

**T.C.**  
**GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**SÜBSTİTÜE İZOKSAZOLİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

**BEYZA HAMUR**

**DOKTORA TEZİ**  
**KİMYA ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN: PROF. DR. RAMAZAN ALTUNDAŞ**

**NİSAN 2025**

**T.C.**  
**GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**SÜBSTİTÜE İZOKSAZOLİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN**  
**SENTEZİ**

**BEYZA HAMUR**

**DOKTORA TEZİ**  
**KİMYA ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN: PROF. DR. RAMAZAN ALTUNDAŞ**

**NİSAN 2025**

**T.R.**  
**GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY**  
**GRADUATE SCHOOL**

**SYNTHESIS OF SUBSTITUTED ISOXAZOLINE  
DERIVATIVES**

**BEYZA HAMUR**

**A THESIS OF DOCTORATE**  
**DEPARTMENT OF CHEMISTRY**

**DANIŞMAN: PROF. DR. RAMAZAN ALTUNDAŞ**

**APRIL 2025**

## **DOKTORA JÜRİ ONAY FORMU**

GTÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun 24/03/2025 tarih ve 2025/20 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 08/04/2025 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Beyza HAMUR'un tez çalışması Kimya Anabilim dalında DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

### **JÜRİ**

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

ÜYE

: Prof. Dr. Safiye Sağ ERDEM

ÜYE

: Doç. Dr. İrem KULU

ÜYE

: Prof. Dr. Ahmet Ceyhan GÖREN

ÜYE

: Doç. Dr. Safacan KÖLEMEN

### **ONAY**

Gebze Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun

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

**İMZA/MÜHÜR**



*Sevgili Aileme*

## ÖZET

Furan halkası, hem fotokimyasal hem de kimyasal oksidasyon koşulları altında reaksiyona girdiğinde, yapısal olarak önemli bir dönüşüm geçirerek  $\alpha,\beta$ -doymamış-1,4-dion bileşiklerine dönüşmektedir. Bu dönüşüm, özellikle organik sentezde karmaşık moleküllerin oluşturulması için önemli bir ara basamak teşkil eder. Furan halkasına bağlı alkil yan zincirlerde yer alan nükleofilik gruplar, uygulanan oksidasyon koşullarına bağlı olarak oluşan ara ürünlerle etkileşime girerek, yapısal olarak karmaşık yeni bileşiklerin oluşumunu mümkün kılmaktadır. Bu çalışmada epiklorohidrin, furillityum ve metil furillityum ile regioslektif olarak açıldı. Alkil zincirin 2-pozisyonunda bulunan hidroksil grubu basit modifikasyonlarla hidroksilamine çevrilip Boc<sub>2</sub>O ile korundu. Furan halkası NBS ile oksitlenerek izoksazolin iskeleti açığa çıkarıldı. Elde edilen  $\alpha,\beta$ -doymamış sistem, Ru<sup>3+</sup> katalizörlüğünde parçalanarak izoksazolin karboksilik asit ve alkol türevleri elde edildi. Bu tez çalışması sonucunda, izoksazolin türevlerinin enantiyomerik olarak saf biçimde sentezlenebilmesine olanak tanıyan, literatürde ilk kez bu çalışmayla tanımlanan genel bir yöntem geliştirildi. Ayrıca, izoksazolinde bulunan imin grubu NaBH<sub>4</sub>/NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O eşliğinde indirgenme denemeleri yapılarak asiklik 1,3-aminoalkol türevlerinin sentezleri de araştırıldı. İzoksazolin halkası, özellikle farmasötik kimyada önemli bir yapı taşıdır. Beş üyeli, heteroatom içeren bu halka; biyolojik olarak aktif birçok doğal ve sentetik bileşiğin yapısında yer almakta, başta antikanser, antimikrobiyal ve antiinflamatuvar olmak üzere çeşitli biyolojik aktiviteler göstermektedir. Stabil yapısı ve reaktif fonksiyonel gruplara sahip olması nedeniyle izoksazolin türevleri, ilaç tasarımı ve moleküler iskelet geliştirme açısından oldukça değerli bileşiklerdir. Çok sayıda antikanser bileşiğin yapısında yer alan 2-izoksazolin iskelet yapısına, 3- pozisyonundan L-fenilalanin ve L-lösin amino asitlerinin yerleştirilmesi ile yeni ve potansiyel olarak etkili antikanser bileşiklerin rasyonel tasarımı yapıldı ve bu bileşiklerin *in silico* yöntemlerle biyolojik etkileri incelendi. Bu sayede, yeni nesil hedefe yönelik antikanser ilaç adaylarının keşfi için güçlü bir yaklaşım geliştirildi.

**Anahtar Kelimeler:** Furan, Oksidasyon, İzoksazolin, Enantiyosaf izoksazolin türevleri, Proteazom inhibitörü, Yeni psödoeptit türevleri.

## ABSTRACT

Furan undergoes a structurally significant transformation upon photochemical or chemical oxidation, being converted into an  $\alpha,\beta$ -unsaturated 1,4-dione. This transformation represents a key intermediate step, particularly in the synthesis of complex molecules in organic chemistry. Nucleophilic groups located on the alkyl side chains attached to the furan ring can interact with the intermediates formed under oxidative conditions, enabling the formation of structurally complex new compounds. In this study epichlorohydrin was opened regioselectively by furyl or methyl furyl lithium. The hydroxyl group at the 2-position of alkyl chain was converted to the Boc protected hydroxylamine via simple modifications. The isoxazoline skeleton was revealed by oxidation of furan unit by NBS. The  $\alpha,\beta$ -unsaturated double bond was cleaved by  $\text{Ru}^{3+}$  to obtain the isoxazoline carboxylic acid and alcohol derivatives. This thesis led to the development of a general methodology—described herein for the first time in the literature—that enables the enantiomerically pure synthesis of isoxazoline derivatives. Moreover, the synthesis of acyclic 1,3-aminoalcohol derivatives were investigated by the reduction of the imine unit of isoxazoline with  $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . The isoxazoline ring constitutes a structurally significant scaffold, particularly in the field of pharmaceutical chemistry. As a five-membered heterocycle containing heteroatoms, it is found in a wide range of biologically active natural and synthetic compounds, exhibiting diverse pharmacological properties, most notably anticancer, antimicrobial, and anti-inflammatory activities. Owing to its structural stability and the presence of reactive functional groups, isoxazoline derivatives represent highly valuable entities in the context of rational drug design and molecular scaffold development. A rational design strategy was implemented to develop novel and potentially efficacious anticancer agents by introducing L-phenylalanine and L-leucine moieties at the 3-position of the 2-isoxazoline scaffold, a structural motif frequently encountered in numerous anticancer compounds. The biological activities of the designed molecules were systematically investigated through *in silico* methodologies. This study establishes a promising framework for the discovery of next-generation, target-specific anticancer drug candidates.

**Keywords:** Furan, Oxidation, Isoxazoline, Enantiopure isoxazoline derivatives, Proteasome inhibitor, pseudopeptide derivatives.

## TEŞEKKÜR

Başta, eğitimimde ve akademik hayatımda desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyip, bilgisi ile bu çalışmanın oluşmasının yolunu açan danışmanım Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ'a,

Çalışmalarımda yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım, Doç. Dr. İrem KULU, Prof. Dr. Ahmet Ceyhan GÖREN, Doç. Dr. İdris KARAKAYA'ya ve

Lisans eğitimimden bu yana her zaman bana destek olan ve üzerimdeki emeğini asla unutamayacağım benim için yeri çok ayrı olan kıymetli hocam Prof. Dr. Safiye Sağ ERDEM'e,

Laboratuvarda beraber çalıştığım arkadaşlarım Fatma Albayrak HALAÇ, Büşra Nur AYDIN KANDEMİR, Fethiye YILMAZER, Berra LUSNA, İrem KÖSE, Kübra İREN, Ayşe Hümeysra KAYMAZ, Yasemin Zeynep Şahin, Zeynep TULUMCU ve tüm öğrencilerime,

Gebze Teknik Üniversitesi, Kimya bölümünde bulunan tüm hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan kıymetli dostlarım İlknur YILDIZ, Gizem Nur DURAN, Sena Selen ARTUN, Berk, Nisa DEMİRBİLEK, Eda Erdemir TAVUKÇU, Garen SUNA'ya

ve gösterdikleri sonsuz desteklerinden dolayı değerli ailemden anneciğim Ayten HAMUR, babacığim Hüseyin HAMUR, abiciğim Burak HAMUR, yengeciğim Sinem HAMUR ve biricik yeğenim Eren HAMUR'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez için yapılan çalışmalara 219Z136 nolu proje kapsamında sağladığı maddi destek için bursiyeri olarak çalıştığım TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                                   | <b><u>Sayfa</u></b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| ÖZET                                                                                              | vi                  |
| ABSTRACT                                                                                          | vii                 |
| TEŞEKKÜR                                                                                          | viii                |
| İÇİNDEKİLER                                                                                       | ix                  |
| SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ                                                                    | xii                 |
| ŞEKİLLER DİZİNİ                                                                                   | xiv                 |
| TABLolar DİZİNİ                                                                                   | xix                 |
| <br>                                                                                              |                     |
| 1. GİRİŞ                                                                                          | 1                   |
| 1.1. Tezin Amacı ve Katkısı                                                                       | 7                   |
| 2. FURAN                                                                                          | 10                  |
| 2.1. Furanın Singlet Oksijen ile Oksidasyonu                                                      | 11                  |
| 2.1.1. Singlet Oksijen ile Furan Oksidasyonu Uygulamaları                                         | 12                  |
| 2.2. Furanın Peroksitler ve Hidroperoksitler ile Oksidasyonu                                      | 14                  |
| 2.2.1. Peroksitler ve Hidroperoksitler ile Furanın Oksidasyonu Uygulamaları                       | 15                  |
| 2.3. Furanın Halojen Bazlı Oksidanlar ile Oksidasyonu                                             | 16                  |
| 2.3.1. Halojen Bazlı Oksidanlar ile Furanın Oksidasyonu Uygulamaları                              | 17                  |
| 3. İZOKSAZOLİN                                                                                    | 19                  |
| 3.1. 2-İzoksazolinlerin Sentezine İlişkin Stratejiler                                             | 20                  |
| 3.2. Enantiyoselektif 2-izoksazolilerin Sentezine İlişkin Stratejiler                             | 22                  |
| 3.2.1. 1,3-dipolar Siklokatalizasyon Reaksiyonu                                                   | 23                  |
| 3.2.2. [4+1] Annülasyon Reaksiyonu                                                                | 25                  |
| 3.2.3. İnamoleküler Siklizasyon Reaksiyonu                                                        | 26                  |
| 3.2.4. Oksa-Micheal Oksidasyon Reaksiyonu                                                         | 27                  |
| 4. 2-İZOKSAZOLİN TÜREVLERİNİN ANTİKANSER ARAŞTIRMALARI                                            | 28                  |
| 4.1. Kanser Araştırmalarında Proteazom Hedef Yapısı                                               | 29                  |
| 4.2. Proteazom İnhibitörleri                                                                      | 30                  |
| 5. MATERYAL ve YÖNTEM                                                                             | 34                  |
| 5.1. 2-Hidroksiaminoalkil Türevlerinin Sentezi                                                    | 34                  |
| 5.2. Furanın Oksidasyonu ile 2-izoksazolin Halkasının Sentezi                                     | 43                  |
| 5.3. Konjuge Çift Bağın Parçalanması İle İzoksazolin Karboksilik Asit Türevlerinin Sentezi        | 48                  |
| 5.4. 4-Hidroksiamino Asit ve İzoksazolidin Asit Türevlerinin Sentezi Çalışmaları                  | 55                  |
| 5.5. Asiklik Kuartern Amino Asit Sentezlerine Yönelik Çalışmalar                                  | 63                  |
| 5.6. Psödopeptit Türevlerinin Sentezine Yönelik Çalışmalar                                        | 67                  |
| 5.7. Psödopeptit Türevlerinin <i>In Siliko</i> Çalışmaları                                        | 69                  |
| 5.1.1. <i>tert</i> -butildimetil(oksiran-2-ilmetoksi)silan'ın (G2) Sentezi                        | 71                  |
| 5.1.2. 1-(( <i>tert</i> -butildimetilsilil)oksi)-3-(5-metilfuran-2-il)propan-2-ol'ün (G3) Sentezi | 72                  |
| 5.1.3. 3-(5-metilfuran-2-yl)propan-1,2-diol'un (G4) Sentezi                                       | 73                  |
| 5.1.4. 1-azido-3-(5-metilfuran-2-il)propan-2-ol'ün (G7) Sentezi                                   | 74                  |
| 5.1.5. 2-(oksiran-2-ilmetoksi)tetrahidro-2H-piran'ın (G12) Sentezi                                | 76                  |
| 5.1.6. 1-(5-metilfuran-2-il)-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoksi)propan-2-ol'ün (G13) Sentezi    | 77                  |

|                                                                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.1.7. (S)-1-kloro-3-(5-metilfuran-2-il)propan-2-ol'ün (G18) Sentezi                                                                      | 78  |
| 5.1.8. (R)-2-(((1-kloro-3-(5-metilfuran-2-il)propan-2-il)oksi)karbamoil)-benzoik asit'in (G19) Sentezi                                    | 81  |
| 5.1.9. (R)-O-(1-kloro-3-(5-metilfuran-2-il)propan-2-il)hidroksilamin'in (G20) Sentezi                                                     | 84  |
| 5.1.10. tert-butyl((1-kloro-3-(5-metilfuran-2-il)propan-2-il)oksi)karbamat'ın (G21) Sentezi                                               | 86  |
| 5.1.11. 2-(((1-azido-3-(5-metilfuran-2-il)propan-2-il)oksi)karbamoil)benzoik asit (G22) Sentezi                                           | 89  |
| 5.1.12. O-(1-azido-3-(5-metilfuran-2-yl)propan-2-il)hidroksilamin'in (G23) Sentezi                                                        | 90  |
| 5.1.13. tert-butyl ((1-azido-3-(5-metilfuran-2-il)propan-2-il)oksi)karbamat'ın (G24) Sentezi                                              | 92  |
| 5.1.14. (R)-1-kloro-3-(furan-2-il)propan-2-ol'ün (G27) Sentezi                                                                            | 94  |
| 5.1.15. (R)-2-(((1-kloro-3-(furan-2-il)propan-2-il)oksi)karbamoil)-benzoik asit'in (G28) Sentezi                                          | 97  |
| 5.1.16. (R)-O-(1-kloro-3-(furan-2-il)propan-2-il)hidroksilamin'in (G30) Sentezi                                                           | 100 |
| 5.1.17. tert-butyl (R)-((1-kloro-3-(furan-2-il)propan-2-il)oksi) karbamat (G31) Sentezi                                                   | 102 |
| 5.1.18. 2-(((1-azido-3-(furan-2-il)propan-2-il)oksi)karbamoil)benzoik asit (G29) Sentezi                                                  | 105 |
| 5.2.1. (R,E)-4-(5-klorometil)-4,5-dihidroizokazol-3-il)büt-3-en-2-on'nun (G36) Sentezi                                                    | 107 |
| 5.2.2. (R,E)-3-(5-(klorometil)-4,5-dihidroizokazol-3-il)akrilaldehit'in (G42) Sentezi                                                     | 110 |
| 5.2.3. (E)-4-(5-(azidometil)-4,5-dihidroizokazol-3-il)büt-3-en-2-on'un (G45) Sentezi                                                      | 113 |
| 5.2.4. (E)-4-(5-(klorometil)-4,5-dihidroizokazol-3-il)büt-3-en-2-ol'un (G50) Sentezi                                                      | 116 |
| 5.2.5. (E)-2-(3-(3-hidroksibüt-1-en-1-il)-4,5-dihidroizokazol-5il)-asetonitril'in (G51) Sentezi                                           | 118 |
| 5.3.1. (R)-5-(klorometil)-4,5-dihidroizokazol-3-karbaldehit (G52) ve (R)-5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-karboksilat (G53) Sentezi  | 120 |
| 5.3.2. (R)-5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-karboksilat (G53) ve (R)-(5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)metanol (G54) Sentezi | 124 |
| 5.3.3. (R)-(5-(azidometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)metanol'ün (G55) Sentezi                                                             | 127 |
| 5.3.4. Metil (R)-5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-karboksilat'ın (G59) sentezi                                                       | 130 |
| 5.3.5. Metil (R)-5-(azidometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-karboksilat'ın (G60) Sentezi                                                       | 133 |
| 5.3.6. 4-(5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)bütan-2-ol'ün (G66) Sentezi                                                            | 136 |
| 5.4.1. 2-((tert-bütoksikarbonil)amino)-5-kloro-4-hidroksipentanoik asit'in (G67) Sentezi                                                  | 137 |
| 5.4.2. di-tert-bütül (2,5-dihidroksipentan-1,4-diil)dikarbamat'ın (G68) Sentezi                                                           | 139 |
| 5.4.3. tert-bütül (5-azido-1,4-dihidroksipentan-2-il)karbamat'ın (G69) Sentezi                                                            | 141 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.4.4. <i>tert</i> -bütil (5-amino-1,4-dihidroksipentan-2-il)karbamat'ın (G70) Sentezi                                                                                                                                                                          | 143 |
| 5.6.1. ( <i>E</i> )-3-(5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)akrilik asit'in (G83) Sentezi                                                                                                                                                                   | 145 |
| 5.6.2. <i>L</i> -Lösin metil ester ve <i>L</i> -fenilalanin metil ester'in Sentezi                                                                                                                                                                              | 145 |
| 5.6.3. Metil (( <i>E</i> )-3-(5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)akriloil)- <i>L</i> -lösinat (G84) Sentezi                                                                                                                                               | 146 |
| 5.6.4. (( <i>E</i> )-3-(5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)akriloil)- <i>L</i> -lösin (G85) Sentezi                                                                                                                                                       | 147 |
| 5.6.5. Metil (( <i>E</i> )-3-(5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)akriloil)- <i>L</i> -lösin- <i>L</i> -lösinat (G86) ve metil (( <i>E</i> )-3-(5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)akriloil)- <i>L</i> -lösil- <i>L</i> -fenilalaninat (G90) Sentezi | 148 |
| 5.7.1. Psödopeptit Türevleri <i>In Siliko</i> Çalışmaları                                                                                                                                                                                                       | 154 |
| 6.SONUÇLAR ve TARTIŞMA                                                                                                                                                                                                                                          | 159 |
| KAYNAKLAR                                                                                                                                                                                                                                                       | 169 |
| ÖZGEÇMİŞ                                                                                                                                                                                                                                                        | 182 |
| TEZ METNİNDEN TÜRETİLEN YAYINLAR/SUNUMLAR                                                                                                                                                                                                                       | 183 |

## SİMGELER ve KISALTMALAR

|                                   |   |                               |
|-----------------------------------|---|-------------------------------|
| 2,6-DFFO                          | : | 2,6- diflorofenol             |
| $\alpha$                          | : | Alfa                          |
| $\beta$                           | : | Beta                          |
| $\delta$ (ppm)                    | : | Kimyasal kayma                |
| $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )         | : | Frekans                       |
| ACN                               | : | Asetonitril                   |
| BnBr                              | : | Benzil bromür                 |
| BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub> | : | Bor triflorür dietil eterat   |
| Boc <sub>2</sub> O                | : | Ditert-butil dikarbonat       |
| brs                               | : | Geniş singlet                 |
| CAN                               | : | Seryum amonyum nitrat         |
| CH <sub>3</sub> CN                | : | Asetonitril                   |
| Cu(II)                            | : | Bakir(II)                     |
| d                                 | : | Dublet                        |
| DCE                               | : | Dikloroetan                   |
| DCM                               | : | Diklorometan                  |
| DEAD                              | : | Dietil azodikarboksilat       |
| dd                                | : | Dubletin dubleti              |
| DIBAL-H                           | : | Diizobütilalüminyum hidrit    |
| DHP                               | : | Dihidropiran                  |
| DMAP                              | : | 4-Dimetil aminopiridin        |
| DMF                               | : | Dimetil formamit              |
| DMSO                              | : | Dimetilsülfoksit              |
| EA                                | : | Etil Asetat                   |
| Et <sub>3</sub> N                 | : | Trietilamin                   |
| Et <sub>2</sub> O                 | : | Dietil eter                   |
| Ek                                | : | Ekivalent                     |
| g                                 | : | Gram                          |
| Hek                               | : | Hekzan                        |
| IR                                | : | İnfrared spektroskopisi       |
| KI                                | : | Potasyum iyodür               |
| LDA                               | : | Lityum diizopropil amid       |
| LiAlH <sub>4</sub>                | : | Lityum alüminyum hidrür       |
| m                                 | : | Multiplet                     |
| m-CPBA                            | : | Metakloro peroksibenzoik asit |
| Me <sub>2</sub> S                 | : | Dimetil sülfür                |
| MeOH                              | : | Metanol                       |
| MeMgBr                            | : | Metil magnezyum bromür        |
| mg                                | : | Miligram                      |
| MHz                               | : | Megahertz                     |
| mL                                | : | Mililitre                     |
| mmol                              | : | Milimol                       |
| MnO <sub>2</sub>                  | : | Manganez dioksit              |
| MsCl                              | : | Metan sülfonil klorür         |
| NaBH <sub>4</sub>                 | : | Sodyum borhidrür              |
| NaH                               | : | Sodyum Hidrür"                |

|                                     |   |                                          |
|-------------------------------------|---|------------------------------------------|
| NaOAc                               | : | Sodyum asetat                            |
| NaHCO <sub>3</sub>                  | : | Sodyum bikarbonat                        |
| NaCN                                | : | Sodyum siyanür                           |
| NaCNBH <sub>4</sub>                 | : | Sodyum siyanoborohidrit                  |
| NaN <sub>3</sub>                    | : | Sodyum azit                              |
| NaOCl <sub>2</sub>                  | : | Sodyum klorit                            |
| NBS                                 | : | N-Bromo süksinimid                       |
| NCS                                 | : | N-Bromo süksinimid                       |
| n-BuLi                              | : | n-Butil lityum                           |
| NEt <sub>3</sub>                    | : | Trietil amin                             |
| NHPht                               | : | N-Hidroksi ftalimit                      |
| NH <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>     | : | Amonyum klorür                           |
| NH <sub>4</sub> OH                  | : | Amonyum hidroksit                        |
| NiCl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O | : | Nikel(II) Klorür heksahidrat             |
| NMR                                 | : | Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi |
| PCC                                 | : | Piridinyum klorokromat                   |
| pTSA                                | : | p-toluen sülfonik asit                   |
| PPh <sub>3</sub>                    | : | Trifenilfosfin                           |
| RB                                  | : | Rose Bengal                              |
| R <sub>f</sub>                      | : | Tutma faktörü                            |
| R <sub>t</sub>                      | : | Oda sıcaklığı                            |
| Ru <sup>+3</sup>                    | : | Rutenyum (III)                           |
| RuCl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O | : | Rutenyum (III) klorür monohidrat         |
| q                                   | : | Kuartet                                  |
| s                                   | : | Singlet                                  |
| SOCl <sub>2</sub>                   | : | Tiyonil klorür                           |
| t                                   | : | Triplet                                  |
| t-BuOCl                             | : | tert-Butil hipoklorit                    |
| TBAF                                | : | Tetra-n-bütilammonyum florür             |
| TBDMSCl                             | : | Tersiyerbütildimetilsilil klorür         |
| THF                                 | : | Tetrahidrofur                            |
| TIPS                                | : | Triizopropilsilil klorür                 |
| TLC                                 | : | Thin Layer Chromatography                |
| TPP                                 | : | Tetrafenilporfirin                       |
| TsCl                                | : | p-toluensülfonil klorür                  |
| Zn(BH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>   | : | Çinko borohidür                          |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                                                                                                                                        | <u>Sayfa</u> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Şekil 1.1:</b> Furan halkası ve elektronik yapısı.                                                                                                                                                                                  | 2            |
| <b>Şekil 1.2:</b> Furan halkasının elektrofil ile reaksiyonu.                                                                                                                                                                          | 2            |
| <b>Şekil 1.3:</b> VNS metodolojisi ile furanın nükleofilik substitüsyonu.                                                                                                                                                              | 3            |
| <b>Şekil 1.4:</b> Furanın organometalik bileşikler ile reaksiyonu.                                                                                                                                                                     | 3            |
| <b>Şekil 1.5:</b> Furanın maleik anhidrit ile reaksiyonu.                                                                                                                                                                              | 4            |
| <b>Şekil 1.6:</b> Yapısında 2-izoksazolin içeren ve antikanser özellik gösteren bileşikler.                                                                                                                                            | 5            |
| <b>Şekil 1.7:</b> Sübstitüe izoksazolin türevi sentez yolu.                                                                                                                                                                            | 9            |
| <b>Şekil 2.1:</b> Çeşitli sübstitüe furan türevlerinin oksidasyonu ile elde edilen ürünler.                                                                                                                                            | 11           |
| <b>Şekil 2.2:</b> Furanın <sup>1</sup> O <sub>2</sub> ile oksidasyonunu gösteren genel şema.                                                                                                                                           | 12           |
| <b>Şekil 2.3:</b> Singlet oksijenle kolaylaştırılmış achmatowicz reaksiyonu ve rakip parçalanma ürününün mekanik analizi.                                                                                                              | 13           |
| <b>Şekil 2.4:</b> Feringa'nın spiroketal sentezi.                                                                                                                                                                                      | 14           |
| <b>Şekil 2.5:</b> Furanın peroksit ve hidroperoksitler ile oksidasyonunu gösteren genel şema.                                                                                                                                          | 14           |
| <b>Şekil 2.6:</b> Hagen's gland lakton sentezi.                                                                                                                                                                                        | 15           |
| <b>Şekil 2.7:</b> Karibenol B (47) sentezi.                                                                                                                                                                                            | 16           |
| <b>Şekil 2.8:</b> Brom ile furan'ın oksidasyonu.                                                                                                                                                                                       | 16           |
| <b>Şekil 2.9:</b> Daumenon 1 ve 3'ün sentezi.                                                                                                                                                                                          | 17           |
| <b>Şekil 2.10:</b> Verrubenzospirolakton sentezi.                                                                                                                                                                                      | 18           |
| <b>Şekil 3.1:</b> İzoksazolin iskeleti.                                                                                                                                                                                                | 19           |
| <b>Şekil 3.2:</b> Maskelenmiş yapısal motifler olarak izoksazolinler.                                                                                                                                                                  | 20           |
| <b>Şekil 3.3:</b> Substitüe 2-izoksazolinler ve 2-izoksazolin n-oksidlerinin sentezi için yaygın olarak kullanılan sentetik stratejilerin genel bir özeti. x = klor, brom veya iyot.                                                   | 22           |
| <b>Şekil 3.4:</b> Nitril oksit <b>i16</b> ve imidler <b>i18</b> veya pirazolidin <b>i19</b> 'un Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ve bis(oksazolin) <b>i17</b> katalizörlüğü ile enantioselektif 1,3-dipolar sikloadisyon reaksiyonu. | 24           |
| <b>Şekil 3.5:</b> 2-izoksazolin karboksilatlarının enzimatik olarak ayrıştırılması.                                                                                                                                                    | 24           |
| <b>Şekil 3.6:</b> Kinidin ( <b>i23</b> ) tarafından katalizlenen morita-baylis-hillman aduktları <b>i21</b> ve 1,3-dikarbonil bileşikler <b>i22</b> arasında asimetrik [4+1] anülasyon reaksiyonu.                                     | 25           |
| <b>Şekil 3.7:</b> β,γ-doymamış oksimlerin ( <b>i25</b> ) n-iyodosüksinimid ( <b>i26</b> ) ve dihidrosinkinidinden türetilen tiyüre katalizörü ( <b>i27</b> ) ile enantiyoselektif iyoeterifikasyonu.                                   | 26           |
| <b>Şekil 3.8:</b> Enonlar <b>i29</b> ve hidroksilaminin faz transfer katalizörü <b>i30</b> ile gerçekleştirilen enantioselektif oksa-michael eklemesi/siklizasyon reaksiyonu.                                                          | 27           |
| <b>Şekil 4.5:</b> 2021 yılı toplam kanser hastası sayısı. bu ölçüm hem cinsiyetler hem de yaşlar açısından yapılmıştır [132].                                                                                                          | 33           |
| <b>Şekil 5.1:</b> 3'ün sentezi için genel şema .                                                                                                                                                                                       | 34           |
| <b>Şekil 5.2:</b> <b>G1</b> 'in 2-metilfurilityum ile açılması ve <b>G7</b> 'nin sentezi.                                                                                                                                              | 35           |
| <b>Şekil 5.3:</b> <b>G8</b> 'den <b>G7</b> 'nin sentezi.                                                                                                                                                                               | 36           |
| <b>Şekil 5.4:</b> <b>G3</b> 'den <b>G11</b> 'in sentezi.                                                                                                                                                                               | 36           |
| <b>Şekil 5.5:</b> DHP ile korunmuş glisidolden başlayarak <b>G16</b> sentezi.                                                                                                                                                          | 37           |
| <b>Şekil 5.6:</b> Epiklorohidrinin BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub> katalizörlüğünde açılması üzerinden <b>G18</b> 'in                                                                                                                 | 39           |

|                                                                                                                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| sentezi ve hidroksil grubunun Boc-ile korunmuş hidroksilamin <b>G21</b> 'e dönüştürülmesi.                                                                                                   |    |
| <b>Şekil 5.7:</b> <b>G19</b> 'ün <b>G24</b> 'ün sentez çalışması.                                                                                                                            | 41 |
| <b>Şekil 5.8:</b> <b>G25</b> 'den <b>G21</b> ve <b>G24</b> 'ün sentezi çalışmaları.                                                                                                          | 41 |
| <b>Şekil 5.9:</b> <b>G18</b> 'den <b>G27</b> 'in sentez denemeleri.                                                                                                                          | 41 |
| <b>Şekil 5.10:</b> Epiklorohidrinin furil lityum ile açılması ve <b>G27</b> , <b>G28</b> , <b>G29</b> , <b>G30</b> , <b>G31</b> 'in sentezi.                                                 | 42 |
| <b>Şekil 5.11:</b> Alkil grubundan klorun uzaklaştırılması denemeleri.                                                                                                                       | 43 |
| <b>Şekil 5.12:</b> NBS katalizörlüğünde furanın oksidasyonu ve <b>G36</b> 'nın sentezi                                                                                                       | 44 |
| <b>Şekil 5.13:</b> Fotooksijenasyon ile <b>G21</b> 'in oksidasyonu ve <b>G36</b> 'nın sentezi.                                                                                               | 45 |
| <b>Şekil 5.14:</b> <b>G31</b> 'in fotooksijenasyonu ve <b>G42</b> 'nin sentezi.                                                                                                              | 45 |
| <b>Şekil 5.15:</b> <b>G24</b> 'ün NBS ile oksidasyonu ve <b>G45</b> 'in sentezi.                                                                                                             | 46 |
| <b>Şekil 5.16:</b> <b>G45</b> 'in NBS ve fotooksijenasyon ile oksidasyonu.                                                                                                                   | 47 |
| <b>Şekil 5.17:</b> <b>G36</b> 'dan klorun $\text{NaN}_3$ ve $\text{NaCN}$ ile süstitüsyon denemeleri.                                                                                        | 47 |
| <b>Şekil 5.18:</b> <b>G36</b> 'nın $\text{NaBH}_4$ ile indirgenmesi ve <b>G51</b> 'in sentezi.                                                                                               | 48 |
| <b>Şekil 5.19:</b> Konjuge çift bağın $\text{Ru}^{3+}$ katalizörlüğünde parçalanarak aldehit ( <b>G52</b> , <b>G53</b> ) ve karboksilik asitlere ( <b>G52</b> , <b>G55</b> ) dönüştürülmesi. | 49 |
| <b>Şekil 5.20:</b> Konjuge çift bağın $\text{Ru}^{3+}$ katalizörlüğünde parçalanarak aldehit <b>G52</b> 'nin sentezi.                                                                        | 49 |
| <b>Şekil 5.21:</b> $\text{Ru}^{3+}$ /oxone ve $\text{MnO}_2$ yardımıyla konjuge çift bağ parçalanması.                                                                                       | 50 |
| <b>Şekil 5.22:</b> <b>G36</b> 'dan tek kademedeki <b>G54</b> ve <b>G53</b> 'ün sentezi.                                                                                                      | 51 |
| <b>Şekil 5.23:</b> <b>G36</b> 'dan <b>G53</b> ve <b>G54</b> 'ün sentezi.                                                                                                                     | 52 |
| <b>Şekil 5.24:</b> <b>G54</b> ve <b>G53</b> 'ten klorun $\text{NaCN}$ ve $\text{NaN}_3$ ile süstitüsyonu denemeleri.                                                                         | 53 |
| <b>Şekil 5.25:</b> Ester <b>G59</b> 'ün sentezi ve klorun süstitüsyon denemeleri.                                                                                                            | 54 |
| <b>Şekil 5.26:</b> <b>G62</b> 'nin sentez denemeleri.                                                                                                                                        | 55 |
| <b>Şekil 5.27:</b> Karbon-klor bağının indirgenmesi denemeleri.                                                                                                                              | 55 |
| <b>Şekil 5.28:</b> 4-hidroksiamino asit ve izoksazolidin asit türevlerinin sentez çalışmaları.                                                                                               | 56 |
| <b>Şekil 5.29:</b> İzoksazolin <b>G36</b> ve <b>G63</b> 'ün DIBAL-H ve $\text{NaBH}_4$ ile indirgenme denemeleri.                                                                            | 56 |
| <b>Şekil 5.30:</b> İzoksazolin <b>G63</b> 'ün indirgenme denemeleri.                                                                                                                         | 57 |
| <b>Şekil 5.31:</b> <b>G54</b> 'ün $\text{LiAlH}_4$ ve $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ile indirgenme denemeleri.                                                                                  | 58 |
| <b>Şekil 5.32:</b> <b>G63</b> ve <b>G54</b> 'ün hidrojenasyon ile indirgenme denemeleri.                                                                                                     | 58 |
| <b>Şekil 5.33:</b> <b>G53</b> 'ün $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$ eşliğinde indirgenmesi.                                                                                                      | 59 |
| <b>Şekil 5.38:</b> Kuartern amino asit türevlerinin sentez çalışmaları.                                                                                                                      | 63 |
| <b>Şekil 5.41:</b> <b>G54</b> 'ün alkilmetal tuzlarıyla reaksiyonları.                                                                                                                       | 65 |
| <b>Şekil 5.42:</b> <b>G77</b> 'nin alkilmetal tuzlarıyla reaksiyonları.                                                                                                                      | 66 |
| <b>Şekil 5.43:</b> <b>G55</b> 'in $\text{MeMgBr}$ ile reaksiyonu.                                                                                                                            | 66 |
| <b>Şekil 5.44:</b> <b>G53</b> 'ün alkilasyon denemeleri.                                                                                                                                     | 67 |
| <b>Şekil 5.45:</b> Psödopeptit türevlerinin sentez çalışmaları.                                                                                                                              | 67 |
| <b>Şekil 5.46:</b> Lösin türevi psödopeptit sentez planı.                                                                                                                                    | 68 |
| <b>Şekil 5.47:</b> Fenilalanin-lösin türevi psödopeptit sentez planı.                                                                                                                        | 68 |
| <b>Şekil 5.49:</b> Psödopeptit türevleri.                                                                                                                                                    | 70 |
| <b>Şekil 5.50:</b> <b>G2</b> 'in $^1\text{H}$ NMR spekturumu.                                                                                                                                | 73 |
| <b>Şekil 5.51:</b> <b>G4</b> 'ün $^1\text{H}$ NMR spekturumu.                                                                                                                                | 74 |
| <b>Şekil 5.52:</b> <b>G7</b> 'nin $^1\text{H}$ NMR spekturumu.                                                                                                                               | 76 |
| <b>Şekil 5.53:</b> <b>G13</b> 'ün $^1\text{H}$ NMR spekturumu.                                                                                                                               | 77 |
| <b>Şekil 5.54:</b> <b>G18</b> 'in $^1\text{H}$ NMR spekturumu.                                                                                                                               | 79 |
| <b>Şekil 5.55:</b> <b>G18</b> 'in $^{13}\text{C}$ NMR spekturumu.                                                                                                                            | 79 |
| <b>Şekil 5.56:</b> <b>G18</b> 'in IR spekturumu.                                                                                                                                             | 80 |

|                                                      |     |
|------------------------------------------------------|-----|
| Şekil 5.57: G18'in HRMS spekturumu.                  | 80  |
| Şekil 5.58: G19'un <sup>1</sup> H NMR spekturumu.    | 82  |
| Şekil 5.59: G19'un <sup>13</sup> C NMR spekturumu.   | 82  |
| Şekil 5.60: G19'un IR spekturumu.                    | 83  |
| Şekil 5.61: G19'un HRMS spekturumu.                  | 83  |
| Şekil 5.62: G20'nin <sup>1</sup> H NMR spekturumu.   | 85  |
| Şekil 5.63: G20'nin <sup>13</sup> C NMR spekturumu.  | 85  |
| Şekil 5.64: G21'in <sup>1</sup> H NMR spekturumu.    | 87  |
| Şekil 5.65: g21'in <sup>13</sup> C NMR spekturumu.   | 87  |
| Şekil 5.66: G21'in IR spekturumu.                    | 88  |
| Şekil 5.67: G21'in HRMS spekturumu.                  | 88  |
| Şekil 5.68: G22'nin <sup>1</sup> H NMR spekturumu.   | 89  |
| Şekil 5.69: G22'nin IR spekturumu.                   | 90  |
| Şekil 5.70: G23'ün <sup>1</sup> H NMR spekturumu.    | 91  |
| Şekil 5.71: G23'ün IR spekturumu.                    | 91  |
| Şekil 5.72: G24'ün <sup>1</sup> H NMR spekturumu.    | 93  |
| Şekil 5.73: G24'ün IR spekturumu.                    | 93  |
| Şekil 5.74: G27'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu.     | 95  |
| Şekil 5.75: G27'in <sup>13</sup> C NMR spektrumu.    | 95  |
| Şekil 5.76: G27'nin IR spektrumu.                    | 96  |
| Şekil 5.77: G27'nin HRMS spektrumu.                  | 96  |
| Şekil 5.78: G28'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu.     | 98  |
| Şekil 5.79: G28'in <sup>13</sup> C NMR spektrumu.    | 98  |
| Şekil 5.80: G28'in IR spektrumu.                     | 99  |
| Şekil 5.82: G30'un <sup>1</sup> H NMR spektrumu.     | 101 |
| Şekil 5.83: G30'un <sup>13</sup> C NMR spektrumu.    | 101 |
| Şekil 5.84: G30'un IR spektrumu.                     | 102 |
| Şekil 5.85: G31'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu.     | 103 |
| Şekil 5.86: G31'in <sup>13</sup> C NMR spektrumu.    | 104 |
| Şekil 5.87: G31'in IR spektrumu.                     | 104 |
| Şekil 5.88: G31'in HRMS spektrumu.                   | 105 |
| Şekil 5.89: G29'un <sup>1</sup> H NMR spektrumu.     | 106 |
| Şekil 5.91: G36'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.    | 109 |
| Şekil 5.92: G36'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.   | 109 |
| Şekil 5.93: G36'nin IR spektrumu.                    | 110 |
| Şekil 5.94: G36'nin HRMS spektrumu.                  | 110 |
| Şekil 5.95: G42'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.    | 112 |
| Şekil 5.96: G42'nin APT spektrumu.                   | 112 |
| Şekil 5.97: G42'nin HRMS spektrumu.                  | 113 |
| Şekil 5.98: G45'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.    | 115 |
| Şekil 5.99: G45'in IR spekturumu.                    | 115 |
| Şekil 5.100: G50'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.   | 117 |
| Şekil 5.101: G50'nin IR spekturumu.                  | 117 |
| Şekil 5.102: G51'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu.    | 119 |
| Şekil 5.103: G51'in IR spekturumu.                   | 119 |
| Şekil 5.104: G52'nin <sup>1</sup> H NMR spekturumu.  | 121 |
| Şekil 5.105: G52'nin <sup>13</sup> C NMR spekturumu. | 121 |
| Şekil 5.106: G53'ün <sup>1</sup> H NMR spekturumu.   | 122 |
| Şekil 5.108: G53'ün IR spekturumu.                   | 123 |
| Şekil 5.109: G53'ün HRMS spektrumu.                  | 123 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Şekil 5.110: G54'ün $^1\text{H}$ NMR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 125 |
| Şekil 5.111: G54'ün $^{13}\text{C}$ NMR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 126 |
| Şekil 5.112: G54'ün IR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 126 |
| Şekil 5.113: G54'ün HRMS spektrumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 127 |
| Şekil 5.114: G55'in $^1\text{H}$ NMR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 128 |
| Şekil 5.115: G55'in $^{13}\text{C}$ NMR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 129 |
| Şekil 5.116: G55'in IR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 129 |
| Şekil 5.117: G55'in HRMS spektrumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 130 |
| Şekil 5.118: G59'un $^1\text{H}$ NMR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 131 |
| Şekil 5.119: G59'un $^{13}\text{C}$ NMR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 132 |
| Şekil 5.120: G59'un IR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 132 |
| Şekil 5.121: G59'un HRMS spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 133 |
| Şekil 5.122: G60'in $^1\text{H}$ NMR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 134 |
| Şekil 5.123: G60'in $^{13}\text{C}$ NMR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 135 |
| Şekil 5.124: G60'in IR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 135 |
| Şekil 5.125: G60'in HRMS spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 136 |
| Şekil 5.126: G66'nin $^1\text{H}$ NMR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 137 |
| Şekil 5.127: G67'nin $^1\text{H}$ NMR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 138 |
| Şekil 5.128: G67'nin IR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 139 |
| Şekil 5.129: G68'in $^1\text{H}$ NMR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 140 |
| Şekil 5. 130: G68'in IR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 141 |
| Şekil 5.131: G69'un $^1\text{H}$ NMR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 142 |
| Şekil 5.132: G69'un IR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 143 |
| Şekil 5.133: G70'in $^1\text{H}$ NMR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 144 |
| Şekil 5.134: G84'ün IR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 147 |
| Şekil 5.135: G85'in IR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 148 |
| Şekil 5.136: G86'nin $^1\text{H}$ NMR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 150 |
| Şekil 5.137: G86'nin $^{13}\text{C}$ NMR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 151 |
| Şekil 5.138: G86'nin IR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 151 |
| Şekil 5.139: G87'nin $^1\text{H}$ NMR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 152 |
| Şekil 5.140: G87'nin $^{13}\text{C}$ NMR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 152 |
| Şekil 5.141: G87'nin IR spekturumu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 153 |
| Şekil 5.142: Proteazom hedef yapısının md simülasyonu sonucu elde edilen RMSD grafiği.                                                                                                                                                                                                                                                   | 154 |
| Şekil 5.143: a) G86 ve <b>carfilzomib</b> 'in proteazom (pdb:4R67) ile bağlanma pozu. asidik amino asit kalıntıları kırmızı, bazik amino asit kalıntıları mavi, nötral amino asit kalıntıları beyaz olarak gösterilmiştir. b) <b>Carfilzomib</b> 'in (mavi) yakınlaştırılmış görüntüsü. c) G86'nın (turuncu) yakınlaştırılmış görüntüsü. | 155 |
| Şekil 5.144: a) G88 ve <b>carfilzomib</b> 'in proteazom (pdb:4R67) ile bağlanma pozu. asidik amino asit kalıntıları kırmızı, bazik amino asit kalıntıları mavi, nötral amino asit kalıntıları beyaz olarak gösterilmiştir. b) <b>Carfilzomib</b> 'in (mavi) yakınlaştırılmış görüntüsü. c) G88'in (mor) yakınlaştırılmış görüntüsü.      | 156 |
| Şekil 5.145: a) G90 ve <b>carfilzomib</b> 'in proteazom (pdb:4R67) ile bağlanma pozu. asidik amino asit kalıntıları kırmızı, bazik amino asit kalıntıları mavi, nötral amino asit kalıntıları beyaz olarak gösterilmiştir. b) <b>Carfilzomib</b> 'in (mavi) yakınlaştırılmış görüntüsü. c) G90'nın (bordo) yakınlaştırılmış görüntüsü.   | 157 |
| Şekil 5.146: a) G91 ve <b>carfilzomib</b> 'in proteazom (pdb:4R67) ile bağlanma                                                                                                                                                                                                                                                          | 158 |

pozu. asidik amino asit kalıntıları kırmızı, bazik amino asit kalıntıları mavi, nötral amin oasit kalıntıları beyaz olarak gösterilmiştir. b) **Carfilzomib**'in (mavi) yakınlaştırılmış görüntüsü. c) **G91**'in (pembe) yakınlaştırılmış görüntüsü.

|                                                                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Şekil 6.1:</b> Genel asimetric izoksazolin sentezleri.                                                     | 159 |
| <b>Şekil 6.2:</b> TBDMSCl ve DHP ile korunmuş glisidol üzerinden <b>G11</b> ve <b>G16</b> 'nın sentezi.       | 160 |
| <b>Şekil 6.3:</b> Enantiyosaf ara ürün olan <b>G21</b> 'in sentezi.                                           | 161 |
| <b>Şekil 6.4:</b> <b>G24</b> 'ün sentez çalışmaları.                                                          | 162 |
| <b>Şekil 6.5:</b> Furandan <b>G31</b> 'in sentezi.                                                            | 163 |
| <b>Şekil 6.6:</b> <b>G36</b> 'nın NBS ve singlet oksijen ile sentezi.                                         | 163 |
| <b>Şekil 6.7:</b> <b>G42</b> ve <b>G45</b> 'in sentezi.                                                       | 164 |
| <b>Şekil 6.8:</b> <b>G36</b> ve <b>G45</b> 'den izoksazolin aldehit ve karboksilik asit türevlerinin sentezi. | 165 |
| <b>Şekil 6.9:</b> <b>G55</b> , <b>G59</b> ve <b>G60</b> 'ın sentezi.                                          | 166 |
| <b>Şekil 6.10:</b> 4-hidroksiamin türevlerinin sentezi.                                                       | 166 |
| <b>Şekil 6.11:</b> Psödopeptit türevlerinin sentez şeması.                                                    | 167 |

## TABLÖLER DİZİNİ

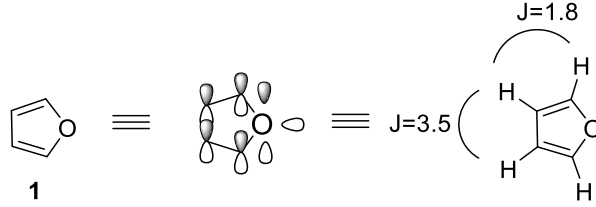
|                                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tablo 5.1:</b> G18'in sentezi için yapılan denemeler.                                 | 39  |
| <b>Tablo 5.2:</b> G21'in Boc <sub>2</sub> O ile korunma reaksiyonu denemeleri.           | 39  |
| <b>Tablo 5.3:</b> G36'ın NBS ile oksidasyon denemeleri.                                  | 44  |
| <b>Tablo 5.4:</b> G53'ün NaCN ile reaksiyon denemeleri.                                  | 53  |
| <b>Tablo 5.5:</b> G53'ün NaN <sub>3</sub> ile reaksiyon denemeleri.                      | 53  |
| <b>Tablo 5.6:</b> G59'un NaCN ile reaksiyon denemeleri.                                  | 54  |
| <b>Tablo 5.7:</b> G54'ün Pd/C ile indirgenme çalışmaları.                                | 59  |
| <b>Tablo 5.8:</b> G54'ün NaBH <sub>4</sub> /NiCl <sub>2</sub> ile indirgenme denemeleri. | 60  |
| <b>Tablo 5.9:</b> G55'in NaBH <sub>4</sub> /NiCl <sub>2</sub> ile indirgenme denemeleri. | 62  |
| <b>Tablo 5.10:</b> G54'ün alkilmetal tuzları ile yapılan reaksiyon denemeleri.           | 65  |
| <b>Tablo 5.11:</b> MeMgBr ile G55'in reaksiyon denemeleri.                               | 66  |
| <b>Tablo 6.1:</b> Mitsunobu şartlarında G19'un sentez çalışmaları.                       | 161 |

# 1. GİRİŞ

Heterosiklik bileşikler biyoloji ve kimya sektörlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle heterosiklikler organik kimyada önemli bir konuma sahiptir. Kükürt, azot, oksijen, fosfor ve selenyum içeren heterosiklik bileşikler, organik sentezin tarihsel gelişiminde büyük öneme sahiptir. En yaygın heterosiklikler, beş veya altı üyeli halkalara sahip olan ve nitrojen (N), oksijen (O) veya kükürt (S) heteroatomları içerenlerdir. Basit heterosiklik bileşiklerin en çok bilinenleri; piridin, pirol, furan ve tiyofendir. Doğada papaverin, teobromin, kinin, emetin, teofilin, atropin, prokain, kodein, reserpin ve morfin gibi çok sayıda heterosiklik biyoaktif bileşik bulunmaktadır. Sentetik heterosiklikler ayrıca geniş spektrumlu antimikrobiyal, anti-leishmanial ajanlar, genotoksik hem merkezi hem de periferik CNS aktif ajanları, fungusitler, herbisitler, antioksidan ajanlar vb. gibi geniş bir tıbbi öneme sahiptirler [1], [2]. Heterosiklik bileşikler, DNA, RNA, klorofil, hemoglobin, vitaminler ve diğerleri dahil olmak üzere birçok doğal molekülün yapısında bulunur. Birçok heterosiklik bileşik vücudun yapısını oluşturan proteinlerin yapı taşlarıdır. Örneğin, esansiyel amino asit prolin, fotosentez yapan pigment klorofil ve oksijen taşıyan pigment hemoglobinin yapısında heterosiklik bileşikler bulunur [3], [4].

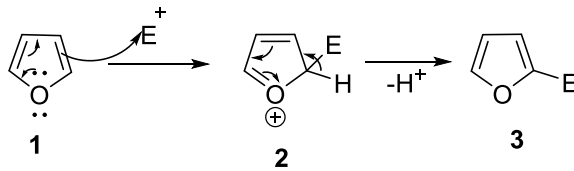
Heterosiklik aromatik kimyasallar sınıfından biri olan furan, bir oksijen atomu ve dört karbon atomundan oluşan, halka yapısına sahip olan önemli bir moleküldür. Heterosiklik ailesinin en temel bileşiği olan furan, kaynama noktası 31,36 °C olan renksiz, uçucu ve zehirli bir sıvıdır [5]. Furan halkası birçok doğal molekülün yapısında bulunur ve heterosiklik kimya alanında çok önemli bir rol oynar. Furan halkası; farmasötikler, aromatlar, hoş kokulu ürünler ve fonksiyonel polimerler gibi ticari açıdan önemli çeşitli ürünlerde de bulunur. Aynı zamanda sentetik ara maddeler olarak siklik ve asiklik moleküllerin hazırlanmasında öncü molekül olarak kullanılırlar. Örneğin furanlar gizli 1,4-dikarbonil ve aynı zamanda yaygın olarak 1,3-dien birimleri olarak da kullanılırlar [2], [5], [6]. Furan halkasındaki oksijen atomunun elektron çiftlerinden biri  $sp^2$  hibrit yörüngede yer alırken, diğeri hibritleşmemiş p yörüngesinde bulunur ve aromatik altılı sistemin bir parçası olur.

Heterosiklik sistemlerde 1,2 ile ilişkili (orto) protonlar arasındaki bağlanma sabitleri önemli ölçüde farklılık gösterir (**Şekil 1.1**). Beş üyeli heterosikliklerde, bağlanma sabitleri, heteroatoma daha yakın olanlar da daha küçüktür [6].



**Şekil 1.1:** Furan halkası ve elektronik yapısı.

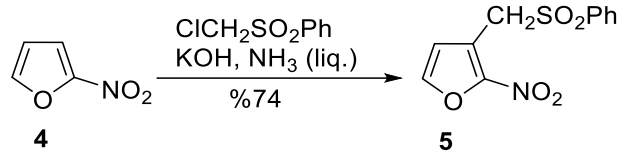
Elektronca zengin olan beş halkalı heterosiklikler elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonunu daha kolay verirler. Furan,  $\pi$  elektronları açısından zengin bir heterosiklik olduğundan halkadaki elektron yoğunluğu normal aromatik bileşiklerle karşılaştırıldığında daha yüksektir. Bu sebeple furandaki elektrofilik reaksiyonlar benzenden daha hızlı gerçekleşir. Furandaki elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonları, katılma-eliminasyon reaksiyonları yoluyla ilerler. Bir elektrofilin  $\alpha$  ve  $\beta$  bölgelerine bağlanması halka üzerinde pozitif bir yük oluşturur ve halka atomları üzerinde delokalize olur.  $\alpha$ 'da bir elektrofilin eklenmesiyle oluşan katyon, daha yüksek stabiliteden sorumlu üç olası rezonans yapısına sahipken,  $\beta$ 'ya bağlanmayla oluşturulan katyon yalnızca iki rezonans yapısına sahiptir (**Şekil 1.2**). Bu durum onu daha az kararlı ve reaktif hale getirir. Dolayısıyla elektrofilik ikame için tercih edilen bölge  $\alpha$  pozisyonudur [2], [6]–[8].



**Şekil 1.2:** Furan Halkasının elektrofil ile reaksiyonu.

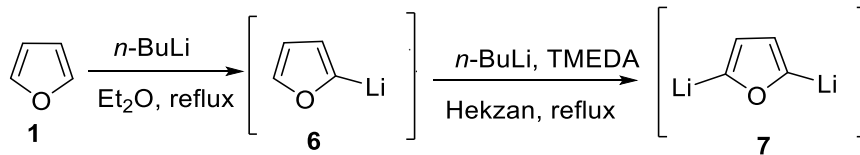
Aromatik bileşiklerin nükleofilik substitüsyonu, (Nu-) eklenmesi ve ardından negatif yüklü atomun ya da molekülün (çoğunlukla halojenin) eliminasyonu yoluyla gerçekleşir. İki adımlı bu reaksiyon da SN(AE) ilki genellikle hız belirleyicidir. Furan, nükleofillerle ekleme veya sübstitüsyon yolu ile reaksiyona girmez. Furanın literatürde

bilinen çok az sayıda nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu vardır. **Şekil 1.3'** de görüldüğü gibi Temsili Nükleofilik Süstitüsyon (VNS: Vicarious Nucleophilic Substitution) metodolojisiyle nitroaromatik ve heteroaromatiklerde hidrojenin nükleofil ile yer değiştirilmesine olanak tanır [2], [6], [9].



**Şekil 1.3:** VNS metodolojisi ile furanın nükleofilik substitüsyonu.

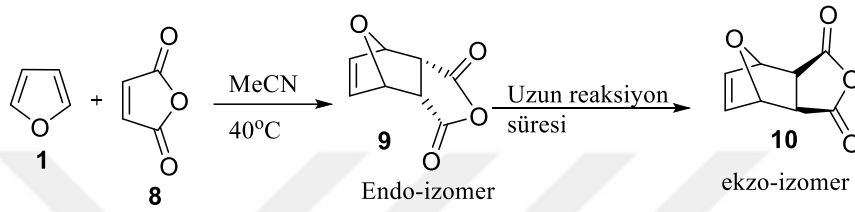
5 halkalı heterosikliklerin fonksiyonlandırılması ile elde edilen bileşikler doğal ürünlerde bulunduğu gibi pek çok sentetik ara bileşikte de bulunur. Bunları işlevselleştirmek için kullanılan yöntemler arasında, lityum bazları kullanılarak yapılan deprotonasyon reaksiyonları vardır. Bu metodoloji genellikle düşük sıcaklıklar gerektirir ve reaktif fonksiyonel gruplar varlığında kullanılamaz. Furan halkasının 2-pozisyonundaki proton asidik karakterde olduğundan güçlü bazlarla koparılabilir. **Şekil 1.4'** de görüldüğü gibi furanın alkallityumlarla reaksiyonu sonucunda metalasyon seçici olarak  $\alpha$ - pozisyonunda ilerler, furanın lityumlanması aromatik halka metallenmesinin bilinen en eski örneklerinden biridir [2], [6], [10], [11].



**Şekil 1.4:** Furanın organometalik bileşikler ile reaksiyonu.

5 halkalı aromatik bileşikler içerisinde furan, aromatikliğinin azalmasının bir sonucu olarak, [4 + 2] siklokatılma reaksiyonunu çok daha kolay verir. Elektronca fakir dienofillerin kullanılması ile Diels-Alder katılma reaksiyonlarını kolay bir şekilde verirler. Furan ile maleik anhidrit gibi reaktif ara ürünler ile [4 + 2] siklokatılma reaksiyonu bilinen en eski örneklerden biridir. **Şekil 1.5'** de görüldüğü gibi ürünlerden

biri olan ekzo-izomer termodinamik ürün iken endo-izomer ise kinetik üründür ve siklokatalma yolu ile kolaylıkla geri dönüşümlü olarak elde edilir. Furan ayrıca allenler gibi basit dienofillerle olduğu gibi akrilat, akrilonitril gibi dienofillerle lewis asiti katalizörlüğünde reaksiyon verir. Furanın son zamanlarda kimyasal yapı taşları ve malzemelerinin daha sürdürülebilir üretimi için muazzam potansiyele sahip temel yenilenebilir moleküller olduğundan, Diels-Alder reaksiyonlarında dien olarak kullanılması tekrar ilgi çekici hale gelmiştir [2], [6], [12].

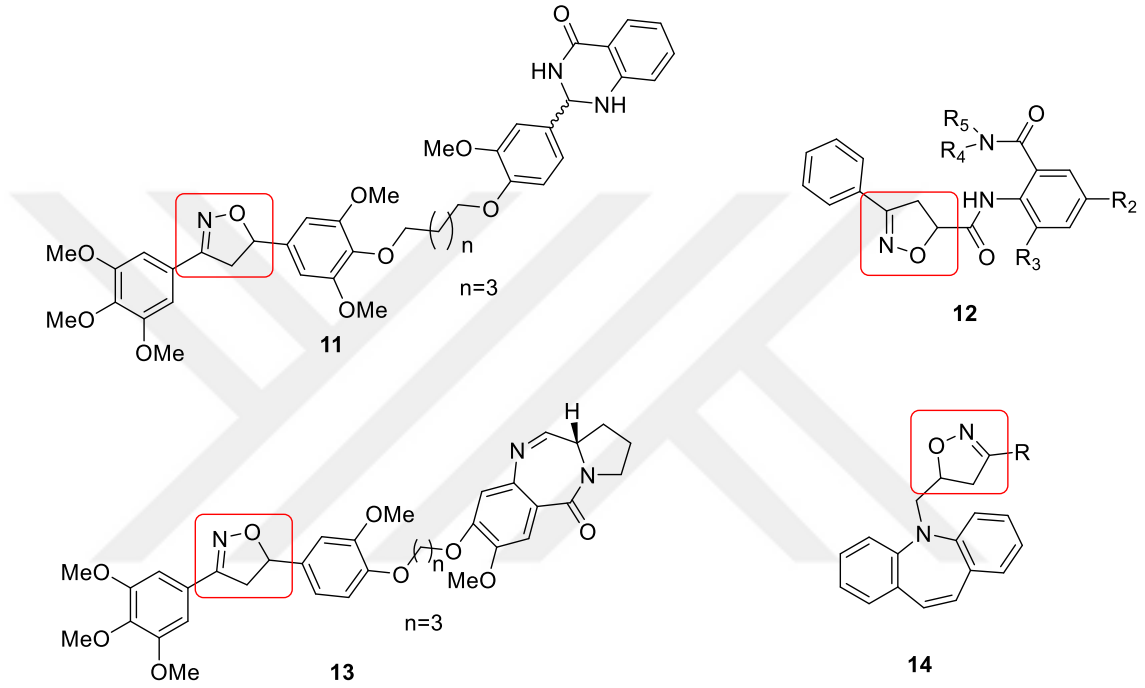


**Şekil 1.5:** Furanın maleik anhidrit ile reaksiyonu.

Farmakolojik moleküllere heterosiklerin eklenmesi, fiziksel özelliklerini ve biyolojik aktivitesini artırdığından, heterosiklik iskelet yapıları yaygın olarak geniş spektrumlu biyolojik aktif ilaçların kor yapıları olarak bulunur. İnsanlığa fayda sağlayan çeşitli farmasötik bileşiklerde hayati roller oynayan birçok heterosiklik yapı ortaya çıkmıştır. FDA onaylı ilaç moleküllerinin %85'inden fazlası heterosiklik yapılar içerir ve önemli sayıda heterosiklik yapı içeren ilaç molekülleri, bir dizi maligniteye karşı potansiyel fayda sağlar. Heterosiklik bileşikler arasında, çekirdeğinde bir, iki veya üç hetero atomu bulunan beş veya altı üyeli heterosiklikler, hem stabilite ve hem de doğal ve sentetik bileşiklerde bulunmaları nedeniyle özel ilgi görmüştür [13]-[15].

Bu bileşikler arasında yapısında azot içeren heterosiklik halkalar sadece sentezlenme kolaylıkları nedeniyle değil, aynı zamanda yapılarında bulundukları bileşiklerin biyolojik profilleri nedeniyle de önemli bileşiklerdir [16], [17]. Son zamanlarda, çeşitli azol sınıfı bileşiklerinin antikanser araştırmalarında ilgi duyulan moleküller olduğu görülmektedir. Bu sınıfa ait izoksazolin iskelet yapısı azot-oksijen içeren beş üyeli heterosiklik bir bileşiktir. İzoksazolin halkası içeren bileşikler antiinflamatuvar, antifungal, antibakteriyel, antioksidan, antinosiseptif, hipoglisemik, antimalaryal, antitüberküloz ve antitrombotik, antikanser dahil olmak üzere çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktivite göstermektedir. Bu sınıfa ait olan 2-izoksazolin türevlerinin de

ümit verici antineoplastik özelliklere sahip oldukları görülmüştür. 2-izoksazolin bazı güçlü antikanser özellik gösteren sentetik bileşiklere 3,5-diaril-izoksazolin bağlantılı 2,3-dihidrokinazolinon hibritleri (11), antranilik diamidler içeren arilizoksazolin (12), 3,5-diaril-izoksazolin bağlantılı pirol benzodiazepin (PBD) konjugatlar (13) ve dibenzo[b,f]azepine bağlı izoksazolin türevleri (14) örnek verilebilir (Şekil 1.6) [18], [19].



**Şekil 1.6:** Yapısında 2-izoksazolin içeren ve antikanser özellik gösteren bileşikler.

İzoksazolinler çok yönlü yapısal motiflere sahiptir ve büyük öneme sahip olan doğal ürünlerin yapısında ve çeşitli farmakolojik olarak aktif bileşiklerde öncü heterosiklik bileşik olarak kullanılırlar. Ayrıca organik sentezlerde yapı taşı olarak kullanılarak amino alkol, hidroksi keton ve izoksazolidinler elde etmek mümkündür [20]-[27]. İzoksazolinler, literatürde genellikle alkenlerin çeşitli oksimler veya nitro bileşikleriyle 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu yoluyla kolayca hazırlanır. İzoksazolinlerin sentezinde metal katalizli ve metal katalizsiz çeşitli sentetik stratejiler geliştirilmiştir. [18], [27], [28]. Bu siklokatılmalar yüksek derecede bölgesel seçicilik sergilerken, stereoseçiciliğin kontrol edilmesinin zor olduğu bilinmektedir [26]-[28].

Geçtiğimiz yüzyılda sentetik organik kimya alanında yaşanan ilgi çekici gelişmelerin arkasındaki temel itici güç, basit başlangıç maddelerinden daha karmaşık moleküllere dönüştürülmesindeki ustalıktır. Bu moleküller ‘basit çıkış bileşiklerden daha kompleks bileşiklere ulaşmak’ düşüncesinden yola çıkılarak geliştirilen sentetik metodolojiler ile elde edilir. Bu tez çalışmasında geliştirilen sentetik metodoloji ile elde edilen enantiyosaf ara ürünler üzerinden çeşitli türevlendirmeler yapılarak birkaç basamakta elde edilebilen veya daha önce sentezlenmemiş iskelet yapılarına ve biyolojik aktif moleküllere kolaylıkla ulaşılabilmesi hedeflenmiştir. Bu düşüncemizin temeli “Diversity Oriented Synthesis” (DOS) stratejisine dayanmaktadır [29]. DOS stratejisinin amacı verimli bir şekilde doğal ürün ve/veya ilaç benzeri küçük moleküller ile çeşitli molekül yapılarını sentezlemeyi hedefler. DOS yaklaşımı, basit başlangıç maddesinden çıkarak iskelet çeşitliliğini bileşik koleksiyonuna dahil etmek için sıralı-karmaşık reaksiyonlar kullanır. Bu sıralı reaksiyonların bir sonucu olarak, bu dallanan yollar, bir reaksiyon ürünün diğer reaksiyonun substratı olduğu ve basit başlangıç maddesini bir dizi karmaşık moleküllere ve çeşitli moleküler iskeletlere dönüştürmeyi sağlar. Bu sıralı dönüşümlere ‘*tandem*’ reaksiyonlar denir [30], [31]. Literatürde ‘*diversity*’ terimi yapısal çeşitliliğinin dört temel bileşini olarak tanımlanmıştır [32]–[35]. Bunlar:

1. Ek çeşitliliği (veya yapı taşı çeşitliliği) — ortak bir iskelet etrafındaki yapısal kısımlardaki çeşitlilik;
2. Fonksiyonel grup çeşitliliği — mevcut fonksiyonel gruplardaki çeşitlilik;
3. Stereokimyasal çeşitlilik — potansiyel makromoleküllerle etkileşime giren elemanların yönelimindeki değişiklik;
4. İskelet (iskele) çeşitliliği — birçok farklı moleküler iskeletin varlığıdır.

1980 yılında Prof. Seebach ‘EPC sentezi’ (enantiyomerik olarak saf bileşiklerin sentezi) terimini tanıtmış ve bu enantiyosaf bileşiklerin sentezi için tüm prosesleri açıklayacak şekilde listelemiştir. EPC yaklaşımları 3 ana sentetik yaklaşım içerir;

1. Rasematların ayrıştırılması.
2. Enantiyomerik olarak saf bir başlangıçtan sentetik dönüşümler ile değişimler yapmak. Kolay elde edilebilen kiral doğal bir madde kullanılması durumunda bu bileşiğe kiral havuz (chiral pool) denir.

3. Stereo selektif reaksiyon, enantiyosaf bir bileşğin kiral kaynağı olarak stokiyometrik veya katalitik miktarda kullanılması. Bu enantiyosaf bileşik nihai ürüne dahil değildir [36].

## 1.1. Tezin Amacı ve Katkısı

Kimyanın en önemli dallarından biri olan organik kimya, yapılan bilimsel araştırmaları ile bilime katkı sağladığı gibi boya, polimer, enerji, tarım, ilaç gibi birçok endüstri alanına hizmet etmektedir. Organik kimyanın en temel işlevleri, yeni molekül sentezleri veya bunlara giden yolda yeni metodolojiler geliştirmektir. Organik kimyanın en önemli alanlarından biri de ilaç keşfi çalışmalarında hızlı bir şekilde hedefe gidebilen sentetik stratejilerin geliştirilmesidir. Bu yaklaşım ile ilaç tasarım sürecine paralel olarak önemli sayıda temel organik sentezlerin de geliştirilmesine imkan sağlamaktadır. Bu yaklaşımda fonksiyonellendirmeye ve yeni bileşikler sentezlemeye imkan veren ara maddelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bir farmakofor olabildiği gibi farmakofora kolay ulaşmayı sağlayacak ara bileşik de olabilir. Bu bileşiklerin kolay ve etkin sentezleri (stereomerkez içermeleri durumunda da enantiyoselektif sentezleri) için yeni reaksiyonlara, yeni yöntem ve stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Kiral moleküllerin enantiyosaf olarak elde edilmesi için en eski ve yaygın olarak kullanılan yöntem rasemik olarak molekülün sentezlenmesi ve bu enantiyomerlerin birbirinden ayrılmasıdır. Bunun içinde genellikle Kiral sabit fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (CSP-HPLC) kullanılır. Fakat bu yöntem oldukça pahalı ve ayırım ölçeği sınırlayıcıdır. Bunun yanı sıra organik sentezde, enantiyosaf başlangıç maddesi kullanılarak zincir reaksiyonlar ile enantiyosaf moleküller sentezlenmesi ve substrat kontrolü ile sentezlenen diastreomerlerin ayrılmasına olanak sağlayan stereoselektif sentez stratejisi ön plana çıkmaktadır. Bu yöntem ile bir dizi zincir reaksiyon ile enantiyosaf ya da stereoselektif sentez ile önemli ara ürünler sentezlenebilir. Enantiyosaf çıkış bileşikleri kullanılarak geliştirilen stratejiler maliyet olarak diğer yöntemlere göre daha avantajlı olduğu gibi organik sentez açısından da kiral sentezi koruma gibi güçlüklerden dolayı organik kimyacılar için zorlayıcı ve oldukça ilgi çekici bir alan olmuştur [36]–[37].

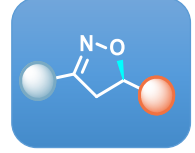
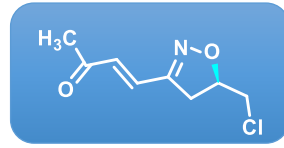
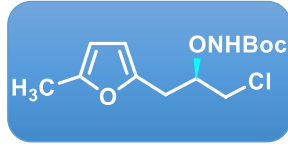
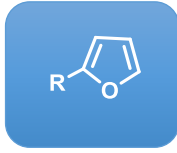
İlaç keşfi çalışmalarında en önemli konularından biri her bir izomerin tanımlanabilmesi ve enantiyosaf olarak biyolojik aktivite testlerine alınmasıdır.

İzomerlerin her ikisinin de aktif olması durumunda rasemik formun kullanılması mümkünken, yapılan testler sonucunda izomerlerden birinin aktif diğzerinin toksik olmaması durumunda muhakkak izomerlerin ayrılması gerekmektedir. Bu yüzden yapılan çalışmanın daha fazla bileşik sentezleyerek biyolojik aktivite profilinin tam olarak çıkarılması kolay değildir. İlave olarak öncü bir bileşik bulunsa bile daha ileri (in vitro, hayvan denemeleri vs) testler için mevcut yöntem yetersiz kalacaktır. Çünkü sentetik olarak yapılabilirliği ve saflaştırılması zor gözükmemektedir. Özet olarak, bu çalışmanın en zor kısmını diastereomerlerin ayrılması oluşturmaktadır.

İlaç keşfi bilindiği gibi uzun ve pahalı bir süreçtir. Bu süreci kısaltma ve maaliyeti azaltmak için son yıllarda Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (CADD: computer-aided drug design), yaklaşımı tercih edilmektedir. Bu strateji ile biyolojik olarak aktif bileşikler tasarlanması, tanımlanması ve optimize edilmesini sağlanmaktadır. Ayrıca deneysel olarak taranması gereken ligand sayısı azaltılarak, hedef moleküllerin eldesi hızlandırılır. Bu sayede hem maliyet azalır hem de ilacın piyasaya çıkma süresi kısaltılır. Bilgisayar destekli yaklaşım ile ilacın etkinliği, olası yan etkileri tahmin etme ve moleküllerinin biyoyararlarının artırılması da sağlanır.

Bu tez çalışmasının amacı 2 kısımdan oluşmaktadır. İlk kısım da organik sentezciler için ilgi çekici ve aynı zamanda büyük zorluk olan enantiyosaf (ara) ürünlerin sentezini kapsamaktadır. Literatürde enantiyosaf sentezi için oldukça kısıtlı bilgi bulunan izoksazolin halkasının elde edilmesi için yeni ve etkili bir metodoloji geliştirilmiştir. Bu maksatla basit çıkış bileşiği 2-metil furan ve furandan çıkılarak ve yeni süstitüe izoksazolin türevi bileşikler enantiyosaf olarak elde edilerek yeni bir metodoloji ortaya koyulmuştur (**Şekil 1.7**).

İkinci kısımda ise enantiyosaf olarak sentezine metodoloji geliştirdiğimiz izoksazolin iskelet yapısında C-3 pozisyonundan amino asitlerin kenetlenmesi ile yeni psödopeptidler sentezlenmiş ve *in siliko* olarak proteazom inhibitörü olma potansiyellerinin incelenerek antikanser ajan olma potansiyelleri ortaya koyulmuştur.



R: -H, -CH<sub>3</sub>

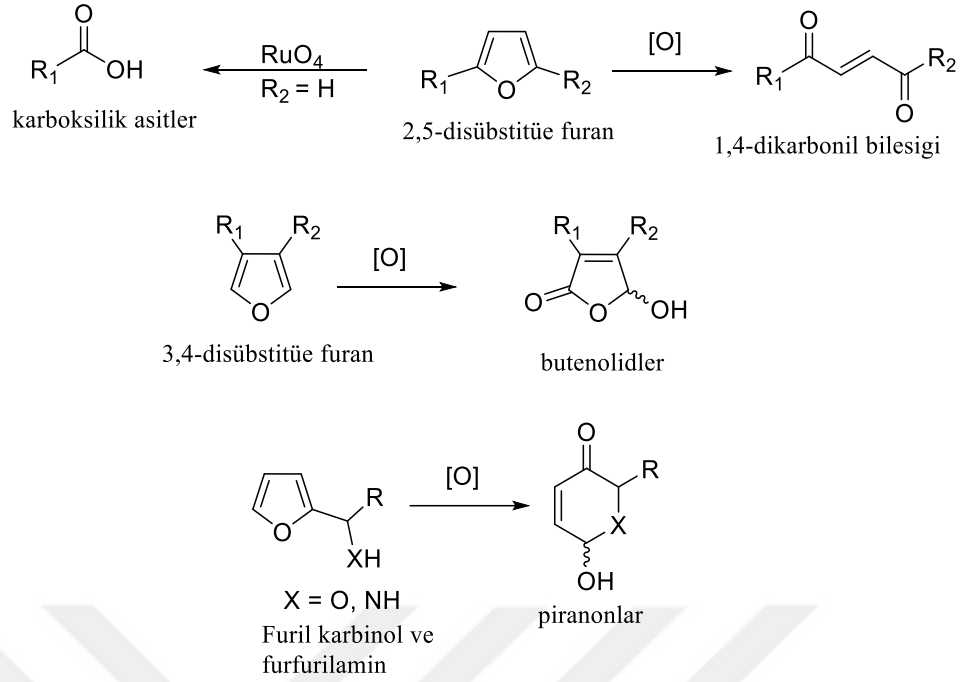
**Şekil 1.7:** Sübstitüe izoksazolin türevi sentez yolu.

## 2. FURAN

Çoğunlukla biyokütleden elde edilen çevre dostu madde kaynağı olan furanlar, organik sentezde geniş uygulama alanına sahiptir. Furan halkası her ne kadar heteroaromatik bir bileşik ile benzer reaktiviteye sahip olsa da reaksiyon ortamına ve uygulanan koşullara bağlı olarak maskelenmiş bir alken, 1,3-dien, 1,4-dikarbonil bileşiği veya bir enol eter olarak da hareket edebilir. Bu özelliklerinden dolayı furan total sentez için uygun bir yapı taşının kriterlerini sağlar ve çeşitli kimyasal davranışları ile farklı türevlerinin elde edilmesini sağlar. Karmaşık moleküllerin retrosentetik analizinde çeşitli parçalanma yapılarının sentetik eşdeğeri olarak kullanılır [39], [40].

Furanların oksidasyon reaksiyonları uzun yıllardır araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Furan halkasının oksidasyonu ile elde edilecek ürünler bu heterohalkaya süstitüe olan grupların ikamesine bağlı olarak değişir. Genel olarak 2,5-disüstitüe furanların oksidasyonu ile 1,4-dikarbonil bileşiklerinin oluşur. Bunun tersine, 3,4-disüstitüe furanlar ile genellikle butenolidler elde edilir. Furil karbinoller ve furfurilaminler oldukça ilginç bir özel durum oluşturur. Ortaya çıkan  $\alpha,\beta$ -doymamış aldehit halkalaştığı için önemli bir ara maddeye karşılık gelen piranon, heksozlar ve aza şekerlerin sentezine olanak sağlar (Şekil 2.1) [2], [39], [40].

Furan halkası singlet oksijen, dioksiranlar, perasitler dahil olmak üzere çeşitli reaktifler tarafından oksitlenebilir. Bu oksidanlar arasında singlet oksijen, dioksiran [41], N-bromosüksinimit (NBS) [42], m-kloroperbenzoik asit (m-CPBA) [43], sodyum klorit ( $\text{NaClO}_2$ ) [44], PCC [45], Jones reaktifi [46], metiltrioksorenyum (MTO) [47], CAN [46],  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  [48] furanın oksidasyonunda yaygın olarak kullanılanlarıdır. Oksitleyici reaktife bağlı olarak furan halkası bir C-1 veya C-4 senton olarak düşünülebilir ve farklı koşullar altında 1,4-dikarbonil bileşiklerine, karboksilik asitlere, piranonlara veya butenolidlere dönüşür [39], [40], [49].



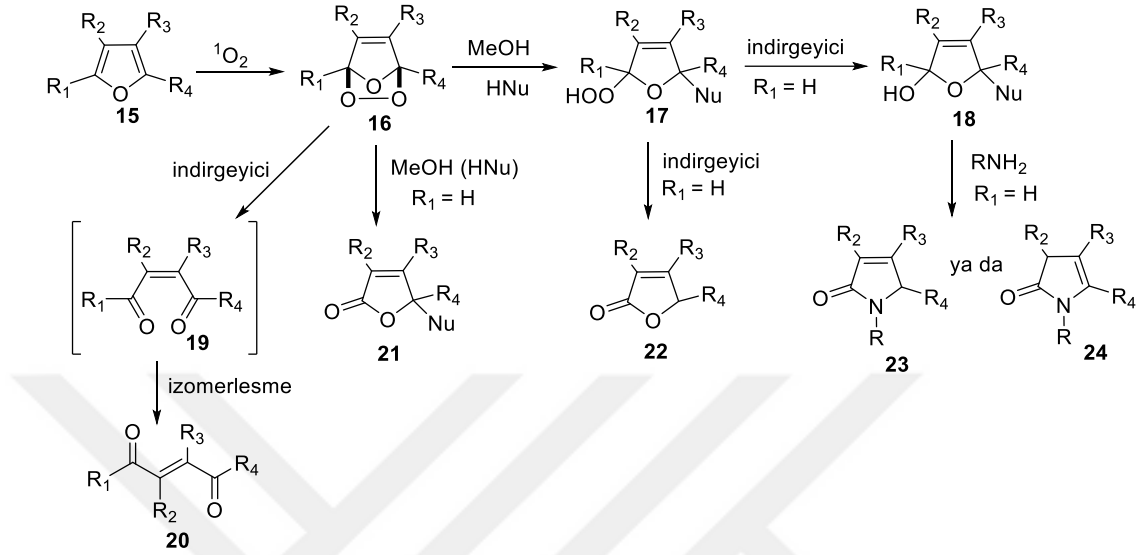
**Şekil 2.1:** Çeşitli sübstitüe furan türevlerinin oksidasyonu ile elde edilen ürünler.

## 2.1. Furanın Singlet Oksijen ile Oksidasyonu

Singlet oksijen, moleküler dioksijenin ilk uyarılmış halidir. Görünür spekturum ışığı ve bu ışığa duyarlı sensitizer varlığında fotokimyasal olarak temel durumdan triple duruma geçer ve singlet oksijen ( $^1\text{O}_2$ ) oluşur. Furanın singlet oksijen ( $^1\text{O}_2$ ) ile oksidasyonu ilk kez 1944'te Schenck tarafından denenmiştir [50]. O zamandan beri reaksiyon mekanizması ve kemo seçiciliği hakkında önemli bilgiler elde edildi ve bu bilgiler organik moleküllerin elde edilmesi ve yeni metodolojilerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır.

Furanın singlet oksijen ile reaksiyonunda endoperoksit **16** oluşur. Bu ara yapı çok yönlü bir motif olup maskelenmiş 1,4-endion **17** yapısı elde edilebileceği gibi farklı bileşikler sentezlemek mümkün olup, oluşacak ürün daha sonraki adımlarda kullanılan kimyasallara ve solvente bağlı olarak değişir. Furan **15** dien kısmına  $^1\text{O}_2$ 'nin [4+2] siklo eklenmesi ozonit benzeri endoperoksit **16** elde edilir ve bu yapı **Şekil 2.2'**de ki gibi çeşitli dönüşümlere katılmaktadır. **16**'nın hafif indirgeyici bir ajan ( $\text{PPh}_3$ ,  $\text{Me}_2\text{S}$ , tiyoüre) ile 1,4-dikarbonil bileşikler elde edilir. **16**'nın alkoller veya ilgili nükleofiller ile reaksiyon koşullarına ve furan halkasındaki ikame eden gruplara bağlı olarak hidroperoksitler **17** veya butenolidler **21** elde edilir. **16**'nın indirgenmesi, butenolitler

21 yanı sıra hemiasetaller **18** sentezlenir. Hemiasetal **18**'in amonyak veya birincil aminler ile reaksiyonu ile pirolidon türevleri **23** veya **24** elde edilir (Şekil 2.2) [39], [40], [49], [50].

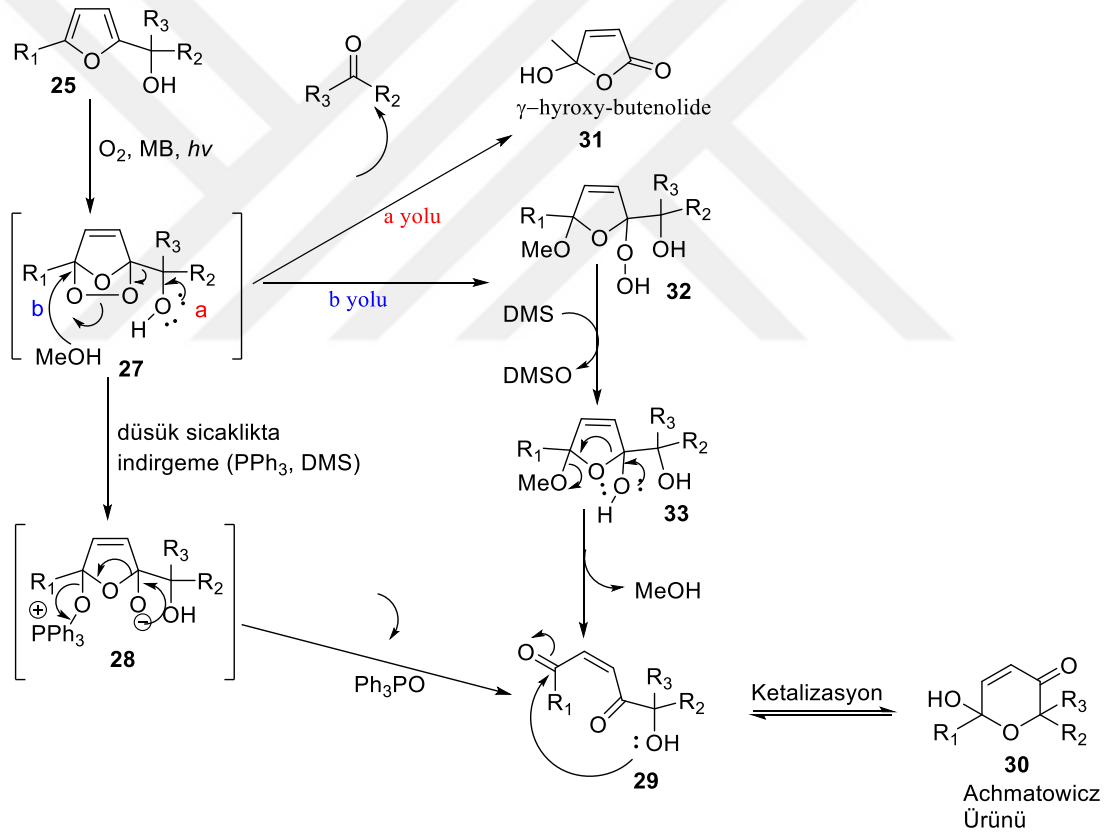


Şekil 2.2: Furanın  $^1O_2$  ile oksidasyonunu gösteren genel şema.

### 2.1.1. Singlet Oksijen ile Furan Oksidasyonu Uygulamaları

1971 yılında Polonyalı kimyager Osman Achmatowicz Jr. reaksiyonlarda çok kullanılan ve çok yönlü bir ara ürün olan 2-( $\alpha$ -hidroksialkil) furanın oksidatif yeniden düzenlenmesi ile Achmatowicz ürününü olarakta bilinen 6-hidroksi-3(2H)-piranonları elde etmiştir. Achmatowicz 2-( $\alpha$ -hidroksialkil) furanın oksidasyonunu, metanol içinde  $Br_2$  ile gerçekleştirmiş ve bu reaksiyon sonucunda trans-1,4-enedionlar elde etmiştir. Şekil 2.3 'de görüldüğü gibi bu ara ürünün ketalizasyonu sonucu ile 6-hidroksi-3(2H)-piranonlar sentezlemiştir [51]. Uzun yıllar boyunca bu yöntem kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve orijinal oksidasyondaki gibi  $Br_2$ -tabanlı reaktif olan NBS [52], perasit-mCPBA [53], dioksiran [41], metal bazlı PCC [54] gibi çeşitli oksidantlar ile Achmatowicz ürünü elde edilmiştir. Bu yöntemlerin en büyük sınırlaması oksidanların sert ve seçici olamayan doğaları ile ilgilidir. 1980'lerin başında, Peter Sammes kriptofauronol doğal ürünü sentezlemeye çalışırken singlet oksijen ile Achmatowicz ürünü sentezlemeyi başarmış ve bu problemi çözmüştür [55].

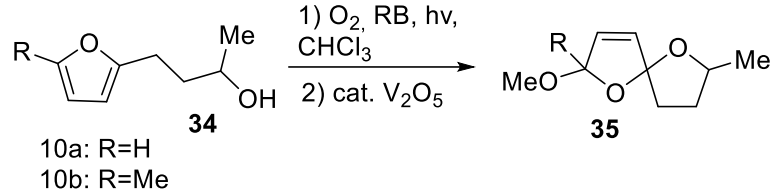
Reaksiyon mekanizması incelendiğinde, bu ürünü fotooksidasyon ile elde etmek için normal reaksiyon sıcaklıklarında (genellikle cihazın ısınmasını önlemek için buz banyosunun kullanılması anlamına gelir) çalışmalar yapılmıştır. İstenilen ürünün elde edilmesi çalışmalarında parçalanma ürünü (yol a, **25** → **27** → **31** Şekil 2.3) olan  $\alpha$ -hidroksi bütenolitte oluşur ve bu reaksiyonu zorlayan bir yan üründür. Bu probleminin çözümü ise çözücü olarak sadece metanol kullanılmasıdır. Bu sayede metanol endoperoksit ile hızlı reaksiyona girer ve b yolu tercih edilerek Achmatowicz ürününü sentezlenir. Daha sonra yapılan çalışmalarda suyun metanolden daha iyi bir çözücü olduğu kanıtlanmış ve istenilen dönüşümün gerçekleştirilmesi için eşlik eden parçalanma ürününün daha az oluştuğu (a yolu) görülmüştür [50].



**Şekil 2.3:** Singlet oksijenle kolaylaştırılmış Achmatowicz reaksiyonu ve rakip parçalanma ürününün mekanik analizi.

Ben Feringa furanın singlet oksijen ile [4+2] siklokatılma reaksiyonlarındaki potansiyeli ve sentetik uygulamalarını çok daha önceden görmüş ve sipiroketallerin sentezinde öncü olmuştur. 1987'de ki 'Furanın fotooksidasyonu' adlı yayınındaki 'Furanın foto-oksidasyon uygulaması ile multifonksiyonel sentonları oluşur ve bu

sentonlar doğal ürün sentezinde yeni yaklaşımlara yol açar.’ sözü ile furanın fotooksidasyonun önemine dikkat çekmiştir [56]. Yaptığı çalışmalar içerisinde Şekil 2.4’teki spiroketal (35) sentezi belkide spirosiklik alanındaki en yenilikçi örneklerden biridir [57].

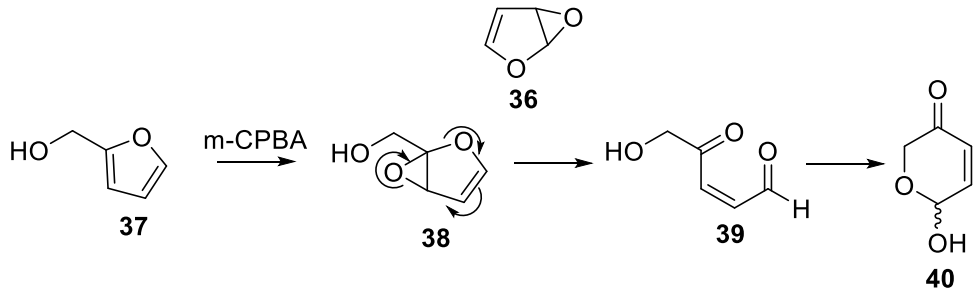


Şekil 2.4: Feringa’nın spiroketal sentezi.

## 2.2. Furanın Peroksitler ve Hidroperoksitler ile Oksidasyonu

İnorganik peroksitler ve bunlardan sentezlenen organik (hidro)peroksitler de furan türevlerinin oksidasyonunda yaygın olarak kullanılır [58], [59]. Furan ve homologlarının hidrojen peroksit ile oksidasyon reaksiyonları geniş çapta araştırılmıştır. Uygulama kolaylığı ve diğer yöntemlerle sentezlenmesi daha zor olan bir dizi bileşiklerin bu oksidanlarla kolay elde edilmesi nedeniyle araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Ayrıca hidrojen peroksit, kolay erişilebilirliği ve yüksek reaktivitesinden dolayı oksitleyici madde olarak son derece faydalıdır [49], [60] .

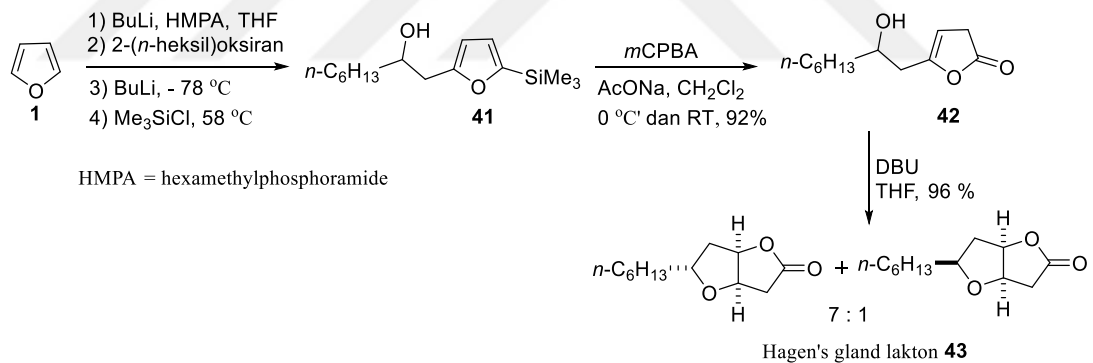
Furanların perasetik ve perbenzoik asitler tarafından oksidasyonu ilk olarak 1931’ de denenmiş ve furanın oksidasyonunda başlangıçta Şekil 2.5’teki monoepoksitin (36) oluştuğu ileri sürülmüştür [60].



Şekil 2.5: Furanın peroksit ve hidroperoksitler ile oksidasyonunu gösteren genel şema.

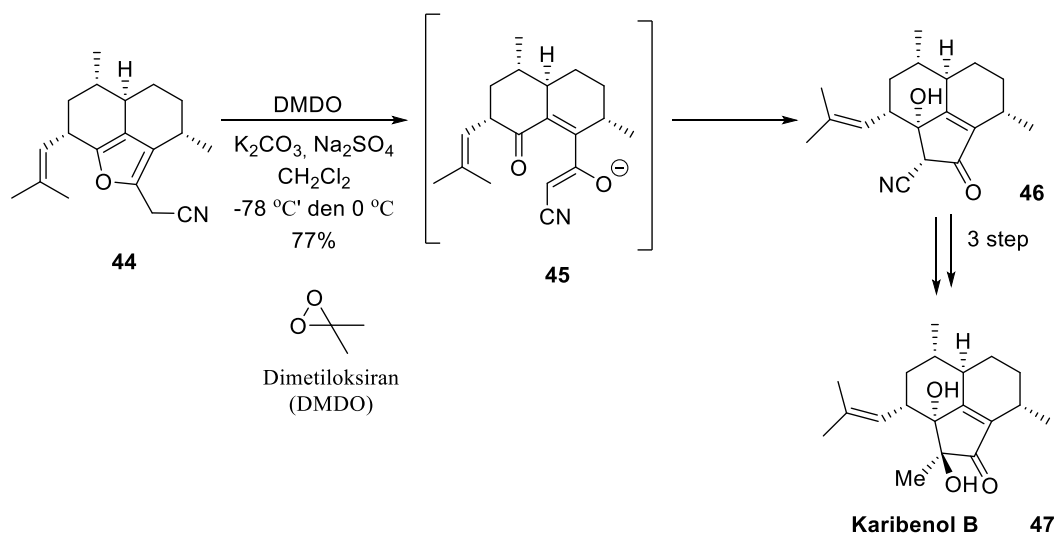
### 2.2.1. Peroksitler ve Hidroperoksitler ile Furanın Oksidasyonu Uygulamaları

Furan halkalarının peroksitlerle oksidasyonu doğal bileşiklerinin ve yeni heterohalkaların sentezine yöntem geliştirilmesine olanak sağladığından, sentetik kimyagerlerin büyük ilgisini çekmiştir. mCPBA ile furanın oksidasyonu uzun yıllardır sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. mCPBA ile cis-endion'lar sentezlenebildiği gibi farklı heterohalkalar sentezlemekte mümkündür [40], [49]. Furanın mCPBA ile oksidasyonu ile furanon sentezlenmiş ve bu ara üründen Hagen's gland laktonu elde edilmiştir. *Diachasmimorpha sp.* tarafından üretilen Hagen's gland laktonu (**43**) rasemik formda bulunur. Lee ve arkadaşları tarafından geliştirilen yöntemde Furan (**1**), one-pot olarak 2-silil türevi **41**'e dönüştürülmüş ve daha sonra elde edilen ürün mCPBA ile oksitlenerek furanon **42** elde edilmiştir. Furan-2(3H)-on **42** DBU ile muamale edilmesi ile C=C bağı göçü ve molekül içi Michael eklenmesi ile gerçekleşen siklizasyon sonucu ( $\pm$ )-Hagen gland laktonu (**43**) diastreomerik (C(5)-epimeri) olarak elde edilmiştir (Şekil 2.6) [61].



Şekil 2.6: Hagen's gland lakton sentezi.

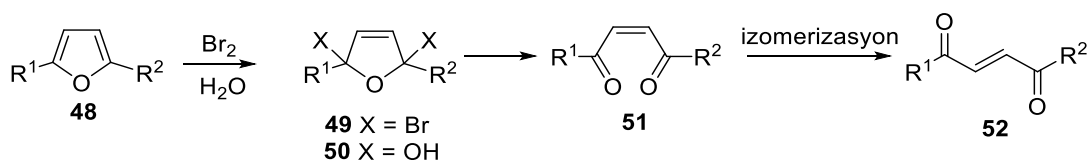
Total sentezde furan içeren substratların oksidasyonunda organik siklik peroksitler de kullanılmaktadır. Bu organik oksidan sınıfı arasında dimetildioksiran (DMDO), özellikle total sentezde anahtar reaktif ara ürünlerin sentezlenmesinde önemli bir rol oynar [40], [41], [49]. Hao ve arkadaşları Şekil 2.7'de görüldüğü gibi karibenol B'nin sentezinde furan halkasının oksidasyonunda DMDO kullanmışlardır. 3 halkalı furan **44** DMDO ile muamale edilmiş ve furan halkasının açılması ile oluşan ara ürün, reaksiyon ortamında halka kapanması ile hedef ürünün ana iskeleti sentezlenmiştir. **46**'dan daha sonraki adımlardaki dönüşümlerle karibenol B (**47**) sentezlenmiştir [62].



**Şekil 2.7:** Karibenol B (47) sentezi.

### 2.3. Furanın Halojen Bazlı Oksidanlar ile Oksidasyonu

Moleküler brom ve klor furan halkasının oksidasyonunda uygulanan ilk yöntemler arasındadır. Örneğin Achmatowicz 1971’de yeni ufuk açan çalışmasında, furfuril alkoller dihidropiranonları vermek üzere metanolik bromla reaksiyonu sonucunda halka genişlemesi ile elde etmiştir [51]. Bu tür oksidanların toksisitesine rağmen, kolay ulaşılabilirliği nedeni ile laboratuvar uygulamalarında halojen bazlı protokoller kullanılmıştır. Bugüne kadar çevreye daha duyarlı, bu halojenlere eşdeğer görev yapan reaktifler geliştirilmiştir. Örneğin, Bromun hafif ve daha seçici bir eşdeğeri olan N-bromosüksinimit (NBS), piridinyum tribromür ( $\text{Py} \cdot \text{HBr}_3$ ), furanların oksidasyonu için sonraki yıllarda yaygın olarak kullanılacağı görülmektedir (Şekil 2.8) [52], [63].



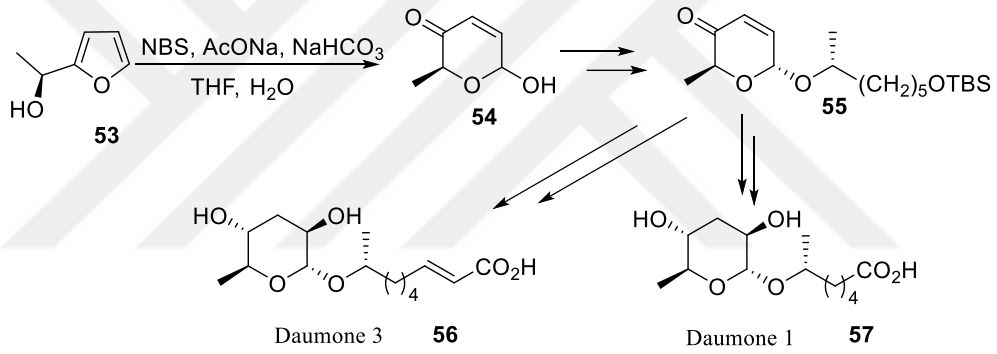
**Şekil 2.8:** Brom ile Furan’ın oksidasyonu.

$\text{NaOCl}_2$  gibi klor bazlı oksidanlar da furan halkasının oksidasyonu için yaygın olarak kullanılır. Organik kimyada PDC, PCC gibi krom(VI) türevi oksidanlar çok önemli bir

grup oluşturur. Ancak furan halkalarının kemoseçici oksidasyonunda, diğer işlevselliklerin oksidasyonu ile karşılaştırıldığında oldukça sınırlıdır [40].

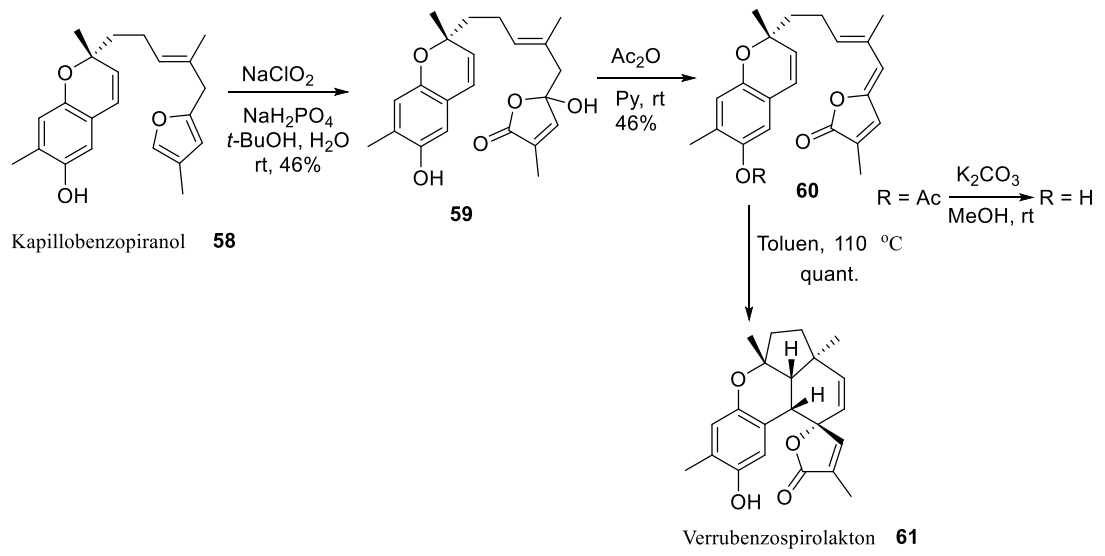
### 2.3.1. Halojen Bazlı Oksidanlar ile Furanın Oksidasyonu Uygulamaları

Literatürde yapılan çalışmalarda furfuril alkollerin oksidatif halka genişlemesinin, karbonhidrat sentezi için kullanılabileceği bulunmuştur. *Panagrellus redivivus* ve *Caenorhabditis elegans*'ta bulunan doğal bir ürün olan daumone 1 ve 3 için furfuril alkol **53** başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Optikçe aktif 1-(2-furil)etanol'ün NBS ile oksidasyonu sonucunda 6-hidroksi-2-metildihidropiran-3-on sentezlemişler ve bu ara ürün piranon yapısı Daumenon 1 ve 3'ün sentezi için ara ürün olarak kullanmışlardır (Şekil 2.9).



Şekil 2.9: Daumenon 1 ve 3'ün sentezi.

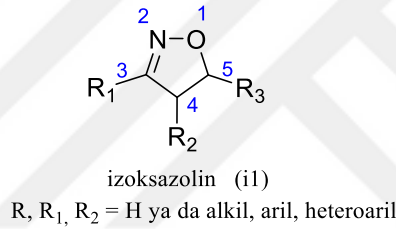
Furanın NaClO<sub>2</sub> ile oksidasyonu için literatürde pek çok çalışma vardır [40], [49]. Literatürde kapillobenzopiranol'den verrubenzospirolakton **61** sentezinde furanın NaClO<sub>2</sub> ile oksidasyonu sonucu ara ürün **59** elde etmişlerdir. Kapillobenzopiranol oksidasyonunun ürünü, hidroksi grubunun asetilasyonu ile Ac<sub>2</sub>O kaynaklı dehidrasyona tabi tutulmuş ve istenmeyen ester fonksiyonunun hidrolizi ve verrubenzospirolaktonun elde edilmesini sağlayan molekül içi Diels-Alder reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.10) [64].



Şekil 2.10: Verrubenzospirolakton sentezi.

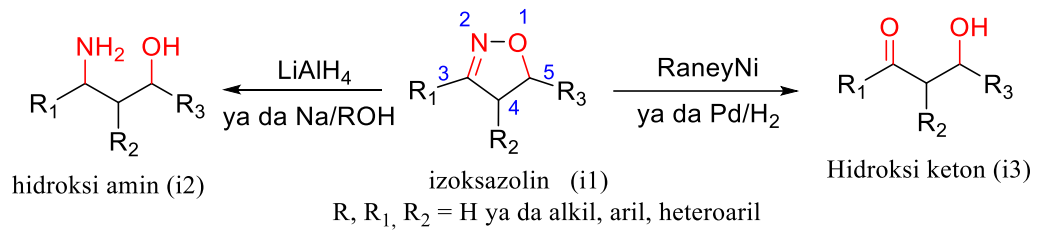
### 3. İZOKSAZOLİN

İzoksazolinler yapısında nitrojen ve oksijen içeren, azol ailesine ait çeşitli biyolojik aktiviteye sahip beş üyeli bileşiklerdir. İzoksazolinler yaygın olarak, çeşitli önemli organik moleküllerin sentezi için ara ürün olarak kullanılır. Bu moleküller temel organik sentezde, yaşam bilimlerinde ve özellikle de endüstride farklı biyolojik aktif profillere sahip olduklarından dolayı yaygın olarak kullanılır. Pek çok biyolojik aktif molekülün yapısında izoksazolin halkası mevcuttur [18], [19], [65]. İzoksazolin fragmanları içeren moleküller; antikanser [66], anti-inflamatuar [67], antibakteriyel [68], antialzheimer [69], antidiyabetik [70], ve antifungal [71] gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir.



**Şekil 3.1:** İzoksazolin iskeleti.

İzoksazolinler elektronca zengin halka yapılarından dolayı büyük bir ilgiye sahiptir. Bu elektronca zengin karakterinden ve zayıf N-O bağından dolayı halka açılması ile asiklik moleküllerin sentezlenmesi potansiyeline sahiptirler. Bu nedenle bu molekülün halka sistemi üzerinden modifikasyona uğraması kolaydır ve biyoaktif moleküllerin sentezinde önemli bir ara ürün olarak kullanılır. İzoksazolinler çok yönlü maskelenmiş yapısal motiflerdir ve □□aminoalkol (i2) [72], [73], □□hidroksiketon (i3) [74], [75] ve izoksazolidinlerin [76] sentezinde kullanılan öncü moleküllerdir. Sentezlenen bu türevlerde büyük öneme sahip olan doğal ürünlerin ve çeşitli farmakolojik olarak aktif heterosiklik bileşiklerin sentezinde kullanılır [18], [19], [65].



**Şekil 3.2:** Maskelenmiş yapısal motifler olarak izoksazolinler.

Bu alışılmadık yapılarından dolayı izoksazolinler birçok hedefe veya birden fazla farklı reseptöre yüksek afiniteyle bağlanmayı mümkün kılar ve bu, orijinal terapötik uygulamalara sahip yenilikçi ilaçların geliştirilmesine yardımcı olur. Bu nedenle kimyagerler, çeşitli tıbbi faydaları olan izoksazolin içeren bileşiklerin geliştirilmesi ve test edilmesiyle ilgilenmişlerdir [19], [65].

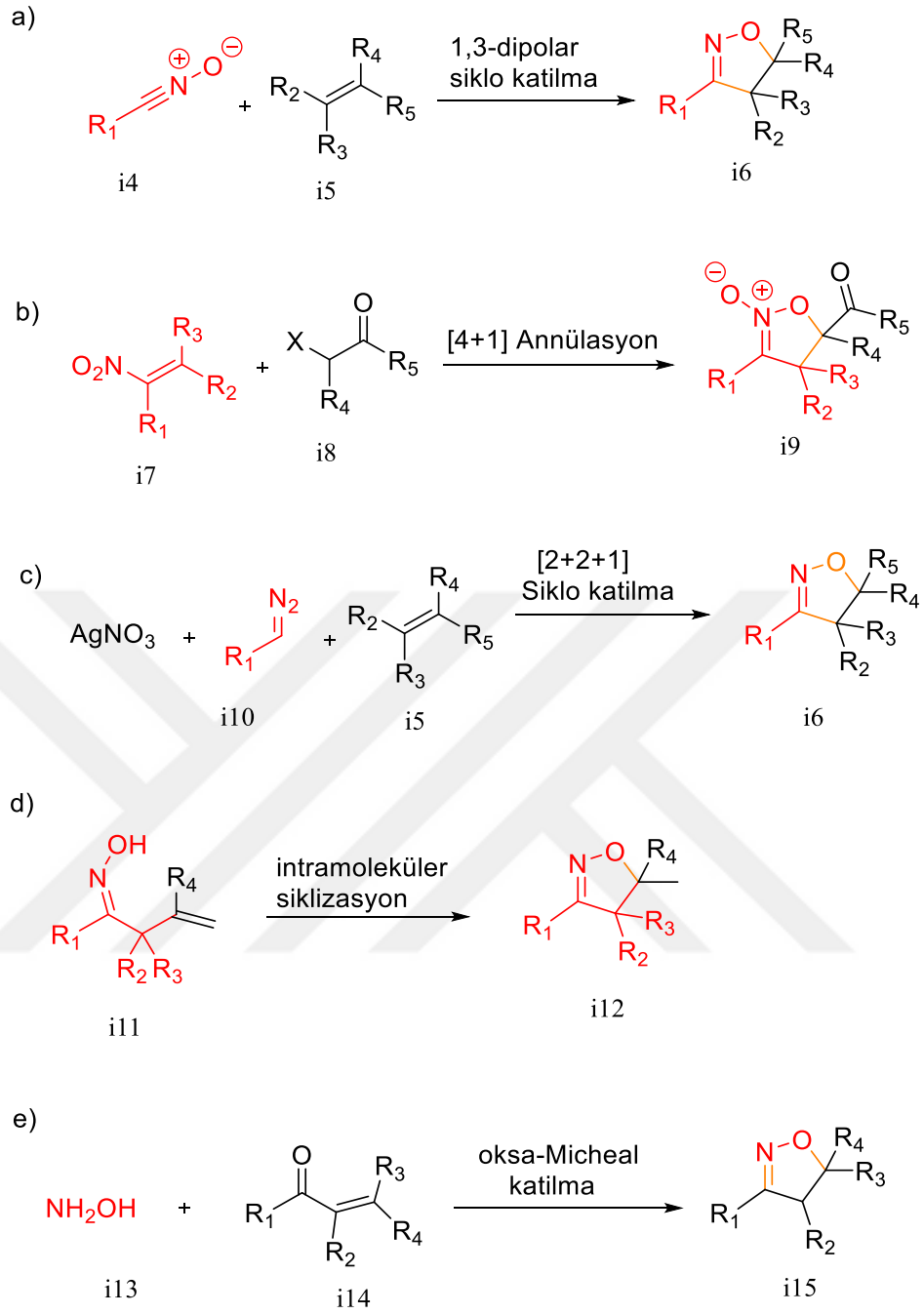
Özetle, bu heterosiklik halkayı organik kimya camiası için çekici kılan yalnızca biyolojik özellikleri değil, aynı zamanda bunların maskelenmiş yapısal motifler olarak kullanılmasıdır. Bu nedenle sentetik organik kimyacılar için substitüe izoksazollerin sentezi oldukça ilgi çekici bir alan olmuştur. Dolayısı ile izoksazolinlerin sentezi için yeni yöntemlerin geliştirilmesinin büyük bir ilgi görmesi şaşırtıcı değildir. Sentetik organik kimyada en zorlayıcı yanı enantiyomerik olarak saf ürünlerin hazırlanmasıdır. Bu problemi aşmak için pek çok yaklaşım tasarlanırsa da geliştirilen her bir metodoloji bazı dezavajlara sahiptir. Bunlar; genellik eksikliği, kiral yardımcılarının hazırlanması için birkaç adım gerekmesi veya enantiyomerik olarak saf formlarda kolayca hazırlanamaması ve oluşan ürünlerin düşük enantiyomerik fazlalık (ee) değerlerinin olmasıdır. Dolayısı ile literatürde izoksazolinlerin enantioselektif sentezi için sadece sınırlı sayıda metodoloji mevcut olması şaşırtıcı değildir [18], [77], [78].

### 3.1. 2-İzoksazolinlerin Sentezine İlişkin Stratejiler

Yıllar içerisinde izoksazolin halkasının sentezi için pek çok strateji geliştirildi. Bu stratejilerin çoğu enantioselektif olarak izoksazolinlerin eldesine yöneliktir. Huisgen ve ark. izoksazolin sentezi için genel bir strateji olan 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunu ilk ortaya koyan grup olmuştur [79], [80]. Farklı oksimler veya nitro bileşikleriyle alkenler arasında gerçekleştirilen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu izoksazolin halkasının sentezlenmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir [18], [26], [65], [71], [77]. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde 1,3-dipolar siklokatılma

reaksiyonunun mekanizmasının donör olarak nitronlar veya oksimler ile alıcı olarak alkinler veya alkenler arasında gerçekleştiği bulunmuştur [18], [81]. İzoksazolin bu yöntem ile sentezi için metal katalizli ve metal katalizsiz çeşitli sentetik yöntemler de rapor edilmiştir. Metaller çeşitli biyoaktif moleküllerin sentezini tetikler, ancak hücrelerde toksisiteyle ilişkilendirildikleri, metabolizmayı bozdukları ve yaşayan organizmalarda oksidatif türlerin yok edilmesine neden olduklarından dolayı, sentez alanında metal içermeyen farklı yapı motiflerinin sentezi ile karşılaştırıldığında tercih edilmezler [82]–[84]. Öte yandan, geçiş metalleri yapısal çeşitlilik içeren farklı izoksazolin bazlı bileşiklerin sentezinde büyük önem kazanmıştır. Bakır-katalizli alkenlerin oksiazidasyonu, palladyum-katalizli C-H aktivasyonu-annülasyonu gibi geçiş metal-katalizli reaksiyonlar önemli yöntemler olarak kabul edilir [85]–[87]. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde metal katalizli reaksiyonlarda regio ve streo seçililiğin, metal-free reaksiyonlara göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir [88]–[90]. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde [4+1] annülasyon reaksiyonu ile 2-izoksazolin N-oksitleri sentezlemek için yaygın olarak tercih edilir (Şekil 3.3b). Bu reaksiyonlar genellikle □, □-doymamış nitro bileşikleri **i7** ile alfa-halo karboniller **i8** arasında gerçekleşir [91]. 2-izoksazolin heterosiklikleri, ardışık olarak 2-izoksazolin N-oksidinin sentezlenmesi ve ardından indirgenmesiyle de elde edilebilir.

Yakın zamanda, 2-izoksazolin türevi üreten [2+2+1] siklo katılma reaksiyonlarının birkaç örneği açıklanmıştır (Şekil 3.3c). Bu reaksiyon sınıfı ile genellikle süstitüe 2-izoksazolinler **i6** elde edilir. Bu reaksiyon süstitüe alken **i5** ile nitril oksitler **i10** arasında *in situ* olarak gerçekleşir [92], [93]. Reaksiyona girecek olan nitril oksit, AgNO<sub>3</sub> gibi bir nitrit kaynağı ile süstitüe diazokarben gibi uygun bir reaksiyon ortağından aynı reaksiyon ortamında elde edilir. 2- izoksazolinleri sentezlemek için kullanılan diğer bir strateji ise allilik oksimler ile yapılan intramoleküler siklizasyon reaksiyonudur (Şekil 3.3d) [94], [95]. Bir diğer güçlü strateji ise oksa-michael reaksiyonu ile 2-izoksazolin sentezidir. Bu reaksiyonda genel olarak □, □-doymamış keton ile hidroksiamin oxa-micheal reaksiyonu verir ve amin grubunun keton üzerine ardışık siklizasyonu ile 2-izoksazolin elde edilir [96], [97].



**Şekil 3.3:** Substitüe 2-izoksazolinler ve 2-izoksazolin N-oksidlerinin sentezi için yaygın olarak kullanılan sentetik stratejilerin genel bir özeti. X = klor, brom veya iyot.

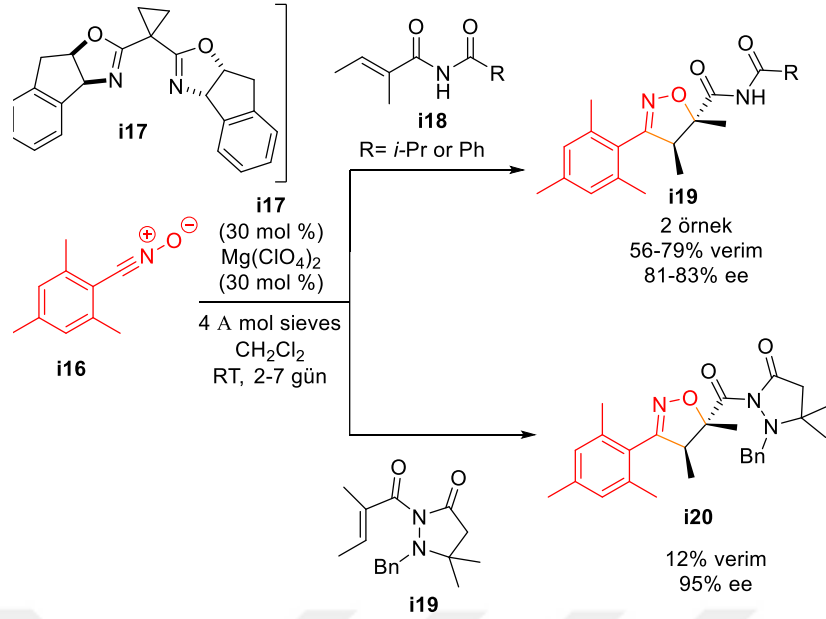
### 3.2. Enantiyoselektif 2-izoksazolilerin Sentezine İlişkin Stratejiler

2-izoksazolinlerin enantiyoselektif sentezi için birçok stratejinin etkili varyantları geliştirilmiştir. Ancak, bu asimetrik yöntemlerin önemli bir kısmı, trisübstitüe

karbonlar içeren 2-izoksazolinlere odaklanmıştır [98]–[100]. Bu reaksiyonlar son derece faydalı olsa da tersiyer substitüe 2-izoksazolinlerin farmasötik ve tarımsal endüstrilerde kullanımında bazı sorunlar ortaya çıkmıştır. Örneğin, tersiyer substitüe 2-izoksazolinler bazlara duyarlıdır, bu da ilgili izoksazolün oluşmasına ve sonrasında kiralliğin merkezinin kaybına neden olabilir [101]. Bu nedenle, bu reaksiyonların geliştirilmesine yönelik daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca, kimyagerlerin erişilebilir üç boyutlu uzay sınırlarını zorlamaya çalışırken, sentetik araçların gerekli kimyasal dönüşümlere ve istenen enantiyomerin seçimine olanak tanıyacak şekilde donatılmış olması son derece önemlidir. Bunun yanı sıra, bu araştırma alanının ileriye dönük gelişimi için ilgi çekici olduğunu da göstermektedir [77].

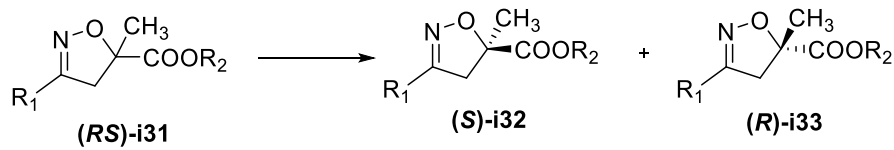
### 3.2.1. 1,3-dipolar Siklokatılma Reaksiyonu

1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları metal katalizsiz olduğu gibi metal katalizlide gerçekleşir. Metal katalizli reaksiyonlar stereoselektiviteyi etkilediği için bu reaksiyonlar çok tercih edilir. Mg, Ru, Ni, Cu gibi metal katalizli reaksiyonlar literatürde oldukça sık karşımıza çıkar [18], [77], [102] – [104]. 2005 yılında Sibi ve meslektaşları tarafından rapor edilen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu  $Mg^{+2}$  katalizörlüğünde gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.4). İzoksazolin **i19**,  $Mg(ClO_4)_2$  ve bis(oksazolin) ligand **i17**'den in-situ oluşturulan bir katalitik sistem kullanılarak  $\alpha,\beta$ -disubstitüe imidler **i18** ve nitril oksit **i16** arasındaki 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu ile elde edilmiştir. İzoksazolinler **i19** iyi verim (56-79%) ve enantioselektivite ile (81-83% ee) sentezlenmiştir [105].



**Şekil 3.4:** Nitril oksit **i16** ve imidler **i18** veya pirazolidin **i19**'un  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  ve bis(oksazolin) **i17** katalizörlüğü ile enantioselektif 1,3-dipolar sikloadisyon reaksiyonu.

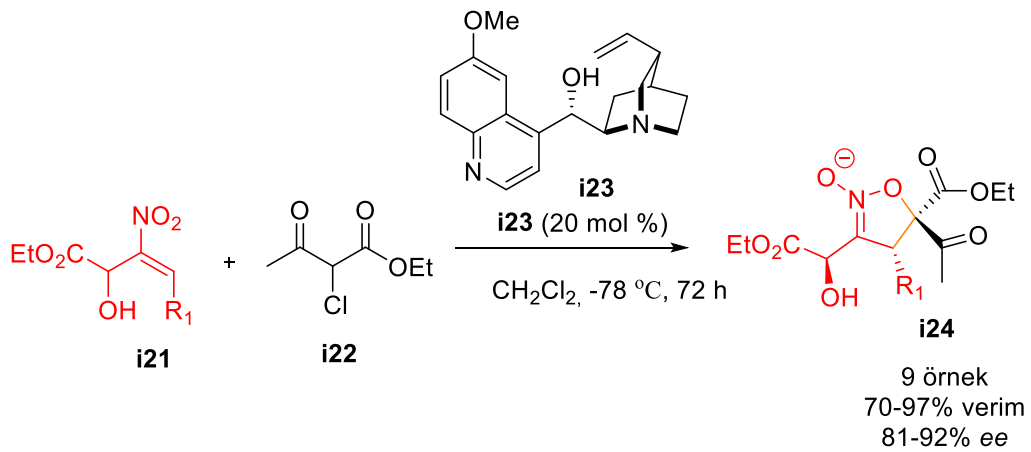
İsoksazolinler yukarıda izah edildiği gibi çeşitli yöntemlerle enantiyoselektif olarak sentezlenebilir. Bu çalışmalarda enantiyosaf alkenler kullanılmış, ancak kiral indüksiyon seviyesi genellikle oldukça düşük elde edilmiştir [106]. 1994 yılında enantiyosaf olarak 2-isoksazolinleri elde etmek için Yang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 1,3-dipolar siklo katılma sonucunda sentezledikleri rasemik 2-isoksazolin türevlerini ayırtırmak için çalışmalar yapmışlardır. Rasemik 2-isoksazolin karboksilatlarının bir serisini sentezlemiş ve *Aspergillus oryzae* tarafından üretilen proteaz enzimi tarafından iki fazlı bir sistemde enzimatik hidrolize tabi tutmuşlardır [107]. Bu çalışmada, (*R,S*)-dietil 5-metil-4,5-dihidroisoksazole-3,5-dikarboksilat'ın (**i31**), *Aspergillus oryzae* tarafından üretilen proteaz tarafından regio-ve enantioselektif olarak hidroliz edilebileceğini göstermiştir (Şekil 3.5).



**Şekil 3.5:** 2-izoksazolin karboksilatlarının enzimatik olarak ayırıştırılması.

### 3.2.2. [4+1] Annülasyon Reaksiyonu

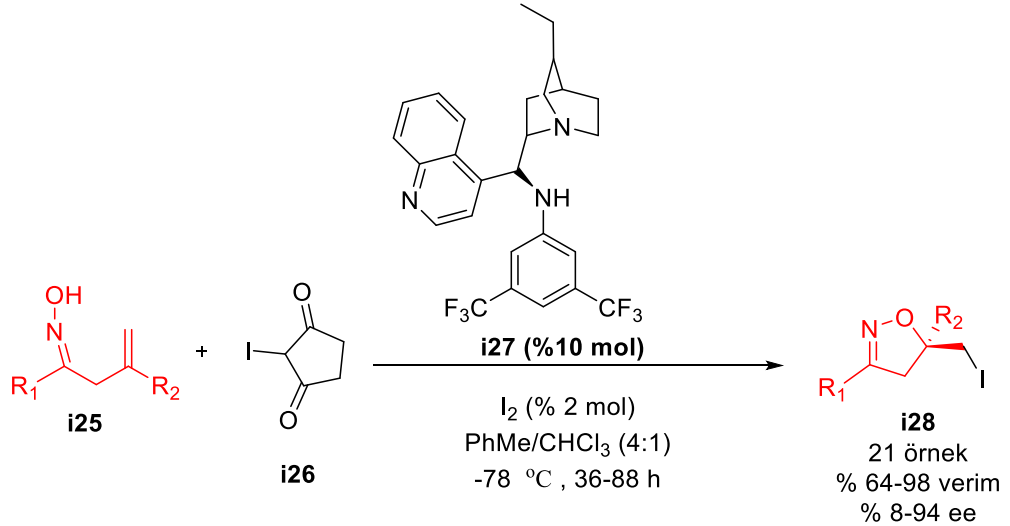
2021'de, Zhu ve Xie tarafından yapılan çalışmada, Morita-Baylis-Hillman aduktları **i21** ve 1,3-dikarbonil bileşikler **i22** arasında, kinidin (**i23**) tarafından katalizlenen bir başka asimetrik [4+1] anülasyon çalışması rapor edildi (**Şekil 3.6**). Bu çalışma ile bir adımda kontrol edilen en fazla 3 stereomerin %70-%97 verimlerinde ve %8- %92 ee enantioselektif izoksazolin N-oksitlerin **i24** sentezi başarılmıştır. Tüm reaksiyon örneklerinde, stereomerler arasında mükemmel diyastereo seçicilik elde etmişlerdir (%94:%6>%99:%1 d.r.). Morita-Baylis-Hillman aduktları **i21** ile keşfedilen reaksiyonlar da bir dizi para-süstitüe elektronca-yoğun ve elektronca-fakir fenil süstitüeleri içerdiği gibi ayrıca orto-klorofenil ve 2-furil örneklerini de kapsayan çalışmalar yapmışlardır. Fakat bu çalışmalarda meta konumunda süstitüe fenil grupları ve ayrıca alkil süstitüe ile çalışılmamıştır. Bu da bu metodolojinin daha fazla geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir. 1,3-dikarbonil **i22**'de ise, yalnızca metil ve etoksi süstitüeleri rapor edilmiştir (**Şekil 3.6**). Rapor edilen sonuçlarda oldukça yüksek miktar (%20 mol) kinidin (**i23**) katalizörü kullanılmalı ve -78°C sıcaklıkta 72 saat boyunca çalışılması gereklidir [108].



**Şekil 3.6:** Kinidin (**i23**) tarafından katalizlenen Morita-Baylis-Hillman aduktları **i21** ve 1,3-dikarbonil bileşikler **i22** arasında asimetrik [4+1] anülasyon reaksiyonu.

### 3.2.3. İntramoleküler Siklizasyon Reaksiyonu

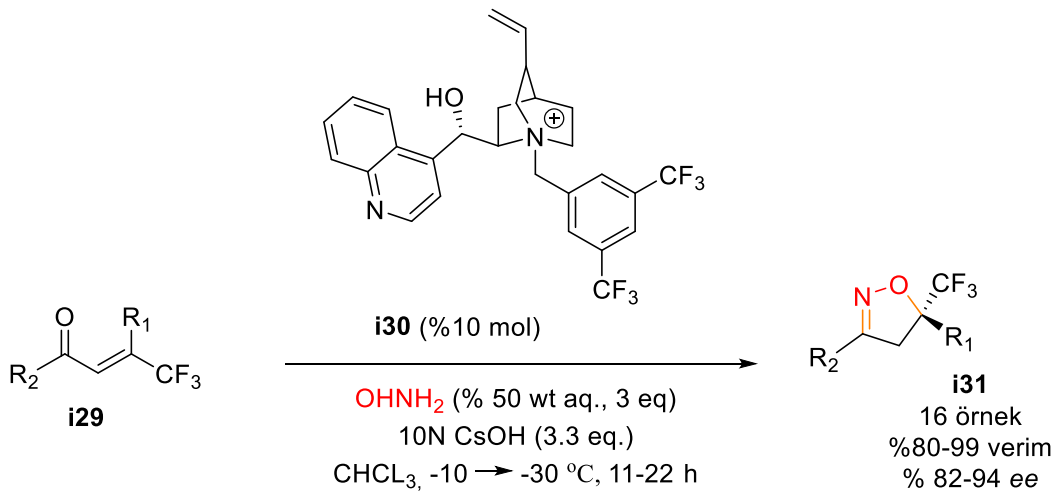
2013 yılında Mukherjee ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada  $\beta,\gamma$ -doymamış oksimlerin N-iyodosüksinimid'in (**i26**) asimetrik iyoeterifikasyonu ile izoksazolinler (**i28**) elde etmişlerdir (**Şekil 3.7**). Bu dönüşüm, dihidrosinkinidinden elde edilen bifonksiyonel tiyüre katalizörü **i27** kullanılarak gerçekleştirilmiş ve istenen ürün yüksek verimlerde (64-98%) ve değişen enantiyoselektivitelere (8-94% ee) elde edilmiştir. Yapılan çalışmada reaksiyonun optimizasyonu sırasında, moleküler iyotun küçük bir miktarının (%2 mol) eklenmesinin reaksiyonun enantiyoselektivitesinde küçük bir artışa neden olduğu gözlemlenmiştir. Bu reaksiyon,  $\beta,\gamma$ -doymamış oksimlerin **i25**  $R_1$  ve  $R_2$  substitüanlarının değiştirilmesiyle elde edilen türevler ile araştırmışlardır. Türevlerin çoğu elektronca-zayıf ve elektronca-yoğun aromatik halkalardan oluşmaktadır ve bunların hepsi reaksiyon şartlarını iyi tolere etmiştir. Fakat  $R_1$  substitüanını 2-furil ile değiştirildiğinde, enantiyoselektivitede bir azalmaya (%69 ee) yol açmıştır, bu da heterosiklik halkalarda düzenlenme için daha fazla optimizasyon gerekebileceğini göstermektedir. Yüksek oranda enantiyoselektivite sağlamak ve kinetik olarak tercih edilen rasemik reaksiyonun baskılanması için kriyojenik koşullar kullanılması gerekmektedir. Bu durum ise yukarıda tartışılan bazı yöntemlere göre çok daha uzun reaksiyon süreleri gerektirir [109].



**Şekil 3.7:**  $\beta,\gamma$ -doymamış oksimlerin (**i25**) N-iyodosüksinimid (**i26**) ve dihidrosinkinidinden türetilen tiyüre katalizörü (**i27**) ile enantiyoselektif iyoeterifikasyonu.

### 3.2.4. Oksa-Micheal Oksidasyon Reaksiyonu

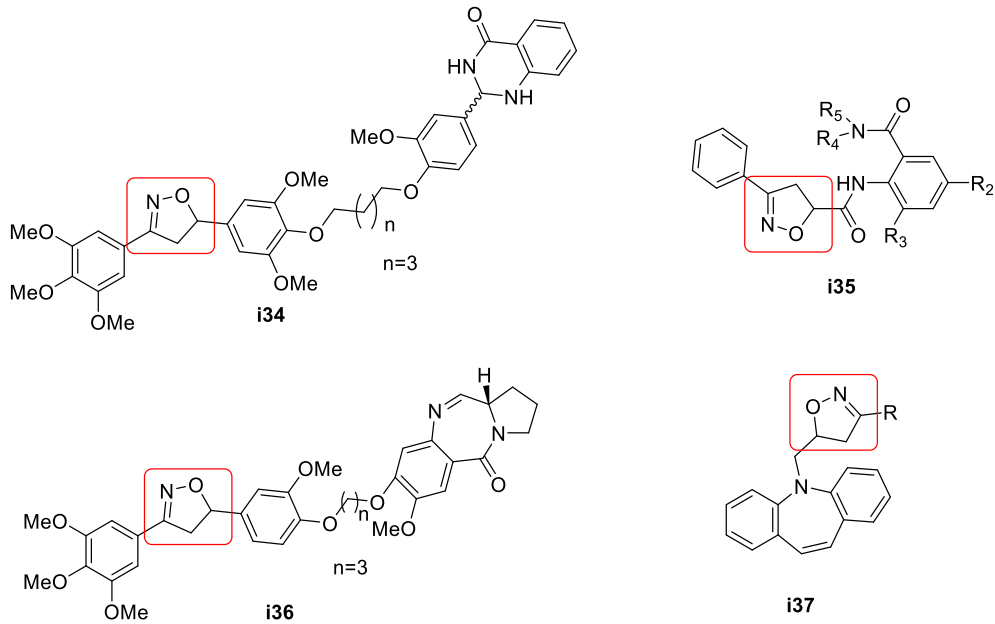
Shibata ve arkadaşları tarafından 2010 yılında (**Şekil 3.8**) yapılan çalışmada sübstitüe izoksazolinlerin sentezi, enantiyoselektif oksa-Michael katılma ve siklizasyon reaksiyonuyla gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada, hidroksilamin'in triflüorometil sübstitüe enonlar **i29** ile sezyum hidroksit katalizörlüğü ve faz aktarım katalizörü **i30** ile izoksazolinler **i31** sentezlenmiştir. İzoksazolin ürünleri **i31**'in çok iyi verimlerle (80-99%) elde edilmesini sağlarken, yüksek derecede enantiyoselektivite de (82-94% ee) elde edilmiştir. Bu yöntem ile R<sub>1</sub> ve R<sub>2</sub> substitüanlarına geniş bir spektrum sunmuş olup, çeşitli substitüanlara sahip değiştirilmiş aromatik halka sistemleri ile çalışılmıştır. Bu reaksiyonda faz transfer katalizörünün, sekonder alkolün reaksiyonunda iyi bir enantiyoselektivite elde etmek için kritik olduğu; alkol ile substrat **i29**'un karbonil grubu ile önemli bir moleküler hidrojen bağı oluşturduğu varsayılmıştır (alkolün metoksi grubu ile değiştirilmesi sadece %34 ee ile sonuçlanmıştır). Daha sonra intramoleküler halka kapanma ve suyun eliminasyonunu takiben enantiyo-zenginleştirilmiş izoksazolinler **i31**'i sentezlenmiştir. Ayrıca, izoksazolin ürününün S-enantiyomerinin de katalizör **i30**'un psödo-enantiyomeri kullanılarak %88 ee ile elde edilebileceği göstermişlerdir. Bu yöntem, istenilen her iki enantiyomerin de hazırlanabilmesi açısından daha büyük bir esneklik sağlar [**110**].



**Şekil 3.8:** Enonlar **i29** ve hidroksilaminin faz transfer katalizörü **i30** ile gerçekleştirilen enantioselektif oksa-Michael eklemesi/siklizasyon reaksiyonu

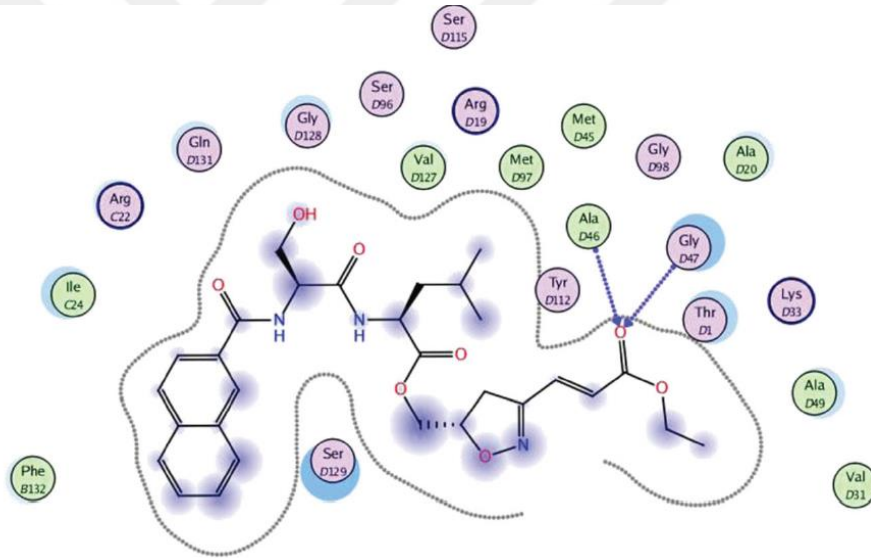
## 4. 2-İZOKSAZOLİN TÜREVLERİNİN ANTİKANSER ARAŞTIRMALARI

Son zamanlarda, çeşitli azol sınıfı bileşiklerinin antikanser araştırmalarında ilgi duyulan moleküller olduğu görülmektedir. Bu sınıfa ait izoksazolin halkası antikanser de olmak üzere çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktivite göstermektedir. Bu sınıfa ait olan 2-izoksazolin türevlerinin de ümit verici antineoplastik özelliklere sahip oldukları görülmüştür. 2-izoksazolin bazlı güçlü antikanser özellik gösteren sentetik bileşiklere 3,5-diaril-izoksazolin bağlantılı 2,3-dihidrokinazolinon hibritleri (**i34**) [111], antranilik diamidler içeren arilizoksazolin (**i35**) [112], 3,5-diaril-izoksazolin bağlantılı pirolo benzodiazepin (PBD) konjugatlar (**i36**) [113] ve dibenzo[b,f]azepine bağlı izoksazolin türevleri (**i37**) [20] örnek verilebilir (Şekil 4.1). Mevcut sentetik yaklaşımlar ve bu heterosiklik bileşiklerin antikanser özellikleri bu araştırma alanını, sentetik organik kimyacılar ve biyologlar için oldukça açık olduğunu göstermektedir. Kimyasal dönüşümler ve geniş spektrumlu terapötik etkileri olan yeni izoksazolin içeren grupların geliştirilmesi yoluyla, bazı yenilikçi bileşikler tasarlamak mümkündür [19].



Şekil 4.1: Yapısında 2-izoksazolin içeren ve antikanser özellik gösteren bileşikler.

Literatürdeki bir çalışmada Marastoni ve ark. tarafından izoksazolin vinil ester psödopeptitlerin antikanser özellikleri araştırılmıştır. Bu çalışmada izoksazolin rasemik olarak kullanılmış ve amino asitlerle peptit sentezi sonucunda diastereomerik karışım elde edilmiştir. Diastereomerler Ters Faz Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (Reverse Phase High-performance liquid chromatography RP-HPLC) ile stereoisomerlerine ayrılmıştır. IC<sub>50</sub> çalışmaları diastereomer bileşikler üzerinden yapılmış ve hangi konfigürasyonun daha aktif olduğu moleküler modelleme ile ortaya konulmuştur. Yapılan *in vitro* çalışmada bu bileşiklerin özellikle proteazom protein yapısının  $\beta 5$  alt birimine etki ettikleri bulunmuştur. Yapılan moleküler modelleme çalışması ile (S) izomerinin (Şekil 4.2) daha aktif olduğu bulunmuştur [114]. Bu çalışma ile izoksazolintürevlerinin potansiyel proteazom inhibitörleri olduğu ve antikanser etki gösterdiği görülmüştür.



**Şekil 4.2:** Marastoni ve ark. tarafından sentezlenen 6 nolu bileşiğin (S konfigürasyonu) proteazomun bağlanma bölgesindeki görüntüsü [114].

#### 4.1. Kanser Araştırmalarında Proteazom Hedef Yapısı

Hücrelerdeki proteinlerin %80'den fazlası proteazom olarak bilinen büyük bir protein kompleksi tarafından parçalanır [115]. Bu proteolitik fonksiyonun inhibisyonunun çok sayıda farklı süreç ve yolu etkilediği bilinmektedir. Örneğin, bu inhibisyon hücre döngüsü progresyonu, hücre migrasyonu, hücre adezyonu, yaşayabilirlik ve apoptoz gibi süreçleri etkilediğinden kanser tedavisi için umut verici bir strateji sunmaktadır

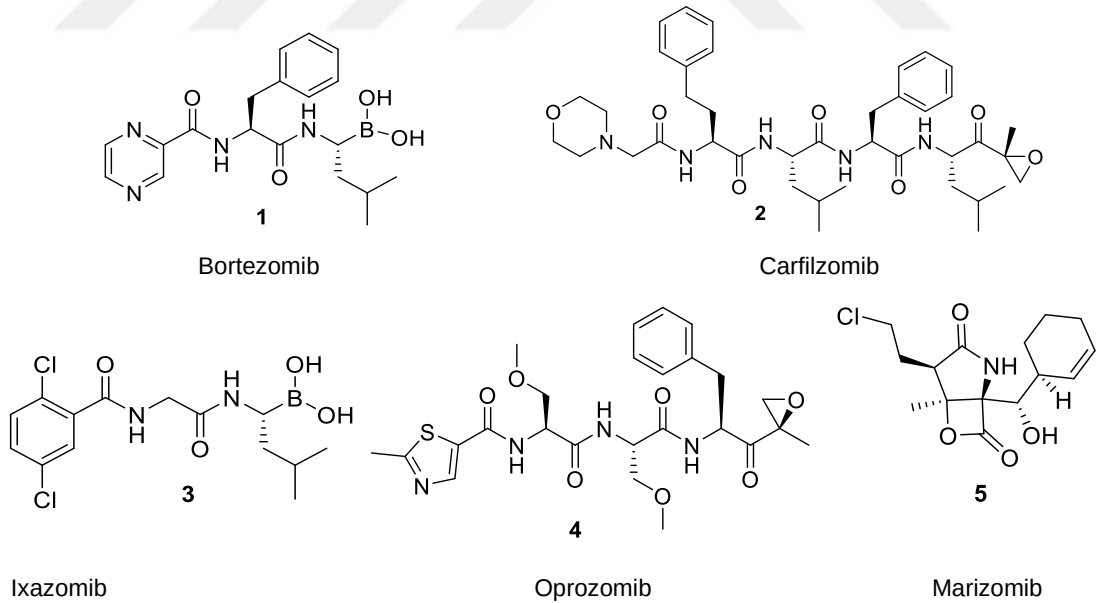
[116]. Proteazom silindirik bir 20S proteazom kompleksi (kor bölgesi) ve bunun her iki tarafında yer alan iki adet 19S (düzenleyici) alt birimden oluşan bir protein kompleksidir [117]. Ökaryotik proteazomlar 28 protein alt biriminden oluşur ve her biri 7 alt birimden oluşan dört istiflenmiş halka ( $\alpha$ - $\beta$ - $\beta$ - $\alpha$ ) olarak düzenlenir. Proteazomun katalitik kısmı birkaç  $\beta$  tipi alt birim içerir. Memelilerde, üç proteolitik alt birimin her biri, substratlara bağlanırken ve katalitik aktivite sırasında farklılıklar gösterir.  $\beta$ 1 alt birimi, "kaspaz benzeri" (C-L) veya "post asidik" (PA) aktivite gösterir ve asidik amino asitlerden sonra peptit bağlarını hidroliz eder.  $\beta$ 2 alt birimi "tripsin benzeri" (T-L) aktiviteye sahiptir ve bazik amino asitlerden sonra peptit bağını hidroliz eder.  $\beta$ 5 alt birimi "kimotripsin benzeri" (CT-L) aktiviteye sahiptir ve nötral amino asitlerden sonra etki eder.  $\beta$  alt birimlerinin enzimatik aktivitesi, *N*-teminal Treonin1 (Thr, T)  $\gamma$  hidroksil grubu (Thr1O<sup>y</sup>) bir nükleofil görevi görür ve peptit bağını hidroliz eder [118–120]. Aktif bölgesindeki önemli amino asitleri, treonin 1 (Thr 1), aspartat 17 (Asp 17), lizin 33 (Lys 33), serin 129 (Ser 129), aspartat 166 (Asp 166) ve serin 169'dur (Ser 169). Thr 1, Asp 17 ve Lys 33, proteolitik mekanizmadaki en önemli amino asit kalıntılarıdır [120], [121].

## 4.2. Proteazom İnhibitörleri

Proteazom inhibitörlerinin çoğu "Kimotripsin-benzeri"  $\beta$ 5 alt biriminin etkisizleştirilmesi için aktif bölgesi hedeflenerek tasarlanmıştır (Şekil 4.3). Bu inhibitörlerin çoğu, substratı taklit ederek aktif bölgeyi hedefler ve proteazomun katalitik Thr 1'i ile etkileşime girer [117]–[119], [121], [122].



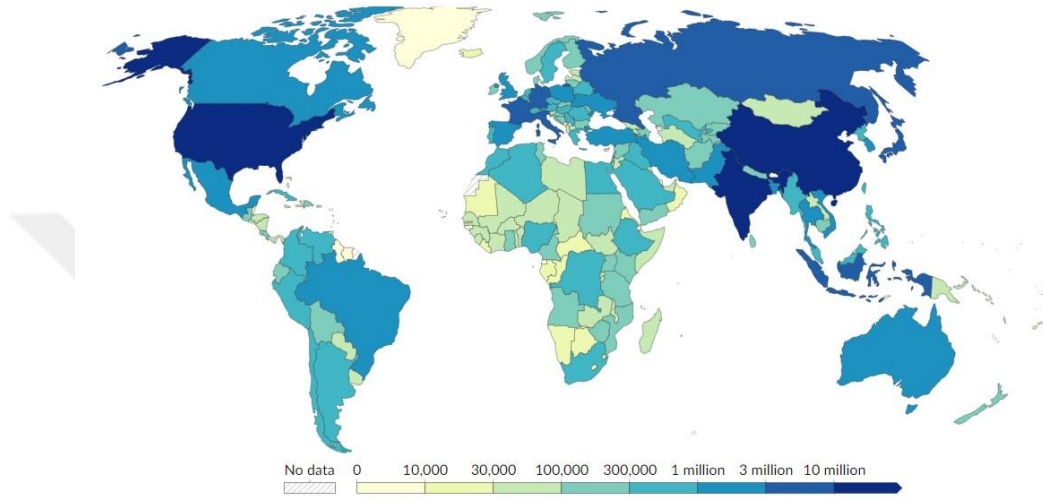
2003 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (the U.S. Food and Drug Administration, FDA) tarafından dipeptit boronik asit türevi olan Bortezomib (**Şekil 4.4**), klinik olarak kullanıma girmiş olan ilk proteazom inhibitörüdür. Bu inhibitör 26S proteazomun katalitik bölgesindeki Thr 1'e kovalent olarak bağlanarak  $\beta$ 5/kimotripsin benzeri aktivite ile yavaş geri dönüşümlü bir inhibisyon gerçekleştirir [119], [122]. 2012'de, FDA tarafından proteazomun katalitik bölgesindeki *N*-terminal treoninlere bağlanabilen peptit epoksiketon yapısındaki carfilzomib (**Şekil 4.4**) için hızlandırılmış onay verilmiştir. Carfilzomib tersinir şekilde bağlanan boronatların aksine, proteazom inhibisyonunun süresini uzatabilen tersinmez bağlar oluşturarak inhibisyonu gerçekleştirir [122], [125]. Klinik olarak etkinlikleri belirlenmiş diğer proteazom inhibitörleri; oral olarak biyolojik olarak temin edilebilen tersinir peptit boronat ixazomib, geri dönüşümsüz epoksiketon oprozomib (ONX-0912; Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA) [124], intravenöz  $\beta$ -lakton marizomib (NPI-0052, salinosporamide A; Triphase Research, Kasaba hobi, Mysore, Karnataka, Hindistan) [126] sayılabilir. Bunların arasında oral proteazom inhibitörü olan ixazomib en ileri klinik gelişim gösterendir [122], [127].



**Şekil 4.4:** FDA tarafından onaylanan proteazom inhibitörleri [122], [124].

Kanserin tedavisindeki başlıca klinik engel, özellikle kemoterapi sırasında gelişen çoklu ilaç direncinin (MDR) oluşmasıdır. MDR, kanser hücrelerinin geniş spektrumlu antikanser ilaçlara maruz kaldıktan sonra hayatta kalması veya bu maruziyetten sonra

ortaya çıkması olarak tanımlanır (**Şekil 4.5**). Yeni teknolojilerin geliştirilmesi ve hedefe yönelik tedavilerin ortaya çıkması, ilaç direncini yenmek için yeni yöntemler sağlamış olsa da çoklu ilaç direnci (MDR) kanserin tedavisindeki önemli zorluklardan biri olarak devam etmektedir **[128]–[130]**. Benzer şekilde bu projenin hedef yapısı olan proteazoma karşı da bu direncin görüldüğü bilinmektedir. Bu nedenle sadece bu proteine özel, çok daha etkili ilaç molekülü keşfi oldukça önem kazanmıştır **[131]**.



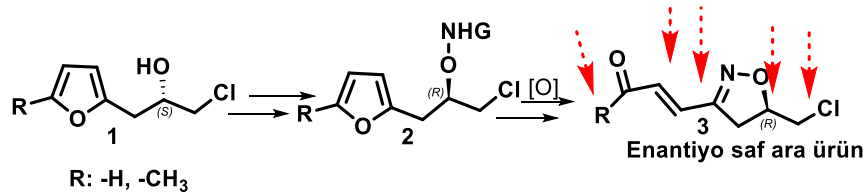
**Şekil 4.5:** 2021 yılı toplam kanser hastası sayısı. Bu ölçüm hem cinsiyetler hem de yaşlar açısından yapılmıştır **[132]**.

## 5. MATERİYAL ve YÖNTEM

Tüm reaktifler ve çözücüler, Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Merck ve Apollo'dan satın alındı ve saflaştırma işlemi yapılmaksızın kullanıldı. Tüm reaksiyonlar, UV ışığı (254 nm ve 365 nm) altında TLC (Merck 105715 Silika Jel 60 F254 25 TLC Plate) ile takip edildi. TLC boyama olarak için İyot, PMA ve CAM kullanıldı. Ham tepkime karışımları, Silika jel 60 (0.040-0.063 mm, 230-400 mesh) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. FTIR spektrumları, Perkin Elmer Paragon 1000 ATR-IR spektrofotometresi ile kaydedildi.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları,  $\text{CDCl}_3$  veya  $\text{DMSO-d}_6$  çözücülerini kullanılarak Varian Unity Inova 500 MHz ve Bruker 500 MHz spektrometresi ile kaydedildi. Kimyasal kaymalar ( $\delta$ ) ppm cinsinden verildi ve iç standart olarak TMS kullanıldı. Etkileşme sabitleri ( $J$ ) Hz cinsinden belirtildi. HRMS analizleri, Agilent Technologies 6200 serisi TOF/6500 serisi ile kaydedildi.

### 5.1. 2-Hidroksiaminoalkil Türevlerinin Sentezi

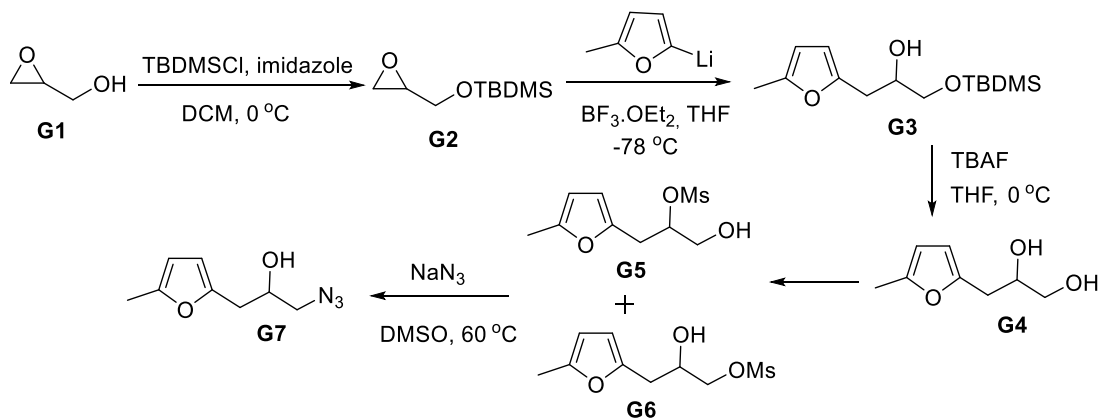
Enantiyosaf saf olarak elde edilmesi planlanan izoksazolin türevlerinin sentezi için furan halkasının C2 pozisyonuna bağlı alkil zincirinden hidroksilamin elde edilmesi için çalışmalara geçildi. Bu yöntem ile alkil zincirinin C-7 pozisyonunda Boc-protektif bir hidroksilamin içeren metilfuranın oksidasyonu, enantiyosaf 2-isoksazolin elde edilmesini sağlandı. Tez çalışması kapsamında **Şekil 5.1**'de görüldüğü gibi furan ve metil furan ile ticari olarak satılan rasemik epoksitler kullanılarak denemeler yapıldı ve en uygun yöntem belirlendi. Yöntemin belirlenmesi sonrası enantiyosaf epoksit türevi olan epiklorohidrin ile çalışmalar gerçekleştirildi.



**Şekil 5.1:** 3'ün sentezi için genel şema .

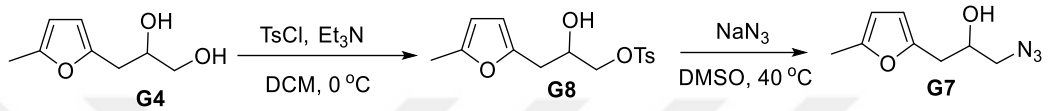
Glisidol'ün değişik ölçeklerde in situ oluşturulan metilfural lityum ile 0°C'de ve -78°C'de reaksiyona sokularak **G11** ara maddenin sentezlenmesi planlandı. Bu amaç

ile Glisidol **G1**'in TBDMSCl ile korunması değişik ölçeklerde denendi ve %70 verimde hedef ürün elde edildi. **G2**'nin metilfuril lityum ile  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  katalizörlüğündeki reaksiyonundan elde edilen ham ürün silika jel kolon ile saflaştırılarak %60 verimle **G3** elde edildi (Şekil 5.2). **G3**'ün başarılı bir şekilde sentezinin ardından silil grubunun uzaklaştırılması denemelerine geçildi. **G3**, TBAF ile reaksiyona sokuldu ve ham ürün silika jel kolon ile saflaştırıldı ve **G4**'ün %70 verimle oluştuğu gözlemlendi. **G4**'ün primer hidroksil grubunun  $\text{MsCl}$  ile kolay ayrılan bir grup haline dönüştürülmesi çalışmaları yapıldı. Diol **G4**, DCM içerisinde ve  $\text{NEt}_3$  eşliğinde  $\text{MsCl}$  ile muamele edildi ve reaksiyon TLC ile takip edildi ve birden fazla ürün oluştuğu ve  $R_f$  değerlerinin birbirine çok yakın olduğu görüldü. Ürün dağılımını anlayabilmek ve sonrasında ürünleri karakterize edebilmek amacıyla yapılan kromatografik ayırım başarısızlıkla sonuçlandı. Çok sayıda ürün oluşumu mesilasyonun seçimli veya mesil ara ürünü üzerinden epoksidasyonun veya eterleşmenin olduğunu göstermektedir. Mesilasyon ürünü hiçbir ayırım yapılmadan bir sonraki kademeye alınması yaygın bir uygulama olduğundan süstitüsyon reaksiyonları çalışmalarına geçildi. Primer mesil grubunun daha hızlı reaksiyona girebileceği ve TLC ile ürün dağılımının takip edilebileceği düşünülerek bu kademe saflaştırma yapılabileceğine karar verildi. Uygun zaman aralığında reaksiyonun durdurulması durumunda da primer uçtan süstitüsyon ürününün kromatografik olarak ayrılabilirliği düşünüldü. Bu maksatla **G5** ve **G6**, DMSO içerisinde  $\text{NaN}_3$  ile reaksiyona sokuldu. Yapılan denemede ise **G7** sadece %24 verimle elde edildi.



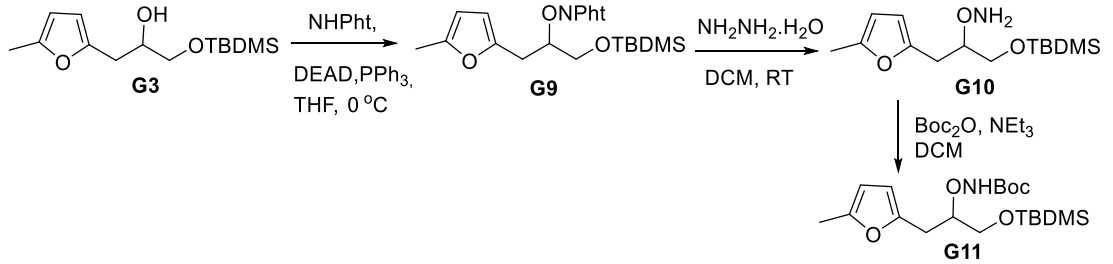
Şekil 5.2: **G1**'in 2-metilfurililyum ile açılması ve **G7**'nin sentezi.

MsCl göre nispeten daha hacimli olan TsCl kullanıldığında primer hidroksil grubundan reaksiyonun ilerleyebileceği düşünüldü. **G4**, DCM içerisinde ve 0°C’de TsCl ile reaksiyona sokuldu. Yapılan TLC’ de başlangıç maddesinin bitmediği görüldü. Fakat yan ürün oluşumunu engellemek için reaksiyon süresi uzatılmadı. Ayrıca reaksiyon ortamına daha fazla baz ve TsCl ilave edilmeksizin reaksiyon durduruldu. Elde edilen ham ürün bozunma ihtimaline karşı saflaştırılmaksızın DMSO içerisinde NaN<sub>3</sub> ile reaksiyona sokuldu. Ham ürünün silika jel kolonda saflaştırılmasının ardından **G7** düşük verim (%28) ile elde edildi (**Şekil 5.3**).



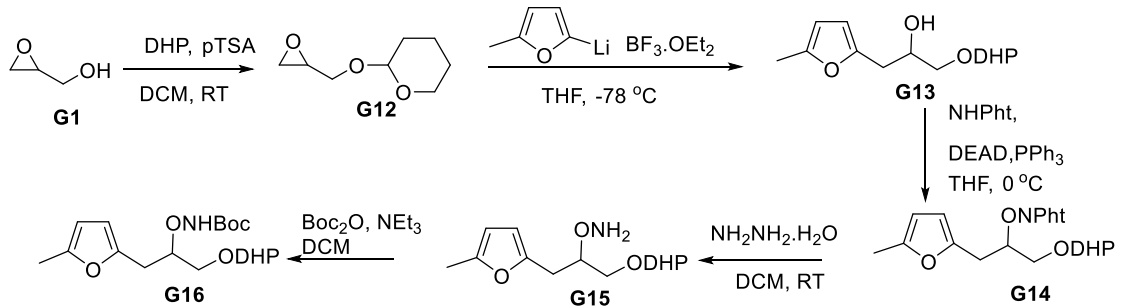
**Şekil 5.3: G8’den G7’nin sentezi.**

Diol **G4** üzerinden oksidasyon ara maddelerine ulaşamaması üzerine **G3** ilk önce hidroksil grubunun hidroksilamin grubuna dönüştürülmesi ve daha sonra primer hidroksil grubunun fonksiyonellendirilmesine karar verildi. Bu maksatla **G3**, N-hidroksiflatimit (NHPht) ile THF içerisinde DEAD ve PPh<sub>3</sub> eşliğinde reaksiyona sokuldu ve TLC ile takip edilen reaksiyonda başlangıç maddesinin tamamen bitmediği görüldü. Bir sonraki basamakta çıkış bileşiğinin polarite farkından dolayı rahatlıkla ayrılabilceği düşünülerek ham ürün **G9** hidrazin hidrat ile muamele edildi. Buradan elde edilen ham ürün **G10** Boc<sub>2</sub>O ile reaksiyona sokularak hidroksil amin grubunun korunması gerçekleştirildi (**Şekil 5.4**). Bu basamakta yapılan kromatografik ayırım NHPht ve hidroksil amin ile koruma basamaklarında yan ürünlerin R<sub>f</sub> değerlerinin birbirine yakın olmasından dolayı başarılı bir şekilde gerçekleştirilemedi.



**Şekil 5.4: G3’den G11’in sentezi.**

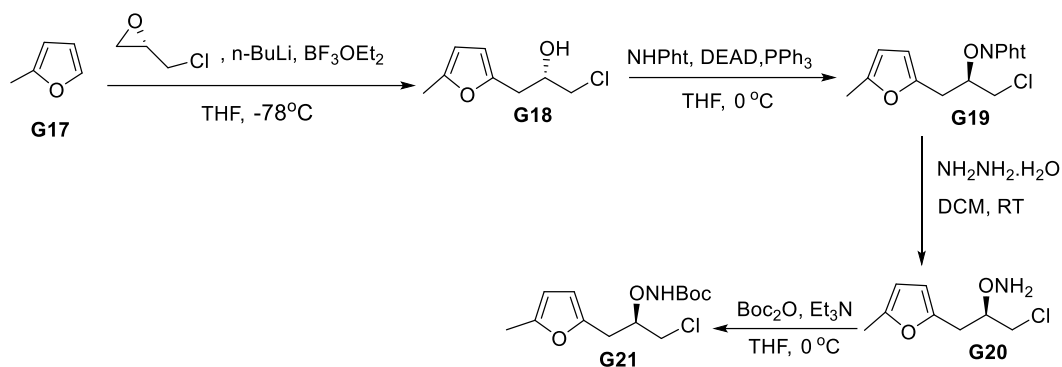
Yapılan tüm bu çalışmalarda karşılaşılan zorluklardan dolayı farklı bir strateji geliştirmek ve hedef ara ürünlerin sentezlenmesi için kolay bir yöntem geliştirmek için çalışmalara geçildi. Bu maksatla hedef bileşiklerin sentezine yönelik denemeler için asidik ortamda kolaylıkla uzaklaşabilen ve de ticari olarak ucuz olan dihidropiran (DHP) ile çalışıldı. Glisidol, DHP ile pTSA katalizörlüğünde reaksiyona sokuldu ve verimi yaklaşık olarak %50 civarında olduğu bulundu. DHP ile korunmuş glisidol **G12**, Metilfuril lityum ile, metilfuril lityum ile -78°C`de reaksiyona sokuldu. Ham ürünün saflaştırılmasının ardından **G13**'ün yaklaşık olarak %50 verimle diastereomerik karışım olarak oluştuğu görüldü. DHP'in bağlı olduğu stereomerkezin bizim açımızdan bir önemi olmamasından dolayı ve bu grubun uzaklaştırılması ile tek bir stereomerkez kalacağı için bir sonraki kademeye geçildi. Mitsunobu reaksiyon şartlarında **G14**'ün N-hidroksiftalimit ile reaksiyonun da çıkış bileşiğin **G13**'ün bitmediği görüldü. Çıkış bileşiği **G13** ile oluşan ürünün **G14**'ün R<sub>f</sub> değerlerinin birbirine yakın olmasından dolayı ürünlerin ayrılması kromatografik olarak başılamadı. Ham ürün karışımı hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak hidroksiamin **G15** elde edildi ve Boc<sub>2</sub>O ile korunarak **G16** sentezlenmesi planlandı. Bu reaksiyonda oluşan yan ürünlerin R<sub>f</sub> değerlerinin birbirine yakın olmasından dolayı ayrımları yapılamadı (Şekil 5.5).



**Şekil 5.5:** DHP ile korunmuş glisidolden başlayarak **G16** sentezi.

Metilfuril lityumun silil grubu ve DHP ile korunmuş glisidol ile gerçekleştirilen çalışmalarda alınan başarısız sonuçlar üzerine strateji değiştirilerek epiklorohidrinin metilfuril lityum ile BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> katalizörlüğünde reaksiyonu denendi. Bu reaksiyonun %60 verimle başılaması ile diğer iş paketlerinde kullanılacak ara madde olan **G21**'in sentezlenme çalışmalarına geçildi.

Epoksit açılmasında kullanılan  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  reaksiyon şartlarında en küçük bir değişiklikte jelleşmeye sebep olmakta ve bütün reaksiyon ortamı jele dönüştüğünden ürünün izolasyonu mümkün olamamaktadır. Bu jelleşme probleminden dolayı reaksiyonun belli bir miktardan daha büyük ölçekte tekrarlanması ya da yapılması mümkün olmamaktadır. **G18**'in sentezinde 5 g- 7 g ölçeklere çıkıldığında karşılaşılan jelleşme probleminin önüne geçebilmek için n-BuLi'un ekivalent miktarı 1.1 Ek'den 1 Ek'te düşürülerek denemeler yapıldı (**Şekil 5.6, Tablo 5.1**). Epoksit halkasının açılmasında katalitik miktarda kullanılan  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  jelleşme problemine sebep olduğundan ekivalenti değiştirilmedi. Ham üründen alınan  $^1\text{H}$  NMR'da başlangıç maddesi görülmektedir. Bu problemi aşmak için epiklorohidrinin ekivalent miktarı değiştirilerek reaksiyon şartlarının iyileştirilmesine yönelik denemeler yapıldı. Reaksiyon veriminin %64 civarında olduğu bulundu. **G19**'un sentezinde ise başlangıç maddesinin miktarı artırıldığında başlangıç maddesinin tam olarak bitmediği görüldü. Reaksiyon süresi uzatıldığında ise yan ürün miktarının arttığı için reaksiyon 16 saat sonra durdurulmakta ve reaksiyona girmeyen çıkış bileşiği geri kazanılmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda Mitsunobu reaksiyonu için en iyi sonuç, maksimum 2.5-3 g başlangıç maddesi başlanması ile alındı. **G19** %75 verim ile elde edildi. **G19** DCM içerisinde hidrazin hidrat ile muamele edilerek %90 verim ile başarıyla elde edildi. Ham ürünün oda sıcaklığında kararsız olması, kolaylıkla oksitlenmesi ve karbondioksit ile reaksiyona girmesinden dolayı bekletilmeksizin **G20**'in serbest amin grubunun  $\text{Boc}_2\text{O}$  ile korunması ile **G21** elde edildi. Başlangıç maddesinin tamamen bitmemesi ve bisBoc oluşumunun engellenmesi maksadıyla değişik şartlarda yapılan denemelerde en iyi sonucun Tablo 5.2'de görüldüğü gibi  $-20^\circ\text{C}$ 'de  $\text{Boc}_2\text{O}$ 'ın tek seferde damla damla ilavesi ile olduğu bulundu. Bu şartlarda 26 %60 verim ile elde edildi. (S)-epiklorohidrininden çıkılarak (**S**)-**G18**, (**R**)-**G19**, (**R**)-**G21** enantiyosaf olarak sentezlenmiş ve optikçe çevirme açıları deneysel kısımda verildi. (**R**)-**G20** ara ürün olduğu için optikçe çevirme açısı verilmedi.



**Şekil 5.6:** Epiklorohidrinin  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  katalizörlüğünde açılması üzerinden **G18**'in sentezi ve hidroksil grubunun Boc-ile korunmuş hidroksilamin **G21**'e dönüştürülmesi.

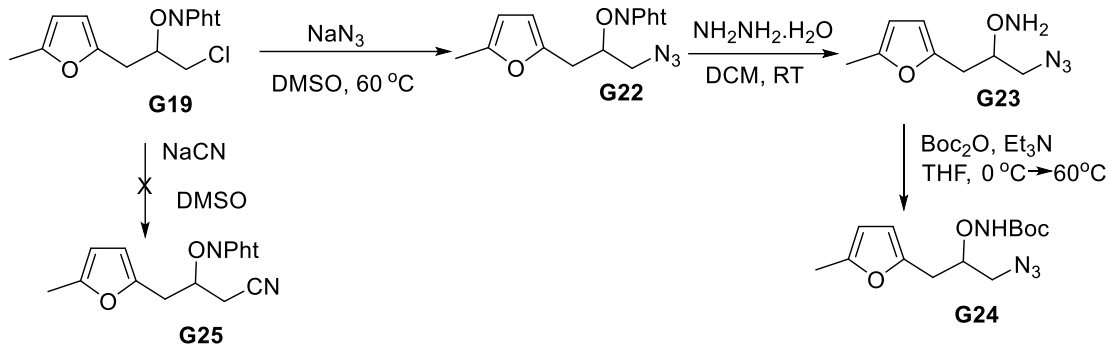
**Tablo 5.1:** **G18**'in sentezi için yapılan denemeler.

| 2-metilfuran<br>(1 Ek) | n-BuLi<br>(Ek) | $\text{BF}_3\text{OEt}_2$<br>(Ek) | Epiklorohidrin<br>(Ek) | Sıcaklık<br>°C | Süre    | Verim |
|------------------------|----------------|-----------------------------------|------------------------|----------------|---------|-------|
| 1 g                    | 1.1            | 0.5                               | 0.7                    | -78°C          | 24 saat | %62   |
| 2 g                    | 1.1            | 0.5                               | 0.7                    | -78°C          | 24 saat | %60   |
| 5 g                    | 1.1            | 0.5                               | 0.7                    | -78°C          | 24 saat | %55   |
| 5 g                    | 1              | 0.5                               | 1                      | -78°C          | 24 saat | %64   |
| 7g                     | 1              | 0.5                               | 1                      | -78°C          | 24 saat | %61   |

**Tablo 5.2:** **G21**'in  $\text{Boc}_2\text{O}$  ile korunma reaksiyonu denemeleri.

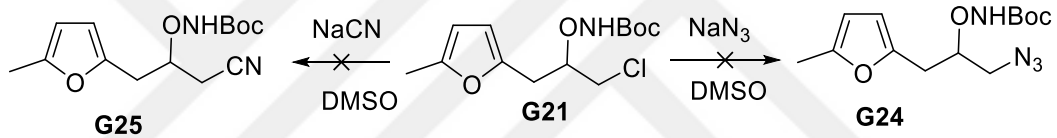
| Başlangıç maddesi<br>(1 Ek) | $\text{Et}_3\text{N}$<br>(Ek) | $\text{Boc}_2\text{O}$<br>(Ek) | DMAP<br>(Ek) | Sıcaklık °C     | Reaksiyon Süresi | Verim   |
|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------|-----------------|------------------|---------|
| 424.2 mg                    | 1.3                           | 1.1                            |              | 0°C → RT        | 24 saat          | %44     |
| 80.3 mg                     | 2.5                           | 1.5                            | 0.08         | 0°C → 60°C → RT | 24 saat          | %40     |
| 102 mg                      | 3                             | 3                              |              | 0°C → RT → 60°C | 48 saat          | Karışım |
| 122.9 mg                    | 2.5                           | 1.1                            |              | 0°C → 60°C      | 24 saat          | %40     |
| 171.2 mg                    | 2.5                           | 1                              |              | -20°C → RT      | 24 saat          | %50     |
| 283.4 mg                    | 2.5                           | 0.7+0.4                        |              | -20°C RT        | 24 saat          | %47     |
| 394.5 mg                    | 1.5                           | 1                              |              | -20°C → RT      | 24 saat          | %59     |
| 2.56 g                      | 1.5                           | 1                              |              | -20°C → RT      | 24 saat          | %61     |

Tez kapsamında sentezlenmesi planlanan 2-hidroksilaminalkil furan türevlerin eldesi için **G19** üzerinden klorun, azit ve nitril ile süstitüe edilmesinin uygun olacağı düşünöldü. **G19**, DMSO içerisinde  $\text{NaN}_3$  ile  $60^\circ\text{C}$ 'de 2 gün karıştırıldı ve %84 verimle elde edildi. **G22**, hidrazin hidrat ile muamele edilerek **G23** %70 verimle elde edildi. **G23**'ün  $\text{Boc}_2\text{O}$  ile korunması ile **G24** %45 verim ile elde edildi (**Şekil 5.7**). Daha önce **G21-Cl** eldesinde olduğu gibi hidroksilamin grubunun  $\text{Boc}_2\text{O}$  ile korunması reaksiyonunun veriminin genel olarak düşük olduğu gözlendi. Başlangıç maddesinin bitmemesi sorunu klorun azit ile yer değıştirme reaksiyonunda da gözlenmektedir. **G23**'ün sentezi için 0,5-1 gram ölçeklerinde çalışıldığında başlangıç maddesinin bitmediği ve ürün ile  $R_f$  değeri birbirene çok yakın olduğundan kromatografik olarak ayrılmaları zor olmaktadır. Sodyum azitin 6 ekivalentten daha fazla kullanılmasında veya sıcaklığın yükseltilmesi durumunda ftalimit kısmının açılarak yan ürünler vererek verim kaybına sebep olduğu düşünölmektedir. Bu yüzden yüksek miktarlarda başlangıç maddesi ile bu reaksiyon verimli bir şekilde gerçekleşmemektedir. Yukarıda bahsedildiği gibi hidroksilamin grubunun Boc ile korunması reaksiyonunda verim artırmak için farklı şartlarda yapılan denemelerde en iyi sonuç reaksiyonun  $0^\circ\text{C}$  kurulup oda sıcaklığında 12 saat karıştıktan sonra  $60^\circ\text{C}$ 'ye ısıtılarak tekrar 8 saat karıştırılması ile elde edildi. Verim %45'ten %54'de çıkarıldı. Reaksiyon tipik bir amin koruma reaksiyonu olmasına rağmen verimi nispeten düşüktür. Reaksiyon ortamında çıkış bileşici bitmemekte, reaksiyon ortamına  $\text{Boc}_2\text{O}$  ilavesi BisBoc oluşumunu artırmakta ve çıkış bileşicinin geri kazanılması ve aminin kolonda bozunmasından dolayı kromatografik olarak zorlaşmaktadır. Benzer hidroksilaminlerin seçimli olarak korunmasında reaksiyon verimleri kendi araştırma grubumuzda çok yüksek verimlerle başarılabilmekteyken bu bileşiklerde reaksiyon verimi nispeten düşük ilerlemektedir.



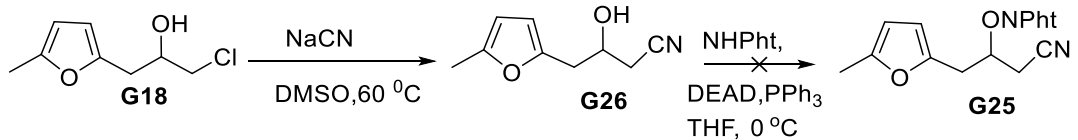
**Şekil 5.7: G19'un G24'ün sentez çalışması.**

Aynı zamanda süstitüsyon reaksiyonunun **G21-Cl** üzerinden denenmesine ve verim karşılaştırılması yapılarak yöntem seçilmesine karar verildi. Bu maksatla **G21**'in  $\text{NaN}_3$  ve  $\text{NaCN}$  ile DMSO içerisindeki reaksiyonlarından ilgili **G24** ve **G25** bileşiklerinin sentezi başarısızlıkla sonuçlandı (**Şekil 5.8**).



**Şekil 5.8: G25'den G21 ve G24'ün sentezi çalışmaları.**

**G19** üzerinden nitril sentezinin başırlanamaması üzerine **G18** ile klorun nitril ile süstitüsyonu denendi. **G18**'in  $\text{NaCN}$  ile DMSO içerisindeki reaksiyonundan **G26** %92 verimle sentezlendi. N-Hidroksiftalimit ile hidroksil grubunun süstitüsyonu başarısızlıkla sonuçlandı. Ham ürünün  $^1\text{H}$  NMR'ında izole edilebilecek bir ürünün olmadığı görülmektedir. IR spektrumunda da nitril grubuna ait sinyal ( $2200\text{ cm}^{-1}$  civarında) gözükmemektedir (**Şekil 5.9**).

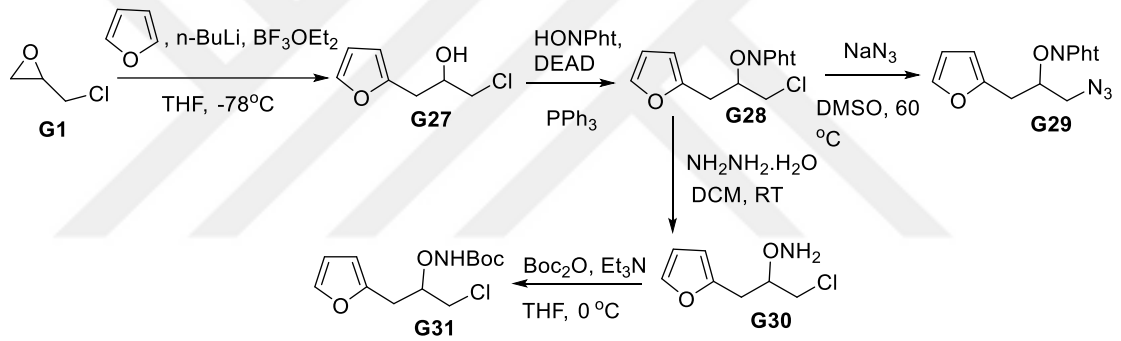


**Şekil 5.9: G18'den G27'in sentez denemeleri.**

Furan metilfurana göre daha küçük olmasından dolayı oluşacak alkol **G27**'in de kaynama noktasının düşük olabileceği düşünülerek metilfuran ile çalışmalara başlandı.

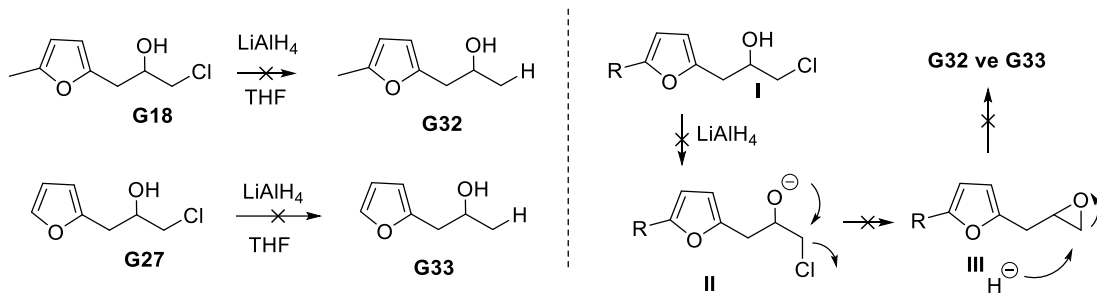
Geliştirilen epoksit açılma şartlarında furil lityum ile epiklorohidrinin reaksiyonu gerçekleştirildi ve kromatografik yöntem ile saflaştırılıp verim %55 olarak bulundu. **G27** yukarıda izah edildiği gibi N-hidroksiftalimit (Mitsunobu şartlarında) ile reaksiyona sokuldu. Bu basamakta Hidroksiftalimit türevi **G28**'un %73 verimle elde edildi. **G28**, DCM içerisinde hidrazin hidrat ile muamele edilerek **G30** %85 verimle elde edildi. Daha önce de belirtildiği gibi ham ürünün oda sıcaklığında kararsız olması, kolaylıkla oksitlenmesi ve karbondioksit ile reaksiyona girmesinden dolayı bekletilmeksizin bir sonraki kademeye geçilmesi gerekmektedir. **G30**'un serbest amin grubu Boc<sub>2</sub>O ile korundu (**Şekil 5.10**).

**G28**, DMSO içerisinde NaN<sub>3</sub> ile 60°C'de 2 gün karıştırıldı. Ham ürün **G29** kromatografik olarak saflaştırıldı. Reaksiyon verilerinin %65 civarında olduğu gözlemlendi (**Şekil 5.10**).



**Şekil 5.10:** Epiklorohidrinin furil lityum ile açılması ve **G27**, **G28**, **G29**, **G30**, **G31**'in sentezi.

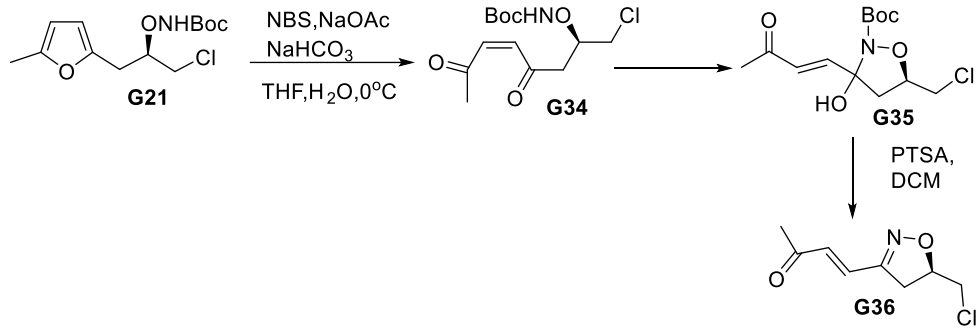
Tez kapsamında sentezlenmesi planlanan **G32** ve **G33**'e **G18** ve **G27** üzerinden ulaşılmasına yönelik denemeler yapıldı. **G18** ve **G27** LiAlH<sub>4</sub> (aşırı) ile reaksiyonunda çıkış bileşiklerinin reaksiyona girmeden ortamda kaldıkları gözlemlendi (**Şekil 5.10**). Klorun direk süstitüsü gerçekleşmese bile en azından ilk kademede alkoksit (**II**) oluşması ve bu alkoksitin kloru süstitüe ederek epoksite (**III**) dönüşmesi gerekmektedir. Epoksit üzerinden de yine bu şartlarda ilgili bileşiklerin oluşması proje kapsamında bu bileşiklerin kolaylıkla sentezleri başarılmış olacaktı (**Şekil 5.11**).



Şekil 5.11: Alkil grubundan klorun uzaklaştırılması denemeleri.

## 5.2 Furanın Oksidasyonu ile 2-izoksazolin Halkasının Sentezi

Furan oksidasyonunda en yaygın olarak kullanılan yöntemler kimyasal ve fotooksijenasyondur. Kimyasal oksidasyonda genel olarak mCPBA ve NBS kullanılmakta ve her bir bileşik bu oksidasyon şartlarına farklı cevaplar vermektedir. **G21**'in 50 mg ölçeğinde mCPBA ve NBS ile oksidasyonu denendi. Yapılan ön çalışmada çıkış bileşiğinin bittiği ve yapılan TLC'de NBS ile yapılan oksidasyonun daha temiz olduğu görüldü. NBS ara ürünü DCM içerisinde katalitik miktarda pTSA ile karıştırıldı. Ham üründen alınan  $^1\text{H}$  NMR'ı **G36**'nın oluştuğunu ve de yeterince temiz olduğunu görüldü. Bu sonuç üzerine en verimli oksidasyon şartlarının belirlenmesi için çalışmalara devam edildi.  $\text{NaHCO}_3$   $\text{NaOAc}$  ve NBS'in ekivalentleri artırılırsa reaksiyon veriminde değişik gözlemlenmedi. Tablo 5.3' de görüldüğü gibi en iyi reaksiyon şartının **G21**'in THF ve  $\text{H}_2\text{O}$  içerisinde  $0^\circ\text{C}$ 'de çözülerek sırasıyla  $\text{NaHCO}_3$  (2.5 Ek)  $\text{NaOAc}$  (1.5 Ek) ve NBS (1.5 Ek) ilavesi ile elde edildi. Reaksiyon TLC ile takip edildi ve bu ham ürün katalitik miktarda pTSA ile muamele edilerek DCM içerisinde oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Kromatografik olarak saflaştırıldıktan sonra **G36** %70 verim ile elde edildi (Şekil 5.12). (**R**)-**G36** enantiyosaf formda sentezlendi ve optikçe çevirme açısı deneysel kısımda verildi.

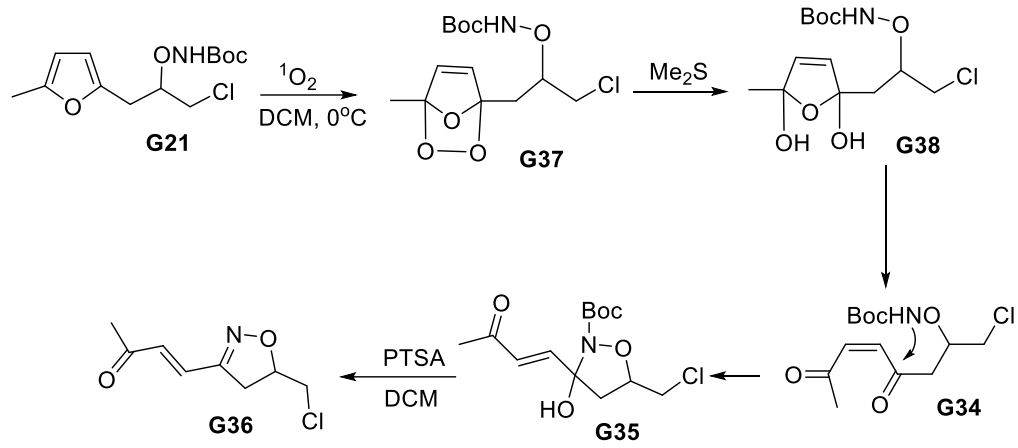


**Şekil 5.12:** NBS katalizörlüğünde furanın oksidasyonu ve **G36**'nın sentezi.

**Tablo 5.3:** **G36**'ın NBS ile oksidasyon denemeleri.

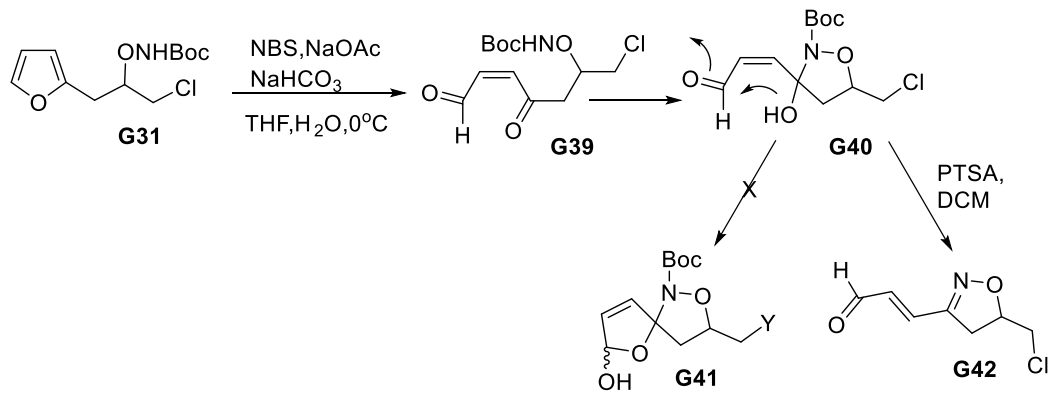
| Başlangıç maddesi | NaHCO <sub>3</sub> (Ek) | NaOAc (Ek) | NBS (Ek) | Reaksiyon Süresi | pTSA (%10) | Reaksiyon Süresi | Verim |
|-------------------|-------------------------|------------|----------|------------------|------------|------------------|-------|
| 63 mg             | 2+2                     | 1+1        | 1+1      | 90+45 dakika     | 0.7 mg     | 24 saat          | %54   |
| 291 mg            | 4                       | 2          | 2        | 120 dakika       | 4 mg       | 24 saat          | %48   |
| 444 mg            | 2.5                     | 1.5        | 1.5      | 20 dakika        | 50 mg      | 24 saat          | %72   |
| 1 g               | 2.5                     | 1.5        | 1.5      | 20 dakika        | 120 mg     | 24 saat          | %71   |
| 1.6 g             | 2.5                     | 1.5        | 1.5      | 50 dakika        | 180 mg     | 24 saat          | %72   |
| 2g                | 2.5                     | 1.5        | 1.5      | 50 dakika        | 210 mg     | 24 saat          | %70   |

Furan halkasının oksidasyonunda kullanılan bir diğer yöntem ise fotoksijenasyondur. Furan halkasının oksidasyonunda reaksiyon şartlarının belirlenmesi durumunda daha yüksek verimli olması yan ürün vermemesi vs özelliğinden dolayı da singlet oksijen yaygın olarak kullanılmaktadır. **G36**'nın veriminin %70'lerde kaldığı için oksidasyon denemelerimizde singlet oksijeni de kullanıldı. Yapılan çalışmada **G21** ve katalitik miktarda TPP'nin DCM içerisindeki çözeltisinden oksijen geçirilirken güneş ışığı lambasıyla (250-500 Watt) reaksiyon ortamı ısılandırıldı ve reaksiyon TLC ile kontrol edildi. Çıkış bileşiğinin bitişinin ardından endoperoksitin parçalanması için reaksiyon ortamına Me<sub>2</sub>S ilave edildi. Ham ürün DCM içerisinde çözülüp pTSA ile muamele edilerek karıştırıldı (Şekil 5.13). Bu basamaktan elde edilen ham ürünün <sup>1</sup>H NMR spektrumu NBS ile oksidasyondan elde edilen ham ürününün <sup>1</sup>H NMR spektrumu ile kıyaslandığında NBS yönteminin çok daha temiz olduğu gözlemlendi ve bu bileşiğin daha sonraki dönemlerdeki oksidasyonunda NBS'in kullanılmasına karar verildi.



**Şekil 5.13:** Fotooksisijenasyon ile **G21**'in oksidasyonu ve **G36**'nın sentezi.

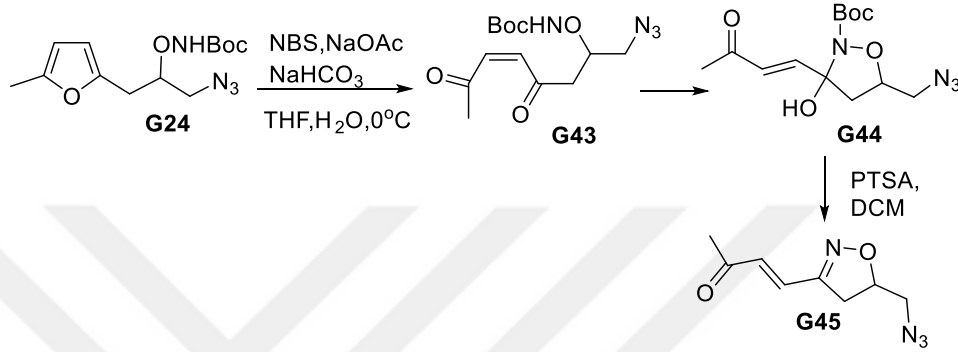
Tez kapsamında hedeflenen moleküllerin sentezleri için başlangıç molekülü olan **G41**'in sentezlenmesi hedeflendi. Yapılan çalışmalar sonucunda metilfuran türevlerinin oksidasyonları denenerek uygun şartlar belirlendi ve en uygun yöntemin NBS ile oksidasyon olduğuna karar verildi. Furanın oksidasyonu için NBS ile denemeler yapıldı. **G31** THF ve H<sub>2</sub>O içerisinde 0°C'de çözüldü ve sırası ile NaHCO<sub>3</sub> NaOAc ve NBS ilave edildi. Ham ürün <sup>1</sup>H NMR incelendiğinde **G41**'in oluşmadığı görüldü. Bunun üzerine **G40**'ın elde edilip edilmeyeceğini görmek için katalitik miktarda pTSA ile muamele edilerek DCM içerisinde oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Kromatografik ayırım sonucunda reaksiyon veriminin %55 olduğu gözlemlendi (Şekil 5.14).



**Şekil 5.14:** **G31**'in fotooksisijenasyonu ve **G42**'nin sentezi.

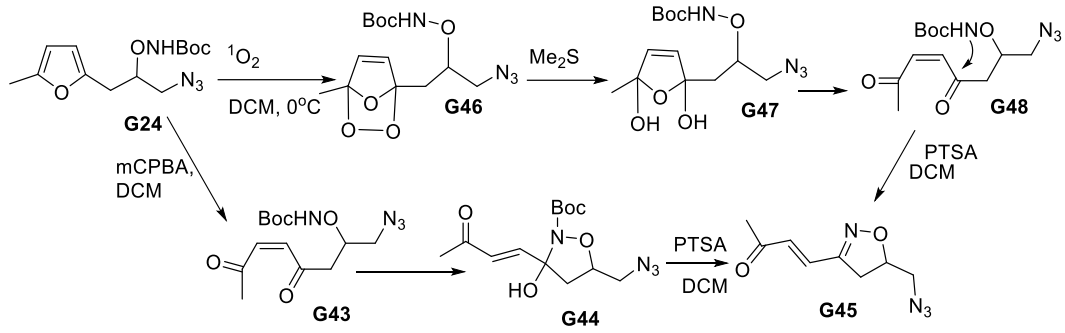
NBS ile oksidasyon reaksiyonun şartlarının oturtulması üzerine **G24-N<sub>3</sub>** türevi ile de reaksiyonun denemesine geçildi. **G21-Cl** ile aynı şartlarda **G24-N<sub>3</sub>**'ün NBS ile

oksidasyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda TLC’de birbirine yakın iki spot görüldü ve bunlar kolon kromatografisi ile ayrılamadı. Ham ürün Et<sub>2</sub>O ile kristallendirilerek **G-45** %50 verim ile elde edildi (**Şekil 5.15**). Reaksiyonunda hiç çıkış bileşiğinin kalmaması hatta ara ürünün ve nihai ürünün, ham ürün <sup>1</sup>H NMR’larının temize yakın olması bu basamağın daha yüksek verimle elde edilmesi beklenildi.



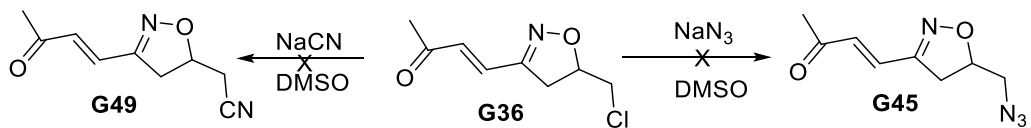
**Şekil 5.15: G24’ün NBS ile oksidasyonu ve G45’in sentezi.**

NBS ile yapılan oksidasyon çalışmasında **G45**’in verimin %50’ler civarında kalması üzerine mCPBA ve singlet oksijenle oksidasyon denemesi yapılmasına karar verildi. Singlet oksijen ile yapılan deneme de **G45-N<sub>3</sub>** ve katalitik miktarda Rose bengal DCM içerisinde çözülür ve oksijen geçirilirken güneş ışığı lambasıyla (250-500 Watt) reaksiyon ortamı ışınlandırıldı. Çıkış bileşiğinin bitişinin ardından endoperoksitin parçalanması için reaksiyon ortamına Me<sub>2</sub>S ilave edildi. Ham ürün DCM içerisinde çözülüp pTSA ile muamele edilerek oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı ve süre sonunda ham üründen <sup>1</sup>H NMR alındı (**Şekil 5.16**). Elde edilen ham ürünün <sup>1</sup>H NMR spektrumu NBS ile oksidasyondan elde edilen ham ürününün <sup>1</sup>H NMR spektrumu kıyaslandığında NBS yönteminin çok daha temiz olduğu gözlemlendi. mCPBA ile yapılan oksidasyon çalışmalarında da fotooksijenasyonda ki gibi TLC ve ham ürünlerin <sup>1</sup>H NMR’ları kıyaslandığında NBS oksidasyon ürününe göre daha çok spot olduğu ve bunları ayırmanın zor olduğu görüldü.



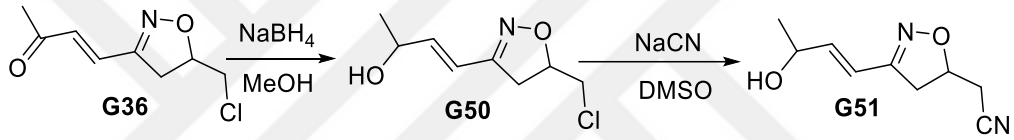
**Şekil 5.16:** G45'in NBS ve fotooksisijenasyon ile oksidasyonu.

G36'nın başarılı bir şekilde sentezlenmesi ile G45-N<sub>3</sub> türevinin veriminin düşük olması ve CN türevinin sentezinin başari lamaması üzerine tez kapsamında sentezlenmesi planlanan ara maddelerin hazirlanilmasi için G36 iskelet yapı olarak seçildi. Klorun -N<sub>3</sub> -CN gibi nükleofillerle sübtitüsyonunun başari laması durumunda sentezlenmesi planlanan ara bileşiklere kolay bir şekilde ulaşilabileceği düşünöldü. Bu amaç ile yapılan denemelerde G36, NaN<sub>3</sub> ve NaCN ile DMSO içerisinde 60°C'de 16 saat karıştırıldı. Her iki reaksiyondan da değışik aralıklarla yapılan TLC analizlerinde birden fazla ürün oluştuğu ve R<sub>f</sub> değeri lerinin birbirine çok yakın olduğu için kromatografik ayırım yapılamadı. Ham ürünlerin IR'lerinde nitril ve azit sinyali gözlemlendi. Ham üründen alınan <sup>1</sup>H NMR spektrumlarından da çok sayıda ürün olduğu ve alınan IR'lerinde nitril ve azit sinyali gözlemlendi için α,β doymamış sisteme konjuge katılma gerçekleşmiş olabileceği düşünöldü. Oda sıcaklığında yapılan reaksiyonlarda başlangıç maddesinin reaksiyona girmedeği göröldü. Bu sonuç üzerine Finkelstein reaksiyonu ile sübtitüsyon metodu denendi. Reaksiyon ortamına NaI ilave ederek ilk olarak klorün iyodür tarafından sübtitüsyonu ve hemen akabinde de azit ve siyanür ile sübtitüsyonuyla hedef bileşiklerin sentezlenebileceği düşünöldü. Bu amaç ile G36'nın DMSO içerisindeki çözeltisine ayrı ayrı NaI, NaN<sub>3</sub> ve NaCN ilave edilerek denemeler yapıldı. Bu denemelerde oda sıcaklığında reaksiyonun olmadığı 60°C'ye çıkıldığında da yan ürünlerin oluştuğu göröldü (Şekil 5.17).



**Şekil 5.17:** G36'dan klorun NaN<sub>3</sub> ve NaCN ile sübtitüsyon denemeleri.

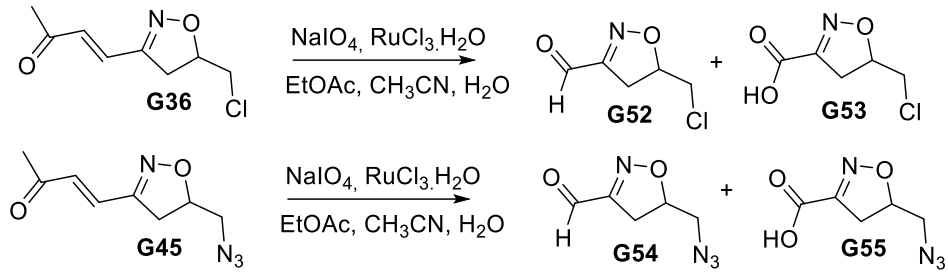
Yukarıda yapılan çalışmalar sonucunda CN ve N<sub>3</sub>'ün **G36**'nın konjuge çift bağına 1,4 katılma yaparak yan ürün oluşturabileceği düşünüldü. Bu yüzden keton grubunun alkola indirgenerek çift bağın reaktivitesinin azaltılarak -Cl süstitüe edilmesi planlandı. Öncelikle **G36** MeOH içerisinde 0°C'de çözüldü ve sırası ile yavaş yavaş NaBH<sub>4</sub> (2 ekivalent) ilave edildi. Reaksiyon TLC ile takip edildi ve ham ürün ekstrakte edildi. Ham ürünün hızlı bir süzme ile saflaştırıldı. **G50** %65 verim ile elde edildi (Şekil 5.18). **G50** DMSO içerisinde çözüldü ve NaCN ilave edildi. Reaksiyon 40°C'de 16 saat karıştırıldı. Süre sonunda yapılan TLC'de başlangıç maddesinin bittiği görüldü. Elde edilen üründen alınan IR spektrumunu incelendiği zaman -CN ait sinyal (cm<sup>-1</sup>) görüldü. <sup>1</sup>H NMR ve IR spektrumunu incelendiği zaman **G51** yapısının elde edildiği anlaşıldı. Yapılan kromatografik ayırım sonucunda ürün düşük verim %35 ile elde edildi.



Şekil 5.18: **G36**'nın NaBH<sub>4</sub> ile indirgenmesi ve **G51**'in sentezi.

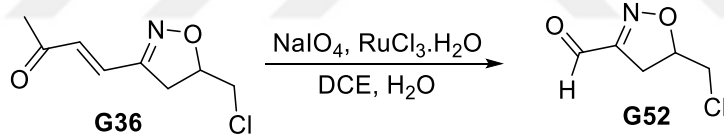
### 5.3. Konjuge Çift Bağı Parçalanması İle İzoksazolin Karboksilik Asit Türevlerinin Sentezi

Literatürde ozonoliz ve Ru<sup>3+</sup> katalizörlüğünde  $\alpha, \beta$  doymamış çift bağların parçalanması sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. İzoksazolin karboksilik asit türevlerinin eldesi için **G36**'nın konjuge çift bağının parçalanma çalışmalarına geçildi. Ru<sup>3+</sup>'nin kullanımının ozonoliz kıyasla daha pratik olmasından dolayı öncelikle Ru<sup>3+</sup> ile çift bağı parçalanması denendi. **G36** ve **G45** EA/ACN/H<sub>2</sub>O (1/1/2) karışımı içerisinde Ru<sup>3+</sup> ile muamele edildi. (Şekil 5.18). Bu denemeler hem **G36-Cl** hem de **G45-N<sub>3</sub>** çok defalar tekrarlandı. Her iki reaksiyonun TLC ile takibinde iki yeni spot oluştuğu görüldü. **G36-Cl**'un oksidasyonundan elde edilen ham ürün kromatografik olarak saflaştırıldı. **G52** %20 verimle **G53** ise %30 verimle elde edildi. **45-N<sub>3</sub>**'in oksidasyonunda ise **G54** %62, **G55** ise %20 verim ile bulundu (Şekil 5.19). İki sonuç arasında gözlenen uyumsuzluğun giderilmesi ve reaksiyon veriminin artırılması için reaksiyon şartları gözden geçirilerek denemeler yapıldı.



**Şekil 5.19:** Konjuge çift bağın  $\text{Ru}^{3+}$  katalizörlüğünde parçalanarak aldehit (**G52**, **G53**) ve karboksilik asitlere (**G52**, **G55**) dönüştürülmesi.

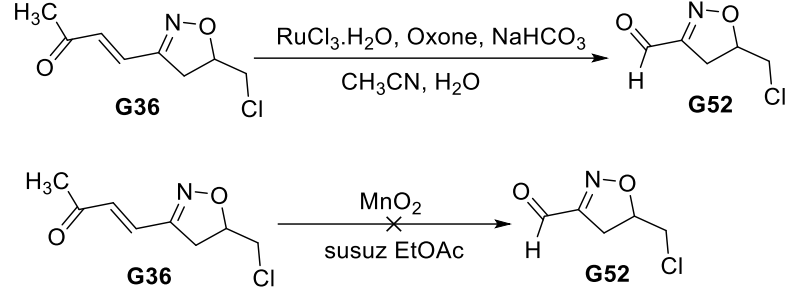
Yukarıda bildirilen yöntem ile yüksek verimli dönüşüm başırlamayınca reaksiyon şartları yeniden gözden geçirildi ve çözücü sistemi değiştirilerek tekrar deneme yapıldı. Bu maksatla **G36** ve katalitik miktarda  $\text{Ru}^{3+}$ , DCE ve  $\text{H}_2\text{O}$  içerisinde çözüldü.  $\text{NaIO}_4$ 'ın DCE ve  $\text{H}_2\text{O}$  içerisindeki süspansiyonu karışıma beş dakika boyunca damla damla ilave edildi. 2 saatin sonunda başlangıç maddesinin bittiği ve tek spot **G52**'nin oluştuğu gözlemlendi (**Şekil 5.20**). Ürünün ekstraksiyon ve küçük bir süzme işleminden sonra beklenen daha düşük %41 verimle elde edildi.



**Şekil 5.20:** Konjuge çift bağın  $\text{Ru}^{3+}$  katalizörlüğünde parçalanarak aldehit **G52**'nin sentezi.

$\text{Ru}^{3+}$  ve  $\text{NaIO}_4$  reaktifleri ile yapılan  $\alpha$ ,  $\beta$  doymamış çift bağın parçalanma çalışmaları devam ederken farklı yöntemler ile de denemeler yapılarak en iyi yöntemin belirlenmesi sağlandı. Öncelikle  $\text{NaIO}_4$  yerine oxone kullanılarak deneme yapıldı. **G36** ve katalitik miktarda  $\text{Ru}^{3+}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$  ve  $\text{H}_2\text{O}$  içerisindeki çözeltisine Oxone ve  $\text{NaHCO}_3$ 'ın  $\text{CH}_3\text{CN}$  ve  $\text{H}_2\text{O}$  içerisindeki süspansiyonu 10 dakika boyunca damla damla ilave edildi. Reaksiyon TLC ile takip edilerek gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılmasına rağmen başlangıç maddesinin bitmediği görüldü (**Şekil 5.21**). Ham ürünün  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda da aldehit pikine rastlanmadı. Literatürde  $\text{MnO}_2$  kullanılarak konjuge çift bağın başarılı bir şekilde kırıldığı bilindiği için bu yöntem ile de deneme yapıldı. **G36** azot atmosferinde susuz EA içerisinde çözülüp  $\text{MnO}_2$  ile muamele edildi (**Şekil 5.21**). Reaksiyon TLC ile gün boyunca kontrol edildiğinde çıkış

bileşiminin reaksiyon ortamında bitmediği görüldü. Ham ürünün  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda da aldehit pikine rastlanmadı. Reaksiyonun ilerlemediği gözlemlendi.

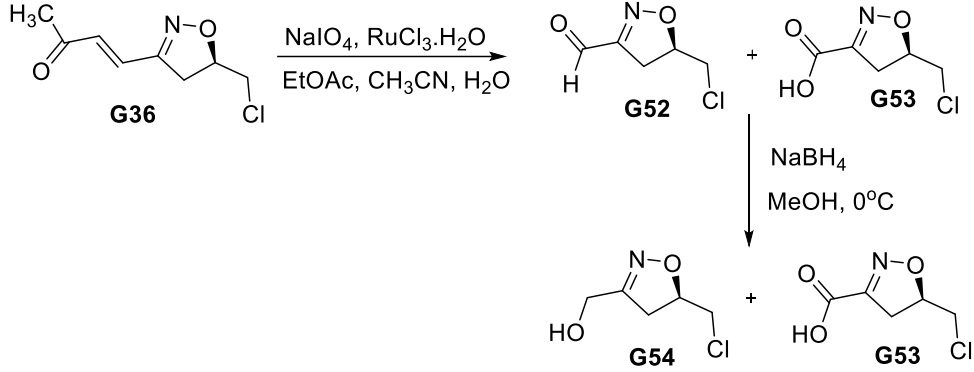


**Şekil 5.21:**  $\text{Ru}^{3+}$ /Oxone ve  $\text{MnO}_2$  yardımıyla konjuge çift bağ parçalanması.

Yapılan tüm çalışmalar sonucunda en iyi yöntemin  $\text{Ru}^{3+}$  katalizörlüğünde  $\text{NaIO}_4$  ilavesi ile elde edildiği görüldü. Fakat özellikle çözücü olarak DCE kullanılan çalışmada (Şekil 5.22). TLC’ de tek ürün elde edildiği görüldüğü ve ham ürün NMR’ nın temiz olduğu halde sadece %41 verim ile ürün elde edildiği için uçucu olabileceği düşünüldü. Bunu test etmek için 51 mg **G52** yaklaşık 5 mmHg basınç altında bekletilmiş ve her yarım saatte tartılarak ağırlık kaybı takip edilmiştir. Yaklaşık 2 saat sonunda madde miktarının 51 mg’dan 18 mg’a düşüşünün görülmesi verim kaybının maddenin vakum altında uçucu olmasından kaynaklandığını göstermektedir. Verim kaybını önlemek için aldehit **G52**’nin reaksiyon ortamında karboksilik aside yükseltgenmesi veya alkole indirgenmesi gerektiğine karar verildi.

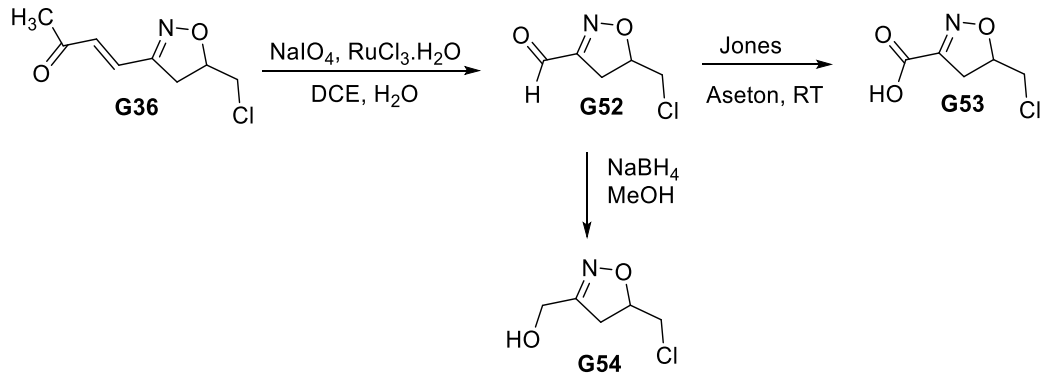
**G52**-aldehitin  $\text{NaBH}_4$  ile alkole indirgenmesi çalışmalarına geçildi. Geriye dönülerek aynı şartlarda çift bağın parçalanmasının ardından ürün karışımı (**G52 ve G53**)  $0^\circ\text{C}$ ’de MeOH içerisinde çözüldü ve  $\text{NaBH}_4$  yavaş yavaş reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyon 30 dakika karıştırılıp doygun  $\text{NH}_4\text{Cl}$  çözeltisi (6 mL) ile sonlandırıldı. Çözücü evaporatörde uçurulup EA ve  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ile ekstrakte edildi ve yapılan kromatografik ayırımla **G54** alkol %40 verimle elde edildi. Su fazından karboksilik asit **G53** izole etmek için pH’sı 2’ye ayarlandı ve EA ile ekstraksiyon yapıldı. Ham ürününden alınan  $^1\text{H}$  NMR’ da az da olsa **G53** ile beraber **G52**’nde olduğu görülmektedir. Karboksilik asit kromatografik ayırım **G53** %30 verimle izole edildi (diğer fraksiyonlarda **G52 ve G53** karışım olarak bulunmaktadır). Bu yöntemde her ne kadar tek ürün olarak aldehit elde edilmediyse de reaksiyonun toplam veriminin

(%40 **G54**, %30 **G53**) %70 civarında olması daha önceki yöntemlerden daha etkili bir metot geliştirebildiğimizi göstermektedir (**Şekil 5.22**).



**Şekil 5.22:** **G36**'dan tek kademede **G54** ve **G53**'ün sentezi.

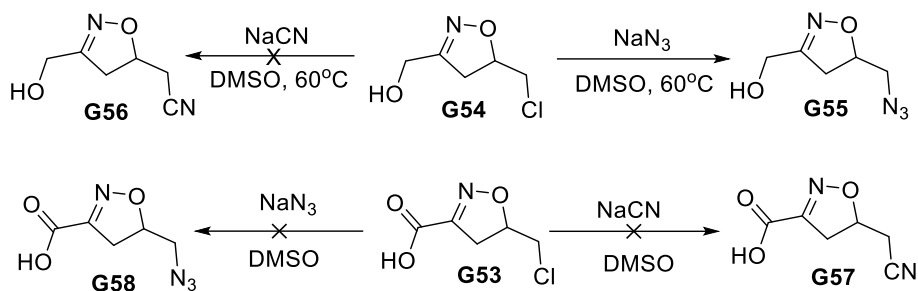
Reaksiyonda ürün karışımı yerine sadece karboksilik asit (**G53**) elde etmek için ara ürün aldehitin (**G52**) izole edilmeden ilgili asite **G53**'e oksidasyonu için de denemeler yapıldı. Bunun için  $\text{Ru}^{3+}$  oksidasyonun ardından reaksiyon ortamına jones reaktifi ilave edilerek oluşan aldehitin asite **G53** dönüşmesi denendi. Bu çalışmada  $\text{Ru}^{3+}$  ile oksidasyonundan oluşan ham karışımı ekstrakte edildikten sonra jones oksidasyonu denedi. Fakat reaksiyonun verimin %50'ler civarında kaldığı görüldü (**Şekil 5.23**). İki oksidasyonun peş peşe yapılarak aldehitin karboksilik asite dönüşümünün yüksek verimle olmaması üzerine aldehitin **G52**'nin izole edilmeksizin alkole dönüştürülmesine çalışıldı. Oksidasyonun ardından ham ürün  $\text{NaBH}_4$  ile reaksiyona sokuldu. Böylelikle reaksiyonda oluşan aldehitin **G52** alkol **G54**'e dönüşmesi sağlandı. Ham ürünün kromatografik saflaştırılmasının ardından reaksiyon veriminin %50 olduğu görüldü (**Şekil 5.23**).



**Şekil 5.23: G36'dan G53 ve G54'ün sentezi.**

Tüm bu yapılan çalışmalar sonucunda **Şekil 5.24**'teki yöntemin Ru<sup>3+</sup> ve NaIO<sub>4</sub> ile aldehit ve karboksilik asitin bir arada oluştuğu reaksiyonun en verimli yöntem olduğuna karar verildi. Bu reaksiyon sonucu oluşan aldehitin herhangi bir şaflaştırma yapılmadan direk alkolle indirgemeye alınmasına karar verildi.

Konjuge çift bağın başarılı bir şekilde parçalanması ile sentezleri başarılan izoksazolin alkol ve karboksilik asit üzerinden azit ve nitril türevlerinin sentez çalışmalarına geçildi. İlk olarak **G54** DMSO içerisinde NaCN ve NaN<sub>3</sub> ile muamele edildi. Reaksiyon gerek TLC ve gerekse de IR ile takip edildi. Azidasyon reaksiyonunun ilgili bileşiği olan **G55** sentezlendi ve reaksiyonun yaklaşık olarak %60 civarında verim ile elde edildi. Fakat NaCN ile yapılandır reaksiyondan alınan IR spektrumunda nitril sinyaline rastlanmadı. TLC ve <sup>1</sup>H NMR'da ise çıkış bileşiği gözlenmedi (**Şekil 5.24**). **G56**'nın bu yöntemle sentezlenememesinin ardından karboksilik asit **G53**'ün dönülerek klorun azit ve siyanür ile sübstitüsyonları incelendi. Her reaksiyonun da başarısız olduğu görüldü (**Şekil 5.24**). Bunun üzerine reaksiyon katalitik miktarda NaI'ünde bulunduğu ortamda tekrarlandı ve yine ilgili hedef bileşiklerin (**G57**, **G58**) oluşmadığı görüldü. Denemelere ait reaksiyon şartları **Tablo 5.4 ve 5.5**'te özetlendi.



**Şekil 5.24:** G54 ve G53'ten klorun NaCN ve NaN<sub>3</sub> ile süstitüsüyonu denemeleri.

**Tablo 5.4:** G53'ün NaCN ile reaksiyon denemeleri.

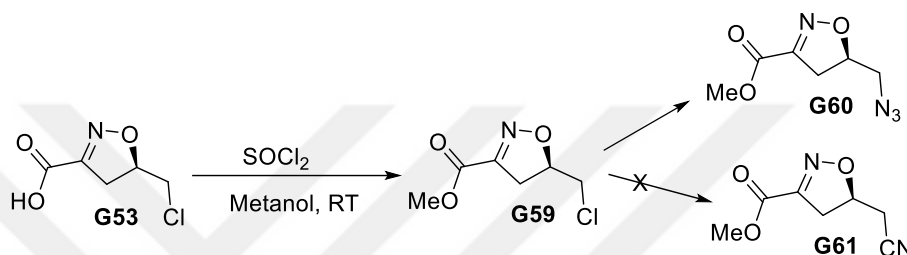
| Başlangıç maddesi | NaCN (Ek) | KI     | Sıcaklık °C | Reaksiyon Süresi | Sonuç |
|-------------------|-----------|--------|-------------|------------------|-------|
| 20 mg             | 4         | -      | 40°C        | 24 saat          | -     |
| 20 mg             | 4         | 2.4 mg | 40°C        | 24 saat          | -     |
| 20 mg             | 4         | 2.4 mg | RT → 40°C   | 24 saat          | -     |
| 20 mg             | 4         | 2.4 mg | RT          | 24 saat          | -     |
| 20 mg             | 4         | 2.4 mg | 60°C        | 24 saat          | -     |

**Tablo 5.5:** G53'ün NaN<sub>3</sub> ile reaksiyon denemeleri.

| Başlangıç maddesi | NaN <sub>3</sub> (Ek) | KI     | Sıcaklık °C | Reaksiyon Süresi | Sonuç |
|-------------------|-----------------------|--------|-------------|------------------|-------|
| 20 mg             | 4                     | -      | 40°C        | 24 saat          | -     |
| 20 mg             | 4                     | 2.4 mg | 40°C        | 24 saat          | -     |
| 20 mg             | 4                     | 2.4 mg | RT → 40°C   | 24 saat          | -     |
| 20 mg             | 4                     | 2.4 mg | RT          | 24 saat          | -     |
| 20 mg             | 4                     | 2.4 mg | 60°C        | 24 saat          | -     |

Karboksilik asit **G53** üzerinden süstitüsyonun başari lamamasının ardından asit grubunun estere **G59'a** dönüştürölüp daha sonra ilgili fonksiyonellendirilmenin yapılması planlandı. Bu maksatla **G53** metanol içerisinde çözölüp üzerinde SOCl<sub>2</sub> ilave edilip bir gece karıştırdı. Ham ürün saflaştırılarak **G59** (%70 verimle) elde edildi (**Şekil 5.25**). Bunun ardından klorun süstitüsyon çalışmaları na geçildi. **G59**, NaN<sub>3</sub> ile DMSO içerisinde 50°C'de 36 saat karıştırdı. Daha önceki -N<sub>3</sub> ile

sübstitüsyon çalışmalarında reaksiyonun 1 günde tamamlanmadığı bilindiğinden reaksiyon 36 saat devam ettirildi. Süre sonunda yapılan TLC’ de tek spot ürün oluştuğu görüldü.  $^1\text{H}$  NMR ve IR spekturumu incelendiği zaman **G60** yapısının elde edildiği anlaşıldı. Herhangi bir kromatografik saflaştırmaya gerek duyulmadan ürün %91 verim ile elde edildi. Azitle sübstitüsyonun ester üzerinden başarılması üzerine siyanür ile de denemelere yapıldı. **G59** farklı şartlarda NaCN ile bir gece karıştırıldı (**Tablo 5.6**). Tüm denemelerden elde edilen ham ürünlerden alınan  $^1\text{H}$  NMR’lardan hedef ürün **G61**’in oluşmadığı görüldü.

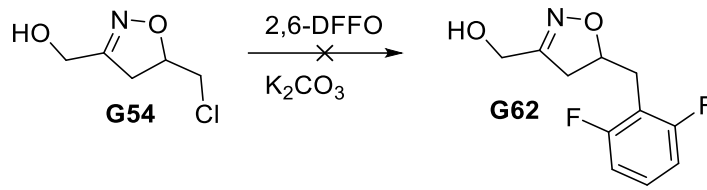


**Şekil 5.25:** Ester **G59**’un sentezi ve klorun sübstitüsyon denemeleri.

**Tablo 5.6:** **G59**’un NaCN ile reaksiyon denemeleri.

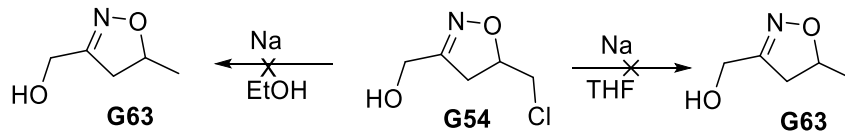
| Başlangıç maddesi | NaCN (Ek) | KI (%10) | Çözücü (1:0.1) | Sıcaklık (°C) | Reaksiyon Süresi | Sonuç |
|-------------------|-----------|----------|----------------|---------------|------------------|-------|
| 19.3 mg           | 4         | -        | Aseton ve DMSO | RT            | 24 saat          | -     |
| 36.5 mg           | 4         | 3.65 mg  | Aseton ve DMSO | RT            | 24 saat          | -     |
| 20 mg             | 4         | 2 mg     | Aseton         | RT            | 24 saat          | -     |
| 20 mg             | 4         | 2 mg     | DMSO           | 55            | 24 saat          | -     |

Tez kapsamında sentezlenmesi planlanan **G62**’nin için çalışmalasına geçildi. Başlangıç maddesi DMSO içerisinde çözüldü ve  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ve 2,6-DFFO ilave edildi (**Şekil 5.26**). Reaksiyon 16 saat 60 °C’de karıştırıldı. 16 saat sonra yapılan TLC’ de başlangıç maddesinin reaksiyona girmediği ve herhangi bir yeni spotun oluşmadığı görüldü.



**Şekil 5.26:** G62'nin sentez denemeleri.

Tez kapsamında sentezlenmesi planlanan hidroksinorvalin için başlangıç maddesi olan **G63** için sentez çalışmalarına geçildi. İlk olarak **G54**'ten klorun uzaklaştırılması için sodyum ile klor karbon bağının kırılması denendi. Alkol **G54**, Na ile etanol içerisinde oda sıcaklığında reaksiyona sokuldu. İmin grubunun indirgenme ihtimaline karşı reaksiyon TLC ile kontrol edildi. Başlangıç maddesinin bitmemesi üzerine reaksiyona 16 saat devam ettirildi. Ham üründen alınan  $^1\text{H}$  NMR incelendiğinde başlangıç maddesinin reaksiyona girmediği görüldü (**Şekil 5.27**). Metalik sodyum kullanılarak da karbon-klor bağının parçalanmasının test edilmesi için **G54** metalik sodyum ile THF içerisinde oda sıcaklığında reaksiyona sokuldu. Reaksiyon TLC ile takip edilip 16 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon kontrollü bir şekilde durduruldu. Ham üründen alınan  $^1\text{H}$  NMR incelendiğinde başlangıç maddesinin reaksiyona girmediği görüldü.

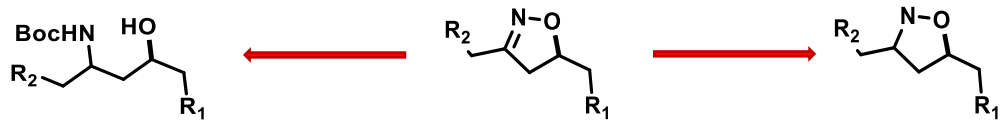


**Şekil 5.27:** Karbon-klor bağının indirgenmesi denemeleri.

#### 5.4. 4-Hidroksiamino Asit ve İzoksazolidin Asit Türevlerinin Sentezi Çalışmaları

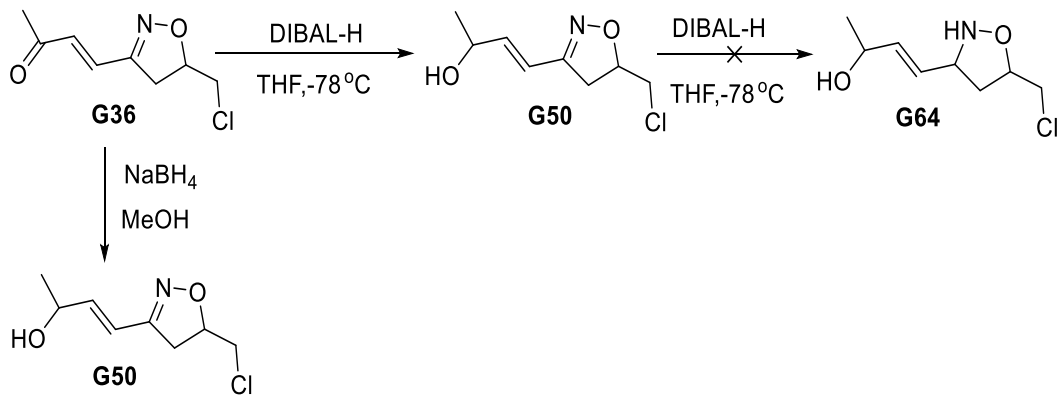
İzoksazolin türevlerinin sentezinin başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesinden sonra imin grubunun indirgenerek izoksazolidin iskelet yapısının açığa çıkarılması için imin grubunun selektif indirgenmesi çalışmasına geçildi (**Şekil 5.28**).

$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ,  $\text{NaCNBH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$  gibi metal hidrürlerin imin gruplarını indirgenmesinde sıklıkla kullanıldığı literatürde bilinmektedir.



**Şekil 5.28:** 4-Hidroksiamino asit ve izoksazolidin asit türevlerinin sentez çalışmaları.

Bu çalışmalara öncelikle **G36** ile başlandı. İlk olarak imin grubunun indirgenmesi için kullanım kolaylığından dolayı DIBAL-H tercih edildi. **G36**, -78 °C' de THF içinde çözüldü ve DIBAL-H (2.2 ekivalent) ile azot atmosferi altında reaksiyona sokuldu. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.  $^1\text{H}$  NMR **G50**'nin (%68) oluştuğunu doğrulamaktadır. **G50** tekrar kuru THF içerisinde çözülüp DIBAL-H (2.2 ekivalent) ile azot atmosferi altında -78 °C' de reaksiyona sokuldu (Şekil 5.29). Reaksiyon TLC ile kontrol edildi. Reaksiyonun oda sıcaklığına getirilip 16 saat karıştırıldı. Ham üründen alınan  $^1\text{H}$  NMR'da çıkış bileşiğinin reaksiyona girmediği görüldü. Karbonil grubunun indirgenmesi sonucunda iki diastereomer (**G50**) oluşması muhtemeldir. Fakat oluşan yeni merkezin daha sonraki adımda çift bağın  $\text{Ru}^{+3}$  katalizörlüğünde parçalanması ile molekülden uzaklaştırılacağı için seçimli olarak indirgenip indirgenmemesi bizim için sorun teşkil etmemektedir. DIBAL-H yerine daha ucuz olan  $\text{NaBH}_4$  ile çalışmalar yapılmış ve ilgili alkol sentezlendi ve **G50** %65 verim ile elde edildi.

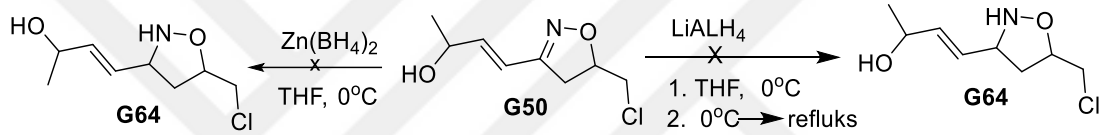


**Şekil 5.29:** İzoksazolin **G36** ve **G63**'ün DIBAL-H ve  $\text{NaBH}_4$  ile indirgenme denemeleri.

Elde edilen alkol **G63** üzerinden indirgenme denemelerine geçildi. İlk olarak iyi bir indirgeyici ajan ve DIBAL-H göre daha reaktif olan  $\text{LiAlH}_4$  ile denemelere geçildi.  $\text{LiAlH}_4$  (2.4 ekivalent) THF içerisinde 0 °C'de azot atmosferi altında süspanse edilip

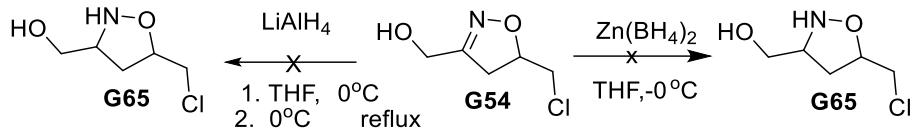
üzerine **G63**'ün THF çözeltisi ilave edildi. Bu deneme TLC ile takip edilip reaksiyonun ilerlemesi hem oda sıcaklığında hem de refluks şartlarında kontrol edildi. Reaksiyon oldukça karışık bir ürün dağılımı verdiği için oluşan ürün karışımının birbirinden ayrılmasının mümkün olmadığı görüldü (**Şekil 5.29**).

$Zn(BH_4)_2$  ile İmin gruplarının indirgenmesi de literatürde bilinen ve yaygın olarak kullanılan bir diğer metal hidrür kaynağıdır. Bu yöntem ile de deneme yapılmasına karar verildi ve Gensler's [132] prosedürüne göre  $Zn(BH_4)_2$  kuru THF içinde hazırlandı ve aynı gün indirgeme reaksiyonunda kullanıldı. **G63** THF içerisinde  $0^\circ C$ 'de azot atmosferi altında çözöldü ve  $Zn(BH_4)_2$  (2 ekivalent) reaksiyona damla damla ilave edildi. Reaksiyon TLC ile takip edildiğinde başlangıç maddesinin reaksiyona girmedığı görüldü (**Şekil 5.30**).



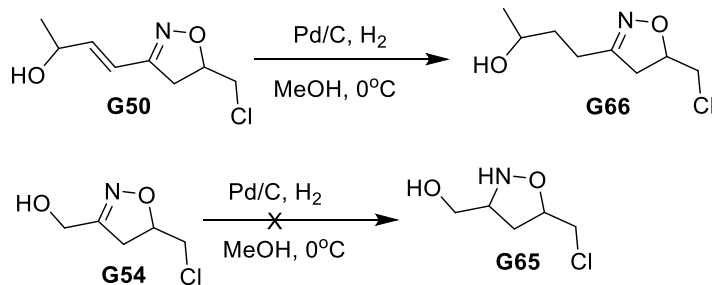
**Şekil 5.30:** İzoksazolin **G63**'ün indirgenme denemeleri.

**G63** ile DIBAL-H,  $LiAlH_4$  ve  $Zn(BH_4)_2$  gibi indirgeyici ajanlar kullanılarak yapılan denemelerinin başarısız olmasının üzerine başlangıç maddesi değiştirilerek reaksiyonun tekrar denenmesine karar verildi. **G54** alkol yapısı üzerinden metal hidrürlerle indirgeme denemelerine geçildi. İlk olarak  $Zn(BH_4)_2$  ile **G54**'ün indirgenme çalışmaları yapıldı. **G54** THF içerisinde  $0^\circ C$ 'de azot atmosferi altında çözöldü ve  $Zn(BH_4)_2$  (2 ekivalent) reaksiyona damla damla ilave edildi. Reaksiyon TLC ile takip edildiğinde başlangıç maddesinin reaksiyona girmedığı görüldü (**Şekil 5.31**). Bu denemenin başarısız olması üzerine indirgeyici ajan olarak  $LiAlH_4$  kullanılarak deneme yapıldı.  $LiAlH_4$  (2.4 ekivalent) THF karışımına  $0^\circ C$ 'de azot atmosferinde **G54**'ün THF çözeltisi ilave edildi. Reaksiyonun oldukça karışık bir ürün dağılımı verdiği görüldü. Bu ürün karışımının ayrılmasının mümkün olamayacağı ve sentetik kimya açısından da anlamlı bir sonuç elde edilemeyeceği değerlendirildi.



**Şekil 5.31:** G54'ün LiAlH<sub>4</sub> ve Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> ile indirgenme denemeleri.

Metal hidrürlerle yapılan indirgenme çalışmalarının başarısız olması üzerine farklı bir hidrür kaynağı kullanılarak deneme yapılmasına karar verildi. Pd/C ile yapılan hidrojenasyonla imin grubunun indirgediği bilindiği için bu yöntem ile çalışmalara geçildi. Pd/C ile yapılan katalitik hidrojenasyon, alken gruplarının alkanlara indirgenmesinde kullanılan çok yaygın bir yöntemdir. Bu yöntem ile G50 yapısındaki hem alken grubunun hem de imin grubunun indirgenmesi beklentisi ile reaksiyon gerçekleştirildi. G50 alkol 0°C'de MeOH içerisinde çözüldü ve başlangıç maddesinin kütleye %10 kadar Pd/C ilave edildi. Reaksiyon TLC ile takip edildi ve başlangıç maddesinin bittiği, tek bir spot ürün olduğu gözlemlendi. Ham ürünün <sup>1</sup>H NMR spektrumu incelendiğinde Şekil 5.32'de görüldüğü gibi sadece molekül zincirinde bulunun alken grubunun indirgeniği gözlemlendi. Bu çalışma sonucunda yapıda sadece indirgenebilecek imin grubu olması halinde indirgemenin gerçekleşebileceği düşünüldü. G54 alkol ile hidrojenasyon 20 mg ölçeğinde aynı şartlarda tekrarlandı. Reaksiyon TLC ile takip edilerek 16 saat hidrojenasyona maruz bırakıldı. Başlangıç maddesinin bitmesi ile yapılan TLC ve ham ürün <sup>1</sup>H NMR spektrumu incelendiği ürün karışımı olduğu görüldü. Reaksiyon tekrar edilerek her bir saatte yapılan TLC' ler sonucunda 5 saat sonunda reaksiyonun bittiği fakat yine çok spotlu ürün karışımının olduğu gözlemlendi (Tablo 5.7). Ham ürünün <sup>1</sup>H NMR spektrumu incelendiğinde de kayda değer izole edilebilecek bir ürün dağılımının olmadığı görüldü (Şekil 5.32).

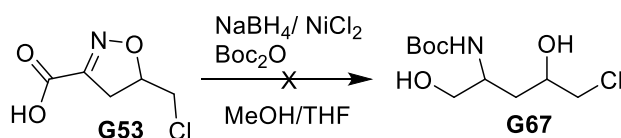


**Şekil 5.32:** G63 ve G54'ün hidrojenasyon ile indirgenme denemeleri.

**Tablo 5.7: G54'ün Pd/C ile indirgenme çalışmaları.**

| Başlangıç maddesi | Pd/C  | Reaksiyon Süresi | Verim |
|-------------------|-------|------------------|-------|
| 20 mg             | 5 mg  | 16 saat          | -     |
| 27 mg             | 6 mg  | 8 saat           | -     |
| 53 mg             | 10 mg | 5 saat           | -     |

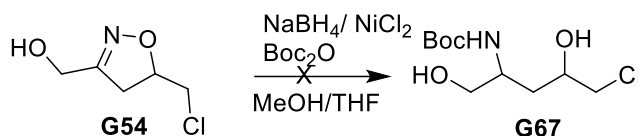
İmin grubunun metal hidrürlerle ve hidrojenasyon yöntemleri ile indirgenmesinin başarısız olması üzerine, imin ve N-O bağının NaBH<sub>4</sub>/NiCl<sub>2</sub> ile aynı anda indirgenmesi çalışmalarına geçildi. Literatürde izoksazolin halkasındaki imin ve N-O bağının NaBH<sub>4</sub>/NiCl<sub>2</sub> ile tek kademede indirgendiği bilinmektedir. Ayrıca literatürde yapılan çalışmada Boc<sub>2</sub>O'nin NaBH<sub>4</sub>/NiCl<sub>2</sub> beraber kullanılması durumunda oluşan amin grubunun da aynı anda korunduğu literatürdeki çalışmalar ile ortaya koyulmuştur. Sentezlerini başarı ile gerçekleştirdiğimiz **G53** karboksilik asit ile ilk olarak denemeler yapıldı. **G53** -30°C` de MeOH/THF sisteminde çözüldü. NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (3 ekivalent) ve Boc<sub>2</sub>O (3 ekivalent) sırası ile ilave edildi ve reaksiyonun 10 dakika karışmasına müsaade edildikten sonra reaksiyon ortamına yavaş yavaş NaBH<sub>4</sub> (10 ekivalent) ilave edildi. NaBH<sub>4</sub>' ün NiCl<sub>2</sub> ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan Ni<sub>2</sub>B katalizörünün reaksiyon karışımının rengini siyaha döndürdüğü gözlemlendi. Reaksiyon 5 saat aynı sıcaklıkta karıştırıldı. Süre sonunda yapılan TLC` de başlangıç maddesinin bittiği halde ham üründen alınan <sup>1</sup>H NMR incelendiği anlamlı bir ürüne rastlanmadı (**Şekil 5.33**).



**Şekil 5.33. G53'ün NaBH<sub>4</sub>/NiCl<sub>2</sub> eşliğinde indirgenmesi.**

**G53** karboksilik asit ile çalışmanın başarısız olması üzerine **G54** alkol ile reaksiyonun denenmesine karar verildi. **G54** alkol ile reaksiyon aynı şartlarda tekrarlandı. Reaksiyon TLC ile takip edilerek başlangıç maddesinin bitmesi ile ham üründen alınan <sup>1</sup>H NMR spektrumunda anlamlı bir ürüne rastlanmadı. Bunun üzerine **Tablo 5.8**'de görüldüğü gibi reaksiyon süresi daha kısa tutularak elde edilen ürünler izole edilmeye çalışıldı. Reaksiyon aynı ekivalentler ile birkaç kez tekrarlandı. Reaksiyon süresi kısa

tutularak (3 saat) yapılan çalışmada başlangıç maddesinin bitmediği fakat farklı bir spot oluştuğu için kromatografik ayırım yapıldı. Elde edilen spotlardan alınan  $^1\text{H}$  NMR incelendiği zaman anlamlı bir ürüne rastlanmadı. Reaksiyonun sıcaklığı ve süresi değiştirilmeden kullanılan reaktanların ekivalenti yarıya indirildiği zaman TLC’ de başlangıç maddesinin bittiği fakat ham ürün  $^1\text{H}$  NMR incelendiği zaman yine anlamlı bir ürüne rastlanmadığı görüldü (Şekil 5.34).



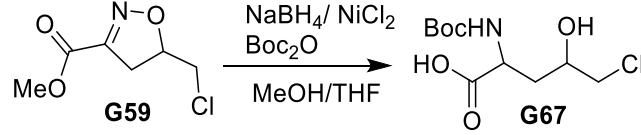
Şekil 5.34. G54’ün  $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$  eşliğinde indirgenmesi.

Tablo 5.8: G54’ün  $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$  ile indirgenme denemeleri.

| Başlangıç maddesi | $\text{NiCl}_2.6\text{H}_2\text{O}$ (Ek) | $\text{Boc}_2\text{O}$ (Ek) | $\text{NaBH}_4$ | Reaksiyon Süresi | Verim |
|-------------------|------------------------------------------|-----------------------------|-----------------|------------------|-------|
| 47 mg             | 3                                        | -                           | 10              | 5 saat           | -     |
| 51 mg             | 3                                        | 3                           | 10              | 5 saat           | -     |
| 53 mg             | 3                                        | 3                           | 10              | 3 saat           | -     |
| 42 mg             | 1.5                                      | 1.5                         | 5               | 5 saat           | -     |

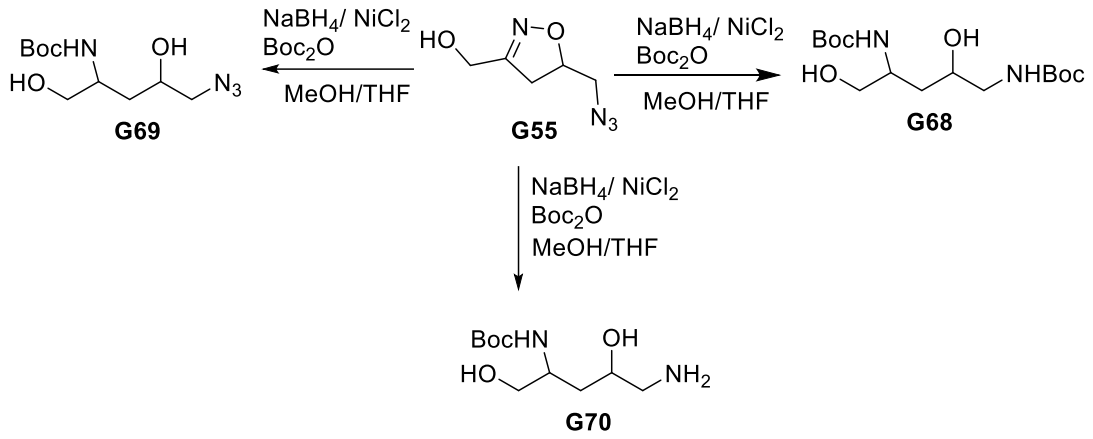
Bu sonuçlar üzerine yine izoksazolin türevleri olan ester ile denemeler yapılmasına karar verildi. **G59** ester ile reaksiyon  $\text{NiCl}_2.6\text{H}_2\text{O}$  (1.5 ekivalent) ve  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1.5 ekivalent) ve  $\text{NaBH}_4$  (5 ekivalent) kullanılarak 5 saat  $-30^\circ\text{C}$ ’ de gerçekleştirildi. Yapılan TLC’ de başlangıç maddesinin bitmesi ile yapılan kromatografik ayırmada elde edilen spotlardan alınan  $^1\text{H}$  NMR ve IR spektrumu incelendiği zaman **G67** karboksilik asit yapısının elde edildiği görüldü. Reaksiyonu durdurmak ve ekstraksiyon için kullanılan  $\text{NH}_4\text{OH}$ ’in esteri hidroliz ederek karboksilik asit’ in elde edildiğine karar verildi (Şekil 5.35). Ham ürünün saflaştırılıp yapı karakterizasyonun tam olarak yapılması kromatografik olarak çok mümkün olmamaktadır.  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiği metilenik  $\text{CH}_2$  grupları hidroksil ve amin grubunun bağlandığı karbonlara bağlı protonların sinyalleri gözlenmekle beraber yapı karakterizasyonu için

daha ileri spekraskopik bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır. İndirgenmenin seçimli olarak ilerleyip ilerlemediği diastereomer olup olmadığına karar vermek çok çümkün olmamaktadır. İmin bağının ve N-O bağının açıldığı ve asiklik sistem olduğu düşünülmektedir.



**Şekil 5.35:** G59'un NaBH<sub>4</sub>/NiCl<sub>2</sub> eşliğinde indirgenmesi.

Bu çalışmalar devam ederken **G55** ile reaksiyonun denenmesine ve molekülde azit grubu olduğundan azit grubunun da indirgenebileceği ve hidroksiornitinin etkili bir yöntem geliştirilmesi planlandı (**Şekil 5.36**). **G55** yukarıda izah edildiği gibi aynı şartlarda reaksiyona sokuldu. 5 saatlik süre sonunda yapılan TLC' de başlangıç maddesinin bittiği görüldü. Yapılan kromatografik ayırmada elde edilen üründen alınan IR spektrumu incelendiği zaman azit sinyaline rastlanmadı. <sup>1</sup>H NMR ve IR spektrumu incelendiği zaman **G68** yapısının elde edildiği görüldü. Başlangıç maddesinin miktarı artırılıp reaksiyon aynı şartlarda tekrarlandığında IR spektrumu incelendiğinde azit sinyali görüldü ve **G69**'un oluştuğu tahmin edildi. Bu sonuç üzerine **Tablo 5.9**'da görüldüğü gibi ekivalent miktarları artırılarak reaksiyon tekrarlandı. Ham ürünün çok iyi saflaştırılamaması burada da yapı analizinde karşımıza problem olarak çıkmaktadır. Her ne kadar indirgenmenin gerçekleştiği NMR ve IR'dan anlaşılrsa da iminin gerçekten stereoselektif açılıp açılmadığı anlaşılamamaktadır.

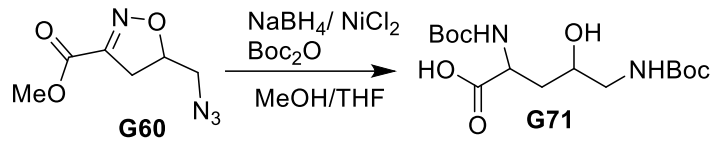


**Şekil 5.36:** G55'in NaBH<sub>4</sub>/NiCl<sub>2</sub> eşliğinde indirgenmesi.

**Tablo 5.9:** G55'in NaBH<sub>4</sub>/NiCl<sub>2</sub> ile indirgenme denemeleri.

| Başlangıç maddesi | NiCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O (Ek) | Boc <sub>2</sub> O (Ek) | NaBH <sub>4</sub> | Reaksiyon Süresi | Verim     |
|-------------------|-------------------------------------------|-------------------------|-------------------|------------------|-----------|
| 15 mg             | 1.5                                       | 1.5                     | 5                 | 5 saat           | %40 (G68) |
| 44 mg             | 1.5                                       | 1.5                     | 5                 | 5 saat           | %48 (G69) |
| 44 mg             | 3                                         | 3                       | 10                | 5 saat           | %40 (G70) |

Ester **G59** ile yapılan indirgenme çalışmasında karboksilik asit oluşması ve Alkol **G55** ile yapılan çalışmada –N<sub>3</sub> grubunun indirgendiği görüldüğü için ester **G60** üzerinden de deneme yapılmasına karar verildi. Hedef ürün olan hidroksiornitin sentezinin bu yol ile de etkili bir şekilde başarılacağı düşünüldü. **G60** kullanılan indirgeme şartlarında reaksiyona sokuldu. 5 saat sonunda yapılan TLC' de başlangıç maddesinin bittiği görüldü ve reaksiyon durduruldu. Yapılan kolon kromatografisi sonucunda yoğunluğu eşit üst üste 2 spotun ayrımı yapılamadı karışım şeklinde toplandı. Bu ürün karışımı üzerinden reaksiyon sonucunda ne elde edildiği anlaşılmaya çalışıldı. Elde edilen ürün karışımından alınan IR spektrumunu incelendiği zaman -N<sub>3</sub> piki görülmedi. Alınan <sup>1</sup>H NMR spektrumunu incelendiğinde bu iki spotun diastreomerik karışım olabileceği sonucuna varıldı (Şekil 5.37).



**Şekil 5.37.** G60'ın NaBH<sub>4</sub>/NiCl<sub>2</sub> eşliğinde indirgenmesi.

Bu çalışmalarla aynı zamanlı olarak enantiyosaf olarak hazırlanan ve hidroksiornitin sentezi için uygun çıkış bileşiği olduğu düşünülen (*R*)-G60-N<sub>3</sub> yukarıda geliştirilen şartlarda reaksiyona sokuldu. Bu denemeden de benzer sonuç alındı.

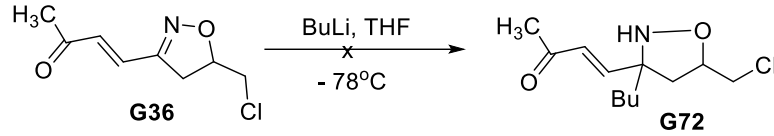
## 5.5. Asiklik Kuarterner Amino Asit Sentezlerine Yönelik Çalışmalar



**Şekil 5.38:** Kuarterner amino asit türevlerinin sentez çalışmaları.

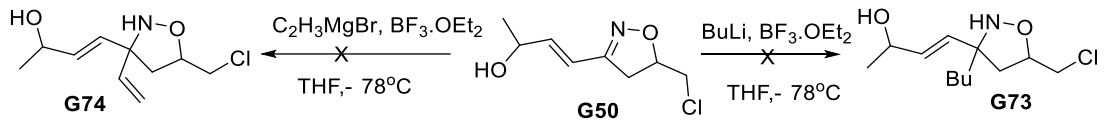
Asiklik kuarterner amino asit sentezi için ilk olarak laboratuvarımızda sıklıkla kullandığımız ve bizim için de kullanım kolaylığı olan BuLi ile imin grubuna katılma çalışmalarının yapılması ve en iyi reaksiyon şartları belirlendikten sonra diğer organolityum veya magnezyum bileşikleriyle denemeler yapılması düşünüldü (**Şekil 5.38**). G36 THF içerisindeki çözeltisi -78°C'de n-BuLi (3 ekivalent) ile muamele edildi (**Şekil 5.39**). Alkil metal tuzları ile yapılan reaksiyonların genellikle 2 saat içerisinde sonuçlandığı ve literatürde benzer çalışmalarının bu süre içerisinde gerçekleştiği bilindiği için reaksiyonun 2 saat karışmasına müsaade edildi. Yapılan TLC'de başlangıç maddesinin bitmediği fakat farklı spotların oluştuğu görüldü. Ham ürünün saflaştırılmasından sonra izole edilen spotlardan alınan NMR spektrumlarının hiçbirinin hedef ürün veya ürünlere benzer yapılar için uyumlu olmadığı görüldü. Reaksiyonun tekrarlanarak sürenin uzatılmasıyla ürün dağılımının nasıl olacağını anlamak için reaksiyon tekrarlandı. Fakat yine başlangıç maddesinin bitmediği çok sayıda yeni spot oluştuğu TLC'den anlaşıldı. Ham ürünün NMR'nda imin grubuna katılmayı gösteren bir veriyle karşılaşılmadı. Görüldüğü gibi bu bileşikte keton grubu da mevcuttur. Keton grubuna katılmanın re veya si yüzünden olması durumunda zaten

en az iki diastereomerin oluşması mümkündür. Bazen bu diastereomerler birbirinden de ayıramamaktadır. Bizim bu denemeden görmek istediğimiz (daha fazla çıkış bileşiği harcamadan, önceki başmaklarda imin grubuna katılmanın test edilmesi) imin grubun organometallere karşı davranışını incelemektir.



**Şekil 5.39:** G36'nın *n*-BuLi ile reaksiyonu.

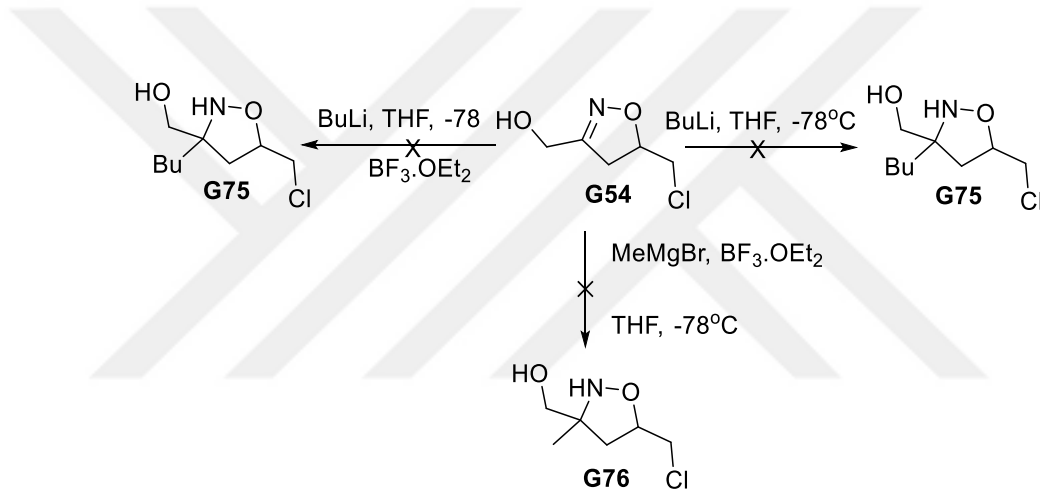
Bu başarısız denemeden sonra **G50** ile çalışılmaya karar verildi. Reaksiyonun  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  katalizörlüğünde denenmesine karar verildi. **G50** azot atmosferi altında THF içerisinde çözüldü ve  $-78^\circ\text{C}$ 'ye soğutuldu. Reaksiyon karışımına  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (3.1 Ek) ve *n*-BuLi (3 ekivalent) ilave edildi ve reaksiyon 2 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile takip edildi. Ham ürünün  $^1\text{H}$  NMR'ından anlamlı bir ürün oluşmadığı görüldü (Şekil 5.40). *n*-BuLi ile yapılan denemeye ek olarak Grignard reaktifi olan vinilmagnezyum bromür ile de çalışıldı. Grignard reaktiflerinde magnezyum imin grubu ile koordinasyon yaparak reaktivitenin artmasına katkı sağlayacağı düşünüldü. **G50** azot atmosferi altında  $-78^\circ\text{C}$ 'de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (3.1 Ek) katalizörlüğünde vinilmagnezyum bromür (4.2 ekivalent) ile reaksiyona sokuldu. Ham üründen alınan  $^1\text{H}$  NMR'ından reaksiyonun gerçekleşmediği anlaşıldı (Şekil 5.40).



**Şekil 5.40:** G50'nün alkilmetal tuzlarıyla reaksiyonları.

Bu başarısız denemeler üzerine **G54** ile çalışmalar yapılmasına karar verildi. **G54**'ün azot atmosferi altında  $-78^\circ\text{C}$ 'deki THF içerisindeki çözeltisine *n*-BuLi (3 Ek) ilave edildi (Şekil 5.41). Ham ürünün  $^1\text{H}$  NMR'ında reaksiyonun ilerlemediği sadece çıkış bileşiğinin reaksiyon ortamında kaldığı görüldü. İmin grubuna katılmanın gerçekleşmemesinin sebebi bu grubun yeterince aktif olmamasından kaynaklandığı düşünüldü. Bu maksatla imin grubunun reaktivitesinin artırmak için  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

kullanılmasına karar verildi. **G54** THF içerisinde  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (3.1 Ek) ile muamele edilip  $n\text{-BuLi}$  (3.2) ile reaksiyona sokuldu. Ham ürünün  $^1\text{H}$  NMR'ından anlamlı bir ürün oluşmadığı görüldü. Tüm bu başarısızlıkların ardından Grignard reaktifi ile  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  katalizörlüğünde reaksiyon tekrarlanarak imin grubunun reaktivitesinin artırılarak katılmanın gerçekleşebileceği düşünüldü. **G54** azot atmosferi altında  $-78^\circ\text{C}$ 'deki THF içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımına  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (3.1 Ek) ilave edilip reaksiyonun aynı sıcaklıkta yarım saat karıştırıldı. Bu karışıma  $\text{MeMgBr}$  (3.2 Ek) ilave edildi. Ham üründen alına  $^1\text{H}$  NMR'da katılmaya ait anlamlı bir sinyalin olmadığı görüldü. Geriye dönülerek Grignard reaktifinin miktarı ekivalenti artırılarak reaksiyon tekrarlandı (**Tablo 5.10**). Ham üründen alınan  $^1\text{H}$  NMR incelendiğinde yine anlamlı bir ürün oluşmadığı görüldü.



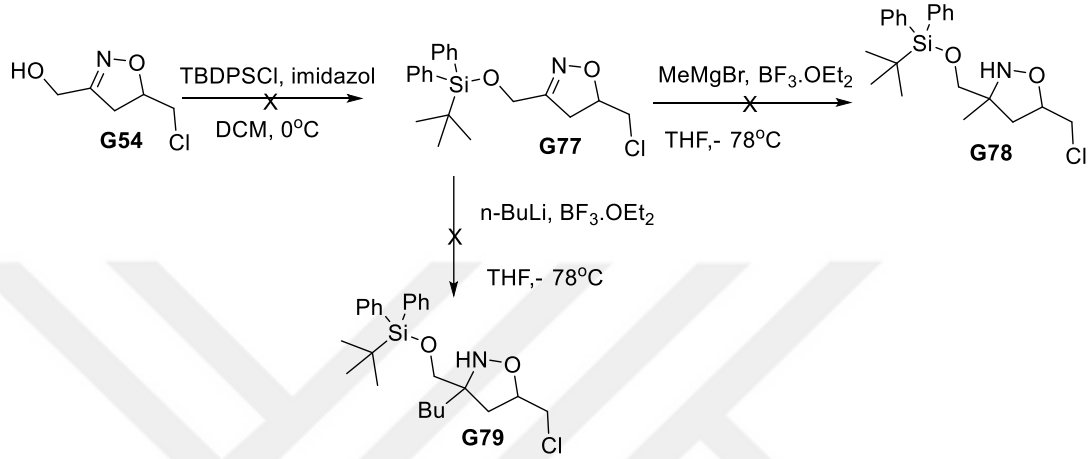
**Şekil 5.41:** **G54**'ün alkilmetal tuzlarıyla reaksiyonları.

**Tablo 5.10:** **G54**'ün alkilmetal tuzları ile yapılan reaksiyon denemeleri.

| Başlangıç maddesi | $\text{MeMgBr}$ (Ek) | $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Ek) | Reaksiyon Süresi | Verim |
|-------------------|----------------------|---------------------------------------|------------------|-------|
| 32.1 mg           | 3.2                  | 3.1                                   | 18 saat          | -     |
| 29.2 mg           | 4.2                  | 3.1                                   | 18 saat          | -     |

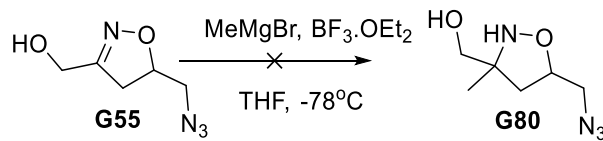
İmin grubuna Grignard reaktiflerinin katılmamasının sebebinin her ne kadar aşırı reaktif kullanılsa da serbest hidroksil grubundan kaynaklanabileceği düşünüldü ve bu grubun korunmasına karar verildi. **G54**,  $\text{TBDPSCl}$  ile korundu ve sentezi başarılı ile geliştirilen **G77** azot atmosferi altında  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (3.1 Ek) katalizörlüğünde  $n\text{-BuLi}$  (4.2

ekivalent) ile reaksiyona sokuldu (Şekil 5.42). TLC de çok sayıda spot oluştuğu görüldü. Bu ürün karışımından bizim hedef bileşiğimize benzer bir ürünün oluşması durumunda reaksiyon şartlarının iyileştirilmesi ile reaksiyon verimin de artırılabilceği ön görüşüyle bu karışım kromatografik olarak ayrıldı. Her bir fraksiyonun  $^1\text{H}$  NMR'larından hedef bileşiğe benzer katılma ürününe rastlanılmadı.



Şekil 5.42: G77'nin alkilmetal tuzlarıyla reaksiyonları.

Klor içeren bileşiklerle yapılan çalışmalara ilave olarak benzer denemeler  $-\text{N}_3$  içeren çıkış bileşikleriyle de incelendi. G55,  $\text{BF}_3.\text{OEt}_2$  katalizörlüğünde  $\text{MeMgBr}$  ile reaksiyona sokuldu (Şekil 5.43). Ham üründen alınan  $^1\text{H}$  NMR incelendiğinde anlamlı bir ürün oluşmadığı görüldü (Tablo 5.11).

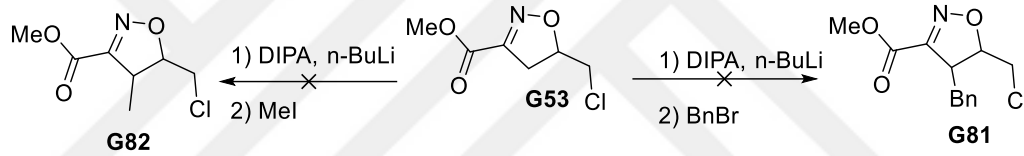


Şekil 5.43: G55'in  $\text{MeMgBr}$  ile reaksiyonu.

Tablo 5.11:  $\text{MeMgBr}$  ile G55'in reaksiyon denemeleri.

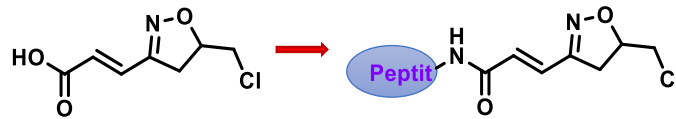
| Başlangıç maddesi | $\text{MeMgBr}$ (Ek) | $\text{BF}_3.\text{OEt}_2$ (Ek) | Reaksiyon Süresi | Verim |
|-------------------|----------------------|---------------------------------|------------------|-------|
| 32 mg             | 3.2                  | 3.1                             | 2 saat           | -     |
| 29 mg             | 4.2                  | 3.1                             | 18 saat          | -     |

Bu sonuçlar üzerine **G53**'ün halka metilenik protonu imin grubuna komşu olduğundan dolayı güçlü bazlar ile koparılabileceği düşünülerek izoksazolin halkasının selektif alkilasyonları üzerine de denemeler yapıldı. Sentezlenecek yeni türev üzerinden de organolityum veya magnezyum bileşikleriyle imin grubuna katılmanın gerçekleştirilmesi planlandı. Literatürde sentezlenmesi planlanan bu türevlere benzer bileşiklerin imin gruplarına katılma başarılmış olup yüksek verimde katılma ürünleri elde edilmiştir. Bu maksatla **G53** in situ olarak hazırlanan LDA (DİPA, azot atmosferi altında  $-78^{\circ}\text{C}$ ' de n-BuLi ile muamele edilerek) ile reaksiyona sokuldu. 1 saat karıştırıldıktan sonra BnBr ile muamele edildi (**Şekil 5.44**). Yapılan TLC incelemelerinde ve ham üründen alınan  $^1\text{H}$  NMR'da anlamlı bir ürüne rastlanmadı. Aynı reaksiyon MeI kullanılarak denendi. Bu reaksiyonda da alkilasyonun ilerlemediği görüldü.



**Şekil 5.44:** **G53**'ün alkilasyon denemeleri.

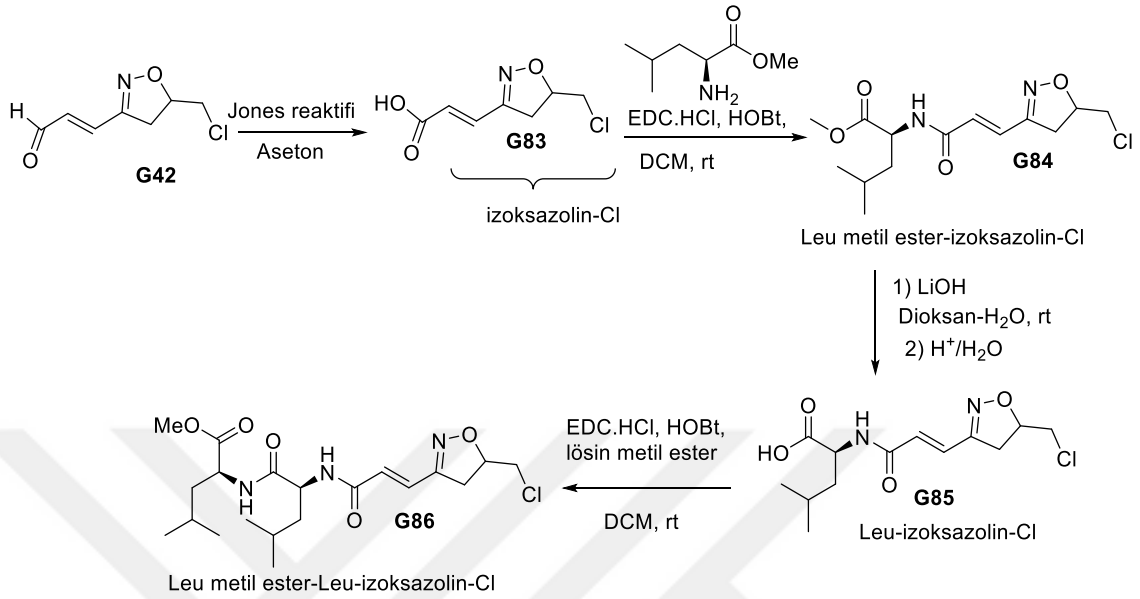
## 5.6. Psödopeptit Türevlerinin Sentezine Yönelik Çalışmalar



**Şekil 5.45:** Psödopeptit türevlerinin sentez çalışmaları.

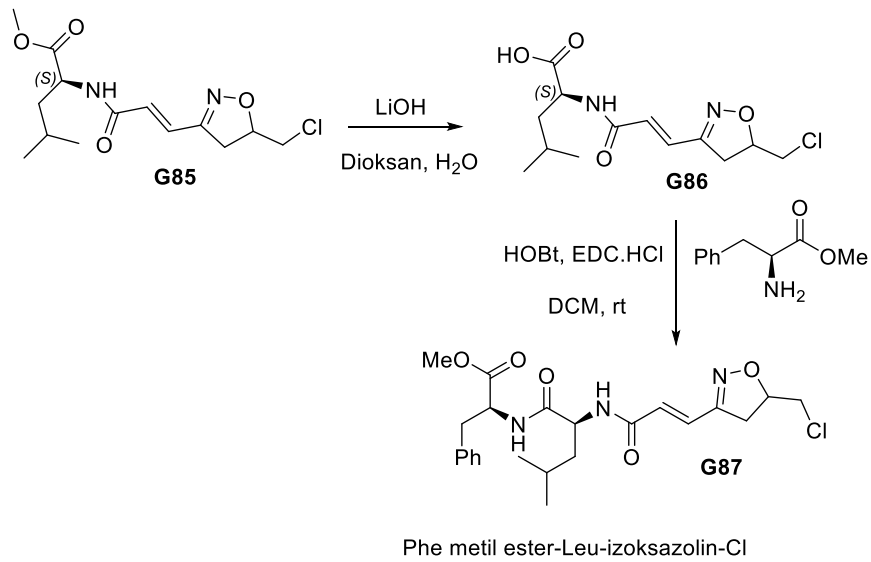
2-izoksazolin türevi psödopeptitlerin sentezi için çalışmalara geçildi. Peptit sentezi için çok sayıda yöntem bilinmekle beraber bu tez kapsamında peptit sentezlerinde öncelikli olarak EDC.HCl, HOBt sistemi kullanıldı ve yüksek verimlerde türevler sentezlendi (**Şekil 5.45**). Karboksilik asit **G83** ve Leu metil ester DCM içerisinde, EDC.HCl ve HOBt ile muamele edilip oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonda çıkış bileşiklerinin bitişi TLC ile takip edildi ve saflaştırma işlemi yapılmadan bir sonraki

adıma geçildi. Ester grubu LiOH ile hidroliz edildi ve karboksilik asit **G85** elde edildi. Leu metil ester ile reaksiyona sokularak **G86** elde edildi (Şekil 5.46).



Şekil 5.46: Lösin türevi psödopeptit sentez planı.

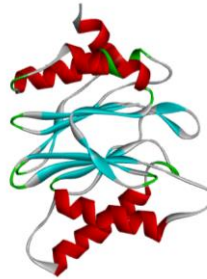
Yukarıda izah edildiği gibi aynı çalışmalar fenilalanin-metil-ester kullanılarak yapıldı. **G87** türevi aşağıdaki Şekil 5.47’de görüldüğü gibi sentezlendi.



Şekil 5.47: Fenilalanin-lösin türevi psödopeptit sentez planı.

## 5.7. Psödopeptit Türevlerinin *In Siliko* Çalışmaları

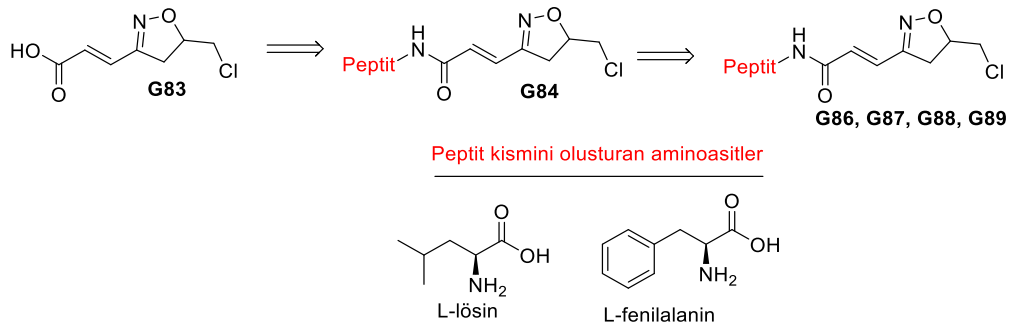
Yapılan çalışmada, moleküler kenetlenme için gerekli olan Proteazom'un (PDB kodu:4R67) x-ışını kristal yapısı protein data bankasından PDB formatında indirildi [133]. Proteazom'un  $\beta 5$  alt birimi "kimotripsin benzeri" (CT-L) aktiviteye sahip olan monomer yapı (L zinciri) diğer zincirler silinerek elde edildi. Enzim içinde, kristal yapısında enzime bağlı olan inhibitör (carfilzomib) yapıdan silinip gerekli diğer düzeltmeler yapıldıktan sonra aktif bölgesi boş enzim pdb olarak kaydedildi. Bu hedef yapıyı (4R67-L) daha esnek ve dengelenmiş bir yapı elde etmek ve kenetlenme için hazır hale getirmek amacı ile Gromacs: 5.1.4 programı ve GROMOS kuvvet alanı GROMOS96 54A7 kullanılarak moleküler dinamik simülasyon yapıldı [134]–[137]. Protein-ligand kompleks yapıları SPC su modeli içeren periyodik ortorombik kutulara yerleştirildi [138]. Kutu boyutları her üç yönde de 7.8 Å olarak ayarlandı. Sistemleri nötrale etmek için  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  iyonları kullanıldı. Simülasyonlar sabit sıcaklık 310K ve basınç 1 bar ortamında yapıldı. Simülasyonlar için üretim zamanı olarak 50 ns olarak belirlendi. GROMACS ve VMD 1.9.3 yazılımlarında trajectoryyi incelemek için kullanıldı. GROMACS'ın kümeleme aracı, 50 ns uzunluğundaki trajectory den en temsili yapıları bulmak için kullanıldı. Tüm MD simülasyonlarının kök ortalama kare sapması (RMSD) değerleri, 50 ns'lik simülasyonun sistemleri dengelemek için yeterli olduğunu ortaya koydu. Bu süreç, tüm yapısal anormalliklerin ve x-ışını ile elektron mikroskobu yapılarındaki hataların ortadan kaldırılmasını sağladı. Böylece, proteinin ortalama yapısı, bir sonraki aşama olan moleküler yerleştirme simülasyonlarında için kullanıldı (Şekil 5.48).



**Şekil 5.48:** MD simülasyonu sonucu elde edilen proteinin dengelenmiş hali.

Aktif bölgesindeki önemli amino asitleri, treonin 1 (Thr 1), aspartat 17 (Asp 17), lizin 33 (Lys 33), serin 129 (Ser 129), aspartat 166 (Asp 166) ve serin 169'dur (Ser 169). Thr 1, Asp 17 ve Lys 33, proteolitik mekanizmadaki en önemli amino asit kalıntıları olduğu için moleküler kenetlenme çalışmasında bu amino asit kalıntıları esnek olarak seçildi. Elde edilen dengelenmiş hedef yapı AutodockTools 1.5.6 programında açılarak belirlenen aktif bölgeki amino asitler (Thr 1, Val 31, Thr 21, Lys 33, Asp 17, Ser 130) kenetlenme işlemi için esnek olarak seçildi ve dönebilen bağ sayıları tanımlandıktan sonra pdbqt dosya formatında kaydedildi [140].

Protein yapısının moleküler kenetlenme için hazır hale getirilmesinden sonra tasarlanan Ligand bileşiklerinin hazırlanmasına geçildi. Spartan programı [141] ile optimizasyon işlemi yarı-deneysel PM3 yöntemi [142] ile yapıldı. Yarı deneysel Yöntemler, performansı iyileştirmek için ampirik (deneysel verilerden türetilmiş) düzeltmeler kullanan Hartree-Fock teorisinin basitleştirilmiş versiyonlarıdır. Bu yöntemlere genellikle temel teorik varsayımların bazılarını kodlayan kısaltmalar aracılığıyla atıfta bulunulur. MNDO, AM1 ve PM3 en sık kullanılan yöntemlerdir ve tümü Diferansiyel İki Atomlu Örtüşmenin İhmal Edilmesi (NDDO) integral yaklaşımına dayanır. AutodockTools programı kullanılarak her bir ligand yapısı kenetlenme işlemine hazır hale getirilerek, pdbqt formatında kaydedildi (Şekil 5.49).

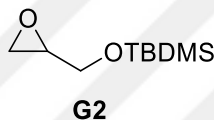


**Şekil 5.49:** Psödopeptit türevleri.

Protein ve ligand molekülleri kenetlenme işlemine hazırlandıktan sonra komut isteminin çalıştırılarak kenetlenme hesaplamasının yapılabilmesi için öncelikle konfigürasyon dosyasının hazırlanması gerekir. Bir konfigürasyon dosyasında; ligand ve protein molekülün adı, proteinin aktif bölgesi üzerinde bağlanmanın gerçekleşeceği atomun kartezyen koordinatları ve bağlanmanın gerçekleşeceği atom merkez alınarak oluşturulan küpün boyutlarını tanımlayan parametreler yer alır. Protein yapısında

bulunan ve katalitik aktivite gösteren amino asit kalıntılarını kapsayacak şekilde x, y, z boyutları 40x40x48 Å olacak şekilde bir küp seçilerek bir grid oluşturulmuştur. Ligandların bu küp içerisinde enzime bağlanması sağlanmıştır. Protein yapısı için oluşturulan küpün x, y, z koordinatları 39.06; 26.69; 68.6 olarak, belirlenmiştir. AutodockVina programı ile enzim ve ligandın pdbqt dosyaları açılarak moleküler kenetlenme işlemi yapılmıştır [143]. Konfigürasyon dosyasının hazırlanmasının ardından da komut istemi çalıştırılmıştır. Hesaplama sonucunda ligandın enzime bağlanabileceği farklı konformasyonlar ve her birine ait bağlanma enerjileri elde edilmiştir. Her bileşik için doking hesaplaması 5 kez tekrarlanmıştır.

#### 5.1.1. *tert*-butildimetil(oksiran-2-ilmetoksi)silan'ın (G2) Sentezi

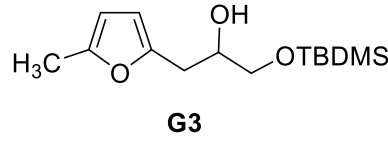


Glisidol (1 g, 13.5 mmol) ve imidazol (1.1 g, 16.2 mmol) azot atmosferinde kuru DCM (10 mL) içerisinde çözüldü. Reaksiyon 5 dakika karıştırıldı. Üzerine kuru DCM (5 mL) içerisinde çözülmüş TBDMSCl (2.25 g, 14.9 mmol) ilave edildi. Reaksiyon, 24 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra TLC ile kontrol edilip su (15 mL) ile durduruldu. Reaksiyon karışımı DCM (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika jel kolon ile EA/Hek kullanılarak saflaştırıldı. %73 verimle 1.86 g **G2** saf elde edildi.

Renksiz, sıvı.

R<sub>f</sub>: 0.76 (%20 = EA:Hek). Literatürde bilinen bir bileşik olduğu için bu bileşiğin NMR'ı verilmemiştir.

### 5.1.2. 1-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-3-(5-metilfuran-2-il)propan-2-ol'ün (G3) Sentezi

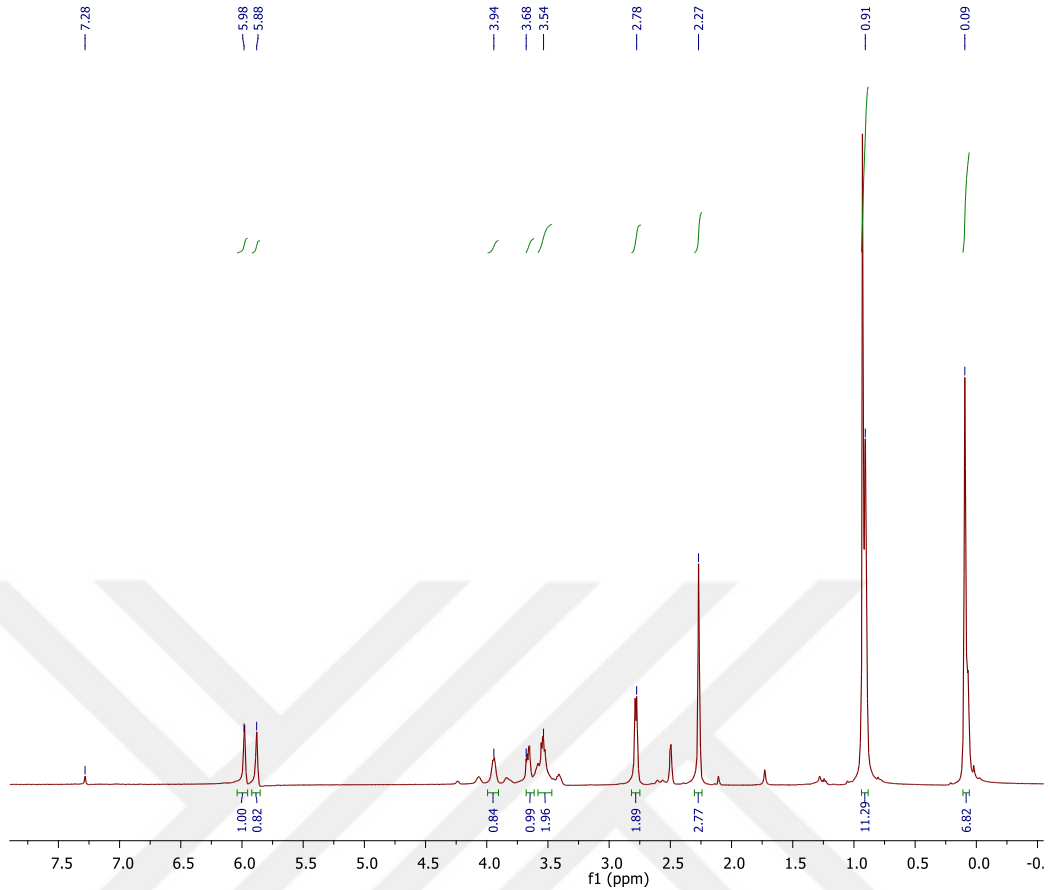


2-metil furan (1.5 g, 18.3 mmol) azot atmosferinde, -78°C'de, kuru THF (30 mL) içerisinde çözüldü. n-BuLi (2.5 M Hek, 20.1 mmol) reaksiyona damla damla ilave edildi. Reaksiyonun kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verildi. Ardından reaksiyon tekrardan -78°C'ye soğutulup kuru THF (20 mL) içerisinde çözülen **G2** (2.4126 g, 12.81 mmol) reaksiyona damla damla ilave edildi. Bu işlemin ardından BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> (1.1mL, 9.15 mmol) damla damla reaksiyona ilave edildi. Reaksiyonunun kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilip bu sıcaklıkta 18 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip doymuş NH<sub>4</sub>Cl çözeltisi ile durduruldu. Reaksiyon karışımı EA ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolonda EA/Hek kullanılarak saflaştırıldı. Reaksiyon verimi %69.

Turuncu, viskoz sıvı.

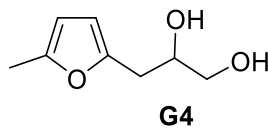
R<sub>f</sub>: 0,47 (%20, EtOAc/Hek).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.98 (brs, 1H), 5.88 (brs, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 3H), 0.94-0.88 (m, 11H), 0.11-0.96 (m, 6H) ppm.



Şekil 5.50: G2'in  $^1\text{H}$  NMR spekturumu.

### 5.1.3. 3-(5-metilfuran-2-yl)propan-1,2-diol'un (G4) Sentezi

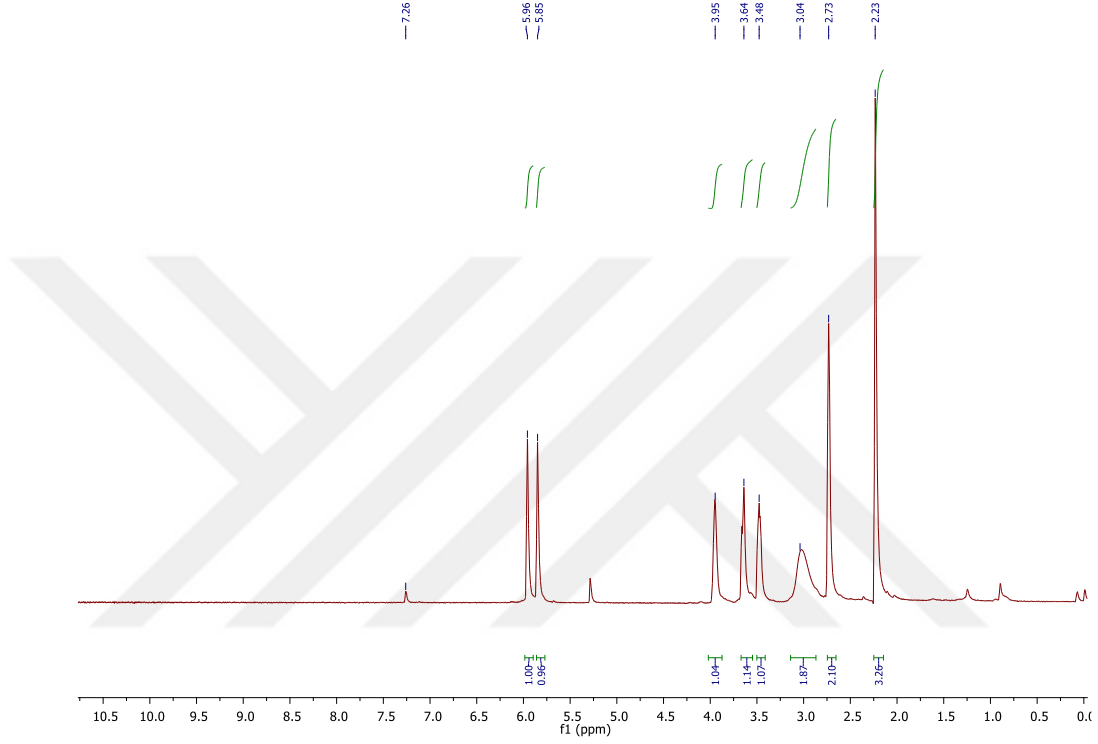


**G3** (656 mg, 2.58 mmol)  $0^\circ\text{C}$ 'de, azot atmosferinde kuru THF (30 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine TBAF (1.0 M, 2.58 mL, 2.58 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyonunun kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilip bu sıcaklıkta 18 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilip doygun  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) ile durduruldu. Reaksiyon karışımı EA (3x50 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika jel kolon ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %70 verimle 280 mg saf **G4** elde edildi.

Renksiz, sıvı.

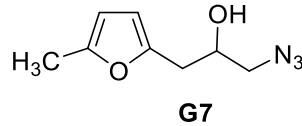
R<sub>f</sub>: 0.38 (%20, EtOAc/Hek).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.96 (brs, 1H), 5.85 (brs, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.1-2.9 (brs, 2H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.25-2.15 (s, 3H) ppm.



Şekil 5.51: G4'ün <sup>1</sup>H NMR spektrumu.

#### 5.1.4. 1-azido-3-(5-metilfuran-2-il)propan-2-ol'ün (G7) Sentezi



1-azido-3-(5-metilfuran-2-il)propan-2-ol'ün (G5+G6) üzerinden sentezi.

NaN<sub>3</sub> (78.01 mg, 1.2 mmol) ve mesilasyon ürün karışımı (**G5+G6**) (93.71 mg, 0.4 mmol) DMSO içerisindeki süspansiyonu azot atmosferinde 60 °C'de 24 saat ısıtıldı. Reaksiyon 10 mL brine (doygun tuzlu su çözeltisi) ilave edilerek durduruldu. EA

(3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika jel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %24 verimle 57.9 mg saf **G7** elde edildi.

1-azido-3-(5-metilfuran-2-il)propan-2-ol'ün G8 üzerinden sentezi.

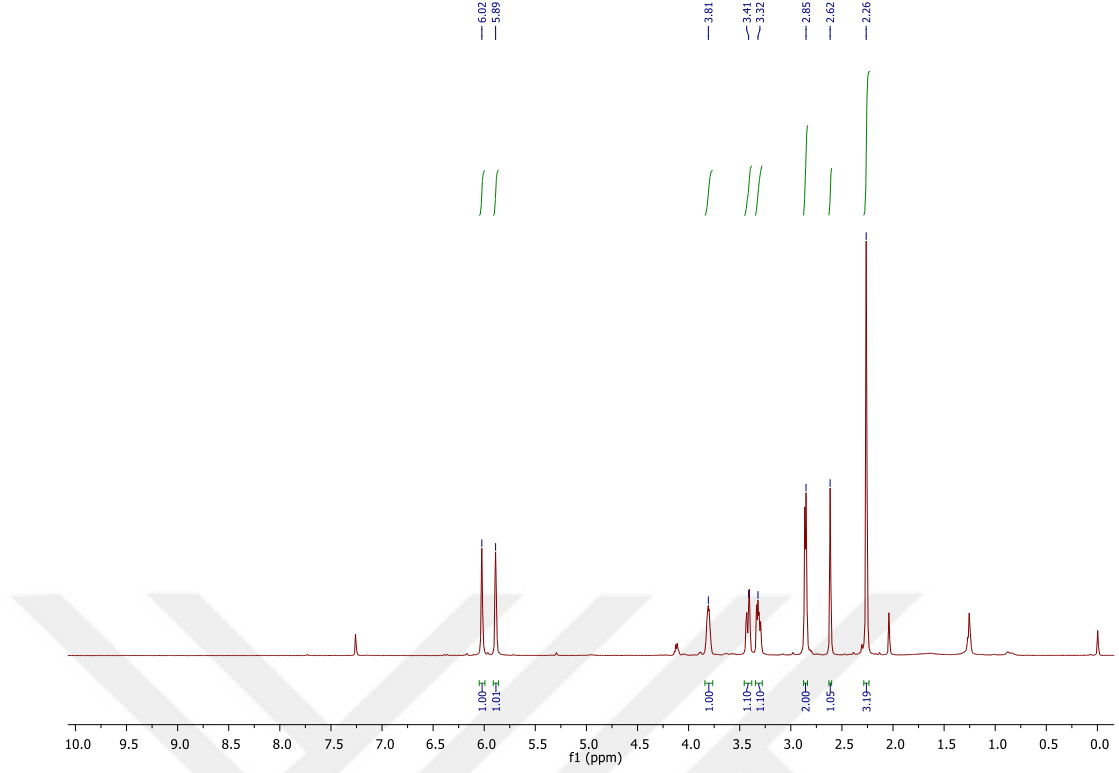
**G8** (376.01 mg, 1.27 mmol) ve NaN<sub>3</sub> (82.56 mg, 2.54 mmol) 5 mL DMSO içerisindeki süspansiyonu azot atmosferinde 60 °C'de 24 saat ısıtıldı. Reaksiyon 15 mL brine (doymuş tuzlu su çözeltisi) ilave edilerek durduruldu. EA (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %28 verimle 65 mg saf **G7** elde edildi.

Turuncu, viskoz sıvı.

R<sub>f</sub>: 0.56 (%15, EtOAc/Hek).

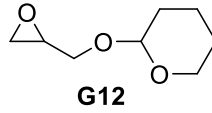
FTIR (ATR):  $\nu$  = 2104.6 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.02 (brs, 1H), 5.89 (brs, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.62 (brs, 1H), 2.26 (s, 3H) ppm.



Şekil 5.52: G7'nin  $^1\text{H}$  NMR spekturumu.

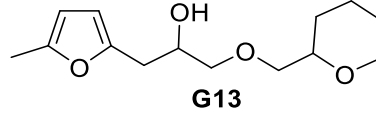
#### 5.1.5. 2-(oksiran-2-iletoksi)tetrahidro-2H-piran'ın (G12) Sentezi



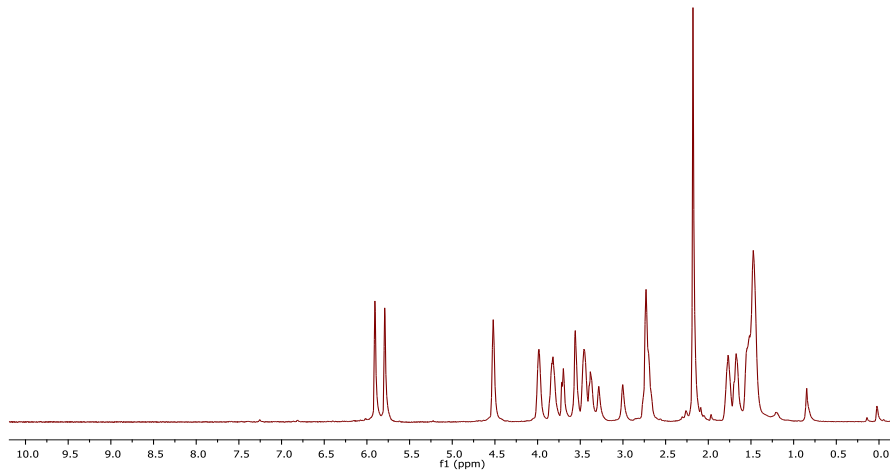
0°C'de, azot atmosferinde, pTSA (4.65 mg, 0.027 mmol) kuru DCM (4 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine kuru DCM (4 mL) içerisinde çözülmüş DHP (0.48 mL, 5.5 mmol) damla damla ilave edildi. Ardından kuru DCM (5 mL) içerisinde çözülmüş glisidol (0.18 mL, 2.7 mmol) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyonun kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilip bu sıcaklıkta 18 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip su (15 mL) ile durduruldu. Reaksiyon karışımı DCM (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika jel kolon ile EA/Hek kullanılarak saflaştırıldı. %59 verimle 250 mg **G12** saf elde edildi. Renksiz,

sıvı. R<sub>f</sub>: 0.25 (%20, EtOAc/Hek). Literatürde bilinen bir bileşik olduğu için bu bileşiğin NMR'ı verilmemiştir.

#### 5.1.6. 1-(5-metilfuran-2-il)-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoksi)propan-2-ol'ün (G13) Sentezi

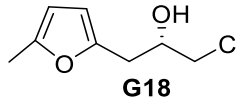


2-metil furan (670 mg, 8.17 mmol) azot atmosferinde, -78°C'de, kuru THF (18 mL) içerisinde çözüldü. n-BuLi (2.5 M Hek, 8.99 mmol) reaksiyona damla damla ilave edildi. Reaksiyonun kendiliğinden -30°C'ye gelmesine izin verildi. Ardından reaksiyon tekrar -78°C'ye soğutulup kuru THF (17 mL) içerisinde çözülen **G12** (894 mg, 5.72 mmol) reaksiyona damla damla ilave edildi. Bu işlemin ardından BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> (0.5 mL, 4.085 mmol) damla damla reaksiyona ilave edildi. Reaksiyonun kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilip bu sıcaklıkta 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip doymuş NH<sub>4</sub>Cl (35 mL) çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı EA (3x55 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolondan EA/Hek kullanılarak saflaştırıldı. Diastereomerlerin R<sub>f</sub> değerleri birbirine çok yakındır. Bu diastereomerler ayıramamaktadır.



Şekil 5.53: G13'ün <sup>1</sup>H NMR spekturumu.

### 5.1.7. (S)-1-kloro-3-(5-metilfuran-2-il)propan-2-ol'ün (G18) Sentezi



2-metil furan (5 g, 60.9 mmol) -78°C'de, azot atmosferinde, kuru THF (180 mL) içerisinde çözüldü. n-BuLi (2.5 M Hek, 67 mmol) reaksiyona damla damla ilave edildi. Reaksiyonun kendiliğinden -30°C'ye gelmesine izin verildi. Ardından, reaksiyon tekrar -78°C'ye soğutulup kuru THF (20 mL) içerisinde çözülen epiklorohidrin (3.3 mL, 42.63 mmol) reaksiyona damla damla ilave edildi. Bu işlemin ardından BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> (3.8 mL, 30.5 mmol) damla damla reaksiyona ilave edildi. Reaksiyonunun kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilip bu sıcaklıkta 18 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip doymuş NH<sub>4</sub>Cl çözeltisi ile durduruldu. Reaksiyon karışımı EA ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolonda saflaştırıldı. %64 verimle 4.954 g saf **G18** elde edildi.

Açık sarı, sıvı.

Rasemik sentezde kullanılan reaksiyon şartlarında (*R*)-G18 enantiyosaf olarak sentezlendi.

2-metil furan (2 gram, 24.4 mmol), n-BuLi (9.76 mL, 24.4 mmol), (*S*)-Epiklorohidrin (2.26 gram, 24.4 mmol), BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> (1.73 gram, 12.2 mmol) solvent 80mL. Verim: %65  
R<sub>f</sub>: 0.45 (20%, EtOAc/Hek).

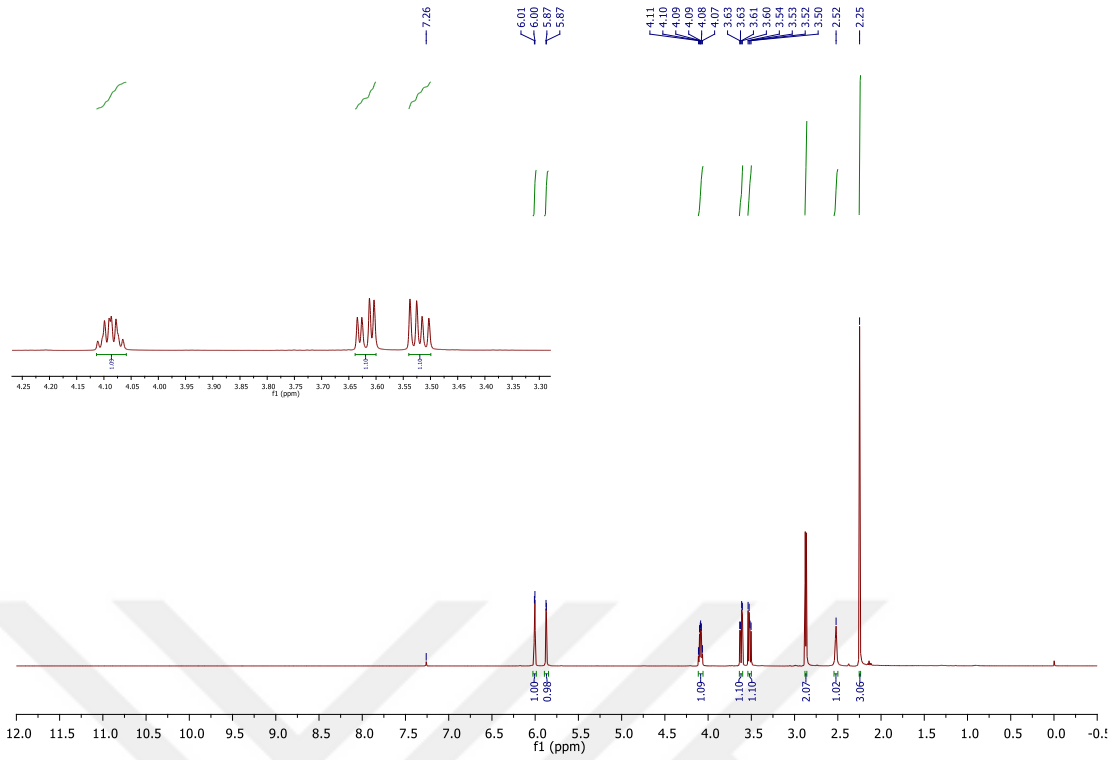
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: 8.77 (c = 0.57, EtOAc).

FTIR (ATR): ν = 3392 cm<sup>-1</sup>.

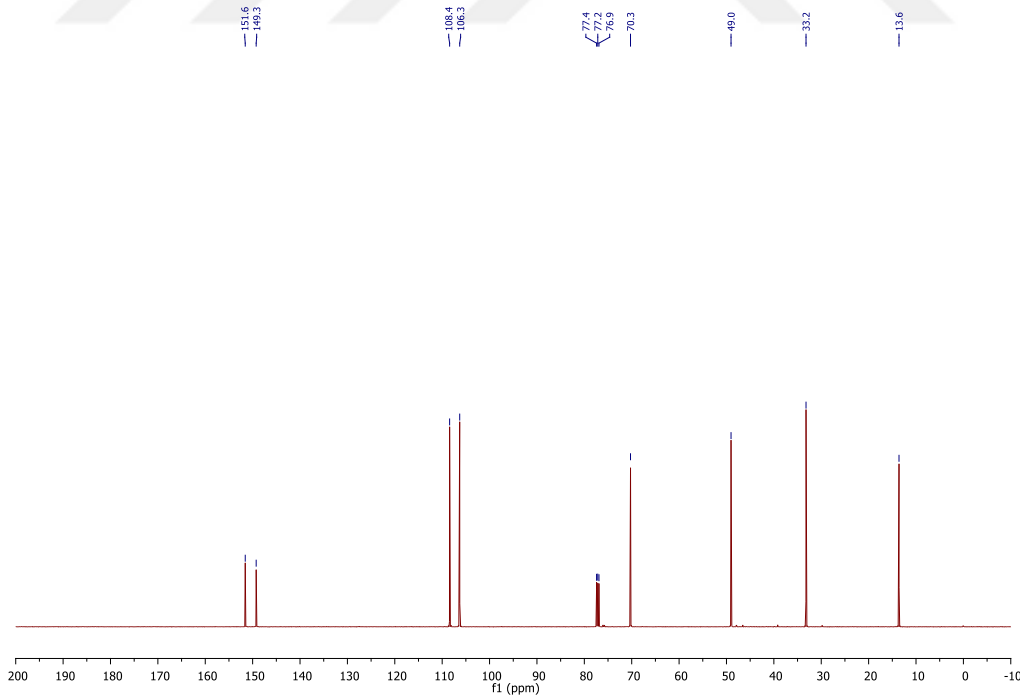
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.01 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.62 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 11.2, 6.2 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.25 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 151.6, 149.3, 108.4, 106.3, 70.3, 49.0, 33.2, 13.6 ppm.

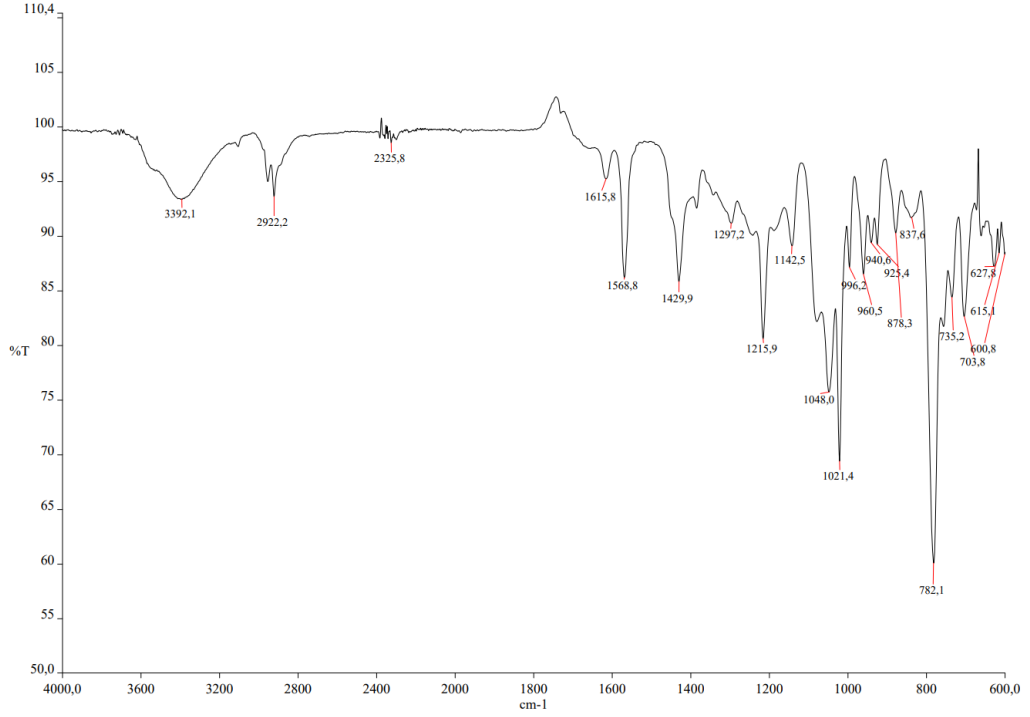
HRMS (ESI): *m/z* hesaplanan C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 177.0496, bulunan 177.0484.



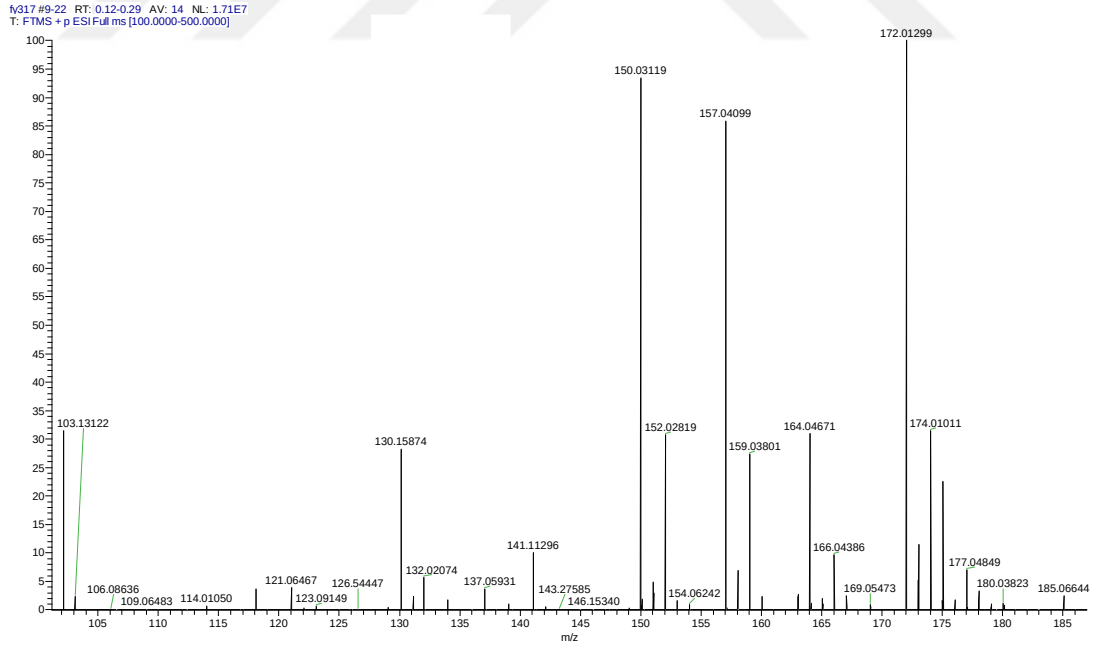
Şekil 5.54: G18'in <sup>1</sup>H NMR spekturumu.



Şekil 5.55: G18'in <sup>13</sup>C NMR spekturumu.

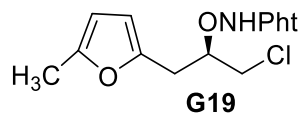


Şekil 5.56: G18'in IR spekturumu.



Şekil 5.57: G18'in HRMS spekturumu.

### 5.1.8. (*R*)-2-(((1-kloro-3-(5-metilfuran-2-il)propan-2-il)oksi) karbamoil)benzoik asit'in (G19) Sentezi



0°C'de, azot atmosferinde, kuru THF (135mL) içerisinde **G18** (2.48 g, 14.2 mmol), PPh<sub>3</sub> (11.174 g, 42.6 mmol) ve NHPht (6.8663 g, 42.6 mmol) çözeltisine damla damla DEAD (7.7 mL, 42.6 mmol) ilave edildi. Kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilen reaksiyon karışımı 1 saat bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra 60°C'ye ısıtılıp 48 saat karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip brine (20 mL) çözeltisi ilave edilerek durduruldu. Reaksiyon karışımı EA (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolonda EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Reaksiyon verimi %70. Beyaz, katı.

Rasemik sentezde kullanılan reaksiyon şartlarında (*R*)-G19 enantiyosaf olarak sentezlendi.

G18 (2.28 gram, 13.06 mmol), PPh<sub>3</sub> (10.3 gram, 39.2 mmol), NHPht (6.34 gram, 39.2 mmol), DEAD (6.73 gram, 39.2 mmol) solvent 70 mL. Verim: %75

R<sub>f</sub>: 0.44 (20%, EtOAc/Hek).

Erime noktası: 109-110 °C.

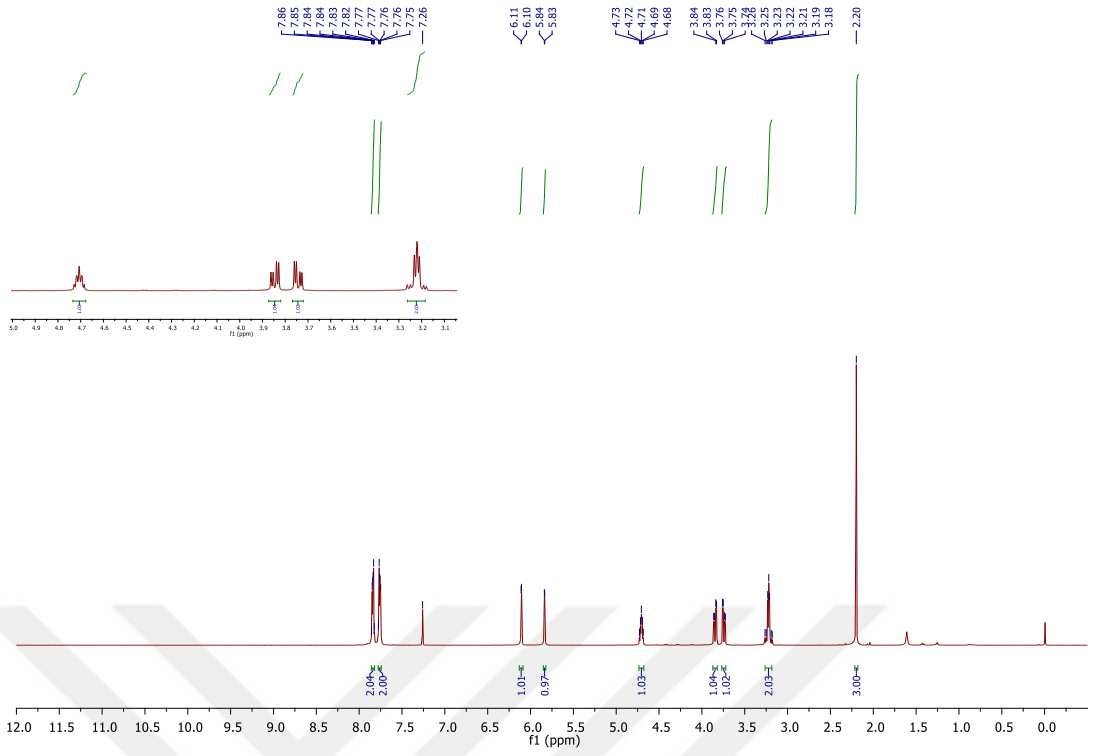
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> : 16.5 (c = 0.61, EtOAc).

FTIR (ATR): ν = 3103, 2943, 1789, 1732, 1715 cm<sup>-1</sup>.

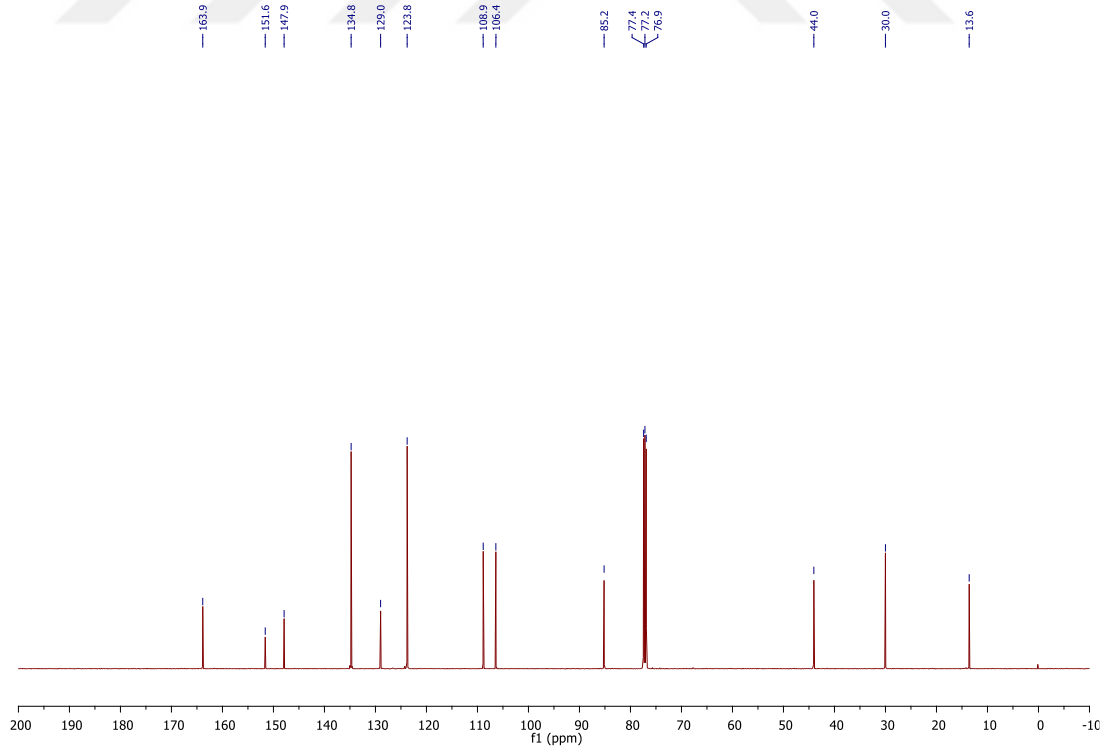
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.77 – 7.75 (m, 2H), 6.11 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.84 (dd, *J* = 12.1, 4.8 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 12.1, 4.4 Hz, 1H), 3.26 – 3.18 (m, 2H), 2.20 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163.9, 151.6, 147.9, 134.8, 129.0, 123.8, 108.9, 106.4, 85.2, 44.1, 30.0, 13.6 ppm.

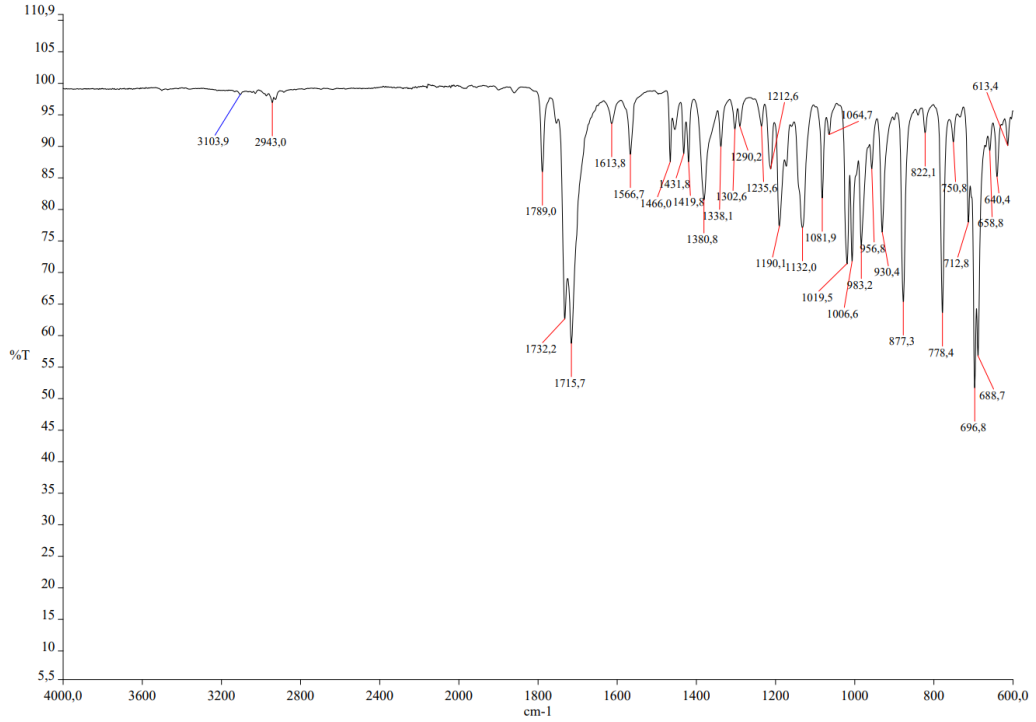
HRMS (ESI): *m/z* hesaplanan C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 320.0690, bulunan 320.0669.



Şekil 5.58: G19'un <sup>1</sup>H NMR spekturumu.

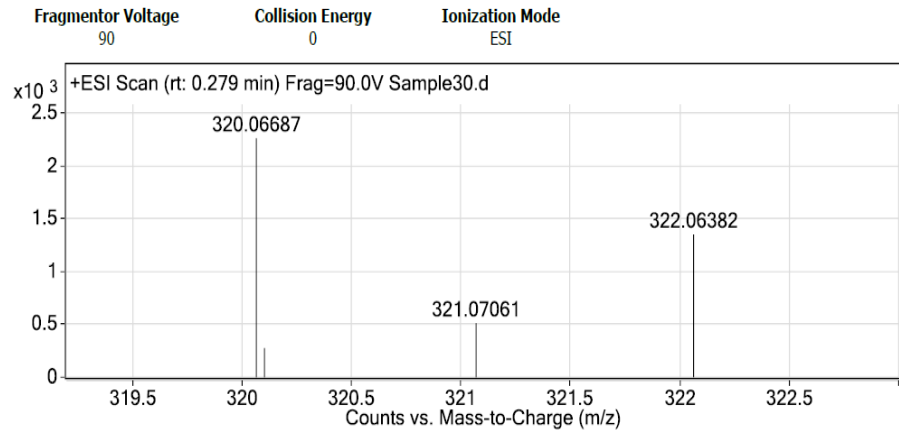


Şekil 5.59: G19'un <sup>13</sup>C NMR spekturumu.



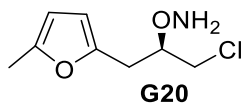
Şekil 5.60: G19'un IR spekturumu.

#### User Spectra



Şekil 5.61: G19'un HRMS spekturumu.

### 5.1.9. (*R*)-O-(1-kloro-3-(5-metilfuran-2-il)propan-2-il)hidroksilamin'in (G20) Sentezi



Azot atmosferinde, kuru DCM (120mL) içerisindeki **G19**'un (4.7601 g, 14.89 mmol) çözeltisine oda sıcaklığında damla damla hidrazin monohidrat ilave edildi. Reaksiyon 18 saat karıştırıldı. Reaksiyonun bittiği TLC ile kontrol edildikten sonra çift katlı adi süzgeç kağıdından süzülüp çözücü evaporatörde uçuruldu. Ham ürün saflaştırılmaksızın bir sonraki basamakta kullanıldı. Ham ürünün verimi %90. Sarı, sıvı.

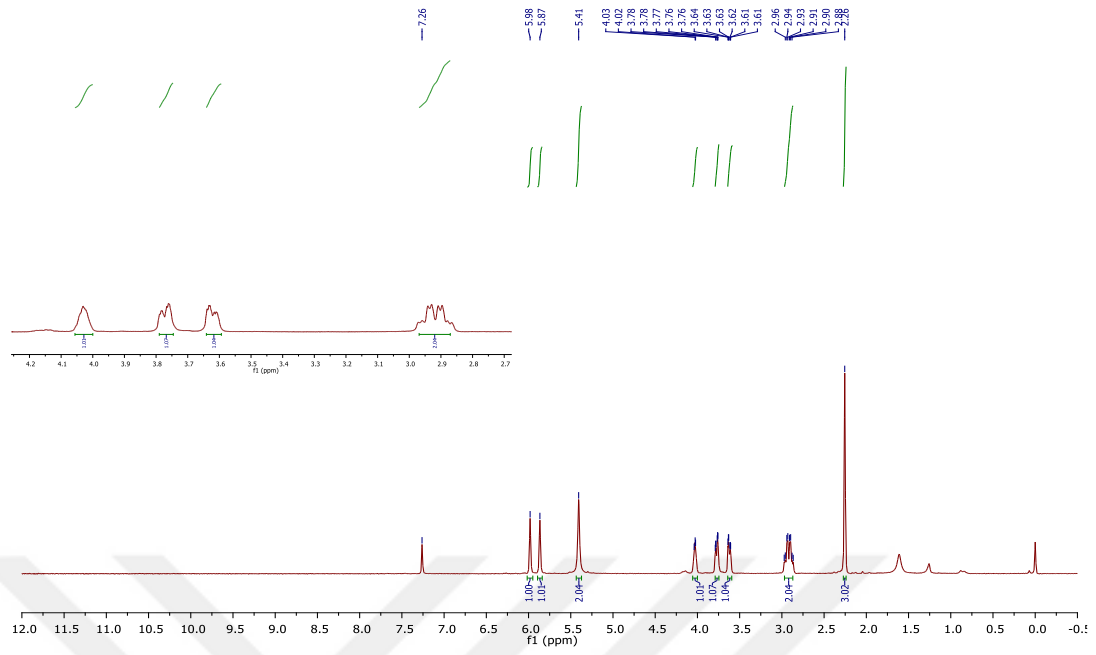
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.98 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.96 – 2.88 (m, 2H), 2.26 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.2, 149.6, 107.8, 106.2, 81.3, 44.6, 29.5, 13.6.

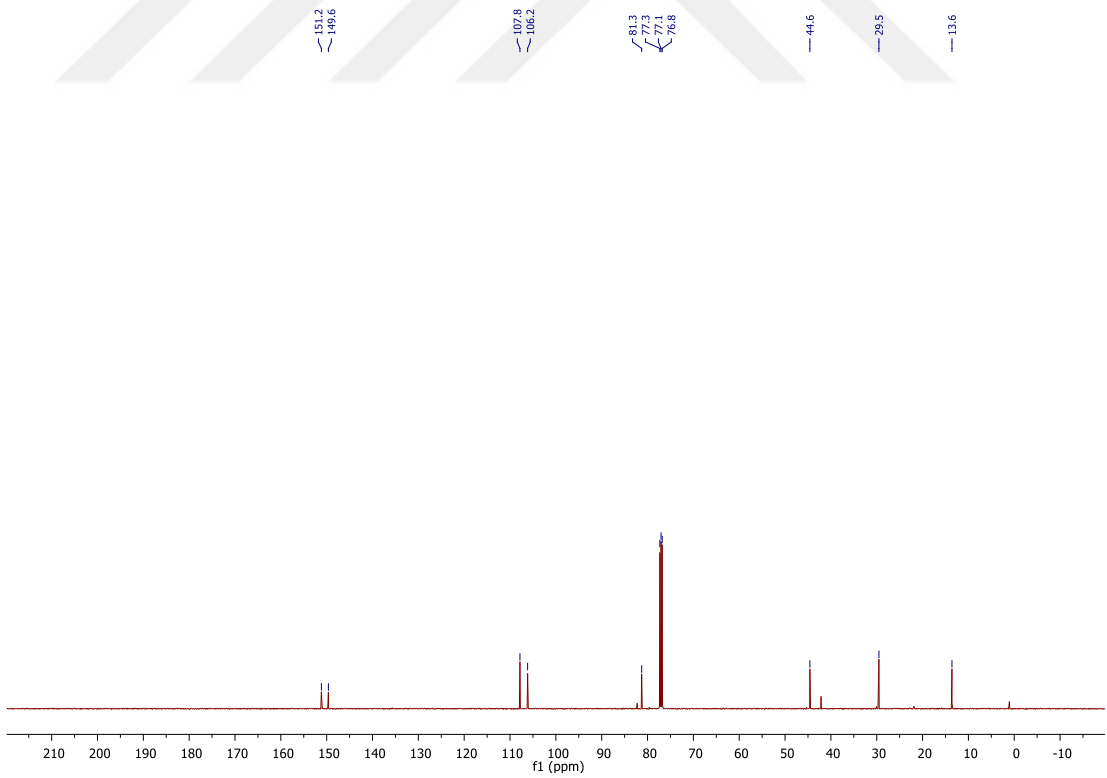
Rasemik sentezde kullanılan reaksiyon şartlarında (*R*)-G21 enantiyosaf olarak sentezlendi.

G19 (1.8 gram, 5.58 mmol),  $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  (1.35 mL, 27.9 mmol), solvent 80mL. Verim: %90.

$R_f$ : 0.2 (20%, EtOAc/Hek).

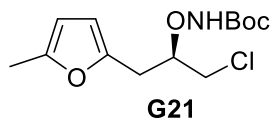


Şekil 5.62: G20'nin <sup>1</sup>H NMR spekturumu.



Şekil 5.63: G20'nin <sup>13</sup>C NMR spekturumu.

### 5.1.10. *tert*((1-kloro-3-(5-metilfuran-2-il)propan-2-il)oksi) karbamat'ın Sentezi



Azot atmosferinde, -20°C'de **G20** (2.5587 g, 13.49 mmol) kuru THF (90 mL) içerisinde çözülerek üzerine damla damla NEt<sub>3</sub> (2.82 mL, 20.24 mmol) ilave edildi. -20°C'de kuru THF (15 mL) içerisinde çözülmüş Boc<sub>2</sub>O (2.9442 g, 13.49 mmol) damla damla bu karışıma ilave edilerek reaksiyonun kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verildi ve bu sıcaklıkta 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilip doymuş NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) çözeltisi ile durduruldu. Reaksiyon karışımı EA (3x40 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografi (4 mm plate, silika jel) ile EA/Hek kullanılarak saflaştırıldı. Reaksiyon verimi %61. Renksiz, sıvı. *R<sub>f</sub>*:0.5 (1:5=EA:Hek).

Rasemik sentezde kullanılan reaksiyon şartlarında (*R*)-G21 enantiyosaf olarak sentezlendi.

G20 (2.05 gram, 10.45 mmol), NEt<sub>3</sub> (3.64 mL, 26.12 mmol), Boc<sub>2</sub>O (3.42 gram, 15.7 mmol), solvent 80mL. Verim: %59.

*R<sub>f</sub>*: 0.5 (20%, EtOAc/Hek).

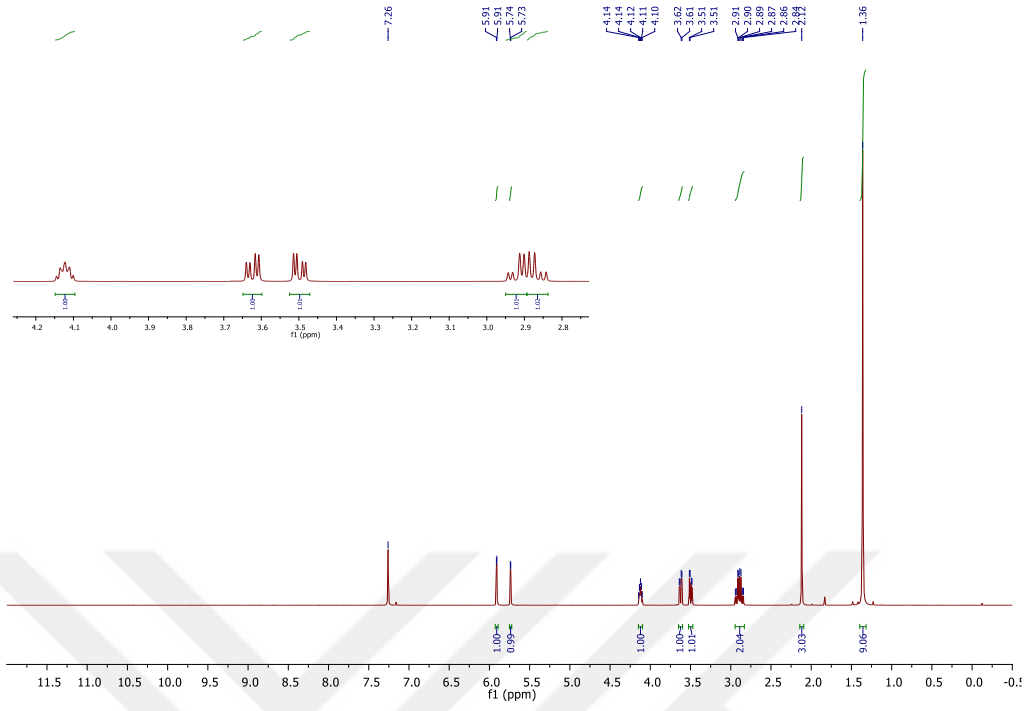
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> : 30.9 (c = 0.57, EtOAc).

FTIR (ATR): ν = 3296, 1701 cm<sup>-1</sup>.

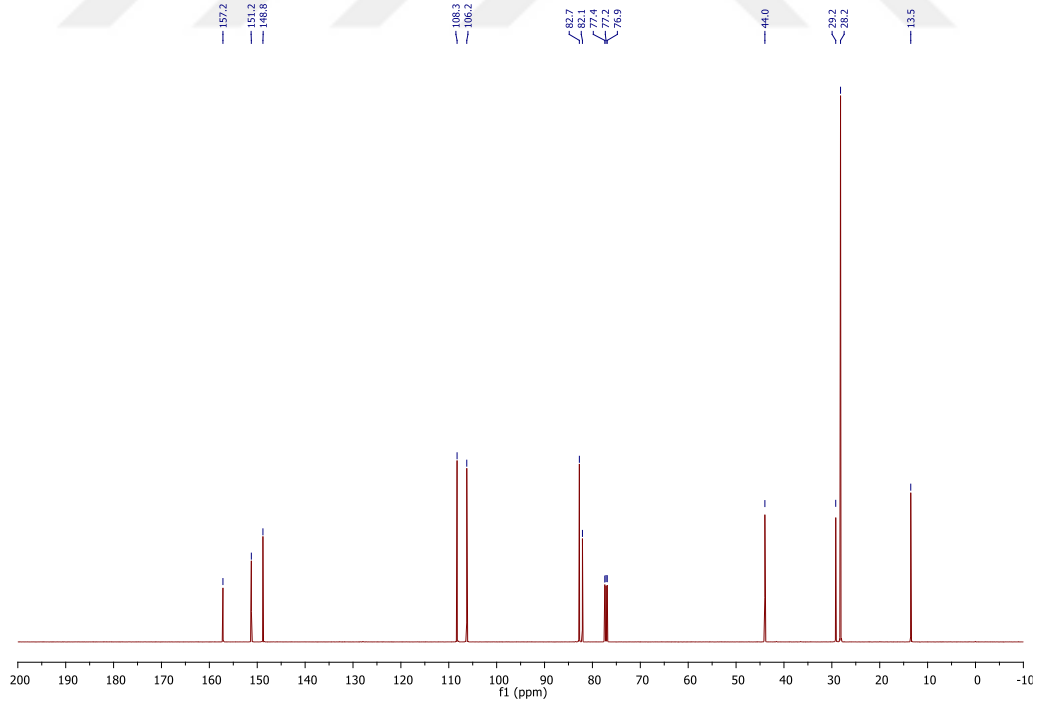
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.91 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.62 (dd, *J* = 11.8, 4.8 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 11.8, 4.3 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 15.3, 5.9 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.36 (s, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.2, 151.2, 148.8, 108.3, 106.2, 82.7, 82.1, 44.0, 29.2, 28.2, 13.5 ppm.

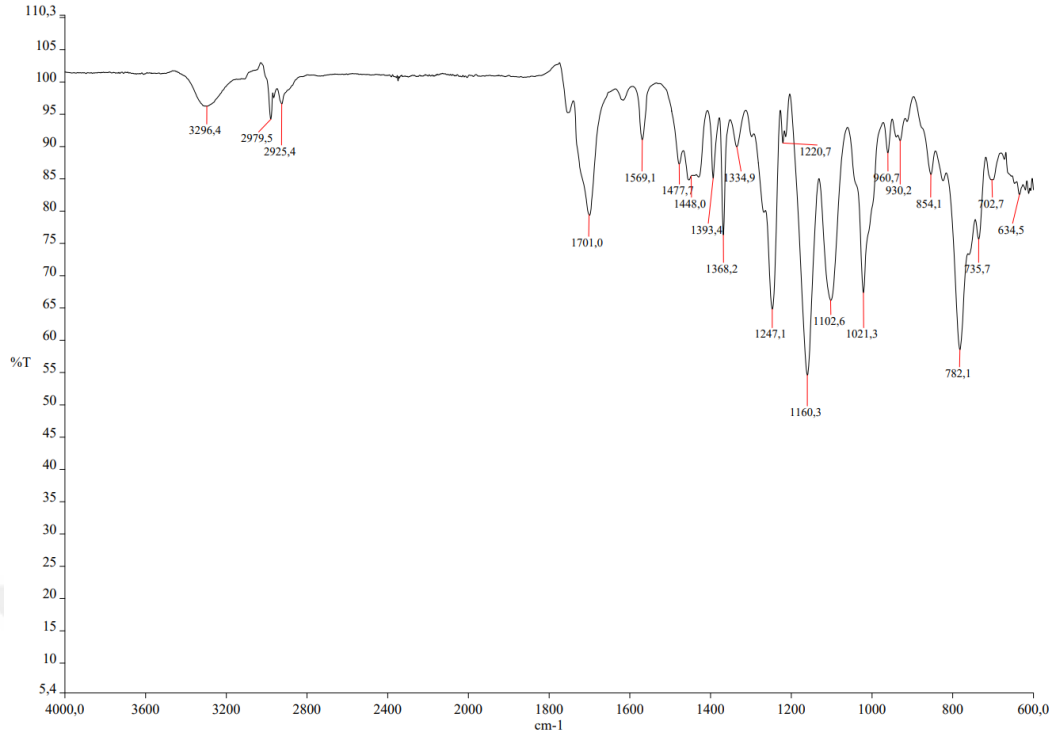
HRMS (ESI): *m/z* hesaplanan C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 290.1159, bulunan 290.1143.



Şekil 5.64: G21'in <sup>1</sup>H NMR spekturumu.

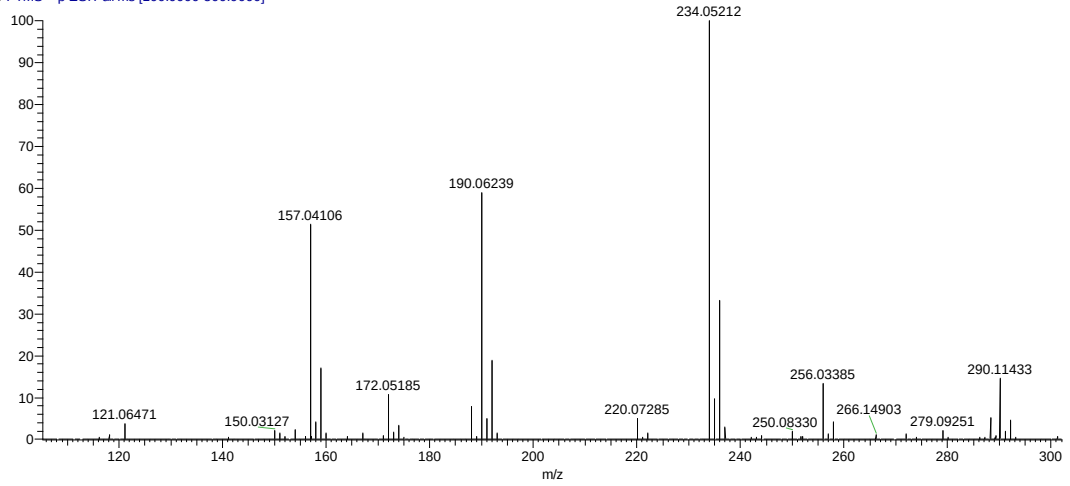


Şekil 5.65: G21'in <sup>13</sup>C NMR spekturumu.



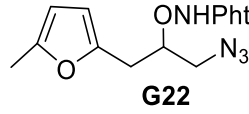
Şekil 5.66: G21'in IR spekturumu.

f316 #42-44 RT: 0.56-0.59 AV: 3 NL: 6.97E7  
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-500.0000]



Şekil 5.67: G21'in HRMS spekturumu.

### 5.1.11. 2-(((1-azido-3-(5-metilfuran-2-il)oksi)karbamoil)benzoik asit (G22) Sentezi

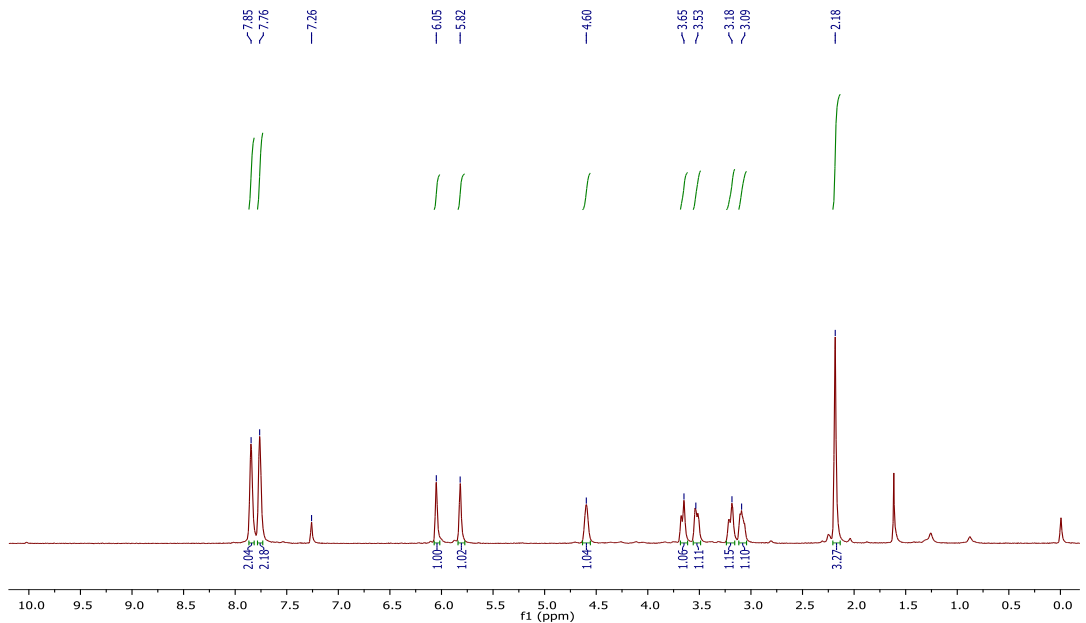


Azot atmosferi altında **G19** (300 mg, 0.94 mmol) ve  $\text{NaN}_3$  (366 mg, 5.63 mmol) 3 mL DMSO içerisindeki süspansiyonu 60 °C’de 48 saat ısıtıldı. Reaksiyon 10 mL brine (doymuş tuzlu su çözeltisi) ilave edilerek durduruldu. EA (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika jel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %78 verimle saf elde edildi. Turuncu, viskoz sıvı.

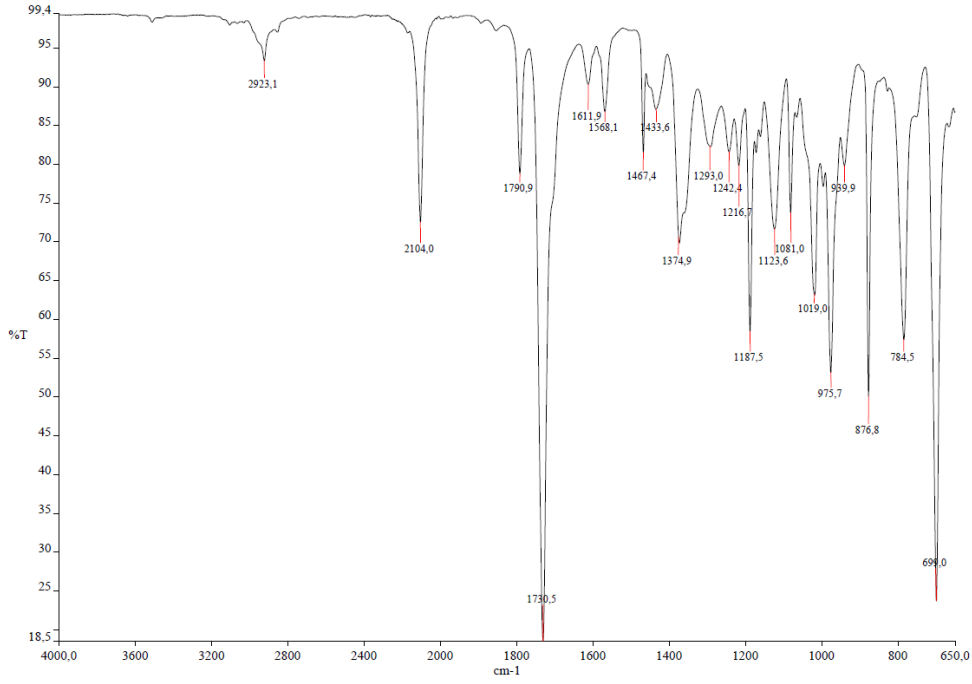
$R_f$ : 0.36 (20%, EtOAc/Hek).

FTIR (ATR):  $\nu = 2923.1, 2104.0, 1790.9, 1730.5 \text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.85 (brs, 2H), 7.76 (brs, 2H), 6.05 (brs, 1H), 5.82 (brs, 1H), 4.60 (brs, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.18 (s, 3H) ppm.

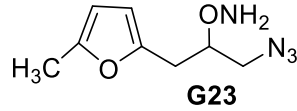


Şekil 5.68: G22’nin  $^1\text{H}$  NMR spekturumu.



Şekil 5.69: G22'nin IR spekturumu.

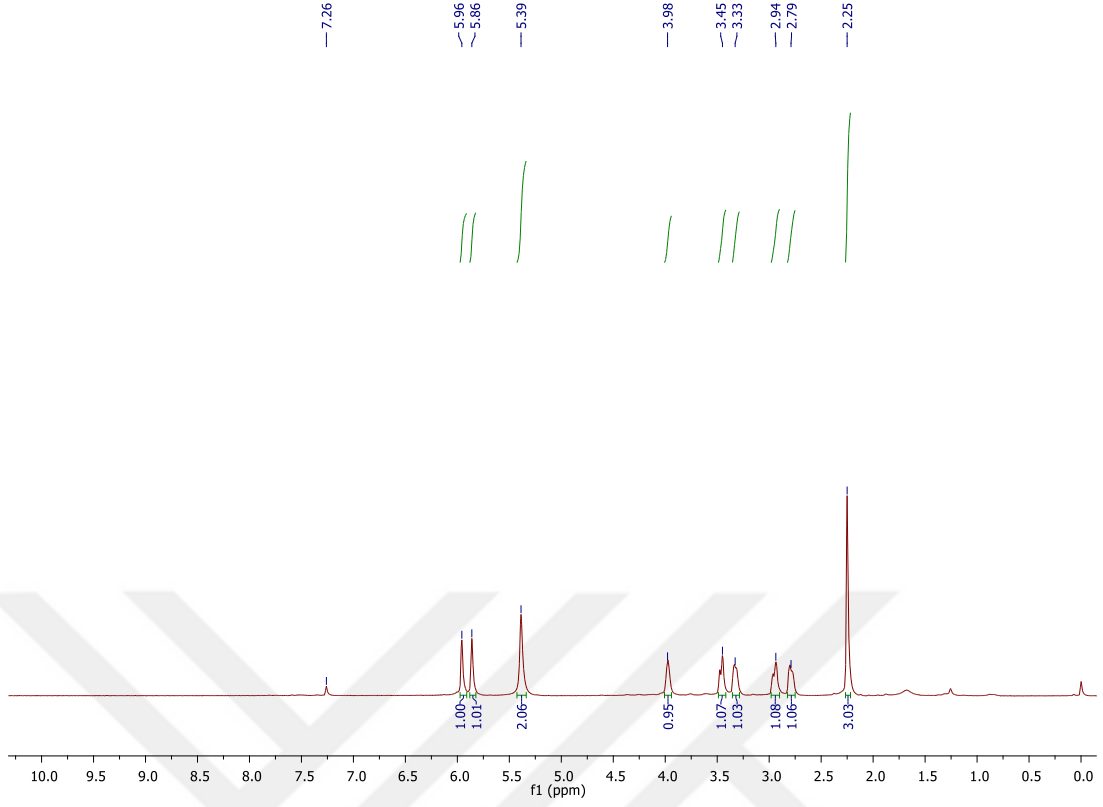
#### 5.1.12. O-(1-azido-3-(5-metilfuran-2-yl)propan-2-il)hidroksilamin'in (G23) Sentezi



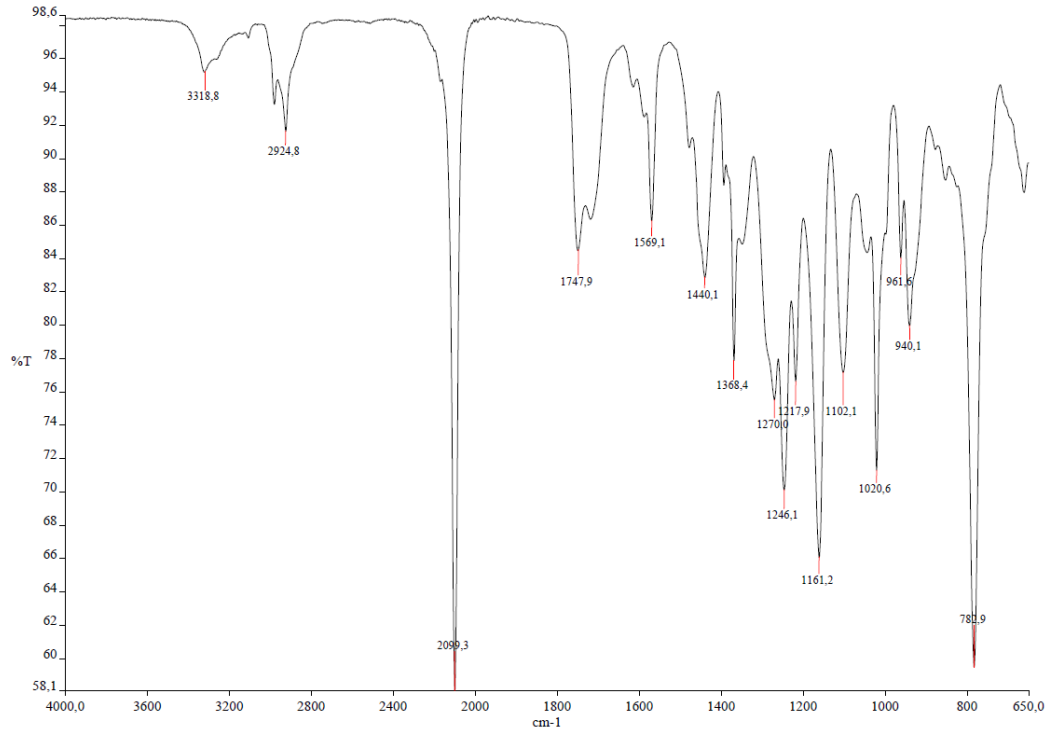
Azot atmosferinde, 0°C'de, kuru DCM (30mL) içerisindeki **G22**'nin (567 mg, 1.82 mmol) çözeltisine damla damla hidrazin hidrat (4.4 ml, 9.1 mmol ilave edildi. Kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilen reaksiyon karışımı 16 saat bu sıcaklıkta karıştırıldı. Reaksiyonun bittiği TLC ile kontrol edildikten sonra ham ürün süzgeç kağıdı ile süzülüp çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün saflaştırılmaksızın bir sonraki basamakta kullanıldı. Ham ürün verimi %92. Sarı, sıvı. R<sub>f</sub>: 0,09 (%20, EtOAc/Hek).

FTIR (ATR):  $\nu = 3292.1, 2979.8, 2927.1, 2101.2, 1722.2 \text{ cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.96 (brs, 1H), 5.86 (brs, 1H), 5.44-5.32 (brs, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.25 (s, 3H) ppm.

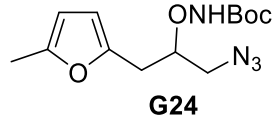


Şekil 5.70: G23'ün <sup>1</sup>H NMR spekturumu.



Şekil 5.71: G23'ün IR spekturumu.

### 5.1.13. *tert*-butil((1-azido-3-(5-metilfuran-2-il)propan-2-il)oksi) karbamat'ın (G24) Sentezi

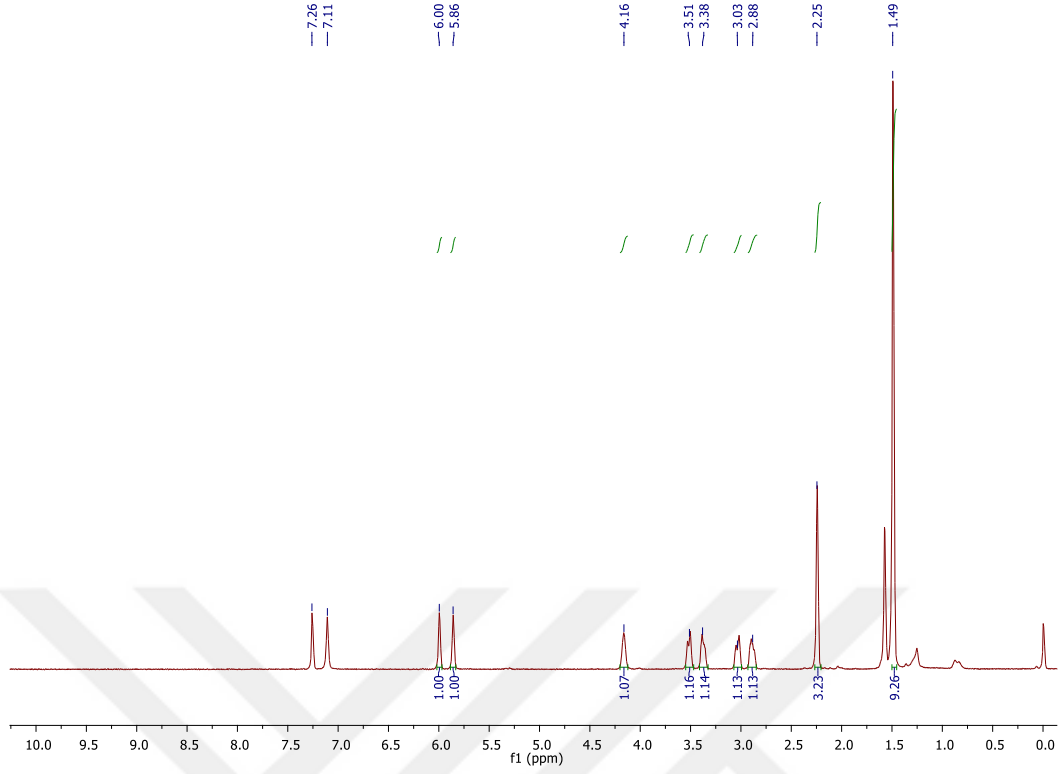


Azot atmosferinde, 0°C'de **G23** (722 mg, 3.68 mmol) kuru THF (60 mL) içerisinde çözülerek üzerine damla damla NEt<sub>3</sub> (1.28 mL, 9.2 mmol) ilave edildi. kuru THF (15 mL) içerisinde çözölmüş Boc<sub>2</sub>O (1.2g g, 5.52 mmol) damla damla bu karışıma ilave edilerek reaksiyonun kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verildi ve bu sıcaklıkta 12 saat karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı 8 saat boyunca 60 °C' de karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilip doymuş NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) çözeltisi ile durduruldu. Reaksiyon karışımı EA (3x40 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografi (4 mm plate, silika jel) ile EA/Hek kullanılarak saflaştırıldı. Reaksiyon verimi %51. Renksiz, sıvı.

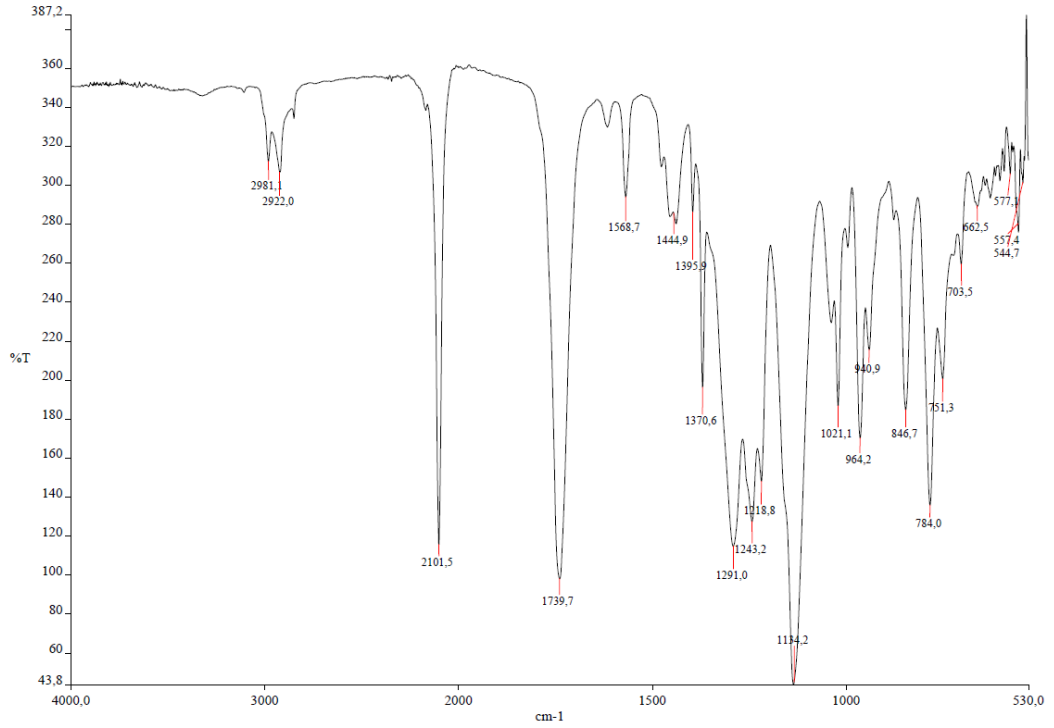
R<sub>f</sub>: 0.5 (%20, EtOAc/Hek).

FTIR (ATR):  $\nu$  = 3292.1, 2979.8, 2927.1, 2101.2, 1722.2 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.11 (s, 1H) 6.00 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.16 (brs, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.49 (s, 9H) ppm.

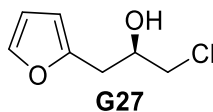


Şekil 5.72: G24'ün <sup>1</sup>H NMR spekturumu.



Şekil 5.73: G24'ün IR spekturumu.

#### 5.1.14. (R)-1-Kloro-3-(furan-2-il)propan-2-ol'ün (G27) Sentezi



Furan (1 g, 14.7 mmol), -78°C'de, azot atmosferinde, kuru THF (40 mL) içerisinde çözüldü. n-BuLi (2.5 M Hek, 16.2 mmol) reaksiyona damla damla ilave edildi. Reaksiyonun kendiliğinden -30°C'ye gelmesine izin verildi. Ardından, reaksiyon tekrar -78°C'ye soğutulup kuru THF (20 mL) içerisinde çözülen epiklorohidrin (0.8 ml, 10.29 mmol) reaksiyona damla damla ilave edildi. Bu işlemin ardından BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> (0.91 mL, 7.35 mmol) damla damla reaksiyona ilave edildi. Reaksiyonun kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilip bu sıcaklıkta 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip doymuş NH<sub>4</sub>Cl çözeltisi ile durduruldu. Reaksiyon karışımı EA ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolonda saflaştırıldı. %55 verimle **G27** elde edildi. Açık sarı, sıvı.

Rasemik sentezde kullanılan reaksiyon şartlarında (S)-G27 enantiyosaf olarak sentezlendi.

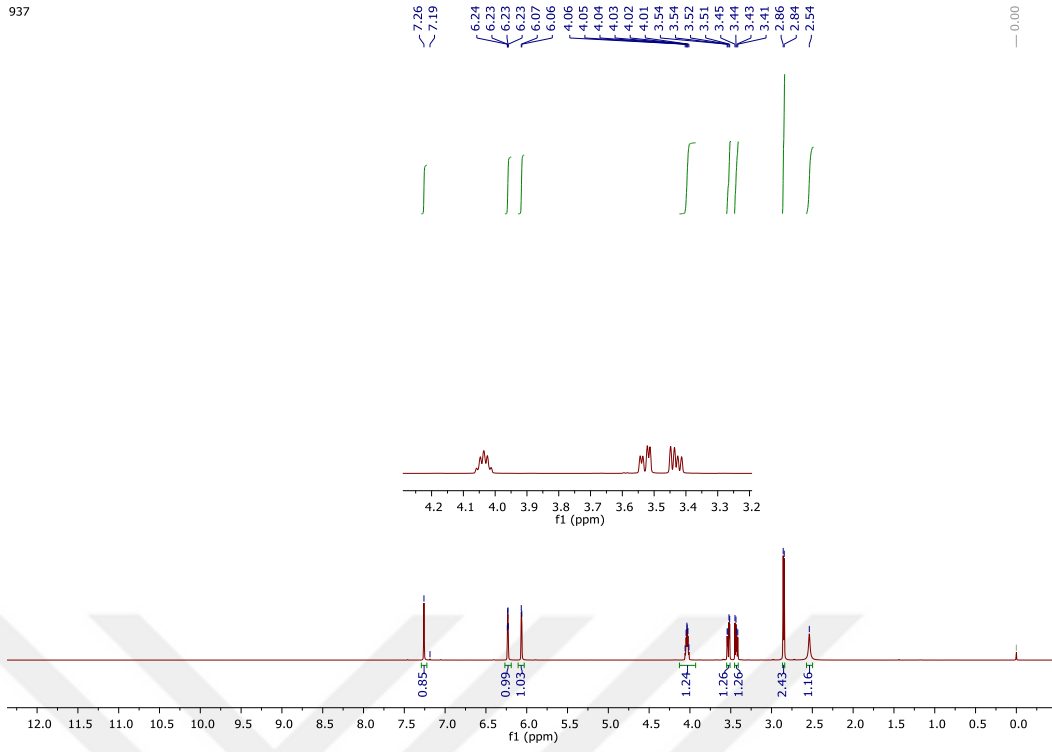
R<sub>f</sub>: 0.3 (%20, EtOAc/Hek).

FTIR (ATR):  $\nu$  = 3389, 3119, 2957, 2911, 1598, 1245, 1147, 1078, 1011 cm<sup>-1</sup>.

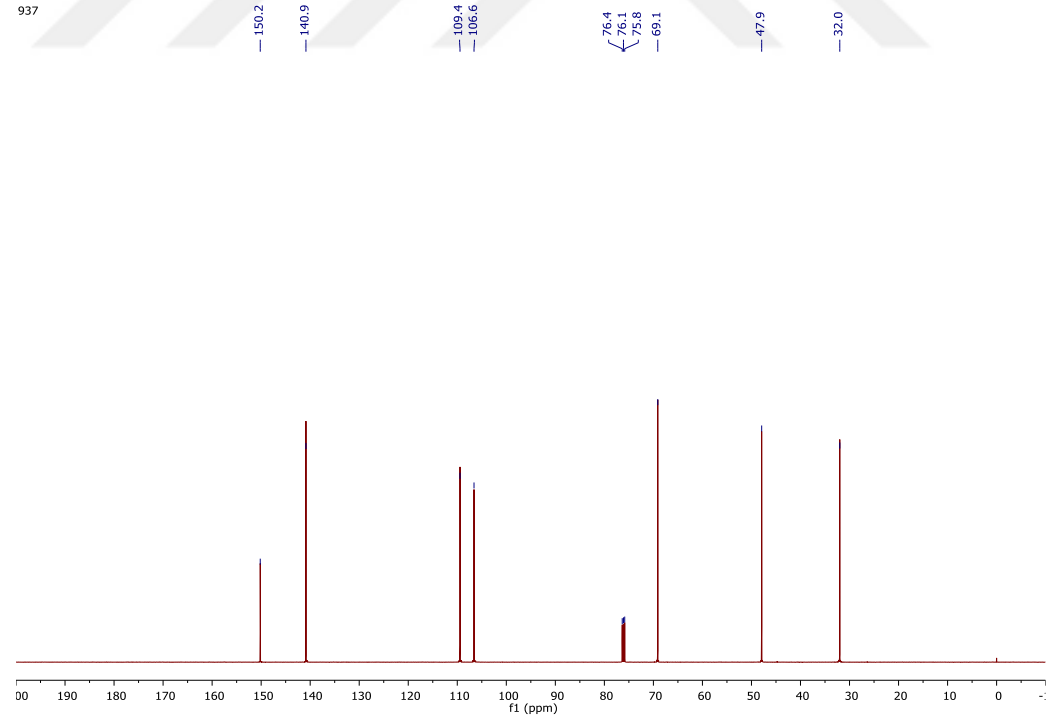
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.26 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.53 (dd, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 11.3, 6.1 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.54 (brs, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  150.2, 140.9, 109.4, 106.6, 69.1, 47.9, 32.0 ppm.

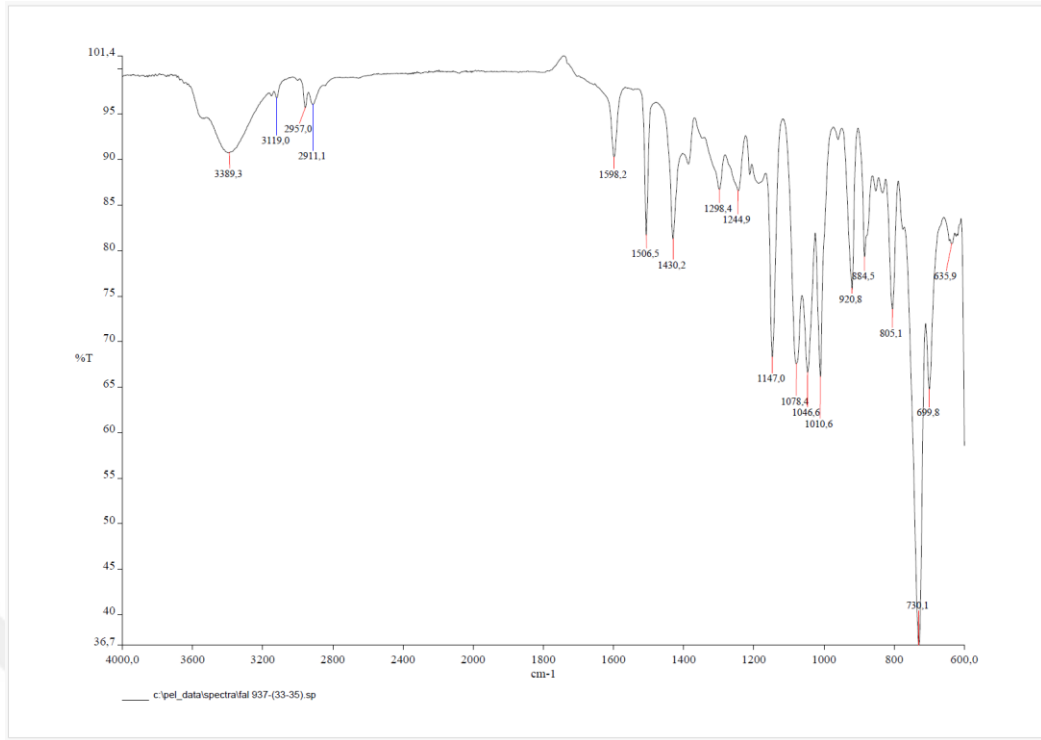
HRMS (ESI): [M + H]<sup>+</sup> hesaplanan 161.0369 (C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>2</sub>), bulunan 161.036



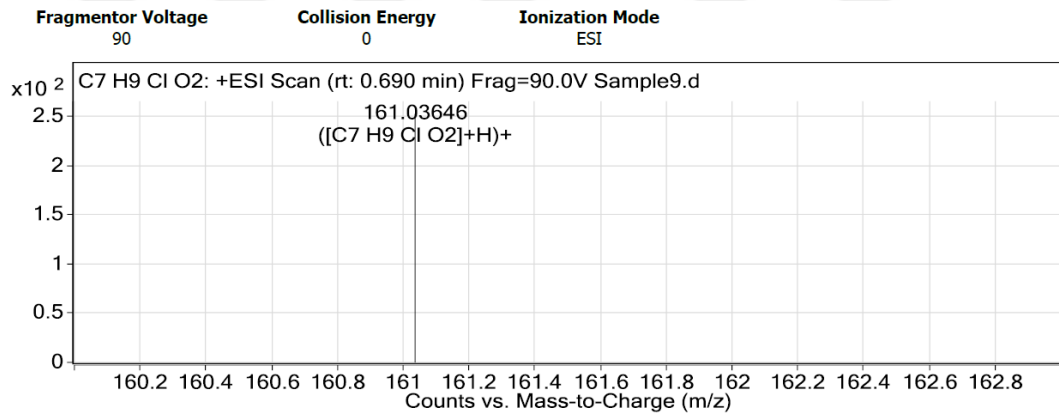
Şekil 5.74: G27'in <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



Şekil 5.75: G27'in <sup>13</sup>C NMR spektrumu.

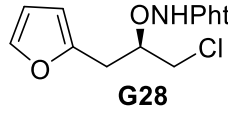


Şekil 5.76: G27'nin IR Spektrumu.



Şekil 5.77: G27'nin HRMS Spektrumu.

### 5.1.15. (*R*)-2-(((1-kloro-3-(furan-2-il)propan-2-il)oksi)karbamoil) benzoik asit'in (G28) Sentezi



0°C'de, azot atmosferinde, kuru THF (30mL) içerisindeki **G27** (283.4 mg, 1.62 mmol), PPh<sub>3</sub> 1.275 g, 4.86 mmol), ve NHPht (786.35 mg, 4.86 mmol), çözeltisine damla damla DEAD (0.9 mL, 4.86 mmol) ilave edildi. Kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilen reaksiyon karışımı 1 saat bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra 55°C'de 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip doymuş NaCl (15 mL) çözeltisi ilave edilerek durduruldu. Reaksiyon karışımı EA (3x15 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolonda EA/Hek kullanılarak saflaştırıldı. Reaksiyon verimi %73 olarak bulundu. Açık sarı, beyaz katı.

Rasemik sentezde kullanılan reaksiyon şartlarında (*R*)-G28 enantiyosaf olarak sentezlendi.

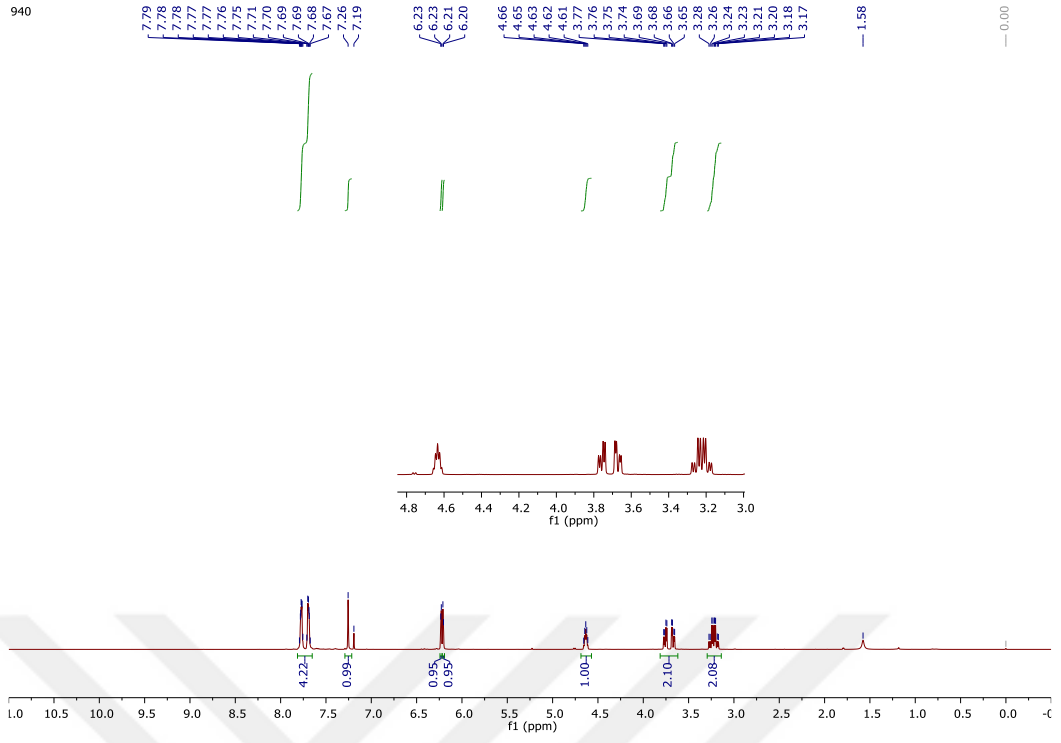
R<sub>f</sub>: 0.25 (%20, EtOAc/Hek).

FTIR (ATR):  $\nu = 3055, 2963, 2925, 1734, 1265, 1187, 1080 \text{ cm}^{-1}$ .

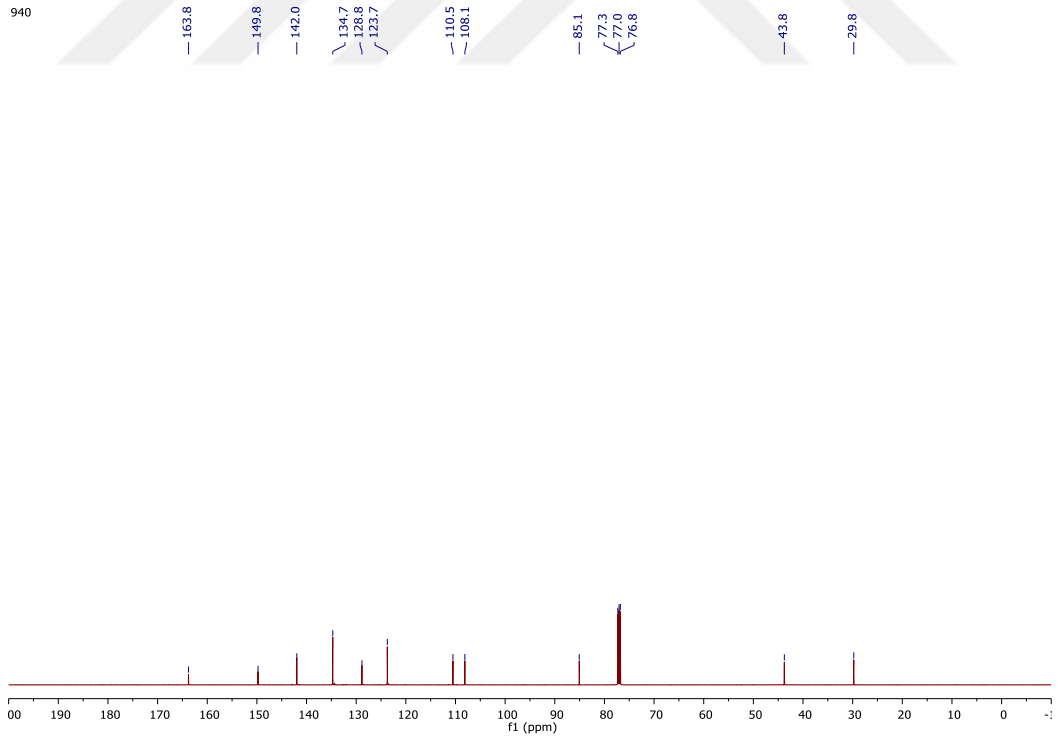
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.79 – 7.67 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 6.23 (d,  $J = 2.8 \text{ Hz}$ , 1H), 6.21 (d,  $J = 3.3 \text{ Hz}$ , 1H), 4.63 (p,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ , 1H), 3.71 (ddd,  $J = 12.1, 4.8 \text{ Hz}$ , 2H), 3.22 (qd,  $J = 15.6, 6.3 \text{ Hz}$ , 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  163.8, 149.8, 142.0, 134.7, 128.8, 123.7, 110.5, 108.1, 85.1, 43.8, 29.8 ppm.

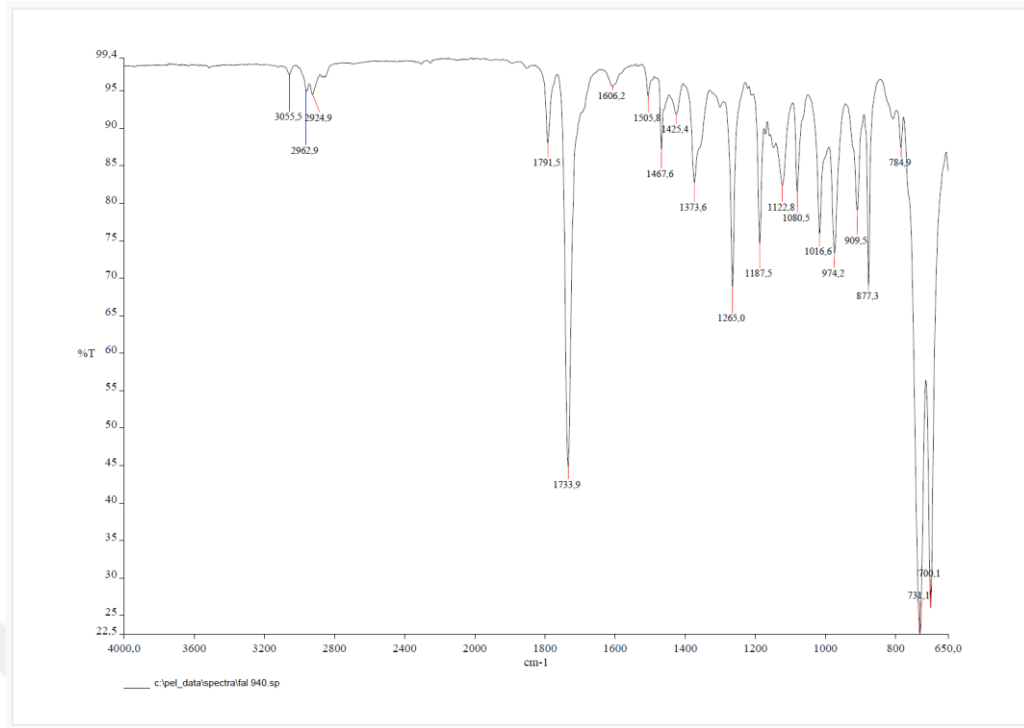
HRMS (ESI):  $[M + H]^+$  hesaplanan 306.0533 (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>4</sub>), bulunan 306.0525.



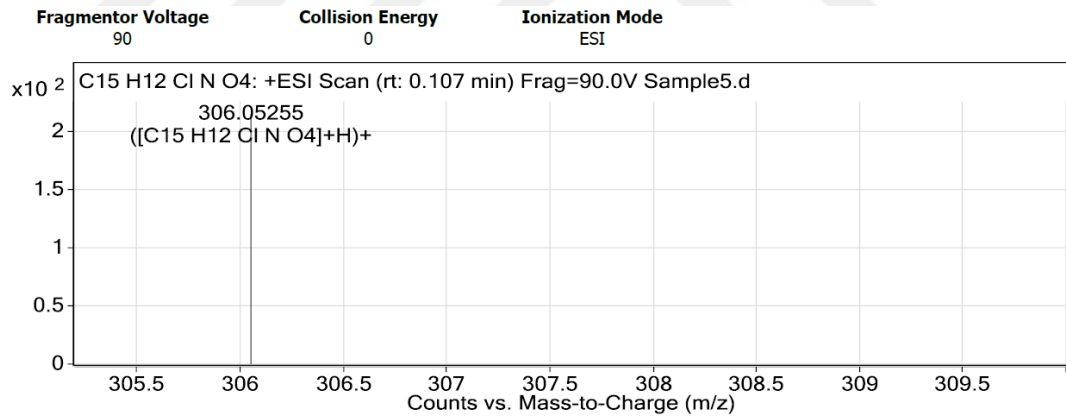
Şekil 5.78: G28'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Şekil 5.79: G28'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

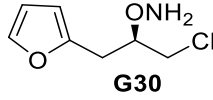


Şekil 5.80: G28'in IR spektrumu.



Şekil 5.81: G28'in HRMS spektrumu.

#### 5.1.16. (R)-O-(1-kloro-3-(furan-2-il)propan-2-il)hidroksilamin'in (G30) sentezi



0°C'de, azot atmosferinde, kuru DCM (10mL) içerisindeki **G28**'in (350.7 mg, 1.09 mmol) çözeltisine damla damla hidrazin hidrat ilave edildi. Kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verilen reaksiyon karışımı 16 saat bu sıcaklıkta karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip ham ürün çift katlı süzgeç kağıdı ile süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün verimi %85.

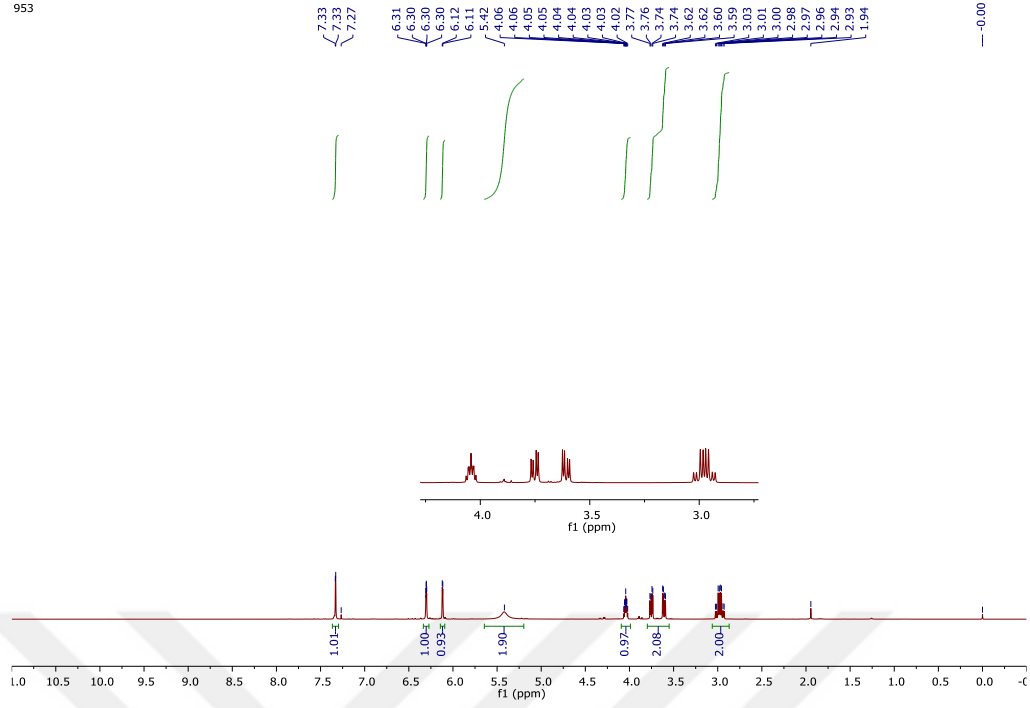
Rasemik sentezde kullanılan reaksiyon şartlarında (*R*)-G30 enantiyosaf olarak sentezlendi.

R<sub>f</sub>: 0.1 (%20, EtOAc/Hex).

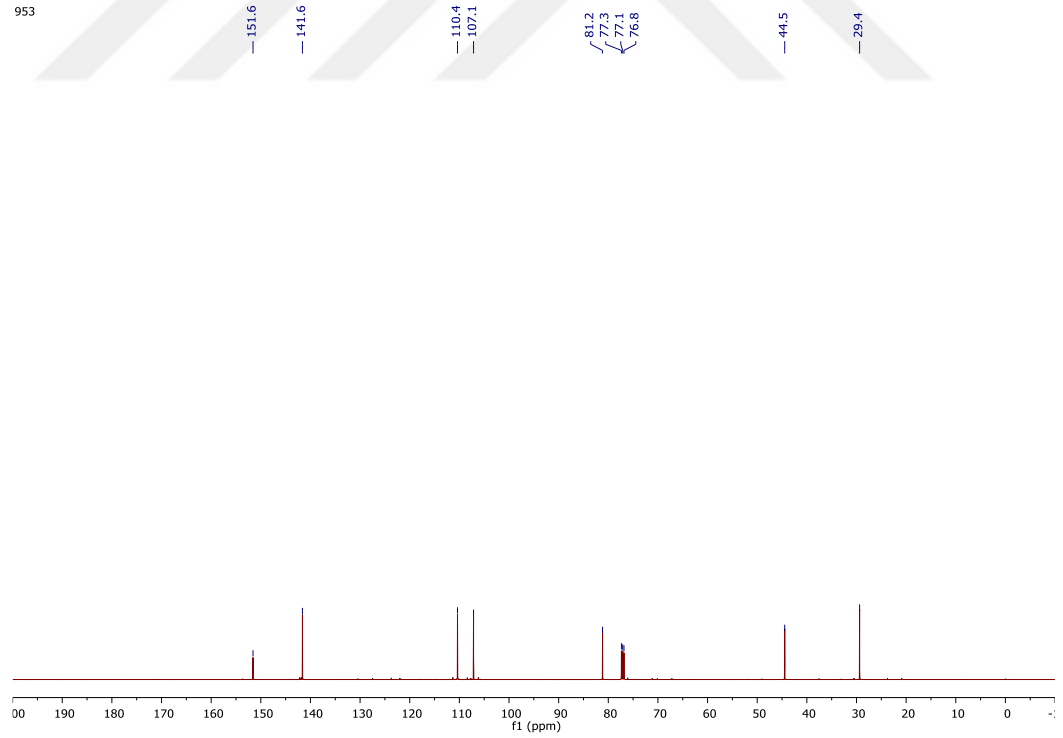
FTIR (ATR):  $\nu = 3322, 3251, 3153, 3199, 2962, 2922, 1592, 1147, 1010 \text{ cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.33 (d,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ , 1H), 6.30 (dd,  $J = 3.2, 1.9 \text{ Hz}$ , 1H), 6.12 (d,  $J = 3.1 \text{ Hz}$ , 1H), 5.42 (s, 2H), 4.04 (tt,  $J = 6.5, 4.6 \text{ Hz}$ , 1H), 3.68 (ddd,  $J = 11.6, 4.6 \text{ Hz}$ , 2H), 2.98 (qd,  $J = 15.2, 6.5 \text{ Hz}$ , 2H) ppm.

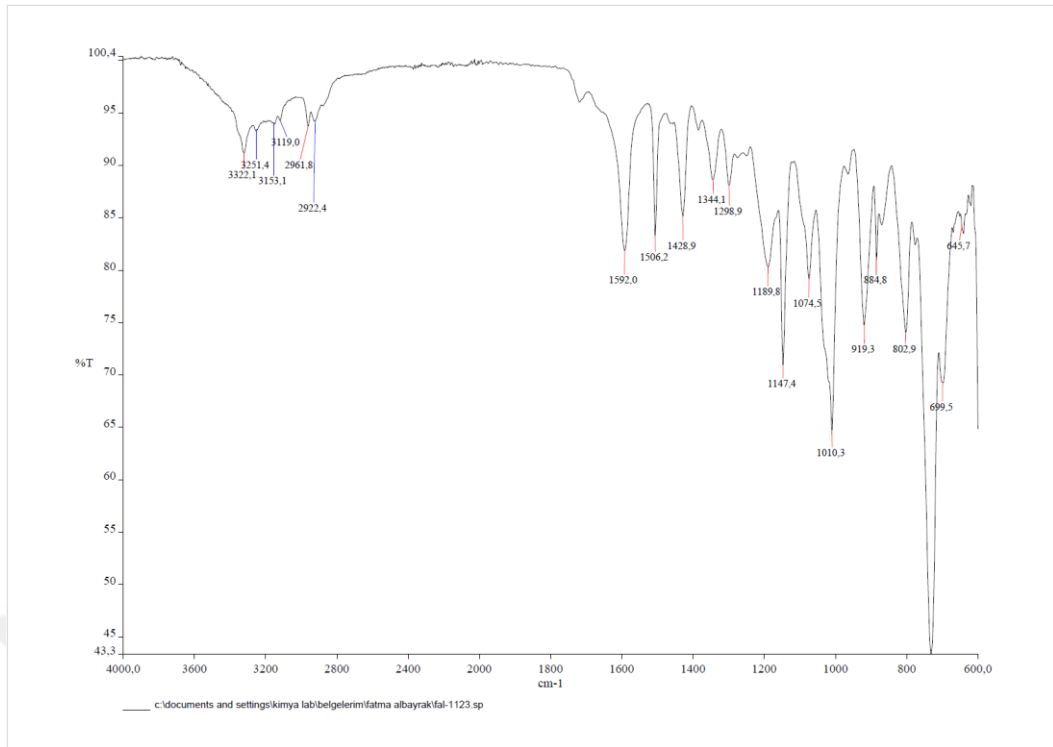
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  151.6, 141.6, 110.4, 107.1, 81.2, 44.5, 29.4 ppm.



Şekil 5.82: G30'un <sup>1</sup>H NMR Spektrumu.

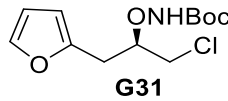


Şekil 5.83: G30'un <sup>13</sup>C NMR spektrumu.



Şekil 5.84: G30'un IR spektrumu.

#### 5.1.17. *tert*-butil (*R*)-((1-kloro-3-(furan-2-il)propan-2-il)oksi) karbamat (G31) Sentezi



Azot atmosferinde, -20°C'de **G30** (200 mg, 0.73 mmol) kuru THF (20 mL) içerisinde çözülerek üzerine damla damla NEt<sub>3</sub> (0,14 mL, 1,8 mmol) ilave edildi. -20°C'de kuru THF (15 mL) içerisinde çözülmüş Boc<sub>2</sub>O (0.24 g, 1.09 mmol) damla damla bu karışıma ilave edilerek reaksiyonun kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesine izin verildi ve bu sıcaklıkta 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilip doymuş NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) çözeltisi ile durduruldu. Reaksiyon karışımı EA (3x40 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün radyal kromatografi (4 mm plate, silika jel) ile EA/Hek kullanılarak saflaştırıldı. Reaksiyon verimi %51. Renksiz, sıvı.

Rasemik sentezde kullanılan reaksiyon şartlarında (*R*)-G31 enantiyosaf olarak sentezlendi.

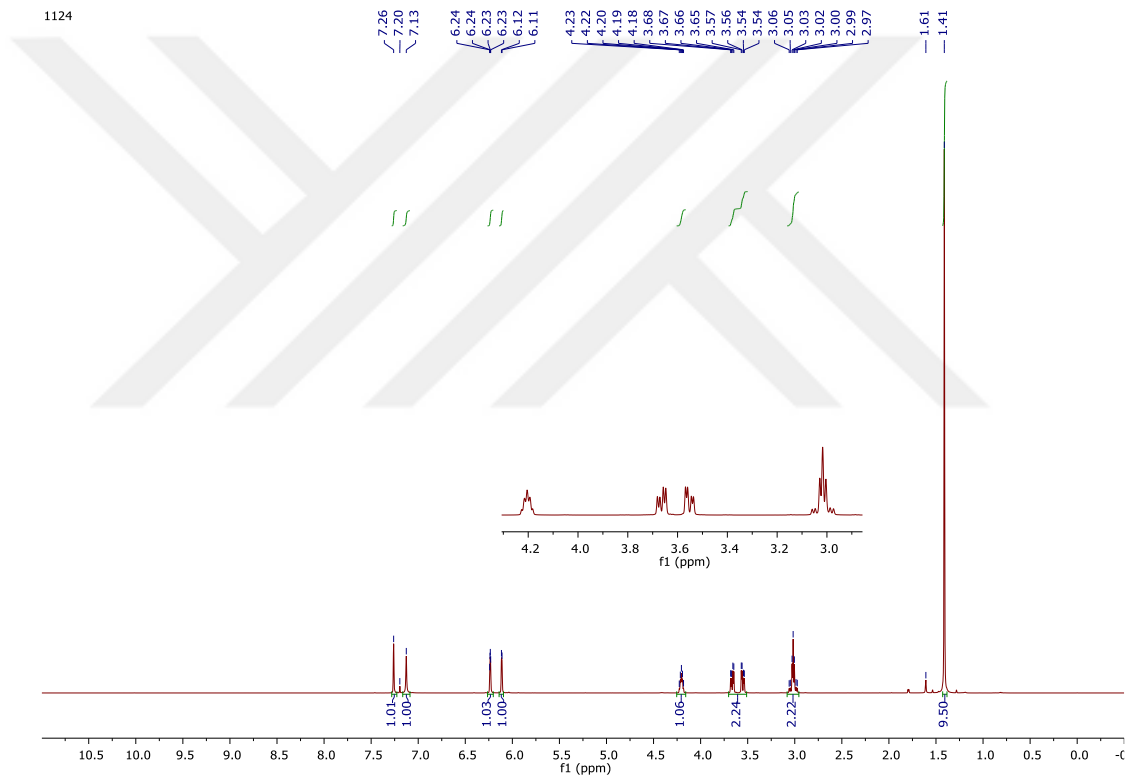
R<sub>f</sub>: 0.5 (%20, EtOAc/Hex).

FTIR (ATR):  $\nu = 3292, 2977, 2926, 1723, 1368, 1247, 1158, 1103, 1011 \text{ cm}^{-1}$ .

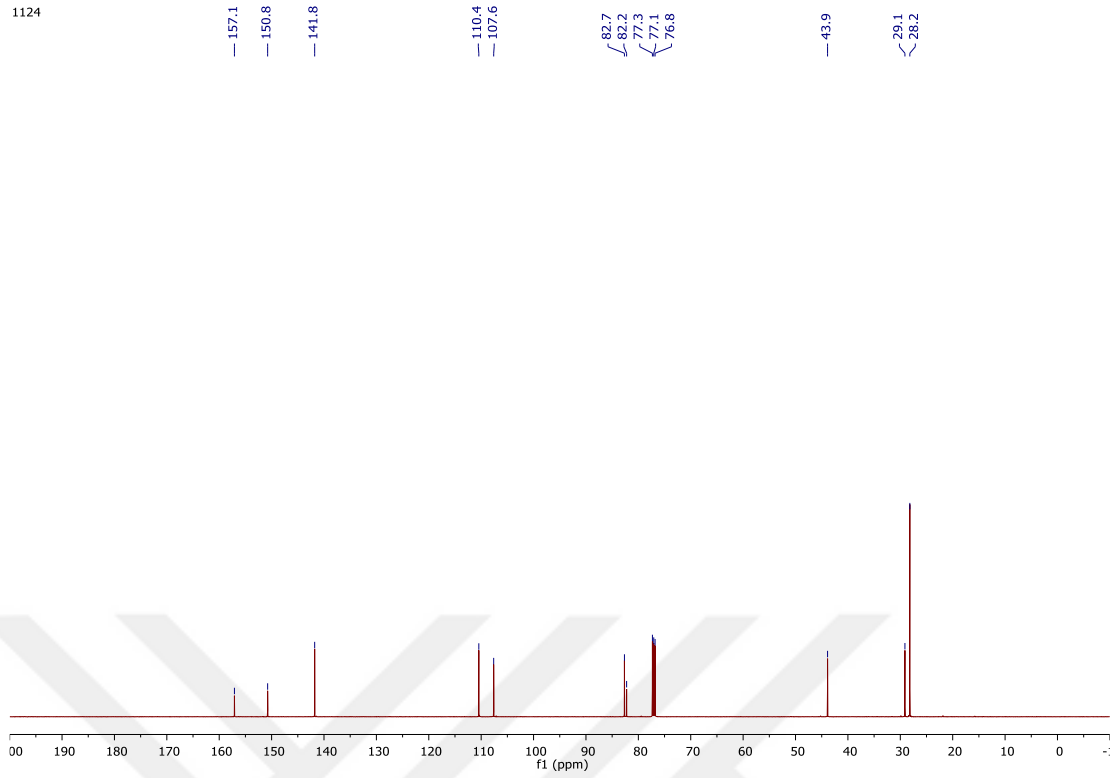
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.26 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.24 (d,  $J = 3.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.11 (d,  $J = 3.1 \text{ Hz}$ , 1H), 4.20 (p,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ , 1H), 3.61 (dd,  $J = 11.8, 4.6 \text{ Hz}$ , 2H), 3.01 (dd,  $J = 8.6, 7.2 \text{ Hz}$ , 2H), 1.41 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157.1, 150.8, 141.8, 110.4, 107.6, 82.7, 82.2, 43.9, 29.1, 28.2 ppm.

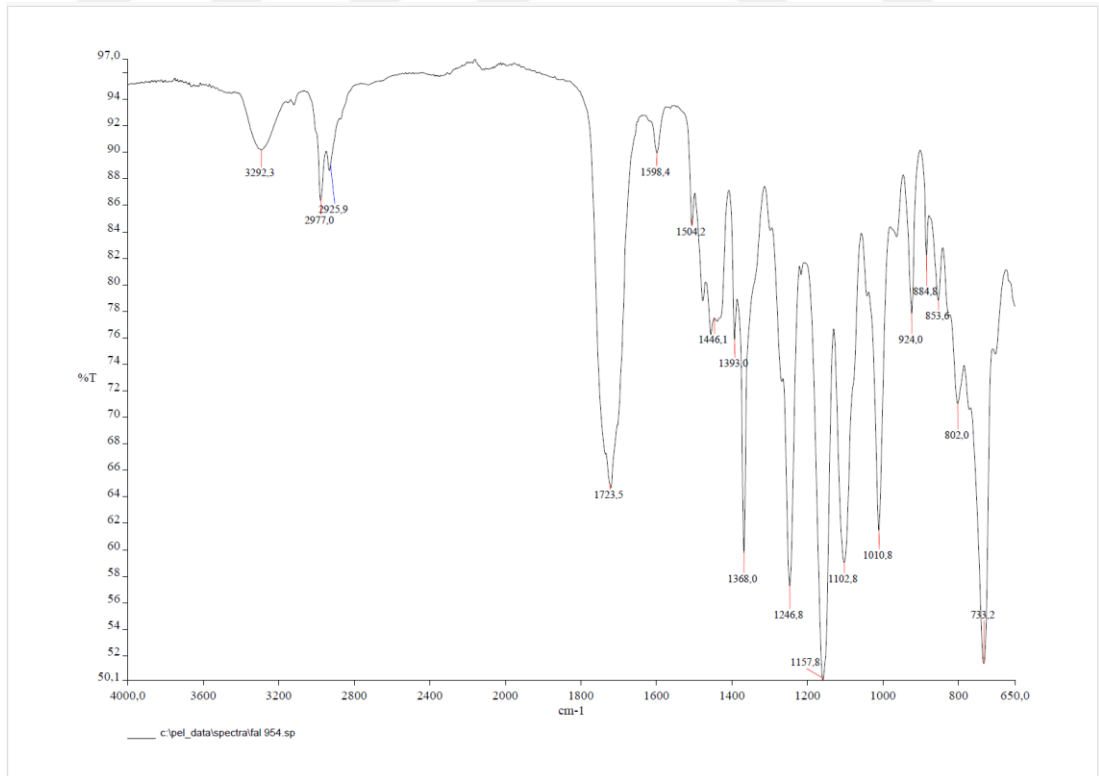
HRMS (ESI):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  hesaplanan 298.0822 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$ ), bulunan 298.0802.



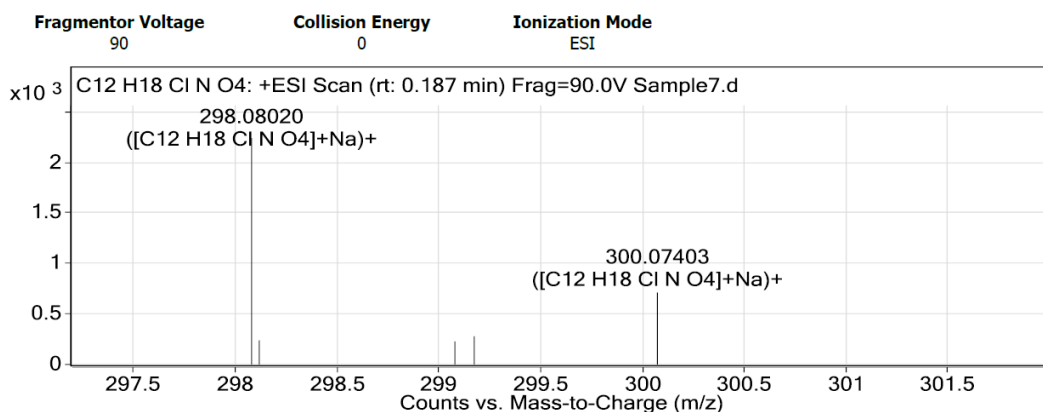
Şekil 5.85: G31'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Şekil 5.86: G31'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

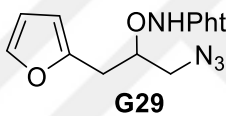


Şekil 5.87: G31'in IR spektrumu.



Şekil 5.88: G31'in HRMS Spektrumu.

#### 5.1.18. 2-(((1-azido-3-(furan-2-il)propan-2-il)oksi)karbamoyl)benzoik asit (G29) Sentezi

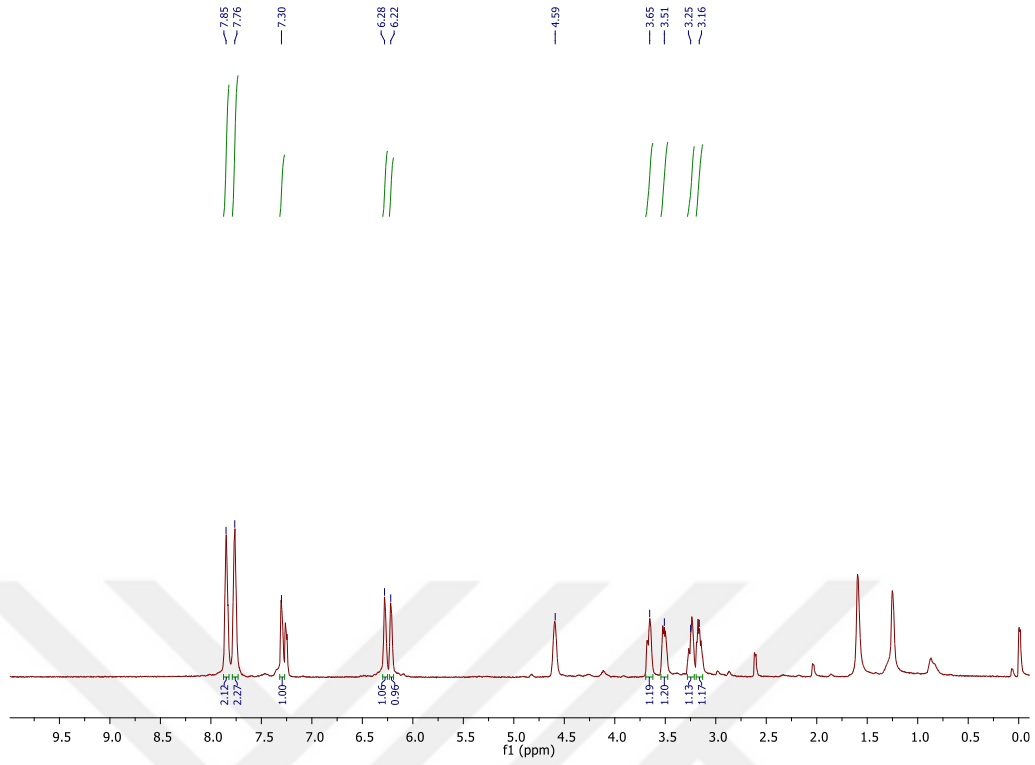


Azot atmosferi altında **G28** (93.5 mg, 0.3 mmol) ve NaN<sub>3</sub> (117 mg, 1.8 mmol) 3 mL DMSO içerisindeki süspansiyonu 60 °C'de 48 saat ısıtıldı. Reaksiyon 10 mL brine (doğru tuzlu su çözeltisi) ilave edilerek durduruldu. EA (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika jel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %65 verimle 61 mg saf **G29** elde edildi. Turuncu, viskoz sıvı.

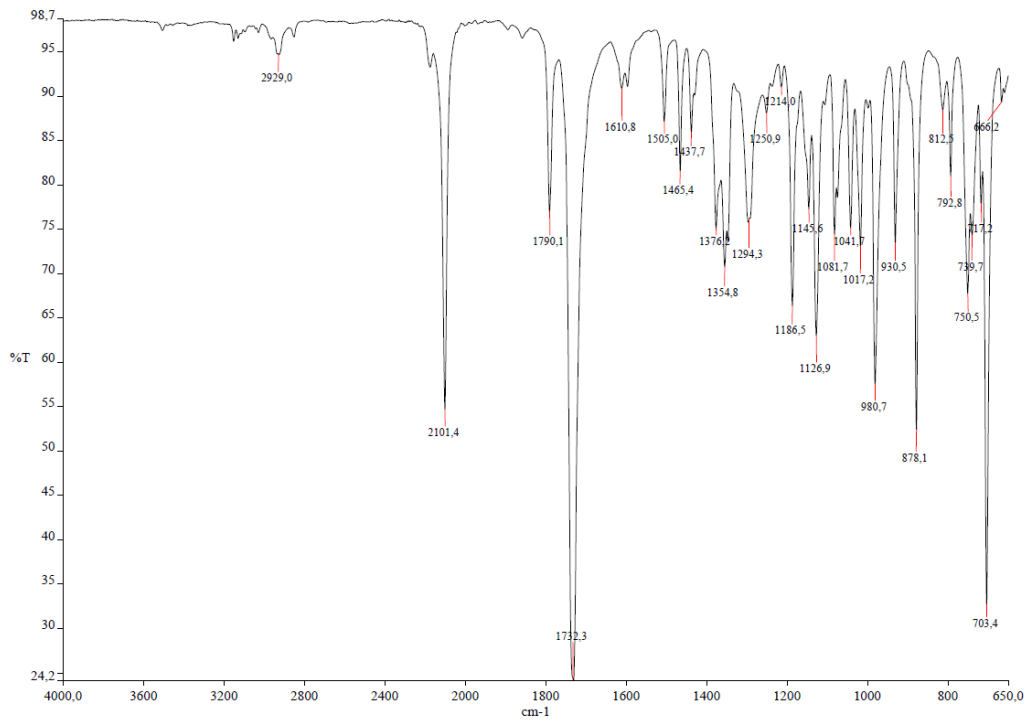
R<sub>f</sub>: 0.27 (%20, EtOAc/Hex).

FTIR (ATR):  $\nu$  = 2929.0, 2101.4, 1790.1, 1732.3 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.88-7.82 (m, 2H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.28 (brs, 1H), 6.22 (brs, 1H), 4.59 (brs, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.16 (m, 1H) ppm.

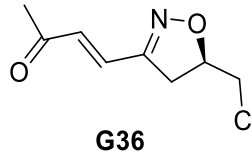


Şekil 5.89: G29'un <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



Şekil 5.90: G29'un IR spektrumu.

### 5.2.1. (*R,E*)-4-(5-klorometil)-4,5-dihidroizokazol-3-il)büt-3-en-2-on'unun (G36) Sentezi



(*R,E*)-4-(5-klorometil)-4,5-dihidroizokazol-3-il)büt-3-en-2-on'unun (G36) Singletin Oksijen Oksidasyonu ile Sentezi.

**G21** (26.7 mg, 0.092 mmol) DCM (22 mL) içerisinde çözöldü. Katalitik miktarda TPP reaksiyon karışımına eklendi. Reaksiyon 0°C'ye soğutulup görünür dalga boyu ışık altında 5 saat boyunca oksijen gazı geçirildi. TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon oda sıcaklığına alınıp içerisinde Me<sub>2</sub>S (57,16 mg, 0.92 mmol) ilave edilip 16 saat karıştırıldı. Su ile sonlandırılıp DCM ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup süzöldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün saflaştırılmaksızın bir sonraki basamakta kullanıldı. 27.4 mg ham ürün elde edildi.

(*R,E*)-4-(5-klorometil)-4,5-dihidroizokazol-3-il)büt-3-en-2-on'unun (G36) NBS Oksidasyonu ile Sentezi.

**G21** (1.6 g, 5.52 mmol) THF (110 mL) ve H<sub>2</sub>O (70 mL) içerisinde çözöldü. Reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutulup sırasıyla NaHCO<sub>3</sub> (13.8 mmol), NaOAc (8.3 mmol) ve NBS (8.3 mmol) reaksiyon karışımına eklendi. Reaksiyon aynı sıcaklıkta 20 dk karıştırıldı. TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon doymuş NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) çözeltisi ile durduruldu, EA (3x15 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup süzöldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün saflaştırılmaksızın bir sonraki basamakta kullanıldı. 2.3 g ham ürün elde edildi. Kırmızı renkli viskoz sıvı.

Ham ürün (2.3 g, 7.52 mmol) DCM (250 mL) içerisinde çözölüp üzerine katalitik miktarda pTSA.H<sub>2</sub>O (230 mg) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC kontrol edilip brine (50 mL) ile sonlandırıldı ve DCM (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 1.61 g **G36** elde edildi. Reaksiyon verimi %70. Krem renkli katı.

Rasemik sentezde kullanılan reaksiyon şartlarında (*R*)-G36 enantiyosaf olarak sentezlendi.

G21 (1.32 gram, 4.45 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (267 mg, 11.12 mmol), NaOAc (537.9 mg, 6.67 mmol) ve NBS (1.19 gram, 6.67 mmol), solvent 87/54 mL. Verim: %68

R<sub>f</sub>: 0.21 (30%, EtOAc/Hex).

Erime noktası: 89-91 °C.

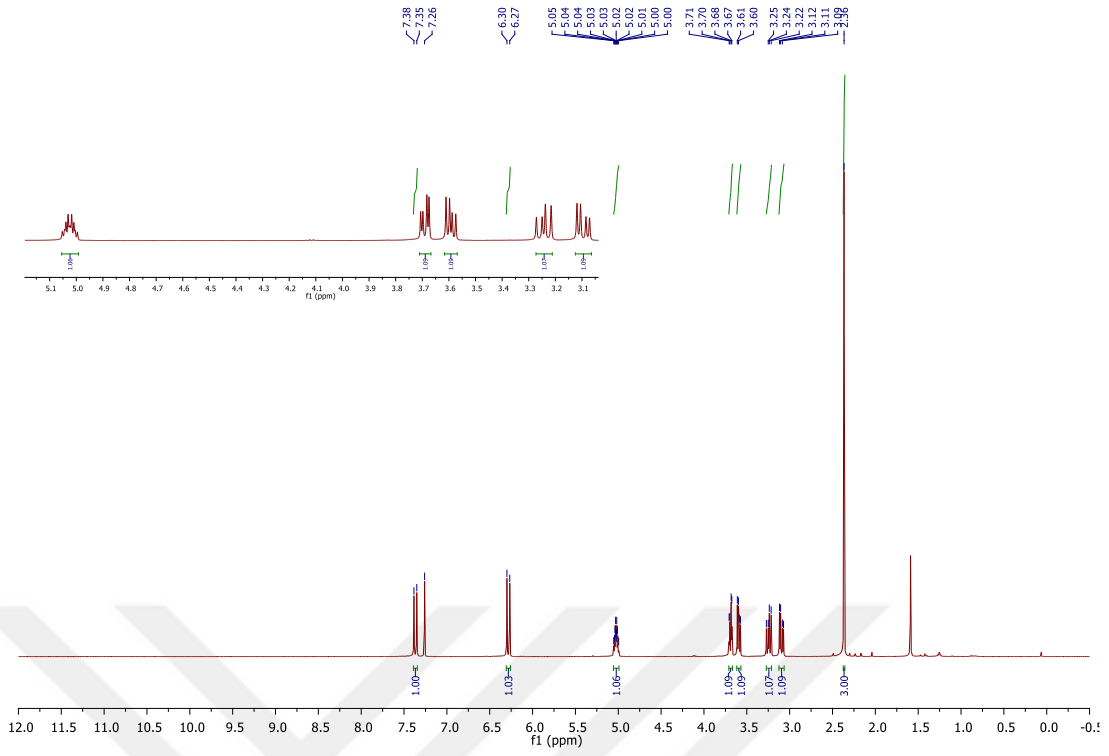
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> : -190 (c = 0.5, EtOAc).

FTIR (ATR): ν = 1697 cm<sup>-1</sup>.

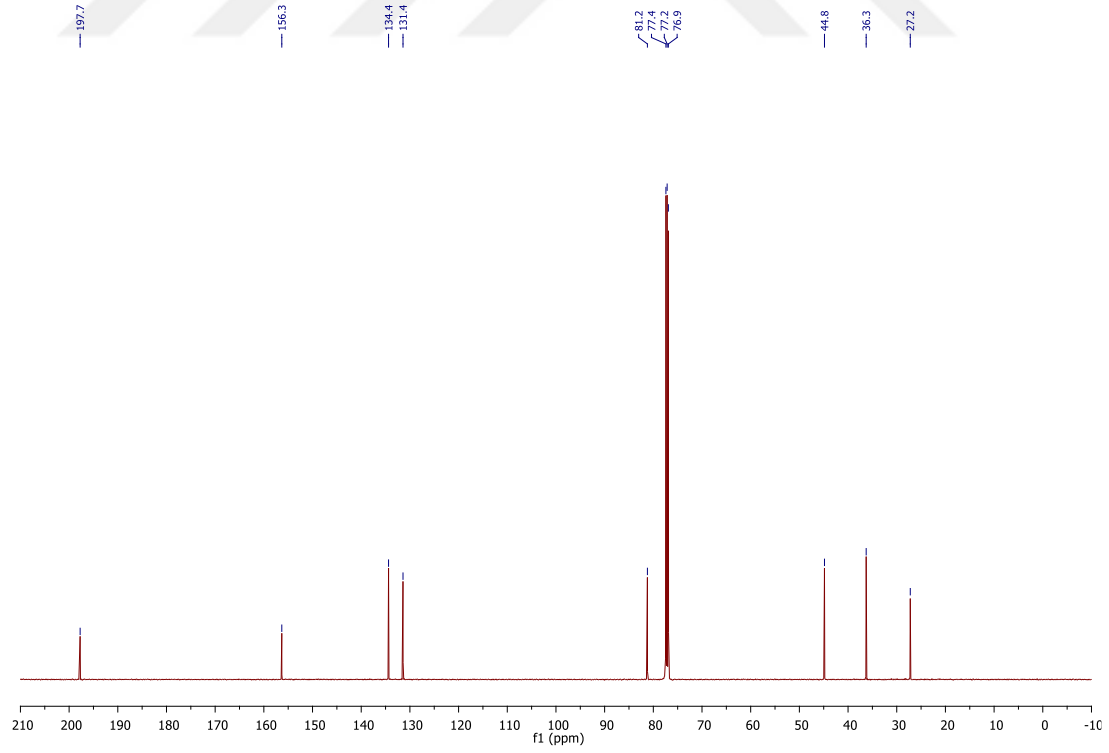
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.69 (dd, *J* = 11.6, 4.1 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 11.6, 6.7 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 16.9, 10.8 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 16.9, 6.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 197.7, 156.3, 134.4, 131.4, 81.2, 44.8, 36.3, 27.2 ppm.

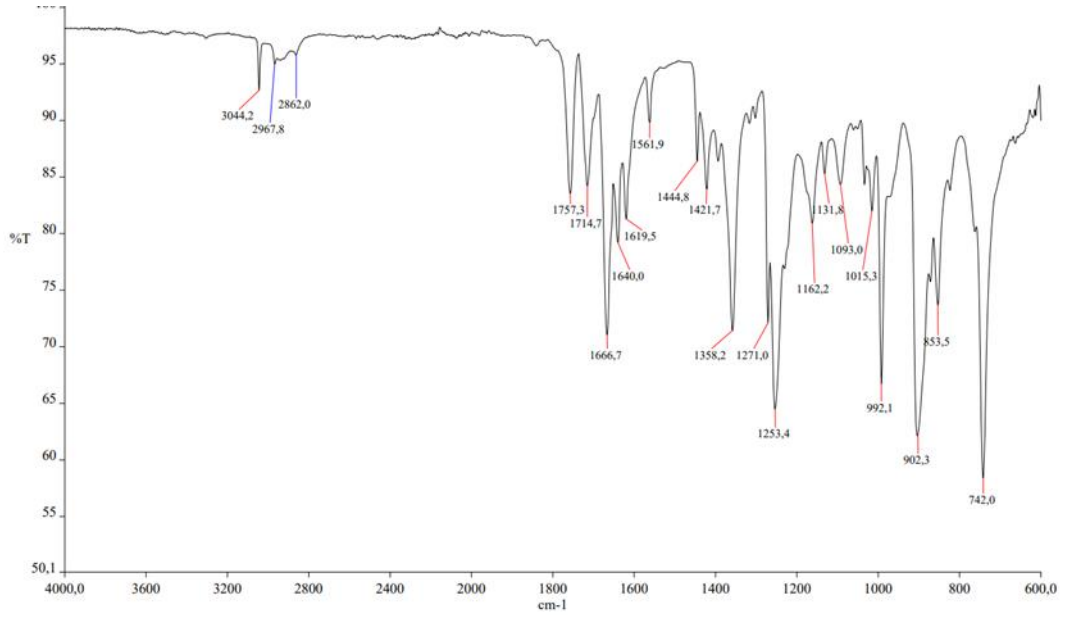
HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 188.0478, found 188.0475.



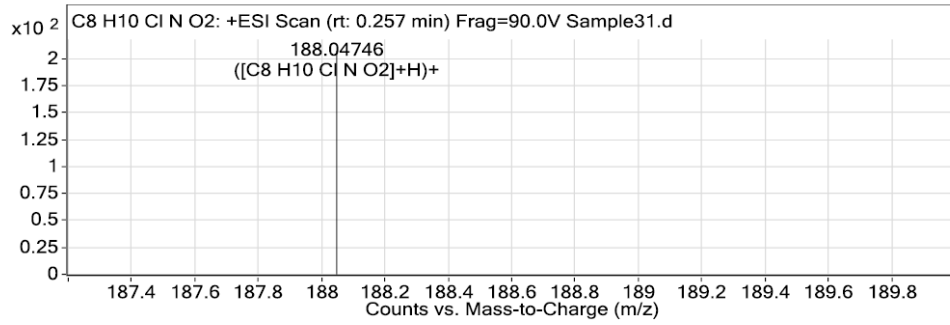
Şekil 5.91: G36'nın <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



Şekil 5.92: G36'nın <sup>13</sup>C NMR spektrumu.

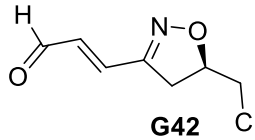


Şekil 5.93: G36'nın IR spektrumu.



Şekil 5.94: G36'nın HRMS Spektrumu.

### 5.2.2. (*R,E*)-3-(5-(klorometil)-4,5-dihidroizokazol-3-il)akrılaldehit'in (G42) Sentezi



**G31** (50 mg, 0.18 mmol) THF (1.5 mL) ve H<sub>2</sub>O (0.75 mL) içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutulup sırasıyla NaHCO<sub>3</sub> (0.36 mmol), NaOAc (0.18 mmol) ve NBS (0.18 mmol) reaksiyon karışımına eklendi. Reaksiyon aynı sıcaklıkta

20 dk karıştırıldı. TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon doymuş NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) çözeltisi ile durduruldu, EA (3x3 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün saflaştırılmaksızın bir sonraki basamakta kullanıldı. 67 mg ham ürün elde edildi. Kırmızı renkli viskoz sıvı.

Ham ürün (67 mg, 0.24 mmol) DCM (5 mL) içerisinde çözülüp üzerine katalitik miktarda pTSA.H<sub>2</sub>O (13.4 mg) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC kontrol edilip brine (5 mL) ile sonlandırıldı ve DCM (3x5 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 47 mg **G42** elde edildi. Reaksiyon verimi %70. Krem renkli katı.

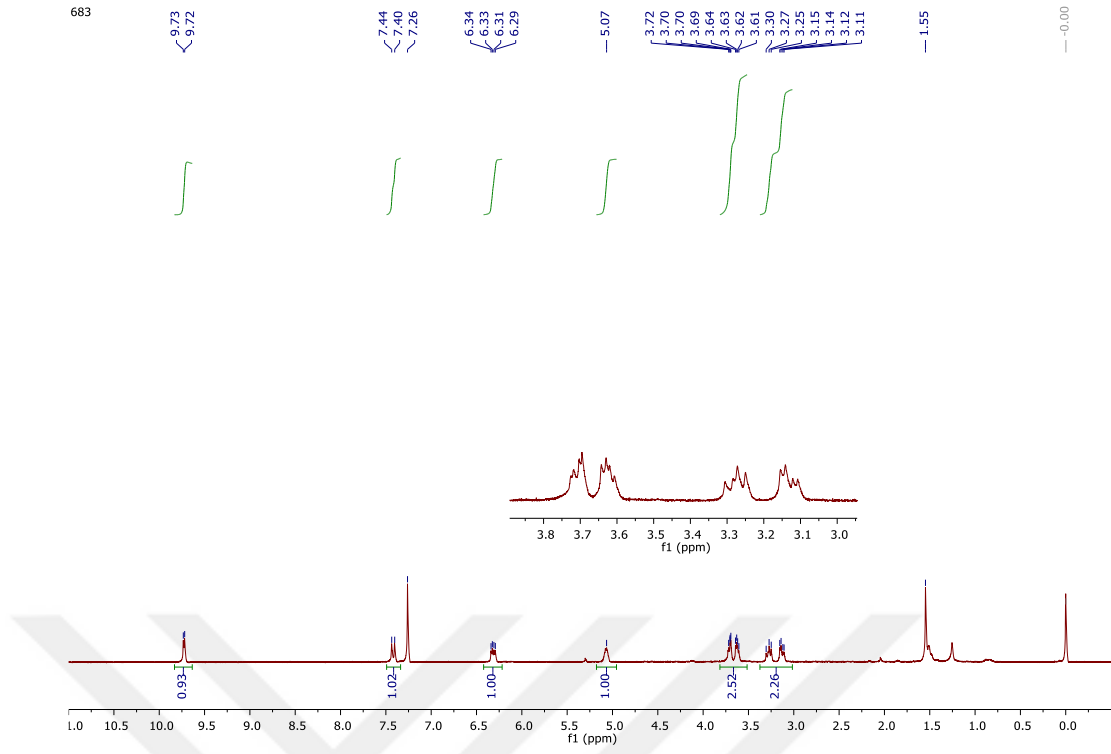
R<sub>f</sub>: 0.18 (30%, EtOAc/Hex).

FTIR (ATR):  $\nu = 3292, 2977, 2926, 1723, \text{cm}^{-1}$ .

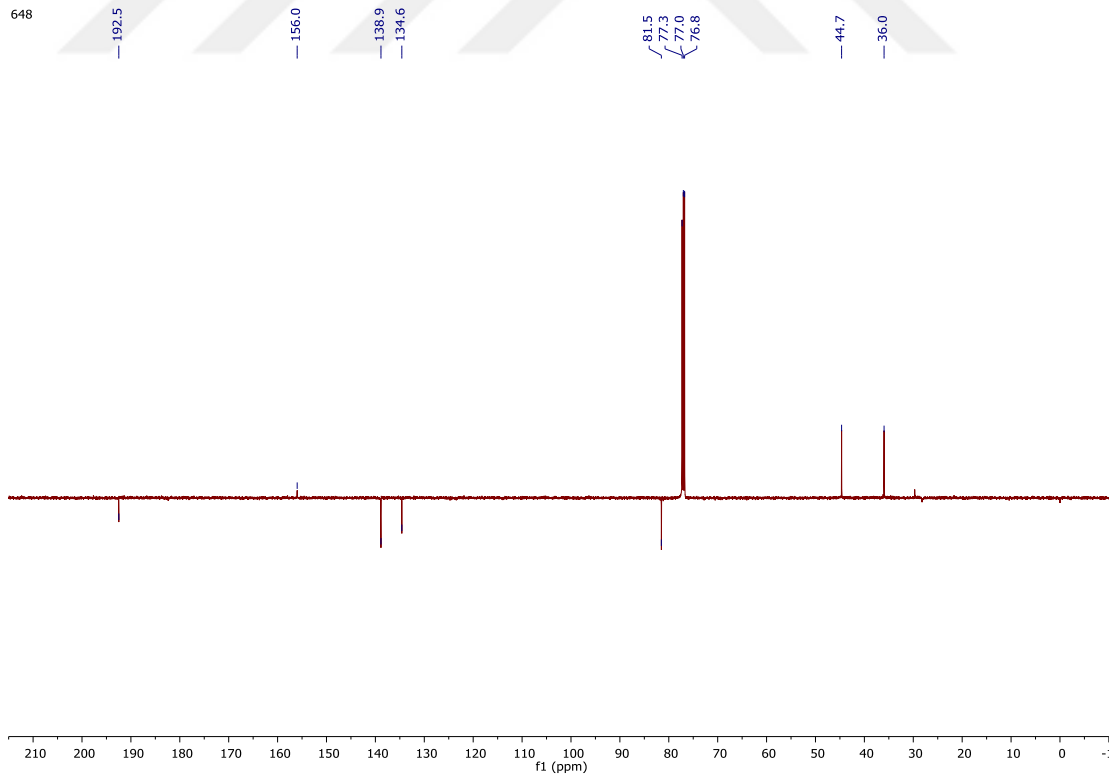
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.73 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 6.32 (dd,  $J = 16.1, 7.5$  Hz, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.81 – 3.52 (m, 2H), 3.37 – 3.02 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  192.5, 156.0, 138.9, 134.6, 81.5, 44.7, 36.0 ppm.

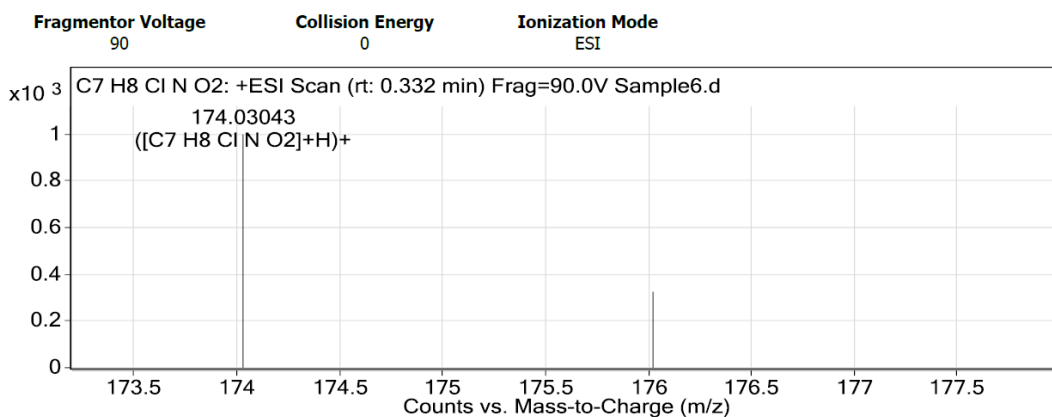
HRMS (ESI): [M + H]<sup>+</sup> hesaplanan 174.0322 (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>), bulunan 174.0304.



Şekil 5.95: G42'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

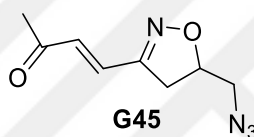


Şekil 5.96: G42'nin APT spektrumu.



Şekil 5.97: G42'nin HRMS Spektrumu.

### 5.2.3. (E)-4-(5-(azidometil)-4,5-dihidroizokazol-3-il)büt-3-en-2-on'un (G45) Sentezi



(E)-4-(5-(azidometil)-4,5-dihidroizokazol-3-il)büt-3-en-2-on'un (G45) Singlet Oksijen Oksidasyonu ile Sentezi.

**G24** (143.7 mg, 0.48 mmol) MeOH (22 mL) içerisinde çözöldü. Katalitik miktarda Rose bengal reaksiyon karışımına eklendi. Reaksiyon 0°C'ye soğutulup içerisinde oksijen gazı geçirilirken güneş ışığı lambası (250-500 Watt) ile 5 saat boyunca ışınlandırıldı. TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon oda sıcaklığına alınıp içerisinde Me<sub>2</sub>S (57,16 mg, 0.92 mmol) ilave edilip 16 saat karıştırıldı. H<sub>2</sub>O ile sonlandırılıp DCM ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup süzöldü. Çözöcö evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün saflaştırılmaksızın bir sonraki basamakta kullanıldı. 154 mg ham ürün elde edildi.

Ham ürün (154 mg, 0.8mmol) DCM (25 mL) içerisinde çözölüp üzerine katalitik miktarda pTSA.H<sub>2</sub>O (15.4 mg) eklenip 16 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilip brine (10 mL) ile sonlandırıldı ve DCM (3x15 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözöcö evaporatörde

uzaklaştırıldı. 144.3 mg ham ürün elde edildi. Bu basmaktan elde edilen ham ürünün <sup>1</sup>H NMR spektrumu NBS ile oksidasyondan elde edilen ham ürününün <sup>1</sup>H NMR spektrumu ile kıyaslandığında NBS yönteminin çok daha temiz olduğu gözlemlendi. Bu bileşiğin oksidasyonunda NBS'in kullanılmasına karar verildi.

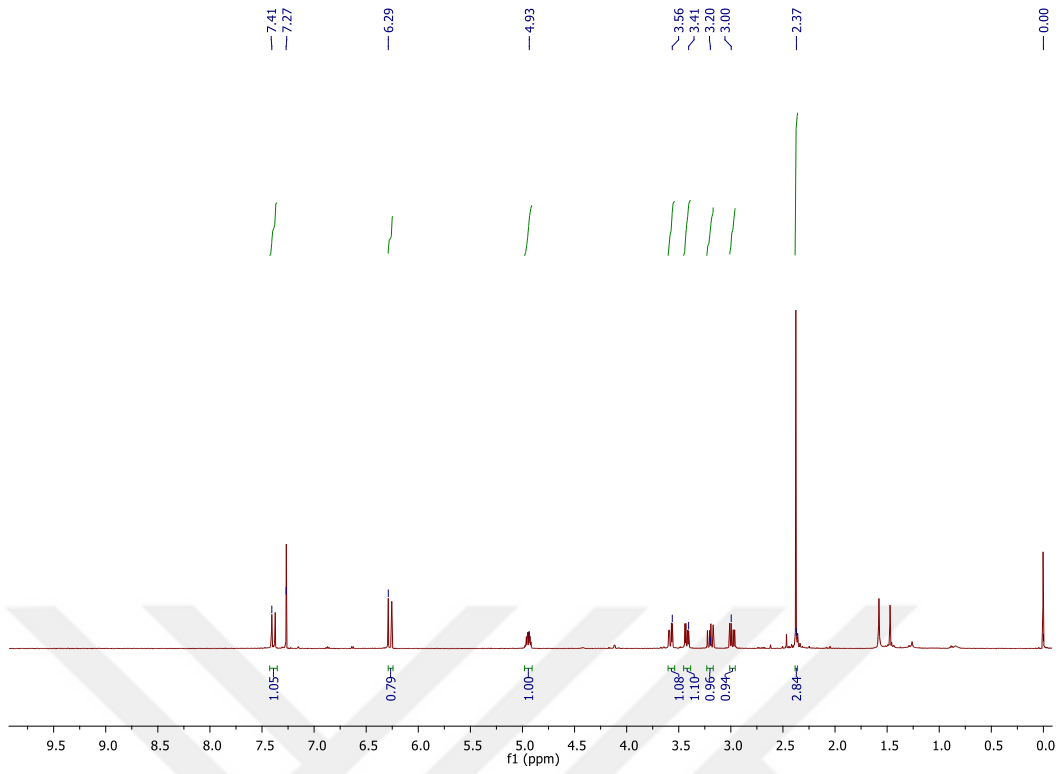
(*E*)-4-(5-(azidometil)-4,5-dihidroizokazol-3-il)büt-3-en-2-on'un NBS Oksidasyonu ile Sentezi.

**G42** (817.8 mg, 2.76) THF (16 mL) ve H<sub>2</sub>O (12 mL) içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutulup sırayla NaHCO<sub>3</sub>, NaOAc ve NBS reaksiyon karışımına eklendi. Reaksiyon aynı sıcaklıkta 180 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilip doymuş NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) çözeltisi ile durduruldu, EA (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 979 mg ham ürün elde edildi. Kırmızı renkli, sıvı. Ham ürün saflaştırılmaksızın bir sonraki basmakta kullanıldı. **G44** (979 mg) DCM (15 mL) içerisinde çözülüp üzerine katalitik miktarda pTSA (10 mg) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC kontrol edilip brine ile sonlandırıldı ve DCM ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Koyu kırmızı renkli katı. Verim %50.

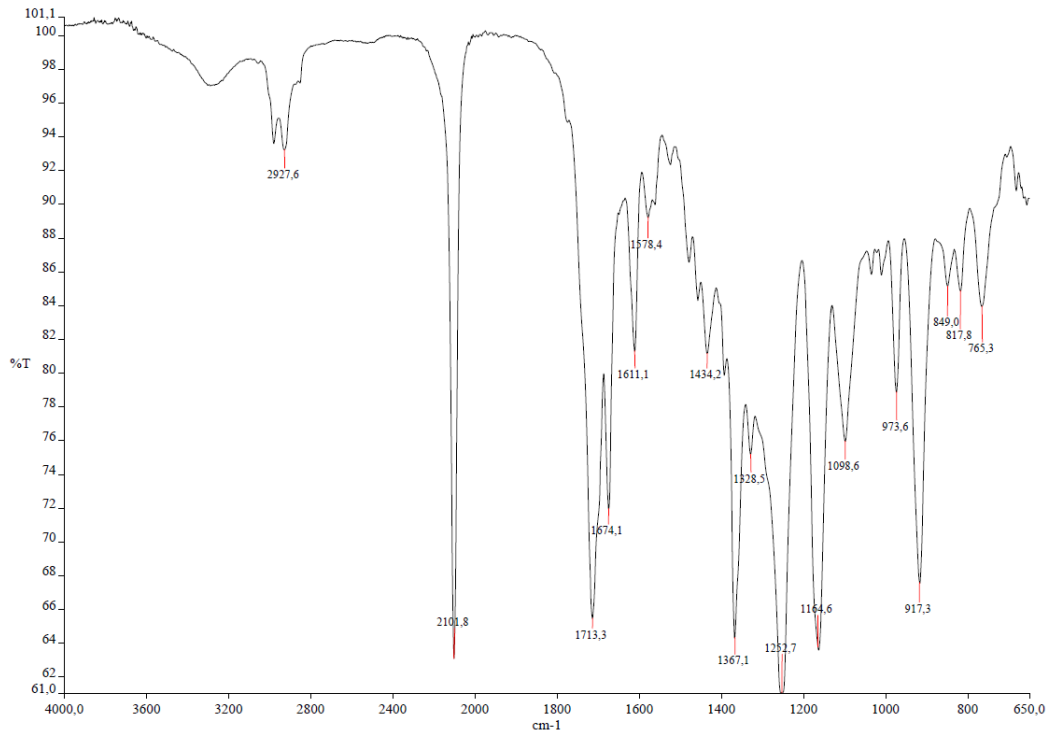
R<sub>f</sub>: 0.51 (50%, EtOAc/Hek).

FTIR (ATR):  $\nu$  = 2927, 2101, 1713 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.41 (d, *J* = 20 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 20 Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.56 (dd, *J* = 5 Hz, 10 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 5 Hz, 10 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 10 Hz, 20 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 5 Hz, 15 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H) ppm.

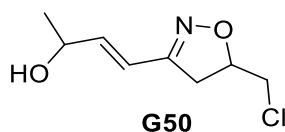


Şekil 5.98: G45'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



Şekil 5.99: G45'in IR spektrumu.

#### 5.2.4. (E)-4-(5-(klorometil)-4,5-dihidroizokazol-3-il)büt-3-en-2-ol'un (G50) Sentezi

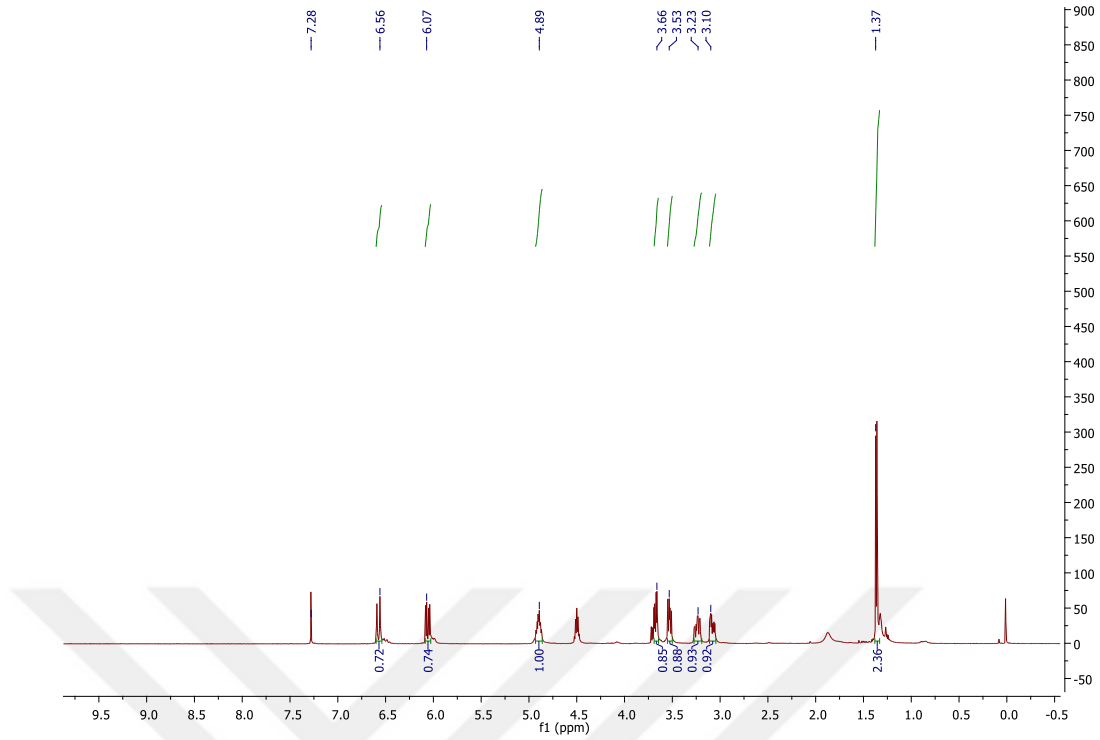


**G36** (21.1 mg, 0.11 mmol) metanol içerisinde çözöldü. Reaksiyon karışımı 0 °C'ye soğutulup NaBH<sub>4</sub> (1.06 mg, 0.28 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 30 dakika karıştırılıp TLC ile kontrol edildi ve doygun NH<sub>4</sub>Cl çözeltisi (1 mL) ile sonlandırıldı. EA (3x5 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Verim %65.

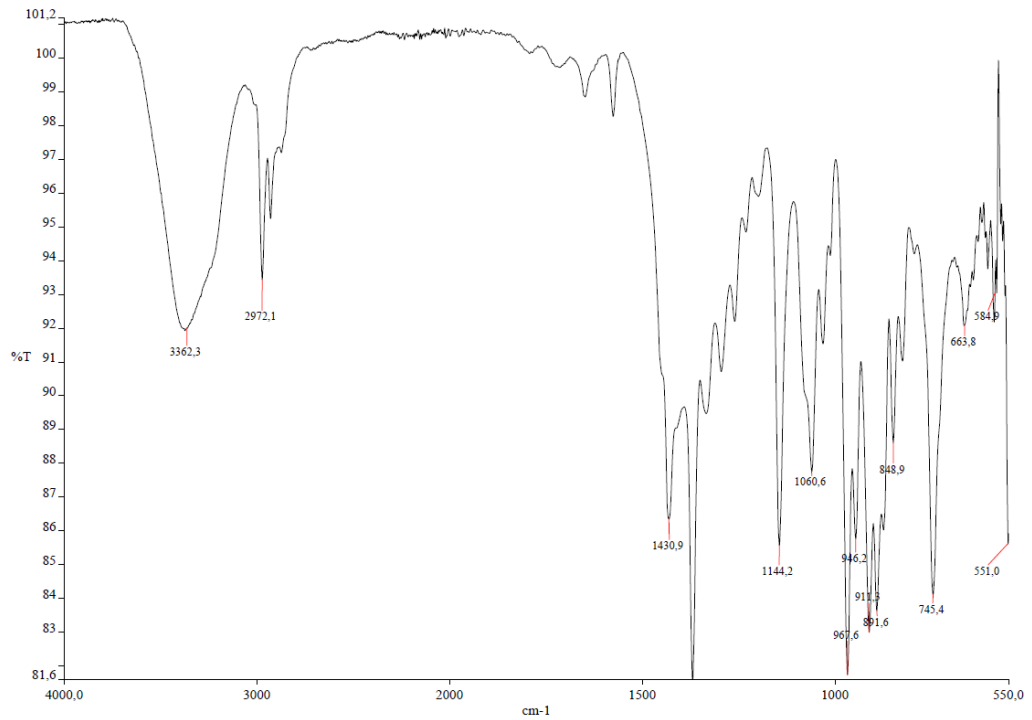
R<sub>f</sub>: 0.42 (50%, EtOAc/Hek).

FTIR (ATR):  $\nu = 3362.3, 2972.1 \text{ cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.58 (d,  $J = 15.0 \text{ Hz}$ , 1H), 6.06 (dd,  $J = 15, 5 \text{ Hz}$ , 1H), 4.88 (t,  $J = 14.3 \text{ Hz}$ , 1H), 3.65 (dd,  $J = 4 \text{ Hz}, 10 \text{ Hz}$ , 1H), 3.52 (dd,  $J = 10, 5 \text{ Hz}$ , 1H), 3.24 (dd,  $J = 15.5, 11.7 \text{ Hz}$ , 1H), 3.08 (m, 1H), 1.37 (d,  $J = 5 \text{ Hz}$ , 3H) ppm.

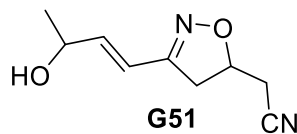


Şekil 5.100: G50'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Şekil 5.101: G50'nin IR spektrumu.

### 5.2.5. (E)-2-(3-(3-hidroksibüt-1-en-1-il)-4,5-dihidroizokazol-5-il)asetonitril'in (G51) Sentezi

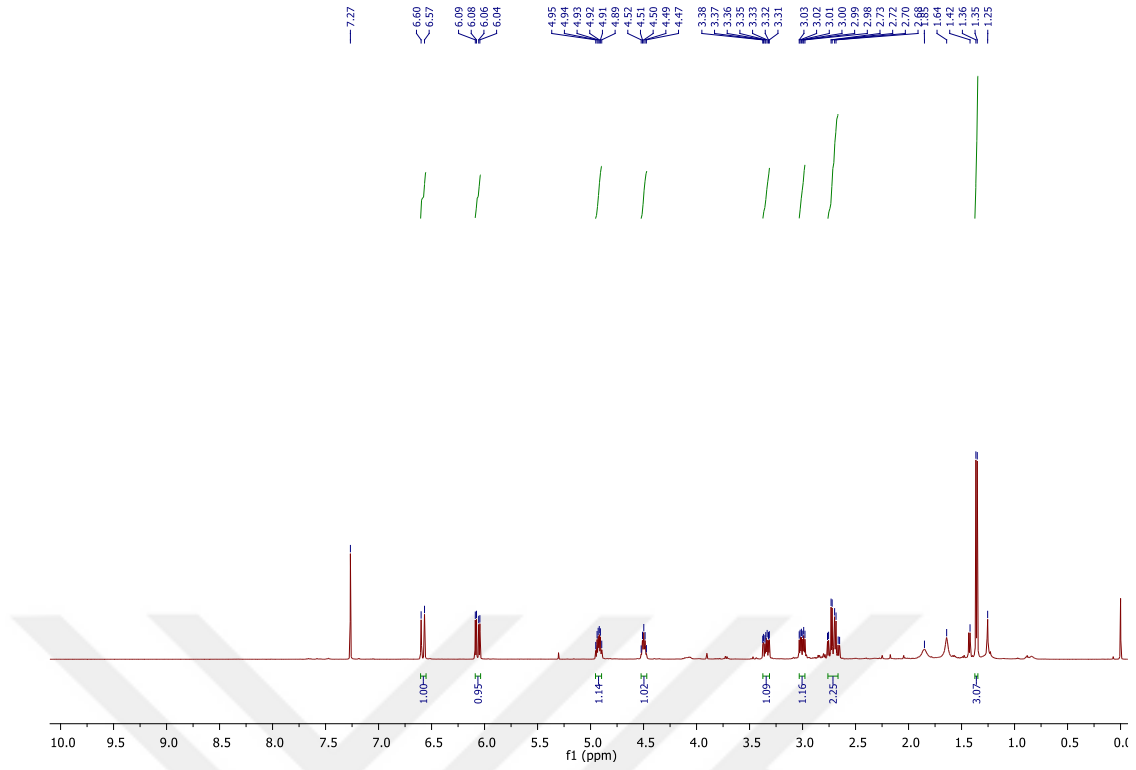


Azot atmosferi altında **G50** (97 mg, 0.51 mmol) ve NaCN (100 mg, 2.04 mmol) 2 mL DMSO içerisindeki süspansiyonu 40 °C'de 48 saat ısıtıldı. Reaksiyon 10 mL brine (doymuş tuzlu su çözeltisi) ilave edilerek durduruldu. EA (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika jel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %35 verimle elde edildi. Sarı, viskoz sıvı.

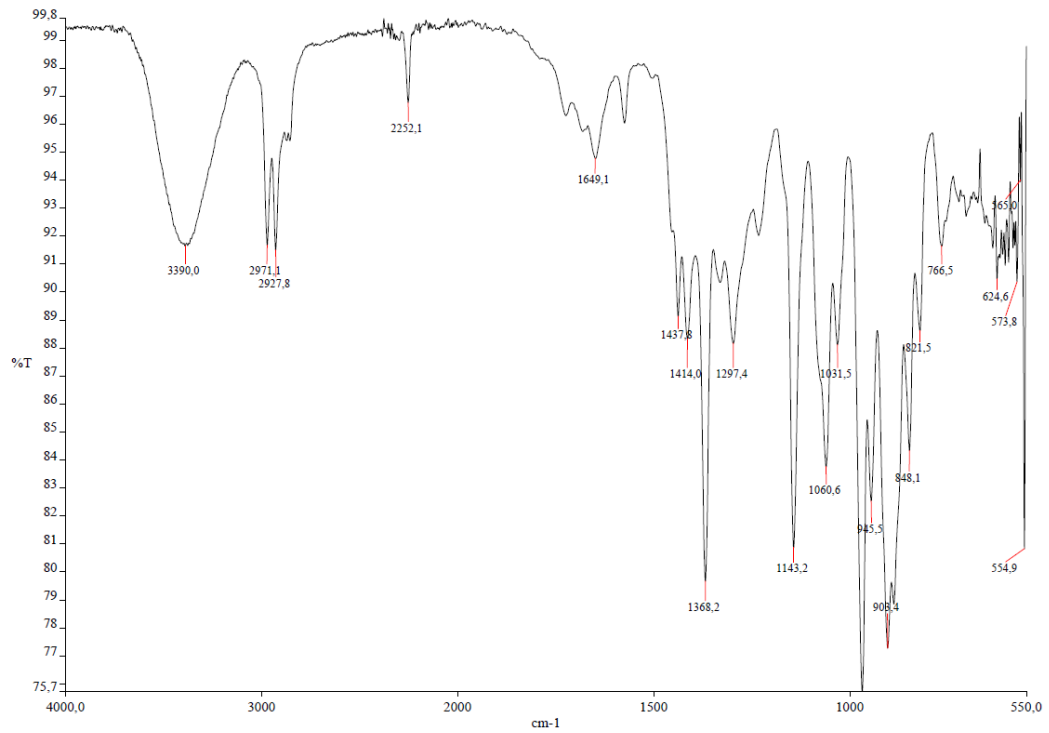
R<sub>f</sub>: 0.1 (50%, EtOAc/Hek).

FTIR (ATR):  $\nu = 3390, 2971, 2927, 2252 \text{ cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.58 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.07 (dd,  $J = 16.1, 5.5$  Hz, 1H), 4.95 – 4.90 (m, 1H), 4.50 (p,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.37 – 3.31 (m, 1H), 3.01 (dd,  $J = 11.7, 5.3$  Hz, 1H), 2.72 (dt,  $J = 18.3, 9.2$  Hz, 2H), 1.36 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H) ppm.

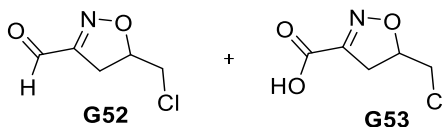


Şekil 5.102: G51'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Şekil 5.103: G51'in IR spektrumu.

### 5.3.1. (R)-5-(klorometil)-4,5-dihidroizokazol-3-karbaldehit (G52) ve (R)-5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-karboksilat (G53) Sentezi



**G36** (500 mg, 2.66 mmol) EA (10 mL), ACN (10 mL), ve H<sub>2</sub>O (20 mL) karışımı içerisinde çözüldü. NaIO<sub>4</sub> (2.4 g, 11.2 mmol) reaksiyon karışımına ilave edildi. Ardından RuCl<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O (12.4 mg, 0.05 mmol) eklendi. Reaksiyon 30 dakika karıştırıldı, TLC ile kontrol edildi, biri tepede diğeri tatbik noktasında 2 ana spot görüldü. pH'si 1M HCl çözeltisi ile 2'ye ayarlandı. EA ile ekstraksiyonu yapıldı. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulup süzüldü. **G52** yapısı uçucu olduğundan çözücü uçurulmaksızın ham ürün bir sonraki kademeye geçirildi. **R<sub>F52</sub>**: 0.75 (%50 EA:Hek), açık sarı renkli sıvı. **R<sub>F53</sub>**: 0.13 (%50 EA:Hek), beyaz katı.

Rasemik sentezde kullanılan reaksiyon şartlarında (R)-52 ve (R)-53 enantiyosaf olarak sentezlendi.

**G36** (650.5 mg, 3.5 mmol), NaIO<sub>4</sub> (3.11 gram, 14.6 mmol), RuCl<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O (14.5 mg, 0.07 mmol) solvent 60 mL. Verim: %59.

(R)-5-(klorometil)-4,5-dihidroizokazol-3-karbaldehit (G52):

**R<sub>f</sub>**: 0.75 (50%, EtOAc/Hek).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.90 (s, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.70 – 3.63 (m, 2H), 3.23 (dd, *J* = 17.8, 11.2 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 17.8, 7.3 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 185.3, 159.0, 82.9, 44.8, 33.9 ppm.

(R)-5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-karboksilat (G53):

**R<sub>f</sub>**: 0.13 (70%, EtOAc / Hek).

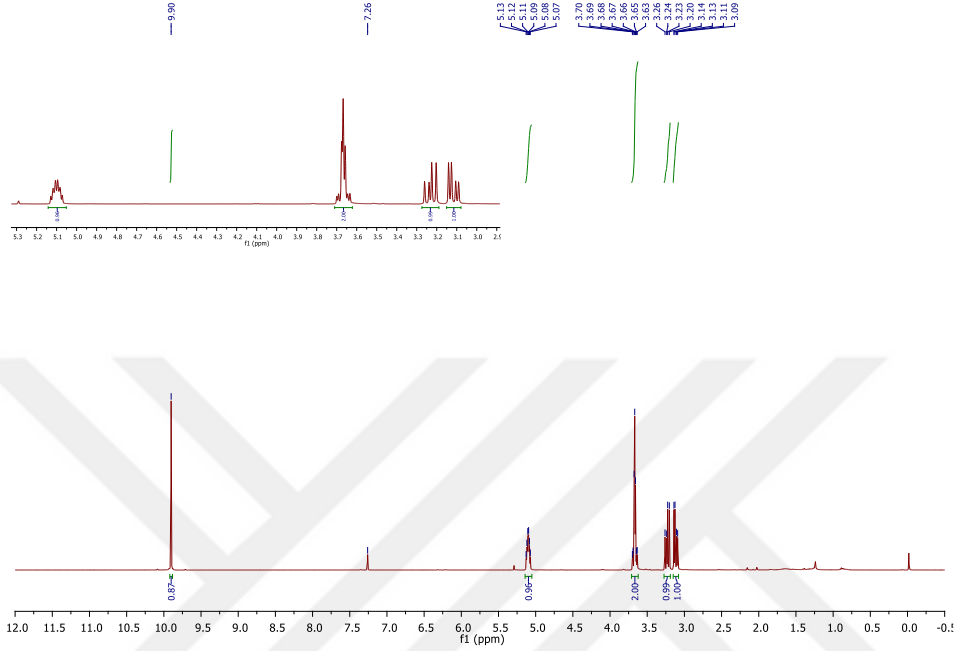
m.p. 96.2-98.2 °C.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> : -156.25 (c = 0.32, EtOAc).

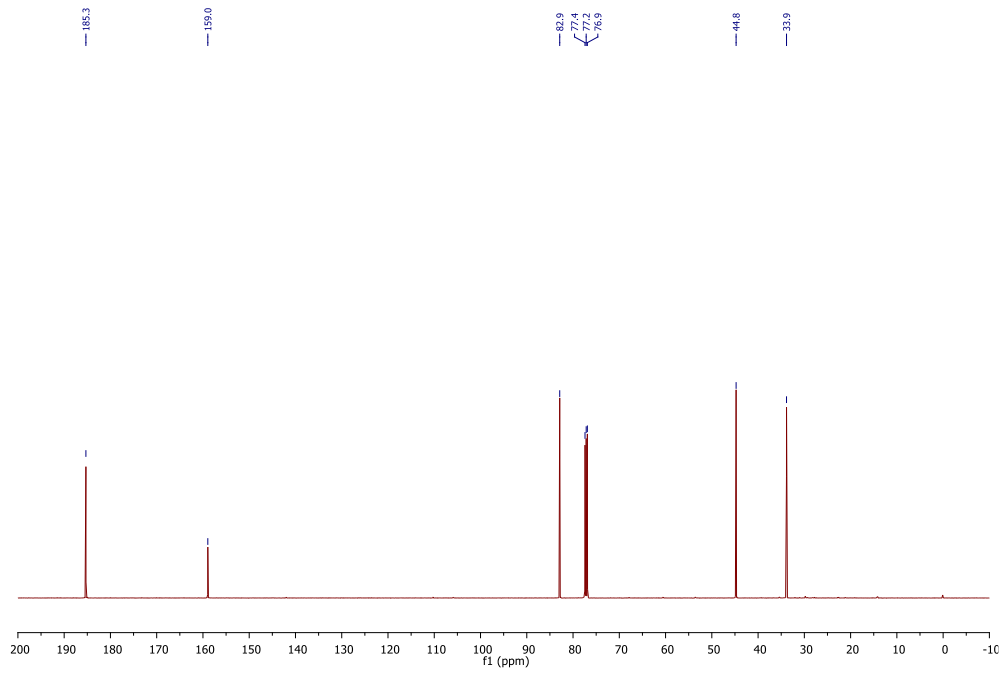
FTIR(ATR): ν = 2877, 2660, 2583, 1703 cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.57 (s, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.72 – 3.64 (m, 2H), 3.37 (dd,  $J$  = 18.0, 11.2 Hz, 1H), 3.24 (dd,  $J$  = 18.0, 7.3 Hz, 1H) ppm.

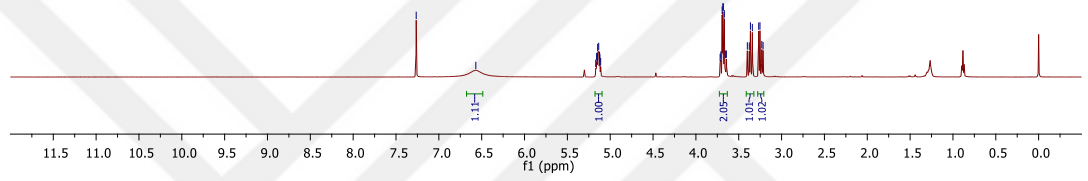
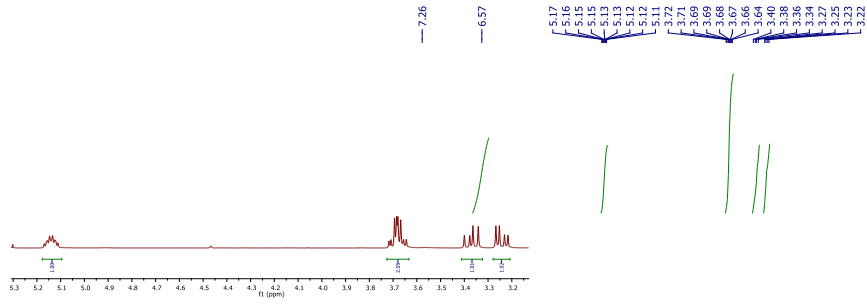
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163.1, 151.1, 83.0, 44.6, 36.4 ppm.



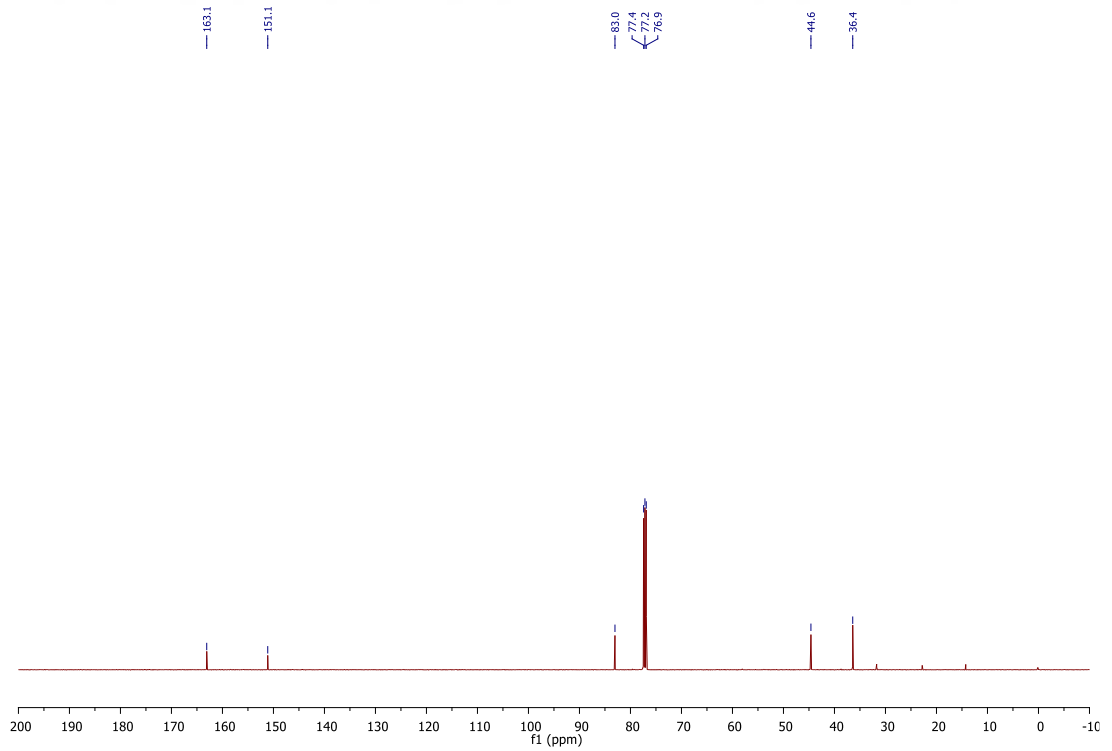
Şekil 5.104: G52'nin  $^1\text{H}$  NMR spekturumu.



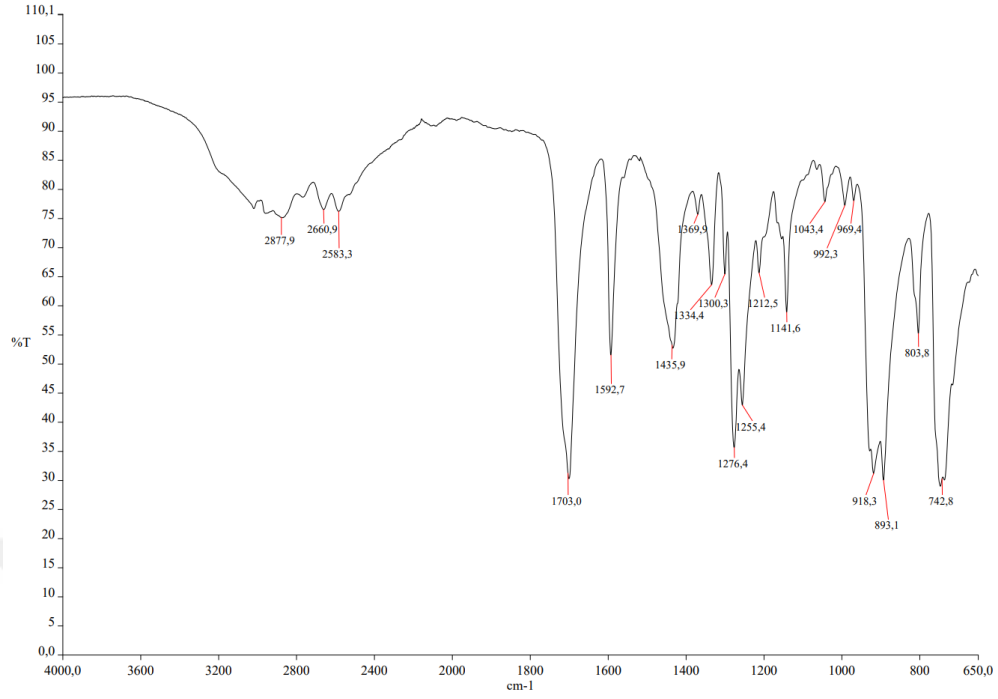
Şekil 5.105: G52'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spekturumu.



Şekil 5.106: G53'ün <sup>1</sup>H NMR spekturumu.

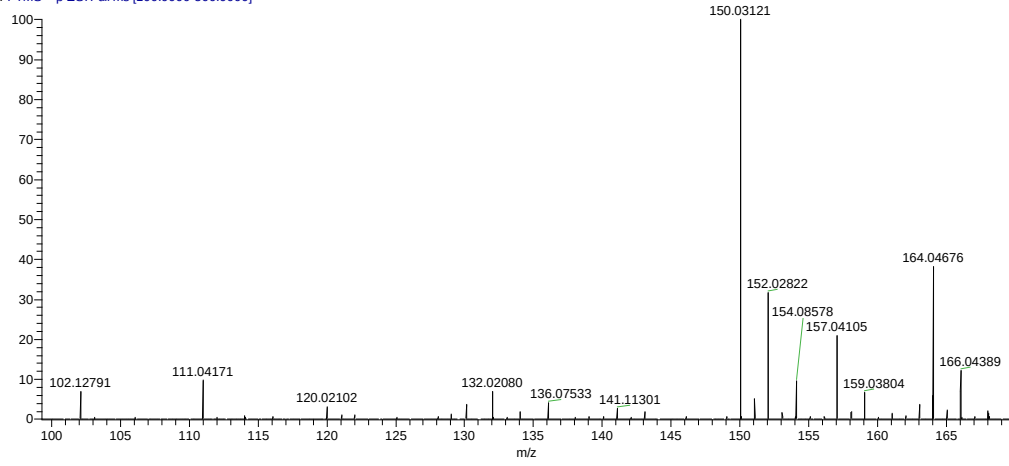


Şekil 5.107: G53'ün <sup>13</sup>C NMR spekturumu.



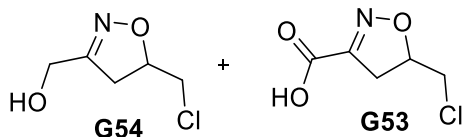
Şekil 5.108: G53'ün IR spekturumu.

f326-2 #2-24 RT: 0.03-0.32 AV: 23 NL: 3.10E8  
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-500.0000]



Şekil 5.109: G53'ün HRMS spekturumu.

**5.3.2. (R)-5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-karboksilat (G53) ve (R)-(5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)metanol (G54) Sentezi**



Ham ürün (**G53+G54**) (500 mg, 3.4 mmol)'nin içerisinde MeOH (20 mL) eklendi. Reaksiyon karışımı 0 °C'ye soğutulup NaBH<sub>4</sub> (257.2 mg, 6.8 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 30 dakika karıştırıldı. TLC ile kontrol edilip minimum doygun NH<sub>4</sub>Cl çözeltisi (6 mL) ile sonlandırıldı. Çözücüsü rotary evaporatörde uçuruldu. EA (3x15 mL) ve doygun NH<sub>4</sub>Cl (3x10 mL) çözeltisi ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücüsü rotary evaporatörde uçuruldu. Bu ekstraksiyon ile 212.7 mg ham ürün **G54** edildi. Ham ürün silika jel kolonda kuru yükleme ile %20 EA/Hek çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. %40 verim ile **G54** izole edildi. Beyaz renkli viskoz sıvı. Su fazının pH'ı 2'ye ayarlanıp aynı şartlarda ikinci kez ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulup süzüldü. Çözücüsü evaporatörde uçuruldu. Bu ekstraksiyon ile de 298.2 mg ham ürün **G53** elde edildi. Ham ürün DCM/Hek çözücü sistemi ile çöktürülerek saflaştırıldı. %30 verim ile **G53** izole edildi. Beyaz renkli katı.

Rasemik sentezde kullanılan reaksiyon şartlarında (*R*)-G54 ve (*R*)-G53 enantiyosaf olarak sentezlendi.

G53 ve G54 (650.5 mg, 3.5 mmol), NaBH<sub>4</sub> (264.81 mg, 7 mL) solvent 40 mL. Verim: %59

(*R*)-(5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)metanol (G54):

R<sub>f</sub>: 0.36 (50%, EtOAc/Hek).

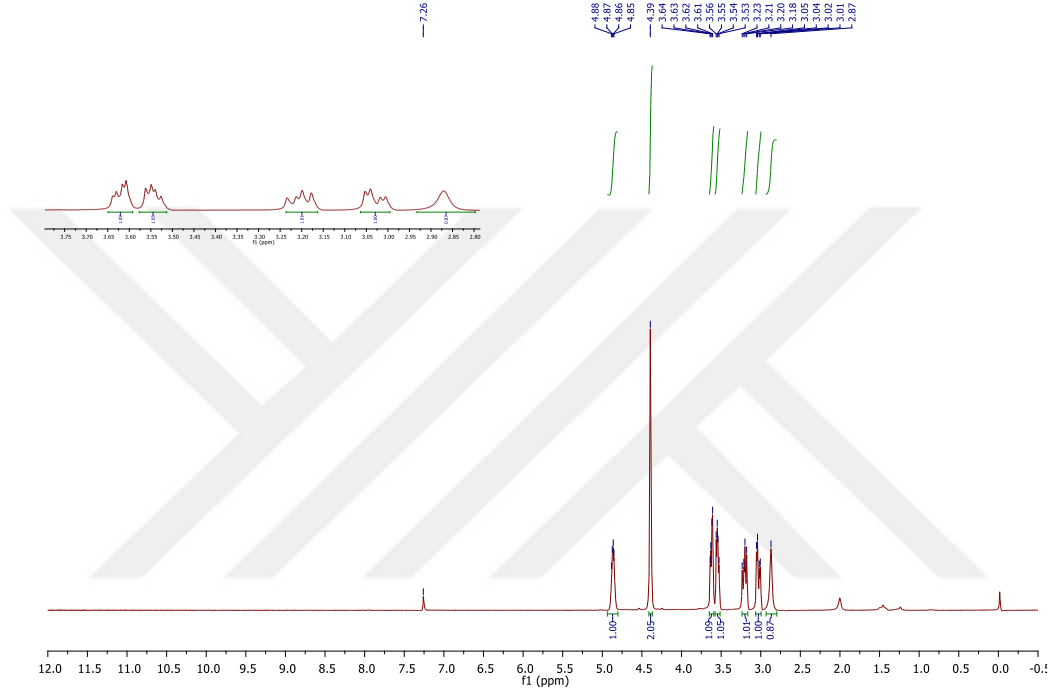
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> : -34.8 (c = 1.7, EtOAc).

FTIR (ATR): ν = 3368 cm<sup>-1</sup>.

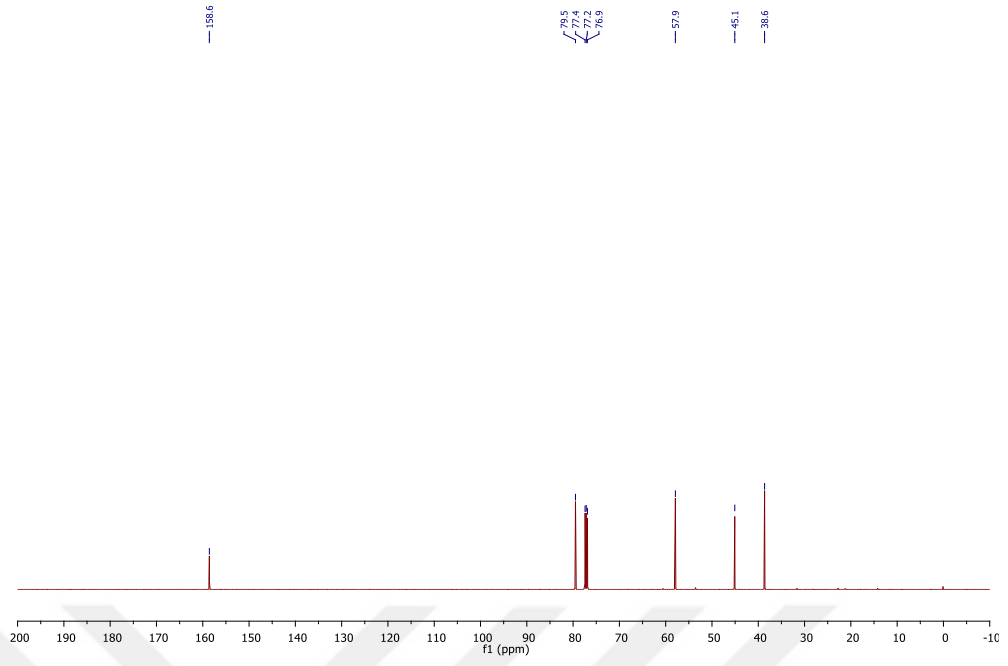
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.87 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.62 (dd,  $J = 11.3, 4.3$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 11.3, 6.6$  Hz, 1H), 3.21 (dd,  $J = 17.4, 10.7$  Hz, 1H), 3.03 (dd,  $J = 17.4, 6.2$  Hz, 1H), 2.87 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158.6, 79.5, 57.9, 45.1, 38.6 ppm.

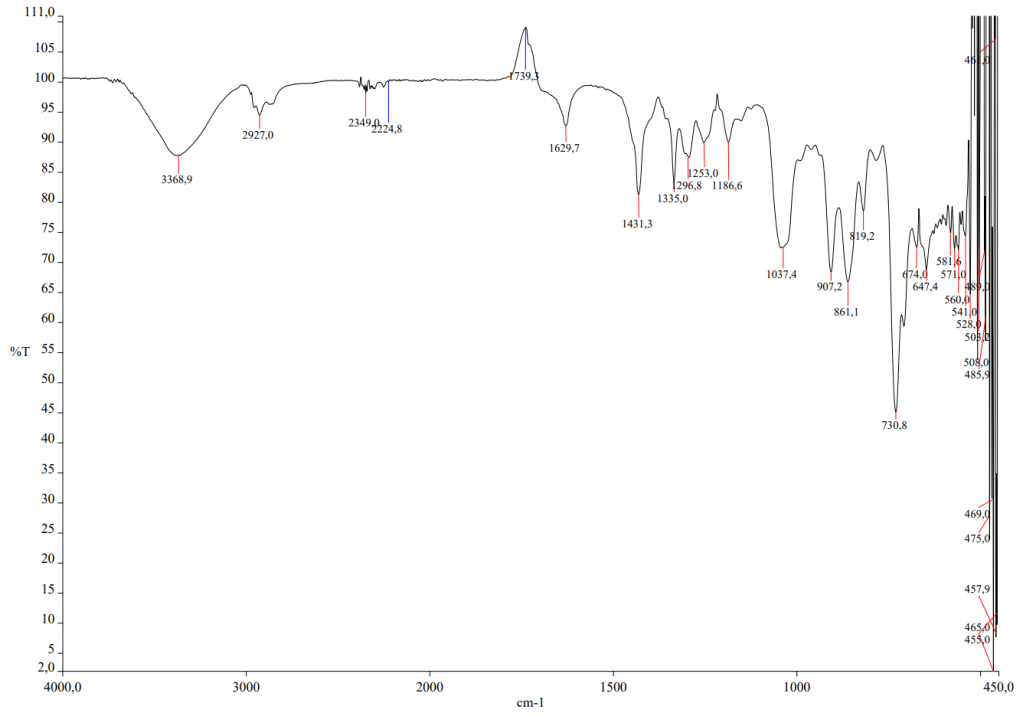
HRMS (ESI):  $m/z$  hesaplanan  $\text{C}_5\text{H}_8\text{ClNO}_2$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 150.0322, bulunan 150.0313.



Şekil 5.110: G54'ün  $^1\text{H}$  NMR spekturumu.

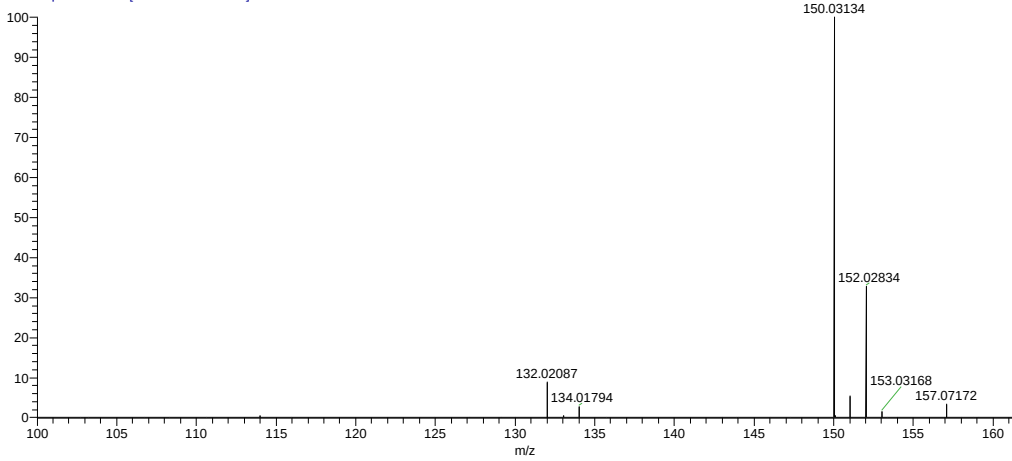


Şekil 5.111: G54'ün  $^{13}\text{C}$  NMR spekturumu.



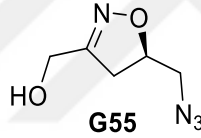
Şekil 5.112: G54'ün IR spekturumu.

py326-1 #14 RT: 0.19 AV: 1 NL: 7.84E5  
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-500.0000]



Şekil 5.113: G54'ün HRMS spektrumu.

### 5.3.3. (R)-(5-(azidometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)metanol'ün (G55) Sentezi



Azot atmosferi altında **G54** (101.6 mg, 0.62 mmol) ve  $\text{NaN}_3$  (242.3 mg, 3.73 mmol) 2 mL DMSO içerisindeki süspansiyonu 60 °C'de 48 saat ısıtıldı. Reaksiyon 10 mL brine (doğru tuzlu su çözeltisi) ilave edilerek durduruldu. EA (3x5 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silica jel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. %40 verimle **G55** elde edildi. Turuncu, viskoz sıvı.

Rasemik sentezde kullanılan reaksiyon şartlarında (R)-55 enantiyosaf olarak sentezlendi.

**G54** (83.4 mg, 0.56 mmol),  $\text{NaN}_3$  (217 mg, 3.35 mmol) solvent 2 mL. Verim: %41

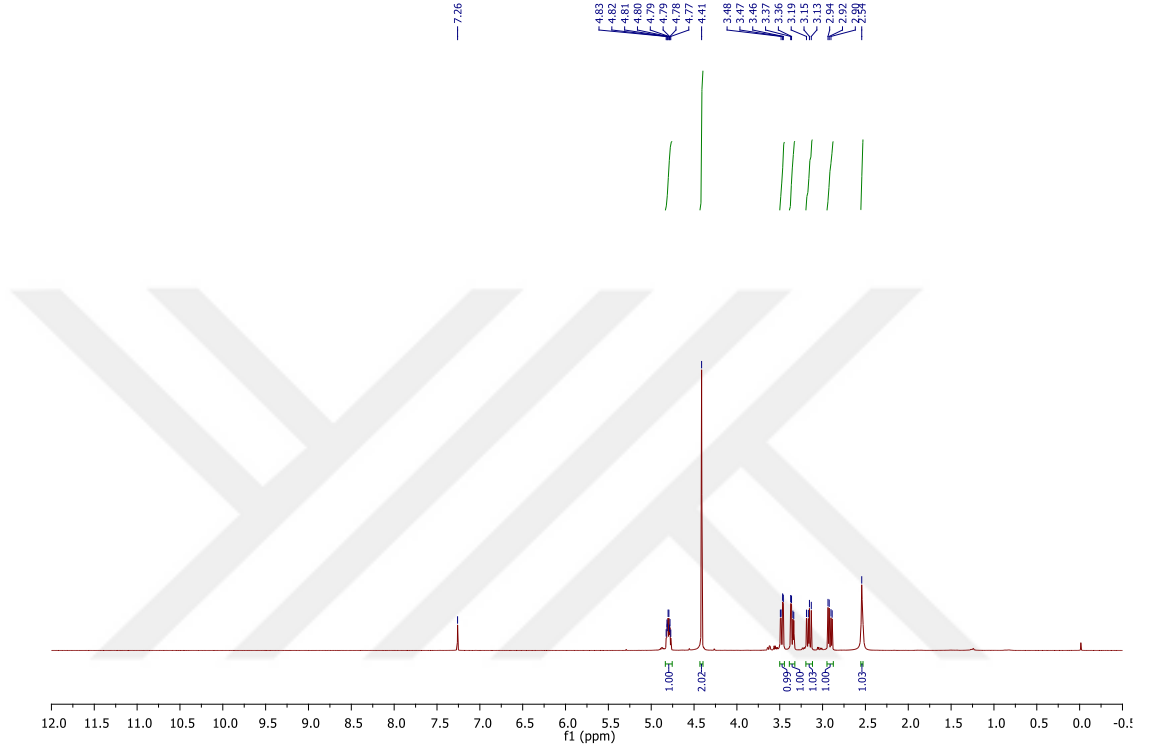
$R_f$ : 0.13 (50%, EtOAc/Hek).

$[\alpha]_D^{25}$ : -211.5 (c = 0.4, EtOAc).

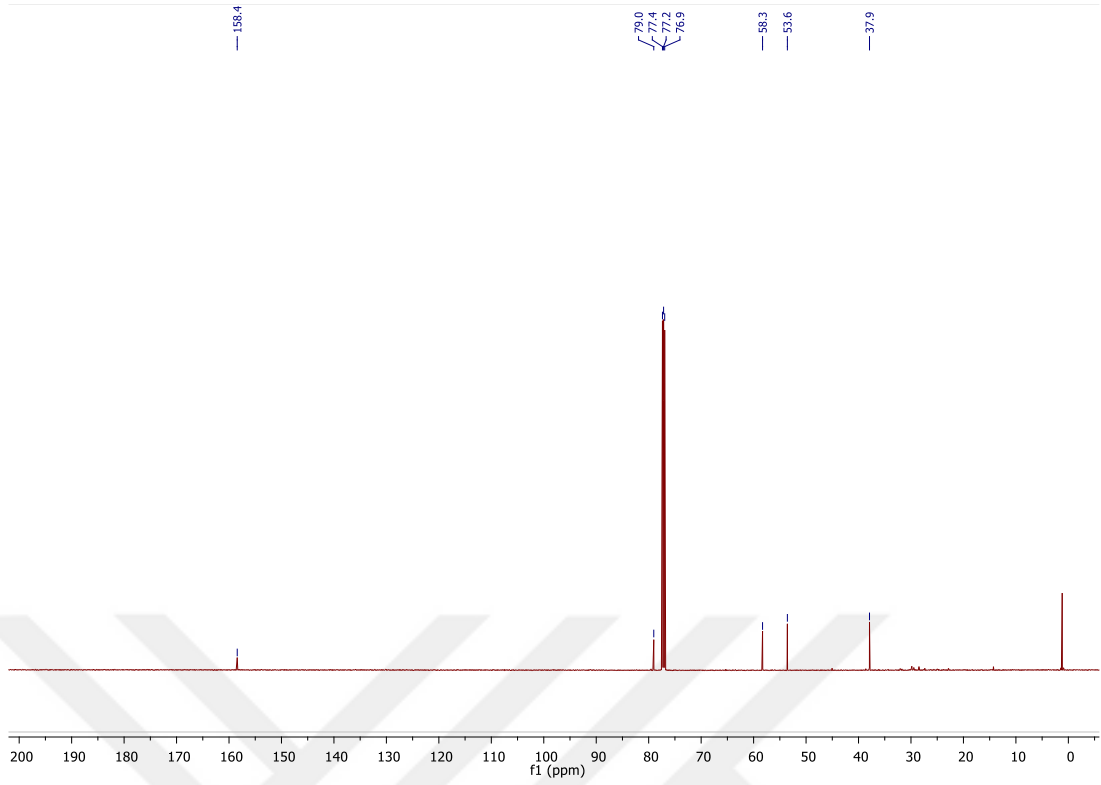
FTIR (ATR):  $\nu$  = 3384, 2103  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.80 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.48 (dd,  $J = 13.1, 4.1$  Hz, 1H), 3.35 (dd,  $J = 13.1, 5$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 17.4, 10.8$  Hz, 1H), 2.91 (dd,  $J = 17.4, 7$  Hz, 1H), 2.54 (brs, 1H) ppm.

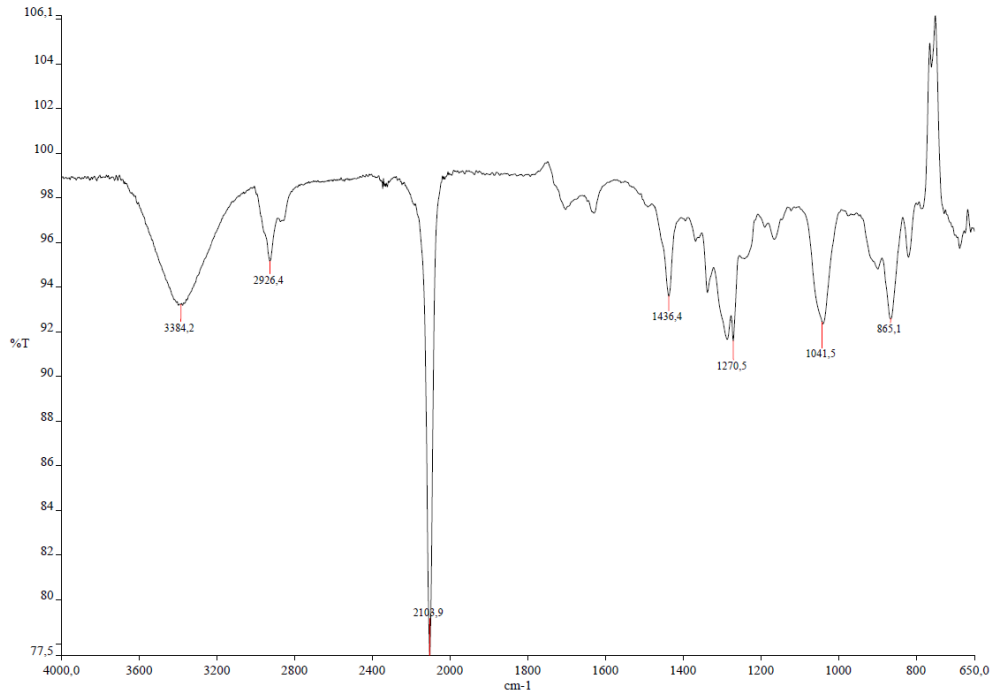
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158.8, 79.0, 58.0, 53.5, 37.9 ppm.



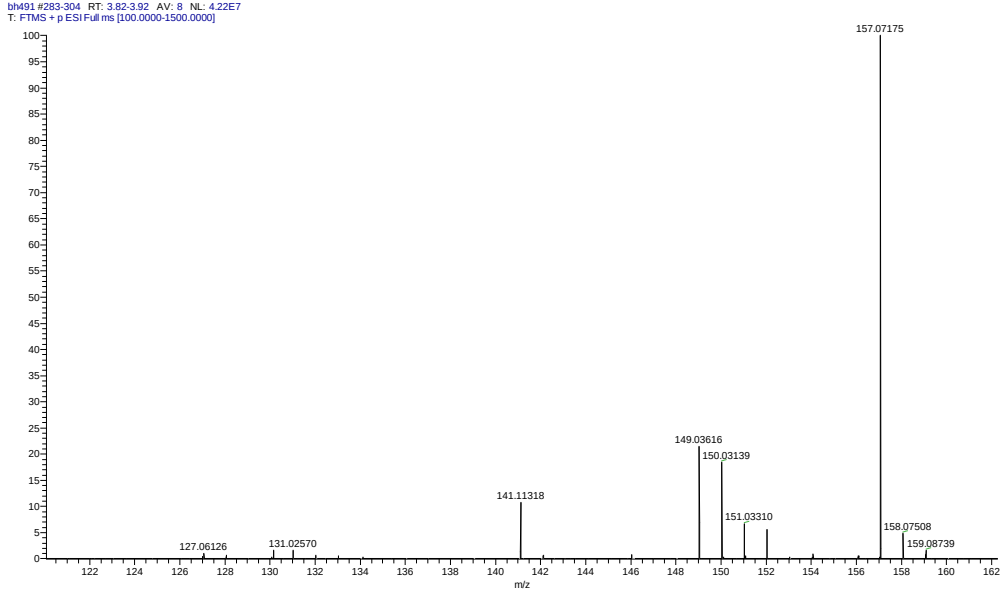
Şekil 5.114: G55'in  $^1\text{H}$  NMR spekturumu.



Şekil 5.115: G55'in  $^{13}\text{C}$  NMR spekturumu.

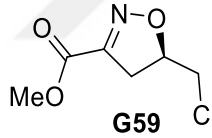


Şekil 5.116: G55'in IR spekturumu.



Şekil 5.117: G55'in HRMS Spektrumu.

#### 5.3.4. Metil (*R*)-5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-karboksilat'ın (G59) sentezi



**G53** (99.4 mg, 0.61 mmol) azot atmosferinde kuru metanol (10 mL) içerisinde çözüldü.  $\text{SOCl}_2$  (0.61 mmol) damla damla reaksiyon karışımına eklendi. Reaksiyon bir gece karıştırıldı. Azot atmosferindeyken  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ile pH 7'ye ayarlandı. Metanol evaporatörde uçuruldu. Kalan ham ürün DCM (3x5 mL) içerisinde çözülüp brine (5 mL) ile ekstrakte edildi. Ham ürün silika jel kolonda EA/Hek kullanılarak saflaştırıldı. **G59** %65 verim ile elde edildi. Açık sarı renkli sıvı.

$R_f$ : 0.59 (50%, EtOAc/Hek).

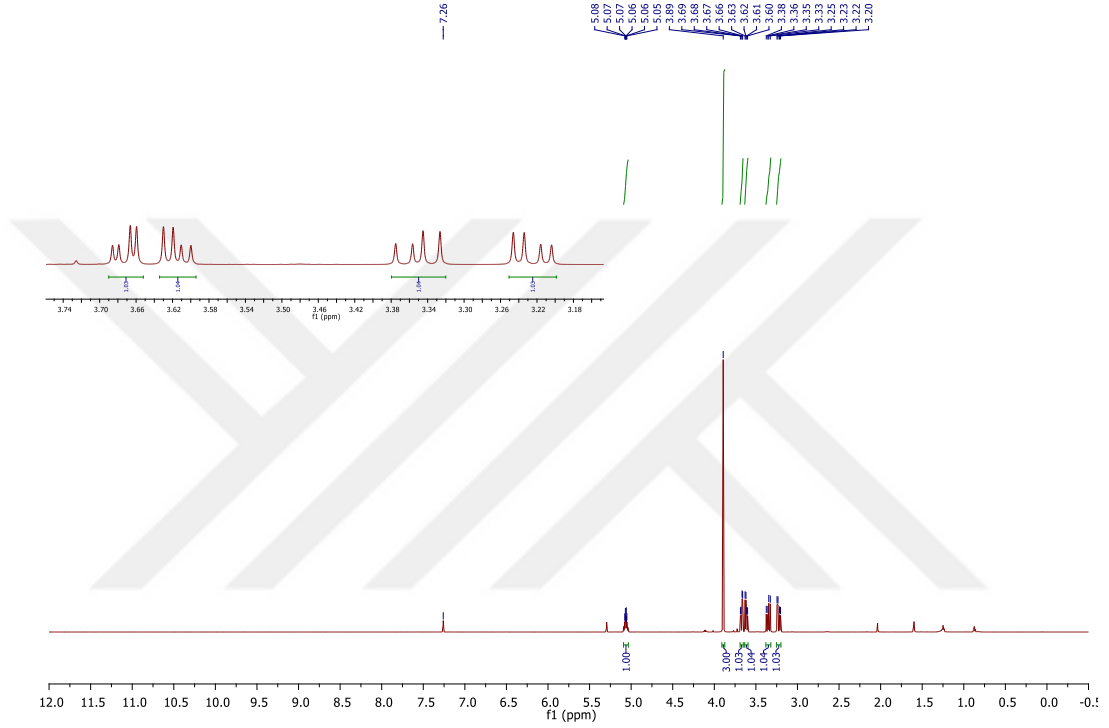
$[\alpha]_D^{25}$ : -66.2 ( $c = 0.68$ , EtOAc).

FTIR (ATR):  $\nu = 1724 \text{ cm}^{-1}$ .

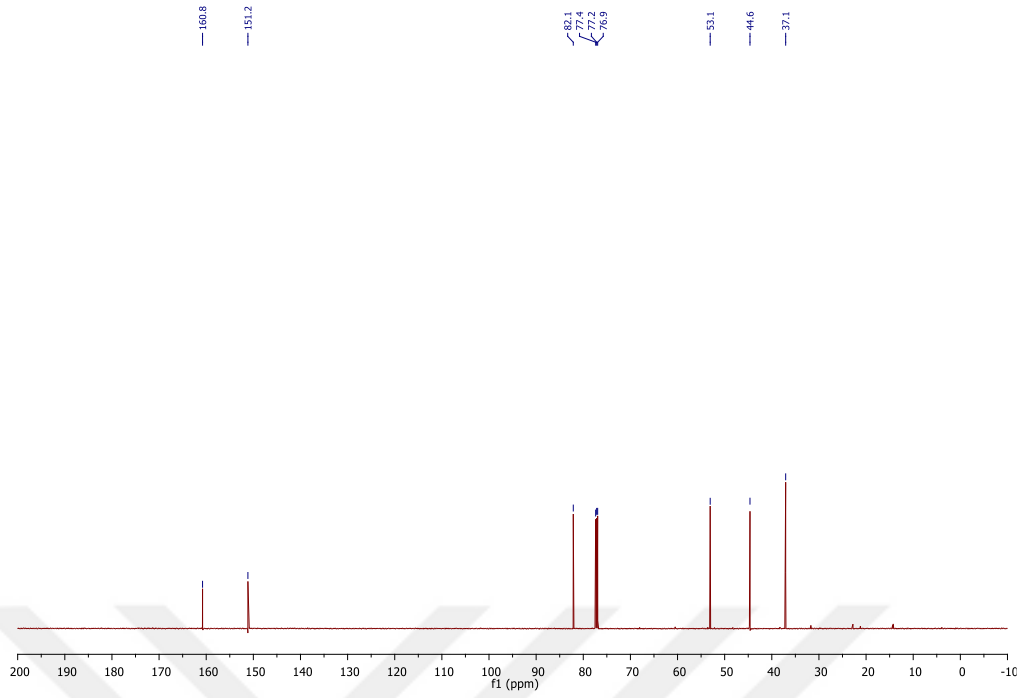
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.06 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (dd,  $J = 11.7, 4.1$  Hz, 1H), 3.61 (dd,  $J = 11.7, 6.4$  Hz, 1H), 3.35 (dd,  $J = 18.0, 11.2$  Hz, 1H), 3.22 (dd,  $J = 18.0, 7.2$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.8, 151.2, 82.1, 53.1, 44.6, 37.1 ppm.

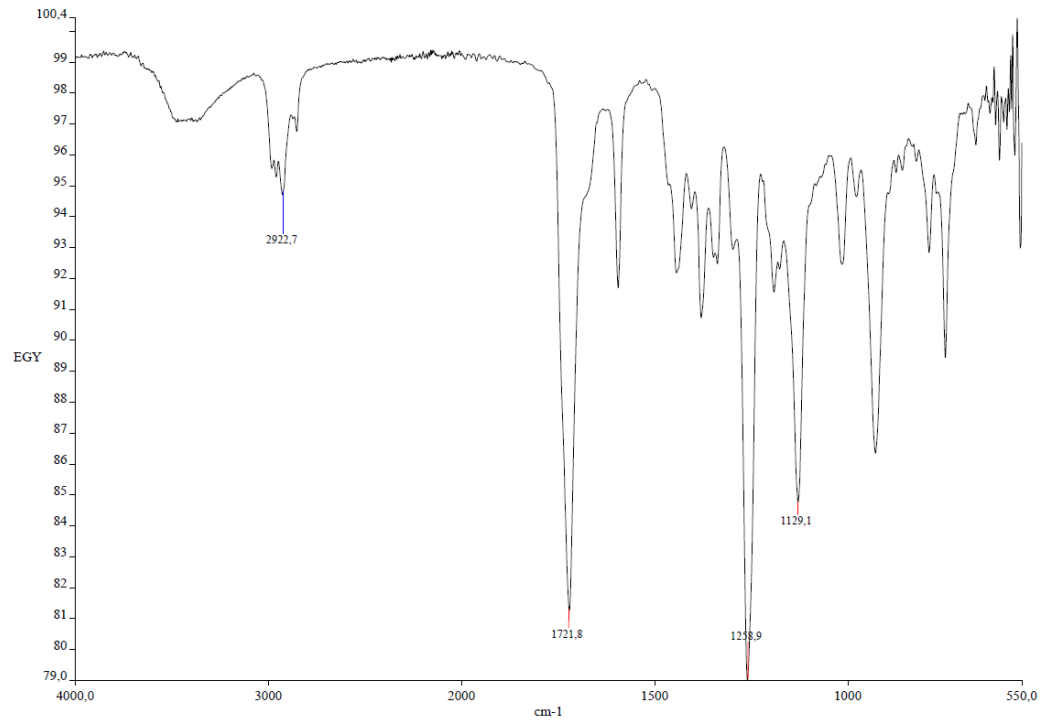
HRMS (ESI):  $m/z$  hesaplanan  $\text{C}_6\text{H}_8\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 178.0271, bulunan 178.0265.



Şekil 5.118: G59'un  $^1\text{H}$  NMR spekturumu.

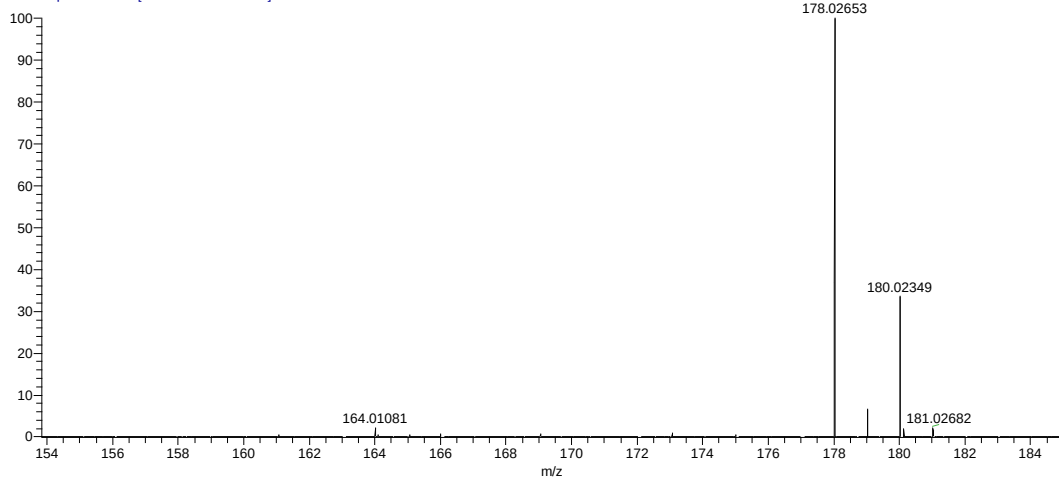


Şekil 5.119: G59'un  $^{13}\text{C}$  NMR spekturumu.



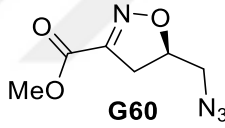
Şekil 5.120: G59'un IR spekturumu.

bt489 #3-15 RT: 0.04-0.20 AV: 13 NL: 1.39E8  
T: FTMS + p ESI Full ms [133.4000-2000.0000]



Şekil 5.121: G59'un HRMS spekturumu.

### 5.3.5. Metil (*R*)-5-(azidometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-karboksilat'ın (G60) Sentezi



Azot atmosferi altında **G59** (50.7 mg, 0.29 mmol) ve NaN<sub>3</sub> (111.4 mg, 1.71 mmol) 2 mL DMSO içerisindeki süspansiyonu 40 °C'de 48 saat ısıtıldı. Reaksiyon 10 mL brine (doğru tuzlu su çözeltisi) ilave edilerek durduruldu. EA (3x5 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Tek spot oluşan ürün %90 verimle **G60** elde edildi. Turuncu, viskoz sıvı.

Rasemik sentezde kullanılan reaksiyon şartlarında (*R*)-G60 enantiyosaf olarak sentezlendi.

G60 (62.7 mg, 0.35 mmol), NaN<sub>3</sub> (137.7 mg, 2.12 mmol) solvent 2 mL. Verim: %90  
R<sub>f</sub>: 0.38 (50%, EtOAc / Hek).

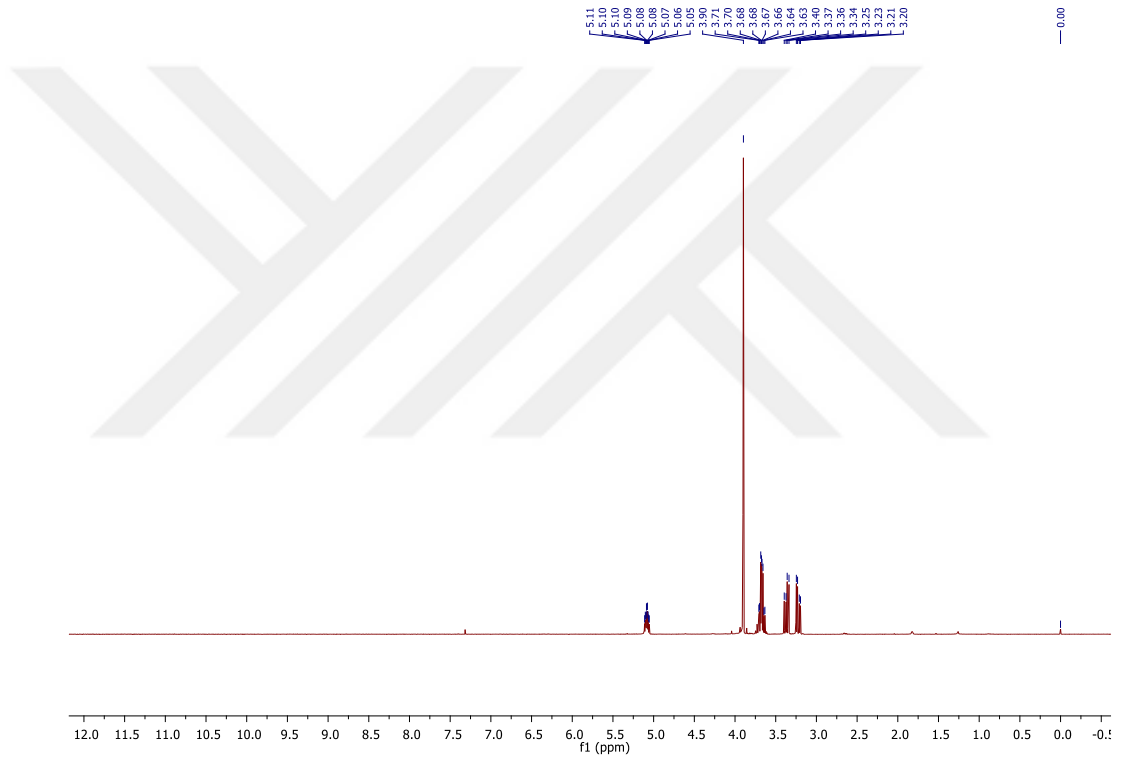
$[\alpha]_D^{25}$  : -100.8 (c = 0.62, EtOAc).

FTIR (ATR):  $\nu$  = 1724, 2102  $\text{cm}^{-1}$ .

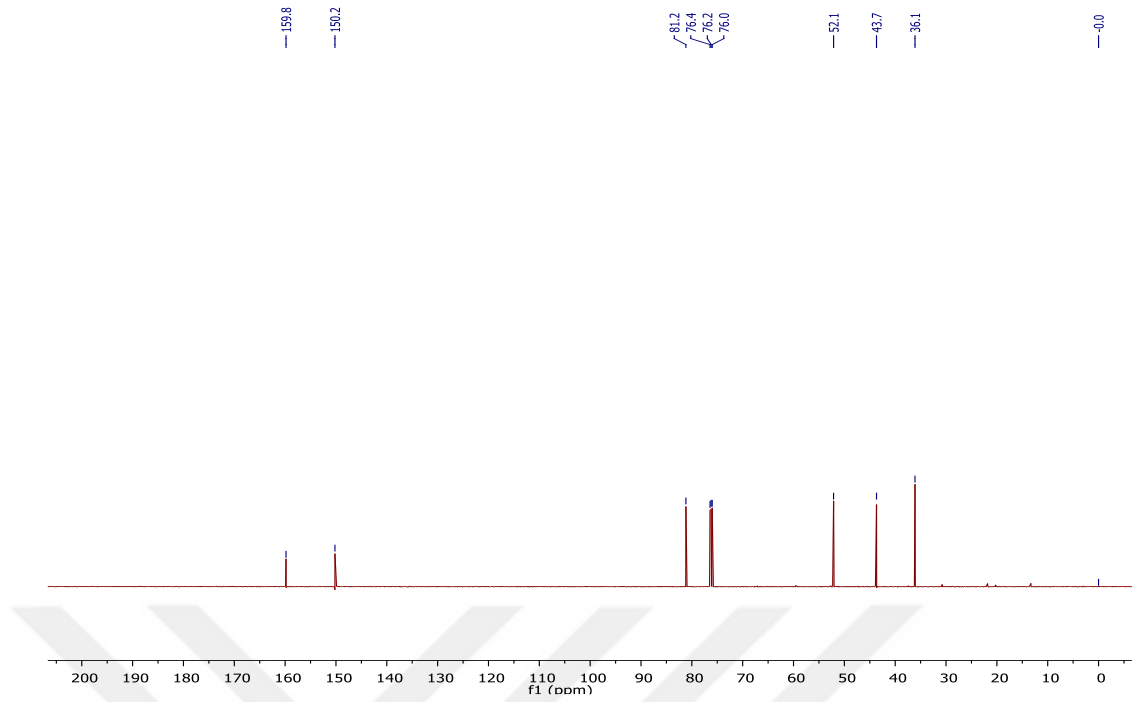
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.00 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (dd,  $J$  = 11.7, 4.1 Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J$  = 11.7, 6.4 Hz, 1H), 3.29 (dd,  $J$  = 18.0, 11.1 Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J$  = 18.0, 7.2 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.6, 150.0, 81.0, 51.9, 43.5, 35.9 ppm.

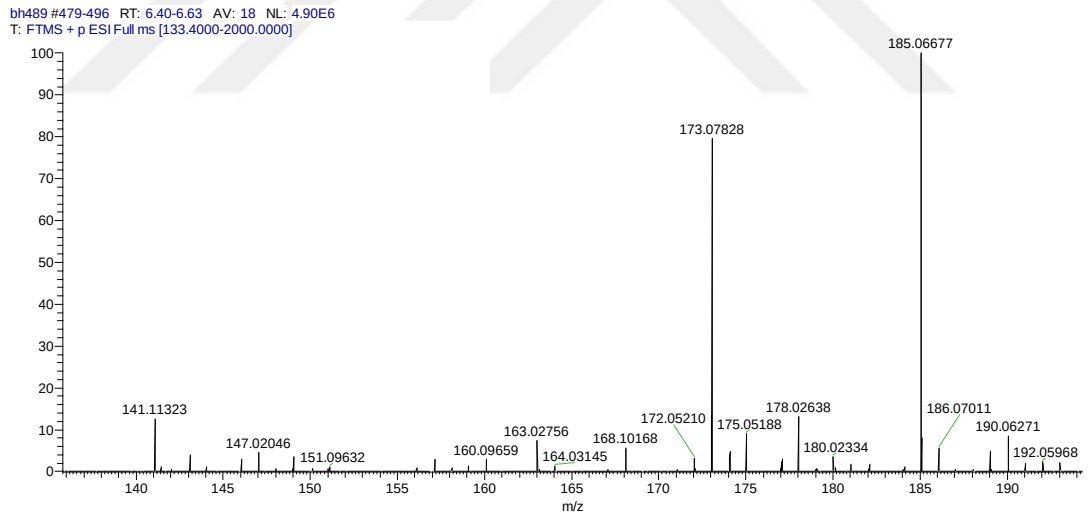
HRMS (ESI):  $m/z$  hesaplanan  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 185.0675, bulunan 185.0668.



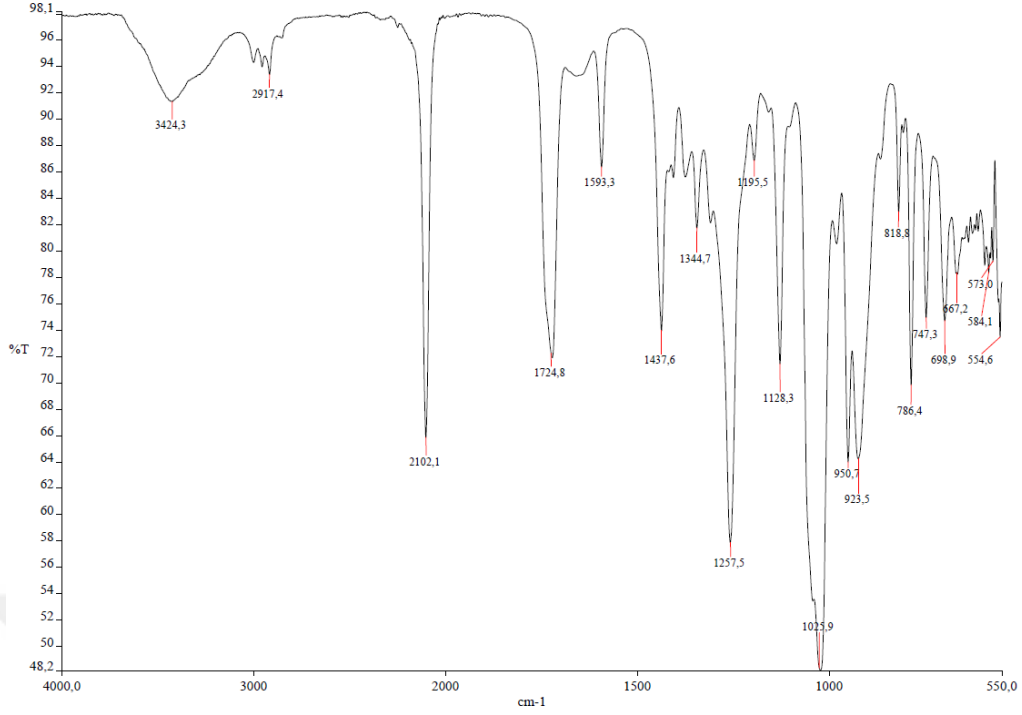
Şekil 5.122: G60'ın  $^1\text{H}$  NMR spekturumu.



Şekil 5.123: G60'ın <sup>13</sup>C NMR spekturumu.

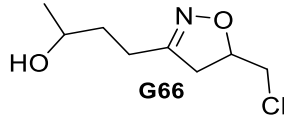


Şekil 5.124: G60'ın IR spekturumu.



Şekil 5.125: G60'ın HRMS spekturumu.

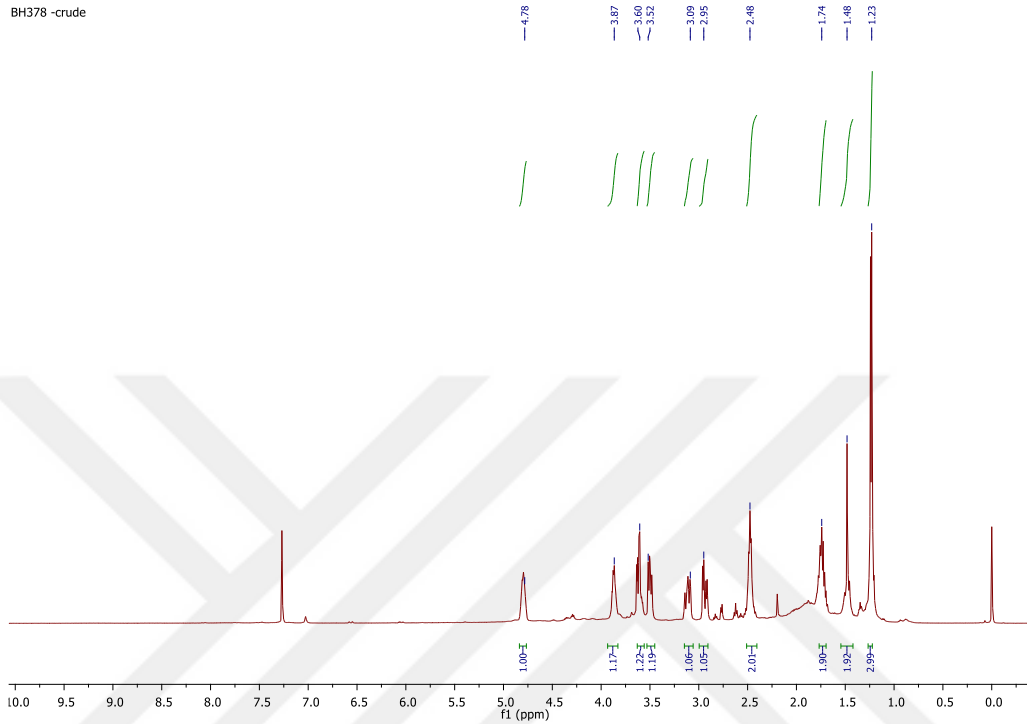
### 5.3.6. 4-(5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)bütan-2-ol'ün (G66) Sentezi



**G59** (21 mg, 0.11 mmol) MeOH (3 mL) içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutulup 5 mg Pd/C reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyona vakum uygulandıktan sonra hızlı bir şekilde H<sub>2</sub> gazı verildi. Bu işlem birkaç defa yapıldıktan sonra reaksiyon karışımı aynı sıcaklıkta 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve başlangıç maddesinin bitmemesi üzerine oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip doymuş NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) çözeltisi ile durduruldu. EA (3x5 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup süzülde. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon verimi %90. Renksiz, sıvı.

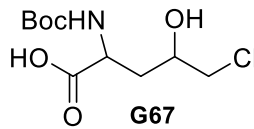
R<sub>f</sub>: 0.24 (20%, EtOAc / Hek).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.78 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.60 (dd,  $J = 15, 5$  Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J = 15, 5$  Hz, 1H), 3.09 (dd,  $J = 10, 5$  Hz, 1H), 2.95 (dd,  $J = 10, 5$  Hz, 1H), 2.48 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.23 (t,  $J = 6.2$  Hz, 3H) ppm.



Şekil 5.126: G66'nın  $^1\text{H}$  NMR spekturumu.

#### 5.4.1. 2-((*tert*-bütoksikarbonil)amino)-5-kloro-4-hidroksipentanoik asit'in (G67) Sentezi



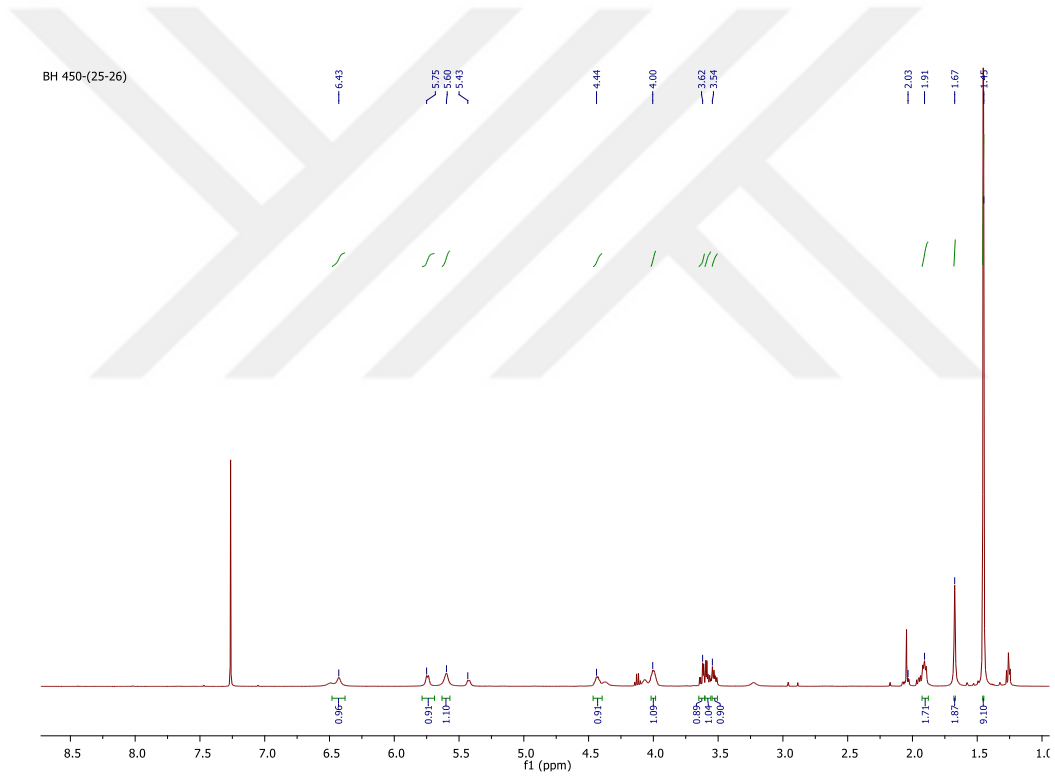
**G59** (70 mg, 0.39 mmol)  $-30^\circ\text{C}$ 'de MeOH/THF (3:1, 2 mL) karışımı içerisinde çözüldü. Reaksiyona sırası ile  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (76.5 mg, 0.59 mmol) ve  $\text{BoC}_2\text{O}$  (128.8 mg, 0.59 mmol) ilave edildi. Reaksiyon aynı sıcaklıkta 10 dakika karıştıktan sonra reaksiyona  $\text{NaBH}_4$ 'ün (73.8 mg, 1.95 mmol) yavaş yavaş ilavesi ile reaksiyon rengi hızla siyaha döndü. Reaksiyon karışımı aynı sıcaklıkta 5 saat karıştırıldı. Reaksiyon,

TLC ile kontrol edilip doymuş  $\text{NH}_4\text{OH}$  (3 mL) çözeltisi ile durduruldu. MeOH/THF karışımı evaporatörde uçuruldu. Kalan ham ürün EA (3x5 mL) içerisinde çözülüp ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolonda EA/Hek kullanılarak saflaştırıldı. Reaksiyon verimi %42. Renksiz, sıvı.

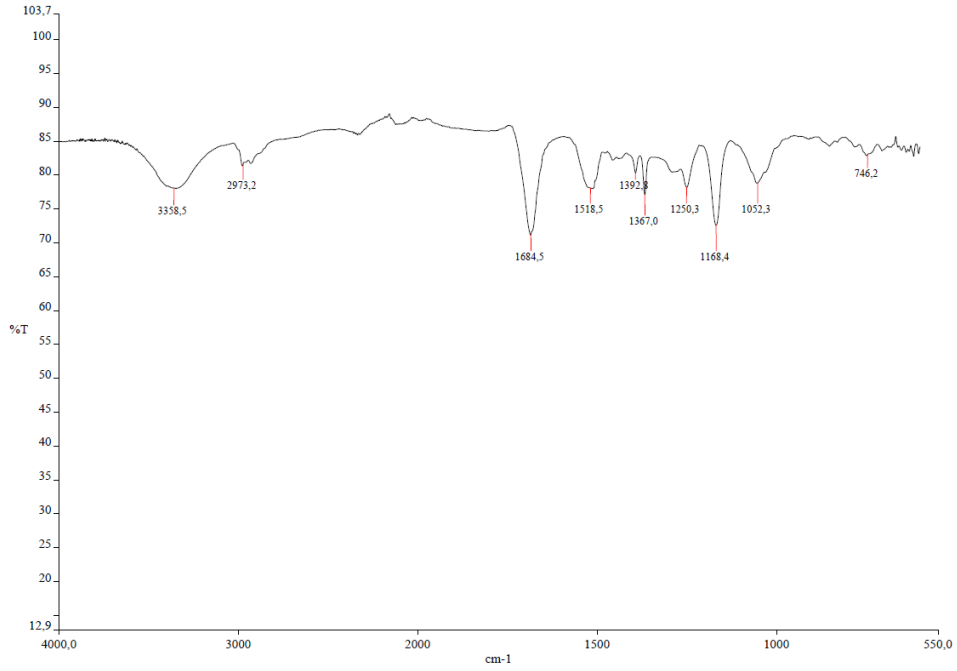
$R_f$ : 0.46 (50%, EtOAc / Hek).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.43 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 1.67 (s, 2H), 1.45 (s, 9H) ppm.

FTIR (ATR):  $\nu = 1724, 2102 \text{ cm}^{-1}$ .

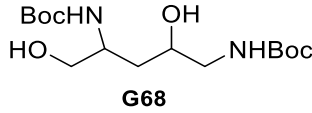


Şekil 5.127: G67'nin  $^1\text{H}$  NMR spekturumu.



Şekil 5.128: G67'nin IR spekturumu.

#### 5.4.2. di-*tert*-bütil (2,5-dihidroksipentan-1,4-diil)dikarbamat'ın (G68) Sentezi

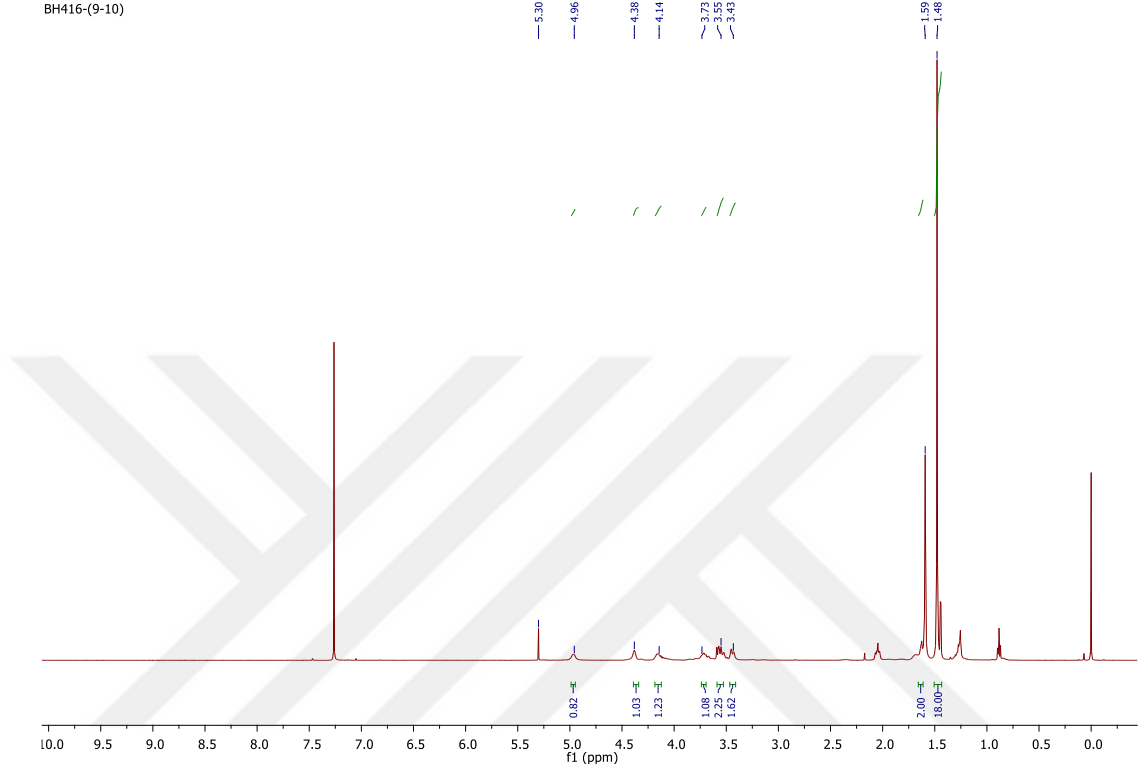


**G55** (14 mg, 0.09 mmol) -30°C'de MeOH/THF (3:1, 2 mL) karışımı içerisinde çözüldü. Reaksiyona sırası ile NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (18.4 mg, 0.14 mmol) ve BoC<sub>2</sub>O (30.5 mg, 0.14 mmol) ilave edildi. Reaksiyon aynı sıcaklıkta 10 dakika karıştıktan sonra reaksiyona NaBH<sub>4</sub>'ün (17.02 mg, 0.45 mmol) yavaş yavaş ilavesi ile reaksiyon rengi hızla siyaha döndü. Reaksiyon karışımı aynı sıcaklıkta 5 saat karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip doymuş NH<sub>4</sub>OH (3 mL) çözeltisi ile durduruldu ve MeOH/THF karışımı evaporatörde uçuruldu. Kalan ham ürün EA (3x5 mL) içerisinde çözülüp ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolonda EA/Hek kullanılarak saflaştırıldı. Reaksiyon verimi %40. Renksiz, viskoz.

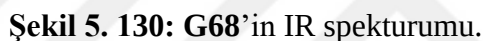
R<sub>f</sub>: 0.32 (80%, EtOAc / Hek).

FTIR (ATR):  $\nu = 3373.0, 2975.9, 1669.1 \text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.96 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.73 (brs, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 1.73 (brs, 2H), 1.48 (s, 18H) ppm.



Şekil 5.129: G68'in  $^1\text{H}$  NMR spekturumu.

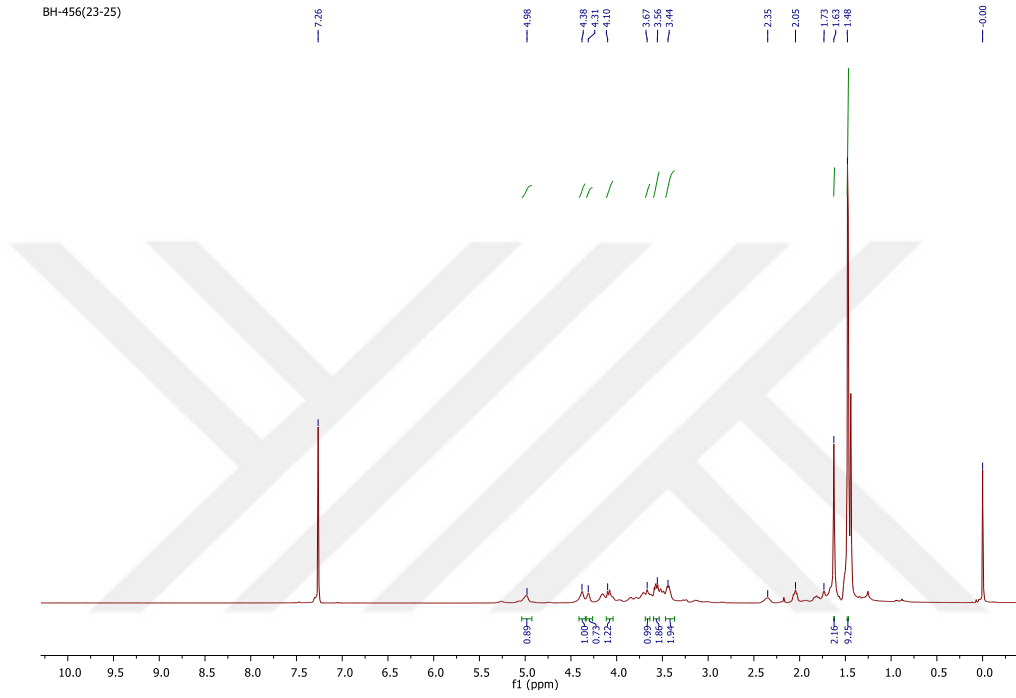
CC(C(CO)O)C(CO)OCCN(C)C  
**G69**

141

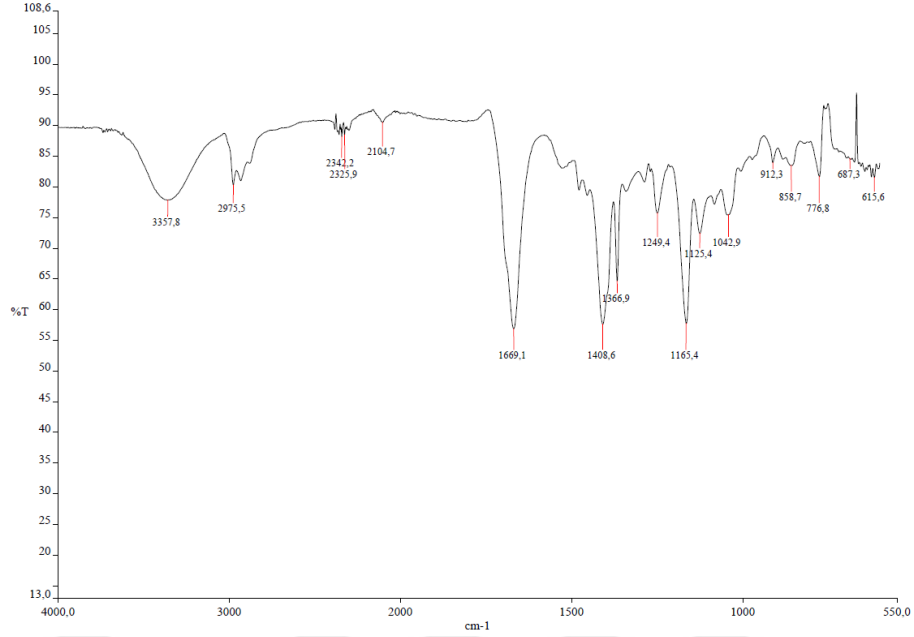
R<sub>f</sub>: 0.28 (80%, EtOAc / Hek).

FTIR (ATR):  $\nu$  = 3358, 2976, 2326, 2105, 1669 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.98 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.67 (brs, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 1.73 (brs, 2H), 1.48 (s, 9H) ppm.

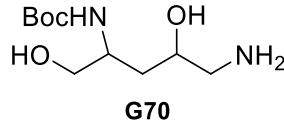


Şekil 5.131: G69'un <sup>1</sup>H NMR spekturumu.



Şekil 5.132: G69'un IR spekturumu.

#### 5.4.4. *tert*-bütil (5-amino-1,4-dihidroksipentan-2-il)karbamat'ın (G70) Sentezi



**G55** (44 mg, 0.25 mmol) -30°C'de MeOH/THF (3:1, 2 mL) karışımı içerisinde çözüldü. Reaksiyona sırası ile NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (97.19 mg, 0.75 mmol) ve BoC<sub>2</sub>O (163.69 mg, 0.75 mmol) ilave edildi. Reaksiyon aynı sıcaklıkta 10 dakika karıştıktan sonra reaksiyona NaBH<sub>4</sub>'ün (94.58 mg, 2.5 mmol) yavaş yavaş ilavesi ile reaksiyon rengi hızla siyaha döndü. Reaksiyon karışımı aynı sıcaklıkta 5 saat karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip doymuş NH<sub>4</sub>OH (3 mL) çözeltisi ile durduruldu ve MeOH/THF karışımı evaporatörde uçuruldu. Kalan ham ürün EA (3x5 mL) içerisinde çözülüp ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolonda EA/Hek kullanılarak saflaştırıldı. Reaksiyon verimi %40. Renksiz, viskoz.

Rasemik sentezde kullanılan reaksiyon şartlarında (*R*)-G70 enantiyosaf olarak sentezlendi.

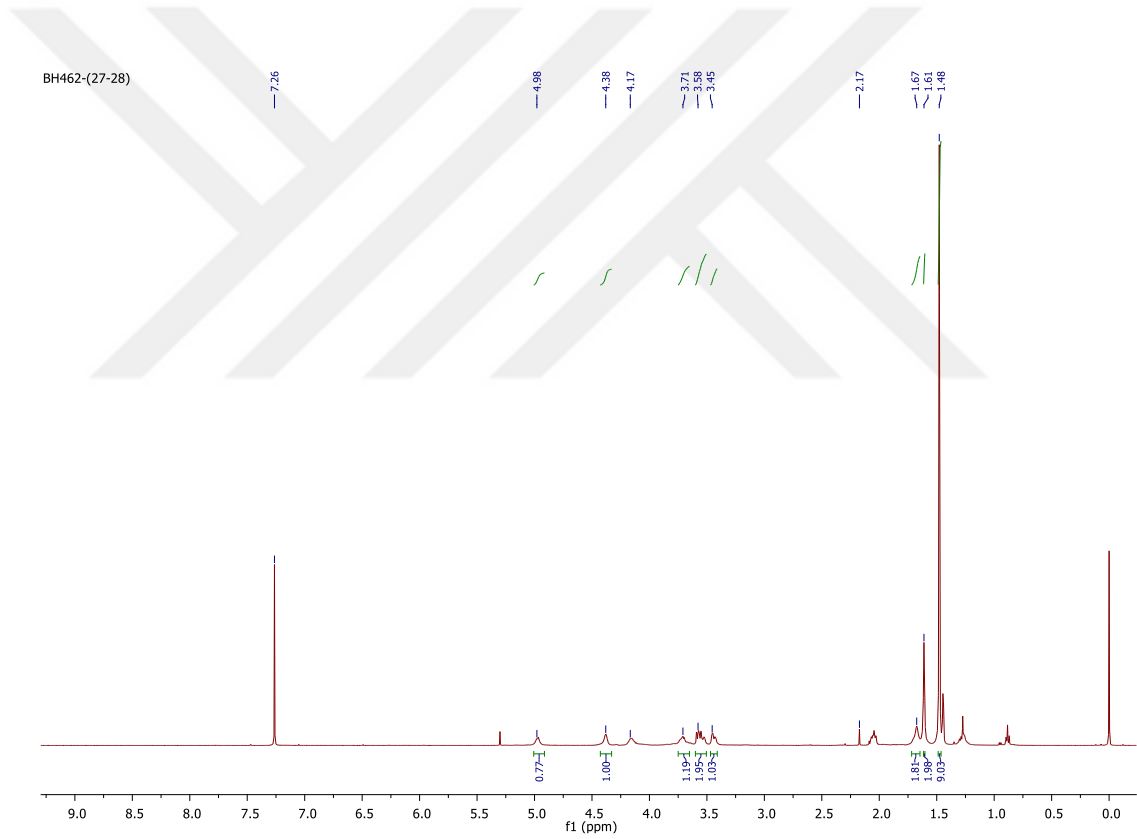
G55 (42 mg, 0.24 mmol), NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (9.93 mg, 0.72 mmol), BoC<sub>2</sub>O (157.14 mg, 0.72 mmol), NaBH<sub>4</sub> (90.8 mg, 2.4 mmol) solvent 4 mL. Verim: %39.

R<sub>f</sub>: 0.2 (80%, EtOAc / Hek).

[α]<sub>D</sub><sup>rt</sup> : -10.42 (c = 3.6x10<sup>-3</sup>, EA).

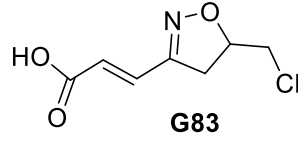
FTIR (ATR): ν = 3375, 2976, 1669, 1412, 1367 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.98 (brs, 1H), 4.38 (brs, 1H), 3.71 (brs, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.45 (brs, 1H), 1.67 (brs, 2H), 1.48 (s, 9H).



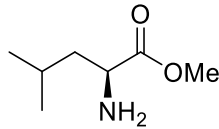
Şekil 5.133: G70'in <sup>1</sup>H NMR spekturumu.

### 5.6.1. (E)-3-(5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)akrilik asit'in (G83) Sentezi

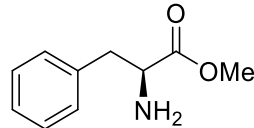


**G42** (125 mg, 0.72 mmol) aseton içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımına Jones reaktifi (2.5 M, 0.56 mL, 1.44 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon, TLC ile kontrol edilip brine (doygun tuzlu su çözeltisi) ilave edilerek durduruldu. Çözücü evaporatör uçuruldu. Reaksiyon karışımı DCM (3x5 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Tek spot oluşan ürün %80 verimle **G83** elde edildi. Açık sarı, katı. Elde edilen ara ürün herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan sonraki basamağa geçildi.

### 5.6.2. L-Lösin metil ester ve L-fenilalanin metil ester'in Sentezi



L-Lösin metil ester



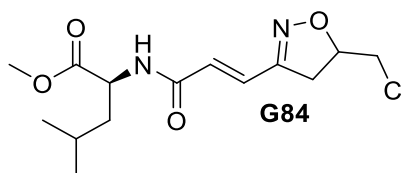
L-fenilalanin metil ester

L-lösin metil ester hidroklorit (250 mg, 1.38 mmol) 10 mL H<sub>2</sub>O içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımına K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (190.2 mg, 1.38 mmol) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 10 dakika boyunca karıştırıldı. Reaksiyon, TLC ile kontrol edildi ve DCM (3x5 mL) ilave edilerek ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Tek spot oluşan ürün %80 verimle elde edildi. Açık sarı, katı. Elde edilen ara ürün herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan sonraki basamağa geçildi.

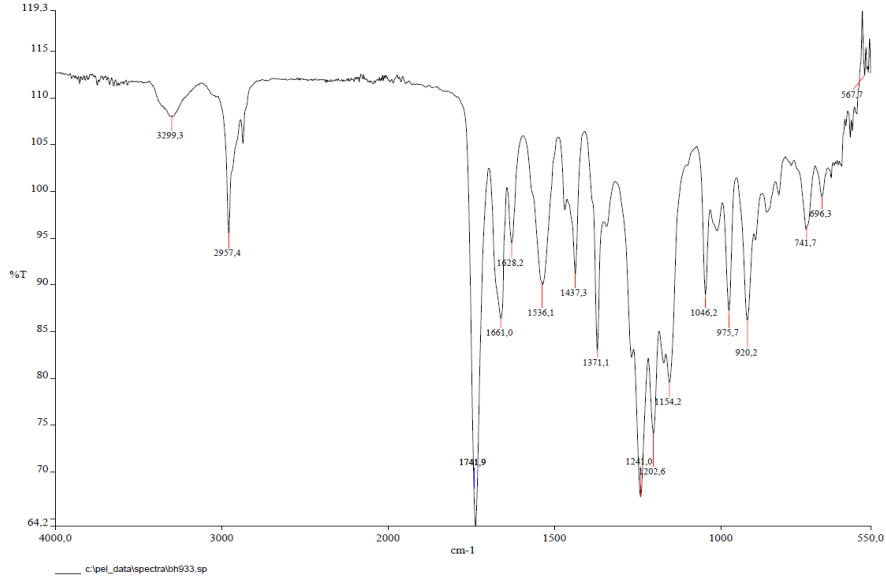
Aynı şartlarda L-fenilalanin metil ester sentezi gerçekleştirildi.

L-fenilalanin metil ester (120 mg, 0.56 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (77.4 mg, 0.56 mmol), solvent 5 mL. Verim: %80.

### 5.6.3. Metil ((E)-3-(5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)akriloil)-L-lösinat (G84) Sentezi

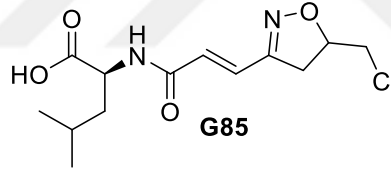


Karboksilik asit **G83** (108.7 mg, 0.57 mmol) DCM içerisinde çözüldü. HOBt (85.1 mg, 0.63 mmol) ve EDC.HCl (132.4 mg, 0.68 mmol) sırası ile reaksiyon karışımına ilave edildi ve 1 saat reaksiyon oda sıcaklığında karıştırıldı. Süre sonunda TLC ile reaksiyon kontrolü yapıldı ve başlangıç maddesi **G83**'ün bittiği anlaşıldı. Bunun üzerine reaksiyon karışımına L-Lösin metil ester (89.7 mg, 0.68 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 16 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Yapılan TLC'de reaksiyonun bitmesi üzerine DCM evaporatör'de reaksiyon ortamından uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına H<sub>2</sub>O ve EtOAc (3x5 mL) edilerek ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik fazlara NaHCO<sub>3</sub>, sitrik asit ve su ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika jel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. Reaksiyon verimi %40. Renksiz, viskoz.

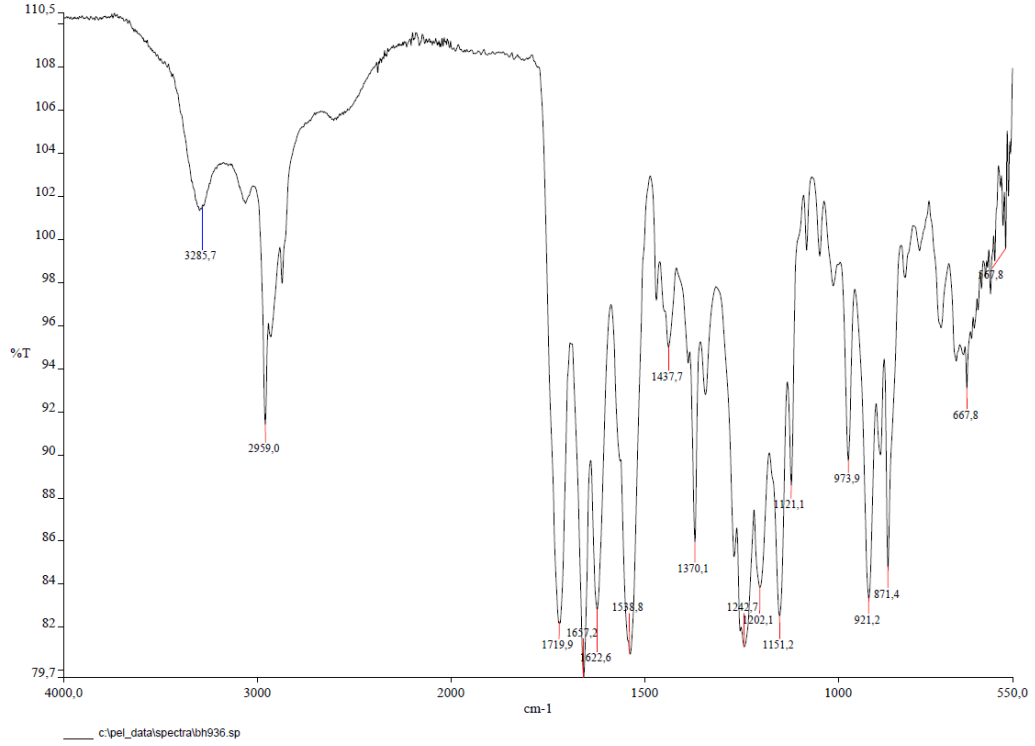


Şekil 5.134: G84'ün IR spekturumu.

#### 5.6.4. ((*E*)-3-(5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)akriloil)-L-lösin (G85) Sentezi

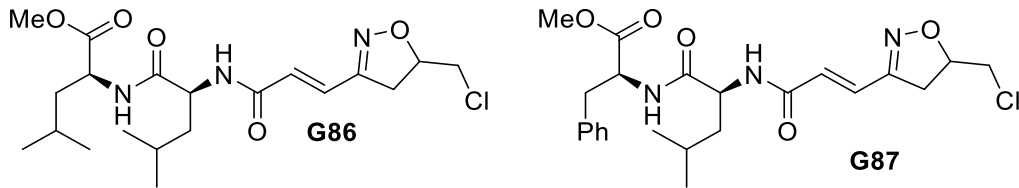


**G84** (113 mg, 0.36 mmol) dioksan su karışımı (5/5 mL) içerisinde çözüldü. LiOH (8.5 mg, 0.36 mmol) reaksiyon karışımına yavaş yavaş ilave edildi. 1 saat reaksiyon oda sıcaklığında karıştırıldı. Süre sonunda TLC ile reaksiyon kontrolü yapıldı ve başlangıç maddesi **G84**'ün bittiği anlaşıldı. Reaksiyon karışımının pH'ı 1M HCl çözeltisi ile 2'ye ayarlandı. EtOAc (3x5 mL) ile ekstraksiyonu yapıldı. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulup süzüldü.



Şekil 5.135: G85'in IR spekturumu.

#### 5.6.5. Metil ((*E*)-3-(5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)akriloil)-L-lösin-L-lösinat (G86) ve metil ((*E*)-3-(5-(klorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)akriloil)-L-lösil-L-fenillalaninat (G90) Sentezi



Karboksilik asit **G85** (23 mg, 0.12 mmol) DCM (5 mL) içerisinde çözöldü. HOBt (17.6 mg, 0.13 mmol) ve EDC.HCl (27.3 mg, 0.14 mmol) sırası ile reaksiyon karışımına ilave edildi ve 1 saat reaksiyon oda sıcaklığında karıştırıldı. Süre sonunda TLC ile reaksiyon kontrolü yapıldı ve başlangıç maddesi **G85**'in bittiği anlaşıldı. Bunun üzerine reaksiyon karışımına ilgili amino asit ilave edildi. Reaksiyon 16 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Yapılan TLC'de reaksiyonun bitmesi üzerine DCM

evaporatör'de reaksiyon ortamından uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımına su ve etilasetat ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik fazlara NaHCO<sub>3</sub>, sitrik asit ve su ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika jel) ile EA/hek kullanılarak saflaştırıldı. Reaksiyon verimi %40. Renksiz, viskoz.

G86'nın sentez şartları;

G86 (23 gram, 0.12 mmol), HOBt (17.6 mg, 0.13 mmol), EDC.HCl (27.3 mg, 0.14 mmol), L-Lösin metil ester (18.36 mg, 0.14 mmol), solvent 5 mL. Verim: %40.

R<sub>f</sub>: 0.2 (50%, EtOAc / Hek).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -10.42 (c = 3.6x10<sup>-3</sup>, EA).

FTIR (ATR):  $\nu$  = 3375, 2976, 1669, 1412, 1367 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.48 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 5.08 – 4.90 (m, 1H), 4.60 (dddd, *J* = 22.0, 16.7, 8.5, 5.0 Hz, 3H), 3.73 (dd, *J* = 8.4, 3.6 Hz, 3H), 3.70 – 3.66 (m, 1H), 3.56 (dd, *J* = 11.4, 7.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 16.8, 10.7 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 16.9, 6.6 Hz, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.25 (s, 2H), 0.96 – 0.93 (m, 12H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.3, 164.8, 156.1, 77.8, 77.5, 77.2, 45.1, 42.2, 41.7, 36.9, 30.1.

G87'nin sentez şartları;

G85 (23 gram, 0.12 mmol), HOBt (17.6 mg, 0.13 mmol), EDC.HCl (27.3 mg, 0.14 mmol), L-Lösin metil ester (25.1 mg, 0.14 mmol), solvent 5 mL. Verim: %40.

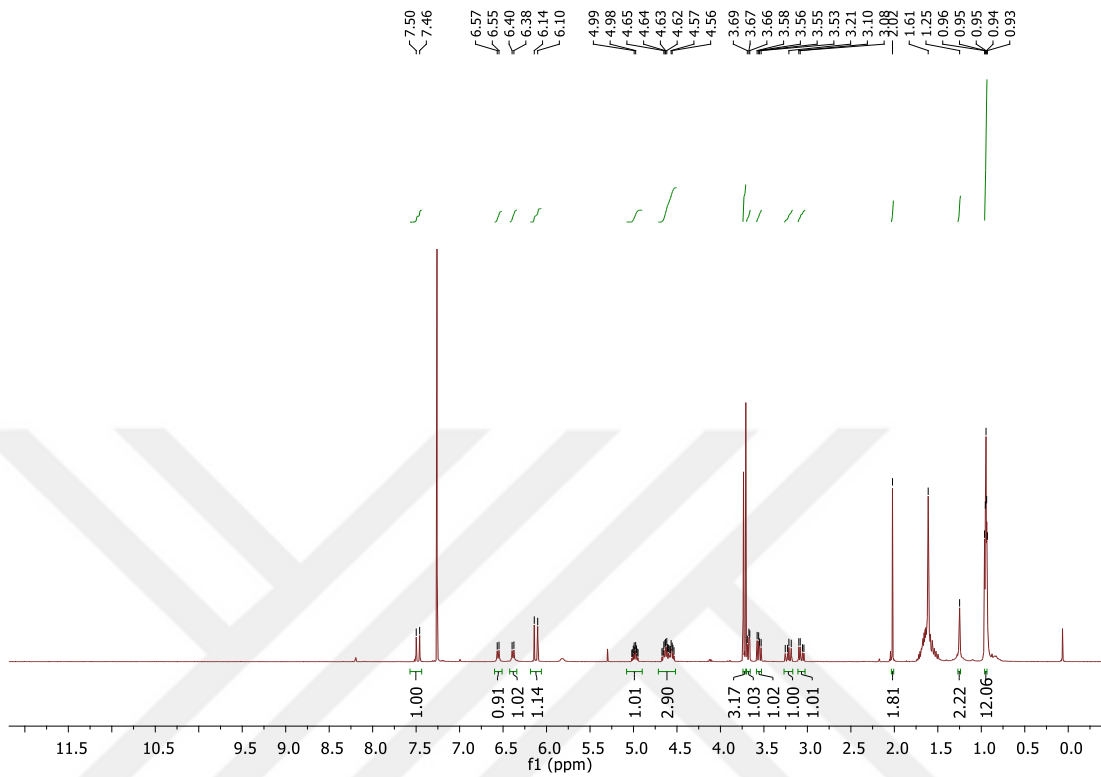
R<sub>f</sub>: 0.2 (50%, EtOAc / Hek).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -10.42 (c = 3.6x10<sup>-3</sup>, EA).

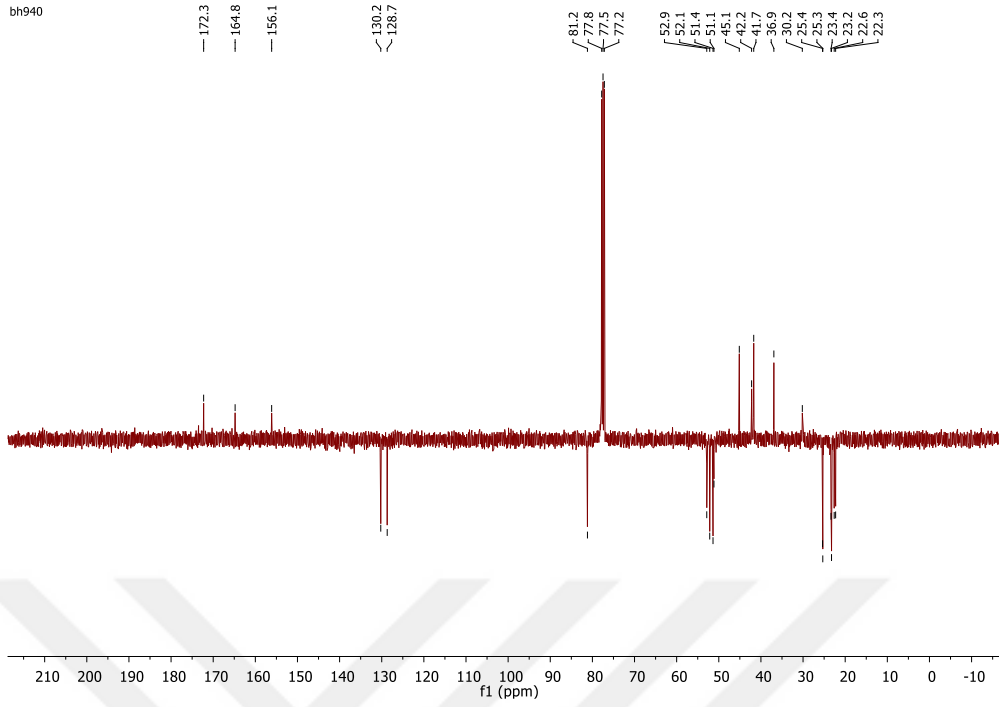
FTIR (ATR):  $\nu$  = 3375, 2976, 1669, 1412, 1367 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 2H), 6.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.95 – 4.87 (m, 1H), 4.77 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (dd, *J* = 11.4, 4.1 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 3.18 – 3.08 (m, 2H), 3.02 – 2.95 (m, 2H), 1.43 (td, *J* = 9.9, 4.1 Hz, 3H), 1.18 (s, 1H), 0.81 (dd, *J* = 6.0, 2.8 Hz, 6H).

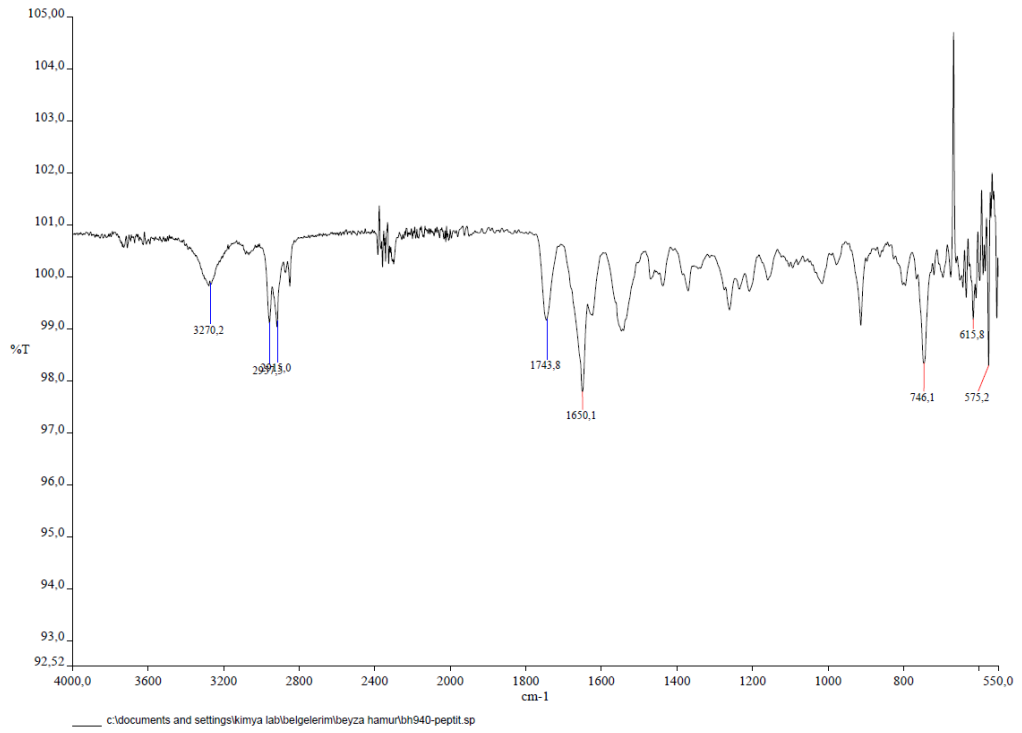
$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.8, 164.3, 155.8, 135.8, 77.8, 77.2, 76.8, 44.8, 41.6, 37.9 36.6.



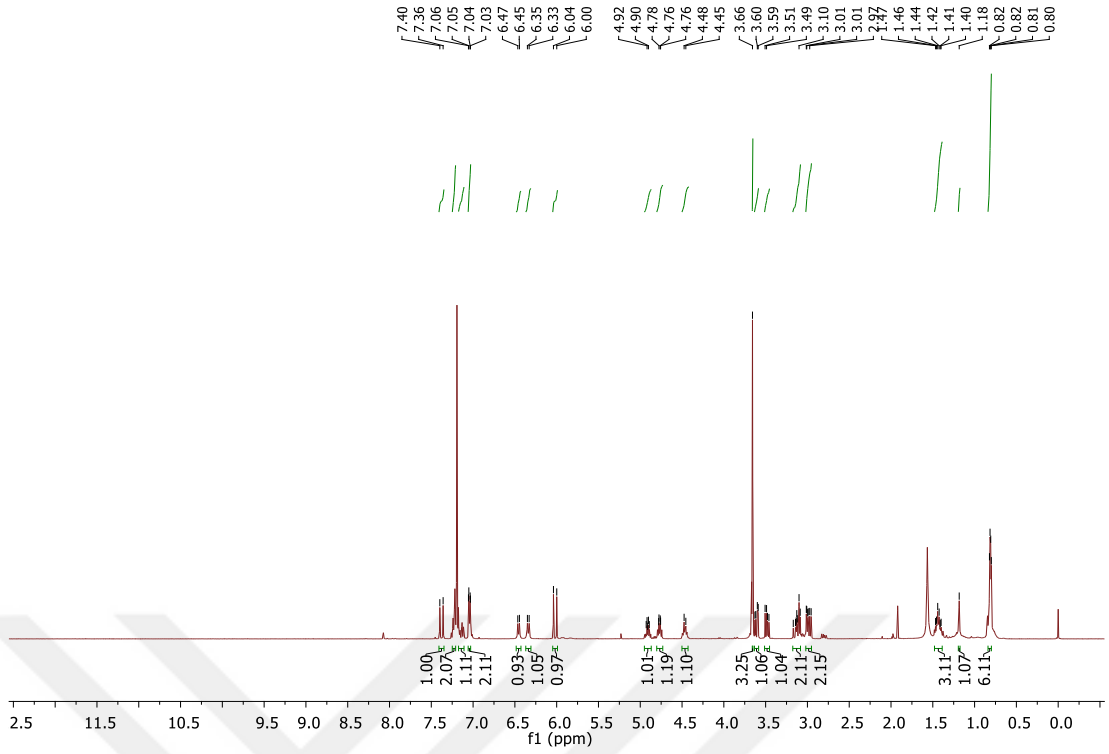
Şekil 5.136: G86'nın  $^1\text{H}$  NMR spekturumu.



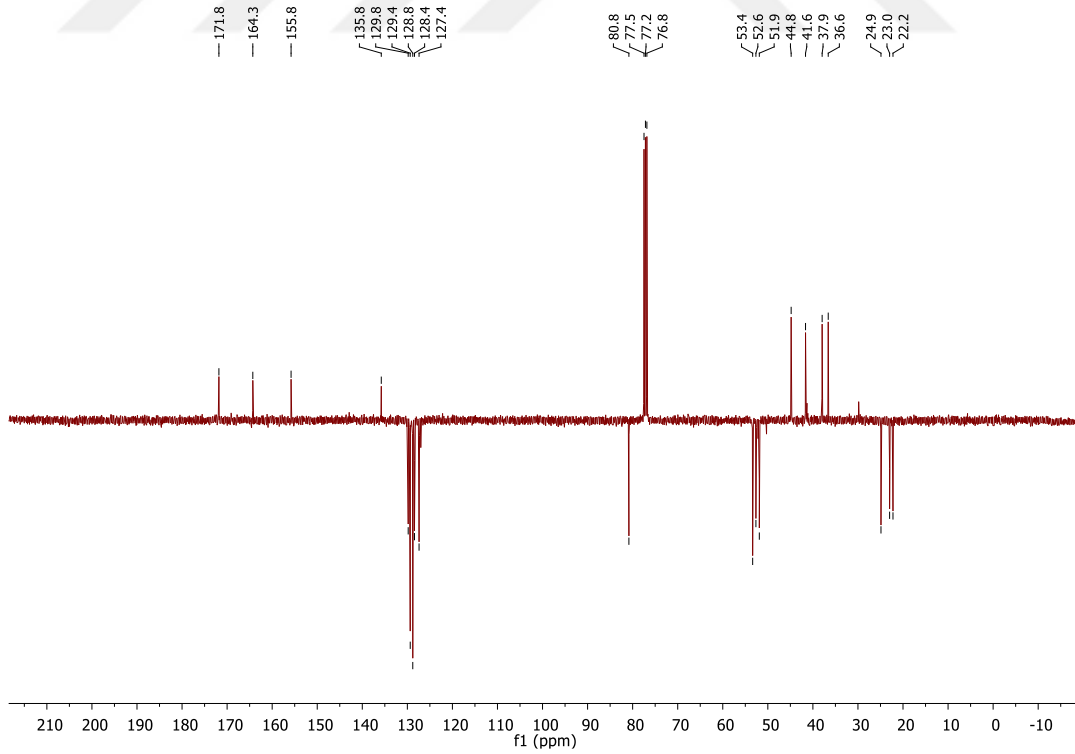
Şekil 5.137: G86'nın  $^{13}\text{C}$  NMR spekturumu.



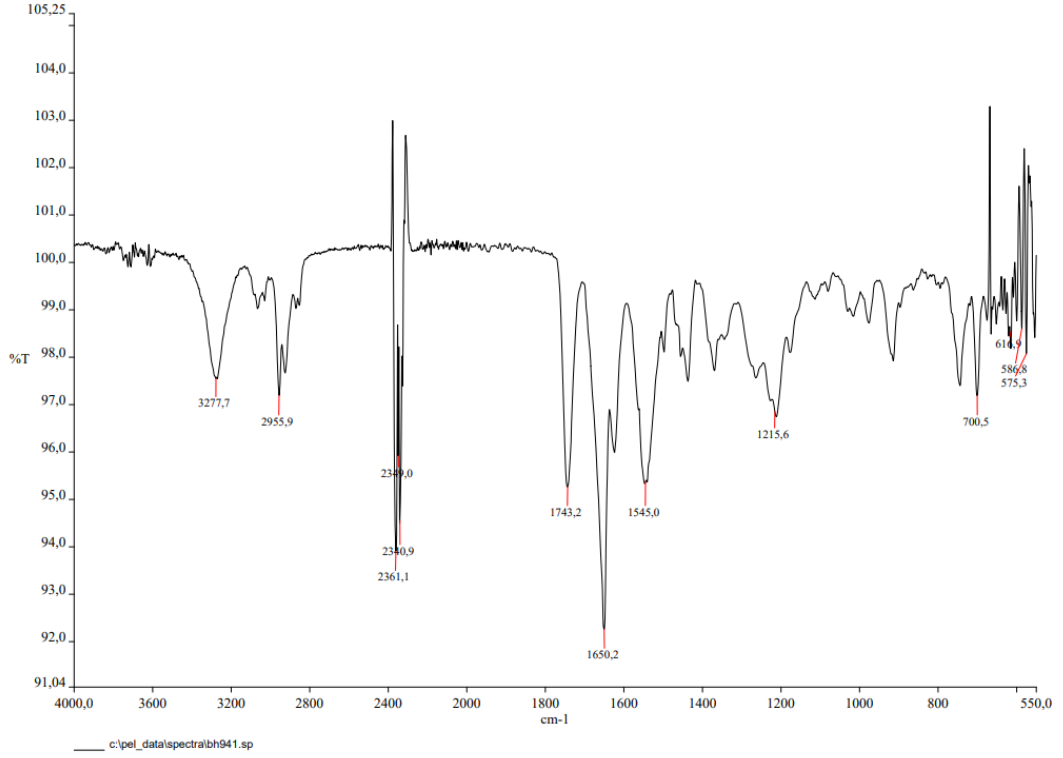
Şekil 5.138: G86'nın IR spekturumu.



Şekil 5.139: G87'nin <sup>1</sup>H NMR spekturumu.



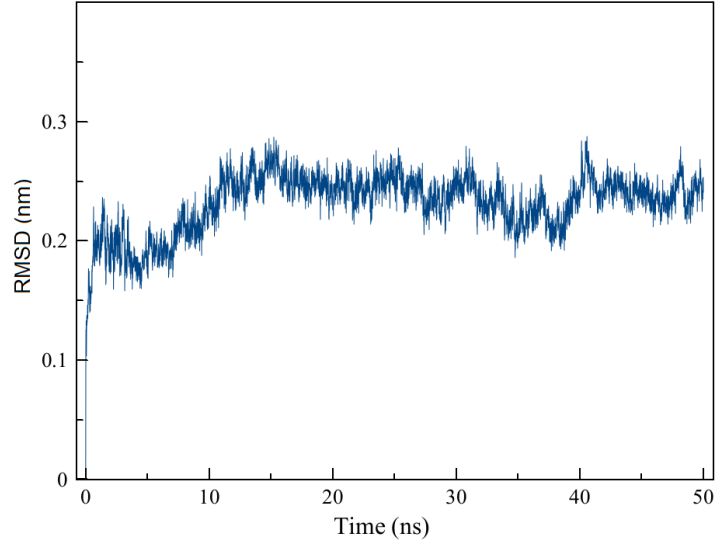
Şekil 5.140: G87'nin <sup>13</sup>C NMR spekturumu.



Şekil 5.141: G87'nin IR spekturumu.

### 5.7.1. Psödopeptit Türevleri *In Siliko* Çalışmaları

MD simülasyonun kök ortalama kare sapması (RMSD) değerleri, 50 ns'lik simülasyonun sistemleri dengelemek için yeterli olduğunu ortaya koydu. Bu süreç, tüm yapısal anormalliklerin ve x-ışını ile elektron mikroskobu yapılarındaki hataların ortadan kaldırılmasını sağladı. Şekil 5.142'deki RMSD grafiği incelendiğinde dengelenmiş proteinin ortalama yapısı bir sonraki aşama olan moleküler yerleştirme simülasyonlarında için kullanıldı.



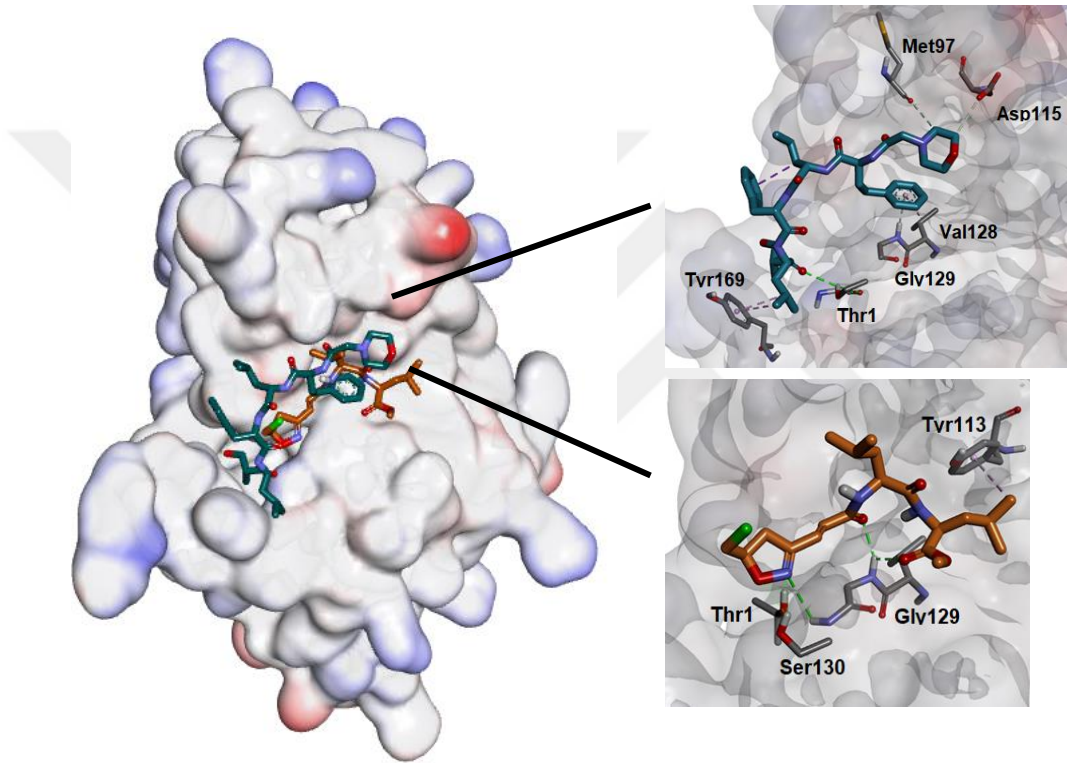
**Şekil 5.142:** Proteazom hedef yapısının MD simülasyonu sonucu elde edilen RMSD grafiği.

Bu tez çalışması kapsamında (R)-izoksazolin kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. Moleküler kenetlenme sonucu hesaplanan bağlanma enerjisinin skorları **Tablo 5.12**'de verilmiştir. Carfilzomib ile yapılan moleküler kenetlenme sonucunda skor -6.0 kcal/mol olarak bulunmuştur. Tabloda görüldüğü gibi dizayn edilen moleküllerin skorları incelendiğinde proteazom hedef yapısına olan ilgisini ortaya koymaktadır. Özellikle literatürde bilinen ve proteazom inhibitörü olan carfilzomib'in bağlanma enerjisi ile dizayn edilen moleküllerin bağlanma enerjisi karşılaştırıldığında bu moleküllerin potansiyel antikanser ajanlar olabileceği öngörülmektedir.

**Tablo 5.12:** Dizayn edilen moleküller ve carfilzomib'in bağlanma enerjileri.

| Moleküller         | Bağlanma enerjisi $\Delta G$ (kcal/mol) |
|--------------------|-----------------------------------------|
| (R)-izo-leu-Cl     | -5.4                                    |
| (R)-izo-phe-Cl     | -5.8                                    |
| (R)-izo-leu-leu-Cl | -6.1                                    |
| (R)-izo-leu-phe-Cl | -6.5                                    |
| (R)-izo-phe-leu-Cl | -6.1                                    |
| (R)-izo-phe-phe-Cl | -6.8                                    |
| Carfilzomib        | -6.0                                    |

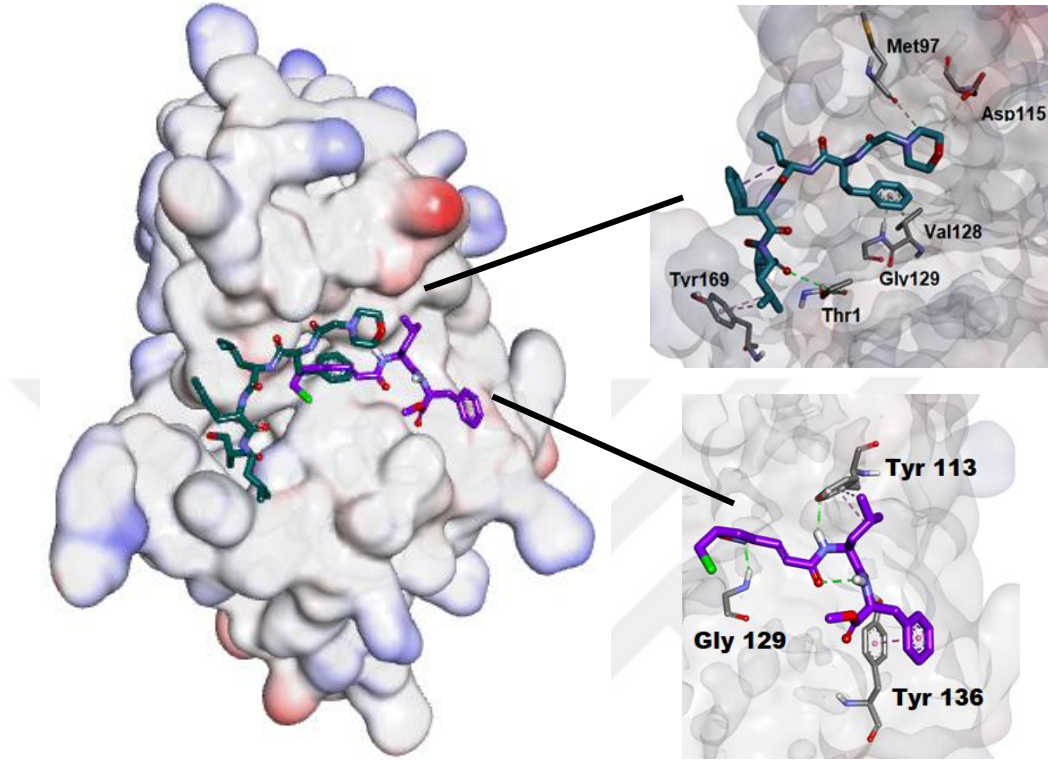
Aşağıda **Şekil 5.143**'de aktif bölgede bulunan amino asitler ile ligand (R)-izo-leu-leu-Cl (-6.1 kcal/mol) arasında ki etkileşimleri paylaşılmıştır. Carfilzomib (-6.0 kcal/mol) ile bağlanma modu incelendiği zaman dizayn edilen molekülün sonuçları oldukça umut vericidir. Esnek tutulan amino asit kalıntıları ile ligand molekülü arasında oluşan etkileşimleri incelendiği zaman, aktif bölgede bulunan Ser 130 ve Val 128, Gly 129 ile hidrojen bağı yaptığı görülmektedir. Esnek tutulmayan fakat aktif bölge civarında bulunan Tyr 113 ile pi-alkil etkileşimi gösterdiği görülmektedir.



**Şekil 5.143:** A) G86 ve carfilzomib'in proteazom (PDB:4R67) ile bağlanma pozu. Asidik amino asit kalıntıları kırmızı, bazik amino asit kalıntıları mavi, nötral amino asit kalıntıları beyaz olarak gösterilmiştir. B) Carfilzomib'in (mavi) yakınlaştırılmış görüntüsü. C) G86'nın (turuncu) yakınlaştırılmış görüntüsü.

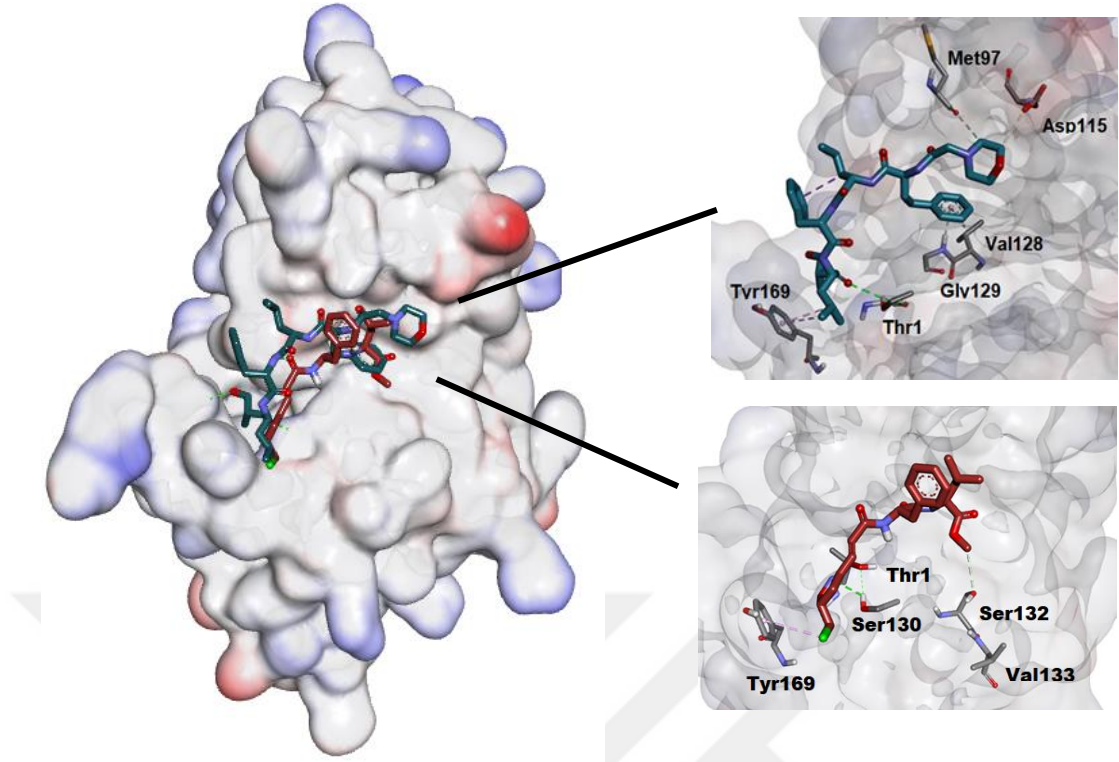
Aşağıda **Şekil 5.144**'te aktif bölgede bulunan amino asitler ile yüksek bağlanma enerjisine sahip ligand (R)-izo-leu-phe-Cl (-6.5 kcal/mol) arasındaki etkileşimleri paylaşılmıştır. Esnek tutulan amino asit kalıntıları ile ligand molekülü arasında oluşan etkileşimleri incelendiği zaman, aktif bölgede bulunan Gly 129 ile hidrojen bağı yaptığı görülmektedir. Esnek tutulmayan fakat aktif bölge civarında bulunan Tyr 113,

Tyr 136 ile hidrojen bağı ve Tyr 136 ile pi-pi etkileşimi gösterdiği görülmektedir. Ayrıca Tyr 113 ile de pi-alkil etkileşimi yaptığı görülmektedir.



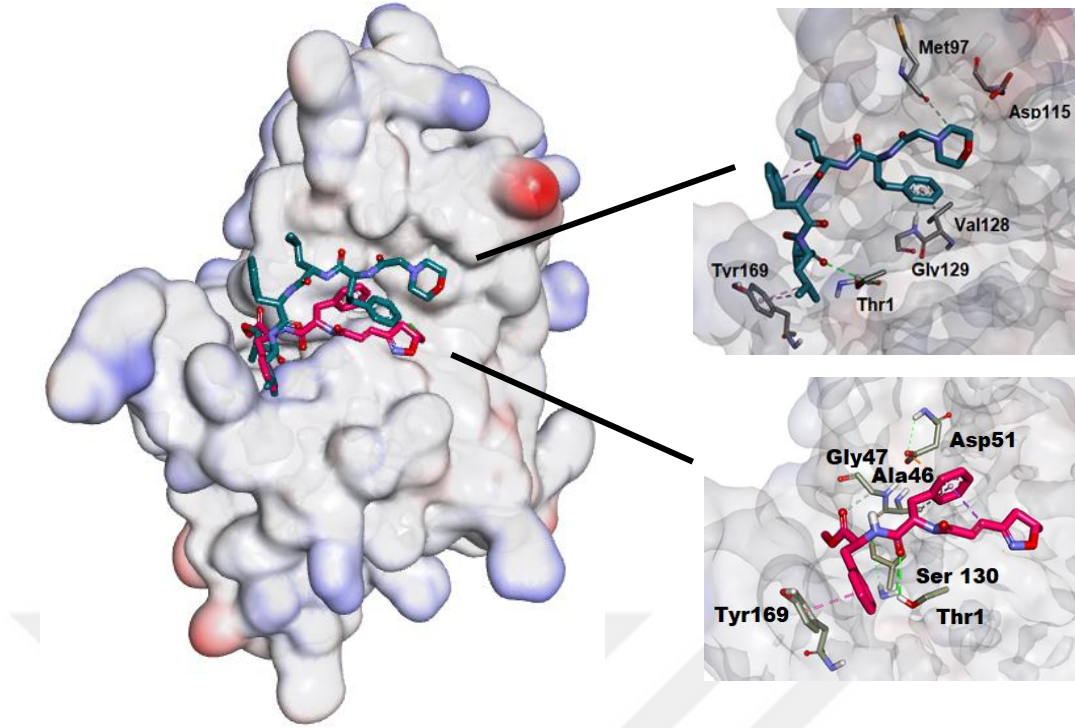
**Şekil 5.144:** A) G88 ve **carfilzomib**'in proteazom (PDB:4R67) ile bağlanma pozunu. Asidik amino asit kalıntıları kırmızı, bazik amino asit kalıntıları mavi, nötr amino asit kalıntıları beyaz olarak gösterilmiştir. B) **Carfilzomib**'in (mavi) yakınlaştırılmış görüntüsü. C) **G88**'in (mor) yakınlaştırılmış görüntüsü.

Aşağıda **Şekil 5.145**'te aktif bölgede bulunan amino asitler ile yüksek bağlanma enerjisine sahip ligand (R)-izo-phe-leu-Cl (-6.1 kcal/mol) arasındaki etkileşimleri paylaşılmıştır. Esnek tutulan amino asit kalıntıları ile ligand molekülü arasında oluşan etkileşimleri incelendiği zaman, aktif bölgede bulunan Gly 129 ile hidrojen bağı yaptığı görülmektedir. Esnek tutulmayan fakat aktif bölge civarında bulunan Tyr 113, Tyr 136 ile hidrojen bağı ve Tyr 136 ile pi-pi etkileşimi gösterdiği görülmektedir. Ayrıca Tyr 113 ile de pi-alkil etkileşimi yaptığı görülmektedir.



**Şekil 5.145: A) G90 ve carfilzomib'in proteazom (PDB:4R67) ile bağlanma pozunu.** Asidik amino asit kalıntıları kırmızı, bazik amino asit kalıntıları mavi, nötral amino asit kalıntıları beyaz olarak gösterilmiştir.  
**B) Carfilzomib'in (mavi) yakınlaştırılmış görüntüsü.**  
**C) G90'nın (bordo) yakınlaştırılmış görüntüsü.**

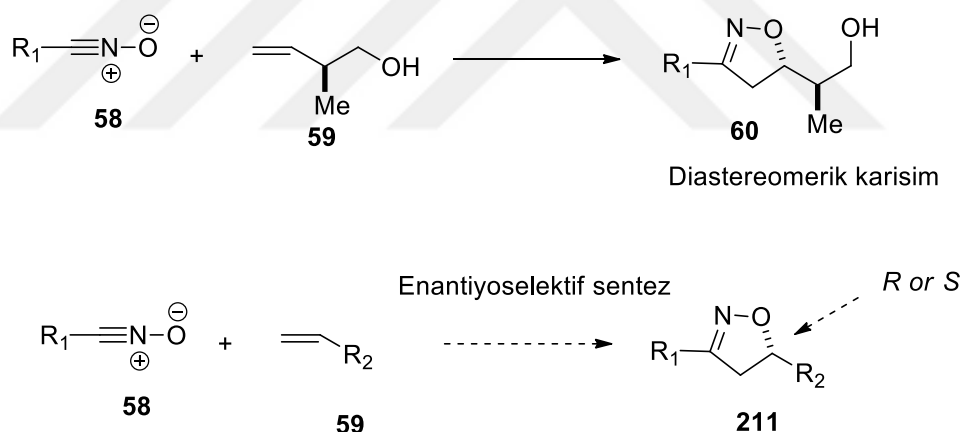
Aşağıda şekil Şekil 5.146'da aktif bölgede bulunan amino asitler ile yüksek bağlanma enerjisine sahip ligand (R)-izo-phe-leu-Cl (-6.1 kcal/mol) arasındaki etkileşimleri paylaşılmıştır. Esnek tutulan amino asit kalıntıları ile ligand molekülü arasında oluşan etkileşimleri incelendiği zaman, aktif bölgede bulunan Thr 1 ve Ser 130 ile hidrojen bağı yaptığı görülmektedir. Esnek tutulmayan fakat aktif bölge civarında bulunan Tyr 169 ile pi-pi, Ala 46 ile pi-alkil, Asp51 ile de pi-anyon etkileşimi gösterdiği görülmektedir.



**Şekil 5.146: A) G91 ve carfilzomib'in proteazom (PDB:4R67) ile bağlanma pozunu.** Asidik amino asit kalıntıları kırmızı, bazik amino asit kalıntıları mavi, nötral amino asit kalıntıları beyaz olarak gösterilmiştir.  
**B) Carfilzomib'in (mavi) yakınlaştırılmış görüntüsü.**  
**C) G91'in (pembe) yakınlaştırılmış görüntüsü.**

## 6. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

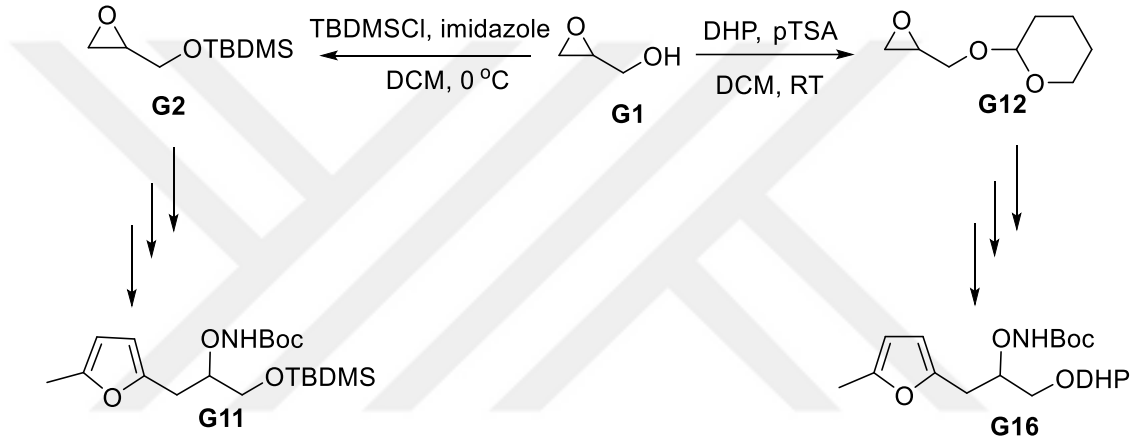
Furan halkası uygun şartlarda oksitlenerek □□□-doymamış-1,4-dikarbonil bileşiklerine dönüştürülebilmektedir. Oksidasyon veya oksidasyon sonucu oluşan ara ürün furan halkasına bağlı yan zincir üzerinde bulunan ürün nükleofilik gruplarla etkileşerek sentetik potansiyele sahip önemli bileşikler elde edilmektedir. Bu tez çalışması furan gibi “basit çıkış bileşiklerinden başlayarak daha kompleks bileşiklere ulaşmak” düşüncesi üzerine kurgulanmıştır. İzoksazolin türevlerinin sentezi için literatürde genel olarak uygulanan yöntem nitriloksitlerin, alkenlere 2+3 siklokatılma reaksiyonlarıdır. Diastereomerik karışım olarak elde edilen ürünlerin ayrılması ve daha sonra modifikasyonları gerekmektedir. Enantiyoselektif izoksazolin sentezleri için sınırlı sayıda metot vardır. Enantiyoselektivite çıkış bileşiklerdeki gruplara ve katalizöre göre değişmektedir (Şekil 6.1).



Şekil 6.1: Genel asimetric izoksazolin sentezleri

Tez çalışmasındaki yaklaşımımız ise izoksazolinlerin asimetric sentezi için genel bir yöntem geliştirmektir. Bu yöntem ile ulaşılacak ara bileşik üzerinden gerekli fonksiyonellendirmelerle izoksazolin türevlerine enantiyosaf formada ulaşmak stratejisi benimsendi (Şekil 6.1). Bu maksat ile öncelikle furan halkasına bağlı alkil zincirin C2 pozisyonunda Boc-protetif hidroksilamin elde edilmesi ve furan halkasının oksidasyonu ile enantiosaf 2-izoksazolin elde edilmesi için çalışmalara geçildi. Yapılan çalışmalara glisadol'ün hidroksi grubu TBDMSCl ve DHP ile korundu ve metilfuril lityum ile  $-78^\circ\text{C}$ 'de reaksiyona sokuldu. Açığa çıkan furan

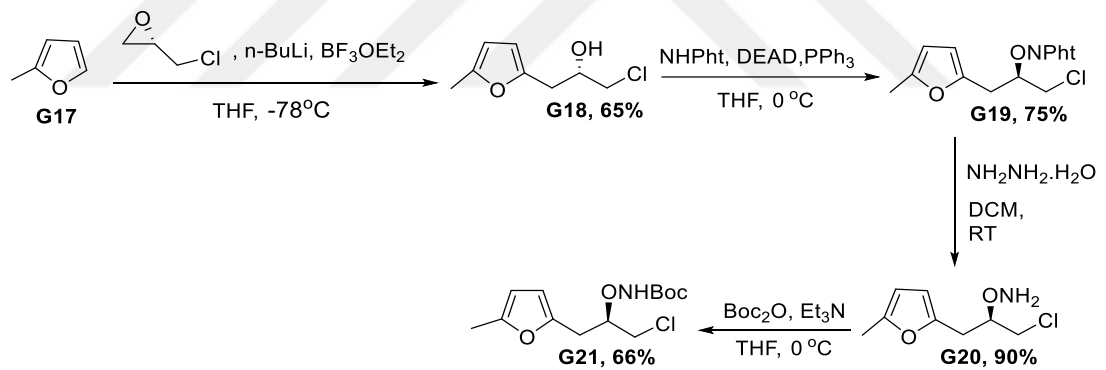
halkasına bağı alkil zincirin C2 pozisyonundaki hidroksi grubunun Mitsunobu şartlarında reaksiyona sokuldu. Her iki yoldan yapılan reaksiyonda başlangıç maddesinin tam olarak bitmediği görüldü ve kromatografik olarak ayrımları başarısız oldu. Fakat bir sonraki basamakta polarite farklı ile kromatografik ayırımın gerçekleşebileceği planlandı. Elde edilen ürünler (**G9**, **G13**) aynı reaksiyon şartlarında hidrazin hidrat ile reaksiyona sokuldu ve elde edilen ham ürünler **G10** ve **G15** Boc<sub>2</sub>O ile aynı şartlarda reaksiyona sokularak hidroksil amin grubunun korunması gerçekleştirildi. Bu reaksiyon şartlarında oluşan yan ürünlerin R<sub>F</sub> değerlerinin birbirine yakın olmasından dolayı **G11** ve **G16**'nın ayrımları yapılamadı (Şekil 6.2).



**Şekil 6.2:** TBDMSCl ve DHP ile korunmuş glisidol üzerinden **G11** ve **G16**'nın sentezi.

Metilfuril lityumun benzil grubu ve silil grubu ile korunmuş glisidol reaksiyonları üzerinden ara ürünlerin sentezlerinde yaşanan problemler ve **G11** ve **G16**'nın saf olarak eldesinin başarısız olması üzerine strateji değişikliğine gidilerek glisidol yerine epiklorohidrin ile çalışmalar yapıldı. Glisidol gibi epiklorohidrinin de enantiyosaf formlarının ticari olarak satıldığı için istenilen ara ürünün elde edilmesi planlandı ve bu çalışmalara geçildi. Epiklorohidrinin metilfuril lityum ile BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> katalizörlüğünde reaksiyonu ile normal epoksit açılma ürününün **G18**'in elde edildi ve bu ara ürünün de hedef bileşikler sentezlemek için çok uygun olduğu görüldü. Bu maksatla epiklorohidrin, metilfuril lityum ile BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> katalizörlüğünde reaksiyona sokularak **G18**'in sentezi %65 verim ile enantiyosaf olarak başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. 7 gram ölçeğine çıkılarak yapılan çalışmalarda karşılaşılan jelleşme probleminin önüne geçebilmek için BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> katalizörünün miktarı sabit tutuldu. Daha

yüksek ölçeklerde yapılan çalışmalarda,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  katalizörü kaynaklı jelleşme probleminden dolayı verim kaybı ile karşılaşıldı ve 7 gram ölçeğinde optimum reaksiyon şartları belirlendi. **G19**'un sentezinde yapılan çalışmalar sonucunda Mitsunobu reaksiyonu için en iyi sonuç, maksimum 2.5-3 g başlangıç maddesi ile alındı. Daha yüksek skalalarda yapılan çalışmalarda başlangıç maddesinin bitmediği, ekivalent miktarları değiştirilip, reaksiyon süresi uzatılsa da sonucun değişmediği görüldü (**Tablo 6.1**). **G19**'un sentezi için optimum reaksiyon şartları belirlendi ve %75 verim ile enantiyosaf olarak elde edildi. **G19**'un DCM içerisinde hidrazin hidrat ile muamele edilerek %90 verim ile başarıyla sentezlendi. **G19**'un serbest amin grubunun oda sıcaklığında kararsız olmasından dolayı herhangi bir saflaştırma yapmadan serbest amin grubunun Boc2O ile korunmasına geçildi ve çeşitli reaksiyon şartlarında yapılan çalışmalarda (bkz: **Tablo 5.2**) ile **G20** %66 verim ile enantiyosaf olarak elde edildi. Tüm bu çalışmalar sonucunda tez kapsamında sentezlenmesi planlanan izoksazolin türevleri için ara ürün **G20** başarılı bir şekilde enantiyosaf olarak sentezlendi (**Şekil 6.3**).

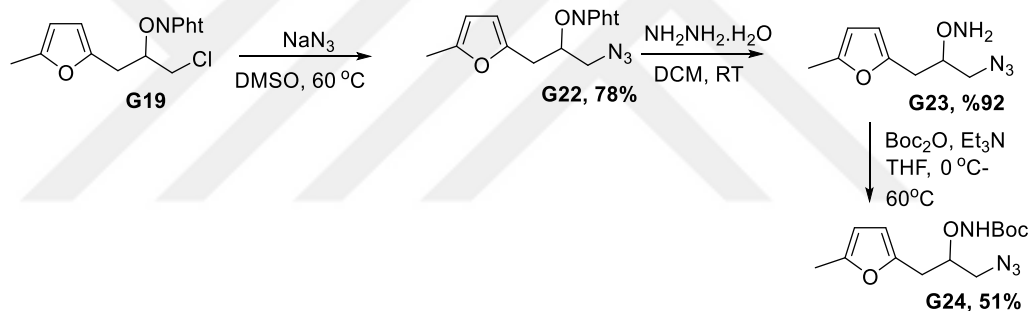


**Şekil 6.3:** Enantiyosaf ara ürün olan **G21**'in sentezi.

**Tablo 6.1:** Mitsunobu şartlarında **G19**'un sentez çalışmaları.

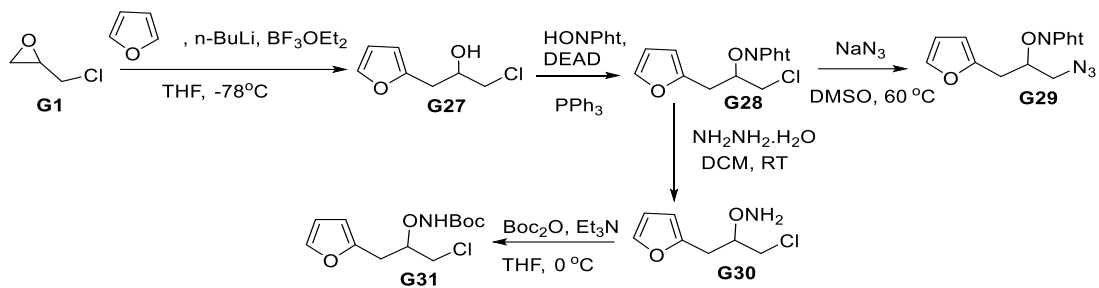
| Başlangıç maddesi<br>(1 Ek) | PPh <sub>3</sub><br>(Ek) | DEAD<br>(Ek) | NHPht (Ek) | Sıcaklık °C | Reaksiyon Süresi | Verim |
|-----------------------------|--------------------------|--------------|------------|-------------|------------------|-------|
| 100 mg                      | 3                        | 3            | 3          | 0°C → 50 °C | 16 saat          | %70   |
| 500 mg                      | 3.5                      | 3.5          | 3.5        | 0°C → 50 °C | 16 saat          | %75   |
| 500 mg                      | 1.5+1                    | 1.5+1        | 1.5+1      | 0°C → 60 °C | 48 saat          | %60   |
| 3 g                         | 3                        | 3            | 3          | 0°C → 60 °C | 16 saat          | %75   |

Tez kapsamında sentezlenmesi planlanan izoksazolin-N<sub>3</sub> türevleri için yapılan çalışmalarda ilk olarak **G19** üzerinden süstitüsyon gerçekleştirildi. Yukarıda **G21** ara ürün sentezinde geliştirilen yöntem takip edilerek **G22** hidrazin hidrat ile muamele edildi ve ardından saflaştırma işlemi yapılmadan **G24** başarılı bir şekilde sentezlendi (Şekil 6.4).



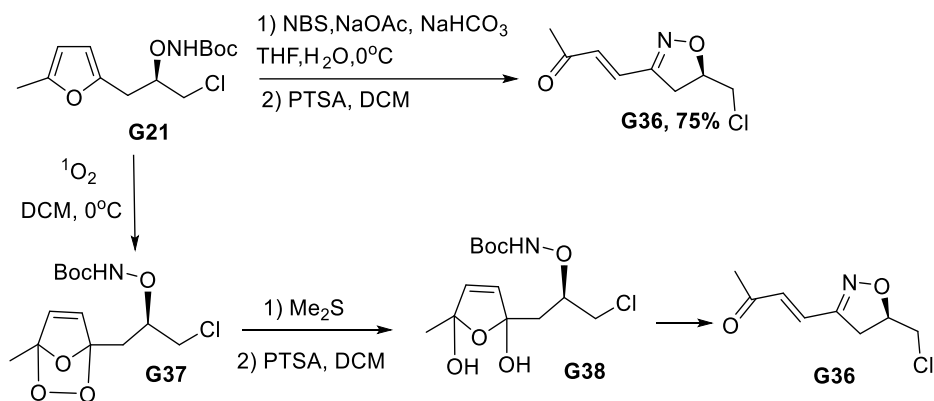
Şekil 6.4: **G24**'ün sentez çalışmaları.

Furanın, metilfuran'a göre küçük olmasından dolayı epiklorohidrin ile denemelerden elde edilecek alkol yapısının furan gibi kaynama noktasının düşük olacağı göz önünde bulundurularak çıkış bileşiklerinin sentezlerine yönelik yöntemlerin geliştirilmesine metilfuran ile başlanmıştır. Ayrıca grubumuzda yapılan daha önceki çalışmalarımızda furil lityumun epoksit açılma reaksiyonlarında metilfurana göre daha düşük verimle çalıştığı gözlenmiştir. 2-metilfuran ile yapılan çalışmalarda oturtulan yöntem takip edilerek furandan çıkılarak ara ürünler sentezlendi. Furan metilfurana göre daha küçük olmasından dolayı oluşacak **G27**, **G28**, **G29**, **G30** ve **G31**'in de kaynama noktasının düşük olabileceği dolayısı ile uçucu olabileceği düşünülerek reaksiyonlar oldukça dikkatli bir şekilde kuruldu ve saflaştırıldı. 2-metilfuranda olduğu gibi adımlar takip edilerek **G31** ara ürünü başarılı bir şekilde sentezlendi (Şekil 6.5).



**Şekil 6.5:** Furandan **G31**'in sentezi.

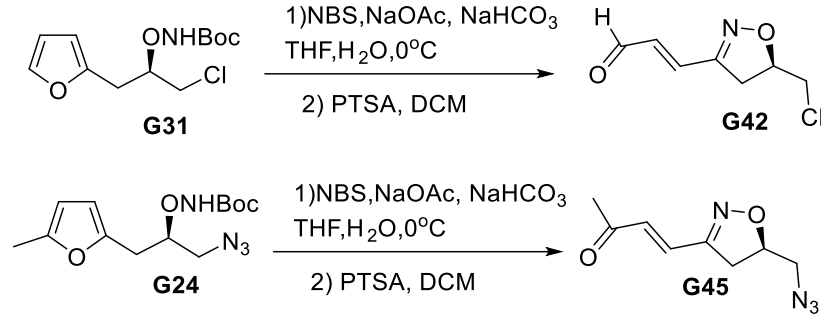
Furan halkasının oksidasyonunda kullanılan bir yöntem fotoksijenasyon diğer yöntem ise kimyasal oksidasyondur. Furan halkasının oksidasyonunda NBS, mCPBA gibi yaygın kullanılan oksidantlar ile reaksiyon şartlarının belirlenmesi durumunda daha yüksek verimli olması yan ürün vermemesi vs özelliğinden dolayı da singlet oksijen yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu bilgilerden yola çıkarak **G21**'in oksidasyonu, DCM'de m-CPBA ve THF/H<sub>2</sub>O'da NBS ile yapılan reaksiyonlar ile incelendi (**Şekil 6.6**). Ham ürünlerinin <sup>1</sup>H NMR analizleri incelendiğinde, NBS'nin daha hızlı ve daha temiz bir oksidasyon sağladığı görüldü. Oksidasyon, 60 mg'dan 2 g'a kadar değişen ölçeklerde verimde dikkate değer bir değişiklik olmadan başarılı bir şekilde enantiyosaf olarak sentezlendi.



**Şekil 6.6:** **G36**'nın NBS ve Singlet oksijen ile sentezi.

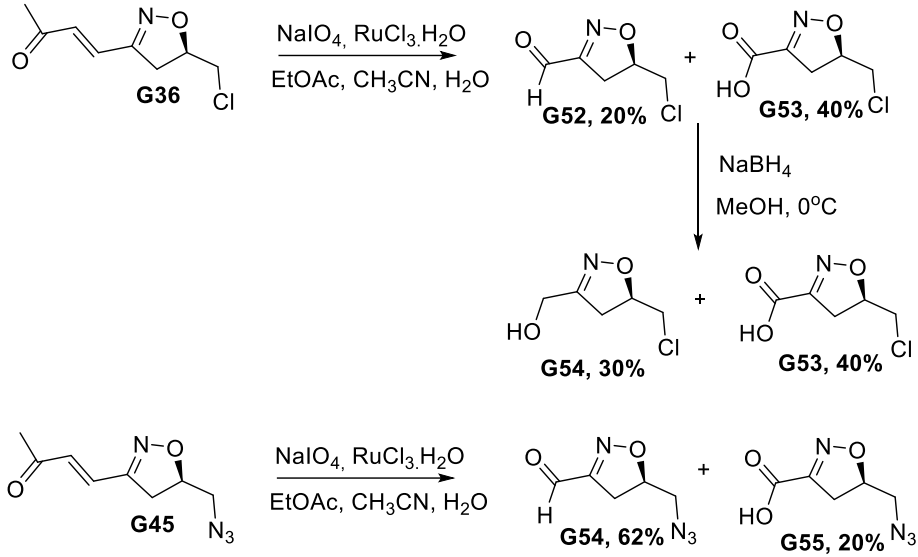
Yukarıda izah edildiği gibi furanın oksidasyonunda denen yöntemlerden en iyi sonucun NBS ile alınması üzerine diğer furan türevleri olan **G31** ve **G24** üzerinden izoksazolin türevleri sentezlemek için çalışmalar yapıldı. Verimler **G36**'dan daha

düşük bulundu fakat bu yöntem ile farklı yöntem ve skalalarda yapılan çalışmalarda **G42** ve **G45**'in daha yüksek verimle sentezlendiği görüldü (Şekil 6.7)



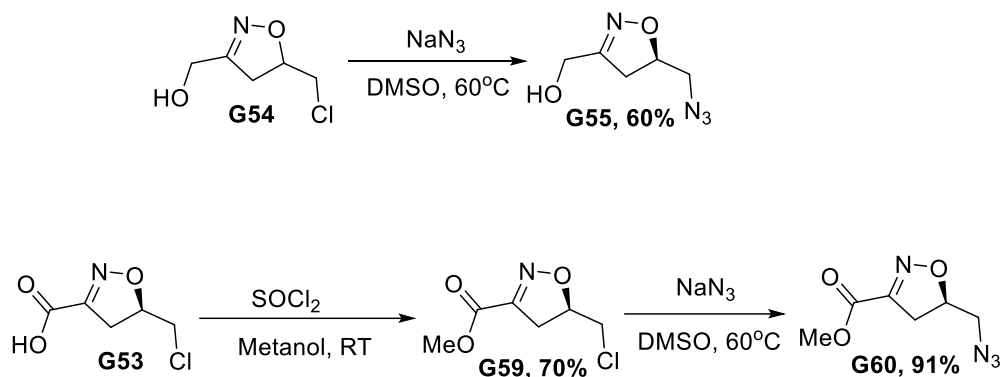
Şekil 6.7: **G42** ve **G45**'in sentezi.

İzoksazolin ara ürünlerinin **G42** ve **G45** başarılı bir şekilde eldesinden sonra karboksilik asit türevlerinin sentez çalışmalarına geçildi. Öncelikle **G36**'nın Ru<sup>3+</sup>'nin kullanımının ozonlamaya kıyasla daha pratik olmasından dolayı öncelikle Ru<sup>3+</sup> ile çift bağın parçalanması çalışmaları yapıldı. Farklı çözücü sistemleri kullanılarak yapılan çalışmalarda en iyi sonuç **G36** ve **G45** EA/ACN/H<sub>2</sub>O (1/1/2) karışımı içerisinde Ru<sup>3+</sup> ile muamele edildiği şart olarak belirlendi (Şekil 6.7). Farklı oksidantlar ile de yapılan çalışmalarda en iyi sonucun Ru<sup>3+</sup> katalizli reaksiyondan alındığı ve tek basamakta iki farklı ürünün aldehit-**G52** ve karboksilik asit-**G53**'ün oluştuğu gözlemlendi. Yapılan TLC çalışmalarında ve ham ürün <sup>1</sup>H NMR spekturumu incelendiğinde sadece bu iki ürünün oluştuğu fakat aldehit-**G52**'in düşük verimde izole edildiği görüldü. Bunun üzerine aldehitin uçucu olduğu bulundu. Aldehit-**52**'nin uçucu olması üzerine alkole indirgenmesi ile verim kaybının önüne geçildi ve bir izoksazolin türevi daha sentezlenmiş oldu. **G45** ile yapılan reaksiyonda ise yüksek oranda aldehit oluştuğu görüldü. İyi verimler ile aldehit-N<sub>3</sub> ve karboksilik asit-N<sub>3</sub> türevleri sentezlendi (Şekil 6.8).



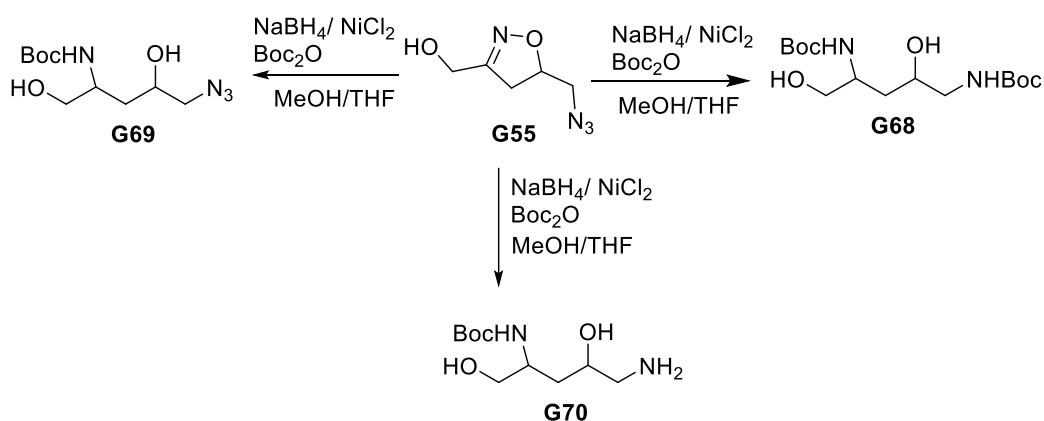
**Şekil 6.8:** **G36** ve **G45**' den izoksazolin aldehit ve karboksilik asit türevlerinin sentezi.

Klorun iyi bir ayrılan grup olma özelliğinden faydalanarak **G54** ve **G59** üzerinden farklı izoksazolin türevleri sentezlenmesi çalışmalarına geçildi. Bu bileşiklerin başarılı ve yüksek bir şekilde sentezlenmesi ile tek bir ara ürün üzerinden (**G36**) tez kapsamında sentezlenmesi hedeflenen bileşiklerin elde edilmesi planlandı. Karboksilik asit **G53** esterleşme reaksiyona tabi tutuldu ve **G59** başarılı bir şekilde sentezlendi. Daha sonra azit ile süstitüsyon reaksiyonuna sokuldu ve **G60** başarılı bir şekilde sentezlendi (Şekil 6.9). Sentezlenmesi hedeflenen izoksazolin türevleri başarılı bir şekilde enantiyosaf olarak sentezlendi. Geliştirilen yöntem ile enantiyosaf olarak sentezlenen izoksazolin halkasının ve türevlerinin selektif indirgenmesi ile 4-hidroksiamin türevlerinin sentezlenebileceği bilinmektedir. Bu tez kapsamında izoksazolin iskeletinde bulunan stereomerkezin enantiyosaf formda oluşturulabileceği ve bu iskelet yapısının daha da basitleştirilerek izoksazolin karboksilik asit ve alkol türevlerinin elde edileceği başarılı bir şekilde gösterildi. Gerek **G54**, **G59** gerekse de izoksazolin azit türevleri **G55**, **G60** daha ileri modifikasyonlara müsait olduklarından sentetik organik kimyacılar veya medicinal kimyacılar tarafından ara çıkış bileşikleri olarak kullanılma potansiyellerine sahiptirler.



**Şekil 6.9: G55, G59 ve G60’ın sentezi.**

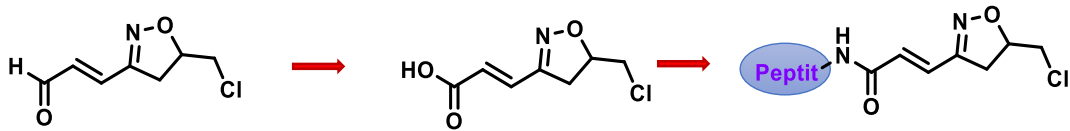
İzoksazolin türevlerinin başarılı bir şekilde sentezlenmesi üzerine imin ve N-O bağının  $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$  ile aynı anda indirgenmesi ile 4-hidroksiamin sentezi çalışmalarına geçildi. Sentezlenmesi başarılı çeşitli türevler ile çalışmalar yapıldı. Molekülde azit grubu olduğundan azit grubunun da indirgenebileceği ve doğal bir ürün olan hidroksiornitin için etkili bir yöntem geliştirilmesi planlandı. Bu amaçla **G55** farklı ekivalent ve şartlarda  $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$  ile reaksiyona sokuldu. İlk yapılan çalışmada **G68**’in elde edildiği görüldü. Başlangıç maddesinin miktarı artırılıp reaksiyon aynı şartlarda tekrarlandığında IR spektrumu incelendiğinde azit sinyali görüldü ve **G69**’un oluştuğu tahmin edildi (**Şekil 6.10**). Bu sonuç üzerine ekivalent miktarları artırılarak reaksiyon tekrarlandı (Bknz. **Tablo 5.9**). Yapılan çalışmalarda her üç ürünün de oluştuğu reaksiyonun kontrolünde problem yaşandığı ve ham ürünün çok iyi saflaştırılamaması burada da yapı analizinde karşımıza problem olarak çıktı. Bu sebeple her ne kadar indirgenmenin gerçekleştiği NMR ve IR’den anlaşılrsa da iminin gerçekten stereoselektif açılıp açılmadığı anlaşılamamaktadır.



**Şekil 6.10: 4-hidroksiamin türevlerinin sentezi.**

Enantiyosaf olarak sentezi gerçekleştirilen izoksazolin türevlerinin sentetik organik kimyacılar veya medicinal kimyacılar tarafından ara çıkış bileşikleri olarak kullanılma potansiyellerine sahip olduğu düşünüldü. Bu düşünce ile sentezine yöntem geliştirilen ve önemli bir ara ürün olduğunu düşündüğümüz bileşiklerden biri olan **G36**, potansiyel proteazom inhibitörü dizaynı için kullanıldı. Rasyonel ilaç tasarımı ile antikanser özelliğe sahip 2-izoksazolin farmokoforu içeren etkin ilaç aktif olabilecek moleküllerin *in silico* rehberli sentezi hedeflenmektedir. Bu amaç ile proteazom hedef yapısı taklit ederek dizayn edilen FDA onaylı proteazom inhibitörleri olan bortezomib ve carfilzomib'in yapısında bulunan L-fenilalanin ve lösün amino asitleri kullanılarak yeni moleküller tasarlanmıştır. Aktif iskelet yapısı olarak kullanılacak olan 2-izoksazolin halkasına bu amino asitler bağlandı.

Peptit sentezinde çok sayıda yöntem bilinmekle birlikte tez çalışması kapsamında öncelikli olarak EDC.HCl, HOBt sistemi kullanıldı ve başarılı bir şekilde ilgili psödopeptitler sentezlendi (**Şekil 6.11**). Bu çalışma olası bir projenin ön çalışma niteliği taşıdığı için dizaynı yapılan tüm moleküller sentezlenmedi. Psödopeptitlerin sentezine etkili bir yöntem geliştirildi ve önemli bir ara ürün olarak düşündüğümüz 2-izoksazolin karboksilik asitin aktif bir kor olabileceği *in silico* yapılan çalışmalarla ortaya koyuldu.



**Şekil 6.11:** Psödopeptit türevlerinin sentez şeması.

Proteazom ( $\beta 5$  alt birimi) hedef yapısı ile yapılan moleküler doking çalışmalarında öncelikle tek bir amino asitin bağlanması ile elde edilen türevlerin bağlanma modları incelendi. Bağlanma modları incelendiğinde ve skora bakıldığı zaman (bkz. **Tablo 5.12**) bağlanma afinitelerinin çok yüksek olmadığı görüldü ve türevlerin iyileştirilmesi gerektiği sonucuna varıldı. Bunun üzerine bu türevlere lösün ve fenilalanin amino asitlerinin modifiye edilmesi ile tasarlanan psödopeptitler ile daha iyi sonuçlar elde edildi. Bağlanma modları ve afiniteleri incelendiğinde ayrıca carfilzomib ile kıyaslandığında sonuçlar oldukça umut vericidir.

Bu tez çalışması kapsamında basit çıkış bileşiklerinden başlayarak yapısal olarak daha kompleks bileşiklerin sentezi kurgumuz başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. Tez kapsamında furan türevlerinden çıkılarak oksidasyon reaksiyonları ile izoksazolin türevlerinin elde edilmesi sağlandı. Enantiyosaf bir başlangıç maddesi ile başlanarak kurgulanan reaksiyonlar stereomerkezde gerçekleşmediğinden dolayı rasemizasyon oluşmayacağı planlandı ve başarılı bir şekilde uygulandı. Bu sayede literatürde ilk defa izoksazolin iskeletinin enantiyosaf sentezlerine imkan tanıyan genel bir yöntem geliştirildi.



## KAYNAKLAR

- [1] Kabir E., Uzzaman M., (2022), "A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds," Results in Chemistry, 4, doi: 10.1016/j.rechem.2022.100606.
- [2] Alvarez-Builla J., Vaquero J. J., Barluenga J., (2011), Modern Heterocyclic Chemistry, 1 (4), doi: 10.1002/9783527637737.
- [3] Brian, P. W., (1978), "Review lecture - Hormones in healthy and diseased plants", Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences, 200 (1140), doi: 10.1098/rspb.1978.0018.
- [4] Andlauer W., Fürst P., (2002), "Nutraceuticals: A piece of history, present status and outlook", Food Research International, doi: 10.1016/S0963-9969(01)00179-X.
- [5] Batool Z., Xu D., Zhang X., Li X., Li Y., Chen Z., Li B., Li L., (2021), "A review on furan: Formation, analysis, occurrence, carcinogenicity, genotoxicity and reduction methods," Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 61 (3), doi: 10.1080/10408398.2020.1734532.
- [6] Meth-Cohn, O., Smalley, R. K., (1976), "Heterocyclic Chemistry Royal Society of Chemistry.", Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem., 73, 239 277, doi: 10.1039/OC9767300239.
- [7] Kutney J. P., Hanssen H. W., Nair G. V., (1971) "Studies on some electrophilic substitution reactions in the furan series: The synthesis of 2,4-disubstituted furans", Tetrahedron, 27(15), 3323-3330, doi: 10.1016/S0040-4020(01)97744-0.
- [8] Song Z. Z., Ho M. S., Wong H. N. C., (1994) "Synthesis and Reactions of 3,4-Bis(trimethylsilyl)furan: Diels-Alder Cycloaddition, Friedel-Crafts Acylation, and Regiospecific Conversion to 3,4-Disubstituted Furans\* 1'2." , Journal of Organic Chemistry, 59, 3917-1926.
- [9] Makosza M., Kwast E., (1995), "Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen in nitroderivatives of five-membered heteroaromatic compounds", Tetrahedron, 51 (30), doi: 10.1016/0040-4020(95)00445-E.
- [10] Schlosser M., Li Z., Mg B. N., Ba C., (2013), "I Organoalkali Chemistry." doi: 10.1002/9781118750421.CH1
- [11] L'Helgoual'ch J. M., Seggio A., Chevallier F., Yonehara M., Jeanneau E., Uchiyama M., Mongin F., (2008), "Deprotonative metalation of five-membered aromatic heterocycles using mixed lithium-zinc species", Journal of Organic Chemistry, 73 (1), 177-183, doi: 10.1021/jo7020345.

- [12] Lee M. W., Herndon W. C., (1978), "Stereochemistry of the Furan-Maleic Anhydride Cycloaddition", *Journal of Organic Chemistry*, 43 (3), doi: 10.1021/jo00397a031.
- [13] Hossain M., Habib I., Singha K., Kumar A., (2024), "FDA-approved heterocyclic molecules for cancer treatment: Synthesis, dosage, mechanism of action and their adverse effect," *Heliyon*, 10 (1), doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23172.
- [14] Obaid R. J., Naeem N., Mughal E. U., Al-Rooqi M. M., Sadiq A., Jassas R. S., Moussa Z., Ahmed S. A., (2022), "Inhibitory potential of nitrogen, oxygen and sulfur containing heterocyclic scaffolds against acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase," *RSC Advances*, 12 (31), doi: 10.1039/d2ra03081k.
- [15] Pozharskii A. F., Soldatenkov A. T., Katritzky A. R., (2011), *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications: Second Edition.*, doi: 10.1002/9781119998372.
- [16] Heravi M. M., Zadsirjan V., (2020), "Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview," *RSC Advances*, 10(72), doi: 10.1039/d0ra09198g.
- [17] Shaik A., Bhandare R. R., Palleapati K., Nissankararao S., Kancharlapalli V., Shaik S., (2020), "Antimicrobial, antioxidant, and anticancer activities of some novel isoxazole ring containing chalcone and dihydropyrazole derivatives", *Molecules*, 25(5), doi: 10.3390/molecules25051047.
- [18] Kumar G., Shankar R., (2021), "2-Isoxazolines: A Synthetic and Medicinal Overview," *ChemMedChem*, 16(3), 430–447, doi: 10.1002/cmdc.202000575.
- [19] Kaur K., Kumar V., Sharma A. K., Gupta G. K., (2014), "Isoxazoline containing natural products as anticancer agents: A review" *European Journal of Medicinal Chemistry*, 77, 121–133, doi: 10.1016/j.ejmech.2014.02.063.
- [20] Sadashiva M. P. *et al.*, (2012), "Anti-cancer activity of novel dibenzo[b,f]azepine tethered isoxazoline derivatives", *BMC Chemical Biology*, 12, doi: 10.1186/1472-6769-12-5.
- [21] Lee Y.-S., Hyeon Kim B., (2002), "Heterocyclic nucleoside analogues: design and synthesis of antiviral, modified nucleosides containing isoxazole heterocycles", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12(10), 1395–1397, doi: 10.1016/S0960-894X(02)00182-8.
- [22] Mahanti S., Srinivas S. A., (2012), "Synthesis and Antibacterial Activity of Novel Isoxazoline Derivatives." *Der Pharma Chemica*, 4(5), 2036-2041.
- [23] Kai H., Matsumoto H., Hattori N., Takase A., Fujiwara T., Sugimoto H., (2001), "Anti-influenza Virus Activities of 2-Alkoxyimino-N-(2-isoxazolin-3-ylmethyl)acetamides", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11(15), 1997–2000, doi: 10.1016/S0960-894X(01)00362-6.

- [24] Vilela G. D., Da Rosa R. R., Schneider P. H., Bechtold I. H., Eccher J., Merlo A. A., (2011), "Expedition preparation of isoxazoles from  $\Delta^2$ -isoxazolines as advanced intermediates for functional materials", *Tetrahedron Letters*, 52(49), 6569–6572, doi: 10.1016/j.tetlet.2011.09.122.
- [25] Uma Maheswari S., Perumal S., (2012), "A facile sequential three-component regio- and stereoselective synthesis of novel spiro-isoxazoline/acridinone hybrids", *Tetrahedron Letters*, 53(51), 6885–6888, doi: 10.1016/J.TETLET.2012.09.105.
- [26] Rück-Braun K., Freysoldt T. H. E., Wierschem F., (2005), "1,3-Dipolar cycloaddition on solid supports: Nitron approach towards isoxazolidines and isoxazolines and subsequent transformations", *Chemical Society Reviews*, 34 (6), 507–516, doi: 10.1039/b311200b.
- [27] Zhu C. Y., Deng X. M., Sun X. L., Zheng J. C., Tang Y., (2008), "Highly enantioselective synthesis of isoxazoline N-oxides", *Chemical Communications*, 6, 738–740, doi: 10.1039/b716468h.
- [28] Volobueva A. S., Esaulkova I. L., Zarubaev V. V., Beloglazkina E. K., (2024), "1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides and Nitrilimines to (-)- $\beta$ -Caryophyllene: Stereoselective Synthesis of Polycyclic Derivatives and Their Biological Testing", *Int J Mol Sci*, 5(21), 11435. doi: 10.3390/ijms252111435.
- [29] Burke M. D., Berger E. M., Schreiber S. L., (2004), "A synthesis strategy yielding skeletally diverse small molecules combinatorially", *Journal of the American Chemical Society*, 126 (43), 14095–14104, doi: 10.1021/ja0457415.
- [30] Spandl R. J., Díaz-Gavilán M., O'Connell K. M. G., Thomas G. L., Spring D. R., (2008), "Diversity-oriented synthesis", *Chemical Record*, 8(3), doi: 10.1002/tcr.20144.
- [31] Galloway W. R. J. D., Isidro-Llobet A., Spring D. R., (2010), "Diversity-oriented synthesis as a tool for the discovery of novel biologically active small molecules," *Nature Communications*, 1(6), doi: 10.1038/ncomms1081.
- [32] Galloway W. R. J. D., Spring D. R., (2009), "Is synthesis the main hurdle for the generation of diversity in compound libraries for screening?" *Expert Opinion on Drug Discovery*, 4 (5), 2009. doi: 10.1517/17460440902916606.
- [33] Spring D. R., (2003), "Diversity-oriented synthesis; a challenge for synthetic chemists", *Organic and Biomolecular Chemistry*, 1(22), doi: 10.1039/b310752n.
- [34] Thomas G. L., Wyatt E. E., Spring D. R., (2006), "Enriching chemical space with diversity-oriented synthesis," *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, 9 (6), doi: 10.1002/chin.200724235.
- [35] Spandl R. J., Bender A., Spring D. R., (2008), "Diversity-oriented synthesis; A spectrum of approaches and results", *Organic and Biomolecular Chemistry*, 6 (7), doi: 10.1039/b719372f.

- [36] Shibasaki M., (1996), "Book Review: Houben-Weyl. (Methods of Organic Chemistry) Vol. E 211–10, Stereoselective Synthesis. Workbench Edition. Edited by G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer and E. Schaumann", *Angewandte Chemie International Edition in English*, 35(19), doi: 10.1002/anie.199622651.
- [37] Eidamshaus C., Reissig H. U., (2011), "A chiral pool strategy for the synthesis of enantiopure hydroxymethyl-substituted pyridine derivatives", *European Journal of Organic Chemistry*, 30, doi: 10.1002/ejoc.201100681.
- [38] Maynard J. R. J., Goldup S. M., (2020), "Strategies for the Synthesis of Enantiopure Mechanically Chiral Molecules," *Chem*, 6(8), doi: 10.1016/j.chempr.2020.07.012.
- [39] Merino P., Franco S., Merchan F. L., Tejero T., (2002), "ChemInform Abstract: Oxidations of Furan Rings in Organic Synthesis: Expanding Synthetic Utility of Aromatic Heterocycles", *ChemInform*, 33(22), doi: 10.1002/chin.200222283.
- [40] Makarov A. S., Uchuskin M. G., Trushkov I. V., (2018), "Furan Oxidation Reactions in the Total Synthesis of Natural Products," *Synthesis (Germany)*, 50(16), doi: 10.1055/s-0037-1610021.
- [41] Adger B. M., Barrett C., Brennan J., McKervey M. A., Murray R. W., (1991), "Oxidation of furans with dimethyldioxirane", *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 21, doi: 10.1039/C39910001553.
- [42] Kobayashi Y., Nakano M., Kumar G. B., Kishihara K., (1998), "Efficient Conditions for Conversion of 2-Substituted Furans into 4-Oxygenated 2-Enoic Acids and Its Application to Synthesis of (+)-Aspicilin, (+)-Patulolide A, and (-)-Pyrenophorin." *The Journal of Organic Chemistry*, 63(21), 7505-7515, doi:10.1021/jo980942a.
- [43] Kobayashi Y., Katsuno H., Sato F., (1983), "Peracid-Induced Oxidation Of 2,5-Disubstituted Furans To Cis -1,2-Diacylethylenes", *Chemistry Letters*, 12(11), doi: 10.1246/cl.1983.1771.
- [44] Clive D. L. J., Minaruzzaman, Ou L., (2005), "Conversion of furans into  $\gamma$ -hydroxybutenolides: Use of sodium chlorite", *Journal of Organic Chemistry*, 70(8), doi: 10.1021/jo0402935.
- [45] Piancatelli G., Scettri A., D'Auria M., (1980), "Oxidative ring opening of furan derivatives to  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\gamma$ -dicarbonyl compounds, useful intermediates for 3-oxocyclopentenones synthesis", *Tetrahedron*, 36(5), doi: 10.1016/0040-4020(80)88010-0.
- [46] Lepage L., Lepage Y., (1983), "A convenient preparation of 1,4-dicarbonyl compounds by ring cleavage of furans with cerium(IV) ammonium nitrate," *Synthesis (Germany)*, 1983 (12), doi: 10.1055/s-1983-30608.
- [47] Finlay J., McKervey M. A., Gunaratne H. Q. N., (1998), "Oxidations catalysed by rhenium(V) oxo species 1. Conversion of furans to enediones using

methyltrioxorhenium and urea hydrogen peroxide”, *Tetrahedron Letters*, 39(31), doi: 10.1016/S0040-4039(98)01099-5.

[48] Massa A., Acocella M. R., De Rosa M., Soriente A., Villano R., Scettri A., (2003), “Mo(CO)<sub>6</sub>-catalyzed oxidation of furan derivatives to E- and Z-enediones by cumyl hydroperoxide”, *Tetrahedron Letters*, 44(4), doi: 10.1016/S0040-4039(02)02636-9.

[49] Pedro Merino, Tomas Tejero, J. Ignacio Delso, Rosa Matute, (2007), “Furan Oxidations in Organic Synthesis: Recent Advances and Applications”, *Current Organic Chemistry*, 11(12), doi: 10.2174/138527207781369245.

[50] Montagnon T., Kalaitzakis D., Triantafyllakis M., Stratakis M., Vassilikogiannakis G., (2014), “Furans and singlet oxygen – why there is more to come from this powerful partnership”, *Chemical Communications*, 50(98), doi: 10.1039/c4cc02083a.

[51] Achmatowicz O., Bukowski P., Szechner B., Zwierzchowska Z., Zamojski A., (1971), “Synthesis of methyl 2,3-dideoxy-DL-alk-2-enopyranosides from furan compounds. A general approach to the total synthesis of monosaccharides”, *Tetrahedron*, 27(10), doi: 10.1016/S0040-4020(01)98229-8.

[52] Georgiadis M. P., Couladouros E. A., (1986), “Products from Furans. 4. Selective Oxidation of 2-Furfuryl Alcohol Derivatives, in the Presence of Aryl Thioethers, with N-Bromosuccinimide (NBS). A New Procedure for the Preparation of 2H-Pyran-3(6H)-ones”, *Journal of Organic Chemistry*, 51(14), doi: 10.1021/jo00364a020.

[53] Laliberté R., Médawar G., Lefebvre Y., (1973), “Oxidation of Furans. 2. Synthesis and Biological Properties of 6-Hydroxy-2H-pyran-3(6H)-ones and Derivatives”, *Journal of Medicinal Chemistry*, 16(10), doi: 10.1021/jm00268a004.

[54] Piancatelli G., Scettri A., D’Auria M., (1977), “The oxidation of furan derivatives with pyridinium chlorochromate: A novel synthesis of 6-hydroxy-2 h-pyran-3 (6 H)-ones”, *Tetrahedron Letters*, 18(25), doi: 10.1016/S0040-4039(01)83720-5.

[55] Sammes P. G., Street L. J., (1983), “Total synthesis of (±)-β-bulnesene, ±-cryptofauronol, ±-fauronyl acetate, and ±-valeranone”, *Journal of the Chemical Society - Series Chemical Communications*, 12, doi: 10.1039/C39830000666.

[56] Feringa B. L., (1987), “Photo-oxidation of furans,” *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 106(9), doi: 10.1002/recl.19871060902.

[57] Feringa B. L., Butselaar R. J., (1982), “A photo-oxidative analogue of the clauson-kaas reaction”, *Tetrahedron Letters*, 23(18), doi: 10.1016/S0040-4039(00)87227-5.

[58] Poskonin V. V., Badovskaya L. A., (1991), “Reaction of furan compounds with hydrogen peroxide in the presence of vanadium catalysts”, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 27(11), doi: 10.1007/BF00471740.

[59] Zvarych V., Nakonechna A., Marchenko M., Khudiyi O., Lubenets V., Khuda L., Kushniryk O., Novikov V., (2019), “Hydrogen Peroxide Oxygenation of Furan-2-

carbaldehyde via an Easy, Green Method”, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(11), doi: 10.1021/acs.jafc.8b06284.

[60] Badovskaya L. A., Povarova L. V, (2009), “Oxidation Of Furans (Review).” *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 45.

[61] Lee D., Shin I., Hwang Y., Lee K., Seo S. Y., Kim H., (2014), “Concise and stereoselective synthesis of (±)-Hagen’s gland lactone”, *RSC Advances*, 4(95), doi: 10.1039/c4ra11763h.

[62] Hao H. D., Trauner D., (2017), “Furans as Versatile Synthons: Total Syntheses of Caribenol A and Caribenol B”, *Journal of the American Chemical Society*, 139(11), doi: 10.1021/jacs.7b00234.

[63] Yamakoshi H., Sawayama Y., Akahori Y., Kato M., Nakamura S., (2016), “Total Syntheses of (+)-Marrubiin and (-)-Marrulibacetal”, *Organic Letters*, 18(14), doi: 10.1021/acs.orglett.6b01602.

[64] Pepper H. P., Lam H. C., George J. H., (2017), “Biosynthetically-inspired oxidations of capillobenzopyranol”, *Organic and Biomolecular Chemistry*, 15(22), doi: 10.1039/c7ob00868f.

[65] Wang X., Hu Q., Tang H., Pan X., “Isoxazole/Isoxazoline Skeleton in the Structural Modification of Natural Products: A Review,” *Pharmaceuticals*, 16(2), 2023. doi: 10.3390/ph16020228.

[66] Kamal A. *et al.*, (2011), “Synthesis and biological evaluation of 3,5-diaryl isoxazoline/isoxazole linked 2,3-dihydroquinazolinone hybrids as anticancer agents”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(2), doi: 10.1016/j.ejmech.2010.12.004.

[67] Filali I., Bouajila J., Znati M., Bousejra-El Garah F., Ben Jannet H., (2015), “Synthesis of new isoxazoline derivatives from harmine and evaluation of their anti-Alzheimer, anti-cancer and anti-inflammatory activities”, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 30(3), 371–376, doi: 10.3109/14756366.2014.940932.

[68] Picconi P. *et al.*, (2017), “Novel pyridyl nitrofuranyl isoxazolines show antibacterial activity against multiple drug resistant *Staphylococcus* species”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 25(15), doi: 10.1016/j.bmc.2017.05.037.

[69] Patil P., Thakur A., Sharma A., Flora S. J. S., (2020), “Natural products and their derivatives as multifunctional ligands against Alzheimer’s disease,” *Drug Development Research*, 81(2), doi: 10.1002/ddr.21587.

[70] Fettach S. *et al.*, (2023), “Biological, toxicological and molecular docking evaluations of isoxazoline-thiazolidine-2,4-dione analogues as new class of anti-hyperglycemic agents”, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 41(3), doi: 10.1080/07391102.2021.2017348.

- [71] Basappa, Sadashiva M. P., Mantelingu K., Nanjunda Swamy S., Rangappa K. S., (2003), "Solution-phase synthesis of novel  $\Delta^2$ -isoxazoline libraries via 1,3-dipolar cycloaddition and their antifungal properties", *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 11(21), doi: 10.1016/j.bmc.2003.08.007.
- [72] Fuller A. A., Chen B., Minter A. R., Mapp A. K., (2005), "Succinct synthesis of  $\beta$ -amino acids via chiral isoxazolines", *Journal of the American Chemical Society*, 127(15), doi: 10.1021/ja0431713.
- [73] Kella-Bennani<sup>1</sup> A. eddine, Soufiaoui M., Kerbal A., Fkih-Tetouani S., Bitit N., (1995), "Synthesis of a novel tetracyclic heterocycle: 1-carboxy-13-oxo-[1,2,3]triazolo [1',5':4,3] [1,4]diazepino [6,7-c]chromane, using salicylaldehyde as a starting material", *Tetrahedron*, 51(40), doi: 10.1016/0040-4020(95)00668-X.
- [74] Tsantali G. G., Dimtsas J., Tsoleridis C. A., Takakis I. M., (2007), "Preparation of sixteen 3-hydroxy-4- and 7-hydroxy-1-hydrindanones and 3-hydroxy-4- and 8-hydroxy-1-hydroazulenones", *European Journal of Organic Chemistry*, (2), doi: 10.1002/ejoc.200600639.
- [75] Fernández-Mateos A., Coca G. P., González R. R., (2005), "Stereoselective synthesis of a 12-acetoxyzadiradione analogue", *Tetrahedron*, 61(36), doi: 10.1016/j.tet.2005.06.088.
- [76] Itoh T., Watanabe M., Fukuyama T., (2002), "Synthetic approach to tetrodotoxin", *Synlett*, (8), doi: 10.1055/s-2002-32984.
- [77] McArthur G., Abel S., Volpin G., Barber D. M., (2022), "Strategies for the Enantioselective Synthesis of 2-Isoxazolines and 2-Isoxazolin-5-ones Bearing Fully Substituted Stereocenters" *European Journal of Organic Chemistry*, 2022 (45), doi: 10.1002/ejoc.202200947.
- [78] Marotta E., Micheloni L. M., Scardovi N., Righi P., (2001), "One-pot direct conversion of 2,3-epoxy alcohols into enantiomerically pure 4-hydroxy-4,5-dihydroisoxazole 2-oxides", *Organic Letters*, 3(5), doi: 10.1021/ol0070379.
- [79] Padwa A., (1976), "Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions", *Angewandte Chemie International Edition in English*, 15(3), doi: 10.1002/anie.197601231.
- [80] L'abbé G., (1969), "Decomposition and addition reactions of organic azides", *Chemical Reviews*, 69(3), doi: 10.1021/cr60259a004.
- [81] Libuori A., Ottana R., Romeo G., Sindona G., Uccella N., (1988), "Regioselective formation of 4-isoxazolines from N-aryl nitrones and alkynes", *Tetrahedron*, 44(4), doi: 10.1016/S0040-4020(01)85905-6.
- [82] Gaetke L. M., Chow C. K., (2003), "Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients," *Toxicology*, 189(1–2), doi: 10.1016/S0300-483X(03)00159-8.

- [83] Jomova K., Valko M., (2011), “Advances in metal-induced oxidative stress and human disease”, *Toxicology*, 283(2), 65–87, doi: 10.1016/J.TOX.2011.03.001.
- [84] Link A. J., Vink M. K. S., Tirrell D. A., (2004), “Presentation and detection of azide functionality in bacterial cell surface proteins”, *Journal of the American Chemical Society*, 126(34), 10598–10602, doi: 10.1021/ja047629c.
- [85] Duan P. *et al.*, (2014), “Palladium-catalyzed benzo[d]isoxazole synthesis by C-H activation/[4 + 1] annulation”, *Chemical Science*, 5(4), doi: 10.1039/c3sc53228c.
- [86] Yamaguchi J., Yamaguchi A. D., Itami K., (2012), “Cover Picture: C–H Bond Functionalization: Emerging Synthetic Tools for Natural Products and Pharmaceuticals (Angew. Chem. Int. Ed. 36/2012)”, *Angewandte Chemie International Edition*, 51(36), doi: 10.1002/anie.201206131.
- [87] Zhu L., Wang G., Guo Q., Xu Z., Zhang D., Wang R., (2014), “Copper-catalyzed intramolecular oxytrifluoromethylthiolation of unactivated alkenes”, *Organic Letters*, 16(20), doi: 10.1021/ol502624z.
- [88] Gefflaut T., Martin C., Delor S., Besse P., Veschambre H and Bolte J., (2001), “Deoxysugars via microbial reduction of 5-acyl-isoxazolines: Application to the synthesis of 3-deoxy-D-fructose and derivatives”, *Journal Of Organic Chemistry*, 66(7), 2296–2301, doi: 10.1021/jo001480f.
- [89] Kociulek M. G., Hongfa C., (2003), “Diastereoselective cycloadditions of chiral homoallylic alcohols with benzonitrile oxide”, *Tetrahedron Letters*, 44, 1811–1813, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)00100-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)00100-X).
- [90] Luft J. A. R., Meleson K., Houk K. N., (2007), “Transition structures of diastereoselective 1,3-dipolar cycloadditions of nitrile oxides to chiral homoallylic alcohols”, *Organic Letters*, 9(4), 555–558, doi: 10.1021/ol062751x.
- [91] Jiang H., Eisner P., Jensen K. L., Falcicchio A., Marcos V., Jørgensen K. A., (2009), “Achieving molecular complexity by organocatalytic one-pot strategies-a fast entry for synthesis of sphingoids, amino sugars, and polyhydroxylated  $\alpha$ -amino acids”, *Angewandte Chemie-International Edition*, 48(37), doi: 10.1002/anie.200901446.
- [92] Gao M., Li Y., Gan Y., Xu B., (2015), “Copper Nitrate Mediated Regioselective [2+2+1] Cyclization of Alkynes with Alkenes: A Cascade Approach to  $\Delta^2$ -Isoxazolines”, *Angewandte Chemie- International Edition*, 54(30), doi: 10.1002/anie.201503393.
- [93] Li C., Deng H., Li C., Jia X., Li J., (2015), “Palladium-Catalyzed Synthesis of  $\Delta^2$ -Isoxazoline from Toluene Derivatives Enabled by the Triple Role of Silver Nitrate”, *Organic Letters*, 17 (22), doi: 10.1021/acs.orglett.5b03059.
- [94] Triandafillidi I., Kokotos C. G., (2017), “Green organocatalytic synthesis of isoxazolines via a one-pot oxidation of allyloximes”, *Organic Letters*, 19(1), doi: 10.1021/acs.orglett.6b03380.

- [95] Kong W., Guo Q., Xu Z., Wang G., Jiang X., Wang R., (2015), "Iodine(III)-Mediated Oxy-fluorination of Alkenyl Oximes: An Easy Path to Monofluoromethyl-Substituted Isoxazolines", *Organic Letters*, 17(15), doi: 10.1021/acs.orglett.5b01646.
- [96] Pohjakallio A., Pihko P. M., Laitinen U. M., (2010), "Synthesis of 2-isoxazolines: Enantioselective and racemic methods based on conjugate additions of oximes", *Chemistry-A European Journal*, 16(37), doi: 10.1002/chem.201000861.
- [97] Pohjakallio A., Pihko P. M., (2009), "Enantioselective synthesis of 2-isoxazolines by a One-flask conjugate addition/oxime-transfer process", *Chemistry - A European Journal*, 15 (16), doi: 10.1002/chem.200802684.
- [98] Zhong C., Gautam L. N. S., Wang D., Akhmedov N. G., Petersen J. L., Shi X., (2011), "Amine nucleophilic addition to nitroalkene as a new practical approach for the synthesis of fully substituted isoxazoline-N-oxide", *Tetrahedron*, 67 (24), doi: 10.1016/j.tet.2011.01.085.
- [99] Zhong C., Gautam L. N. S., Petersen J. L., Akhmedov N. G., Shi X., (2010), "Concise asymmetric synthesis of fully substituted isoxazoline-N-Oxide through lewis base catalyzed nitroalkene activation", *Chemistry-A European Journal*, 16(29), doi: 10.1002/chem.201001237.
- [100] Suga H., Adachi Y., Fujimoto K., Furihata Y., Tsuchida T., Kakehi A., Baba T., (2009), "Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions of nitrile oxides catalyzed by chiral binaphthyldiimine-Ni(II) complexes", *Journal of Organic Chemistry*, 74(3), doi: 10.1021/jo802392c.
- [101] Sun H. *et al.*, (2016), "Development of Novel Alkoxyisoxazoles as Sigma-1 Receptor Antagonists with Antinociceptive Efficacy", *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(13), doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00571.
- [102] Bartlett S. L., Sohtome Y., Hashizume D., White P. S., Sawamura M., Johnson J. S., Sodeoka M., (2017), "Catalytic Enantioselective [3 + 2] Cycloaddition of  $\alpha$ -Keto Ester Enolates and Nitrile Oxides", *Journal of the American Chemical Society*, 139(25), doi: 10.1021/jacs.7b03782.
- [103] Lian X., Guo S., Wang G., Lin L., Liu X., Feng X., (2014), "Asymmetric synthesis of spiro[isoxazolin-3,3'-oxindoles] via the catalytic 1,3-dipolar cycloaddition reaction of nitrile oxides", *Journal of Organic Chemistry*, 79(16), doi: 10.1021/jo5012625.
- [104] Brinkmann Y., Madhushaw R. J., Jazzar R., Bernardinelli G., Kündig E. P., (2007), "Chiral ruthenium Lewis acid-catalyzed nitrile oxide cycloadditions", *Tetrahedron*, 63(35), doi: 10.1016/j.tet.2007.06.033.
- [105] Sibi M. P., Ma Z., Itoh K., Prabakaran N., Jasperse C. P., (2005), "Enantioselective cycloadditions with  $\alpha,\beta$ -disubstituted acrylimides", *Organic Letters*, 7(12), doi: 10.1021/ol050599d.

- [106] Curran D. P., Heffner T. A., (1990), "On the Scope of Asymmetric Nitrile Oxide Cycloadditions with Oppolzer's Chiral Sultam. Total Syntheses of (+)-Hepialone, (-)-(1R,3R,5S)-1,3-Dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonane, and (-)-(1S)-7,7-Dimethyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane", *Journal of Organic Chemistry*, 55(15), doi: 10.1021/jo00302a023.
- [107] Yang S., Hayden W., Griengl H., (1994), "Resolution of  $\Delta^2$ -isoxazoline-5-carboxylates by a protease from *Aspergillus Oryzae* providing masked synthons for enantiopure  $\beta$ -aminoalcohols and related structures", *Monatshefte für Chemie Chemical Monthly*, 125(4), doi: 10.1007/BF00811865.
- [108] Guo Z. W., Xie J. W., Chen C., Zhu W. D., (2012), "Asymmetric catalytic [4 + 1] annulations catalyzed by quinidine: Enantioselective synthesis of multi-functionalized isoxazoline N-oxides", *Organic and Biomolecular Chemistry*, 10 (42), doi: 10.1039/c2ob26165k.
- [109] Tripathi C. B., Mukherjee S., (2013), "Catalytic enantioselective iodoetherification of oximes", *Angewandte Chemie-International Edition*, 52 (32), doi: 10.1002/anie.201304173.
- [110] Matoba K., Kawai H., Furukawa T., Kusuda A., Tokunaga E., Nakamura S., Shiro M., Shibata N., (2010), "Enantioselective synthesis of trifluoromethyl-substituted 2-isoxazolines: Asymmetric hydroxylamine/enone cascade reaction", *Angewandte Chemie-International Edition*, 49(33), doi: 10.1002/anie.201002065.
- [111] Kamal A. *et al.*, (2011), "Synthesis and biological evaluation of 3,5-diaryl isoxazoline/isoxazole linked 2,3-dihydroquinazolinone hybrids as anticancer agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(2), doi: 10.1016/j.ejmech.2010.12.004.
- [112] Shi L., Hu R., Wei Y., Liang Y., Yang Z., Ke S., (2012), "Anthranilic acid-based diamides derivatives incorporating aryl-isoxazoline pharmacophore as potential anticancer agents: Design, synthesis and biological evaluation", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 54, doi: 10.1016/j.ejmech.2012.06.001.
- [113] Kamal A. *et al.*, (2010), "Design, synthesis and biological evaluation of 3,5-diaryl-isoxazoline/ isoxazole-pyrrolobenzodiazepine conjugates as potential anticancer agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(9), doi: 10.1016/j.ejmech.2010.05.047.
- [114] Marastoni M., Scotti A., Trapella C., Ferretti V., Sforza F., Gavioli R., (2014), "Synthesis and activity of isoxazoline vinyl ester pseudopeptides as proteasome inhibitors", *Journal of Peptide Science*, 20 (4), doi: 10.1002/psc.2612.
- [115] Luo J., Solimini N. L., Elledge S. J., (2009), "Principles of Cancer Therapy: Oncogene and Non-oncogene Addiction," *Cell*, 136(5), 823–837, doi: 10.1016/j.cell.2009.02.024.
- [116] Frankland-Searby S., Bhaumik S. R., "The 26S proteasome complex: An attractive target for cancer therapy," *Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer*, 1825(1), 64–76, Jan. 2012. doi: 10.1016/j.bbcan.2011.10.003.

- [117] Źedź P., Baumeister W., (2016), “Structure-Driven Developments of 26S Proteasome Inhibitors”, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 56, doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124727.
- [118] Groll M., Heinemeyer W., Jäger S., Ullrich T., Bochtler M., Wolf D. H., Huber R., (1999), “The catalytic sites of 20S proteasomes and their role in subunit maturation: A mutational and crystallographic study”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(20), doi: 10.1073/pnas.96.20.10976.
- [119] Kisselev A. F., Akopian T. N., Woo K. M., Goldberg A. L., (1999), “The Sizes of Peptides Generated from Protein by Mammalian 26 and 20 S Proteasomes”, *Journal of Biological Chemistry*, 274(6), doi: 10.1074/jbc.274.6.3363.
- [120] Nussbaum A. K. *et al.*, (1998), “Cleavage motifs of the yeast 20S proteasome  $\beta$  subunits deduced from digests of enolase”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(21), doi: 10.1073/pnas.95.21.12504.
- [121] Guedes R. A., Serra P., Salvador J. A. R., Guedes R. C., (2016), “Computational approaches for the discovery of human proteasome inhibitors: An overview,” *Molecules*, 21(7), doi: 10.3390/molecules21070927.
- [122] Manasanch E. E., Orlowski R. Z., (2007), “Proteasome inhibitors in cancer therapy,” *Nature Reviews Clinical Oncology*, 14(7), 417–433, doi: 10.1038/nrclinonc.2016.206.
- [123] Raab M. S., Podar K., Breitkreutz I., Richardson P. G., Anderson K. C., (2009), “Multiple myeloma,” *The Lancet*, 374(9686), doi: 10.1016/S0140-6736(09)60221-X.
- [124] Rajan A. M., Kumar S., (2016), “New investigational drugs with single-agent activity in multiple myeloma,” *Blood Cancer Journal*, 6(7), doi: 10.1038/BCJ.2016.53.
- [125] Kortuem K. M., Stewart A. K., (2013), “Carfilzomib,” *Blood*, 121(6), 893–897, doi: 10.1182/blood-2012-10-459883.
- [126] Richardson P. G. *et al.*, (2016), “Phase 1 study of marizomib in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: NPI-0052-101 Part 1”, *Blood*, 127 (22), doi: 10.1182/blood-2015-12-686378.
- [127] Shirley M., (2016), “Ixazomib: First global approval”, *Drugs*, 76(3), doi: 10.1007/s40265-016-0548-5.
- [128] Coppola S., Carnevale I., Danen E. H. J., Peters G. J., Schmidt T., Assaraf Y. G., Giovannetti E., (2017), “A mechanopharmacology approach to overcome chemoresistance in pancreatic cancer”, *Drug Resistance Updates*, 31, doi: 10.1016/j.drug.2017.07.001.

- [129] Bar-Zeev M., Livney Y. D., Assaraf Y. G., (2017), “Targeted nanomedicine for cancer therapeutics: Towards precision medicine overcoming drug resistance”, *Drug Resistance Updates*, 31, doi: 10.1016/j.drug.2017.05.002.
- [130] Assaraf Y. G. *et al.*, (2019), “The multi-factorial nature of clinical multidrug resistance in cancer”, *Drug Resistance Updates*, 46, doi: 10.1016/j.drug.2019.100645.
- [131] Narayanan S., Cai C. Y., Assaraf Y. G., Guo H. Q., Cui Q., Wei L., Huang J. J., Ashby C. R., Chen Z. S., (2020), “Targeting the ubiquitin-proteasome pathway to overcome anti-cancer drug resistance”, *Drug Resistance Updates*, 48, doi: 10.1016/j.drug.2019.100663.
- [132] Gensler W. J., Johnson F., David A., Sloan B., (1960), “Compounds Related to Podophyllotoxin. XII. Podophyllotoxone, Picropodophyllone and Dehydropodophyllotoxin”, *Journal of the American Chemical Society*, 82 (23), doi: 10.1021/ja01508a026.
- [133] Harshbarger W., Miller C., Diedrich C., Sacchettini J., (2015), “Crystal structure of the human 20S proteasome in complex with carfilzomib”, *Structure*, 23 (2), 418–424, doi: 10.1016/j.str.2014.11.017.
- [134] Lindahl E., Hess B., van der Spoel D., (2001), “GROMACS 3.0: A package for molecular simulation and trajectory analysis,” *Journal of Molecular Modeling*, 7 (8), doi: 10.1007/S008940100045.
- [135] Van Der Spoel D., Lindahl E., Hess B., Groenhof G., Mark A. E., Berendsen H. J. C., (2005), “GROMACS: Fast, flexible, and free,” *Journal of Computational Chemistry*, 26 (16), doi: 10.1002/jcc.20291.
- [136] Berendsen H. J. C., van der Spoel D., van Drunen R., (1995), “GROMACS: A message-passing parallel molecular dynamics implementation”, *Computer Physics Communications*, 91 (1–3), doi: 10.1016/0010-4655(95)00042-E.
- [137] Schmid N., Eichenberger A. P., Choutko A., Riniker S., Winger M., Mark A. E., Van Gunsteren W. F., (2011), “Definition and testing of the GROMOS force-field versions 54A7 and 54B7”, *European Biophysics Journal*, 40(7), doi: 10.1007/s00249-011-0700-9.
- [138] Smith P. E., van Gunsteren W. F., (1993), “The viscosity of SPC and SPC/E water at 277 and 300 K”, *Chemical Physics Letters*, 215(4), doi: 10.1016/0009-2614(93)85720-9.
- [139] Humphrey W., Dalke A., Schulten K., (1996), “VMD: Visual molecular dynamics”, *Journal of Molecular Graphics*, 14(1), doi: 10.1016/0263-7855(96)00018-5.
- [140] Sanner M. F., (1999), “Python: A programming language for software integration and development,” *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 17(1).

[141] Oleg T., Olson A. J., (2009), “Software News and Update AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading”, *Journal of Computational Chemistry*, 31(2).

[142] Stewart J. J. P., (2007), “Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements”, *Journal of Molecular Modeling*, 13(12), doi: 10.1007/s00894-007-0233-4.

[143] Trott, O., Olson, A.J. (2010) “Software News and Update AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading”, *Journal of Computational Chemistry*, 31, 455–461. doi: 10.1002/jcc.21334



## ÖZGEÇMİŞ

Beyza HAMUR, 2011 yılında başladığı Marmara Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü 2016 yılında bölüm birincisi olarak tamamladı. 2017 yılında yüksek lisans eğitimine Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalında başladı. 2019 yılında tamamladığı yüksek lisans eğitiminin ardından Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde Doktora eğitimine başladı. Lisansüstü eğitimi boyunca 3 adet Tübitak projesi, 3 adet Bap projesinde bursiyer ve araştırmacı olarak görev aldı.



## TEZ ÇALIŞMASI KAPSAMINDA YAPILAN YAYINLAR

Hamur B., Halac A. F., Yilmazer F., Fleming F. F., Kulu I., Altundas R., (2025), “Asymmetric Synthesis of Functionalized 2-Isoxazolines”, ACS Omega, 12, 10(7), 6663-6670. doi: 10.1021/acsomega.4c08062.

