



**AZİDOALKİL FURAN TÜREVLERİNİN  
OKSİDASYONU VE SENTETİK  
UYGULAMALARI**

**Eda Mehtap ÜÇ**

**Yüksek Lisans Tezi  
Kimya Anabilim Dalı  
Organik Kimya Bilim Dalı  
Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ  
2018  
Her hakkı saklıdır**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**AZİDOALKİL FURAN TÜREVLERİNİN OKSİDASYONU VE  
SENTETİK UYGULAMALARI**

**Eda Mehtap ÜÇ**

**KİMYA ANABİLİM DALI  
Organik Kimya Bilim Dalı**

**ERZURUM  
2018**

**Her hakkı saklıdır**



**T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**TEZ ONAY FORMU**

**AZİDOALKİL FURAN TÜREVLERİNİN OKSİDASYONU VE SENTETİK  
UYGULAMALARI**

Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ danışmanlığında, Eda Mehtap ÜÇ tarafından hazırlanan bu çalışma 23/07/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı – Organik Kimya Bilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak ~~oybirliği/oy çokluğu~~ (.../...) ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Nurhan KİSHALI

İmza :

Üye : Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

İmza :

Üye : Dr. Öğr. Üyesi M. Fatih POLAT

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 26.07.2018 tarih ve 30. / . . 19 nolu kararı ile onaylanmıştır.

  
**Prof. Dr. Mehmet KARAKAN**  
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Tübitak 1001 projeleri kapsamında desteklenmiştir.

Proje No: 114Z804

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

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### AZİDOALKİL FURAN TÜREVLERİNİN OKSİDASYONU VE SENTETİK UYGULAMALARI

Eda Mehtap ÜÇ

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

Danışman: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

Furan'ın kimyasal oksidasyonlarıyla  $\alpha,\beta$ -doymamış 1,4-dion'lar elde edilmektedir. Furan halkasına bağlı yan zincir üzerinde nükleofilik gruplar içeren sistemlerde oluşan oksidasyon ürünü ile bu nükleofilik gruplar etkileşerek daha farklı ürünler de elde edilebilmektedir. Fotokimyasal oksidasyon sırasında kullanılan çözücüye göre de oksidasyon ürününde değişiklikler gözlenmektedir. Furan halkasının alkil yan zincirinde C-1, C-3 ve C-4 pozisyonlarında azit ihtiva eden furan türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen bu türevlerin oksidasyonu ve çeşitli reaksiyonları gerçekleştirildi. Furan'ın fotooksidasyonu; TPP ve RB sensitizerliğinde kemooksidasyonu ise *m*-CPBA, NaClO<sub>2</sub> ve NBS kullanılarak gerçekleştirildi.

C-1 pozisyonunda azit bulunan **85**'in fotooksidasyonu ile genel oksidasyon ürünü olan  $\alpha,\beta$ -doymamış 1,4-dion bileşiği **86** elde edildi. C-3 ve C-4 pozisyonlarında azit bulunan **89** ve **93**'ün kimyasal oksidasyonları (NBS, NaClO<sub>2</sub>) ve fotooksidasyonları ile (RB, TPP) gerçekleştirilerek **92** ve **96** elde edildi. Alkil yan zincirin C-3 pozisyonunda azit ihtiva eden furan halkasının **89** DMF ve etilkloroformiyat ile reaksiyonlarında brom uzaklaştırılıp ester ve aldehit grupları yerleştirilerek **135** ve **137** elde edildi. Elde edilen bu **150**'nin PPh<sub>3</sub> ilavesinde intramolekuler Aza-wittig reaksiyonu üzerinden azot içeren 7 üyeli heterosiklik bileşiği **144** elde edildi. 3-Bromofuran türevi olan alkil yan zincirin C-4 pozisyonunda azit ihtiva eden furan halkasının **93** yan karbonunda DMF ve etilkloroformiyat ile reaksiyonlarında yine aynı şekilde brom uzaklaştırılarak ester ve aldehit grupları yerleştirilip **136** ve **139** elde edildi. Elde edilen bu bileşiğin **139** PPh<sub>3</sub> muamelesi ile intramolekuler azawittig reaksiyonu üzerinden azot içeren 8 üyeli heterosiklik bileşiği **145** elde edildi.

2018, 65 sayfa

**Anahtar Kelimeler,** Azidoalkil furan türevlerinin sentezi, fotooksijenasyon, kimyasal oksidasyon,  $\alpha,\beta$  doymamış 1,4-dikarbonil bileşiği.

## ABSTRACT

Master Thesis

### OXIDATION AND SYNTHETIC APPLICATIONS OF AZIDOALKYL FURAN DERIVATIVES

Eda Mehtap ÜÇ

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

Supervisor: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

$\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated-1,4-diones can be obtained by photochemical and chemical oxidation of furan. These nucleophilic groups interact with the oxidation product formed in the systems containing nucleophilic groups on the side chain connected to the furan ring and can be converted into different products. Changes are also observed in the oxidation product compared to the solvent used during photochemical oxidation. Oxidation obtained derivatives and synthesis of various molecules from these derivatives have been carried out. Photooxidation of furan; In TPP and RB sensitizers, oxidation was carried out using *m*-CPBA, NaClO<sub>2</sub> and NBS

Photooxidation of **95** with azide C-1 position yielded the general oxidation product  $\alpha$ , $\beta$ -unsaturated 1,4-dione compound **86**. **92** and **96** were obtained chemical oxidations (NBS, NaClO<sub>2</sub>) and photooxidations (RB, TPP) of azides **89** and **93** which are azides at positions C-3 and C-4. In the reaction of the furan ring containing the azide at the C-3 position of the alkyl chain with **89** DMF, chloroethylformate, bromine was removed and the ester and aldehyde groups were removed to provide **135** and **137**. The PPh<sub>3</sub> addition of **137** of this resulted in 7-membered heterocyclic compound **144** containing nitrogen the intramolecular azawittig reaction. 3-Bromofuran derivative, the ester and aldehyde groups **136** and **139** were obtained by removing bromine in the same manner as in the reaction of DMF, chloroethylformate on the side carbon **93** of the furan ring containing azide the C-4 position. With treatment the compound **139** PPh<sub>3</sub>, the 8-membered heterocyclic compound **145** containing nitrogen was obtained the intramolecular azawittig reaction.

**2018, 65 pages**

**Keywords,** Synthesis of azidoalkyl furan derivatives, photooxidation, chemooxidation  $\alpha$ , $\beta$ -Unsaturated 1,4-dicarbonyl compound

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tez çalışması olarak yürütülen bu çalışma, TÜBİTAK (Proje No: 114Z804) tarafından desteklenmiş olup, Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ yönetiminde, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Organik Kimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle her zaman bana yol gösteren kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bilgileri ve fikirleriyle bana her zaman yol gösteren ve hep destek olan çok değerli hocalarım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Yakup GÜNEŞ'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatih POLAT'a çok teşekkür ederim. Aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum ve her zaman yanımda olan kıymetli arkadaşlarım; Nejat ARÇELİK'e, Büşra ÖZTÜRK AYDIN'a, Sakine BAYSAL'a, Ali Osman YILMAZ'a, Arzu GÖBEK'e ve Büşra Nur AYDIN'a teşekkür ederim. Ayrıca aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü elemanlarına ve NMR spektrumlarının alınmasında ve yorumlanmasında göstermiş oldukları özverili çalışmalardan dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ ve Sayın Uzman Barış ANIL'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, en büyük destekçilerim canım annem ve babama, canım anneannem Güler Tutar'a, her daim yanımda olan biricik kardeşim Görkem Akın'a; kuzenlerim Beyza ve Ebru'ya sonsuz teşekkür ederim.

**Eda Mehtap ÜÇ**

**Temmuz, 2018**

## İÇİNDEKİLER

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| ÖZET.....                            | i         |
| ABSTRACT.....                        | ii        |
| TEŞEKKÜR.....                        | iii       |
| SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ ..... | v         |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                 | vii       |
| ÇİZELGELER DİZİNİ .....              | x         |
| <b>1. GİRİŞ.....</b>                 | <b>1</b>  |
| <b>2. KURAMSAL TEMELLER.....</b>     | <b>5</b>  |
| 2.1. Amaç .....                      | 19        |
| <b>3. MATERYAL ve YÖNTEM.....</b>    | <b>21</b> |
| <b>4. ARAŞTIRMA BULGULARI .....</b>  | <b>38</b> |
| 4.1. 99'un sentezi.....              | 38        |
| 4.2. 85'in sentezi .....             | 40        |
| 4.3. 102'nin sentezi .....           | 42        |
| 4.4. 92'nin sentezi .....            | 42        |
| 4.5. 105'in sentezi .....            | 45        |
| 4.6. 96'nın sentezi .....            | 46        |
| 4.7. 135'in sentezi .....            | 47        |
| 4.8. 137'nin sentezi .....           | 49        |
| 4.9. 139'un sentezi.....             | 51        |
| 4.10. 136'nın sentezi .....          | 53        |
| 4.11. 145'in sentezi .....           | 55        |
| 4.12. 144'ün sentezi.....            | 57        |
| <b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....</b>     | <b>60</b> |
| KAYNAKLAR .....                      | 64        |
| ÖZGEÇMİŞ .....                       | 66        |

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

|                    |                                     |
|--------------------|-------------------------------------|
| CDCl <sub>3</sub>  | Kloroform-d <sub>1</sub>            |
| DBU                | 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undeka-7-ene |
| DCM                | Diklorometan                        |
| dd                 | Dubletin dubleti                    |
| ddd                | Dubletin dubletinin dubleti         |
| EA                 | Etil asetat                         |
| Ekv                | Ekivalent                           |
| Hek                | Hekzan                              |
| IR                 | Infrared spektroskopi               |
| LDA                | Lityum diizopropil amid             |
| LiAlH <sub>4</sub> | Lityumalüminyumhidrür               |
| <i>m</i> -CPBA     | <i>meta</i> -Klorperbenzoik asit    |
| Me <sub>2</sub> S  | Dimetilsülfür                       |
| NaBH <sub>4</sub>  | Sodyumborhidrür                     |
| NaH                | Sodyumhidrür                        |
| NaN <sub>3</sub>   | Sodyumazit                          |
| NBS                | N-bromsüksinimid                    |
| <i>n</i> -BuLi     | <i>n</i> -Butillityum               |
| NMR                | Nükleer manyetik rezonans           |
| PCC                | Piridinyumklorokromat               |
| PPh <sub>3</sub>   | Trifenilfosfin                      |
| RB                 | Rose Bengal                         |
| rt                 | Oda sıcaklığı                       |
| s                  | Singlet                             |
| t                  | Triplet                             |
| TBAF               | Tetrabütilamonyumflorür             |
| TBDMSCl            | Tersiyerbütildimetilsililklorür     |
| THF                | Tetrahidrofuran                     |

|          |                                                        |
|----------|--------------------------------------------------------|
| TLC      | Thin Layer Chromatography (İnce tabaka kromatografisi) |
| TPP      | <i>meso</i> -Tetrafenilporfirin                        |
| $\alpha$ | Alfa                                                   |
| $\beta$  | Beta                                                   |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1.1. Oksidasyon ürünü olan $\alpha,\beta$ -doymamış 1,4-dikarbonil bileşiği .....                                  | 1  |
| Şekil 1.2. Furan halkasının kemooksidasyon yöntemi ile oksidasyonu .....                                                 | 2  |
| Şekil 1.3. Furan halkasının fotooksijenasyon yöntemi ile oksidasyonu .....                                               | 3  |
| Şekil 1.4. Fotooksijenasyon esnasında kullanılan protik ve aprotik çözücülerin ürün dağılımı üzerine olan etkileri ..... | 3  |
| Şekil 1.5. Fotooksijenasyon esnasında kullanılan indirgeyicilerin ürün dağılımı üzerine olan etkileri .....              | 4  |
| Şekil 2.1. 12'nin sentezi .....                                                                                          | 5  |
| Şekil 2.2. (+)-Patulolide (20)'nin sentezi .....                                                                         | 6  |
| Şekil 2.3. Fall tarafından gerçekleştirilen reaksiyon .....                                                              | 7  |
| Şekil 2.4. 26'nın sentezi .....                                                                                          | 8  |
| Şekil 2.5. Ballini and Bosica tarafından gerçekleştirilen 30'un sentezi .....                                            | 8  |
| Şekil 2.6. Maraş ve grubu tarafından gerçekleştirilen (E)-4-oksonon-2-enoikasit (30)'un sentezi .....                    | 9  |
| Şekil 2.7. 38'in sentezi .....                                                                                           | 10 |
| Şekil 2.8. Furan halkasının kimyasal oksidasyon yöntemiyle 41'in sentezi .....                                           | 10 |
| Şekil 2.9. Furan halkasının oksidasyonuyla 43'ün sentezi .....                                                           | 11 |
| Şekil 2.10. Achmatowicz reaksiyonu için kullanılan genel mekanizma .....                                                 | 11 |
| Şekil 2.11. <i>m</i> -CPBA ile Achmatowicz reaksiyon mekanizması .....                                                   | 11 |
| Şekil 2.12. 53'ün sentezi .....                                                                                          | 12 |
| Şekil 2.13. 55'in sentezi .....                                                                                          | 12 |
| Şekil 2.14. Kiral triazol ve azodiamin sentezi .....                                                                     | 13 |
| Şekil 2.15. 64'ün sentezi .....                                                                                          | 14 |
| Şekil 2.16. Triazol 66'nın sentezi .....                                                                                 | 14 |
| Şekil 2.17. Triazol oluşum mekanizması .....                                                                             | 15 |
| Şekil 2.18. 67'nin singlet oksijen varlığında oksidasyonu .....                                                          | 16 |
| Şekil 2.19. 5,6 ve 7 üyeli heterosiklik oluşumu için reaksiyon mekanizması .....                                         | 17 |
| Şekil 2.20. Furan 1'den çıkılarak 73'ün sentezi .....                                                                    | 17 |
| Şekil 2.21. 73'ün fotooksijenasyonu .....                                                                                | 18 |

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.22. 78'in fotoooksijenasyonu.....                          | 18 |
| Şekil 2.23. 78'in kimyasal oksidasyonu .....                       | 19 |
| Şekil 2.24. Azidoalkil furan türevlerinin oksidasyonu .....        | 20 |
| Şekil 3.1. 3-bromofuran'dan alkol eldesi.....                      | 21 |
| Şekil 3.2. 85'in sentezi.....                                      | 22 |
| Şekil 3.3. C-3 azit 92 eldesi .....                                | 22 |
| Şekil 3.4. C-4 azit 96 eldesi .....                                | 23 |
| Şekil 3.5. 86'nın RB sensitizerlığında eldesi .....                | 24 |
| Şekil 3.6. 88'in azawittig reaksiyonu ile eldesi .....             | 25 |
| Şekil 3.7. 85'den aldehit eldesi için oksidasyon çalışmaları ..... | 26 |
| Şekil 3.8. 112'nin eldesi .....                                    | 27 |
| Şekil 3.9. 92'nin eldesi .....                                     | 28 |
| Şekil 3.10. 121'in aza-wittig reaksiyonu ile eldesi .....          | 29 |
| Şekil 3.11. Siklizasyona ürünü olan 123 ve 124'ün eldesi .....     | 29 |
| Şekil 3.12. 127'nin eldesi .....                                   | 30 |
| Şekil 3.13. 93'ün oksidasyon çalışmaları .....                     | 30 |
| Şekil 3.14. Aldehit 92'nin hidrojenasyonu .....                    | 32 |
| Şekil 3.15. 135'in eldesi .....                                    | 32 |
| Şekil 3.16. 137'nin DMF ile elde edilmesi .....                    | 34 |
| Şekil 3.17. 137'nin N-formilpiperidin ile elde edilmesi .....      | 34 |
| Şekil 3.18. 139'un DMF ve N-formilpiperidin eldesi.....            | 35 |
| Şekil 3.19. 140 ve 141'İN eldesi.....                              | 36 |
| Şekil 3.20. 144'ün eldesi.....                                     | 37 |
| Şekil 4.1. Bileşik 99'un <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....        | 39 |
| Şekil 4.2. Bileşik 99'un <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....       | 39 |
| Şekil 4.3. Bileşik 85'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....        | 41 |
| Şekil 4.4. Bileşik 85'in <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....       | 41 |
| Şekil 4.5. Bileşik 92'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....       | 43 |
| Şekil 4.6. Bileşik 92'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....      | 44 |
| Şekil 4.7. Bileşik 92'nin APT NMR spektrumu .....                  | 44 |
| Şekil 4.8. Bileşik 105'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....       | 45 |
| Şekil 4.9. Bileşik 96'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....        | 47 |

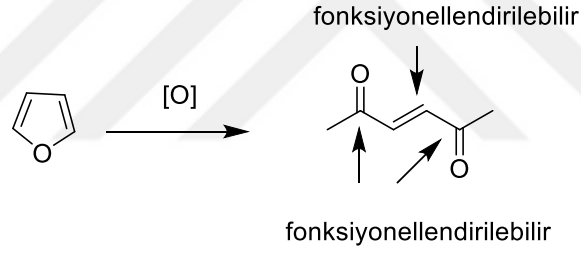
|                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 4.10.</b> Bileşik 135'in $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....     | 48 |
| <b>Şekil 4.11.</b> Bileşik 135'in $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....  | 49 |
| <b>Şekil 4.12.</b> Bileşik 137'nin $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....    | 50 |
| <b>Şekil 4.13.</b> Bileşik 137'nin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ..... | 51 |
| <b>Şekil 4.14.</b> Bileşik 139'un $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....     | 52 |
| <b>Şekil 4.15.</b> Bileşik 139'un $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....  | 53 |
| <b>Şekil 4.16.</b> Bileşik 136'nın $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....    | 54 |
| <b>Şekil 4.17.</b> Bileşik 136'nın $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ..... | 55 |
| <b>Şekil 4.18.</b> Bileşik 145'in $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....     | 56 |
| <b>Şekil 4.19.</b> Bileşik 145'in $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....  | 57 |
| <b>Şekil 4.20.</b> Bileşik 144'ün $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....     | 58 |
| <b>Şekil 4.21.</b> Bileşik 144'ün $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....  | 59 |

## ÇİZELGELER DİZİNİ

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| Çizelge 3.1. 86'nın sentezi için yapılan çalışmalar.....            | 26 |
| Çizelge 3.2. 96'nın sentezi için yapılan çalışmalar.....            | 31 |
| Çizelge 3.3. 135'in verimini artırmak için yapılan çalışmalar.....  | 33 |
| Çizelge 3.4. 136'nın verimini artırmak için yapılan çalışmalar..... | 33 |
| Çizelge 3.5. 137'nin verimini artırmak için yapılan çalışmalar..... | 34 |
| Çizelge 3.6. 139'un verimini artırmak için yapılan çalışmalar.....  | 35 |
| Çizelge 3.7. 144'ün verimini artırmak için yapılan çalışmalar.....  | 37 |
| Çizelge 3.8. 145'in verimini artırmak için yapılan çalışmalar.....  | 37 |

## 1. GİRİŞ

Furan halkası doğal ürünlerin yapısında bulunan önemli bir bileşiktir. Furan halkasını ihtiva eden bileşiklerin oksidasyonu ile çeşitli biyolojik aktif maddelerin sentezi gerçekleştirilmiştir. (Kazancıoğlu *et al.* 2016). Furan halkasının oksidasyonunda singlet oksijen veya kimyasal yükseltgeyiciler kullanılarak rahatlıkla  $\alpha,\beta$ -doymamış 1,4-dikarbonil bileşiği elde edilebilir.  $\alpha,\beta$ -doymamış 1,4-dion sistemleri ister fotooksidasyon ister kemooksidasyon yöntemleriyle elde edilmiş olsun bilim insanları tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. Burada oluşan  $\alpha,\beta$ -doymamış 1,4-dikarbonil bileşiğinde bulunan çift bağ ve karbonil grupları fonksiyonellendirilmeye oldukça açıktır (Kobayashi *et al.* 1998) (Şekil 1.1).



**Şekil 1.1.** Oksidasyon ürünü olan  $\alpha,\beta$ -doymamış 1,4-dikarbonil bileşiği

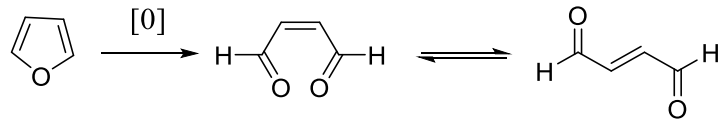
Singlet oksijen 1924'den beri bilinmektedir. Singlet oksijene kimyacıların yanısıra, biyologların ve biyokimyacıların da ilgisi büyüktür. Bu ilgi oksijen molekülünün, *phagocytes* hücrelerinin bakteriyel aktivitesinde, enzim tepkimelerinde, *prostaglandin* sentezinde, metabolik hidroksitlemede ve bazı kan hastalıklarındaki biyokimyasal rolünün saptanmasından sonra daha da artmıştır. Singlet oksijenin tepkime mekanizmaları incelenerek preparatif uygulanması (Balcı *et al.* 1981) araştırılmış ve yaygın olarak kullanılmaktadır (Levesque *et al.* 2011; Triantafyllakis *et al.* 2014). Yaygın olarak kullanılmasının sebebi ise singlet oksijenin toksik olmaması ve reaksiyonların yüksek verimli olmasıdır.

Singlet oksijenin yaşam süresi sıvı fazında çok kısa ( $10^{-3}$  saniye) olduğundan tepkimeye gireceği bileşiğin bulunduğu bir çözeltide elde edilir. Doğrudan  $^1\Delta$  oksijen elde etme olanağı olmakla beraber, bu bazı güçlüklerle yol açmaktadır. Bu nedenle bazı aktifleştiricilere (sensitizer) gerek duyulur. Bu aktifleştiriciler, genellikle triplet enerjileri 30 ile 70 kcal arasında olan bileşiklerdir. Bunlardan bazıları: Benzofenon, Metilen Mavisi, Rose Bengal, Tetrafenilporfin (TPP), Eosin v.s. dir.

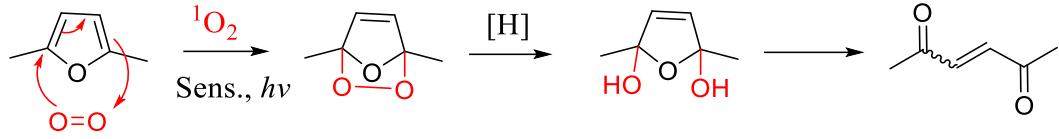
Singlet oksijenin tepkimeleri genel olarak iki grupta toplanabilir.

1. En-Tepkimesi
  2. Diels-Alder Katılma Tepkimesi
- a. [2+2] Katılma Tepkimesi
  - b. [2+4] Katılma Tepkimesi

Singlet oksijen ile furan halkasında vermiş olduğu reaksiyonlar çok incelenmiştir. (Garcia *et al.* 2008) Bu reaksiyonlarda furan  $\alpha,\beta$ -doymamış 1,4-dikarbonil bileşiklerine dönüştürülmektedir. Furan  $\alpha,\beta$ -doymamış 1,4-dikarbonil bileşiklerine kimyasal oksitleyiciler (CAN, Jones reaktifi, *m*-CPBA, NBS) yardımıyla da dönüştürülebilir (Şekil 1.2). Ancak singlet oksijen kullanılması furan halkasında bulunan fonksiyonel grupları diğer oksidasyon yöntemlerine göre daha fazla tolere eder. Furan, singlet oksijene maruz bırakıldığı zaman dien gibi davranıp [4+2] katılma vererek  $\alpha,\beta$ -doymamış 1,4-dikarbonil bileşiği elde edilir (Kazancıoğlu *et al.* 2013) (Şekil 1.3).

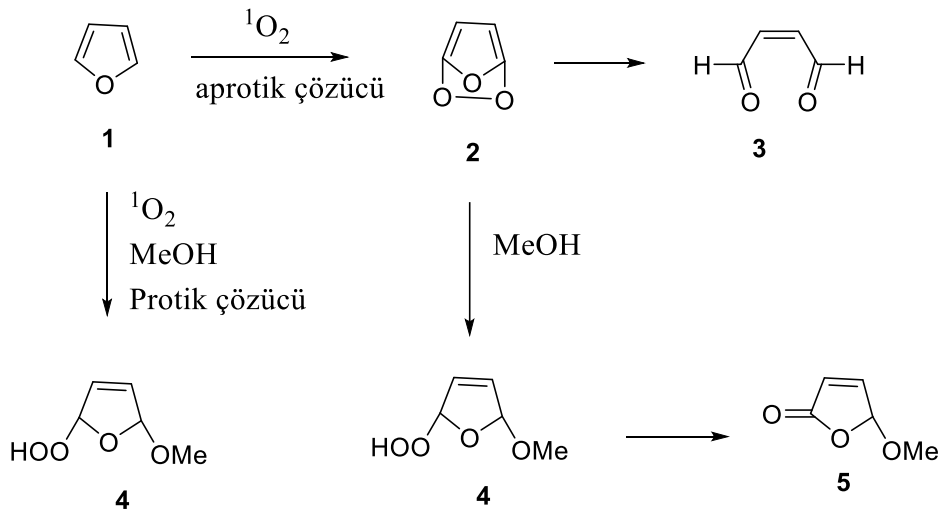


**Şekil 1.2.** Furan halkasının kemooksidasyon yöntemi ile oksidasyonu



**Şekil 1.3.** Furan halkasının fotooksijenasyon yöntemi ile oksidasyonu

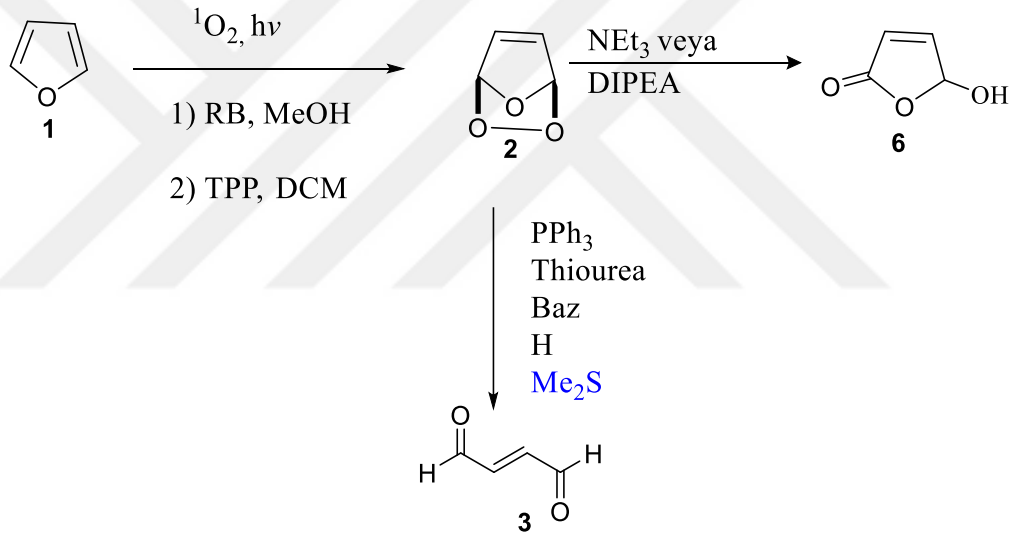
Furan halkasının oksidasyonunda fotooksijenasyon yöntemi kullanıldığı zaman reaksiyon sonucunda oluşan ürün dağılımını önemli bir şekilde etkilemesi açısından çözücü seçimi oldukça önemlidir. Fotooksijenasyon esnasında ortamda aprotik bir çözücü ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) kullanılırsa burada oluşan endoperoksit kararsız ara ürün,  $\alpha,\beta$ -doymamış 1,4-dion 3'e dönüşür. Fotooksijenasyon esnasında protik çözücüler (MeOH gibi) kullanıldığı zaman ise hidroperoksit 4 elde edilmektedir. Fotooksijenasyon sırasında aprotik bir çözücü ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) kullanıldığı zaman bile oluşan kararsız endoperoksit ara ürünü, ortama ilave edilen protik çözücü (MeOH) ile etkileşerek yine aynı şekilde hidroperoksit 4 meydana getirmektedir. Sonuç olarak; fotooksijenasyon esnasında oluşan endoperoksit ara ürününün protik çözücülerle etkileştiği açıktır (Gollnick and Griesbeck 1985) (Şekil 1.4).



**Şekil 1.4.** Fotooksijenasyon esnasında kullanılan protik ve aprotik çözücülerin ürün dağılımı üzerine olan etkileri

Genel olarak; endoperoksitler oldukça kararsız ürünlerdir. Singlet oksijen ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda oluşan endoperoksitlerde ki peroksit bağı  $\text{PPh}_3$ , tiyoüre,  $\text{Me}_2\text{S}$ ,  $\text{NEt}_3$  ve DIPEA ile parçalanabilir. Oluşan bu peroksit bağının parçalanmasında; sübstitüentlerin, çözücünün ve indirgeyicinin önemli rolü vardır. Bu özellikler sayesinde çok farklı bileşikler elde edilebilir (Balcı *et al.* 1981).

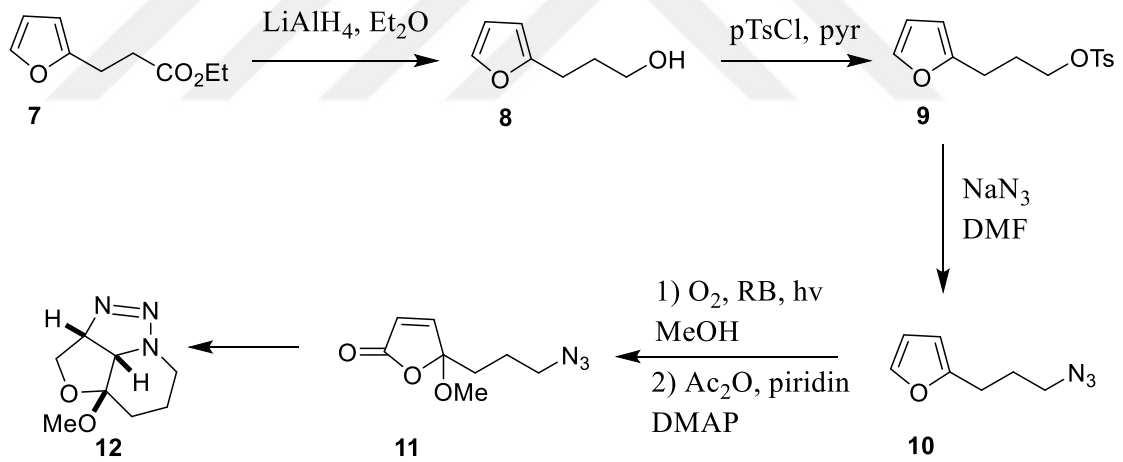
Furanın singlet oksijenle [4+2] katılma reaksiyonundan elde edilen endoperoksitlere indirgeyici reaktifler muamele edilse dahi  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşikleri elde edilmektedir (Onitsuka *et al.* 2001) (Şekil 1.5).



**Şekil 1.5.** Fotooksijenasyon esnasında kullanılan indirgeyicilerin ürün dağılımı üzerine olan etkileri

## 2. KURAMSAL TEMELLER

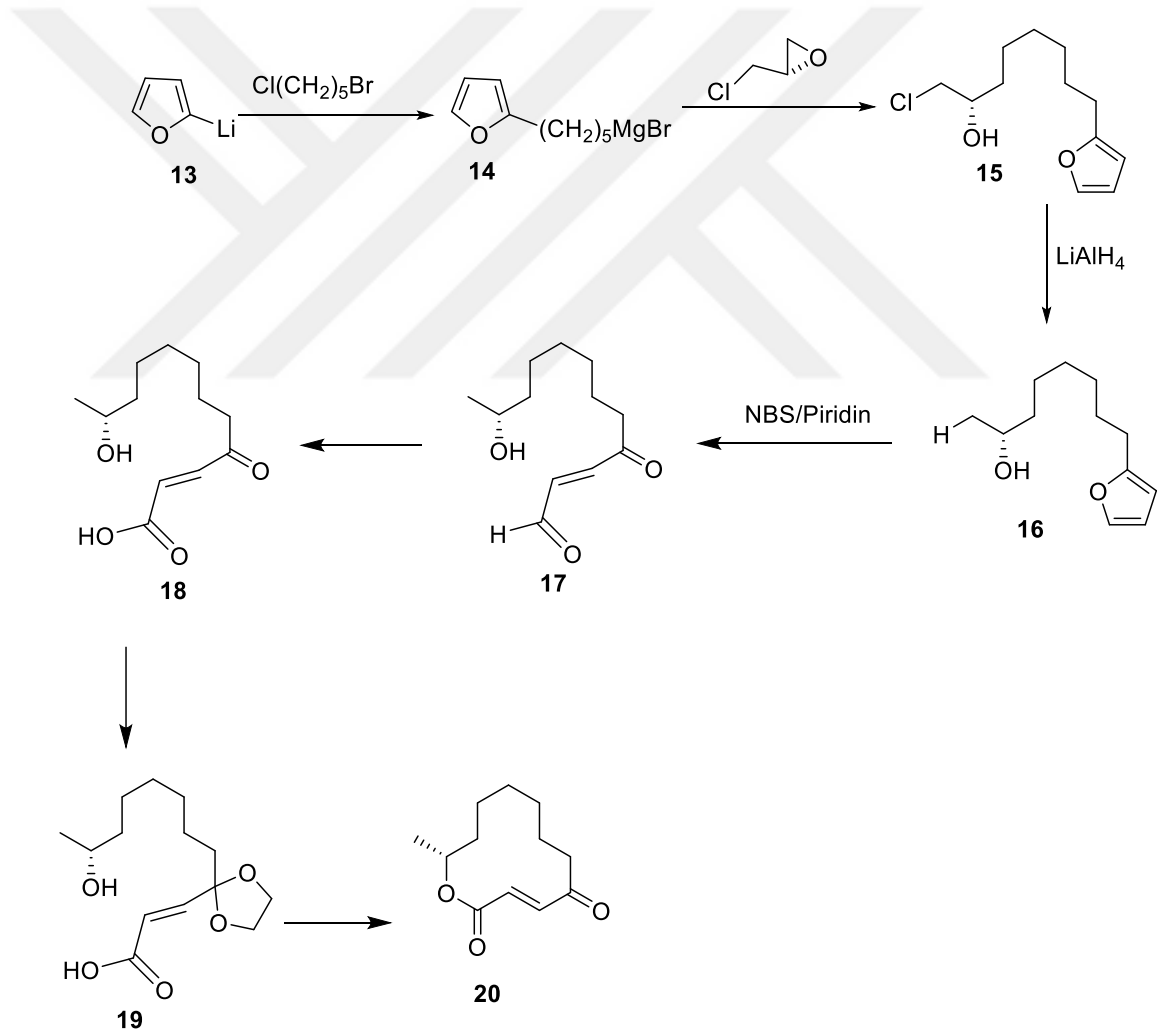
Literatürde yan grup içeren furan bileşiklerin reaksiyonları üzerine çalışmalar mevcuttur. Bu alanda Garcia ve grubu tarafından gerçekleştirilen bir reaksiyonda çıkış bileşiği olarak etil 3-(furan-2-il) propanoat (**7**) kullanılmış ve Et<sub>2</sub>O varlığında LiAlH<sub>4</sub> ile alkole **8** başarılı bir şekilde indirgenmiştir. Sonrasında elde edilen bu alkol kolaylıkla piridin içerisinde pTsCl kullanarak tosilatına **9** dönüştürülmüştür. **9**'un DMF içerisindeki NaN<sub>3</sub> reaksiyonu ile furan halkasının alkil yan zincirine azit grubu başarılı bir şekilde yerleştirilmiştir. **10**'un RB sensitezerliğinde singlet oksijen ile reaksiyonu gerçekleştirilip DMAP yardımıyla **11** elde edilmiştir. Fakat elde edilen bu bileşik oldukça kararsızdır. Kararsız olduğu için [3+2] katılma vererek triazoline **12** dönüşmüştür (Garcia *et al.* 2008) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. **12**'nin sentezi

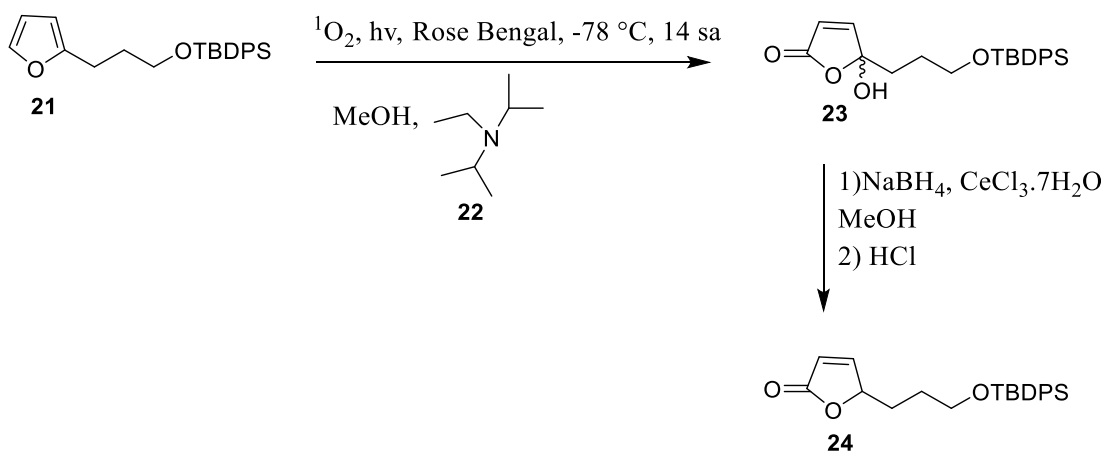
Kobayashi ve grubu tarafından doğal ürün olarak bilinen (+)-Patulolide'nin (**20**) sentezi de furan halkasının kimyasal oksidasyon yöntemleriyle yapılabileceği düşünülmüştür. Bu sentezi gerçekleştirebilmek için 2-furillityum, oda sıcaklığında 1-bromo-5-kloro pentan ile alkilasyon reaksiyonuna tabi tutulmuştur. Elde edilen bu bileşikteki klor, bromla yer değiştirerek Grignard reaktifi **14**'e dönüştürülmüştür. Elde edilen bu Grignard reaktifi, (S)-epiklorohidrin yani alkol öncüsü olarak bilinen bu bileşik ile

reaksiyona sokularak **15** elde edilmiştir. **15**'in  $\text{LiAlH}_4$  ile indirgenmesinin ardından **16** ara ürünü elde edilmiştir. Bu bileşikteki hidroksil grubu korunmaksızın kimyasal oksidasyon ile (NBS/piridin)  $\alpha,\beta$ -doymamış 1,4-dikarbonil **17** bileşiğine dönüştürülmüştür. Elde edilen  $\alpha,\beta$ -doymamış 1,4-dikarbonil **17** bileşiği 2-metil-2-büten varlığında  $\text{NaClO}_2$  ile oksidasyona tabi tutulmuştur. Bu şekilde asit **18** bileşiği sentezlenmiştir. Oluşan asitin **18** esterine dönüştürülmesi ve C4 pozisyonunda var olan karbonil grubunun korunması ile **19** elde edilmiştir. Koruma grubunun uzaklaştırılması ile (+)-Patulolide (**20**) sentezi başarı ile sonuçlanmıştır (Kobayashi *et al.* 1998) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. (+)-Patulolide (**20**)'nin sentezi

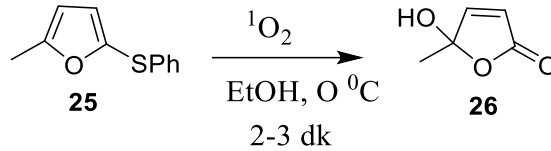
Fall ve grubu tarafından singlet oksijen reaksiyonlarında son yıllarda akademik ve endüstriyel araştırmalar içerisinde yer alan toksik organik çözücülerin yerine iyonik sıvılar (ILs: ([MMIM][MeSO<sub>4</sub>]), ([OMIM][Cl]), ([HMIM][Cl]), ([EMIM][BF<sub>4</sub>]) ve ([TMG][LAC]) gibi) çözücü olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu çözücülerin toksik olmamalarının yanı sıra termal ve kimyasal kararlılıklarının yüksek olması, ihmal edilebilir buhar basıncına sahip olması, çevre dostu olması gibi özelliklere sahiptirler. Bu özelliklerinden dolayı son zamanlarda oldukça fazla ilgi çekmişler ve bu alanda çalışmalara başlanılmıştır. Çıkış bileşiği olarak kullanılan furan halkasının fotooksijenasyonu ile elde edilmek istenen butenolidler birçok doğal ürünün sentezinde kullanılan önemli bir birimdir. Literatürdeki bu çalışmada *t*-butil(3-(furan-2-il)propoksi)difenilsilan (**21**) rose bengal sensitizerliğinde [HMIM][Cl] (1-hekzil-3-metilimidazolyum klorür) çözücüsü içerisinde singlet oksijenasyona maruz bırakılarak 14 saat oda sıcaklığında karıştırılmış ve **23** bileşiği %76 verimle elde edilmiştir. Daha sonra NaBH<sub>4</sub> ile indirgenerek %74 verimle **24** elde edilmiştir (Faal *et al.* 2010) (Şekil 2.3).



**Şekil 2.3.** Fall tarafından gerçekleştirilen reaksiyon

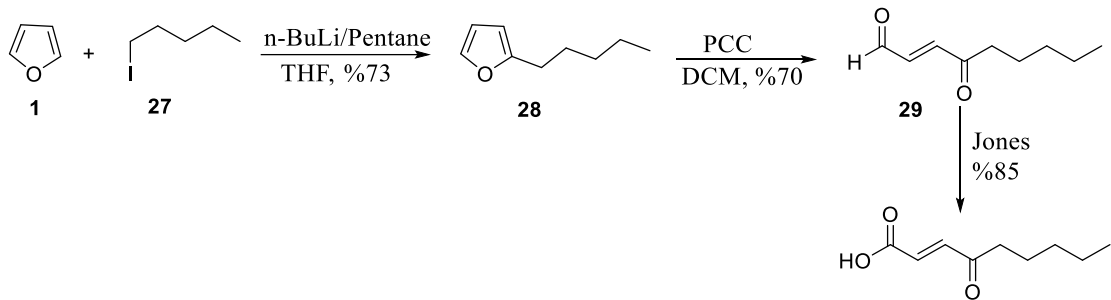
Kotzabasaki ve grubu tarafından gerçekleştirilen reaksiyonda da çıkış bileşiği 2-metil-5-(fenyltiyo)furan (**25**) metilen mavisi sensitizerliğinde protik çözücü sisteminde

fotooksjenasyona tabi tutulup 2-3 dakika içerisinde **26** bileşiği %75 verimle elde edilmiştir (Kotzabasaki *et al.* 2016) (Şekil 2.4).



**Şekil 2.4.** **26**'nın sentezi

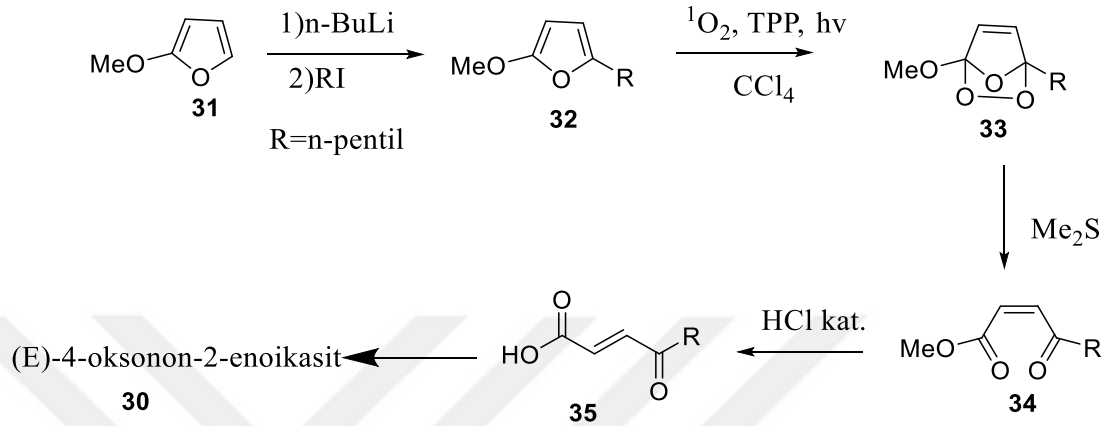
Ballini ve Bosica tarafından antibakteriyel özelliğe sahip (*E*)-4-oksonon-2-enoikasit furan biriminin oksidasyonu ile elde edilmiştir. Başlangıçta *n*-BuLi ile furillityum hazırlanmıştır. Elde edilen bu furillityum iyodopentan **27** ile reaksiyona sokulmuştur. Furan halkasına alkil yan zinciri başarı ile yerleştirildikten sonra elde edilen **28**'in PCC ile reaksiyonu sonucu (*E*)-4-okso-2-nonenal (**29**) %70 verimle gerçekleştirilmiştir. 4-okso-2-nonenal (**29**) Jones reaktifi ile yükseltgenerek 4-okso-2-enoik asit (**30**) %85 verimle sentezlenmiştir (Ballini and Bosica 1998) (Şekil 2.5).



**Şekil 2.5.** Ballini and Bosica tarafından gerçekleştirilen **30**'un sentezi

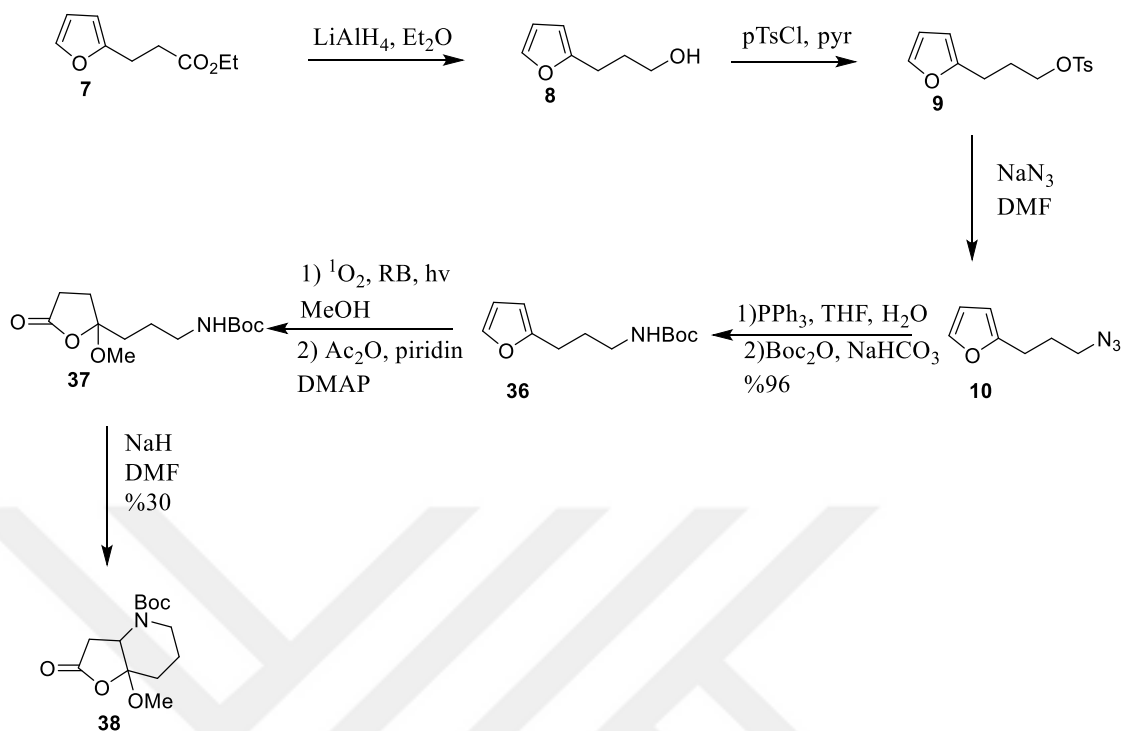
Maraş ve grubu tarafından yapılan (*E*)-4-oksonon-2-enoikasit (**30**) sentezinde ise çıkış bileşiği metoksi furan (**31**) kullanılmıştır. Çıkış bileşiğinden elde edilen furillityumun alkil halojenür ile reaksiyonu sonucu **32** %93 verimle elde edilmiştir. **32**'nin fotooksjenasyonu TPP sensitizerliğinde gerçekleştirilmiştir. Fotooksjenasyon sonucunda elde edilen endoperoksit Me<sub>2</sub>S ile parçalanıp **34**'e dönüştürülmüştür. Reaksiyon ortamında meydana gelen **Z-34** katalitik miktarda HCl ile reaksiyon

sokularak **E-35** sentezlenmiştir. Ester **E-35**'in hidrolizi sonucu %86 verimle (*E*)-4-oksonon-2-enoikasit (**30**)'un sentezi gerçekleştirilmiştir (Maras *et al.* 2008) (Şekil 2.6).



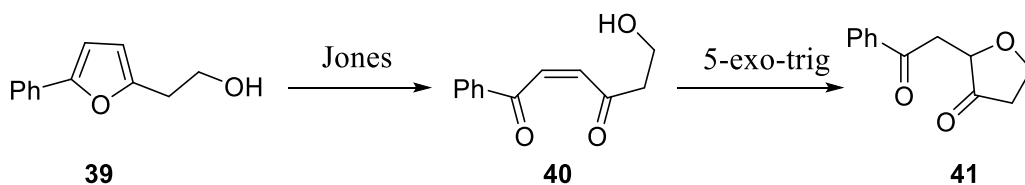
**Şekil 2.6.** Maraş ve grubu tarafından gerçekleştirilen (*E*)-4-oksonon-2-enoikasit (**30**)'un sentezi

Furan halkasının fotooksijenasyon yönteminde MeOH solvent olarak kullanıldığı zaman oluşan endoperoksit ile etkileşerek lakton ketal **38**'in olduğu gözlenmiştir. Bu özellik Garcia ve grubu tarafından avantaja çevrilerek okzasiklik bileşiklerin, bütenolidlerin, piperidin türevlerinin ve çok sayıda doğal ürünlerin sentezlerine başarı ile uygulanmıştır (Garcia *et al.* 2008) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. **38**'in sentezi

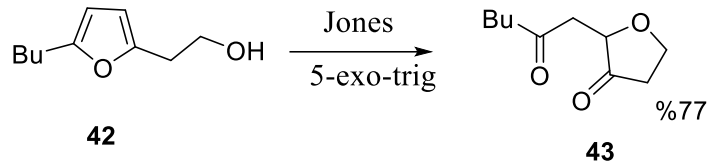
Hayes ve arkadaşları furan halkası **39**'un oksidasyonunu gerçekleştirmek için Jones reaktifini kullanmışlardır. Furan halkasının oksidasyonu sonucunda 1,4-dikarbonil bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşiğin yan zincirinde bulunan hidroksil grubu Baldwin kurallarına göre intramoleküler Michael katılması yaparak siklik eter **41** meydana getirmiştir (Hayes *et al.* 2010) (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Furan halkasının kimyasal oksidasyon yöntemiyle **41**'in sentezi

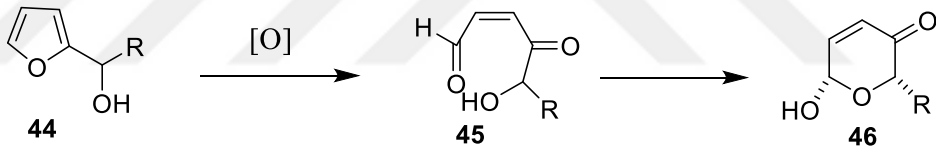
Hayes ve grubu tarafından gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise furan halkasında alkil ve hidroksil yan grubu bulunan bileşikler oksidasyona maruz bırakılmıştır. Bu amaçla 2-furiletanol Jones reaktifi ile reaksiyona sokularak 1,4-dikarbonil bileşiği elde edilmiş,

hidroksil grubunu intramoleküler Michael katılma yaparak siklik eteri meydana getirmiştir (Hayes *et al.* 2010) (Şekil 2.9).



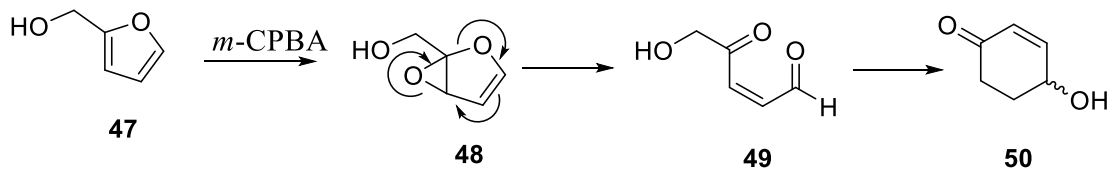
**Şekil 2.9.** Furan halkasının oksidasyonu ile **43**'ün sentezi

$\alpha$ -Furil karbinol **44** sistemleri de oksidasyona uğradığı zaman oluşan aldehit ve hidroksil grubu arasında intramoleküler bir reaksiyonla hemiasetal sistemleri **46** meydana gelmektedir. Bu reaksiyon Achmatowicz reaksiyonu olarak bilinmektedir (Achmatowicz 1971) (Şekil 2.10).



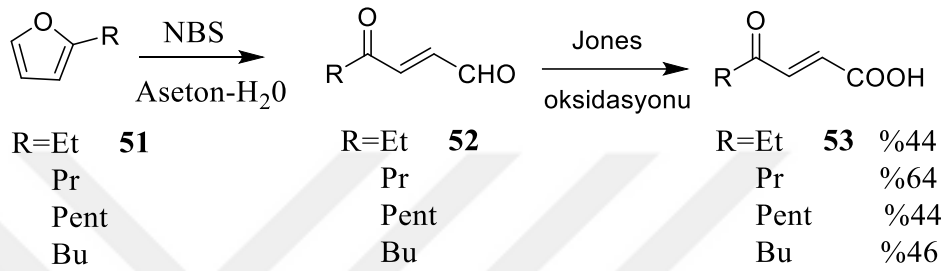
**Şekil 2.10.** Achmatowicz reaksiyonu için kullanılan genel mekanizma

Lefebvre ve grubu tarafından **50**'nin sentezi için oksidasyon yöntemlerinden *m*-CPBA ile reaksiyon gerçekleştireceği öngörülmüştür. *m*-CPBA ile oluşan epoksit üzerinden yürüyen reaksiyon ile **48** hemen açılarak keto aldehit ara ürününü **49** vermiştir. Daha sonra halkanın kapanmasıyla hidroksipiranon **50** sentezlenmiştir (Lefebvre *et al.* 1972) (Şekil 2.11).



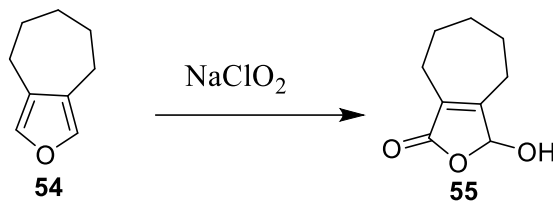
**Şekil 2.11.** *m*-CPBA ile Achmatowicz reaksiyon mekanizması

Jakubec ve grubu tarafından  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerinin sentezi ise iki aşamada gerçekleştirilmiştir. Çıkış bileşiği alkil-furan türevleri (**51**) öncelikle NBS/Aseton- $H_2O$  varlığında kimyasal oksidasyona tabi tutularak aldehit bileşiğine dönüştürülmüştür. Elde edilen oldukça kararsız aldehit ürünü **55** hemen Jones reaktifi ile reaksiyona sokularak **59** bileşiği elde edilmiştir (Jakubec *et al.* 2006) (Şekil 2.12).



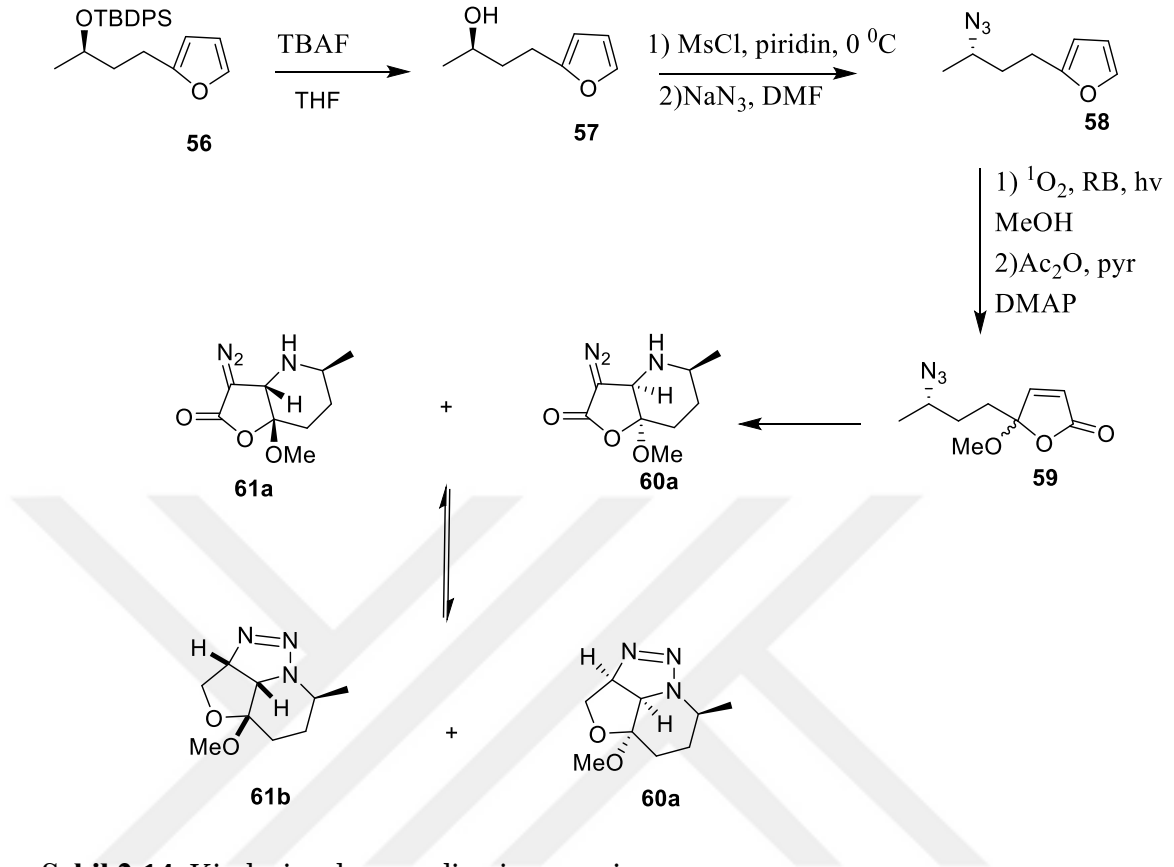
**Şekil 2.12.** 53'ün sentezi

Derrick ve grubu tarafından furan halkası kimyasal oksidasyona tabi tutulduğu zaman  $\gamma$ -hidroksibutenolid elde edilebileceği öngörülmüştür. Bunun için çıkış bileşiği **54** 2-metil-2-büten,  $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ ,  $t$ -BuOH ve su varlığında  $NaClO_2$  ile oksidasyona tabi tutularak %88 verimle **55** elde edildi (Clive *et al.* 2004) (Şekil 2.13).



**Şekil 2.13.** 55'in sentezi

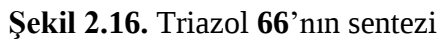
Garcia ve grubu tarafından **56** THF içerisindeki TBAF yardımıyla alkol **57** elde edilmiştir.  $NaN_3$  kullanılarak furan halkasının alkil yan zincirindeki alkol azidine **58** dönüştürülmüştür. Elde edilen bu azidoalkil türevi **58** fotooksjenasyona maruz bırakılarak **59** elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşik düzenlenerek kiral triazol **60b** ve **61b**'nin ayrılmaz karışımını vermiştir. (Garcia *et al.* 2008) (Şekil 2.14).



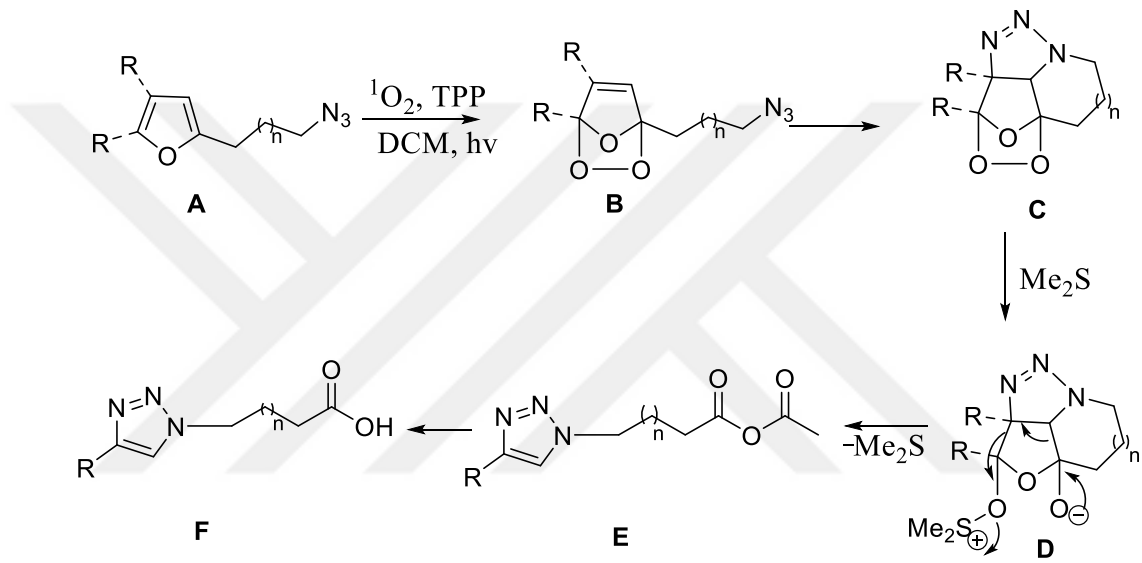
**Şekil 2.14.** Kiral triazol ve azodiamin sentezi

Altundaş ve grubu tarafından da furan halkasının alkil yan zincirinde bulunan azidoalkil türevinin oksidasyonu incelenmiştir. Çıkış bileşiği olarak kullanılan **62**'nin DCM içerisindeki çözeltisi 0°C'de TPP (kat) sensitezerliğinde singlet oksijene maruz bırakılmıştır. Reaksiyon TLC ile takip edilmiştir. Çıkış bileşiğinin tamamen bittiği TLC ile anlaşıldıktan sonra oluşan endoperoksit ara ürünündeki peroksit bağı parçalamak için ortama Me<sub>2</sub>S ilave edilmiştir. Reaksiyon sonucu alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda aldehit **64** ürünü elde edildiği görülmüştür. (Kazancıoğlu *et al.* 2013) (Şekil 2.15).

Altundaş ve grubu tarafından daha fazla sayıda furan halkasının yan zincirinde azit bulunduran türevlerin fotooksijenasyonu da incelenmiştir. Bu reaksiyonlarda oluşan kararsız endoperoksit ara ürünlerin düzenlenmesi ile triazol oluşumu için yeni bir metot ortaya koyunlmıştır. Öncelikle furan halkasına bağlı olan alkil yan zincirinin farklı pozisyonlarına azit gruplarını yerleştirerek, azidoalkil furan türevlerinin sentezi başarı ile gerçekleştirilmiştir. Azidoalkil furan türevlerinin alkil yan zincirinin C-1 ve C-2 pozisyonlarında azit bulunduran yapıların fotooksijenasyonu sonucunda  $\alpha,\beta$ -doymamış 1,4-dikarbonil bileşiklerine rastlanmıştır. C-3 pozisyonunda azit bulunduran furan biriminin fotooksijenasyonunda ise elde edilen ürünün spektrumu incelendiğinde yeni bir ürün olarak triazol **66**'nın elde edildiği anlaşılmıştır (Kazancıoğlu *et al.* 2013) (Şekil 2.16).



Azidolkil furan türevlerinin oksidasyonuyla öncelikle kararsız ara ürün olan endoperoksit **B** meydana geldiği ileri sürülmektedir. Furan halkasının alkil yan zincirinde bulunan azitin halkada bulunan çift bağ ile etkileşmesi ile **C** yapısının oluştuğu önerilmiştir. Daha sonra ortama ilave edilen  $\text{Me}_2\text{S}$  ile **C** yapısındaki endoperoksit bağı indirgenip triazol **E** üzerinden düzenlenerek **F**'ye dönüştüğü düşünülmektedir (Şekil 2.17).

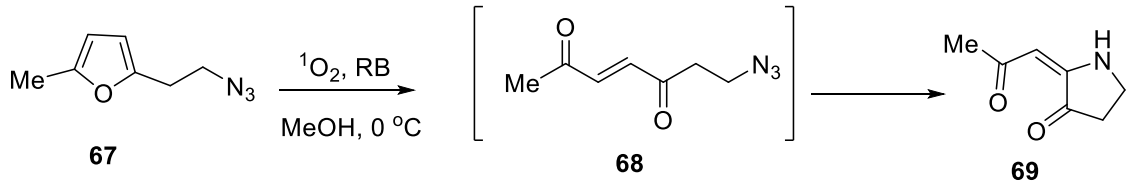


**Şekil 2.17.** Triazol oluşum mekanizması

Sonuç olarak C-3 ve C-4 azido alkil furanlardan iki tane C-C bağının kopmasıyla ve bir tane endoperoksitin düzenlenmesi ile triazol bileşikleri sentezlenmiştir. Literatüre yeni bir yöntem olarak metal katalizör kullanılmaksızın triazol sentezi kazandırılmıştır. Yeni elde edilen bu triazol ve karboksilik asit birimleri azido alkil furanların tek bir reaksiyonuyla kolaylıkla elde edilmiştir. Ancak elde edilen bu sonuçlara göre C-1, C-2, C-5 azit türevlerindeki geometrik sınırlanmadan dolayı tetrasiklik halka oluşumu gerçekleşmemiş sadece doymamış 1,4-dionları vermiştir (Kazancıoğlu *et al.* 2013).

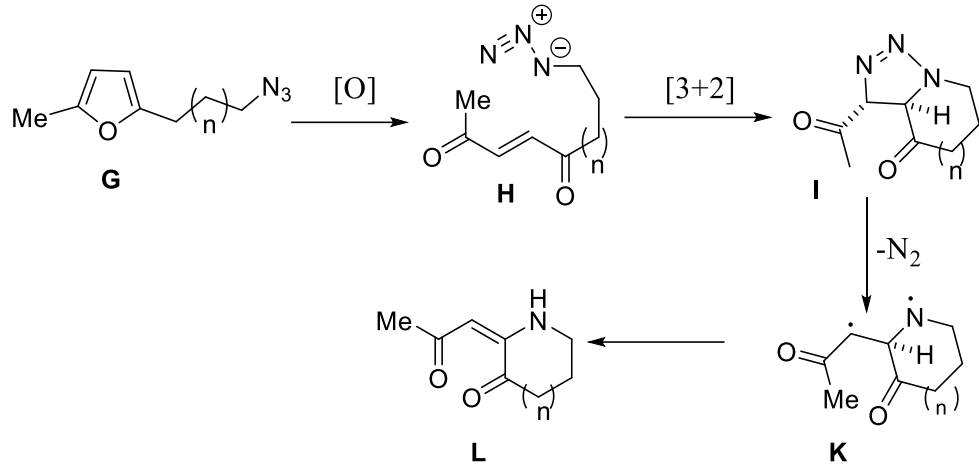
Altundaş ve grubu tarafından gerçekleştirilmiş olan çalışmalarda azot içeren heterosiklik bileşikler, çeşitli azido alkil furanlardan çıkılarak tek basamakta elde edilmiştir. Furan halkasının alkil yan zinciri üzerine azit grupları başarılı bir şekilde

yerleştirildikten sonra oksidasyon çalışmalarına geçilmiştir. 2-metil-furan türevlerini kullanarak oksidasyon gerçekleştirilmiştir. İlk olarak **67**'nin RB varlığında fotooksidasyonu denenmiş ve  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda yeni bir pirolidin halkası elde edildiği görülmüştür (Şekil 2.18).



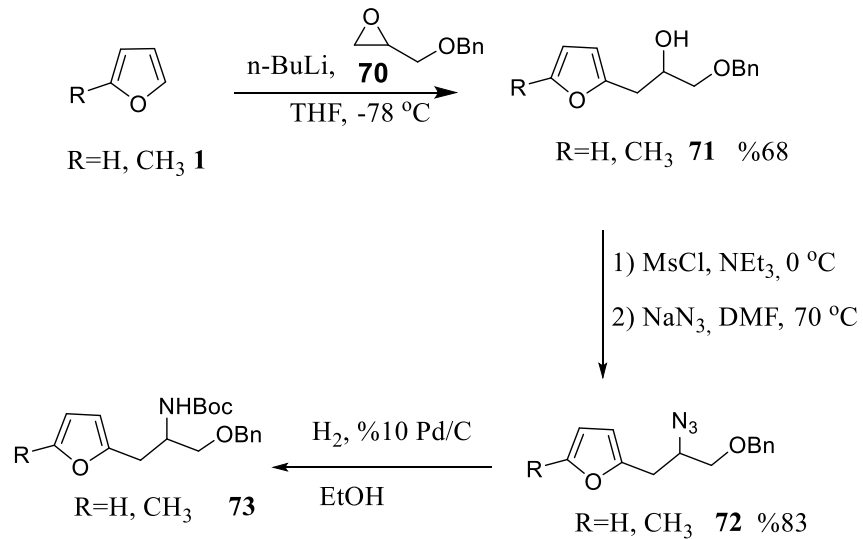
**Şekil 2.18.** **67**'nin singlet oksijen varlığında oksidasyonu

Furan halkasının alkil yan zinciri üzerinde farklı pozisyonlarında sübstituentler yerleştirilerek birçok reaksiyon meydana getirilmiştir. C-2, C-3 ve C-4 karbonlarında azit içeren azido alkil furanların oksidasyonları ile pirolidin ve piperidin halka sistemleri oluşturulmuştur. C-5 pozisyonuna azit grubu yerleştirilerek 8 üyeli heterosiklik bileşiklerin eldesi için çalışılmıştır. Fakat istenilen siklizasyon ürünü oluşturulamadığı gözlenmiştir. Bunun yerine  $\alpha,\beta$ -doymamış 1,4-dikarbonil bileşiği elde edildiği tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuçlara göre furan halkasının oksidasyonunda öncelikle  $\alpha,\beta$ -doymamış 1,4-dikarbonil bileşiği **H** oluştuğu, sonrasında ise [3+2] katılma ile bisiklik ara ürünü **I** verdiğini göstermiştir. Heterosiklik bileşikten azotun salverilmesiyle ara ürün olarak **K** meydana gelmekte, **K**'nin düzenlenmesiyle de **L** oluştuğu şeklinde bir mekanizma önerilmiştir (Kazancıoğlu *et al.* 2016) (Şekil 2.19).



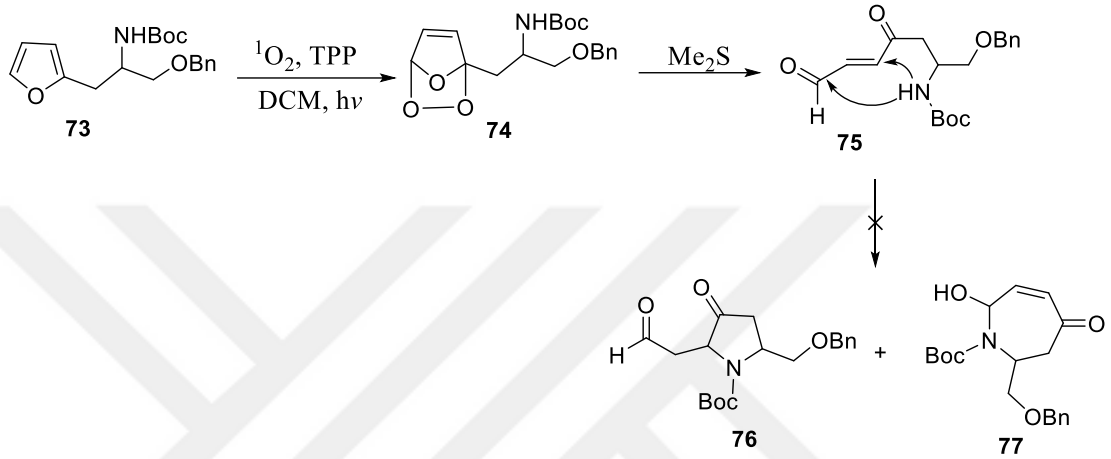
**Şekil 2.19.** 5,6 ve 7 üyeli heterosiklik oluşumu için reaksiyon mekanizması

Altundaş ve grubu tarafından gerçekleştirilen bir diğer çalışmada da basit çıkış bileşiklerinden kompleks yapılı bileşiklerin sentezini gerçekleştirebilmek için amino ve hidroksilamin süstitüe alkil furanların oksidasyon reaksiyonları üzerine çalışılmış. Bu çalışmada aşağıda verilen reaksiyon serisi ile **73**'ün sentezi gerçekleştirilmiştir (Kazancıoğlu *et al.* 2015) (Şekil 2.20).



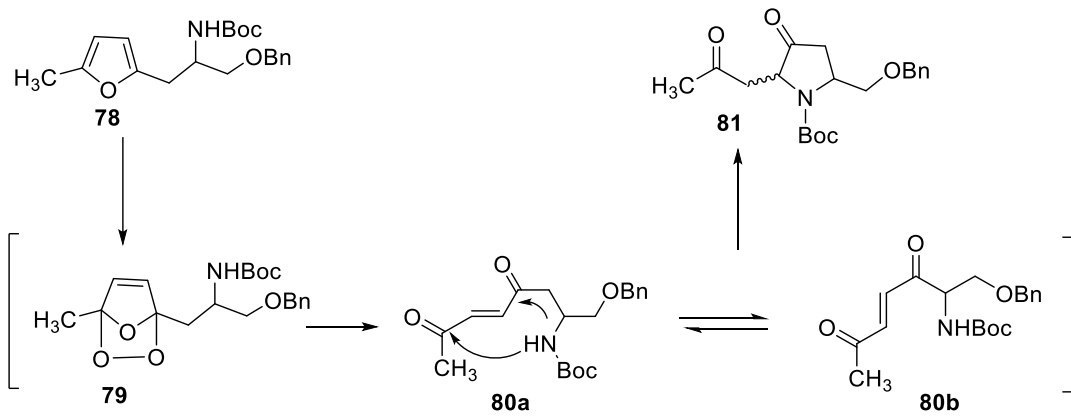
**Şekil 2.20.** Furan **1**'den çıkılarak **73**'ün sentezi

Daha sonra **73**'ün TPP sensitizerliğinde fotooksidasyonu ile endoperoksit ara ürünü üzerinden  $\alpha,\beta$ -doymamış-1,4-dikarbonil bileşiği **75**'e dönüştüğü gözlenmiştir. Elde edilen bu aldehit ürünü **75** oldukça kararsız olduğu için konjuge katılma ve aldehit grubuna katılma ürününe rastlanmamıştır (Kazancıoğlu *et al.* 2015) (Şekil 2.21).



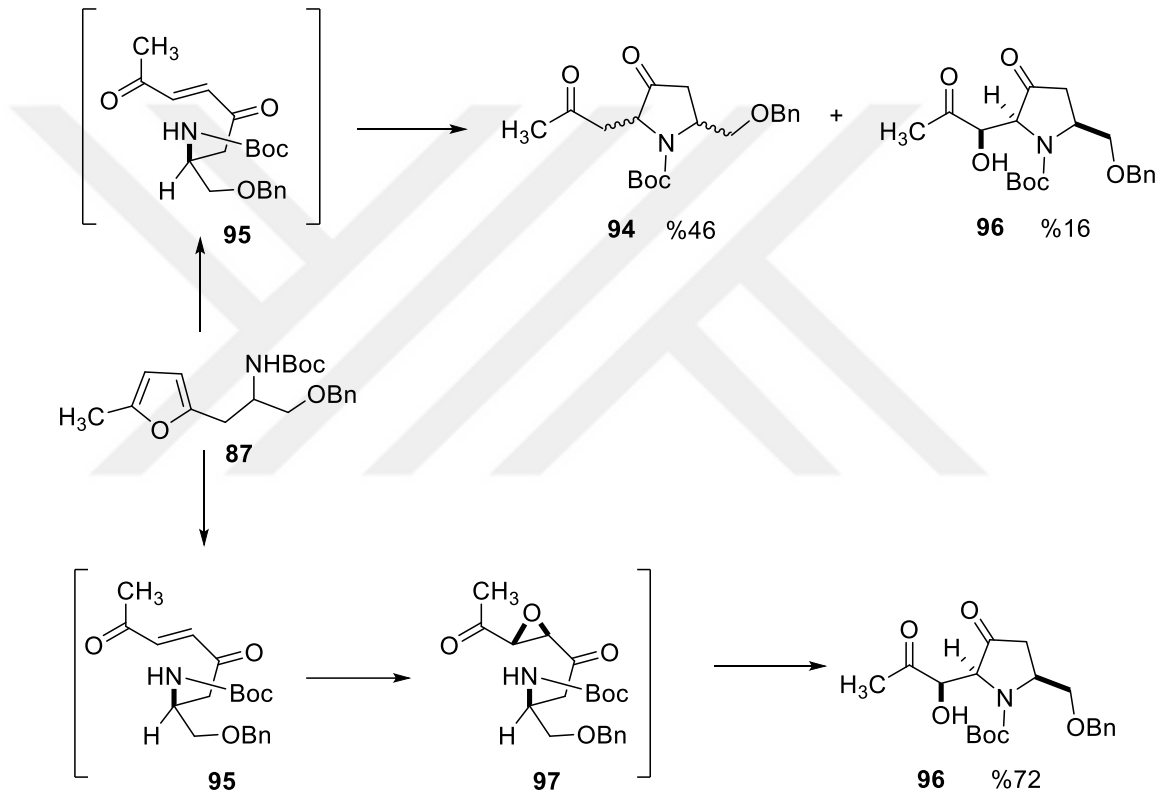
Şekil 2.21. **73**'ün fotooksidasyonu

**78**'in RB sensitizerliğinde fotooksidasyona sonucunda ise doymamış keton **80** elde edilmiştir.  $\alpha,\beta$ -doymamış 1,4-dikarbonil bileşiğinin (**80**) *p*-TSA ile muamelesiyle **81** %85 verimle elde edilmiştir. 1:1 oranında diastereomerik karışım olarak elde edilen **81**'in ayrılması gerçekleştirilememiştir (Kazancıoğlu *et al.* 2015) (Şekil 2.22).



Şekil 2.22. **78**'in fotooksidasyonu

Bu çalışmalardan elde edilen sonuçları karşılaştırmak için azidoalkil furan türevlerine kimyasal oksidasyon yöntemi de uygulanmıştır. Çıkış bileşiği **78** 0°C’de DCM içerisinde *m*-CPBA ile oksidasyonu iki günlük bir reaksiyon süresi sonunda gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonucunda ürün karışımı elde edilmiştir (**81** (%46) ve **83** (%16)). Ayrıca elde edilen **83** bileşiği, **82**’nin epoksidasyonu ile de tek diastromer olarak elde edilmiştir (Şekil 2.23).



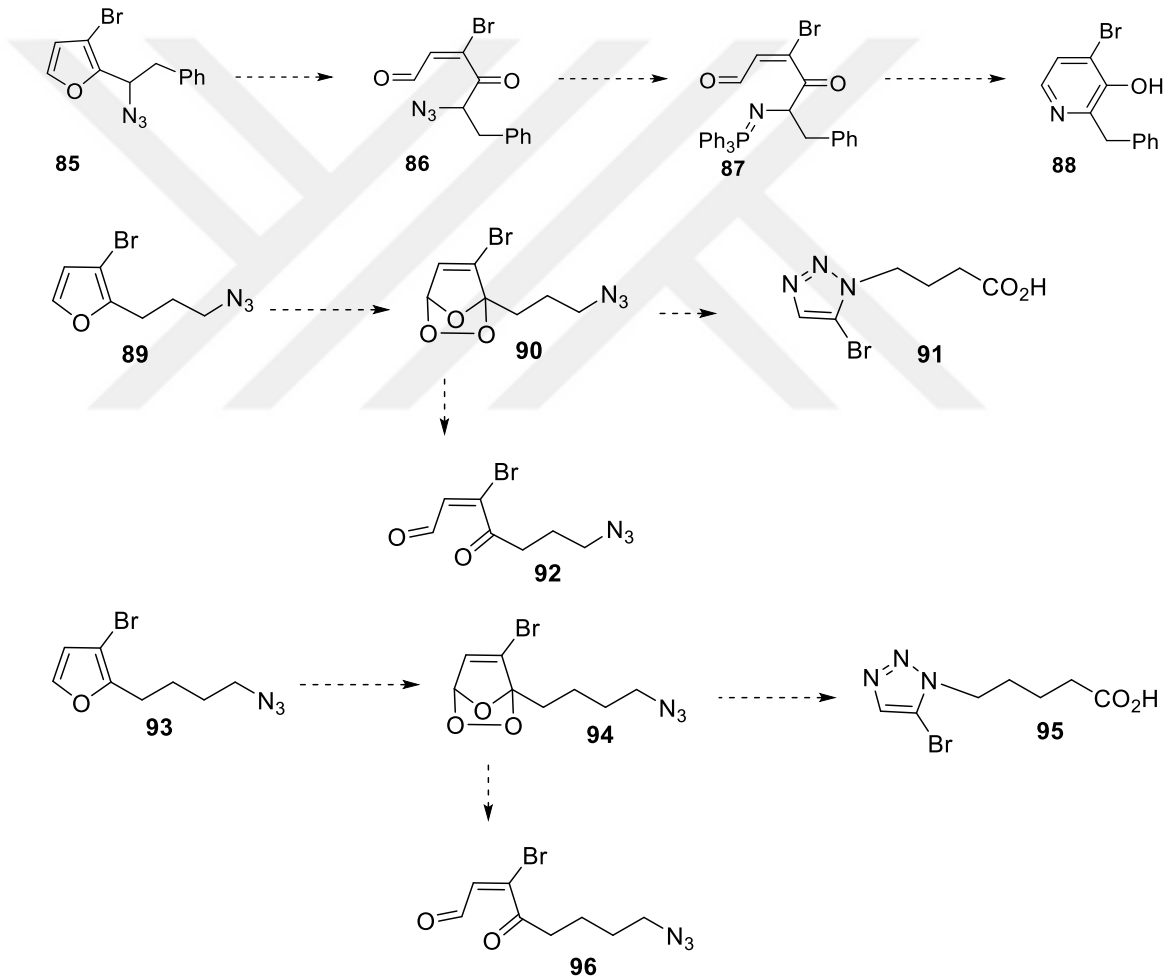
Şekil 2.23. **78**’in kimyasal oksidasyonu

## 2.1. Amaç

Sentetik organik kimyada basit çıkış bileşiğinden kompleks yapılı bileşikler elde etmenin önemi oldukça büyüktür. Furan halkasının alkil yan zincirinde azit ihtiva eden azidoalkil furan türevlerinin oksidasyonları literatürde bilinmektedir. Furan halkasının oksidasyonu gerçekleştirildiği zaman  $\alpha,\beta$ -doymamış 1,4-dikarbonil bileşikler elde

edilmektedir. Elde edilen bu bileşikler fonksiyonellendirilmeye oldukça müsaittirler. Dolayısıyla oldukça geniş bir çalışma alanına sahiptir.

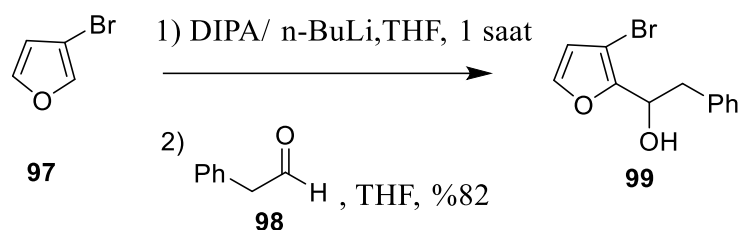
Bu tez kapsamında furan halkasının alkil yan zincirinde C-1, C-3, C-4 pozisyonlarınca azit bulunduran azidoalkil furan türevlerinin oksidasyonları incelenecektir. Elde edilen oksidasyon ürünleri aracılığıyla **88**, **91** ve **95** bileşiklerinin sentezi üzerine çalışmalar yapılacaktır.



**Şekil 2.24.** Azidoalkil furan türevlerinin oksidasyonu

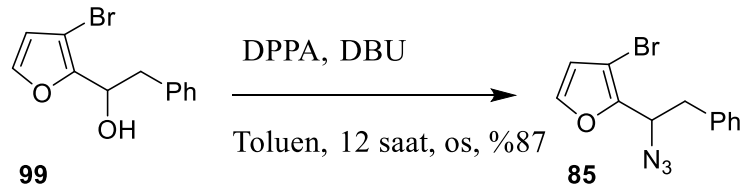
### 3. MATERYAL ve YÖNTEM

Furan halkasının yan grubunda C-1 pozisyonunda azit elde etmek için öncelikle 3-bromofuran'dan alkol sentezleyerek azidine çevrilmesi öngörüldü. Bunun için öncelikle 3-bromofuran'dan LDA ile etkileştirilerek furillityum sentezlendi. Furillityumun fenilasetaldehit ile reaksiyonundan alkol elde edildi. İlk olarak LDA'nın reaksiyon ortamında hazırlanması için Diisopropilamin (DIPA)  $-78^{\circ}\text{C}$ 'de n-BuLi ile reaksiyona tabi tutuldu. Daha sonrasında 3-bromofuran ile reaksiyona sokularak furillityum oluşturuldu. Azot atmosferinde DIPA'nın kuru THF içerisindeki çözeltisi  $-78^{\circ}\text{C}$ 'ye soğutulup üzerine damla damla n-BuLi (1.6 M) ilave edilerek reaksiyon karışımı 5 dakika karıştırıldı. Bu süre sonunda 3-bromofuran **97** (50 mg, 0.03 mL) direkt reaksiyon karışımına ilave edildi.  $-78^{\circ}\text{C}$ 'de 1 saat boyunca karışan reaksiyona fenilasetaldehit (**98**)'in kuru THF içerisindeki çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesi için bırakıldı. Elde edilen ham ürünün  $^1\text{H}$  NMR spektrumunun oldukça temiz olduğu görüldü. Silica gel kolon ile saflaştırıldıktan sonra %82 verimle alkol **112** elde edildi (Şekil 3.1).



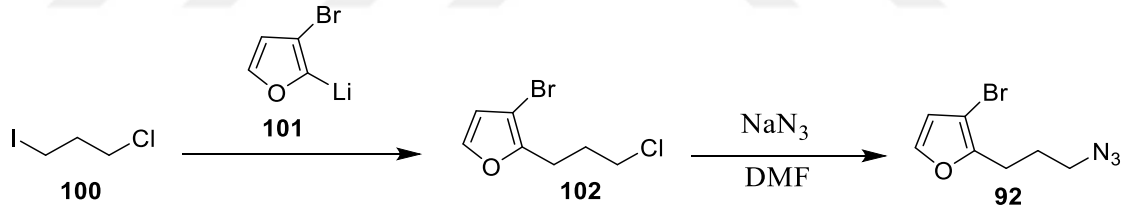
**Şekil 3.1.** 3-bromofuran'dan alkol eldesi

Alkol **99**'un azidine çevrilmesi için DBU ve DPPA ile reaksiyona sokuldu. TLC ile kontrol edilen reaksiyonun 12 saat sonra bittiği gözlemlendi. Ham ürün **85** silika gel kolondan saflaştırılarak %87 verimle elde edildi (Şekil 3.2).



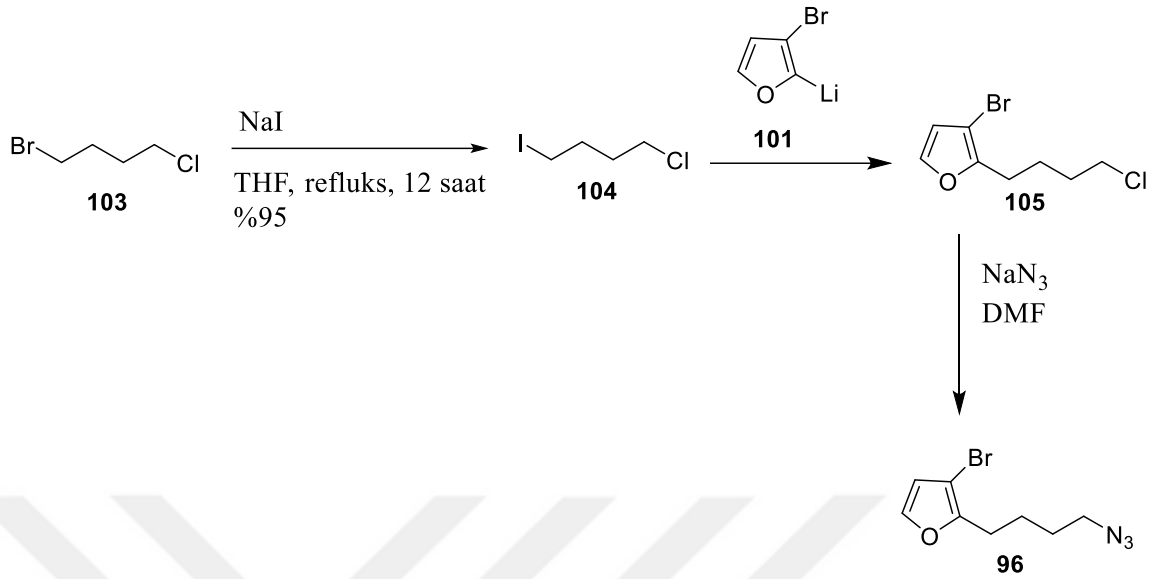
**Şekil 3.2.** 85'in sentezi

Furan alkil yan zincirinde bulunan halojenlerin sodyum azit ile süstitüe edilerek ilgili azidoalkilfuran türevlerinin sentezinin kolaylıkla yapılabileceği bilinmektedir. Dolayısıyla furan halkasının alkil yan zincirinde azidoalkil türevlerinin yapılabilmesi için öncelikle alkilasyon reaksiyonları gerçekleştirildi. Daha sonra C-3 ve C-4 karbonlarında halojen içeren bileşiklerin sentezlenmesi hedeflendi. 1-kloro-3-iyodopropan (**100**) (50 mg), furillityum **101** ile reaksiyona sokularak elde edilen **102** DMF içerisinde  $\text{NaN}_3$  ile muamele edilerek C-3 azit sentezi **92** %68 verimle elde edildi (Şekil 3.3).



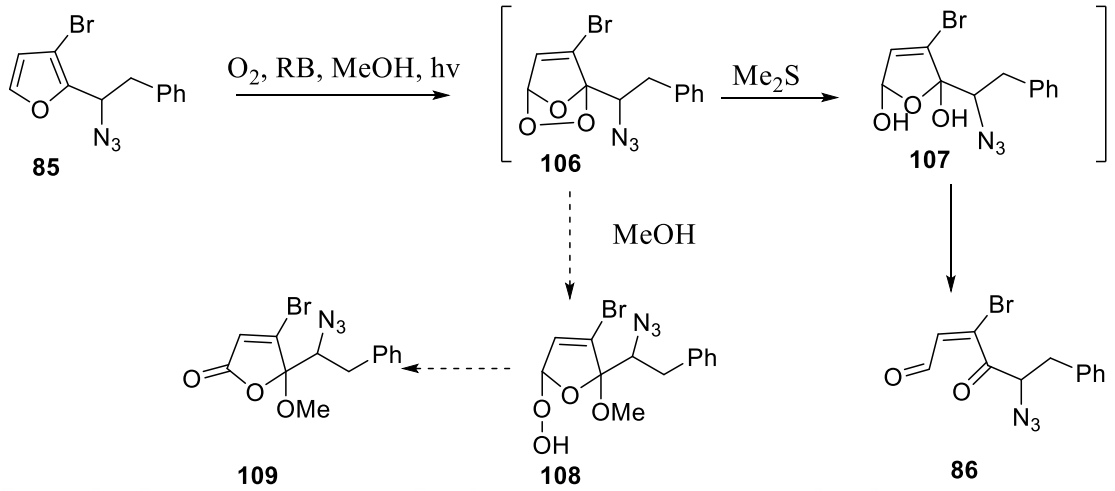
**Şekil 3.3.** C-3 azit **92** eldesi

Furan alkil yan zincirinde dördüncü karbona azit takabilmek için 1-bromo-4-klorobütan (**103**) (50 mg) NaI ile reaksiyona sokularak **104** elde edildi. Daha sonra **104**, furillityum (**101**) ile reaksiyona sokularak hedeflenen **96** bileşiğinin sentezi %86 verimle gerçekleştirildi (Şekil 3.4).



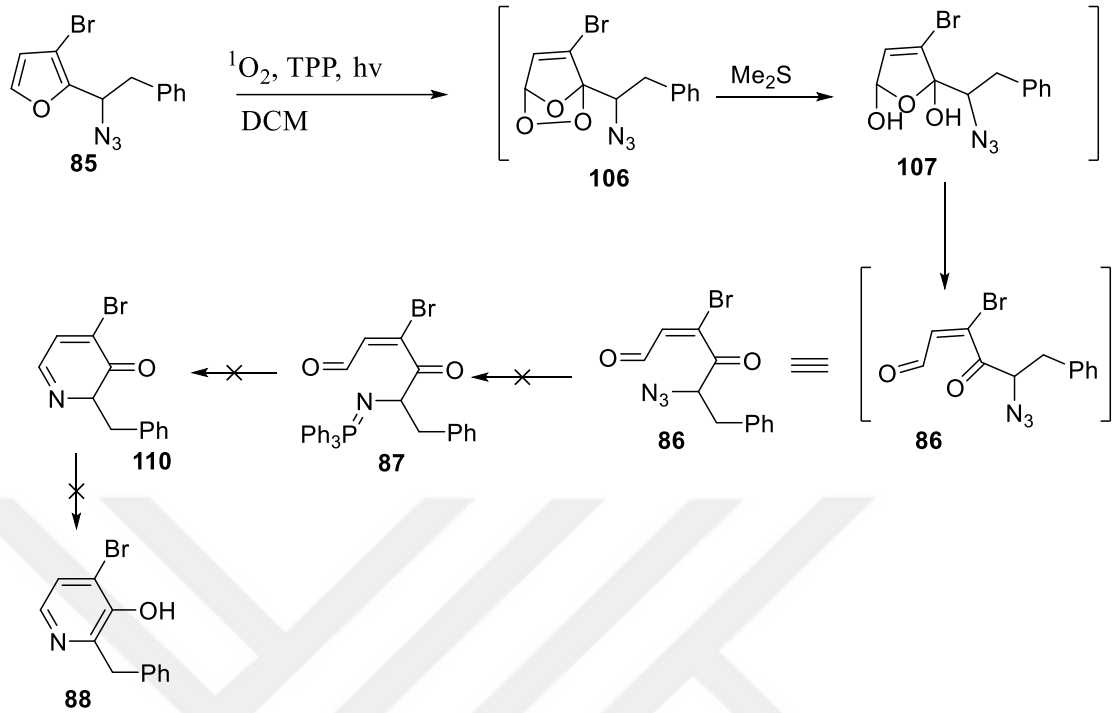
**Şekil 3.4.** C-4 azit **96** eldesi

C-1’de azit içeren azidoalkilfuran **85**’in (40 mg, 45 mg, 50 mg, 100 mg) MeOH içerisindeki çözeltisi 0°C’de RB sensitizerliğinde fotooksijenasyona maruz bırakıldı. Reaksiyon TLC ile takip edildi. Fotooksijenasyon işlemi 35 dakikada gerçekleştirildiği görüldü. Çıkış bileşiğinin reaksiyon ortamında tamamen bittiği anlaşıldıktan sonra reaksiyon ortamına oluşan endoperoksit bağının parçalanması için Me<sub>2</sub>S ilave edildi. Bu şartlarda reaksiyon karışımı 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Elde edilen ham ürünün <sup>1</sup>H NMR spektrumunda aldehit grubuna ait karakteristik sinyaller 10 ppm civarında görüldü. Ham ürünü karakterize edebilmek için kolon kromatografisi (silica gel, EA/hek 1:9) ile saflaştırılmaya çalışıldı. Fakat kolona yüklenmeden önce TLC’de görülen spotlara rastlanamadı. Ayrım sonrasında toplanan fraksiyonların hiç birinde kayda değer bir ürüne rastlanmadı. MeOH içerisinde yapılan fotooksijenasyonlarda MeOH grubunun endoperoksit ile etkileşmesiyle **109**’un oluşması muhtemel bir ürün olarak beklenmesine rağmen bu denemede görülmedi. Ham üründe aldehit sinyalinin gözlenmesi oksidasyonun sadece genel oksidasyon ürünü **86**’yı verdiği anlaşıldı. (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. **86**'nın RB sensitizerliğinde eldesi

RB sensitize fotooksidasyondan başarılı bir sonuç elde edilmeyince DCM içerisinde ve TPP sensitizerliğinde fotooksidasyona tabi tutuldu. Reaksiyonun TLC ile takip edilip ve  $Me_2S$  ile oluşan endoperoksitin parçalanmasının ardından ham üründen  $^1H$  NMR spektrumu alınarak ürün dağılımları incelendi. Bu reaksiyonlar **85**'in (40 mg, 45 mg, 50 mg) miktarlarında yeniden gerçekleştirildi.  $^1H$  NMR spektrumunda 10 ppm civarında aldehit sinyalleri gözlemlendi. Bu çalışmada ham ürün **86** kromatografik ayırma tabi tutulmaksızın THF (kuru) içerisinde çözülerek  $PPh_3$  ile reaksiyona sokuldu. Azit grubu ile  $PPh_3$  reaksiyona maruz bırakılarak aza-wittig öncüsü **87**'yi oluşturması beklendi. Bu ara ürünün hemen aldehit ile reaksiyona girerek **110**'ü vereceği öngörüldü. Bunların gerçekleştirilebilmesi için **110**'dan proton ayrılmasıyla kolaylıkla hidroksipiridine **88** dönüşmesi gerekmektedir. Reaksiyon TLC ile takip edildi. TLC'de çok sayıda spotun elde edildiği gözlemlendi. Ham ürünün  $^1H$  NMR spektrumunda da azawittig ürününe ait sinyallere rastlanmamaktadır. Yapılan bu oksidasyon sırasında aldehitin bozunmuş olabileceği göz önünde bulundurularak farklı oksidasyon yöntemlerinin araştırılması gerektiği düşünüldü (Şekil 3.6).

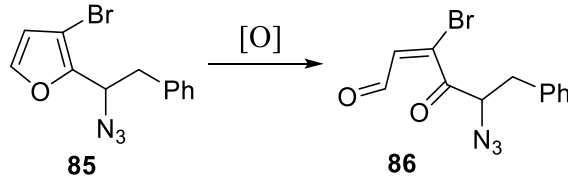


Şekil 3.6. **88**'in azawittig reaksiyonu ile eldesi

Bu maksatla **85** THF-su (2:1) içerisinde çözülerek  $0^\circ\text{C}$ 'de NBS ile muamele edildi. Reaksiyon 3 saat boyunca aynı sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Belli aralıklarla reaksiyon TLC ile takip edildi. Bu reaksiyondan daha temiz bir oksidasyon ürünü **86** beklenirken reaksiyonun bu şartlarda ilerlemediği gözlemlendi. Bu sonucun ardından *m*-CPBA ile oksidasyon denemelerine geçildi. **85** DCM içerisinde *m*-CPBA (3.0 ekv.) ile oda sıcaklığında muamele edildi ve reaksiyon karışımı 3 saat karıştırıldı. Genel ekstraksiyon işleminden sonra alınan  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda çıkış bileşiğinin reaksiyona girmediği anlaşıldı.

Alternatif olarak **85**'in  $\text{NaClO}_2$  ile oksidasyon denemelerinin yapılması gerektiği düşünüldü. Kararsız olduğu düşünülen aldehitin oluşması durumunda hiçbir işleme gerek olmadan aza-wittig denemelerine geçilebilirdi. Bu maksatla **98**'in (50mg) *t*-butil alkol ve su (5:1) içerisindeki çözeltisine  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  ve  $\text{NaClO}_2$  ilave dilip oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile takip edilerek çıkış bileşiğinin reaksiyon ortamında bitip bitmediği kontrol edildi. 18 saat karıştırmanın ardından reaksiyon sonlandırıldı. Bu denemeden de beklenen genel oksidasyon ürünü olan **86** elde edilemedi.

Direk olarak **85**'in aseton içerisindeki çözeltisine 0°C'de Jones reaktifi (1.1 ekv.) ilave edildi. 18 saat oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyonun oksidasyonundan da **86** elde edilemedi. Çıkış bileşiğinin reaksiyona girmediği görüldü. Oysaki Jones oksidasyonu kimyasal oksidasyon yöntemleri arasında en güçlü olduğu bilinmektedir (Şekil 3.7).



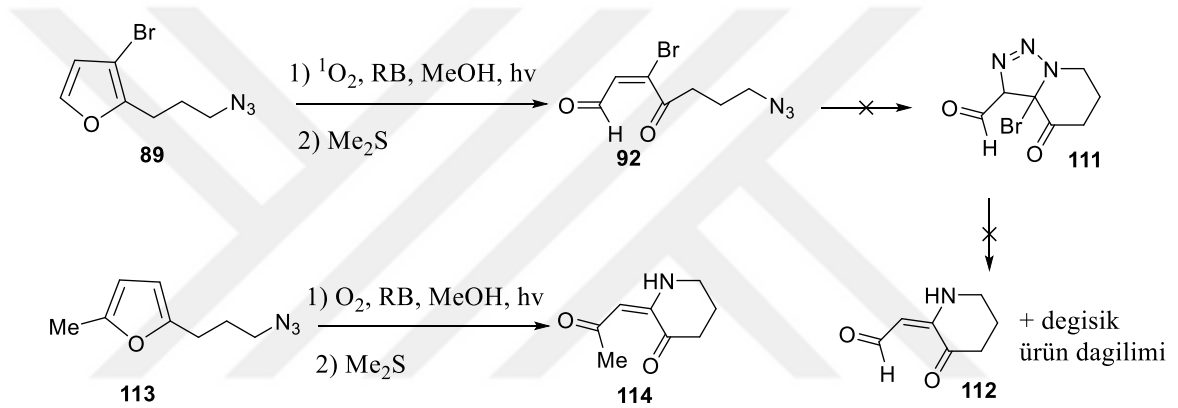
Şekil 3.7. **85**'den aldehit eldesi için oksidasyon çalışmaları

Çizelge 3.1. **86**'nın sentezi için yapılan çalışmalar

| Sıra No | Çıkış  | Çözücü                         | Oksidasyon Reaktifi | Sıcaklık (°C) | Süre (saat) | Sonuç                   |
|---------|--------|--------------------------------|---------------------|---------------|-------------|-------------------------|
| 1       | 100 mg | DCM                            | m-CPBA              | 25            | 2           | Reaksiyon gerçekleşmedi |
| 2       | 270 mg | DCM                            | m-CPBA              | 25            | 5           | Reaksiyon gerçekleşmedi |
| 3       | 50 mg  | Aseton                         | Jones               | 0 → 25        | 18          | Reaksiyon gerçekleşmedi |
| 4       | 50 mg  | THF/H <sub>2</sub> O           | NBS                 | 0 → 25        | 18          | Reaksiyon gerçekleşmedi |
| 5       | 50 mg  | t-butil alkol/H <sub>2</sub> O | NaClO <sub>2</sub>  | 25            | 18          | Reaksiyon gerçekleşmedi |

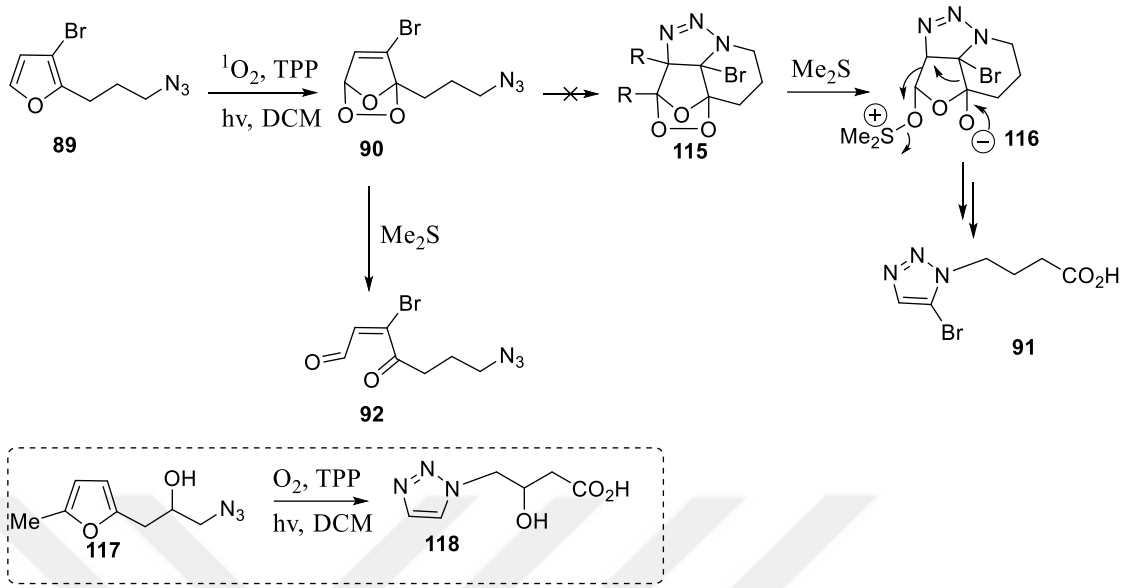
C-3 pozisyonunda azit içeren alkilfuran türevi **89**'un oksidasyon denemeleri de yine ilk olarak fotooksijenasyon ile gerçekleştirildi. Daha önceki çalışmalarımızda olduğu gibi RB sensitizerlığında **89** fotooksijenasyona maruz bırakıldı. Reaksiyon TLC ile takip edildi. Çıkış bileşiğinin bittiği gözlemlendikten sonra muhtemelen oluşması beklenen

endoperoksit  $\text{Me}_2\text{S}$  ile parçalandı. **92** Ham ürünün  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 10 ppm civarında aldehit sinyali gözlemlendi. Bu ürünün saflaştırılması da kolon kromatografisi ile gerçekleştirilemedi. Reaksiyon 100 mg ölçeğinde yeniden tekrarlandı. Oluşan **105**'in azido grubuyla reaksiyona girerek **111**'i vermesi için oda sıcaklığında karıştırıldı. Fakat reaksiyondan alınan numunelerin  $^1\text{H}$  NMR spektrum analizlerinden **92**'nin azido grubuyla reaksiyona girerek yeni bir ürüne dönüşmediği anlaşıldı. Oysaki metilfuran **113** ile yapılan çalışmada azido grubunun ara ürün ile etkileşerek piperidin türevlerine **114** dönüştüğü bilinmektedir (Kazancıoğlu *et al.* 2016) (Şekil 3.8).



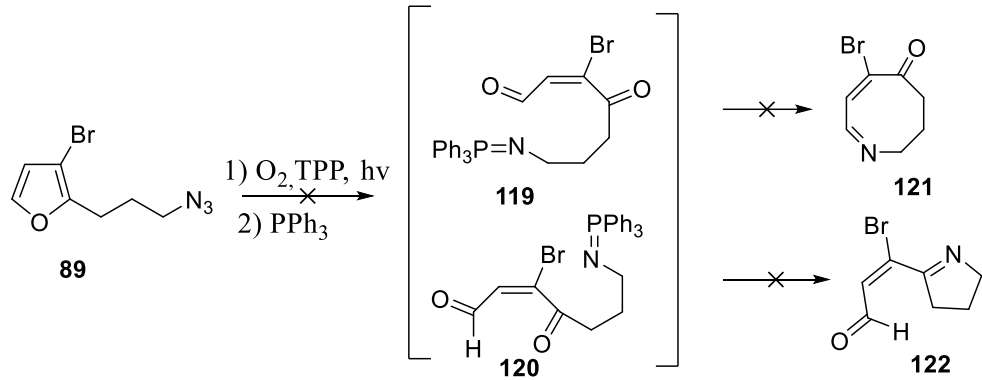
**Şekil 3.8.** **112**'nin eldesi

RB ile yapılan çalışmadan yapısal olarak kompleks bir ürünün elde edilememesinin ardından TPP sensitizerliğinde fotooksidasyon denemelerine geçildi. Ham üründen alınan  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda yine aldehit sinyaliyle karşılaşıldı. Alifatik bölgede ise alkil gruplarının sinyallerinin çıkış bileşiğine çok benzediği görülmektedir. Aldehit sinyalinin her zaman görülebileceği düşünülebilir. Fakat alkil sinyallerinde görünüm olarak bir değişikliğin olmaması her hangi siklizasyonun olmadığını göstermektedir. Furan ve metil furan ile daha önce yapılan çalışmalardan elde edilen triazol-karboksilik asit **118** yapısına benzer bir ürün sinyali elde edilemedi (Kazancıoğlu *et al.* 2013). Bu gözlemimiz sonucunda oksidasyonun sadece **92**'i verdiği düşünülmektedir (Şekil 3.9).



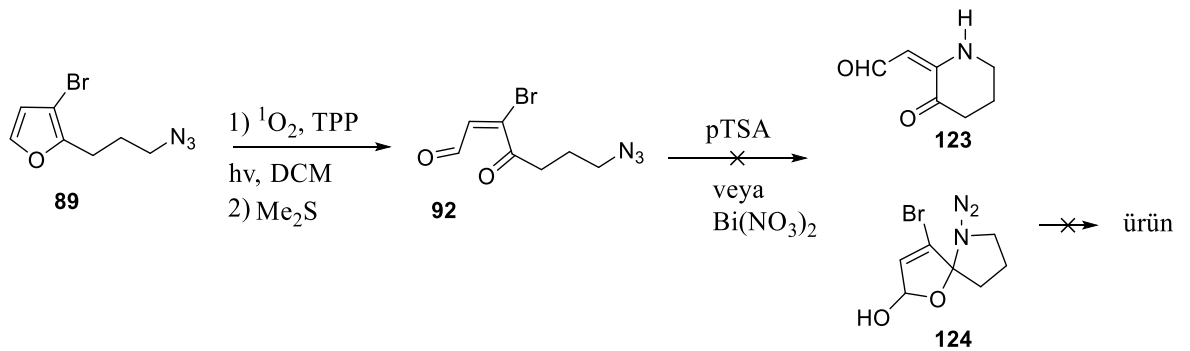
Şekil 3.9. **92**'nin eldesi

Bu denemelerde hedeflenen yapısal olarak daha kompleks bileşiklere ulaşılamadığı gibi oluşan aldehitin izolasyonu da başarı sağlanamadı. Ham ürün olarak elde edilen muhtemel aldehit **92**'nin THF içerisinde reaksiyonundan da sekiz üyeli heterosiklik bileşik **121** elde edilebilmektedir. Bu bilgiler ışığında endoperoksitin direkt olarak  $\text{PPh}_3$  ile parçalanması ve aynı zamanda da azawittig öncüsünün oluşturulması için **89** TPP sensitizerliğinde singlet oksijen ile reaksiyona sokuldu. Çıkış bileşiğinin bitmesinin ardından reaksiyon ortamına  $\text{PPh}_3$  ilave edildi ve reaksiyon 18 saat boyunca karıştırıldı. Ham ürünün  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda azawittig ürünü elde edilemediği gibi izole etmeye değer bir ürün ya da ürün karışımı da gözlenmedi. Sekiz üyeli bir halkanın oluşmasının zor olacağı düşünülebilir. Aldehite göre nispeten daha az reaktif olsa da keton karbonili üzerinden de aza-wittig reaksiyonu oluşması mümkün olmasına rağmen bu ürün ile de karşılaşmamaktadır (Şekil 3.10).



**Şekil 3.10.** 121'in aza-wittig reaksiyonu ile eldesi

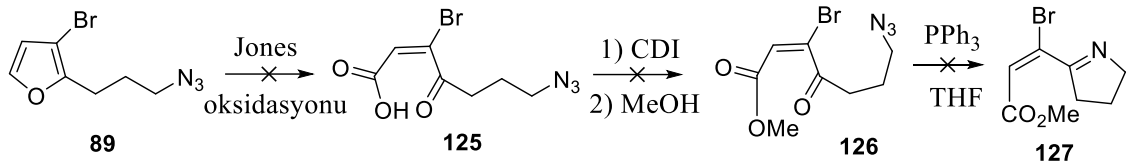
Bu denemeden de başarılı bir sonuç alınamayınca TPP sensitizerliğinde direk olarak siklizasyona zorlanması için denemeler gerçekleştirildi. **89** fotooksidasyona maruz bırakıldı ve elde edilen aldehit katalitik miktarda pTSA ile muamele edilerek oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. Aynı deneme toluen içerisinde 60°C'de de tekrarlandı. Gerek TLC de gerekse de  $^1\text{H}$  NMR da kayda değer bir değişiklik gözlenmedi. Bornstew-Lowry asidi yerine Lewis asit karakterinde olan  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_2$  kullanılarak fotooksidasyon ürünü reaksiyona sokuldu. Bu çalışmadan da anlamlı bir sonuç elde edilemedi (Şekil 3.11).



**Şekil 3.11.** Siklizasyona ürünü olan 123 ve 124'ün eldesi

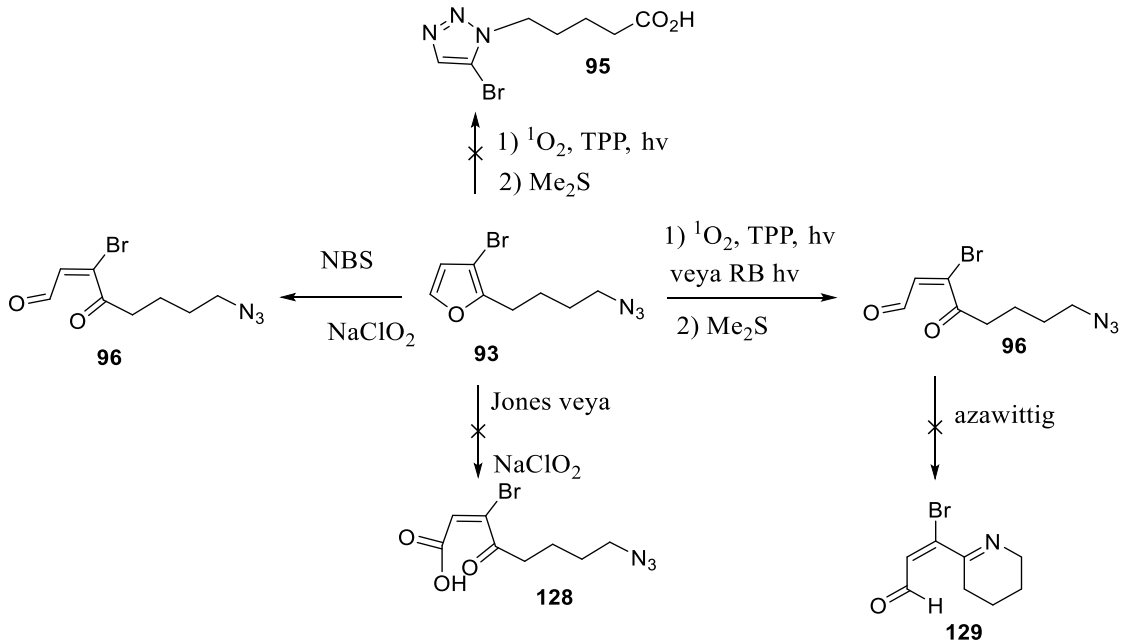
Yukarıdaki denemelerden çıkış bileşiğinden daha kompleks ürün yada ürünlere ulaşamayınca furan halkasının Jones oksidasyonu ile direkt olarak karboksilik aside dönüştürülmesi ve asit üzerinden modifikasyonların yapılması planlandı. Azido alkil **89** aseton içerisinde yeni hazırlanmış Jones reaktifi (1.18 ekv) ile muamele edildi.

Reaksiyon TLC ile takip edildi. Ham ürünün  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda reaksiyonun aldehit kademesinde kaldığı görüldü. Çok güçlü bir oksidasyon yöntemi denenmiş olmasına rağmen karboksilik asit elde edilemedi. (Şekil 3.12).



Şekil 3.12. 127'nin eldesi

C-4 pozisyonunda azit içeren **93**'ün da fotooksiyasyon çalışmaları C-3'üne benzer şekilde tekrarlandı. Bu çalışmalardan da aldehit **96** oluştuğu ham ürünün  $^1\text{H}$  NMR'ında gözlenmesine rağmen karakterize edilmesi mümkün olmamaktadır. Kimyasal oksidasyon (NBS, *m*-CPBA,  $\text{NaClO}_2$ , Jones) yöntemleri ile de denemeler yapıldı. Bu oksidasyon yöntemlerinden de kayda değer bir sonuç elde edilemedi (Şekil 3.13).

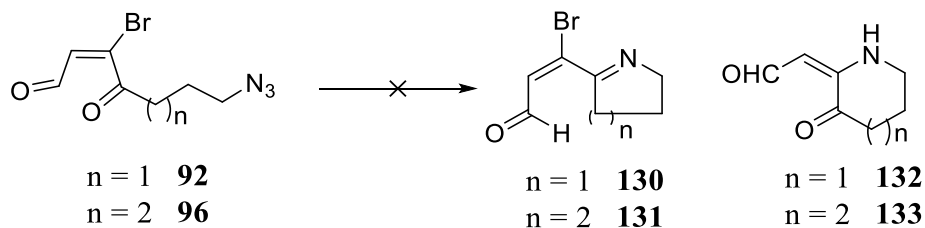


Şekil 3.13. 93'ün oksidasyon çalışmaları

**Çizelge 3.2. 96'nın sentezi için yapılan çalışmalar**

| Sıra No | Çıkış  | Çözücü                         | Yöntem                                               | Sıcaklık (°C) | Süre (saat) | Sonuç   |
|---------|--------|--------------------------------|------------------------------------------------------|---------------|-------------|---------|
| 1       | 100 mg | DCM                            | <i>m</i> -CPBA                                       | 25            | 2           | Çıkış   |
| 2       | 100 mg | DCM                            | <i>m</i> -CPBA                                       | 25            | 5           | Çıkış   |
| 3       | 100 mg | Aseton                         | Jones                                                | 0             | 2           | Çıkış   |
| 4       | 500 mg | Aseton                         | Jones                                                | 0 → 25        | 18          | Çıkış   |
| 5       | 100 mg | THF/H <sub>2</sub> O           | NBS                                                  | 0             | 3           | Aldehit |
| 6       | 100 mg | THF/H <sub>2</sub> O           | NBS                                                  | 0 → 25        | 18          | Aldehit |
| 7       | 50 mg  | t-butil alkol/H <sub>2</sub> O | NaClO <sub>2</sub>                                   | 25            | 18          | Aldehit |
| 8       | 150 mg | t-butil alkol/H <sub>2</sub> O | 1) NaClO <sub>2</sub><br>2) Piridin, aseton, THF, Su | 25            | 18          | Aldehit |

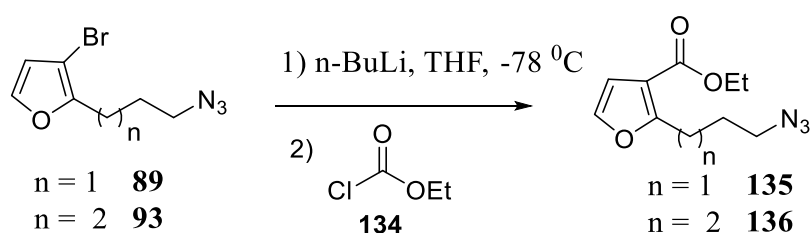
**89** ve **93**'ün oksidasyon denemelerinde aza-wittig, azido grubunun endoperoksit ile etkileşme ve çift bağ ile etkileşmesinden kayda değer bir sonuç alınamayınca oksidasyondan hemen sonra alkil yan zincirde bulunan azit grubunun indirgenmesi planlandı. Böylelikle amin oluşur oluşmaz karbonil grupları ile reaksiyona gireceği düşünüldü. Bu maksatla oksidasyon ürünleri **92** ve **96** Pd/C katalizörlüğünde oda sıcaklığın ve 1 atm.'de hidrojenasyona maruz bırakıldı. Ham ürünün <sup>1</sup>H NMR spektrumunda ürün ya da ürünleri varlığını gösterecek hiçbir sinyal gözlenmedi. Çıkış bileşiğinin de <sup>1</sup>H NMR spektrumunda gözlenmemesi reaksiyonun kontrol edilemediğini ve çıkış bileşiğinin veya ürünlerin bozulduğunu göstermektedir (Şekil 3.14).



**Şekil 3.14.** Aldehit **92**'nin hidrojenasyonu

Azidoalkil furanların oksidasyonlarından yeni ürünler elde edilemeyince furan halkasına yeni heterosiklik halkalar kaynaştırılması planlandı. Bu tür moleküllerin literatürde sentezleri için kolay ve genel yöntemler bulunmamaktadır. Bu yüzden yeni bir yöntemin geliştirilecek olması önemli olarak görülmektedir. Bromofuran bu amaç için uygun olduğu görülmektedir. Çünkü alkilasyondan sonra brom fonksiyonel grubunun koparılarak başka grupların bu pozisyona bağlanmasına imkan sağlayacağı aşıkardır.

Bu maksatla 3-bromafuran **89**, n-BuLi ile  $-78^{\circ}\text{C}$ 'de muamele edildi. Bir saat bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra reaksiyon ortamına etilkloroformiyat **134** ilave edildi. Reaksiyonun kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesi beklenildi. Ham ürün silika gel kolondan saflaştırıldı. EA/Hex (10:2) %51 verimle saf **135** elde edildi (Şekil 3.15).



**Şekil 3.15.** **135**'in eldesi

**Çizelge 3.3.** 135'in verimini artırmak için yapılan çalışmalar

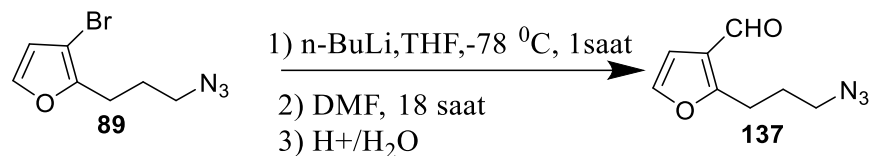
| Sıra No | Çıkış  | n-BuLi (ekv.) | etilkloroformiyat (ekv.) | Sıcaklık (°C)   | Süre (saat) | Verim (%) |
|---------|--------|---------------|--------------------------|-----------------|-------------|-----------|
| 1       | 50 mg  | 1.3           | 1.5                      | -78(1saat) → 25 | 3           | 46        |
| 2       | 100 mg | 1.3           | 1.5                      | -78(1saat) → 25 | 18          | 50        |
| 3       | 320    | 1.3           | 1.5                      | -78(1saat) → 25 | 18          | 51        |

Benzer şekilde C-4'de azit içeren **93** ester **136**'a dönüştürüldü. Fakat burada reaksiyonun daha düşük verimle (%36) yürüdüğü gözlemlendi.

**Çizelge 3.4.** 136'nın verimini artırmak için yapılan çalışmalar

| Sıra No | Çıkış  | n-BuLi (ekv.) | etilkloroformiyat (ekv.) | Sıcaklık (°C)   | Süre (saat) | Verim (%) |
|---------|--------|---------------|--------------------------|-----------------|-------------|-----------|
| 1       | 50 mg  | 1.1           | 1.0                      | -78(1saat) → 25 | 3           | 32        |
| 2       | 300 mg | 1.3           | 1.5                      | -78(1saat) → 25 | 3           | 36        |

Etilkloroformiyat ile ester sentezi çok başarılı bir şekilde yapılamayınca ester yerine aldehit grubunun moleküle yerleştirilmesi planlandı. Alkil veya aril lityum tuzlarının DMF ile muamelesinden aldehit sentezi literatürde çok sıklıkla uygulanan bir yöntemdir. Bu bilgiler ışığında ilk olarak **89**, n-Buli -78°C'de muamele edildi. Bu karışıma kuru DMF ilave edilip reaksiyonun kendiliğinden oda sıcaklığına yükselmesine müsaade edildi. 1 M HCl ile reaksiyon durdurulup ham ürün kromatografik olarak saflaştırıldı. İlk denememizden **137**'nin reaksiyon veriminin %30 civarında olduğu görüldü. Reaksiyon verimini artırmak için yapılan denemeler Çizelge 3.5'de özetlendi. Tablodan da görüldüğü gibi reaksiyon verimlerinin %40'dan düşük olması yöntemin sentetik uygulanırlığını kısıtlamaktadır (Şekil 3.16).

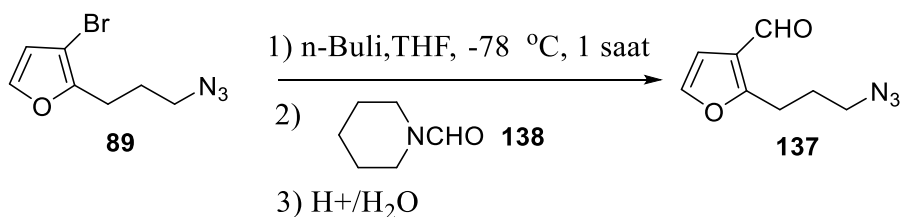


**Şekil 3.16.** 137'nin DMF ile elde edilmesi

**Çizelge 3.5.** 137'nin verimini artırmak için yapılan çalışmalar

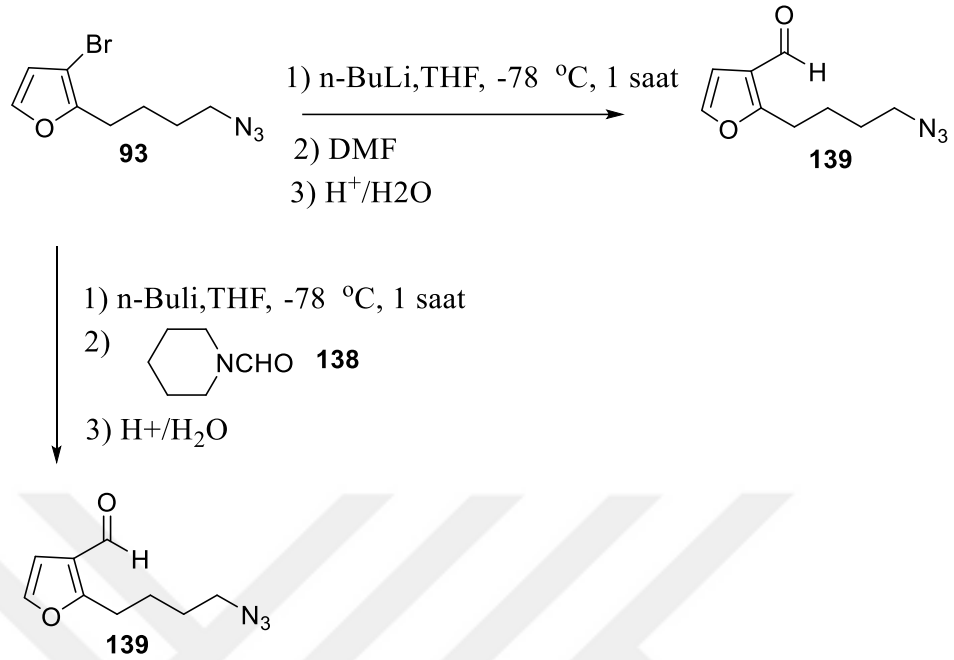
| Sıra No | Çıkış  | n-BuLi<br>(ekv.) | DMF<br>(ekv.) | Sıcaklık (°C) | Süre<br>(saat) | Verim (%) |
|---------|--------|------------------|---------------|---------------|----------------|-----------|
| 1       | 50 mg  | 1.3              | 1.3           | -78(1saat)→25 | 3              | 30        |
| 2       | 100 mg | 1.3              | 1.3           | -78(1saat)→25 | 18             | 32        |
| 3       | 100 mg | 1.3              | 1.5           | -78(1saat)→25 | 18             | 34.5      |
| 4       | 1.0 g  | 1.3              | 1.6           | -78(1saat)→25 | 18             | 40        |

C-3 azit **89** DMF ile başarılı sonuçlar alınamayınca başka bir formilasyon reaktifi olan N-formilpiperidin ile reaksiyonların tekrarlanmasına karar verildi. Bu denemede reaksiyon ortamına DMF yerine N-formilpiperidin ilave edildi. Ham ürünün saflaştırıldıktan sonra %38 verimle aldehit **137** elde edildi (Şekil 3.17).



**Şekil 3.17.** 137'nin N-formilpiperidin ile elde edilmesi

Benzer denemeler **93** ile DMF kullanılarak tekrarlandı. Sonuçlar Çizelge 3.6'da özetlendi (Şekil 3.18).



**Şekil 3.18.** **139**'un DMF ve N-formilpiperidin eldesi

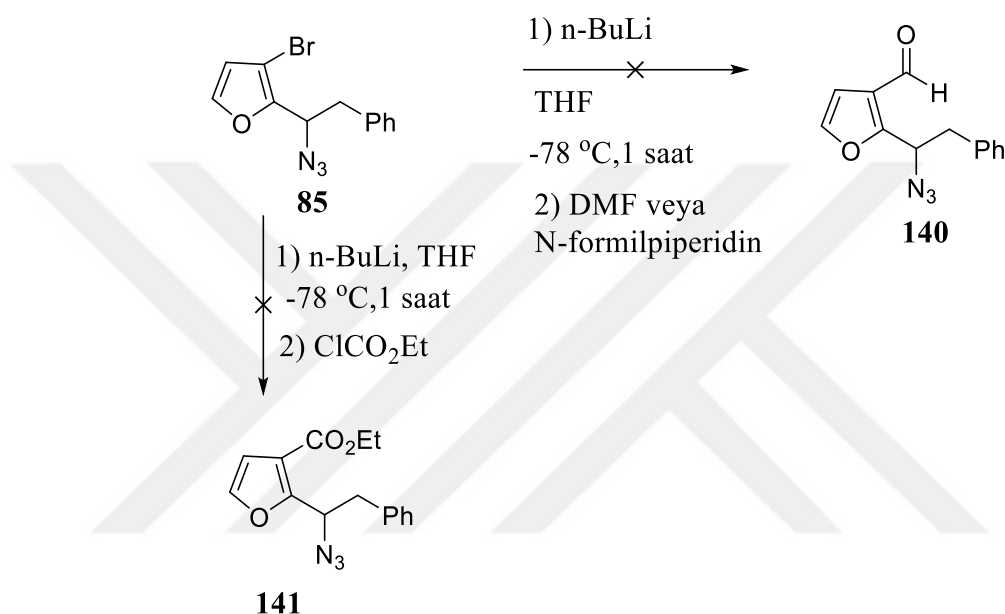
**Çizelge 3.6.** **139**'un verimini artırmak için yapılan çalışmalar

| Sıra No | Çıkış  | n-BuLi<br>(ekv.) | DMF<br>(ekv.) | Sıcaklık<br>(°C) | Süre<br>(saat) | Verim (%) |
|---------|--------|------------------|---------------|------------------|----------------|-----------|
| 1       | 50 mg  | 1.3              | 1.3           | 25               | 3              | 18        |
| 2       | 100 mg | 1.3              | 1.3           | 25               | 18             | 20        |
| 3       | 100 mg | 1.3              | 1.5           | 25               | 18             | 22        |
| 4       | 100 mg | 1.3              | 1.6           | 25               | 18             | 36        |

C-4 azit'in **93** DMF ile reaksiyonunda başarılı sonuçlar alınamayınca yine olan N-formilpiperidin ile reaksiyonların tekrarlanmasına karar verildi. Bu denemede reaksiyon ortamına DMF yerine N-formilpiperidin ilave edildi. Ham ürünün saflaştırılmasından sonra %33 verimle aldehit **139** elde edildi.

C-1 pozisyonunda azit içeren **85** formilasyon denemelerine tabi tutuldu. **140** ve **141**'in formilasyonunda belirlenen şartlarda DMF, N-formilpiperidin ve etilkloroformiyat ile

denemeler yapıldı. Fakat bu denemelerden sadece çıkış bileşiği geriye kazanıldı. Bu sonuç n-BuLi'un reaksiyon ortamında söndüğünü göstermektedir. Benzilik protonun veya azitin bağlı olduğu karbondaki proton asidik karakterdedir. Muhtemelen ilk olarak n-BuLi bu protonlar ile reaksiyona girerek reaksiyon ortamında bitmektedir (Şekil 3.19).

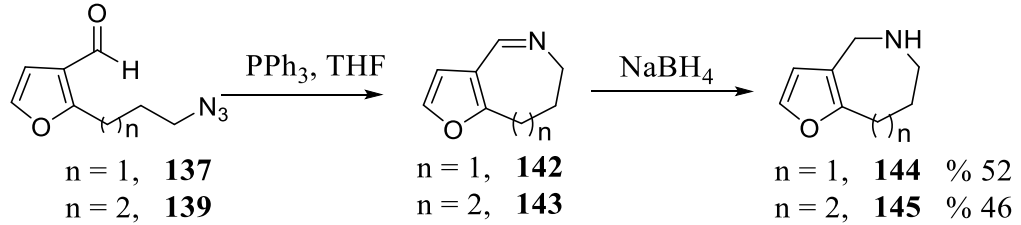


Şekil 3.19. 140 ve 141'in eldesi

Daha önce iddia edildiği gibi aldehit ürünlerimizin verimleri düşük olsa bile azido grupları ile aldehitlerin reaksiyona sokulması ile furan kaynaşık piperidin ve homopiperidin sistemlerinin sentezlerine yönelik çalışmalar da bu dönemde gerçekleştirildi (Çizelge 3.7).

137'nin kuru THF içerisindeki çözeltisine PPh<sub>3</sub> ilave edildi ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. Çıkış bileşiğinin bitişinin ardından reaksiyon ortamına MeOH ve NaBH<sub>4</sub> ilave edilerek oluşması beklenen imin grubu indirgendi. Ham ürün kromatografik olarak saflaştırıldı. %52 verimle 144 elde edildi. Görüldüğü gibi bu reaksiyonun veriminde yüksek değildir. Verimin düşük olması yedili halka oluşumun

zor olmasından kaynaklanabileceği düşünülebilir. Fakat gerek ilk kademeden gerekse de indirgenme basamağının yeniden gözden geçirilmesi gerekmektedir (Şekil 3.20).



**Şekil 3.20.** 144'ün eldesi

**Çizelge 3.7.** 144'ün verimini artırmak için yapılan çalışmalar

| Sıra No | Çıkış | PPh <sub>3</sub><br>(ekv.) | NaBH <sub>4</sub><br>(ekv.) | MeOH<br>(ekv.) | Sıcaklık<br>(°C) | Süre<br>(saat) | Verim<br>(%) |
|---------|-------|----------------------------|-----------------------------|----------------|------------------|----------------|--------------|
| 1       | 50    | 4.3                        | 2.6                         | 2.6            | 25               | 18             | 49           |
| 2       | 30    | 4.3                        | 2.6                         | 2.6            | 25               | 18             | 50           |
| 3       | 100   | 4.3                        | 2.6                         | 2.6            | 25               | 18             | 50           |
| 4       | 200   | 4.3                        | 2.6                         | 2.6            | 25               | 18             | 52           |

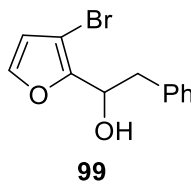
Bu başarının ardından **139** ile de reaksiyon aynı şartlarda tekrarlandı. Sekiz üyeli heterosiklik bileşik **145** %46 verimle elde edildi (Çizelge 3.8).

**Çizelge 3.8.** 145'in verimini artırmak için yapılan çalışmalar

| Sıra No | Çıkış | PPh <sub>3</sub><br>(ekv.) | NaBH <sub>4</sub><br>(ekv.) | MeOH<br>(ekv.) | Sıcaklık<br>(°C) | Süre<br>(saat) | Verim<br>(%) |
|---------|-------|----------------------------|-----------------------------|----------------|------------------|----------------|--------------|
| 1       | 30    | 4.3                        | 2.6                         | 2.6            | 25               | 18             | 39           |
| 2       | 30    | 4.3                        | 2.6                         | 2.6            | 25               | 18             | 38           |
| 3       | 60    | 4.3                        | 2.6                         | 2.6            | 25               | 18             | 40           |
| 4       | 270   | 4.3                        | 2.6                         | 2.6            | 25               | 18             | 46           |

## 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

### 4.1. 99'un sentezi



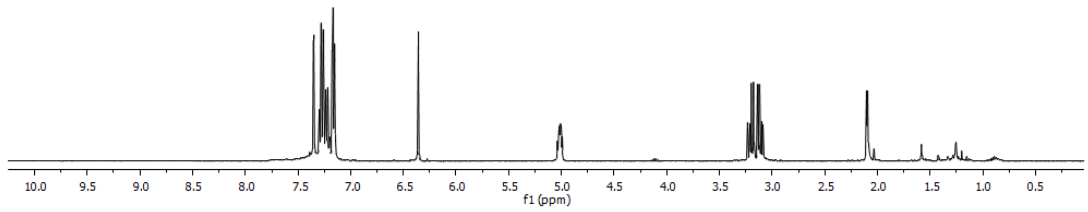
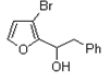
-78°C'deki DIPA'nın (1.65 g, 2.36 mL, 16.0 mmol), THF (20 mL) içerisindeki çözeltisine, azot atmosferinde n-BuLi (1.6 M, 10.2 mL, 16.0 mmol), damla damla ilave edildi. 5 dakika sonra 3- bromofuran **97** (2.0 g, 1.2 mL, 13.6 mmol) ilave edildi. -78 ile -60°C aralığında 1 saat karıştırıldıktan sonra tekrar -78°C'ye soğutulup fenilasetaldehyt **98** (2.3 g, 2.2 mL, 19.04 mmol), kuru (20 mL) içerisinde çözülerek damla damla ilave edildi. Kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilen reaksiyon karışımı 15 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra doymuş NH<sub>4</sub>Cl çözeltisi ilave edilerek durduruldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı EA ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 2.96 g **99**, %82 verim. Açık sarı renkli sıvı (%20 EA/Hek. *R<sub>f</sub>* = 0.46).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.30 -7.18 (m, 3H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 3.19 (dd, *J* = 13.6, 7.9 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J*=13.6, 6.4 Hz, 1H), 2.21 (s, 1H).

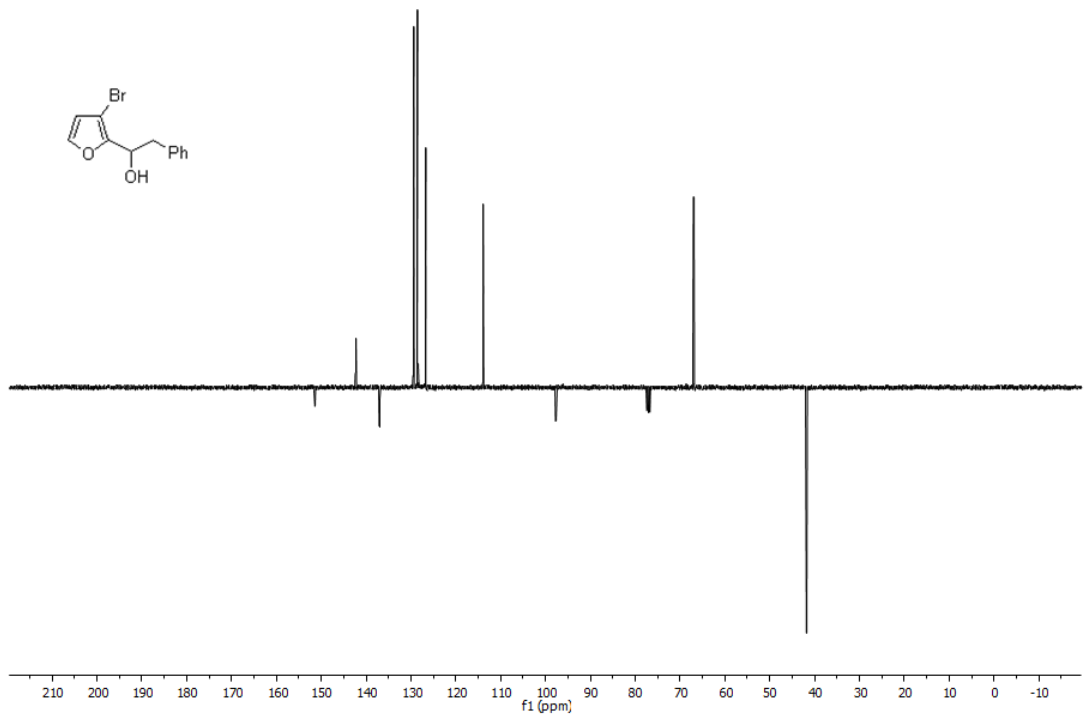
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.5, 142.4, 137.0, 129.3, 128.5, 126.8, 113.9, 97.8, 66.9, 41.7

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3368, 3028, 2927

**CHN** hesaplanan  $C_{12}H_{11}BrO_2$ : C, 53.96; H, 4.15; Br, 29.91; O, 11.98. Bulunan C, 54.12; H, 4.267

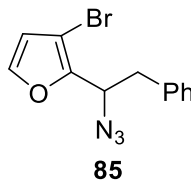


**Şekil 4.1.** Bileşik **99**'un  $^1H$  NMR spektrumu



**Şekil 4.2.** Bileşik **99**'un  $^{13}C$  NMR spektrumu

#### 4.2. 85'in sentezi



3-bromofuran türevi alkol'ün **99** kuru tolüen içerisindeki çözeltisine, azot atmosferinde oda sıcaklığında DPPA (1.2 mL, 5.34 mmol) ilave edildi. 5 dakika karıştırılan reaksiyon ortamına DBU (0.72 mL, 5.0 mmol) damla damla ilave edilerek 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Su ile reaksiyon durduruldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen reaksiyon karışımı EA ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika gel) ile saflaştırıldı. 1.05 g **85**, %87 verim. Sarı renkli sıvı, (%10 EA/Hek. R<sub>f</sub> = 0.85).

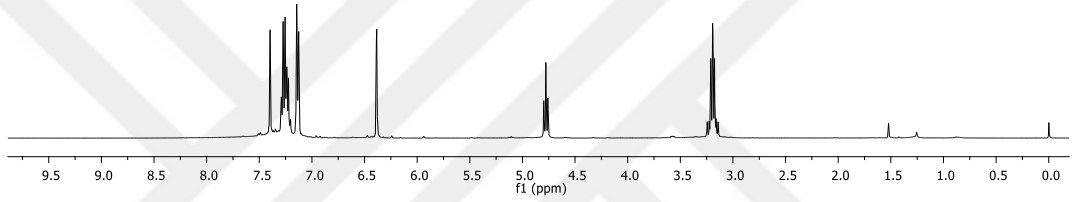
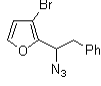
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (s, 1H), 7.33-7.18 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.28-3.11 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.5, 143.1, 136.5, 129.1, 128.6, 127.0, 114.0, 99.8, 57.9, 38.8.

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>) 2460, 2101

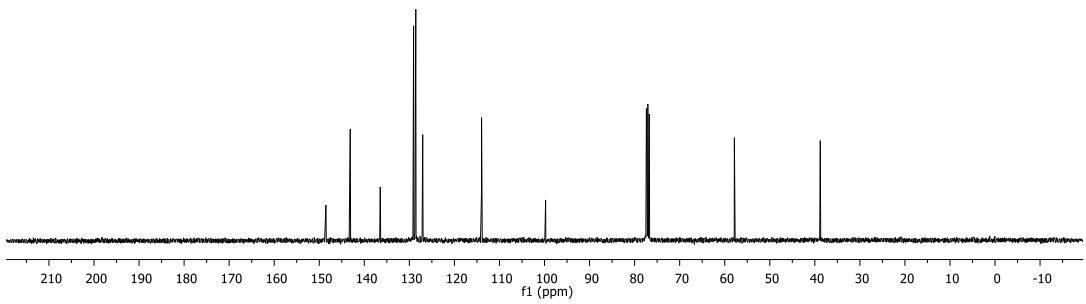
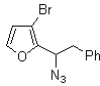
**CHN** hesaplanan C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O: C, 49.34; H, 3.45; Br, 27.35; N, 14.38; O, 5.48.  
Bulunan C, 49.49; H, 3.591; N, 14.06

eyu  
eyu-f -121-2 Azit



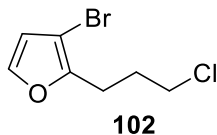
Şekil 4.3. Bileşik 85'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

eyu  
eyu-f-121-2 azit



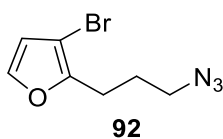
Şekil 4.4. Bileşik 85'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

#### 4.3. 102'nin sentezi



Azot atmosferinde DIPA'nın (2.71 g, 1.28 mL, 26.54 mmol) THF (20 mL) içerisindeki çözeltisi üzerine, -78°C'de damla damla n-BuLi (1.6 M, 15.31 mL, 24.5 mmol) ilave edilerek reaksiyon karışımı 5 dakika boyunca karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı üzerine 3- bromofuran **97** (3.0 g, 1.83 mL, 20.41 mmol) ilave edildi. 1 saat boyunca -78°C'de karıştırılan reaksiyon üzerine **100** (3.75 g, 1.94 mL, 18.37 mmol) ilave edildi. NH<sub>4</sub>Cl ile reaksiyon durduruldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen reaksiyon karışımı EA ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika gel) ile saflaştırıldı **102** %62 verimle 2.83 g elde edildi. Açık sarı renkli sıvı (%10 EA/Hek. R<sub>f</sub>=0.70).

#### 4.4. 92'nin sentezi



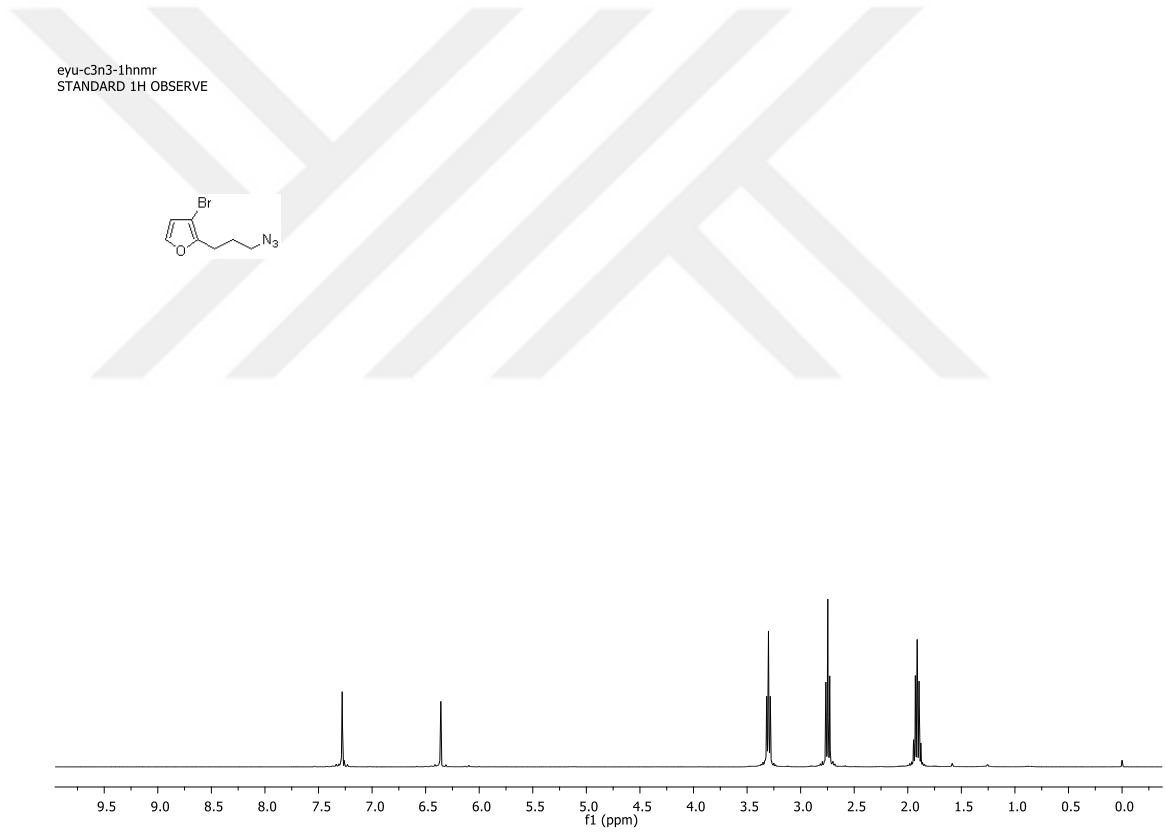
NaN<sub>3</sub> (3.14 g, 48.32 mmol) ve **102** (2.70 mg, 12.08 mmol), alkil klorürün normal DMF(20 mL) içerisindeki süspansiyonu azot atmosferinde 70°C'de 18 saat ısıtıldı. Reaksiyon brine (doymuş tuzlu su çözeltisi) ilave edilerek durduruldu. Et<sub>2</sub>O ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika gel) ile saflaştırıldı. 1.30 g **92**, %68 verim. Açık kahverengi sıvı (%10 EA/Hek. R<sub>f</sub> = 0.8).

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (d,  $J=2.0$ , 1H), 6.36 (d,  $J=2.0$ , 1H), 3.30 (t,  $J=6.8$ , 2H), 2.75 (t,  $J=7.2$ , 2H), 1.92 (p, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.8, 141.6, 113.7, 97.0, 50.7, 27.2, 23.4.

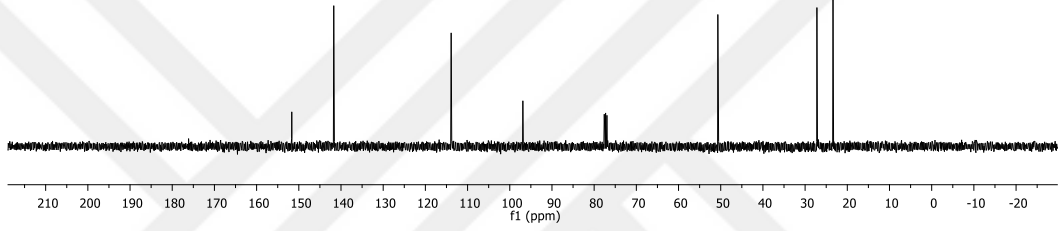
**HRMS** (APCI): hesaplanan  $\text{C}_7\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 229.9928 Bulunan 230.0003

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2932, 2097



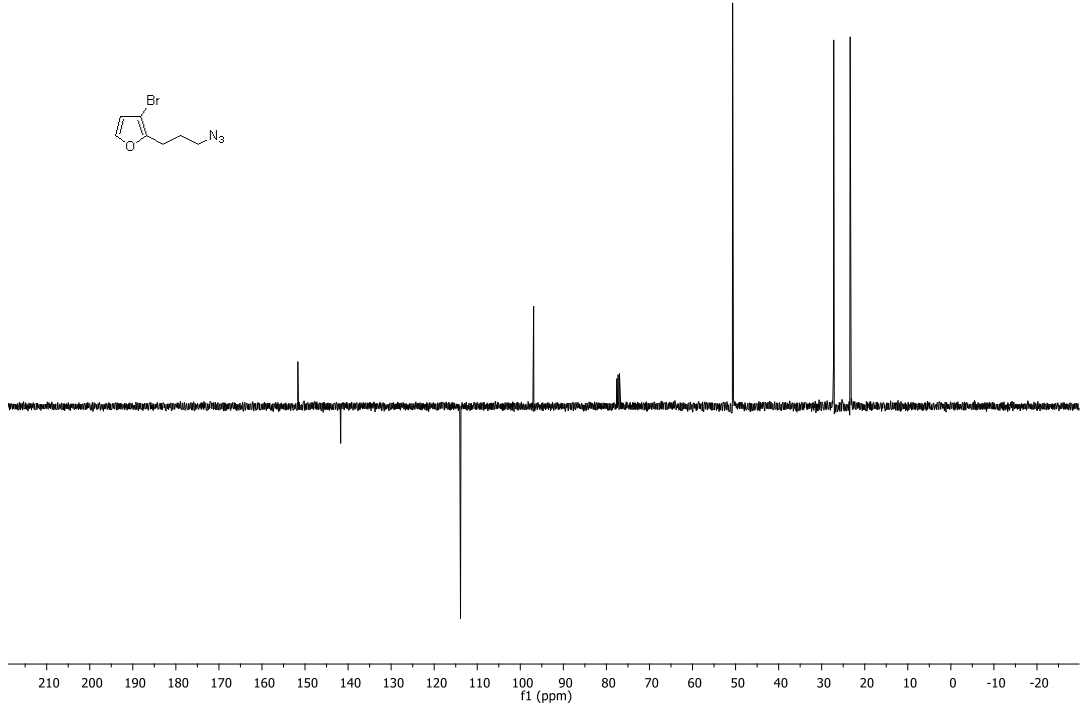
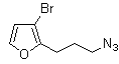
**Şekil 4.5.** Bileşik 92'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

eyu-c3n3-13cnmr  
13C OBSERVE



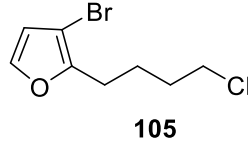
Şekil 4.6. Bileşik 92'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

eyu-c3n3-13capt  
13C OBSERVE



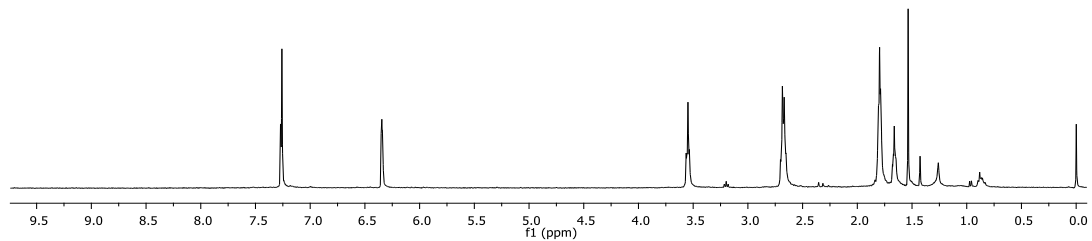
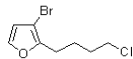
Şekil 4.7. Bileşik 92'nin APT NMR spektrumu

#### 4.5. 105'in sentezi



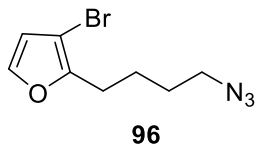
Azot atmosferinde DIPA'nın (1.92 mg, 2.7 mL, 19.04 mmol) THF (30 mL) içerisindeki çözeltisi üzerine, -78°C'de damla damla n-BuLi (1.6 M, 11.15 mL, 17.85 mmol) ilave edilerek reaksiyon karışımı 5 dakika boyunca karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı üzerine 3- bromofuran **97** (2.62 g, 1.6 mL, 17.85 mmol) ilave edildi. 1 saat boyunca -78°C'de karıştırılan reaksiyon üzerine **104** (2.6 g, 11.9 mmol) ilave edildi. NH<sub>4</sub>Cl ile reaksiyon durduruldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen reaksiyon karışımı EA ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika gel) ile saflaştırıldı. **105**, %90 verim. Açık sarı renkli sıvı (%10 EA/Hek. R<sub>f</sub> = 0.7).

eyu  
eyu f 362-1



**Şekil 4.8.** Bileşik **105**'in <sup>1</sup>H NMR spektrumu

#### 4.6. 96'nın sentezi

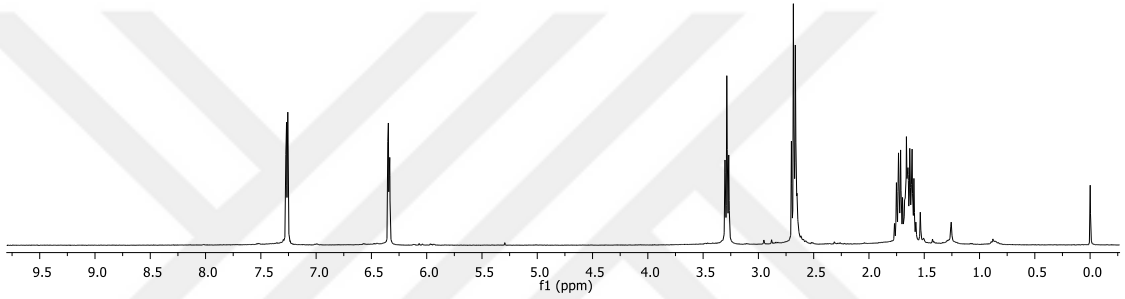
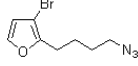


$\text{NaN}_3$  (2.07 g, 31.9mmol) ve **105** (2.53 g, 10.65 mmol), normal DMF (30 mL) içerisindeki süspansiyonu azot atmosferinde 70°C'de 18 saat ısıtıldı. Reaksiyon brine (doymuş tuzlu su çözeltisi) ilave edilerek durduruldu. Et<sub>2</sub>O ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika gel) ile saflaştırıldı. 2.16 g **96**, %86 verim. Açık sarı renkli sıvı (%10 EA/Hek.  $R_f$  = 0.62).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.29 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.74-2.63 (m, 2H), 1.91-1.55 (m, 4H).

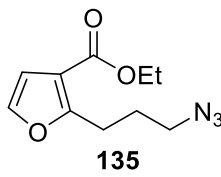
IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2938, 2096.

eyu  
eyu 365-1



Şekil 4.9. Bileşik 96'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

#### 4.7. 135'in sentezi

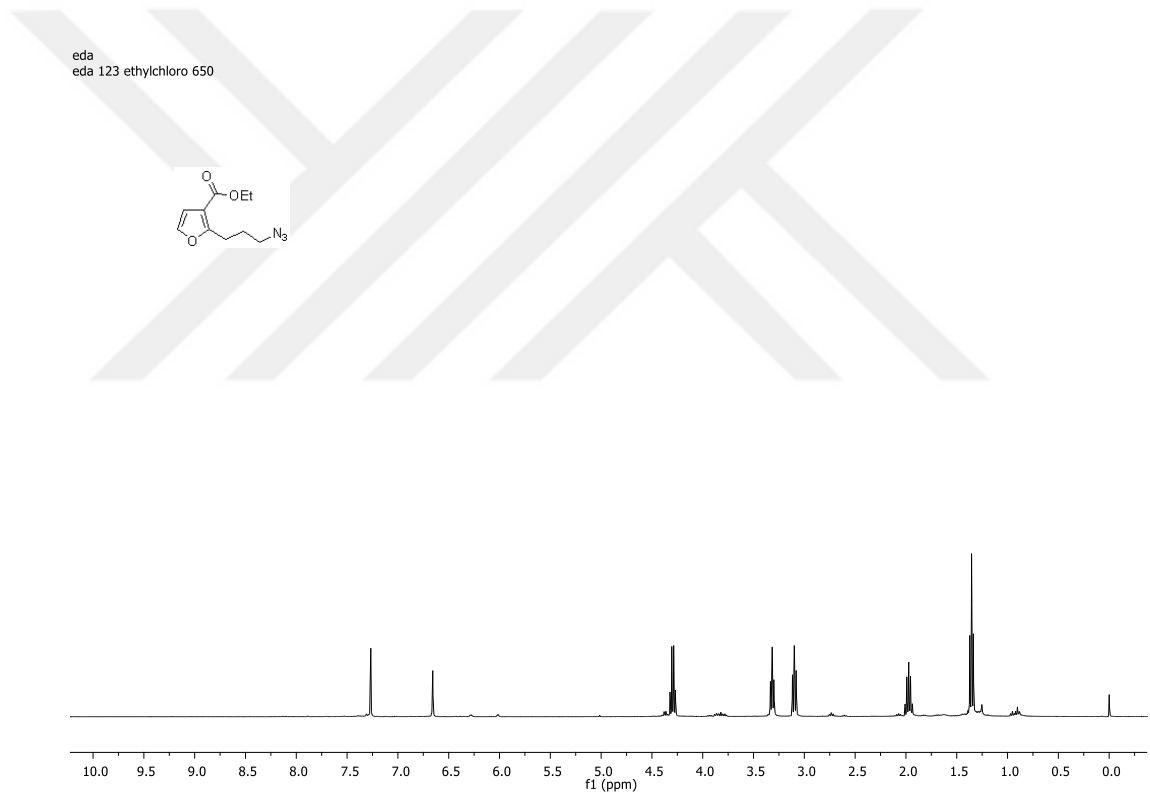


**89**'un (320 mg, 1.39 mmol) kuru THF (7 mL) içerisindeki çözeltisi azot atmosferinde - 78°C'ye getirildi. Reaksiyon karışımının üzerine n-BuLi (1.6 M, 1.1 mL, 1.80 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 1 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon ortamına etil kloroformat **134** (225 mg, 2.08 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 3 saat sonra  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) ilave edilerek durduruldu. EA (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutuldu. Solvent uzaklaştırıldı ve ham ürün silika jel kolondan saflaştırıldı. 158 mg **135**, %51 verim. Sarı renkli sıvı (%20 EA /Hek.  $R_f = 0.7$ ).

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 4.30 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.32 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.10 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.97 (p,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

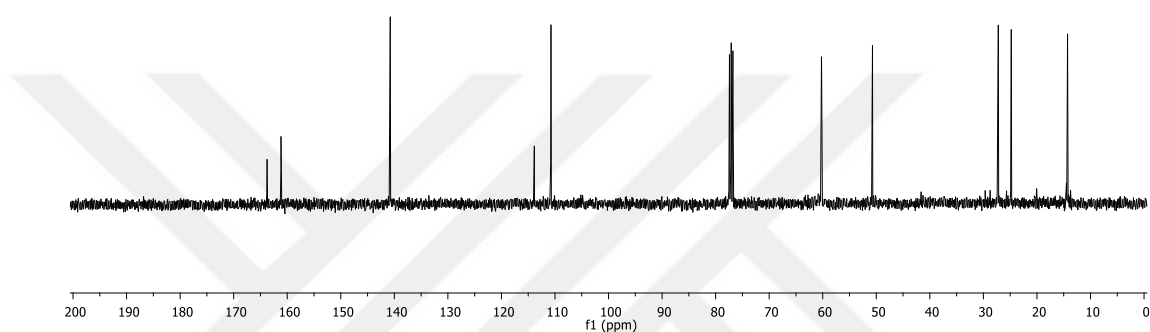
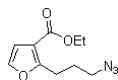
**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.8, 161.2, 140.8, 113.9, 110.8, 60.2, 50.7, 27.2, 24.8, 14.3.

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1715, 2098



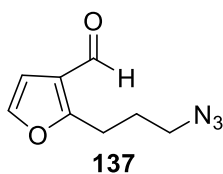
**Şekil 4.10.** Bileşik 135'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

eda  
eda 123-2



**Şekil 4.11.** Bileşik 135'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

#### 4.8. 137'nin sentezi

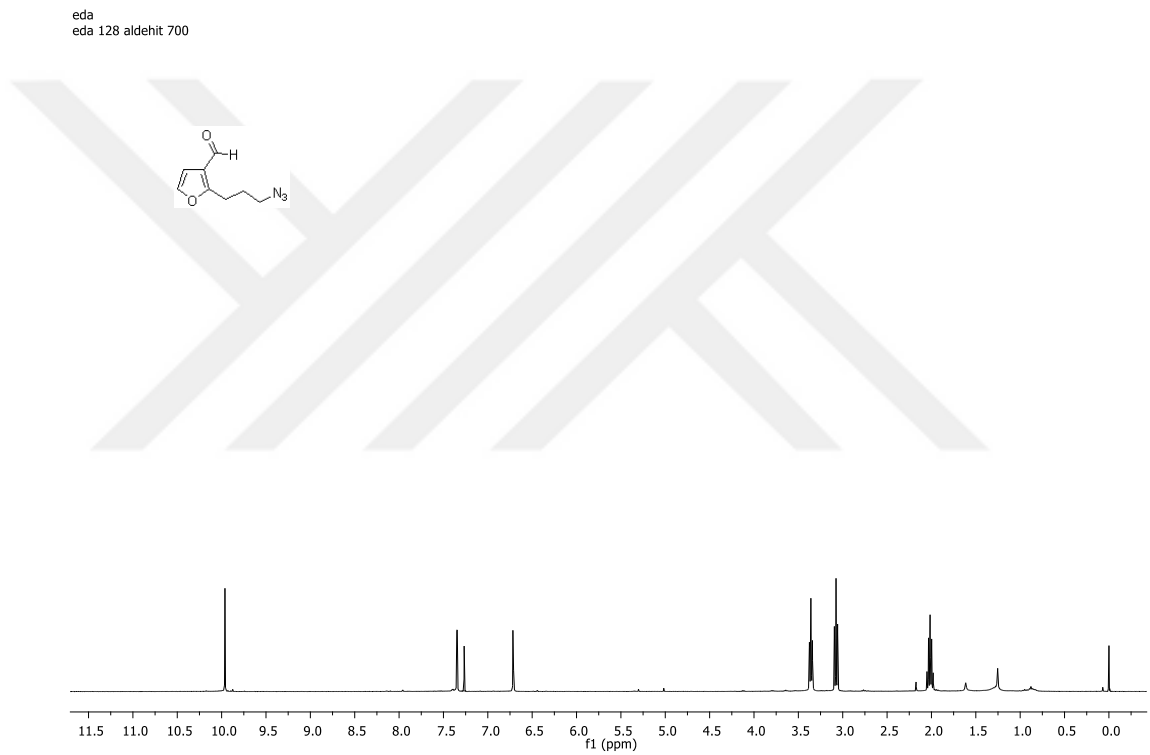


**89**'un (1.0 g, 4.34 mmol) kuru THF (20 mL) içerisindeki çözeltisi azot atmosferinde -78°C'ye getirildi. Reaksiyon karışımının üzerine n-BuLi (1.6 M, 3.53 mL, 5.65 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 1 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon ortamına kuru DMF (412 mg, 0.4 mL, 5.65 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 18 saat karıştırıldı. Daha sonra TLC ile kontrol edilip 1 M HCl ile reaksiyon durduruldu.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) ilave edilerek EA (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutuldu. Solvent uzaklaştırıldı ve ham ürün silika jel kolondan saflaştırıldı. 310 mg **137**, %40 verim. Sarı renkli sıvı (%15 EA /Hek.  $R_f$  = 0.4).

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.96 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.36 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.09 -1.95 (m, 2H).

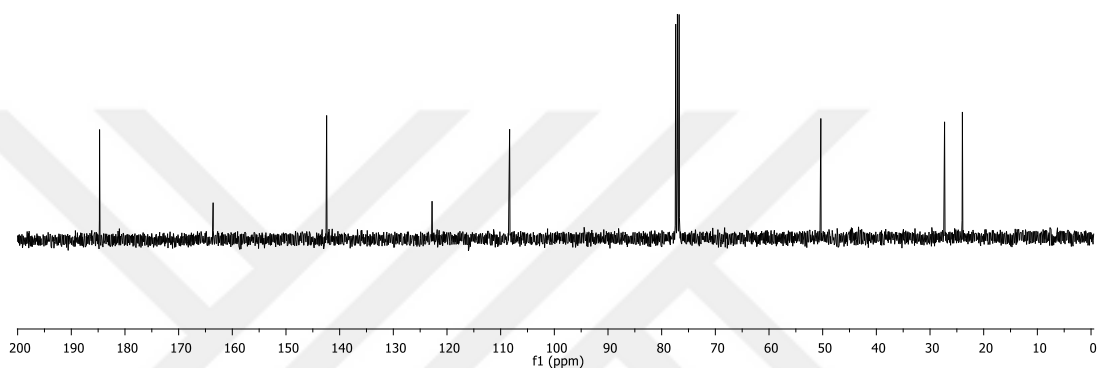
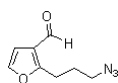
**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  184.7, 163.6, 142.4, 122.8, 108.3, 50.3, 27.3, 24.0

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1715, 2098



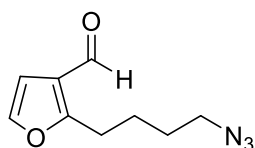
**Şekil 4.12.** Bileşik 137'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

eda  
eda 128-2



**Şekil 4.13.** Bileşik **137**'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

#### 4.9. **139**'un sentezi



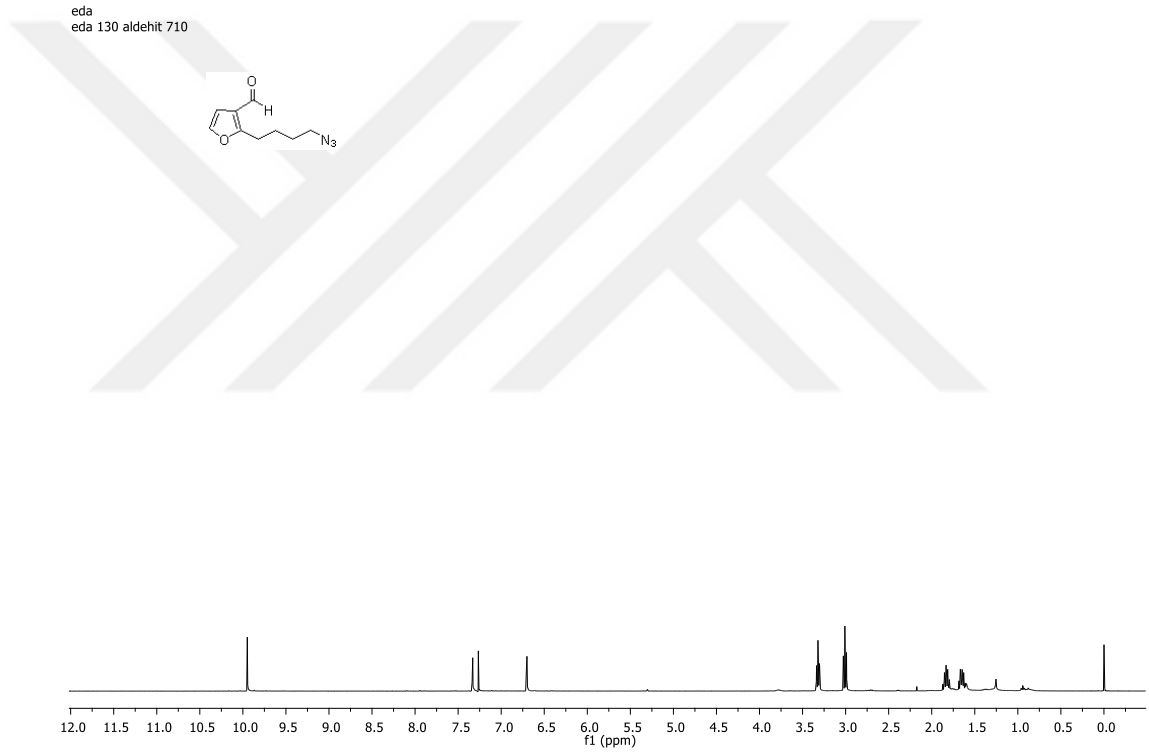
**139**

**93**'ün (400 mg, 1.6 mmol) kuru THF (8 mL) içerisindeki çözeltisi azot atmosferinde -78°C'ye getirildi. Reaksiyon karışımının üzerine n-BuLi (1.6 M, 1.33 mL, 2.1 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 1 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon ortamına kuru DMF (155 mg, 2.13 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 18 saat karıştırıldı. Daha sonra TLC ile kontrol edilip 1 M HCl ile reaksiyon durduruldu.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) ilave edilerek EA (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutuldu. Solvent uzaklaştırıldı ve ham ürün silika jel kolondan saflaştırıldı. 110 mg **139**, %36 verim. Sarı renkli sıvı (%15 EA /Hek.  $R_f = 0.4$ ).

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.91 (d,  $J = 31.1$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.32 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.01 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.83 (ddd,  $J = 12.3, 9.0, 6.2$  Hz, 2H), 1.69 – 1.61 (m, 2H).

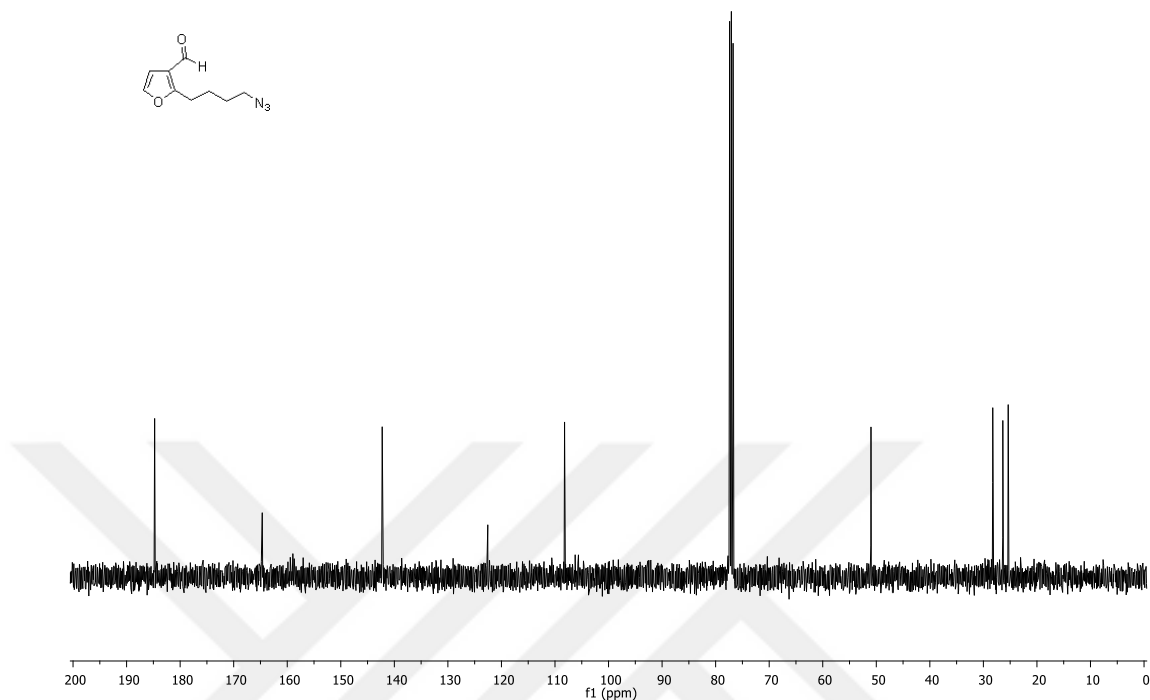
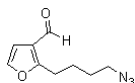
**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  184.8, 164.7, 142.3, 122.6, 108.2, 51.0, 28.3, 26.4, 25.4.

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1682, 2098



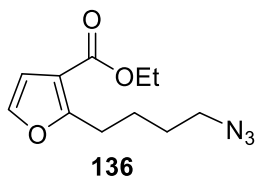
**Şekil 4.14.** Bileşik 139'un  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

eda  
eda 130-2



**Şekil 4.15.** Bileşik **139**'un  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

#### 4.10. **136**'nın sentezi



**93**'ün (300 mg, 1.22 mmol) kuru THF (6 mL) içerisindeki çözeltisi azot atmosferinde -78°C'ye getirildi. Reaksiyon karışımının üzerine n-BuLi (1.6 M, 1 mL, 1.58 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 1 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon ortamına etil kloroformat **134** (195 mg, 1.86 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 3 saat sonra  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) ilave edilerek durduruldu. EA (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutuldu. Solvent uzaklaştırıldı ve ham ürün silika jel kolondan saflaştırıldı. 105 mg **136**, %36 verim. Sarı renkli sıvı (%20 EA /Hek.  $R_f = 0.6$ ).

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 4.29 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.29 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.04 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.84 -1.73 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

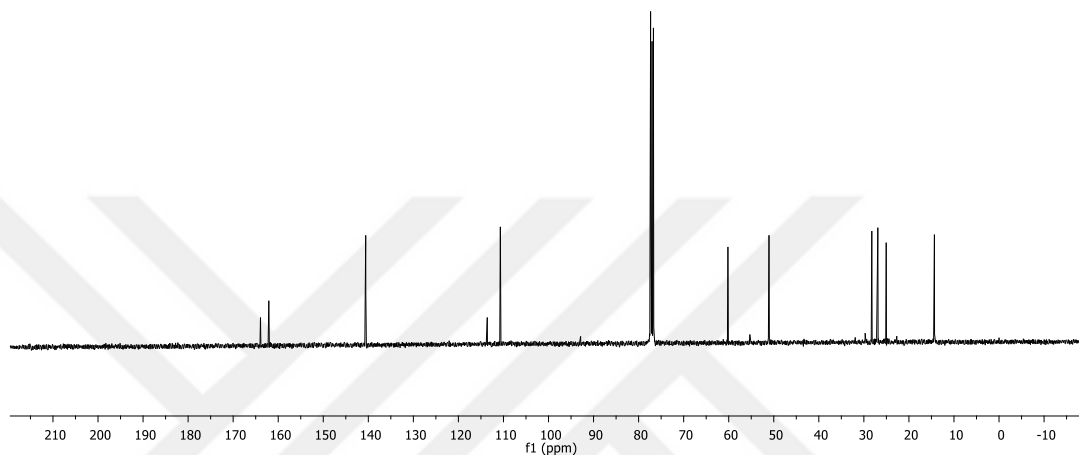
**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.9, 162.1, 140.6, 113.6, 110.7, 60.2, 51.1, 28.2, 26.9, 25.0, 14.3.

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2097, 1715



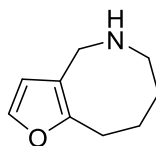
**Şekil 4.16.** Bileşik 136'nın  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

eda  
eda 138-4 13 cmr



Şekil 4.17. Bileşik 136'nın  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

#### 4.11. 145'in sentezi



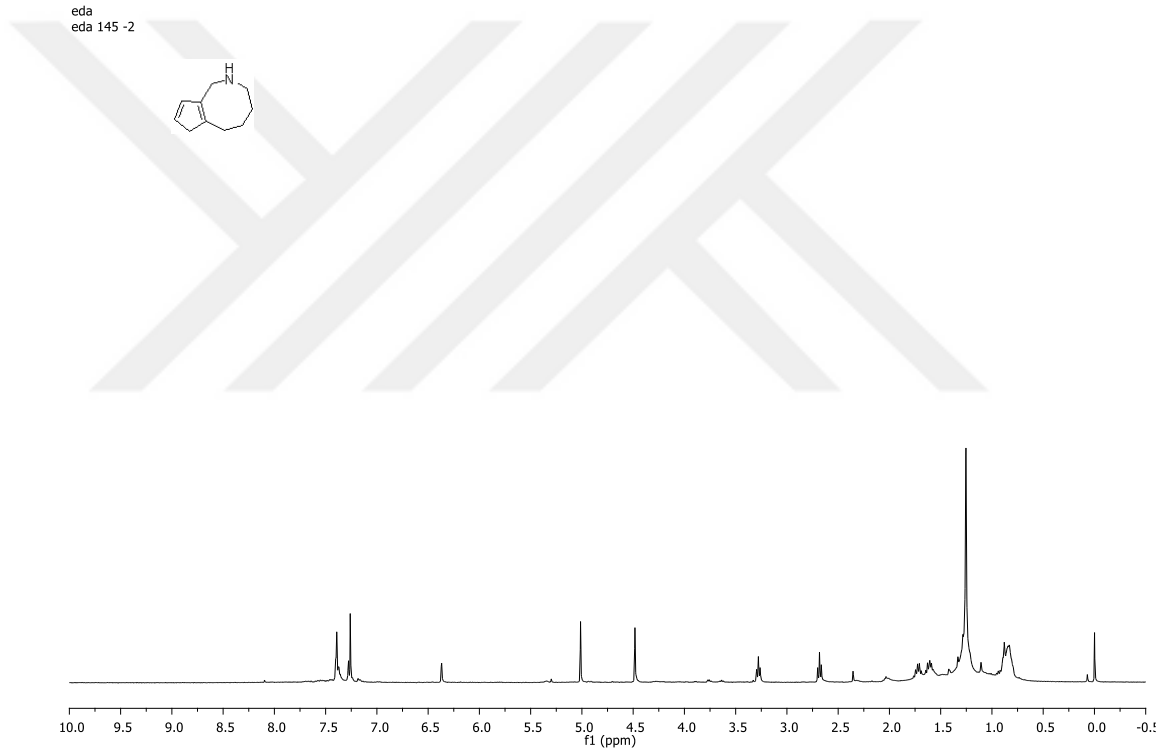
**145**

**139**'un (270 mg, 1.40 mmol) kuru THF (7 mL) içerisindeki oda sıcaklığında karıştırıldı. Azot atmosferinde bulunan  $\text{PPh}_3$  (1.57 g, 6.04 mmol) üzerine hazırlanan karışım ilave edildi. Reaksiyon 18 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon ortamına  $\text{NaBH}_4$  (136 mg, 3.64 mmol) ve MeOH (233 mg, 0.02 ml, 3.64 mmol) ilave edildi. Reaksiyon yarım saat karıştırıldı. Daha sonra TLC ile kontrol edilip durduruldu. Solvent uzaklaştırıldı ve ham ürün silika jel kolondan saflaştırıldı. 99 mg **145**, %46 verim. Sarı renkli sıvı (%70 EA /Hek.  $R_f = 0.1$ ).

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.37 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.28 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.68 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.73 (ddd,  $J = 14.4, 11.1, 7.0$  Hz, 2H), 1.61 (dt,  $J = 12.6, 6.2$  Hz, 2H).

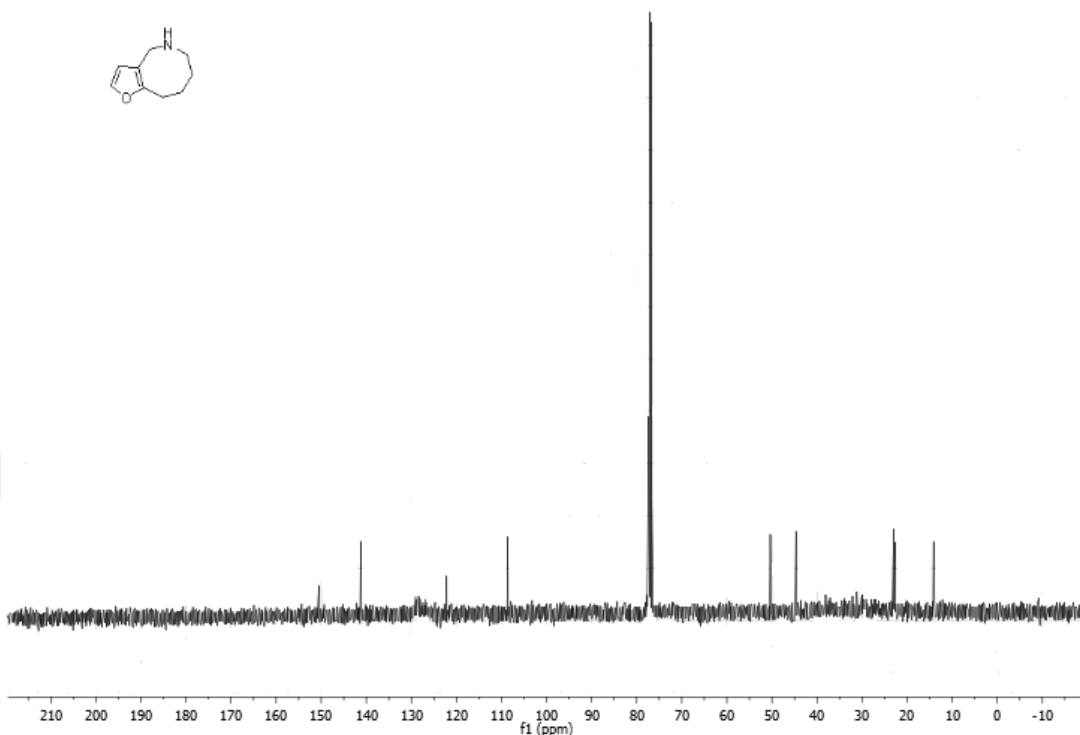
**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 150.7, 141.2, 123.0, 108.6, 50.4, 44.7, 23.0, 22.7, 14.2.

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350



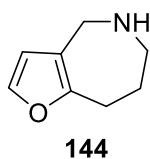
**Şekil 4.18.** Bileşik 145'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

eda  
eda 167 13 c nmr



Şekil 4.19. Bileşik 145'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

#### 4.12. 144'ün sentezi

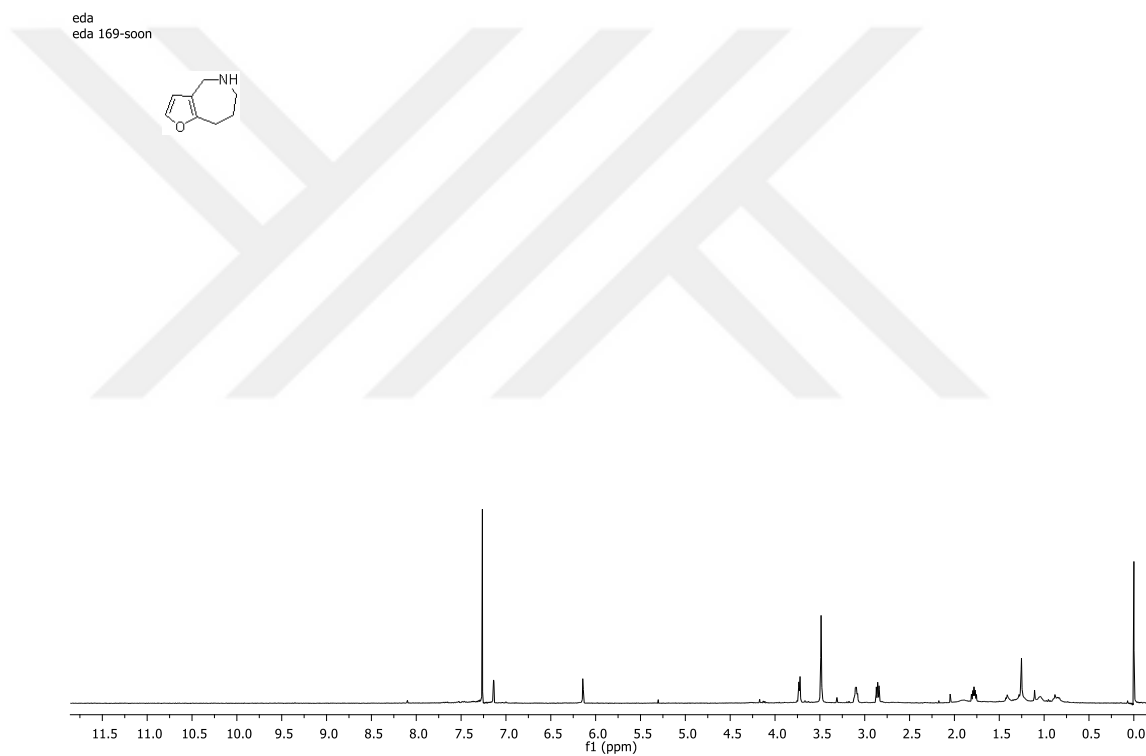


**137**'nin (200 mg, 1.1 mmol) kuru THF (6 mL) içerisindeki oda sıcaklığında karıştırıldı. Azot atmosferinde bulunan  $\text{PPh}_3$  (1.25 g, 4.79 mmol) üzerine hazırlanan karışım ilave edildi. Reaksiyon 18 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon ortamına  $\text{NaBH}_4$  (109 mg, 2.88 mmol) ve MeOH (184 mg, 0.25 ml, 2.85 mmol) ilave edildi. Reaksiyon yarım saat karıştırıldı. Daha sonra TLC ile kontrol edilip durduruldu. Solvent uzaklaştırıldı ve ham ürün silika jel kolondan saflaştırıldı. 80 mg **144**, %52 verim. Sarı renkli sıvı (%70 EA /Hek.  $R_f = 0.1$ ).

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.14 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.73 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.14 – 3.04 (m, 2H), 2.94 – 2.81 (m, 2H), 1.89 – 1.70 (m, 2H).

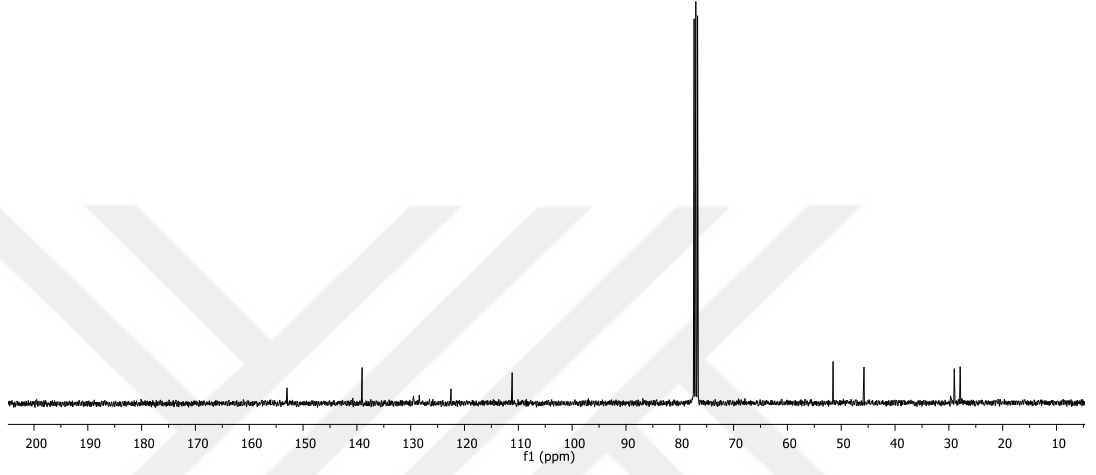
**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.0, 139.0, 122.5, 111.2, 51.5, 45.8, 29.0, 27.9.

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3288



**Şekil 4.20.** Bileşik **144**'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

eda  
eda 169 13 c nmr

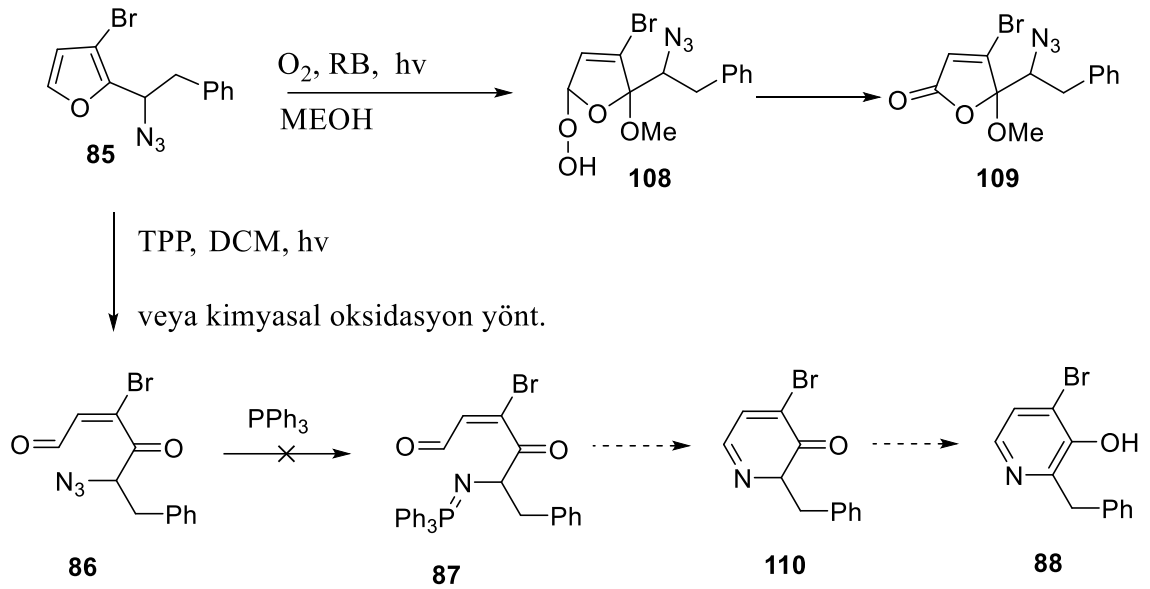


Şekil 4.21. Bileşik 144'ün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

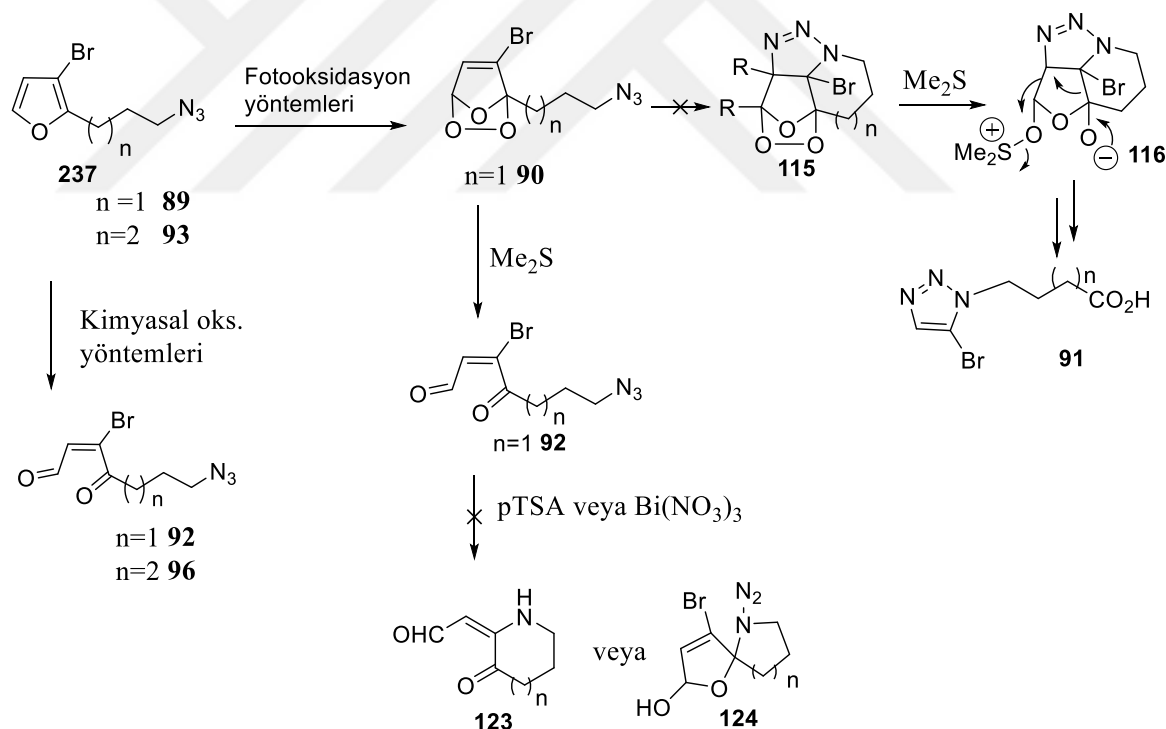
Bu tez çalışması içerisinde furan halkasının alkil yan zinciri üzerinde azit bulunan azidoalkil furan türevlerinin oksidasyonu gerçekleştirildi.

İlk olarak furan halkasının alkil yan zincirinin C-1 pozisyonunda azit içeren türevi fotooksidasyonu incelendi. RB sensitizerliğinde fotokimyasal oksidasyonu sırasında MeOH'ın endoperoksitle etkileşmediği görüldü. Fotooksijenasyon sonucu oluşan aldehit **86** ürününün kararsız olduğu ve oda sıcaklığında zamanla bozulduğu anlaşıldı. Elde edilen ham ürünün saflaştırılması gerçekleştirilemedi. Ham ürünün saflaştırılamamasının ve kararsız olmasının sebebinin aldehit grubu olabileceği öngörüldü. Daha sonra herhangi bir saflaştırma işlemi yapmaksızın ham ürün  $\text{PPh}_3$  ile muamele edilerek piridin türevi olan **88**'in sentezinin gerçekleştirilme çalışması da başarısızlıkla sonuçlandı.

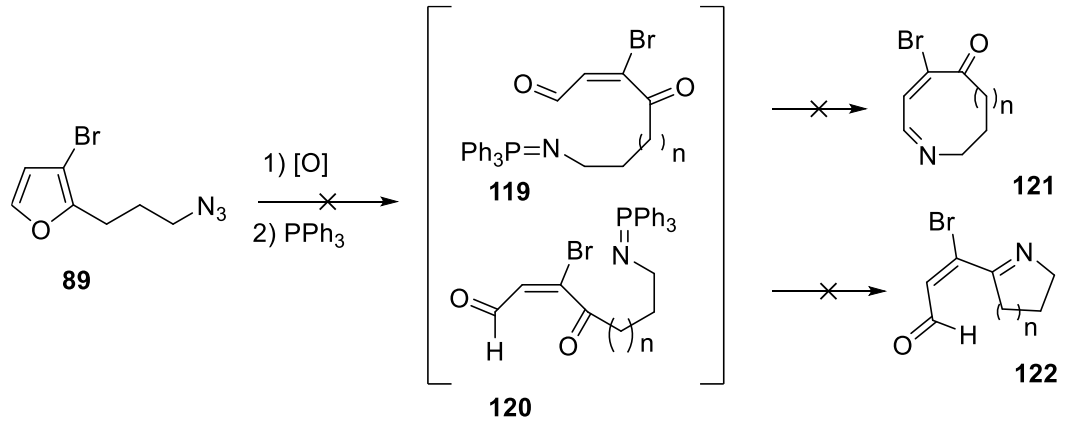


Daha sonra C-3 pozisyonunda azit içeren furan türevinin oksidasyonu için singlet oksijen ile fotooksidasyonu ve NBS ve NaClO<sub>2</sub> ile kimyasal oksidasyonu sonucu aldehit **92** ürünü elde edildi. Aynı şekilde ham ürünün saflaştırılması gerçekleştirilemedi. Benzer şekilde C-4 pozisyonunda azit içeren furan türevinin singlet oksijen ile fotooksidasyonu ve NBS ve NaClO<sub>2</sub> ile kimyasal oksidasyonu sonucu aldehit **96** ürünü elde edildi. Yine ham ürünün saflaştırılması gerçekleştirilemedi.

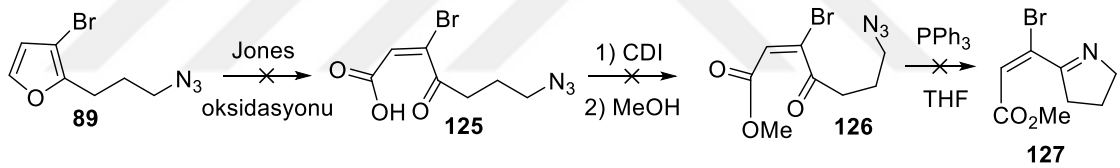
Oksidasyon ürünü **105**, pTSA katalizörlüğünde DCM içerisinde karıştırıldığında herhangi bir siklizasyon ürününe rastlanmadığı gibi **105**'in zamanla bozulduğu gözlemlendi. Katalizör olarak  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$  kullanıldığında da herhangi bir reaksiyon gerçekleşmedi.



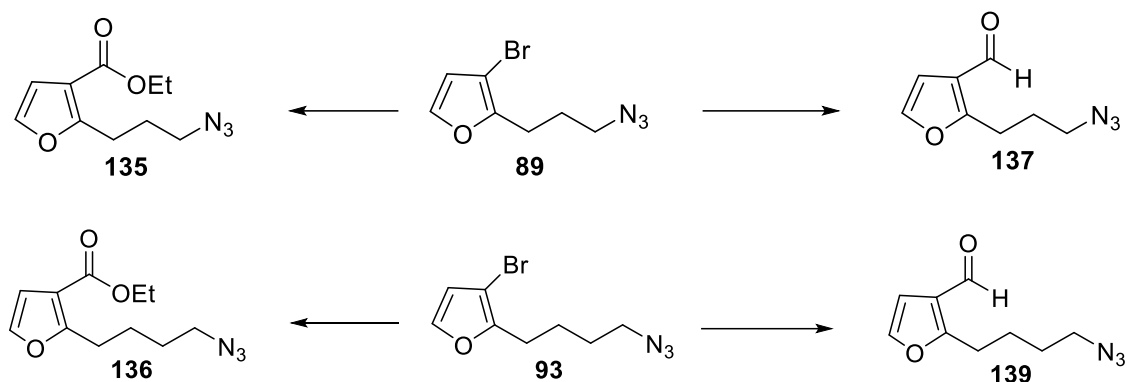
**92** bileşiğinin karbonil grupları ile azido grubu arasında azawittig reaksiyonu üzerinden elde edilmesi istenen heterosiklik bileşiklerin sentezi de gerçekleştirilememiştir. Bu ürünün elde edilememesinin sebebinin sekiz veya dokuz üyeli halkaların oluşmalarının zorluğundan kaynaklanmaktadır.



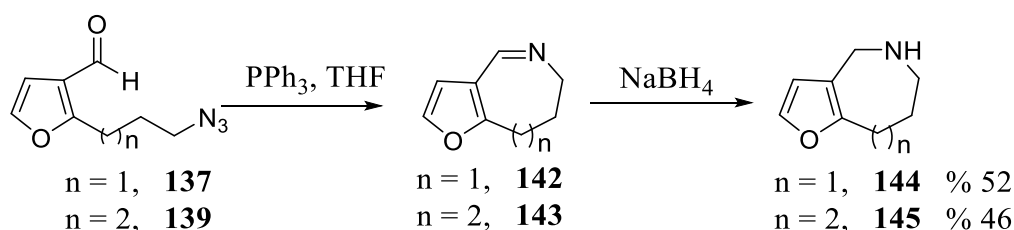
Basit çıkış bileşiğinden başlayarak daha kompleks ürün yada ürünlere ulaşılması için yapılan denemelerde başarısız olunca yöntem değiştirildi. Bu sefer de furan halkası Jones reaktifi ile karboksilik aside dönüştürülüp karboksilik asit üzerinden siklizasyon çalışmaları da başarısızlıkla sonuçlandı.



Azidoalkil içeren bromofuranların oksidasyonlarından sentetik açıdan önemli ürünler elde edilememesi üzerine, brom üzerinden türevlendirmeler yapılarak furana kaynaştırılmış azot içeren siklik bileşiklerin sentezine yönelik çalışmalar yapıldı. 3-Bromofuran türevlerinin alkilasyonu ile oluşan brom fonksiyonel grubunun süstitüsü ile başka grupların bağlanmasına imkan sağlayacağı öngörülmüştür. Bunun üzerine yapılan reaksiyonlarda istenilen ürünler 135, 136, 137, 139 elde edilmiştir. Fakat verimlerinin düşük olması yöntemin gözden geçirilmesi gerekliliğini doğurmuştur. Bunun için daha sonra verim artırmaya çalışmış ve başarılı bir sonuç elde edilememiştir.



Daha sonra furan halkasına yeni heterosiklik halkalar kaynaştırılması çalışmaları yapıldı. Bunun için **144** ve **145** moleküllerine benzer sentezlerin gerçekleştirilmesi için literatürde kolay ve genel yöntemler bulunmadığından yeni bir yöntem geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla elde edilen aldehytlar **137** ve **139** oda sıcaklığında THF içinde  $\text{PPh}_3$  ile muamele edilerek intramoleküler kondenzasyon ürünleri **142**, **143** elde edilmiştir. Furana kaynaştırılmış azot içeren halkalı bileşiklerin sentezleri için yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Fakat burada da verimin düşük olduğu gözlenmiştir. Verimin düşük olmasının sebebinin yedili ve sekizli halka oluşumunun zor olmasından kaynaklanabileceği düşünülebilir.



Sonuç olarak amacımızı oluşturan basit bir bileşikten daha kompleks birimlere ulaşılabilme düşüncemiz sınırlı örneklerle olsa da gerçekleştirilmiştir. Fakat birinci, üçüncü ve dördüncü karbondaki azit içeren azidoalkil furan türevlerinin oksidasyonları için daha detaylı ve ileri düzeyde çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- Achmatowicz, O., Bukowski, P., Szechner, B., Zwierzchowska, Z., & Zamojski, A., 1971. Synthesis of Methyl 2,3-Dideoxy-DI-Alk-2-Enopyranosides from Furan Compounds - General Approach to Total Synthesis of Monosaccharides. *Tetrahedron Letters*, 27(10), 1973-1996.
- Balci, M., 1981. Bicyclic endoperoxides and synthetic applications. *Chemical Reviews*, 81(1), 91-108.
- Ballini, R., & Bosica, G., 1998. Synthesis of (E)-4-oxonon-2-enoic acid, a natural antibiotic produced by *Streptomyces olivaceus*. *Journal of Natural Products*, 61(5), 673-674.
- Clive, D. L. J., Minaruzzaman, & Ou, L. G., 2004. Conversion of furans into gamma-hydroxybutenolides: Use of sodium chlorite. *Journal of Organic Chemistry*, 70(8), 3318-3320.
- Fall, A., Sene, M., Tojo, E., Gomez, G., & Fall, Y., 2010. Use of ionic Liquid as Solvent in the Oxidation of Furans with Singlet Oxygen, *Synthesis*, (20), 3415-3417.
- Garcia, I., Perez, M., Gandara, Z., Gomez, G., & Fall, Y., 2008. The furan approach to azacyclic compounds. *Tetrahedron Letters*, 49, 3609-3612.
- Gollnick, K., & Griesbeck, A., 1985. Singlet Oxygen Photooxygenation of Furans - Isolation and Reactions of (4+2)-Cycloaddition Products (Unsaturated Sec-Ozonides). *Tetrahedron Letters*, 41(11), 2057-2068.
- Hayes, S. J., Knight, D. W., Smith, A. W. T., & O'Halloran, M. J., 2010. On the curious oxidations of 2-furylethanols. *Tetrahedron Letters*, 51(4), 720-723.
- Jakubec, P., Berkes, D., Kolarovic, A., & Povazanec, F., 2006. Asymmetric Synthesis of Aliphatic and  $\alpha$ -Amino and  $\gamma$ -Hydroxy  $\alpha$ -Amino Acids and Introduction of a Template for Crystallization-Induced Asymmetric Transformation. *Synthesis* (23), 4032-4040.
- Kazancioglu, E. A., Kazancioglu, M. Z., Fistikci, M., Secen, H., & Altundas, R., 2013. Photooxygenation of Azidoalkyl Furans: Catalyst-Free Triazole and New Endoperoxide Rearrangement. *Organic Letters*, 15(18), 4790-4793.
- Kazancioglu, M. Z., Kazancioglu, E. A., Secen, H., & Altundas, R., 2015. Oxidation of aminoalkyl and hydroxylaminoalkyl furans. *Tetrahedron Letters*, 56(50), 6994-6997.
- Kazancioglu, M. Z., Kazancioglu, E. A., Secen, H., & Altundas, R., 2016. Oxidation of azidoalkyl furans. *Tetrahedron Letters*, 57(50), 5611-5615.
- Kobayashi, Y., Nakano, M., Kumar, G. B., & Kishihara, K., 1998. Efficient conditions for conversion of 2-substituted furans into 4-oxygenated 2-enoic acids and its application to synthesis of (+)-aspicilin, (+)-patulolide A, and (-)-pyrenophorin. *Journal of Organic Chemistry*, 63(21), 7505-7515.
- Kotzabasaki, V., Vasslikogiannakis, G., & Stratakis, M., 2016. Regiocontrolled Synthesis of  $\gamma$ -Hydroxybutenolides via Singlet Oxygen-Mediated Oxidation of 2-Thiophenyl Furans. *Journal of Organic Chemistry*, 81, 4406-4411.
- Lefebvre, Y., 1972. Oxidation of furans - I. synthesis of 6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-ones. *Tetrahedron Letters*, (13), 133-136.

- Levesque, F., & Seeberger P. H., 2011. Highly Efficient Continuous Flow Reactions Using Singlet as a “Green” Reagent. *Organic Letters*, 13(19), 5008-5011.
- 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.
- Montagnon, T., Kalaitzakis, D., Triantafyllakis, M., Stratakis, M., Vassilikogiannakis, G., 2014. Furans and singlet oxygen--why there is more to come from this powerful partnership. *Chem Commun.*, 50 (98), 15480-98.
- Onitsuka, S., Nishino, H., & Kurosawa, K., 2001. Photooxygenation of 3-acetyl-5-aryl-2-methylfurans via endoperoxide intermediate and the following reactions. *Tetrahedron Letters*, 57(28), 6003-6009.
- Triantafyllakis, M., Tofi, M., Montagnon, T., Kouridaka, A., & Vassilikogiannakis, G., 2014. Singlet Oxygen-Mediated Synthesis of Bis-spiroketal Found in Azaspiracides. *Organic Letters*, (16), 3150-3153.

## ÖZGEÇMİŞ

11 Kasım 1992 tarihinde Erzurum’da doğdu. İlköğretim ve lise öğrenimini Erzurum’da tamamladı. 2012-2016 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü Lisans programından mezun oldu. 2016 yılından beri Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans çalışmalarını sürdürmektedir.

