



**YENİ BİR HETEROSİKLİK HALKA SİSTEMİ
OLAN 1,2-DİOKSAZEPİN-3,6-DİON VE
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Büşra Nur AYDIN KANDEMİR

Danışman: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

Doktora Tezi

Kimya Ana Bilim Dalı

2022

(Her hakkı saklıdır)

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI

**YENİ BİR HETEROSİKLİK HALKA SİSTEMİ OLAN 1,2-DİOKSAZEPİN-3,6-DİON
VE TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

(Synthesis Of 1,2-Dioksazepin-3,6-Dion And Derivatives, A New Heterocyclic Ring System)

DOKTORA TEZİ

Büşra Nur AYDIN KANDEMİR

Danışman: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

Erzurum
Aralık, 2022

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü

TEZ KABUL VE ONAY TUTANAĞI

YENİ BİR HETEROSİKLİK HALKA SİSTEMİ OLAN 1,2-DİOKSAZEPİN-3,6-DİON ve
TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Prof. Dr. Hasan SEÇEN danışmanlığında, Büşra Nur AYDIN KANDEMİR tarafından hazırlanan bu çalışma, 07/12/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı'nda doktora tezi olarak ~~oybirliği / oy çokluğu~~ (.../...) ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Yunus KARA <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Danışman:	Prof. Dr. Hasan SEÇEN <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Zeynep CEYLAN <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Ebru METE <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Öztekin ALGÜL <i>Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
İkinci Tez Danışmanı	Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ <i>Gebze Teknik Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Jüri Üyesi:	Dr. Öğr. Üyesi İrem KULU <i>Gebze Teknik Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır

Enstitü Yönetim Kurulunun
.../.../... tarih ve sayılı kararı.

Bu tezin Atatürk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddelerinde belirtilen şartları yerine getirdiğini onaylarım.

Prof.Dr. Saltuk Buğrahan CEYHUN

Enstitü Müdürü

Aslı Islak İmzalıdır

Bu çalışma Tübitak 1002 projeleri kapsamında desteklenmiştir.
Proje No: 119Z060

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

**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Graduate School of Natural and
Applied Sciences

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Doktora Tezi olarak Prof. Dr. Hasan SEÇEN danışmanlığında sunulan “Yeni Bir Heterosiklik Halka Sistemi Olan 1,2-Dioksazepin-3,6-Dion ve Türevlerinin Sentezi” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	18	30
Kuramsal Temeller	1	30
Materyal ve Metot	5	35
Araştırma Bulguları ve Tartışma	19	20
Sonuçlar ve Öneriler	0	20
Tezin Geneli	9	25

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Sunulan bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ettiğimizi beyan ederiz.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Büşra Nur AYDIN KANDEMİR	Prof. Dr. Hasan SEÇEN
8.11.2022	8.11.2022
İmza: Aslı Islak İmzalıdır	İmza: Aslı Islak İmzalıdır

* Tez ile ilgili YÖKTEZ’de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

☒ Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun/.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

☐ Enstitü Yönetim Kurulunun/.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

TEŞEKKÜR

TÜBİTAK 1001 projesi (Proje No: 119Z060) kapsamında gerçekleştirilen bu doktora çalışmasının deneysel sentez ve yapı aydınlatılması Gebze Teknik Üniversitesi Temel Bilimler Fakültesi Kimya Bölümü'nde gerçekleştirilmiştir.

Öncelikle, yürüttüğü TÜBİTAK Projesinde proje bursiyeri olarak bana çalışma imkanı sağlayan, akademik kariyer yolunda bana yol gösteren, çalışmalarım boyunca her zaman en büyük yardım ve desteklerini gördüğüm, kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ'a teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e teşekkür ederim.

Gebze Teknik Üniversitesi Kimya Bölümünde sevgi, saygı çerçevesinde aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi İrem KULU'ya ve çalışma arkadaşlarım Sayın Fatma ALBAYRAK'a, Mustafa ÇİÇEK'e, Zeynep TULUMCU'ya, Beyza HAMUR'a ve Fethiye YILMAZER'e teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve beni destekleyen sevgili ailem, özellikle kıymetli eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Büşra Nur AYDIN KANDEMİR

ÖZET

DOKTORA TEZİ

YENİ BİR HETEROSİKLIK HALKA SİSTEMİ OLAN 1,2-DİOKSAZEPİN-3,6-DİON VE TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Büşra Nur AYDIN KANDEMİR

Danışman: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İkinci Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

Amaç: Furan, fotooksidasyon veya kimyasal oksidasyonla α,β -doymamış-1,4-dion'a dönüştürülebilmektedir. Furan halkasına bağlı yan zincir üzerine nükleofilik gruplar içeren sistemlerde oksidasyon ürünü ile bu nükleofilik gruplar etkileşerek daha farklı ürün dağılımlarına ulaşılabilir. Bu tez kapsamında spesifik olarak C1'de hidroksilamin içeren furan türevlerinin oksidasyonu, ara maddelerin sentetik potansiyelinin araştırılması ve literatürde bugüne kadar bilinmeyen 1,2-oksazepin-3,6-dion iskelet yapısının sentezi için yöntem geliştirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Bu tez kapsamında alkil zincirinin C1 karbonunda hidroksilamin grubu ihtiva eden furan türevlerinin sentezleri için yeni yöntemler geliştirildi. Sentezlenen çıkış bileşiklerinin m-CPBA ile kimyasal oksidasyonları incelendi. Oksidasyon ara ürünlerinin nükleofilik hidroksilamin grubu ile etkileşmesiyle yedi üyeli hemiaminaller elde edildi. Kararsız olan bu hemiaminaller Jones oksidasyonu ile 1,2-dioksazepin-3,6-dionlara dönüştürüldü. Bu bileşiğin karbonil ve alken pozisyonlarından türevlendirilmelerine yönelik çalışmalar yapıldı.

Bulgular: Bu tez kapsamında indirgemeleri gerçekleştirilen bütün örnek bileşikler için en uygun şartları belirlemek amacıyla optimizasyon çalışmaları yapıldı. 1,2-dioksazepin-3,6-dion (132)'de laktam ve keton olmak üzere iki farklı karbonil grubu bulunmaktadır. Seçilen indirmeğe metodunda bu karbonil gruplarından seçimli olarak sadece keton karbonilinin indirgeneceği öngörülürken yapılan reaksiyon denemelerinde laktam karbonilinin de indirgendiği ve halkanın açıldığı gözlemlendi.

Sonuç: Bu tez kapsamında önerildiği gibi basit çıkış bileşiklerden başlayarak sentezi başka yöntemlerle çok kolay olmayan yapısal olarak kompleks, prokiral ve kiral merkezler içeren bileşiklerin sentezine yönelik kurguladığımız hipotezin genel olarak başarı ile sonuçlandığı görüldü. Bu tez çalışmalarında literatürde bir ilk olan 1,2-dioksazepin-3,6-dion bileşiği ve onun türevlerinin sentezi başarıldı.

Anahtar Kelimeler: Heterosiklik bileşikler, hidroksilamin, 1,2-dioksazepin-3,6-dion türevleri

Aralık 2022, 108 sayfa

ABSTRACT

DOCTORAL DISSERTATION

SYNTHESIS OF 1,2-DIOKSAZEPİN-3,6-DİON AND DERIVATIVES, A NEW HETEROCYCLIC RING SYSTEM

Büşra Nur AYDIN KANDEMİR

Supervisor: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

Co-supervisor: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

Purpose: Furan can be converted to α,β -unsaturated-1,4-dione by photooxygenation or chemical oxidation. In systems containing nucleophilic groups on the side chain attached to the furan ring, different product distributions can be achieved by interacting with the oxidation product and these nucleophilic groups. In this thesis, it was aimed to develop a method for the oxidation of hydroxylamine-containing furan derivatives in C1, specifically, to investigate the synthetic potential of intermediates and to synthesize the 1,2-oxazepine-3,6-dione skeleton structure, which has not been known in the literature until now.

Method: Within the scope of this thesis, new methods were developed for the synthesis of furan derivatives containing hydroxylamine group at the C1 carbon of the alkyl chain. Chemical oxidation of synthesized starting compounds with m-CPBA was investigated. Seven-membered hemiaminals were obtained by the interaction of oxidation intermediates with the nucleophilic hydroxylamine group. These unstable hemiaminals were converted to 1,2-dioxazepine-3,6-diones by Jones oxidation. Studies have been carried out to derivatize this compound from carbonyl and alkene positions.

Findings: Within the scope of this thesis, optimization studies were carried out to determine the most suitable conditions for all sample compounds that were reduced. There are two different carbonyl groups in 1,2-dioxazepine-3,6-dione (132) as lactam and ketone. While it was predicted that only the ketone carbonyl would be selectively reduced from these carbonyl groups in the chosen reduction method, it was observed that the lactam carbonyl was also reduced and the ring was opened in the reaction trials.

Results: Within the scope of this thesis, it was seen that the hypothesis we constructed for the synthesis of structurally complex compounds containing prochiral and chiral centers, which is not easy to synthesize by other methods, starting from simple starting compounds as suggested, resulted in success in general. In this thesis, synthesis of 1,2-dioxazepine-3,6-dione compound and its derivatives, which is a first in the literature, was achieved.

Keywords: Heterocyclic compounds, hidroksilamin, 1,2-dioksazepin-3,6-dions

December 2022, 96 pages

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY TUTANAĞI.....	i
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	xii
GİRİŞ.....	1
KURAMSAL TEMELLER.....	3
Amaç	15
MATERYAL ve YÖNTEM.....	16
1,2-dioksazepin-3,6-dionun (132) Sentezi	16
1,2-dioksazepin-3,6-dion (132) Türevlerinin Sentezi	19
1,2-dioksazepin-3,6-dion Türevlerinin Sentezi İçin Çıkış Bileşikleri Sentezine	
Yönelik Denemeler	24
5-Bromo-1,2-dioksazepin-3,6-dionun (159) Sentezine Yönelik Denemeler	25
1,2-dioksazepin-3,6-dion Fonksiyonellendirilmesine Yönelik Yapılan Çalışmalar	31
ARAŞTIRMA BULGULARI	36
TARTIŞMA ve SONUÇ	57
KAYNAKLAR.....	65
EKLER	70
EK 1. NMR Spektrumları	70
ÖZGEÇMİŞ.....	93

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Furfuril alkol (8) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar.....	16
Tablo 2. 2-(furan-2-ilmetoksi)izindolin-1,3-dion (128) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar.....	17
Tablo 3. O-(furan-2-ilmetil)hidroksilamin (129) ve <i>tert</i> -butil (furan-2-il-metoksi) karbamat (130) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar	18
Tablo 4. <i>tert</i> -butil 3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3 <i>H</i>)-karboksilat (131) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar	19
Tablo 5. <i>tert</i> -butil 3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3 <i>H</i>)-karboksilat (132) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar	19
Tablo 6. 1-(furan-2-il)-2-feniletan-1-ol (133) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışma.....	20
Tablo 7. 2-(1-(furan-2-il)-2-feniletoksi)-1 <i>H</i> -inden-1,3(2 <i>H</i>)-dion (134) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışma	20
Tablo 8. O-(1-(furan-2-il)-2-feniletil)hidroksilamin (135) ve <i>tert</i> -butil (1-(furan-2-il)-2-feniletoksi)karbamat (136) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar	21
Tablo 9. <i>tert</i> -butil 7-benzil-3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3 <i>H</i>)-karboksilat (137) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar	21
Tablo 10. <i>tert</i> -butil 7-benzil-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3 <i>H</i>)-karboksilat (138) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar	22
Tablo 11. 2-(((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etan-1-ol (140) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar	22
Tablo 12. 2-(2-(((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etoksi)izindolin-1,3-dion (141)'in sentezi için yapılan çalışmalar	22
Tablo 13. O-(2-(((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etil)hidroksilamin (142) ve <i>tert</i> -butil (2-(((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etoksi)karbamat (143) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar	23
Tablo 14. <i>tert</i> -butil 7-(((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oksi)metil)-3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3 <i>H</i>)-karboksilat (144) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar	23
Tablo 15. <i>tert</i> -butil 7-(((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oksi)metil)-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3 <i>H</i>)-karboksilat (145) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar	24
Tablo 16. 2-(furan-2-il(fenil)metoksi)izindolin-1,3-dion (148) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar	25
Tablo 17. 1-(3-bromofuran-2-il)-2-feniletan-1-ol (153) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar.....	26

Tablo 18. 2-(1-(3-bromofuran-2-il)-2-feniletoksi)izoindolin-1,3-dion (154) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar	27
Tablo 19. <i>tert</i> -butil (1-(3-bromofuran-2-il)-2-feniletoksi)karbamat (157) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar	27
Tablo 20. <i>tert</i> -butil 7-benzil-5-bromo-3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3 <i>H</i>)-karboksilat (158) ve <i>tert</i> -butil 7-benzil-5-bromo-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3 <i>H</i>)-karboksilat (159) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar	28
Tablo 21. 1-(3-bromofuran-2-il)-2-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oksi)etan-1-ol (160) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar	29
Tablo 22. 2-((1-(3-bromofuran-2-il)-2-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oksi)etoksi)karbonil benzoik asit (161) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar	29
Tablo 23. (4-bromofuran-2-il)metanol (165) ve metil 4-bromofuran-2-karboksilat (167) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar	30
Tablo 24. <i>tert</i> -butil 5-oksotetrahidrofuro[3,2- <i>c</i>]izooksazol-1(3 <i>H</i>)-karboksilat (169) ve <i>tert</i> -butil (Z)-((2,5-dihidroksipent-3-en-1-il)oksi)karbamat (170) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar	32
Tablo 25. <i>tert</i> -butil (Z)-((3,6-dihidroksi-1-fenilheks-4-en-2-il)oksi)karbamat (172) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar	33
Tablo 26. <i>tert</i> -butil (Z)-((1-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oksi)-3,6-dihidroksiheks-4-en-2-il)oksi)karbamat (173) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar	34
Tablo 27. 174 bileşiğinin Luche Reaksiyonu için yapılan çalışmalar	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Furan halkasının kimyasal yükseltgenler ile oksidasyonu	1
Şekil 2. Kullanılan çözücünün Fotooksijenasyon ürün dağılımına etkisi	2
Şekil 3. (+)-Patulolide (19) bileşiğinin sentezi.....	3
Şekil 4. (E)-4-oksonon-2-enoikasit (33) bileşiğinin sentezi.....	4
Şekil 5. <i>Iso</i> -cladospolide B türevlerinin sentezi.....	4
Şekil 6. Cacospongionolide F (29) bileşiğinin sentezi	5
Şekil 7. Alanso ve grubu tarafından yapılan 35a ve 35b bileşiğinin sentezi	5
Şekil 8. Achmatowich reaksiyonu.....	6
Şekil 9. Furan halkası oksidasyonu ile 50 bileşiğinin sentezi	7
Şekil 10. Achmatowich reaksiyonunun uygulanması ile şeker sentezi.....	8
Şekil 11. Furan oksidasyonu ile biyolojik aktivite gösteren bileşiklerin sentezi	9
Şekil 12. Br ₂ /MeOH ile Achmatowich reaksiyon mekanizması.	9
Şekil 13. <i>m</i> -CPBA ile Achmatowich reaksiyonu mekanizması.....	10
Şekil 14. 83 bileşiğinin sentezi.....	10
Şekil 15. 87 bileşiğinin sentezi.....	11
Şekil 16. (E)-4-oksonon-2-enoikasit (94) bileşiğinin sentezi.....	11
Şekil 17. Furan halkasının oksidasyonu ile 99 bileşiğinin sentezi	12
Şekil 18. Furan halkasının oksidasyonu ile 102 bileşiğinin sentezi	12
Şekil 19. Pandamarine 105'in sentezi	12
Şekil 20. Bisiklik 109 bileşiğinin sentezi	13
Şekil 21. Furan 110 bileşiğinden çıkarak 115 bileşiğinin sentezi	13
Şekil 22. Furan 117 bileşiğinden çıkarak 120 bileşiğinin sentezi	14
Şekil 23. 121 ve 124 bileşiğinin <i>m</i> -CPBA ile oksidasyonu	15
Şekil 24. Hidroksilamin süstitüe alkil furan türevlerinin oksidasyonu ve türevlendirilmesi .	15
Şekil 25. Furfuril alkol (8) bileşiğinin sentezi.....	16
Şekil 26. 2-(furan-2-ilmetoksi)izindolin-1,3-dion (128) bileşiğinin sentezi	17
Şekil 27. <i>tert</i> -butil (furan-2-ilmetoksi)karbamat (130) bileşiğinin sentezi	17
Şekil 28. <i>tert</i> -butil 3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3 <i>H</i>)-karboksilat (131) ve <i>tert</i> -butil 3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3 <i>H</i>)-karboksilat (132) bileşiğinin sentezi	18
Şekil 29. 1-(furan-2-il)-2-feniletan-1-ol (133) bileşiğinin sentezi	19

Şekil 30. 2-(1-(furan-2-il)-2-feniletoksi)-1 <i>H</i> -inden-1,3(2 <i>H</i>)-dion (134) bileşiğinin sentezi ...	20
Şekil 31. O-(1-(furan-2-il)-2-feniletıl)hidroksilamin (135) ve <i>tert</i> -butıl (1-(furan-2-il)-2-feniletoksi)karbamat (136) bileşiğinin sentezi	20
Şekil 32. <i>tert</i> -butıl 7-benzil-3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3 <i>H</i>)-karboksilat (137) ve <i>tert</i> -butıl 7-benzil-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3 <i>H</i>)-karboksilat (138) bileşiğinin sentezi	21
Şekil 33. 2-((<i>tert</i> -butıldimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etan-1-ol (140) ve 2-(2-((<i>tert</i> -butıldimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etoksi)izoinolin-1,3-dion (141) bileşiğinin sentezi	22
Şekil 34. O-(2-((<i>tert</i> -butıldimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etil)hidroksilamin (142) ve <i>tert</i> -butıl (2-((<i>tert</i> -butıldimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etoksi)karbamat (143) bileşiğinin sentezi	23
Şekil 35. <i>tert</i> -butıl 7-(((<i>tert</i> -butıldimetilsilil)oksi)metil)-3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3 <i>H</i>)-karboksilat (144) ve <i>tert</i> -butıl 7-(((<i>tert</i> -butıldimetilsilil)oksi)metil)-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3 <i>H</i>)-karboksilat (145) bileşiğinin sentezi.....	23
Şekil 36. Furan-2-il(fenil)metanol (147) bileşiğinin sentezi	24
Şekil 37. (3-bromofuran-2-il)lityum (152) ve 1-(3-bromofuran-2-il)-2-feniletan-1-ol (153) bileşiğinin sentezi	25
Şekil 38. 2-(1-(3-bromofuran-2-il)-2-feniletoksi)izoinolin-1,3-dion (154) bileşiğinin sentezi	26
Şekil 39. <i>tert</i> -butıl (1-(3-bromofuran-2-il)-2-feniletoksi)karbamat (157) bileşiğinin sentezi..	27
Şekil 40. <i>tert</i> -butıl 7-benzil-5-bromo-3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3 <i>H</i>)-karboksilat (158) ve <i>tert</i> -butıl 7-benzil-5-bromo-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3 <i>H</i>)-karboksilat (159) bileşiğinin sentezi	28
Şekil 41. 1-(3-bromofuran-2-il)-2-((<i>tert</i> -butıldimetilsilil)oksi)etan-1-ol (160) bileşiğinin sentezi	28
Şekil 42. Metil furan-2-karboksilat (163) bileşiğinin sentezi.....	29
Şekil 43. Metil furan-2-karboksilat (163) ve metil 4,5-dibromofuran-2-karboksilat (164) bileşiğinin sentezi	29
Şekil 44. (4-bromofuran-2-il)metanol (165) ve metil 4-bromofuran-2-karboksilat (167) bileşiğinin sentezi	30
Şekil 45. <i>tert</i> -butıl 5-oksotetrahidrofuro[3,2- <i>c</i>]izooksazol-1(3 <i>H</i>)-karboksilat (169) ve <i>tert</i> -butıl (Z)-((2,5-dihidroksipent-3-en-1-il)oksi)karbamat (170) bileşiğinin sentezi ...	31
Şekil 46. 1,2-oksazepin-3,6(2 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-dion (171) bileşiğinin sentezi	32

Şekil 47. <i>tert</i> -butil (Z)-((3,6-dihidroksi-1-fenilheks-4-en-2-il)oksi)karbamat (172) bileşiğinin sentezi	33
Şekil 48. <i>tert</i> -butil (Z)-((1-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oksi)-3,6-dihidroksiheks-4-en-2-il)oksi)karbamat (173) bileşiğinin sentezi	33
Şekil 49. 174 bileşiğinin Luche Reaksiyonu	34
Şekil 50. <i>tert</i> -butil (Z)-((2,5-dihidroksipent-3-en-1-il)oksi)karbamat (170) bileşiğinin fonksiyonellendirme reaksiyonları	35
Şekil 51. 1,2-dioksazepin-3,6-dion bileşiğinin sentezi	57
Şekil 52. 1,2-dioksazepin-3,6-dion (132) bileşiğinin indirgenme reaksiyonu	58
Şekil 53. 185 bileşiğinin sentezi.....	59
Şekil 54. <i>tert</i> -butil 3,6-diokso-7-fenil-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat (150) bileşiğinin sentezi	60
Şekil 55. Metil 4,5-dibromofuran-2-karboksilat (164) bileşiğinin dehalojenasyonu ve indirgenmesi	61
Şekil 56. <i>tert</i> -butil (Z)-((3,6-dihidroksi-1-fenilheks-4-en-2-il)oksi)karbamat (172) ve <i>tert</i> -butil (Z)-((1-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oksi)-3,6-dihidroksiheks-4-en-2-il)oksi)karbamat (173) bileşiğinin sentezi	62
Şekil 57. 174 bileşiğinin sentezi.....	62
Şekil 58. <i>tert</i> -butil (Z)-((2,5-dihidroksipent-3-en-1-il)oksi)karbamat (170) bileşiğinin oksidasyon denemeleri	63
Şekil 59. Sentezlenen moleküller	64
Şekil 60. <i>tert</i> -butil 5-oksoetrahydrofuro[3,2-c]izooksazol-1(3H)-karboksilat (169) ve <i>tert</i> -butil (Z)-((3,6-dihidroksi-1-fenilheks-4-en-2-il)oksi)karbamat (172) bileşiğinin X-Ray görüntüleri.....	64

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

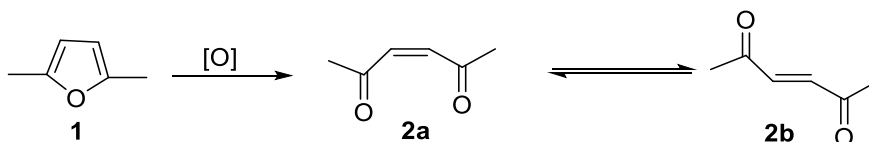
Boc₂O	: Di-tert-butil dikarbonat
bs	: Geniş singlet
CeCl₃.7H₂O	: Seryum triklorür heptahidrat
d	: Dublet
DCM	: Diklorometan
dd	: Dubletin dubleti
ddd	: Dubletin dubletinin dubleti
Et	: Etil
Hek	: Hekzan
IR	: Infrared spectroscopy
IUPAC	: International Union of Pure and Applied Chemistry
LDA	: Lityum diizopropil amid
LHMDS	: Lityum hekzametildisililazid
LiAlH₄	: Lityumalüminyumhidrür
m	: Multiplet
m-CPBA	: meta-Klorperbenzoik asit
Me₂S	: Dimetilsülfür
MeLi	: Metillityum
MeOH	: Metanol
MsCl	: Mesitilklörür
NaBH₄	: Sodyumborhidrür
n-BuLi	: n-Butillityum
NEt₃	: Trietilamin
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
Ph₃PO	: Trifenilfosfinoksit
PPh₃	: Trifenilfosfin
q	: Kuvartet
RB	: Rose Bengal
rt	: Oda sıcaklığı
s	: Singlet
t	: Triplet

TBAF	: Tetrabütilamonyumflorür
TBDMSCI	: Tersiyerbütildimetilsililklorür
THF	: Tetrahidrofuran
TPP	: meso-Tetrafenilporfirin
α	: Alfa
β	: Beta
δ	: Delta



GİRİŞ

Furan, beş üyeli heteroaromatik bileşikler sınıfının bir üyesidir. Beş üyeli heteroaromatik bileşikler elektronca zengin olup altı üyeli heteroaromatik bileşiklerden daha reaktiftirler. Furan, 1,4-dien, enoleter ve maskelenmiş karbonil grubu özelliklerine haiz bir bileşiktir. Bu yüzden furan halkası oksidasyon ile α,β -doymamış 1,4-dikarbonil bileşiklerine (**2a**, **2b**) dönüştürülebilmektedir (Şekil 1). Bu ara kademe bileşikler yüksek sentetik potansiyele sahiptir (Corey and Yu 2003). Çünkü bu bileşiklerin alken ikili bağından ve karbonil gruplarından fonksiyonellendirilmesi mümkündür. Alkil zinciri üzerinde amin ve hidroksil grubu bulunan furan türevleri çeşitli doğal ürünlerin sentezleri yanı sıra biyolojik bileşiklerin hazırlanmasında da kullanılmaktadır (Burke et al. 2004; Leverett et al. 2006). Furandan α,β -doymamış 1,4-dikarbonil bileşiklerinin hazırlanması hem kimyasal hem de fotokimyasal yükseltgeme ile mümkündür. Bu iki yöntemden hangisinin kullanılacağı kullanılan substrata ve istenen nihai ürüne göre belirlenir. Bu dönüşüm için en yaygın kullanılan kimyasal yükseltgenlerden bazıları *m*-CPBA (Kobayashi et al. 1983), NBS (Kobayashi and Matsuomi 2000), Jones reaktifi (Ngooi et al. 1989), PCC (Piancatelli et al. 1980), NaClO_2 (Clive et al. 2005), CAN (Lepage and Lepage 1983) olarak sıralanabilir.

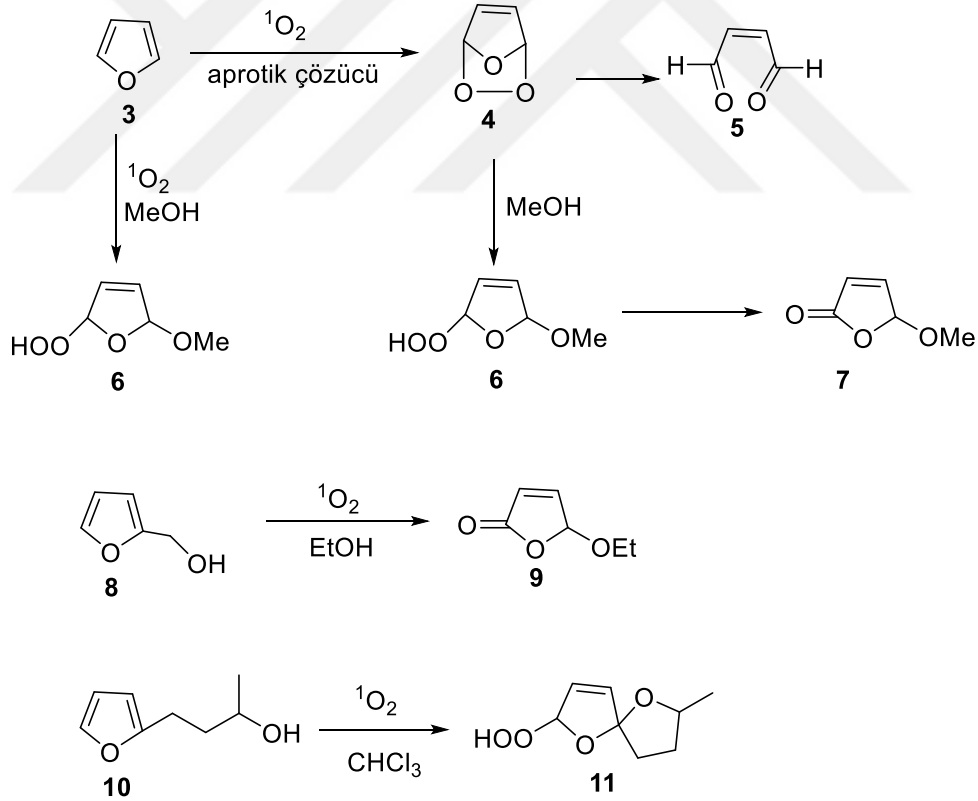


Şekil 1. Furan halkasının kimyasal yükseltgenler ile oksidasyonu

Furan biriminin yükseltgenmesi için kimyasal yükseltgenlere ilave olarak fotokimyasal olarak üretilen singlet oksijen de kullanılmaktadır. Genel olarak fotooksijenasyon olarak da bilinen bu yöntemin kimyasal yükseltgenlere karşı avantajları vardır. Bunlar, singlet oksijenin yüksek verimli olması, yan ürün oluşturmaması, çevre dostu olması ve fonksiyonel gruplarla etkileşmemesi olarak sıralanabilir (Onitsuka *et al.* 2001; Demeke and Forsyth 2003; Burke *et al.* 2004; Leverett *et al.* 2006;). Singlet oksijen TPP, RB ve metilen mavisi gibi sensitizerler varlığında uygun bir çözücü içerisinde oksijen gazı geçirilerek, bir ışın kaynağıyla ışınlandırılma yöntemi ile reaksiyon ortamında üretilir. Işın kaynağı olarak 250-500 wattlık bir lamba yeterli olmaktadır. Son yıllarda led lambalar da kullanılarak reaksiyon ortamının çok ısınması engellenmiş daha güvenli bir çalışma imkânı sağlanmış bulunmaktadır. Singlet oksijen oluşur oluşmaz reaksiyon ortamında bulunan elektronca zengin çift bağlarla reaksiyona girerek

peroksitleri oluşturur. Furan örneğinde olduğu gibi molekülde konjuge bir dien birimlerinin olması durumunda da endoperoksitleri oluşturur. Peroksit bağı (O-O) en zayıf bağlardan biridir ve kolaylıkla parçalanabilir. Peroksit bağının kontrollü bir şekilde indirgenmesi veya düzenlenmesi için PPh_3 , tiyoüre, Me_2S ve azot bazları kullanılarak değişik yapılara sahip ürünler elde edilmektedir. Kararsız ve patlayıcı olan furan endoperoksitleri indirgen reaktiflerle 1,4-dikarbonil bileşiğine rahatlıkla dönüştürülebilmektedir (Altundas and Balci 1993).

Furan halkasının fotooksjenasyon reaksiyonunda aprotik çözücü kullanıldığında genel olarak endoperoksit, α,β -doymamış-1,4-diona (5) dönüşürken alkol gibi polar protik çözücü kullanılması durumunda da hidroperoksit 6 oluşmaktadır. Apolar bir çözücü kullanıldığında fotooksjenasyonun tamamlanmasının ardından MeOH ilave edildiğinde metanolün endoperoksit ara ürünü 4 ile etkileşerek 7'yi verdiği bilinmektedir. Buradan da görülebileceği gibi çözücünün polar veya apolar olmasına göre ürün dağılımı farklıdır (Gollnick and Griesbeck 1985) (Şekil 2).

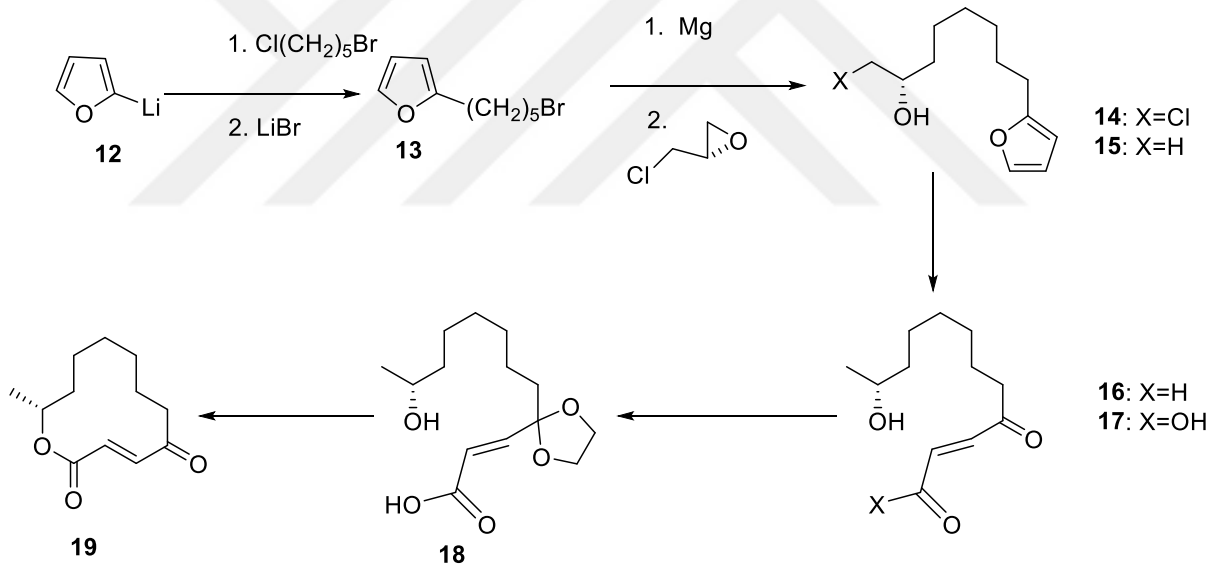


Şekil 2. Kullanılan çözücünün Fotooksjenasyon ürün dağılımına etkisi

Furan halkasının yan zinciri üzerinde hidroksil grubu içeren örneklerle yapılan çalışmalarda yine çözücüye bağlı olarak çözücü-endoperoksit etkileşmesi üzerinden veya 1,4-dion ara ürünü üzerinden etkileşmelerle farklı ürün dağılımları elde edilmiştir (Şekil 2.)

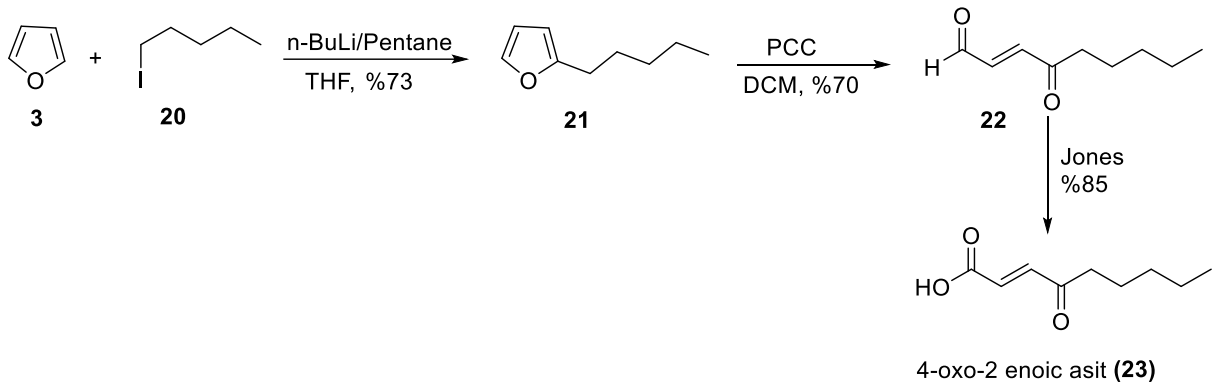
KURAMSAL TEMELLER

Doğal ürün (+)-Patulolide, Kobayashi ve grubu tarafından furan oksidasyonuna dayalı bir yöntemle sentezlenmiştir. Sentetik stratejide ilk olarak 2-furillityum (**12**)’un, 1-bromo-5-kloro pentan ile alkillenerek **13** elde edilmiş; **13**’ün Mg ile muamele edilerek oluşturulan Grignard reaktifi **13**’ün (S)-epiklorohidrin ile reaksiyona sokularak **14** elde edilmiştir. Klorohidrin **14**’ün klorür kısmının LiAlH₄ ile indirgenmesiyle elde edilen **15**’in furan kısmı NBS/piridin oksidasyonuna tabi tutularak aldehit **16** sentezlenmiştir. Aldehit **16**’nın Pinnick yöntemi ile yükseltgenmesi sonucu asit **17** elde edilmiştir. **17**’nin C-4 pozisyonundaki karbonil grubu korunarak **18** elde edilmiştir. Net₃/ArCOCl ile laktonizasyonu ile (+)-Paturolide (**19**) başarıyla sentezlenmiştir (Kobayashi *et al.* 1998) (Şekil 3).



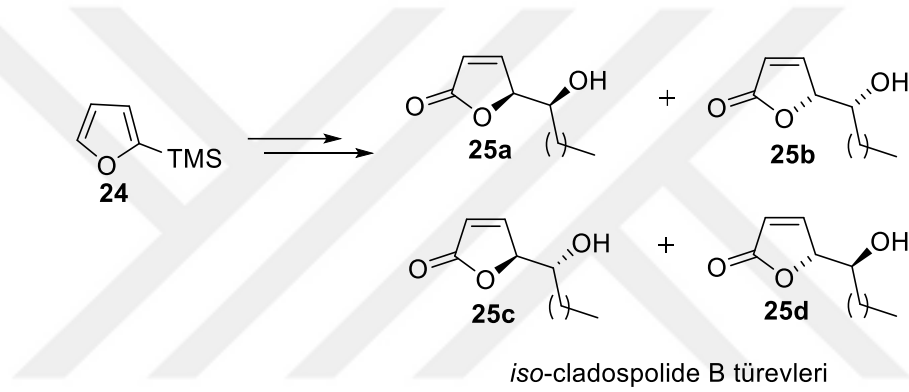
Şekil 3. (+)-Patulolide (**19**) bileşiğinin sentezi

Antibakteriyel özelliğe sahip (E)-4-oksonon-2-enoik asit’in sentezi için Bosica ve Ballini tarafından furan halkasının oksidasyonuna dayalı bir metot geliştirilmiştir. Furanın n-BuLi ile muamelesi ile hazırlanan furillityumun, İyodopentan (**20**) ile reaksiyonundan elde edilen **21**, PCC ile yükseltgenerek %70 verimle aldehit **22** sentezlenmiştir. Daha sonra Jones oksidasyonu ile **22**’den doğal ürün (E)-4-oksonon-2-enoikasit (**23**) elde edilmiştir (Bosica and Ballini 1998) (Şekil 4).



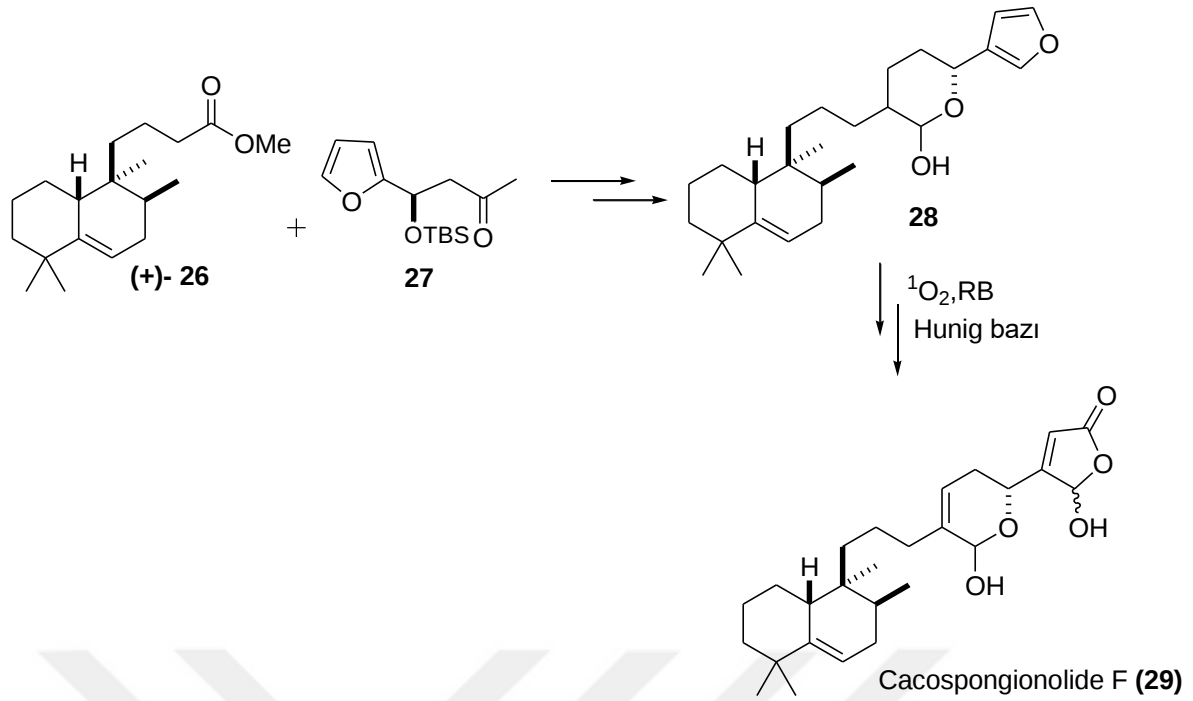
Şekil 4. (E)-4-oksonon-2-enoikasit (**33**) bileşiğinin sentezi.

Hjelmgaard ve arkadaşları tarafından kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etkiye sahip *Iso-cladospolide B* türevleri furan oksidasyonuna dayanan bir yöntemle sentezlenmiştir (Hjelmgaard *et al.* 2003) (Şekil 5).



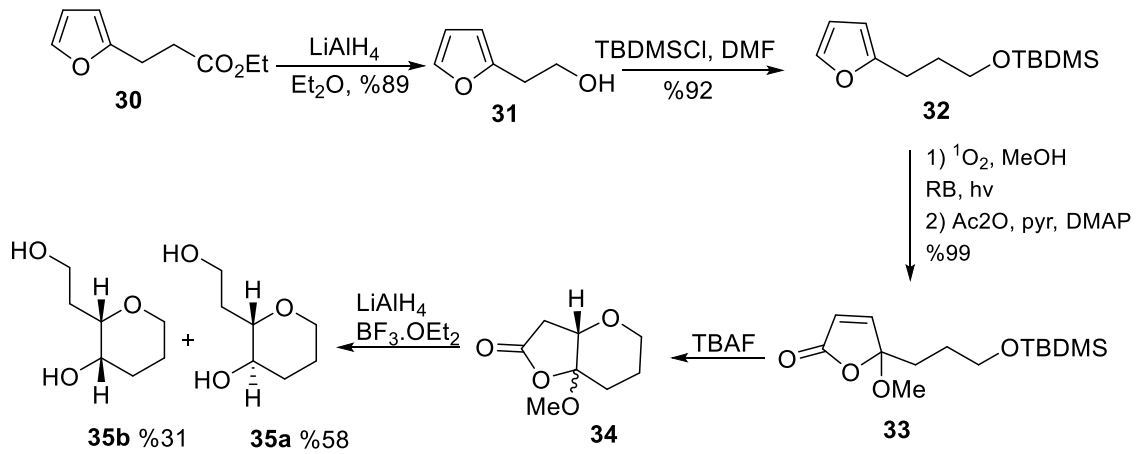
Şekil 5. *Iso-cladospolide B* türevlerinin sentezi

Bir fosfolipaz A₂ (PLA₂) inhibitörü olan *Cacosponginolide F*, bir furan türevi olan **27**'den çıkılarak sentezlenmiştir. *Cacosponginolide F*'nin lakton birimi furanın RB sensitizerliğinde fotooksidasyon reaksiyonundan oluşan endoperoksitin Hunig bazı ile parçalanması sonucu sentezlenmiştir (Onitsuka *et al.* 2001; Forsyth and Demeke 2003) (Şekil 6).



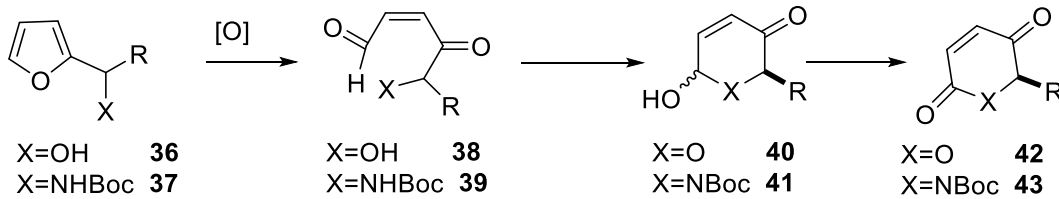
Şekil 6. Cacospongionolide F (**29**) bileşiğinin sentezi

Alonso ve grubu tarafından **35a** ve **35b** bileşikleri bir furan türevi olan **30** bileşiğinden çıkılarak sentezlenmiştir. Çıkış bileşiği **30** bileşiğinin ester grubu, LiAlH_4 ile indirgenerek alkol **31** elde edilmiş ve OH grubunun daha ileri oksidasyonunu engellemek için bu grup TBDMS ile korunmuştur. Grup koruması ile elde edilen **32**, MeOH içerisinde RB sensitizierliğinde fotooksidasyona maruz bırakılmış, MeOH ile etkileşen endoperoksit ara kademe ürünü %99 verimle lakton **33**'ü oluşturmuştur. Koruyucu grup TBAF ile uzaklaştırması tepkimesinde ara ürün $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ - alkoksit grubunun laktonun β pozisyonuna atak etmesi ile tetrahidropiran türevi **34** elde edilmiştir. Son olarak **34** LiAlH_4 ile indirgenerek **35a** ve **35b** sentezlenmiştir (Alonso *et al.* 2005) (Şekil 7).



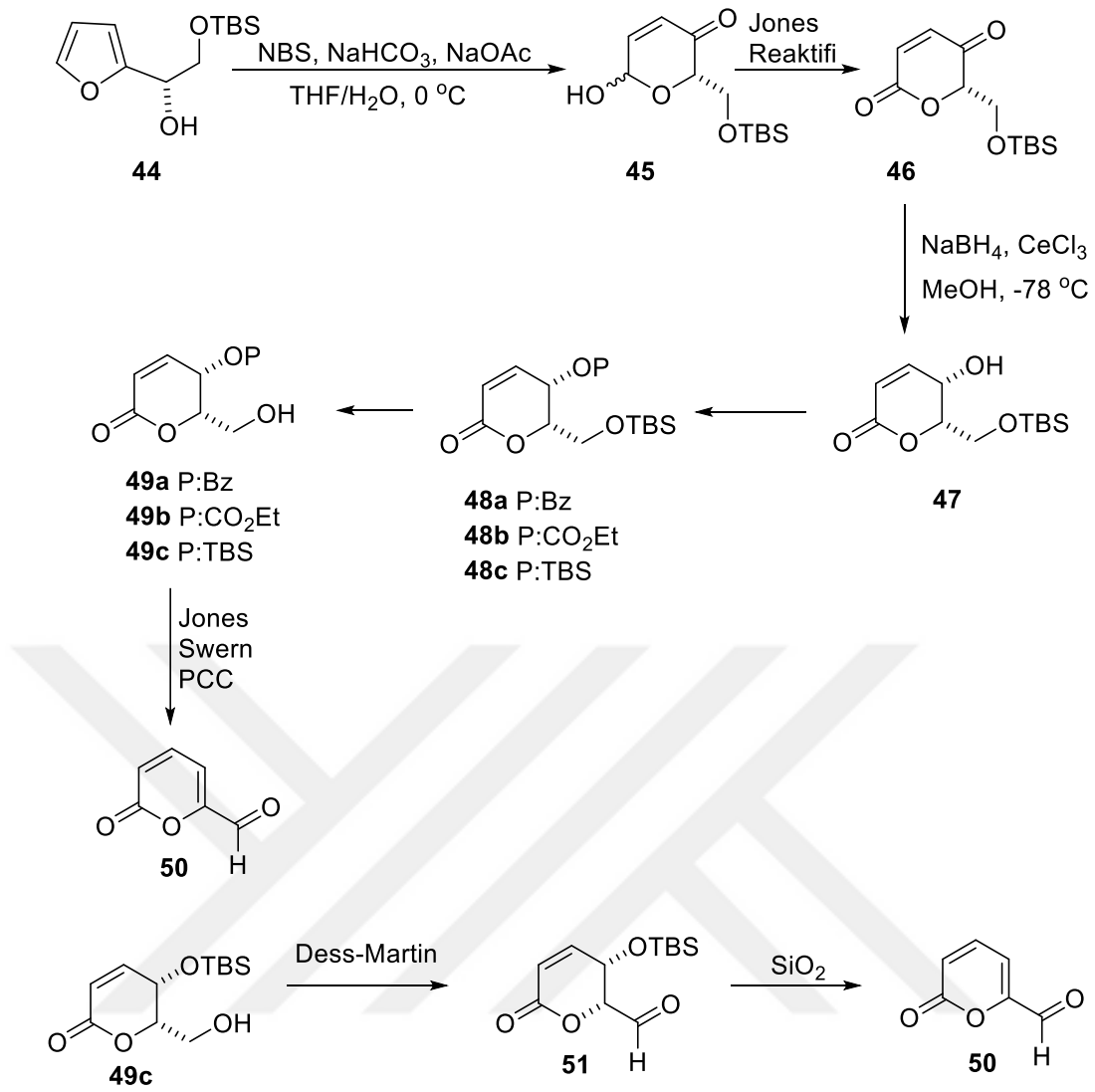
Şekil 7. Alonso ve grubu tarafından yapılan **35a** ve **35b** bileşiğinin sentezi

α -Furil karbinol (**36**) veya α -furil amin (**37**) türevi bileşikler oksidasyona maruz bırakıldıklarında 1,4-dion ara ürünündeki aldehit grubuyla nükleofilik karakterde olan hidroksil ve amino gruplarıyla reaksiyona girerek altı üyeli heterosiklik halkalar (**38**, **39**) oluşturmaktadır (Righi *et al.* 2005). Bu oksidasyon reaksiyonu Achmatowic reaksiyonu olarak bilinmektedir (Achmatowicz Jr *et al.* 1971) (Şekil 8).



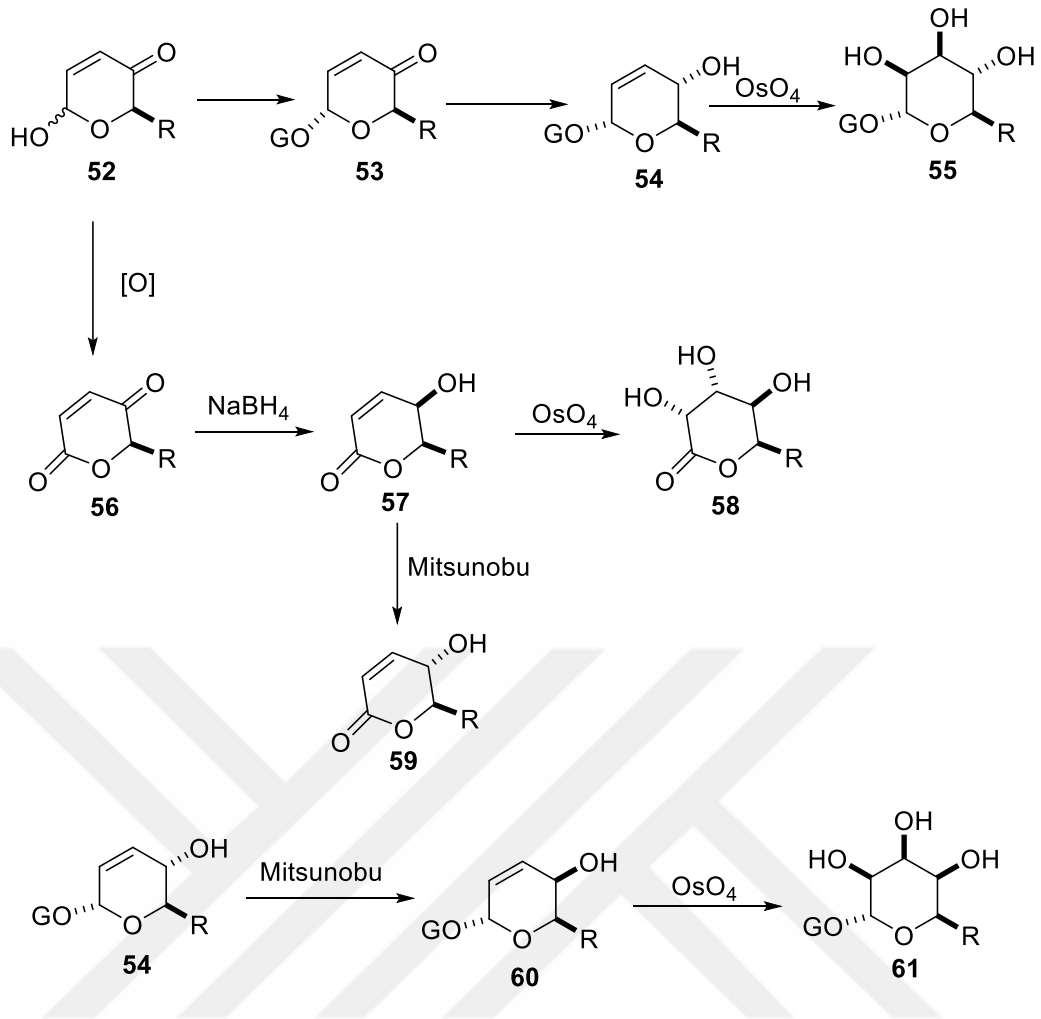
Şekil 8. Achmatowich reaksiyonu

O'Doherty ve grubu tarafından **44**→**45**→**46**→**47**→**48**→**49** tepkime zinciri takip edilerek elde edilen Achmatowicz ürünü **49a,b,c** farklı yükseltgeme tepkimleri ile ketolaktona yükseltgenerek **50** elde edilmiş ve saflaştırma işlemi yapılmaksızın Dess Martin yükseltgemesi ile γ -lakton **51** sentezlenmiştir. Lakton **47**'de bulunan hidroksil farklı koruyucu gruplar ile korunarak **48a**, **48b**, **48c** bileşikleri sentezlenmiştir. Koruma grubu TBS'in uzaklaştırılmasının ardından **49a**, **49b** ve **49c** bileşikleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerden **49a** ve **49b** Jones reaktifi, Dess-Martin ve PCC gibi yükseltgenler ile reaksiyona sokularak eliminasyon ürünü **50** oluşmuştur. Sadece **49c**'nin Dess-Martin ile oksidasyon reaksiyonu sonucu beklenen aldehit **50** elde edilmiştir. Ancak TBS grubu uzaklaştırıldığında yine **50** bileşiği oluşmaktadır (O'Doherty and Haukaas 2001) (Şekil 9).



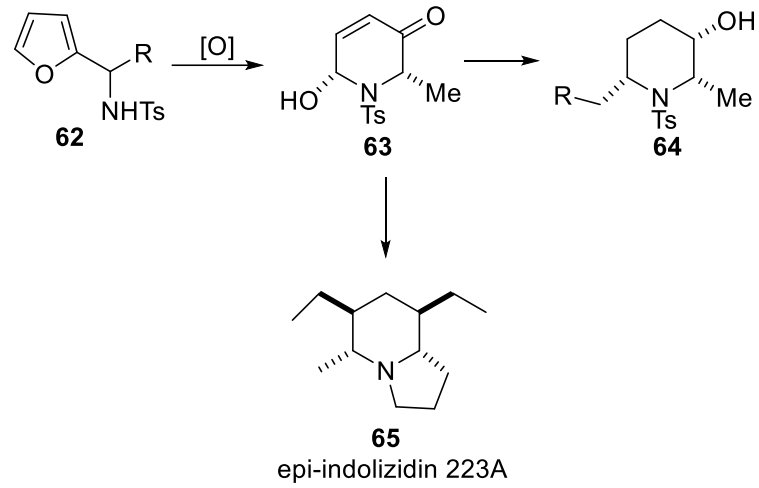
Şekil 9. Furan halkası oksidasyonu ile **50** bileşiğinin sentezi

Harris *et al* (2000) ve Haukaas and O'Doherty (2001) yaptıkları çalışmalarda amaca uygun olarak seçilen R grubu içeren furan türevlerinin Achmatowic reaksiyonu ile oksidasyonu sonucunda elde edilen hemi-asetal **52**, lakton **56**'ya dönüştürülmüş ve keton grubu diastereoselektif indirgenerek **57** sentezlenmiştir. Alken biriminin *cis*-hidroksilasyonuyla bir şeker türevi olan lakton **58** elde edilmiştir. Hidroksil grubunun stereokimyası değiştirilerek başka türevlerin sentezi de gerçekleştirilmiştir (Harris *et al.* 2000; Haukaas and O'Doherty 2001). R grubu olarak (CH₃, CH₂OH, CH₂NHG, vs) kullanılan bir çok örnek vardır. R gruplarının seçiminde şeker birimlerinde bulunan grupların benzerliği esas alınmıştır (Şekil 10).



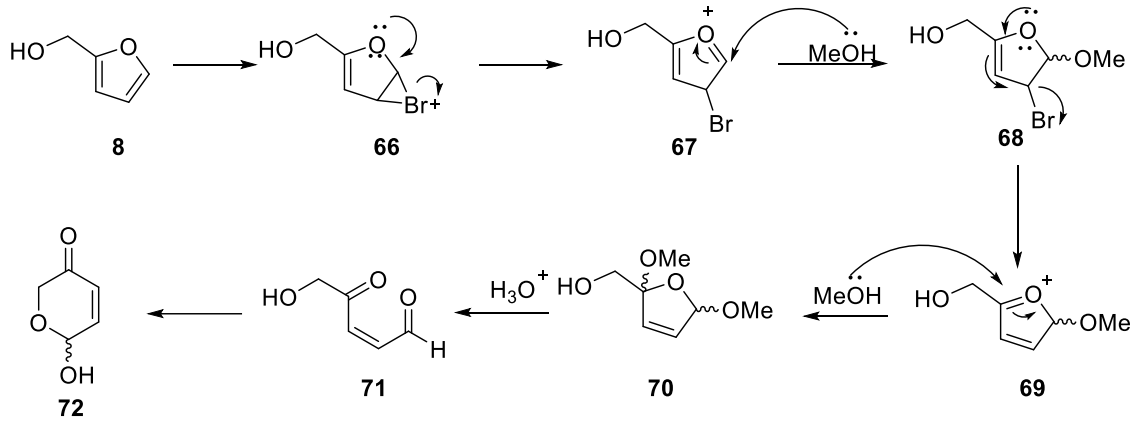
Şekil 10. Achmatowich reaksiyonunun uygulanması ile şeker sentezi

Azaahmatowich reaksiyonuyla süstitüe piperidin türevi **64** yapısında bileşiklerin sentezleri başarı ile gerçekleştirmiştir (Leverett *et al.* 2006; Van der Pijl *et al.* 2014; Cassidy and Padwa 2004). Bu bağlamda, R grubunun değiştirilmesi ile çok sayıda doğal ürün sentezlenebilmektedir. Fonksiyonel grupların modifiye edilmesi ile piperidin halka sistemine kaynaştırılmış beşli, altılı, yedili halkalı iskelet yapılarının hazırlanması başarılabilmektedir (Şekil 11).



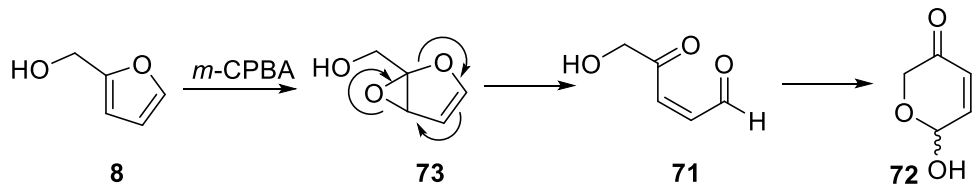
Şekil 11. Furan oksidasyonu ile biyolojik aktivite gösteren bileşiklerin sentezi

Achmatowich düzenlenmesi dihidropiranonlar, tetrahidropiranlar, piranonlar ve γ -laktonların sentezlerinde kullanılan bir tepkimedir (Deska *et al.* 2015). Achmatowich ve grubu metanol içerisinde furil alkolün bromlanmasıyla piranon türevlerine dönüştüğünü rapor etmişlerdir (Achmatowicz *et al.* 1971). Tepkimede furil alkolün, brom ile reaksiyona girmesiyle oluşan ara ürün **67**'ye MeOH'un saldırması ve bromun molekülden ayrılması sonucu oksonyum iyonu **69** oluşmuştur. Oksonyum iyonu **69**'a metanolün katılması ile asetal **70** oluşmuş ve **70**'in asidik hidrolizi *cis*-dikarbonil alkol **71** oluşmuştur. Sonuçta **71**'in halka kapanması hidroksipiranon'u oluşturmaktadır (Van der Pijl *et al.* 2015) (Şekil 12).



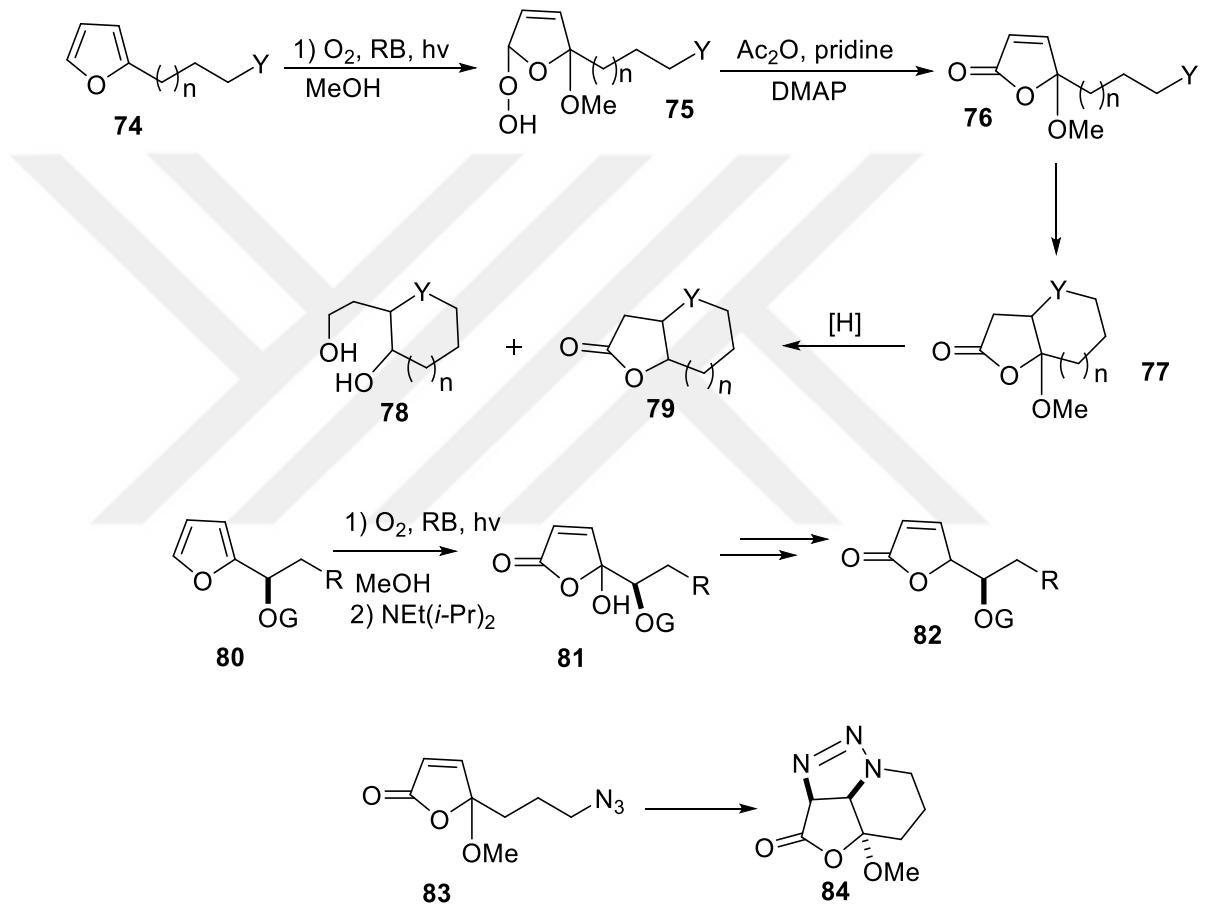
Şekil 12. Br₂/MeOH ile Achmatowich reaksiyon mekanizması.

Lefebvre ve arkadaşları aynı reaksiyon için *m*-CPBA kullanmayı önermiştir. Brominasyon yerine epoksidasyon üzerinden ilerleyen reaksiyonda oluşan epoksit ara ürünü **73** üzerinden halkanın açılması ile keto aldehit ara ürünü **71** oluşmuştur. OH grubunun aldehit karboniline katılarak hemiasetal hidroksipiranon **72** elde edilmiştir (Lefebvre *et al.* 1972) (Şekil 13).



Şekil 13. *m*-CPBA ile Achmatowich reaksiyonu mekanizması

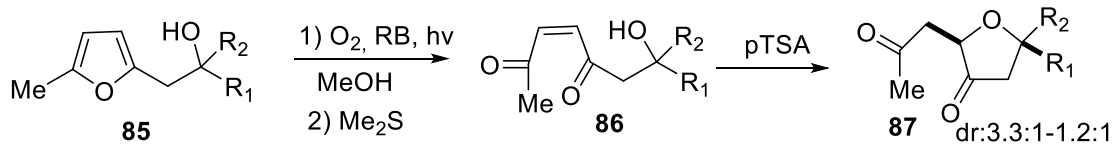
Furanın fotokimyasal oksidasyonunun MeOH içerisinde yapılması Fall ve arkadaşları tarafından bir avantaja dönüştürülerek değişik iskelet yapılarında bileşiklerin hazırlanması başarılmıştır (Fall *et al.* 2003; Fall *et al.* 2005; Fall *et al.* 2008) (Şekil 14).



Şekil 14. **83** bileşiğinin sentezi

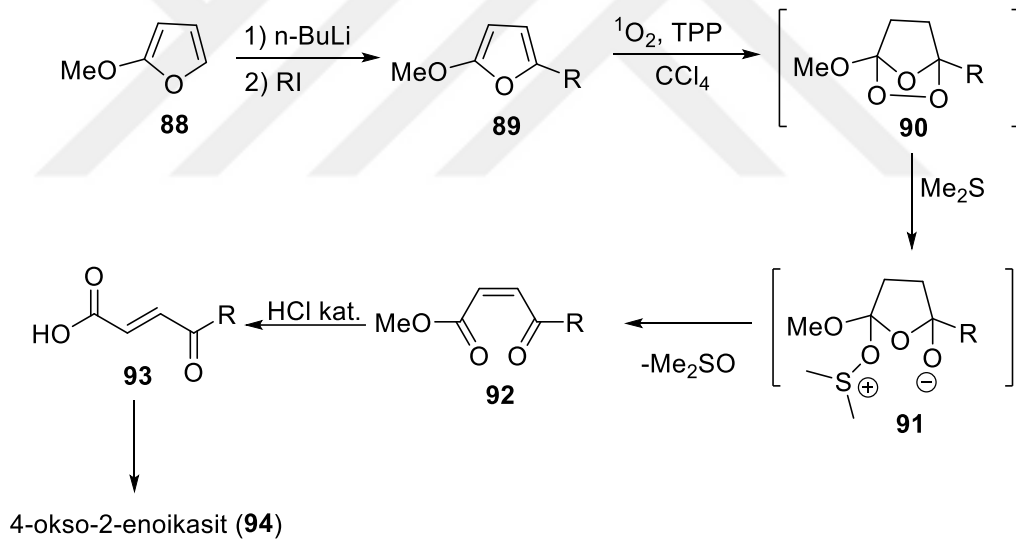
Furanın fotooksijenasyon ile oksidasyon yöntemini kullanarak doğal ve doğal olmayan biyolojik aktif bileşiklerin sentezinde kullanılabilecek önemli ara maddeleri hazırlarken yeni metotlar geliştirmede Vasilikogiannakis'in çalışmalarının yeri önemlidir (Tofi *et al.* 2009). MeOH içerisinde **85**'in fotooksijenasyonu incelenmiş ve ara kademe ürünü olarak oluşan **86** *p*-TSA katalizörlüğünde halkalaştırılarak **87** elde edilmiştir. Halkalaşma tepkimesinde hidroksil grubu α,β -doymamış alken sisteminin (**85**) beta karbonuna konjuge katılmak suretiyle diastereomerik karışım vermektedir. Bu örnek, alkil zincir üzerindeki hidroksil grubunun reaksiyon şartlarına bağlı olarak hedef ürünlere ulaşmada etkili olduğunu göstermektedir.

Beta karbonuna ilave olarak her iki karbonil grubunun da nükleofilik atak için yeterince reaktif olmasına rağmen kinetik kontrollü bir şekilde hidroksil grubu çift bağa konjuge katılarak beşli halka oluşturmaktadır (Şekil 15).



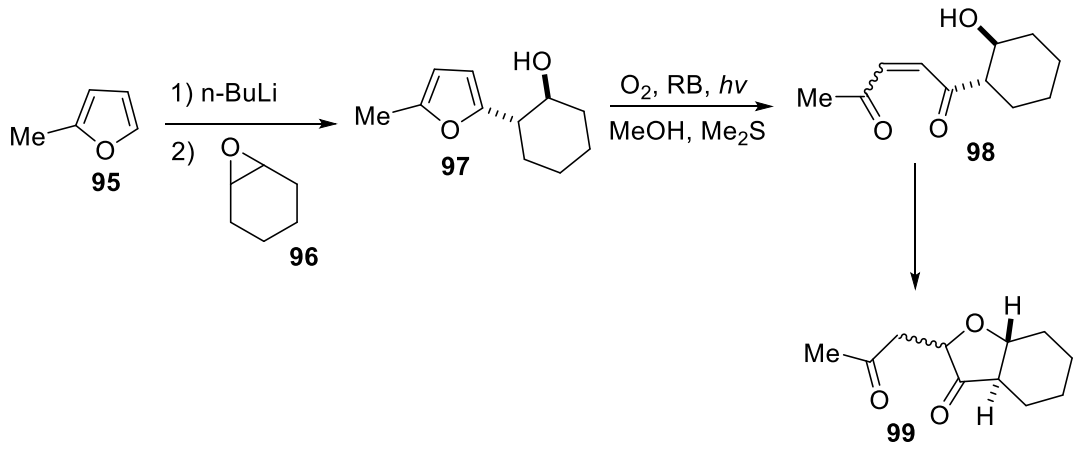
Şekil 15. 87 bileşiğinin sentezi

Maraş ve arkadaşları tarafından metoksi furandan çıkılarak (*E*)-4-oksonon-2-enoikasit sentezlenmiştir. Metoksi furana *n*-BuLi muamelesi ile elde edilen furillityum alkil halojenürle reaksiyona sokularak **89** elde edilmiştir. **89**'un TPP varlığında fotooksijenasyonundan endoperoksit oluşturulmuş, daha sonra Me₂S ile indirgenerek **91** elde edilmiştir. Oluşan *Z*-**92** katalitik miktarda HCl ile reaksiyona sokularak *E*-**93**'e dönüştürülmüştür. Son olarak *E*-**93** hidroliz edilerek (*E*)-4-oksonon-2-enoikasit (**94**), %86 verimle sentezlenmiştir (Maras *et al.* 2008) (Şekil 16).



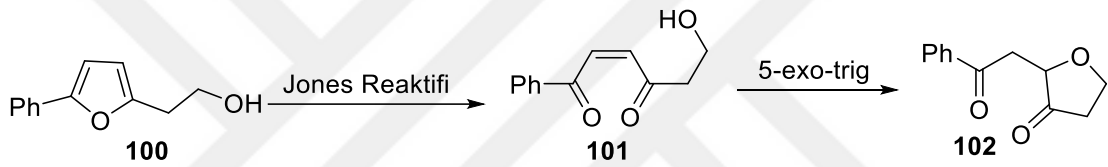
Şekil 16. (*E*)-4-oksonon-2-enoikasit (**94**) bileşiğinin sentezi

Tofi ve grubu tarafından metilfurandan çıkılarak oluşturulan furillityumun epoksit **96** ile reaksiyonuna sokularak **97** sentezlenmiştir. **97** Rose bengal sensitizerliğinde fotooksijenasyon ile α,β -doymamış-1,4-dikarbonil **98**'e dönüştürülmüş, ardından hidroksil grubunun çift bağa konjuge katılması sonucu **99** bileşiği elde edilmiştir (Tofi *et al.* 2009) (Şekil 17).



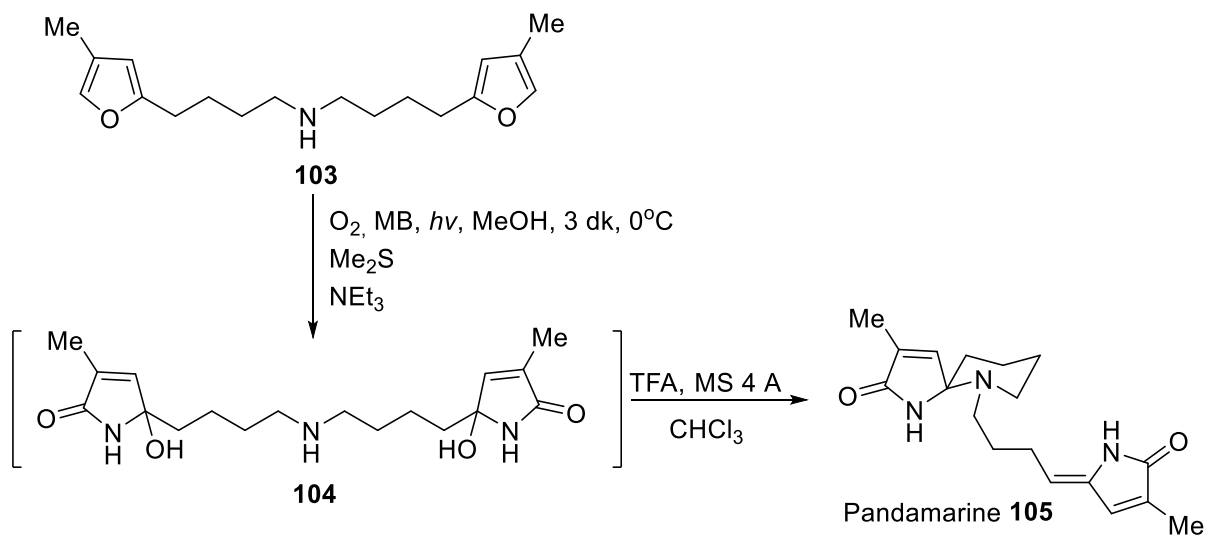
Şekil 17. Furan halkasının oksidasyonu ile **99** bileşiğinin sentezi

Hayes ve arkadaşları tarafından furan Jones oksidasyonu ile doymamış 1,4-dikarbonil bileşiği **101** sentezlenmiştir. Daha sonra **101**'in hidroksil grubunun α,β -doymamış sisteme intramoleküler Michael katılması ile **102** sentezlenmiştir (Hayes *et al.* 2010) (Şekil 18).



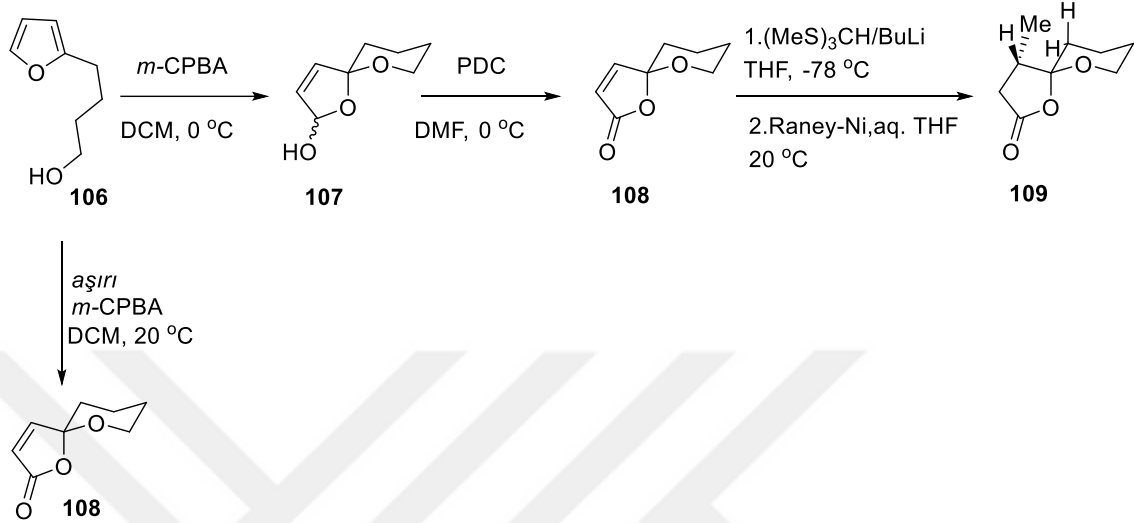
Şekil 18. Furan halkasının oksidasyonu ile **102** bileşiğinin sentezi

Kalaitzakis ve arkadaşları tarafından Pandamarine, difuran **103**'ün singlet oksijen ile reaksiyonundan ara ürün **104**'ün eldesi, daha sonra TFA muamelesi ile toplamda %30 verimle sentezlenmiştir (Kalaitzakis *et al.* 2015) (Şekil 19).



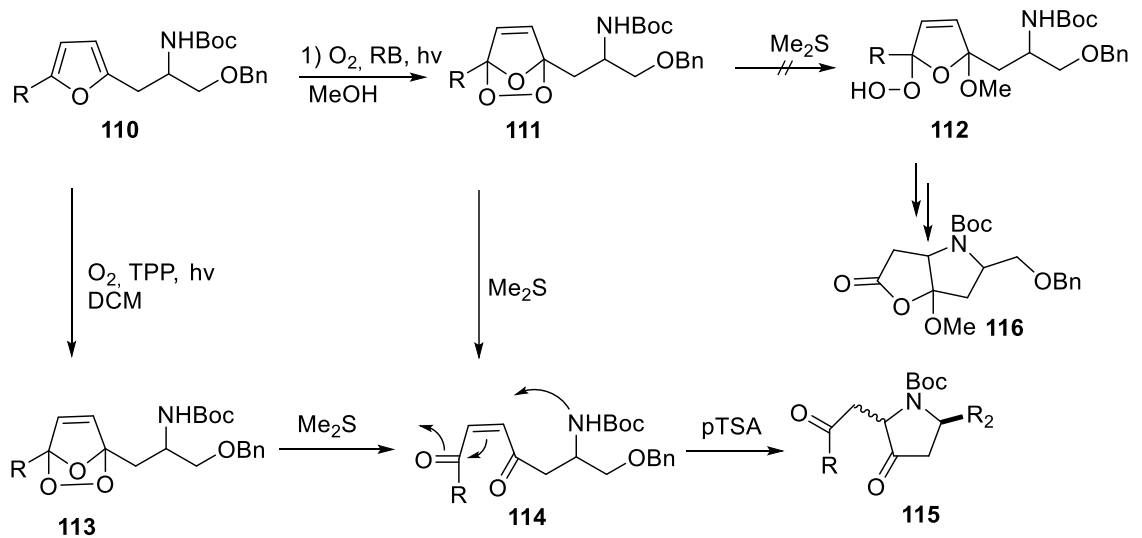
Şekil 19. Pandamarine **105**'in sentezi

Robertson ve grubu tarafından 2-(4-hidroksi bütıl) furan **106**'nın 0 °C'de *m*-CPBA ile muamelesiyle spirolakton **107** elde edilmiş, daha sonra PDC ile reaksiyona sokularak spirolakton **108** oluşturulmuştur. **106**'nın 20°C'de *m*-CPBA'nın aşırısı ile muamelesinden **108** elde edilmiştir. **108**'e (MeS)₃CHLi'nin 1,4 katılması sonrasında Ra-Ni ile desülfünizasyonundan spirolakton **109** elde edilmiştir (Robertson *et al.* 2004) (Şekil 20).



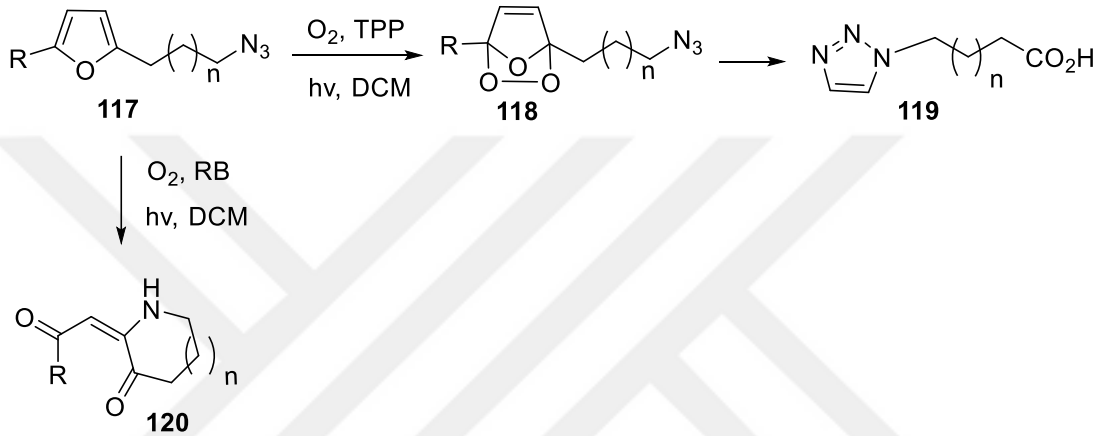
Şekil 20. Bisiklik **109** bileşiğinin sentezi

Altundaş ve grubu tarafından yapılan çalışmalarda alkil zinciri üzerinde amin, azit ve hidroksilamin içeren alkil furan türevlerinin oksidasyonları üzerinden değişik iskelet yapılarında heterosiklik bileşiklere ulaşılmıştır. Bu bağlamda, furana bağlı alkil zincirin 2-pozisyonunda amin içeren furan türevlerinin (**110**) fotooksidasyonu α,β-doymamış-1,4-dionun (**114**) çift bağına konjuge katılarak pirolidin (**115**) halka sistemine dönüşmektedir (Kazancıoğlu *et al.* 2013) (Şekil 21).



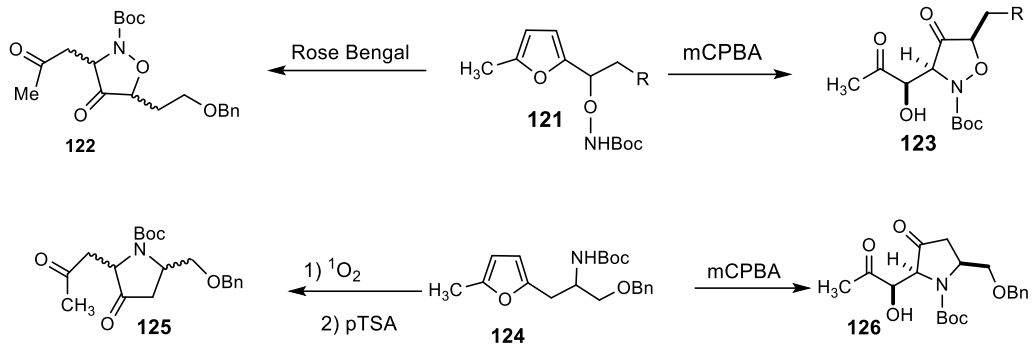
Şekil 21. Furan **110** bileşiğinden çıkarak **115** bileşiğinin sentezi

Literatürün (Fall et al. 2003; Fall et al. 2005; Fall et al. 2008) aksine MeOH içerisinde yapılan fotooksijenasyonda MeOH'ın endopreoksit ile etkileşmediği görülmüştür (Şema 21). Furana ve metil furana bağlı alkil zincirin C2-, C3-, C4- pozisyonunda azit grubu içeren azidoalkil furan TPP sensitizerliğinde DCM içerisinde RB sensitizerliğinde ise MeOH içerisinde fotooksijenasyonu incelenmiştir. Reaksiyon ortamında kullanılan çözücüye göre değişik ürün dağılımları elde edilmiştir. TPP sensitizerliğinde ve DCM içerisinde yapılan oksidasyondan triazol türevleri elde edilirken (Kazancıoğlu *et al.* 2013), RB sensitizerliğinde MeOH içerisinde yapılan oksidasyonda ise 5-, 6- ve 7- üyeli azot içeren heterosiklik yapılar elde edilmiştir (Kazancıoğlu *et al.* 2016) (Şekil 22).



Şekil 22. Furan **117** bileşiğinden çıkarak **120** bileşiğinin sentezi

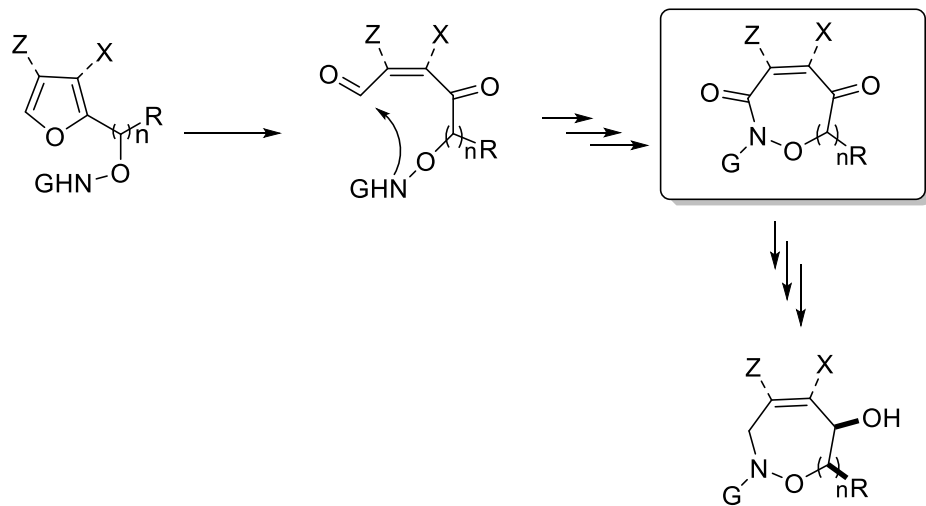
Metilfuran halkasına bağlı alkil zincirin 1-pozisyonuna hidroksilamin içeren furan türevlerinin fotokimyasal ve kimyasal oksidasyonları incelenmiştir (Yang and Tae 2003; Guérin et al. 2018). α,β -doymamış diketon bileşiğine hidroksilamin grubunun konjuge katılmasıyla **122** elde edilmiştir. Fakat konjuge katılma diastereoselektif olarak ilerlememesinden dolayı ürün karışımı birbirinden ayırlanamamıştır. *m*-CPBA ile yapılan oksidasyonda ise konjuge katılma ürününden ziyade α,β -doymamış alkenin epoksitletmesinin ardından hidroksilaminin epoksit halkasını açarak **123**'ü verdiği bulunmuştur (Şekil 23). **124**'ün *m*-CPBA ile oksidasyonundan da yine epoksidasyon üzerinden polisüstitüe pirolidin türevi sentezlenmiştir. Her iki sınıf bileşikte kiral ve prokiral merkezler bulunmaktadır. Görüldüğü gibi basit bir çıkış bileşiğinden başlanarak multifonksiyonel kompleks bileşikler sentezlenebilmektedir.



Şekil 23. 121 ve 124 bileşiğinin *m*-CPBA ile oksidasyonu

Amaç

Furan, fotooksidasyon veya kimyasal oksidasyonla α,β -doymamış-1,4-dion'a dönüştürülebilmektedir. Furan halkasına bağlı yan zincir üzerine nükleofilik gruplar içeren sistemlerde oksidasyon ürünü ile bu nükleofilik gruplar etkileşerek daha farklı ürün dağılımlarına ulaşılabilir. Bu tez kapsamında spesifik olarak C1'de hidroksilamin içeren furan türevlerinin oksidasyonu, ara maddelerin sentetik potansiyelinin araştırılması ve literatürde bugüne kadar bilinmeyen 1,2-oksazepin-3,6-dion (132) iskelet yapısının sentezi için yöntem geliştirilmesi planlandı (Şema 24). Bu maksatla ilk olarak sentezlenen furan iskelet yapısı içeren çıkış bileşiklerinin *m*-CPBA ile kimyasal oksidasyonları incelendi. Oksidasyon ara ürünlerinin nükleofilik hidroksilamin grubu ile etkileşmesiyle yedi üyeli hemiaminaller elde edildi. Kararsız olan bu hemiaminaller Jones oksidasyonu ile 1,2-dioksazepin-3,6-dionlara dönüştürüldü. Bu bileşiğin karbonil ve alken pozisyonlarından türevlendirilmelerine yönelik çalışmalar gerçekleştirildi.

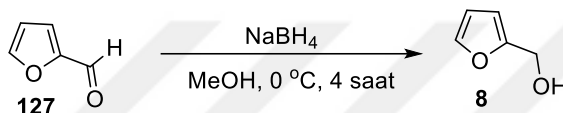


Şekil 24. Hidroksilamin sübtitüe alkil furan türevlerinin oksidasyonu ve türevlendirilmesi

MATERYAL ve YÖNTEM

1,2-dioksazepin-3,6-dionun (132) Sentezi

Furan halkasının alkil yan zinciri üzerinde C-1 karbonuna hidroksil grubunu yerleştirmek için furfural (127) kullanıldı. Furfural zamanla polimerleşmektedir. Bu nedenle furfural öncelikle kısa bir silika gel kolondan süzüldü ve 0 °C’ de metanol içerisinde çözülüp NaBH₄ ile muamele edilerek furfuril alkol **8** yüksek verimlerle sentezlendi (Şekil 25). Reaksiyon 1 gramdan 9 grama kadar tekrarlandı. Her seferinde furfural indirgenmeden önce süzülüp sonra indirgemeye tabi tutuldu (Tablo 1).

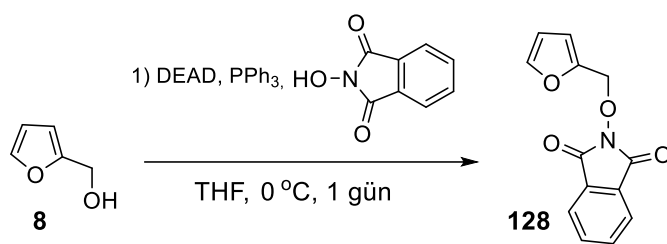


Şekil 25. Furfuril alkol (**8**) bileşiğinin sentezi

Tablo 1. Furfuril alkol (**8**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar

Sıra no	Çıkış (ekv.; g)	NaBH ₄ (ekv.)	Sıcaklık °C	Süre	Verim %
1	1 (1 g)	1.6	0	1 saat	86
2	1 (2 g)	1.6	0	4 saat	96
3	1 (3 g)	1.6	0	4 saat	92
4	1 (5 g)	1.6	0	4 saat	95
5	1 (9 g)	1.6	0	4 saat	95

Furfuril alkol **8**’den hidroksilamin elde etmek için daha önceki çalışmalarımızda uygulanan Mitsunobu reaksiyonu kullanıldı. Furfuril alkol (**8**), PPh₃ ve N-hidroksi ftalimid azot atmosferinde 0°C’de kuru THF içerisinde çözülüp üzerine DEAD damla damla ilave edildi. 1 gece karıştırılan reaksiyon TLC ile kontrol edildi, çıkış bileşiğinin bittiği gözlemlendikten sonra tepkime durduruldu. Ham ürün kolon kromatografisi ile kuru yükleme yöntemi kullanılarak saflaştırıldı. Böylece hedeflenen ürün **128** %70 verimle elde edildi (Şekil 26). 1 gram ölçeğinde denenen bu reaksiyon proje kapsamında incelenecek diğer alkollerden hidroksilamin türevlerine geçiş için bir ön çalışma olarak değerlendirildi. Tablo 2’de görüldüğü gibi reaksiyon 1 g ölçeğinden 7 g ölçeğine sorunsuzca sentezlenebilmektedir. Bu denemelerden reaksiyon veriminin %70-83 verim aralığında olduğu görüldü (Tablo 2).

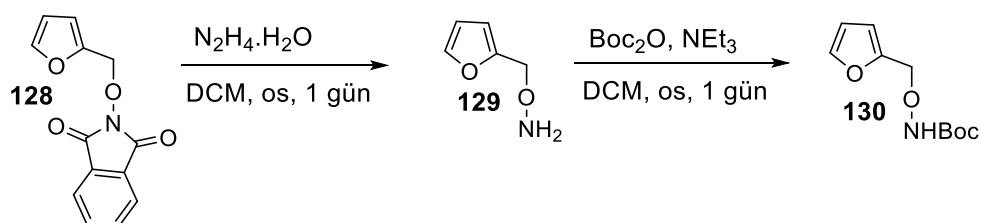


Şekil 26. 2-(furan-2-iletoksi)izoindolin-1,3-dion (**128**) bileşiğinin sentezi

Tablo 2. 2-(furan-2-iletoksi)izoindolin-1,3-dion (**128**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar

Çıkış (ekv.; g)	PPh ₃ (ekv.)	N-hidroksiftalimid (ekv.)	DEAD (ekv.)	Sıcaklık °C	Süre	Verim %
1 (1 g)	3.6	3.6	3.6	0	1 gün	70
1 (2 g)	3.6	3.6	3.6	0	1 gün	75
1 (3 g)	3	3	3	0	1 gün	80
1 (5 g)	3	3	3	0	1 gün	83
1 (7 g)	3	3	3	0	1 gün	80

128'in başarılı bir şekilde sentezinin ardından ürün, $N_2H_4.H_2O$ ile yer değiştirme tepkimesine tabi tutularak ftalimit biriminin hidrazin olarak uzaklaştırılması ile hidroksilamin bileşiği **129** elde edildi. Bu amaçla, **128**, DCM içerisinde çözüldü ve $N_2H_4.H_2O$ ile muamele edilerek reaksiyon ortamı 1 gece boyunca karıştırıldı. TLC (ince tabaka kromatografisi) ile takip edilerek çıkış bileşiğinin bitişi gözlemlendi ve basit bir süzme işlemi ile hidroksilamin **129** elde edildi. Serbest amin oksijene ve karbondioksite hassas olduğundan bekletilmeksizin Boc_2O ile korunarak **130** yüksek verimle sentezlendi (Şekil 27). Oksidasyon çalışmaları sırasında bu bileşiğe ihtiyaç duyuldukça geriye dönülerek sentezler tekrarlandı. Tablo 3'ten de görüldüğü gibi reaksiyon verimlerinin ve ölçeğinin daha büyük ölçeklerle çalışmaya da uygun olduğunu göstermektedir.

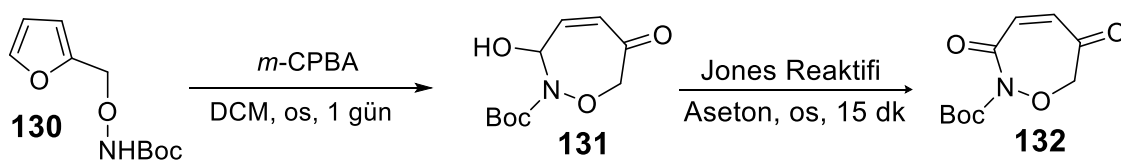


Şekil 27. tert-butil (furan-2-iletoksi)karbamat (**130**) bileşiğinin sentezi

Tablo 3. O-(furan-2-ilmetil)hidroksilamin (**129**) ve *tert*-butil (furan-2-il-metoksi) karbamat (**130**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar

Çıkış (ekv.; g)	N ₂ H ₄ .H ₂ O (ekv.)	Sıcaklık °C	Süre	NEt ₃ (ekv.)	Boc ₂ O (ekv.)	Sıcaklık °C	Süre	Verim %
1 (1 g)	10	os	1 gün	1.6	1.3	os	1 gün	70
1 (5 g)	5	os	1 gün	1.6	1.3	os	1 gün	72
1 (7 g)	5	os	1 gün	1.6	1.3	os	1 gün	70

130'un başarılı bir şekilde sentezinin ardından *m*-CPBA ile oksidasyon çalışmalarına geçildi. Çıkış bileşiği **130** ön deneme olarak hem NBS hem de *m*-CPBA ile oksidasyona maruz bırakıldı. Bu denemelerde NBS ile oksidasyonun temiz bir şekilde ilerlemediği tespit edildikten sonra bu yöntemden vazgeçildi. Daha sonra, reaksiyon *m*-CPBA ile DCM içerisinde gerçekleştirildi. TLC ile takip edilen reaksiyonda çıkış bileşiğinin bittiği belirlendikten sonra yalnız ekstraksiyon işlemi gerçekleştirilerek hiçbir saflaştırma yapılmaksızın bir sonraki kademede kullanıldı (Şekil 28) (Tablo 4). Çünkü bu alanda daha önce (başka bir projede) yapılan denemelerimizde oksidasyon ürünün saflaştırılma işlemine maruz bırakılması durumunda bozunduğu ve veriminin %17 civarında olduğu görülmüştü. Bu nedenle her seferinde bir sonraki kademede kullanılacak kadar **131** bileşiği sentezlendi ve hemen Jones reaktifi ile muamele edilerek laktam basamağına geçildi. Laktam **132** yaklaşık %100 verimle sentezlendi (Şekil 28) (Tablo 5). Gerek **131** ve gerekse de **132**'nin değişik ölçeklerde sentezlerine ait sonuçlar Tablo 5'te verilmiştir.



Şekil 28. *tert*-butil 3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3*H*)-karboksilat (**131**) ve *tert*-butil 3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3*H*)-karboksilat (**132**) bileşiğinin sentezi

Tablo 4. *tert*-butil 3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3*H*)-karboksilat (**131**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar

Çıkış (ekv.; mg)	<i>m</i> -CPBA (1.5 ekv.)	Sıcaklık (°C)	Süre
1 (50 mg)	1.5	os	1 gün
1 (170 mg)	1.5	os	1 gün
1 (200 mg)	1.5	os	1 gün
1 (300 mg)	1.5	os	1 gün
1 (350 mg)	1.5	os	1 gün

Tablo 5. *tert*-butil 3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3*H*)-karboksilat (**132**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar

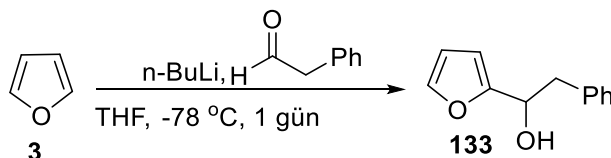
Çıkış (ekv.; mg)	Jones Reaktifi (ekv.)	Sıcaklık (°C)	Süre	Verim
1 (36 mg)	1.5	os	15 dk	100
1 (210 mg)	1.5	os	15 dk	95
1 (160 mg)	1.5	os	15 dk	100
1 (225 mg)	1.5	os	15 dk	98
1 (343 mg)	1.5	os	15 dk	92

Yine bu kademede **132**'nin da silika gel kolonda saflaştırıldığında verim kaybı olduğu görüldü. Bu nedenle direkt olarak indirgeme reaksiyonuna geçilmesinin uygun olacağı öngörüldü.

Konu bütünlüğünün kaybolmaması ve sistematik bir şekilde sonuca nasıl gidildiğinin görülmesi açısından **132**'nin indirgenmesine yönelik yapılan çalışmalar aşağıda tartışılacaktır. **132** sentezlenir sentezlenmez bekletmeksizin indirgeme denemelerine geçildi. Fakat konu bütünlüğünü sağlamak için daha sona tartışılması tercih edildi.

1,2-dioksazepin-3,6-dion (**132**) Türevlerinin Sentezi

Yukarıda basit bir sistemde gerçekleştirilen çalışmanın ardından hidroksil grubunun bulunduğu merkezlere alkil ve aril grupları yerleştirerek oksazepinler için genel bir yöntem geliştirme denemelerine geçildi. Sentez denemelerine, ilk örnek olarak fenilasetaldehit ile başlandı. Bu amaçla, furan (**3**) *n*-BuLi ile furillityum tuzuna dönüştürülüp fenilasetaldehite katılmasıyla **133** %75 verimle sentezlendi (Şekil 29).

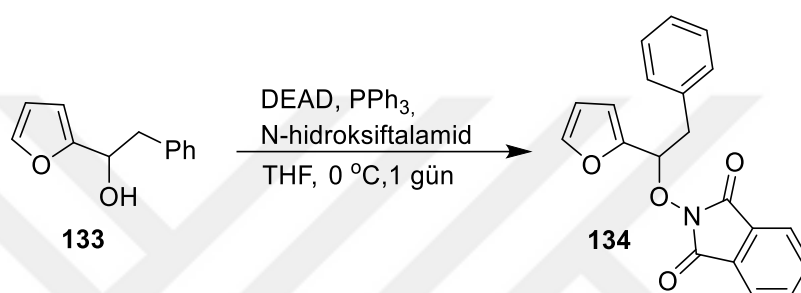


Şekil 29. 1-(furan-2-il)-2-feniletan-1-ol (**133**) bileşiğinin sentezi

Tablo 6. 1-(furan-2-il)-2-feniletan-1-ol (**133**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışma

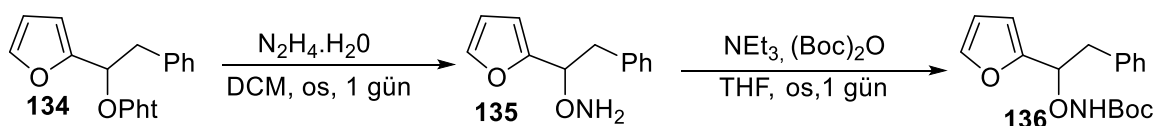
Çıkış (ekv.; g)	n-BuLi (ekv.)	Fenil asetaldehit (ekv.)	Sıcaklık (°C)	Süre	Verim %
1 (5 g)	2	1	-78→ -5→ -78→25	1 gün	75

128'in sentezinde uygulanan Mitsunobu protokolü alkol **133**'e uygulandı. Reaksiyon, alkol **133**'ün kuru THF içerisinde PPh₃, *N*-hidroksiftalamit ve DEAD ile karıştırılması suretiyle gerçekleştirildi. TLC ile kontrol edilerek izlenen reaksiyon, çıkış bileşiğinin bitişinin gözlenmesinin ardından ham ürün kolon kromatografisinde kuru yükleme yöntemi ile saflaştırılarak ürün **134** %70 verimle sentezlendi (Şekil 30).

**Şekil 30.** 2-(1-(furan-2-il)-2-feniletoksi)-1*H*-inden-1,3(2*H*)-dion (**134**) bileşiğinin sentezi**Tablo 7.** 2-(1-(furan-2-il)-2-feniletoksi)-1*H*-inden-1,3(2*H*)-dion (**134**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışma

Çıkış (ekv.; g)	PPh ₃ (ekv.)	N-hidroksiftalimid (ekv.)	DEAD (ekv.)	Sıcaklık °C	Süre	Verim %
1 (3,4 g)	3	3	3	0	1 gün	70

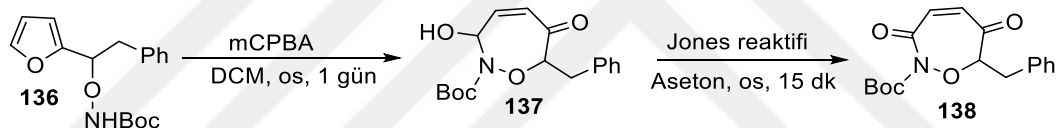
Hidroksilamin biriminin açığa çıkarılması için ftalimid türevi **134**, azot atmosferinde kuru DCM içerisinde çözülüp N₂H₄.H₂O ile muamele edildi. Çıkış bileşiğinin bittiği gözlemlendikten sonra reaksiyon karışımı basit bir süzme işleminin ardından ham ürün çözelti fazına alınıp konsantre edildikten sonra Boc₂O ile korunarak **136** %70 verimle sentezlendi. (Şekil 31) (Tablo 8).

**Şekil 31.** O-(1-(furan-2-il)-2-feniletol)hidroksilamin (**135**) ve *tert*-butil (1-(furan-2-il)-2-feniletoksi)karbamat (**136**) bileşiğinin sentezi

Tablo 8. O-(1-(furan-2-il)-2-feniletıl)hidroksilamin (**135**) ve *tert*-butıl (1-(furan-2-il)-2-feniletoksi)karbamat (**136**) bileşiminin sentezi için yapılan çalışmalar

Çıkış (ekv.; g)	N ₂ H ₄ .H ₂ O (ekv.)	Sıcaklık °C	Süre (toplam)	NEt ₃ (ekv.)	Boc ₂ O (ekv.)	Sıcaklık °C	Süre	Verim %
1 (4,2 g)	10	os	1 gün	1.6	1.3	os	1 gün	70

136'nın sentezinin ardından *m*-CPBA ile oksidasyon çalışmaları gerçekleştirildi. Bu amaçla, **130**'un oksidasyon denemelerinde tartışıldığı gibi **136** DCM içerisinde çözülüp *m*-CPBA ile reaksiyona sokuldu. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek çıkış bileşiminin bittiği gözlemlendikten sonra ekstraksiyon işlemini takiben ileri bir saflaştırma işlemi yapılmaksızın ham ürün bir sonraki kademede kullanıldı (Şekil 32) (Tablo 9). Daha önce de bahsedildiği gibi oksidasyon ürününün saflaştırılmaya çalışılması durumunda ürünün bozunduğu ve verimin düştüğü görüldüğünden ham ürün **137** Jones reaktifi ile laktam **138**'e dönüştürüldü (Şekil 32). Her iki basamağın optimizasyonuna ait sonuçlar Tablo 9 (Hemiaminal **137**'nin sentezi) ve Tablo 10'da (**137**'den **138**'in sentezi) özetlendi.



Şekil 32. *tert*-butıl 7-benzil-3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat (**137**) ve *tert*-butıl 7-benzil-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat (**138**) bileşiminin sentezi

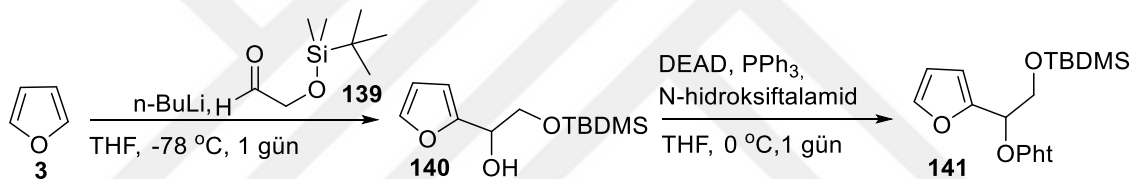
Tablo 9. *tert*-butıl 7-benzil-3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat (**137**) bileşiminin sentezi için yapılan çalışmalar

Çıkış (ekv.; mg)	<i>m</i> -CPBA (ekv.)	Sıcaklık (°C)	Süre
1 (50 mg)	1.5	os	1 gün
1 (100 mg)	1.5	os	1 gün
1 (100 mg)	3	os	1 gün
1 (350 mg)	3	os	1 gün
1 (450 mg)	3	os	1 gün

Tablo 10. *tert*-butil 7-benzil-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3*H*)-karboksilat (**138**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar

Çıkış (ekv.; mg)	Jones Reaktifi (ekv.)	Sıcaklık (°C)	Süre	Verim (%)
1 (30 mg)	1.5	os	15 dk	90
1 (90 mg)	1.5	os	15 dk	95
1 (180 mg)	1.5	os	15 dk	92
1 (317 mg)	1.5	os	15 dk	95
1 (371 mg)	1.5	os	15 dk	95
1 (450 mg)	1.5	os	15 dk	90

Furan (**3**)’den hazırlanacak furil lityumun aldehit **139** ile tepkimesi ile katılma ürünü **140** %78 verimle hazırlandı. (Şekil 33) (Tablo 11). **139** bileşiğin sentezi literatürde bilinmekte ve daha önce de kendi laboratuvarımızda sentezi yapıldığından burada tartışılmamıştır. Takip eden adımda, alkol **140**, Mitsunobu reaksiyonu ile **141**’e dönüştürüldü (%76 verim) (Şekil 33) (Tablo 12).



Şekil 33. 2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etan-1-ol (**140**) ve 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etoksi)izoindolin-1,3-dion (**141**) bileşiğinin sentezi

Tablo 11. 2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etan-1-ol (**140**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar

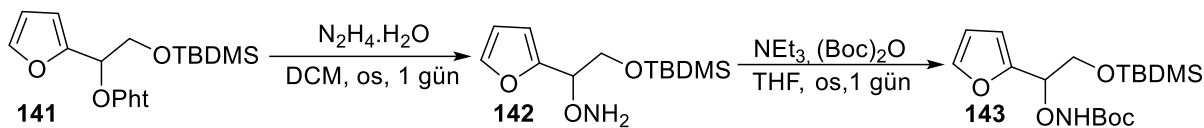
Çıkış (ekv.; g)	n-BuLi (ekv.)	Aldehit (ekv.)	Sıcaklık (°C)	Süre	Verim %
1 (3.4 g)	1	1	-78→-5→-78→25	1 gün	78

Tablo 12. 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etoksi)izoindolin-1,3-dion (**141**)’in sentezi için yapılan çalışmalar

Çıkış (ekv.; g)	PPh ₃ (ekv.)	N-hidroksiftalimid (ekv.)	DEAD (ekv.)	Sıcaklık (°C)	Süre	Verim (%)
1 (2.25 g)	2.5	2.5	2.5	0	1 gün	76

Ftalimit **141**, hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak amin **142**’nin sentezine geçildi. Çıkış bileşiği azot atmosferinde kuru DCM içerisinde çözülüp N₂H₄.H₂O ile muamele edilerek fthalimit birimi uzaklaştırıldı. Ham ürün başka bir işleme tabi tutulmaksızın Boc₂O ile korundu.

Ham ürünün kolon kromatografisi ile saflaştırılmasından sonra **143** %74 verimle elde edildi (Şekil 34) (Tablo 13).

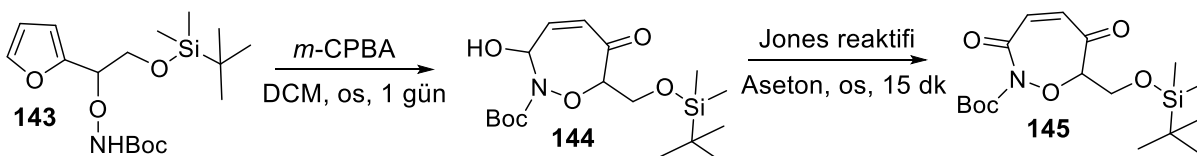


Şekil 34. O-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etil)hidroksilamin (**142**) ve *tert*-butil (2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etoksi)karbammat (**143**) bileşiğinin sentezi

Tablo 13. O-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etil)hidroksilamin (**142**) ve *tert*-butil (2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etoksi)karbammat (**143**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar

Çıkış (ekv.; mg)	N ₂ H ₄ .H ₂ O (ekv.)	Sıcaklık °C	Süre	NEt ₃ (ekv.)	Boc ₂ O (ekv.)	Sıcaklık °C	Süre	Verim %
1 (792 mg)	5	os	1 gün	1.3	1	os	1 gün	74
1 (903 mg)	5	os	1 gün	1.3	1	os	1 gün	72

Furan türevi **143**, *m*-CPBA ile oksidasyona maruz bırakıldı. Ham ürün yine bu örnekte de saflaştırılmaksızın Jones reaktifi ile laktam **145**'e dönüştürüldü (Şekil 35). Her iki basamağın iyileştirilmesine ve daha büyük ölçekte çalışmaya uygun olup olmadıklarına yönelik yapılan denemeler Tablo 14 ve Tablo 15'te verilmiştir.



Şekil 35. *tert*-butil 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oksi)metil)-3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3*H*)-karboksilat (**144**) ve *tert*-butil 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oksi)metil)-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3*H*)-karboksilat (**145**) bileşiğinin sentezi

Tablo 14. *tert*-butil 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oksi)metil)-3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3*H*)-karboksilat (**144**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar

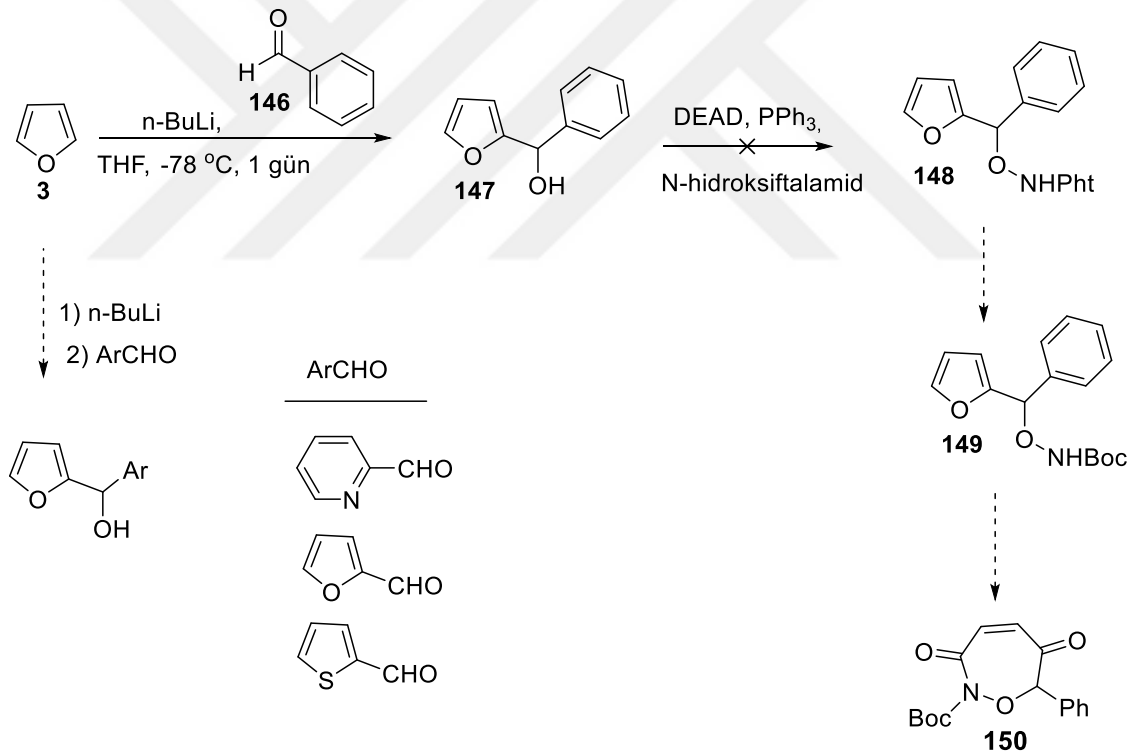
Çıkış (ekv.; mg)	<i>m</i> -CPBA (ekv.)	Sıcaklık (°C)	Süre
1 (82 mg)	3	os	1 gün
1 (100 mg)	3	os	1 gün
1 (125 mg)	3	os	1 gün

Tablo 15. *tert*-butil 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oksi)metil)-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat (**145**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar

Çıkış (ekv.; mg)	Jones Reaktifi (ekv.)	Sıcaklık (°C)	Süre	Verim (%)
1 (30 mg)	2	os	15 dk	90
1 (120 mg)	1.5	os	15 dk	90
1 (130 mg)	1.5	os	15 dk	92
1 (265 mg)	1.5	os	15 dk	94

1,2-dioksazepin-3,6-dion Türevlerinin Sentezi İçin Çıkış Bileşikleri Sentezine Yönelik Denemeler

Şekil 29 ve Şekil 33'te yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında hidroksil grubunun bağlı olduğu merkeze aril ve heteroaril gruplarının yerleştirilmesine yönelik denemelere geçildi. İlk olarak 2 g ölçeğinde benzaldehit ile çalışmaya karar verildi. Furillityum benzaldehit ile muamele edilerek **147** %80 verimle sorunsuz bir şekilde sentezlendi (Şekil 36).



Şekil 36. Furan-2-il(fenil)metanol (**147**) bileşiğinin sentezi

147, yukarıda sentezlenen alkol türevlerinde olduğu gibi Mitsunobu şartlarında PPh_3 , N-hidroksi ftalimid ve DEAD ile reaksiyona sokuldu. Bir gece karıştırılan reaksiyon TLC ile kontrol edildiğinde çıkış bileşiğinin bitmediği ve yeni bir ürünün oluşmadığı gözlemlendi. Reaksiyon süresi bir gece daha uzatıldı ancak yine bir değişimin olmadığı görüldü. Reaktiflerin reaksiyon ortamına ilave sırasının, reaktiflerin miktarlarında yapılan değişikliklerin, konsantrasyonun ve sıcaklığın artırılması gibi parametrelerde yapılan değişikliklerden de

başarılı bir sonuç alınamadı. Literatürde de çok iyi tanımlandığı üzere Mitsunobu tepkimesi S_N2 yer değiştirme mekanizması ile yürümektedir. Reaksiyonun, S_N2 yer değiştirme adımında hidroksil grubunun etrafında bulunan furan ve benzen halkasının, nükleofilin bu merkeze yaklaşmasını sterik olarak engellediğinden dolayı ilerlemediği veya ortamdaki reaktifler ve çıkış bileşiğinin reaksiyona girerek oluşturacağı ylidin ortamda hiç oluşamamasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. (Şekil 36) (Tablo 16).

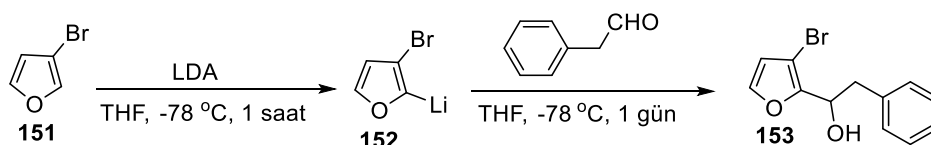
Tablo 16. 2-(furan-2-il(fenil)metoksi)izindolin-1,3-dion (**148**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar

Çıkış (ekv.; mg)	PPh ₃ (ekv.)	N-hidroksiftalimid (ekv.)	DEAD (ekv.)	Sıcaklık °C	Süre	Verim %
1 (100 mg)	2.5	2.5	2.5	0	2 gün	-
1 (100 mg)	3	3	3	0	1 gün	-
1 (200 mg)	3,5	3,5	3,5	0→70	1 gün	-

Diaryl metanol bileşiği **147**'den başarılı sonuç alınamayınca benzer problemlerin heteroarilaldehitler ile yapılması planlanan diaryl metanolde de vukubulacağı öngörülerek bu sistemlerle deneme tepkimeleri yapılmadı (Şekil 36). Başka proje çalışmalarında furan halkasıyla yaptığımız çalışmalarda hidroksil grubunun etrafında furan ve benzen halkasının olması durumunda basit bir azidasyonun Mitsunobu şartlarında yapılamadığı hidroksil grubunun MsCl ile mesilata dönüştürülemediği görüldü.

5-Bromo-1,2-dioksazepin-3,6-dionun (**159**) Sentezine Yönelik Denemeler

3-Bromofuran (**151**) kullanılarak 1,2-oksazepin-3,6-dion (**132**) iskelet yapısında bileşiklerin elde edilmesine yönelik denemeler yapıldı. 3-bromofuran'ın 2-pozisyonundan proton koparabilmek ve böylelikle regioselektiviteyi kontrol edebilmek için n-BuLi yerine LDA (lityum Diizopropilamit) kullanıldı. Reaksiyon ortamında hazırlanan LDA çözeltisine 3-bromofuran ilave edilerek ilgili lityum tuzunun oluşturulmasının ardından reaksiyon ortamına fenilasetaldehit ilave edildi. Ham ürün saflaştırılarak alkol **153** %75 verimle elde edildi (Şekil 37).

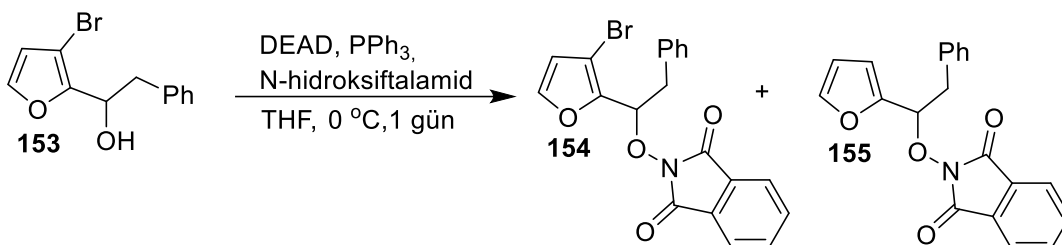


Şekil 37. (3-bromofuran-2-il)lityum (**152**) ve 1-(3-bromofuran-2-il)-2-feniletan-1-ol (**153**) bileşiğinin sentezi

Tablo 17. 1-(3-bromofuran-2-il)-2-feniletan-1-ol (**153**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar

Çıkış (ekv.; g/mg)	n-BuLi (ekv.)	DIPA (ekv.)	Aldehit (ekv.)	Sıcaklık (°C)	Süre	Verim %
1 (5 g)	1,2	1,3	1,5	-78→-5→-78→25	1 gün	75

153'ün sentezinin ardından hidroksil grubunun hidroksilamine dönüştürülmesi denemelerine geçildi. Diğer denemeler göz önünde bulundurularak **153**, Mitsunobu reaksiyonuna tabi tutuldu. Alkol, PPh₃ ve N-hidroksi ftalimid azot atmosferinde 0°C'de kuru THF içerisinde çözüldü ve üzerine DEAD damla damla ilave edildi. 1 gece karıştırılan reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve çıkış bileşiğinin tamamen bittiği ancak iki yeni ürünün oluştuğu gözlemlendi. Ham ürün kromatografik olarak ayrıldı. Saflaştırma işleminin ardından **154**'ün düşük verimle oluşmasının yanı sıra ana ürünün bromun molekülden ayrılarak **155** bileşiğinin oluştuğu gözlemlendi. Bu durumun ortamdaki PPh₃'ün **153**'e atak etmesi ve bromu koparmasından kaynaklandığı düşünüldü. Reaksiyon verimini artırmak ve molekülden bromun uzaklaşmasını engellemek için reaksiyon şartlarında değişiklikler yapılmasına rağmen **154**'ün veriminde kayda değer bir değişimin olmadığı gözlemlendi. (Şekil 38) (Tablo 18). **154** ve **155**'in R_f değerlerinin birbirine çok yakın olmasından dolayı bu iki ürünün ayrılmasında da zorluklarla karşılaşmakta ve reaksiyon ölçeğinin artırılarak yeteri kadar çıkış bileşiğinin hazırlanması zorlaşmaktadır.

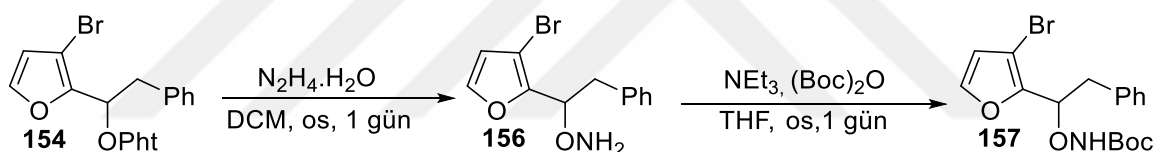


Şekil 38. 2-(1-(3-bromofuran-2-il)-2-feniletoksi)izoindolin-1,3-dion (**154**) bileşiğinin sentezi

Tablo 18. 2-(1-(3-bromofuran-2-il)-2-feniletoksi)izoindolin-1,3-dion (**154**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar

Çıkış (ekv.; g/mg)	PPh ₃ (ekv.)	N-hidroksiftalimid (ekv.)	DEAD (ekv.)	Sıcaklık °C	Süre	Verim %
1 (4,5 g)	3	3	3	0→ os	1 gün	10
1 (100 mg)	3.6	3.6	3.6	0→ reflüks	1 gün	10
1 (100 mg)	1	1	1	0→ reflüks	1 gün	10
1 (250 mg)	1	1	1	0→ os	1 gün	12
1 (300 mg)	1	1	1	0→ os	1 gün	12
1 (500 mg)	3	3	3	0→ os	1 gün	15
1 (1 g)	3	3	3	0→ os	1 gün	15
1 (1,189 g)	3	3	3	0→ os	1 gün	15

Her ne kadar reaksiyon verimi düşük olsa da **154**'ün hidrazin hidrat ile hidrazinolizinin ardından serbest amin grubu Boc₂O ile korundu. Ham ürünün saflaştırılmasının ardından **157** %70 verimle sentezlendi (Şekil 39) (Tablo 19).

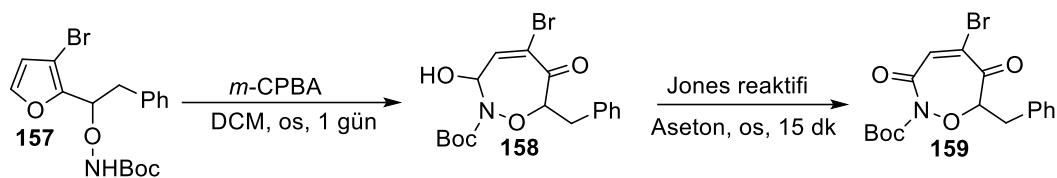


Şekil 39. *tert*-butil (1-(3-bromofuran-2-il)-2-feniletoksi)karbamat (**157**) bileşiğinin sentezi

Tablo 19. *tert*-butil (1-(3-bromofuran-2-il)-2-feniletoksi)karbamat (**157**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar

Çıkış (ekv.; mg)	N ₂ H ₄ .H ₂ O (ekv.)	Sıcaklık °C	Süre (toplam)	NEt ₃ (ekv.)	Boc ₂ O (ekv.)	Sıcaklık °C	Süre	Verim %
1 (690 mg)	5	os	1 gün	1.5	1.1	os	1 gün	70
1 (1,139 g)	5	os	1 gün	1.5	1.1	os	1 gün	70
1 (1,3 g)	5	os	1 gün	1.6	1.3	os	1 gün	75

157'nin *m*-CPBA ile oksidasyonu da bahsedildiği gibi uygulandı. Çıkış bileşiğinin TLC ile takibinin ardından ham ürün **158** Jones Reaktifi ile yükseltgenerek laktam **159** sentezlendi (Şekil 40) (Tablo 20).

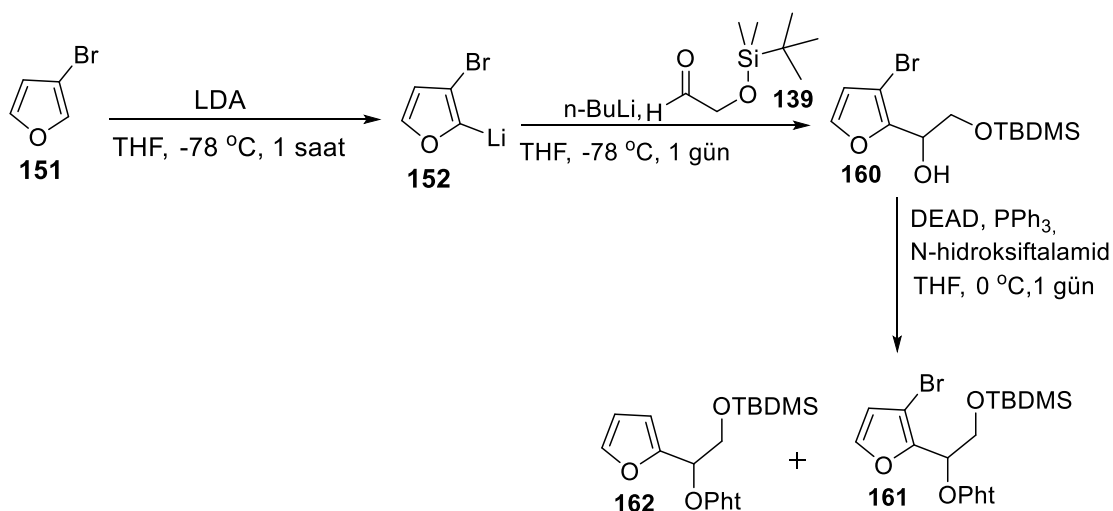


Şekil 40. *tert*-butil 7-benzil-5-bromo-3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3*H*)-karboksilat (**158**) ve *tert*-butil 7-benzil-5-bromo-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3*H*)-karboksilat (**159**) bileşiğinin sentezi

Tablo 20. *tert*-butil 7-benzil-5-bromo-3-hidroksi-6-okso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3*H*)-karboksilat (**158**) ve *tert*-butil 7-benzil-5-bromo-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3*H*)-karboksilat (**159**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar

Çıkış (ekv.; mg)	<i>m</i> -CPBA (ekv.)	Sıcaklık °C	Süre	Çıkış (1.0 ekv.)	Jones R. (ekv.)	Sıcaklık °C	Süre
1 (50 mg)	3	os	1 gün	40 mg	1.5	os	15 dk
1 (55 mg)	3	os	1 gün	55 mg	1.5	os	15 dk
1 (130 mg)	3	os	1 gün	140 mg	1.5	os	15 dk

Daha sonra bromofuran **151** ve aldehit **139**'un reaksiyonuyla CH₂OTBDMS yan grubu içeren bileşiğin sentezi için denemelere başlandı. **160**'ın sentezi başarılı bir şekilde gerçekleşti ve ardından Mitsunobu reaksiyonuna geçildi. Ancak bu molekülde de furan halkasından bromun ayrılmasının kontrol edilememesi ve oluşan ürünlerin birbirlerine çok yakın hatta neredeyse aynı olmalarından dolayı ürünlerin ayırlamaması bize yeterince çıkış bileşiği sentezlemeyi zorlaştırdı (Şekil 41)



Şekil 41. 1-(3-bromofuran-2-il)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etan-1-ol (**160**) bileşiğinin sentezi

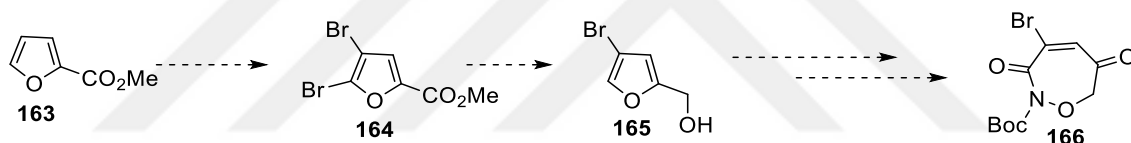
Tablo 21. 1-(3-bromofuran-2-il)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etan-1-ol (**160**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar

Çıkış (ekv.; mg)	n-BuLi (ekv.)	DPEA (ekv.)	Aldehit (ekv.)	Sıcaklık (°C)	Süre	Verim %
1 (184 mg)	1.3	1.2	1	-78→-5→-78→25	1 gün	75
1 (500 mg)	1.3	1.2	1	-78→-5→-78→25	1 gün	75

Tablo 22. 2-((1-(3-bromofuran-2-il)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etoksi)karbonil) benzoik asit (**161**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar

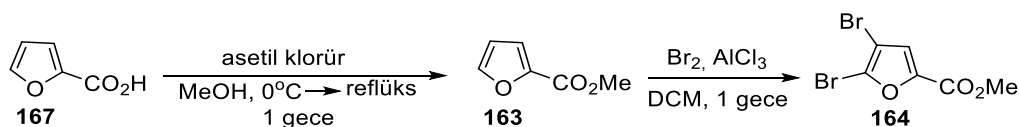
Çıkış (ekv.; mg)	PPh ₃ (ekv.)	N-hidroksiftalimid (ekv.)	DEAD (ekv.)	Sıcaklık °C	Süre (toplam)	Verim %
1 (200 mg)	3	3	3	0→os	1 gün	10
1 (328 mg)	3	3	3	0→os	1 gün	10

Tez önerisinde 1,2-oksazepin-3,6-dion iskelet yapısının 4-pozisyonundan fonksiyonellendirilmeye uygun hale getirilmesi için 4,5-dibromo-2-furoik asit metil esterin (**164**) çıkış bileşiği olarak kullanılması tasarlanmıştır.



Şekil 42. Metil furan-2-karboksilat (**163**) bileşiğinin sentezi

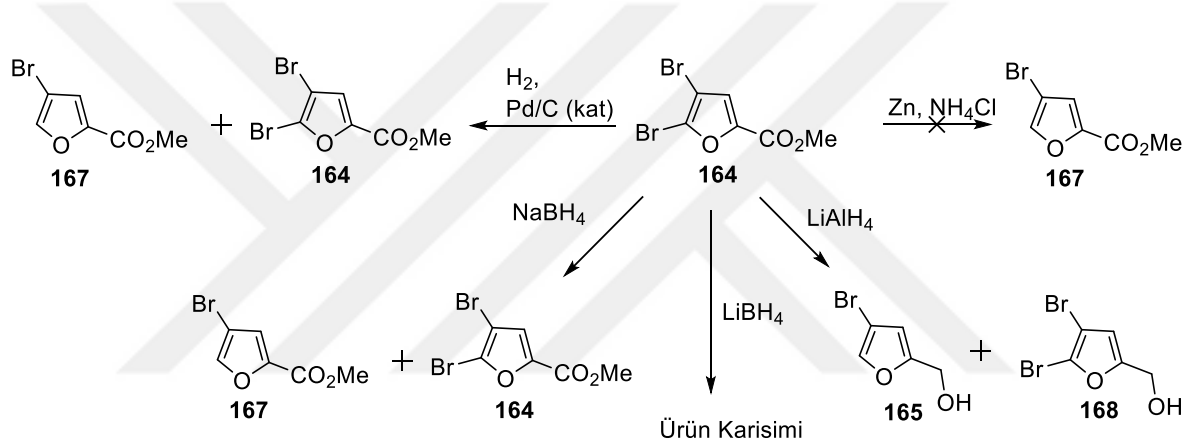
Bu maksatla ilk olarak furoik asit, metil ester **163**'e dönüştürüldü. Bu reaksiyon 5 g ve 10 g ölçeklerde tekrarlandı ve kantitatif verimlerle ester **163** elde edildi (Şekil 42). Ester **163**'ün brominasyonu ile dibromofuran metil ester (**164**) yine kantitatif verimlerle elde edildi. Brominasyon reaksiyonu da mg dan 5 g ölçeğinde çok sayıda ölçeklerde tekrarlandı ve her zorluk literatür parametrelerinde küçük değişikliklerle yapılarak aşıldı (Şekil 43).



Şekil 43. Metil furan-2-karboksilat (**163**) ve metil 4,5-dibromofuran-2-karboksilat (**164**) bileşiğinin sentezi

164'ün 5- pozisyonundaki bromun kimya seçici olarak indirgenmesi için ilk olarak Zn indirgemesi denendi. Ancak başarılı bir sonuç elde edilemedi. Bunun ardından Zn'nun aktifleştirilmesi için farklı yöntem ve reaksiyon şartları denendi. ¹H NMR ile kontrol edilen reaksiyonlarda 1 M HCl ile aktifleştirilmiş Zn ile gerçekleştirilen reaksiyonda istenilen ürünün

%70 oranda oluştuğu belirlendi. Ancak çıkış bileşiği ve ürünün Rf değerlerinin aynı olması nedeniyle saflaştırma işlemi gerçekleştirilemeyeceği için reaksiyon farklı reaktifler kullanılarak %100 verime ulaşmaya çalışıldı. Bu amaçla ilk deneme tepkimesi NaBH₄ ile yapıldı. Reaksiyon H NMR ile takip edildi ve birden fazla ürünün oluştuğu, bir sonraki kademedeki sentezlemesi planlanan **165**'in ana ürün olarak oluştuğu olduğu belirlendi. Bu iki ürünün Rf değerlerinin aynı olması sebebiyle kromatografik olarak ayırım sağlanamadı. Ekivalent değişikliği yapılsa da istenen ürün tek ürün olarak elde edilemedi. Seçimli olarak 5-pozisyonundan bromun uzaklaştırmak için LiAlH₄'e göre daha ılıman bir indirgeyici olan LiBH₄ kullanıldı. H NMR ve TLC ile takip edilen reaksiyondan olumlu bir sonuç elde edilemedi. Kimyasal indirgeyicilere ilave olarak hidrojenasyon ile de bromun seçimli olarak uzaklaştırılmasına yönelik denemeler yapıldı. **164**'ün Pd/C eşliğinde hidrojenasyonundan da seçimli bir dehalojenasyon elde edilemedi (Şekil 44) (Tablo 23).



Şekil 44. (4-bromofuran-2-il)metanol (**165**) ve metil 4-bromofuran-2-karboksilat (**167**) bileşiğinin sentezi

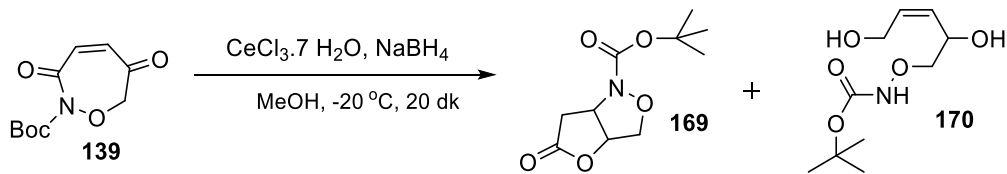
Tablo 23. (4-bromofuran-2-il)metanol (**165**) ve metil 4-bromofuran-2-karboksilat (**167**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar

Çıkış (ekv.; mg)	Reaktif 1	Reaktif 2	Reaktif 3	Sıcaklık °C	Süre	Verim %
1 (300 mg)	Zn (3 ek.)	NH ₄ Cl (2.8 ek.)	-	os	1 gün	-
1 (300 mg)	Zn (3 ek.)	NH ₄ Cl (2.8 ek.)	1 damla CH ₃ COOH	os	1 gün	20
1 (300 mg)	Zn (3 ek.)	NH ₄ Cl (2.8 ek.)	0.5 mL 1 M HCl	os	1 gün	70
1 (50 mg)	Zn (3 ek.)	NH ₄ Cl (2.8 ek.)	0.5 mL TMSCl	os	1 gün	-
1 (100 mg)	LiAlH ₄ (1 ek.)	-	-	0	1 gün	-
1 (50 mg)	LiAlH ₄ (2 ek.)	-	-	0	1 gün	-
1 (100 mg)	LiAlH ₄ (3 ek.)	-	-	0	1 gün	-
1 (50 mg)	LiBH ₄ (4 ek.)	-	-	0	1 gün	-
1 (50 mg)	Pd/C (%10)	-	-	0	1 gün	-
1 (50 mg)	NaBH ₄ (4 ek.)	-	-	0	1 gün	-

Dehalojenasyonun seçimli olarak 5- pozisyonundan yapılamamış olmasından ve ürün karışımının başarılı bir şekilde ayrılamamış olmasından dolayı hidroksilamin türevinin sentezine geçilememiş; dolayısı ile furan halkasının oksidasyonu ile **165**'in sentezi yapılamamıştır.

1,2-dioksazepin-3,6-dion Fonksiyonellendirilmesine Yönelik Yapılan Çalışmalar

Sentezlenen 1,2-oksazepin-3,6-dion türevlerinin fonksiyonellendirilmesine ilk olarak **132** ile başlandı. Çift bağa dokunmadan keton karbonilinin indirgenmesi Ce^{3+} eşliğinde $NaBH_4$ ile (Luche reaksiyonu) yapılması planlandı. Öncelikle literatür taramaları göz önünde bulundurularak çıkış bileşiği **132** N_2 atmosferinde kuru metanol ile çözüldü ve $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ' ye soğutuldu. Molar eşdeğer miktarda çözelti olarak hazırlanan $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ reaksiyon ortamına eklendikten sonra birkaç dakika karıştırıldı ve $NaBH_4$ ilave edildi. Bu denemelerden olumlu bir sonuca ulaşılamadı. Reaksiyon şartlarında sıcaklık, süre, reaktiflerin eklenme şekilleri ve çözücüde değişiklikler yapılarak denemeler yapıldı. $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ 'nun çözelti yerine katı halde eklenmesi, minimum çözücü kullanılması, reaksiyon sıcaklığının $-20\text{ }^\circ\text{C}$ civarında tutulması ve $NaBH_4$ 'ün parça parça eklenmesi ile yapılan denemede izole edilebilecek bir ürün olduğu TLC ve 1H NMR ile görüldü (Şema 45) (Tablo 24, Sıra No 11). Bu parametrelerle gerçekleştirilen reaksiyonlarda iki ürün elde edildi ancak bu iki ürünün ayrılmasında da problem yaşamamak için bu ürünlerden birinin tek olarak elde edilmesine yönelik denemeler yapıldı. Optimizasyon denemelerine ait sonuçlar Tablo 21'te özetlendi (Sıra No 14). Bu reaksiyonda elde edilen birinci spotun **169**, ikinci spotun halka açılma ürünü **170** olduğu 1H NMR, ^{13}C NMR ve X-Ray spektrumları ile doğrulanmaktadır.

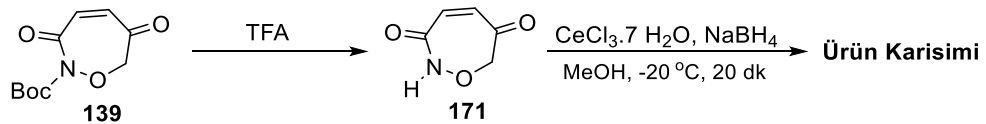


Şekil 45. tert-butil 5-oksotetrahidrofuro[3,2-c]izooksazol-1(3H)-karboksilat (**169**) ve tert-butil (Z)-((2,5-dihidroksipent-3-en-1-il)oksi)karbamat (**170**) bileşiğinin sentezi

Tablo 24. *tert*-butil 5-okсотetrahidrofuro[3,2-*c*]izooksazol-1(3H)-karboksilat (**169**) ve *tert*-butil (Z)-((2,5-dihidroksipent-3-en-1-il)oksi)karbamat (**170**) bileşiminin sentezi için yapılan çalışmalar

Sıra no	Çıkış (ekv.; mg)	CeCl ₃ .7H ₂ O (ekv.)	NaBH ₄ (ekv.)	Çözücü	Sıcaklık °C	Süre
1	1 (66 mg)	-	1	MeOH	-78	1 saat
2	1 (45 mg)	4	1	MeOH	-78	30 dk
3	1 (68 mg)	4	1	MeOH	-78	1,5 saat
4	1 (50 mg)	2.5	1	MeOH	-78	1 saat
5	1 (50 mg)	-	1,5	MeOH	-78	1 saat
6	1 (163 mg)	2.5	1,5	MeOH	-78	2 saat
7	1 (100 mg)	2.5	2	MeOH	-78 → os	1 gece
8	1 (68 mg)	1	1	MeOH	-78	1 saat
9	1 (36 mg)	0.5	1	DCM	-78	1 saat
10	1 (55 mg)	2.3	1,5	MeOH	-78	1 saat
11	1 (83 mg)	0,5	1	MeOH	-20	20 dk
12	1 (168 mg)	-	1	MeOH	-30	20 dk
13	1 (92 mg)	1,5	1,5	MeOH	0	20 dk
14	1 (153 mg)	1	1	MeOH	-20	20 dk
15	1 (70 mg)	1	1	MeOH	0	20 dk
16	1 (161 mg)	0,5	1	MeOH	-20	20 dk
17	1 (100 mg)	2.5	2	MeOH	-20	20 dk

Bu çalışmalara paralel olarak 1,2-dioksazepin-3,6-dion halkasındaki Boc grubunun uzaklaştırılma çalışmaları yapılarak elde edilen ürün üzerinde Luche reaksiyonu çalışmaları yapıldı. Koruma grubunun uzaklaştırılması denemeleri %100 verimle gerçekleşse de yapılan Luche denemelerinden iyi bir sonuç elde edilemedi.

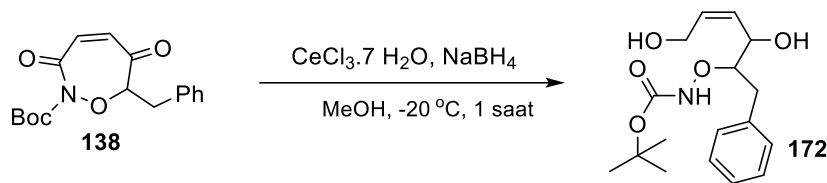


Şekil 46. 1,2-oksazepin-3,6(2H,7H)-dion (**171**) bileşiminin sentezi

Aynı zamanda DibalH ile -78 °C'de her iki grubunun çift bağa dokunmaksızın indirgenme denemeleri başarısızlıkla sonuçlandı.

138'in seçimli bir şekilde indirgenmesine yönelik yapılan denemeler Tablo 25'te verildi. En uygun indirgeme şartlarına -20 °C, 2.5 ek. CeCl₃ ve 5.2 ek. NaBH₄ eklenmesi durumunda

ulaşıldığı görüldü (Tablo 25, Sıra No 8). Reaksiyon TLC ile takip edilerek sadece bir ürün oluşumu kontrollü bir şekilde oluşturuldu. Bu bileşiğin H NMR, C NMR ve X-Ray spektrumları yapıyı doğrulamaktadır.

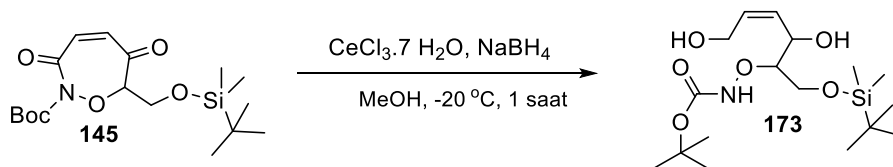


Şekil 47. *tert*-butil (Z)-((3,6-dihidroksi-1-fenilheks-4-en-2-il)oksi)karbamat (**172**) bileşiğinin sentezi

Tablo 25. *tert*-butil (Z)-((3,6-dihidroksi-1-fenilheks-4-en-2-il)oksi)karbamat (**172**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar

Sıra no	Çıkış (ekv.; mg)	CeCl ₃ .7H ₂ O (ekv.)	NaBH ₄ (ekv.)	Çözücü	Sıcaklık °C	Süre
1	1 (68 mg)	4	1	MeOH	-78	1.5 saat
2	1 (158 mg)	2	1	MeOH	-78	30 dk
3	1 (168 mg)	2	1	MeOH	-78	1 saat
4	1 (197 mg)	1.5	1.5	MeOH	-20	20 dk
5	1 (325 mg)	1.5	1.5	MeOH	-20	20 dk
6	1 (166 mg)	1.5	1.5	MeOH	-78	30 dk
7	1 (207 mg)	0.5	1.5	MeOH	-20	30 dk
8	1 (166 mg)	2.5	5.2	MeOH	-20	1 saat
9	1 (280 mg)	2.5	5.2	MeOH	-20	1 saat
10	1 (367 mg)	2.5	5.2	MeOH	-20	1 saat

Yukarıda geliştirilen indireme yöntemleri **145**'e uygulanarak tek ürün olarak **173** elde edildi (Şekil 48) (Tablo 26). Bu bileşiğin H NMR, C NMR ve X-Ray spektrumları yapıyı doğrulamaktadır.

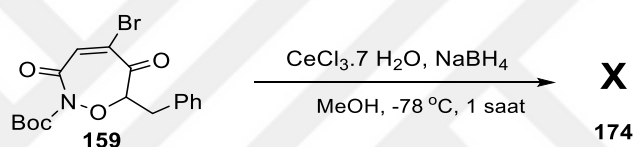


Şekil 48. *tert*-butil (Z)-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-3,6-dihidroksiheks-4-en-2-il)oksi)karbamat (**173**) bileşiğinin sentezi

Tablo 26. *tert*-butil (Z)-((1-(((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-3,6-dihidroksiheks-4-en-2-il)oksi)karbamat (**173**) bileşiğinin sentezi için yapılan çalışmalar

Çıkış (ekv.; mg)	CeCl ₃ .7H ₂ O (ekv.)	NaBH ₄ (ekv.)	Sıcaklık °C	Süre
1 (56 mg)	1	4	-20	1,5 saat
1 (106 mg)	1	4	-20	1 saat
1 (158 mg)	1	4	-20	1 saat

159'un indirgenmesine yönelik optimizasyon çalışmaları yapıldı. Ürün dağılımları incelenerek en uygun indirgeme şartları belirlenmeye çalışıldı. Elde edilen ürün radial kromatografi kullanılarak saflaştırıldı. Ürünün karakterizasyon çalışmaları halen devam etmektedir (Şema 49) (Tablo 27). Bu reaksiyondan elde edilen ürünün yapı karakterizasyonu için uygulanan H-, C- ve 2D NMR teknikleri ile yapı tam olarak aydınlatılamamaktadır. Yapı karakterizasyonu için X-Ray analizi için kristallendirme çalışmaları devam etmektedir.



Şekil 49. **174** bileşiğinin Luche Reaksiyonu

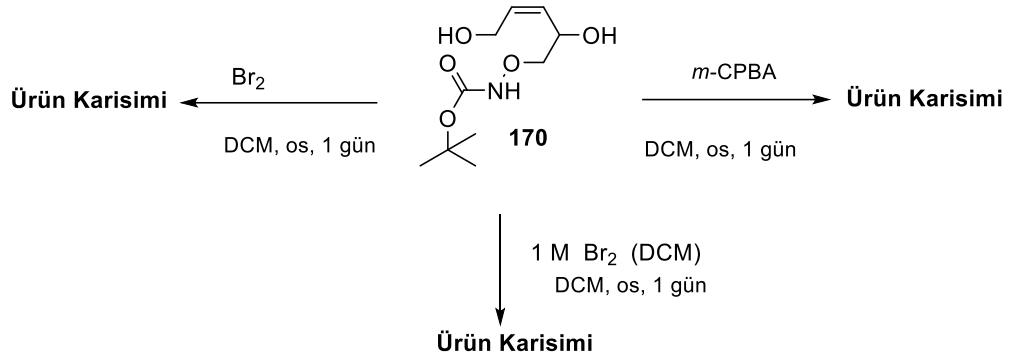
Tablo 27. **174** bileşiğinin Luche Reaksiyonu için yapılan çalışmalar

Çıkış (ekv.; mg)	CeCl ₃ .7H ₂ O (ekv.)	NaBH ₄ (ekv.)	Çözücü	Sıcaklık °C	Süre
1 (55 mg)	0.5	1	MeOH	-78	1.5 saat
1 (140 mg)	2	1	MeOH	-78	1 saat

Bu tez kapsamında **170**'in epoksidasyonunu inceleneceği bildirilmiştir. Bu bileşiğin DCM içerisindeki çözeltisine *m*-CPBA ilave edildi ve 0 °C'den oda sıcaklığına kadar karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile takip edildi. TLC ve çok sayıda ürünün oluştuğu ve spotların bazılarının R_f değerlerinin birbirine çok yakın olmasından dolayı ürün karışımının ayrılması mümkün olamamaktadır. *m*-CPBA'nın başka bir şekilde molekül ile etkileşebileceği düşünülerek alken reaktivitesinin brominasyon ile test edilmesine karar verildi.

Ayrıca brominasyonun başarılı olması durumunda eliminasyon ile yine çift bağa brom sübstitüentinin yerleştirilebileceği ön görüldü. DCM içerisinde **170**'in kontrollü

brominasyonunda kayda değer bir ürün dağılımı elde edilemedi, TLC’de çok sayıda spot ile karşılaşıldı.



Şekil 50. *tert*-butil (Z)-((2,5-dihidroksipent-3-en-1-il)oksi)karbamat (**170**) bileşiğinin fonksiyonellendirme reaksiyonları

Sonuç olarak tez çalışmamızda basit çıkış bileşiklerden başlayarak sentezi başka yöntemlerle çok kolay olmayan yapısal olarak kompleks, prokiral ve kiral merkezler içeren bileşiklerin sentezine yönelik kurguladığımız hipotezin genel olarak başarı ile sonuçlandığı görüldü. Bu tez kapsamında literatürde ilk defa 1,2-dioksazepine-3,6-dion iskelet yapısı ve onun türevlerinin sentezi başarılmıştır.

ARAşTIRMA BULGULARI

Safıaştırma

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

Kromatografik Ayırmalar

Kolon kromatografisi

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

İnce tabaka kromatografisi

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

Spektrumlar

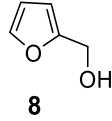
¹H NMR Bruker 400 MHz spektrometre

¹H NMR Bruker 500 MHz spektrometre

¹³CNMR Bruker 100 MHz spektrometre

¹³CNMR Bruker 126 MHz spektrometre

Furfuril alkol (8) Bileşiminin Sentezi



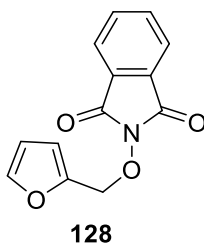
Furfural (**127**) (5 g, 52 mmol) 0°C’de MeOH (50 mL) içerisinde çözüldü. NaBH₄ (3.15 g, 83.23 mmol) parça parça ilave edildi. TLC ile takip edilen reaksiyon ortamı 4 saat 0°C’de karıştırıldı. Daha sonra H₂O (20 mL) eklendi. Çözücü uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı EA (3x30 mL) ile ekstrakte edildi, organik kısım Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı ve ürün furfuril alkol (**8**) %95 verimle elde edildi. Açık sarı renkli, sıvı. R_f =0.33 (%20 EA/Hek)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.29 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz,), 4.62 (d, 2H, *J*_{CH₂,OH} = 5.6 Hz), 1.71 (t, 1H, *J*_{CH₂,OH} = 5.6 Hz).

¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.2, 143.0, 110.6, 108.0, 57.8

IR (neat, cm⁻¹) 3337.

2-(furan-2-ilmetoksi)izoindolin-1,3-dion (128) Bileşığının Sentezi

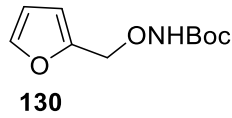


Furfuril alkol **8** (5 g, 52.6 mmol), PPh₃ (41.2 g, 157.4 mmol) ve N-hidroksiftalimid (27 g, 157.4 mmol) N₂ atmosferinde kuru THF içerisinde 0°C’de çözüldü. Ardından DEAD (10.6 mL, 57.72 mmol) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. TLC ile takip edilmek suretiyle 14 saat karıştırılan reaksiyon, su (15 mL) eklenerek durduruldu. Organik faz, EA (3x30 mL) ile ekstrakte edildi, organik kısım Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı. Ürün, silika jel kolon ile kuru yükleme yöntemi takip edilerek saflaştırıldı. 2-(furan-2-ilmetoksi)izoindolin-1,3-dion (**128**) %83 verimle elde edildi. Beyaz renkli, katı. R_f=0.50 (%20 EA/Hek).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (quasi dd, 2H, *J* = 5.4, 3.2 Hz), 7.73 (quasi dd, 2H, *J* = 5.4, 3.0 Hz), 7.47 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 6.49 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 6.34 (m, 1H), 5.16 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.52, 148.19, 144.74, 134.76, 134.68, 129.00, 113.48, 111.03, 70.55.

***tert*-butil (furan-2-ilmetoksi)karbamat (**130**) Bileşığının Sentezi**



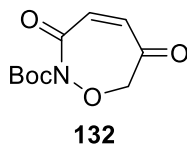
Hidrazit türevi **128** (7 g, 28.8 mmol) kuru DCM içerisinde azot atmosferinde çözüldü, N₂H₄.H₂O (7 mL, 143.9 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 12 saat karıştırıldı, sonra sıvı faz alındı ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen katı **129** (3 g, 26.5 mmol) kuru THF (7 mL) içerisinde çözüldü. Ardından NEt₃ (9.2 mL, 66.3 mmol) üzerine ilave edildi. Kuru THF (10 mL) içerisinde çözülmüş Boc₂O (7.5 g, 34.47 mmol) damla damla eklendi ve reaksiyon karışımı 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon NH₄Cl (10 mL) çözeltisi ile durduruldu ve EA (3x40 mL) eklenerek ekstrakte edildi, organik kısım Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, çözücü uzaklaştırıldı. Ürün silika jel kolonda saflaştırıldı. *tert*-butil (furan-2-ilmetoksi)karbamat (**130**), %70 verimle elde edildi. Beyaz renkli katı madde. R_f = 0.54 (%20 EA/Hek).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (dd, 1H, *J* = 1.8, 0.7 Hz), 6.41 (m, 1H), 6.35 (dd, 1H *J* = 3.2, 1.8 Hz), 4.79 (s, 2H), 1.46 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.91, 150.06, 143.56, 111.42, 110.68, 81.87, 69.80, 28.33.

IR (neat, cm⁻¹) 3305, 1685.

***tert*-butil 3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat (132) Bileşiğinin Sentezi**



Bileşik **130** (200 mg, 1.04 mmol) DCM (5 mL) içerisinde çözüldü, üzerine *m*-CPBA (384 mg, 1.56 mmol) eklendi. Oluşan çözelti 1 gece karıştırıldı. TLC kullanılarak takip edilmek suretiyle, ürün oluşumu tamamlandıktan sonra reaksiyon doygun NaHSO₃ çözeltisi ile durduruldu, DCM (2x20 mL) ile ekstrakte edildi. DCM fazları birleştirilerek doygun NaHCO₃ çözeltisi ile yıkandı, Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı. Ürün **131**'in (190 mg, 0.83 mmol) aseton (15 mL) içerisinde çözüldü, üzerine Jones reaktifi (1.335 M, 0.92 mmol) yavaş damlalarla ilave edildi, oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımına TLC ile takip edildi, tepkimenin bitmesini takiben çözücü evaporatorde uzaklaştırıldı. Organik faz EA (2x10 mL) ile ekstrakte edildi ve organik kısım Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı. Tepkime ürünü *tert*-butil 3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat (**132**) elde edildi. Renksiz, sıvı. R_f=0.83 (%40 EA/Hek).

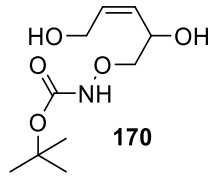
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.63 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz), 6.43 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz), 4.68 (s, 2H), 1.58 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 198.5, 163.9, 148.3, 134.9, 133.4, 86.3, 82.2, 28.2.

IR (neat, cm⁻¹) 1772, 1753, 1699.

HRMS (ESI) [*M* + Na⁺] hesaplanan 250.0691 (C₁₈H₂₂N₂O₂), bulunan 250.0693

***tert*-butil (Z)-((2,5-dihidroksipent-3-en-1-il)oksi)karbamat (170) Bileşiğinin Sentezi**



Bileşik **132** (153 mg, 0.67 mmol) MeOH içerisinde çözüldü, -20 °C'ye soğutuldu. Üzerine katı CeCl₃.7H₂O (125 mg, 0.33 mmol) eklendi, reaksiyon 5 dakika karıştırıldıktan sonra NaBH₄ (25 mg, 0.67 mmol) ilave edildi. -20 °C'de karıştırılarak TLC ile takip edilen tepkimenin 20 dakika sonra tamamlandığı gözlendi ve doygun NH₄Cl çözeltisi eklenerek reaksiyon durduruldu. Karışım EA (3x8 mL) ile ekstrakte edildi. Organik kısım Na₂SO₄ ile kurutuldu, çözücü uzaklaştırıldı. Sonuç ürün *tert*-butil (Z)-((2,5-dihidroksipent-3-en-1-il)oksi)karbamat (**170**) %60 verimle elde edildi. Beyaz renkli, katı. R_f=0.21 (%60 EA/Hek).

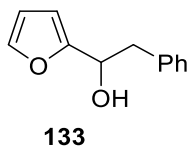
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (s, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.40 (ddt, *J* = 11.4, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 4.66 (tm, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.21 (ddd, *J* = 13.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 4.08 (ddd, *J* = 13.5, 6.0, 1.5 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 11.5, 9.2 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 158.56, 132.81, 128.69, 82.88, 79.89, 65.40, 58.92, 28.14.

IR (neat, cm⁻¹) 3288, 2978, 2932, 1710.

HRMS (ESI) [M + Na⁺] hesaplanan 256.11609 (C₁₀H₁₉NO₅), bulunan 256.11533

1-(furan-2-il)-2-feniletan-1-ol (133) Bileşiminin Sentezi



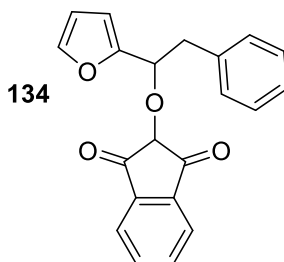
Azot atmosferinde furan (**3**) (5.33 mL, 73.45 mm) THF (20 mL) içerisinde çözüldü ve -78°C'ye soğutuldu. Ardından üzerine n-BuLi (45.90 mL, 73.45 mmol) damla damla eklendikten sonra karışım -10°C'ye ısınana kadar karıştırıldı. Tekrar -78°C'ye soğutulan karışım üzerine THF içerisinde çözünmüş fenilasetaldehit (4.29 mL, 36.73 mmol) yavaş damlalarla ilave edildi, oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldıktan sonra doymuş NH₄Cl çözeltisi eklenerek durduruldu. Organik faz, EA (2x40 mL) ile ekstrakte edildi, Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolonda %20 EA/Hek sisteminde saflaştırıldı. 1-(furan-2-il)-2-feniletan-1-ol (**133**) %75 verimle elde edildi. Renksiz, sıvı. R_f=0.40 (%20 EA/Hek).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (m, 1H), 7.35 – 7.16 (m, 5H), 6.33 (dd, 1H, *J* = 3.1, 1.8 Hz), 6.22 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz), 4.92 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H *J* = 13.7, 5.4 Hz), 3.12 (dd, 1H, *J* = 13.7, 8.1 Hz), 2.01 (d, 1H *J* = 3.6 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.0, 142.2, 137.6, 129.6, 128.7, 126.9, 110.5, 106.6, 69.0, 42.4.

IR (neat, cm⁻¹) 3368.

2-(1-(furan-2-il)-2-feniletoksi)-1H-inden-1,3(2H)-dion (134) Bileşiminin Sentezi

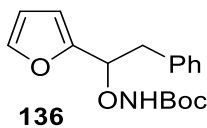


Furfuril alkol **133** (3.4 g, 18.5 mmol), PPh₃ (14.4 g, 55.37 mmol) ve N-hidroksiftalimid (9.5 g, 55.37 mmol) N₂ atmosferinde THF içerisinde çözüldü ve 0° C'ye soğutuldu. Ardından DEAD (9 mL, 55.37 mmol) damla damla eklendi, oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. TLC kullanılarak kontrol edildi ve ürün oluşumu gözlemlendikten sonra reaksiyon su (20 mL) eklenerek durduruldu, EA (3x70 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilip Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün silika jel kolonda kuru yükleme yöntemiyle saflaştırıldı. 2-(1-(furan-2-il)-2-feniletoksi)-1H-inden-1,3(2H)-dion **134** %70 verimle elde edildi. Açık sarı renkli, katı. R_f=0.50 (%20 EA/Hek).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 – 7.65 (m, 4H), 7.48 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz), 7.37 – 7.12 (m, 5H), 6.28 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz), 6.24 (dd, 1H *J* = 3.2, 1.8 Hz), 5.47 (dd, 1H *J* = 8.3, 6.5 Hz), 3.59 (dd, 1H, *J* = 14.0, 6.5 Hz), 3.51 (dd, 1H, *J* = 14.0, 8.3 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.5, 160.3, 149.9, 144.1, 136.4, 134.5, 129.4, 128.6, 126.9, 123.6, 112.6, 110.7, 82.0, 37.7.

tert-butil (1-(furan-2-il)-2-feniletoksi)karbamat (136) Bileşığının Sentezi



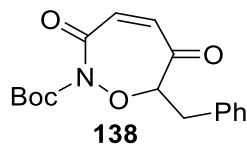
134 (4.2 g, 12.43 mmol) N₂ atmosferinde kuru DCM (20 mL)'de çözüldü. Üzerine N₂H₄.H₂O (6 mL, 124.2 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 14 saat karıştırıldıktan sonra sıvı faz alındı ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen **135** (2.6 g, 12.65 mmol) N₂ atmosferinde kuru THF (7 mL) içerisinde çözüldü, NEt₃ (2.8 mL, 20.24 mmol) damla damla ilave edildi. N₂ atmosferinde kuru THF (10 mL) içerisinde çözülmüş Boc₂O (3.6 g, 16.45 mmol) reaksiyon karışımına eklendi. Reaksiyon 1 gece karıştırıldıktan sonra doymuş NH₄Cl (10 mL) çözeltisi ile durduruldu, EA (2x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik kısım Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı, ürün silika jel kolonda saflaştırıldı. Tert-butil (1-(furan-2-il)-2-feniletoksi)karbamat (**136**) %70 verimle elde edildi. Sarı renkli, sıvı. R_f = 0.80 (%20 EA/Hek).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (dd, 1H, *J* = 1.7, 0.7 Hz), 7.27 – 6.90 (m, 5H), 6.31 (dd, 1H, *J* = 3.2, 1.8 Hz), 6.27 (dd, 1H, *J* = 3.2, 0.6 Hz), 4.97 (dd, 1H, *J* = 8.4, 6.2 Hz), 3.35 (dd, 1H, *J* = 13.7, 6.2 Hz), 3.22 (dd, 1H, *J* = 13.7, 8.4 Hz), 1.43 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.7, 151.9, 143.0, 137.1, 129.5, 128.5, 126.7, 110.7, 110.5, 81.9, 81.3, 38.2, 28.4.

IR (neat, cm⁻¹) 3306, 1742.

***tert*-butil 7-benzil-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat (138)**
Bileşiminin Sentezi



136'nın (100 mg, 0.35 mmol) DCM içerisinde çözüldü, üzerine katı *m*-CPBA (233 mg, 1.04 mmol) ilave edildi ve 1 gece karıştırıldı. Reaksiyon doymuş NaHSO₃ çözeltisi eklenerek durduruldu. Karışım DCM (2x40 mL) ile ekstrakte edildi. Organik kısım doygun NaHCO₃ ile yıkandı, Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı. Ürün **137** (90 mg, 0.28 mmol) aseton (3 mL) içerisinde çözüldü, üzerine Jones reaktifi (1.335 M, 0.84 mmol) eklendi, oda sıcaklığında 15 dk karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandığında çözücü uzaklaştırıldı. Kalıntı EA (10 mL) ile ekstrakte edildi, Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı. *Tert*-butil 7-benzil-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat (**138**) elde edildi. Açık sarı renkli, sıvı. R_f=0.83 (%40 EA/Hek).

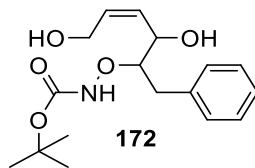
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.12 (m, 5H), 6.45 (d, 1H, *J* = 12.2 Hz), 6.22 (d, 1H *J* = 12.2 Hz), 4.83 (dd, 1H *J* = 6.6, 4.2 Hz), 3.22 (dd, 1H, *J* = 14.6, 4.1 Hz), 3.14 (dd, 1H, *J* = 14.6, 6.7 Hz), 1.45 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 201.1, 166.5, 164.28, 148.3, 134.0, 133.9, 130.2, 128.7, 127.5, 93.3, 85.8, 38.0, 28.1.

IR (neat, cm⁻¹) 1753, 1773, 1696.

HRMS (ESI) [*M* + Na⁺] hesaplanan 340.1160 (C₁₇H₁₉NO₅), bulunan 340.1155

tert-butil (Z)-((3,6-dihidroksi-1-fenilheks-4-en-2-il)oksi)karbamat (172) Bileşiminin Sentezi



138 (367 mg, 1.15 mmol) N₂ atmosferinde kuru MeOH içerisinde çözülerek -20 °C'ye soğutuldu, katı CeCl₃.7H₂O (1 g, 2.875 mmol) eklendi. Reaksiyon 5 dakika karıştırıldıktan sonra NaBH₄ (227 mg, 6 mmol) parça parça ilave edildi. -20 °C'de karıştırılan reaksiyon TLC ile 5 dakika aralıklarla kontrol edildi. 1 saatin sonunda reaksiyon tamamlandı ve reaksiyon doygun NH₄Cl çözeltisi eklenerek durduruldu. Karışım EA (3x10 mL) ile ekstrakte edildi, organik kısım Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı. Sonuç ürün tert-butil (Z)-((3,6-dihidroksi-1-fenilheks-4-en-2-il)oksi)karbamat (**172**) %78 verimle elde edildi. Beyaz renkli, katı. R_f=0.43 (%60 EA/Hek).

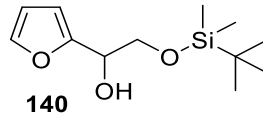
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (dd, J = 8.0, 6.6 Hz, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 5.83 (dddd, J = 11.4, 6.9, 6.0, 1.2 Hz, 1H), 5.53 (ddt, J = 11.3, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 4.38 (td, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 4.23 (ddd, J = 13.7, 6.7, 1.4 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 13.7, 6.0 Hz, 1H), 3.88 (ddd, J = 10.3, 8.1, 3.6 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 14.6, 3.6 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 14.6, 10.3 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.48, 137.63, 129.10, 128.96, 128.73, 126.66, 91.65, 83.23, 68.84, 59.11, 36.20, 28.10.

IR (neat, cm⁻¹) 3318, 2926, 1711.

HRMS (ESI) [M + Na⁺] hesaplanan 348.1756 (C₁₇H₂₅NO₅), bulunan 348.1745

2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etan-1-ol (**140**) Bileşiminin Sentezi



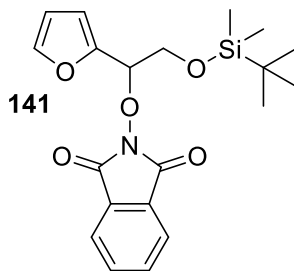
Furan (**3**) (3.71 mL, 50.5 mmol) N₂ atmosferinde kuru THF (20 mL)'te -78°C'de çözüldü, üzerine n-BuLi (20 mL, 2.5 M, 50.5 mmol) damla damla eklendi. Reaksiyon -10°C'ye ısınana kadar karıştırıldı. Sonra Tekrar -78°C'ye soğutuldu ve kuru THF içerisinde çözünmüş aldehit **139** (8.8 g, 50.5 mmol) reaksiyon ortamına yavaş damlalarla ilave edildi. Reaksiyonun sıcaklığının oda sıcaklığına yükselmesine müsaade edilerek 12 saat karıştırıldı. 12 saat sonra reaksiyon doygun NH₄Cl çözeltisi ile durduruldu. Organik faz EA (2x40 mL) ile ekstrakte edildikten sonra Na₂SO₄ ile kurutuldu, çözücü uzaklaştırıldı. Ürün silika jel kolonda EA/Hek kullanılarak saflaştırıldı. 2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etan-1-ol (**140**) %78 verimle elde edildi. Renksiz, sıvı. R_f=0.33 (%20 EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 3.1, 1.8 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 6.9, 4.3 Hz, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 153.71, 142.01, 110.44, 107.01, 65.98, 26.95, 26.11, -5.60.

IR (neat, cm⁻¹) 3368.

2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etoksi)izoindolin-1,3-dion (**141**) Bileşiğinin Sentezi



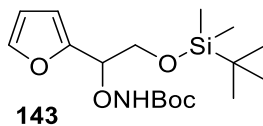
Alkol **140** (2.25 g, 9.3 mmol), N-hidroksiftalimid (3.8 g, 23.25 mmol) ve PPh₃ (6.1 g, 23.25 mmol) N₂ atmosferinde kuru THF içerisinde 0°C’de çözüldü. Ardından DEAD (4 mL, 23.25 mmol) reaksiyon karışımının üzerine damla damla ilave edildi. TLC ile takip edilerek 1 gece karıştırılan reaksiyon ortamına, çıkış bileşiğinin bittiği gözlemlendikten sonra doygun NaCl çözeltisi (20 mL) eklendi EA (3x50 mL) ile ekstrakte edildi, organik kısım Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı. Ürünün silika jel kolon ile kuru yükleme yöntemi kullanılarak saflaştırılması sonucu ftailimid türevi 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etoksi)izoindolin-1,3-dion (**141**) %76 verimle elde edildi. Açık sarı renkli, katı. R_f 0.43 (%20 EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.76 – 7.63 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.38 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 – 4.12 (m, 2H), 0.85 (s, 10H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.12, 163.24, 134.47, 128.73, 123.72, 112.19, 83.56, 52.78, 25.68, -4.88.

IR (neat, cm⁻¹) 2930, 1791, 1732.

***tert*-butil (2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etoksi)karbamat (**143**) Bileşığının Sentezi**



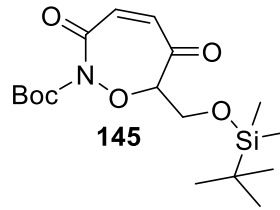
141 (903 mg, 2.52 mmol) N₂ atmosferinde kuru DCM (20 mL)'de çözüldü. Ardından N₂H₄.H₂O (0.6 mL, 12.6 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 18 saat karıştırılan reaksiyonun sıvı fazı alındı ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen katı **142** (614 mg, 2.38 mmol) kuru THF (10 mL) içerisinde çözüldü, NEt₃ (0.43 mL, 3.1 mmol) yavaşça ilave edildi. Boc₂O (519 mg, 2.38 mmol) N₂ atmosferinde kuru THF (5 mL) içerisinde çözüldükten sonra reaksiyon ortamına ilave edildi ve 1 gece karıştırıldı. Reaksiyon doymuş NH₄Cl çözeltisi eklenerek durduruldu. Karışım EA (2x30 mL) ile ekstrakte edildi, organik kısım Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı, ürün silika jel kolonda saflaştırıldı. *tert*-butil(2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-(furan-2-il)etoksi)karbamat (**143**) %72 verimle elde edildi. Sarı renkli sıvı. R_f = 0.56 (%20 EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.17 – 3.98 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.89 (d, J = 2.7 Hz, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.49, 150.62, 142.90, 110.61, 110.05, 81.65, 80.68, 28.15-5.46.

IR (neat, cm⁻¹) 3292, 2931, 1724.

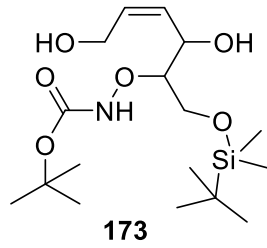
***tert*-butil 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oksi)metil)-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat (145) Bileşğinin Sentezi**



143 (125 mg, 0.35 mmol) N₂ atmosferinde kuru DCM içerisinde çözüldü, üzerine katı *m*-CPBA (235 mg, 1.05 mmol) ilave edildi ve 1 gece karıştırıldı. Çıkış bileşği reaksiyon ortamında bittikten sonra reaksiyon doayun NaHSO₃ çözeltisi eklenerek durduruldu. Organik faz DCM (3x15 mL) ile ekstrakte edildi, ardından doayun NaHCO₃ ile yıkandı. Organik kısım Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu, çözücü uzaklaştırıldı. Ürün **144** (122 mg, 0.33 mmol) aseton (10 mL) içerisinde çözüldü 0°C'ye soğutuldu, üzerine Jones reaktifi (1.335 M, 0.5 mmol) damla damla ilave edilerek 15 dk karıştırıldı. Ürün oluşumu tamamlandıktan sonra çözücü uzaklaştırıldı. Karışım EA (3x10 mL) ile ekstrakte edildi, Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu, çözücü uzaklaştırıldı. *Tert*-butil 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oksi)metil)-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat (**145**) elde edildi. Açık sarı renkli, sıvı. R_f=0.93 (%40 EA/Hek).

IR (neat, cm⁻¹) 3346, 2931, 1719.

tert-butil (Z)-((1-((tert-butildimetilsilil)oksi)-3,6-dihidroksiheks-4-en-2-il)oksi)karbamat (173) Bileşğinin Sentezi



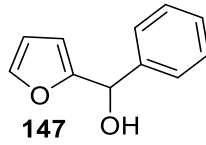
145 (106 mg, 0.29 mmol) MeOH içerisinde çözüldü ve çözelti -20 °C'ye soğutuldu. Üzerine CeCl₃·7H₂O (106 g, 0.29 mmol) eklendi, reaksiyon ortamı 5 dakika karıştırıldıktan sonra NaBH₄ (50 mg, 1.32 mmol) parça parça ilave edildi. -20 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon TLC kullanılarak takip edildi, ürün oluşumu tamamlandıktan sonra reaksiyon doygun NH₄Cl çözeltisi eklenerek durduruldu. Organik faz EA (3x10 mL) ile ekstrakte edildi, sonra Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu, çözücü uzaklaştırıldı. Sonuç ürün tert-butil (Z)-((1-((tert-butildimetilsilil)oksi)-3,6-dihidroksiheks-4-en-2-il)oksi)karbamat (**173**) %74 verimle elde edildi. Beyaz renkli, katı. R_f = 0.73(%60 EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58 – 7.49 (m, 1 H), 5.89 (dd, J = 11.2, 6.1 Hz, 1H), 5.59 (m, 1H), 4.59 – 4.51 (m, 1H), 4.28 – 4.15 (m, 2H), 3.87 – 3.69 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.98, 133.37, 129.43, 90.54, 82.94, 66.79, 61.71, 59.13, 58.00, 25.72, 18.52, -5.67.

IR (neat, cm⁻¹) 3325, 2931, 2858, 1703.

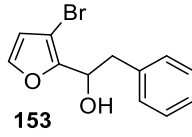
Furan-2-il(fenil)metanol (**147**) Bileşiminin Sentezi



Furan (**3**)'ün (2 g, 29.4 mmol) N₂ atmosferind -78 °C'de kuru THF (20 mL)'te çözüldü. Üzerine n-BuLi (18.4 mL, 29.4 mmol) yavaş damlalarla ilave edildi. Reaksiyon ortamının -10°C'ye kadar ısınana kadar karıştırıldı. Daha sonra tekrar -78°C'ye soğutuldu ve kuru THF içerisinde çözülmüş benzaldehit (1.02 mL, 14.7 mmol) damla damla ilave edildi. 1 gece karıştırılan reaksiyon NH₄Cl ile durduruldu. Organik faz EA (2x40 mL) ile ekstrakte edildi, Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı. Ürün silika jel kolonda saflaştırıldı. furan-2-il(fenil)metanol (**147**) %80 verimle elde edildi. Renksiz, sıvı. R_f=0.37 (%20 EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.32 (m, 6H), 6.34 (dd, J = 2.9, 1.7 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H).

1-(3-bromofuran-2-il)-2-feniletan-1-ol (153) Bileşığının Sentezi



DIPA (6.39 mL, 44.2 mmol) N₂ atmosferinde kuru THF içerisinde -78 ºC'ye çözeldü, üzerine n-BuLi (25.5 mL, 1.6 M) yavaş damlalarla ilave edildi. 10 dakika karıştırıldıktan sonra 3-bromofuran (5g, 34.02 mmol) ilave edildi. Reaksiyon -78 ila -60 ºC sıcaklık aralığında 1,5 saat karıştırıldı. Reaksiyon tekrar -78 ºC'ye soğutuldu ve kuru THF (10 mL) içerisinde çözünmüş fenil asetaldehit (6 mL, 51,03 mmol) yavaş damlalarla eklendi. Oda sıcaklığına gelen reaksiyon 1 gece karıştırıldı. Reaksiyon doygun NH₄Cl (10 mL) çözeltisi eklenerek durduruldu. Organik faz EA ile ekstrakte edildi, Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı. Ürün silika jel kolondan saflaştırıldı. 1-(3-bromofuran-2-il)-2-feniletan-1-ol (**153**) %75 verimle elde edildi. Açık sarı renkli, sıvı, R_f=0.36 (%10 EA/Hek.)

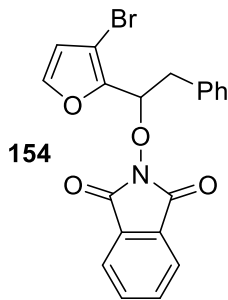
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.18 (m, 3H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 6.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 13.6, 7.9 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 2.21 (bs, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 151.5, 142.4, 137.0, 129.3, 128.5, 126.8, 113.9, 97.8, 66.9, 41.7

IR (neat, cm⁻¹) 3368, 3028, 2927.

CHN hesaplanan C₁₂H₁₁BrO₂: C, 53.96; H, 4.15; Br, 29.91; O, 11.98. Bulunan C, 54.12; H, 4.267.

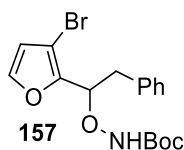
2-(1-(3-bromofuran-2-il)-2-feniletoksi)izoindolin-1,3-dion (154) Bileşığının Sentezi



Furfuril alkol **153** (4.5 g, 16.85 mmol), PPh₃ (13.2 g, 50.5 mmol) ve N-hidroksiftalimid (8.24 g, 50.5 mmol) N₂ atmosferinde kuru THF içerisinde 0°C’de çözüldü. Ardından DEAD (9.6 mL, 50.5 mmol) reaksiyon karışımının üzerine yavaş damlarla ilave edildi. 1 gece karıştırılan reaksiyon çıkış bileşığının bittiği gözlemlendiğinde reaksiyon su (20 mL) eklenerek durduruldu. Organik faz EA (3x70 mL) ile ekstrakte edildi, Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı. Ürün, silika jel kolonda kuru yükleme yöntemiyle EA/Hek sisteminde saflaştırıldı. 2-(1-(3-bromofuran-2-il)-2-feniletoksi)izoindolin-1,3-dion (**154**) %10 verimle elde edildi. Açık sarı renkli, katı. R_f = 0.40 (%20 EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77 – 7.62 (m, 4H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 5H), 6.27 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.66 – 5.57 (m, 1H), 3.67 – 3.45 (m, 2H).

***tert*-butil (1-(3-bromofuran-2-il)-2-feniletoksi)karbamat (157) Bileşiğinin Sentezi**



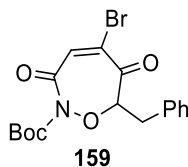
Ftalimit türevi **154** (5.3 g, 12.81 mmol) N₂ atmosferinde kuru DCM (20 mL)'de çözüldü. N₂H₄.H₂O (6.2 mL, 128 mmol) eklendi. Reaksiyon 14 saat karıştırıldıktan sonra sıvı faz alındı ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen katı **156** (3.5 g, 12.58 mmol) N₂ atmosferinde kuru THF (10 mL) içerisinde çözüldü, üzerine NEt₃ (2.8 mL, 20.24 mmol) ilave edildi. Boc₂O (3.6 g, 16.35 mmol) kuru THF (10 mL) içerisinde çözüldü ve reaksiyon karışımına ilave edilerek 1 gece karıştırıldı. Reaksiyon doymuş NH₄Cl (10 mL) ile durduruldu, EA (2x30 mL) ile ekstrakte edildi, Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı. Ürün silika jel kolonda saflaştırıldı. *tert*-butil (1-(3-bromofuran-2-il)-2-feniletoksi)karbamat **157** %70 verimle elde edildi. Açık sarı renkli, sıvı. R_f = 0.56(%20 EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.11 (m, 5H), 6.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.31 – 5.09 (m, 1H), 3.45 – 3.07 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.38, 148.46, 143.02, 136.34, 129.33, 128.52, 126.16, 113.99, 101.89, 81.79, 78.69, 37.32, 28.32.

IR (neat, cm⁻¹) 3300, 2981, 1711.

***tert*-butil 7-benzil-5-bromo-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat (159)
Bileşiğinin Sentezi**



Furan türevi **157**'nin (50 mg, 0.12 mmol) DCM içerisinde çözüldü, üzerine kartı *m*-CPBA (88 mg, 0.39 mmol) ilave edildi ve 1 gece karıştırıldı. Çıkış bileşiği tamamen bittikten sonra doygun NaHSO₃ çözeltisi eklenerek durduruldu. Karışım DCM (2x10 mL) ile ekstrakte edildikten sonra doygun NaHCO₃ ile yıkandı, Na₂SO₄ kullanılarak kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün **158** (47 mg, 0.12 mmol) aseton (3 mL) içerisinde çözüldü, üzerine Jones reaktifi (0.12 mL, 0.16 mmol) damla damla eklendi ve 15 dk karıştırıldı. Ürün oluşumu tamamlandıktan sonra çözücü uzaklaştırıldı. Karışım EA (10 mL) ile ekstrakte edildi, Na₂SO₄ ile kurutuldu, çözücü uzaklaştırıldı. *tert*-butil 7-benzil-5-bromo-3,6-diokso-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat **159** elde edildi. Sarı renkli, sıvı. R_f=0.80 (%40 EA/Hek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.31 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.89 – 3.65 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

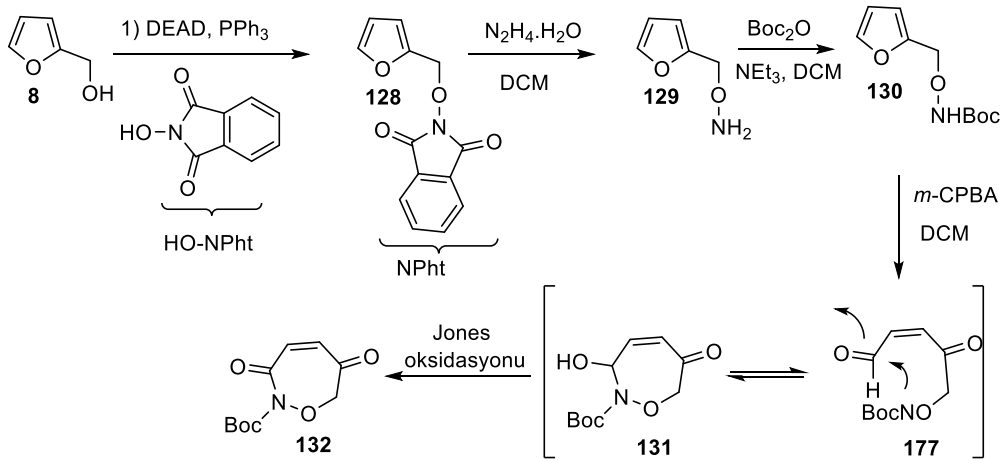
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 198.79, 165.07, 147.16, 143.13, 131.54, 129.65, 129.62, 128.83, 127.75, 92.71, 53.43, 40.90, 30.95, 27.81.

IR (neat, cm⁻¹) 3407, 2977, 1788, 1740.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu tez kapsamında furan halkasına bağlı alkil zincirinde C1 pozisyonuna hidroksilamin yerleştirilmiş furan türevlerinin sentezleri ve *m*-CPBA ile oksidasyonları incelendi.

Furfural uzun süre bekletilince polimerleştiğinden NaBH₄ ile indirgenerek furfuril alkole dönüştürülmeden önce saflaştırıldı. Hidroksil grubu Mitsunobu şartlarında ftalimit türevi **128**'e dönüştürüldü. Ftalimit türevi **128** hidrazin ile hidroliz edilerek hidroksilamin **129** elde edildi. NH₂ grubu oksijene ve karbondioksit hassas olduğundan Boc₂O ile korundu. Boc bileşiği **130**'un oksidasyonu proje kapsamında sentezlenecek diğer çıkış bileşiklerinin ön denemesi olması açısından **130** NBS ve *m*-CPBA ile yükseltgenmek suretiyle tepkime koşulları ve ürün profili incelendi. Ön çalışmalarda en uygun oksidasyonun *m*-CPBA ile gerçekleştiği görüldüğünden diğer oksidasyon çalışmalarında hep bu yöntem tercih edildi. Fotooksijenasyon ile oksidasyon şartlarının belirlenmesine yönelik bir çalışma yapılmadı. Çünkü mevcut metot yeterince başarılı bir şekilde ilerlemektedir. Oksidasyon ara ürünündeki aldehite hidroksilaminin saldırısı ile ara kademe ürünü olarak hemiaminal **131** oluşmaktadır. Hemiaminal **131**'in Jones oksidasyonu ile N-Boc-1,2-dioksazepin-3,6-dion (**132**) sentezlendi. Bileşik **131** kromatografik olarak saflaştırılmak istendiğinde bozunmakta ve ürün verimi düşmektedir.

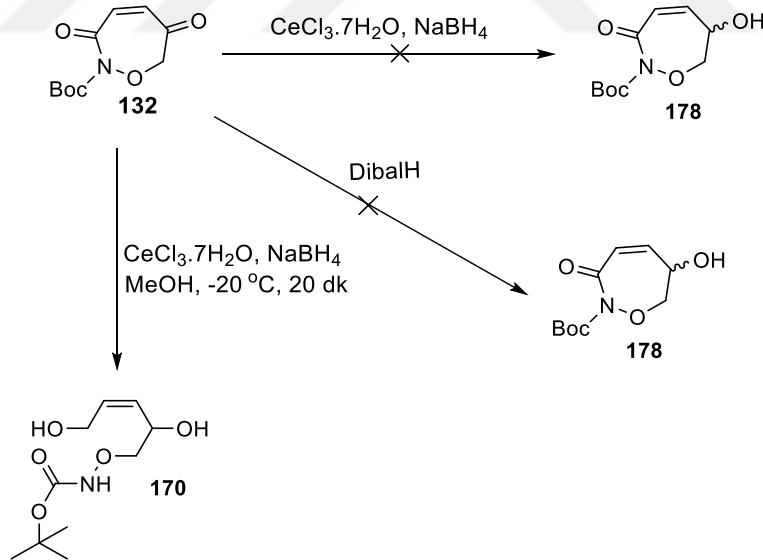


Şekil 51. 1,2-dioksazepin-3,6-dion bileşiğinin sentezi

Bu nedenle dioksazepin **132** iskelet yapısı elde edilir edilmez ham ürün Luche şartlarında indirgenmesi gerekmektedir. Bu indirgeme yönteminin çok genel ve yaygın olarak kullanılmasına rağmen her bir bileşik için şartların yeniden gözden geçirilmesi gerekmektedir.

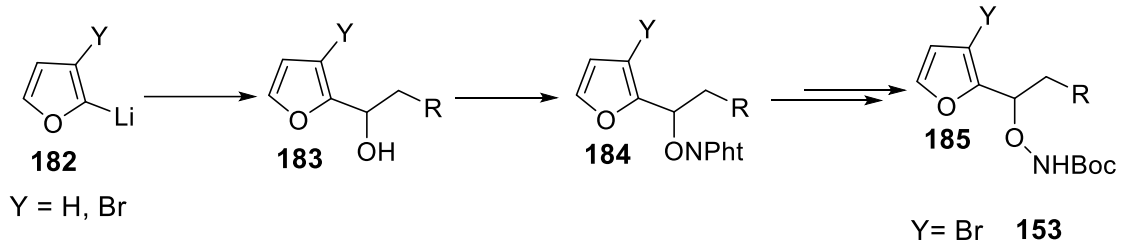
132'nin indirgenmesi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de metanol içerisinde ve katı $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ve NaBH_4 (birkaç parçada ilave) kullanılarak en yüksek verimli sonuç elde edilmiştir. Aksi takdirde çok fazla ürün oluşmakta ve bunların birbirlerinden ayrılması zorlaşmaktadır.

Bu tez kapsamında indirgemeleri gerçekleştirilen bütün örnek bileşikler için en uygun şartları belirlemek amacıyla optimizasyon çalışmaları yapıldı. 1,2-dioksazepin-3,6-dion (**132**)'de laktam ve keton olmak üzere iki farklı karbonil grubu bulunmaktadır. Seçilen indirmeğe metodunda bu karbonil gruplarından seçimli olarak sadece keton karbonilinin indirgeneceği öngörülürken yapılan reaksiyon denemelerinde laktam karbonilinin de indirgendiği ve halkanın açıldığı gözlemlendi. Laktam karbonilinin indirgenmesinin Ce(III) tuzunun bu karbonil grubunun reaktivitesini artırmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu durumun tez açısından avantajlı kısmı ilerleyen kademelerde laktam karbonilinin LiAlH_4 gibi güçlü indirgeyicilere gerek duyulmadan indirgenmesi olarak görüldü. Fakat keton karbonil grubunun indirgenmesinden sonra oluşması beklenen **178**'in elde edilememesi ve halkanın açılması sentetik organik kimya açısından bir eksiklik olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle **132**'nin $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de DibalH ile kontrollü bir şekilde (1 ekivalent) indirgenmesi de denendi ancak bu deneme **178**'i vermemekle birlikte yine **170** oluşmaktadır.



Şekil 52. 1,2-dioksazepin-3,6-dion (**132**) bileşiğinin indirgenme reaksiyonu

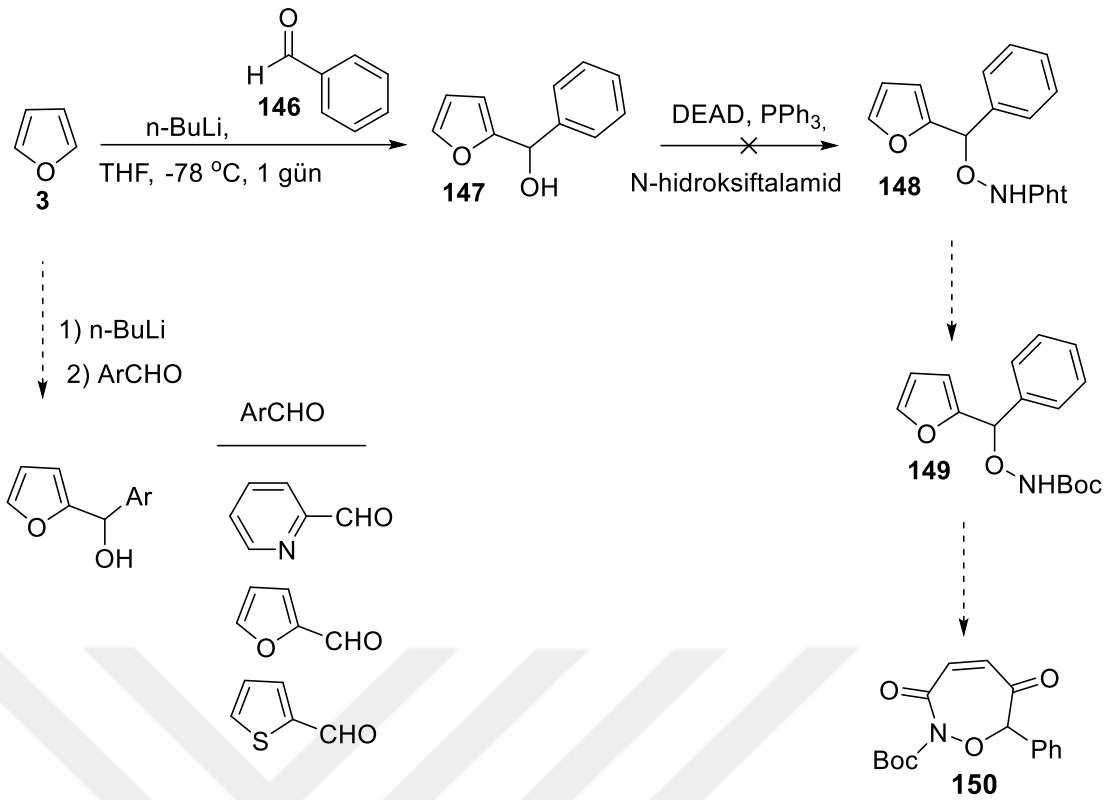
Furan -78 °C’de n-BuLi ile muamele edilerek furillityum tuzları hazırlandı. Reaksiyon ortamına alifatik aldehyitler ve benzaldehit ilave edilerek ilgili alkoller sentezlendi. 3-Bromofuran’ın furillityum tuzuna dönüştürülmesinde n-BuLi yerine LDA kullanılarak seçimli bir şekilde 3-bromofurillityum elde edilip alifatik aldehyitlerle reaksiyonları incelendi (Şekil 53).



Şekil 53. 185 bileşiğinin sentezi

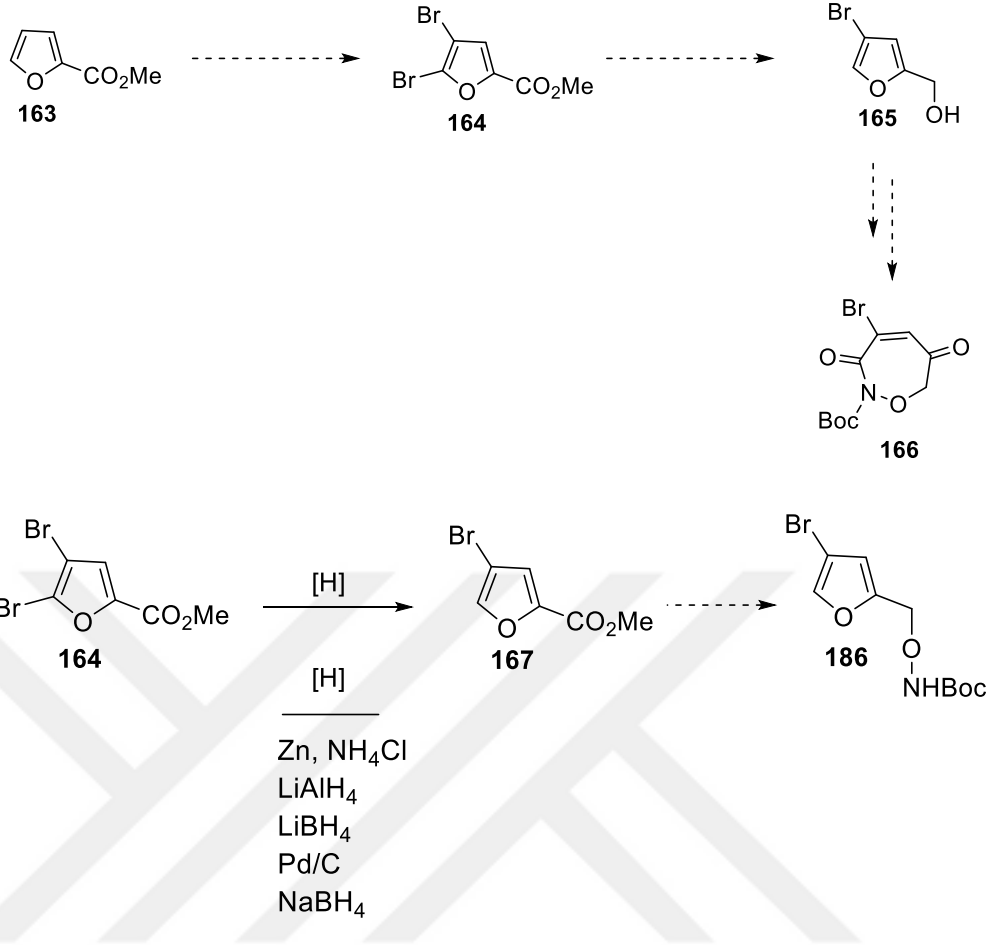
Hidroksil gruplarının Mitsunobu reaksiyonu ile hidroksilamine dönüştürülmeleri Y = H olması durumunda sorunsuzca ilerlerken Y = Br olduğunda dehalojenasyonla karşılaşıldı (Şekil 53). Dehalojenasyonun PPh₃’in bromo saldırısından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bilindiği gibi PPh₃, CCl₄ ve CBr₄ ile halojenlere saldırarak reaksiyon vermektedir. Ürün karışımlarının R_f değerlerinin birbirlerine çok yakın olmasından dolayı **153**’ün (Y = Br) saflaştırılması zorluklarla karşılaşılanın yanı sıra düşük verimle oluşmaktadır.

R grubu fenil olduğunda, moleküle hidroksifalimit yerleştirilmesi için yapılan Mitsunobu reaksiyonu başarısızlıkla sonuçlandı (**147**’nin (Y = H, R = fenil) sentezi). Reaksiyonun, hidroksil grubunun etrafında bulunan furan ve benzen halkasının, nükleofilin bu merkeze yaklaşmasını sterik olarak engellediğinden dolayı ilerlemediği veya ortamdaki reaktifler ve çıkış bileşiğinin reaksiyona girerek oluşturacağı ylidin ortamda hiç oluşmamasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu yüzden bu tez kapsamında incelenmesi düşünülen aril ve heteroaril türevler ile denemeler yapılamadı.



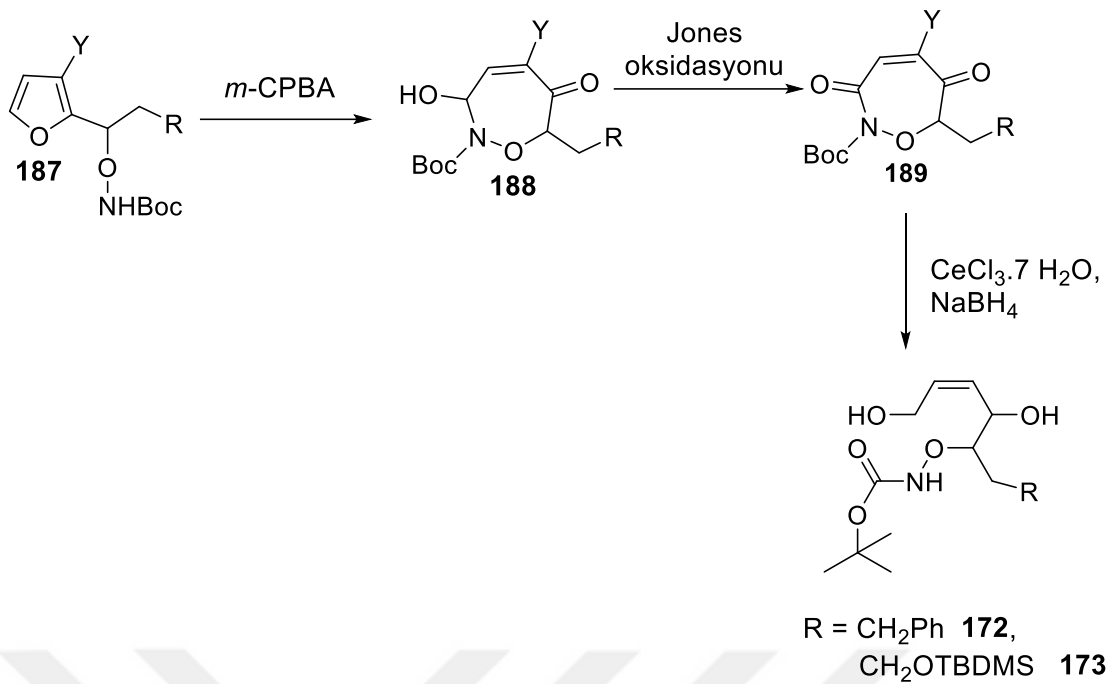
Şekil 54. *tert*-butil 3,6-diokso-7-fenil-6,7-dihidro-1,2-oksazepin-2(3H)-karboksilat (**150**) bileşiğinin sentezi

Bu tez kapsamında sentezini ve oksidasyonunu incelemeyi planladığımız **166**'nın çıkış bileşiği olan 4-bromofuran'ın 4,5-dibromofuran'dan hazırlanması gerekmektedir (Şekil 55). Bu amaçla sorunsuzca sentezlenen **164**'den 5- pozisyonundaki bromun uzaklaştırılması için Zn, LiAlH_4 , LiBH_4 , NaBH_4 ve hidrojenasyon yöntemleri denendi ancak her biri ürün karışımı (**167**, **165**) verdi. Ürünlerin R_f değerlerinin aynı olması sebebiyle istenen ürünün kromatografik ayırımı başarısızlıkla sonuçlandı. Bu nedenle **166** ve oksidasyonu gerçekleştirilemedi.



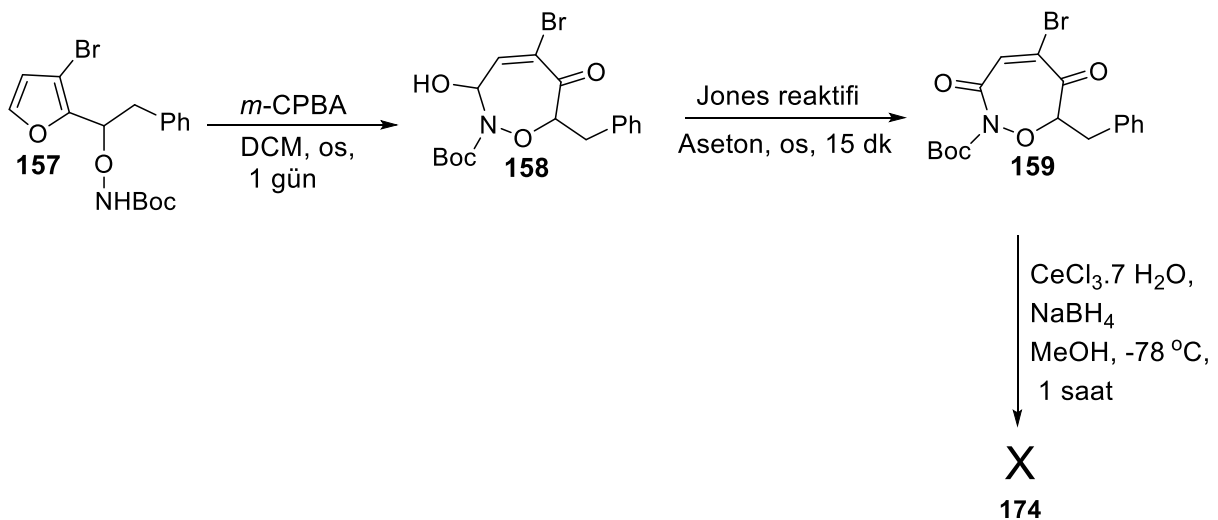
Şekil 55. Metil 4,5-dibromofuran-2-karboksilat (**164**) bileşiğinin dehalojenasyonu ve indirgenmesi

C1 pozisyonunda R grubu içeren örneklerin oksidasyonları ve indirgenmeleri geliştirilen yöntemle incelendiğinde **172** ve **173** başarılı bir şekilde elde edildi (Şekil 56). Bu bileşiklerin stereokimyası X-Ray analizi ile belirlendi.



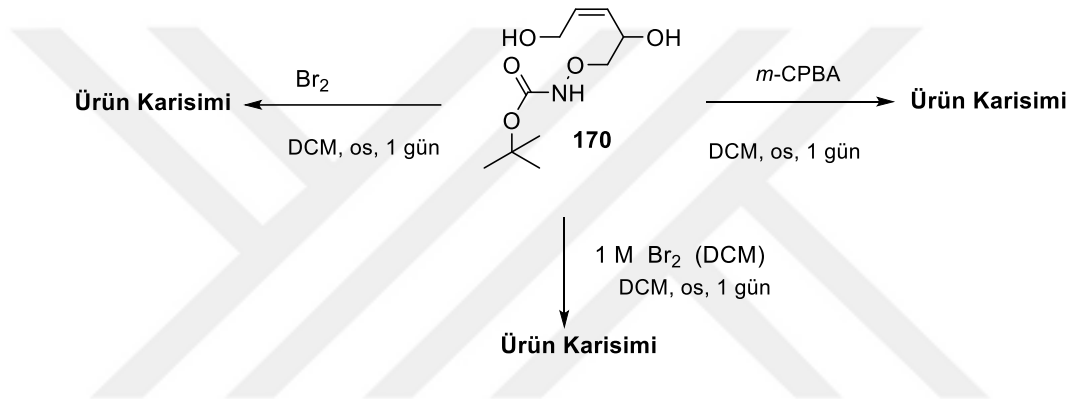
Şekil 56. *tert*-butil (Z)-((3,6-dihidroksi-1-fenilheks-4-en-2-il)oksi)karbamat (**172**) ve *tert*-butil (Z)-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-3,6-dihidroksiheks-4-en-2-il)oksi)karbamat (**173**) bileşiğinin sentezi

157'nin oksidasyonu ve Luche şartlarında indirgenmesi denendi (Şekil 57). Fakat indirgeme ürününü diğer indirgeme ürünlerine benzememekle birlikte yapının kesin olarak belirlenebilmesi için X-Ray analizine ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan tüm çalışmalara rağmen analiz edilebilecek uygun kristaller elde edilememiştir. Bu nedenle kristallendirme çalışmaları devam edecektir.



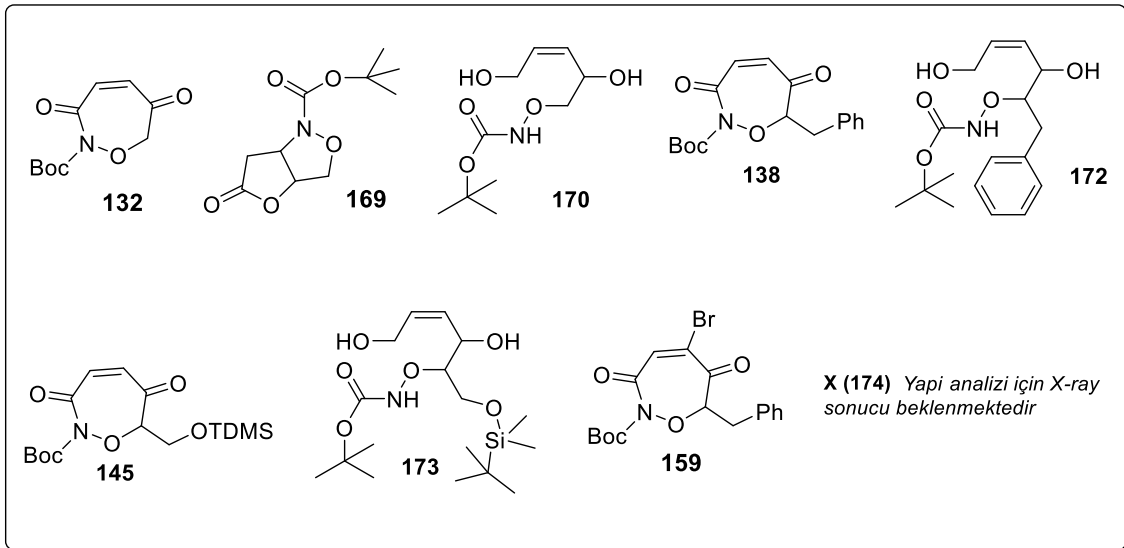
Şekil 57. **174** bileşiğinin sentezi

Bu tez kapsamında **170**'in epoksidasyonu incelendi. Bu amaçla, bileşiğin DCM içerisindeki çözeltisine *m*-CPBA ilave edildi ve 0 °C'den oda sıcaklığına kadar karıştırılan reaksiyon TLC ile takip edildi (Şekil 58). TLC'de çok sayıda ürünün oluştuğu ve spotların bazılarının R_f değerlerinin birbirine çok yakın olmasından dolayı ürün karışımının ayrılması mümkün olmadığı anlaşıldı. *m*-CPBA'nın başka bir şekilde molekül ile etkileşebileceği düşünülerek alken reaktivitesinin brominasyon ile test edilmesine karar verildi. Ayrıca brominasyonun başarılı olması durumunda, yapılacak bir eliminasyon ile çift bağa brom yerleştirilebileceği ön görüldü. Ancak, DCM içerisinde **170**'in kontrollü bir şekilde gerçekleştirilen brominasyonunda kayda değer bir ürün dağılımı elde edilemedi; bunun yerine TLC'de çok sayıda spot ile karşılaşıldı. (Şekil 58). Her iki sonuç oksazepin halka sisteminin olefinik kısımdan fonksiyonellendirilmesinin mümkün olmadığını göstermektedir.



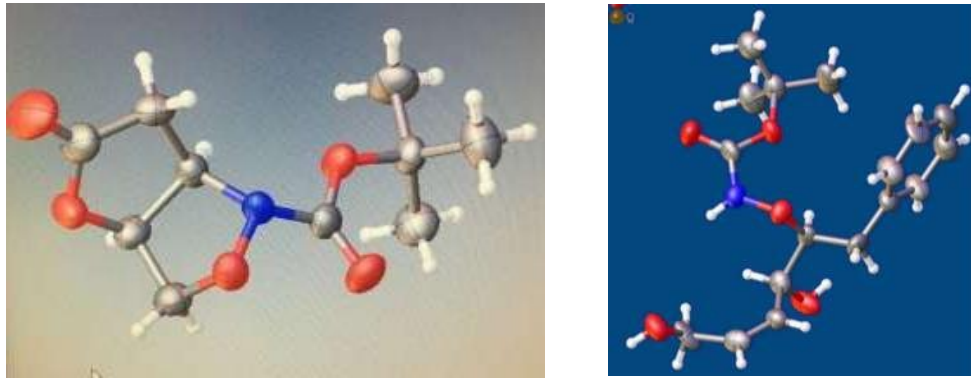
Şekil 58. *tert*-butil (*Z*)-((2,5-dihidroksipent-3-en-1-il)oksi)karbamat (**170**) bileşiğinin oksidasyon denemeleri

Bu tez kapsamında önerildiği gibi basit çıkış bileşiklerden başlayarak sentezi başka yöntemlerle çok kolay olmayan yapısal olarak kompleks, prokiral ve kiral merkezler içeren bileşiklerin sentezine yönelik kurguladığımız hipotezin genel olarak başarı ile sonuçlandığı görüldü. Bu tez kapsamında literatürde ilk defa 1,2-dioksazepine-3,6-dion bileşiği ve onun türevlerinin sentezi başarıldı (Şekil 59).



Şekil 59. Sentezlenen moleküller

Son ürünlerin yapısı ve relatif stereokimyalarını belirlemek üzere ^1H NMR, ^{13}C NMR, APT, HMBC, HSQS ve HRMS analizleri yapıldı. NMR spektrumlarına göre yapısı tahmin edilen moleküller kütle analizleri ile doğrulanamadığı için bir sonuca varılamadı. Bu nedenle X-Ray analizi için katı formda elde edilen **169**, **170**, **172** ve **173** için uygun kristaller elde edebilmek adına yoğun bir şekilde çalışıldı. **169** ve **172**'nin uygun kristalleri elde edildi ve X-Ray analizi ile yapılar aydınlatıldı.



Şekil 60. *tert*-butil 5-oksotetrahydrofuro[3,2-*c*]izooksozazol-1(3H)-karboksilat (**169**) ve *tert*-butil (Z)-((3,6-dihidroksi-1-fenilheks-4-en-2-il)oksi)karbamat (**172**) bileşiğinin X-Ray görüntüleri

KAYNAKLAR

- Achmatowicz, O., Bukowski, P., Szechner, B., Zwierzchowska, Z. and Zamojski, A., 1971. Synthesis of Metil 2,3-Dideoksi-Dl-Alk-2-Enopyranosides from Furan Compounds - General Approach to Total Synthesis of Monosaccharides. *Tetrahedron*, 27(10), 1973.
- Alonso, D., Perez, M., Gomez, G., Covelo, B. and Fall, Y., 2005. The furan approach to oxacycles. Part 3: Stereoselective synthesis of 2,3-disubstituted tetrahydropyrans. *Tetrahedron*, 61(8), 2021-2026.
- Altundas, R. and Balci, M., 1993. Photooksigenation of an Enol Ether - Synthesis of Exo-3,4-Dioxa 2,5-Dimetoksi-7,8-Benzo[4.2.2.0(2,5)]Deca-7,9-Diene and Endo-3,4-Dioxa-2,5-Dimetoksi-7,8-Benzo[4.2.2.0(2,5)]Deca-7,9-Diene and Its Chemical-Transformations. *Tetrahedron*, 49(29), 6521-6526.
- Ballini, R. and Bosica, G., 1998. Synthesis of (E)-4-oksonon-2-enoic acid, a natural antibiotic produced by *Streptomyces olivaceus*. *Journal of Natural Products*, 61(5), 673-674.
- Bates, R. W., Sa-Ei, K., 2002. O-alkenylhidroksilamins: A new concept for cyclofunctionalization. *Org. Lett.*, 4 (24), 4225-4227.
- Boullosa, S., Gándara, Z., Pérez, M., Gómez, G. and Fall, Y., 2008. The furan approach to thiacyclic compounds. Stereoselective synthesis of 2,3-disubstituted tetrahydrothiopyrans. *Tetrahedron Lett.*, 49 (25), 4040-4042.
- Burke, M. D., Berger, E. M. and Schreiber, S. L., 2004. A synthesis strategy yielding skeletally diverse small molecules combinatorially. *Journal of the American Chemical Society*, 126(43), 14095-14104.
- Canoa, P., Vega, N., Pérez, M., Gómez, G. and Fall, Y., 2008. Stereoselective synthesis of polytetrahydropyrans. *Tetrahedron Letters*, 49, 1149-1151.
- Cassidy, M. P. and Padwa, A., 2004. An aza-achmatowicz approach toward the hidroksilated piperidine alkaloids (+/-)-azimic acid and (+/-)-deoksocassine. *Organic Letters*, 6(22), 4029-4031.
- Cassidy, M.P., Mon Leverett, C., A. and 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.
- Cermola, F., Iesce, M. R. and Buonerba, G., 2005. Dye-sensitized photooksigenation of furanosyl furans: Synthesis of a new pyridazine C-nucleoside. *Journal of Organic Chemistry*, 70(16), 6503-6505.
- Ciufolini, Marco A., Hermann, Cynthia Y. W. and Dong, Q., 1998. Nitrogen Heterocycles From Furans- The Aza-Achmatowicz Reaction. *Synlett.*, (2), 105-114.
- Clive, D. L. J. and Ou, L. G., 2005. Conversion of furans into gamma-hidroksibutenolides: Use of sodium chlorite. *Journal of Organic Chemistry*, 70(8), 3318-3320.
- Demeke, D. and Forsyth, C. J., 2003. Total synthesis and stereochemistry of (-)-cacospongionolide F. *Organic Letters*, 5(7), 991-994.
- Fall, Y., Vidal, B., Alonso, D. and Gomez, G., 2003. Synthesis of seven-membered oxacycles. Part 2: The furan approach. *Tetrahedron Letters*, 44(24), 4467-4469.

- Garcia, I., Pérez, M., Gándara, Z., Gomez, G. and Fall, Y. 2008. The furan approach to azacyclic compounds. *Tetrahedron Letters*, 49, 3609-3612.
- Georgiou, T., Tofi, M., Montagnon, T. and Vassilikogiannakis, G., 2006. A versatile and general one-pot method for synthesizing bis-spiroketal motifs. *Organic Letters*, 8(9), 1945-1948.
- Gollnick, K. and Griesbeck, A., 1985. Singlet Oksigen Photooksigenation of Furans - Isolation and Reactions of (4+2)-Cycloaddition Products (Unsaturated Sec-Ozonides). *Tetrahedron*, 41(11), 2057-2068.
- Gómez, G., Rivera, H., García, I., Estévez, L. and Fall, Y., 2005. The furan approach to carbocyclic systems. Synthesis of cyclohexane derivatives from butenolides through an intramolecular Michael addition. *Tetrahedron Letters*, 46, 5819-5822.
- Guérin, D., Dez, I., Gaumont, A., Pannecouke, X. and Bonnaire, S., 2018. Ring-closing metathesis of fluoroalkenes toward the synthesis of fluorinated heterocycles containing an oxaza bond. *Comptes Rendus Chimie*, 21, 740-748.
- Harris, J. M. and Padwa, A., 2003. A flexible approach toward trisubstituted piperidines and indolizidines: Synthesis of 6-epi-indolizidine 223A. *Journal of Organic Chemistry*, 68(11), 4371-4381.
- Harris, J. M., Keranen, M. D., Nguyen, H., Young, V. G. and O'Doherty, G. A., 2000., Syntheses of four D- and L-hexoses via diastereoselective and enantioselective dihidroksilation reactions. *Carbohydrate Research*, 328(1), 17-36.
- Harris, J.M., Keranen, M.D., Nguyen, H., Young V.G. and O'Doherty, G.A., 2000. Synthesis of four D- and L-hexoses via diastereo selective and enantio selective dihidroksilation reactions. *Carbohydrate research*, (328), 17-36.
- Haukaas, M. H. and O'Doherty, G. A., 2001. Synthesis of D- and L-deoximannojirimycin via an asymmetric aminohidroksilation of vinylfuran. *Organic Letters*, 3(3), 401-404.
- Hayes, S. J., Knight, D. W., Smith, A. W. T. and O'Halloran, M. J., 2010. On the curious oxidations of 2-furyletanols. *Tetrahedron Letters*, 51(4), 720-723.
- Hjelmgaard, T., Persson, T., Rasmussen, T. B., Givskov, M. and Nielsen, J., 2003. Synthesis of furanone-based natural product analogues with quorum sensing antagonist activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11(15), 3261-3271.
- Kalaitzakis, D., Montagnon, T., Antonatou, E., Bardají, N. and Vassilikogiannakis, G., 2013. From Simple Furans to Complex Nitrogen-Bearing Aromatic Polycycles by Means of a Flexible and General Reaction Sequence Initiated by Singlet Oksigen. *Chemistry-A European Journal*, 19, 10119-10123.
- Kalaitzakis, D., Noutsias, D. and Vassilikogiannakis, G., 2015. First Total Synthesis of Pandamarine. *Organic Letters*, 17(14), 3596-3599.
- Kalaitzakis, D., Triantafyllakis, M., Ioannou, G. I. and Vassilikogiannakis, G., 2017. One-Pot Transformation of Simple Furans into Octahydroindole Scaffolds. *Angewandte Chemie-International Edition*, 56(14), 4020-4023.
- Kouridaki, A., Montagnon, T., Tofi, M. and Vassilikogiannakis, G., 2012. Photooxidations of 2-(γ , ϵ -Dihidroksialkyl) Furans in Water: Synthesis of DE-Bicycles of the Pectenotoxins. *Organic letters*, 14, 2374-2377.
- Kazancioglu, E. A., Kazancioglu, M. Z., Fistikci, M., Secen, H. and Altundas, R., 2013. Photooksigenation of Azidoalkyl Furans: Catalyst-Free Triazole and New Endoperoxide Rearrangement. *Organic Letters*, 15(18), 4790-4793.

- Kazancioglu, M. Z., Kazancioglu, E. A., Secen, H. and Altundas, R., 2015. Oxidation of aminoalkyl and hidroksilaminoalkyl furans. *Tetrahedron Letters*, 56(50), 6994-6997.
- Kazancioglu, M. Z., Kazancioglu, E. A., Secen, H. and Altundas, R., 2016. Oxidation of azidoalkyl furans. *Tetrahedron Letters*, 57(50), 5611-5615.
- Kobayashi, Y. and Matsuumi, M., 2000. First total synthesis of grahamimycin A. *Journal of Organic Chemistry*, 65(21), 7221-7224.
- Kobayashi, Y., Katsuno, H. and Sato, F., 1983. Peracid-Induced Oxidation of 2,5-Disubstituted Furans to Cis-1,2-Diacyletilenes. *Chemistry Letters*(11), 1771-1774.
- Kobayashi, Y., Nakano, M., Kumar, G. B. and Kishihara, K., 1998. Efficient conditions for conversion of 2-substituted furans into 4-oksigenated 2-enoic acids and its application to synthesis of (+)-aspicilin, (+)-patulolide A, and (-)-pyrenophorin. *Journal of Organic Chemistry*, 63(21), 7505-7515.
- Kobayashi, Y., Kumar, G. B., Kurachi, T., Acharya, H. P., Yamazaki, T. and Kitazume, T., 2001. Furan ring oxidation strategy for the synthesis of macrosphelides A and B. *The Journal of organic chemistry*, 66(6), 2011-2018.
- Kotzabasaki, V., Vassilikogiannakis, G. and Stratakis, M., 2016. Regiocontrolled Synthesis of gamma-Hidroksibutenolides via Singlet Oksigen-Mediated Oxidation of 2-Thiofenil Furans. *Journal of Organic Chemistry*, 81(10), 4406-4411.
- Lee, D. S., Sello, J. K. and Schreiber, S. L., 2000. Pairwise use of complexity-generating reactions in diversity-oriented organic synthesis. *Organic Letters*, 2, 709-712.
- Lefebvre, Y., 1972. Oxidation of Furans .1. Synthesis of 6-Hidroksi-2h-Pyran-3(6h)-Ones. *Tetrahedron Letters*(2), 133-&.
- Lepage, L. and Lepage, Y., 1983. A Convenient Preparation of 1,4-Dikarbonil Compounds by Ring Cleavage of Furans with Cerium(IV) Ammonium-Nitrate. *Synthesis-Stuttgart*(12), 1018-1019.
- Leverett, C. A., Cassidy, M. P. and Padwa, A., 2006. Application of the aza-Achmatowicz oxidative rearrangement for the stereoselective synthesis of the Cassia and Prosopis alkaloid family. *Journal of Organic Chemistry*, 71(22), 8591-8601.
- Lykakis, I.N., Zaravinos, I.P., Raptis, C. and Stratakis, M., 2009. Divergent synthesis of the co-isolated mycotoxins longianone, isopatulin, and (Z)-ascladiol via furan oxidation. *J.Org Chem.*, (16), 6339-42.
- Maras, A., Altay, A. and Ballini, R., 2008. Alternative, high-yield synthesis of (E)-4-oksonon-2-enoic acid from 2-metoksifuran. *Synthetic Communications*, 38(2), 212-216.
- Margaros, I., Montagnon, T., Tofi, M., Pavlakos, E. and Vassilikogiannakis, G., 2006. The power of singlet oksigen chemistry in biomimetic syntheses. *Tetrahedron*, 62, 5308-5317.
- Margaros, I., Montagnon, T. and Vassilikogiannakis, G., 2007. Spiroperoksi lactones from furans in one pot: Synthesis of (+)-premnalane A. *Organic letters*, 9, 5585-5588.
- Margaros, I. and Vassilikogiannakis, G., 2007. Synthesis of chinensines AE. *The Journal of organic chemistry*, 72, 4826-4831.
- Margaros, I. and Vassilikogiannakis, G., 2008. Synthesis of (+)-Zerumin B using a regioselective singlet oksigen furan oxidation. *The Journal of organic chemistry*, 73, 2021-2023.

- Montagnon, T., Tofi, M. and Vassilikogiannakis, G., 2008. Using singlet oksigen to synthesize polyoksigenated natural products from furans. *Accounts of Chemical Research*, 41, 1001-1011.
- Ngooi, T. K., Scilimati, A., Guo, Z. W. and Sih, C. J., 1989. A Chemoenzymatic Route to (-)-Pyrenophorin. *Journal of Organic Chemistry*, 54(4), 911-914.
- Noutsias, D., Kouridaki, A. and Vassilikogiannakis, G., 2011. Scope and Limitations of the Photooxidations of 2-(α -Hidroksialkyl)furans: Synthesis of 2-Hidroksi-exo-brevicomin. *Organic Letters*, 13(5), 1166-1169.
- Noutsias, D., Kouridaki, A. and Vassilikogiannakis, G., 2011. Scope and Limitations of the Photooxidations of 2-(α -Hidroksialkyl) furans: Synthesis of 2-Hidroksi-exo-brevicomin. *Organic letters*, 13, 1166-1169.
- Noutsias, D., Alexopoulou, I., Montagnon, T. and Vassilikogiannakis, G., 2012. Using water, light, air and spirulina to access a wide variety of polyoksigenated compounds. *Green Chem.*, 14, 601-604.
- Onitsuka, S., Nishino, H. and Kurosawa, K., 2001. Photooksigenation of 3-acetyl-5-aryl-2-metilfurans via endoperoxide intermediate and the following reactions. *Tetrahedron*, 57(28), 6003-6009.
- Patil, S. N., Stephens, B. E. and Liu, F., 2008. A tandem Baylis-Hillman-singlet oksigen oxidation reaction for facile synthesis of gamma-substituted gamma-hidroksibutenolides. *Tetrahedron*, 64(48), 10831-10836.
- Pavlakos, E., Georgiou, T., Tofi, M., Montagnon, T. and Vassilikogiannakis, G., 2009. γ -Spiroketal γ -Lactones from 2-(γ -Hidroksialkyl) furans: Syntheses of epi-Pyrenolides D and Crassalactone D. *Organic letters*, 11, 4556-4559.
- Pfefferle, C., Kempter, C., Metzger, J. W. and Fiedler, H.P.J., 1996. (E)-4-Oksonon-2-enoic Acid, an Antibiotically Active Fatty Acid Produced by *Streptomyces olivaceus* Tü 4018, *Journal of Antibiotics.*, (8), 826-828.
- Piancatelli, G., Scettri, A. and Dauria, M., 1980. Oxidative Ring-Opening of Furan-Derivatives to Alpha,Beta-Unsaturated Gamma-Dikarbonil Compounds, Useful Intermediates for 3-Oksocyclopentenenes Synthesis. *Tetrahedron*, 36(5), 661-663.
- Righi, G., Antonioletti, R., Ciabrone, S. and Fiorini, F., 2005. Stereocontrolled synthesis of alpha-furyl amines and alpha-furyl carbinols. *Tetrahedron Letters*, 46(33), 5467-5469.
- Robertson, J., Meo, P., Dallimore, J. W. P., Doyle, B. M. and Hoarau, C., 2004. Stereloselective synthesis of the lituarine tricyclic spiroacetal. *Organic Letters*, 6(21), 3861-3863.
- Schreiber, S. L., 2000. Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery. *Science*, 287, 1964-1969.
- Teijeira, M., Lois Suárez, P., Gómez, G., Terán, C. and Fall, Y., 2005. The furan approach to oxacycles. Part 5: Synthesis of a chiral butenolide, building block towards biologically interesting natural products. *Tetrahedron letters*, 46, 5889-5892.
- Tofi, M., Georgiou, T., Montagnon, T. and Vassilikogiannakis, G., 2005. Regioselective ortho lithiation of 3-aryl and 3-styryl furans. *Organic letters*, 7, 3347-3350.
- Tofi, M., Koltsida, K. and Vassilikogiannakis, G., 2009. Singlet-Oksigen-Mediated One-Pot Synthesis of 3-Keto-tetrahydrofurans from 2-(beta-Hidroksialkyl) Furans. *Organic Letters*, 11(2), 313-316.

- Van der Pijl, F., Harmel, R. K., Richelle, G. J. J., Janssen, P., Van Delft, F. L. and Rutjes, F. P. J. T., 2014. Organocatalytic Entry into 2,6-Disubstituted Aza-Achmatowicz Piperidinones: Application to (-)-Sedacryptine and Its Epimer. *Organic Letters*, 16, 2038-2041.
- Vassilikogiannakis, G., Alexopoulou, I., Tofi, M. and Montagnon, T., 2010. Singlet oksigen initiated cascade transformation of a simple difuran into the key ABC-ring motif of the pectenotoxins. *Chem. Commun.*, 47, 259-261.
- Yang, Y. K. and Tae, J., 2003. Synthesis of heterocycles containing an N-O bond by ring-closing metathesis of dienes tethered by hidroksilamin. *Synlett*, 1043-1045.
- Yang, Z., Tang, P., Gauuan, J.F. and Molino, B.F., 2009. Asymmetric total synthesis of (+)-crassalactone D. *J. Org Chem.*, 74 (24), 9546-9.
- Yu, J. Q. and Corey, E. J., 2003. A mild, catalytic, and highly selective method for the oxidation of alpha,beta-enones to 1,4-enedions. *Journal of the American Chemical Society*, 125(11), 3232-3233.
- Wu, B., Feast, G. C., Thompson, A. L. and Robertson, J., 2012. Synthesis of Stereoisomers of Artemisia and Chrysanthemum Bis(acetylenic) Enol Ether Spiroacetals. *The Journal of Organic Chemistry*, 77, 10623-10630.
- Zhou, W. S., Lu, Z. H. and Wang, Z. M., 1991. An efficient preparation of optically active α -furfuryl amide by kinetic. *Tetrahedron.*, 49(13), 2641-2654.

ÖZGEÇMİŞ

1. Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	: Büşra Nur Aydın Kandemir
Doğum tarihi	:
Doğum Yeri	:
Uyruğu	:
Adres	:
Tel	:
E-mail	:
Eğitim	
Lise	: Pendik Alparslan Anadolu Lisesi
Lisans	: Atatürk Üniversitesi-Fan Fakültesi Kimya Bölümü
Yüksek lisans	: Atatürk Üniversitesi-Fen Bilimleri Enstitüsü-Organik Kimya
Doktora	: Atatürk Üniversitesi-Fen Bilimleri Enstitüsü-Organik Kimya
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	: İyi
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kimyagerler Derneği	
Tezden Üretilmiş Yayınlar	