triazole analogues", *RSC Advances*, 10 (63), 38328–38343, doi: 10.1039/d0ra07881f.
- [129] Nandikolla A., Srinivasarao S., Khetmalis Y. M., Kumar B. K., Murugesan S., Shetye G., Ma R., Franzblau S. G., Sekhar K. V. G. C., (2021), "Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,2,3-triazole analogues of Imidazo-[1,2-a]-pyridine-3-carboxamide against Mycobacterium tuberculosis", *In Vitro Toxicol.*, 74 105137, doi: 10.1016/j.tiv.2021.105137.
- [130] Damghani T., Moosavi F., Khoshneviszadeh M., Mortazavi M., Pirhadi S., Kayani Z., Saso L., Edraki N., Firuzi O., (2021), "Imidazopyridine hydrazone derivatives exert antiproliferative effect on lung and pancreatic cancer cells and potentially inhibit receptor tyrosine kinases including c-Met", *Scientific Reports*, 11 (1), 3644, doi: 10.1038/s41598-021-83069-4.
- [131] Sucu B. O., (2022), "Biological evaluation of imidazopyridine derivatives as potential anticancer agents against breast cancer cells", *Med. Chem. Res.*, 31 (12), 2231–2242, doi: 10.1007/s00044-022-02984-x.

- [132] Chen Z., Sun T., Qing G., (2019), "CAMP-modulated biomimetic ionic nanochannels based on a smart polymer", *J. Mater. Chem. B*, 7 (23), 3710–3715, doi: 10.1039/c9tb00639g.
- [133] Eberhardt J., Santos-Martins D., Tillack A. F., Forli S., (2021), "AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings", *J. Chem. Inf. Model.*, 61 (8), 3891–3898, doi: 10.1021/acs.jcim.1c00203.
- [134] Vieira T. F., Sousa S. F., (2019), "Comparing AutoDock and Vina in ligand/decoy discrimination for virtual screening", *Appl. Sci.*, 9 (21), 4538, doi: 10.3390/app9214538.
- [135] Burke M. D., Berger E. M., Schreiber S. L., (2004), "A Synthesis Strategy Yielding Skeletally Diverse Small Molecules Combinatorially", *Journal of the American Chemical Society*, 126 (43), 14095–14104, doi: 10.1021/ja0457415.
- [136] Kazancioglu E. A., Kazancioglu M. Z., Fistikci M., Secen H., Altundas R., (2013), "Photooxygenation of Azidoalkyl Furans: Catalyst-Free Triazole and New Endoperoxide Rearrangement", *Organic Letters*, 15 (18), 4790–4793, doi: 10.1021/ol402163u.
- [137] Kazancioglu M. Z., Akin Kazancioglu E., Secen H., Altundas R., (2016), "Oxidation of azidoalkyl furans", *Tetrahedron Letters*, 57 (50), 5611–5615, doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.10.116>.
- [138] Kazancioglu M. Z., Akin Kazancioglu E., Secen H., Altundas R., (2015), "Oxidation of aminoalkyl and hydroxylaminoalkyl furans", *Tetrahedron Letters*, 56 (50), 6994–6997, doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.10.105>.

ÖZGEÇMİŞ

Fatma ALBAYRAK HALAÇ, 2010 yılında başladığı Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü 2015 yılında bölüm ikincisi olarak tamamlayarak aynı yıl yüksek lisans eğitimine Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalında başladı. 2018 yılında tamamladığı yüksek lisans eğitiminin ardından Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde Doktora eğitimine başladı. Lisansüstü eğitimi boyunca 2 adet Tübitak projesi, 2 adet Bap projesinde bursiyer ve/veya araştırmacı olarak görev aldı.



TEZ ÇALIŞMASI KAPSAMINDA YAPILAN YAYINLAR

[1] Albayrak Halac F., Essiz S., Servili B., Altundas R., Sucu B. O., Kulu I., (2024), “Synthesis of new imidazo[1,2,a]pyridine triazole hybrid molecules as potential apoptotic antitumor agents”, Chemistry Select, doi: 10.1002/slct.202304911.

