

**AMİNOALKİLFURAN TÜREVLERİNİN
OKSİDASYONU VE SENTETİK
UYGULAMALARI**

Z. Mustafa KAZANCIOĞLU

**Doktora Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ
2013
Her hakkı saklıdır**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**AMİNOALKİLFURAN TÜREVLERİNİN OKSİDASYONU
VE SENTETİK UYGULAMALARI**

Z. Mustafa KAZANCIOĞLU

KİMYA ANABİLİM DALI

**ERZURUM
2013**

Her hakkı saklıdır



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



TEZ ONAY FORMU

**AMİNOALKİLFURAN TÜREVLERİNİN OKSİDASYONU VE SENTETİK
UYGULAMALARI**

Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ danışmanlığında, Mustafa Z. KAZANCIOĞLU tarafından hazırlanan bu çalışma 18/01/2013 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda Doktora tezi olarak **oybirliği** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Mustafa CEYLAN

İmza :

Üye : Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İmza :

Üye : Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

İmza :

Üye : Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİGİL

İmza :

Üye : Prof. Dr. Yunus KARA

İmza :

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum

Prof. Dr. İhsan EFEOĞLU
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Tübitak projeleri kapsamında desteklenmiştir.
Proje No: 107T838

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

Doktora Tezi

AMİNOALKİLFURAN TÜREVLERİNİN OKSİDASYONU VE SENTETİK UYGULAMALARI

Mustafa KAZANCIOĞLU

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

Alkil yan zincir üzerinde amin ve hidroksil amin içeren 2-alkil furan türevleri sentezlendi. Furan halkalarının α,β -doymamış dion sistemleri ile oksidasyonu için uygun reaksiyon şartları belirlendi.

1-Aminoksi alkil furan **103**'ün fotooksijenasyonu ve *m*CPBA ile oksidasyonundan yedi üyeli heterosiklik bileşik **106** elde edildi. **128**'in RB sensitizerliğinde fotooksijenasyonundan oluşan α,β -doymamış-1,4-dion sistemine hidroksilamin grubunun diastereoselektif katılması ile **133** 4:1 diastereomerik oranda elde edildi. **128**'in -40°C'de *m*CPBA ile oksidasyonundan iki yeni kiral ve iki prokiral merkeze sahip okzazolidin (**136**) türevi elde edildi. 2-Aminoksi alkil furan'ın (**148**) fotooksijenasyonundan oluşan spiro **160** okzazolin **161**'e dönüştürüldü.

2-aminoalkil furan **175**'in RB ve TPP sensitizerliğinde fotooksijenasyonundan oluşan α,β -doymamış-1,4-dion sistemine amin grubunun konjuge katılması ile **183** diastereomerik karışım olarak elde edildi. *m*CPBA ile 0°C'de oksidasyon çalışmalarından iki kiral ve iki prokiral merkeze sahip polisubstitue pirrolidin türevi **189** elde edildi.

2013, 151 sayfa

Anahtar Kelimeler: α,β - amin ve aminooksi furan türevleri, Furan'ın TPP, RB ve *m*CPBA ile oksidasyonu, yeni kiral merkezler oluşturma, ketonların seçici indirgenmesi

ABSTRACT

PhD Thesis

OXIDATION AND SYNTHETIC APPLICATIONS OF AMİNOALKYLFURAN DERIVATIVES

Mustafa KAZANCIOGLU

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

Supervisor: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAS

2-alkyl furan derivatives containing amine and hydroxylamine were synthesized on the alkyl side chain. The necessary conditions for the chemical oxidation and photooxygenation to convert the furan rings into α,β unsaturated dione systems were determined.

The seven membered heterocyclic compound **106** was obtained from the photooxygenation of the hydroxylamine alkyl furan **103** and oxidation with *m*CPBA in the presence of a sensitizer. Compound **133** was obtained in a 4:1 diastomeric ratio from the conjugate addition of the hydroxylamine group onto the α,β -unsaturated-1,4-dion system formed from the RB sensitized photooxygenation of **128**. An isoxazoline derivative (**136**) containing two new chiral and two prochiral centers was obtained from the oxidation of **128** at -40°C with *m*CPBA. The spiro-**160** compound formed from the photooxygenation of the hydroxylamine alkyl furan (**148**) was converted into **161** with a catalytical amount of pTSA and isoxalozine.

Pyrrolidine **183** was obtained in a diastomeric mixture (1:1) from the conjugate addition of the amine group onto the α,β -unsaturated-1,4-dion system formed from the RB and TPP sensitized photooxygenation of 2-aminoalkyl furan **175**. A polysubstituted pyrrolidine derivative **189** containing two chiral and two prochiral centers was obtained from the research carried out on the oxidation with *m*CPBA at 0°C .

2013, 151 pages

Keywords: α -, β - amino and aminoxy furan derivatives, oxidation of Furan with TPP, RB and *m*CPBA, generating new chiral centers, selective reduction of ketones.

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma TÜBİTAK (Proje No: 107T818) tarafından desteklemiş olup Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ yöneticiliğinde yapılmıştır.

Öncelikle çalışmalarımın her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmalarım süresince devamlı yardımlarını gördüğüm, tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım esnasında devamlı yardımlarını gördüğüm ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım değerli arkadaşlarım Sayın Arş. Gör. Elif AKIN KAZANCIOĞLU'na, Sayın Arş. Gör. Fatih POLAT'a, Sayın Arş. Gör. Yakup GÜNEŞ'e, Sayın Nejat ARÇELİK'e, Sayın Arş. Gör. Aytakin KÖSE'ye, Sayın Hatice SEÇİNTİ'ye, Sayın Meryem FISTIKÇI'ya, Sayın Derya AKTAŞ'a, Sayın Özlem GÜNDOĞDU'ya ayrıca değerli katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Yunus KARA'ya, Sayın Prof. Dr. Yavuz TAŞKESİNLİĞİL'e, Sayın Yrd Doç. Dr. Serdar BURMAOĞLU'na ve Sayın Prof. Dr. Mustafa CEYLAN'a, NMR spektrumlarının alınmasında gösterdikleri titiz çalışmalarından dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ'a, Sayın Uzman Murat ACAR'a ve Sayın Uzman Barış ANIL'a, IR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Duygu EKİNCİ ve Sayın Züleyha KUDAŞ'a, Organik Kimya Araştırma grubundaki bütün hocalarım ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman beni destekleyen maddi ve manevi gösterdikleri özveri ve sevgiden dolayı aileme, özellikle eşime teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Mustafa KAZANCIOĞLU

Ocak, 2013

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	5
2.1. Amaç	16
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	17
3.1. Hidroksilaminoalkil Furan Türevlerinin Sentezleri ve Oksidasyonu.....	17
3.2. Aminofuran Türevlerinin Sentezi ve Oksidasyonları.....	29
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	49
4.1. Saflaştırma.....	49
4.2. Kromatografik Ayırmalar	49
4.2.1. Kolon kromatografisi	49
4.2.2. İnce tabaka kromatografisi	49
4.3. Spektrumlar	49
4.4. Genel Reaksiyon Yöntemi.....	49
4.5. Deneyler	50
4.5.1. 97'nin sentezi	50
4.5.2. 99'un sentezi.....	50
4.5.3. 100'ün sentezi.....	51
4.5.4. 101'in sentezi	52
4.5.2. 103'ün sentezi.....	53
4.5.6. 123a'nın sentezi.....	54
4.5.7. 124'ün sentezi.....	55
4.5.8. 125'in sentezi	55
4.5.9. 126'nın sentezi	56

4.5.10. 128'in sentezi	57
4.5.11. 118'in sentezi	58
4.5.12. 141'in sentezi	59
4.5.13. 142'nin sentezi	60
4.5.14. 143'ün sentezi.....	61
4.5.15. 144'ün sentezi.....	62
4.5.16. 147'nin sentezi	63
4.5.17. 148'in sentezi	64
4.5.18. 170'in sentezi	65
4.5.19. 171'in sentezi	66
4.5.20. 174'ün sentezi.....	67
4.5.21. 175'in sentezi	68
4.5.22. 106'nın sentezi	69
4.5.23. 133'ün sentezi.....	70
4.5.24. 136'nın sentezi	71
4.5.25. 152'nin sentezi	72
4.5.25. 160'ın Sentezi.....	73
4.5.26. 161'in Sentezi.....	74
4.5.27. 177'nin Sentezi.....	75
4.5.28. 180'in sentezi	75
4.5.29. 182'nin sentezi	76
4.5.30. 183'ün sentezi.....	77
4.5.31. 189'un sentezi.....	78
4.5.32. 185'in Sentezi.....	79
4.5.33. 199 ve 200'ün sentezi.....	79
4.5.34. 202'nin sentezi	81
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	82
KAYNAKLAR	93
EKLER.....	97
EK 1.....	97
ÖZGEÇMİŞ	152

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

bd	Geniş dublet
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butil dikarbonat
bs	Geniş singlet
Cbz	Karboksibenzil
CDI	Karbodiimidazol
d	Dublet
DBU	1,8-diazabisiklo[5.4.0]undeka-7-ene
DCM	Diklorometan
dd	Dubletin dubleti
ddd	Dubletin dubletinin dubleti
Et	Etil
Hek	Hekzan
IR	Infrared spectroscopy
LDA	Lityum diizopropil amid
m	Multiplet
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Klorperbenzoik asit
Me ₂ S	Dimetilsülfür
NBS	<i>N</i> -bromsüksinimid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butillityum
NEt ₃	Trietilamin
NMR	Nükleer manyetik rezonans
PCC	Piridinyumklorokromat
q	Kuvarted
RB	Rose Bengal
rt	Oda sıcaklığı
s	Singlet
t	Triplet
TBAF	Tetrabütilamonyumflorür
TBDMSCl	Tersiyerbütildimetilsililklorür

THF	Tetrahidrofuran
TPP	<i>meso</i> -Tetrafenilporfirin
α	Alfa
β	Beta

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Furan halkasının oksidasyonu sonucu α,β -doymamış 1,4-dikarbonil bileşiklerinin oluşması	1
Şekil 1.2. Fotooksijenasyonda kullanılan indirgeyicilerin ürün dağılımına etkisi.....	2
Şekil 1.3. Fotooksijenasyonda kullanılan çözücünün ürün dağılımına etkisi.....	3
Şekil 1.4. Yan zincirinde OH fonksiyonel grubu bulunan furan türevlerinin oksidasyonu.....	3
Şekil 1.5. Iesce <i>et al.</i> (2001) çalışması	4
Şekil 2.1. (+)-Aspicilin'in (23) sentezi	5
Şekil 2.2. Tylonolide'nin 28 sentezi	6
Şekil 2.3. Maraş <i>et al.</i> 2008'de yapılan 35 'ün sentezi	7
Şekil 2.4. (-)- <i>Funebrine</i> 'nin 40 sentezi.....	8
Şekil 2.5. Achmatowich reaksiyonu	8
Şekil 2.6. Cacospongionolide (48)'in sentezi	9
Şekil 2.6. İso-cladospolide B türevlerinin (50, 51, 52, 53) sentezi.....	9
Şekil 2.7. Alonso <i>et al.</i> (2005) yapılan 59 ve 60 'ın sentezi	10
Şekil 2.8. Tofi <i>et al.</i> (2009)'ün yaptıkları 64 'ün sentezi.....	11
Şekil 2.9. Fall <i>et al.</i> (2010) yapılan 66 'nın sentezi	11
Şekil 2.10. Furan halkasının oksidasyonunun biyolojik aktivite gösteren bileşiklerin sentezlerine uygulanması	12
Şekil 2.11. Go'mez ve Fall (2008) yapılan 75 'ün sentezi.....	13
Şekil 2.12. Haukaas <i>et al.</i> 2001'de yapılan 80 'nin sentezi	13
Şekil 2.13. 80 'nin NBS ile oksidasyonu (Haukaas <i>et al.</i> 2001).....	14
Şekil 2.14. 88 'in sentezi (Haukaas <i>et al.</i> 2001)	14
Şekil 2.15. Kalaitzakis <i>et al.</i> (2012) 93 'ün sentezi	15
Şekil 2.16. Hidroksil amin ve amin süstitüe alkil furan türevlerin oksidasyonu ve selektif siklizasyonu	16
Şekil 3.1. Furoik asit 96 'dan çıkarak 103 'ün sentez kademeleri	17
Şekil 3.2. 103 'ün mCPBA ile oksidasyonu ve 106 'nın sentezi	19
Şekil 3.3. 103 'ün TPP varlığında oksidasyonu ve 106 'nın sentezi.....	20

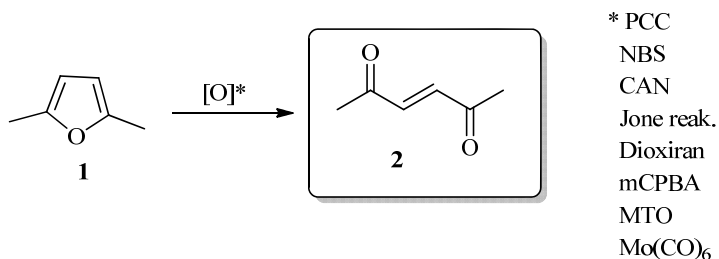
Şekil 3.4. 106'nın Jones reaktifi ile oksidasyonu ve 110'nun sentezi	21
Şekil 3.5. 103'ün TPP ve azot bazları eşliğinde oksidasyon denemeleri.....	23
Şekil 3.6. 103'ün RB varlığında oksidasyonu ve 106' nin sentezi	24
Şekil 3.7. 2-Metoksifuran ile alkilasyon denemeleri	25
Şekil 3.8. 2-Metilfuran'dan 120'nin sentezi ve oksidasyon denemeleri.....	25
Şekil 3.9. 2-Metilfuran'dan 128'in sentezi	26
Şekil 3.10. 128'nin TPP varlığında oksidasyonu ve 133'ün sentezi	27
Şekil 3.11. 128'nin RB varlığında oksidasyonu ve 133'ün sentezi	28
Şekil 3.12. 128'in mCPBA ile oksidasyonu ve 136'nın sentezi	29
Şekil 3.13. 2-Metilfuran ve furan'dan çıkılarak 147 ve 148'in sentezleri	30
Şekil 3.14. 147'nin TPP varlığında oksidasyonu ve 152'nin sentezi	31
Şekil 3.15. 147'nin RB varlığında oksidasyonu ve 152'nin sentezi	31
Şekil 3.16. 148'in RB, TPP ve mCPBA ile oksidasyonu ve 160'ın sentezi	32
Şekil 3.17. 161'in sentezi.....	33
Şekil 3.18. İzoksazolin sentezi.....	33
Şekil 3.19. 2-Metilfuran ve furan'dan çıkarak 171 ve 175'in sentezleri	34
Şekil 3.20. 174'in TPP varlığında oksidasyonu ve 177'nin sentezi	35
Şekil 3.21. 177 ile siklizasyon denemeleri.....	36
Şekil 3.22. 180 ile siklizasyon denemeleri.....	36
Şekil 3.23. 175'in TPP ve RB varlığında oksidasyonu ve 183'ün sentezi	37
Şekil 3.24. 182 ile siklizasyon denemeleri.....	37
Şekil 3.25. 183 ile siklizasyon denemeleri.....	38
Şekil 3.26. 175'in mCPBA ile oksidasyonu ve 189'ün sentezi	40
Şekil 3.27. 189'un NOE Spektrum	40
Şekil 3.28. 189 ile bazik haloform ve Baeyer-Villiger denemeleri	41
Şekil 3.29. 189 ile siklizasyon denemeleri.....	42
Şekil 3.30. 189'un selektif indirgenme denemeleri	44
Şekil 3.31. 189'un (t-BuO) ₃ LiAlH ile indirgenmesi.....	45
Şekil 3.32. 189'un MeMgBr ile muamelesi.....	46
Şekil 3.33. 202'nin NOE spektrumu.....	47
Şekil 3.34. 189'dan pirolopirolidinlerin (206, 207) sentez çalışmaları	48

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. 189'un KOH ile kondenzasyon denemeleri.....	43
Çizelge 3.2. 189'un (t-BuO) ₃ LiAlH ile indirgenme denemeleri.....	45

1. GİRİŞ

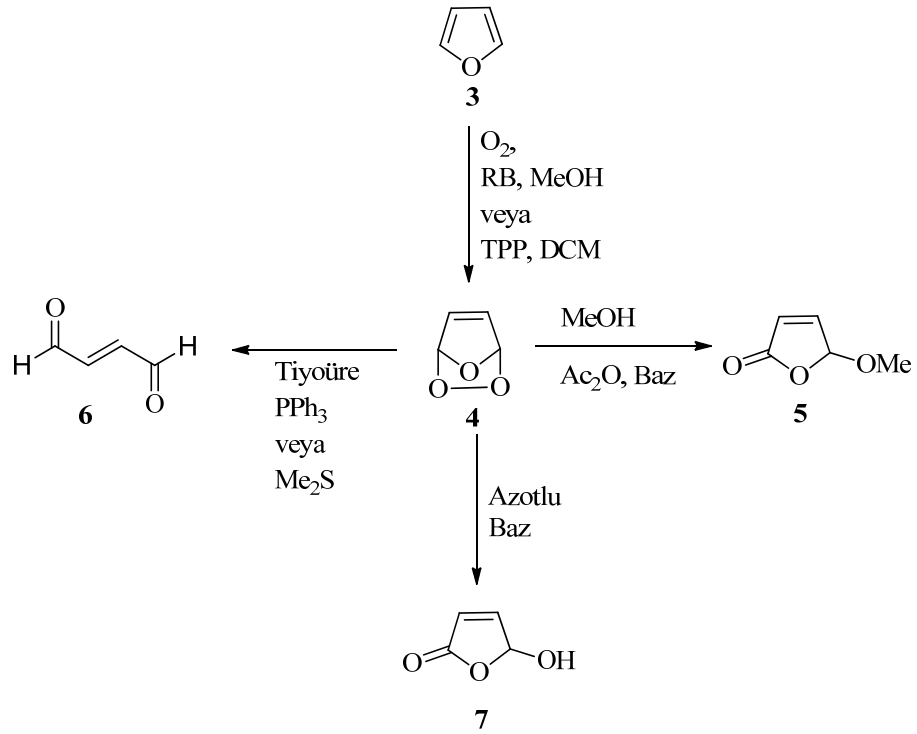
Furan türevleri, biyolojik aktiviteye sahip birçok doğal ürünün sentezinde önemli çıkış bileşikleridir (Achmatowich *et al.* 1971). Furan halkasının oksidasyonu α,β -doymamış-1,4-dikarbonil bileşiklerini (**2**) oluşturmaktadır (Şekil 1.1). α,β -Doymamış-1,4-dikarbonil bileşikleri oldukça yüksek sentetik potansiyele sahiptir (Quan and Corey 2003). Çünkü çift bağ ve karbonil grupları çeşitli fonksiyonel gruplara rahatça dönüştürülebilmektedirler (Burke *et al.* 2004). Furan halkasının oksidasyonu; *m*CPBA (Kouloscheri *et al.* 2001), NBS (Burke *et al.* 2004), dioxiran (Adger *et al.* 1991), PCC (Piancatelli *et al.* 1980), Jones reaktifi (Ngooi *et al.* 1989), CAN (Lepage and Lepage 1983), NaClO_2 (Clive *et al.* 2005), metiltrioksorenyum (MTO) (Finlay *et al.* 1998), gibi oksitleyiciler kullanılarak yapılabilmektedir.



Şekil 1.1. Furan halkasının oksidasyonu sonucu α,β -doymamış 1,4-dikarbonil bileşiklerinin oluşması

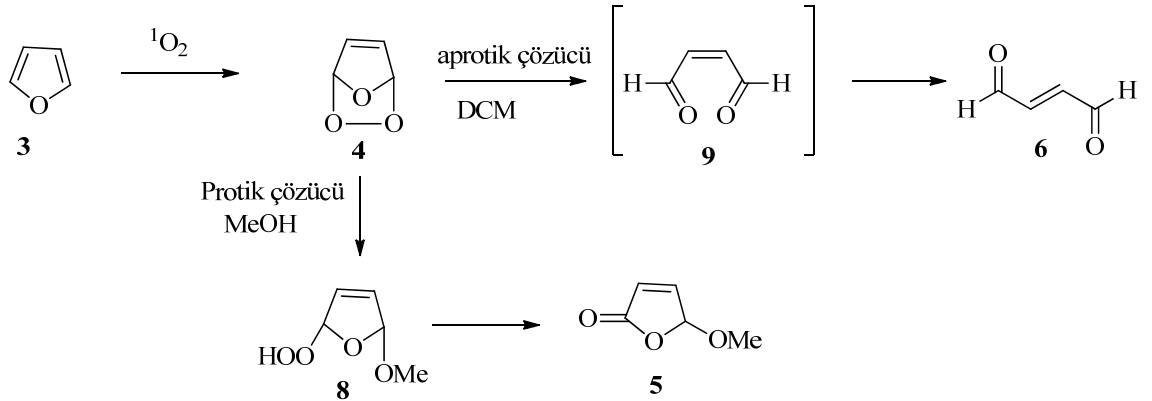
Ayrıca TPP, RB ve Metilen Blue gibi sensitizerler eşliğinde fotooksidasyon yöntemi ile de furan halkasının oksidasyonu yapılabilmektedir (Cermola *et al.* 2005; Tofi *et al.* 2009). Singlet oksijen fonksiyonel gruplarla etkileşmediği için diğer kimyasal yöntemlerden daha yaygın olarak furan halkasının oksidasyonunda kullanılmaktadır (Onitsuka *et al.* 2001; Demeke and Forsyth 2003; Burke *et al.* 2004; Leverett *et al.* 2006). Bir sensitizer varlığında *in situ* olarak oluşturulan singlet oksijen, furan halkasına katılarak endoperoksit (**4**) ara ürününü oluşturmaktadır. Endoperoksitler PPh_3 , azot bazları, tiyoüre ve Me_2S ile muamele edilerek parçalanmaktadır (Şekil 1.2). Endoperoksit bağının Me_2S , tiyoüre ya da PPh_3 ile 1,4-dikarbonil bileşiklerini; MeOH ,

Ac₂O ve baz lakton **5** ve sadece baz kullanıldığında ise lakton **7** bileşiklerini vermektedirler (Fall *et al.* 2003, Patil *et al.* 2008, Noutsias *et al.* 2011).



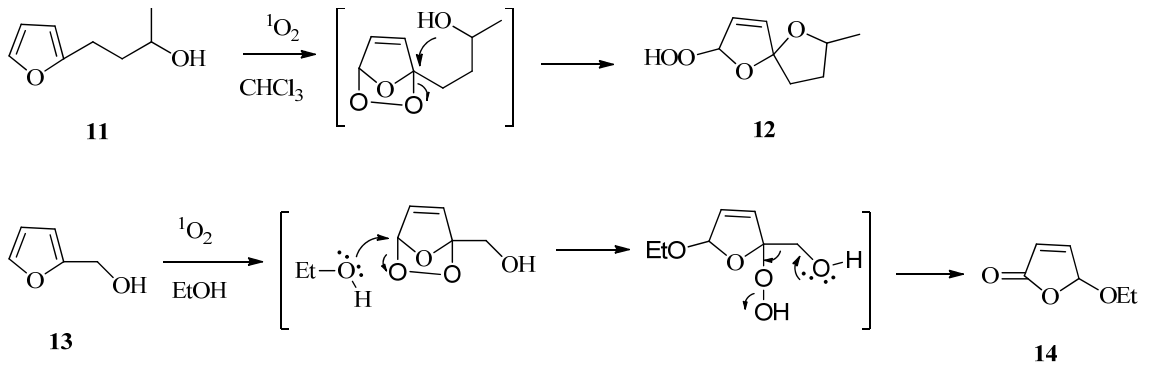
Şekil 1.2. Fotooksijenasyonda kullanılan indirgeyicilerin ürün dağılımına etkisi

Fotooksijenasyonda kullanılan çözücünün ürün dağılımını etkilediği gözlenmiştir. Aprotik bir çözücü kullanıldığında endoperoksit ara ürünü (**4**) üzerinden 1,4-dion (**9**) bileşiği oluşurken alkol kullanıldığında ise yine **4** ara ürünü üzerinden **8** oluşmakta ve **5**'e düzenlenmektedir (Şekil 1.3). Bu sonuç metanolün endopeoksit (**4**) ile etkileştiğini göstermektedir (Gollnick and Griesbeck 1985).



Şekil 1.3. Fotooksisjenasyonda kullanılan çözücünün ürün dağılımına etkisi

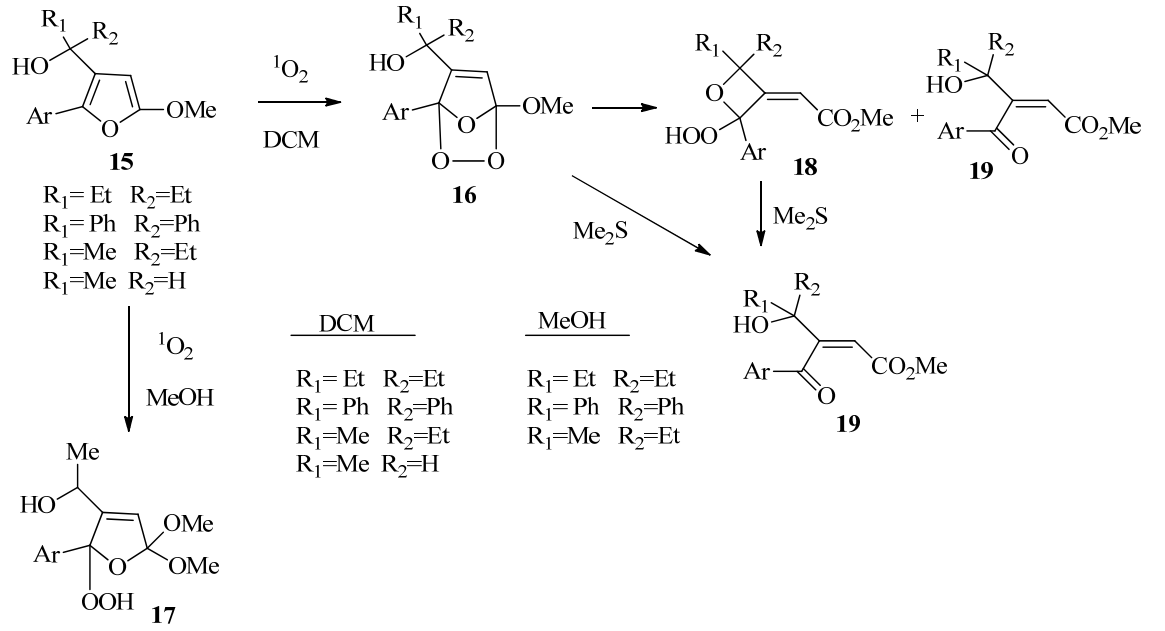
11'in nükleofilik özellik göstermeyen aprotik bir çözücü olan kloroform içerisindeki fotooksisjenasyonunda, yan zincir üzerinde bulunan OH grubun endoperoksit ara ürünü ile etkileşerek spiro **12** bileşiğini oluşturduğu tespit edilmiştir. Protik bir çözücü olan EtOH içerisindeki **13** bileşiğinin fotooksidasyonunda ise benzer etkileşmenin ardından EtOH'ün endoperoksit ile etkileştiği gözlenmiş ve **14** bileşiği elde edilmiştir (Gollnick and Griesbeck 1985) (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Yan zincirinde OH fonksiyonel grubu bulunan furan türevlerinin oksidasyonu

Iesce *et al.* (2001) de çözücünün ve 3-pozisyonuna yerleştirilen alkil grubunun α -pozisyonunda hidroksil grubunun endoperoksit üzerindeki etkisini incelemiştir. **15** bileşiğinin DCM içerisindeki $-20^\circ C$ 'de gerçekleştirilen fotooksidasyonunda yapıda bulunan hidroksil grubunun endoperoksit ile etkileşerek hidroperoksi oksetan (**18**) ve

eser miktarda da Z-keto esterin (**19**) oluştuğu gözlenmiştir. Ayrıca hidroperoksi oksetana (**18**) Me₂S ilave edildiğinde hidroperoksit bağının indirgenmesi sonucu kantitatif olarak Z-keto ester bileşiği (**19**) elde edilmiştir. Fotoooksijenasyon metanol içerisinde gerçekleştirildiğinde ise ara ürün olarak oluşan endoperoksitin (**16**) metanol ile reaksiyon vererek **17**'yi oluşturduğu görülmüştür (Iesce *et al.* 2001) (Şekil 1.5).

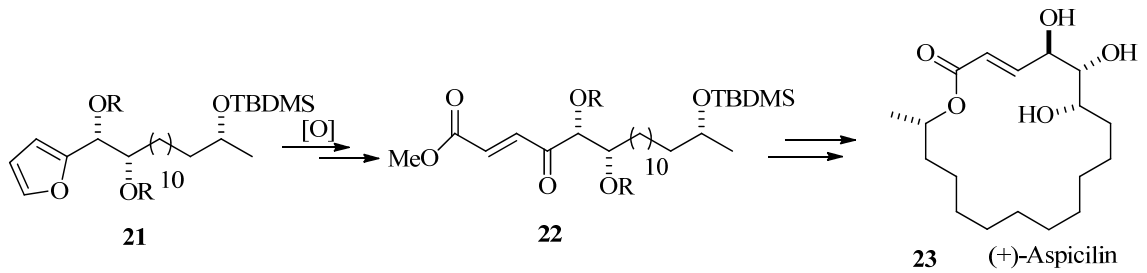


Şekil 1.5. Iesce *et al.* (2001) çalışması

2. KAYNAK ÖZETLERİ

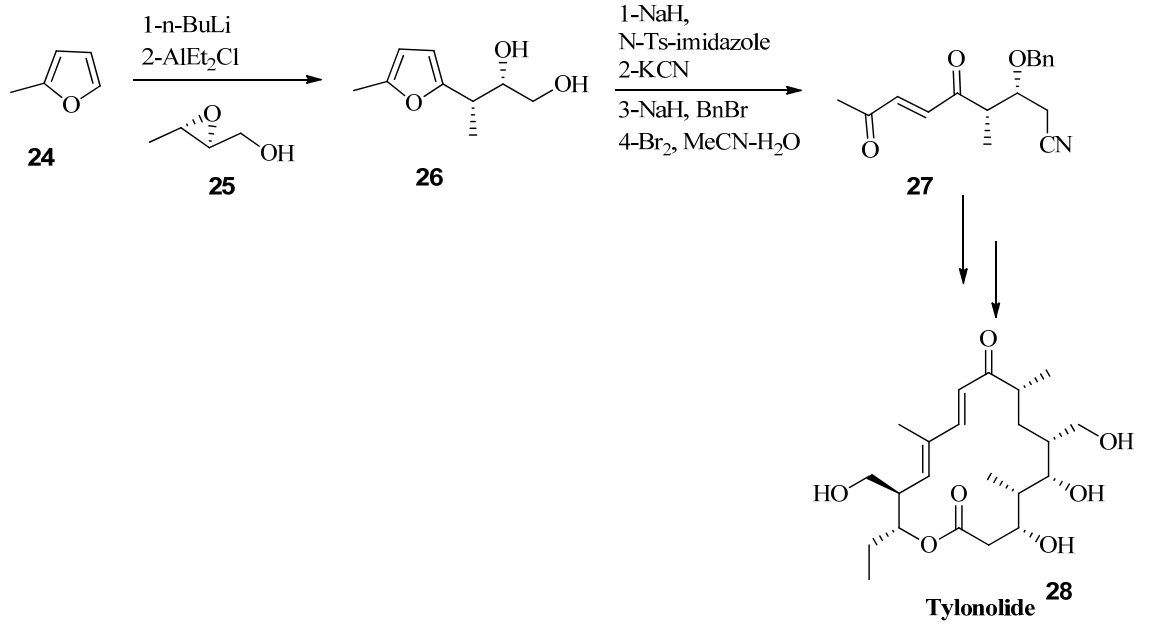
Bu kısımda ilk olarak α,β -doymamış-1,4-dion sistemleri ihtiva eden ve sentetik öneme sahip bileşiklerin sentezinden örnekler verilecektir. Daha sonra prolidin ve piperidin türevlerinin furan halkasının oksidasyonu ile yapılan sentezlerine örnekler verilecektir.

Furan türevlerinin oksidasyonu ile elde edilen 1,4-enedikarbonil bileşiği dienofil ve Michael akseptörü gibi sentetik açıdan önemli anahtar bileşiktir. Kobayashi ve grubu α -furil karbinol türevi **21**'in sentezinin ardından, NBS ile oksidasyonu ile α,β -doymamış-1,4-dion'u (**22**) elde etmişlerdir. Keton fonksiyonel grubunun indirgenmesi ve ardından makrolaktonizasyonla aspicilin (**23**) elde edilmiştir (Kobayashi *et al.* 1998) (Şekil 1.10).



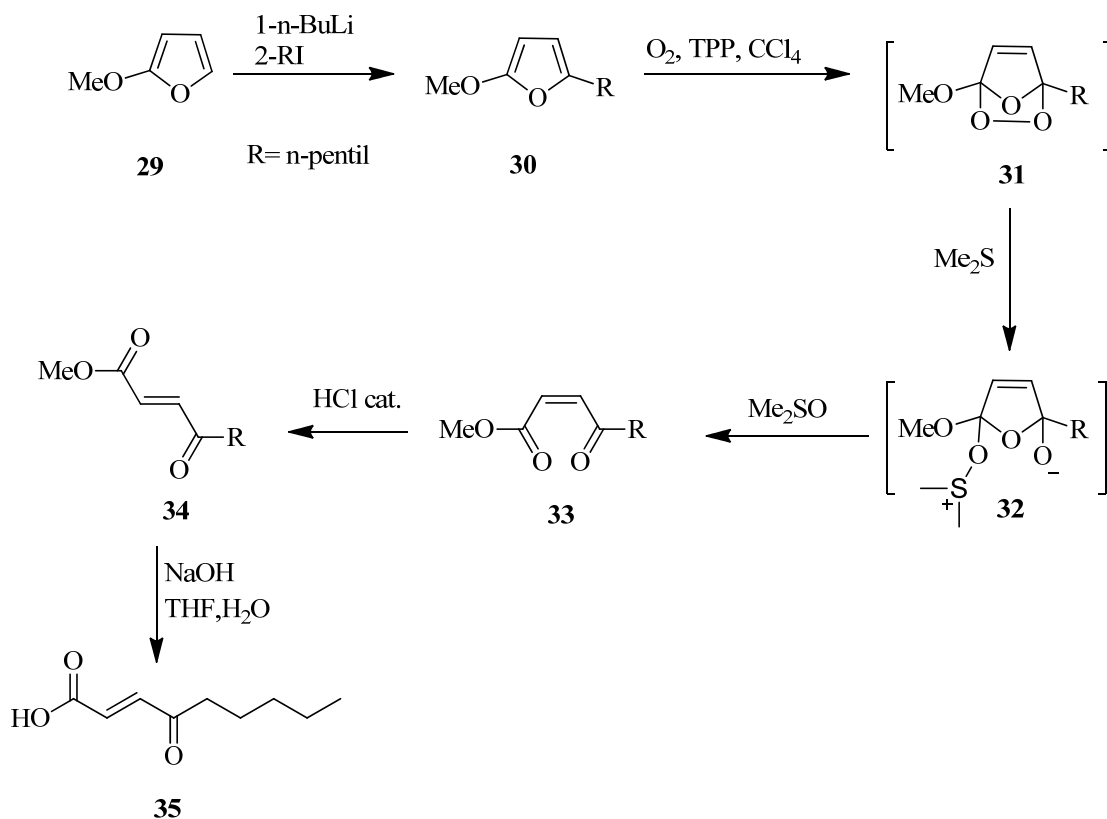
Şekil 2.1. (+)-Aspicilin'in (**23**) sentezi

Tylonolide, macrolide antibiotiklerinin 16 üyeli halkasını oluşturmaktadır. Raczkó (2003) tedavi amaçlı kullanılan Tylonolide **28**'in sentezini Metilfuran'dan çıkarak gerçekleştirildi. İlk olarak Metilfuran, *n*-BuLi ile muamele edilerek metilfurillityum tuzu oluşturulmuş ve epoksit ile muamele edilerek **26** sentezlenmiştir. Furan halkasının Br_2 ile oksidasyonundan ise Tylonolide'in sentezi için önemli bir ara ürün olan **27** bileşiği elde edilmiştir.



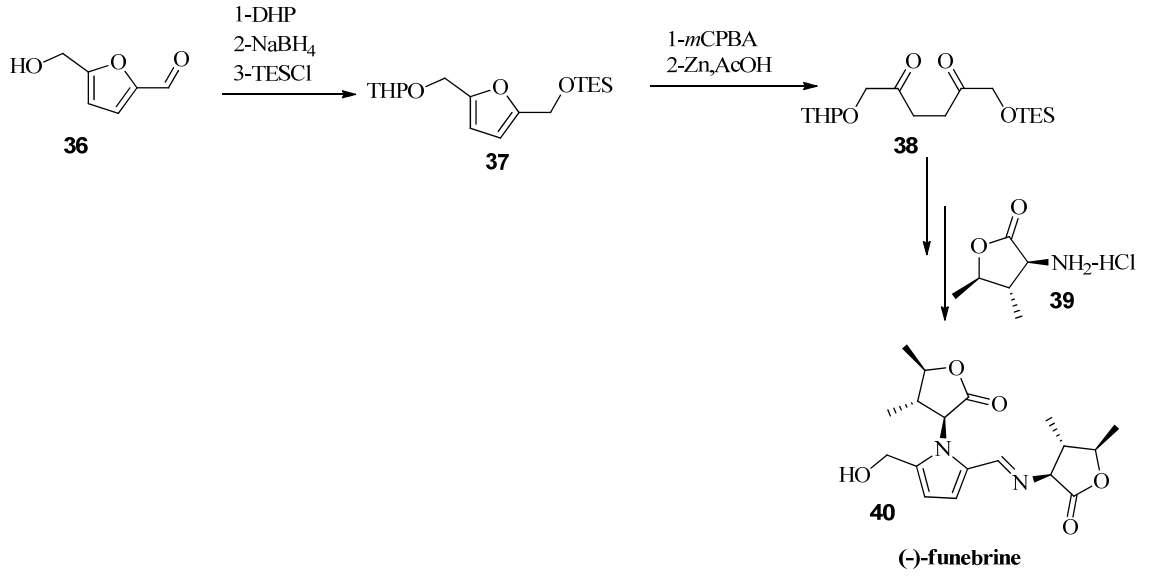
Şekil 2.2. Tylonolide'nin 28 sentezi

Maraş *et al.* 2008'de gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı antimikrobial aktivite gösteren 35 bileşiğini metoksi furan'dan 29 çıkararak sentezlemiştir. Metoksifuran 29 *n*-BuLi ile furillityum tuzuna dönüştürüldükten sonra alkil halojenür ile reaksiyona sokularak 30'un sentezi %93 verimle gerçekleştirilmiştir. 30, TPP sensitizerliğinde oluşturulan singlet oksijen ile oksitlenerek oluşan endoperoksit 31 hazırlanmıştır. 31'in peroksit bağı Me₂S ile parçalanarak 33 bileşiğine dönüştürülmüştür. Oluşan *Z*-33'ün, katalitik miktarda HCl ile muamelesinden *E*-34 elde edilmiştir. Ester *E*-34'ün hidrolizi ile hedef molekül (*E*)-4-Oxonon-2-enoik asid 35 %86 verimle sentezlenmiştir.



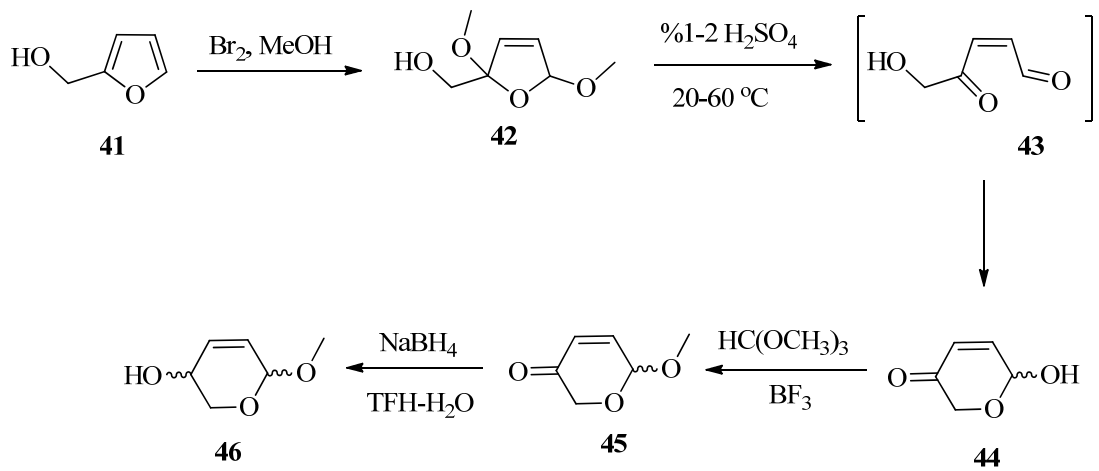
Şekil 2.3. Maraş *et al.* 2008’de yapılan **35**’un sentezi

Okada *et al.* (2011) *Quararibea funebris*’nin yapraklarından izole edilen (-)-Funebrine doğal ürününün sentezini 5-hidroksimethyl furfural’dan çıkarak gerçekleştirmiştir. İlk olarak hidroksil grubu DHP ile korunmuş bunu takiben karbonil grubu $NaBH_4$ ile indirgendikten sonra oluşan hidroksil grubu TESCl ile korunarak **37** bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. **37**’nin *m*CPBA ile oksidasyonundan oluşan 1,4-dion sisteminin **39** ile muamelesiyle pirol türevi olan(-)-*Funebrine* **40** doğal ürününün sentezine geçilmiştir.



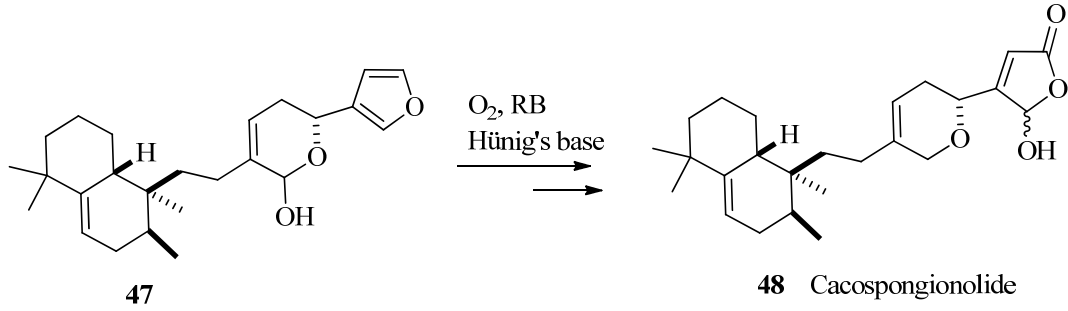
Şekil 2.4. (-)-Funebrine'nin 40 sentezi

Achmatowich *et al.* (1971) 41 molükülünden çıkarak dihidropiran 44 sentezini gerçekleştirmiştir. Furfuril alkolün 41 metanol içerisindeki çözeltisinin Br₂ ile reaksiyonundan 42 oluşturulmuştur. 42'nin seyreltik sülfürik asitle muamelesi sonucu ise 43 ara ürünü üzerinden dihidropiran 44 sentezlenmiştir. Bunu takiben hemiasetal 44 asetale 45 dönüştürülüp, keton grubu NaBH₄ ile indirgenerek 46 bileşiği elde edilmiştir. Böylece şeker sentezlerinde kullanılabilecek yeni bir yöntem ortaya konulmuştur.



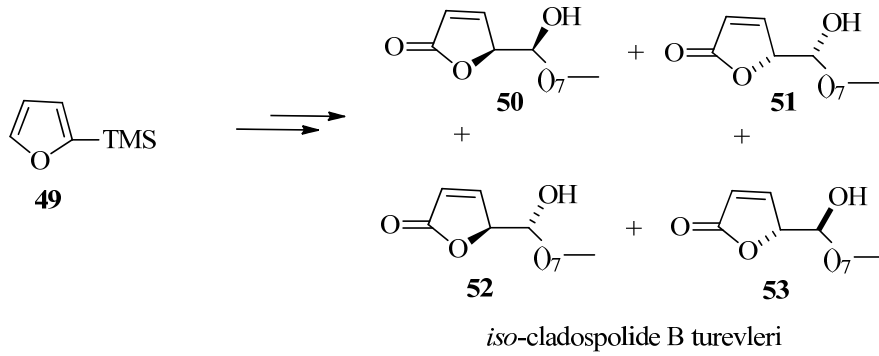
Şekil 2.5. Achmatowich reaksiyonu

Posfolipaz A2'nin spesifik inhibitörü olan ve anti-inflamatory etki gösteren cacospongionolide (**48**)'in lakton birimi, furan halkasının RB sensitizerliği oksidasyonun ardından oluşan endoperoksit araürünün baz ile parçalanmasından sentezlenmiştir (Demeke and Forsyth 2003, Onitsuka *et al.* 2001).



Şekil 2.6. Cacospongionolide (**48**)'in sentezi

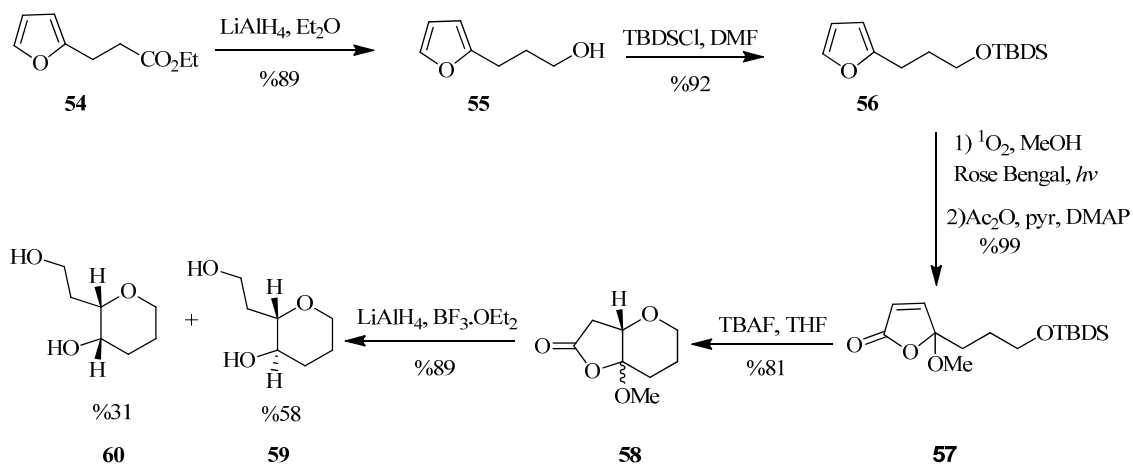
Iso-cladospolide B türevleri furanon yapısındadır ve çeşitli kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkiye sahiptir. Hjelmgaard ve grubu 2-trimetil silil furanın oksidasyonu ile *iso*-cladospolide B türevlerini (**50**, **51**, **52**, **53**) sentezlemişlerdir (Hjelmgaard *et al.* 2003) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. *Iso*-cladospolide B türevlerinin (**50**, **51**, **52**, **53**) sentezi

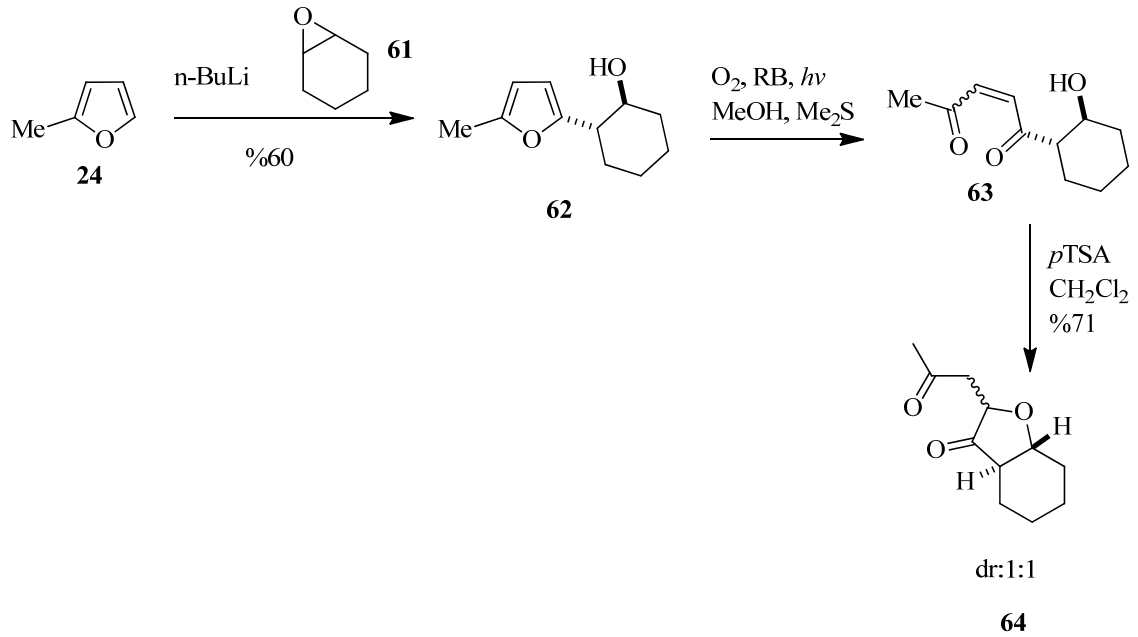
Alonso *et al.* (2005)'ün sentezini yaptıkları **59** ve **60** bileşikler, *brevetoxins* A ve B gibi doğal ürünlerin yapı taşları ile benzerlik göstermektedir. Bu bileşikler geniş biyolojik aktiviteye sahip oldukları için sentetik kimya açısından da önemlidirler. **59** ve

60'ın sentezi için ticari olarak satın alınan metil 3-(furan-2-yl)propanoat (**54**) kullanılmıştır. İlk olarak ester grubu LiAlH_4 ile alkole indirgenmiş ve daha sonra alkol TDBSCL ile korunmuştur. **56** katalitik miktarda Rose Bengal sensitizerliğinde singlet oksijene ile reaksiyona sokularak furan halkası oksitlenmiştir. Çözücü olarak kullanılan MeOH endoperoksit ile etkileşmektedir. Bu etkileşme sonucu oluşan araürün hidroperoksit, lakton **57**'ye %99 verimle dönüştürülmüştür. Koruyucu grubun TBAF ile uzaklaştırılmasının ardından ara ürün olarak oluşan alkoksit, laktonun β pozisyonuna saldırarak tetrahidropiran türevi olan **58** vermektedir. **58**'in LiAlH_4 ile muamelesiyle de **59** ve **60** başarılı bir şekilde sentezlenmiştir.



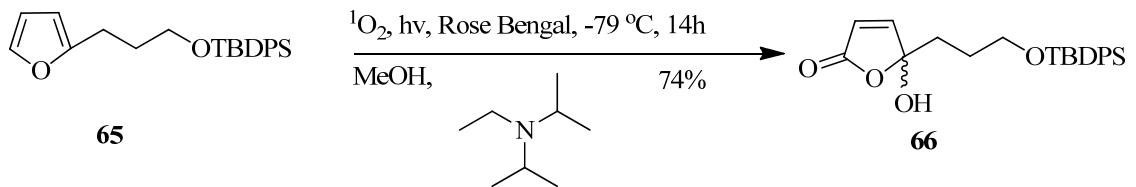
Şekil 2.7. Alonso *et al.* (2005) yapılan **59** ve **60**'ın sentezi

Tofi *et al.* (2009) metilfuranın **24** $n\text{-BuLi}$ ile muamelesi ile oluşturulan Lityum tuzunu epoksite **61** katarak **62** bileşiğini sentezlemişlerdir. **62**'nin RB sensitizerliğindeki fotooksjenasyonuyla α,β -doymamış-1,4-dion sistemi **63** sentezlenmiştir. **63** bileşiğindeki hidroksil grubunun β -karbonuna asidik ortamda Michael katılmasıyla **64** molekülüne ulaşılmıştır.



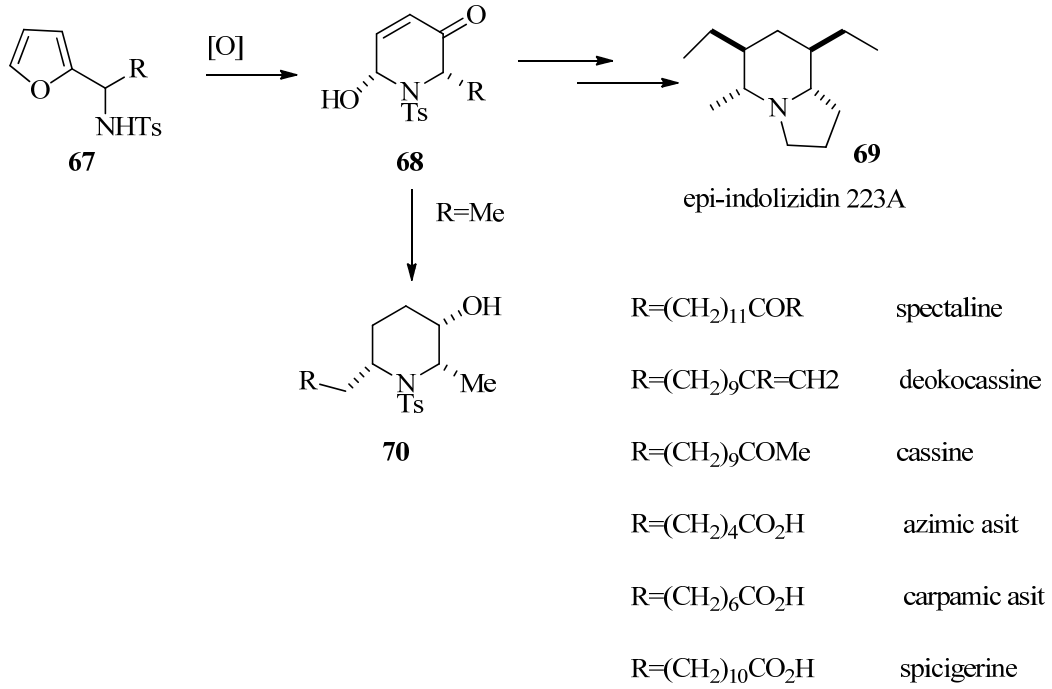
Şekil 2.8. Tofi *et al.* (2009)'ün yaptıkları **64**'ün sentezi

Fall *et al.* (2010) **65**'in RB sensitizerliğinde oksidasyonunu incelemişlerdir. Araürün olarak oluşan endoperoksit baz ile parçalanarak lakton **66** %74 verimle sentezlenmiştir.



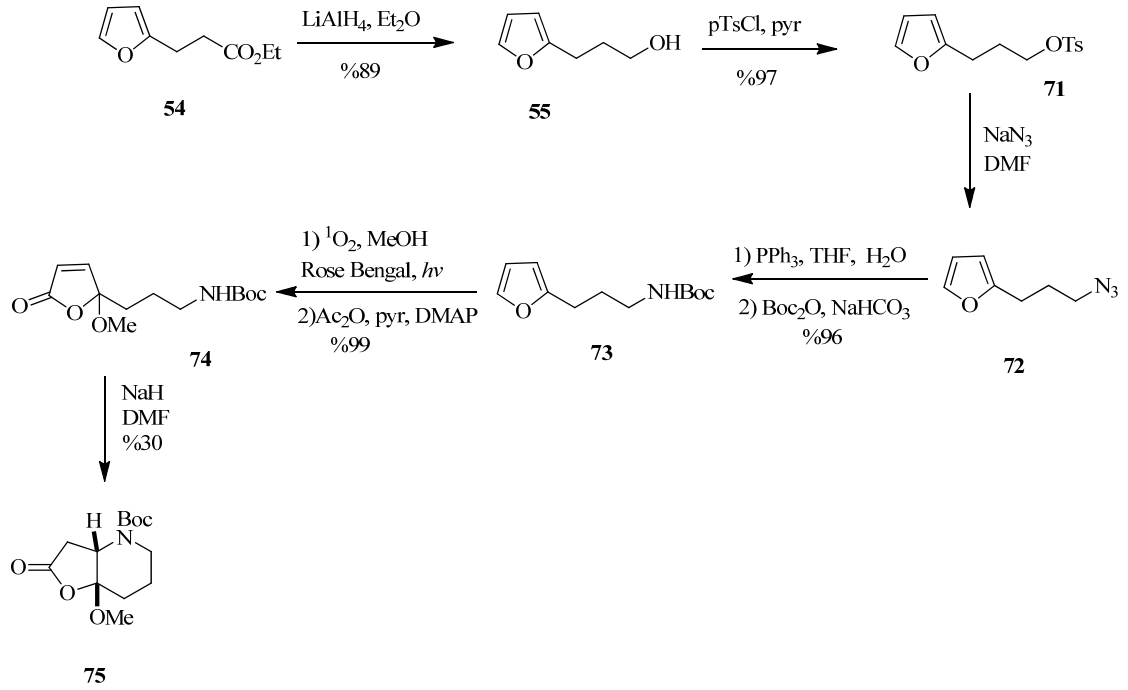
Şekil 2.9. Fall *et al.* (2010) yapılan **66**'nın sentezi

Piperidin halkası içeren moleküller çok sayıda doğal ürünün yapısında bulunur ve çok geniş biyolojik aktiviteye sahiptirler. Sübstitüe piperidin türevlerinin stereoselektif sentezleri bilim adamlarının uğraş alanlarını oluşturmaktadır. Padwa, selektif olarak sübstitüe piperidin iskelet yapısını (**70**) elde etmek için 1-furil amin bileşiklerini (**67**) kullanmaktadır (Harris and Padwa 2003; Cassidy and Padwa 2004). Padwa ve grubu *m*CPBA ile furan halkasının oksidasyonunu gerçekleştirmiş ve biyolojik aktivite gösteren 2,6-disübstitüe 3-piperidinol yapısındaki (**70**) alkaloidinin ve 6-epi-indolizidin 223A alkaloidinin (**69**) sentezini başarılı bir şekilde gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.10).



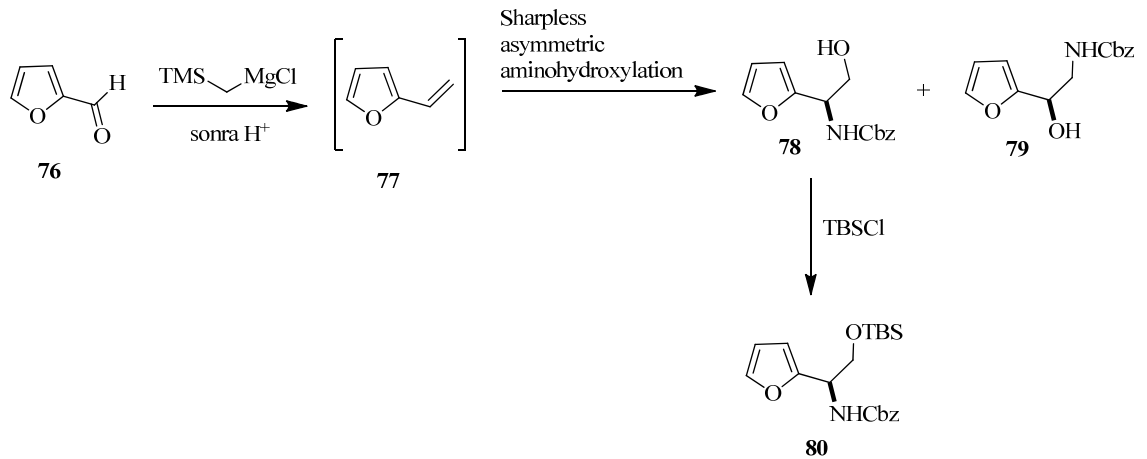
Şekil 2.10. Furan halkasının oksidasyonunun biyolojik aktivite gösteren bileşiklerin sentezlerine uygulanması

Sıtma hastalığı tedavisinde kullanılan ve doğal ürün olarak bilinen (+)-*febrifuginen* ile benzer yapıya sahip olan **75**, Go'mez ve Fall (2008) tarafından metil 3-(furan-2-yl)propanoate (**54**)'den başlanılarak sentezlenmiştir. İlk olarak **54**'de bulunan ester grubu primer alkole indirgenmiş ve oluşan alkol **55** Tosil klorürle kolay çıkan gruba dönüştürülüp, NaN₃ ile sübtütie edilmiştir. Buradan oluşan azit **72**, trifenilfosfin ile serbest amine dönüştürülmüş ve amin Boc₂O ile korunarak **73** bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. **73**'ün RB sensitizerliğinde fotooksidasyonu ile lakton **74** sentezlenmiştir. **74**'ün DMF içerisindeki çözeltisinin NaH ile muamelesi sonucu oluşan anyonun, lakton **74**'ün β karbonuna saldırısıyla **75**'e ulaşılmıştır (Şekil 2.11).



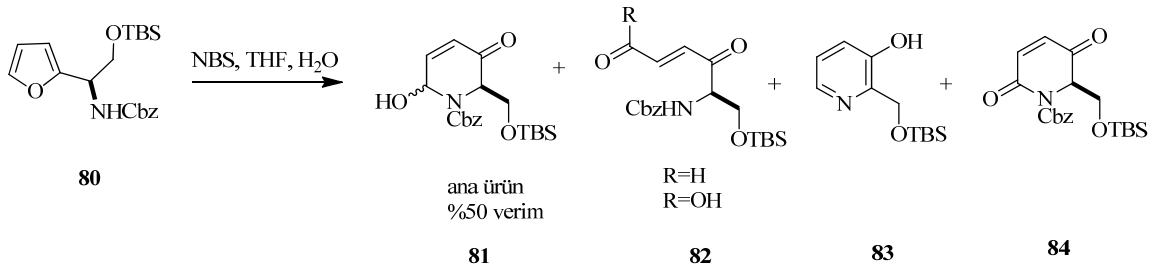
Şekil 2.11. Go'mez ve Fall (2008) yapılan **75**'ün sentezi

İminoşeker **88** glikosidaz inhibitörüdür. **88**'in sentezi furfuraldan çıkılarak Haukaas *et al.* (2001) tarafından başarılmıştır. İlk olarak furfural **76** Peterson Olefinasyonuna maruz bırakılarak **77** sentezlenmiş ve bu ara ürün üzerinden Sharpless asymmetric aminohidroksilasyon ile **78**'in sentezi gerçekleştirilmiştir. Hidroksil grubunun korunmasının ardından iminoşeker sentezlerinde çıkış bileşiği olarak kullanılan **80**'e ulaşılmıştır.



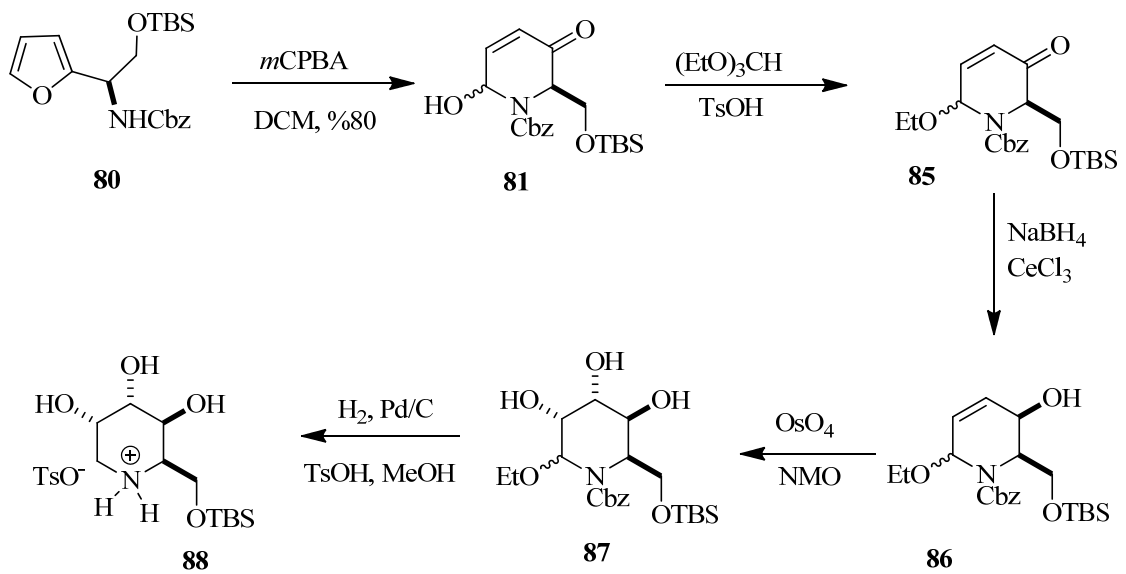
Şekil 2.12. Haukaas *et al.* 2001'de yapılan **80**'nin sentezi

80'nin sentezinden sonra furanın NBS ve *m*CPBA ile oksidasyon denemelerine geçilmiştir. Furanın **80** NBS ile oksidasyonunda ana ürün olarak **81** %50 verimle oluşmasına rağmen yan ürün olarakta **82**, **83** ve **84** bileşiklerine de rastlanmıştır (Şekil 2.13).



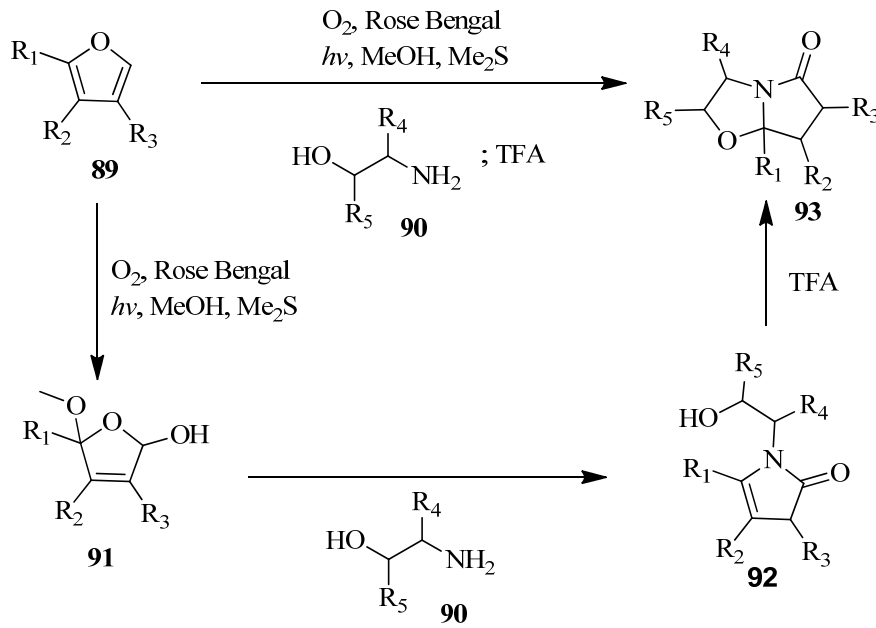
Şekil 2.13. **80**'nin NBS ile oksidasyonu (Haukaas *et al.* 2001)

80'nin *m*CPBA ile yapılan oksidasyonunda ise %80 verimle **81**'in sentezi gerçekleştirilmiştir. Hemiaminal **81** bileşiği $(\text{EtO})_3\text{CH}$ ile aminal **85**'e dönüştürüldükten sonra keton grubu sodyum borhidrür ile stereoselektif olarak indirgenmiştir. **86**'nın OsO_4 ile selektif hidroksilasyonu sonucu **87** elde edilmiştir. **87**'nin hidrijenasyonu ile de Cbz grubu molekülden uzaklaştırılarak **88** sentezlenmiştir.



Şekil 2.14. **88**'in sentezi (Haukaas *et al.* 2001)

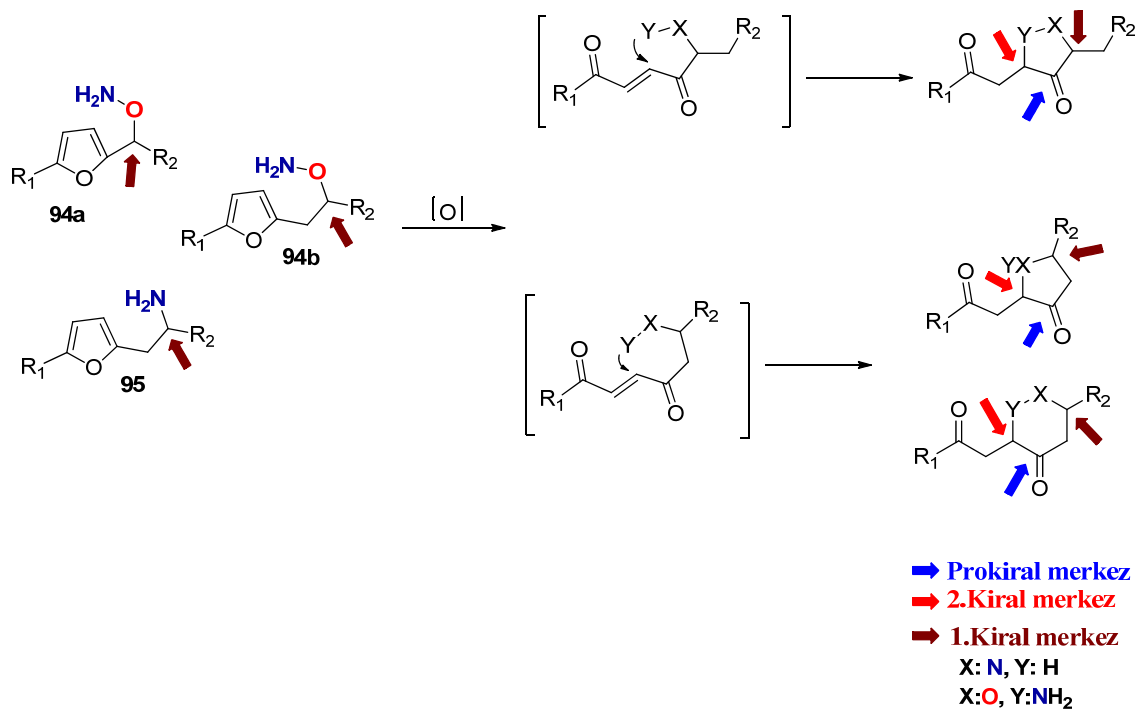
Meyers bisiklik laktamları, yüksek enantiyomerik saflıkta doğal ve doğal olmayan ürünlerin sentezlerinde kullanılan önemli bileşikler olarak bilinmektedir. Kalaitzakis *et al.* (2012) **89**'den başlayarak Meyers bisiklik laktam türevi olan **93**'in *one-pot* sentezini gerçekleştirmiştir. Furan halkası, RB sensitizerliğinde ve MeOH içerisinde singlet oksijen ile fotooksidasyona tabi tutulmuştur. Bu çalışmada oksidasyon ürünü **91**'deki ketal grubunun, amin (**90**) ile reaksiyonuyla başlayan ve bir kaç düzenlenme araürünü üzerinden **92**'nin oluştuğu düşünülmektedir. Reaksiyon ortamına sırasıyla TFA ilavesiyle bisiklik laktam türevi **93**'ün sentezi gerçekleştirilmiştir. Değişik R grupları kullanılarak bu yöntemin sentetik potansiyeli araştırılmıştır. R gruplarına bağlı olarak reaksiyon veriminin %30 ile %80 arasında değiştiği gözlenmiştir.



Şekil 2.15. Kalaitzakis *et al.* (2012) **93**'ün sentezi

2.1. Amaç

Biz furan halkasına bağlı yan zincir üzerinde hidroksil amin ve amin süstitüentleri yerleştirerek furan halkasının oksidasyonunu gerçekleştirmeyi hedeflemekteyiz. Oksidasyon sonucu oluşacak elektrofilik merkezlere nükleofilik grupların (hidroksil amin ve amin) intra moleküler konjuge katılmasıyla yeni kiral merkezler diastereoselektif olarak oluşturulacaktır. Bu konjuge katılma bir de prokiral merkez oluşumu ile sonlanacaktır. Prokiral merkezin selektif indirgenmesi ile de peş peşe kiral merkezler ihtiva eden heterosiklik bileşiklerin sentezileri gerçekleştirilecektir (Şekil 2.16)



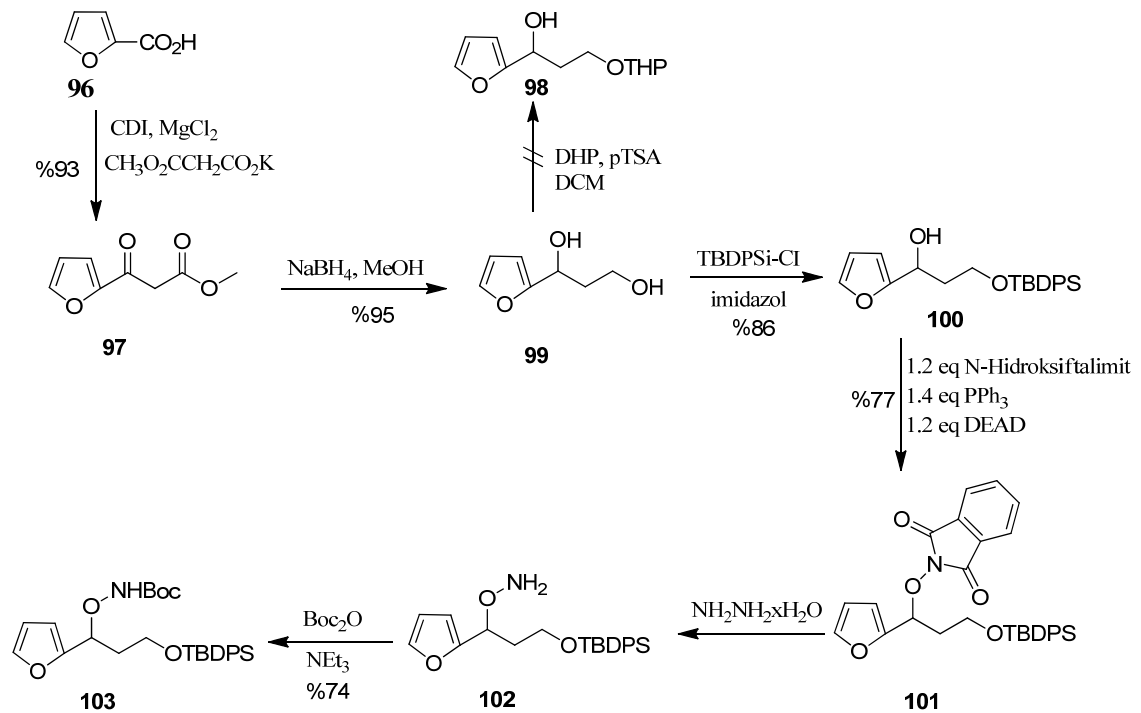
Şekil 2.16. Hidroksil amin ve amin süstitüe alkil furan türevlerin oksidasyonu ve selektif siklizasyonu

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Hidroksilaminoalkil Furan Türevlerinin Sentezleri ve Oksidasyonu

Ketoester **97** bileşiğinin sentezi, furoik asit (**96**), CDI, $\text{CH}_3\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{K}$ ve MgCl_2 kullanılarak %92 verimle gerçekleştirildi. **97** bileşiğinin NaBH_4 ile muamelesi sonucunda tek kademede **99** bileşiğine ulaşıldı.

Primer OH grubu katalitik miktarda *p*TSA eşliğinde ucuz ve asidik ortamda kolaylıkla uzaklaştırılabilen DHP ile korunmaya çalışıldı.



Şekil 3.1. Furoik asit **96**'dan çıkarak **103**'ün sentez kademeleri

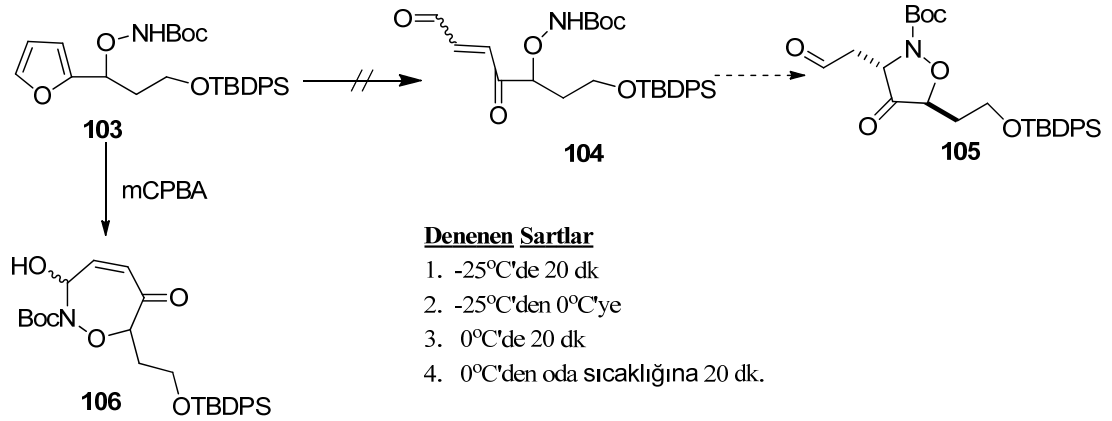
Fakat seçici bir şekilde koruma (**98**) gerçekleştirilemedi (Şekil 3.1). Daha seçici ve bazlara karşı daha dayanıklı olan *t*-Butildifenilsililklorür ile primer hidroksil grubunun korunması %86 verimle gerçekleştirildi. Bu aşamada sekonder hidroksil grubunun Mitsunobu şartlarında hidroksisülfonim ile süstitüsüyonu yapıldı. Reaksiyonun verimi,

reaktiflerin ekivalent miktarlarının değiştirilmesi ve zamanın uzatılmasıyla %70'e kadar yükseltilebildi.

101 bileşiği hidrazin hidrat ile hidroksil amine (**102**) dönüştürüldü. Serbest amin grubunun karbondioksite hassas olmasından dolayı hidroksil amin, imidazol eşliğinde ve DCM içerisinde Boc₂O ile korundu.

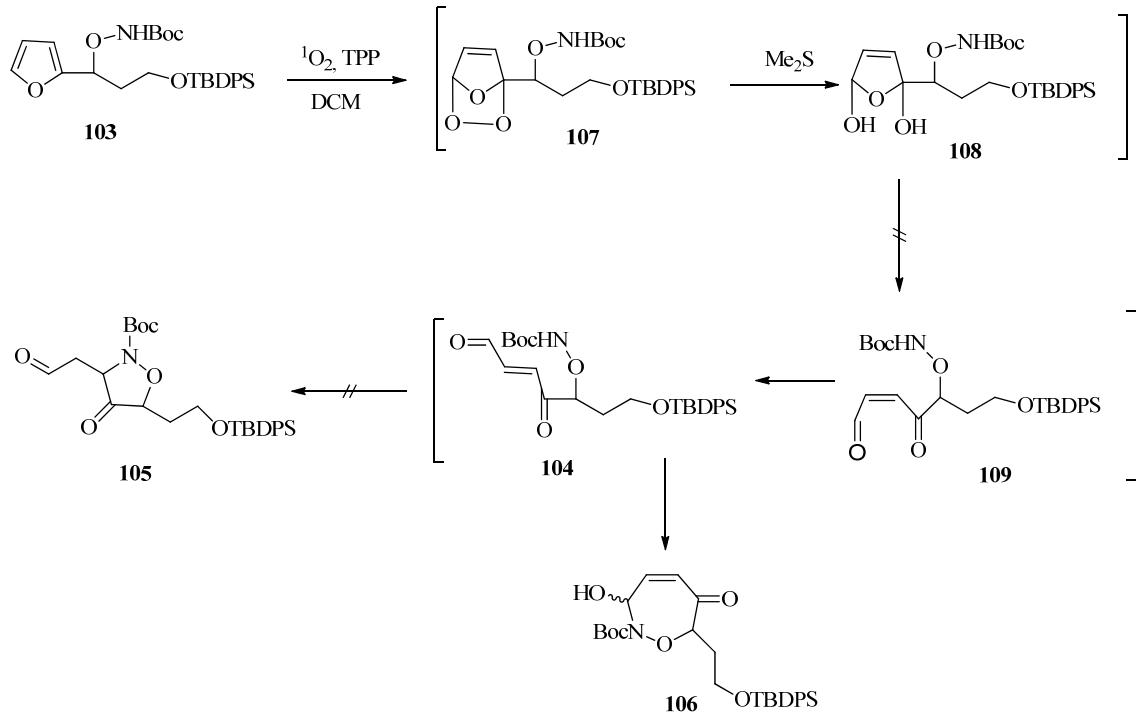
103 bileşiğinin sentezinin ardından furan halkasının oksidasyon çalışmalarına başlanıldı. Furan halkasının oksidasyonu için literatürde çok sayıda metot mevcuttur. *m*CPBA (m-klorperoksibenzoik asit) ile oksidasyon bunlardan birisidir. Bu yöntem ile reaksiyon kurmak oldukça kolaydır. Özel bir reaksiyon şartına (azot atmosferi vs.) gerek yoktur. Kullanım kolaylığı ve endoperoksitlere göre daha güvenli olmasından dolayı oksidasyon çalışmalarına *m*CPBA ile başlanıldı.

103 bileşiğinin DCM içerisindeki, çözeltisine 0°C'de *m*CPBA ilave edildi ve 10 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. ıkış bileşiğinin bitişi TLC ile takip edildi. Reaksiyon doğgun NaHCO₃ özeltisi ilave edilerek durduruldu. Ekstraksiyondan sonra ele geçen ham ürün kolon kromatografi ile saflaştırıldı. Alınan H-NMR spektrumunda *m*CPBA ile oluşan α,β -doymamış sisteme hidroksilamin grubunun kolaylıkla konjuge katılması ile oluşması muhtemel **105**'e ait karakteristik aldehit sinyali gözlenmedi. %61 verimle elde edilen ürünün **106** olduğu NMR analizi ile tespit edildi. H-NMR spektrumunda 6 ppm civarında gözlenen olefinik protonlara ait sinyallerin bir kısmı multipler olarak rezonans olmaktadır. Fakat diğer olefinik proton AB sistemi vermekte ve etkileşme sabiti 12 Hz olarak ölçölmektedir. Bu değer yedili siklik sistemlerde gözlenen etkileşme sabiti ile uyum halindedir. IR da 3708 cm⁻¹ sinyal gözlenmesi yapıda hidroksil grubunun olduğunu göstermektedir. Ayrıca C-NMR spektrumunda 200 ppm civarında sadece bir sinyalin gözlenmesi yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 3.2. 103'ün mCPBA ile oksidasyonu ve 106'nın sentezi

mCPBA ile oksidasyonda verimin düşük olması ve istenilen ürün (**105**) elde edilememesi üzerine fotooksijenasyon ile oksidasyon denemelerine başlandı. Furan halkasının fotooksijenasyon ile oksidasyonunda genel olarak üç farklı sensitizer kullanılmaktadır. Bunları TPP, Rose Bengal ve Metilen Blue şeklinde sıralayabiliriz. TPP, DCM içerisinde kolaylıkla çözünürken Rose bengal sadece metanolde çözünmektedir. Bu çözünürlük farkı, farklı ürün dağılımları elde etmek için avantaj olarak kullanılmaktadır. **103**'ün küçük miktarlarıyla (yaklaşık 20 mg) sensitizer ve çözücülerde değişiklik yaparak ürün dağılımlarını ve verimlerini belirlemek için bir seri denemeler yapıldı.



Şekil 3.3. **103**'ün TPP varlığında oksidasyonu ve **106**'nın sentezi

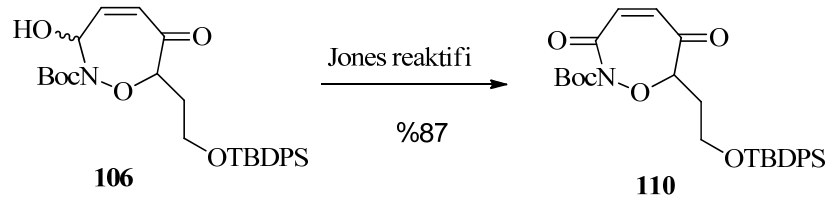
103'ün DCM içerisindeki çözeltisine katalitik miktarda TPP ilave edilerek 0°C 'de fotooksijenasyonu gerçekleştirildi. (Şekil 3.3). Reaksiyon TLC ile takip edildi ve çıkış bileşiğinin bittiği anda fotooksijenasyon sonucu oluşan endoperoksitin (**107**) parçalanması için reaksiyon ortamına Me_2S ilave edildi. H-NMR incelemelerinden çok az oranda aldehit (**104** ve **109**) oluşumunun yanı sıra, *m*CPBA ile yapılan oksidasyonda ana ürün olarak **106**'a rastlandı. Bu reaksiyon karışımının ayrılması sırasında az oranda oluşan bu aldehitlerin (**104** ve **109**) de diğer ürüne (**106**) dönüştüğü gözlemlendi. Bu oksidasyon şartlarında **106**'nın verimi %50'den daha az olarak belirlendi. Verimi arttırmak için reaksiyon şartları yeniden gözden geçirildi. Endoperoksitler kararsız ara ürünlerdir ve kolaylıkla paraçalanabilirler. Bu da istenilmeyen ürünleri verebilir ve hedeflenen bileşiğin veriminde de düşüşe sebep olabilir. Bunu engellemek için endoperoksiti indirgeyici reaktif, Me_2S , başlangıçta reaksiyon ortamına konularak reaksiyon tekrarlandı. Fakat bu denemede reaksiyon süresinin çok uzadığı ve çıkış bileşiğinin reaksiyon ortamında bitmediği görüldü. Peroksitlerin parçalanmasında kullanılan bir başka reaktif ise tiyoüredir. Benzer bir deneme tiyoüre ile de tekrarlandı. Katalitik miktarda TPP içeren **103**'ün DCM/MeOH daki çözeltisine tiyoüre ilave edildi

ve reaksiyon ortamına metanol/tiyoüre (endoperoksit parçalayıcı madde) ilave edilerek yapılan reaksiyonda da yine reaksiyon süresinin uzadığı ve çıkış bileşiğinin bitmediği gözlemlendi.

Bu denemelerinin başarısızlıkla sonuçlanmasının ardından reaksiyonun düşük sıcaklıklarda yapılarak endoperoksitin reaksiyon ortamında çıkış bileşiğini bitene kadar kararlı tutulması ve kontrollü bir şekilde parçalanması için denemeler yapıldı. -30°C ve -78°C 'de ayrı ayrı yapılan denemelerde de reaksiyon veriminde bir artış gözlenmedi.

TPP ile yapılan oksidasyon çalışmalarında hedef bileşik **105**'e ulaşamayıp **106**'nın verimi iyileştirilemeyince Rose bengal sensitizerliğinde fotooksijenasyon çalışmalarına geçildi. Sensitizer olarak katalitik miktarda Rose Bengal (RB) içeren **103**'ün 0°C 'de MeOH içerisindeki çözeltisi, içerisinde oksijen geçirilirken 500 watt lık bir ışın kaynağı ile ışınlandırıldı. Çıkış bileşiğinin bitişinin ardından reaksiyon ortamına Me_2S ilavesi edildi. 1 gün sonra solvent uzaklaştırıldı. Ham üründen alınan H-NMR spektrumunda yine **106**'un ana ürün olarak oluştuğu görüldü. H-NMR spektrumunda **105**'e eser miktarda da olsa oluşumunu destekleyecek herhangi bir sinyale rastlanmadı.

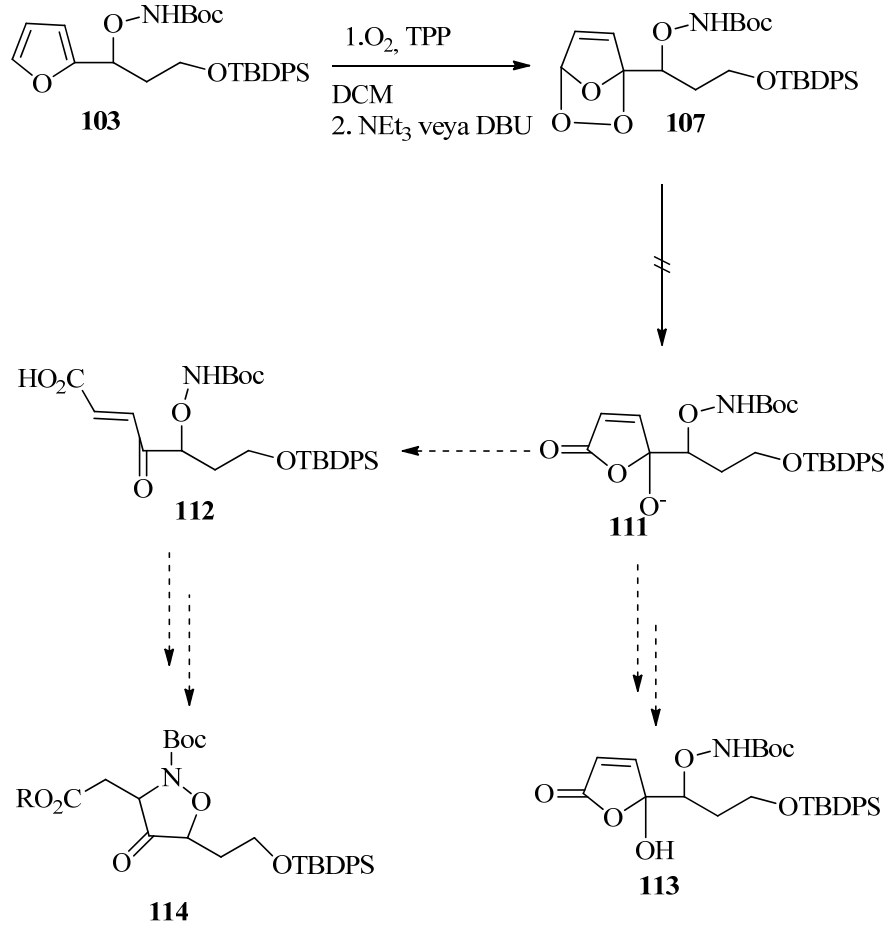
103'ün TPP, RB ve *m*CPBA ile oksidasyonundan oluşan **106**'nın tek bir izomer olmayıp diastereomerik karışım olduğu HNMR ve CNMR spektrumlarından anlaşıldı. **106**'nın hemiaminal kısmı Jones Reaktifi ile oksitlenerek laktam **110** %87 verimle sentezlendi.



Şekil 3.4. **106**'nın Jones reaktifi ile oksidasyonu ve **110**'nun sentezi

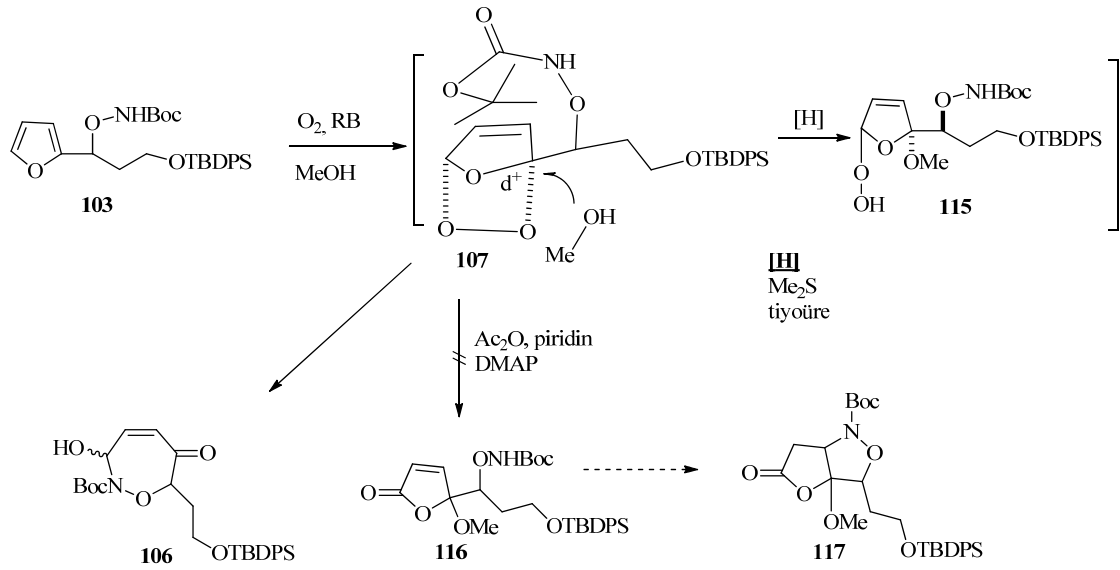
103 bileşiğinin fotoksidasyon ile **105**'e dönüştürülememesinin nedeninin endoperoksit parçalanması sonucu oluşan aldehit grubunun reaktivitesinden kaynaklandığı öngörüldü. Oksidasyon sonucu aldehit yerine daha az reaktif olan karbonil grubunun istenilen konjuge katılmayı kolaylaştıracağı düşünüldü. Endoperoksitlerin Et₃N, DBU, DIA (diizopropil amin) gibi bazlarla da parçalandığı bilinmektedir. Bizim oluşturduğumuz endoperoksit ara ürününün (**107**) de amin bazları ile lakton **111** veya **112** vereceği böylelikle bu ara ürünlerin konjuge çift bağlarına aminin kolaylıkla katılarak bileşik **114**'ü vereceği düşünüldü.

103'ün TPP sensitizerliğinde fotooksidasyonu ile endoperoksite (**107**) çevrilmesi (yine değişik sıcaklıklarda, -78°C'den -30°C'ye kadar olan sıcaklık aralığı) ve bu endoperoksitin (**107**) Et₃N ve DBU ile muamale edilmesinden sonra alınan HNMR'da α,β -doymamış olefinik sisteme (**111**, **112**, **113**, **114**) rastlanmadı. Ayrı bir çalışmada da baz ile endoperoksitin parçalanmasının ardından ortamın pH'sı 4'e ayarlandı ve alınan H-NMR spektrumunda **112**'e veya katılma ürünü **114**'e rastlanmadı.



Şekil 3.5. **103**'ün TPP ve azot bazları eşliğinde oksidasyon denemeleri

Oksidasyonda solvent olarak kullanılan MeOH'ün endoperoksit ile etkileşerek hidroperoksit iskelet yapısına dönüştüğü ve hidroperoksit biriminin oksidasyonunda laktonun **116**'ı vereceği bilinmektedir. Lakton'un (**116**) sentezi durumunda amin grubunun kolaylıkla konjuge katılmaya uğrayacağı ve böylelikle istenilen hedef bileşiğe **117**'e ulaşılacağı tasarlandı. **103**'ün RB sensitizerliğinde MeOH içerisinde fotooksijenasyonu gerçekleştirildi. TLC ile takip edilen reaksiyon da çıkış bileşiğinin bitişinin gözlenmesinin ardından, endoperoksit Me₂S muamele edildi. Daha sonra bu karışıma Ac₂O/piridin/DMAP (endoperoksiti laktona (**116**) çevirmek için) ilave edildi. Solventin uzaklaştırılmasından sonra ham üründen alınan H-NMR spektrumunda oluşması muhtemel **116**'a ait karakteristik sinyallere rastlanılmadı.



Şekil 3.6. 103'ün RB varlığında oksidasyonu ve 106' nin sentezi

Furan ile istenilen sonuç alınamayınca çıkış bileşiği olarak 2-metoksifuran kullanılmasına karar verildi. 2-metoksifuran kullanılması durumunda oksidasyon ürünü olarak oluşacak ürüne, hidroksil amin'in kolaylıkla konjuge katılmaya uğrayabileceği öngörüldü.

Bu maksatla 2-Metoksifuran, n-BuLi ile $-78^{\circ}C$ 'de muamele edildi ve furil lityum oluşturulduktan sonra reaksiyon karışımına epoksit **118** ilave edildi. Yapılan kromatografik ayırmanın ardından reaksiyon veriminin çok düşük olduğu görüldü. Reaksiyon verimini artırmak için bir seri deney tasarlandı. Fakat denemelerimizin hiçbirinde arzu edilen **119** bileşiğinin veriminin artırılması başılamadı.



I) 1. n-BuLi, -78°C-0°C, 2 saat; 2. epoksit, -78°C'den oda sıcaklığı.

II) 1. n-BuLi, -78°C-30°C, 2 saat ; 2. epoksit, -78°C-30°C, 2 saat

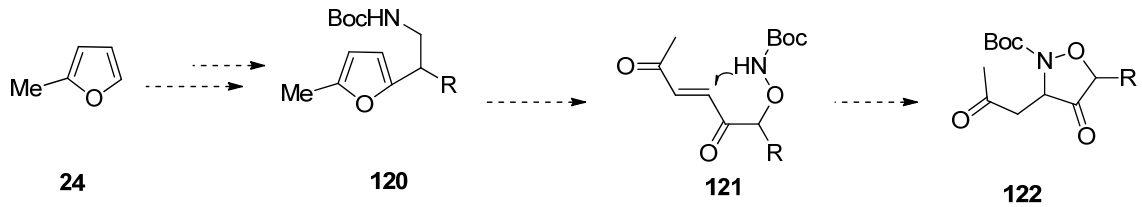
III) 1. n-BuLi, -25°C, 2 saat; 2. epoksit, - 20°C , 2 saat

IV) 1. n-BuLi, -50°C 2 saat ; 2. epoksit, - 50°C , 10 saat

V) 1.LDA, -78°C 2 saat ; 2. epoksit, -78°C den oda sıcaklığı.

Şekil 3.7. 2-Metoksifuran ile alkilasyon denemeleri

Furan ve 2-metoksifurandan başlayarak yaptığımız çalışmalarda başarılı olamayınca 2-metilfuran'ın çıkış bileşiği olarak kullanılması planlandı. Çünkü oksidasyon sonucu oluşacak olan α,β -doymamış sisteme katılmanın aldehit'e göre daha kontrollü olacağı öngörüldü.

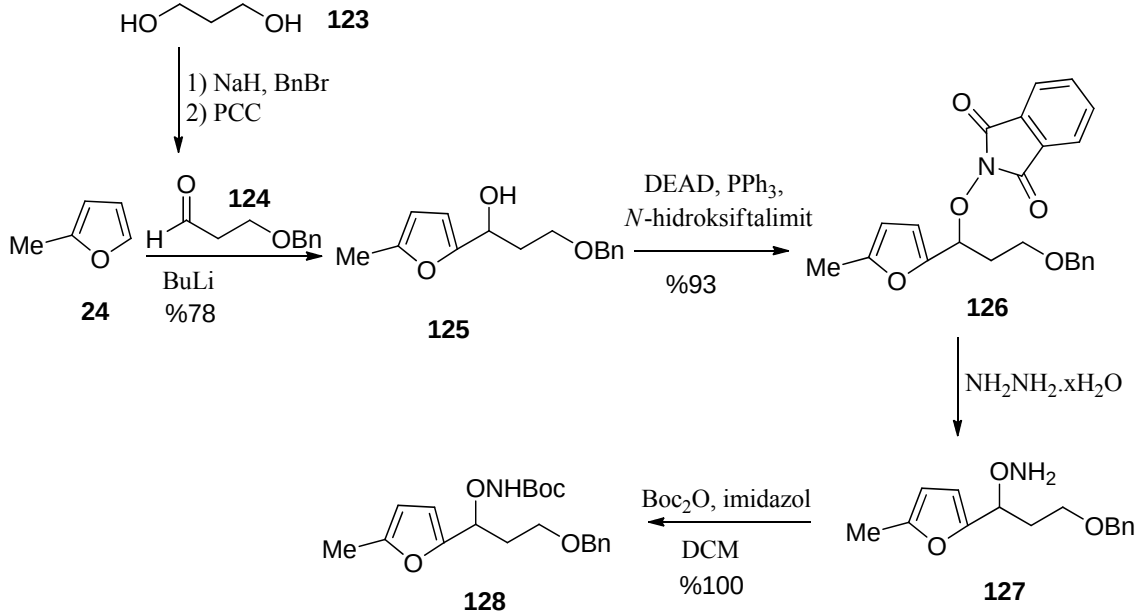


Şekil 3.8. 2-Metilfuran'dan 120'nin sentezi ve oksidasyon denemeleri

Bu düşüncemizi test etmek için çıkış bileşiği olarak 128'in sentezine geçildi. 128'in sentezi metil furan 24 ve aldehit'den 124 çıkılarak yapıldı. Aldehit 124'ün sentezi ise propandiol 123'den başlayarak gerçekleştirildi. İlk olarak propandiol 123, BnBr ile korundu ve alkol PCC ile aldehite 124 yükseltgendi.

Metil furan (24) -78°C'de n-BuLi ile furil lityum tuzuna dönüştürüldükten sonra aldehit (124) bu karışıma ilave edildi. Ele geçen alkol (125) Mitsunobu reaksiyonu ile

hidroksiftalimite (**126**) dönüştürüldü. Hidrazin hidrat ile ftalimit hidroliz edildikten sonra **127** hemen Boc_2O ile korunarak **128** elde edildi.

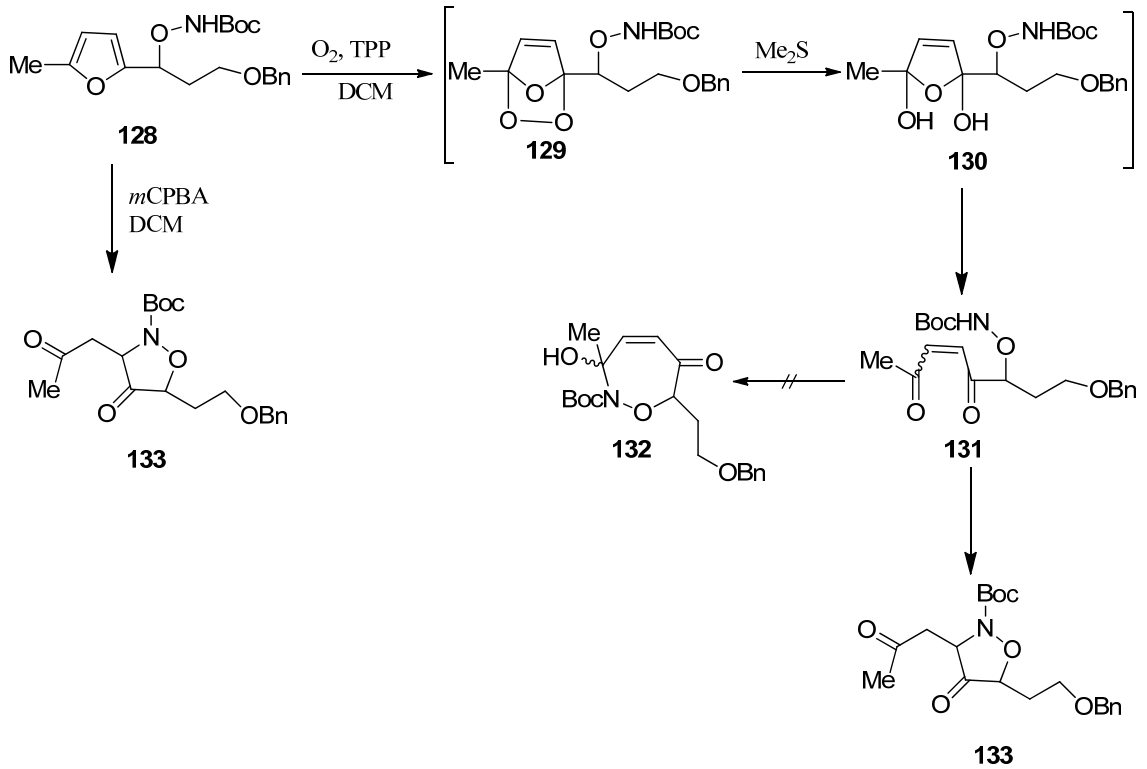


Şekil 3.9. 2-Metilfuran'dan **128**'in sentezi

128'in oksidasyonu, ilk olarak $m\text{CPBA}$ ile denendi. 0°C 'de DCM içerisindeki **128** bileşiği ekivalent miktarda $m\text{CPBA}$ ile muamele edildi ve reaksiyon TLC ile takip edildi. TLC de çok sayıda spot gözlemlendi. Çıkış bileşiğinin bitimini takiben durdurulan reaksiyon saflaştırma işlemine tabi tutuldu. Alınan H-NMR spektrumunda çok düşük verimle de olsa katılma ürünü **133**'ün oluştuğu gözlemlendi.

$m\text{CPBA}$ ile yapılan oksidasyon çalışmasında iyi sonuç alınamayınca TPP ile fotooksijenasyon çalışmalarına geçildi. **128**'in TPP sensitizerliğinde CH_2Cl_2 içerisindeki çözeltisi, 0°C 'de fotooksijenasyona tabi tutuldu. TLC ile takip edilen reaksiyon çıkış bileşiği bittiğinde durduruldu. Oluşan endoperoksitin (**129**) parçalanması için Me_2S ilave edildi. 1 gün sonra ham ürün silaca gel üzerinde saflaştırıldı ve alınan HNMR ve CNMR spektrumunları ile %60 verimle **133**'ün oluştuğu belirlendi. NMR değerleri yapının diastereomerik karışım olduğunu gösterdi. Diastereomerik oran 4.24 ppm ve 4.16 ppm'deki piklerin integrasyonundan 1:1 olarak belirlendi. Hidroksiamin grubunun

β -karbonuna atağının daha seçici olabileceği düşüncesiyle reaksiyon -78°C 'de denendi. Ayrıca Me_2S ilavesi de aynı sıcaklıkta gerçekleştirildi. Fakat alınan HNMR değerleri yine diastereomerik karışımın 1:1 oranında oluştuğunu gösterdi.

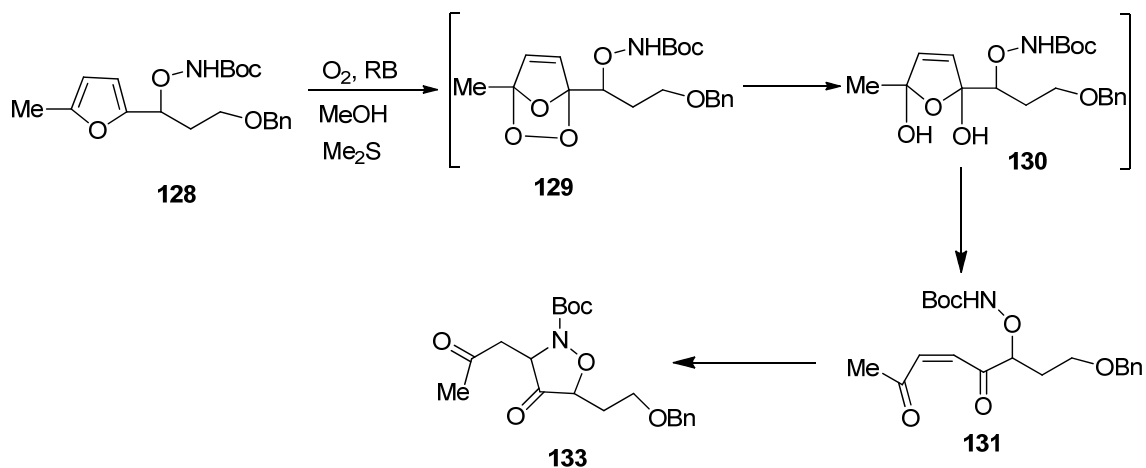


Şekil 3.10. **128**'nin TPP varlığında oksidasyonu ve **133**'ün sentezi

Bunun üzerine MeOH içerisinde RB sensitize fotooksijenasyon çalışmalarına geçildi. TLC ile takip edilen reaksiyon çıkış bileşiğinin bittiği anlaşıldıktan sonra reaksiyon ortamına Me_2S ilave edildi ve TLC ile yapılan takipte oksidasyondan sonra oluşan ürünün başka bir ürüne dönüştüğü gözlemlendi. Bu dönüşümün 7 günde tamamlandığı görüldü ve oluşan ürünün saflaştırılması sonucu yapılan NMR çalışmaları yapının **133** olduğunu gösterdi.

Ayrıca yapılan H-NMR incelemelerinden **133**'ün tek bir izomer olmadığı diastereomerik karışım olduğu anlaşıldı. Diastereomerik oran 1:4 (4.24 ppm ve 4.16 ppm deki piklerin integrasyonundan) olarak belirlendi. Fakat R_f değerlerinin birbirine

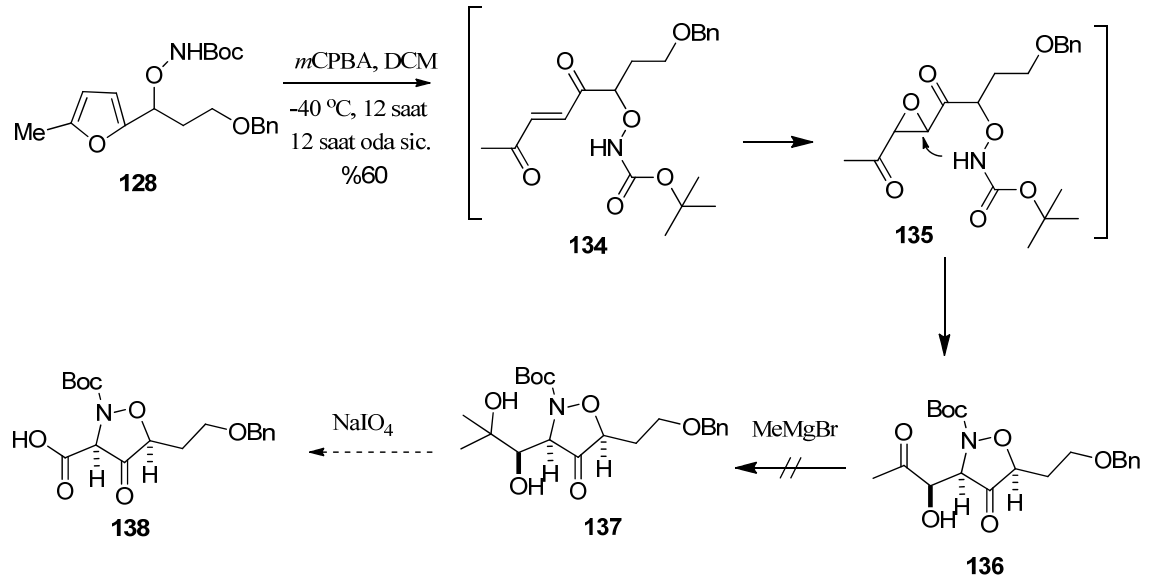
çok yakın olmasından dolayı karışımı ayırmak mümkün olmadı. -78°C 'de tekrarlana reaksiyonda diastereomerik oranın yine 1:4 oranında olduğu tespit edildi.



Şekil 3.11. **128**'nin RB varlığında oksidasyonu ve **133**'ün sentezi

128'in gerek fotooksidasyonla gerekse de *m*CPBA ile oksidasyonundan siklizasyon ürünü **133** diastereomerik karışım olarak elde edilmektedir. Bu diastereomerik karışımın kromatografik olarak ayrılması mümkün olmamaktadır. Bu yüzden oksidasyon çalışmalarımızı gözden geçirildi ve siklizasyon yeni bir strateji ile gerçekleştirmeye çalışıldı.

*m*CPBA (1 ekivalent) ile 0°C yapılan oksidasyon denemelerinde **133** 1:1 diastereomerik oranında sentezlenmiş, fakat daha düşük sıcaklıkta oksidasyonu denenmemiştir. **128** *m*CPBA (2.5 ekivalent) ile -40°C 'de 12 saat karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 12 saat daha karıştırıldı. TLC ile çıkış bileşiğinin bitişinin ardından ham üründen alınan H-NMR spektrumunda **133**'ün H-NMR spektrumundan farklı yeni bir ürün elde edildiği gözlemlendi. Kromatografik olarak saflaştırılan ürünün (%60 verim) yapısı HNMR, CNMR, APT, HMBC ve HMQC yardımıyla aydınlatıldı. Yapının **136** olduğu ve tek izomer olarak sentezlendiği belirlendi.

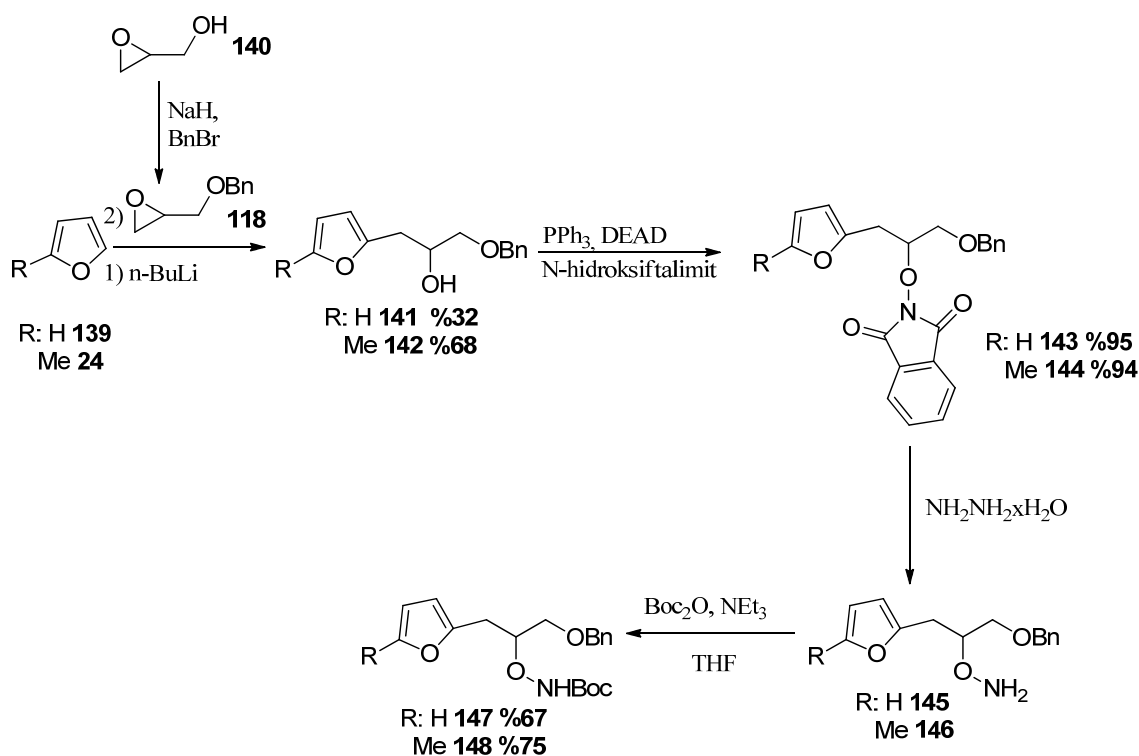


Şekil 3.12. **128**'in *m*CPBA ile oksidasyonu ve **136**'nın sentezi

Bu bileşiğin diastereoselektif olarak sentezinin ardından regioselektif bir şekilde metil keton biriminin alkole dönüştürülmesi ve daha sonrada NaIO₄ ile diol biriminin parçalanarak **138**'in sentezi planlandı. -50°C'deki THF içerisindeki **136** bileşiğine damla damla MeMgBr ilave edildi ve oda sıcaklığına gelmesine izin verildi. Reaksiyonun bitiminin ardından ham üründen yapılan TLC'de çok sayıda spot gözlemlendi. -78°C yapılan denemede de izole edilebilecek bir ürüne rastlanmadı.

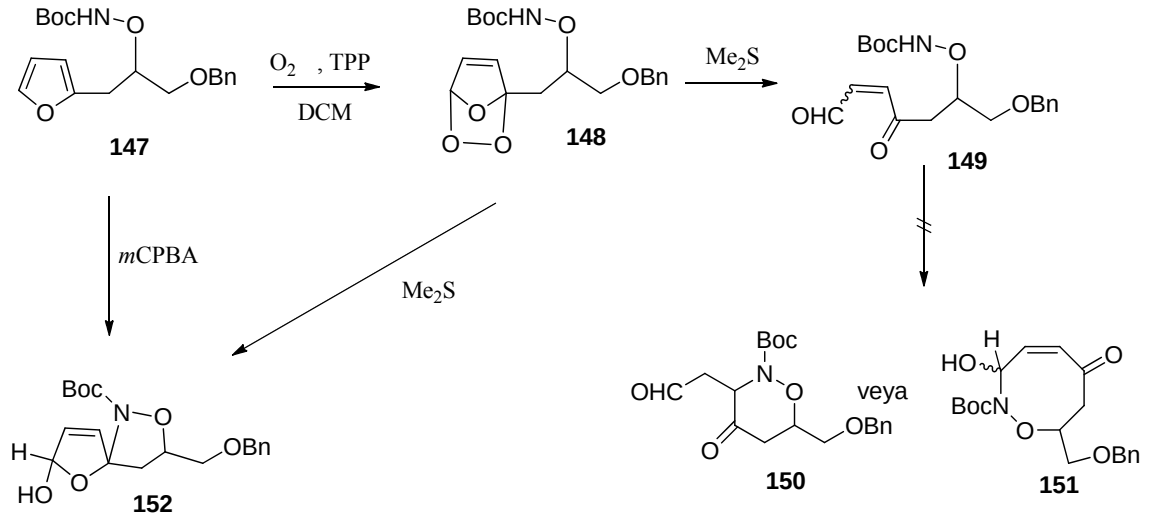
3.2. Aminofuran Türevlerinin Sentezi ve Oksidasyonları

Furan ve 2-metilfuran ile paralel olarak yürütülen çalışmada -78°C'de *n*-BuLi ile furil lityum tuzlarına dönüştürüldükten sonra epoksit **118** bu karışıma ilave edildi. Hidroksil grubu Mitsunobu reaksiyonu ile (Atobe, 2004; Bates, 2002) DEAD kullanarak hidroksilamin (**143**, **144**) bileşiklerine çevrildi. Hidrazinhidrat ile ftalimit hidrolize uğratarak hidroksil amin **145**, **146** bileşiklerine ulaşıldı. Serbest amin oksijen ve karbondioksit'e karşı hassas olduğundan dolayı Boc₂O ile korundu. (1-hidroksilaminoalkil furan türevlerinin sentezinde kullanılan yöntem burada tekrarlandı, reaksiyon şartları burada tekrar tartışılmayacaktır).



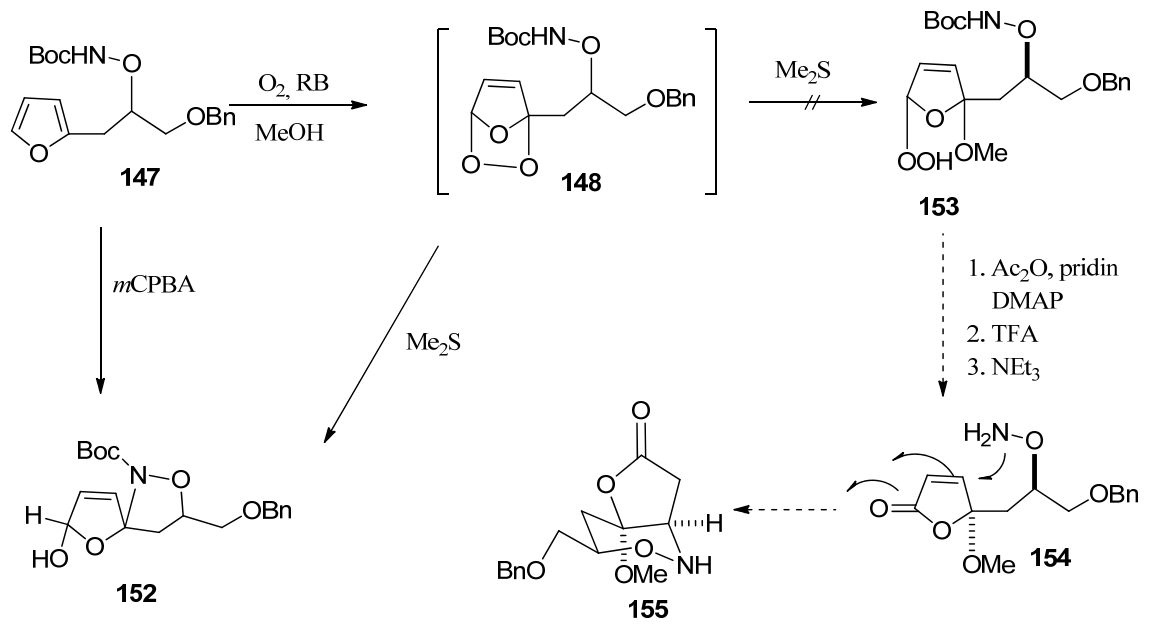
Şekil 3.13. 2-Metilfuran ve furan'dan çıkılarak **147** ve **148**'in sentezleri

Daha önce kullanılan oksidasyon yöntemleri (*m*CPBA ve fotooksjenasyon) ile **147**'nin oksidasyon denemelerine geçildi. İlk olarak *m*CPBA ile oksidasyon denendi ve spiro **152** elde edildi (Şekil 3.14). TPP sensitizerliğinde DCM içerisinde yapılan fotooksjenasyon reaksiyonundan ise beklenen siklizasyon ürünleri **150** veya **151** yerine yine **152** elde edildi.



Şekil 3.14. **147**'nin TPP varlığında oksidasyonu ve **152**'nin sentezi

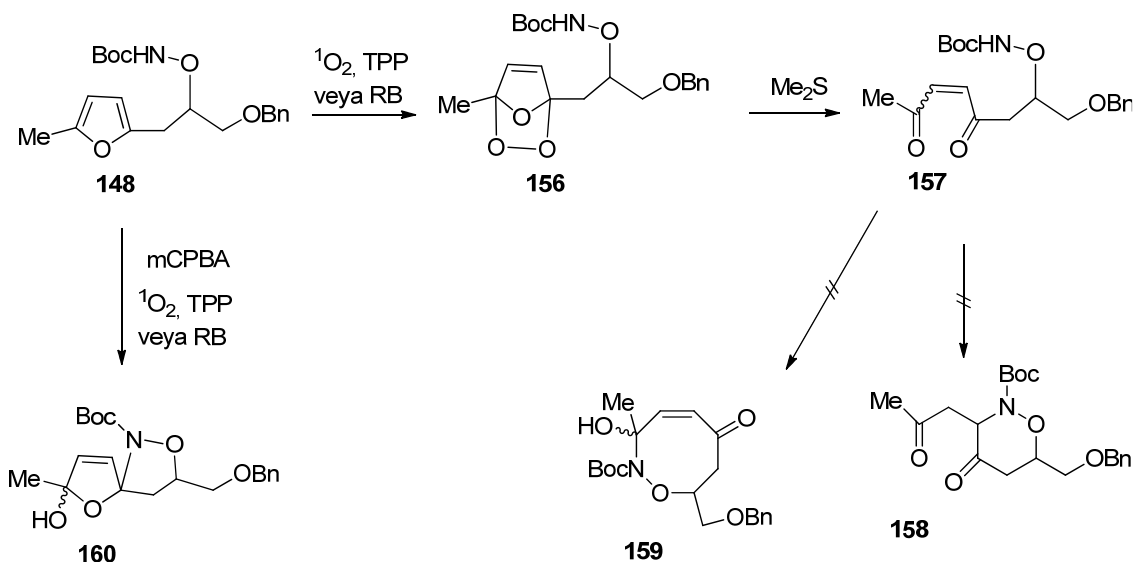
147'nin RB sensitizerliğinde fotooksidasyonu metanol içerisinde denendi. Çıkış bileşiğinin bitişinin TLC ile anlaşılmasının ardından solvent uzaklaştırıldı. Ham üründen alınan H-NMR spektrumunda, beklenen ürün yerine **152**'nin oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 3.15. **147**'nin RB varlığında oksidasyonu ve **152**'nin sentezi

Görüldüğü gibi 2-hidroksilaminoalkil furan (**147**) türevi de, amin grubu β -karbonuna saldırarak altılı bir siklik molekül oluşturmamaktadır.

2-Hidroksilaminoalkilfuran **147** yerine 2-hidroksilaminoalkil metilfuran **148** kullanılması durumunda siklizasyonun gerçekleşebileceği öngörüldü. Hipotezimizi test etmek için ilk olarak **147**'nin sentezinde kullanılan yöntemler takip edilerek **148**'in sentezi gerçekleştirildi. Yine genel olarak kullandığımız furan oksidasyon yöntemlerini kullanarak **148** için uygun oksidasyon şartları belirlendi. Her üç yöntem (TPP, RB ve *m*CPBA) ile de spiro-**160** diastereomerik karışım olarak elde edildi.

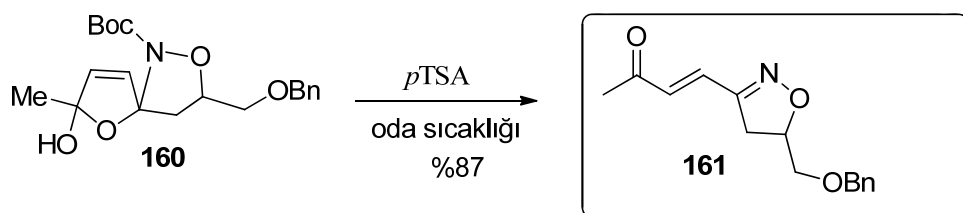


Şekil 3.16. **148**'in RB, TPP ve *m*CPBA ile oksidasyonu ve **160**'ın sentezi

Her iki örnekten (**147**, **148**) de görüldüğü gibi amin grubu, oksidasyon ürününün (**154** ve **157**) β -karbonuna saldırmamaktadır. Yine bu örneklerden eğer 1,4-dikarbonil bileşiği aldehit grubuna sahip ise yedi üyeli bir bileşik, diketon grubuna sahip olduğunda ise beş üyeli bir bileşik oluşmaktadır. Sekiz üyeli veya altı üyeli bir halka **158**, **159**) uç karbonil aldehit (**149**) olsa bile tercih edilmemektedir.

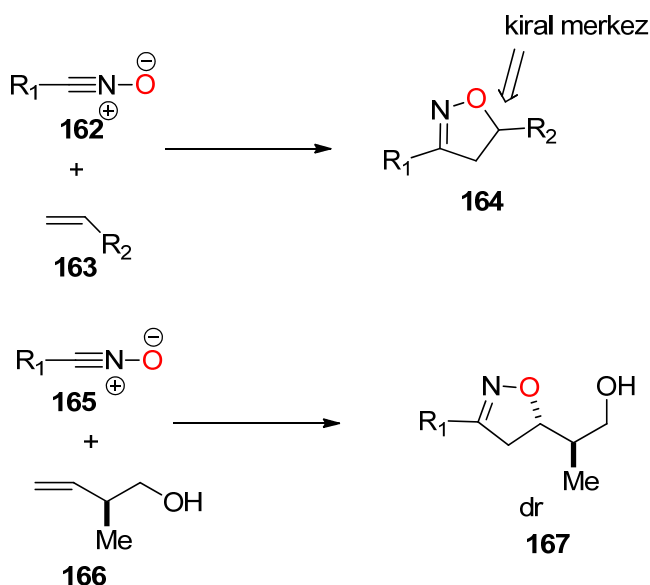
Diastereomerik karışım **160**, R_f değerlerinin birbirine çok yakın olmasından dolayı ayrılamamaktadır. Asidik ortamda **160**'ın yeniden bir düzenlenmeye uğrayacağı

düşünüldü ve DCM içerisinde katalitik miktarda pTSA ile oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyonda yeni bir ürün oluşumu gözlemlendi. Alınan H-NMR, C-NMR ve IR %74 verimle elde edilen bu bileşiğin **161** olduğunu göstermektedir.



Şekil 3.17. **161**'in sentezi

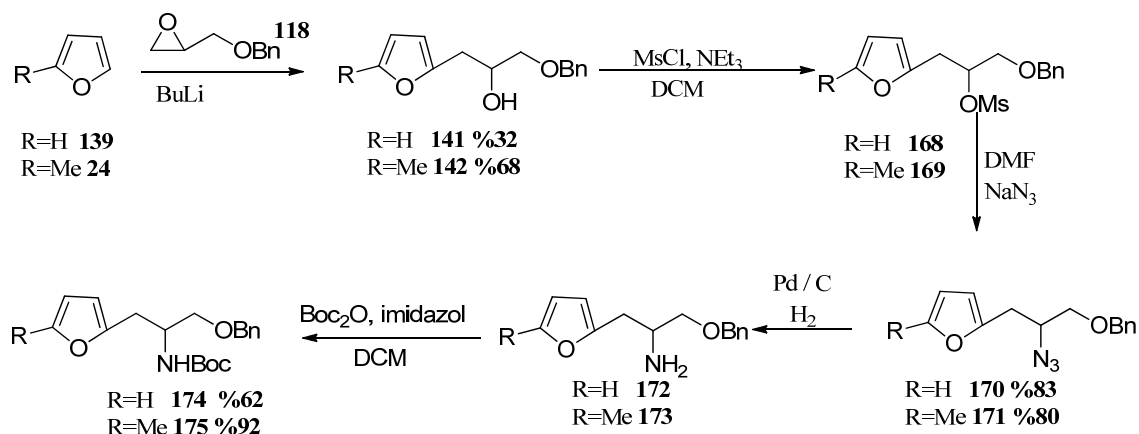
İzoksazolin türevi olan **161** literatürde bilinmemektedir. İzoksazolin türevlerinin sentezi için literatürde genel olarak uygulanan yöntem nitriloksitlerin, alkenlere 2+3 siklokatılma reaksiyonlarıdır (Gefflaut 2001; Minter 2003; Kociolek 2003; L-Fraefel 2005; Buhrlage 2009). R grupları birbirinden uzak olacak şekilde yönlendirilir. Ayrıca isoksazolin halkasında bir kiral merkez oluşur. Başlangıç çıkış bileşiklerinin (nitriloksit ve alken) reaksiyon verecek pozisyonlarında kiral bir merkez olmadığı için yeni oluşan üründe de bir seçicilik gözlenmemektedir. İzoksazolin rasemik olarak meydana gelmektedir (Şekil 3.18).



Şekil 3.18. İzoksazolin sentezi

İzoksazolinlerin enantiyoselektif sentezleri için de genel yöntemler mevcut değildir. Eğer **164** enantioselektif bir şekilde sentezlenmek istenirse mevcut yöntemler buna kısmi olarak cevap vermektedir (Jiang 2009). Ancak alkende çift bağa komşu karbondan bir kiral merkez varsa diastereoselektif olarak izoksazolin (**167**) sentezlenebilmektedir (Gefflaut 2001; Minter 2003; Kociolek 2003; L-Fraefel 2005; Buhrlage 2009). Enantiosaf çıkış bileşiği kullanıldığında oluşan diastereomerik karışım ayrılarak beşli halkada istenilen stereokimyada izoksazolin elde edilebilmektedir. İzoksazolinler birkaç kimyasal modifikasyonla aminoalkollere, β -hidroksikarbonil bileşiklerine, polihidroksi aminlere ve bunlar aracılığı ile aminoşekerlere dönüştürülebilmektedirler. Bu yüzden izoksazolinlerin enantiyosaf olarak sentezleri önem kazanmaktadır. Bizim bu çalışmamızla izoksazolinlerin asimetrik sentezi için yeni bir yöntem geliştirilmiş oldu.

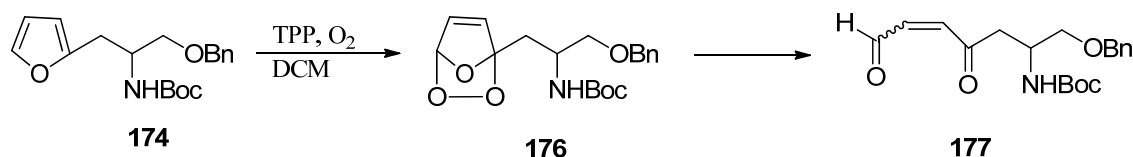
Bir kiral merkez yardımı ile ikinci ve üçüncü kiral merkezlerin oluşumunun alkil zincirinin 2-pozisyonuna amin grubu yerleştirilerek kiral ve prokiral merkeze sahip heterosiklik bileşiklerin sentezleri planlandı. Bu çalışma için gerekli olan çıkış bileşikler furan ve metil furandan başlanarak daha önce **141** ve **142**'nin sentezinde uygulanan yöntem kullanılarak yapıldı.



Şekil 3.19. 2-Metilfuran ve furan'dan çıkarak **171** ve **175**'in sentezleri

Sekonder hidroksil grubu MsCl ile kolay çıkan bir grup haline getirildikten sonra NaN_3 ile süstitüe edildi. Azit grubu Pd/C katalizörlüğünde ilgili aminlere (**172**, **173**) indirgendikten sonra serbest amin grubu Boc_2O ile korundu.

174'ün TPP sensitizerliğindeki oksidasyonundan α,β -doymamış dikarbonil **177** elde edildi. Amin grubunun aldehite saldırısı ile homopiperidin **179** ve beş üyeli pirolidin türevinin **178** oluşması hedeflenmekteydi.



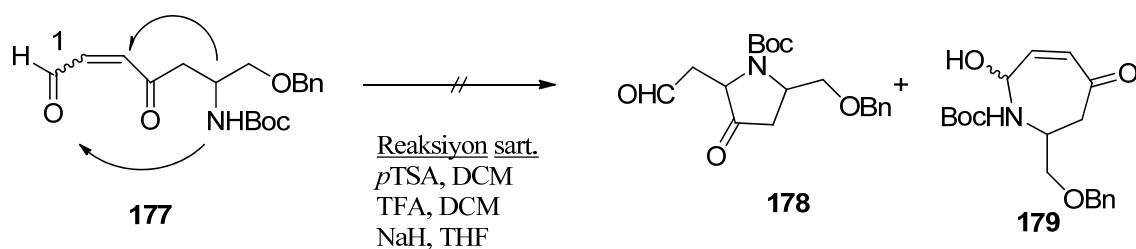
Şekil 3.20. **174**'in TPP varlığında oksidasyonu ve **177**'nin sentezi

Elde edilen ham ürünün silica gel kolonda bozunduğu görüldü. Ham ürünü izole etmeksizin kullanabilmek için temiz olarak sentezinin gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Oksidasyon 0°C ve -5°C aralığında gerçekleştirilince ilgili aldehit **177** temiz olarak sentezlenebilmektedir.

H-NMR spektrumunda aldehit sinyali 9.73 ppm'de gözlenmektedir. Olefinik sinyallerin etkileşme sabitlerinden (16.2 Hz) doymamış sistemin *E*-konfigürasyona sahip olduğu anlaşıldı. Oda sıcaklığında bekletilen **177**'nin kararlı olup olmadığı **177**'den değişik zaman aralıklarında H-NMR spektrumunda alınarak araştırıldı. Bu denemelerden **177**'nin oda sıcaklığında kendiliğinden siklizasyona (**178**) uğramadığı ve oda sıcaklığında bozunmadığı gözlemlendi.

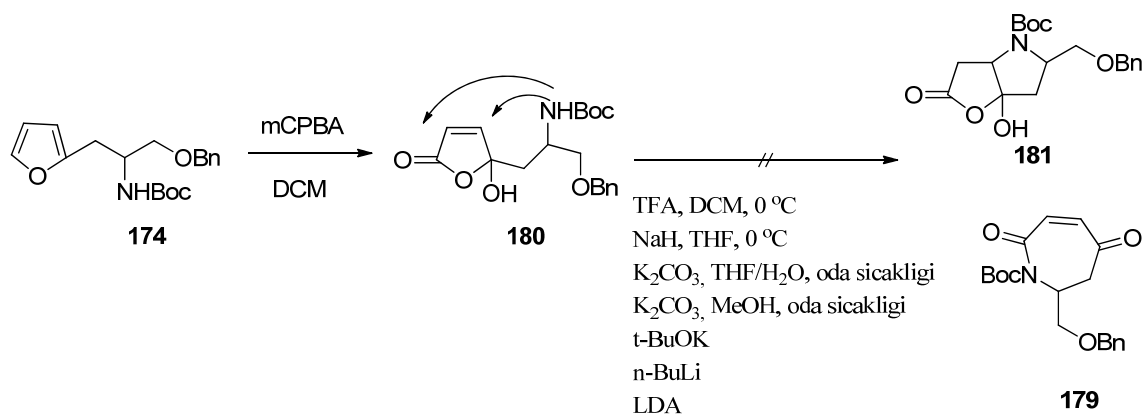
177'yi siklizasyona zorlamak için **177**'nin DCM içerisindeki çözeltisine katalitik miktarda *p*TSA ilave edildi ve oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyondan alınan H-NMR spektrumunda analiz edilebilecek ya da yeni bir ürün oluşumunu destekleyecek sinyal gözlenmedi. H-NMR spektrumunda çıkış bileşiği de gözlenmemektedir. **177**'nin katalitik miktardaki TFA ile muamelesinden de **178** ve **179** ürünlerine ulaşamadı. Asit

katalize siklizasyon başarılmayınca bazik şartlarda siklizasyon denemelerine geçildi. **177** THF içerisinde NaH ile muamele edildi. Reaksiyonun bitişi TLC ile takip edildi. TLC de çok sayıda ve izole edilmesi mümkün olmayan spotlarla karşılaşıldı (Şekil 3.21).



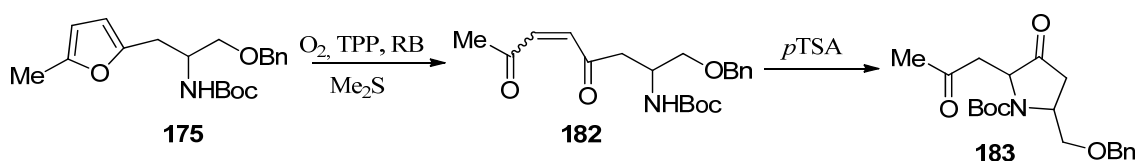
Şekil 3.21. **177** ile siklizasyon denemeleri

mCPBA ile **174**'ün oksidasyonundan ise **180** elde edilmektedir (Şekil 3.22). Bu bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılabilmektedir. Herhangi bir bozunma ya da düzenlenme gözlenmemektedir. β -karbonu, aminin saldırısı için çok uygundur (Fall 2003; Generosa 2005). **180**'e çok yakın sistemlerde nükleofillerin β -karbonuna konjuge katılması başarılmıştır. **180** bileşiğinde aminin β -karbonuna saldırarak siklik bir ürüne dönüşmesi için çeşitli bazlarla ve değişik sıcaklık aralıklarında denemeler yapıldı. Fakat herhangi bir siklizasyon ürününe rastlanmadı (Şekil 3.22).



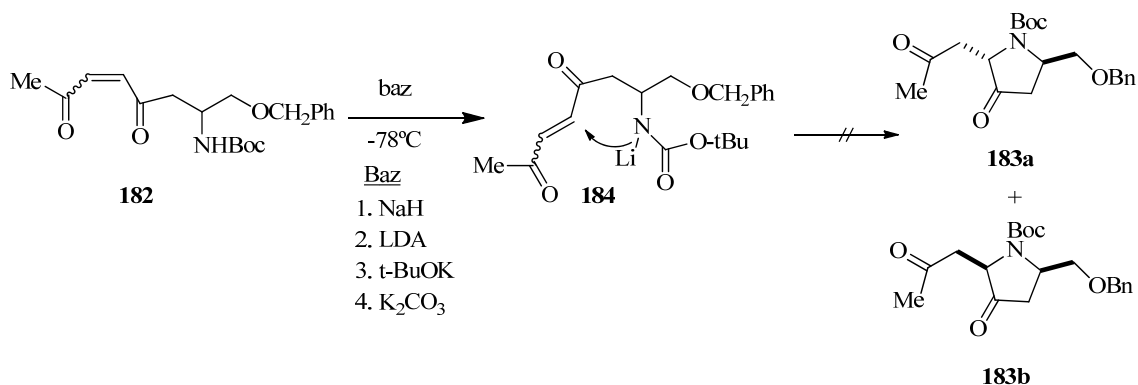
Şekil 3.22. **180** ile siklizasyon denemeleri

Bu çalışmalara paralel olarak 2-aminoalkil metilfuran (**175**) TPP ve RB sensitizerliğinde oksidasyona tabi tutuldu ve *E/Z*-**182** elde edildi. **182**'nin DCM içerisindeki çözeltisinin katalitik *p*TSA ile muamelesi pirolidin türevi **183**'ü verdi. Pirolidin **183** diastereomerik karışım olarak elde edildi. Diastereomerik karışımın varlığı C-NMR spektrumunda (4 farklı karbonil karbonu) gözlenmektedir. Fakat HNMR ile diastereomerik oranı belirlemek izomerlere ait sinyallerin üst üste çakışmasından dolayı mümkün olmadı.



Şekil 3.23. **175**'in TPP ve RB varlığında oksidasyonu ve **183**'ün sentezi

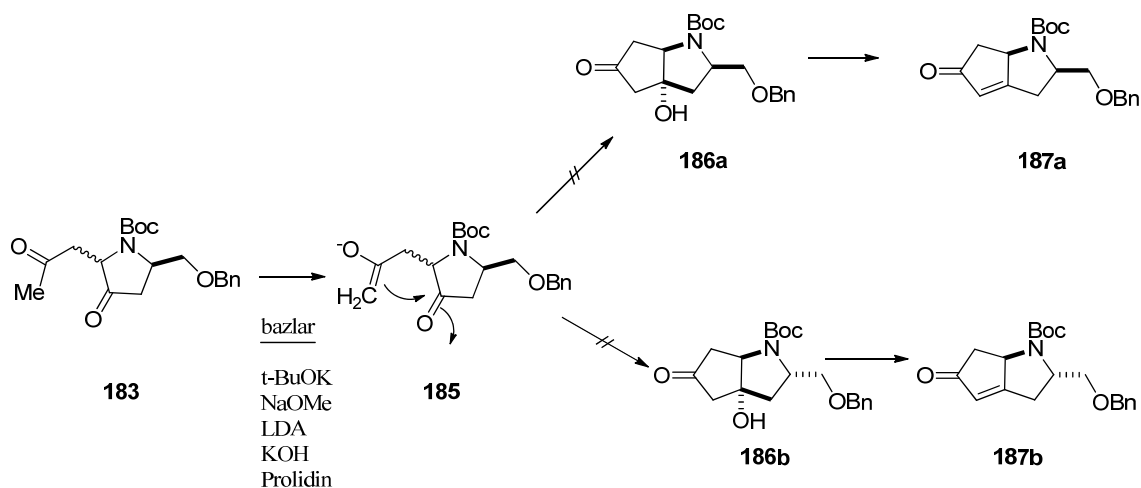
Bu diastereomerik karışımı ayırmak için değişik çözücü ve dolgu maddeleri kullanılarak yapılan ayırma çalışmaları başarısızlıkla sonuçlandı. Bunun üzerine **182** bileşiğinin bazik şartlarda (güçlü fakat nükleofilik gücü olmayan bazlar ile) seçici bir şekilde siklizasyona uğraması için bir seri denemeler yapılması gerektiği düşünüldü. İlk olarak düşük sıcaklıkta (-78°C) baz tarafından asidik protonun uzaklaştırılması ile amit anyonu elde edileceği ve bu anyonun α,β -doymamış sisteme *exo-dig* olarak β -karbondan saldıracağı düşünüldü. -78°C 'de **182**'nin LDA ile yapılan denemelerinde siklizasyon ürünlerine (**183a**, **183b**) rastlanmadı. Ham üründen alınan H-NMR spektrumunda hem çıkış bileşiği hem de herhangi bir ürüne gözlenmemektedir.



Şekil 3.24. **182** ile siklizasyon denemeleri

NaH ve *t*-BuOK ile THF içersinde 0°C’de yapılan denemeden de ilgili ürün yada ürünlere rastlanmadı. Aseton içersinde 0°C’de K₂CO₃ ile siklizasyondan da başarılı bir sonuç elde edilemedi. Bu başarısız sonuçların ardından **183**’ü seçici olarak sentezlemek yerine bu bileşiğin aldol kondenzasyonu ile beşli halka kaynaştırılmış pirolidin türevlerine (**186a**, **186b**, **187a**, **187b**) dönüştürülmesi planlandı.

Bazık şartlarda metil grubundan proton koparılması ile oluşan karbanyonun halkadaki keton karboniline saldırabileceği öngörüldü. **183** bileşiğinde dört farklı asidik α-protonu vardır. Fakat sadece metil grubundan proton koparılması ve enolat oluşumu üzerinden siklizasyon mümkün gözükmemektedir. Diğer muhtemel karbanyonlar bisiklik bir bileşiğe veya siklopropan halka sistemlerine gideceğinden tercih edilmemektedir.



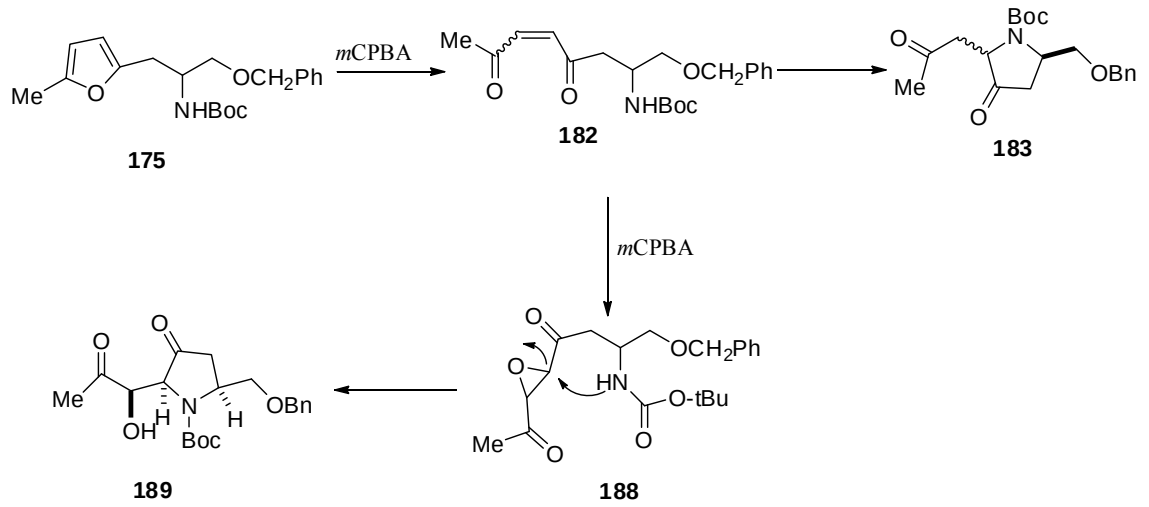
Şekil 3.25. **183** ile siklizasyon denemeleri

Molekül içi aldol kondenzasyonu amacıyla ilk olarak *t*-BuOK ile denemeler gerçekleştirildi. THF içersinde *t*-BuOK çözeltisine **183**’ün yine THF içersindeki çözeltisi 0°C’de damla damla ilave edildi. Reaksiyon TLC ile takip edildi. Çıkış bileşiğinin bitişi gözlemlendikten sonra reaksiyon durduruldu. Ham üründen alınan H-NMR spektrumunda ilgili siklizasyon ürününe rastlanmadığı gibi çıkış bileşiğine de rastlanamadı. NaOMe ile de yapılan denemde ilgili siklik ürüne rastlanmadı. **183**’ün etanol içersinde KOH ile yapılan reaksiyonundan da istenilen siklik ürün elde

edilemedi. Pirrolidin kondenzasyon reaksiyonlarında sıklıkla kullanılmaktadır ve enamin üzerinden kondenzasyonun gerçekleştiği bilinmektedir. **183** bileşiği toluen içerisinde pirrolidin ve benzoik asit ile muamele edildi. TLC ile takip edilen reaksiyonda çıkış bileşiğinin gözlenmesinin ardından reaksiyon karışımı 9 saat 110°C’de ısıtıldı. Oluşması beklenen iminyum tuzunun hidrolizinden sonra elde edilen ham üründen yapılan TLC’de çok sayıda spot gözlemlendi. Ana spot olarak izole edilen bileşiğin çok az miktarda olduğu görüldü (200 mg **183**’den 20 mg ürün). Reaksiyon süresi ve sıcaklığın kontrolü ile verim artırma çalışmaları başarısızlıkla sonuçlandı.

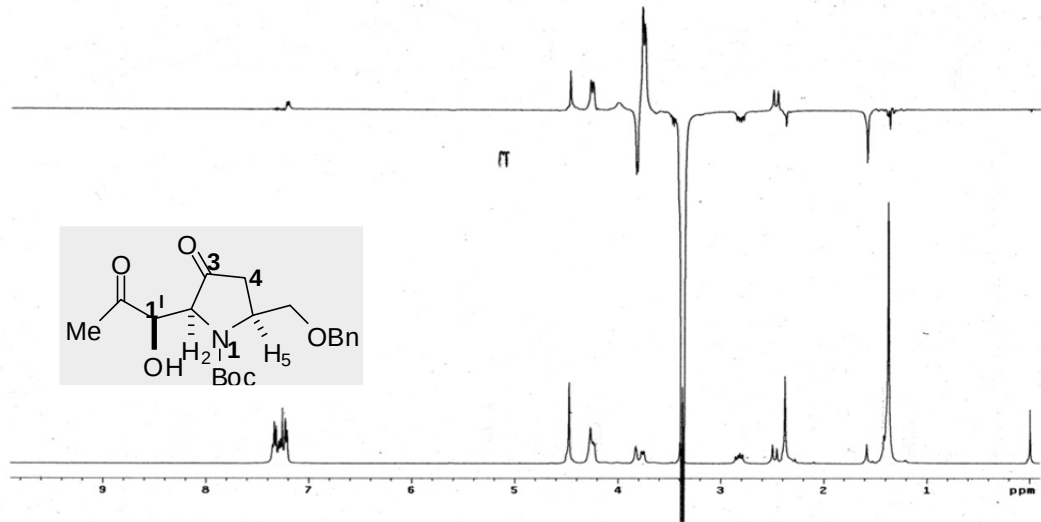
Bazı şartlarda kondenzasyonda başarı sağlanamayınca asidik ortamda, *p*TSA katalizörlüğünde, kondenzasyon denendi. **183**’ün toluen içerisindeki çözeltisinde katalitik miktarda *p*TSA eklenerek reflüks edildi. Reaksiyon TLC ile takip edildi ve ham üründen alınan H-NMR spektrumunda kayda değer çıkış bileşiğine, ürüne veya bunlara benzer bir yapıyla karşılaşılmadı.

175’in oksidasyonu, TPP ve RB sensitizerliğindeki fotokimyasal oksidasyonuna paralel olarak *m*CPBA ile de denendi (Şekil 3.26). **175** bir gece boyu DCM içerisinde *m*CPBA ile muamele edildi ve çıkış bileşiğinin bitişi TLC takip edildi. Ham üründen alınan H-NMR spektrumunda beklenen oksidasyon ürününe ilave olarak başka yeni bir spotun oluştuğu gözlemlendi. TLC ile çıkış bileşiğinin 20 saat sonra bittiği gözlemlendi. Fakat reaksiyon durdurulmadı ve değişik zamanlarda TLC ile kontrol edildi. Bu kontrollerde oluşan ürünün yeni bir spota dönüştüğü gözlemlendi. 2 gün sonra alınan H-NMR spektrumunda ana ürünün **189** olduğu görüldü. Bu reaksiyonda yan ürün olarak **183**’de oluşmaktadır.



Şekil 3.26. 175'in *mCPBA* ile oksidasyonu ve 189'ün sentezi

Ürün karışımı kolon kromatografisi ile ayrıldı. C-NMR spektrumunda 16 tane karbon sinyali gözlenmesi siklizasyonun yüksek diastereoseçicilikle ilerlediğini göstermektedir. HNMR, 2D NMR ve CNMR yardımıyla yeni ürünün yapısı aydınlatıldı.



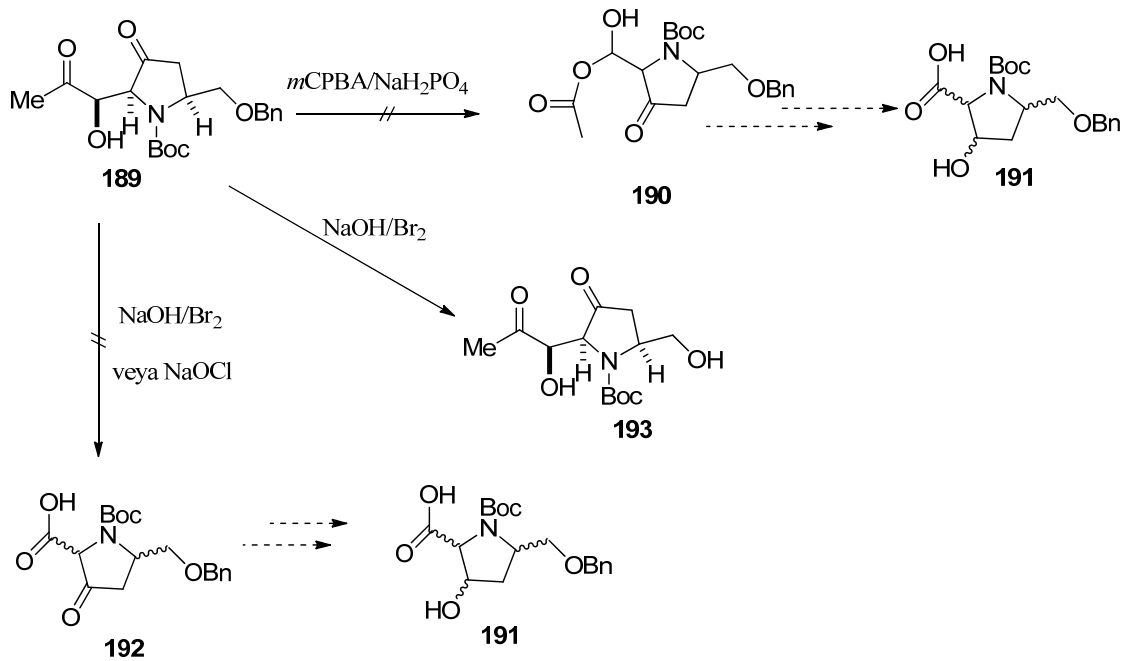
Şekil 3.27. 189'un NOE Spektrum

NOE ile pirol halkasına bağlı olan grupların birbirlerine *syn* olduğu belirlendi. NOE spektrumundan da görüldüğü gibi 3.38 ppm'deki H₂'ye ait olan sinyal

ışınlandırıldığında 4.23 ppm'deki H₅ sinyali NOE vermektedir. Bu durumda protonların aynı uzayı paylaştığını göstermektedir.

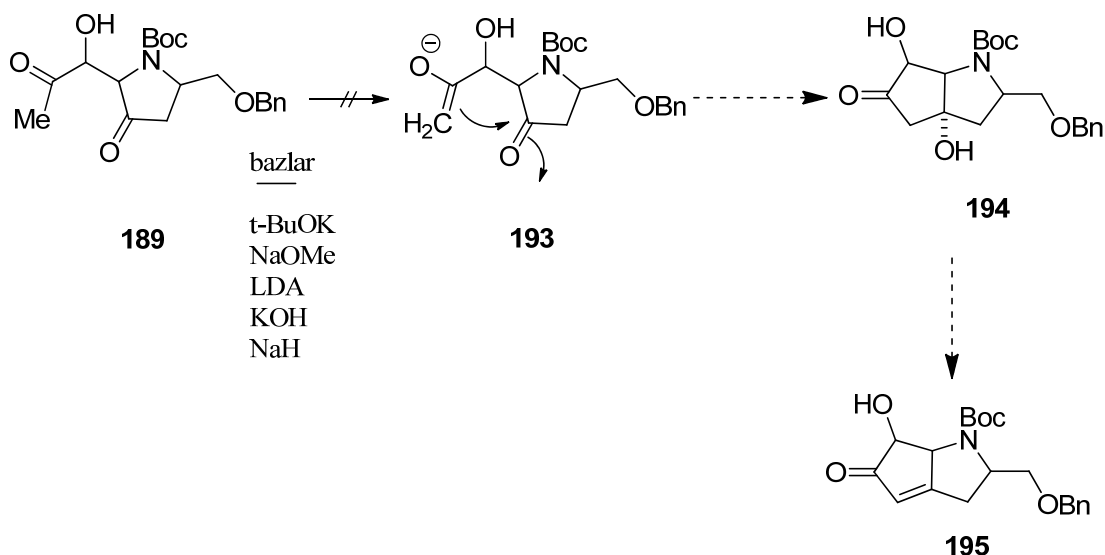
189'un metil keton birimini molekülden uzaklaştırılarak sentetik potansiyeli daha yüksek bileşikler elde etmek için Baeyer-Villiger reaksiyonu ile **190**'nın sentezi planlandı. Eğer Baeyer-Villiger yan zincir üzerindeki karbonil grubundan yürürse **190** iskelet yapısı elde edilecektir. Daha sonra halka karbonilinin seçimli olarak indirgenmesiyle stereokontrollü pirrolidin sistemlerinin sentezine geçilmeş olunacaktı.

189'un DCM içerisindeki çözeltisi 0-20°C sıcaklığı aralığında *m*CPBA/NaH₂PO₄ ile muamele edildi. Fakat beklenen ürün ya da ürüne benzeyen herhangi bir moleküle ve çıkış bileşiğine rastlanmadı. Bunun üzerine bazik haloform ile CH₃CO grubu molekülden uzaklaştırılmak istendi (Şekil 3.28). Dioksan/H₂O içerisinde çözölen **189** NaOH/Br₂ ile 0°C'de reaksiyona sokuldu. Genel ekstraksiyon işlemlerinin ardından alınan H-NMR spektrumunda **192**'e benzer bir ürünle karşılaşılmadı. Fakat bu denemede **189**'un hidrojenasyonunda elde edilen **193** ile karşılaşıldı. NaOCl ile tekrarlanan haloform reaksiyonundan da hedef karboksilik asit **192** elde edilemedi.



Şekil 3.28. **189** ile bazik haloform ve Baeyer-Villiger denemeleri

189'un bisiklik türevlerine dönüştürülmesi için bir seri deney tasarlandı (Şekil 3.29). Bazık şartlarda metil grubundan proton kopararak enolat üzerinden siklizasyonun gerçekleşeceği öngörüldü. Halka karbonil grubuna komşu asidik proton koparılsa bile asiklik keton ile kondenzasyona uğraması mümkün değildir (3.3.1 bisiklik ve köprü başında eliminasyon zorluğundan dolayı). İlk olarak t-BuOK ile denemeler gerçekleştirildi. t-BuOH içerisindeki t-BuOK çözeltisine, **189**'un t-BuOH içerisindeki çözeltisi 0°C'de damla damla ilave edilip, reaksiyon TLC ile takip edildi. Çıkış bileşiğinin bitişi gözlemlendikten sonra reaksiyon durduruldu. Ham üründen alınan H-NMR spektrumunda ilgili siklizasyon ürününe rastlanmadı.



Şekil 3.29. **189** ile siklizasyon denemeleri

Benzer deneme NaOMe/MeOH ile yine 0°C'de tekrarlandı. Burada da ilgili bileşiğe ulaşamadı. Bu sonuçların ardından düşük sıcaklıklarda kinetik kontrollü olarak enolat oluşturmak ve böylece siklizasyonu başarmak için kuvvetli bir baz olan LDA ile denemeler gerçekleştirildi.

189'un THF içerisindeki çözeltisi -78°C'ye soğutuldu ve 2 ekivalent LDA (2 M, THF) damla damla reaksiyon ortamına ilave edildi. Kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesi sağlanan reaksiyon karışımı genel ekstraksiyon işleminden sonra alınan H-NMR

spektrumda hedeflenen bileşiklere ulaşamadı (**194**, **195**). Benzer şekilde NaH ile yapılan denemede başarısızlıkla sonuçlandı.

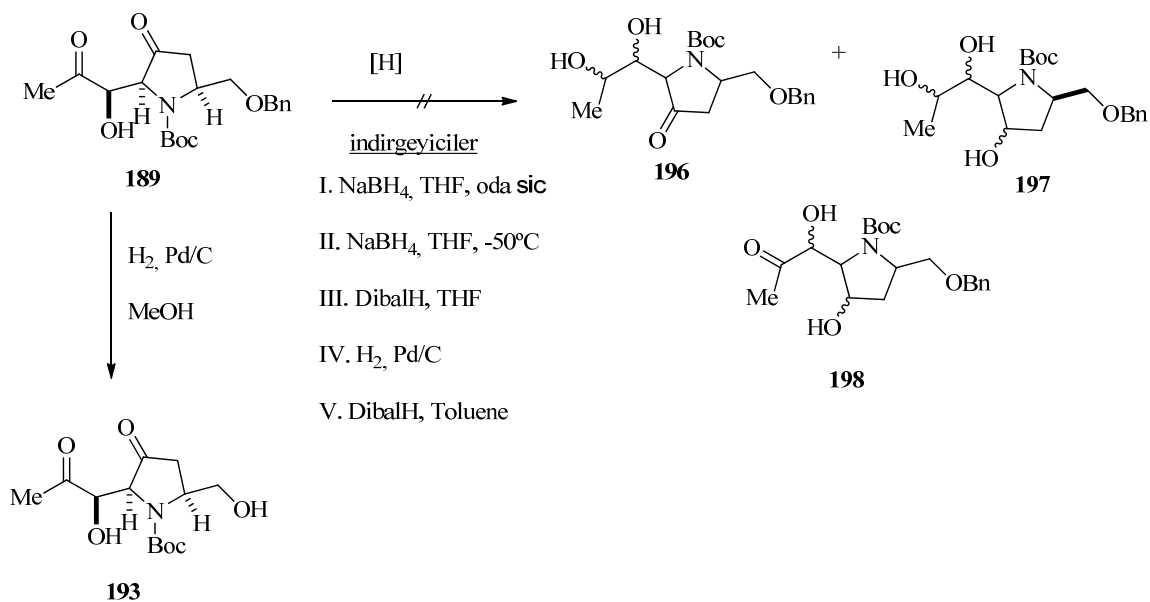
Literatürde bizim sistemlerimize çok benzer bileşiklerin siklizasyon çalışmalarında kullanılan KOH/EtOH sistemi de denendi (Paquette, 2005). Bu amaçla **189**, reflüks olan KOH/EtOH çözeltisine damla damla ilave edilip 2 saat reflüks edildi. Ana spot olarak izole edilen bileşiğin çok az miktarda olduğu görüldü (129 mg **189**'dan 10 mg ürün). Reaksiyon süresi ve sıcaklık kontrolü ile ürün verimi artırılmaya çalışıldı. Fakat verimde sentetik açıdan önemli bir artış gözlenmedi.

Çizelge 3.1. 189'un KOH ile kondenzasyon denemeleri

Çıkış bileşiği (mg)	KOH (mg)	Çözücü/mL	Süre (saat)	Ürün
46.5	20.7 mg, 3 ekiv.	EtOH/ 18 mL	2	Çok az
154	68.68 mg, 3 ekiv.	EtOH/ 8 mL	2	Yok
129.4	57.71 mg, 3 ekiv.	EtOH/ 40 mL	2	10 mg (izole edilen)
107	49.08 mg, 3 ekiv.	MeOH/ 40 mL	2	10 mg (izole edilen)

189'un siklizasyonla basitleştirme çalışmalarına ilave olarak karbonil gruplarının seçimli olarak katılma reaksiyonları incelendi.

İlk olarak THF içerisindeki **189**, katı NaBH₄ (0.25 ekivalent) (katı olarak ilavede reaksiyonun yavaş, fakat daha seçici olduğu bilinir) ile oda sıcaklığında reaksiyona sokuldu ve TLC ile reaksiyon takip edildi. TLC de çok sayıda spot gözlenmektedir. Bunun üzerine reaksiyonun düşük sıcaklıkta (-50°C) daha kontrollü olacağı düşünüldü ve NaBH₄ (0.25 ekivalent) ile tekrarlandı. TLC ile takip edilen reaksiyonda yine çok fazla spota rastlandı ve ham üründen alınan NMR'da beklenen sinyaller gözlenmedi.



Şekil 3.30. **189**'un selektif indirgenme denemeleri

Hacimli bir indirgeyici kullanarak indirgemedi selektivite yakalamak düşüncesi ile DibalH ile denemeler yapıldı. **189**'un THF içerisindeki çözeltisi $-78^\circ C$ 'de ekivalent miktarlarda (1 ekivalent) DibalH (1 M lık THF çözeltisi) ile muamele edildi. TLC ile takip edilen reaksiyonda izole edilebilecek bir spota rastlanmadı. Reaksiyon tolun içerisinde DiablH (1, 2, 3 ekivalent) (1 M, tolun çözeltisi) kullanılarak tekrarlandı. Bu indirgemelerin hiç birinde çıkış bileşiğine rastlanmadığı gibi kaydadeğer bir spot oluşumu da gözlenmemektedir.

Pd/C, H_2 ile yapılan indirgeme çalışmamızda benzil grubunun uzaklaştığı **193** gözlemlendi. Bu beklenen bir sonuçtur fakat keton gruplarında hiç indirgenme gözlenmemektedir(Şekil 3.30). Oysaki aynı iskelet yapısına sahip bizim bir başka molekülümüzdeki keton grubu bu şekilde indirgenmektedir.

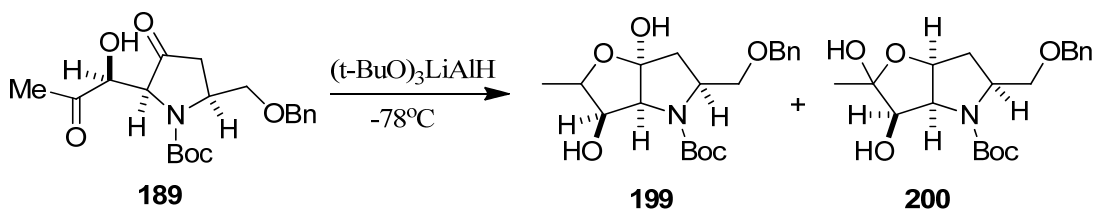
DibalH den daha hacimli olan $(t-BuO)_3LiAlH$ ile $-78^\circ C$ 'de THF içerisinde yapılan **189**'un indirgeme denemelerimizde (Şekil 3.31) iki yeni spot görüldü. Reaksiyon veriminin artırılması için indirgeyicinin ekivalent ve süre miktarları değiştirilerek bir seri reaksiyon denendi (Çizelge 3.1). İzole edilen çıkış bileşiği ve ürün verimleri

Çizelge 3.1’de verildi. **199** ve **200**’ün 1:1 oranında oluştuğu H-NMR spektrumda metil sinyallerinin integrasyonundan anlaşıldı.

Çizelge 3.2. **189**’un (t-BuO)₃LiAlH ile indirgenme denemeleri

Sıcaklık	Süre (saat)	(t-BuO) ₃ LiAlH (ekivalent)	Çıkış bileşiği (306)	Ürünler 319, 320
-78 °C	0.5	2	%60	%35
-78 °C	1	2	%60	%35
-78 °C	5	2.2	%50	%45
-78 °C	10	2.2	%50	%45
-30 °C	3	2.2	%20	%50
-50 °C	2	3	%10	%55

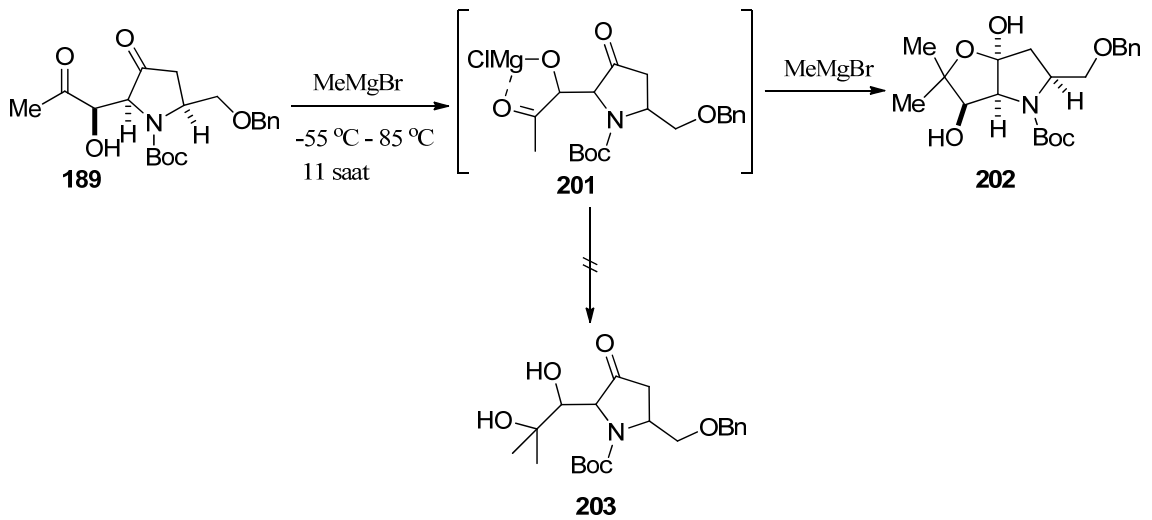
Kromatografik olarak ayrılan maddelerin H-NMR spektrumları bir birine benzerlik göstermektedir. C-NMR, APT, HMQC ve HMBC ile izomerlerin yapıları belirlendi. HR-Mass teklif edilen yapıları doğrulamaktadır.



Şekil 3.31. **189**’un (t-BuO)₃LiAlH ile indirgenmesi

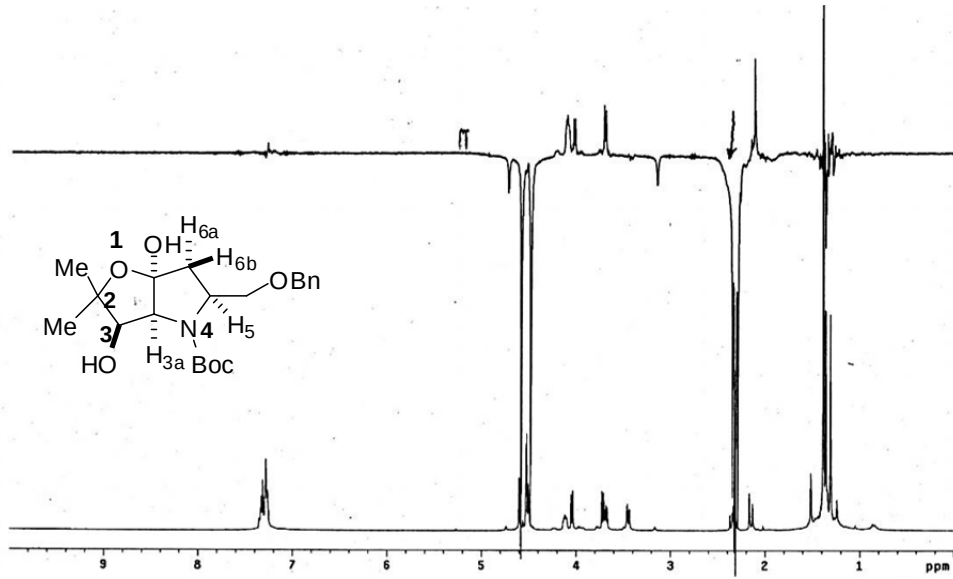
189’ün MeMgBr ile reaksiyonunda daha seçimli bir katılma beklenmekteydi. Çünkü 1 ekivalent Grignard reaktifi ile **189**’un muamelesi sonucu alkoksit oluşmaktadır. MgX in anyonik oksijene bağlanıp komşu karbonil oksijeniyle koordinasyon (**201**) yapması sonucu ikinci Grignard reaktifinin karbonil grubuna kemo ve diastereoselektif olarak saldıracağı bekleniyordu.

189'un THF içerisindeki çözeltisi -78°C 'ye soğutulup 2 ekivalent MeMgBr ile reaksiyona sokuldu. İlk incelemelerimizden reaksiyonun olduğu fakat ortamda çıkış bileşiğinin bitmeden kaldığı gözlemlendi. Reaksiyon şartları, sıcaklık, zaman ve MeMgBr miktarı yeniden gözden geçirildi. **189**'un THF içerisindeki çözeltisi -78°C 'de 5 ekivalent MeMgBr ile muamele edildi. Reaksiyon karışımı -55°C ile -78°C arasında 11 saat bekletildikten sonra oda sıcaklığında da 11 saat karıştırıldı. TLC sonucu çıkış bileşiğinin bittiği gözlenince NH_4Cl ile reaksiyon durduruldu. Ham ürünün eter-hekzan karışımında çöktürülmesiyle **202** %64 verimle saflaştırıldı.



Şekil 3.32. **189**'un MeMgBr ile muamelesi

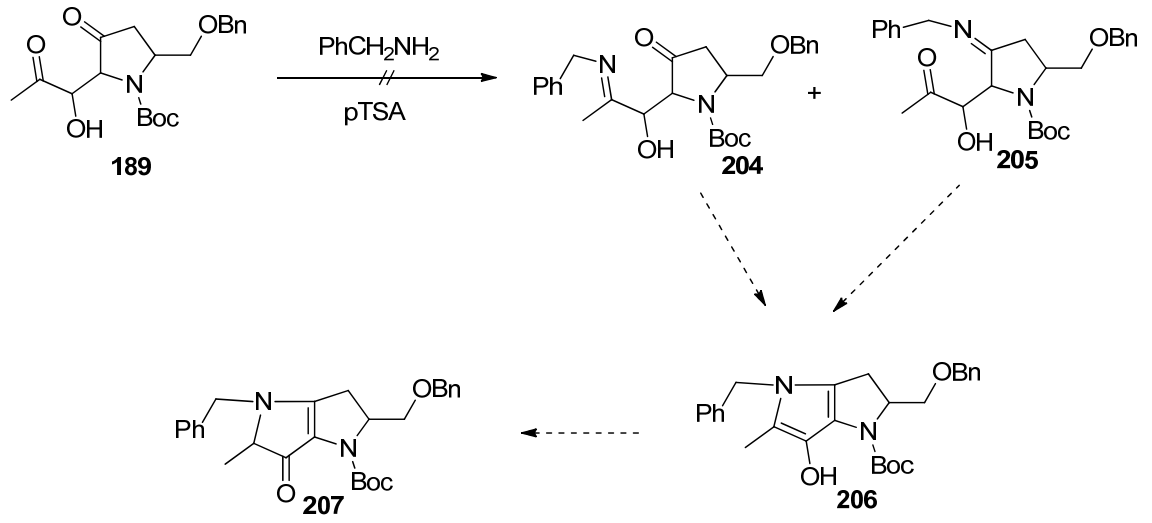
İki beşli halka birbirlerine bir zarf gibi bağlı durmaktadırlar. Çünkü beşli halkaları trans olarak birleştirmek mümkün değildir. **189**'da alkil yan gruplarının syn olduğu NOE ile belirtilmişti. Yan zincirdeki keton'a MeMgBr katılmasıyla oluşan alkoksit halka karboniline saldırırmaktadır. Beşli halkaların birbirlerine göre trans olmaları mümkün olamayacağından dolayı yapı rijittir. **202**'nin H-NMR spektrumdaki 4.06 ve 3.75 ppm'deki sinyallerinin (azotun bağlı olduğu köprübaşı protonu ve hidroksil grubunun bağlı olduğu karbondaki proton) etkileşme sabitlerinin 6.9 Hz olması etkileşen protonların syn olduğunu göstermektedir. Ayrıca 2.36 ppm'deki H_{6a} ya ait olan sinyal NOE yapıldığında 3.73 ppm (H_{3a}) de, 4.06 ppm (H_3) de ve 4.17-4.10 ppm (H_5) de artış olmaktadır. Bu sonuç grupların birbirlerine syn olduğunu göstermektedir.



Şekil 3.33. **202**'nin NOE spektrumu

Bu bilgiler ışığında OH halkanın concave kısmında olduğu rahatlıkla söylenebilir. **189**'da da hidroksil grubunun hidrojene göre anti olması gerekmektedir.

Daha önce de bahsedildiği gibi 1,4-dion sistemleri pirrolidin sentezi için uygun bileşiklerdir (Banik, 2004; Brummond 2005; Pflantz 2007). **189**'un primer amin ile reaksiyonundan pirolopirolidinlerin (**206**, **207**) hazırlanabileceği düşünüldü. BnNH₂ ve katalitik miktarda *p*TSA, eşliğinde DCM ve THF içerisinde oda sıcaklığından reflüks sıcaklığına kadar denemeler gerçekleştirildi. Fakat bu denemelerimiz başarısızlıkla sonuçlandı.



Şekil 3.34. **189**'dan pirolopirolidinlerin (**206**, **207**) sentez çalışmaları

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde açıklanan tüm çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklandığı gibi yapıldı.

4.2. Kromatografik Ayırmalar

4.2.1. Kolon kromatografisi

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

4.2.2. İnce tabaka kromatografisi

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

4.3. Spektrumlar

Varian ve Bruker 400 MHz spektrometre

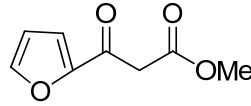
¹³CNMR Varian ve Bruker 100 MHz spektrometre

4.4. Genel Reaksiyon Yöntemi

Yapılan bütün reaksiyonlar TLC (Thin Layer Chromatography) ile takip edilerek durduruldu. Ayrıca çözücüler evaporatörde 25 mm Hg ve 30°C’de uzaklaştırıldı.

4.5. Deneyler

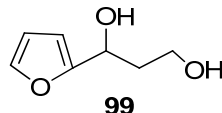
4.5.1. 97'nin sentezi



97

Azot atmosferinde MgCl_2 (10.87 g, 114.2 mmol) ve $\text{KO}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (156.53 g, 144.53 mmol) 200 mL THF'de çözüldü ve 5 saat 85°C 'de refluks edildi. Bu sırada, azot atmosferinde 2-Furoik asit (10 g, 89.22 mmol) ve CDI (98.14 g, 98.14 mmol) 200 mL THF'de çözüldü ve 1 saat 0°C 'de, 1 saatte oda sıcaklığında karıştırıldı. 5 saat sonra K-Mg-enolat buz banyosunda soğutulurak üzerine 2-Furoik asit ve CDI içeren çözelti yavaş yavaş ilave edildi. Oluşan süspansiyon oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. 18 saat sonra TLC ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu. 100 mL EA ve 100 mL 1 M HCl çözeltisi ilave edilen reaksiyon karışımı 1 saat karıştırıldı. 1 saat sonra fazlar ayrıldı ve su fazı 100 mL EA ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar 1 M HCl ve doymuş NaCl çözeltisi ile yıkandı. HCl'in fazlasını noturlestirmek için doymuş NaHCO_3 çözeltisi ile muamele edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO_4 üzerinden kurutuldu ve solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %93 verimle 14 g **97** elde edildi. Kırmızı sıvı, $R_f=0.2$ (%20 EA/hek).

4.5.2. 99'un sentezi



99

97 (7.00 g, 41.66 mmol) 100 mL MeOH içerisinde çözüldü ve oda sıcaklığında NaBH_4 (6.3 g, 166.66 mmol) çözelti içerisine yavaş yavaş ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. 3 saat sonunda reaksiyon TLC ile kontrol edilerek, 80 mL NH_4Cl

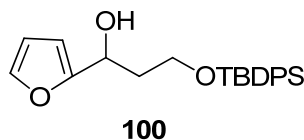
ilave edilerek durdurudu. Karışım 100 mL EA eklendi ve 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Su fazı (2x80 mL) EA ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO_4 üzerinden kurutuldu ve solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %95 verimle 5.66 g **99** elde edildi. Sarı renkli sıvı, $R_f=0.16$ (%50 EA/hek).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (s, 1H), 6.29 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 4.88 (brt, 1H), 3.90 (brs, 1H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.35 (brs, 1H), 2.06 (m, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156.6, 142.1, 110.4, 106.0, 66.8, 60.5, 37.2

IR (neat, cm^{-1}) 3324, 2953, 2889, 1505, 1321, 1148, 1050

4.5.3. 100'ün sentezi



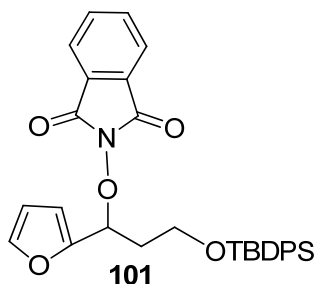
Argon atmosferinde, 0°C 'ye soğutulmuş **99** (2.59 g, 18.23 mmol) ve imidazol (1.48 g, 21.87 mmol) kuru DCM (100 mL) içerisinde çözüldü. Bu çözeltiye TBDPS-Cl (5.51 g, 20.05 mmol) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat karıştırıldı. TLC ile monitör edilen reaksiyon durduruldu ve solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı EA (2x100 mL) ve 100 mL doymuş NaCl ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO_4 üzerinden kurutuldu. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %86 verimle 5.97 g **100** elde edildi. Sarı renkli sıvı, $R_f=0.56$ (%20 EA/hek).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, 4H, 7.8 Hz), 7.72-7.39 (m, 7H), 6.38 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.07 (dd, 7.7 Hz, 4.1 Hz, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.43 (brs, 1H), 2.21-2.08 (m, 2H), 1.10 (s, 9H)

¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.9, 142.0, 135.8, 135.5, 135.0, 133.3x2, 130.1, 129.9, 128.3, 128.0, 127.9, 110.3, 106.0, 67.3, 62.5, 37.4, 27.1, 26.8, 19.3.

IR (neat, cm⁻¹) 3420, 3071, 2957, 2931, 2858, 1590, 1472, 1428, 1391, 1147.

4.5.4. 101'in sentezi

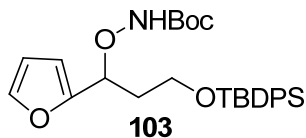


Argon atmosferinde, 0°C'ye soğutulmuş **100** (2.47 g, 6.5 mmol), N-Hidroksiftalimit (1.27 g, 7.8 mmol) ve trifenilfosfinin (2.39 g, 9.1 mmol) kuru THF (60 mL) içerisindeki çözeltisine DIAD (1.24 mL, 7.8 mmol) yavaş yavaş ilave edildi. 4 gün oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %77 verimle 2.62 g **101** elde edildi. Açık sarı renkli katı, R_f=0.33 (%20 EA/hek).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.76 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 4H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.45-7.33 (m, 6H), 6.35 (dd, J=3.3 Hz, J=0.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, J=3.3 Hz, J=1.8 Hz, 1H), 5.59 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.96 (dt, J=10.5 Hz, J=5.8 Hz, 1H), 3.72 (ddd, J=10.5 Hz, J=7.3 Hz, 5.2 Hz, 1H), 2.6 (dtd, J=12.7 Hz, J=7.2 Hz, 5.5 Hz, 1H), 2.38 (dddd, J=12.7 Hz, J=7.6 Hz, 6.2 Hz, 5.2 Hz, 1H), 1.6 (s, 9H).

¹³C -NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.6, 150.7, 144.0, 135.8, 135.7, 134.5, 133.8, 133.7, 129.8, 129.7, 129.1, 127.9, 127.8, 123.6, 111.9, 110.6, 78.9, 60.2, 34.5, 27.0, 19.4.

4.5.2. 103'ün sentezi



101'in (2.62 g, 5.02 mmol) etanol (120 mL) içerisindeki çözeltisine hidrazin hidrat (0.55 mL, 17.5 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 18 saat reflüks edildikten sonra solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham madde %10'luk Na₂CO₃ (15 mL) ile yıkandı. DCM (2x150 mL) ile ekstrakte edildi. MgSO₄ üzerinden kurutulan organik fazlar süzöldükten sonra solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silica gel) ile Metanol/DCM kullanılarak saflaştırıldı. %74 verimle 1.48 g **102** elde edildi. Sarı renkli sıvı.

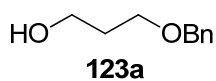
Argon atmosferinde, 0°C'ye soğutulan **102**'nin (1.46 g, 3.7 mmol) 30 mL THF içerisindeki çözeltisine NEt₃ (1.11mL, 7.98 mmol) ilave edildi. 20 mL THF içerisinde çözünmüş olan (402.88 mg, 1.85 mmol) Boc₂O 20 dk boyunca reaksiyon ortamına yavaş yavaş eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldıktan sonra 65°C'de 2.5 saat reflüks edildi. 2.5 saat sonunda çözücü uzaklaştırıldı ve ham ürün 100 mL Et₂O ve 25 mL H₂O ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve süzöldü. Solvent uzaklaştırıldı ve elde edilen ham ürün kolon kromatografisi (silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %80 verimle 1.48 g **103** elde edildi. Renksiz sıvı, R_f=0.23 (%10 EA/hek).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.61 (m, 4H), 7.50-7.34 (m, 7H), 6.98 (brs, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.03 (t, J=7.1 Hz, 1H), 3.86 (td, J =10.5 Hz, J=5.9 Hz, 1H), 3.69 (ddd, J=10.5 Hz, J=7.0 Hz, 5.5 Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.06 (s, 9H).

$^{13}\text{CNMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156.7, 152.7, 143.0, 135.8, 135.8, 133.9, 129.9, 129.8, 127.9, 127.9, 110.4, 109.9, 81.7, 77.6, 77.6, 60.5, 34.6, 28.4, 27.1, 19.4.

IR (neat, cm^{-1}) 3243, 3070, 3047, 2931, 2857, 1749, 1696, 1428, 1367, 1110.

4.5.6. 123a'nın sentezi



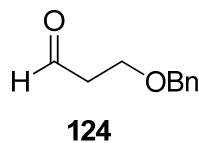
NaH'ün (%60'luk, 4.35 g, 108.8 mmol) kuru THF (60 mL) içerisindeki 0°C'ye soğutulan çözeltisine azot atmosferinde 1,3-propandiol (**123**) (6 g, 78.84 mmol) damla damla ilave edildi. Elde edilen bu karışıma 40 dakika sonra damla damla PhCH_2Br (12.13 g, 70.87 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığına gelmesine izin verilen reaksiyon karışımı 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon su (20 mL) ilavesiyle durduruldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. EA (3x100 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silica gel kolon ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %50 verimle 5.8 g saf **123a** elde edildi. Renksiz, sıvı, $R_f=0.3$ (%20 EA/hek).

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.25 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.64 (t, $J=5.9$, 2H), 2.72 (brs, 1H), 1.86 (p, $J=5.8$, 2H).

$^{13}\text{CNMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.3, 128.7, 2x127.9, 73.4, 69.3, 61.7, 32.4.

IR (neat, cm^{-1}) 3376, 3081, 3063, 3031, 2944, 2866, 2593, 2484, 1952, 1877, 1807, 1727, 1496, 1474, 1454, 1364, 1074.

4.5.7. 124'ün sentezi



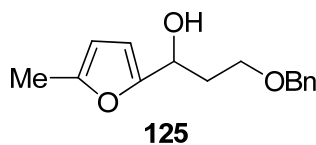
PCC'nin (12.96 g, 60.20 mmol) ve moleküler sieve'in (500 mg) kuru DCM (120 mL) içerisindeki çözeltisine azot atmosferinde **123a** (5 g, 30.10 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon 10 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra ham ürün silika gel den süzüldü. %76 verimle 3.75 g saf **124** elde edildi. Renksiz, sıvı, $R_f=0.33$ (%20 EA/hek).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.81 (t, $J=6.1$, 2H), 2.69 (dt, $J=6.1$, $J=1.5$, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 201.3, 138.1, 128.7, 128.0, 127.9, 73.5, 64.0, 44.1.

IR (neat, cm^{-1}) 3376, 3081, 3063, 3031, 2944, 2866, 2594, 2484, 1727, 1454, 1074.

4.5.8. 125'in sentezi



-78°C 'deki metilfuran (**24**)'in (1.15 mL, 12.74 mmol) kuru THF (25 mL) içerisindeki çözeltisine, azot atmosferinde n-BuLi (1.6M, 9.4 mL, 15.05 mmol) damla damla ilave edildi. 0°C 'ye gelmesine izin verilen reaksiyon 2 saat karıştırıldıktan sonra tekrar -78°C 'ye soğutulup **124**'in (1.9 g, 11.58 mmol) THF (5 mL) içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilen reaksiyon

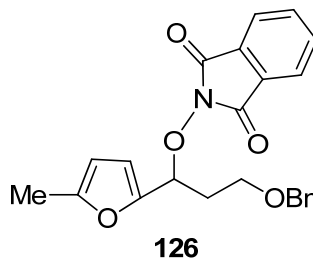
karışımı 15 saat bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra doymuş NH_4Cl (15 mL) çözeltisi ilave edilerek durduruldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. EA (3x75 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 4.2 g ham ürün elde edildi. Ham ürün kolon kromatografisi (silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %78 verimle 2.23 g **125** elde edildi. Açık sarı renkli, sıvı, $R_f=0.33$ (%20 EA/hek).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.25 (m, 5H), 6.11 (d, $J=3.0$, 1H), 5.91-5.87 (m, 1H), 4.87 (dt, $J=8.3$, $J=4.3$, 1H), 4.56-4.50 (m, 2H), 3.72 (ddd, $J=9.5$, $J=6.7$, $J=4.9$), 3.65 (ddd, $J=9.5$, $J=6.7$, $J=4.9$), 3.10-3.07 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.23-2.06 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.8, 151.8, 138.2, 128.7, 128.0, 127.9, 106.8, 106.2, 73.5, 68.3, 66.9, 35.3, 13.8.

IR (neat, cm^{-1}) 3413, 3064, 3031, 2919, 2862, 2001, 2484, 1725, 1631, 1552, 1294, 1227, 1171, 1070.

4.5.9. 126'nın sentezi



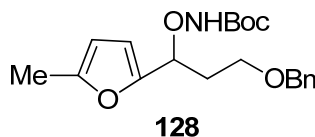
Azot atmosferinde, **125** (2.13 g, 8.65 mmol) ve PPh_3 'in (8.17 g, 31.15 mmol) 0°C 'deki kuru THF (60 mL) içerisindeki çözeltisine, DEAD (5.7 mL, 31.15 mmol) damla damla ilave edildi. Bu karışıma 5 dakika sonra 0°C 'de N-hidroksiftalimit'in (5.08 g, 31.15 mmol) kuru THF (20 mL) içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 17 saat sonunda su (20 mL) ilave edilerek durduruldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. EA (3x150 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO_4

üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM (100 mL) içerisinde çözüldü ve çözünmeyen katı madde süzülerek ayrıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 9 g ham ürün elde edildi. Ham ürün kolon kromatografi (silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %88 verimle 2.98 g **126** elde edildi. Açık sarı renkli, katı, $R_f=0.33$ (%20 EA/hek).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.75 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 7.23-7.67 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 7.38-7.21 (m, 5H), 6.20 (d, $J=3.0$, 1H), 5.86-5.83 (m, 1H), 5.36 (t, $J=7.1$, 1H), 4.61 (d, $J=11.9$, 1H), 4.51 (d, $J=11.9$, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.62 (dt, $J=9.5$, $J=6.0$, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.26 (s, 3H).

¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.6, 154.0, 148.8, 138.6, 134.4, 129.1, 128.5, 127.9, 127.7, 123.5, 112.8, 106.6, 79.2, 73.3, 66.6, 31.9, 13.8.

4.5.10. 128'in sentezi



126'nın (608 mg, 1.55 mmol) DCM (10 mL) içerisindeki çözeltisine, hidrazin hidrat (0.18 mL, 6.22 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 14 saat karıştırıldı. Ham ürün süzgeç kağıdından süzülde ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün **127** (400 mg) daha ileri saflaştırılmaya tabi tutulmadan bir sonraki basamakta kullanıldı.

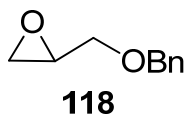
0°C'deki **127**'nin (400 mg, 1.53 mmol), kuru THF (15 mL) içerisindeki çözeltisine, azot atmosferinde NEt₃ (0.46 mL, 3.30 mmol) damla damla ilave edildi ve oluşan süspansiyona 5 dakika sonra 0°C'de (Boc)₂O'in (367.34 mg, 1.68 mmol) kuru THF (5 mL) içerisindeki çözeltisi 15 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 20 saat oda sıcaklığında 8 saatte 65°C'de karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon

TLC ile kontrol edildi ve çıkış bileşiğinin bittiği gözlemlendi. Reaksiyon karışımı su (20 mL) ilave edilerek EA (2x50 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 550 mg ham ürün elde edildi. Ham ürün radyal kromatografi (4 mm, silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %81 verimle 450 mg **128** bileşiği saf olarak elde edildi. Renksiz, sıvı, $R_f=0.46$ (%20 EA/hek).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.24 (m, 4H), 7.00 (brs, 1H), 6.22 (d, $J=3.1$, 1H), 5.94-5.90 (m, 1H), 4.87 (t, $J=7.0$, 1H), 4.53 (d, $J=11.8$, 1H), 4.48 (d, $J=11.8$, 1H), 3.70 (dt, $J=9.4$, $J=6.3$, 1H), 3.56 (dt, $J=9.4$, $J=6.3$, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156.6, 152.8, 150.7, 138.7, 128.5, 127.9, 127.7, 110.8, 106.4, 81.7, 77.9, 73.2, 69.9, 32.0, 28.4, 13.9.

4.5.11. 118'in sentezi

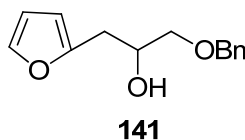


NaH'ün (2.27 g, 94.5 mmol) kuru THF (60 mL) içerisindeki 0°C 'ye soğutulan çözeltisine azot atmosferinde glisidol **140** (3.5 g, 47.25 mmol) damla damla ilave edildi. Elde edilen bu karışıma yine damla damla PhCH_2Br (12.13 g, 70.87 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığına gelmesine izin verilen reaksiyon 40 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon su ile hidroliz edilerek durduruldu. Reaksiyon karışımındaki solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. EA (3x50 mL) ile ekstrakte edildi ve organik faz MgSO_4 üzerinden kurutularak solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silica gel kolondan EA/hek ile saflaştırıldı. %72 verimle 5.55 g saf **118** elde edildi. Açık sarı renkli, sıvı, $R_f=0.5$ (%20 EA/hek).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.28 (m, 5H), 4.64 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J=3.1$ Hz, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J=5.8$ Hz, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 2.82 (dd, $J=4.2$ Hz, $J=5.0$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J=2.7$ Hz, $J=5.0$ Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.2, 128.6, 127.9, 73.5, 71.0, 51.0, 44.5.

4.5.12. 141'in sentezi

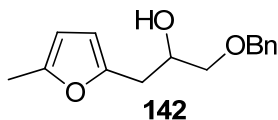


-78°C'deki furan **139**'un (2.06 g, 30.17 mmol) kuru THF (45 mL) içerisindeki çözeltisine, azot atmosferinde n-BuLi (1.6M, 20.75 mL, 33.18 mmol) damla damla ilave edildi. 0°C'ye gelmesine izin verilen reaksiyon 2 saat karıştırıldıktan sonra tekrar -78°C'ye soğutulup **118**'in (4.95 g, 30.17 mmol) kuru THF (10mL) içerisindeki çözeltisi bu karışıma damla damla ilave edildi. Kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilen reaksiyon karışımı 24 saat karıştırıldıktan sonra doymuş NH₄Cl (20 mL) çözeltisi ilave edilerek durduruldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırılıp EA (3x100 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO₄ üzerinden kurutulup çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 7.20 g ham ürün elde edildi. Ham ürün kolon kromatografisi (silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %32 verimle 2.24 g **141** elde edildi. Açık sarı renkli, sıvı, $R_f=0.16$ (%20 EA/hek).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.28 (m, 5H), 6.30 (dd, $J=3.1$, $J=1.9$, 1H), 6.11-6.08 (m, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.54 (dd, $J=9.5$, $J=3.66$, 1H), 3.42 (dd, $J=9.5$, $J=6.8$, 1H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.43 (d, $J=4.0$, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.4, 141.7, 138.1, 128.7, 128.0, 128.0, 110.5, 107.2, 73.7, 73.6, 69.5, 32.6.

4.5.13. 142'nin sentezi



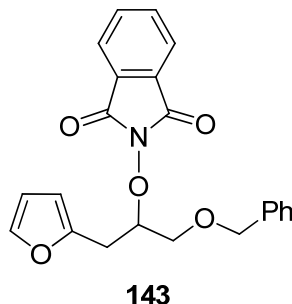
-78°C'deki **24**'in (3.50 g, 42.63 mmol) kuru THF (45 mL) içerisindeki çözeltisine, azot atmosferinde n-BuLi (1.6M, 29.3 mL, 46.9 mmol) damla damla ilave edildi. 0°C'ye gelmesine izin verilen reaksiyon 2 saat karıştırıldıktan sonra tekrar -78°C'ye soğutulup epoksit'in (7.00 g, 42.66 mmol) 10 mL THF içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra doymuş NH₄Cl (30 mL) çözeltisi ilave edilerek durduruldu ve solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. EA (3x150 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulup, solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. 9.56 g ham ürün elde edildi. Ham ürün kolon kromatografisi (silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %54 verimle 5.6 g **142** elde edildi. Açık sarı renkli, sıvı, R_f=0.33 (%20 EA/hek).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.28 (m, 5H), 5.97 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 5.89-5.87 (m, 1H), 4.62-4.52 (m, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.55 (dd *J*=9.6, *J*=3.8, 1H), 3.44 (dd *J*=9.6, *J*=6.8, 1H), 2.8 (d, *J*=6.5, 2H), 2.51 (brs, 1H), 2.26 (brd, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.3, 150.4, 138.2, 128.7, 128.0, 128.0, 108.0, 106.3, 73.8, 73.6, 69.6, 32.7, 13.8.

IR (neat, cm⁻¹) 3436, 3030, 2920, 2863, 1569, 1454, 1364, 1218, 1100.

4.5.14. 143'ün sentezi

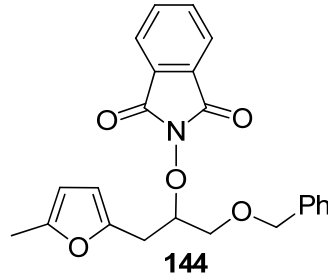


Azot atmosferinde, 0°C'de **141** (2.06 g, 8.88 mmol) ve PPh₃'in (2.79 g, 10.65 mmol) kuru THF (40 mL) içerisindeki çözeltisine, DEAD (1.95 mL, 10.65 mmol) damla damla ilave edildi. Oluşan süspansiyona 5 dakika sonra 0°C de N-hidroksiftalamit'in (1.74 g, 10.65 mmol) kuru THF (20 mL) içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımına 13'er saat arayla 2 kere PPh₃ (2.79 g, 10.65 mmol) ve N-hidroksiftalamitin (1.74 g, 10.65 mmol) THF çözeltisini takiben DEAD (1.95 mL, 10.65 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 39 saat sonunda 20 mL su ilave edilerek durduruldu. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. EA (3x100 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulup, solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM (100 mL) içerisinde çözüldü ve çözünmeyen katı materyal süzülerek ayrıldı. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. 8.50 g ham ürün elde edildi. Ham ürün kolon kromatografisi (silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %95 verimle 3.2 g **143** elde edildi. Açık sarı renkli, sıvı, R_f=0.25 (%20 EA/hek).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.74 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 7.70-7.67 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 7.30-7.21 (m, 6H), 6.27 (dd, *J*=3.2, *J*=1.9, 1H), 6.21 (d, *J*=3.2, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 4.51 (d, *J*=11.7, 1H), 4.46 (d, *J*=11.7, 1H), 3.79 (dd, *J*=11.2, *J*=5.48, 1H), 3.74 (dd, *J*=11.2, *J*=3.3, 1H), 3.22 (dd, *J*=15.5, *J*=6.2, 1H), 3.14 (dd, *J*=15.5, *J*=6.98, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 150.9, 141.8, 137.9, 134.5, 129.1, 128.4, 127.9, 127.7, 123.6, 110.6, 107.7, 84.8, 73.7, 71.2, 29.5.

4.5.15. 144'ün sentezi



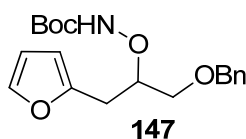
Azot atmosferinde, 0°C'de **142** (3.21 g, 12.99 mmol) ve PPh₃'in (4.08 g, 15.88 mmol) kuru THF (40 mL) içerisindeki çözeltisine, DEAD (2.87 mL, 15.88 mmol) damla damla ilave edildi. Oluşan süspansiyona 5 dakika sonra 0°C'de N-hidroksiftalamid'in (2.54 g, 15.88 mmol) kuru THF (20 mL) içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımına 13'er saat arayla 2 kere PPh₃ (4.08 g, 15.88 mmol) ve N-hidroksiftalamit'in (2.54 g, 15.88 mmol) 40 mL THF içerisindeki çözeltisi ve DEAD (2.87 mL, 15.88 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 39 saat sonunda TLC ile takip edildiğinde çıkışın tamamen ürüne dönüştüğü gözlemlendi. 20 mL su ilave edilerek durduruldu. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. EA (3x70 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM (100 mL) içerisinde çözüldü ve çözünmeyen katı madde süzülerek ayrıldı. Solvent uzaklaştırıldı. 7.00 g ham ürün elde edildi. Ham ürün kolon kromatografi (silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %92 verimle 4.71 g **144** elde edildi. Sarı renkli, sıvı, R_f=0.43 (%20 EA/hek).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.78-7.75 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 7.70-7.68 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 7.22-7.19 (m, 5H), 6.04 (d, *J*=3.0, 1H), 5.82-5.80 (m, 1H), 4.81-4.85 (m, 1H), 4.52 (d, *J*=11.7, 1H), 4.47 (d, *J*=11.7, 1H), 3.8 (dd, *J*=11.2, *J*=5.5, 1H), 3.76 (dd, *J*=11.2, *J*=3.2, 1H), 3.16 (dd, *J*=15.5, *J*=6.1, 1H), 3.10 (dd, *J*=15.5, *J*=6.1, 1H), 2.19 (s, 3H).

¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 151.3, 148.9, 138.0, 134.5, 129.2, 128.4, 127.8, 127.7, 123.6, 108.3, 106.4, 84.9, 73.7, 71.1, 29.6, 13.7.

IR (neat, cm⁻¹) 3063, 3031, 2921, 2864, 1790, 1733, 1467, 1374, 1188, 1125.

4.5.16. 147'nin sentezi



143'ün (2.3 g, 6.1mmol) DCM (21 mL, 0.3M) içerisindeki çözeltisine, hidrazin hidrat (0.9 mL, 30.5 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 27 saat karıştırıldı. Ham ürün süzgeç kağıdından süzülerek evaporatörde konsantre edildi. Ham ürün **145** (1.30 g) daha ileri saflaştırılmaya tabi tutulmadan bir sonraki basamakta kullanıldı.

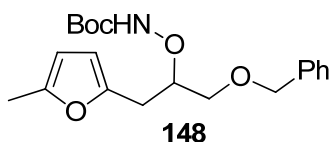
0°C'deki **145**'in (1.22 g, 5.21 mmol) kuru THF (25 mL) içerisindeki çözeltisine, azot atmosferinde NEt₃ (1.56 mL, 11.26 mmol) damla damla ilave edildi. Oluşan süspansiyona 5 dakika sonra 0°C'de Boc₂O'in (1.14 g, 5.21 mmol) kuru THF (25 mL) içerisindeki çözeltisi 1.5 saat boyunca damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 20 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 2.5 saat 65°C'de ısıtıldı. 2.5 saat sonra reaksiyon TLC ile kontrol edildi. 25 mL su ve dietileter (2 x 50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulup, solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. 1.92 g ham ürün elde edildi. Ham ürün kolon kromatografisi (silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %67 verimle 1.22 g **147** saf olarak elde edildi. Açık sarı renk, sıvı R_f=0.66 (%20 EA/hek).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.27 (m, 6H), 6.28 (dd, *J*=3.2, *J*=1.9, 1H), 6.11 (dd, *J*=3.2, *J*=0.7, 1H), 4.57 (d, *J*=12.0, 1H), 4.53 (d, *J*=12.0, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.63

(dd, $J=10.6$, $J=4.1$, 1H), 3.58 (dd, $J=10.6$, $J=5.3$, 1H), 3.07 (dd, $J=15.3$, $J=6.0$, 1H), 2.99 (dd, $J=15.3$, $J=7.1$, 1H), 1.47 (s, 9H).

$^{13}\text{CNMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 157.1, 151.9, 141.6, 138.2, 128.6, 128.0, 127.9, 110.6, 107.3, 82.9, 81.9, 73.6, 70.2, 29.1, 28.4.

4.5.17. 148'in sentezi



144'ün (3.52 g, 9 mmol) oda sıcaklığında DCM (30 mL, 0.3M) içerisindeki çözeltisine, hidrazin hidrat (1.31 mL, 44.4 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 27 saat karıştırıldı. Ham ürün süzgeç kağıdından süzülerek evaporatörde konsantre edildi. 2.1 g ham ürün (**146**) daha ileri saflaştırılmaya tabi tutulmadan bir sonraki basamakta kullanıldı.

0°C'deki **146**'in (1.92 g, 7.35 mmol) kuru THF (25 mL) içerisindeki çözeltisine, azot atmosferinde NEt_3 (2.21 mL, 15.87 mmol) damla damla ilave edildi. Oluşan süspansiyona 5 dakika sonra 0°C'de Boc_2O (1.76 g, 8.08 mmol) kuru THF (15 mL) içerisindeki çözeltisi 1.5 saat içerisinde damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı 22 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 8 saat 65°C'de ısıtıldı. Daha sonra reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve 30 mL su ilave edilerek (3x50 mL) dietileter ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO_4 üzerinden kurutulup, solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. 2.56 g ham ürün elde edildi. Ham ürün kolon kromatografi (silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %75 verimle 1.97 g **148** saf olarak elde edildi. Sarı renkli sıvı, $R_f=0.4$ (%20 EA/hek).

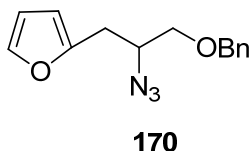
$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.28 (m, 5H), 7.20 (brs, 1H), 5.96 (d, $J=2.7$, 1H), 4.57 (d, $J=12.0$, 1H), 4.53 (d, $J=12.0$, 1H), 4.20 (dddd, $J=7.3$, $J=5.9$, $J=5.6$, $J=4.0$,

1H), 3.64 (dd, $J=10.6$, $J=4.0$, 1H), 3.59 (dd, $J=10.6$, $J=5.6$, 1H), 3.01 (dd, $J=15.2$, $J=5.9$, 1H), 2.91 (dd, $J=15.2$, $J=7.3$, 1H), 2.23 (brd, 3H), 1.47 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.0, 151.0, 149.9, 138.3, 128.6, 127.9, 127.8, 107.9, 106.3, 83.1, 81.8, 73.6, 70.4, 29.2, 28.4, 13.7.

IR (neat, cm^{-1}) 3292, 2978, 2923, 2862, 1748, 1569, 1454, 1368, 1247, 1165, 1104.

4.5.18. 170'in sentezi



141 (2.8 g, 12.06 mmol) 0°C'de DCM (80 mL) içerisinde çözüldü ve azot atmosferinde NEt_3 (2.52 mL, 18.10 mmol) ilave edildi. Daha sonra reaksiyon karışımına MsCl (0.94 mL, 12.06 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığına gelene kadar karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 4 saat kadar karıştırıldıktan sonra su (40 mL) ile durduruldu. EA (3x70 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO_4 üzerinden kurutulup çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 3.57 g ham ürün elde edildi. Elde edilen ham ürün **168** saflaştırılmadan bir sonraki kademede kullanıldı.

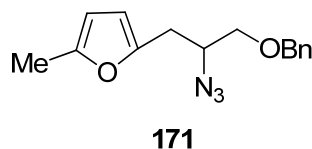
NaN_3 'in (4.7 g, 72.36 mmol) kuru DMF (20 mL) içerisindeki süspansiyonuna, azot atmosferinde **168** bileşiği ilave edildi. Reaksiyon karışımı 16 saat 75°C'de karıştırıldıktan sonra su (20 mL) ilave edilerek EA (3x70 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO_4 üzerinden kurutulup çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %83 verimle 2.6 g **170** elde edildi. Sarı renkli sıvı, $R_f=0.83$ (%20 EA/hek).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.28 (m, 6H), 6.32 (dd, $J=3.2$, $J=1.9$, 1H), 6.12 (dd, $J=3.2$, $J=0.7$, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.61 (dd, $J=9.9$, $J=4.0$, 1H), 3.52 (dd, $J=9.9$, $J=6.6$, 1H), 2.92 (dd, $J=15.2$, $J=6.1$, 1H), 2.86 (dd, $J=15.2$, $J=7.6$, 1H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.5, 141.9, 138.0, 128.7, 128.0, 127.8, 110.6, 107.7, 73.7, 72.1, 60.6, 30.1.

IR (neat, cm⁻¹) 3707, 3031, 2863, 2110, 1504, 1454, 1362, 1266.

4.5.19. 171'in sentezi



142'nin (3.75 g, 15.18 mmol) DCM (80 mL) içerisindeki çözeltisi 0°C'de ve azot atmosferinde (3.2 mL, 22.77 mmol) NEt₃ ile muamele edildi. Daha sonra reaksiyon karışımına MsCl (1.18 mL, 15.18 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığına gelene kadar 4 saat karıştırıldı. 4 saat karıştırıldıktan sonra su (40 mL) ilave edilerek reaksiyon durduruldu. DCM (3x70 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO₄ üzerinden kurutulup süzildükten sonra solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. 4.8 g ham ürün elde edildi. Elde edilen ham ürün saflaştırma yapmadan bir sonraki kademede kullanıldı.

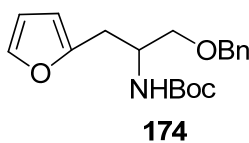
NaN₃ (5.92 g, 91.08 mmol) ve ham ürünün DMF (20 mL) içerisindeki karışımı azot atmosferinde 16 saat 75°C'de karıştırıldıktan sonra su (30 mL) ilave edilerek durduruldu ve EA (3x80 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %83 verimle 2.6 g **171** bileşiği elde edildi. Sarı renkli, sıvı, R_f=0.83 (%20 EA/hek).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.29 (m, 5H), 5.99 (d, $J=3.0$, 1H), 5.89 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.62 (dd, $J=9.9$, $J=4.0$, 1H), 3.53 (dd, $J=9.9$, $J=6.6$, 1H), 2.87 (dd, $J=15.2$, $J=6.2$, 1H), 2.81 (dd, $J=15.2$, $J=7.6$, 1H), 2.27 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.5, 149.5, 138.0, 128.7, 128.0, 127.8, 108.4, 106.4, 73.6, 72.1, 60.7, 30.2, 13.7.

IR (neat, cm⁻¹) 3357, 3088, 3064, 3031, 2921, 2862, 2510, 2109, 1875, 1812, 1650, 1612, 1570, 1496, 1453, 1363.

4.5.20. 174'ün sentezi



140 mg %10'luk Pd/C bir balon içerisine konuldu ve üzerine soğutulmuş EtOH (20mL) ilave edildi. Daha sonra **170** (1.0 g, 3.9 mmol) EtOH (80 mL) içerisinde zlerek karışımın üzerine dikkatlice ilave edildi. Reaksiyon karışımı üç kez hidrojen gazı ile doldurulmuş bir balon vasıtasıyla hidrojen gazı ile muamele edildikten sonra vakum yapılarak hidrojen uzaklaştırıldı. Bu işlemin ardından reaksiyon karışımı hidrojen atmosferinde 10 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. 10 saat sonunda Pd/C szld ve üzücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün **172** saflaştırılmadan bir sonraki kademedeki kullanıldı.

0°C'deki **172**'nin (900 mg, 3.9 mmol), kuru THF (30 mL) içerisindeki zltisine, azot atmosferinde NEt₃ (1.2 mL, 8.41 mmol) damla damla ilave edildikten 5 dakika sonra yine 0°C'de (Boc)₂O'in (940 mg, 4.3 mmol) kuru THF (5 mL) içerisindeki zltisi 15 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 20 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve su (20 mL) ilave edilerek durduruldu. EA (2 x 50 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO₄

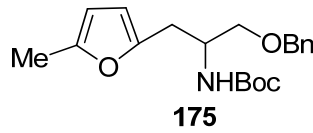
üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 1 g ham ürün elde edildi. Ham ürün radyal kromatografi (4 mm, silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %62 verimle 860 mg **174** saf olarak elde edildi. Açık sarı renkli, sıvı, $R_f=0.46$ (%20 EA/hek).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.26 (m, 6H), 6.28-6.25 (m, 1H), 6.05-6.02 (m, 1H), 4.89 (brs, 1H), 4.53 (d, $J=11.9$, 1H), 4.49 (d, $J=11.9$, 1H), 4.04 (brs, 1H), 3.44 (d, $J=3.9$, 2H), 2.93 (d, $J=6.5$, 2H), 1.42 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.5, 152.7, 141.6, 138.3, 128.6, 128.0, 127.9, 110.4, 107.2, 79.5, 73.5, 71.0, 50.0, 30.6, 28.6.

IR (neat, cm^{-1}) 3351, 2976, 2925, 2864, 1713, 1498, 1366, 1249.

4.5.21. **175**'in sentezi



100 mg %10'luk Pd/C bir balon içerisine konuldu ve üzerine soğuk EtOH (20mL) ilave edildi. Daha sonra **171**'in (1.15 g, 4.24 mmol) EtOH (80 mL) içerisindeki çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon karışımı üç kez hidrojen gazı ile doldurulmuş bir balon vasıtası ile hidrojen gazı ile muamele edildikten sonra vakum yapılarak hidrojen uzaklaştırıldı. Bu işlemin ardından reaksiyon karışımı hidrojen atmosferinde 10 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. 10 saat sonunda Pd/C süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün saflaştırma yapılmadan bir sonraki kademede kullanıldı.

0°C'deki ham ürünün (1 g, 4.08 mmol), kuru THF (20 mL) içerisindeki çözeltisine, azot atmosferinde NEt_3 (1.23 mL, 8.81 mmol) damla damla ilave edildi. Bu karışıma 5 dakika sonra 0°C'de $(\text{Boc})_2\text{O}$ 'in (979 mg, 4.5 mmol) kuru THF (5 mL) içerisindeki

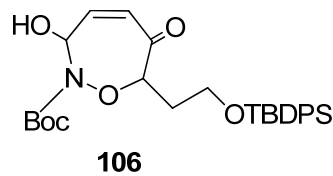
çözeltisi 15 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 20 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve çıkış bileşiğinin bittiği gözlemlendi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı su (20 mL) ile yıkandı ve EA (2x50 mL) ile ekstraksiyon edildi. Birleştirilen organik fazlar $MgSO_4$ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 2 g ham ürün elde edildi. Ham ürün kolon kromatografisi (silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %92 verimle 1.06 g **175** bileşiği saf olarak elde edildi. Açık sarı renkli, sıvı, $R_f=0.83$ (%40 EA/hek).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.27 (m, 5H), 5.91 (d, $J=2.9$, 1H), 5.86-5.81 (m, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.54 (d, $J=11.9$, 1H), 4.49 (d, $J=11.9$, 1H), 4.03 (brs, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.87 (d, $J=6.5$, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.5, 151.1, 150.7, 138.4, 128.6, 127.9, 107.9, 106.2, 79.4, 73.3, 71.0, 49.9, 30.6, 28.6, 27.6, 13.7.

IR (neat, cm^{-1}) 3312, 2862, 1749, 1647, 1573, 1453, 1357, 1254.

4.5.22. **106'nın sentezi**



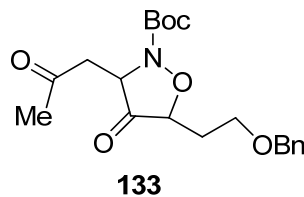
0°C'de **103**'nin (354 mg, 0.71 mmol) DCM (15 mL) içerisindeki çözeltisine mCPBA (%77'lik, 480 mg, 2.14 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığına gelene kadar 18 saat karıştırıldı. 18 saat sonunda reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve çıkış bileşiğinin bittiği gözlemlendi. Reaksiyon karışımı $NaHCO_3$ (10 mL) ve DCM (3x15 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografisi ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %61 verimle 222 mg **106**'nın diastromerik karışımı elde edildi. Sarı renkli sıvı.

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.66 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 6H), 6.37-6.31 (m, 1H), 6.07-6.01 (m, 1H), 5.96 (d, $J=12.0$, 1H), 4.67 (t, $J=6.4$, $J=6.2$, 1H), 3.91-3.78 (m, 2H), 2.02 (d, $J=6.4$, 1H), 1.99 (d, $J=6.4$, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.04 (s, 9H).

¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 203.9, 156.0, 139.4, 135.8, 135.8, 129.9, 128.9, 127.9, 89.3, 88.2, 83.6, 81.5, 60.0, 34.8, 28.3, 27.0, 19.4.

IR (neat, cm⁻¹) 3708, 3071, 2931, 2858, 1720, 1684, 1461, 1427, 1392, 1370, 1333, 1160, 1111.

4.5.23. 133'ün sentezi



0°C'deki **128**'in (109.00 mg, 0,319 mmol) MeOH (10 mL) içerisindeki çözeltisine Rose Bengal (katalitik miktarda) ilave edildi ve projektör lambası (500W) ile aydınlatıldı. Çözelti içerisinde 1 saat aydınlatma süresi boyunca kuru oksijen gazı geçirildi. solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı DCM (10mL) içerisinde çözülerek Me₂S (0.23 mL, 3.19 mmol) ilave edilip 6 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografi (2 mm plate, silica gel) ile saflaştırıldı. 72 mg **133**, %60 verim. Açık sarı renkli sıvı.

I. İzomer:

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.26 (m, 5H), 4.61-4.43 (m, 3H), 4.24 (dd, $J=6.8$, $J=4.8$, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 2.93 (dd, $J=17.5$, $J=6.6$, 1H), 2.86 (dd, $J=17.5$, $J=4.1$, 1H), 2.28-1.98 (m, 5H), 1.50 (s, 9H)

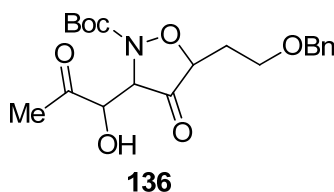
¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 211.3, 203.6, 138.3, 128.6, 127.8, 127.7, 83.5, 78.2, 73.1, 65.6, 59.7, 45.0, 30.1, 29.9, 29.5, 28.3.

II. İzomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.26 (m, 5H), 4.61-4.43 (m, 3H), 4.16 (t, J = 4.3, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.23 (dd, J =17.9, J =4.0, 1H), 3.06 (dd, J =17.9, J = 4.5, 1H), 2.28-1.98 (m, 5H), 1.50 (s, 9H)

¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 211.0, 204.0, 157.0, 138.2, 128.6, 127.8, 127.7, 83.0, 78.1, 73.1, 65.3, 58.5, 45.3, 30.2, 29.9, 29.5, 28.4.

4.5.24. 136'nın sentezi



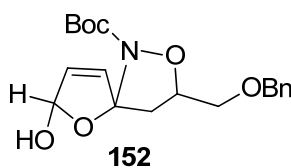
-40°C'deki **128**'in (520 mg, 1.50 mmol) DCM (100 mL) içerisindeki çözeltisine, mCPBA (%77'lik, 653 mg, 3.78 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 12 saat -40°C ve 12 saat de oda sıcaklığında karıştırıldı. Doymuş NaHCO₃ (20 mL) ilave edildi ve EA ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulup, solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün Eter-Hekzan karışımı kullanılarak çöktürüldü. %60 verimle 350 mg **136** elde edildi. Beyaz renkli katı.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 4.68 (d, J =1.9, OH), 4.60 (dd, J =6.1, J =1.9, 1H), 4.53 (d, J =11.7, 1H), 4.49 (d, J =11.7, 1H), 4.20 (dd, J =7.6, J =4.4, 1H), 3.79 (d, J =6.2, 1H), 3.73 (dt, 10.1, 5.8, 1H), 3.60 (ddd, J =9.9, J =7.8, J =5.2, 1H), 2.32 (s, 3H), 3.22-2.13 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 209.7, 205.4, 154.3, 138.1, 128.6, 128.0x2, 84.2, 77.6, 76.8, 73.2, 65.5, 65.0, 28.7, 28.2, 25.9.

IR (neat, cm⁻¹) 3455, 2979, 2932, 1778, 1720, 1455, 1370, 1327, 1256.

4.5.25. 152'nin sentezi



-78°C'deki **147**'nin (200 mg, 0.57 mmol) MeOH (15 mL) içerisindeki çözeltisine Rose Bengal (katalitik miktarda) ilave edildi ve projektör lambası (500W) ile aydınlatıldı. Çözelti içerisinde 3.5 saat aydınlatma süresi boyunca kuru oksijen gazı geçirildi. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı DCM (10mL) içerisinde çözülerek Me₂S (0.44 mL, 5.7 mmol) ilave edilip 72 saat karıştırıldı. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. 230 mg ham ürün elde edildi. Ham ürün radyal kromatografi (2 mm, silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %65 verimle 136 mg **152** elde edildi. Beyaz renkli, sıvı.

1. izomer

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.27 (m, 5H), 6.09-6.07 (m, 1H), 5.97-5.95(m, 1H), 1.08 (d, $J=12.4$, 1H), 4.67-4.56 (m, 3H), 3.71-3.61 (m, 2H), 2.48 (dd, $J=12.6$, $J=10.45$, 1H), 2.31 (dd, $J=12.6$, $J=5.1$, 1H), 1.50 (s, 9H).

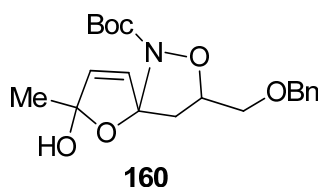
2. izomer

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.27 (m, 5H), 5.84-5.83 (m, 1H), 5.81-5.80 (m, 1H), 5.05 (d, $J=11.7$, 1H), 4.67-4.56 (m, 2H), 4.49-4.43 (m, 1H), 3.82 (dd, $J=10.7$,

$J=6.9$, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H), 2.62 (dd, $J=13.3$, $J=7.4$, 1H), 2.40 (dd, $J=13.3$, $J=5.1$, 1H), 1.50 (s, 9H).

$^{13}\text{CNMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 153.8, 153.6, 138.2, 138.0, 132.7, 132.4, 130.9, 130.8, 128.6, 128.6, 128.0, 127.9, 127.9, 127.9, 102.6, 102.4, 102.1, 101.8, 83.3, 83.2, 77.6, 73.8, 73.7, 69.9, 69.0, 43.8, 43.8, 28.6, 28.6.

4.5.25. 160'ın Sentezi



0°C'deki **148**'nin (150 mg, 0.41 mmol) DCM (15 mL) içerisindeki çözeltisine, *m*CPBA (%77'lik, 109.8 mg, 0.49 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığına gelmesine izin verilen reaksiyon 3 saat karıştırıldıktan sonra doymuş NaHCO_3 (20 mL) ilave edildi ve EA (3x15 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO_4 üzerinden kurutulup, solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. 150 mg ham ürün elde edildi. Ham ürün radyal kromatografisi (2mm, silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %52 verimle 80 mg **160**'ın diastereomerik karışımı elde edildi. Beyaz renkli katı.

1. izomer

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 6.04 (dd, $J=5.5$, $J=3.4$, 1H), 5.83 (dd, $J=5.5$, $J=1.7$, 1H), 4.68-4.54 (m, 3H), 3.70-3.60 (m, 2H), 2.45 (dd, $J=12.5$, $J=10.6$, 1H), 2.27 (dd, $J=12.5$, $J=5.0$, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

2. izomer

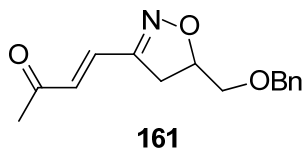
$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 5.42-5.41 (m, 1H), 4.68-4.54 (m,

3H), 4.47-4.41(m, 1H), 3.81 (dd, $J=10.7$, $J=6.9$, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 2.60 (dd, $J=13.2$, $J=7.4$, 1H), 2.35 (dd, $J=13.2$, $J=5.1$, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.8, 153.6, 138.3, 138.0, 136.2, 135.8, 128.9, 128.8, 128.6, 128.6, 128.0, 128.0, 128.0, 127.9, 109.2, 109.0, 101.7, 101.4, 83.2, 83.1, 77.5, 73.8, 73.7, 69.9, 69.0, 44.4, 44.2, 28.6, 28.6, 25.4, 25.4.

IR (neat, cm^{-1}) 3393, 2983, 2934, 2868, 1677, 1394, 1368, 1166, 1080.

4.5.26. **161**'in Sentezi

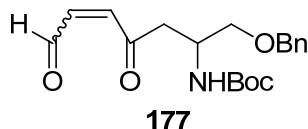


0°C'de **160**'ın (124 mg, 0.34 mmol) MeOH (5 mL) içerisindeki çözeltisine Rose Bengal (katalitik miktarda) ilave edilerek, projektör lambası (500W) ile aydınlatıldı. Reaksiyon karışımından 90 dakikalık aydınlatma süresi boyunca oksijen gazı geçirildi. 90 dakika sonunda reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve çıkış bileşiğinin bittiği gözlemlendi. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım 8 mL DCM içerisinde çözöldü ve Me_2S (213.4 mg, 3.43 mmol) ilave edilerek 2 gün karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımına pTSA (20mg, 0.1 mmol) ilave edilerek 4.5 saat karıştırıldı. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografi (2 mm, silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %74 verimle 66 mg **161** elde edildi. Açık sarı katı.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.26 (m, 6H), 6.23 (d, $J=16.5$, 1H), 4.93 (ddt, $J=11.0$, $J=7.8$, $J=4.6$, 1H), 4.62-4.55 (m, 2H), 3.61 (d, $J=4.6$, 2H), 3.12 (dd, $J=16.5$, $J=11.0$, 1H), 3.01 (dd, $J=16.5$, $J=7.8$, 1H), 2.36 (s, 3H)

$^{13}\text{CNMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 198.0, 156.7, 137.9, 134.1, 132.1, 128.7, 128.1, 127.9, 81.7, 73.82, 70.7, 35.0, 27.1.

4.5.27. 177'nin Sentezi

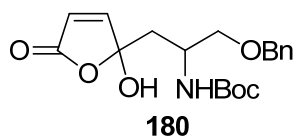


0°C'de **174**'ün (509 mg, 1.54 mmol) DCM (15 mL) içerisindeki çözeltisine TPP (katalitik miktarda) ilave edilerek, projektör lambası (500W) ile ışınlandırıldı. Reaksiyon karışımından 4 saatlik ışınlandırma süresi boyunca oksijen gazı geçirildi. 4 saat sonunda reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve çıkış bileşiğinin bittiği gözlemlendi. Reaksiyon karışımına Me_2S (1.13 mL, 15.38 mmol) ilave edilerek, 7 gün oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün **177** saflaştırılmadan bir sonraki kademede kullanıldı. $R_f=0.8$ (%40 EA/hek)

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (d, $J=7.1$, 1H), 7.39-7.20 (m, 5H), 6.83 (d, $J=16.2$, 1H), 6.73 (dd, $J=16.2$, $J=7.1$, 1H), 5.16-5.09 (m, 1H), 4.49 (d, $J=11.9$, 1H), 4.45 (d, $J=11.9$, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

IR (neat, cm^{-1}) 3407, 2976, 2930, 2866, 1760, 1696, 1478, 1454, 1393, 1367.

4.5.28. 180'in sentezi



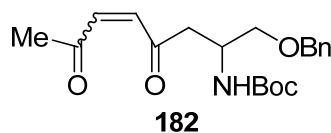
0°C’de **174**’ün (150 mg, 0.45 mmol) DCM (10 mL) içerisindeki çözeltisine *m*CPBA (%77’lik, 203 mg, 0.95 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. 16 saat sonunda reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve çıkış bileşiğinin bittiği gözlemlendi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografi (2 mm, silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %61 verimle 100 mg **180** elde edildi. Sarı renkli sıvı.

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.28 (m, 5H), 7.24-7.12 (m, 1H), 6.07 (d, *J*=5.7, 1H), 5.38-5.20 (m, 1H), 4.55 (d, *J*=11.8, 1H), 4.50 (d, *J*=11.8, 1H), 4.13 (brs, 1H), 3.64-3.50 (m, 2H), 2.19-2.06 (brs, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 167.6, 157.7, 157.2, 155.2, 140.4, 137.9, 137.5, 131.1, 129.0, 2x128.7, 128.2, 128.0, 122.9, 81.3, 73.7, 73.5, 72.6, 46.8, 46.5, 42.9, 41.7, 39.0, 28.6.

IR (neat, cm⁻¹) 3322, 3972, 2922, 2867, 2094, 1764, 1689, 1512, 1367.

4.5.29. **182**’nin sentezi



0°C’de **175**’ın (226 mg, 0.65 mmol) MeOH (8 mL) içerisindeki çözeltisine Rose Bengal (katalitik miktarda) ilave edilerek, projektör lambası (500W) ile aydınlatıldı. Reaksiyon karışımından 2 saat aydınlatma süresi boyunca oksijen gazı geçirildi. 2 saat sonunda reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve çıkış bileşiğinin bittiği gözlemlendi. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım 8 mL DCM içerisinde çözöldü ve Me₂S (0.48 mL, 6.55 mmol) ilave edilerek 6 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün **182** saflaştırılmadan bir sonraki kademede kullanıldı.

1. izomer

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.22 (m, 5H), 6.77 (s, 2H), 5.17-5.06 (m, 1H), 4.48 (d, $J=11.9$, 1H), 4.44 (d, $J=11.9$, 1H), 4.24-4.13 (m, 1H), 3.56 (dd, $J=9.2$, $J=3.9$, 1H), 3.50 (dd, $J=9.2$, $J=5.2$, 1H), 2.97 (dd, $J=16.6$, $J=5.2$, 1H), 2.90 (dd, $J=16.6$, $J=6.8$, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

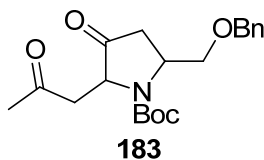
¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.2, 198.5, 155.4, 138.0, 2x137.4, 128.6, 2x128.0, 79.8, 73.5, 71.1, 47.4, 42.8, 28.6, 28.3.

2. izomer

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.26 (m, 5H), 6.31 (d, $J=12.0$, 1H), 6.27 (d, $J=12.0$, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.57-4.46 (m, 2H), 4.24-4.14 (m, 1H), 3.60 (dd, $J=9.4$, $J=4.2$, 1H), 3.54 (dd, $J=9.4$, $J=5.3$, 1H), 2.86 (d, $J=6.2$, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 2x201.3, 155.5, 138.2, 136.1, 135.8, 128.6, 128.0, 127.9, 79.4, 73.5, 71.3, 47.2, 44.2, 29.9, 28.6.

4.5.30. 183'ün sentezi



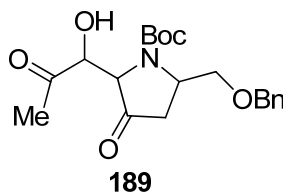
182'nin (70 mg, 0.19 mmol) DCM (8 mL) içerisindeki çözeltisine pTSA (katalitik miktarda) ilave edilerek, 2 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografi (2 mm, silica gel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %57 verimle 40 mg **183** elde edildi. Sarı renkli sıvı.

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.16 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 4.42-4.26 (m, 2H), 4.08-3.72 (m, 2H), 3.53-3.35 (m, 1H), 3.19-3.02 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.44 (d, $J=17.9$, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.37 (s, 6H).

¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 212.9, 212.7, 206.2, 205.0, 2x154.0, 138.3, 138.0, 128.6, 127.9, 127.8, 127.5, 80.9, 80.4, 73.5, 72.1, 71.0, 60.1, 59.9, 54.6, 45.7, 44.3, 40.0, 39.4, 30.2, 30.0, 28.7, 28.5.

IR (neat, cm⁻¹) 3504, 3374, 2975, 2931, 2865, 1760, 1717, 1694, 1495, 1393, 1367, 1164, 1124.

4.5.31. 189'un sentezi

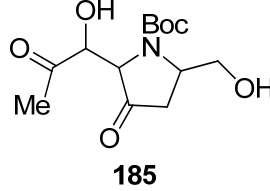


0°C'de **175**'in (5.45 g, 15.87 mmol) DCM (60 mL) içerisindeki çözeltisine *m*CPBA (%77'lik, 6.85 g, 39.68 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında 3 gün karıştırıldı. 3 gün sonunda reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve çıkış bileşiğinin bittiği gözlemlendi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün Silica gel kolondan EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. 4.32 g **189**, %72 verim. Beyaz katı.

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.20 (m, 5H), 4.47 (s, 2H), 4.30-4.20 (m, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.75 (dd, $J=9.3$, $J=2.6$, 1H), 3.38 (dd, $J=9.4$, $J=1.7$, 1H), 2.81 (dd, $J=17.3$, $J=9.6$, 1H), 2.47 (d, $J=17.3$, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 209.5, 205.7, 154.3, 137.9, 128.7, 128.0, 127.5, 81.1, 77.6, 73.6, 71.8, 65.5, 54.6, 41.6, 28.4, 25.5.

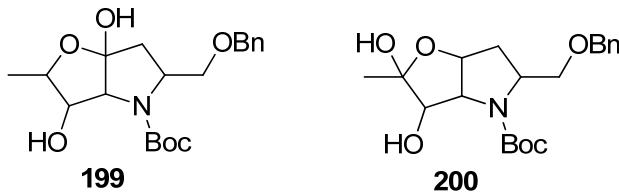
4.5.32. 185'in Sentezi



3 mg %10'luk Pd/C bir balon içerisine konuldu ve üzerine soğutulmuş EtOH (5mL) ilave edildi. Daha sonra **189** (20 mg, 0.053 mmol) EtOH (3 mL) içerisinde çözünerek karışımın üzerine dikkatlice ilave edildi. Reaksiyon karışımı üç kez hidrojen gazı ile doldurulmuş bir balon vasıtasıyla hidrojen gazı ile muamele edildikten sonra vakum yapılarak hidrojen uzaklaştırıldı. Bu işlemin ardından reaksiyon karışımı hidrojen atmosferinde 15 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. 10 saat sonunda Pd/C süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 15 mg **185** ham ürün elde edildi.

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.35-4.20 (m, 3H), 3.99 (dd, $J=10.9$, $J=2.7$, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.62 (d, $J=10.9$, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.51 (d, $J=17.4$, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

4.5.33. 199 ve 200'ün sentezi



-50°C'deki **189**'un (129 mg, 0.34 mmol) kuru THF (7 mL) içerisindeki çözeltisine, azot atmosferinde (t-BuO)₃LiAlH 1M, 1.03 mL, 1.03 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı -50°C'de karıştırıldıktan sonra doymuş NH₄Cl (7 mL) çözeltisi ilave edilerek durduruldu. Reaksiyon karışımı THF (3x25 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde

uzaklaştırıldı. 118 mg ham ürün elde edildi. Radyal kromatografi (2 mm plate, silica gel) ile saflaştırma. 65 mg (32 mg **199** ve 33 mg **200**) %50 verim. Renkliz sıvı.

199'un spektral değerleri:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.28 (m, 5H), 4.56 (d, $J=12.0$, 1H), 4.53 (d, $J=12.0$, 1H), 4.39-4.28 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.92 (d, $J=6.2$, 1H), 3.70 (dd, $J=9.3$, $J=4.6$, 2H), 3.57 (dd, $J=6.2$, 1H), 3.47 (dd, $J=9.3$, $J=2.6$, 1H), 2.39 (dd, $J=13.7$, $J=9.3$, 1H), 2.14 (d, $J=13.7$, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.40 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.3, 137.3, 128.9, 128.4, 128.0, 110.9, 83.9, 83.8, 81.1, 77.5, 73.8, 71.6, 59.6, 43.2, 28.7, 18.3.

HRMass (ESI) [M+Na] hesaplanan: 402.1893 (C₂₀H₁₉NO₆Na), bulunan: 402.1877

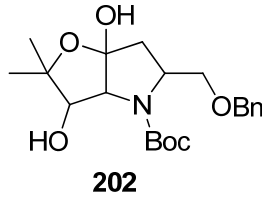
200'ün spektral değerleri:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.23 (m, 5H), 4.98 (q, $J=7.7$, 1H), 4.63 (brs, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.21 (dd, $J=7.7$, $J=5.9$, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.80 (d, $J=5.9$, 1H), 3.50 (dd, $J=9.3$, $J=4.1$, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.30 (dd, $J=9.3$, $J=2.3$, 1H), 2.25 (dd, $J=13.1$, $J=7.7$, 1H), 2.04 (ddd, $J=13.1$, $J=8.7$, $J=7.7$, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.7, 138.2, 128.7, 127.9, 127.6, 106.4, 82.5, 81.0, 78.8, 73.5, 71.5, 70.0, 60.2, 36.3, 28.6, 25.0

HRMass (ESI) [M+Na] hesaplanan: 402.1893 (C₂₀H₁₉NO₆Na), bulunan: 402.1875

4.5.34. 202'nin sentezi



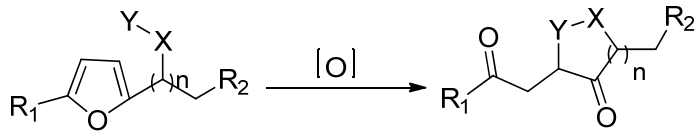
-80°C'deki **189**'un (127 mg, 0.34 mmol) kuru THF (7 mL) içerisindeki çözeltisine, azot atmosferinde MeMgBr (1.4 M, 1.2 mL, 1.68 mmol) damla damla ilave edildi. -55°C ve -85°C arasında 11 saat karıştırıldıktan sonra doymuş NH₄Cl (30 mL) çözeltisi ilave edilerek durduruldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı EA (3x100 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün eter ve hekzan karışımı kullanılarak saflaştırıldı. %64 verimle 85 mg **202** elde edildi. Beyaz renkli, katı.

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 4.62 (s, OH), 4.56 (d, $J=12.2$, 1H), 4.53 (d, $J=12.2$, 1H), 4.49 (brs, OH), 4.17-4.10 (m, 1H), 4.06 (d, $J=6.9$, 1H), 3.73 (d, $J=6.9$, 1H), 3.70 (dd, $J=9.3$, $J=5.1$, 1H), 3.46 (dd, $J=9.3$, $J=2.8$, 1H), 2.36 (dd, $J=13.6$, 9.3, 1H), 2.16 (d, $J=13.6$, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.3, 137.0, 128.6, 128.1, 127.8, 109.7, 87.8, 84.8, 81.0, 76.1, 73.5, 70.9, 59.0, 44.0, 28.3, 27.5, 22.2.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Furan halkasına bağlı yan zincir üzerinde hidroksilamin ve amin ihtiva eden sistemlerde furan halkasının oksidasyonu incelendi. Oksidasyon ile oluşması beklenen α,β -doymamış-1,4-dion sistemine nükleofilik grubun katılması ile yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi planlandı. İntramoleküler siklizasyonun diastereoselektif olarak gerçekleşmesi beklenmekteydi. Diastereoselektif siklizasyonun başarılmasının ardından enantiyosaf çıkış bileşikleri kullanılarak mutlak sterokimyası belirli bileşiklerin oluşturulması amaçlandı.



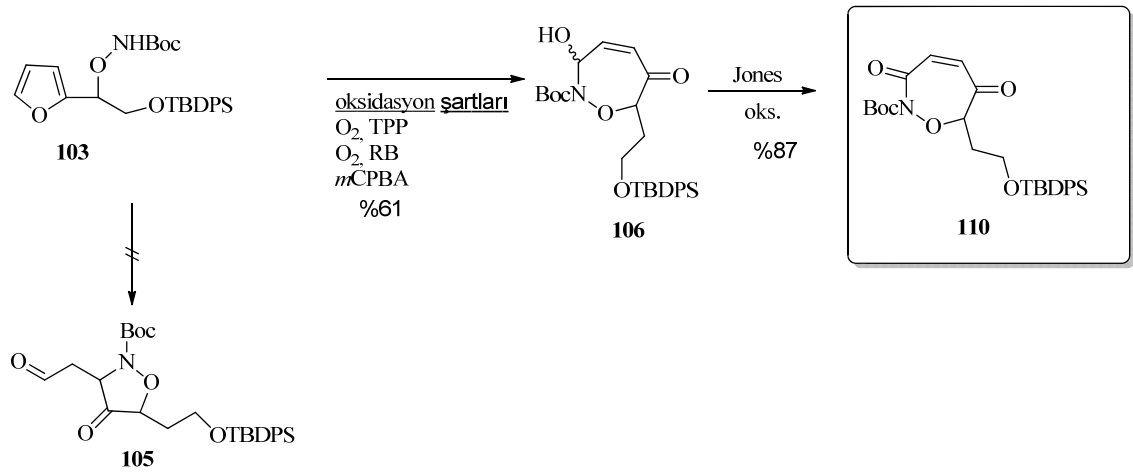
n: 1,2

X: N, Y: H₂

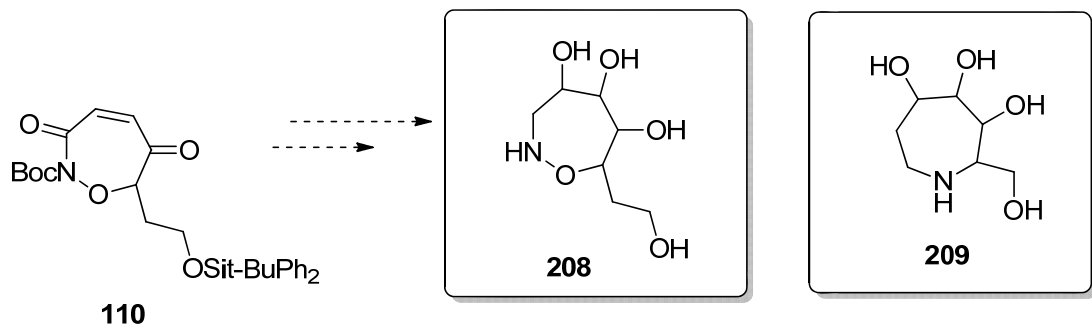
X: O, Y: NH₂

R₁: H, CH₃

İlk olarak **103** ile oksidasyon çalışmaları gerçekleştirildi. Furan halkasının oksidasyonu için TPP, RB eşliğinde fotooksijenasyon ve *m*CPBA kullanıldı. Bu oksidasyon çalışmalarında oluşması beklenen beş üyeli **105** siklizasyon ürününden ziyade, yedi üyeli **106** ürünü oluşmaktadır. **106**'nin elde edilmesi aldehit grubunun reaktivitesi ile ilişkilendirildi. **106** Jones reaktifi ile %87 verimle **110'a** dönüştürüldü.

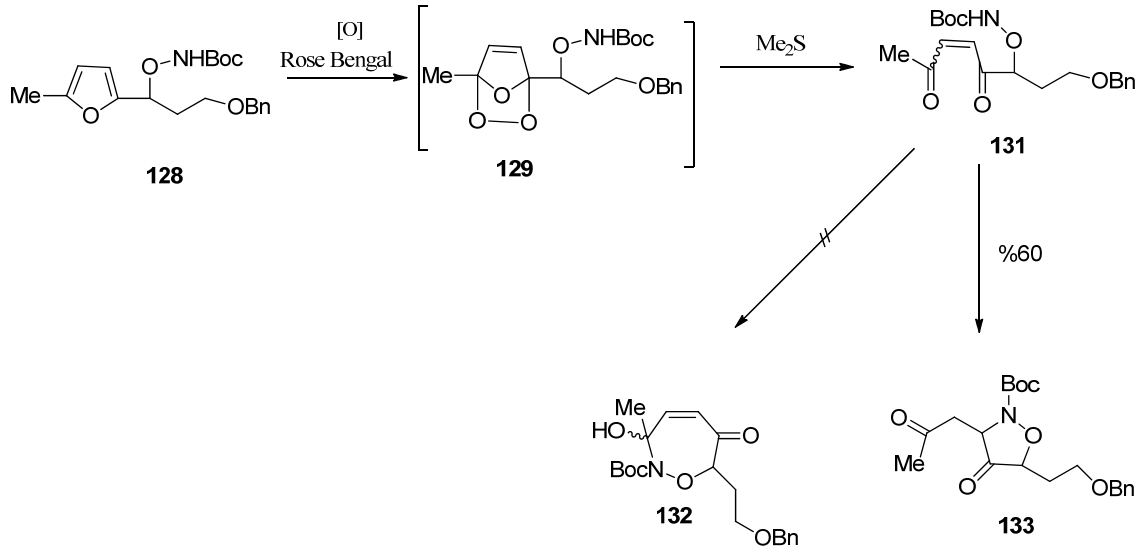


Her ne kadar **105** sentezlenemediyse de yedi üyeli heterosiklik bileşik **110** karbonil gruplarından ve çift bağdan fonksiyonellendirilmeye müsaittir. Böylelikle **208** bileşiğine ulaşılabilir. İminosiklitol (azasugar) olarak bilinen **209** glikosidaz inhibitörü özelliği göstermekte ve bu yüzden de metabolik hastalıkların tedavisinde önemli rol oynamaktadır (Lin 2004). Hem **106** hem de **208** literatürde bilinmemektedir. İlk defa bu tez kapsamında bu bileşik sınıfının sentezi başarılmıştır. Daha sonraki çalışmalarımızda **208**'in türevlendirilmesi ve potansiyel biyolojik aktivite araştırılmaları yapılacaktır.



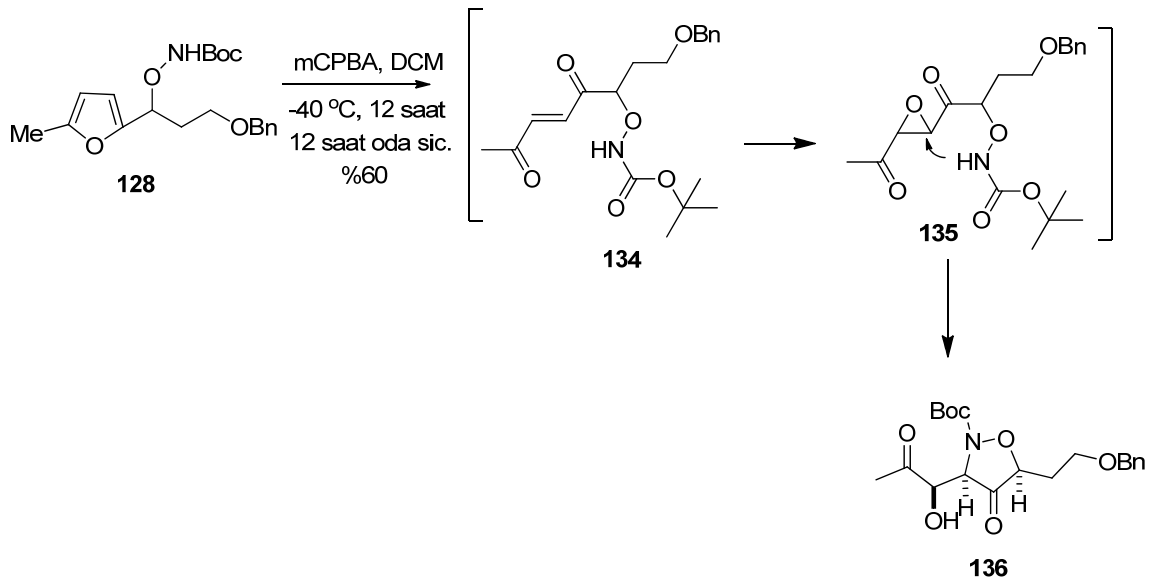
103 ile yapılan oksidasyon denemelerinde karbonil grubunun, aldehit grubu, reaktivitesinin konjuge katılmadan ziyade yedi üyeli halkanın oluşması bizi çıkış bileşiği olarak metoksi veya metil furan kullanmaya yönlendirdi.

Metoksifuran kullanarak glisidolün açılması değişik reaksiyon şartlarında denendi. Fakat yapılan denemelerde herhangi bir sonuç alınamadı. Bunun üzerine metilfuran'dan başlanarak çıkış bileşiği sentezlenmeye çalışıldı. Metilfuran ile yapılan denemeler metoksi furanın aksine olumlu sonuç verdi ve **128** başarılı bir şekilde sentezlendi. **128**'in *m*CPBA (1 ekivalent), TPP ve RB sensitizerliğinde oksidasyon çalışmalarından hedef molekül **133** elde edildi. Oluşan üründe (**133**) görüldüğü gibi keton grubu 1,4-katılmayı kolaylaştırmış ve **132** oluşmamıştır. Fakat siklizasyon ürünü **133**, 4:1 oranında diastereomerik karışım olarak oluştu. Diastereomerik karışım, değişik çözücü kullanılmasına rağmen silica gel kolonda saflaştırılamamıştır.



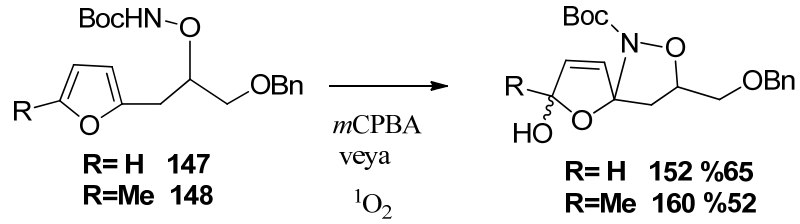
133'ü diastroselektif olarak sentezleyebilmek için reaksiyonun düşük sıcaklıkta kurulmasına karar verildi. Çünkü **128**'in 1 ekivalent *m*CPBA ile reaksiyonundan α,β -doymamış-1,4-diketon ara ürünü üzerinden **133** oluştuğu gözlemlendi. Reaksiyonun daha seçici bir şekilde meydana gelmesi için; düşük sıcaklık ve fazla miktarda *m*CPBA ile denemeler yapılması düşünüldü. Çünkü düşük sıcaklıkta kinetik kontrollü ürün olan *Z* olefinin miktarının fazla olacağı ve tek izomer üzerinden siklizasyonun gerçekleşmesiyle oluşacak olan ürünün daha seçimli olacağı tahmin edildi. Ayrıca *m*CPBA içerisindeki benzoik asitin düşük sıcaklıkta yavaş ilerleyen reaksiyonu katalizleyeceği düşünüldü. 2.5 ekivalent *m*CPBA ile -40°C 'de oksidasyon denendi ve diastroselektif olarak beklenen **133**'ün yerine **136**'nın oluştuğu gözlemlendi. İlk olarak

burada α,β -doymamış-1,4-dion **134** oluşmaktadır. Daha sonra ise ortamdaki *m*CPBA, çift bağı epoksitleyerek **135** ara ürününü oluşmaktadır. Bu epoksit araürününe (**135**) alkil yan zinciri üzerindeki amin grubu saldırarak **136** meydana gelmektedir. H-NMR, 2D NMR, CNMR, APT gibi NMR verileri ve HRMS yapıyı desteklemektedir. Görüldüğü gibi burada bir kiral merkezden yola çıkılarak, iki yeni kiral merkez oluşturulmuştur. İki prokiral merkezinde molekülde bulunması ve bunların seçimli olarak indirgenmeleri ile çok fonksiyonelli ve peşpeşe stereomerkezler içeren pirolidin iskelet yapısı elde edildi.



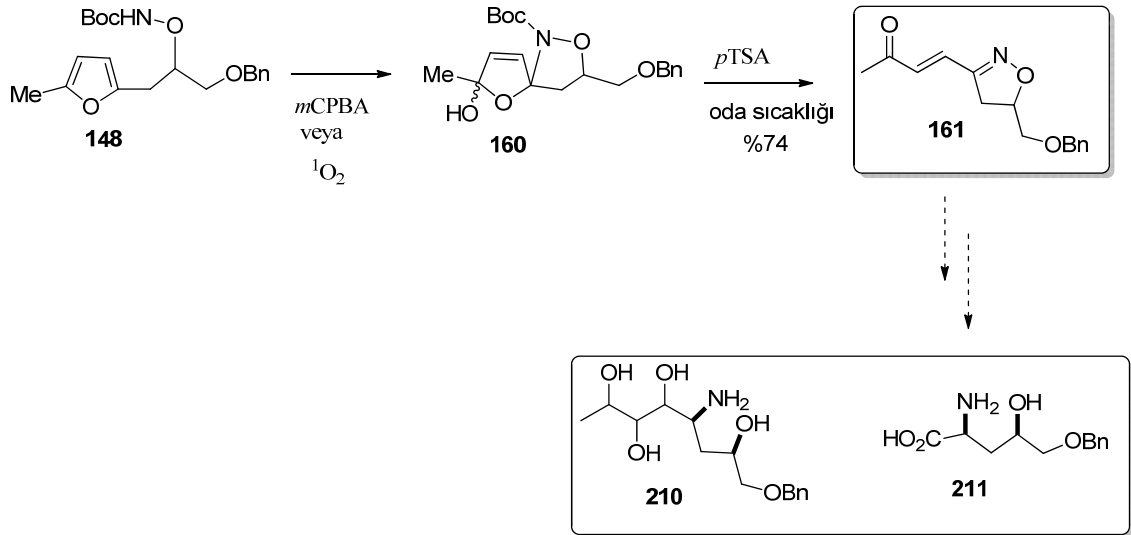
Alkil zincir üzerinde hidroksilamin grubunun ikinci karbondan olduğu **147** ve **148** örneklerinin sentezinin ardından furan halkalarının oksidasyon denemeleri gerçekleştirildi.

Fotooksiyasyon ve *m*CPBA ile yapılan çalışmalarda spiro bileşikler **152**, **160** elde edildi. **147**'nin oksidasyon ürünü **152** izole edildikten sonra çok kısa sürede oda sıcaklığında ve buzdolabında bozunduğu, fakat **160**'in bu şartlarda kararlı olduğu gözlemlendi.



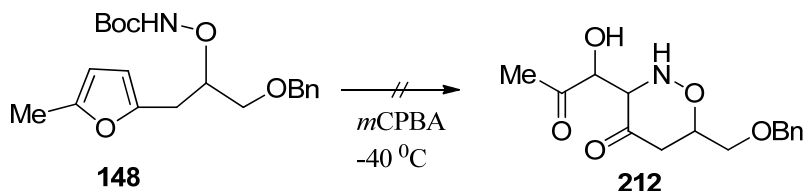
160'ın katalitik miktarda *p*TSA ile muamale edilmesi ile izoksazolin türevi **161** elde edildi. Enantiyoselektif izoksazolin sentezi halihazırda literatürde bilinmemektedir. Uygun çıkış bileşikleri kullanılarak diastereoselektif ve enantiyoselektif olarak yapılabilmektedir.

Bu tez ile yeni bir izoksazolin sentez yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemde kiral merkezde reaksiyon olmadığından çıkış bileşiğinin enantiyosaf seçilmesi durumunda sonuç üründe de stereokimya korunmalıdır. Böylelikle enantiyosaf izoksazolin türevleri sentezlenebilecektir. **161** daha sonraki çalışmalarımızda yeni aminoalkol **210** ve aminoasit **211** türevlerinin sentezlerinde kullanılacaktır.



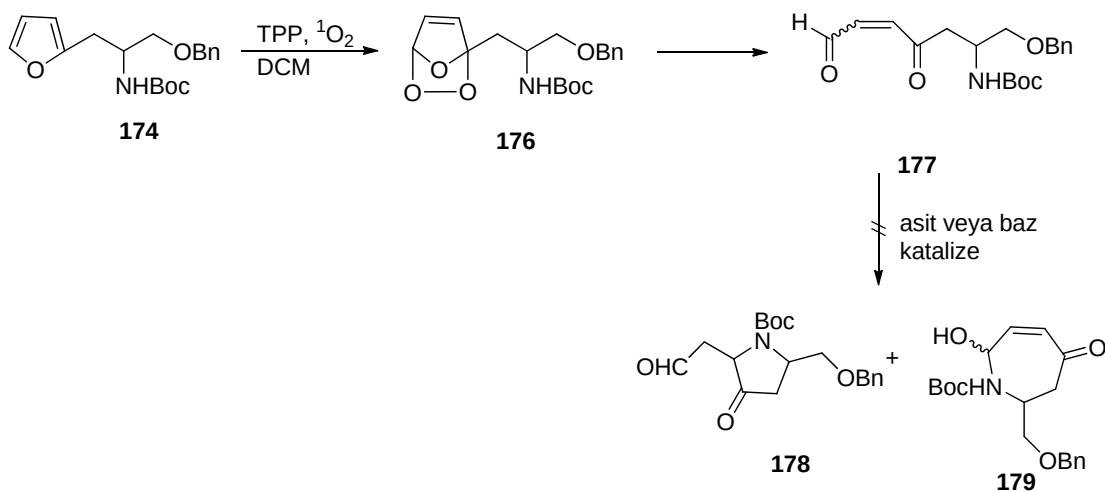
148'in düşük sıcaklıkta *m*CPBA ile oksidasyonu incelendi. Furan halkasının oksidasyonun ardından *m*CPBA'nın çift bağa katılarak epoksit ara ürününü vermesi ve bunun üzerinden **212**'nin oluşması düşünüldü. **148**'in düşük sıcaklıkta *m*CPBA ile

oksidasyonu gerçekleştirildi ve ham üründen alınan NMR spektrumunda ilgili bileşiğe **212** rastlanmadı.

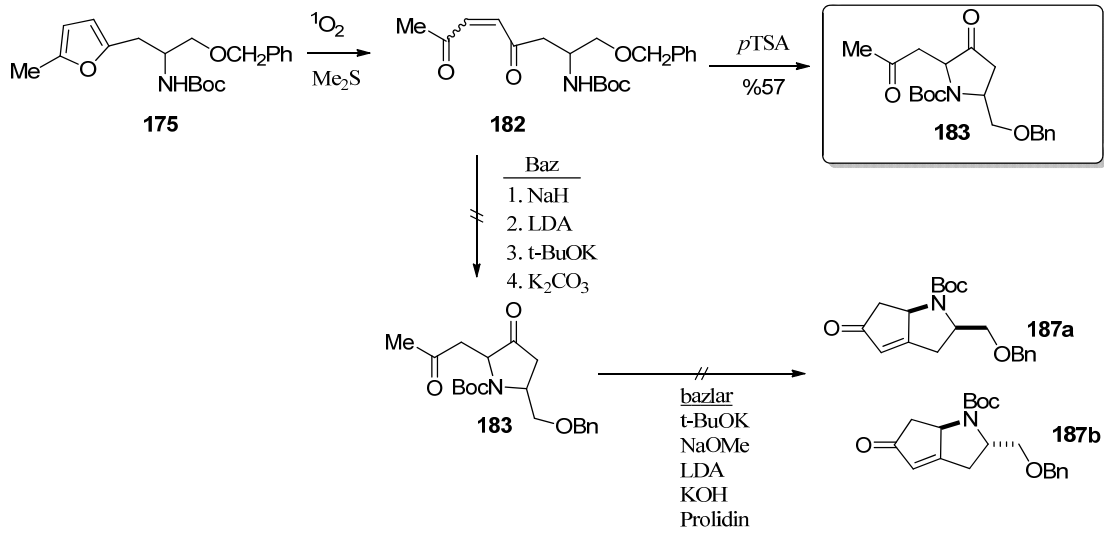


Amin grubunun alkil yan zincir üzerine ikinci karbondan yerleştirildiği alkil furan türevlerinin (**174**, **175**) oksidasyon çalışmaları detaylı bir şekilde araştırıldı.

174'un TPP sensitizerliğinde oksidasyonundan α,β -doymamış dikarbonil **177** elde edildi. Amin grubunun aldehite saldırısı ile homopiperidin **179** ve beş üyeli pirolidin türevi **178** burada oluşmamaktadır. Oysaki 2-hidroksilaminoalkilfuranlar ile yedi üyeli bileşikler (**106**) kendiliğinden rahatlıkla oluşmaktadır. Kromatografik ayırmaya maruz bırakılmadan yüksek saflıkla sentezlenebilen **177** bileşiğinin bazik ve asidik ortamda heterosiklik bileşiklere (**178**, **179**) dönüştürülmesi mümkün olmamaktadır. Asit ve baz katalize kondenzasyon denemelerinde ham ürünlerden alınan H-NMR spektrumlarında ürüne ve çıkış bileşiğine ait sinyaller gözlenmediği gibi herhangi bir ürünü çağrıştıran sinyallere de rastlanmamaktadır



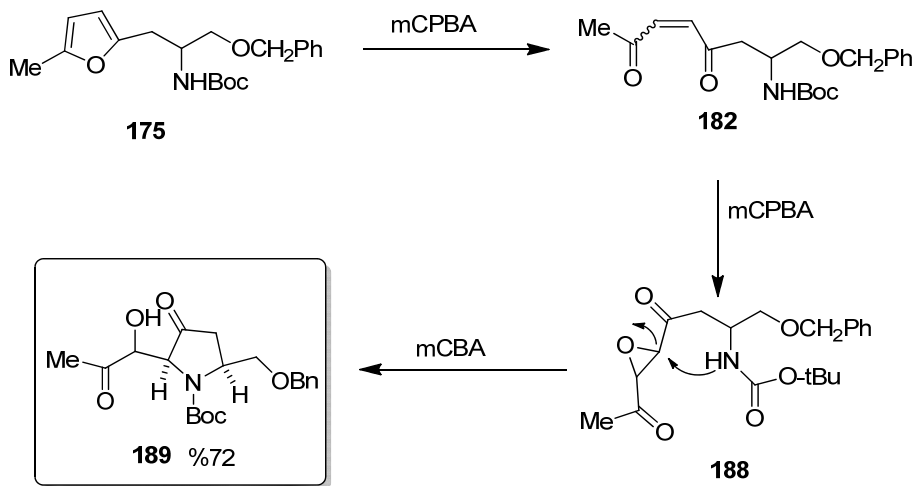
2-Aminoalkil metilfuran'ın (**175**) TPP sensitizerliğinde oksiadasyonundan *E/Z*-**182** elde edilebilmektedir. DCM içerisinde katalitik miktarda pTSA ile karıştırılan **182** pirolidin türevi **183**'ü vermektedir. Fakat bu bileşik diastereomerik karışım olarak elde edilmektedir. Karışımın ayrılması R_f değerlerinin çok yakın olmasından dolayı kromatografik olarak mümkün değildir. Diastereomerik karışımın varlığı C-NMR spektrumdan anlaşılmaktadır. H-NMR ile oranı belirlemek mümkün olmamaktadır. Çünkü izomerlerin pikleri çakışmakta veya ana izomerin piklerine çok yakın bir yerde rezonans olmaktadır.



Görüldüğü gibi proje önerimizde iddia ettiğimiz gibi, furan yan zincirin 2-pozisyonunda bulunan nükleofiller ile “bir kiral merkez yardımıyla yeni kiral merkezler oluşturma” fikri bu örnek de başarılmaktadır. Diastereomerlerden birinin oranının çok yüksek olması veya diastereomerlerin kolaylıkla ayrılabilir olması durumunda bu yöntem anlamlıdır. Diastereoselektif olarak bu bileşiğin sentezlenebilmesi veya diastereomerlerin ayrılabilmesi imino şekerlerin (glikozidaz inhibitörler, çeşitli alkaloidlerin sentezlerinde önemli bileşiklerdir) sentezinde önemli ara bileşiklerin eldesine imkan tanıyacaktır (Haukaas, 2001). Siklizasyonun seçici bir şekilde yapılması için bazlarla gerçekleştirdiğimiz denemelerimizden başarılı bir sonuç elde edilemedi. Diastereomerik karışımın aldol kondenzasyonu ile halka kapanma reaksiyonları da

denendi. Biz siklizasyon ile diastereomerik karışımı değerli ara bileşiklere dönüştürmeyi planlamıştık. Bu denemelerimizden kayda değer bir sonuç alınmadı.

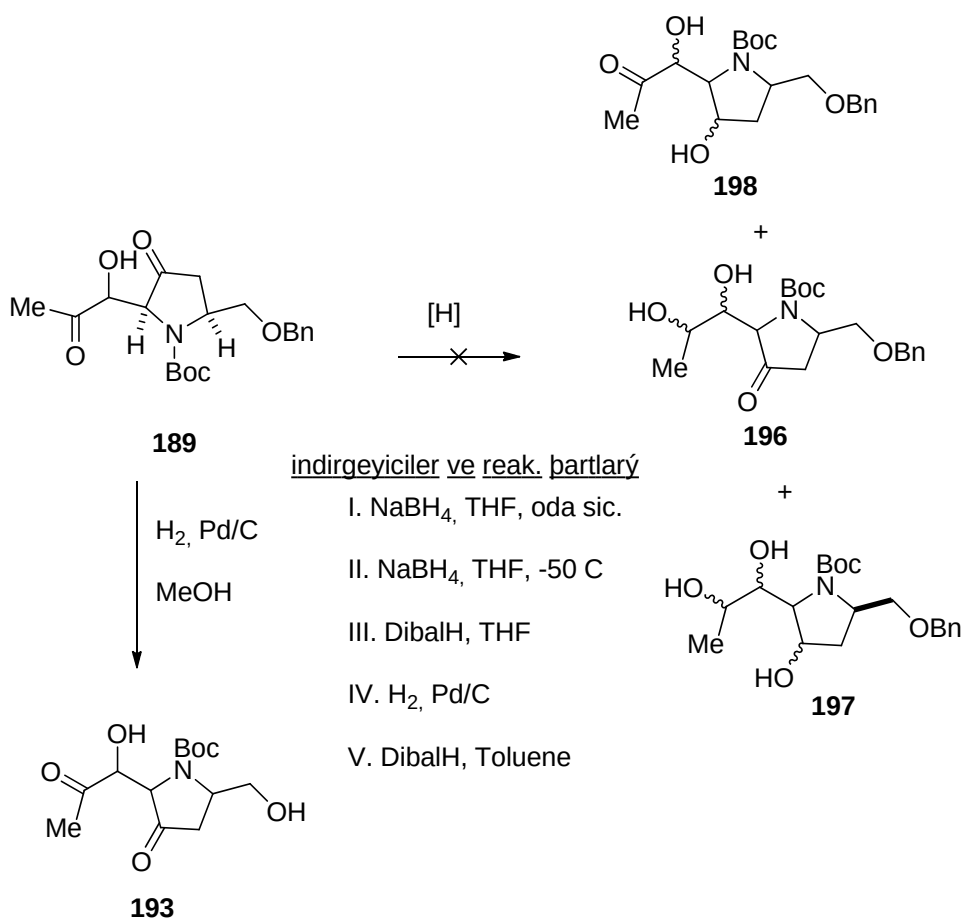
175'in oksidasyonu *m*CPBA ile de gerçekleştirildiğinde yeni bir ürünle karşılaşıldı. C-NMR spektrumda 16 tane sinyal gözlenmektedir. Bu sonuç bize siklizasyonun yüksek diastereoselektiviteyle ilerlediğini göstermektedir. H-NMR, 2D NMR ve C-NMR yardımıyla yeni ürünün yapısı aydınlatıldı. Bilindiği gibi *m*CPBA, *m*-klorbenzoik asit içermektedir. İlk olarak epoksidasyon gerçekleşmekte ve *m*CPBA içerisinde bulunan *m*-klorbenzoik asit reaksiyonu katalizleyerek siklizasyonu kolaylaştırmaktadır. Epoksitin açılması Baldwin (Baldwin, 1976) kuralına göre yürümekte ve *exo*-tet bir açılma ile **189** elde edilmektedir.



Bu açılma reaksiyonu moleküler model ile incelendiğinde de alkil gruplarının ve yan zincirlerin, birbirine *syn* olmaları gerektiği görülmektedir. NOE sonucu da bunu doğrulamaktadır.

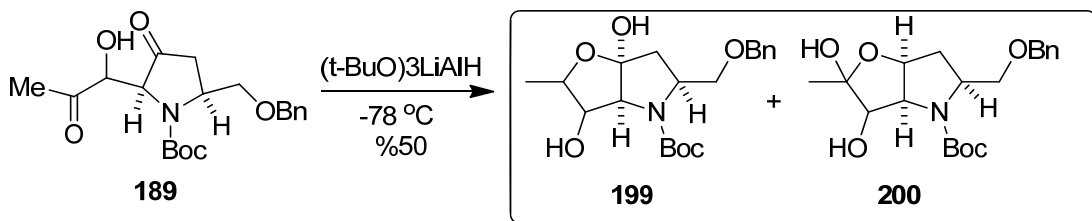
189'da mevcut iki kiral merkeze ilave olarak iki yeni kiral merkez daha oluşturmak karbonil gruplarına diastereo ve regioselektif katılma ile mümkün olacağı düşünüldü. Ayrıca hidrür indirgeme ürünlerinin (1,2-diol kısmı) parçalanması ile yapının basitleştirilme çalışmaları yapıldı.

Hidrür içeren indirgeyiciler NaBH_4 , DIBALH kullanıldığında seçici bir indirgenme ürünü veya ürünleri elde edilemedi. Hidrojenasyondan ise sadece benzil grubunun uzaklaştırıldığı ürün elde edildi. Oysaki benzer yapıya sahip bir başka bileşiğin hidrojenasyonunda karbonil grubunun selektif olarak hidrojenasyonla indirgenmesi başarılmıştır.



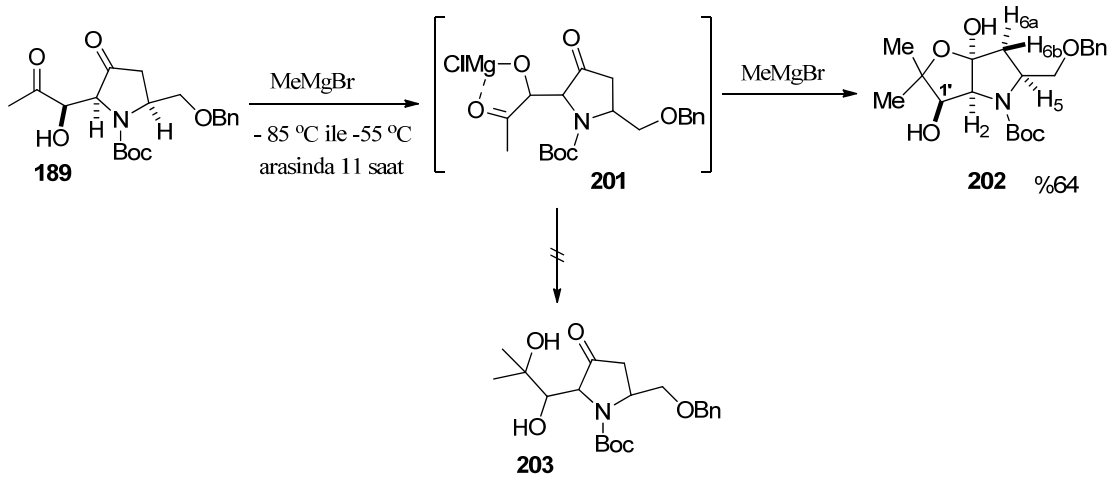
DIBALH den daha hacimli olan $(t\text{-BuO})_3\text{LiAlH}$ ile düşük sıcaklıkta THF içerisinde yapılan indirgeme denemelerimizde (Şema 118) TLC de iki yeni ürün elde edildi (**199**, **200**). Bu ürünlerin verimleri reaksiyon sıcaklığı ve indirgeyicinin ekivalent miktarında oynamalar yapılarak %55'e kadar yükseltilebildi. **199** ve **200**'nin 1:1 oranında oluştuğu H-NMR spektrumunda metil sinyallerinin integrasyonundan anlaşıldı. Kromatografik olarak ayrılan maddelerin H-NMR spektrumları bir birine çok benzerlik göstermektedir. C-NMR, APT, HMQC ve HMBC ile izomerlerin yapıları belirlendi. HR-Mass teklif edilen yapıları doğrulamaktadır. Prolidin halkasının 1,5-pozisyonlarındaki hidrojenlerin

syn olduğu NOE ile belirlenebilmektedir. Beşli halkalar trans olamayacağından C-4'deki hidrojen ve hidroksil grubu da syn olmalıdır.



189'un MeMgBr ile reaksiyonunun daha seçimli olacağı düşünüldü. Çünkü 1 ekvivalent Grignard reaktifi ile **189**'un muamelesi ilk olarak hidroksil grubundan proton koparacak ve MgX anyonik oksijene bağlanıp komşu karbonil oksijeniyle koordinasyon (**202**) yapacaktır. Bu koordinasyondan dolayı ikinci Grignard reaktifi bu karbonil grubuna kemo ve diastereoselektif olarak saldırması gerekmektedir.

189 THF içerisinde -78°C 'de 5 ekvivalent MeMgBr ile muamele edildi. Ham ürün eter/hekzan karışımında çöktürülerek %64 verimle saflaştırıldı. Bu reaksiyondan elde edilen ürünün (**202**) yapısı H-NMR, 2D-NMR ile aydınlatıldı. İki beşli halka birbirlerine bir zarf gibi durmaktadırlar. Çünkü beşli halkaları trans olarak birleştirmek mümkün değildir. **189**'da alkil grupları *syn* konfigürasyondadır. Hidroksil grubunun bağlı olduğu karbondaki hidrojen ile iki halkanın kaynaşma noktasındaki karbona bağlı hidrojenin etkileşme sabitleri 6.9 Hz olması bunların *cis* olduğunu göstermektedir. Bu bilgiler ışığında OH halkanın concave kısmında olduğu rahatlıkla söylenebilir. Geriye gidilerek **189** da OH grubunun konfigürasyonu (azotun bağlı olduğu karbondaki hidrojene göre *syn* konfigürasyon) hakkında kesin yargıya da varılabilmektedir.



Sonuç olarak bu tez kapsamında alkil yan zincirinin değişik pozisyonlarında amin ve hidroksilamin gibi gruplar bulunan furan türevlerinin oksidasyonları incelendi. Oksidasyon araürünleri üzerinden yeni kiral ve prokiral merkezler seçimli olarak oluşturuldu.

KAYNAKLAR

- Achmatowicz, O. Jr., Bukowski, P., Szechner, B., Zwierzchowska, Z., Zamojski, A., 1971. Synthesis of methyl 2,3-dideoxy-DL-alk-2-enopyranosides from furan compounds-general approach to total synthesis of monosaccharides, *Tetrahedron*, 27 (10), 1973-1996.
- Adger, B. M., Barrett, C., Brennan, J. M., McKerver, A. and Murray R. W., 1991. Oxidation of furans with dimethyldioxirane. *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (15), 3472-3477.
- Alonso, D., Perez, M., Gomez, G., Covelob, B., Fall Y., 2005. The furan approach to oxacycles. Part 3: Stereoselective synthesis of 2,3-disubstituted tetrahydropyrans *Tetrahedron* 61 (8), 2021-2026.
- Atobe, M., Yamazaki, N., Kibayashi, C., 2004. Enantioselective synthesis of primary 1-(aryl)alkylamines by nucleophilic 1,2-addition of organolithium reagents to hydroxyoxime ethers and application to asymmetric synthesis of G-protein-coupled receptor ligands. *J. Org. Chem.*, 69 (17), 5595-5607.
- Ballini, R., Bosica, G., 1998. Synthesis of (E)-4-oxonon-2-enoic acid, a natural antibiotic produced by streptomyces olivaceus. *J. Nat. Prod.*, 61 (5), 673-674 (1998).
- Banik, B. K., Samajdar, S., Banik, I., 2004. Simple synthesis of substituted pyrroles. *J. Org. Chem.*, 69 (1), 213-216.
- Bates, R. W., Sa-Ei, K., 2002. O-alkenyl hydroxylamines: A new concept for cyclofunctionalization. *Org. Lett.*, 4 (24), 4225-4227.
- Buhrlage, S.J., Chen, B., Mapp, A. K., 2009. A flexible synthetic route to isoxazolidine beta-proline analogs. *Tetrahedron*, 65 (15), 3305-3313.
- Burke, M. D., Berger, E. M., Schreiber, S. L., 2004. A synthesis strategy yielding skeletally diverse small molecules combinatorially. *J. Am. Chem. Soc.*, 126 (43), 14095-14104.
- Brummond, K. M., Curran, D. P., Mitasev, B., Fischer, S., 2005. Heterocyclic alpha-alkylidene cyclopentenones obtained via a Pauson-Khand Reaction of amino acid derived allenynes. A scope and limitation study directed toward the preparation of tricyclic pyrrole library. *J. Org. Chem.*, 70 (5), 1745-1753.
- Cassidy, M. P., Padwa, A., 2004. An aza-achmatowicz approach toward the hydroxylated piperidine alkaloids (+/-)-azimic acid and (+/-)-deoxocassine. *Org. Lett.*, 6 (22), 4029-31.
- Cermola, F., Iesce, M. R., Buonerba, G., 2005. Dye-sensitized photooxygenation of furanosyl furans: synthesis of a new pyridazine c-nucleoside. *J. Org. Chem.*, 70 (16), 6503-6505.
- Clive, D. L. J., Minaruzzaman, O. L., 2005. Conversion of furans in to gamma-hydroxybutenolides: use of sodium chlorite. *J. Org. Chem.*, 70 (8), 3318-3320.
- Demeke, D., Forsyth, C. J., 2003. Total synthesis and stereochemistry of (-)-cacospongionolide *F. Org. Lett.*, 68 (5), 991-994.
- Fall, Y., Vidal, B., Alonso, D., Gomez, G., 2003. Synthesis of seven-membered oxacycles. Part 2: The furan approach. *Tetrahedron Lett.*, 44 (24), 4467-4469.

- 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*, 2010 (20), 3415–3417.
- Finlay, J., McKervey M. A., Gunaratne H. Q. N., 1998. Oxidations catalysed by Rhenium(v) oxo species 1. Conversion of furans to enediones using methyltrioxorhenium and urea hydrogen peroxide. *Tetrahedron Lett.*, 39 (31), 5651-5654.
- Garcia, I., Perez, M., Gandara, Z., Gomez, G., Fall Y., 2008. The furan approach to azacyclic compounds. *Tetrahedron Lett.*, 49 (20), 3609–3612.
- Gefflaut, T., Martin, C., Delor, S., Besse, P., Veschambre, H., Bolte, J., 2001. Deoxysugars via microbial reduction of 5-acyl-isoxazolines: application to the synthesis of 3-deoxy-D-fructose and derivatives. *J. Org. Chem.*, 66 (7), 2296-2301.
- Generosa, G., Rivera, H., Garcia, I., Estevez, L., Fall, Y., 2005. The furan approach to carbocyclic systems. Synthesis of cyclohexane derivatives from butenolides through an intramolecular michael addition. *Tetrahedron Lett.*, 44 (24), 5819-5822.
- Gollnick, K., Griesbeck A., 1985. Singlet oxgen photooxygenation of furans-isolation and reactions of (4+2)-cycloaddition products (unsaturated sec-ozonides). *Tetrahedron*, 41 (12), 2057-2068.
- Haukaas, M.H., O'Doherty, G.A., 2001. Synthesis of D- and L-deoxymannojirimycin via an asymmetric aminohydroxylation of vinylfuran. *Org. Lett.*, 3 (3), 401-404.
- Harris, J.M., Padwa, A., 2003. A flexible approach toward trisubstituted piperidines and indolizidines: synthesis of 6-epi-indolizidine 223A. *J. Org. Chem.*, 68 (11), 4371-4381.
- Hjelmgaard, T., Persson, T., Rasmussen, T. B., Givskov, M., Nielsen, J., 2003. Synthesis of furanone-based natural product analogues with quorum sensing antagonist activity. *Biorg. Med. Chem.*, 11 (15), 3261-3271.
- Iesce, M. R., Cermola, F., Lorenzo, F. D., Orabona, I., Graziano, M. L., 2001. Photosensitized oxidation of furans. 20.¹ A novel thermal rearrangement of suitably substituted alkoxyfuran endoperoxides via neighboring-group mechanism: synthesis and reactivity of the first functionalized 2-oxetanyl hydroperoxides. *J.Org. Chem.*, 66 (13), 4732-4735.
- Jiang, H., Elsner, P., Jensen, K. L., Falcicchio, A., Marcos, V., Jørgensen, K. A., 2009. Achieving molecular complexity by organocatalytic one-pot strategies-a fast entry for synthesis of sphingoids, amino sugars and polyhydroxylated alpha-amino acids. *Angew. Chem. Int. ed.*, 48 (37), 6844-6848.
- Kalaitzakis, D., Montagnon, T., Alexopoulou, I., Vassilikogiannakis, G., 2012. A versatile synthesis of meyers_ bicyclic lactams from furans: singlet-oxygen-initiated reaction cascade. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51 (35), 8868 –8871.
- Kobayashi, Y., Nakano, M., Kumar, G. B., Kishihara, K., 1998. Efficient conditions for conversion of 2-substituted furans into 4-oxygenated 2-enoic acids and its application to synthesis of (+)-aspicilin, (+)-patulolide A, and (-)-pyrenophorin, *J. Org. Chem.*, 63 (21), 7505-7515.
- Kociulek, M. G., Hongfa, C., 2003. Diastereoselective cycloadditions of chiral homoallylic alcohols with benzonitrile oxide. *Tetrahedron Lett.*, 44 (9), 1811-1813.

- Koulocheri, S. D., Magiatis, P., Skaltsounis, A., Haroutounian, S.A., 2001. Asymmetric synthesis of gamma-keto-delta-lactam derivatives: application to the synthesis of a conformationally constrained surrogate of Ala-Ser dipeptide. *J. Org. Chem.*, 66 (23), 7915-7918.
- Lepage, L., Lepage, Y., 1983. A Convenient Preparation of 1,4-Dicarbonyl Compounds by Ring Cleavage of Furans with Cerium(IV) Ammonium Nitrate *Synthesis* 12, (1983), 1018-1019
- Leverett, C., A., Cassidy, M. P., Padwa, A. 2006. Application of the aza-achmatowicz oxidative rearrangement for the stereoselective synthesis of the cassia and prosopis alkaloid family. *J. Org. Chem.*, 71 (22), 8591-8601.
- L-Fraefel, N., Carreira, E. M., 2005. A modular approach to polyketide building blocks: cycloadditions of nitrile oxides and homoallylic alcohols, *Org. Lett.*, 7 (10), 2011-2014.
- Lin, C., Pan, Y., Patkar, L. N., Lin, H., Tzou, D. M., Subramanian T., Lin C., 2004. Versatile approach for the synthesis of novel seven-membered iminocyclitols via ring closing metathesis dihydroxylation reaction. *Biorg. Med. Chem.*, 12 (12), 3259-3267.
- Maras, A., Altay, A., Ballini, R., 2008. Alternative, high-yield synthesis of (E)-4-oxonon-2-enoic acid from 2-methoxyfuran. *Synt. Commun.* 38 (2), 212-216.
- Minter, A. R., Fuller, A. A., Mapp, A. K., 2003. A concise approach to structurally diverse beta-amino acids. *J. Am. Chem. Soc.*, 125 (23), 6846-6847.
- Ngooi, T. K., Scilimati, A., Guo, Z-W., Sih, C., 1989. A chemoenzymatic route to (-)-pyrenophorin. *J. Org. Chem.*, 54 (4), 911-914.
- Noutsias, D., Kouridaki, A., Vassilikogiannakis, G., 2011. Scope and limitations of the photooxidations of 2-(α -hydroxyalkyl)furans: synthesis of 2-hydroxy-exobrevicomin. *Org. Lett.*, 13 (5), 1166-1169.
- Okada, T., Sakaguchi, K., Shinada, T., Ohfuné, Y., 2011. Total synthesis of (-) funebrine via Au-catalyzed regio- and stereoselective γ -butyrolactonization of allenylsilane. *Tetrahedron Lett.*, 52 (44), 5744-5746
- Onitsuka, S., Nishino, H., Kurosawa, K., 2001. Photooxygenation of 3-acetyl-5-aryl-2-methylfurans via endoperoxide intermediate and the following reactions. *Tetrahedron*, 57 (28), 6003-6009.
- Paquette, L. A., Liu, Z., Ramsey, C., Gallucci, J. C., 2005. Competitive stereochemical control operative during conrotatory electrocyclization of helically equilibrating diquinanyl-substituted 1,3,5,7-octatetraenyl bisenolates. *J. Org. Chem.*, 70 (20), 8154-8161.
- Patil, N. S., Stephens, B. E., Liu F., 2008. A tandem Baylis–Hillman-singlet oxygen oxidation reaction for facile synthesis of γ -substituted γ -hydroxybutenolides. *Tetrahedron*, 64 (48), 10831-10836.
- Pflantz, R., Tielmann, P., Rössle, M., Hoenke, C., Christoffers, J., 2007. Eight-membered-ring lactams-new scaffolds for combinatorial chemistry prepared by ring-expansion of 1,4-diketones with primary amines. *Eur. J. Org. Chem.*, 2007 (12), 3227-3228.
- Piancatelli G., Scettri A., D'Auria M., 1980. Oxidative ring-opening of furan-derivatives to α,β -unsaturated gamma-dicarbonyl compounds, useful intermediates for 3-oxocyclopentenones synthesis. *Tetrahedron*, 36 (5), 661-663.

- Raczko, J., 2003. From furan to open-chain systems. Synthesis of C1-C9 fragment of tylosolide. *Tetrahedron*, 59 (51), 10181-10186.
- Righi, G., Antonioletti, R., Ciambone, S., Fiorini, F., 2005. Stereocontrolled synthesis of α -furyl amines and α -furyl carbinols. *Tetrahedron Lett.*, 46 (28), 5467-5469.
- Tofi, M., Koltsida K. and Vassilikogiannakis G., 2009. Singlet-oxygen-mediated one-pot synthesis of 3-keto-tetrahydrofurans from 2-(β -hydroxyalkyl) furans. *Org. Lett.*, 11 (2), 313-316.
- Quan, J., Corey E. J., 2003. A mild, catalytic and highly selective method for the oxidation of α , β -enones to 1,4-enediones. *J. Am. Chem. Soc.*, 125 (11), 3232-3233.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Kilis’de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Kilis’de tamamladı. 2007 yılında Erzurum Atatürk Üniversitesi KKEF Kimya Öğretmenliği Bölümünden mezun oldu. 2007 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Doktora’ya başladı. Evli ve bir çocuk babasıdır.