T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİHİDROPİRİMİDİN-2-ON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ

AYŞEN ŞUEKİNCİ YILMAZ

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: PROF. DR. MESUT KAÇAN

EDİRNE-2016

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü onayı

Prof. Dr. Mustafa ÖZCAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tezin Doktora tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.

Prof. Dr. Mesut KAÇAN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımca (tarafımızca) okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mesut KAÇAN
Tez Danışmanı

Bu tez, tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından Kimya Anabilim Dalında bir Doktora tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	İmza
Prof. Dr. Mesut KAÇAN	
Prof. Dr. Ahmet ASAN	
Prof. Dr. İ. Ersin SERHATLI	
Prof. Dr. Nilgün KIZILCAN	
Doç. Dr. H. R. Ferhat KARABULUT	

Tarih: 25/05/2016

T.Ü. FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA DOKTORA PROGRAMI
DOĞRULUK BEYANI

İlgili tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin kaynak gösterilerek ilgili tezde yer aldığını beyan ederim.

25/05/2016

AYŞEN ŞUEKİNCİ YILMAZ



Doktora Tezi

Dihidropirimidin-2-on Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

ÖZET

Dihidropirimidin-2-on bileşikleri canlıların yapısını oluşturan DNA ve RNA'da bulunan urasil, stozin ve timin bazlarına benzerliklerinden dolayı, biyolojik açıdan oldukça önemlidir. Dihidropirimidin-2-on sentezi için en yaygın kullanılan yöntem 1893 yılında İtalyan kimyacı Biginelli tarafından bulunan, etilasetoasetat, aril aldehit ve ürenin one-pot reaksiyonudur. Fakat bu yöntem C5-C6 çakışık halka sistemi içeren pirimidinlerin sentezi için uygun bir yöntem değildir.

Bu çalışmamızda; 3,4-dimetilfurandikarboksilat bileşiğinden başlanarak, furan halkasının üzerine C5-C6 konumlarından çakışık dihidropirimidin-2-on yapısını içeren, çeşitli dihidrofuro [3,4-d]pirimidin-2-on bileşikleri sentezlenmiştir. Biginelli reaksiyonu kullanılmaksızın, çok çeşitli reaksiyonlar içeren on basamaklı bir sentez yöntemi kullanılarak 4 farklı dihidrofuro [3,4-d]pirimidin-2-on türevi bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tümünün yeni bileşikler olduğu saptanmış, yapıları ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve Q-TOF kütle spektroskopisi tekniklerinden yararlanılarak doğrulanmıştır.

Yıl : 2016

Sayfa Sayısı : 125

Anahtar Kelimeler : Furan, Pirimidin, Dihidropirimidin-2-on, dihidrofuro [3,4-d]pirimidin-2-on, Curtius Reaksiyonu.

Doctoral Thesis

Synthesis Methods of Dihydropyrimidine-2-one Compounds

Trakya University Institute of Natural Sciences

Department of Chemistry

ABSTRACT

The compositions of dihydropyrimidine-2-one are biologically very important due to their similarities with uracil, cytosine and thymine bases found in DNA and RNA, which constitute the structure of all living beings. The most common method for dihydropyrimidine-2-one synthesis is the one-pot reaction of ethylacetoacetate aryl aldehyde and ureas, invented by Italian chemist Biginelli in 1893. However, this method is not suitable for pyrimidine synthesis that is consisted of C5-C6 fused ring system.

In this study, several dihydrofuro[3,4-d]pyrimidine-2-one derivatives that are consisted of fused dihydrofuropyrimidine-2-one structure from C5 and C6 are synthesized over furan circle, starting from 3,4-dimethylfurandicarboxylate component. 4 different types of dihydrofuro [3,4-d] pyrimidine-2-one derivatives are co-synthesized using ten-step synthesis method that is consisted of multiple reactions, without using Biginelli reation. It is seen that all components synthesized herein are new components and their structures are verified using ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR and Q-TOF mass spectroscopy techniques.

Year : 2016

Number of Pages : 125

Keywords : Furan, pyrimidine, dihydropyrimidine-2-one, dihydrofuro [3,4-d]pyrimidine-2-one, Curtius Rearrengement.

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması TÜBAP-2012/103 nolu proje ile desteklenmiştir. Maddi destek sağlayan Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi (TUBAP)'a teşekkür ederim.

Laboratuarda çalışmalarım sırasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen başta Arş. Gör. Dr. Zuhal HOŞGÖR, Arş. Gör. Dr. Hafize ÖZCAN, Arş. Gör. Ali Osman KARATAVUK olmak üzere, laboratuardaki tüm çalışma arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme,

Tez çalışmam sırasında bilgi ve önerileriyle bana her zaman yol gösteren Doç. Dr. H. R. Ferhat KARABULUT'a,

Bu çalışmanın planlanması ve yürütülmesi sırasında ilgi ve desteğini esirgemeyen, bilgi birikiminden yararlandığım, laboratuarımızı yenileyerek bizlere daha iyi şartlarda çalışma olanağı sunan Sayın Hocam Prof. Dr. Mesut KAÇAN'a, teşekkür ederim.

Eşim Emre Erdem ve Kızım Ayşegül'e…

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ 1

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI 2

2.1. Furanlar 2

2.1.1. Furan Sentezi 3

2.1.2. Furanın Reaksiyonları 5

2.1.2.1. Elektrofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonu 5

2.1.2.2. Nükleofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonu 5

2.1.2.3. Siklokatılma Reaksiyonu 5

2.1.2.4. Halka Parçalanma Reaksiyonu 6

2.1.3. Furan Bileşiklerinin Biyolojik Özellikleri 7

2.2. Pirimidinler 8

2.2.1. Pirimidin Sentezi 9

2.2.2. Pirimidinlerin Reaksiyonları 11

2.2.2.1. Elektrofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonu 11

2.2.2.2. Nükleofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonu 12

2.2.2.3. Siklokatılma Reaksiyonları 14

2.2.2.4. İndirgenme Reaksiyonu 15

2.2.3. Pirimidin Bileşiklerinin Biyolojik Özellikleri 15

2.3. Furopirimidinler 16

2.3.1. Furo[3,4-d]pirimidin Sentezi 17

2.3.1.1.Pirimidin Halkası Üzerine Furan Halkası Kurularak Furo[3,4-d]pirimidin Sentez Yöntemleri 18

2.3.1.2.Furan Halkası Üzerine Pirimidin Halkası Kurularak Furo[3,4-d]pirimidin Sentez Yöntemleri 22

2.3.2. Furo[3,4-d]pirimidinlerin Reaksiyonları 24

2.3.2.1. Elektrofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonu 24

2.3.2.2. Nükleofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonu 26

2.3.2.3. Siklokatılma Reaksiyonu 27

2.3.2.4. Halka Parçalanma Reaksiyonu 28

2.3.2.5. İndirgenme Yükseltgenme Reaksiyonu 29
2.3.3. Furo[3,4-d]pirimidin Bileşiklerinin Biyolojik Özellikleri 29
3. MATERYAL VE METOT 33
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 33
3.2. Kullanılan Cihazlar 34
3.3. Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler 35
4. DENEYSEL KISIM 42
4.1. 4-(metoksikarbonil)-furan-3-karboksilik asit Sentezi 42
4.2. Metil-4-(hidroksimetil)furan-3-karboksilat Sentezi 48
4.3. Metil-4-(siyanometil)furan-3-karboksilat Sentezi 53
4.4. 4-(karboksimetil)furan-3-karboksilik asit Sentezi 59
4.5. 4-(2-azido-2-oksoetil)furan-3-karbonil azür Sentezi 64
4.6. 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür Sentezi 69
4.7. 4-((3-fenilüreido)metil)furan-3-karbonil azür Sentezi 74
4.8. Metil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamat Sentezi 79
4.9. S-benzil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamotiyomat Sentezi 84
4.10. 2-okso-N-fenil-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksamid Sentezi 89
4.11. Metil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat ve metil 1-(4-((metoksikarbonilamino)metil) furan-3-ilkarbamoil)-2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d] pirimidin-3(4H)-karboksilat Sentezi 94
4.12. S-benzil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karbotiyomat Sentezi 104
5. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR 109
KAYNAKLAR 117
ÖZGEÇMİŞ 124
TEZ ÖĞRENCİSİNE AİT TEZ İLE İLGİLİ BİLİMSEL FAALİYETLER 125

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BH_3: Boran

°C: Celcius degree

$CDCl_3$: Dötero kloroform

d: Dublet

DCM: Diklorometan

DHPM: Dihidropirimidin

DMF: Dimetilformamit

DMSO: Dimetilsülfoksit

EMME: Dietil etoksimetilmalonat

E. N.: Erime noktası

Et_3N: Trietilamin

FT-IR: Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi

IR: Infrared

J: Geminal etkileşme sabiti

m: Multiplet

Me: Metil

mmol: Milimol

mL: Mililitre

MsCl: Metan sülfonil klorür

NMR: Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi

PCC: Piridinyum klorokromat

Ph: Fenil

PPh_3:Trifenil fosfin

ppm: Parts per million

Q-TOF: Quadrupole Time of Flight

s: Singlet

$SOCl_2$: Tiyonil Klorür

THF: Tetrahidrofuran

TLC: İnce Tabaka Kromataografisi (Thin Layer Chromatography)

δ: Kimyasal kayma

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Beş halkalı aromatik heterosiklik bileşikler 2
Şekil 2.2. Ksilozdan furan oluşum reaksiyonu 3
Şekil 2.3. Paal-Knor furan sentezi 3
Şekil 2.4. Feist-Benary furan sentezi 4
Şekil 2.5. *Z*-büten-1,4-diollerin oksidatif halkalaşmasıyla furan sentezi 4
Şekil 2.6. Dihalokarbonil yilidlerin 1,3-dipolar katılmasıyla furan sentezi 4
Şekil 2.7. Furanın elektrofilik yerdeğiştirme reaksiyon mekanizması 5
Şekil 2.8. Furanın nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonu 5
Şekil 2.9. Diels Alder reaksiyonu 6
Şekil 2.10. Furanın 2π sistemi olarak davrandığı halkalaşma reaksiyonları 6
Şekil 2.11. Furanın bazı halka parçalanma reaksiyonları 7
Şekil 2.12. Biyolojik aktivite gösteren bazı ticari furan bileşikleri 7
Şekil 2.13. Doğal yolla elde edilen biyolojik aktivite gösteren furan bileşikleri 8
Şekil 2.14. Diazinlerin yapısı 8
Şekil 2.15. Pirimidinin moleküler orbitallerinin gösterimi 9
Şekil 2.16. Pirimidin sentezi için uygun stratejiler 10
Şekil 2.17. Biginelli Reaksiyonu 10
Şekil 2.18. 1,3,5-triazinlerden pirimidin eldesi 11
Şekil 2.19. α-doymamış aldehitlerden pirimidin sentezi 11
Şekil 2.20. Urasil ve timinin açillenme reaksiyonu 12
Şekil 2.21. Pirimidinin elektrofilik yerdeğiştirme reaksiyonu 12
Şekil 2.22. Pirimidinin nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonları 13
Şekil 2.23. Pirimidinin S_N(ANRORC) yerdeğiştirme reaksiyon mekanizması 13
Şekil 2.24. Timinin ultraviyole ışık ile dimerleşmesi 14
Şekil 2.25. Molekül içi halkalaşma ile bisiklik pirimidin türevlerinin sentezi 14
Şekil 2.26. Pirimidinin indirgenme reaksiyonları 15
Şekil 2.27. Urasil, sitozin ve timin yapısı 15
Şekil 2.28. Biyolojik aktivite gösteren bazı pirimidin türevleri 16
Şekil 2.29. Furopirimidinin yapısal izomerleri 16
Şekil 2.30. Furopirimidin türevlerinin adlandırılması 17

Şekil 2.31. Orotik asitten furo[3,4-d]pirimidin eldesi 18
Şekil: 2.32. SeO_2 yükseltgemesiyle furo[3,4-d]pirimidin sentezi 18
Şekil 2.33. Molekül içi halkalaşma reaksiyonu ile furo[3,4-d]pirimidin sentezi 19
Şekil 2.34. Polimer destekli furo[3,4-d]pirimidin sentezi 20
Şekil 2.35. Radikalik halka kapanma reaksiyonu ile furo[3,4-d]pirimidin sentezi 20
Şekil:2.36. PIFA oksidasyonu ile furo[3,4-d]pirimidinin sentezi 21
Şekil 2.37. Moleküliçi halkalaşma reaksiyonu ile furo[3,4-d]pirimidin sentezi 21
Şekil 2.38. 4-(3-hidroksifenil)-3,4-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2,5(1H,7H)-dion sentezi 21
Şekil 2.39. Hofmann reaksiyonu ile furo[3,4-d]pirimidin sentezi 22
Şekil 2.40. Curtius Reaksiyonu kullanılarak furo[3,4-d]pirimidin sentezi 22
Şekil 2.41. Furo[3,4-d] [1,3]oksazin-2,4-dion'dan yola çıkılarak furo[3,4-d]pirimidin sentezi 23
Şekil 2.42. Metil 4-okso-tetrahidrofuran-3-karboksilat'tan yola çıkılarak furo[3,4-d]pirimidin sentezi 23
Şekil 2.43. Moleküliçi halkalaşma reaksiyonu ile furo[3,4-d]pirimidin sentezi 24
Şekil 2.44. Etil 2-hidroksiasetat'tan yola çıkılarak furo[3,4-d]pirimidin sentezi 24
Şekil 2.45. Furo[3,4-d]pirimidinlerin seçici N-1 ve N-1,N-3 alkilasyon reaksiyonu 25
Şekil 2.46. Furo[3,4-d]pirimidindionların N-1 alkilasyon reaksiyonu 25
Şekil 2.47. Furo[3,4-d]pirimidinlerin nükleofilik substitusyon reaksiyonu 26
Şekil 2.48. Furo[3,4-d]pirimidinlerin nükleofilik substitusyon reaksiyonu-2 27
Şekil 2.49. Furo[3,4-d]pirimidinlerin Diels Alder reaksiyonu 27
Şekil 2.50. Furo[3,4-d]pirimidindeki furan halkasının asidik parçalanması 28
Şekil 2.51. Furo[3,4-d]pirimidindeki furan halkasının bazik parçalanması 28
Şekil 2.52. Furo[3,4-d]pirimidindionların seçici indirgenme reaksiyonları 29
Şekil 2.53. m-TOR inhibitörü furo[3,4-d]pirimidinler 30
Şekil 2.54. BPH tedavisinde kullanılan furo[3,4-d]pirimidindion bileşiği 30
Şekil 2.55. Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi hastalıkların tedavisi için uygun furo[3,4-d]pirimidindion bileşiği 31
Şekil 3.1. Planlanan sentez basamakları 35
Şekil 3.2. 4-(metoksikarbonil)-furan-3-karboksilik asit sentezi 36

Şekil 3.3. Sodyum bor hidrür kullanılarak 4-(hidroksimetil)furan-3-karboksilat sentezi 36
Şekil 3.4.Boran kullanılarak yapılan 4-(hidroksimetil)furan-3-karboksilat sentezi 37
Şekil 3.5. Allilik bromlama, ardından nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesi ile metil-4-(siyanometil)furan-3-karboksilat sentezi 37
Şekil 3.6. Alkolün mesillenmesinin ardından nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesi ile metil-4-(siyanometil)furan-3-karboksilat sentezi 38
Şekil 3.7. 4-(karboksimetil)furan-3-karboksilik asit sentezi 38
Şekil 3.8. 4-(2-azido-2-oksoetil)furan-3-karbonil azür sentezi 38
Şekil 3.9 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür sentezi 39
Şekil 3.10. 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür'e anilin katılması 39
Şekil 3.11. 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür'e metanol katılması 40
Şekil 3.12. 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür'e benzilmerkaptan katılması 40
Şekil 3.13. 2-okso-N-fenil-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksamid sentezi 40
Şekil 3.14. Metil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat ve metil 1-(4-((metoksikarbonilamino)metil)furan-3-ilkarbamoil)-2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin -3(4H)-karboksilat sentezi 41
Şekil 3.15. S-benzil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karbotiyomat sentezi 41
Şekil 4.1. 4-(metoksikarbonil)-furan-3-karboksilik asit bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 44
Şekil 4.2. 4-(metoksikarbonil)-furan-3-karboksilik asit bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 45
Şekil 4.3. 4-(metoksikarbonil)-furan-3-karboksilik asit bileşiğine ait FT-IR spektrumu 46
Şekil 4.4. 4-(metoksikarbonil)-furan-3-karboksilik asit bileşiğine ait Q-TOF spektrumu 47
Şekil 4.5. Metil -4-(hidroksimetil)furan-3-karboksilat bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 49
Şekil 4.6. Metil -4-(hidroksimetil)furan-3-karboksilat bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 50

Şekil 4.7. Metil-4-(hidroksimetil)furan-3-karboksilat bileşiğine ait FT-IR spektrumu 51
Şekil 4.8. Metil-4-(hidroksimetil)furan-3-karboksilat bileşiğine ait Q-TOF spektrumu 52
Şekil 4.9. Metil-4-(siyanometil)furan-3-karboksilat bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 55
Şekil 4.10. Metil-4-(siyanometil)furan-3-karboksilat bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu 56
Şekil 4. 11. Metil-4-(siyanometil)furan-3-karboksilat bileşiğine ait FT-IR spektrumu 57
Şekil 4. 12. Metil-4-(siyanometil)furan-3-karboksilat bileşiğine ait Q-TOF spektrumu 58
Şekil 4.13. 4-(karboksimetil)furan-3-karboksilik asit bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu (aseton-D6) 60
Şekil 4. 14. 4-(karboksimetil)furan-3-karboksilik asit bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO-D6) 61
Şekil 4.15. 4-(karboksimetil)furan-3-karboksilik asit bileşiğine ait FT-IR spektrumu 62
Şekil 4.16.4-(karboksimetil)furan-3-karboksilik asit bileşiğine ait Q-TOF spektrumu 63
Şekil 4.17. 4-(2-azido-2-oksoetil)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu (aseton-D6) 65
Şekil 4.18. 4-(2-azido-2-oksoetil)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (aseton-D6) 66
Şekil 4.19. 4-(2-azido-2-oksoetil)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait FT-IR spektrumu 67
Şekil 4.20. 4-(2-azido-2-oksoetil)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait Q-TOF spektrumu 68
Şekil 4.21. 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu (aseton-D6) 70
Şekil 4.22. 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (aseton-D6) 71

Şekil 4.23. 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait FT-IR spektrumu 72
Şekil 4.24. 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait Q-TOF spektrumu 73
Şekil 4.25. 4-((3-fenilüreido)metil)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu (aseton-D6) 75
Şekil 4.26. 4-((3-fenilüreido)metil)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (aseton-D6) 76
Şekil 4.27. 4-((3-fenilüreido)metil)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait FT-IR spektrumu 77
Şekil 4.28. 4-((3-fenilüreido)metil)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait Q-TOF spektrumu 78
Şekil 4.29. Metil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamat bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu (aseton-D6) 80
Şekil 4.30. Metil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamat bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (aseton-D6) 81
Şekil 4.31. Metil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamat bileşiğine ait FT-IR spektrumu 82
Şekil 4.32. Metil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamat bileşiğine ait Q-TOF spektrumu 83
Şekil 4.33. S-benzil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamotiyomat bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$ 85
Şekil 4.34. S-benzil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamotiyomat bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 86
Şekil 4.35. S-benzil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamotiyomat bileşiğine ait FT-IR spektrumu 87
Şekil 4.36. S-benzil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamotiyomat bileşiğine ait Q-TOF spektrumu 88
Şekil 4.37. 2-okso-N-fenil-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksamid bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu (DMSO-D6) 90
Şekil 4.38. 2-okso-N-fenil-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksamid bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO-D6) 91

Şekil 4.39. 2-okso-N-fenil-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksamid bileşiğine ait FT-IR spektrumu 92
Şekil 4.40. 2-okso-N-fenil-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3-(4H)-karboksamid bileşiğine ait bileşiğine ait Q-TOF spektrumu 93
Şekil 4.41. Metil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu (DMSO-D6) 96
Şekil 4.42. Metil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO-D6) 97
Şekil 4.43. Metil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat bileşiğine ait FT-IR spektrumu 98
Şekil 4.44. Metil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat bileşiğine ait Q-TOF spektrumu 99
Şekil 4.45. Metil 1-(4-((metoksikarbonilamino)metil)furan-3-ilkarbamoil) -2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu (aseton-D6) 100
Şekil 4.46. Metil 1-(4-((metoksikarbonilamino)metil)furan-3-ilkarbamoil) -2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 101
Şekil 4.47. Metil 1-(4-((metoksikarbonilamino)metil)furan-3-ilkarbamoil) -2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat bileşiğine ait FT-IR spektrumu 102
Şekil 4.48. Metil 1-(4-((metoksikarbonilamino)metil)furan-3-ilkarbamoil) -2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat bileşiğine ait Q-TOF spektrumu 103
Şekil 4.49. S-benzil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H) -karbotiyomat bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu (DMSO-D6) 105
Şekil 4.50 S-benzil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H) -karbotiyomat bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO-D6) 106
Şekil 4.51. S-benzil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H) -karbotiyomat bileşiğine ait FT-IR spektrumu 107
Şekil 4.52. S-benzil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H) -karbotiyomat bileşiğine ait Q-TOF spektrumu 108

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Çakışık halkalı heterosiklik bileşiklerin sentezi organik kimyacılar için her zaman ilgi çekici olmuştur. Bu çalışmada furan halkasından yola çıkılarak, furan halkasına 3,4-konumlarından çakışık, Biginelli reaksiyon ürünü olarak bilinen dihidropirimidin-2-on bileşikleri 10 basamakta sentezlendi. Ticari olarak elde edilen 3,4-dimetilfurandikarboksilat başlangıç maddesi olarak seçildi. 7. basamakta elde edilen 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür bileşiğinin azot, oksijen ve kükürt içeren nükleofillerle olan reaksiyon davranışı incelenmiş ve her birinin reaksiyon verdiği gözlendi. Sonuç olarak, N-3 konumundan ürün çeşitlendirilerek; 2-okso-N-fenil-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksamid, metil 2-okso-1,2-dihidro furo[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat, metil 1-(4-((metoksikarbonilamino) metil) furan-3-ilkarbamoil)-2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat ve S-benzil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karbotiyomat bileşikleri ilk defa sentezlendi ve yapılarının doğruluğu ispatlandı.

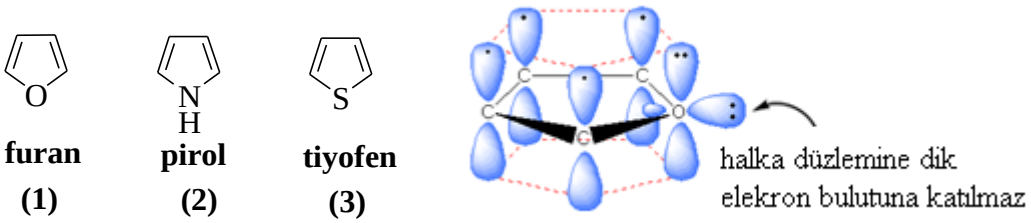
İlaç etken maddesi olan bileşiklerin gösterdiği H bağı sayısının 5 ten fazla olmaması, molekül ağırlığının büyük olmaması ve dönebilen bağ sayısının az olması gibi özellikleri sağladığından ve pirimidin bazlarına benzerliklerinden dolayı elde ettiğimiz maddelerin ilaç olabilme potansiyeli bulunmaktadır.

BÖLÜM 2

KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1.Furanlar

Furan (1) beş üyeli, aromatik, heterosiklik organik bir bileşiktir. Renksiz, uçucu, yanıcı, zehirli ve kanserojen bir sıvıdır. Aseton, alkol ve eter gibi yaygın çözücülerde çözünürken suda çözünmez. Aromatiklik, Hückel'in (4n+2)π elektron sistemi kuralına göre, pirol (2) ve tiyofen (3) halka sistemlerinde olduğu gibi halkada bulunan heteroatomun sp^2 hibritleşmesi sonucu bir elektron çiftinin delokalizasyonuyla sağlanır. Oksijen atomunda bulunan diğer eletron çifti halka düzlemine dik konumda olduğu için halkadaki π elektron bulutuna katılmaz [1, 2].



furan (1) **pirol (2)** **tiyofen (3)**

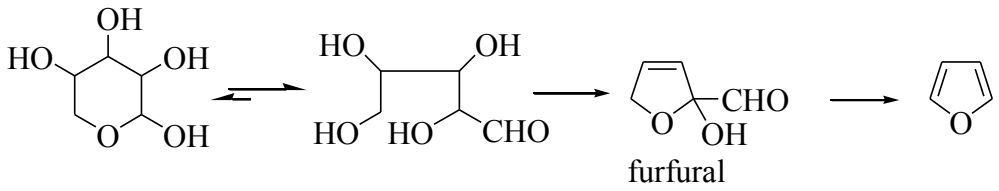
Şekil 2.1. Beş halkalı aromatik heterosiklik bileşikler

Furan, yapısı itibariyle aromatik bileşiklere benzemesine rağmen kolaylıkla radikalik, dipolar, diels alder tipi katılma reaksiyonları da verebilmektedir. Bunun sebebi de oksijenin elektronegatifliğinin yüksek olmasından dolayı konjugasyonu azaltıcı yönde etki yapmasıdır [3].

2.1.1. Furan Sentezi

Furan türevleri hayvansal organizmada bulunmaz, bitkilerde ise çok az rastlanır. Furan çam odununun kuru damıtılmasıyla elde edilen sıvıda bulunur. Günümüze kadar pek çok furan sentezi yapılmıştır. Bunların bazıları aşağıda verilmiştir.

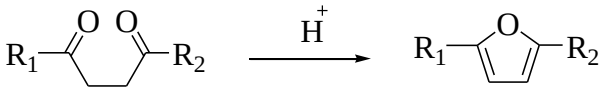
Asit katalizörlüğünde aldoz'lar veya ketoz'ların ardışık dehidrasyonu sonucu α-ketoaldehitler (5) oluşur. Asidik ortamda α-ketoaldehitler molekül içi halkalaşma reaksiyonunun ardından yükseltgenme ile furfurala dönüşür. Birçok bileşiğin sentezinde başlangıç maddesi olan furan, furfural'ın 400 °C'de su buharı destilasyonu ile dekarbonilasyon reaksiyonu sonucu elde edilir [4].



(4) **(5)** **(6)** **(1)**

Şekil 2.2. Ksilozdan furan oluşum reaksiyonu

Furan sentezinde, 1,4-dikarbonil bileşiklerinin asit katalizli halkalaşması en çok kullanılan yöntemdir. "Paal Knorr Sentezi" olarak bilinen reaksiyonda, başlangıç maddesi olarak değişik substitue dionların kullanılmasıyla çeşitli furanlar elde edilir. Karbonil gruplarından bir tanesinde bulunan enolik hidroksilin, diğer karbonil grubuna saldırmasıyla molekül içi katılma meydana gelir [5]. Dehidrasyon reaktifi olarak sülfirik asidin yanı sıra çinko klorür, asit anhidritler, fosfor pentaoksit ve asidik iyon değiştirici reçineler de kullanılabilir [6].

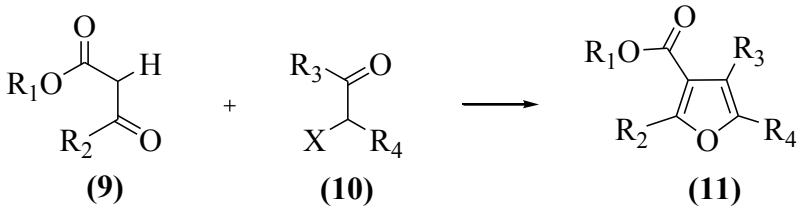


(7) **(8)**

Şekil 2.3. Paal-Knor Furan sentezi

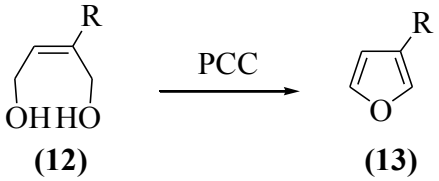
Önemli bir sentez olan "Feist Benary Reaksiyonu"nda; α-halo karbonil bileşikleri (10) bazik ortamda, 1,3-dikarbonil bileşikleriyle (9) reaksiyon vererek

substitue furan halkasını oluştururlar. Sentez, karbonil grubu ve halojen bileşiğinin aldol kondenzasyonunun ardından molekül içi halkalaşma içerir [7, 8]. Kondenzasyon reaksiyonu amonyak ve piridin gibi bazlarla katalizlenir.



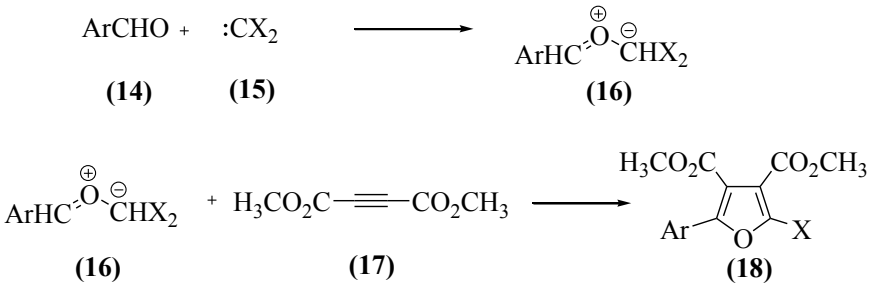
Şekil 2.4. Feist-Benary furan sentezi

3 ya da 3,4-substitue furan sentezi için iyi bir yöntemde; dimetil asetilendikarboksilat'a (DMAD) kuprat katılmasının ardından ester gruplarının indirgenmesiyle elde *Z*-2-büten-1,4-diollerin (12), piridinyum klorokromat (PCC) ile oksidatif halkalaşmasıdır [9].



Şekil 2.5. *Z*-büten-1,4-diollerin oksidatif halkalaşmasıyla furan sentezi

Dihalokarbenlerin çeşitli aldehitlerle reaksiyonu sonucu elde edilen dihalokarbonil yilidlerin (16), alkinlere 1,3 dipolar katılmasıyla furan halka sistemlerinin sentezi ilgi çekici bir yöntemdir [10].

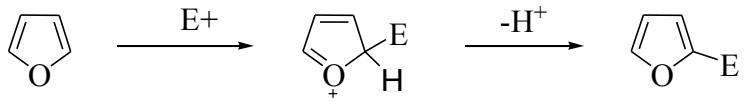


Şekil 2.6. Dihalokarbonil yilidlerin 1,3-dipolar katılmasıyla furan sentezi

2.1.2. Furanın reaksiyonları

2.1.2.1. Elektrofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonu

Furanın yapısındaki oksijen atomunun elektron verici etkisinden dolayı, halkadaki elektron yoğunluğunun artmasıyla elektrofilik substitusyon reaksiyonlarında aktifliği artar. Furan elektrofillere karşı pirolden daha az, benzenden ise daha fazla reaktiftir [7]. Furan C-2 ve C-5 atomlarından seçici elektrofilik substitusyon reaksiyonuna girerek, çoğunlukla α-substitue furanları genel katılma ayrılma mekanizmasıyla oluşturur (Şekil 2.7). 2-Halofuran, 2-nitrofuran, 2-alkil furan ılımlı reaksiyon şartlarında sentezlenebilir [1].

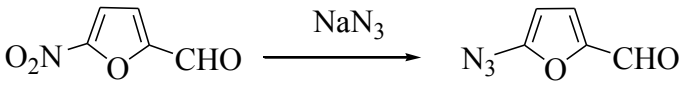


(1) **(19)** **(20)**

Şekil 2.7. Furanın elektrofilik yerdeğiştirme reaksiyon mekanizması

2.1.2.2. Nükleofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonu

Elektron çekici substituent taşıyan bazı furanlar, nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonlarında benzene göre daha reaktiftir. 5-nitrofuran-2-karboksialdehit bileşiğindeki nitro grubunun azür ile yer değiştirmesi, furanın nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonuna örnek gösterilebilir [11].



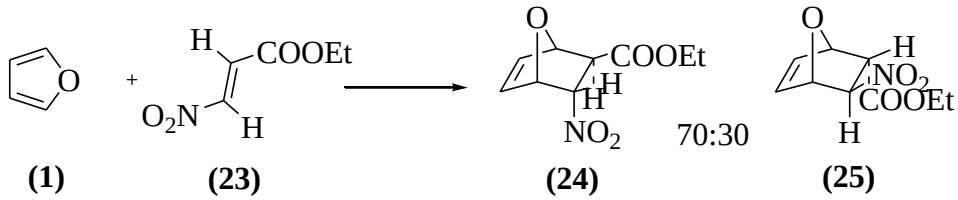
(21) **(22)**

Şekil 2.8. Furanın nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonu

2.1.2.3. Siklokatılma Reaksiyonu

Furanlar birçok farklı türde siklokatılma reaksiyonlarına verirler. Bu reaksiyonlardan en önemlisi furanın dien olarak davrandığı "Diels Alder Reaksiyonu"dur. Furan, etil-(E)-3-nitroakrilat gibi elektron çekici dienofillerle Diels

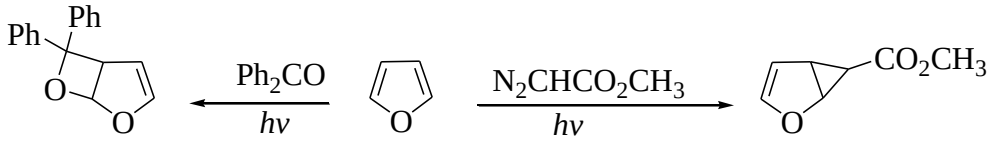
Alder reaksiyonuna girerek, endo izomerin çoğunlukta olduğu bir izomer karışımı oluşturur [12].



(1) **(23)** **(24)** **(25)**

Şekil 2.9. Diels Alder reaksiyonu

Furan, siklokatılma reaksiyonlarında nadiren elektronca zengin 2π sistemi olarak davranır. Furan ketonlarla "Paterno-Büchi Reaksiyonu" vererek izole edilebilir oksetan türevlerini, karbenlerle ise siklopropan türevlerini oluşturur [13].

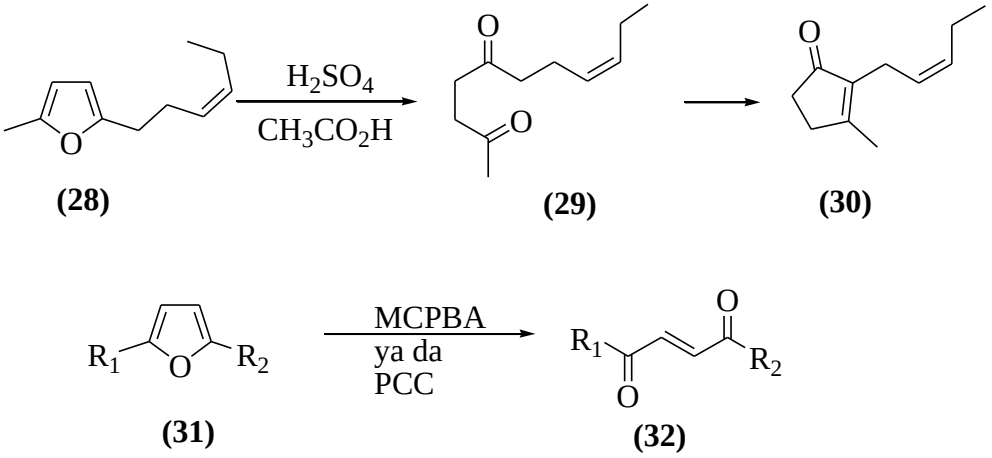


(26) **(1)** **(27)**

Şekil 2.10. Furanın 2π sistemi olarak davrandığı halkalaşma reaksiyonları

2.1.2.4. Halka Parçalanma Reaksiyonu

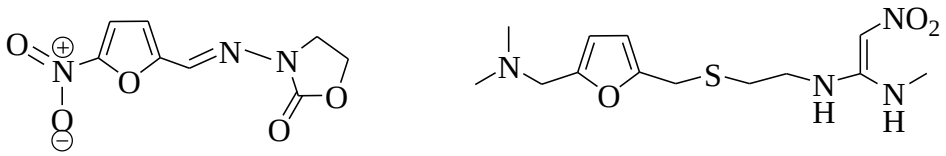
Furan halkası pirole göre daha kolay parçalanır. Asit katalizli parçalanma en genel olanıdır. Furan asit katalizli hidrolizle 1,4-dikarbonil sistemlerine dönüşür. Ayrıca çeşitli 2-substitue ve 2,5- disubstitue furanlar, 3-kloroperbenzoik asit veya piridinyum klorokromat kullanılarak oksidatif parçalanmayla doymamış dikarbonil bileşiklerine dönüşürler [14, 15].



Şekil 2.11. Furanın bazı halka parçalanma reaksiyonları

2.1.3. Furan Bileşiklerinin Biyolojik Özellikleri

Furan içeren bileşikler çoğunlukla farmakolojik alanda olmak üzere ticari elde edilebilir maddeler olarak geniş ölçüde kullanılır. Diare için kullanılan furazolidone (33) [16] ve mide asidine karşı kullanılan ranitidine (34) [17] ilaç olarak kullanılan ticari maddelerdir.

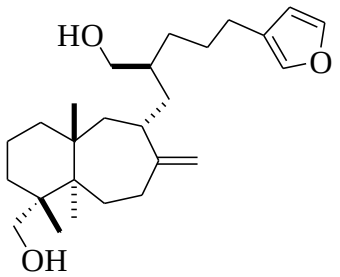


furazolidone **ranitidine**

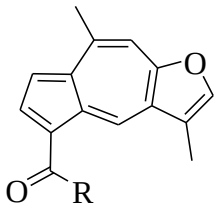
(33) **(34)**

Şekil 2.12. Biyolojik aktivite gösteren bazı ticari furan bileşikleri

Bunların dışında; furan iskeleti birçok doğal bileşiğin yapısında bulunur ve bu bileşikler biyolojik aktivite gösterdikleri için heterosiklik kimya alanında çok önemli bir role sahiptir. Furan içeren biyolojik aktif bileşiklerle ilgili birçok makaleden biri Phuwapraisirison ve arkadaşları tarafından [18] yayınlanan shinsonefuran (35) adında deniz süngerinden elde edilen sitotoksisiteye sahip furan bileşiğinin izolasyonudur. Reddy ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada [19] P388 ve PANC-1'e karşı sitotoksik aktivite gösteren linderazule (36) olarak adlandırılan iki yeni furan türevi izole ve karakterize edilmiştir [1].



shinsonefuran
(35)

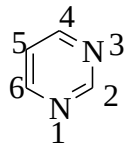


linderazule
(36 a) R = OMe
(36 b) R = H

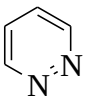
Şekil 2.13. Doğal yolla elde edilen biyolojik aktivite gösteren furan bileşikleri

2.2. Pirimidinler

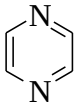
Pirimidin (37), piridine benzer özellikler gösteren, aromatik heterosiklik organik bir bileşiktir. Üç diazinden biridir, N atomları halkada 1,3 konumunda bulunur. Diğer diazinler piridazin (38) ve pirazindir (39).



pirimidin
(1,3-diazin)
(37)



piridazin
(38)

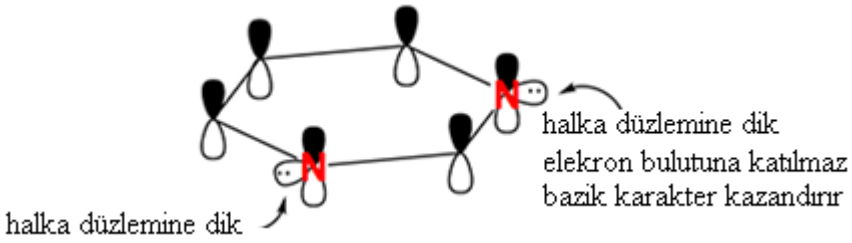


pirazin
(39)

Şekil 2.14. Diazinlerin yapısı

Renksiz ve kötü kokulu bir sıvı olan pirimidin doğada en yaygın bulunan heterohalkalı bileşiklerden biridir. Pirimidin yapısındaki karbon ve azot atomları sp^2 hibrit haldedir. Düzlemsel olan halkada aromatik karakter, karbon ve azot atomlarının birer elektron taşıyan ve halka düzlemine dik durumdaki p orbitallerinin, halka düzleminin üstünden ve altından girişim yapmaları ile oluşan ve topluca 6π elektron bulutundan gelir. Her bir azot atomunun bağ oluşumu için kullanılmayan ve iki elektron taşıyan sp^2 hibrit orbitalleri, azot atomlarının ortaklanmamış elektron çiftlerini oluşturur ve pirimidin bileşiklerine bazik karakter kazandırır [20, 21]. Yükseltgen ve indirgenlere

karşı dirençli olan pirimidin halkasının hidroksil ve amino grubu bulunduran türevlerinin daha kararlı olduğu gözlenmiştir [22].

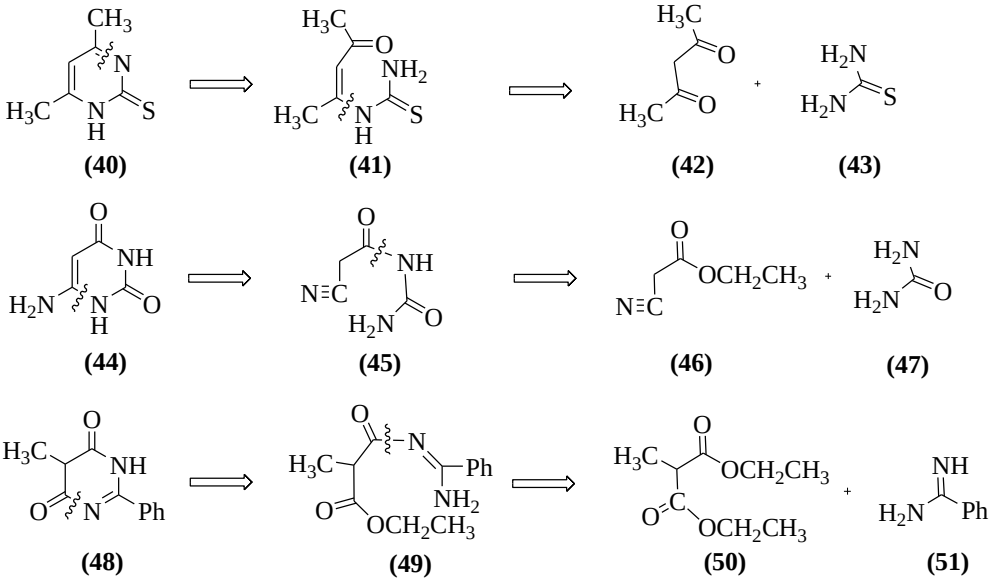


Şekil 2.15. Pirimidinin moleküler orbitallerinin gösterimi

2.2.1. Pirimidin Sentezi

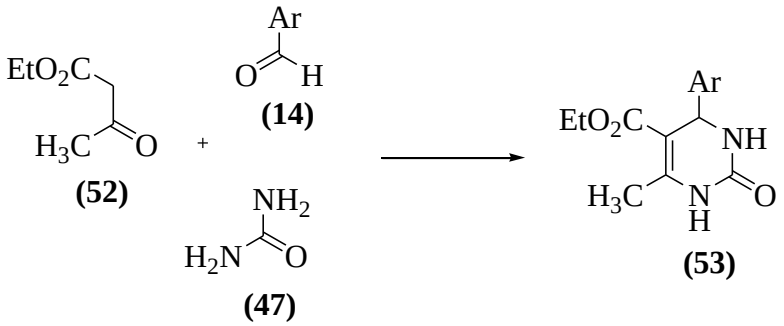
Pirimidin halkasının sentezi için en genel ve en geniş kullanılan yöntem, N-C-N ve C-C-C iskeletlerini içeren reaktiflerin kullanılmasıdır. Bu sentezler heterohalkalı bileşiklerin sentezinde kullanılan "bis nükleofil + bis elektrofil" metodunun tipik örnekleridir. N-C-N yapısındaki her iki azot atomu nükleofil olarak davranırken, C-C-C yapısındaki uç C atomları elektrofil olarak davranır. Üre, tiyoüre ve guanidin genel olarak N-C-N reaktifleri olarak kullanılırken, α, β-doymamış ketonlar ya da asit türevleri halkada bulunan C-C-C kısmını oluşturmak için kullanılır. İstenilen ürüne bağlı olarak başlangıç maddelerindeki substituentler belirlenir [7].

Bu tür reaksiyonlarla elde edilen pirimidin sentezi için 3 örnek şekil 2.16'da gösterilmiştir. Pratikte bu sentezler gösterilen reaksiyon bileşenleriyle başarılı olmaktadır [23, 7].



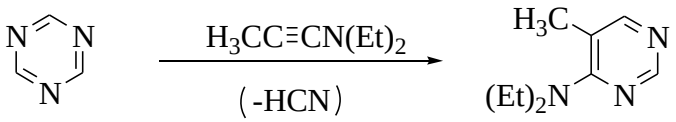
Şekil 2.16. Pirimidin sentezi için uygun stratejiler

Pirimidin sentezinde kullanılan başka bir yöntemde asit katalizörlüğünde üç bileşenin (aldehit, α-keto ester ve üre) one-pot siklokondenzasyonuna dayanan "Biginelli Reaksiyonu"dur. 1,3-dikarbonil bileşiği ile aromatik aldehit ve üre (ya da tiyoürenin) etanol içinde refluks yapılmasıyla dihidropirimidin-2-on bileşikleri oluşur. Biginelli sentezinde özellikle büyük substituent içeren aldehitler veya tiyoüre kullanıldığında düşük verim elde edilmesi en önemli sorundur. Son yıllarda bu sorun, Lewis-asit katalizörlerinin kullanımı, çözücüsüz ortamda çalışma ve mikrodalga uygulamaları ile aşılmıştır [24, 25, 26].



Şekil 2.17. Biginelli Reaksiyonu

Pirimidinler, 1,3,5-triazinlerin elektron eksikliği olan dienlerle halkalaşma reaksiyonu ile sentezlenebilir. Şekil 2.18.'de 1,3,5-triazin'in N,N-dietil-1-aminopropin ile "Diels Alder" reaksiyonu sonucu pirimidin sentezi gösterilmiştir [27, 7].



(54) **(55)**

Şekil 2.18. 1,3,5-triazinlerden pirimidin eldesi

α-doymamış aldehitlerin formamid ile reaksiyonu sonucu 2-konumu substitue olmayan çeşitli pirimidinler sentezlenir. Bu reaksiyonda formamid hem N hemde C-2 kaynağıdır [28, 7].



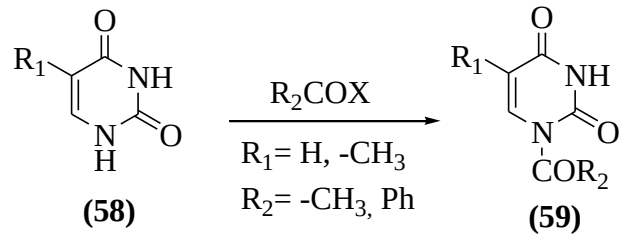
(56) **(57)** **(37)**

Şekil 2.19. α-doymamış aldehitlerden pirimidin sentezi

2.2.2. Pirimidinlerin Reaksiyonları

2.2.2.1. Elektrofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonu

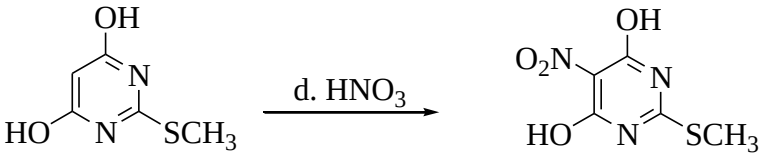
Pirimidin halkasındaki azot atomları nükleofilik karaktere sahiptir ve kolayca alkillenebilir. Elekton verici substituentler içeren pirimidinler ise açillenebilirler, örneğin urasil ve timin asetik anhidrit ile açillenerek N-açil bileşiklerini (59) verir ve benzoil klorür ile asetonitril ve piridin içinde benzoil türevlerini oluşturur [29, 7].



(58) **(59)**

Şekil 2.20. Urasil ve timinin açillenme reaksiyonu

C atomu üzerinden elektrofilik substitusyon reaksiyonu basit pirimidinler için oldukça zordur. Pirimidinon ve aminopirimidinler substitusyon reaksiyonu verirler. Elektrofilik substitusyon reaksiyonları C-5 atomunun substitue olmadığı durumlarda bu konumdan yapılır. C-5 atomu halkadaki azot atomları tarafından en az deaktive edilen konumdur, her iki azot atomuna da meta durumundadır ve en önemlisi halkaya eklenen aktifleyici substituenlere orto veya para konumunda bulunur. C-5 konumundan halojenleme ve nitrolama reaksiyonları daha kolay gerçekleşirken nitrosolama, diazokapling ve mannich reaksiyonlarını gerçekleştirmek biraz daha zordur [30, 7].

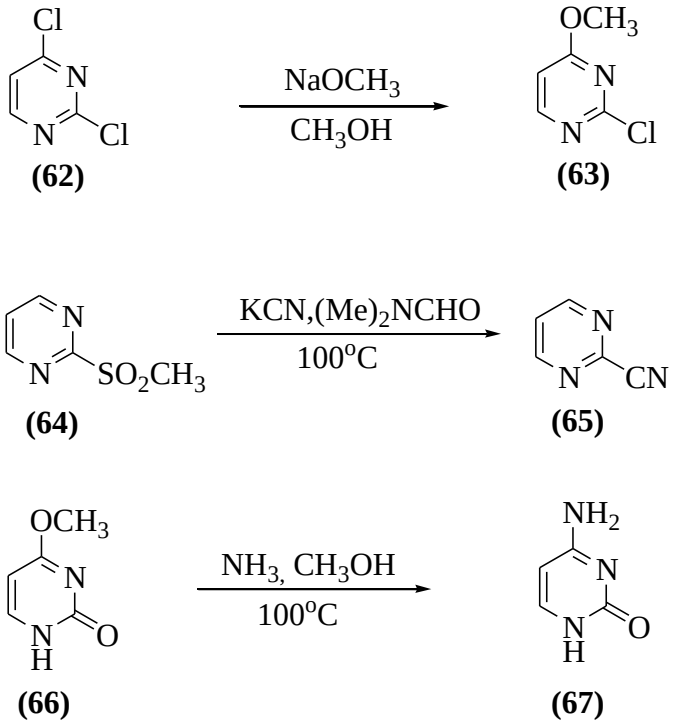


(60) **(61)**

Şekil 2.21. Pirimidinin elektrofilik yerdeğiştirme reaksiyonu

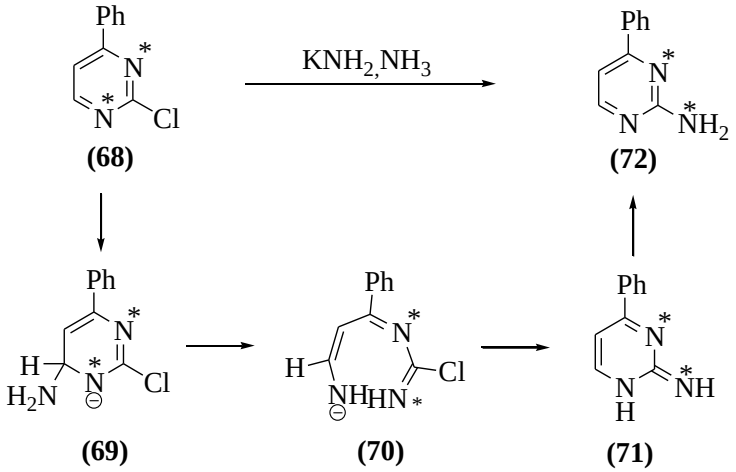
2.2.2.2. Nükleofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonu

2,4,6- konumlarında iyi ayrılan gruplar bulunduran pirimidinler nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonları verirler. Şekil 2.22'de bazı nükleofilik yerdeğiştirme tepkimeleri gösterilmiştir. Genelde klorür C-4 atomunda C-2 atomuna göre nükleofillerle daha kolay yerdeğiştirme reaksiyonu verir [31, 32, 7].



Şekil 2.22. Pirimidinin nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonları

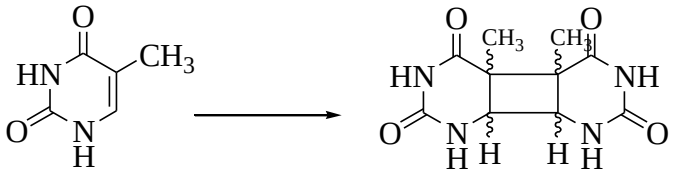
Pirimidinler potasyum amit gibi bir nükleofil ile S_N(ANRORC) (Addition of Nucleophile, Ring Opening and Ring Closing) tepkimesi verirler. 2-kloro-4-fenilpirimidin ile potasyum amidin sıvı amonyak içinde reaksiyonu sonucu 2-amino fenilpirimidin oluşur. Şekil 2.23'de reaksiyon mekanizmasında gösterildiği gibi ard arda katılma ayrılma tepkimeleri meydana gelir [7].



Şekil 2.23. Pirimidinin S_N(ANRORC) yerdeğiştirme reaksiyon mekanizması

2.2.2.3. Siklokatılma Reaksiyonları

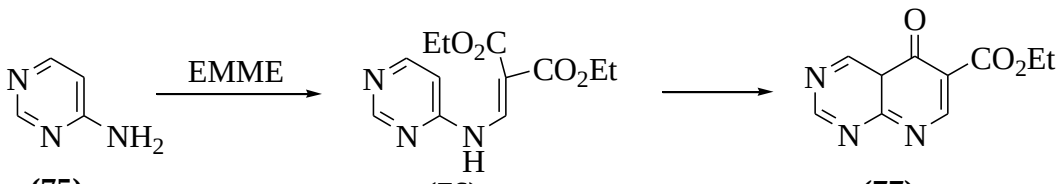
Pirimidinlerin dondurulmuş sulu çözeltileri ultraviyole ışık kullanılarak halkalı dimerlerini oluşturur. Timin 260 nm'de ışınlandığında dimer ürünler oluşurken, 240 nm ışın uygulandığında başlangıç maddeleri elde edilir. Biyolojik pirimidinler eterler, olefinler ve diğer organik bileşiklerle ışınlandıklarında, [2+2] siklokatılma reaksiyonuna girer. Bu reaksiyonlar, DNA'nın ultraviyole ışın ile bozunduğu gösterdiği için biyolojik açıdan önemlidir [7].



(73) **(74)**

Şekil 2.24. Timinin ultraviyole ışık ile dimerleşmesi

4-aminopirimidin (75) ile dietil etoksimetilmalonatın (EMME) kondenzasyon reaksiyonu sonucu monokatılma ürünleri dietil-N-(4-pirimidin-il)aminometilenmalonat (76) elde edilmiş, bu bileşiklerin yüksek sıcaklıkta molekül içi halkalaşması ile [1,6-a] pirimidin türevleri sentezlenmiştir [33].

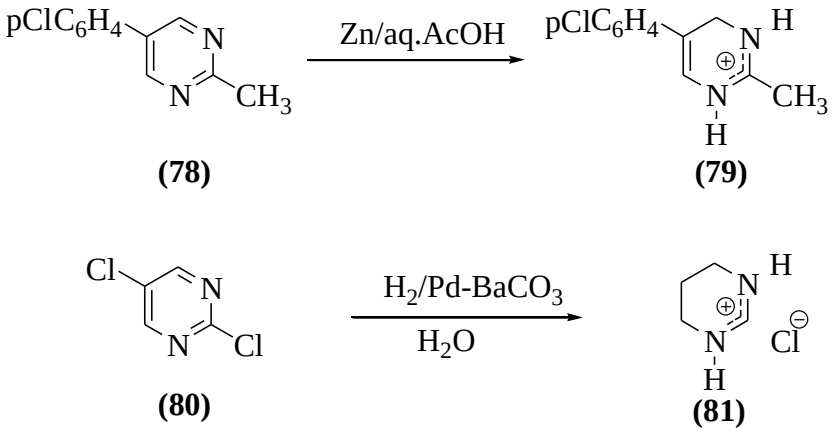


(75) **(76)** **(77)**

Şekil 2.25. Molekül içi halkalaşma ile bisiklik pirimidin türevlerinin sentezi

2.2.2.4. İndirgenme Reaksiyonu

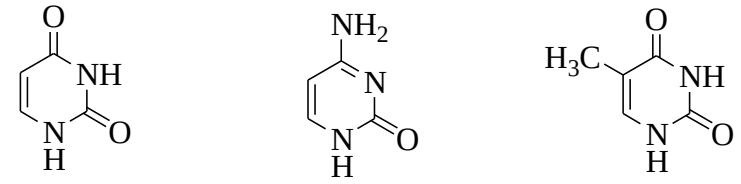
Halkadaki -NH-CH_2-NH- sistemindeki C-N bağının hidrojenlenmesi çok zor olduğundan, pirimidinlerin heksahidro türevleri sentezlenmemiştir. Proton kaynakları değiştirilerek dihidropirimidinler veya tetrahidropirimidinler seçici olarak elde edilir, oluşan amidinyum sistemi indirgemeye direnç gösterdiği için heksahidropirimidinler elde edilemez [4].



Şekil 2.26. Pirimidinin indirgenme reaksiyonları

2.2.3. Pirimidin Bileşiklerinin Biyolojik Özellikleri

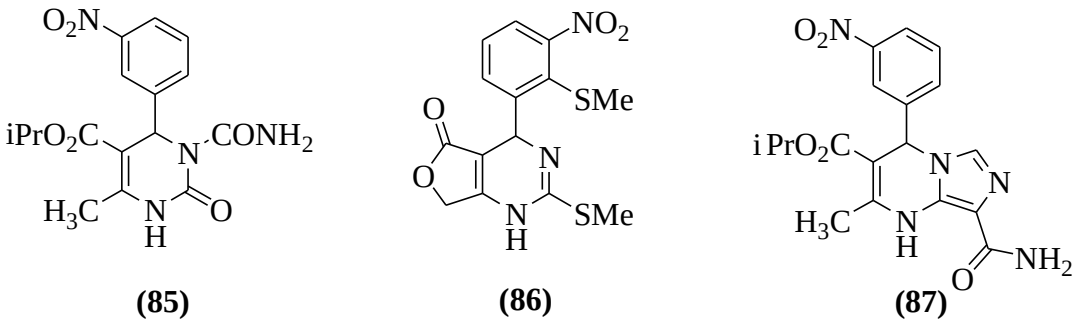
Pirimidin, pek çok doğal bileşiğin yapısında bulunur. Tüm organizmaların canlılık işlevleri ve biyolojik aktiviteleri için gerekli talimatları taşıyan DNA ve RNA'nın yapısında bulunan nükleik asitlerden urasil, stozin ve timin pirimidin türevleridir.



Urasil **(82)** **Sitozin** **(83)** **Timin** **(84)**

Şekil 2.27. Urasil, sitozin ve timin yapısı

Pirimidinler ve iki ya da üç halkalı türevleri ilaç araştırmalarında önemli bir yere sahiptir. Doğal pirimidin bazlarına benzerlikleri nedeniyle bu tür bileşikler farklı makro yapılarla ve reseptörlerle etkileşebilirler. Bu nedenle yeni ilaç aktif maddeleri sentezinde pirimidinler ve iki veya üç halkalı türevleri oldukça önemlidir Substitue N-3 atomu bulunduran DHPM (dihidropirimidin) bileşiği (85) ve bazı türevleri uzun ömürlü antihipertansif aktiviteye sahiptir. Ayrıca heteroatom ya da halkada bulunan karbon atomlarının C5/C6 veya C2/N3 konumlarından türevlendirilmesiyle elde edilen bitişik halka sistemleri içeren (86) [34] ve (87) [35] kalsiyum kanal blokörü etkisi gösterir [36].

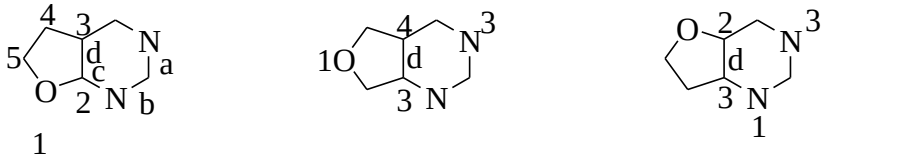


(85) **(86)** **(87)**

Şekil 2.28. Biyolojik aktivite gösteren bazı pirimidin türevleri

2.3. Furopirimidinler

Bir furan ve bir pirimidin halkasının kaynaşması ile oluşmuş heterohalkalı bileşikler furopirimidinler olarak adlandırılır. Furopirimidinlerin, furan ve pirimidin halkalarının kaynaşma yerlerine göre üç farklı izomer yapısı vardır. Bu izomerler furo[2,3-d]pirimidin (88) furo[3,4-d]pirimidin (89) ve furo[3,2-d]pirimidin (90)'dir. Şekil 2.29'da furopirimidinin yapısal izomerleri gösterilmistir [37].

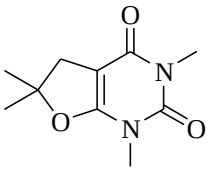


(88) **(89)** **(90)**

Şekil 2.29. Furopirimidinin yapısal izomerleri

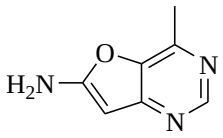
Furopirimidinler kaynaşma yerlerine göre adlandırılırlar. Adlandırma kuralları şu şekilde özetlenebilir:

- İlk olarak halkalardan en çok heteroatomu yapısında bulunduran, temel yapı (kök) alınırken, heteroatom sayıları eşit ise en büyük halka temel yapı alınır.
- İkinci basamakta kaynaşmış olan halkalar önce ayrı ayrı değerlendirilir. Temel halka bağlarına harfler verilirken diğer halka atomlarına numara verilerek kaynaşma yerleri belirlenir. Bu uygulamada kaynaşma yerlerine en küçük numara ve harf verilir.
- Son olarak kaynaşmış halkalardaki substitüentlerin yerlerinin belirtilebilmesi için temel halkadaki uygun heteroatomdan başlanarak numaralandırılır ve bu numaralandırmaya göre substitüentlerin yerleri belirtilir. Sekil 2.30'da bu kurallara göre adlandırılmış furopirimidin türevleri gösterilmiştir [37].



5,6-dihidro-1,3,6,6-tetrametilfuro [2,3-d]pirimidin(1,3H)-2,4-dion

(91)



4-metil-6-aminofuro[3,2-d]pirimidin

(92)

Şekil 2.30. Furopirimidin türevlerinin adlandırılması

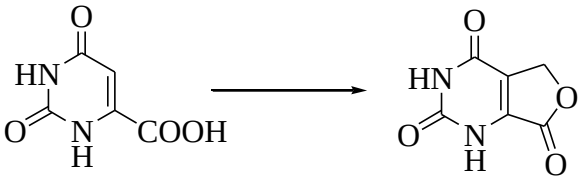
2.3.1. Furo[3,4-d]pirimidin Sentezi

Daha önce de belirtildiği gibi üç farklı furopirimidin türevi vardır. Bunlardan furo[2,3-d]pirimidinler ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen, furo[3,4-d]pirimidinler ve furo[3,2-d]pirimidinler ile ilgili daha az çalışma yapılmıştır.

Literatürde yer alan çalışmalarda furo[3,4-d]pirimidinlerin sentezi genelde iki farklı yol üzerinden yürütülmektedir. Bu yollardan birincisine göre, iki halkalı heterosiklik bir bileşik olan furopirimidin, önce pirimidin halkasının oluşturulup, daha sonra üzerine furan halkası kurularak sentezlenmektedir. İkinci yöntem de ise, furan halkasının kurulup, üzerine pirimidin halkasının oluşturulması ile furo[3,4-d]pirimidin sentezidir. Her iki yöntem, reaksiyonların çok basamaklı ve verimlerin düşük olması açısından benzerdir.

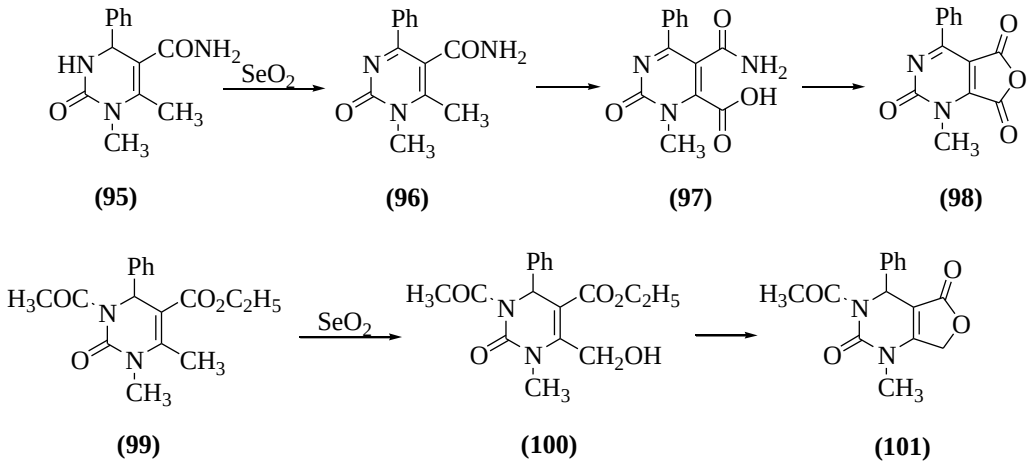
2.3.1.1. Pirimidin Halkası Üzerine Furan Halkası Kurularak Furo[3,4-d]pirimidin Sentez Yöntemleri

Cline ve arkadaşları tarafından 1959 yılında yapılan bir çalışmada orotik asit ve paraformaldehitin su içinde refluks yapılmasıyla hidroksimetilorotik asidin laktonu elde edilmiştir [38].



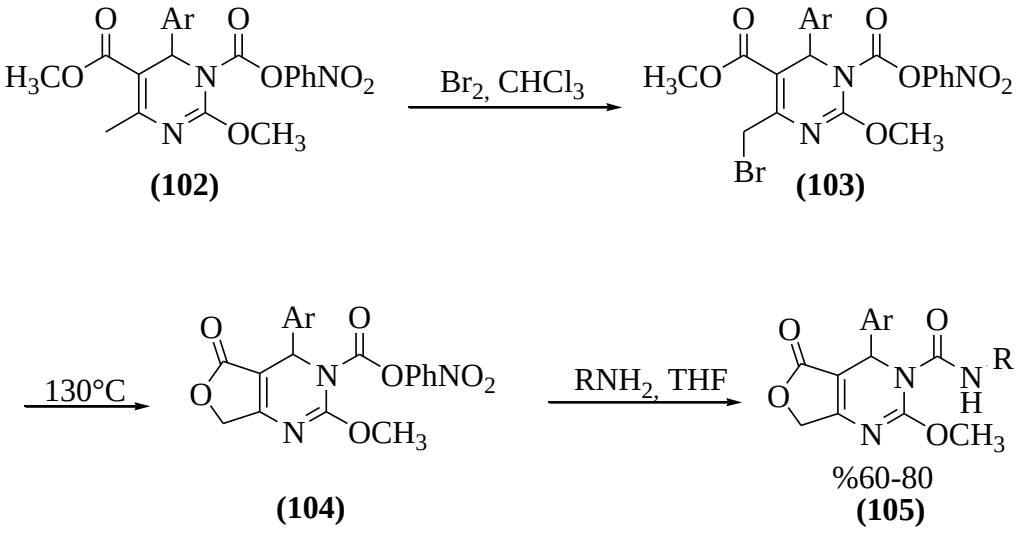
Şekil 2.31. Orotik asitten furo[3,4-d]pirimidin eldesi

1982 yılında yapılan başka bir çalışmada, 6-dimetil-2-okso-5-karbamoil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin (95)'in selenyum dioksit ile C-6 konumunda bulunan metil grubunun yükseltgenmesi sonucu elde edilen ürüne, molekül içi nükleofilik katılma reaksiyonu sonucu furo[3,4-d]pirimidin elde edilmiştir. Metil grubunun oksidasyonu ve dihidropirimidin halkasının oksidasyonu karşılaştırılabilir değerdedir. Sentezde ilk olarak meydana gelen dihidropirimidin halkasının heteroaromatikleşmesi, metil grubunu aktive eder. N-3 açil grubu bağlı olduğunda heteroaromatikleşme sağlanamadığından reaksiyon alkol üzerinden yürür [39].



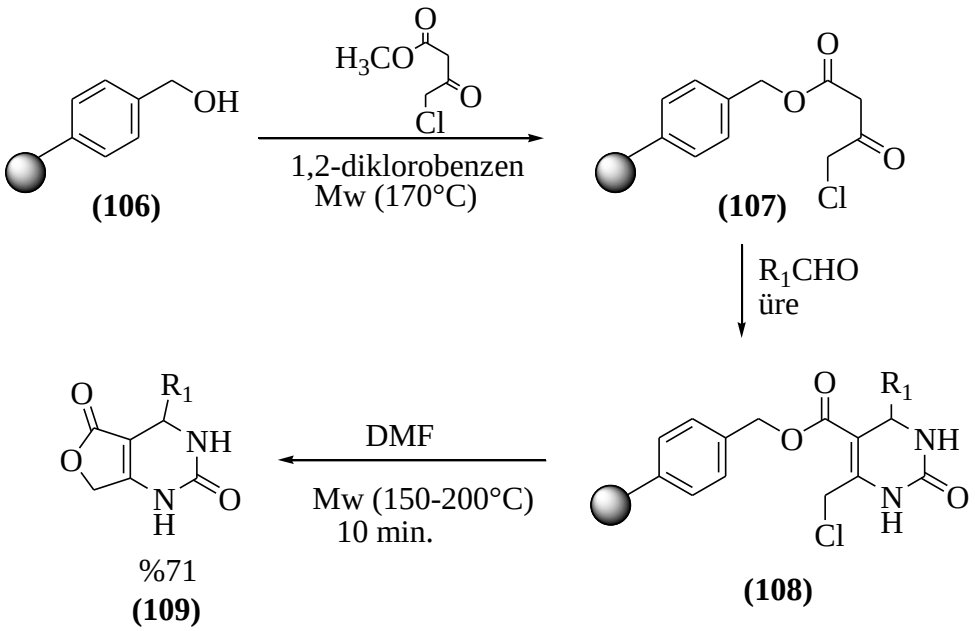
Şekil: 2.32. SeO_2 yükseltgemesiyle furo[3,4-d]pirimidin sentezi

2000 yılında yapılan bir çalışmada alilik halojenleme ile önce uygun başlangıç maddesi olan dihidropirimidin bileşiği (103) elde edilip, ardından ısı uygulanarak furo[3,4-d]pirimidin sentezi yapılmıştır. Bu sentezin avantajları; N-1 atomunda bulunan p-nitrofeniloksikarbonil bileşiği yerdeğiştirme tepkimeleri ile çeşitli furo[3,4-d]pirimidinler elde edilir ve yüksek verim sağlanır [40].



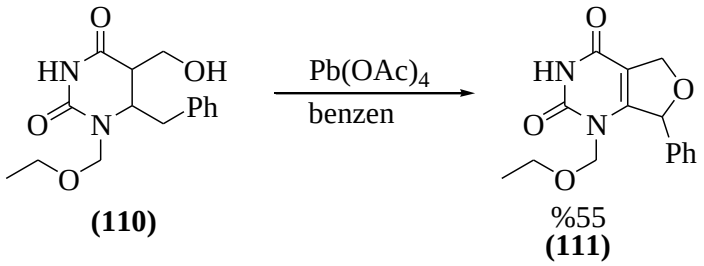
Şekil 2.33. Molekül içi halkalaşma reaksiyonu ile furo[3,4-d]pirimidin sentezi

Kappe ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılan benzer bir çalışmada, başlangıç maddesi olarak immobilize-4-kloroasetoasetat kullanılıp, üre ve aldehit ile Biginelli reaksiyonuna sokularak reçine bağlı dihidropirimidin (108) elde edilerek çeşitli bisiklik sistemler sentezlenmiştir. Birçok furo[3,4-d]pirimidin bileşikleri uygun dihidropirimidinlerin mikrodalga kullanılarak molekül içi halkalaşmayla elde edilmiştir [41].



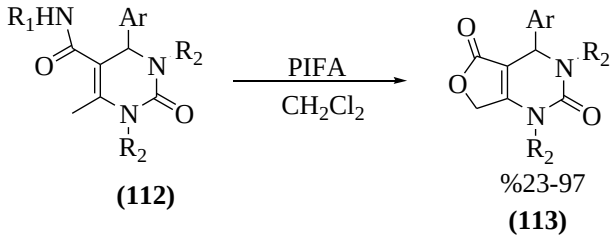
Şekil 2.34. Polimer destekli furo[3,4-d]pirimidin sentezi

2004 yılında yapılan bir çalışmada, 5-konumunda primer alkol içeren pirimidin bileşiklerinin, $Pb(OAc)_4$ kullanılarak radikalik halka kapanma reaksiyonu ile Emivirin türevi olan furo[3,4-d]pirimidin %55 verimle elde edilmiştir. Bu bileşik anti-HIV-1 aktivitesine sahiptir [42].



Şekil 2.35. Radikalik halka kapanma reaksiyonu ile furo[3,4-d]pirimidin sentezi

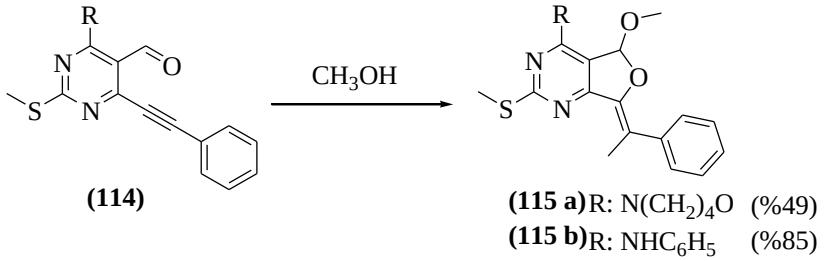
2010 yılında yapılan 5-karbamoil substitue Biginelli reaksiyon ürünlerinin PIFA kullanılarak, molekül içi allilik oksikarbonilasyon reaksiyonuyla furo[3,4-d]pirimidinlerin hazırlanması eşi görülmemiş bir sentezdir. Çakışık lakton yapısı, herhangi bir fonksiyonel grup ekleme basamağı içermeden, C-H aktivasyonu ile sağlanır. Reaksiyon verimi N-R substituentlerinin yapısına bağlıdır, substituent olarak fenil kullanıldığında en iyi verimin elde edildiği görülmüştür [43].



(112) **(113)**

Şekil:2.36. PIFA oksidasyonu ile furo[3,4-d]pirimidinlerin sentezi

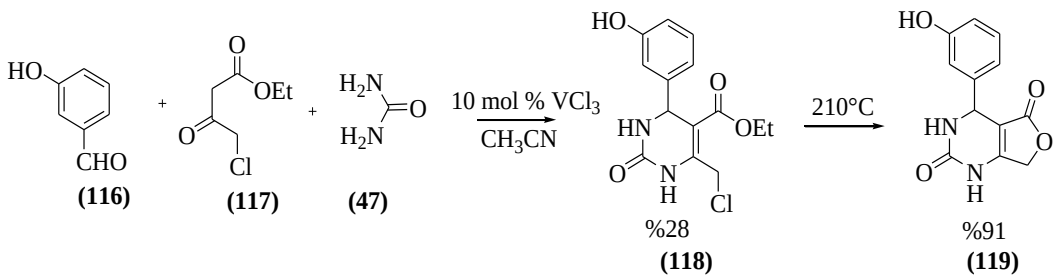
Cikotiene ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan bir çalışmada 4-dialkilamino-6-feniletininpirimidin-5-karbaldehitlerin, primer alkollerle baz katalizli halkalaşma reaksiyonu sonucunda yüksek verimle 5-alkoksi(7Z)-benzilidin-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidinler elde edilmiştir [44].



(114)

Şekil 2.37. Moleküliçi halkalaşma reaksiyonu ile furo[3,4-d]pirimidin sentezi

Furo[3,4-d]pirimidin türevlerinin sentezi ile ilgili 2012 yılında yapılan bir çalışmada; aldehit (116), β-keto ester (117), üre (47) ve %10'luk VCl_3 içinde one pot (Biginelli) reaksiyonu sonucu oluşan etil 6-(klorometil)-4-(3-hidroksifenil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (118)'ın, yüksek ısıda termolizi sonucu pirimidin halkasının üzerinde 5 üyeli furan halkası %91 verimle oluşturulmuştur [45].

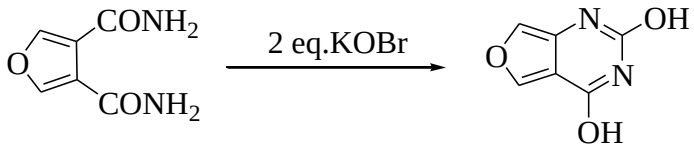


(116) **(117)** **(47)** **(118)** **(119)**

Şekil 2.38. 4-(3-hidroksifenil)-3,4-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2,5(1H,7H)-dion sentezi

2.3.1.2. Furan Halkası Üzerine Pirimidin Halkası Kurularak Furo[3,4-d]pirimidin Sentez Yöntemleri

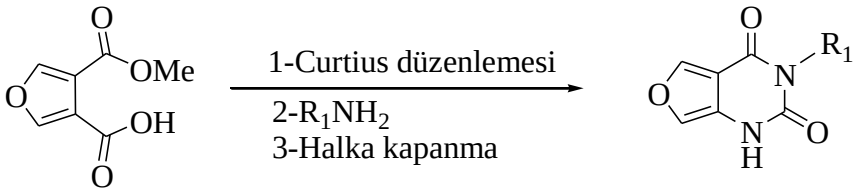
Jones tarafından 1960 yılında yapılan bir çalışmada, uygun 1,2-karboksiamitlerin (120) bazik bromürler ile "Hofmann Reaksiyonu" sonucunda furan halkasına çakışık pirimidin sistemleri sentezlenmiştir. Furo[2,3-d]pirimidin sentezinde yüksek verim elde edilirken, furo[3,4-d]pirimidinler %5-8 verimle elde edilmiştir [46].



(120) **(121)**

Şekil 2.39. Hofmann reaksiyonu ile furo[3,4-d]pirimidin sentezi

Furo[3,4-d]pirimidin-2,4-dionların sentezi için 2005 yılında yapılan başka bir çalışma da, 4-metoksikarbonilfuran-3-karboksilik asit (122)'in "Curtius düzenlemesi"nin ardından, uygun aminlerle reaksiyonu sonucu oluşan üreidlerin, molekül içi halkalaşmasıyla bisiklik halka sisteminin yüksek verimle sentezlenmesidir. Kullanılan aminler değiştirilerek farklı birçok bileşik sentezlenmiştir [47].

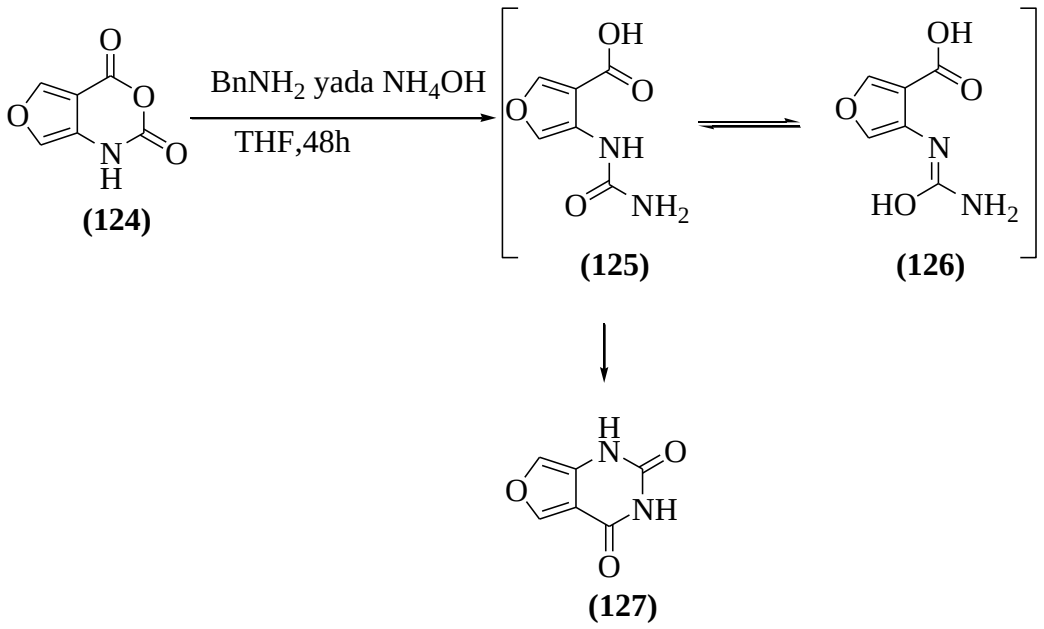


(122) **(123)**

Şekil 2.40. Curtius Reaksiyonu kullanılarak furo[3,4-d]pirimidin sentezi

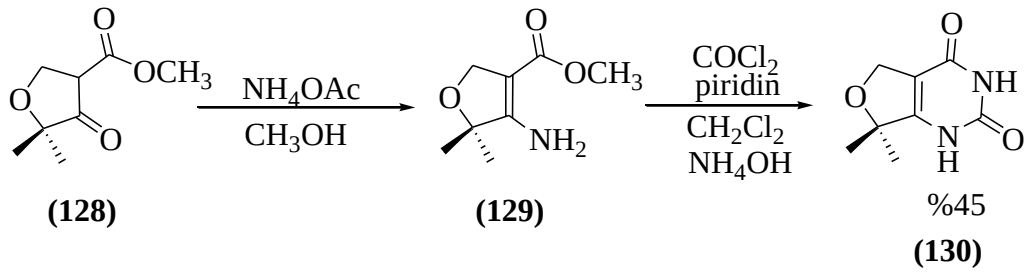
Butini ve arkadaşları 2008 yılında, bisiklik halka sistemi içeren furo[3,4-d] [1,3]oksazin-2,4-dion'un halka parçalanması, ardından tekrar halkalaşmasıyla furan halkasına kaynaşık pirimidindion bileşikleri sentezlemiştir. Bisiklik bileşik benzilamin ya da amonyum hidroksitle reaksiyona sokulduğunda, halka parçalanmasıyla oluşan ürün, üreidik form ve enolik form arasında denge halindedir. Çözücü olarak dioksan

kullanıldığında üreidik form kararlı kılınarak, dehidrasyon reaksiyonu bu ara hal üzerinden ilerleyerek pirimidindion halkasını oluşturmuştur [48].



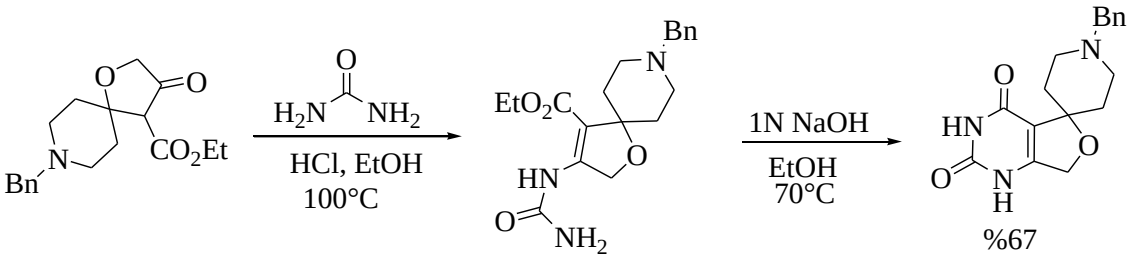
Şekil 2.41. Furo[3,4-d] [1,3]oksazin-2,4-dion'dan yola çıkılarak furo[3,4-d]pirimidin sentezi

Metil 4-okso-tetrahidrofuran-3-karboksilat (128) ve türevleri furo[3,4-d]pirimidin sentezi için oldukça iyi başlangıç maddeleridir. Cohen ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan bir çalışmada bu maddenin amonyakla reaksiyonu sonucunda elde edilen N-amin; fosgen, piridin ve amonyak reaktifleriyle diklorometan içinde refluks yapıldığında ara ürün olarak üre oluşmuştur. Ara ürünün molekül içi halkalaşma reaksiyonuyla furan halkasına çakışık urasil elde edilmiştir [49].



Şekil 2.42. Metil 4-okso-tetrahidrofuran-3-karboksilat'tan yola çıkılarak furo[3,4-d]pirimidin sentezi

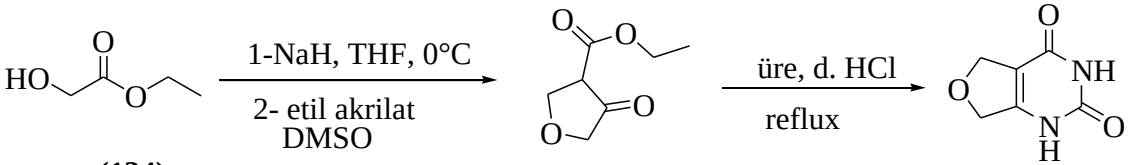
2013 yılında yapılan başka bir çalışmada ise etil 8-benzil-3-okso-1-oksa-8-8-azaspiro[4.5]dekan-4-karboksilat bileşiği (128)'in üre ile reaksiyonundan elde edilen bileşik (129), bazik reaksiyon şartlarında molekül içi halkalaşma ile furan halkasının 3,4 konumlarında pirimidin halkasını oluşturmuştur [50].



(131) **(132)** **(133)**

Şekil 2.43. Moleküliçi halkalaşma reaksiyonu ile furo[3,4-d]pirimidin sentezi

Han-jie tarafından 2014 yılında yapılan başka bir çalışmada benzer başlangıç maddesi kullanılarak, farklı reaksiyon şartlarında furo[3,4-d]pirimidin elde edilmiştir. Etil 2-hidroksiasetat (134) ve etil akrilatın reaksiyonu sonucu elde edilen etil 4-okso-tetrahidrofuran-3-karboksilatın (135), üre ve hidroklorik asit ile refluks yapılmasıyla furo[3,4-d]pirimidin elde edilmiştir [51].



(134) **(135)** **(94)**

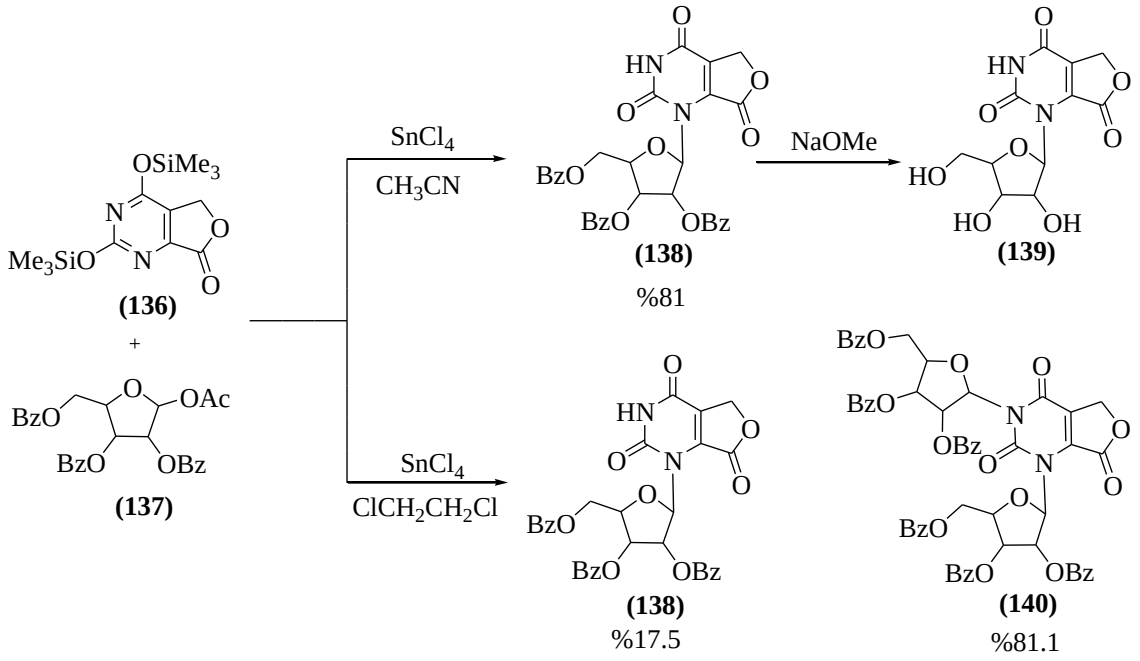
Şekil 2.44. Etil 2-hidroksiasetat'tan yola çıkılarak furo[3,4-d]pirimidin sentezi

2.3.2. Furo[3,4-d]pirimidinlerin Reaksiyonları

2.3.2.1. Elektrofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonu

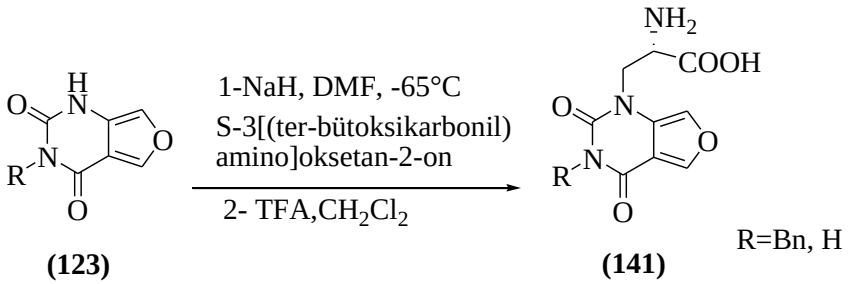
Furo[3,4-d]pirimidin bileşiklerinin elektrofillerle reaksiyonu, pirimidin halkasında bulunan N-1 ve N-3 atomları üzerinden yürür. Sterik ve indüktif etkilerden dolayı, genellikle ilk olarak N-1 alkilasyon meydana gelir.

Urasil türevlerinin çözünürlüğünü arttırmak için yapılan bir çalışmada, furanoz türevleri kullanılarak N-alkilasyon reaksiyonu yapılmıştır. Reaksiyon şartlarına bağlı olarak N-1 alkilasyon veya N-1, N-3 alkilasyon seçici olarak sağlanmıştır [52].



Şekil 2.45. Furo[3,4-d]pirimidinlerin seçici N-1 ve N-1,N-3 alkilasyon reaksiyonu

Butini ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yapılan bir çalışmada furo[3,4-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion (123)'un S-3[(ter-bütoksikarbonil)amino]oksetan-2-on ile refluks yapılmasıyla N-1 atomu elektrofilik katılma yaparak, N-1-alkil bileşiğini %98 verimle meydana getirmiştir [48].

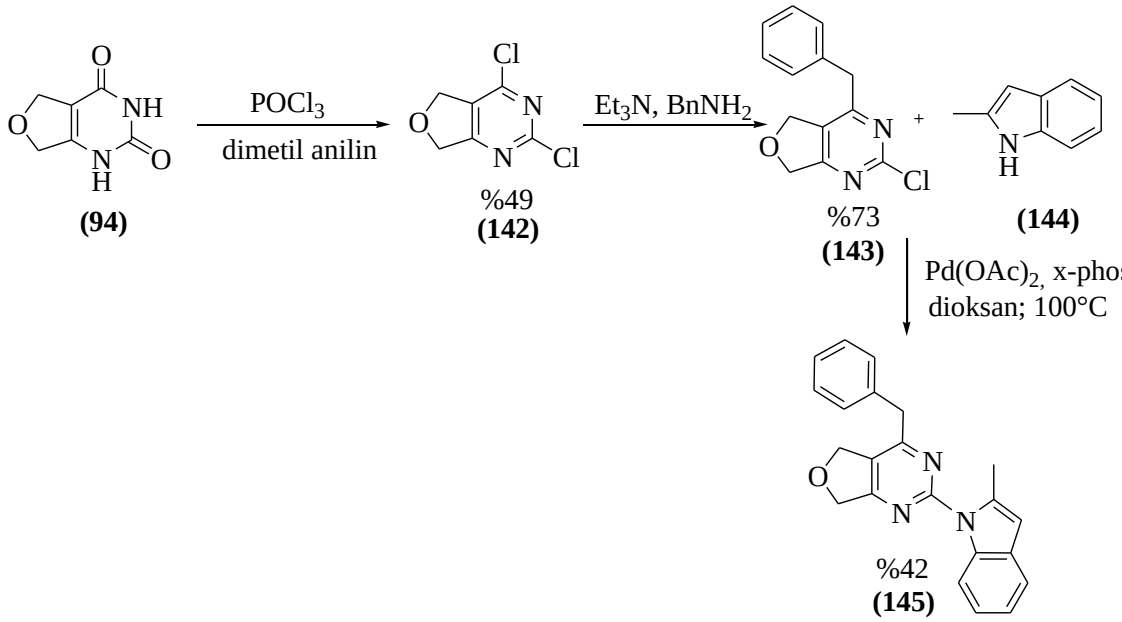


Şekil 2.46. Furo[3,4-d]pirimidindionların N-1 alkilasyon reaksiyonu

2.3.2.2. Nükleofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonu

2 ve 4 konumlarında iyi ayrılan gruplar bulunan furo[3,4-d]pirimidinler nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonu verirler. Genelde C-4 atomu C-2 atomuna göre nükleofillerle daha kolay yerdeğiştirme reaksiyonu verir. Literatürde var olan çalışmalarda, genellikle nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonları furo[3,4-d]pirimidin-2,4-dion bileşiklerindeki karbonil grubunun Cl ile nükleofilik yerdeğiştirmesinin ardından, farklı bir nükleofil ile Cl atomunun yerdeğiştirmesiyle yapılmıştır.

Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, furo[3,4-d]pirimidin-2,4(1H,3H,5H,7H)-dion'un fosforoksi klorür ile reaksiyonu sonucu 2,4-dikloro-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pyrimidin elde edilmiş, bu bileşiğin, C-4 atomundan nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesi sonucu N-benzil-2-kloro-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amin (143) sentezlenmiştir. Ardından 2-metil-1-indol ile C-2 atomundan nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonu sonucunda hedeflenen molekül (145) sentezlenmiştir [51].

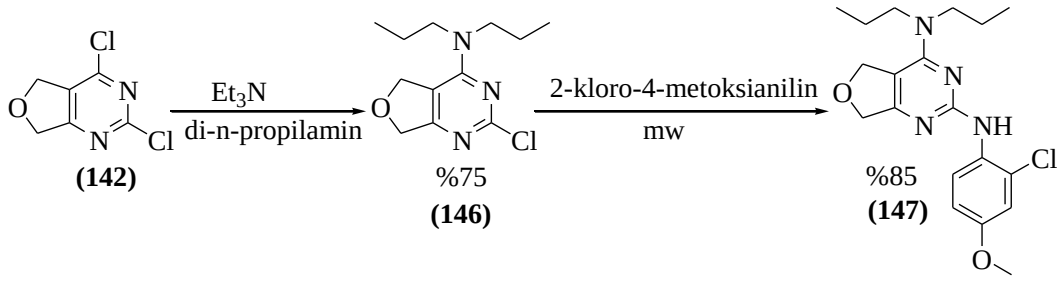


(94) **(142)** **(143)** **(144)** **(145)**

Şekil 2.47. Furo[3,4-d]pirimidinlerin nükleofilik substitusyon reaksiyonu

Nakai ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise; 2,4-dikloro-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin önce di-n-propil amin ile C-4 atomu üzerinden daha sonra 2-kloro-4-metoksi anilin ile C-2 atomu üzerinden nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesine

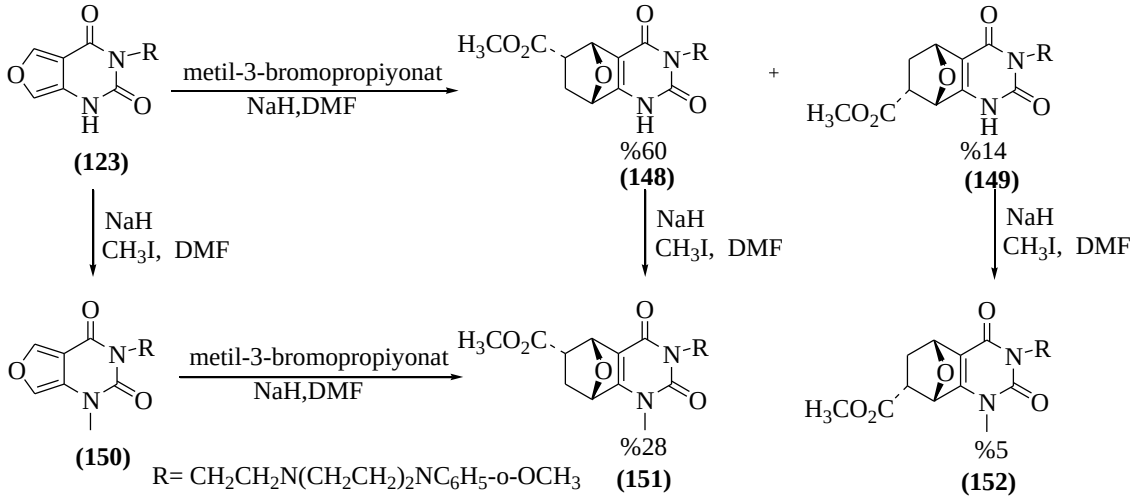
girerek, N^2-(2-kloro-4-metoksifenil)-N^4,N^4-dipropil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2,4-diamin (147) bileşiğini oluşturmuştur [53].



Şekil 2.48. Furo[3,4-d]pirimidinlerin nükleofilik substitusyon reaksiyonu-2

2.3.2.3. Siklokatılma Reaksiyonu

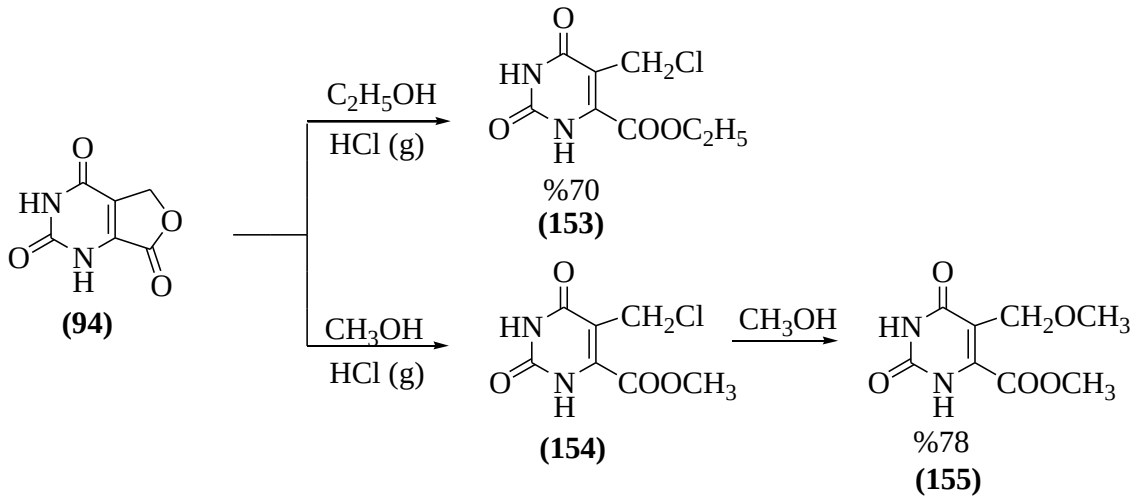
Furo[3,4-d]pirimin,2,4-dion bileşiği sodyum hidrür ve uygun alkil halojenür ile reaksiyona sokulduğunda N-alkil türevleri elde edilir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada metil-3-bromopropiyanat alkilleme reaktifi olarak kullanıldığında N-alkil türevi yerine, "Diels Alder Katılma" ürünlerinin oluştuğu gözlenmiştir. Reaksiyonda kinetik kontrolle endo izomer karışımı iki ürün oluşmuştur. Ayrıca N-metilfuro[3,4-d]pirimindion bileşiği başlangıç maddesi olarak kullanıldığında aynı şekilde Diels Alder Katılma ürününün oluşması; reaksiyonun gerçekleşmesi için anyonik yardımcı gerekmediğini göstermiştir [54].



Şekil 2.49. Furo[3,4-d]pirimidinlerin Diels Alder reaksiyonu

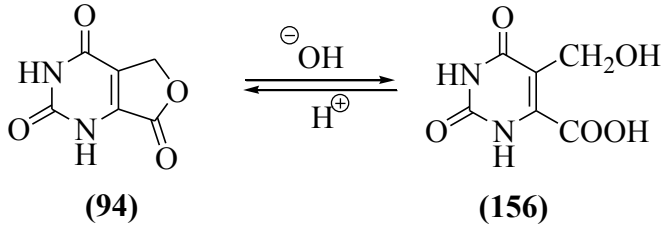
2.3.2.4. Halka Parçalanma Reaksiyonu

Furopirimidinlerdeki furan halkası asidik şartlar altında reaksiyona girerek halka parçalanma ürünleri oluşturur. 1981 yılında yapılan bir çalışmada furo[3,4-d]pirimidin-2,4,7 (1H, 3H, 5H)-trion (94) ve etanol karışımı, HCl gazı ile doyurulduğunda 2 gün süren reaksiyon sonucunda 5-klorometil-6-etoksikarbonil urasil (153) elde edilmiştir. Fakat aynı reaksiyon şartları metanol kullanılarak uygulandığında; 6-metoksikarbonil-5-metoksimetil urasil (155) oluşmuştur [55].



Şekil 2.50. Furo[3,4-d]pirimidindeki furan halkasının asidik parçalanması

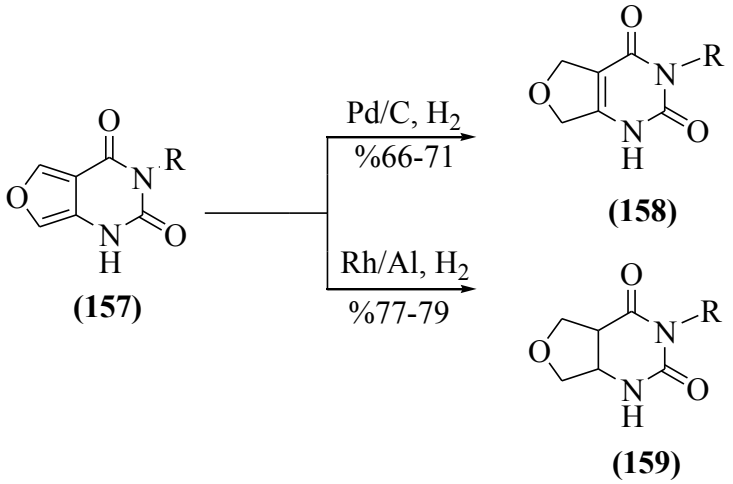
Ilımlı bazik şartlarda furo[3,4-d]pirimidin yapısındaki furan halkasının parçalanmasıyla ile 5-hidroksimetilorotikasit (156) oluşturduğu bulunmuştur [38].



Şekil 2.51. Furo[3,4-d]pirimidindeki furan halkasının bazik parçalanması

2.3.2.5.İndirgenme Yükseltgenme Reaksiyonu

Furo[3,4-d]pirimidindionlar farklı katalizörlerle hidrojenasyona uğratılarak dihidrofuro[3,4-d]pirimidin (157) ve tetrahidro furo[3,4-d]pirimidin (158) bileşiklerine dönüştürülürler. Şekil 2.52.'de çeşitli indirgeme reaktifleri kullanılarak seçici indirgeme reaksiyonları gösterilmiştir [47].



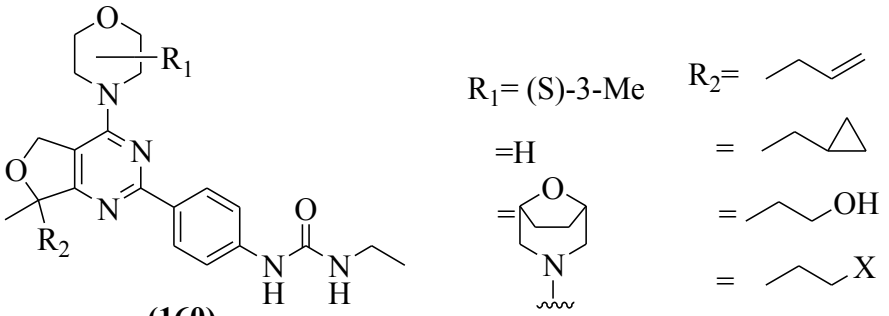
Şekil 2.52. Furo[3,4-d]pirimidindionların seçici indirgenme reaksiyonları

2.3.3 Furo[3,4-d]pirimidin Bileşiklerinin Biyolojik Özellikleri

Bir pirimidin ve bir furan halkasının birleşmesiyle oluşan furopirimidin türevleri; herbisit, antitümör ve kemoterapötik etki, gibi değişik biyolojik aktivite gösteren heterohalkalı bileşikler olarak bilinmektedir. Bu bileşiklerin özellikle halka üzerinde değişik pozisyonlarda amino ve hidroksi grupları içeren bir çok türevi sentezlenmiş olup, bunların bir çoğunun biyolojik aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Furopirimidinlerin kansere ve HIV virüsüne karşı etkileri de halen incelenmekte olup son yıllarda yapılan araştırmalar da ilaç aktif maddesi olarak kullanılabileceklerini ortaya koymaktadır [37].

Mammalian Target of Rapamycin (m-TOR) hücrede, büyüme, çoğalma ve hayatta kalma gibi metabolik olaylarda merkezi düzenleyicisidir. Kuarterner substitue furo[3,4-d]pirimidinler hücrede m-TOR aktivitesini engelleyerek hücrenin çoğalmasını engellemektedir. Ayrıca fareler üzerinde yapılan denemelerde oral yoldan biyo

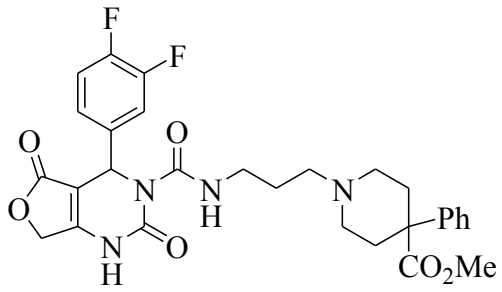
uygulanabilirlik deneylerinde pozitif sonuçlar verdiği için, kanser hücrelerinin büyüme ve çoğalmasını önlemek amacıyla kanser hastalarında denemeler yapılmaktadır [49].



(160)

Şekil 2.53. m-TOR inhibitörü etkisi gösteren furo[3,4-d]pirimidinler

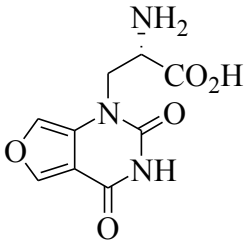
İyi huylu prostatik genişleme (BPH) ileri yaşlarda görülen bir hastalıktır. Furo[3,4-d]pirimidinon bileşiği bu hastalığın tedavisinde α-reseptörüne iyi bağlanma affinitesi ve seçicilik gösterir. Ayrıca iyi üroseçicilik gösterdiği için BPH tedavisinde kullanılır [40].



(161)

Şekil 2.54. BPH tedavisinde kullanılan furo[3,4-d]pirimidindion bileşiği

Şekil 2.55. de gösterilen furo[3,4-d]pirimidin bileşiği memelilerin sinir sistemi üzerinde etkili olana L-glutamat ile birleşerek, hücrelerdeki [Ca^{2+}] iyon miktarını azaltır. Böylelikle nöron hücrelerinin ölmesi engellenerek Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi hastalıkların tedavisi için çözüm yolları bulunmaya çalışılacaktır [48].



(141)

Şekil 2.55. Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi hastalıkların tedavisi için uygun furo[3,4-d]pirimidindion bileşiği

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

1. Dimethyl 3,4-furandicarboxylate	(Aldrich)
2. Na(metalik)	(Teknik)
3. Metanol	(Merck)
4. Hidroklorik asit	(Merck)
5. Etil asetat	Tekkim(destillenerek kullanıldı)
6. Sodyum sülfat (susuz)	(Merck)
7. Borane tetrahydrofuran complex solution-1.0M in THF	(Aldrich)
8. Tetrahidrofuran	(Merck)
9. Dietileter	(Merck)
10. Metan sülfonil klorür	(Merck)
11. Diklorometan	Tekkim(destillenerek kullanıldı)
12. Trietilamin	(Merck)

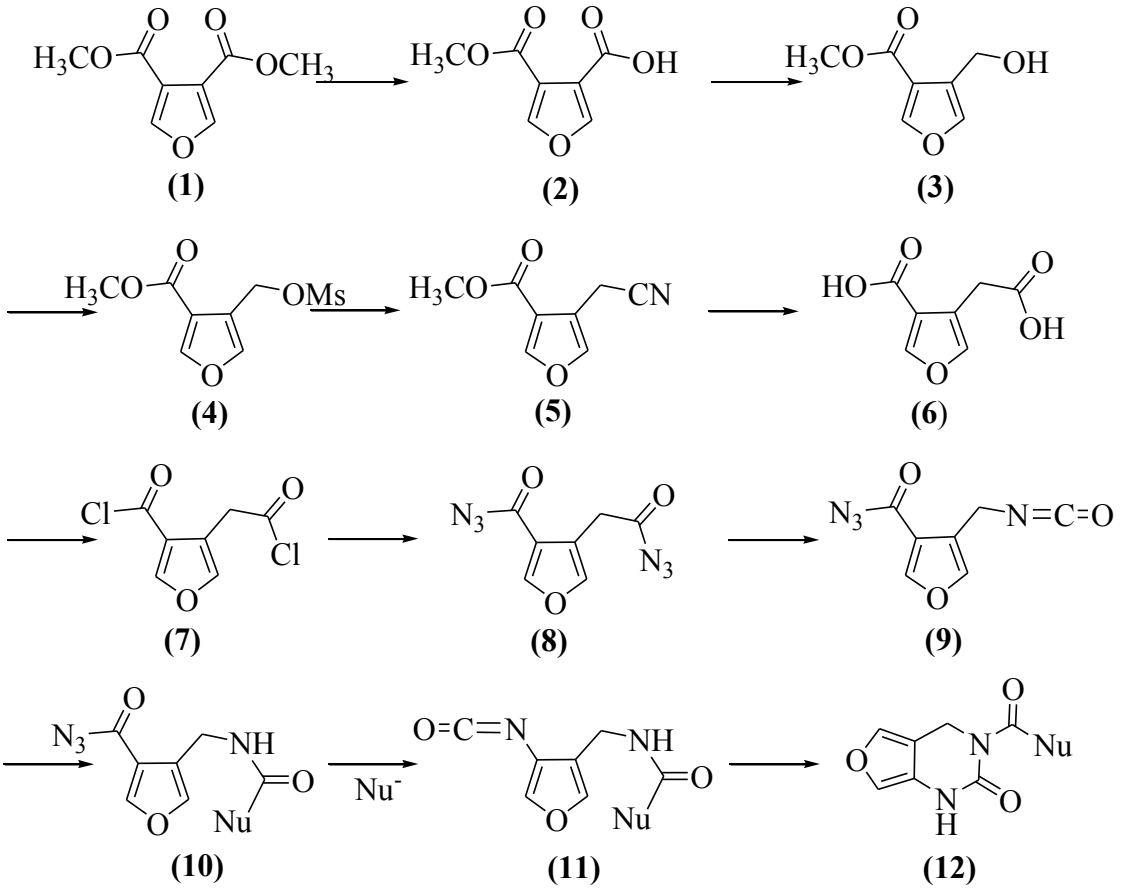
13. Sodyum Bikarbonat	(Merck)
14. Sodyum Siyanür	(Merck)
15. Dimetilformamid	(Merck)
16. Potasyum Hidroksit	(Merck)
17. Tiyonil Klorür	(Merck)
18. Benzen	(Merck)
19. Sodyum azür	(Aldrich)
20. Anilin	(Merck)
21. Heksan	Tekkim(destillenerek kullanıldı)
22. Kloroform-D	(Merck)
23. Aseton-D6	(Merck)
24. TLC Silica gel 60 F_{254}	(Merck)
25. Silica gel 60 (70-230 Mesh ASTM)	(Merck)
26. Benzilmerkaptan	(Merck)

3.2. Kullanılan Cihazlar

1. Analitik terazi: Pioneer, dört haneli
2. Azot tüpü
3. Buz Makinesi: Fiochetti
4. Ceketli Karıştırıcılı Isıtıcı: Elektrothermal, 450°C termostatlı ısıtıcı
5. Düz karıştırıcılı ısıtıcı: Heidolph; 450°C termostatlı ısıtıcı
6. Erime noktası tayini cihazi
7. Etüv:Memmert, 0-300°C arası
8. FAR FT-IR: Perkin Elmer
9. LC-Q-TOF: Abi-Sciex
10. NMR Spektrometresi: Oxford
11. Rotaryevaporatör: Heidolph, 0-100 °C arası
12. Sirkülasyon Ünitesi: Heidolph
13. Thermocouple ısıtıcı: Heidolph; 450°C termostatlı ısıtıcı
14. Uv kabin lamba: Uvp marka, 256/354 nm
15. Vakum Etüvü: Vacucell, (-760 mmHg) (300°C)
16. Vakum Pompası: Edwars E2M2

3.3. Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler

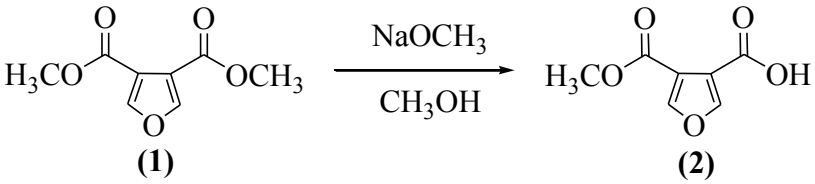
3,4-dimetilfurandikarboksilattan yola çıkılarak 1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-on bileşiklerinin sentezi için planladığımız sentez yönteminde bazı değişiklikler yapılarak aşağıda gösterilen sentez yöntemi başarıyla uygulandı.



Şekil 3.1. Uygulanan sentez basamakları

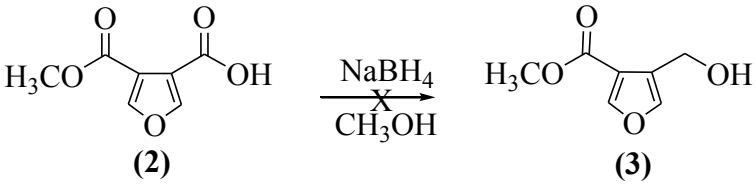
Burada kullanılan yöntemler, daha önce yapılmış ve literatüre geçmiş farklı çalışmalardan örnek alınarak tasarlandı.

Başlangıç maddesi olarak tercih edilen 3,4-dimetilfuran dikarboksilat bileşiğinin, sodyum metoksit ile metanol içinde oda sıcaklığında reaksiyonu sonucunda 4-(metoksikarbonil)-furan-3-karboksilik asit %76 verimle saf olarak elde edildi [56].



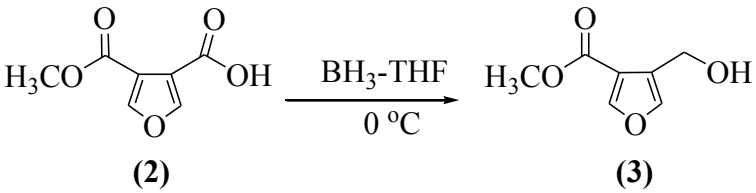
Şekil 3.2. 4-(metoksikarbonil)-furan-3-karboksilik asit sentezi

Sentezin ikinci basamağında furan halkasının 3-konumundaki karboksilik asit grubunu alkole indirgemek amacıyla metanol içinde sodyum borhidrür ($NaBH_4$) ile reaksiyon denendi fakat olumlu sonuç elde edilemedi [57].



Şekil 3.3. Sodyum bor hidrür kullanılarak yapılan4-(hidroksimetil)furan-3-karboksilat sentezi

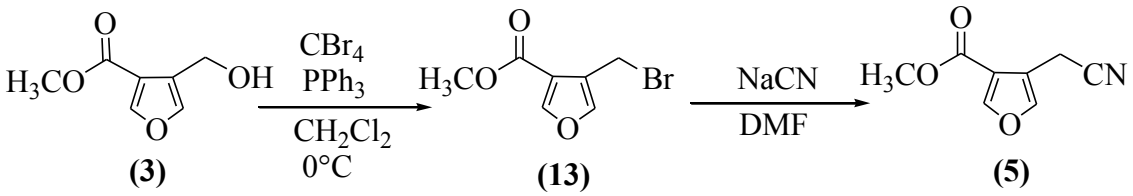
Literatürde var olan başka bir prosedür uygulanarak, 3,4-dimetilfuran dikarboksilat bileşiği indirgeme reaktifi olarak kullanılan BH_3:THF ile kuru THF içinde reaksiyona sokularak metil-4-(hidroksimetil)furan-3-karboksilat %65 verimle elde edildi. Ürünü saf olarak elde edebilmek için kolon kromotografisi kullanıldı [56, 58].



(2) **(3)**

Şekil 3.4. Boran kullanılarak yapılan 4-(hidroksimetil)furan-3-karboksilat sentezi

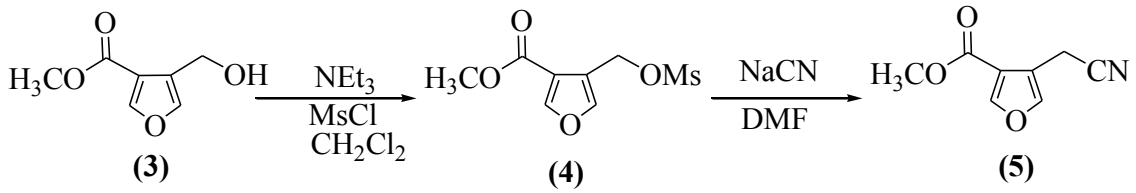
Metil-4-siyanometilfuran-3-karboksilat bileşiğinin sentezi için ilk olarak, metil-4-(hidroksimetil)furan-3-karboksilat yapısındaki hidroksil grubu CBr_4 ve PPh_3 reaktifleri kullanılarak brom türevine dönüştürüldü. Daha sonra bu bileşik sodyum siyanür ile reaksiyona sokularak siyano grubunun brom ile yerdeğiştirmesi sağlandı. Fakat bu reaksiyonun veriminin düşük olması ve PPh_3'in elde edilen üründen uzaklaştırılmasında karşılaşılan sıkıntılardan dolayı başka bir sentez yönteminin uygulanmasının daha doğru olacağı düşünüldü [59].



(3) **(13)** **(5)**

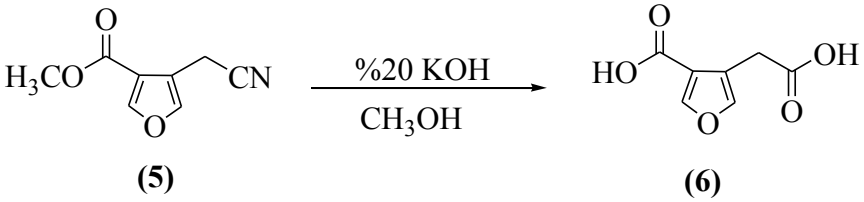
Şekil 3.5. Allilik bromlama, ardından nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesi ile metil-4-(siyanometil)furan-3-karboksilat sentezi

Sentez için başka bir strateji kullanılarak, metil-4-(hidroksimetil)furan-3-karboksilat ilk olarak metansülfonil klorür ile trietilamin kullanılarak kuru diklorometan içinde mesil türevine dönüştürüldükten sonra sodyum siyanür ile dimetilformamid içinde reaksiyona sokulup hedeflenen bileşik olan metil-4-(siyanometil)furan-3-karboksilat %74 verimle elde edildi. Uygulanan bu sentezde ekstraksiyon dışında herhangi bir saflaştırma basamağı gerekmedi [60].



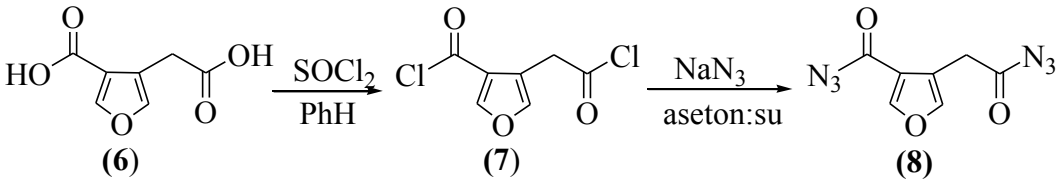
Şekil 3.6. Alkolün mesillenmesinin ardından nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesi ile metil-4-(siyanometil)furan-3-karboksilat sentezi

4-(karboksimetil)furan-3-karboksilik asit sentezi için literatürde olan bir prosedür tercih edilerek; metil-4-(siyanometil)furan-3-karboksilat bileşiği %20'lik potasyum hidroksit:su ve metanol karışımında 24 saat refluks yapıldı. 4-(karboksimetil)furan-3-karboksilik asit %91 verimle elde edildi. Bu basamakta sadece siyano grubunun hidroliz olması planlandı fakat bir çok deneme yapılmasına rağmen, hem ester hemde siyano grubu hidrolize uğradığı için reaksiyona bu madde üzerinden devam edildi [59].



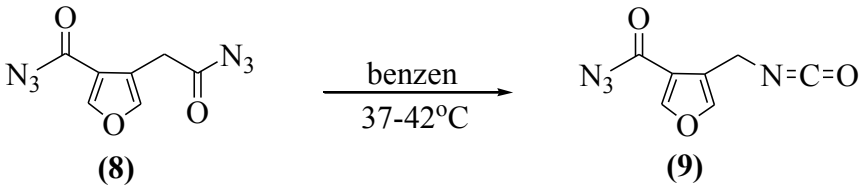
Şekil 3.7. 4-(karboksimetil)furan-3-karboksilik asit sentezi

4-(karboksimetil)furan-3-karboksilik asit'in tiyonil klorür ile benzen içinde reaksiyonu sonucu elde edilen asit klorürün, sodyum azür ile reaksiyonundan 4-(2-azido-2-oksoetil)furan-3-karbonil azür bileşiği %74 verimle elde edildi [61].



Şekil 3.8. 4-(2-azido-2-oksoetil)furan-3-karbonil azür sentezi

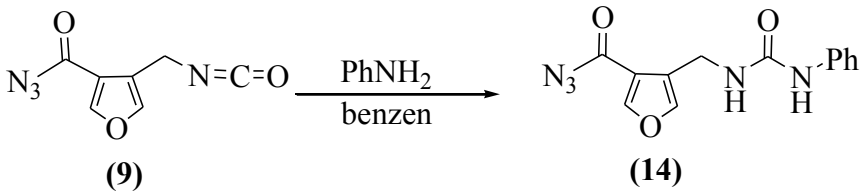
4-(2-azido-2-oksoetil)furan-3-karbonil azür elde edildikten sonra alifatik karbona bağlı azürün seçici olarak Curtius Reaksiyonuna girmesini sağlamak için benzen içinde 37-42°C'de 2 gün karıştırıldı. Sonuç olarak istenilen ürün %85 verimle elde edildi [36].



(8) **(9)**

3.9. 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür sentezi

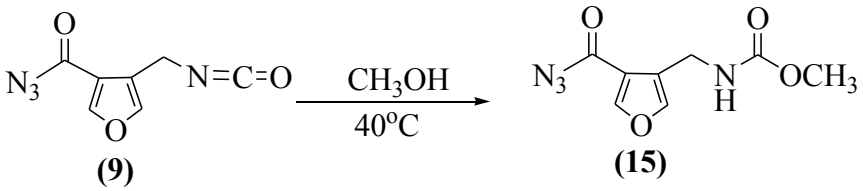
Bu aşamadan sonra 3 farklı nükleofil kullanılarak izosiyanat yapısına nükleofilik katılma tepkimesi gerçekleştirildi. İlk olarak 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür ve anilin, kuru benzen içinde 5 dakika oda ısısında karıştırıldı. Ham ürün kolon kromotografisi ile saflaştırıldığında 4-((3-fenilüreido)metil)furan-3-karbonil azür %81 verimle saf olarak elde edildi [36].



(9) **(14)**

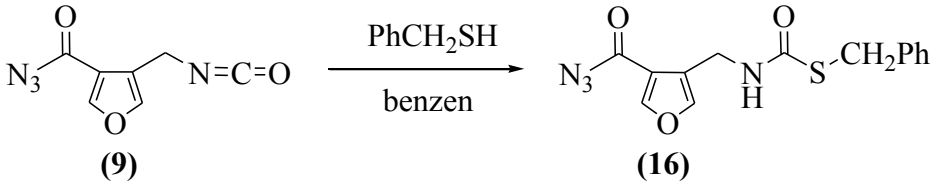
Şekil 3.10. 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür'e anilin katılması

İkinci nükleofil olarak metanol seçildi. 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür metanol içinde 40 °C'de 1 saat karıştırıldığında elde edilen ürün karışımı kolon kromotografisi ile saflaştırıldı ve metil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamat %69 verimle elde edildi [36].



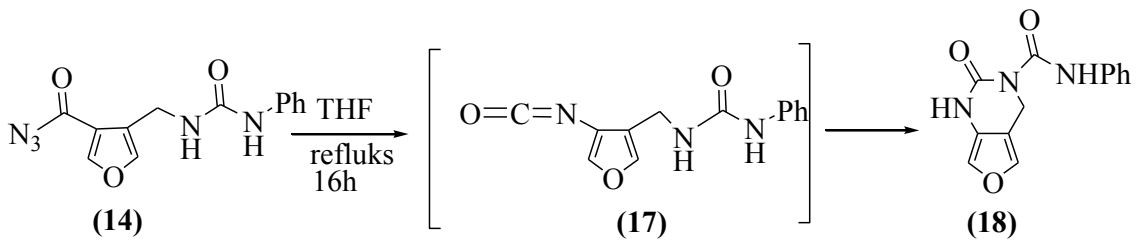
Şekil 3.11. 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür'e metanol katılması

4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür ve benzilmerkaptanın kuru benzen içinde 40 °C'de 1 saat karıştırılmasıyla oluşan ürün karışımının kolon kromotografisi ile saflaştırılması sonucunda S-benzil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamotiyomat %64 verimle saf olarak elde edildi.



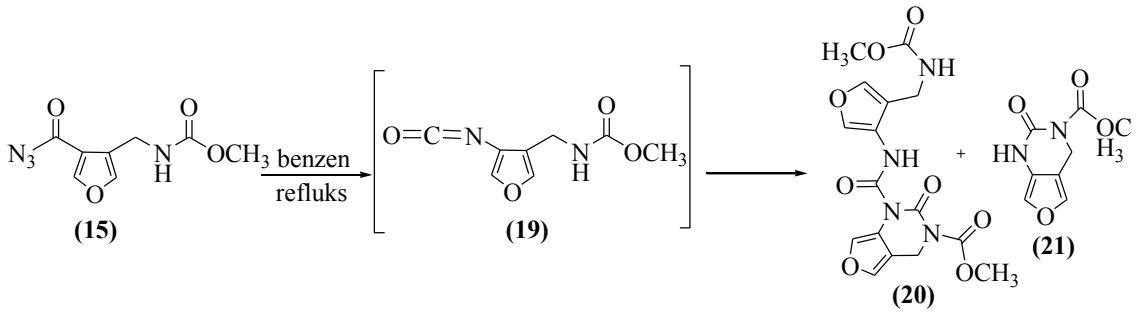
Şekil 3.12. 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür'e benzilmerkaptan katılması

Furan halkasının 3-konumundaki azürün Curtius çevrimi yapmasının ardından, molekül içi halkalaşma ile furan halkasının 3,4-konumlarından çakışık dihidropirimidin-2-on halkasının sentezi planlanan çalışmanın son aşamasıdır. Bu amaçla ilk olarak azot içeren nükleofil kullanıldığında oluşan 4-((3-fenilüreido)metil)furan-3-karbonil azür kuru THF içinde 16 saat refluks yapıldı. Oluşan ürün karışımı saflaştırıldığında 2-okso-N-fenil-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksamid %73 verimle saf olarak elde edilerek ilk bileşiğin sentezi tamamlandı [36].



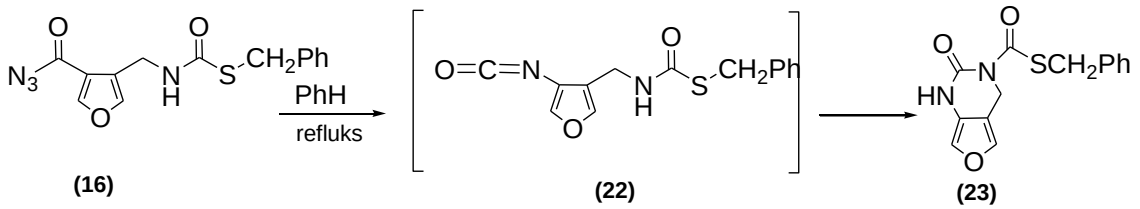
Şekil 3.13. 2-okso-N-fenil-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksamid sentezi

Metil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamat kuru benzen içinde 30 saat refluks yapıldığında oluşan ürün karışımı saflaştırıldığında 2 farklı ürünün oluştuğu bulundu. Bu ürünlerden metil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat %27 verimle elde edilirken, metil 1-(4-((metoksikarbonilamino)metil)furan-3-ilkarbamoil)-2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat %34 verimle elde edildi [36].



Şekil 3.14. metil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat ve metil 1-(4-((metoksikarbonilamino)metil)furan-3-ilkarbamoil)-2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin -3(4H)-karboksilat sentezi

Son halkalaşma reaksiyonunda kükürt ve oksijenin benzer özellik göstereceği düşünülerek; aynı prosedür uygulandı. S-benzil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metil karbamotiyomat kuru benzen içinde 30 saat refluks yapıldı. Ürün karışımı saflaştırıldığında S-benzil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karbotiyomat bileşiği % 73 verimle elde edildi.

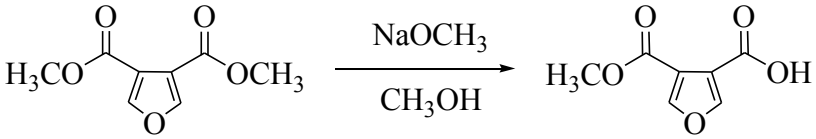


Şekil 3.15. S-benzil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karbotiyomat sentezi

BÖLÜM 4

DENEYSEL KISIM

4.1. 4-(metoksikarbonil)-furan-3-karboksilik asit Sentezi



(1) **(2)**

0.69 g (30 mmol) sodyumun, 135 mL metanole eklenmesiyl elde edilen sodyum metoksit çözeltisi, 5.52 g (30 mmol) dimetilfuran-3,4-dikarboksilat (1) ve 165 mL metanol/su (10:1) ile hazırlanan çözeltinin üzerine yavaşca ilave edildi. Damlatma bittikten sonra reaksiyon karışımına 15 mL su eklenip, 25°C'de 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonlandırılıp, çözelti HCl ile asidik (pH=2) konuma getirildikten sonra metanol uçuruldu. Su fazı eter ile ekstrakte edildi (3x200 mL)ve ayrılan organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu. Eter düşük vakum altında uçurulduğunda (3.88 g) 4-(metoksikarbonil)-furan-3-karboksilik asit (2) (%76) beyaz kristal olarak elde edildi.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 12.98 (brs, 1H, COOH), 8.26 (s, 1H, =CH), 8.13 (s, 1H, =CH), 4.02 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 167.4 (**C**OOH), 161.5 ($COOCH_3$), 152.9 (=CH), 151.0 (=CH), 119.1(=C), 115.3(=C), 53.9(CH_3)

FAR-FT-IR (cm^{-1}): 3400-2400 (CO<u>OH</u>), 1739 (<u>CO</u>OCH_3), 1728 (<u>CO</u>OH),

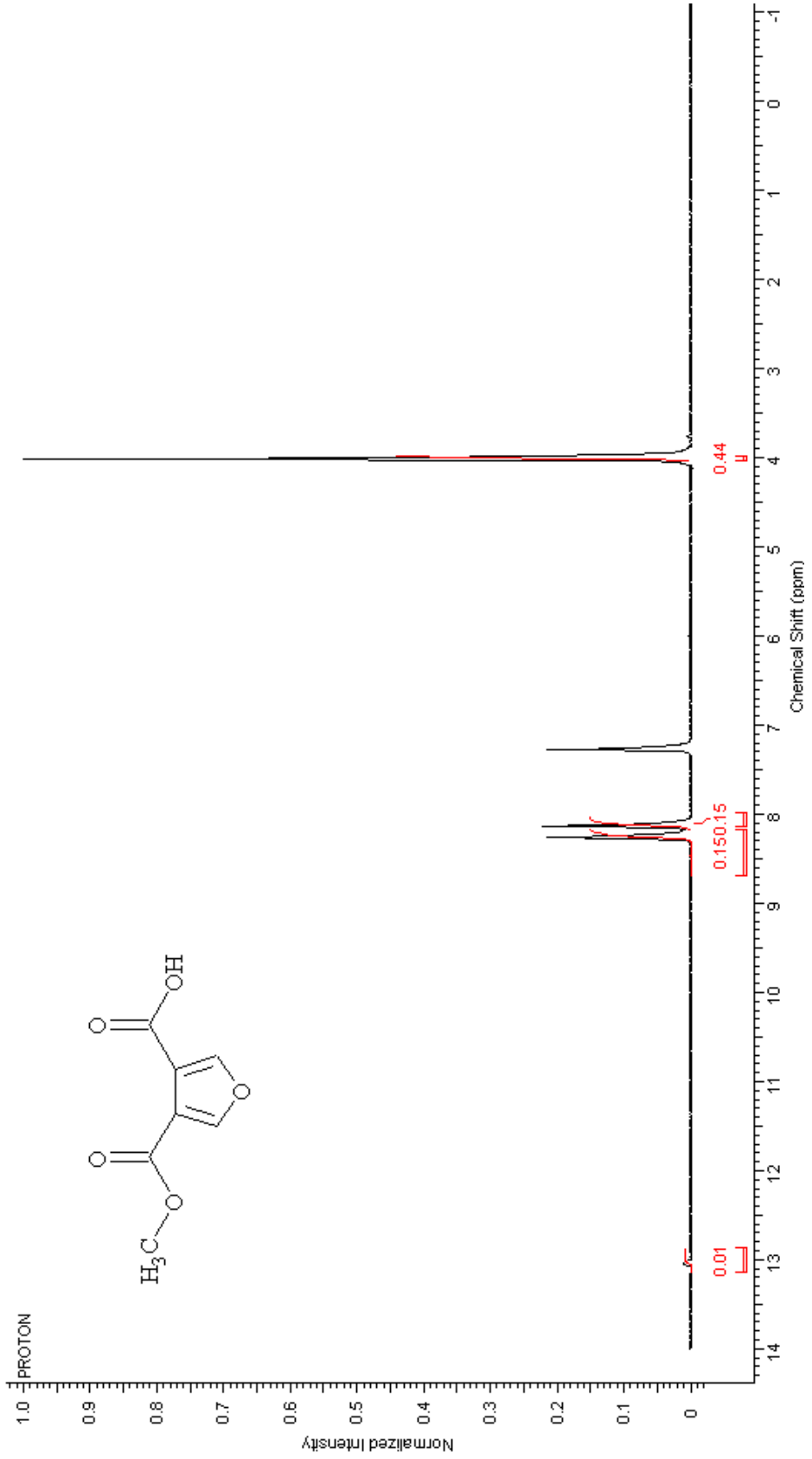
LC-Q/TOF (deneysel) ($C_7H_6O_5$ (+H)):171.0279

LC-Q/TOF (teorik) ($C_7H_6O_5$ (+H)):171.0293

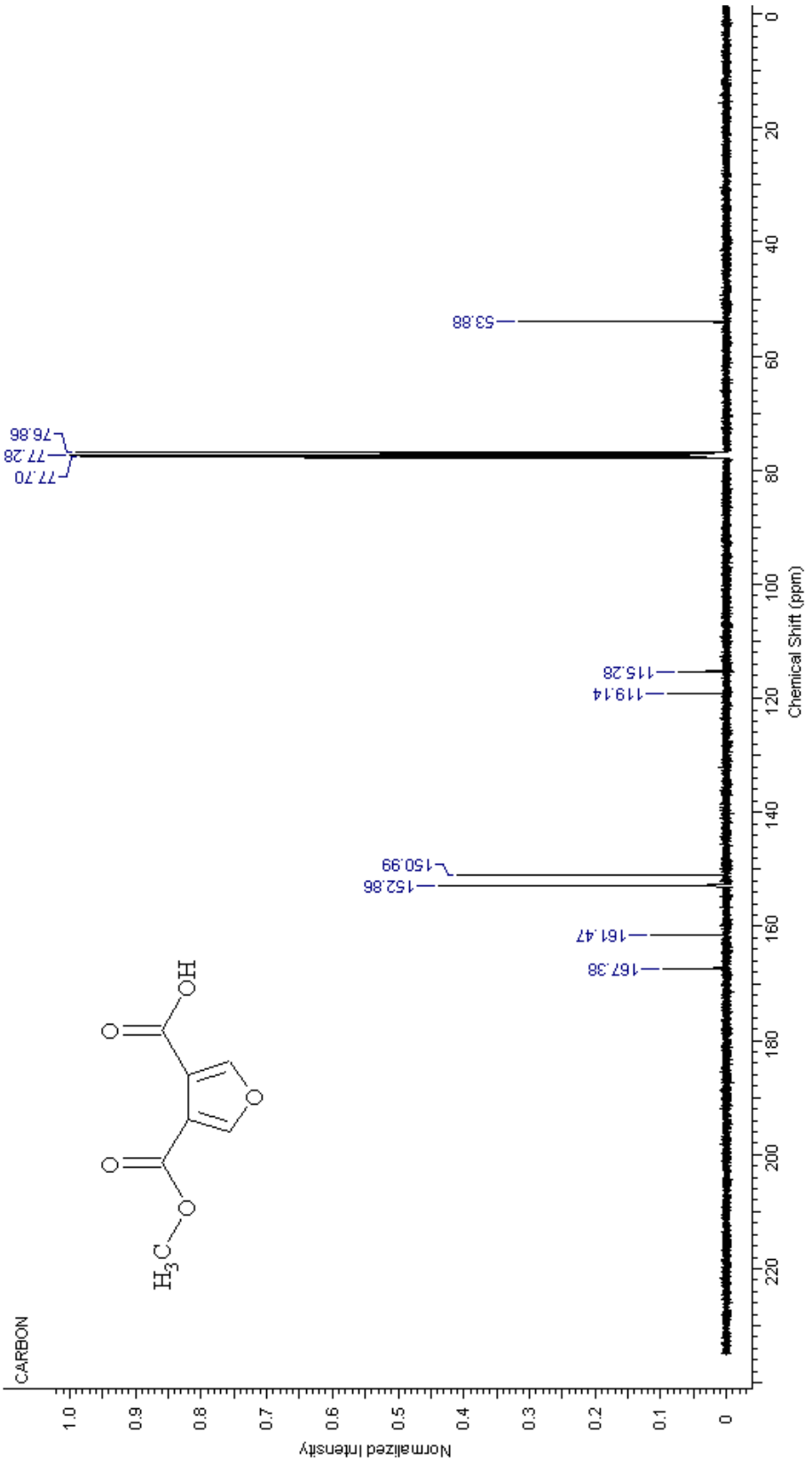
E.N.: 137-138°C

E.N. (lit.)[62]: 138-140

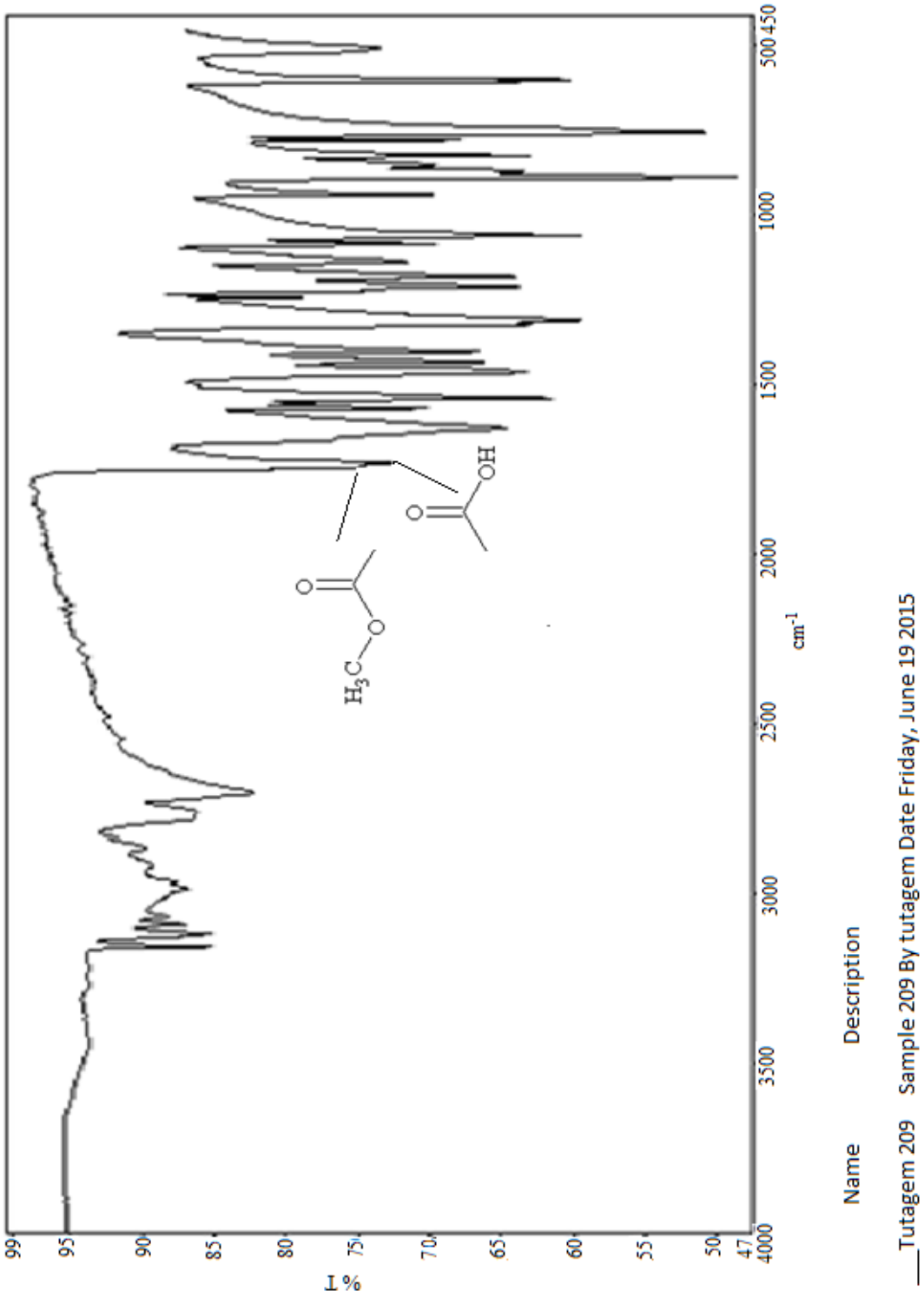
Rf: 0.52 (1:1 Etil asetat/Heksan)



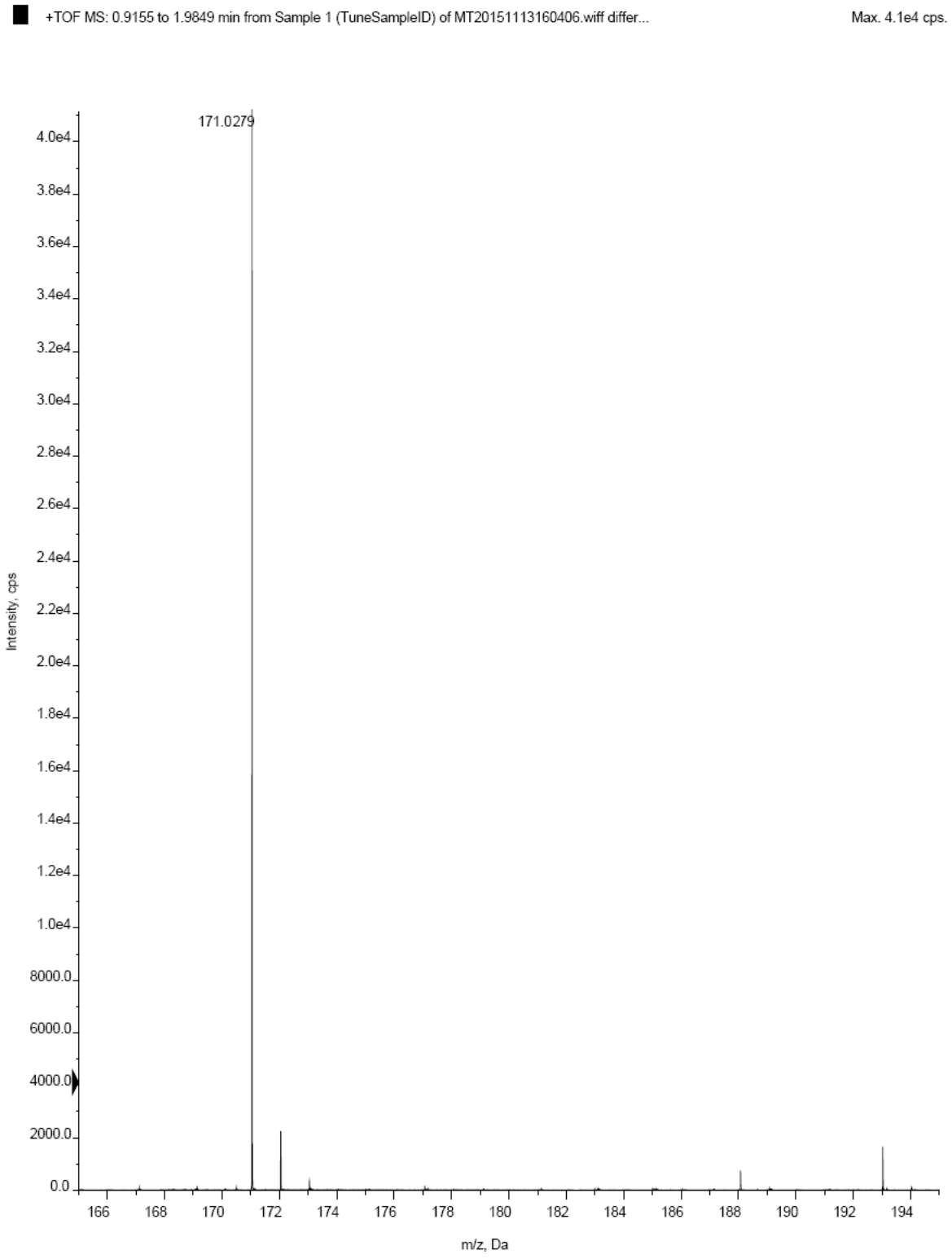
Şekil 4.1. 4-(metoksikarbonil)-furan-3-karboksilik asit bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 4.2. 4-(metoksikarbonil)-furan-3-karboksilik asit bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

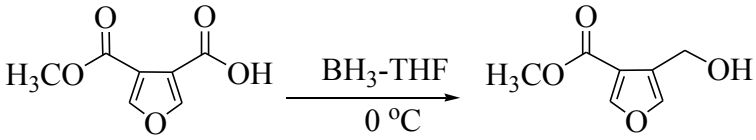


Şekil 4.3. 4-(metoksikarbonil)-furan-3-karboksilik asit bileşiğine ait FT-IR spektrumu



Şekil 4.4. 4-(metoksikarbonil)-furan-3-karboksilik asit bileşiğine ait Q-TOF spektrumu

4.2. Metil-4-(hidroksimetil)furan-3-karboksilat Sentezi



(2) **(3)**

4 g (20mmol) 4-(metoksikarbonil)-furan-3-karboksilik asit (2) 80 mL kuru tetrahidrofuran'da çözülerek, üzerine azot gazı altında, 23.5 mL (23.5mmol) 1M BH_3:THF çözeltisi damla damla ilave edildikten (0°C) sonra 1.5 saat bu sıcaklıkta karıştırıldı. Reaksiyon karışımı yavaş yavaş oda sıcaklığına getirilerek 16 saat tekrar karıştırıldı. Tetrahidrofuran uçurularak elde edilen karışıma 30 mL buz eklenenip BH_3 reaktifinin hidrolizi beklendi. Su fazı etil asetat ile ekstrakte (3x200 mL) edilerek organik faz ayrıldı. Etil asetat fazı sodyum bikarbonat çözeltisiyle ekstrakte edilip, organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu. Etil asetat uçurulduktan sonra elde edilen sarı renkli ham ürün 1:3- etilasetat:heksan çözücü sisteminde kolon kromotografisi yapılarak saflaştırıldığında 2.39 g metil-4-(hidroksimetil)furan-3-karboksilat (3) (%65) renksiz sıvı olarak elde edildi.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.97 (s, 1H, =CH), 7.40 (s, 1H, =CH), 4.62 (s, 2H, CH_2), 3.87 (s, 3H, CH_3), 2.99 (brs., 1H, OH)

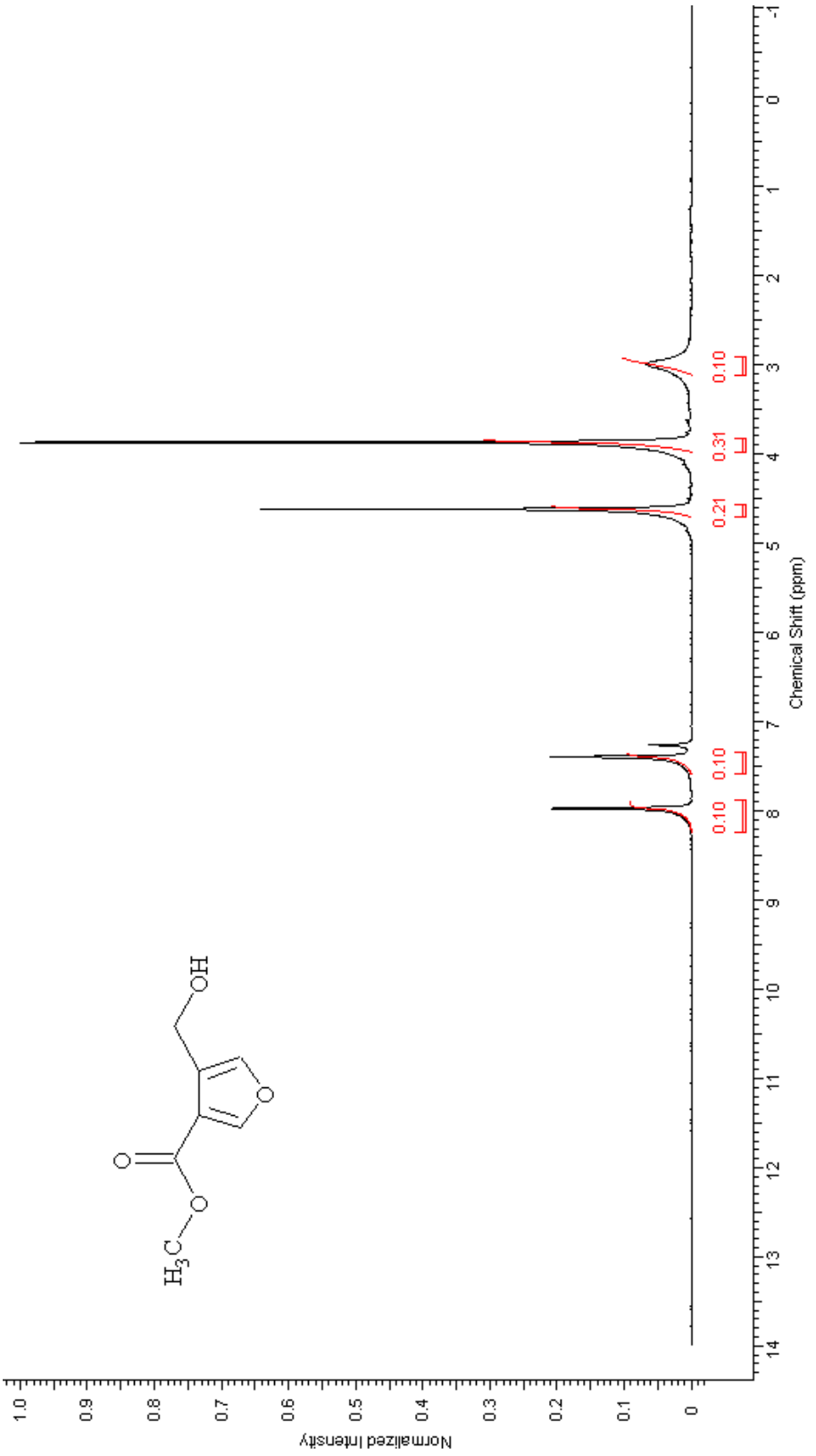
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 165.2 (COO), 149.5 (=CH), 141.3 (=CH), 125.4 (=C), 118.0 (=C), 55.5 (CH_2), 52.2 (CH_3)

FAR-FT-IR (cm^{-1}): 3418 (yayvan) (-OH), 1702 (COOCH$_3$),

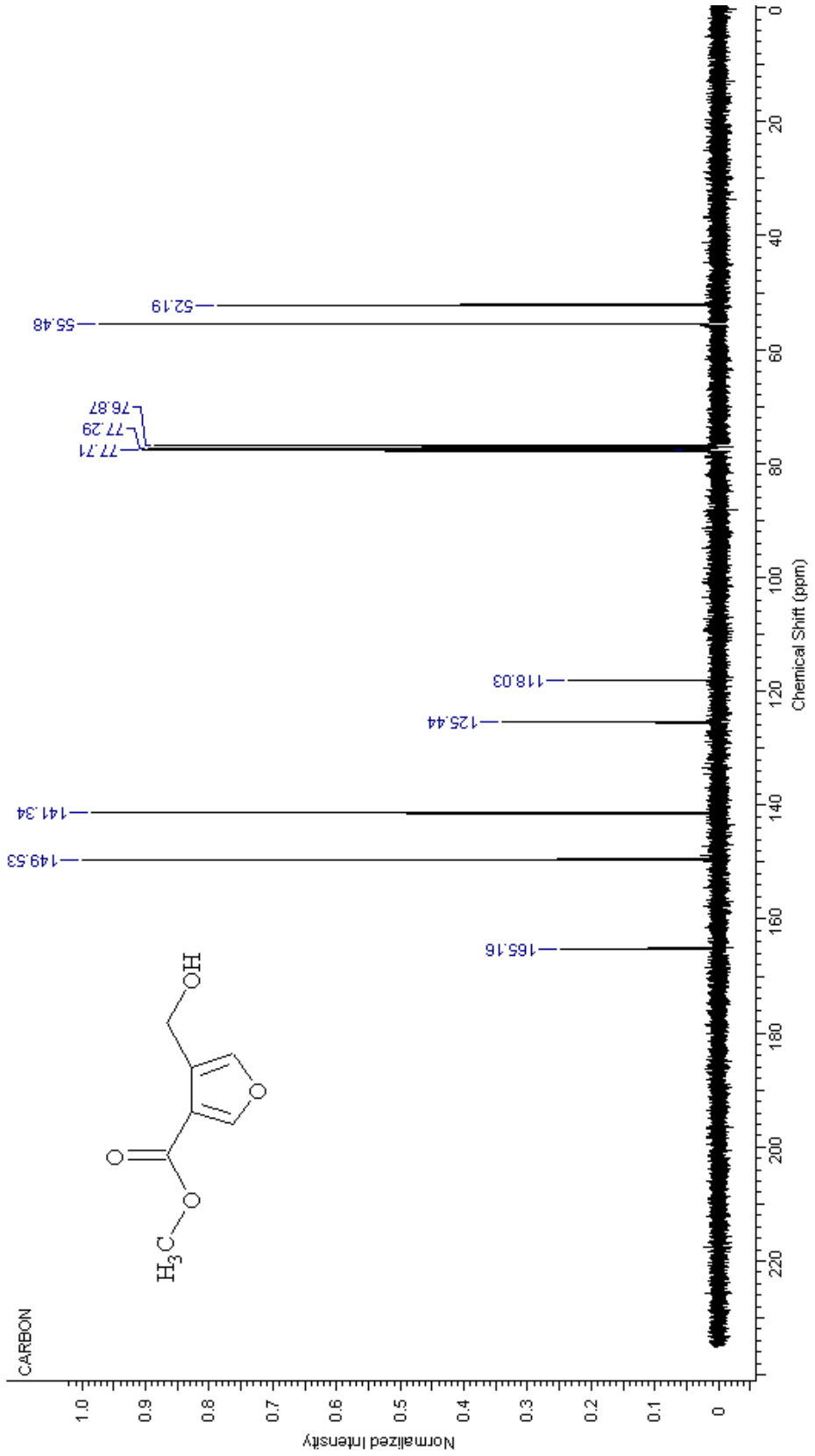
LC-Q/TOF (deneysel) ($C_7H_8O_4$ (+H)): 157.0390

LC-Q/TOF (teorik) ($C_7H_8O_4$(+H)): 157.0500

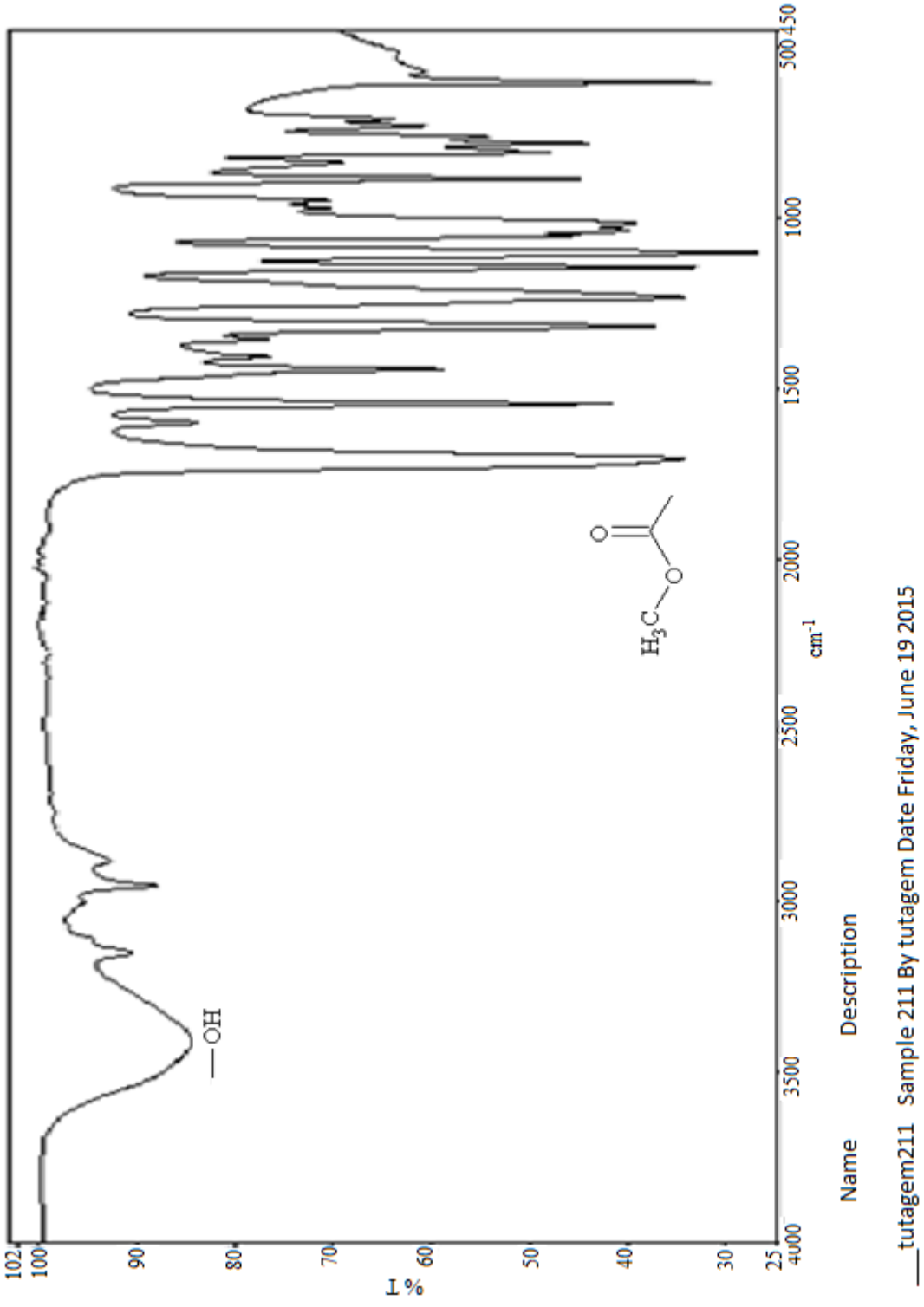
Rf: 0.28 (1:3 Etil asetat/Heksan)



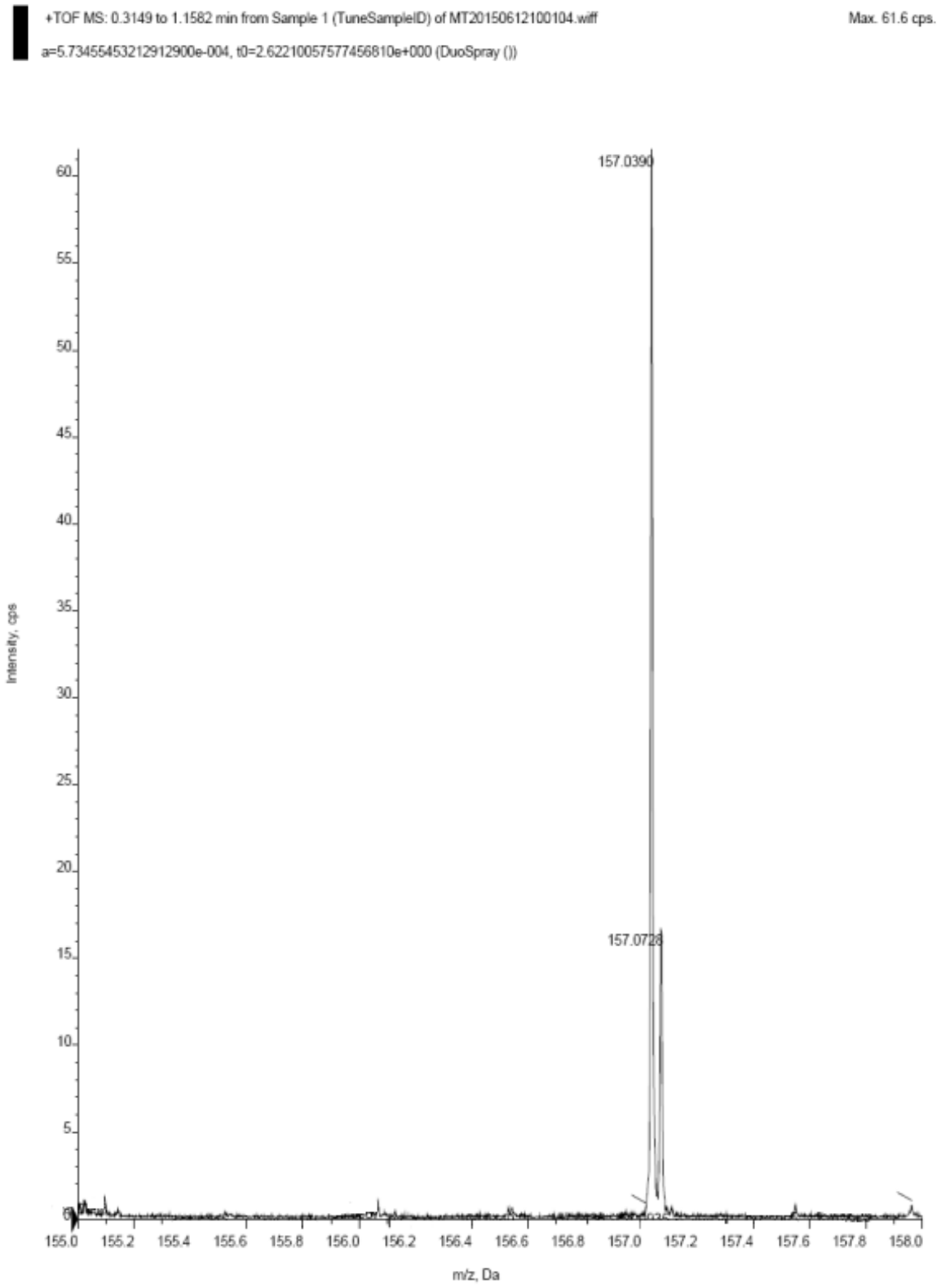
Şekil 4.5. Metil-4-(hidroksimetil)furan-3-karboksilat bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 4.6. Metil-4-(hidroksimetil)furan-3-karboksilat bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

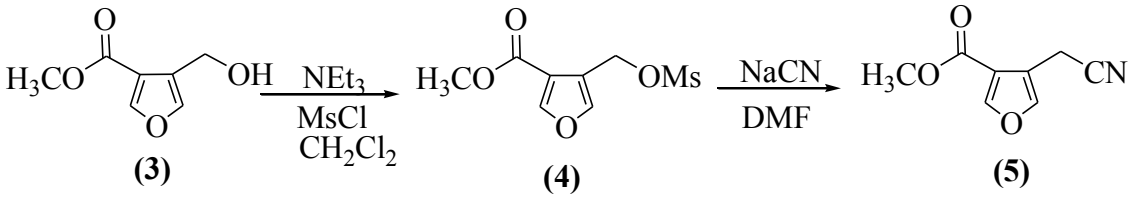


Şekil 4.7. Metil-4-(hidroksimetil)furan-3-karboksilat bileşiğine ait FT-IR spektrumu



Şekil 4.8. Metil-4-(hidroksimetil)furan-3-karboksilat bileşiğine ait Q-TOF spektrumu

4.3. Metil-4-(siyanometil)furan-3-karboksilat Sentezi



(3) **(4)** **(5)**

3.54 g (22.7 mmol) metil-4-(hidroksimetil)furan-3-karboksilat (3) ve 210 mL kuru diklorometan eklenerek elde edilen çözeltiye azot gazı altında 9.42 mL (6.87 g, 68.07 mmol) trietilamin ilave edilip 30 dakika oda ısısında karıştırıldı. 2.1 mL (3.11 g, 27.23 mmol) metansülfonil klorür 0°C'de damla damla eklendi. 1 saat bu ısıda karıştırıldıktan sonra reaksiyon 50 mL doygun sodyum bikarbonat çözeltisi ile sonlandırıldı. Karışım diklorometan ile ekstraksiyon yapılıp, organik fazlar birleştirilerek sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü uçurulduktan sonra herhangi bir saflaştırma yapılmadan bir sonraki basamağa geçildi.

Elde edilen metil-((metilsulfoniloksi)metil)furan-3-karboksilat (4) 90 mL dimetilformamid içinde çözüldükten sonra üzerine 1.225 g (25mmol) sodyum siyanür ilave edilip oda ısısında karıştırıldı. Reaksiyon yürüyüşü TLC ile izlenerek 24 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımına 100 mL su eklenip eter ile ekstraksiyon yapıldı (3x150). Eter fazı sodyum sülfat ile kurutulduktan sonra eter düşük vakumda uzaklaştırıldığında 2.77 g metil-4-(siyanometil)furan-3-karboksilat (5) (%74) beyaz kristal olarak elde edildi.

^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.01 (s, 1H, =CH), 7.55 (s, 1H, =CH), 3.85 (s, 3H, CH_3), 3.79 (s, 2H, CH_2)

^{13}CNMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 163.3 (COO), 149.6 (=CH), 142.5 (=CH), 117.5 (=C), 117.3(=C), 115.6 (C≡N), 52.0 (OCH_3), 13.9 (CH_2)

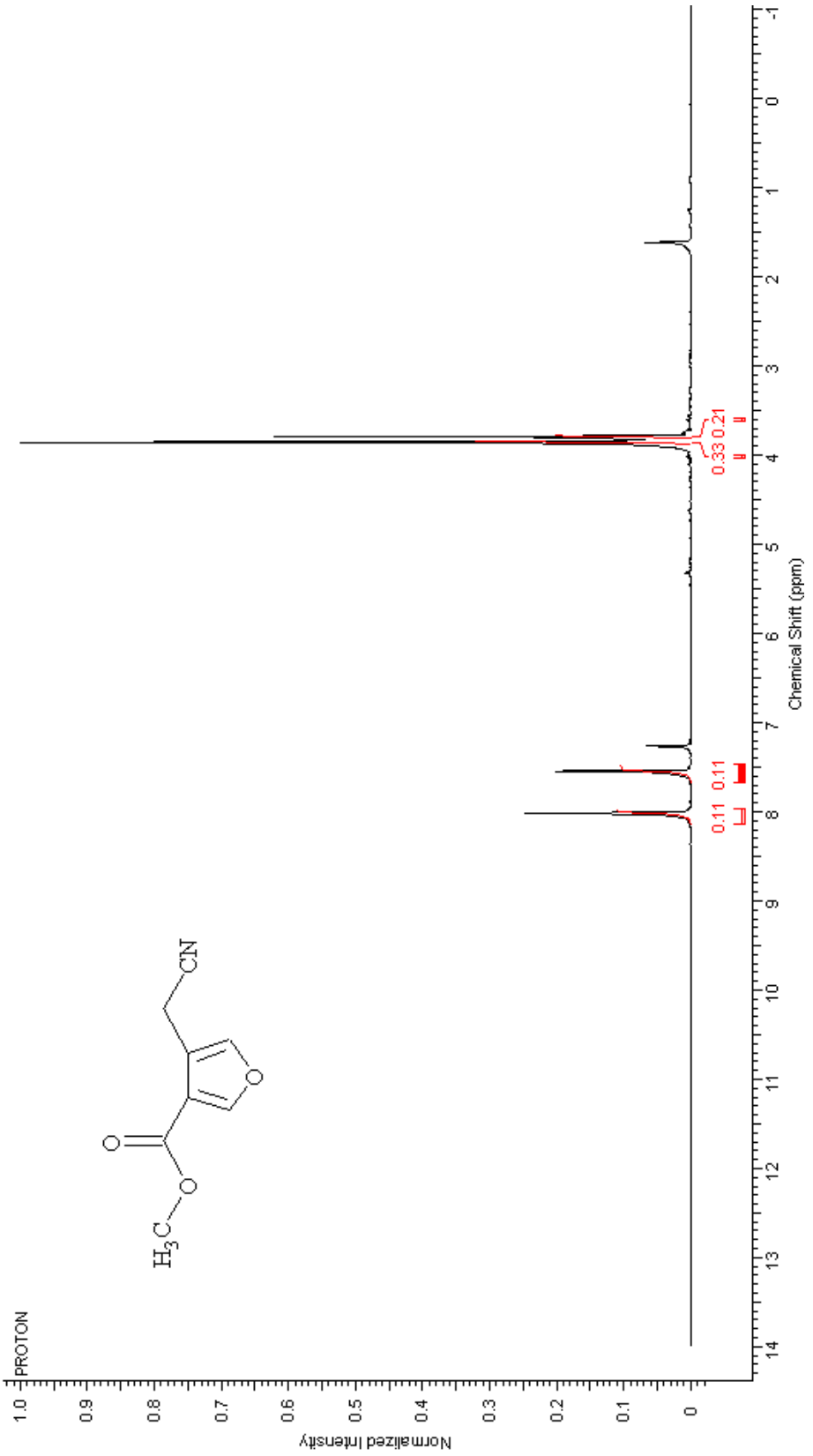
FAR-FT-IR (cm^{-1}): 2259 (-C≡N), 1715($COOCH_3$)

LC-Q/TOF (deneysel) ($C_8H_7NO_3$ (+Na)): 188.0323

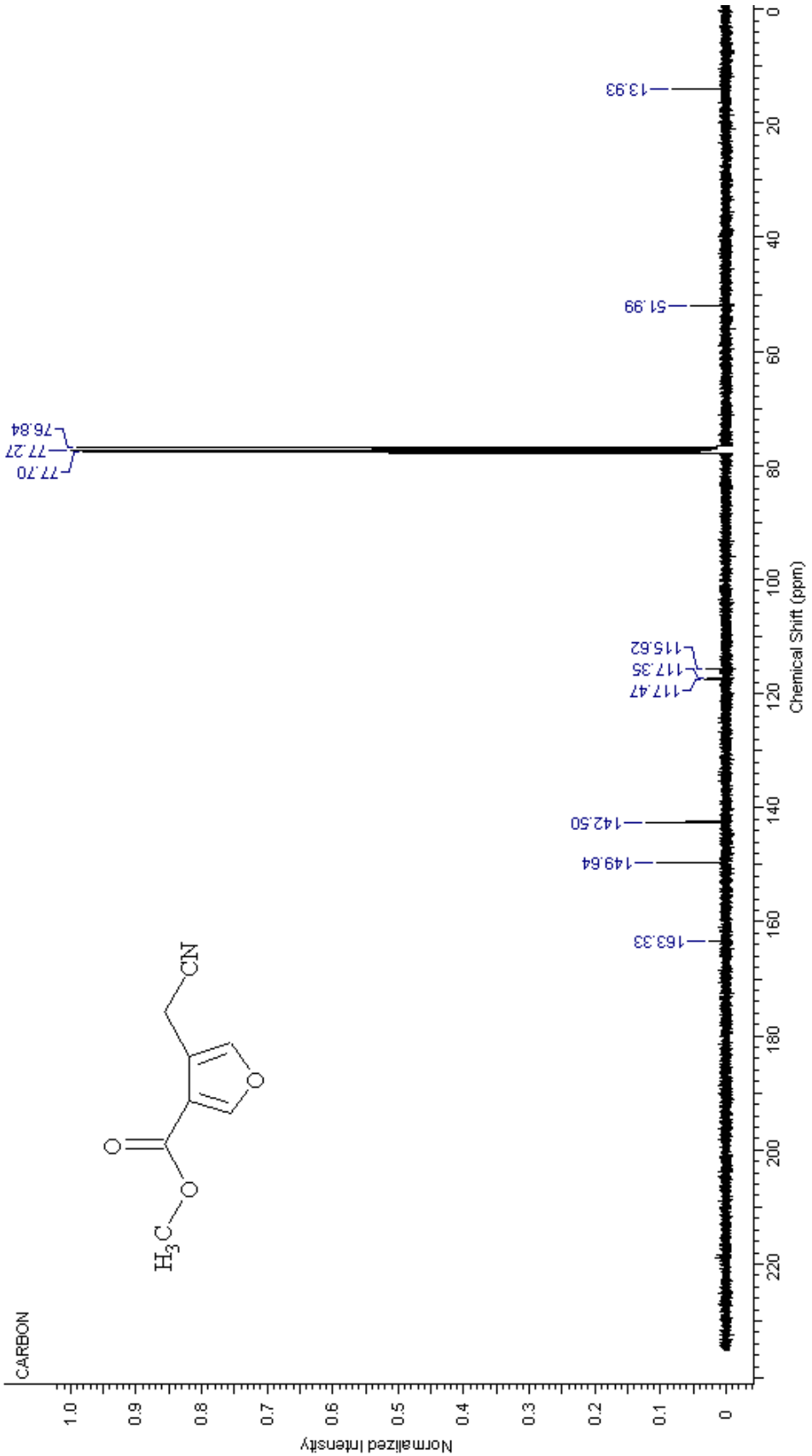
LC-Q/TOF (teorik) ($C_8H_7NO_3$ (+Na)): 188.0323

E.N.: 35°C

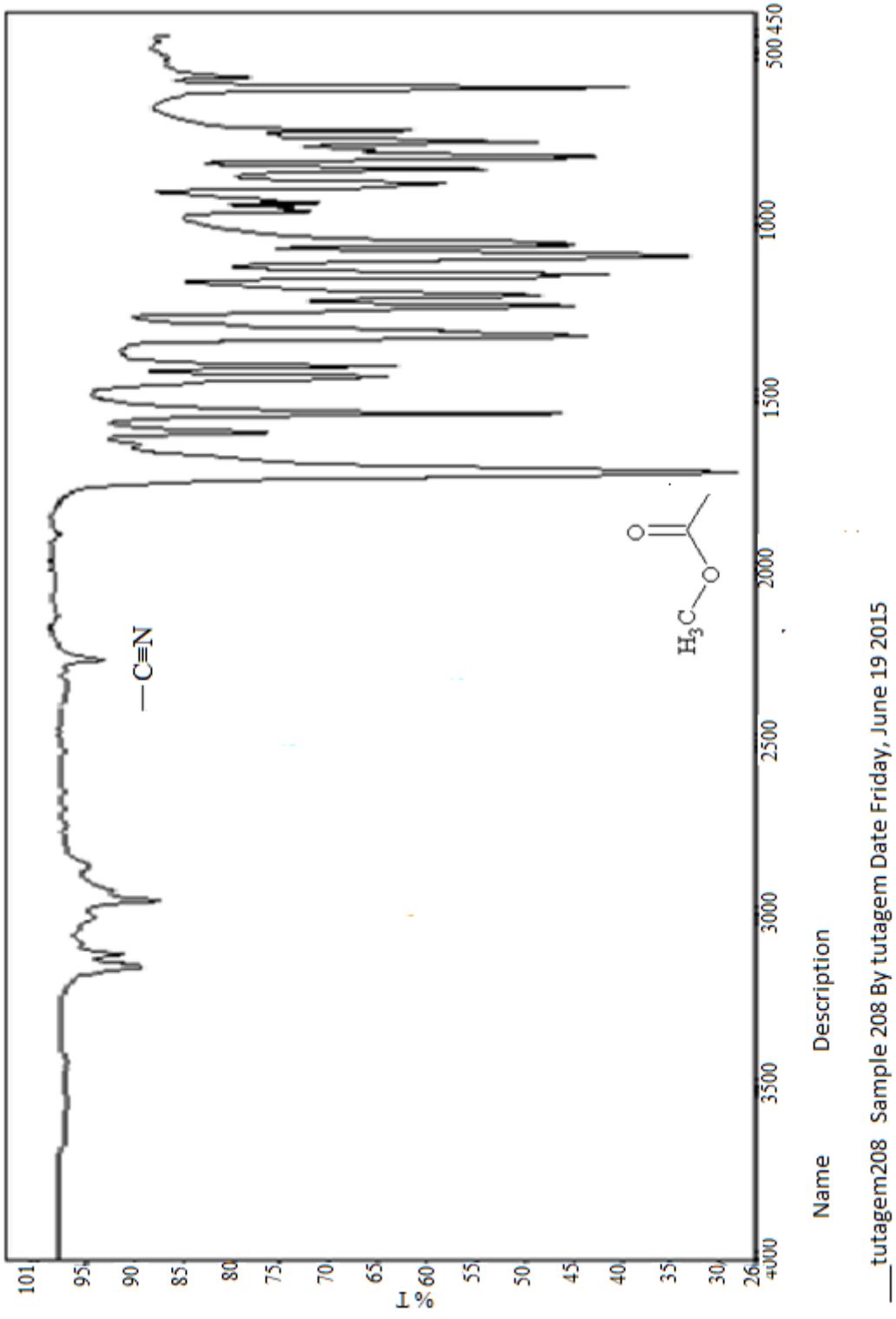
Rf: 0.42 (1:1 Etil asetat/Heksan)



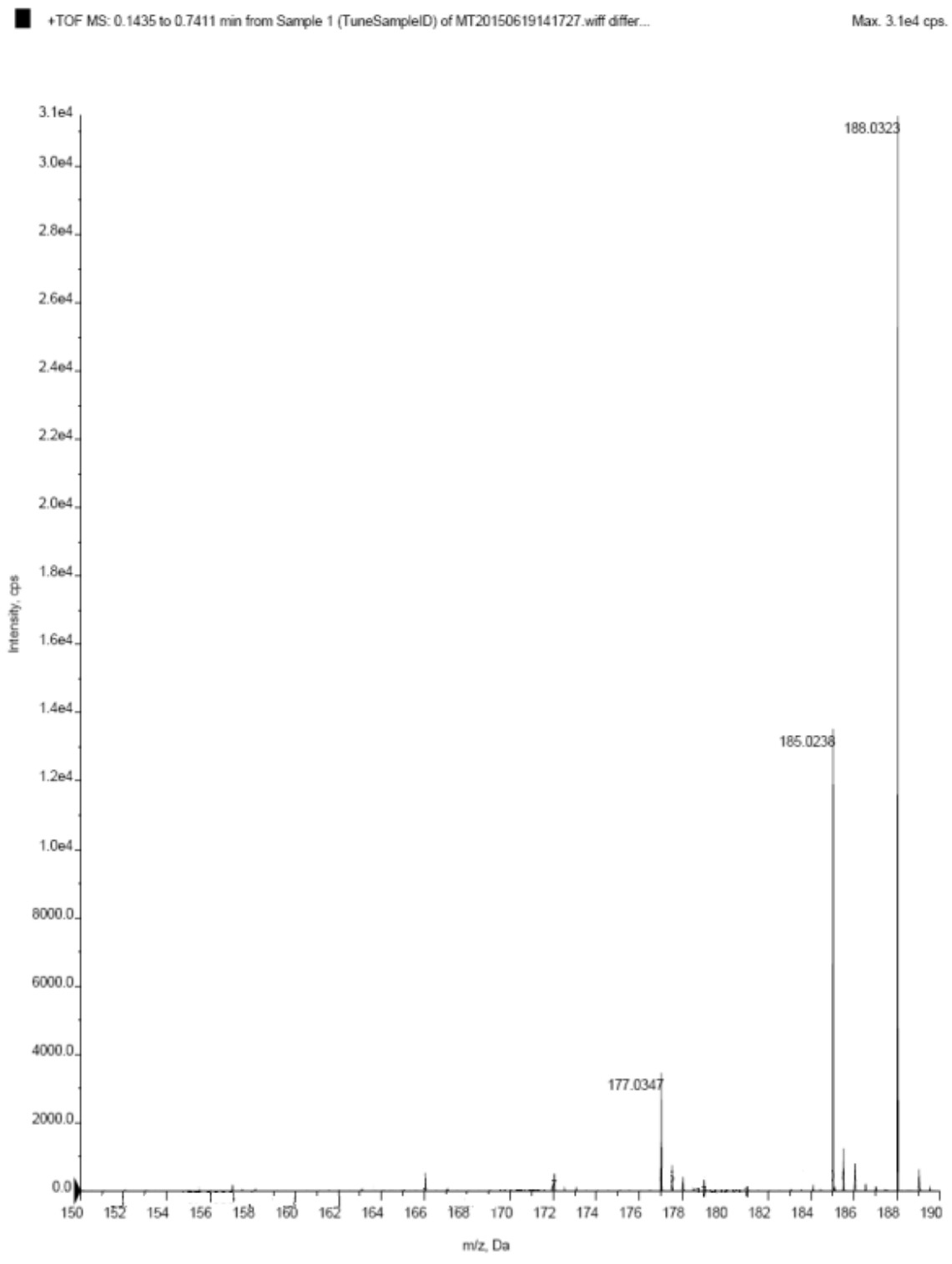
Şekil 4.9. Metil-4-(siyanometil)furan-3-karboksilat bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 4.10. Metil-4-(siyanometil)furan-3-karboksilat bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

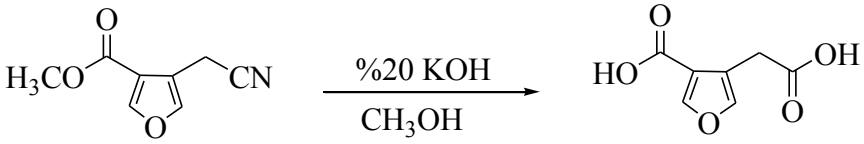


Şekil 4. 11. Metil-4-(siyanometil)furan-3-karboksilat bileşiğine ait FT-IR spektrumu



Şekil 4. 12. Metil-4-(siyanometil)furan-3-karboksilat bileşiğine ait Q-TOF spektrumu

4.4. 4-(karboksimetil)furan-3-karboksilik asit Sentezi



(5) **(6)**

2 g (12.12 mmol) metil-4-(siyanometil)furan-3-karboksilat (5) ve 45 mL metanol ile hazırlanan çözeltiye 45 mL %20'lik KOH çözeltisi ilave edilerek refluks yapıldı. Reaksiyon TLC ile monitöre edilerek 24 saat devam ettirildi. Reaksiyon sonlandırılıp karışım 0°C'ye soğutulup HCl ile asitlendirildi (pH=2). Metanol uçurulduktan sonra kalan su fazı etilasetat edilerek organik faz ayrıldı (3x100 mL). Etil asetat fazı magnezyum sülfat ile kurutularak, çözücü uçurulduğunda 1.89 g 4-(karboksimetil)furan-3-karboksilik asit (6) (%91) beyaz kristal madde olarak elde edildi.

^{1}H NMR (300 MHz, aseton-d6) δ (ppm): 10.91 (br. s, 1H, COOH), 8.18 (s, 1H, =CH), 7.65 (s, 1H, =CH), 3.75 (s, 2H, CH_2)

^{13}C NMR (75 MHz, aseton-d6) δ (ppm): 172.6 (CH_2<u>C</u>OOH), 165.0 (COOH), 149.6 (=CH), 143.6 (=CH), 119.6 (=C), 119.1 (=C), 29.7 (CH_2)

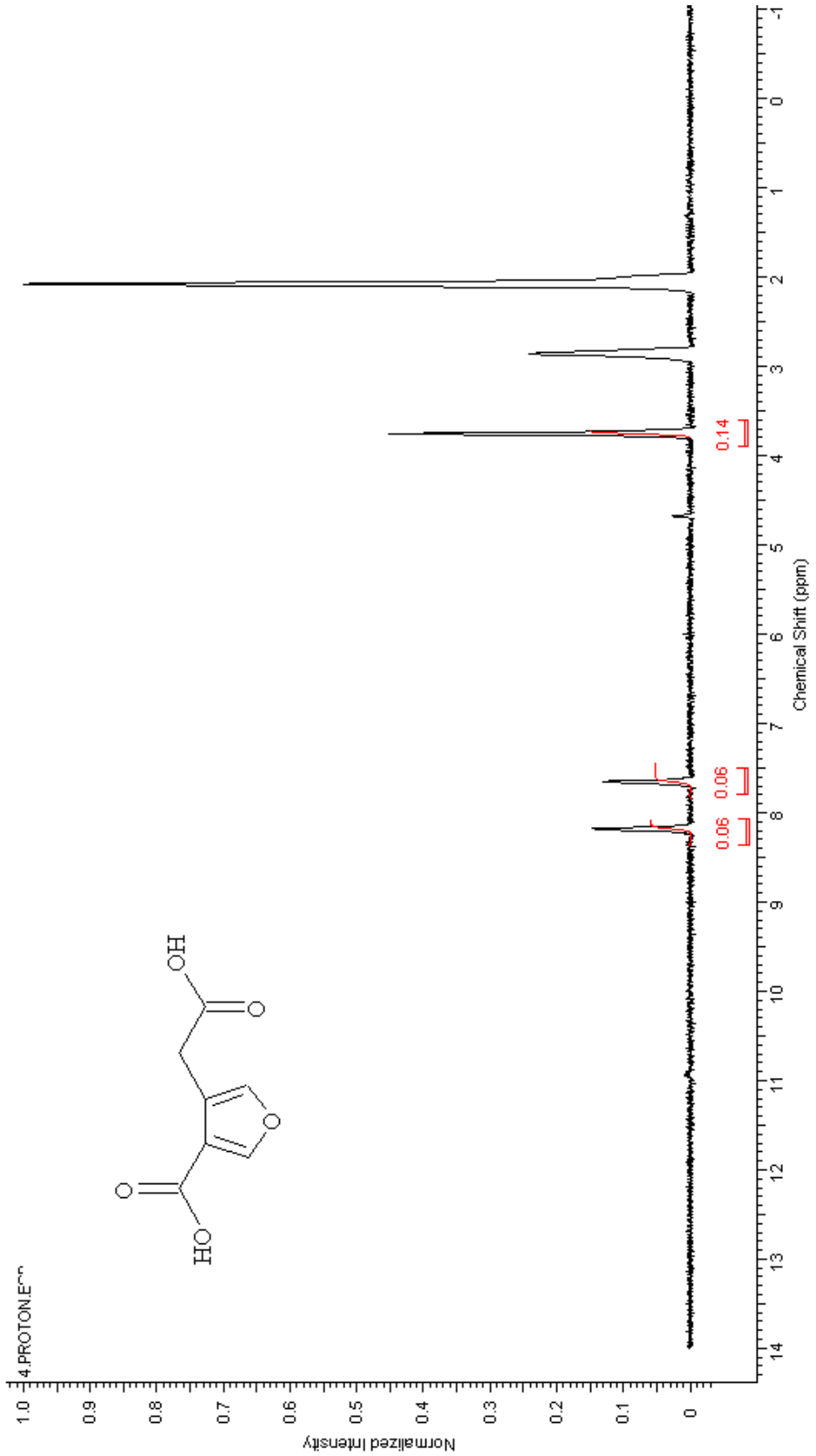
FAR-FT-IR (cm^{-1}): 3400-2400 (yayvan, CO<u>OH</u>), 1708 (<u>CO</u>OH), 1675 (<u>CO</u>OH)

LC-Q/TOF (deneysel) ($C_7H_6O_5$ (+H)): 171.0292

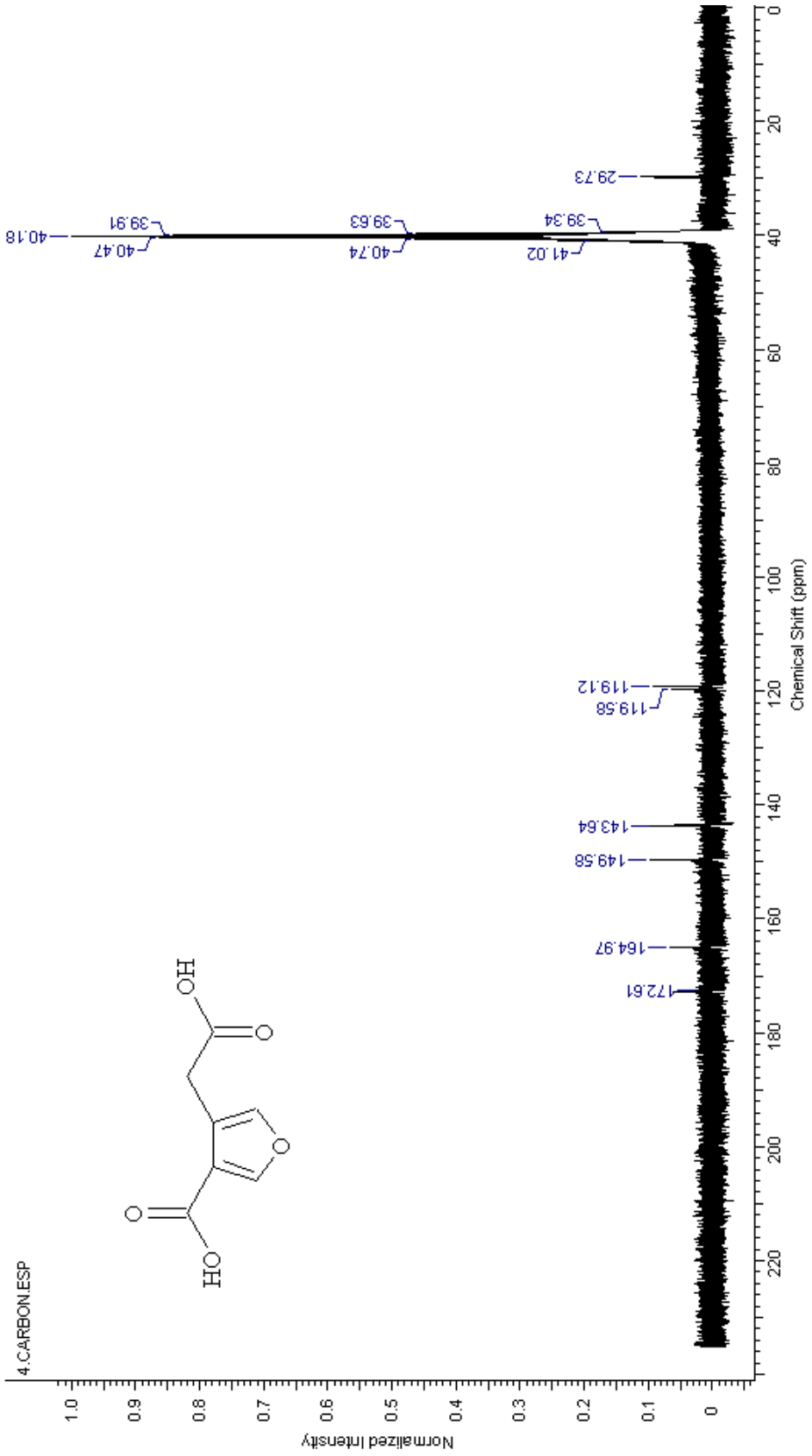
LC-Q/TOF (teorik) ($C_7H_6O_5$ (+H)): 171.0293

E.N.: 182.1-182.2°C

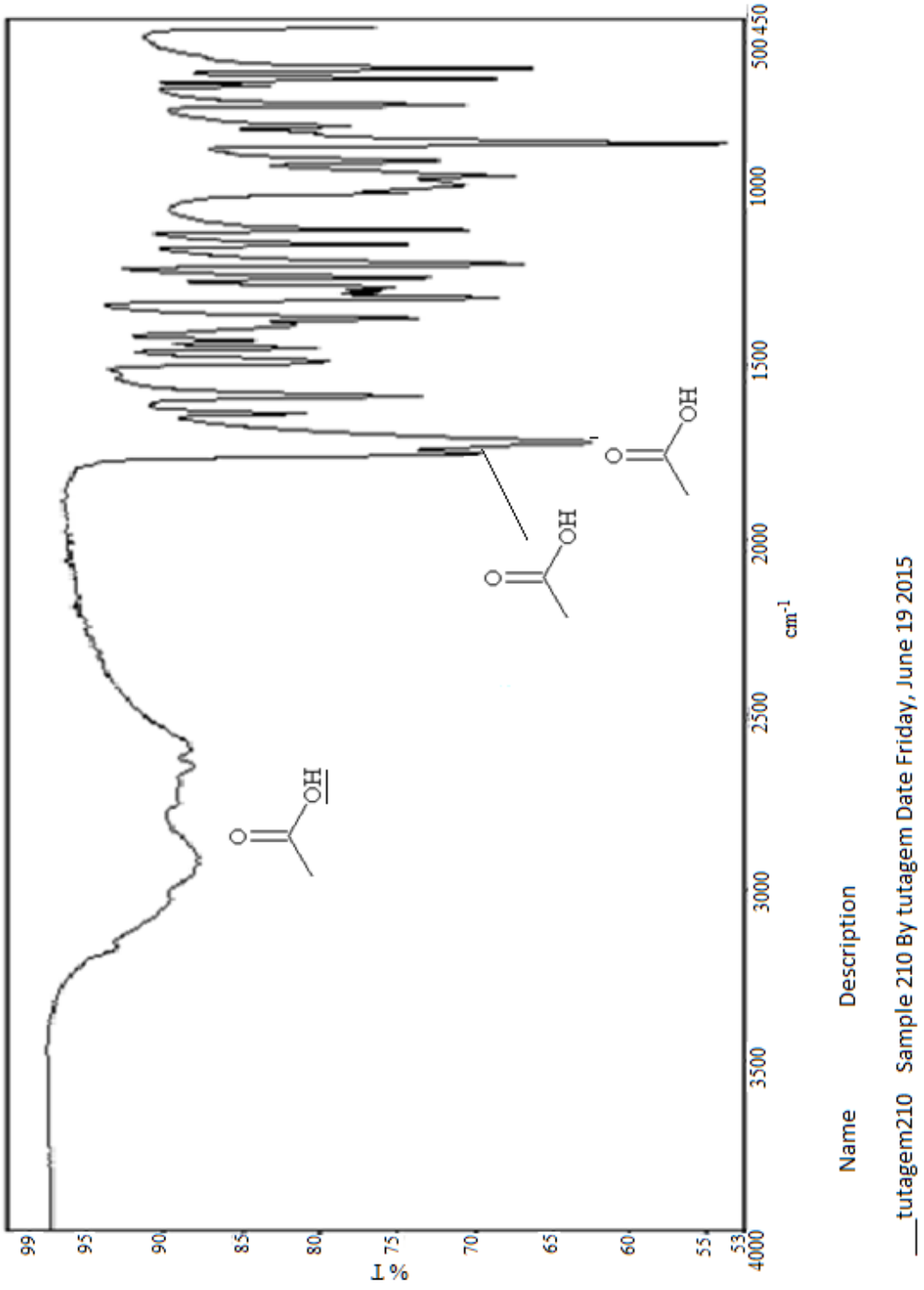
Rf: 0.17 (1:1 Metanol/Heksan)



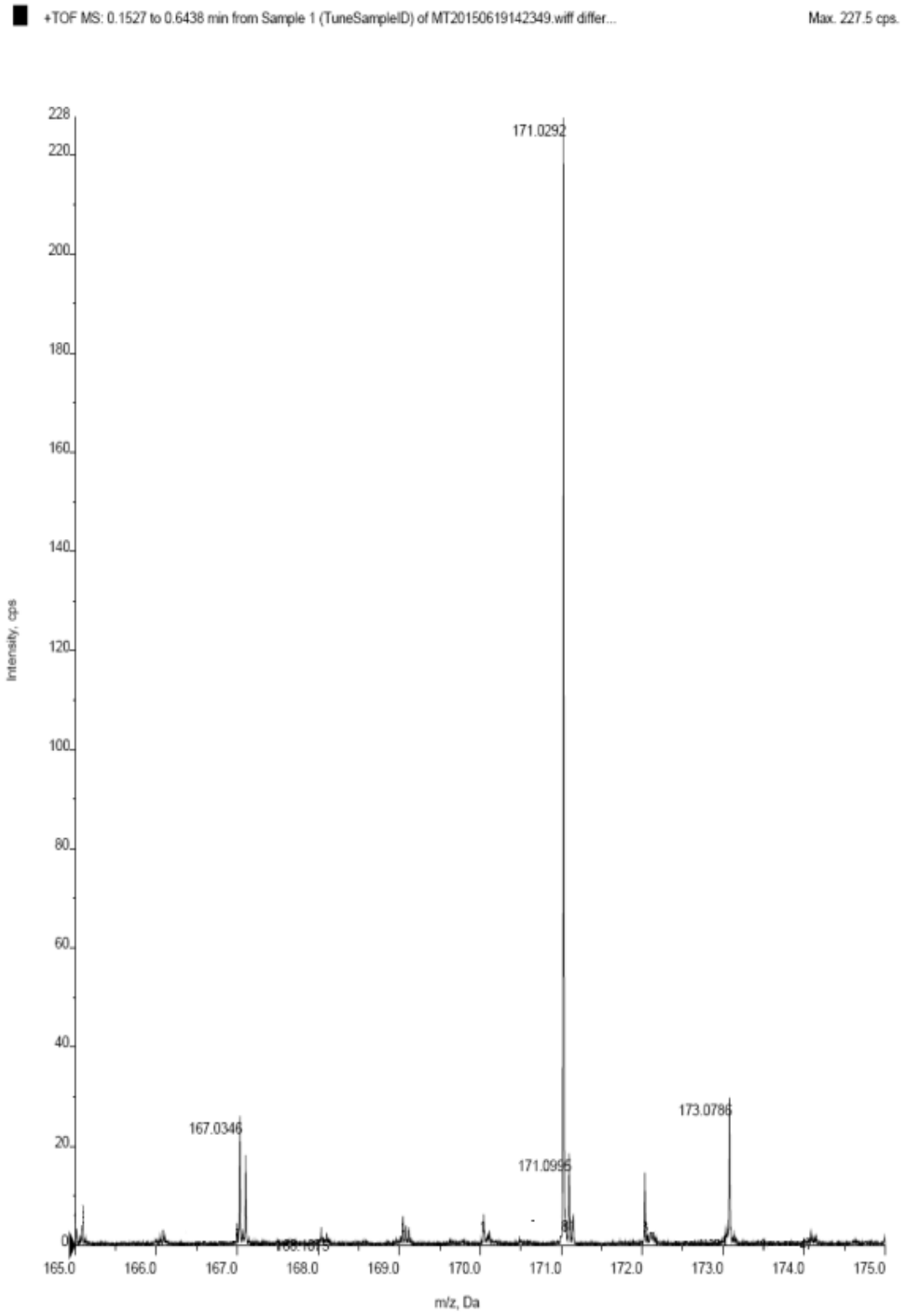
Şekil 4.13. 4-(karboksimetil)furan-3-karboksilik asit bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu (aseton-D6)



Şekil 4. 14. 4-(karboksimetil)furan-3-karboksilik asit bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO-D6)

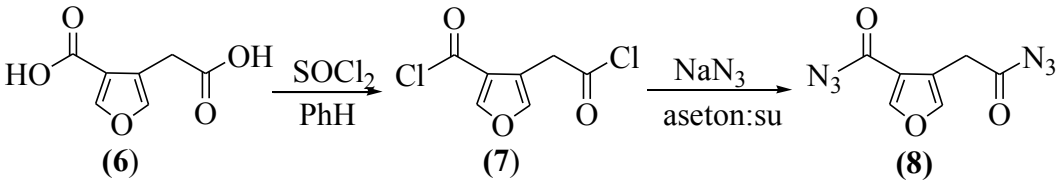


Şekil 4.15. 4-(karboksimetil)furan-3-karboksilik asit bileşiğine ait FT-IR spektrumu



Şekil 4.16.4-(karboksimetil)furan-3-karboksilik asit bileşiğine ait Q-TOF spektrumu

4.5. 4-(2-azido-2-oksoetil)furan-3-karbonil azür Sentezi



(6) **(7)** **(8)**

1.84 g (10.7mmol) 4-(karboksimetil)furan-3-karboksilik asit (6) 100 mL kuru benzende çözülerek azot gazı altında üzerine 2.8 mL (4.55 g, 38.5 mmol) tiyonil klorür damla damla ilave edilerek 4 saat refluks yapıldı. Reaksiyon sonlandırılıp çözücü ve tiyonil klorürün fazlası uzaklaştırıldıktan sonra herhangi bir saflaştırma yapılmadan bir sonraki basamağa geçildi.

Elde edilen 4-(2-kloro-2-oksoetil)furan-3-karbonil klorür 150 mL asetonda çözülerek, 0°C'de, üzerine 3.75 g (57.6 mmol) sodyum azürün 20 mL sudaki çözeltisi eklendi TLC ile reaksiyon takibi yapılarak, 1 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Aseton uçurulup su fazı etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı (3x100mL). Organik fazlar birleştirilip, sodyum sülfat ile kurutulduktan sonra düşük basınçta etil asetat uçurulduğunda elde edilen beyaz renkli ham ürün 1:25 etilasetat:heksan çözücü sisteminde kolon kromotografisi yapılarak saflaştırıldığında 1.76 g 4-(2-azido-2-oksoetil)furan-3-karbonil azür (%74) beyaz kristal olarak elde edildi.

^{1}H NMR (300 MHz, aseton-d6) δ (ppm): 8.17 (s, 1H, =CH), 7.60 (s, 1H, =CH), 3.70 (s, 2H, CH_2)

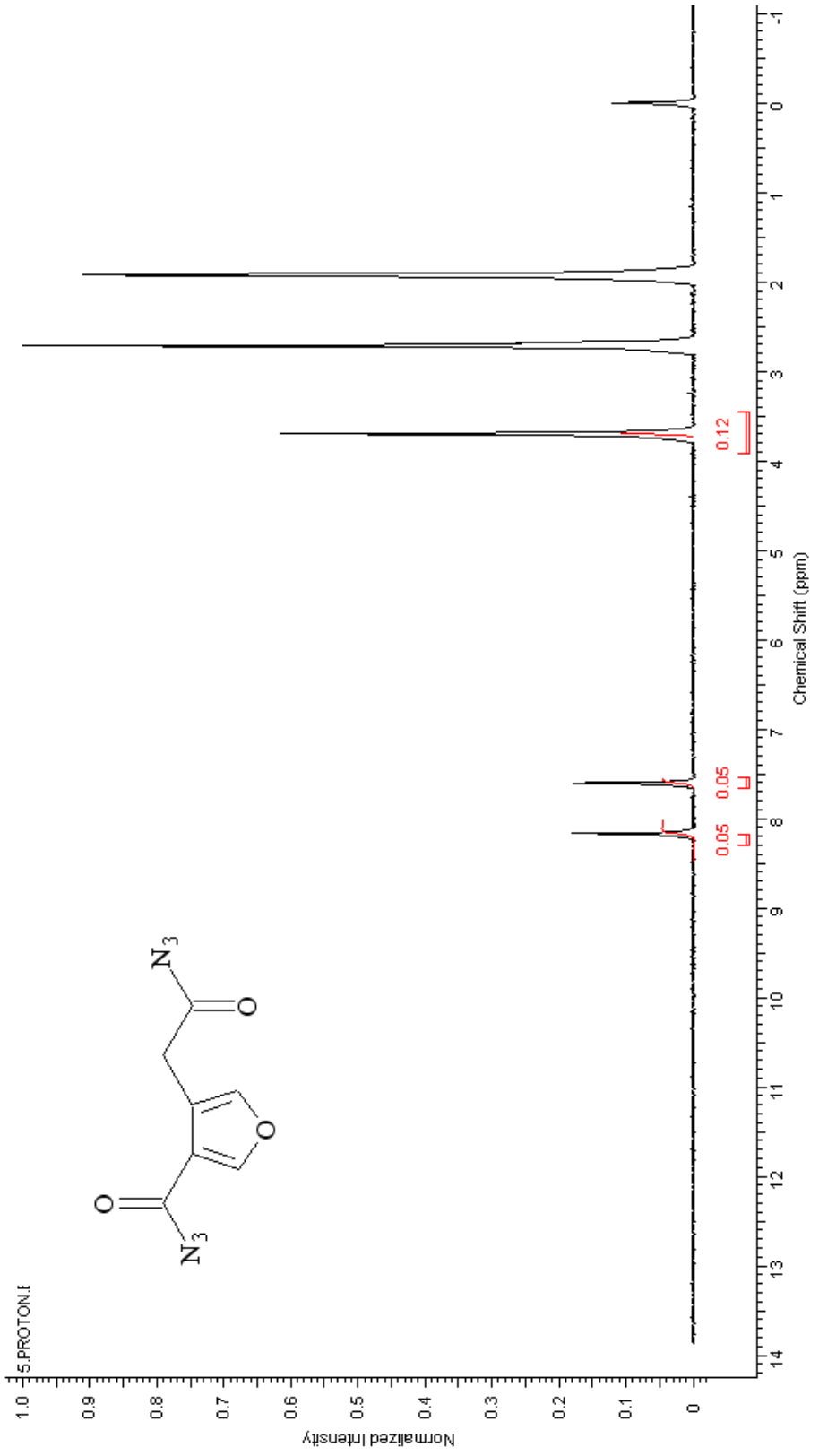
^{13}C NMR (75 MHz, aseton-d6) δ (ppm): 177.4($CH_2\underline{C}ON_3$), 167.9 (CON_3), 150.6 (=CH), 144.6 (=CH), 119.7(=C), 117.5 (=C), 31.5 (CH_2)

FAR-FT-IR (cm^{-1}): 2134 (-N_3), 1687 ($\underline{CO}N_3$),

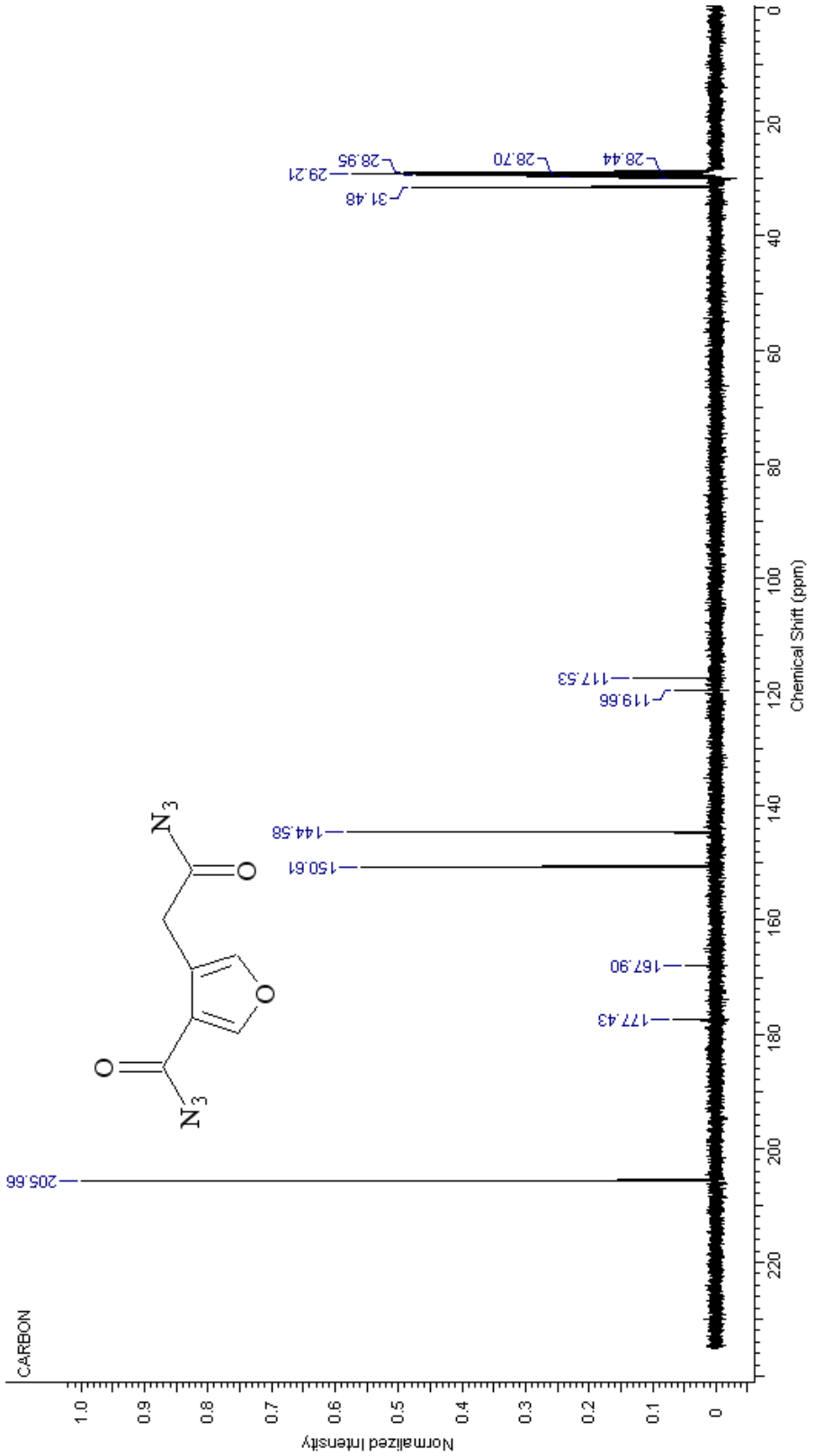
LC-Q/TOF (deneysel) ($C_7H_4N_6O_3$ (+H)): 221.0431

LC-Q/TOF (teorik) ($C_7H_4N_6O_3$ (+H)): 221.0423

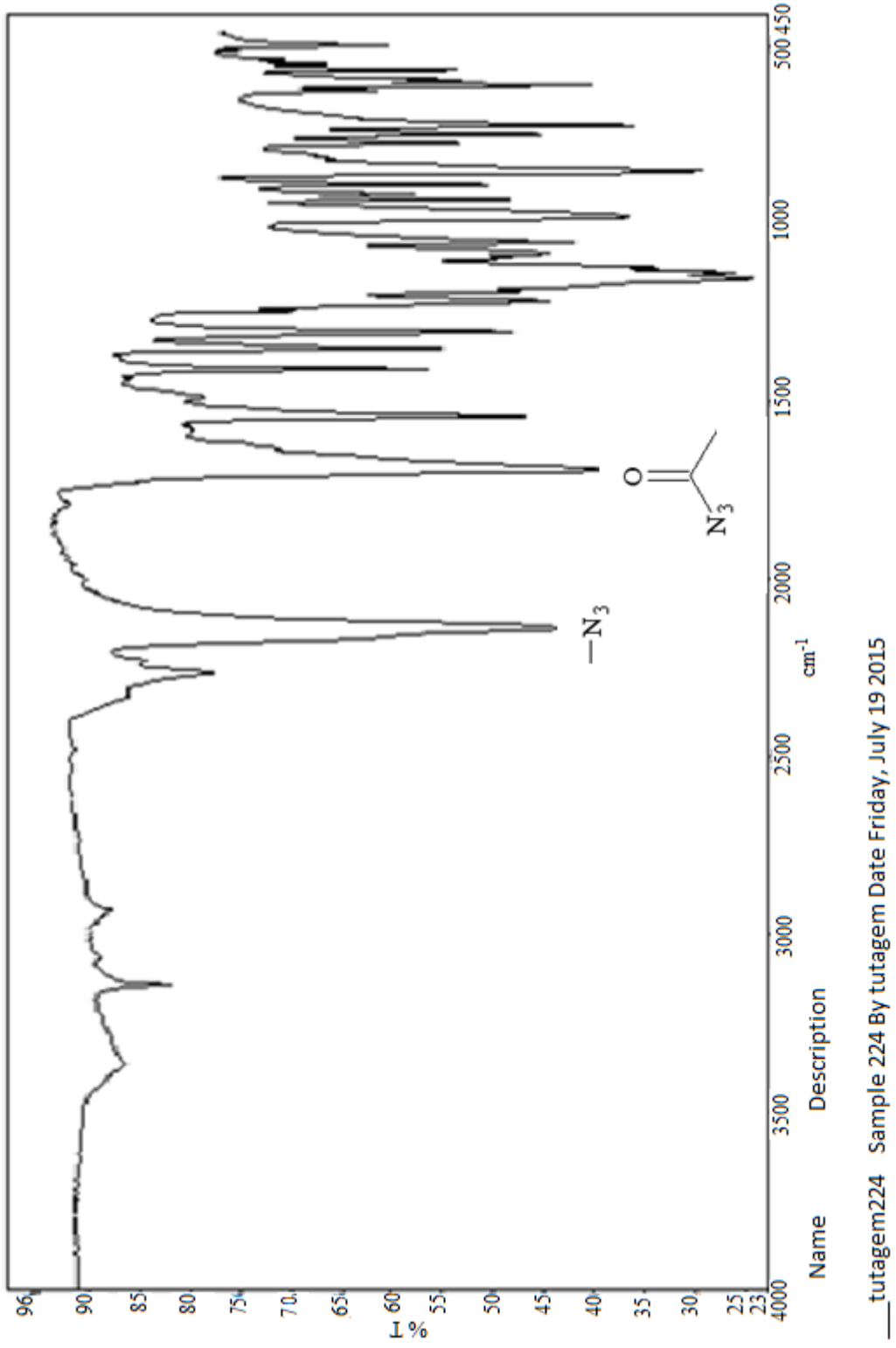
Rf: 0.48 (1:5 Etil asetat/Heksan)



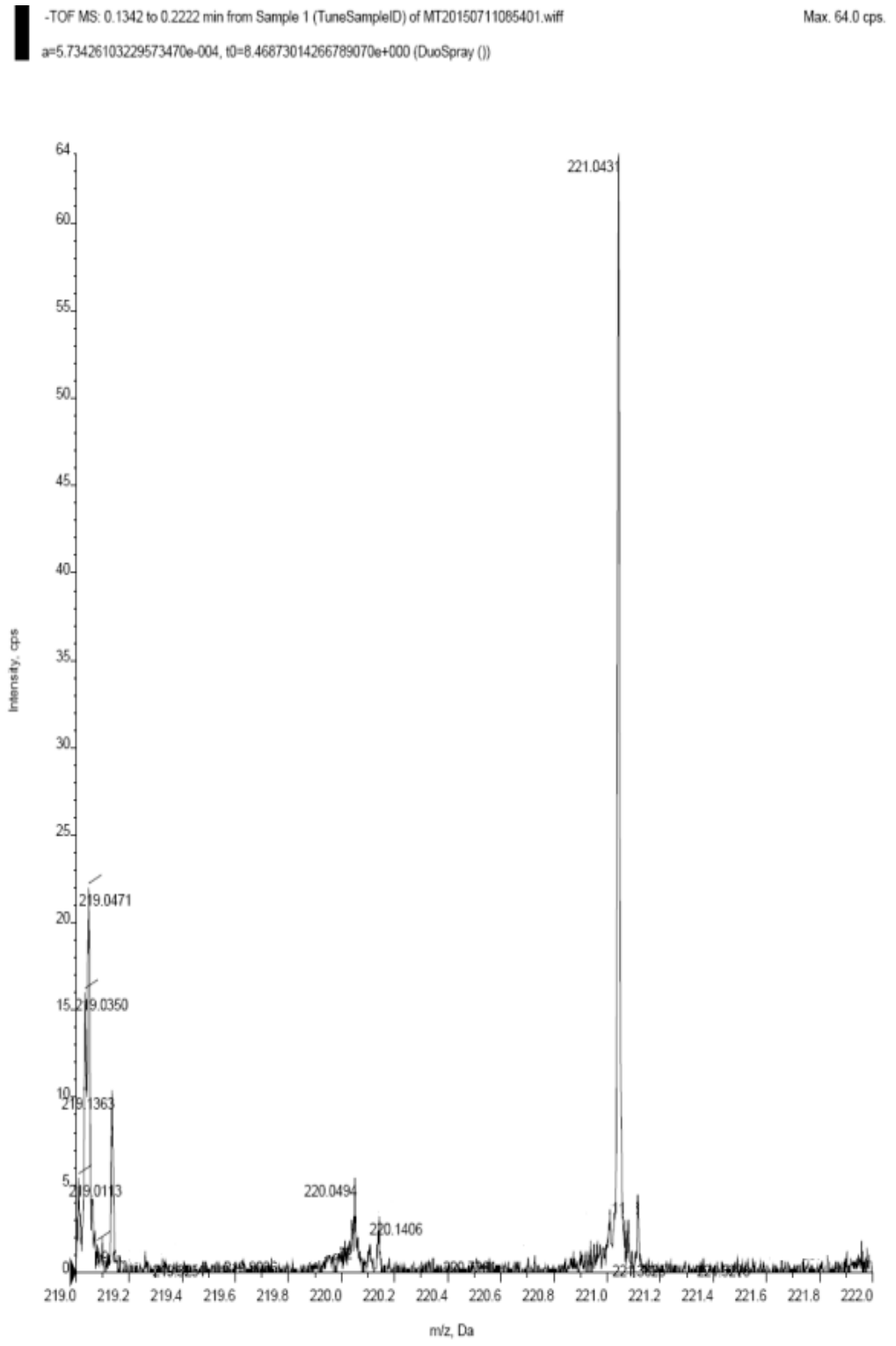
Şekil 4.17. 4-(2-azido-2-oksoetil)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu (aseton-D6)



Şekil 4.18. 4-(2-azido-2-oksoetil)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (aseton-D6)

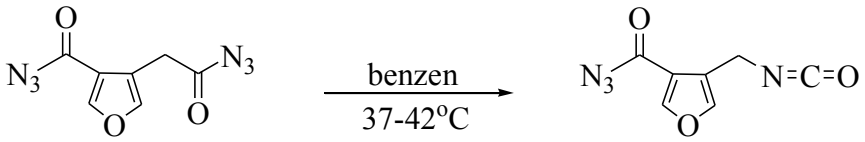


Şekil 4.19. 4-(2-azido-2-oksoetil)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait FT-IR spektrumu



Şekil 4.20. 4-(2-azido-2-oksoetil)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait Q-TOF spektrumu

4.6. 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür Sentezi



(8) **(9)**

1.5 g (6.82 mmol) 4-(2-azido-2-oksoetil)furan-3-karbonil azür (8) ve 50 mL kuru benzen azot gazı altında 37-42°C'de karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile takip edilerek 48 saat sonra bitirildi. Reaksiyon sonlandırılıp, benzen uzaklaştırıldığında 1.11 g 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür (9) (%85) herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan beyaz kristal olarak elde edildi.

^{1}H NMR (300 MHz, aseton-d6) δ (ppm): 8.32 (s, 1H, =CH), 7.84 (s, 1H, =CH), 4.63 (s, 2H, CH_2)

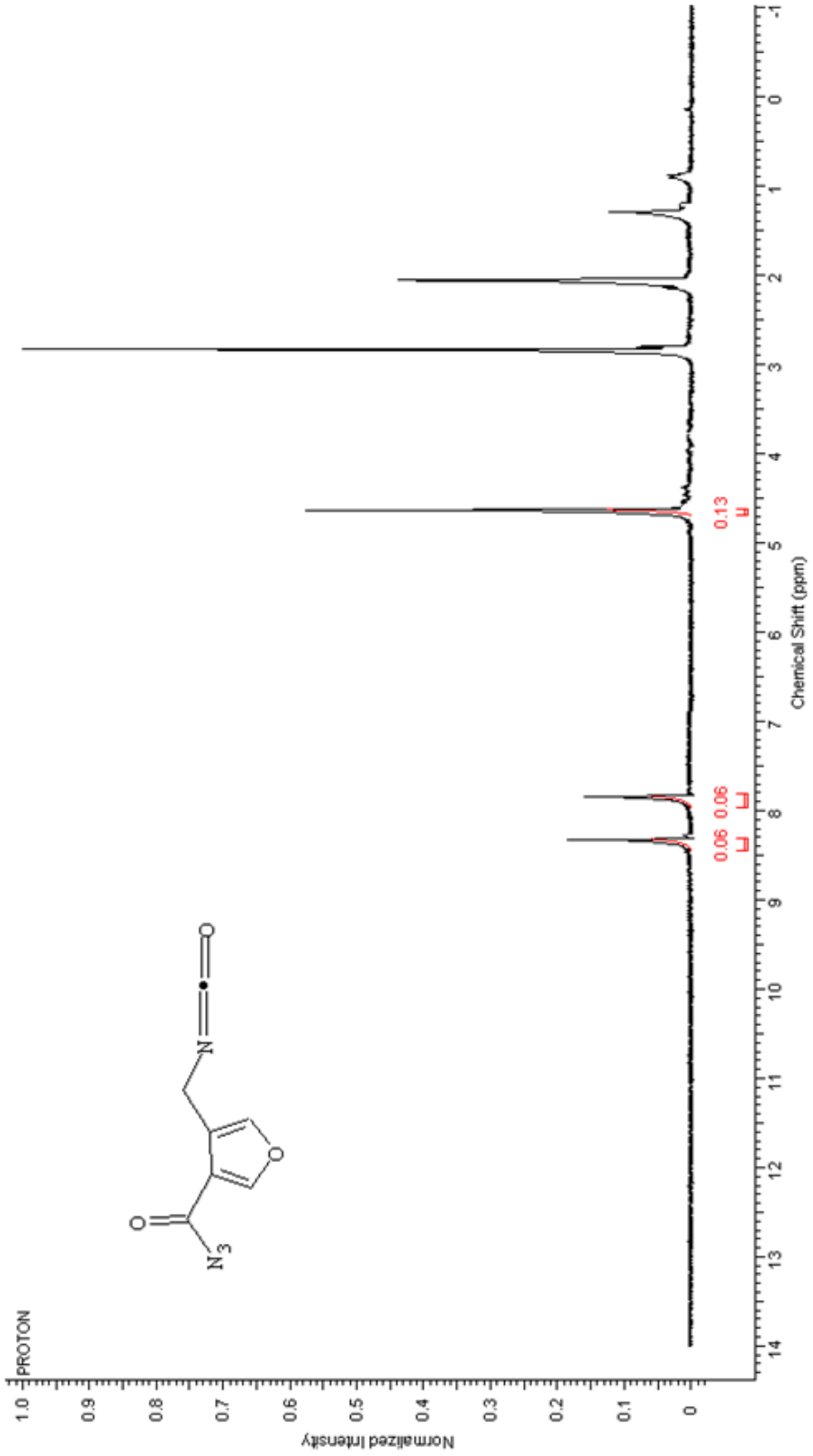
^{13}C NMR (75 MHz, aseton-d6) δ (ppm): 167.6 (CON_3), 151.3 (=CH), 143.7 (=CH), 123.2 (NCO), 122.4 (=C), 118.6 (=C), 36.9 (CH_2)

FAR-FT-IR (cm^{-1}): 2247 (N=C=O), 2134 ($-N_3$), 1687 (CON_3)

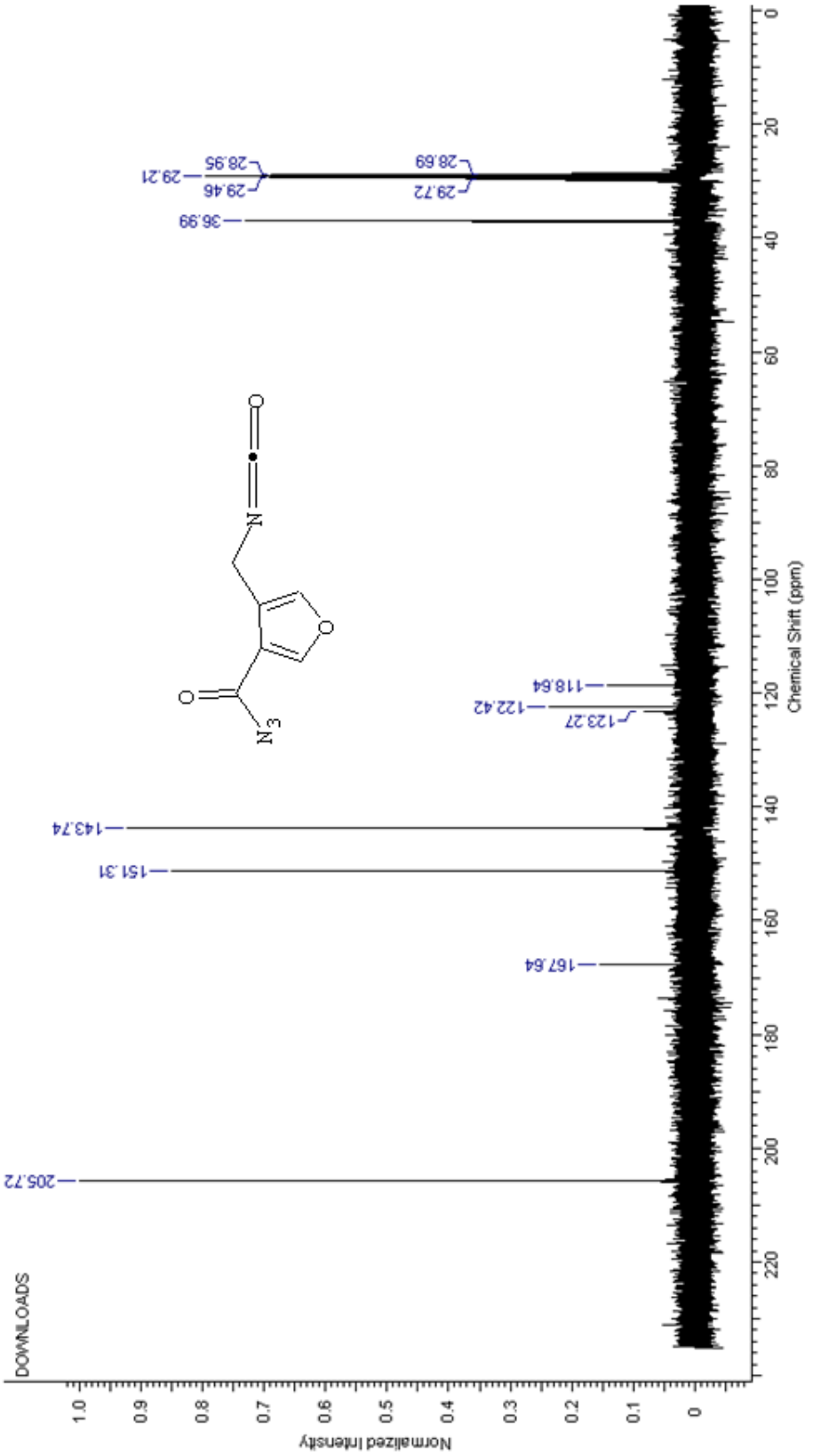
LC-Q/TOF (deneysel) ($C_7H_4N_4O_3$): 192.0078

LC-Q/TOF (teorik) ($C_7H_4N_4O_3$): 192.0283

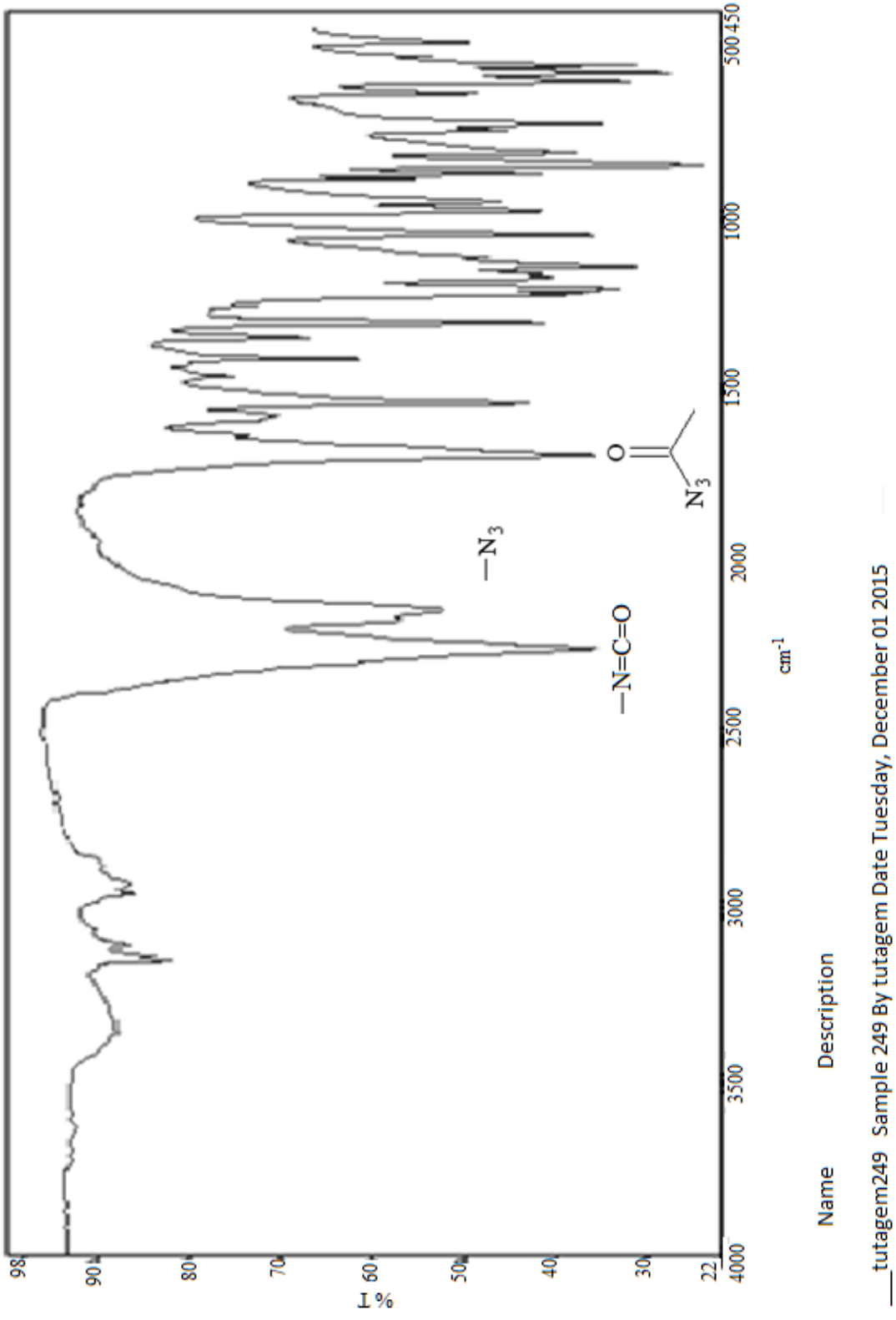
Rf: 0.26 (1:1 Etil asetat/Heksan)



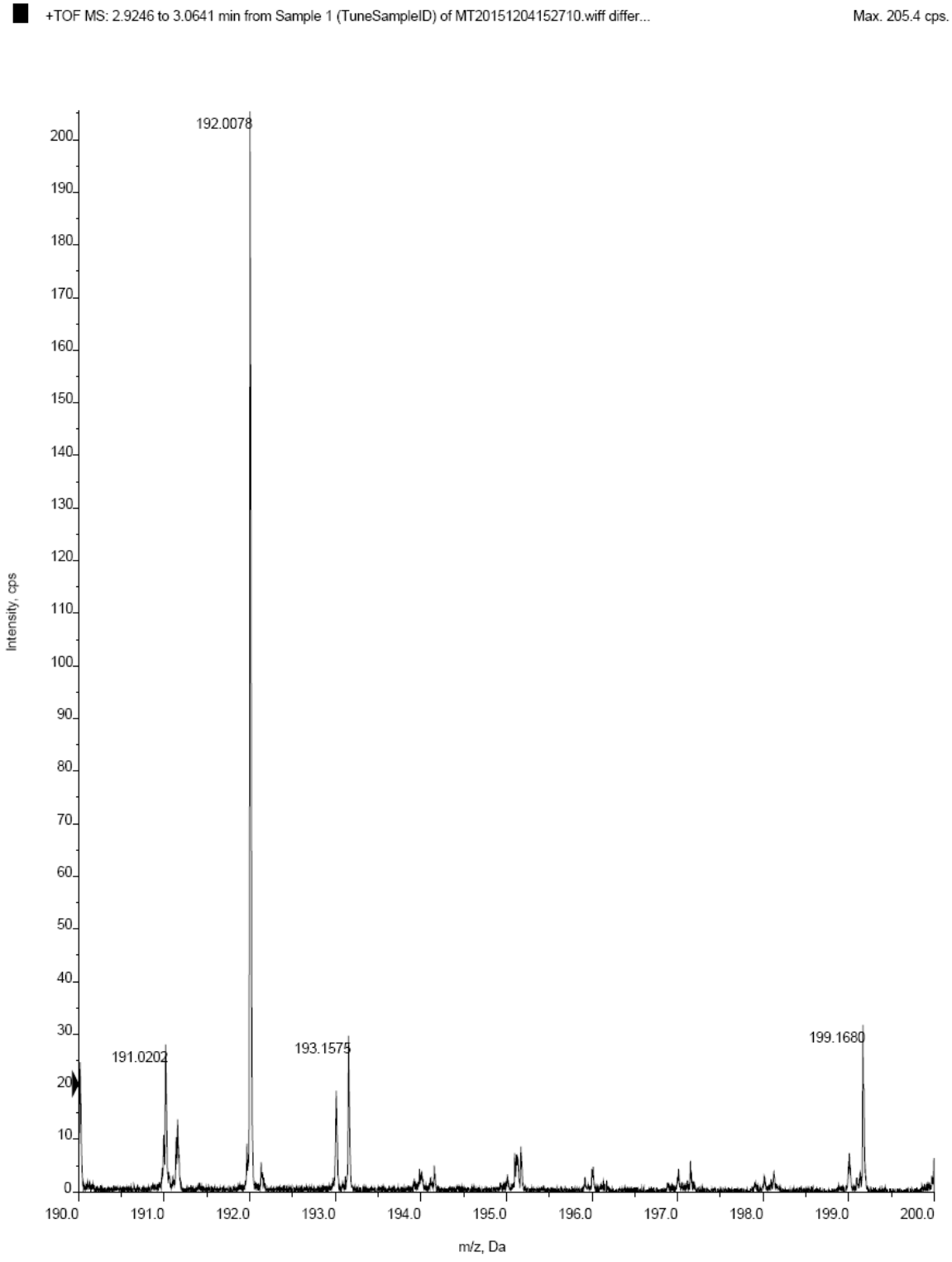
Şekil 4.21. 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu (aseton-D6)



Şekil 4.22. 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (aseton-D6)

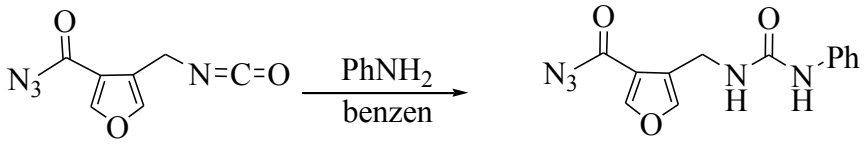


Şekil 4.23. 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait FT-IR spektrumu



Şekil 4.24. 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait Q-TOF spektrumu

4.7. 4-((3-fenilüreido)metil)furan-3-karbonil azür Sentezi



(9) **(14)**

0.45 g (2.34 mmol) 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür (9) 20 mL kuru benzende çözülüp, üzerine azot gazı altında 0.24 mL (0.24 g, 2.6 mmol) anilin ilave edildikten sonra oda ısısında karıştırıldı. TLC sonucuna göre reaksiyon 10 dakika sonra reaksiyon bitirildi. Oluşan kristaller süzüldükten sonra elde edilen ham ürün 1:2 etilasetat: heksan çözücü sisteminde kolon kromotografisi yapılarak saflaştırıldı. 0.54 g 4-((3-fenilüreido)metil)furan-3-karbonil azür (14) (%81) beyaz kristal olarak elde edildi.

^{1}H NMR (300 MHz, aseton-d6) δ (ppm): 8.25 (s, 1H, =CH), 8.18 (s, 1H,=CH), 7.68 (s, 1H, NH), 7.47 (d, *J*=7.6 Hz, 2H, =CH), 7.20 (t, *J*=7.9 Hz, 2H, =CH), 6.90 (t, *J*=1.0 Hz, 1H,=CH), 6.19 (br s., 1H, NH), 4.41 (d, *J*=5.6 Hz, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, aseton-d6) δ (ppm): 167.0 (CON_3), 155.2 (C=O), 151.0 (=CH), 143.5 (=CH), 140.9 (=C), 128.8 (=C), 124.1 (2C, =CH), 121.7 (=CH), 119.2 (=C), 118.2 (2C,=CH), 33.6 (CH_2)

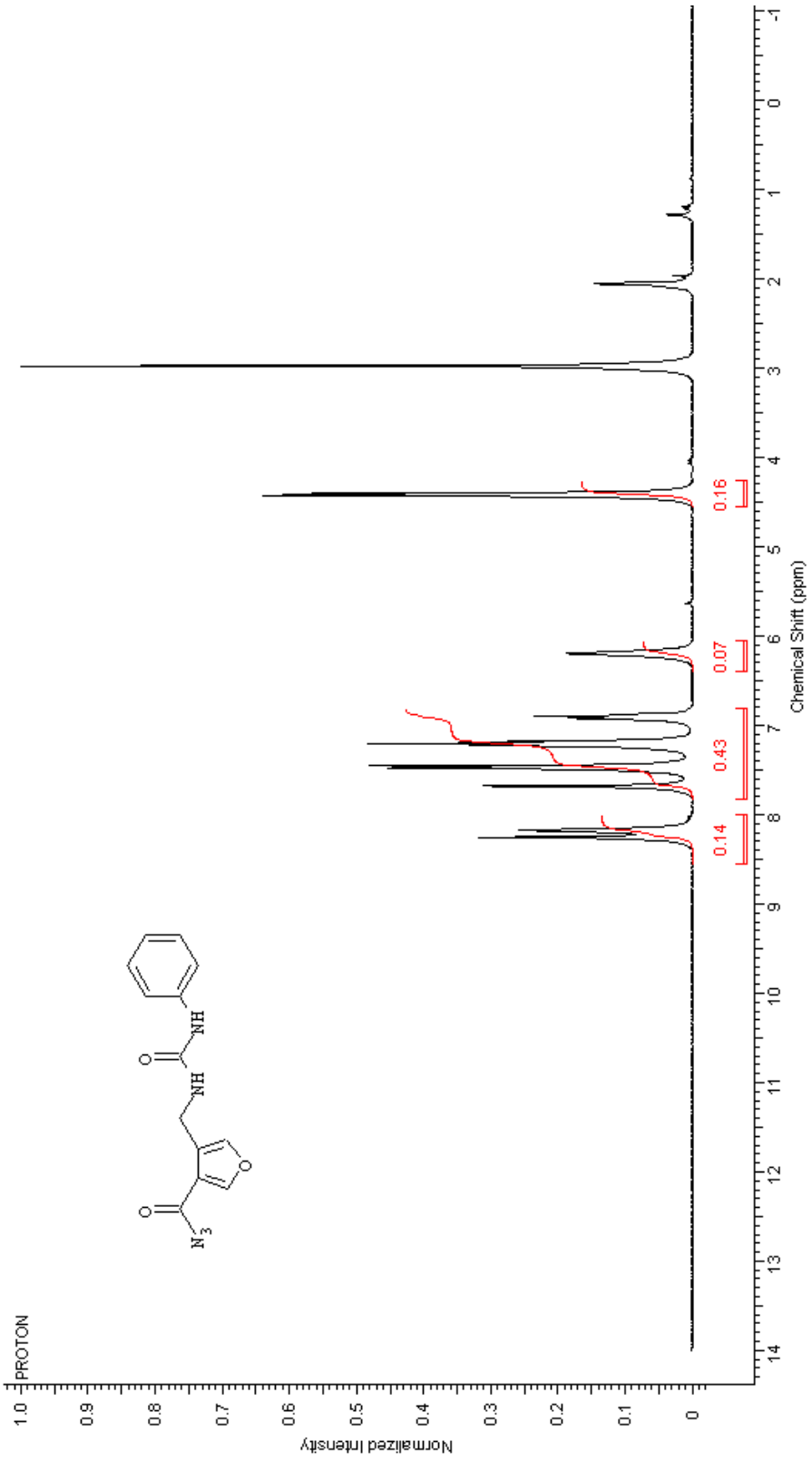
FAR-FT-IR (cm^{-1}): 3300 (yayvan, -NH), 2160 (-N_3), 1693(N<u>CO</u>N, <u>CO</u>N_3)

LC-Q/TOF (deneysel) ($C_{13}H_{11}N_5O_3$ (+H)): 286.0922

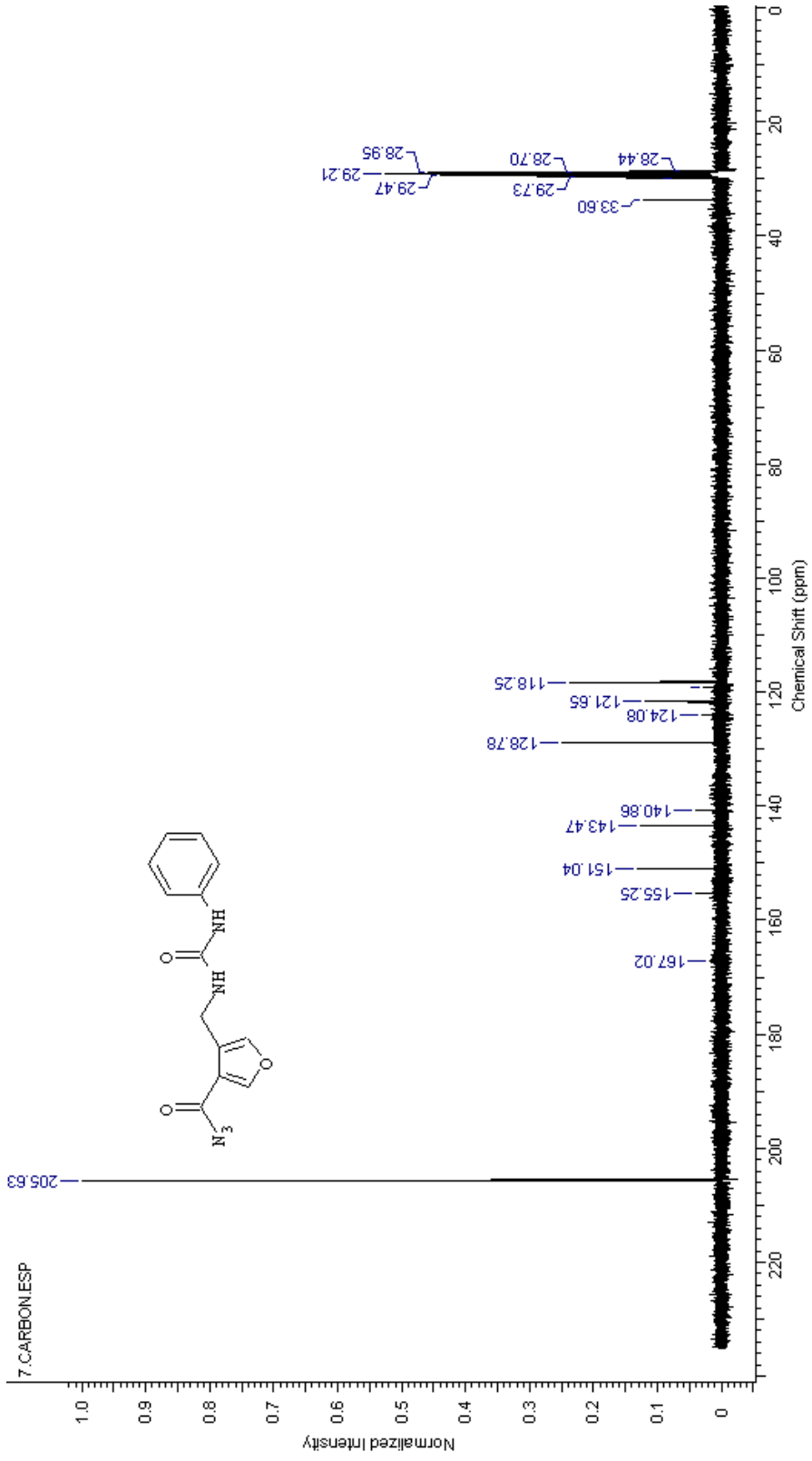
LC-Q/TOF (teorik) ($C_{13}H_{11}N_5O_3$ (+H)): 286.0940

E.N.: 124-125°C

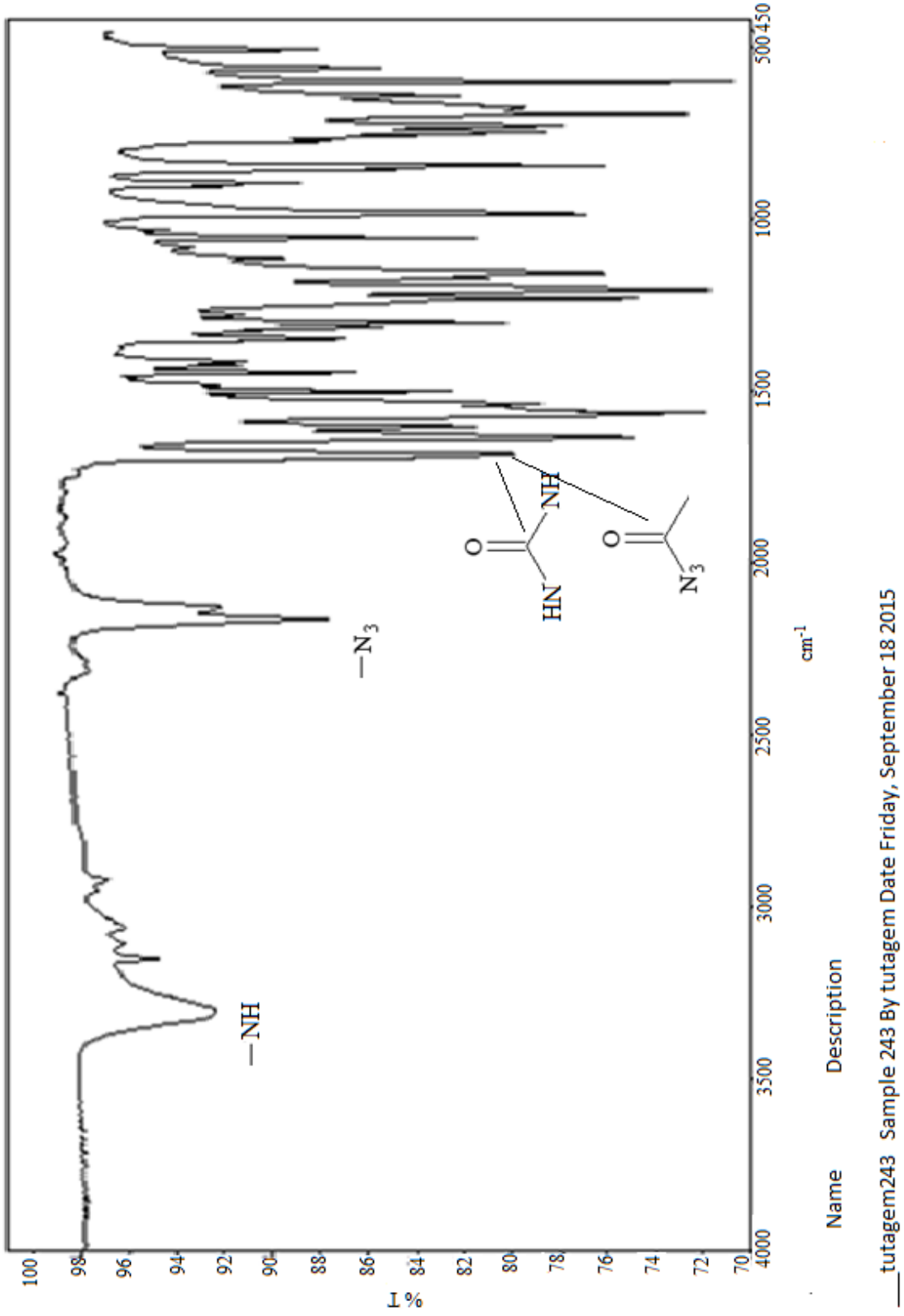
Rf: 0.60 (1:1 Etil asetat/Heksan)



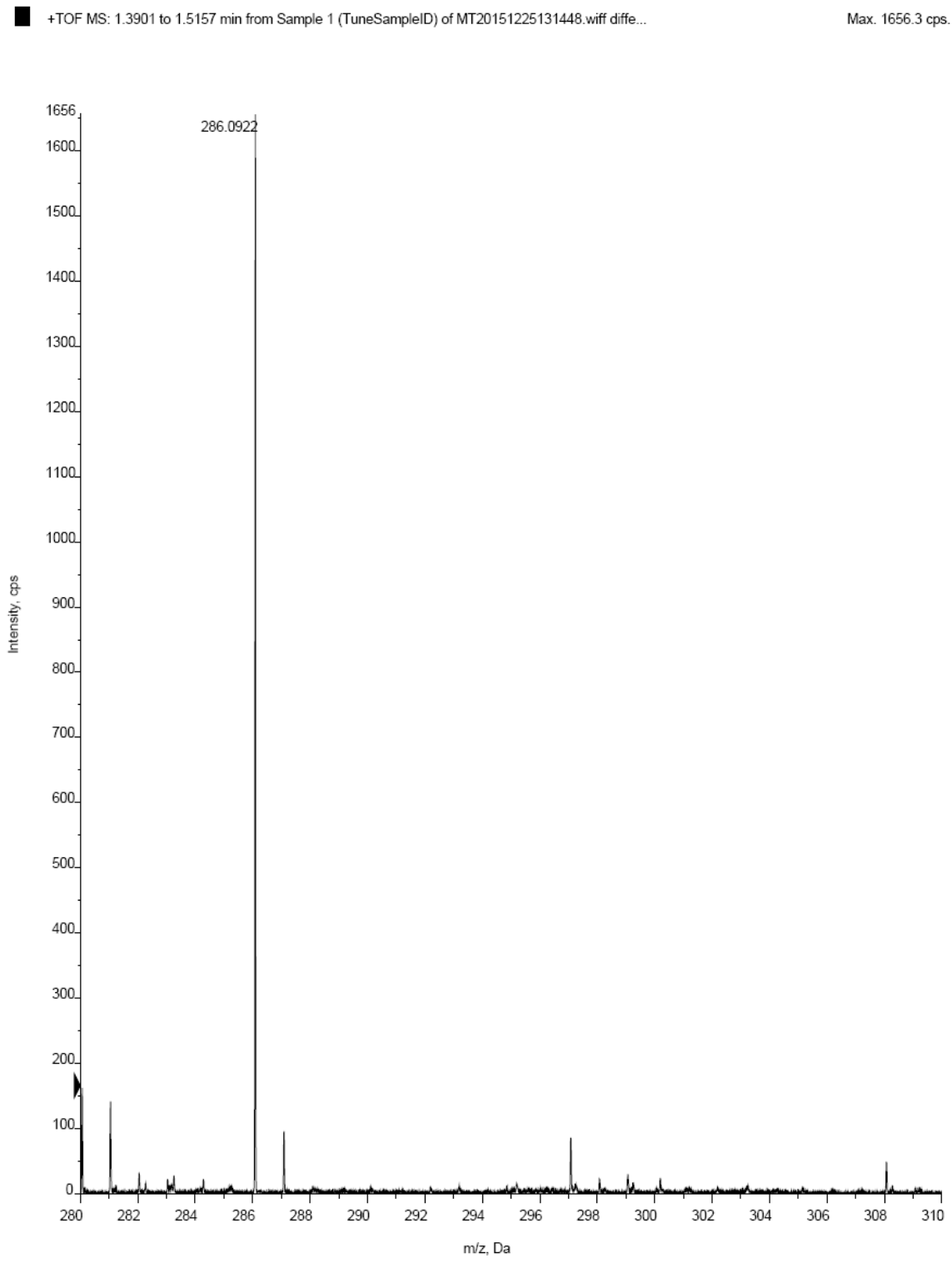
Şekil 4.25. 4-((3-fenilüreido)metil)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu (aseton-D6)



Şekil 4.26. 4-((3-fenilüreido)metil)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (aseton-D6)

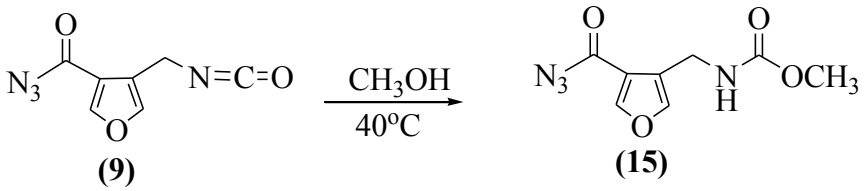


Şekil 4.27. 4-((3-fenilüreido)metil)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait FT-IR spektrumu



Şekil 4.28. 4-((3-fenilüreido)metil)furan-3-karbonil azür bileşiğine ait Q-TOF spektrumu

4.8. Metil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamat Sentezi



(9) **(15)**

0.30 g (1.56 mmol) 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür (9) ve 8 mL metanol 40°C'de reaksiyon kabında karıştırıldı. Reaksiyon TLC sonucuna göre sonlandırılıp, metanolün vakum altında uzaklaştırılmasıyla elde edilen ham ürün 1:10 etilasetat: heksan çözücü sisteminde kolon kromotografisi yapılarak saflaştırıldı. 0.24 g metil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamat (15) (%69) beyaz kristal olarak elde edildi.

^{1}H NMR (300 MHz, aseton-d6) δ (ppm): 8.26 (s, 1H, =CH), 7.64 (s, 1H, =CH), 6.49 (brs., 1H, NH), 4.37 (d, *J*=6.2 Hz, 2H, CH_2), 3.58 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (75 MHz, aseton-d6) δ (ppm): 168.1 (CON_3), 165.2 (COO), 151.0 (=CH), 143.3 (=CH), 123.7 (=C), 119.1 (=C), 51.4 (OCH_3), 35.2 (CH_2)

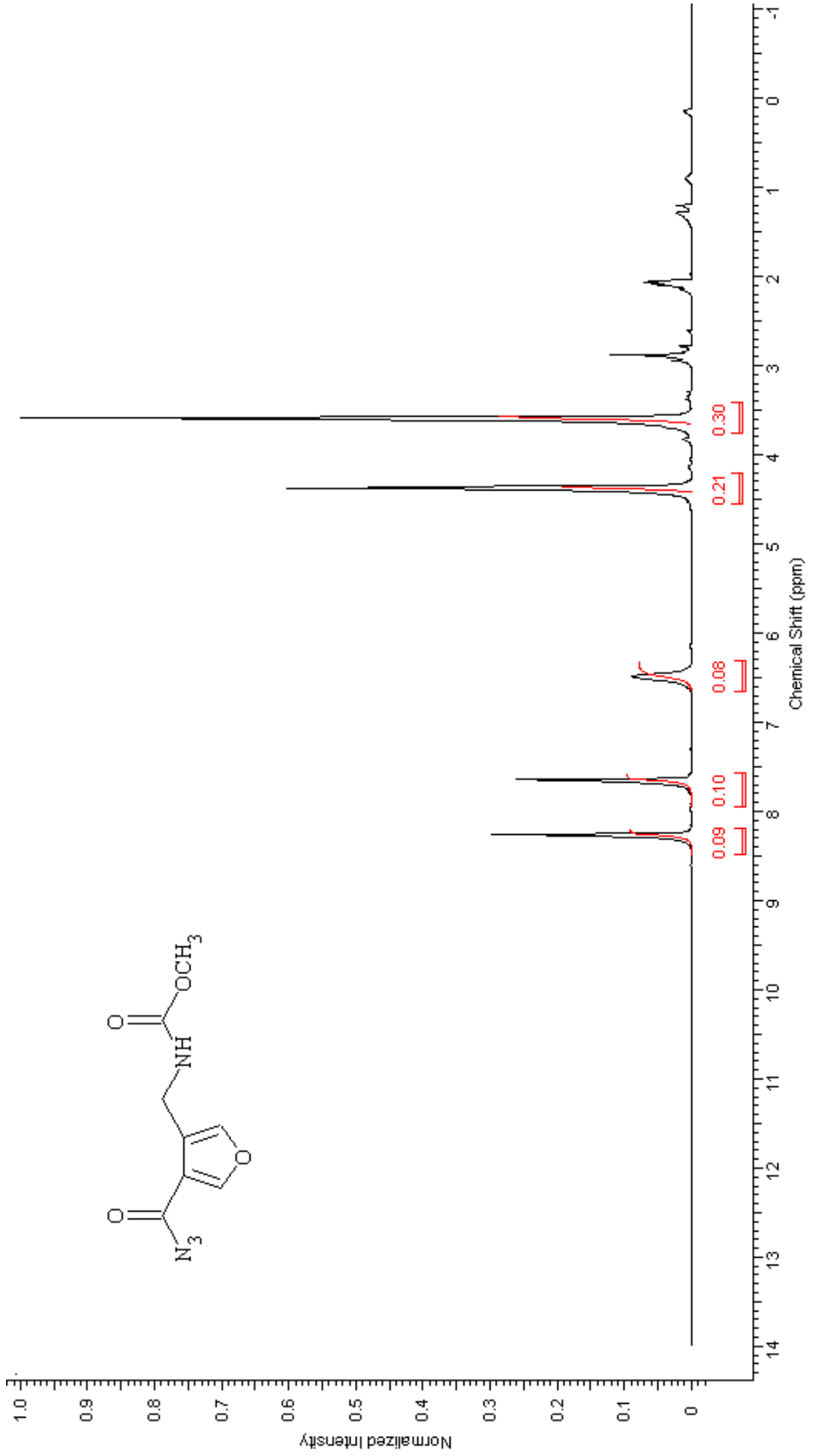
FAR-FT-IR (cm^{-1}): 3262 (-NH), 2161 (-N_3), 1708 ($\underline{CO}N_3$), 1683 ($COOCH_3$),

LC-Q/TOF (deneysel) ($C_8H_8N_4O_4$ (+H)): 225.0633

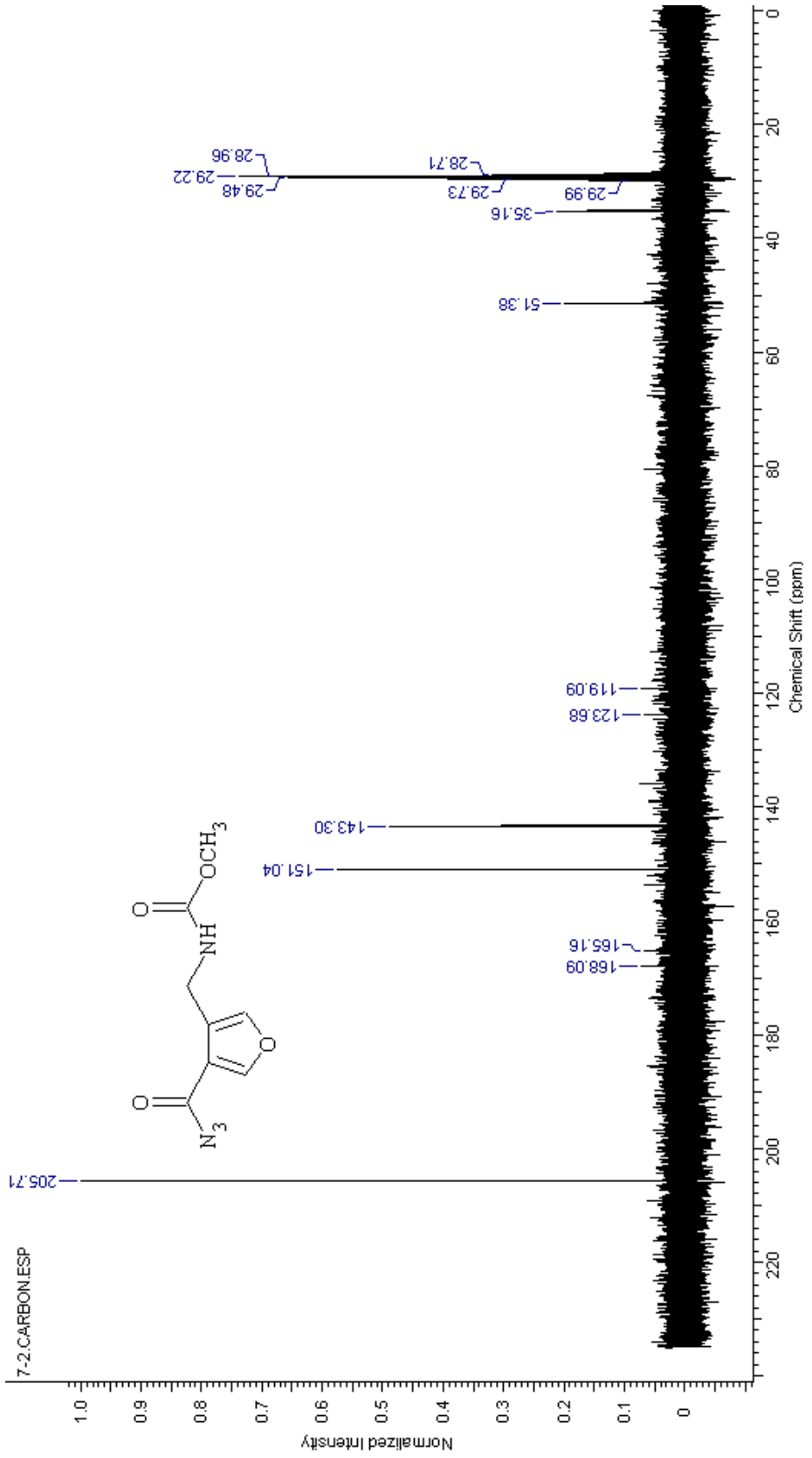
LC-Q/TOF (teorik) ($C_8H_8N_4O_4$ (+H)): 225.0623

E.N.: 40°C

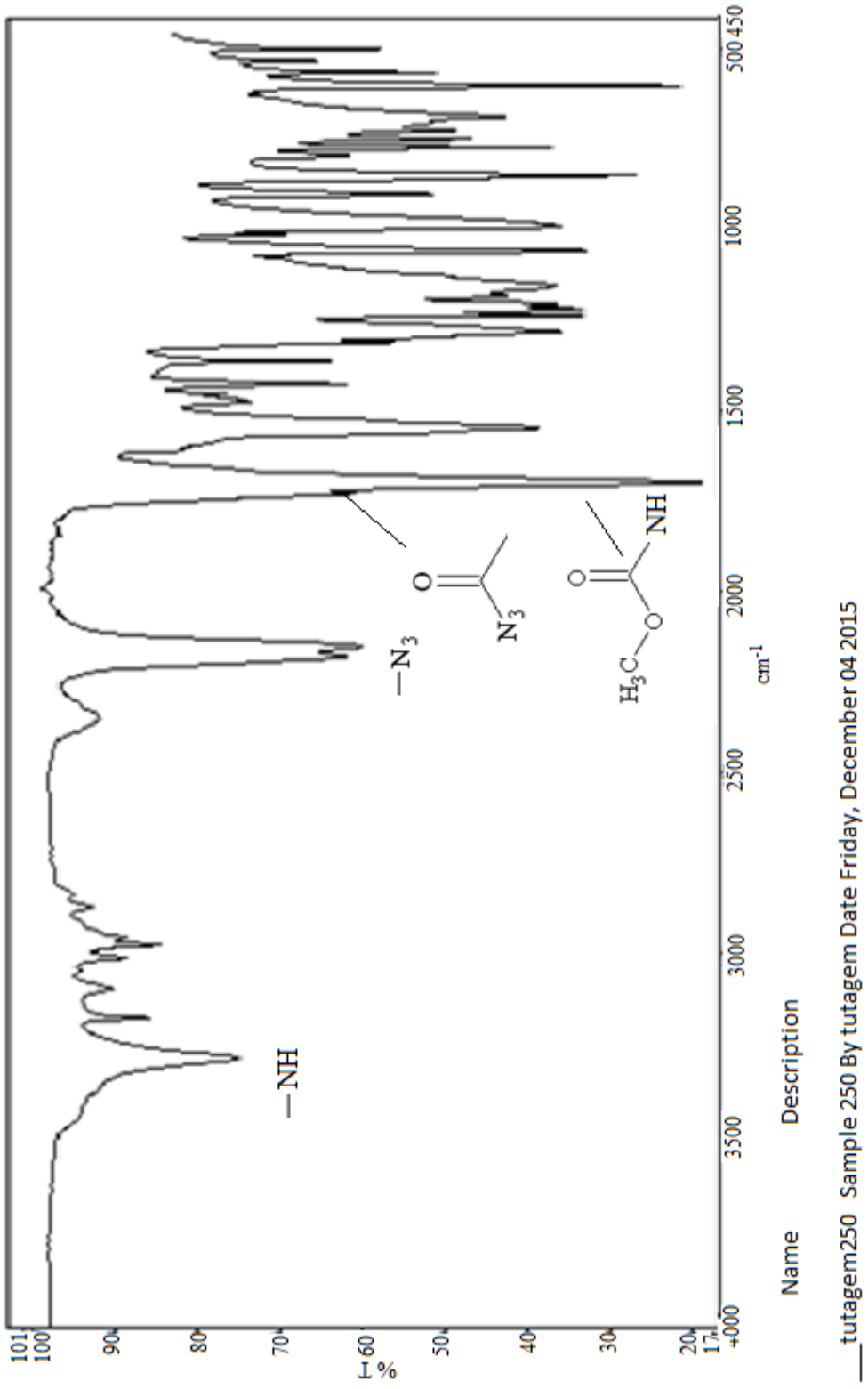
Rf: 0.58 (1:10 Etil asetat/Heksan)



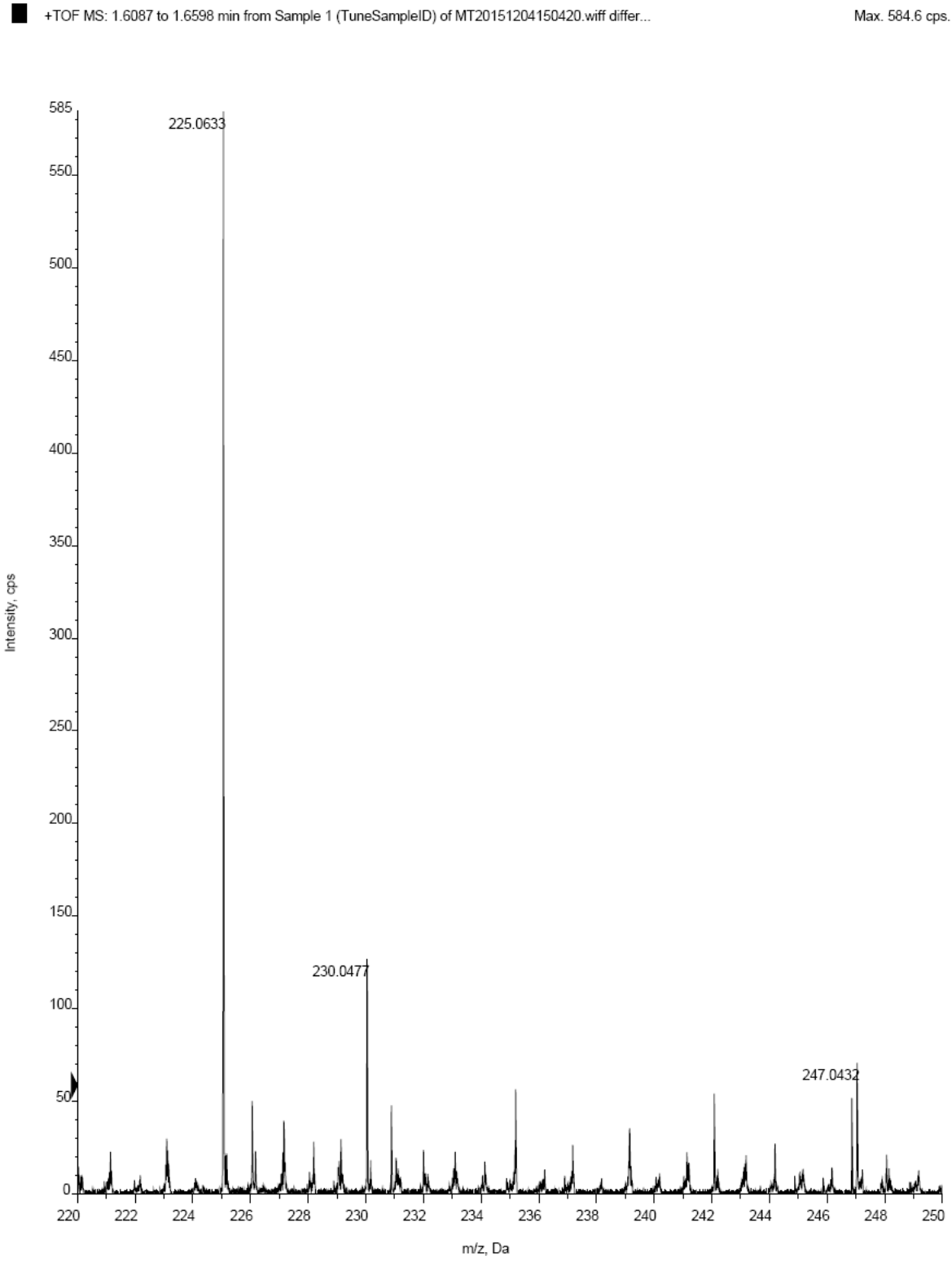
Şekil 4.29. Metil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamat bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu (aseton-D6)



Şekil 4.30. Metil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamat bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (aseton-D6)

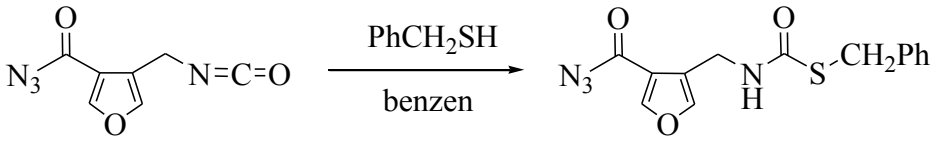


Şekil 4.31. Metil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamat bileşiğine ait FT-IR spektrumu



Şekil 4.32. Metil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamat bileşiğine ait Q-TOF spektrumu

4.9. S-benzil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamotiyomat Sentezi



(9) **(16)**

0.3 g (1.56 mmol) 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür (9) 10 mL kuru benzende çözülüp azot gazı altında üzerine 0.2 mL benzilmerkaptan ilave edildikten sonra 40°C'de bir saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü uçurularak elde edilen ham ürün 1:5 etilasetat:heksan çözücü sisteminde kolon kromotografisi yapıldı. Kolondan 0.31 g metil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamat (16) (% 64) beyaz kristal olarak elde edildi.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):8.02 (s, 1H, =CH), 7.50 (s, 1H, =CH), 7.19 - 7.39 (m, 5H, =CH), 6.39 (br. s., 1H, NH), 4.47 (d, *J*=6.2 Hz, 2H, CH_2), 4.16 (s, 2H, CH_2)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):169.3 (CON_3), 167.2 (NCOS), 150.7 (=CH), 143.4 (=CH), 138.4 (=C), 129.1 (=C), 128.8 (2C, =CH), 127.4 (2C, =CH), 121.9 (=CH), 119.4 (=C), 34.7 (CH_2NH), 34.4 (CH_2S)

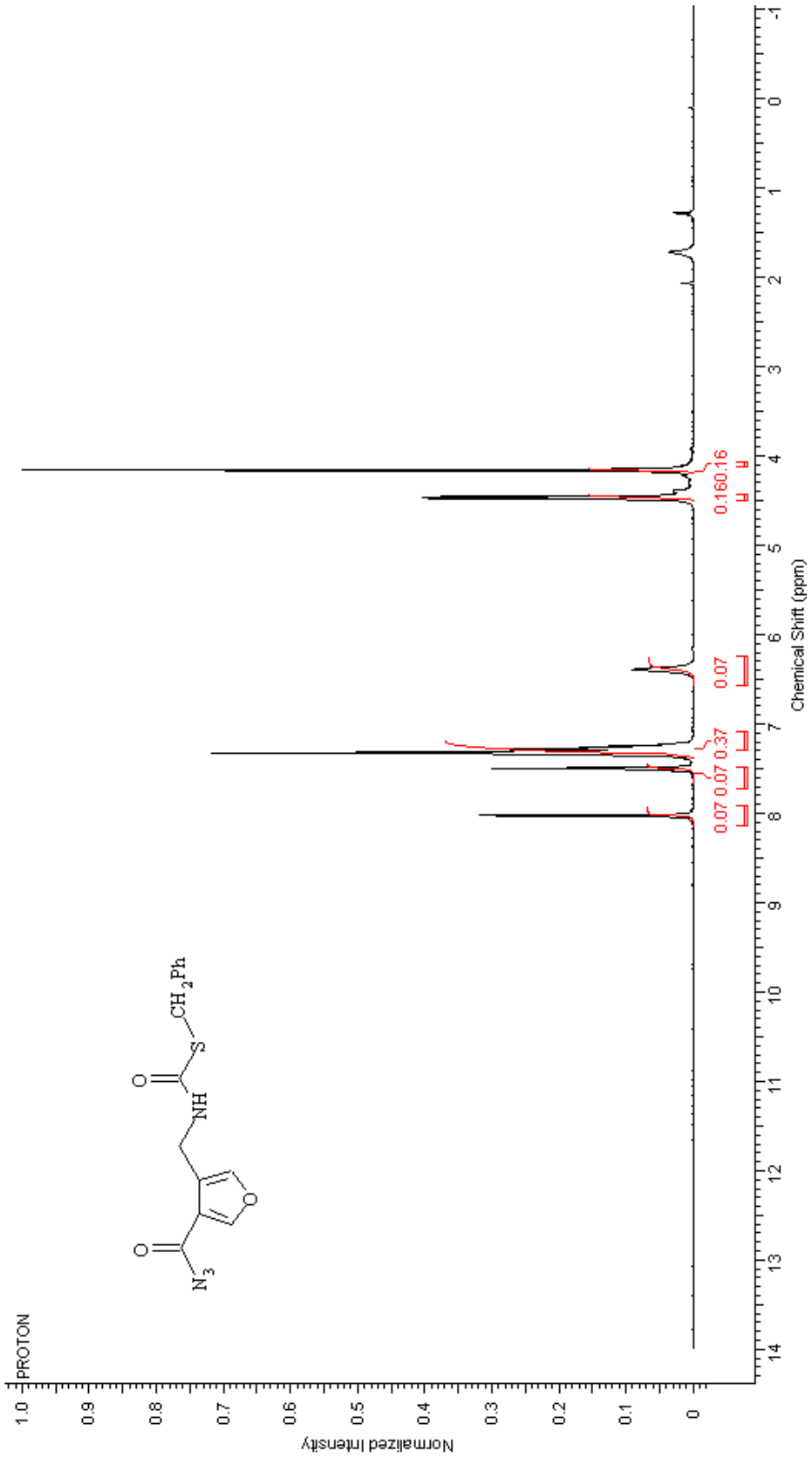
FAR-FT-IR (cm^{-1}): 3232 (-NH), 2158 ($-N_3$), 1677(NCOS), 1655 (CON_3)

LC-Q/TOF (deneysel) ($C_{14}H_{12}N_4O_3S$ (+H)): 317.0708

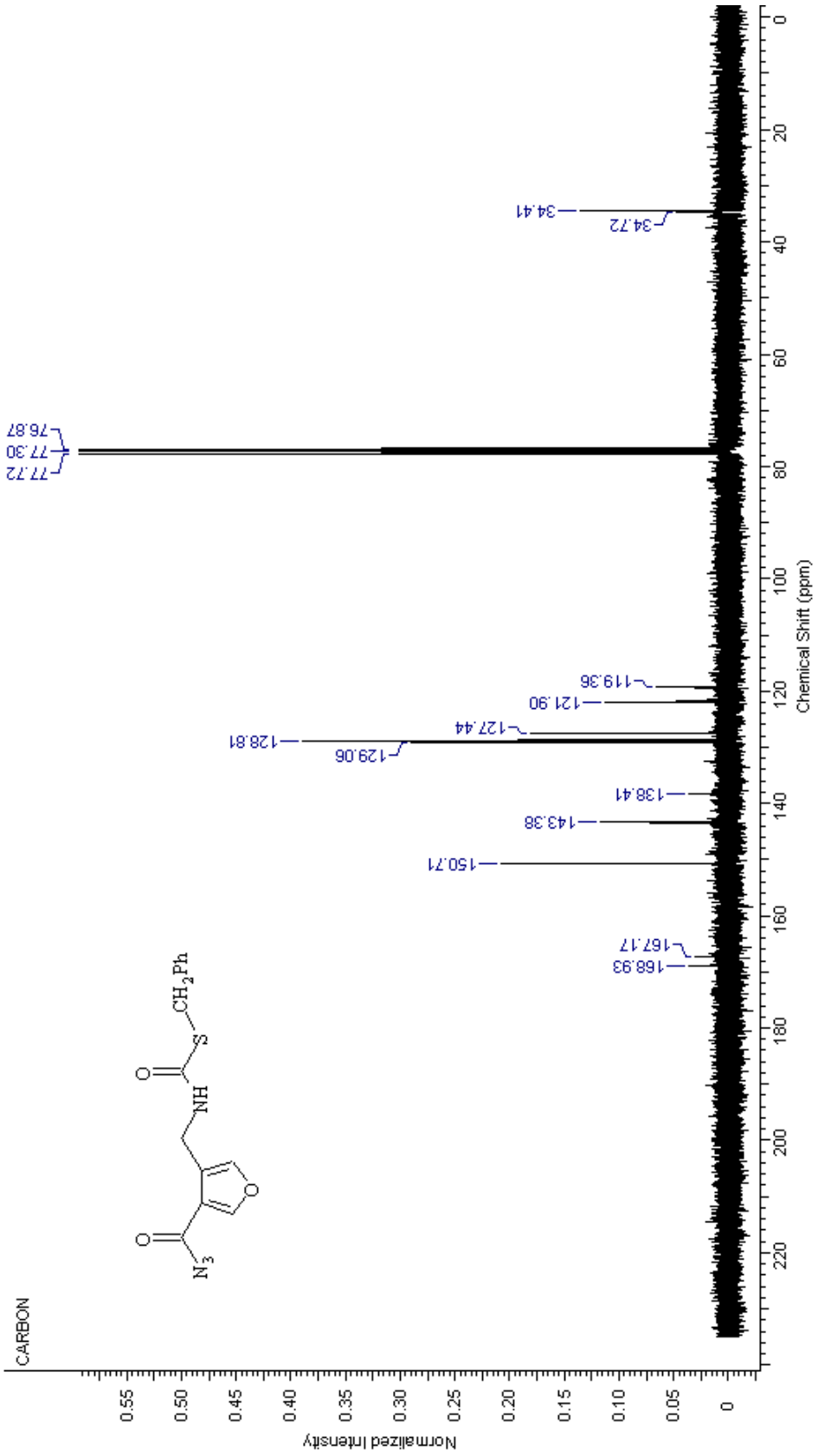
LC-Q/TOF (teorik) ($C_{14}H_{12}N_4O_3S$ (+H)): 317.0708

E.N.:125-126°C

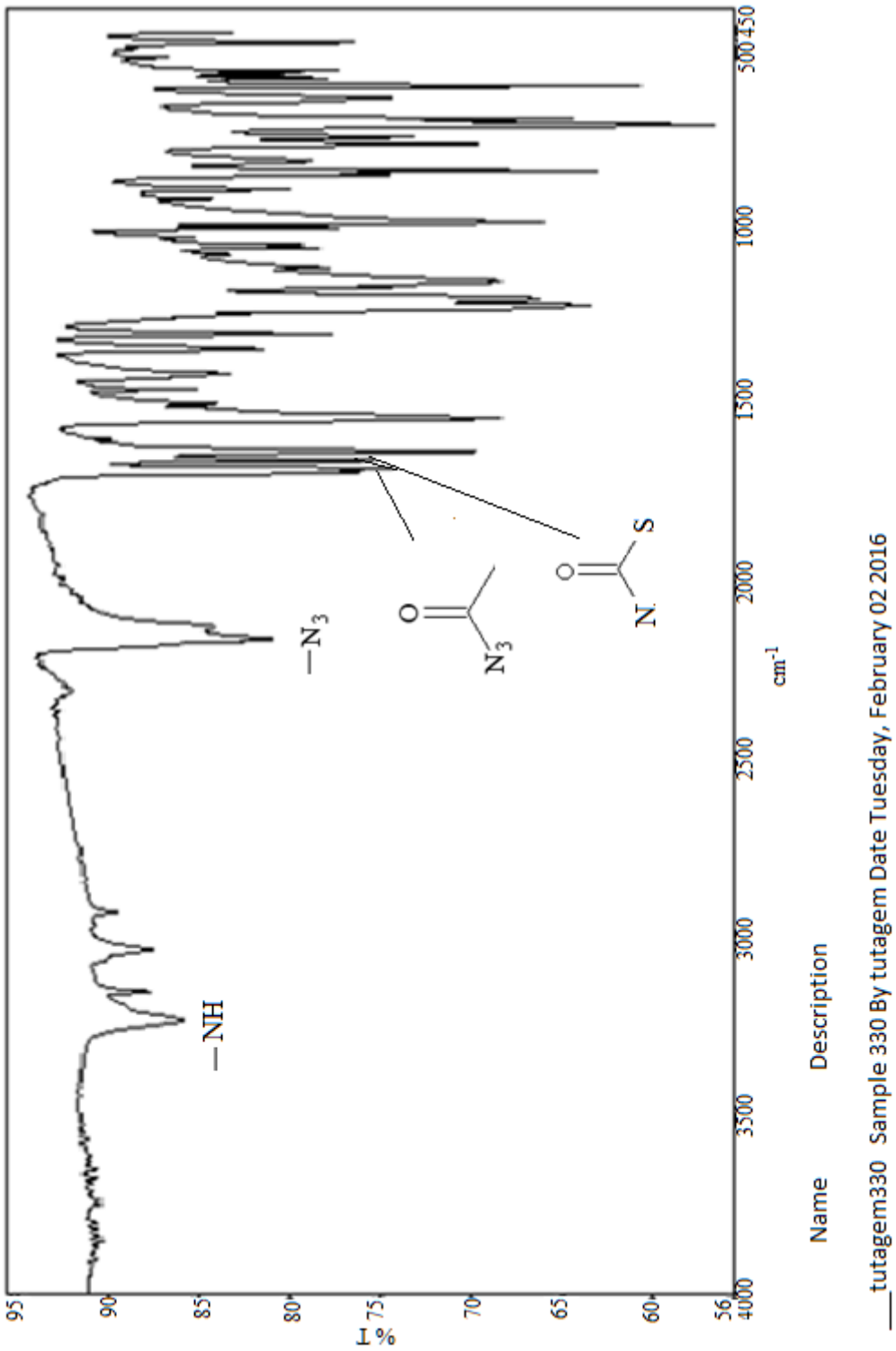
Rf: 0.43 (1:5 Etil asetat/Heksan)



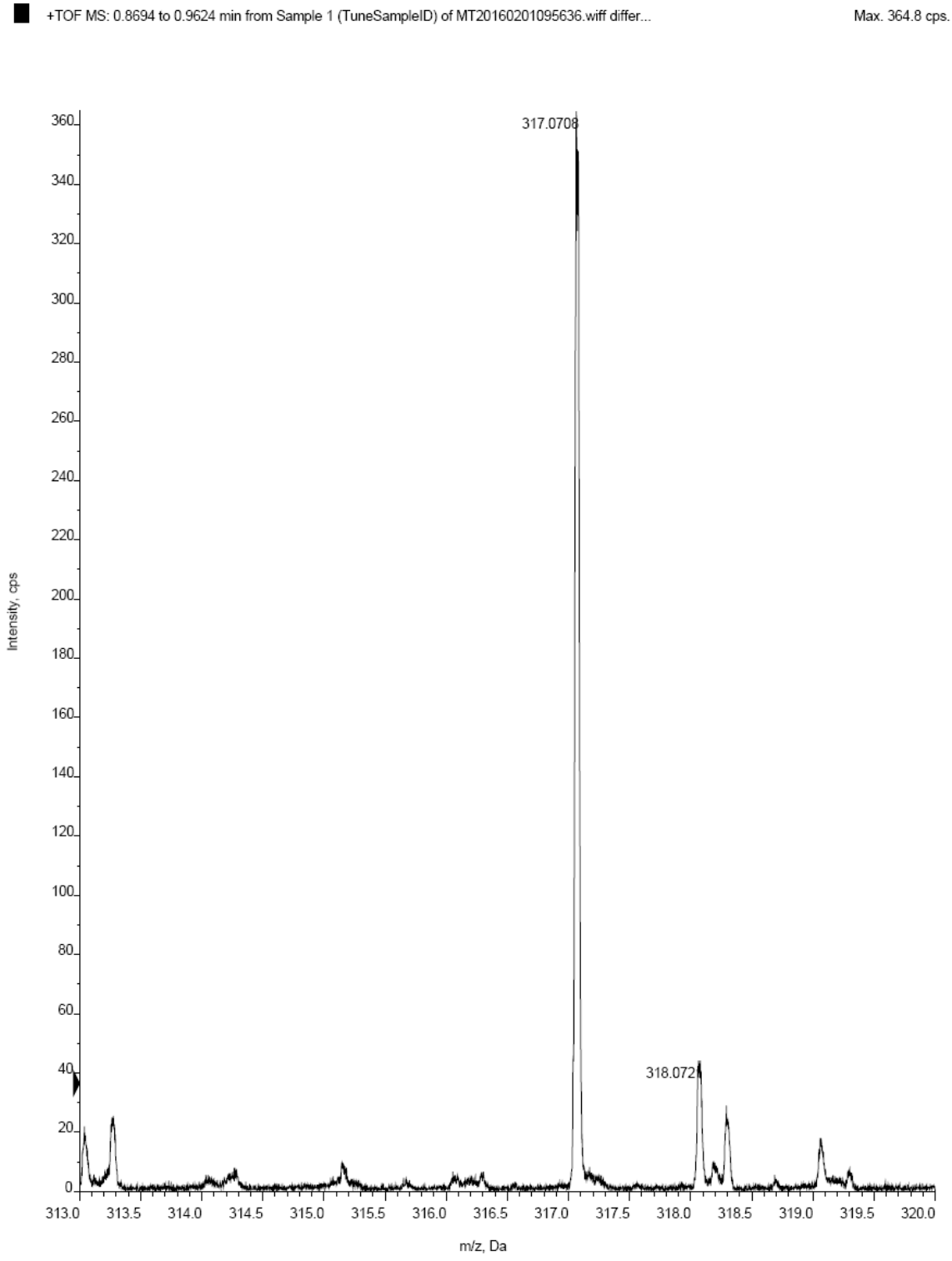
Şekil 4.33. S-benzil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamotiyomat bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 4.34. S-benzil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamotiyomat bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

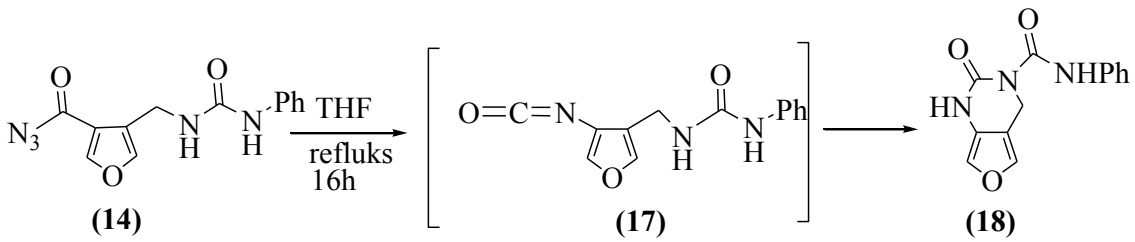


Şekil 4.35. S-benzil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamotiyomat bileşiğine ait FT-IR spektrumu



Şekil 4.36. S-benzil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamotiyomat bileşiğine ait Q-TOF spektrumu

4.10. 2-okso-N-fenil-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksamid Sentezi



(14) **(17)** **(18)**

0.29 g (1 mmol)4-((3-fenilüreido)metil)furan-3-karbonil azür (14) 20 mL kuru tetrahidrofuranda çözülerek azot gazı altında 16 saat refluks yapıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra çözücü uçurularak elde edilen ham ürün 1:2 etilasetat:diklorometan çözücü sisteminde kolon kromotografisi yapılarak saflaştırıldı. Kromotografi sonunda 0.19 g 2-okso-N-fenil-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karbok samid (18) (%73) beyaz kristal olarak elde edildi.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.49 (s, 1H, NH), 10.18 (s, 1H, NH), 7.45 - 7.63 (m, 3H), 7.26 - 7.40 (m, 3H), 7.02 - 7.15 (m, 1H, =CH), 4.85 (s, 2H, CH_2)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 154.1 (C=O), 152.9 (C=O), 138.8(=CH), 137.6 (=CH), 129.7 (=C), 125.3 (2C,=CH), 124.6 (=CH), 124.1 (2C, =CH), 120.3 (=C), 109.5 (=C), 39.7 (CH_2)

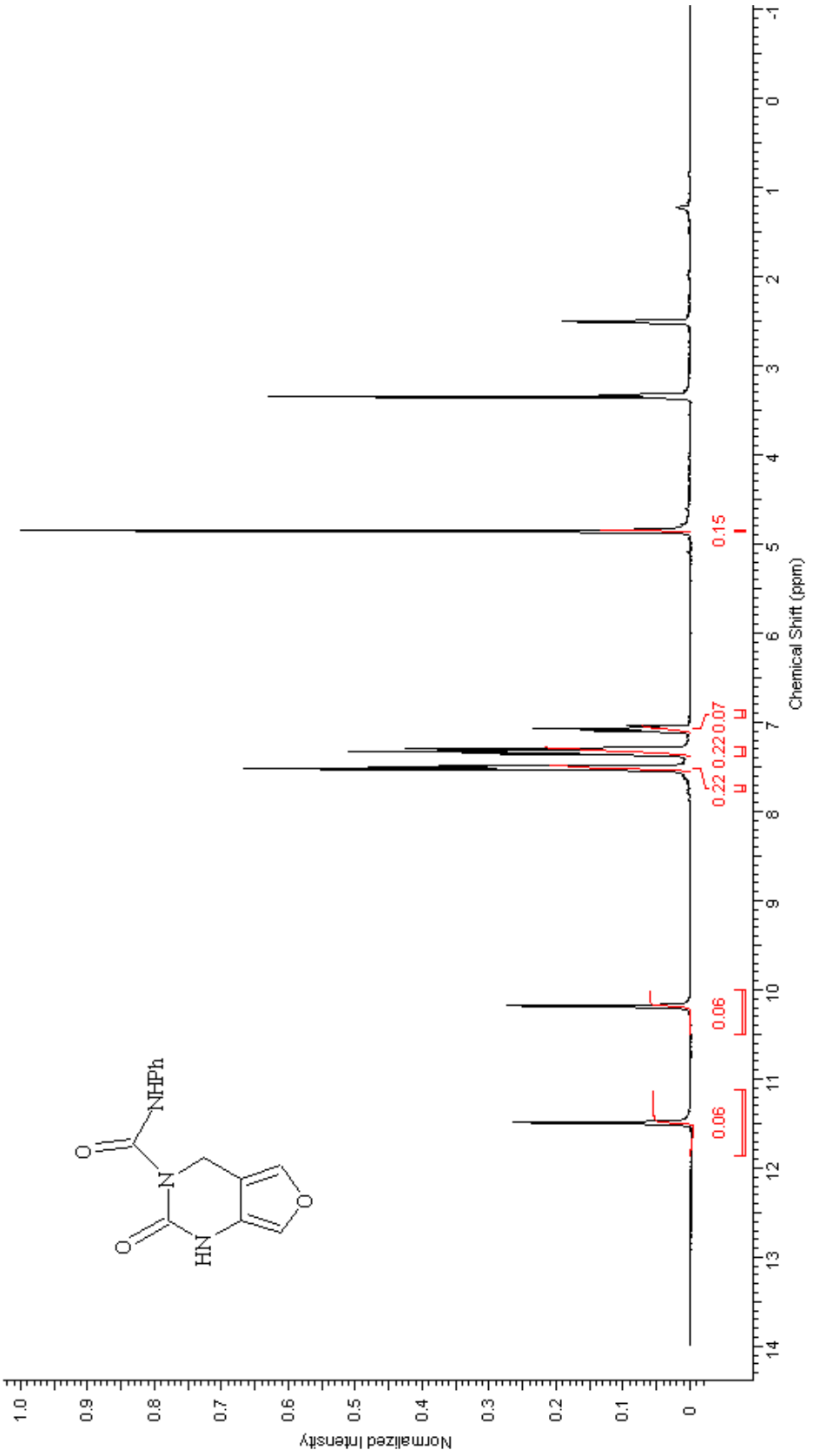
FAR-FT-IR (cm^{-1}): 3382 (-NH), 3167 (-NH), 1704 (NHCON),

LC-Q/TOF (deneysel) ($C_{13}H_{11}N_3O_3$ (+H)): 258.0871

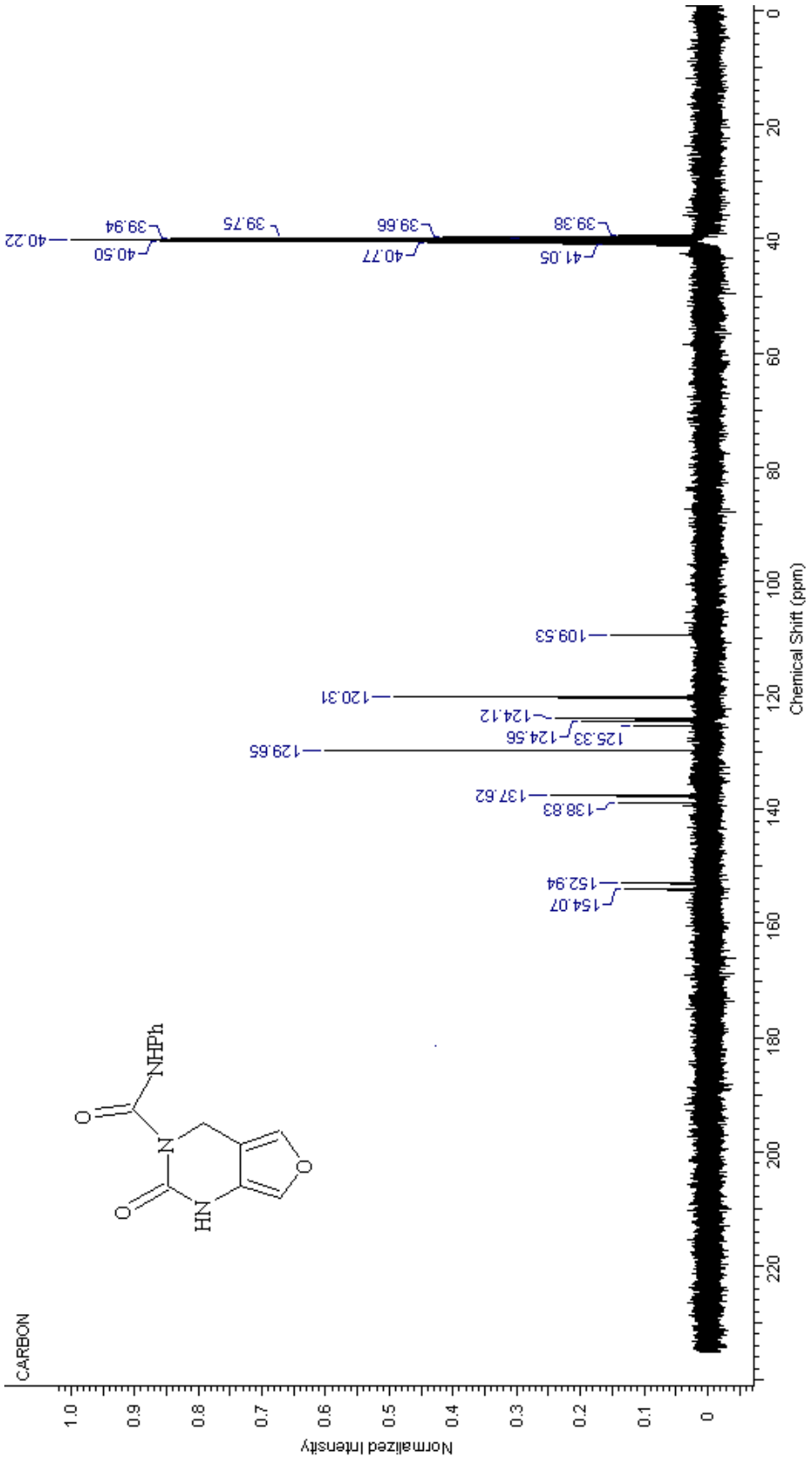
LC-Q/TOF (teorik) ($C_{13}H_{11}N_3O_3$ (+H)): 258.0878

E.N.: 213-214°C

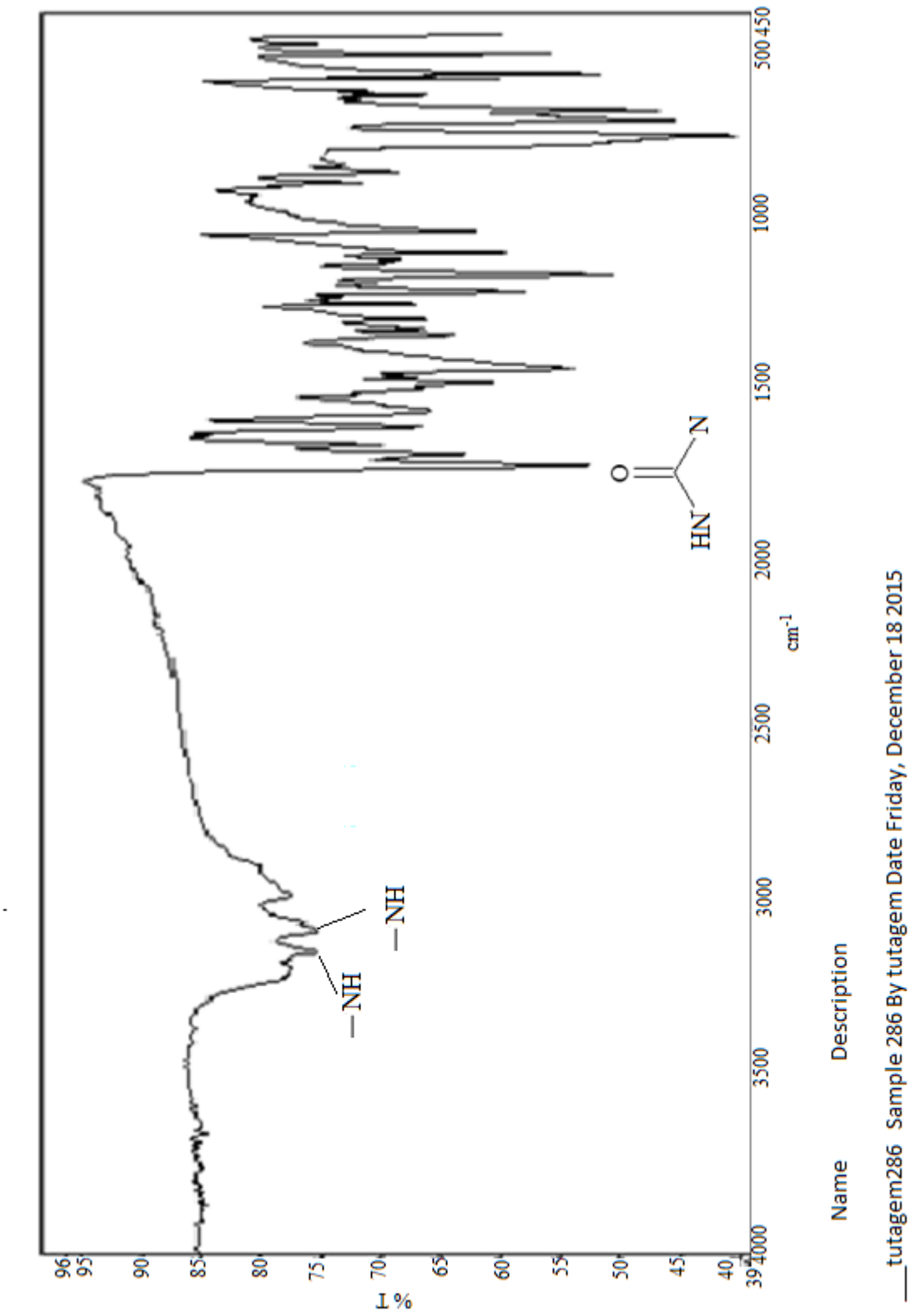
Rf: 0.44 (1:1 Diklorometan)



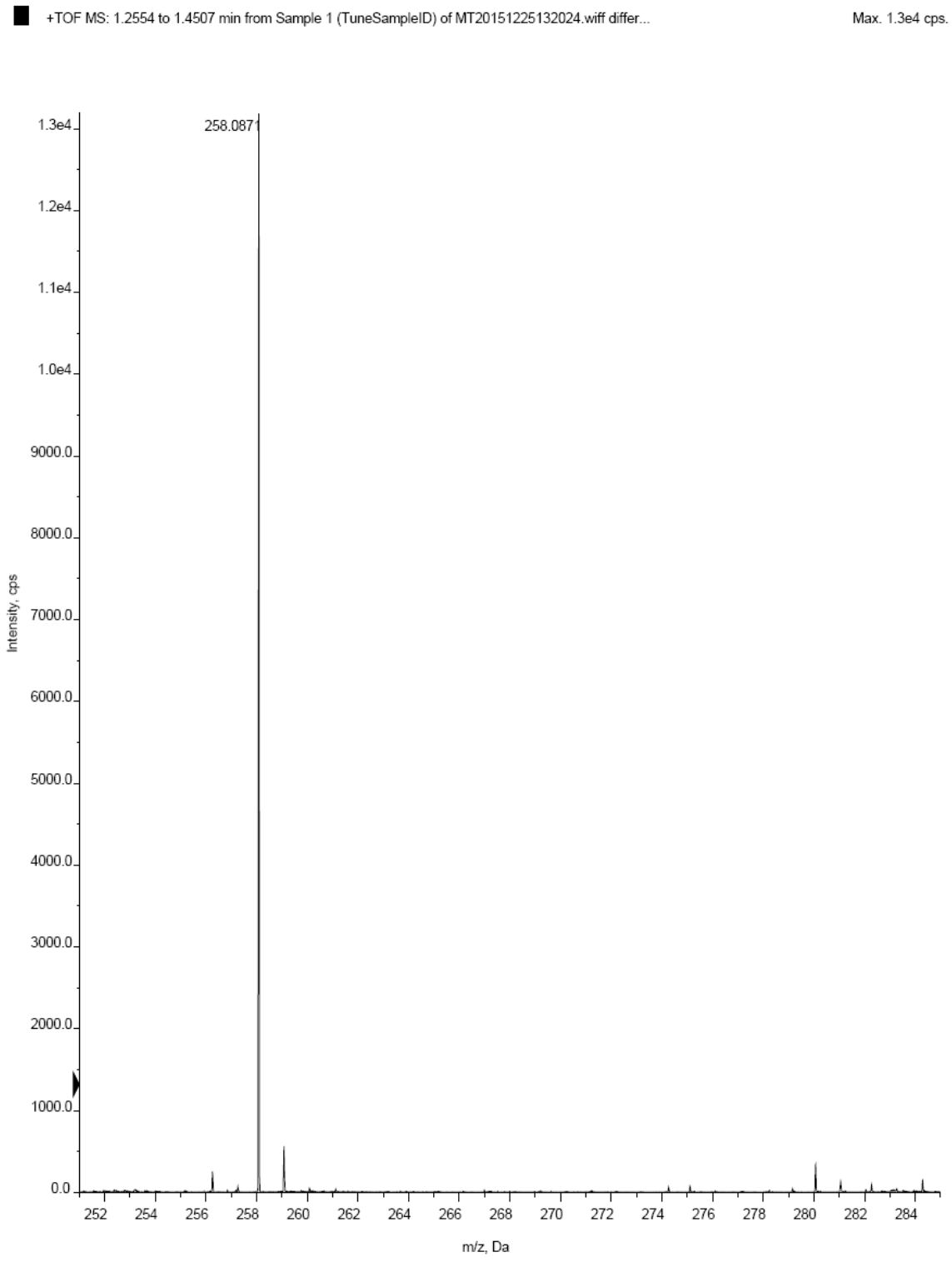
Şekil 4.37. 2-okso-N-fenil-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksamid bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu (DMSO-D6)



Şekil 4.38. 2-okso-N-fenil-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksamid bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO-D6)

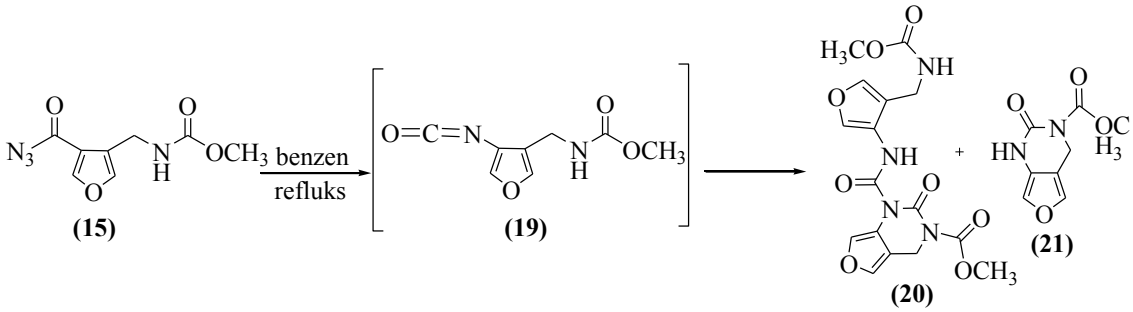


Şekil 4.39. 2-okso-N-fenil-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksamid bileşiğine ait FT-IR spektrumu



Şekil 4.40. 2-okso-N-fenil-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksamid bileşiğine ait bileşiğine ait Q-TOF spektrumu

4.11. Metil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat ve metil 1-(4-((metoksikarbonilamino)metil)furan-3-ilkarbamoil)-2-okso-1,2-dihidro furo[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat Sentezi



0.24 g (1.07 mmol) metil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamat (15) ve 10 mL kuru benzen azot gazı altında 30 saat refluks yapıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra çözücü uçurularak elde edilen ham ürün 1:2 etilasetat:diklorometan çözücü sisteminde kolon kromotografisi yapıldı. Saflaştırma sonunda, 0.07 g metil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat (21) (%27) ve 0.09 g metil 1-(4-((metoksikarbonilamino)metil)furan-3-ilkarbamoil)-2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]piri midin-3(4H)-karboksilat (20) (%34) beyaz kristal olarak elde edildi.

Metil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat (21):

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.96 (s, 1H, NH), 7.46 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.71 (s, 2H, CH_2), 3.73 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 155.3 (COO), 150.1 (CON), 137.0 (=CH), 126.2 (=CH), 124.9 (=C), 111.1 (=C), 54.3 (CH_3), 29.7(CH_2)

FAR-FT-IR (cm^{-1}): 3310 (-NH), 1767 (NCOO), 1709 (NCON),

LC-Q/TOF (deneysel) ($C_8H_8N_2O_4$ (+H)): 197.0552

LC-Q/TOF (teorik) ($C_8H_8N_2O_4$ (+H)): 197.0562

E.N.: 168-171°C

Rf: 0.14 (1:2 Diklorometan/Heksan)

Metil 1-(4-((metoksikarbonilamino)metil)furan-3-ilkarbamoil)-2-okso-1,2-dihid rofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat (20):

^{1}H NMR (300 MHz, aseton-d6) δ (ppm): 10.65 (brs, 1H, NH), 7.81 (s, 1H, =CH), 7.78 (s, 1H, =CH), 7.39 (s, 1H, =CH), 7.34 (s, 1H, =CH), 6.49 (br. s, 1H, NH) 4.74 (s, 2H, CH_2N), 4.10 (d, *J*=5.6 Hz, 2H, CH_2NH), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.49 (s, 3H, OCH_3)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$ δ (ppm): 157.2 (OCONH), 154.3 (OCON), 152.5(NCON), 149.7(NCONH), 140.3 (=CH), 134.7 (=CH), 134.4 (=CH), 133.2 (=CH), 123.1 (=C), 122.2 (=C), 116.6 (=C), 111.1(=C), 55.0 (OCH_3), 52.6 (OCH_3), 40.4 (CH_2), 34.4 (CH_2)

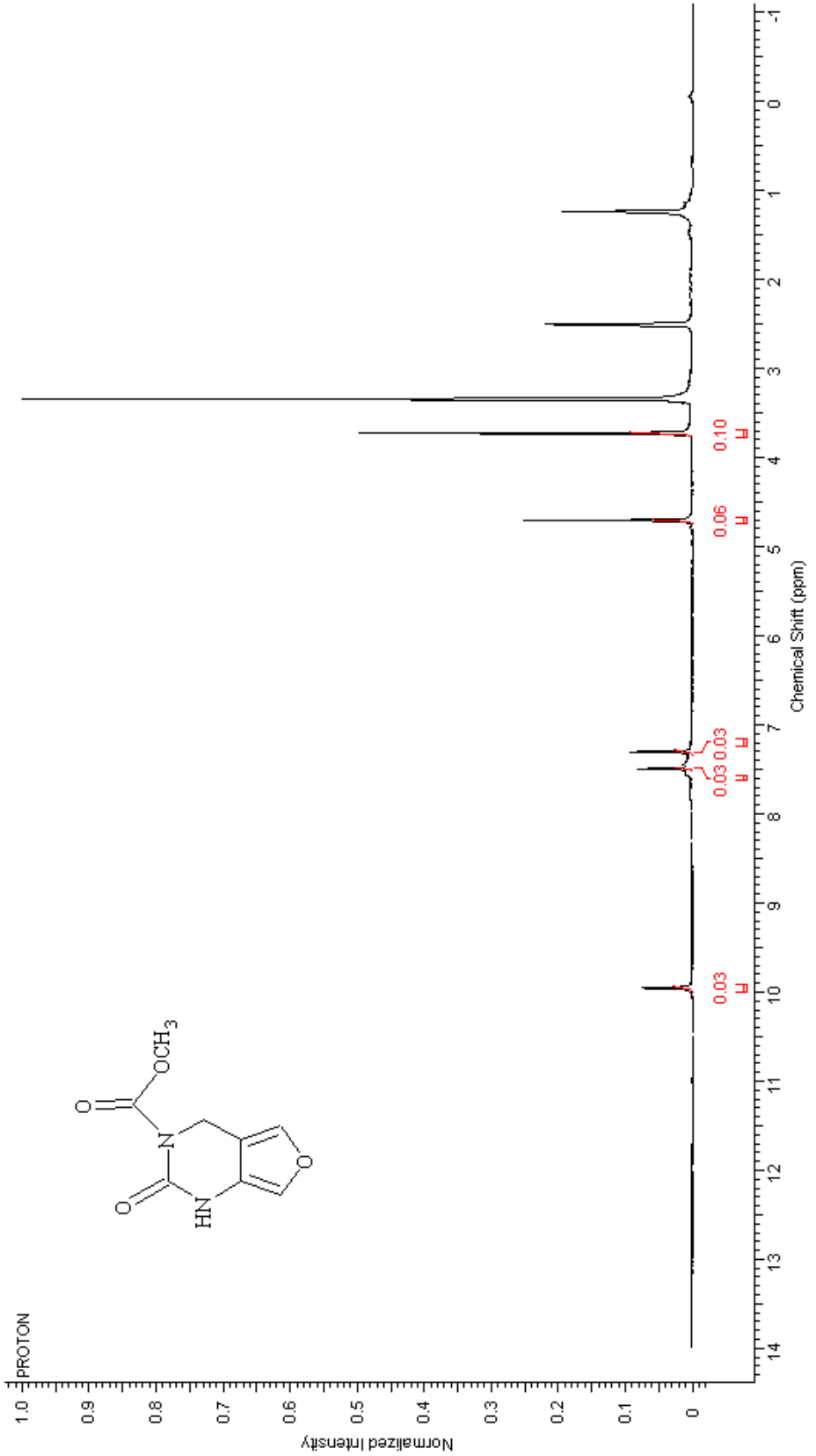
FAR-FT-IR (cm^{-1}): 3362 (NH), 3272 (NH), 1785 (NHCON), 1711 (NHCON)

LC-Q/TOF (deneysel) ($C_{16}H_{16}N_4O_8$ (+H)): 393.1046

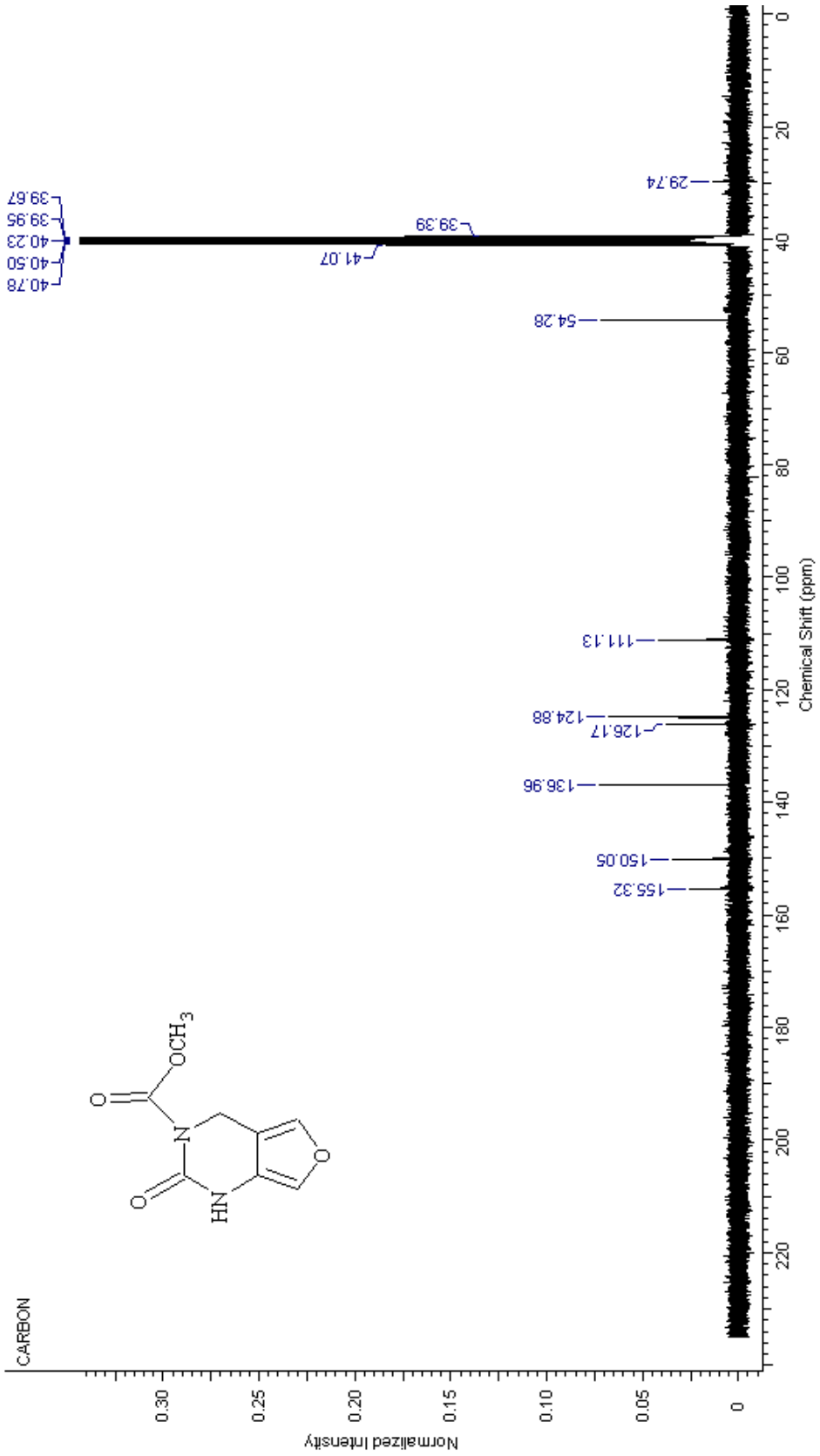
LC-Q/TOF (teorik) ($C_{16}H_{16}N_4O_8$ (+H)): 393.1046

E.N.: 141-143°C

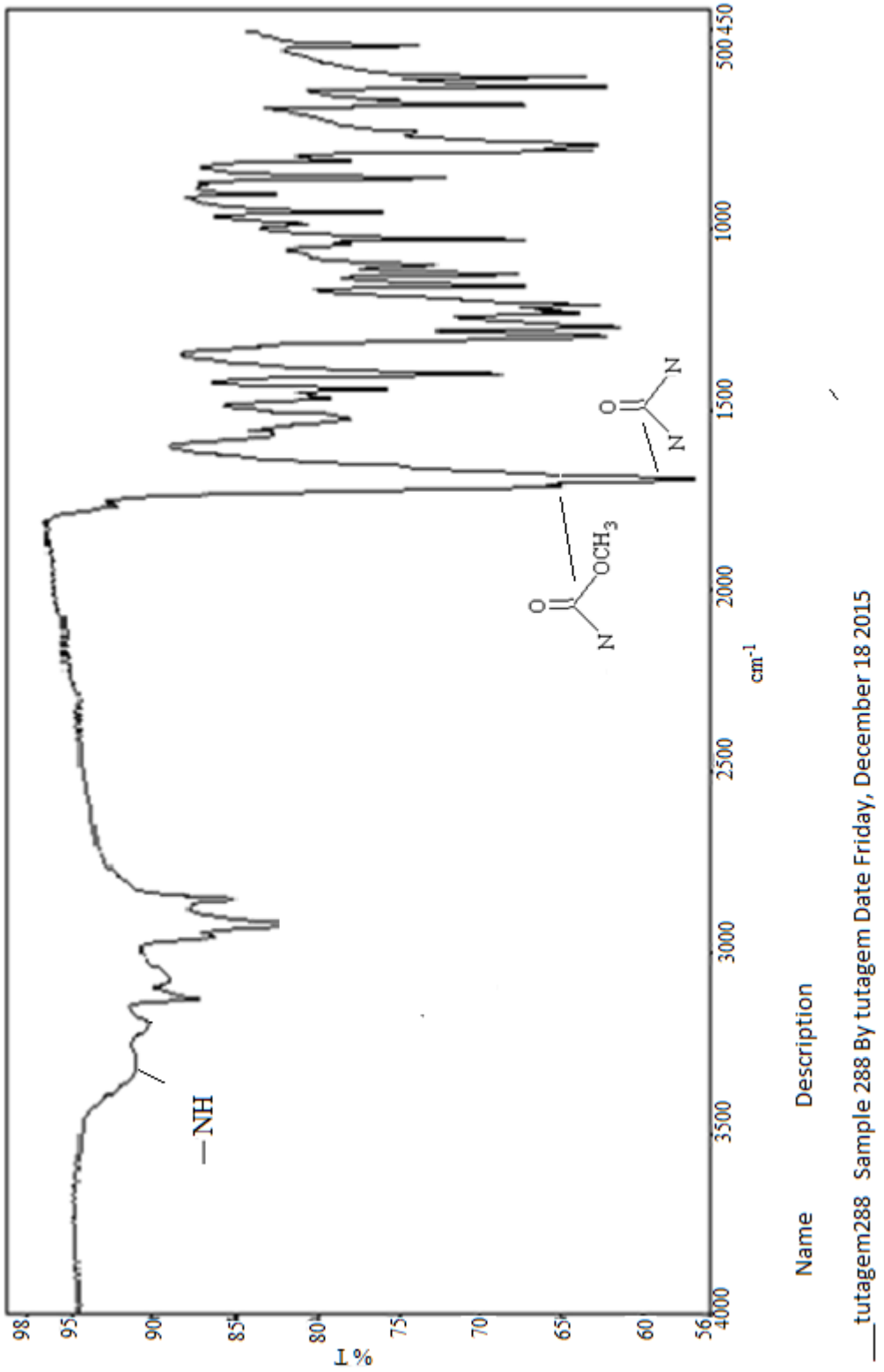
Rf: 0.32 (1:2 Diklorometan/Heksan)



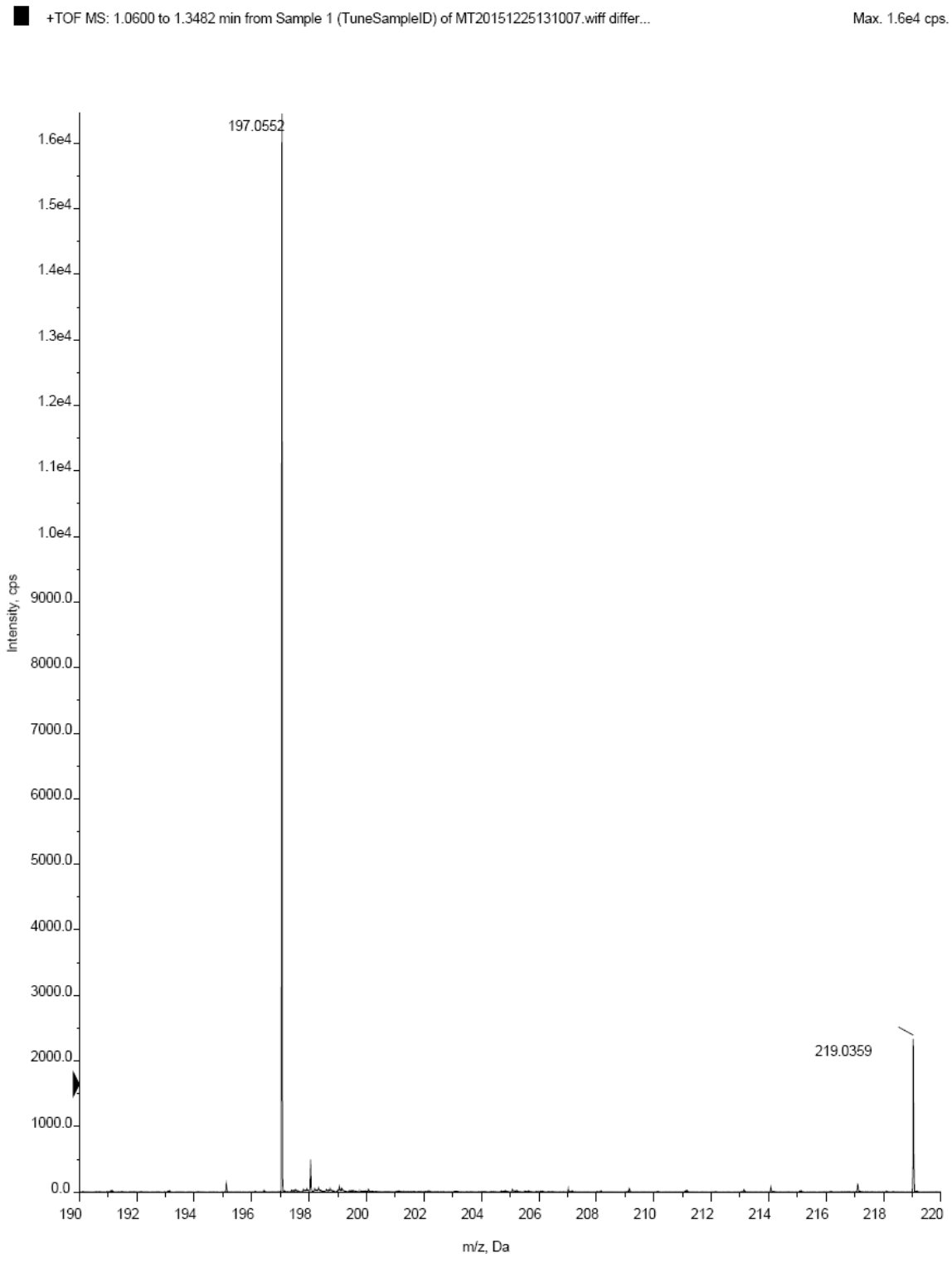
Şekil 4.41. Metil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu (DMSO-D6)



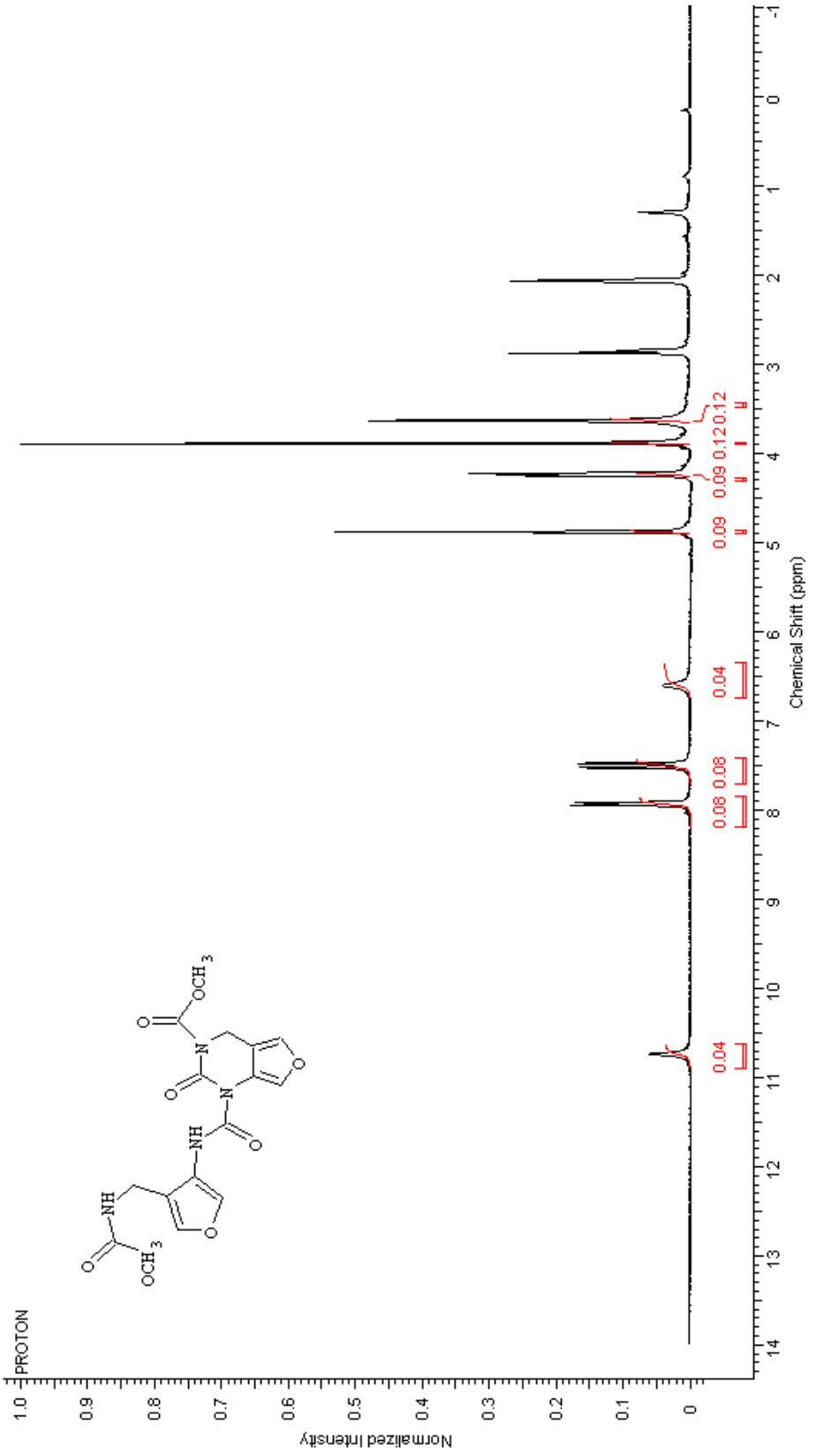
Şekil 4.42. Metil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO-D6)



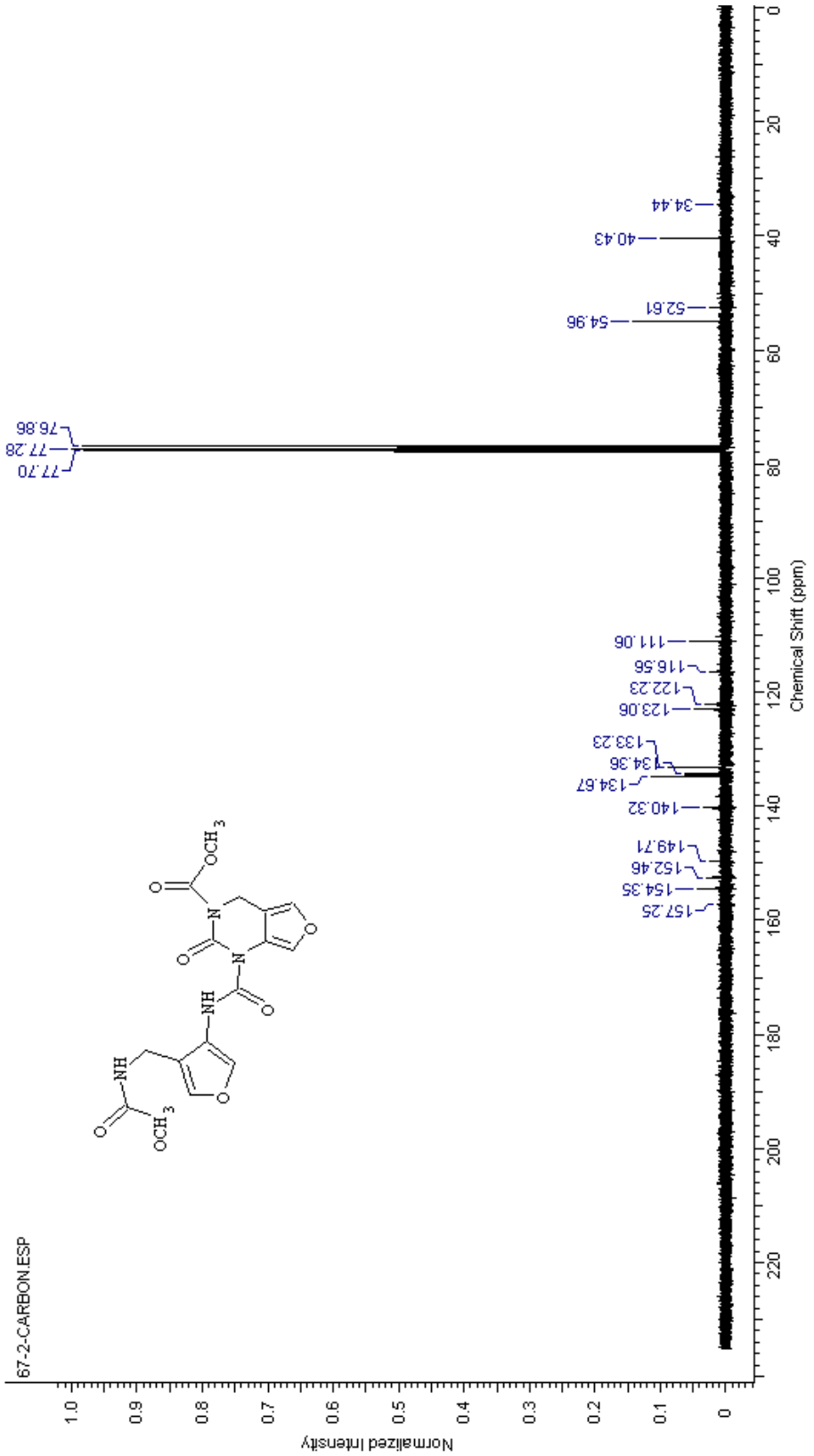
Şekil 4.43. Metil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat bileşiğine ait FT-IR spektrumu



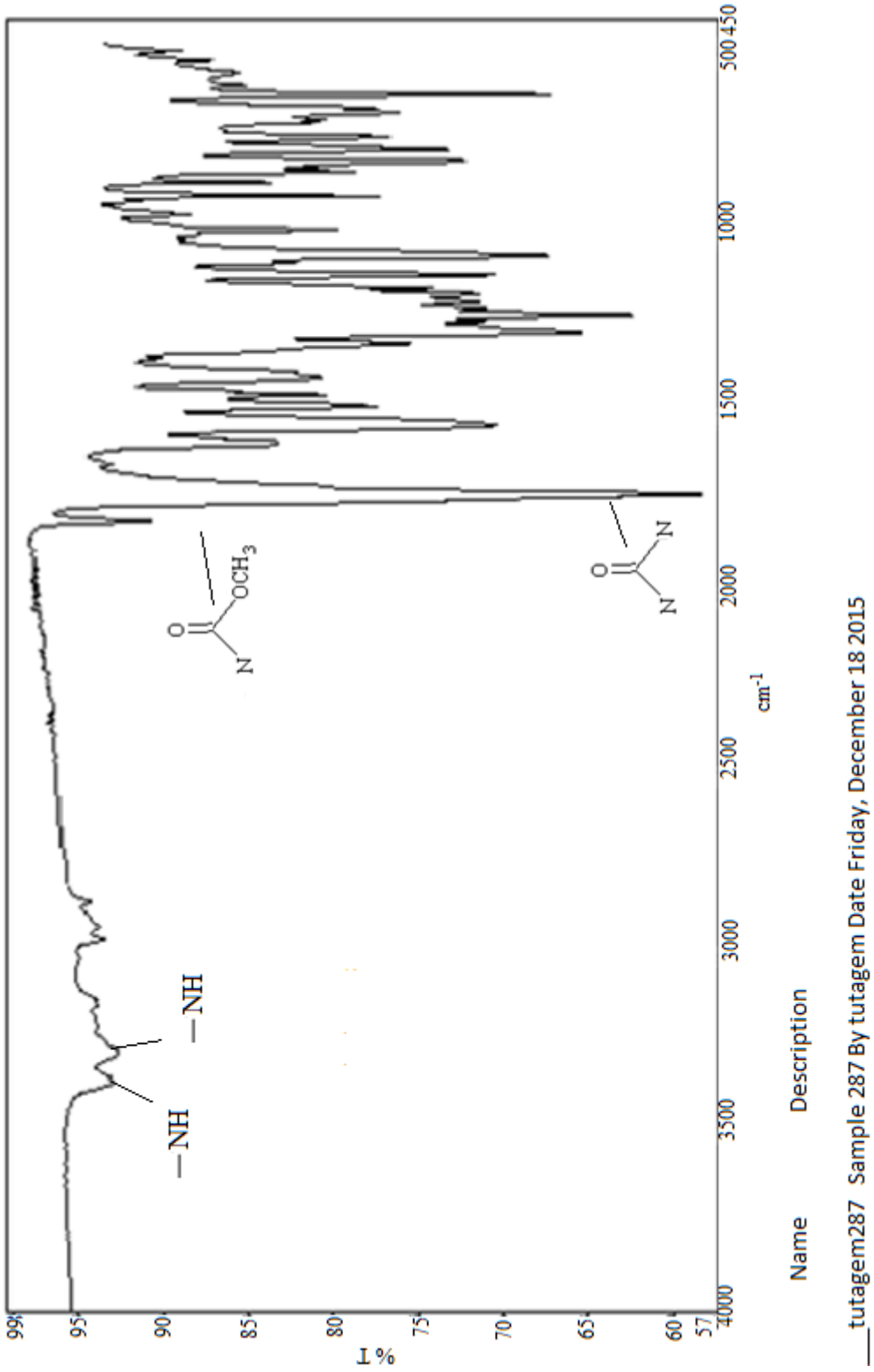
Şekil 4.44. Metil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat bileşiğine ait Q-TOF spektrumu



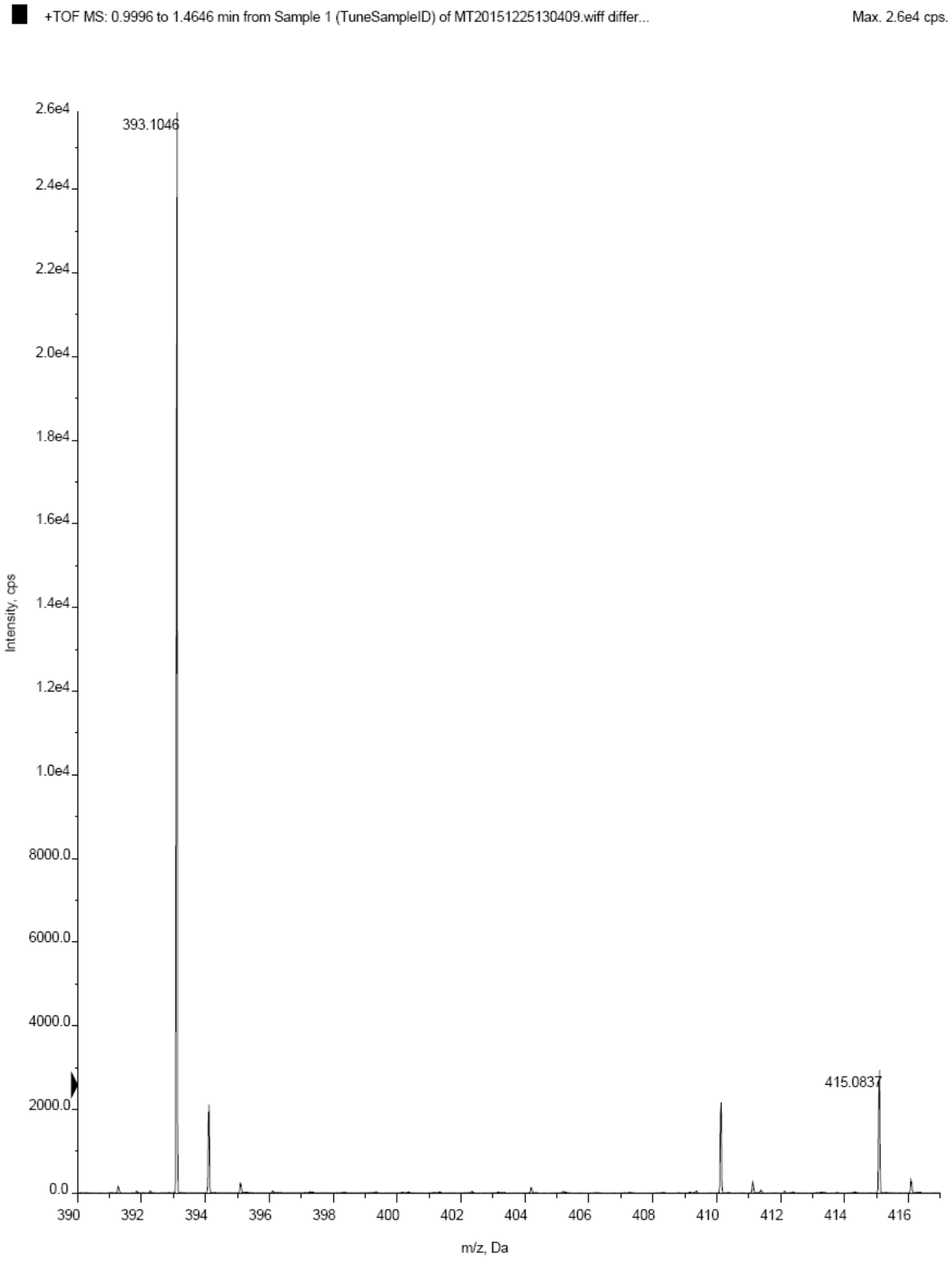
Şekil 4.45. Metil 1-(4-((metoksikarbonilamino)metil)furan-3-ilkarbamoil)-2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu (aseton-D6)



Şekil 4.46. Metil 1-(4-((metoksikarbonilamino)metil)furan-3-ilkarbamoil)-2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

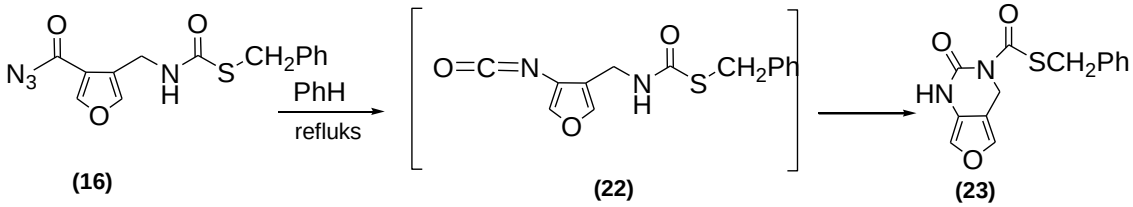


Şekil 4.47. Metil 1-(4-((metoksikarbonilamino)metil)furan-3-ilkarbamoil)-2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat bileşiğine ait FT-IR spektrumu



Şekil 4.48. Metil 1-(4-((metoksikarbonilamino)metil)furan-3-ilkarbamoil)-2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat bileşiğine ait Q-TOF spektrumu

4.12. S-benzil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karbotiyomat Sentezi



(16) (22) (23)

0.27 g (1.07 mmol) metil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamat (16) ve 10 mL kuru benzen azot gazı altında 30 saat refluks yapıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra çözücü uçurularak elde edilen ham ürün 1:3 etilasetat: heksan çözücü sisteminde kolon kromotografisi yapılarak saflaştırıldı. Kolon sonunda 0.18 g S-benzil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karbotiyomat (23) (%73) verimle beyaz kristal olarak elde edildi.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.18 (brs., 1H, NH), 7.50 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26-7.33 (m, 6H), 4.85 (s, 2H), 4.04 (s, 2H)

^{13}C-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 170.9 (NCOS), 151.4 (NCON), 138.4 (=CH), 137.8 (=CH), 129.8 (=C), 129.1 (2C, =CH), 127.6 (2C, =CH), 125.1 (=CH), 124.7 (=C), 109.2 (=C), 41.4 (CH_2N), 35.5 (CH_2S)

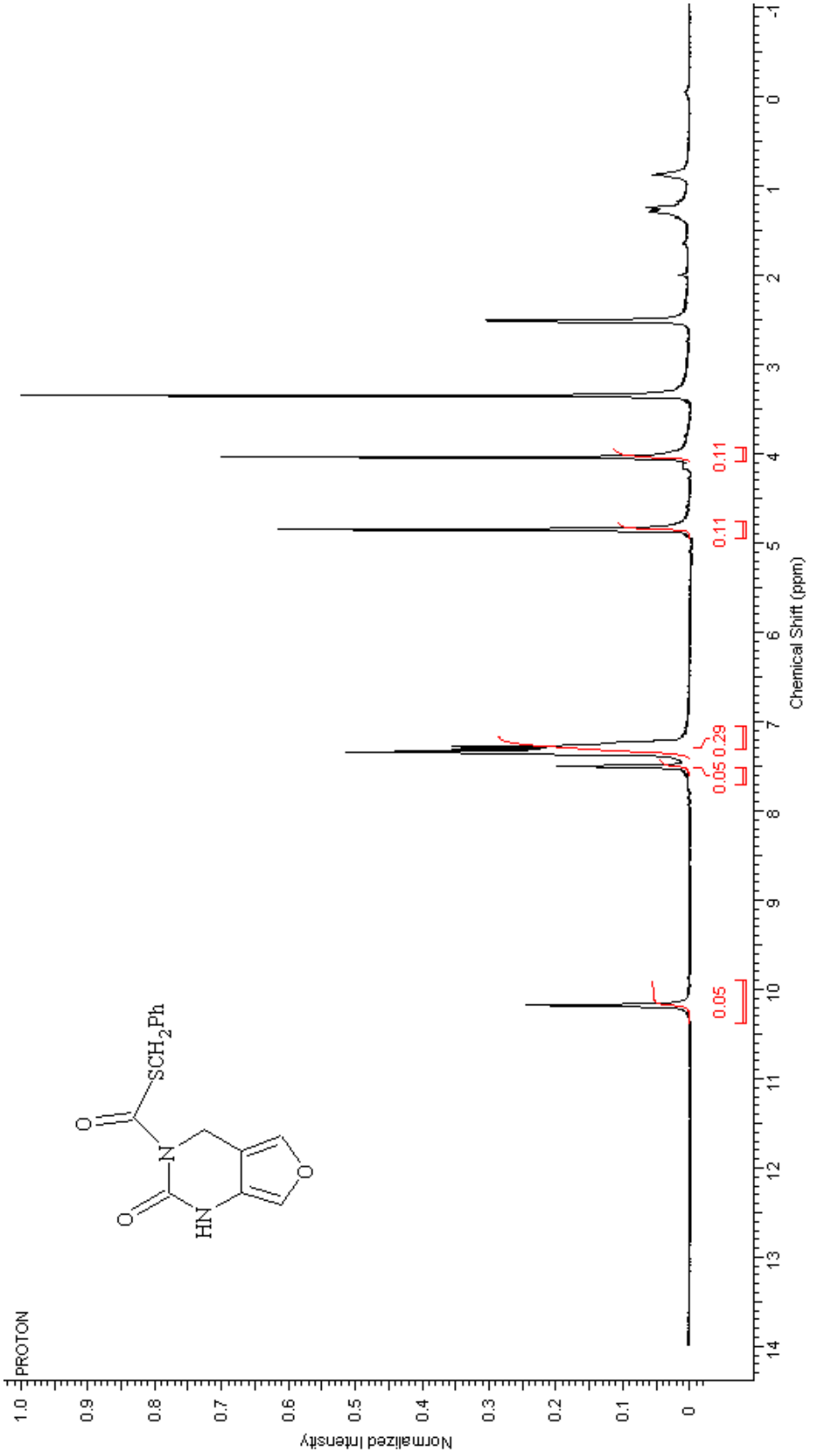
FAR-FT-IR (cm^{-1}): 3291(-NH), 1702(SCON), 1691(NCON),

LC-Q/TOF (deneysel) ($C_{14}H_{12}N_2O_3S$ (+H)): 289.0647

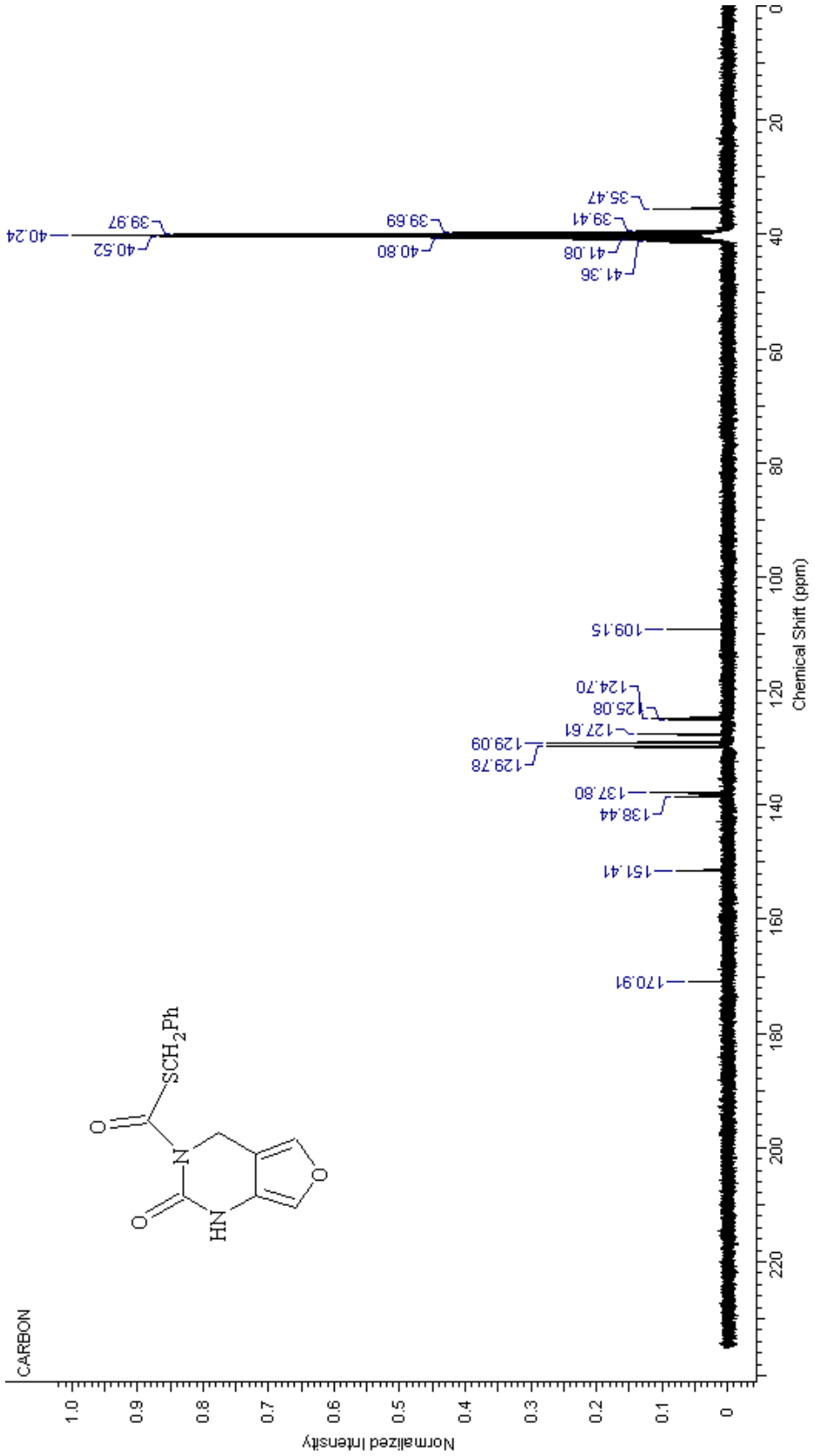
LC-Q/TOF (teorik) ($C_{14}H_{12}N_2O_3S$ (+H)): 289.0646

E.N.: 191.2-194.3

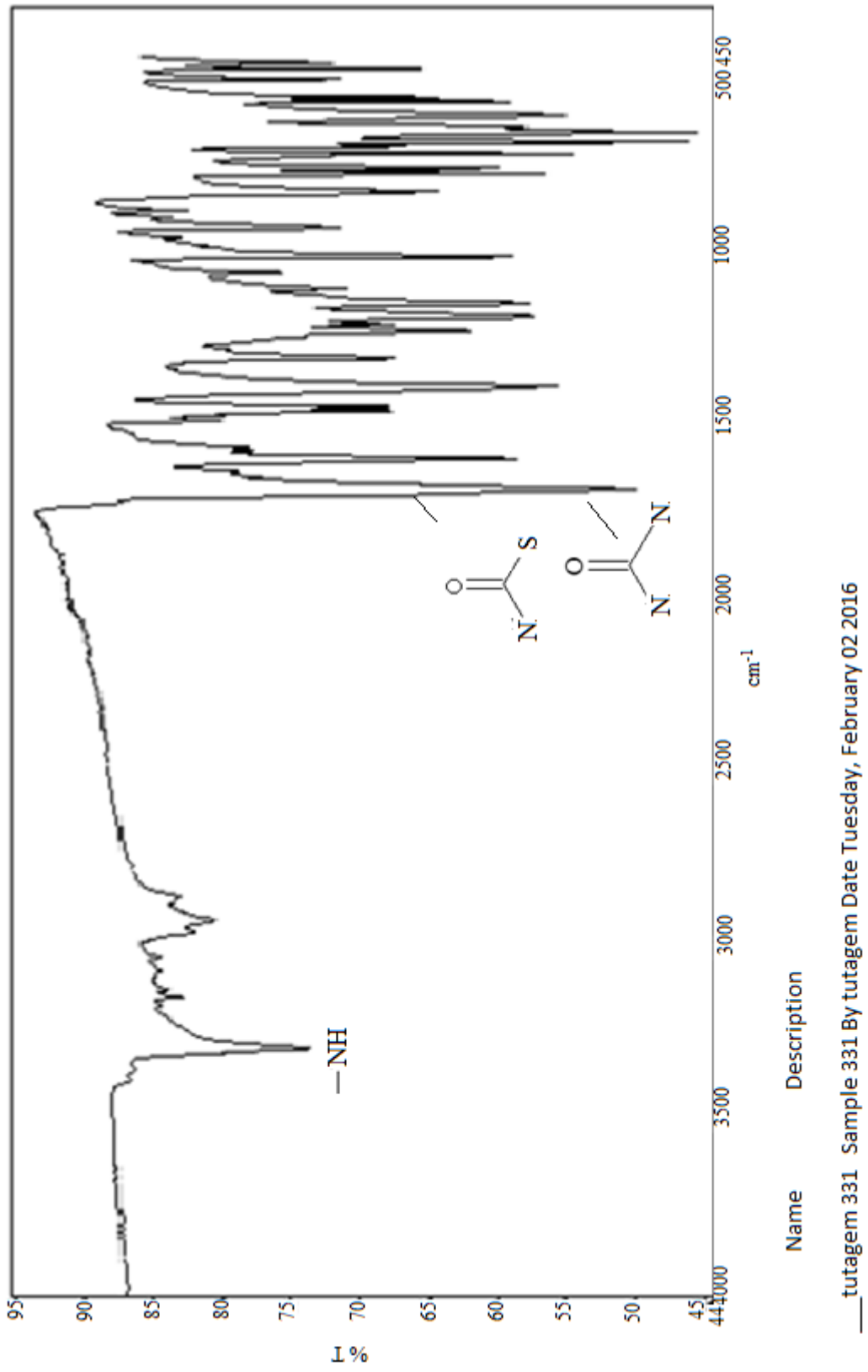
Rf: 0.46 (1:2 Etil asetat/Heksan)



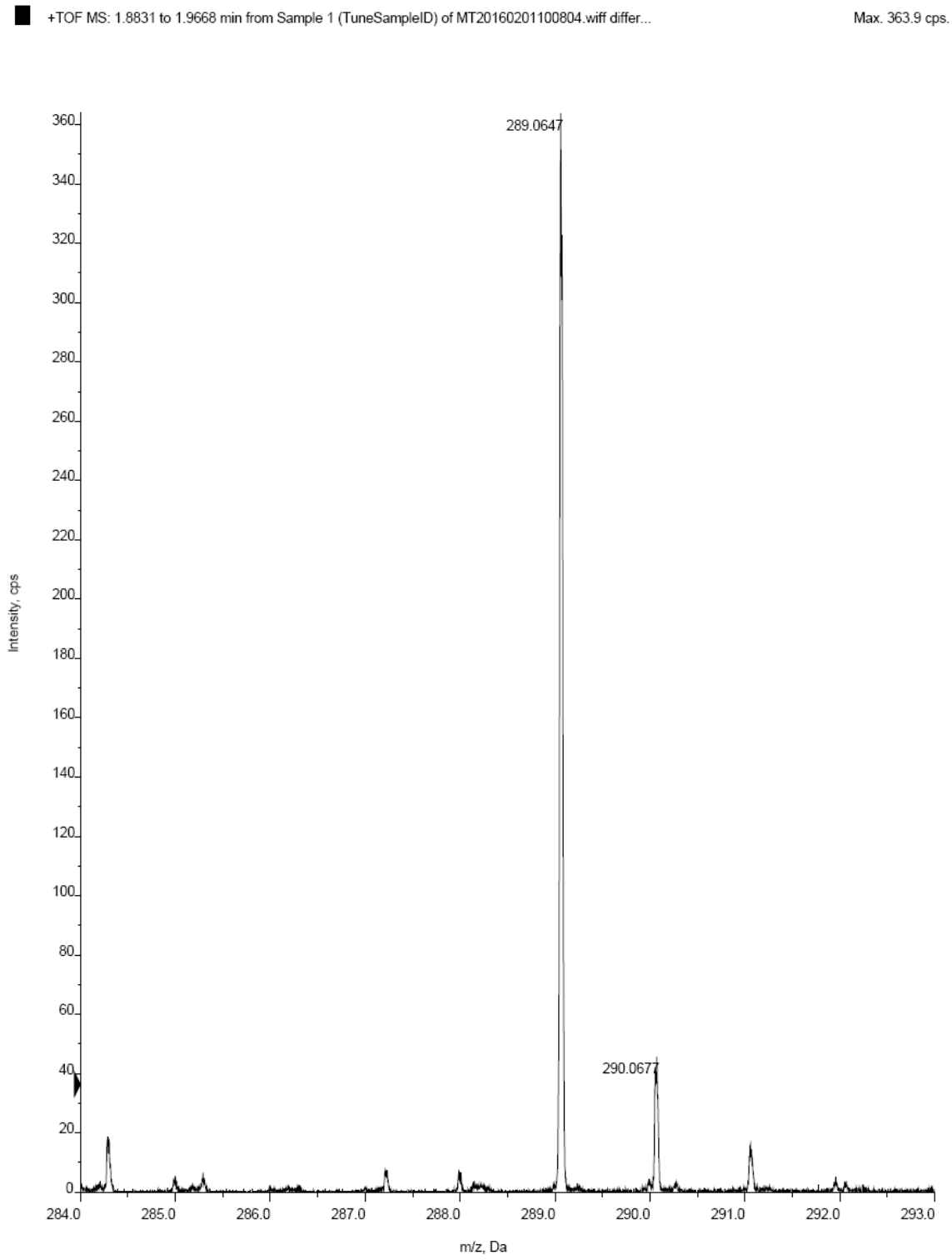
Şekil 4.49. S-benzil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karbotiyomat bileşiğine ait ^{1}H NMR spektrumu (DMSO-D6)



Şekil 4.50. S-benzil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karbotiyomat bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO-D6)



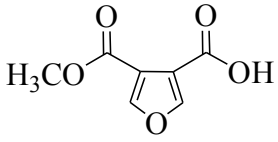
Şekil 4.51. S-benzil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karbotiyomat bileşiğine ait FT-IR spektrumu



Şekil 4.52. S-benzil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karbotiyomat bileşiğine ait Q-TOF spektrumu

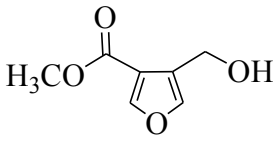
BÖLÜM 5

SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR



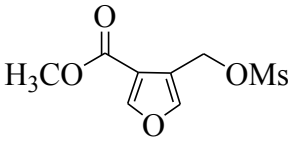
(2)

Bu çalışmada ilk olarak ticari olarak satın alınan 3,4-dimetilfuran dikarboksilat'ın sodyum metoksit ile reaksiyonu sonucunda, 4-(metoksikarbonil)-furan-3-karboksilik asit (2) %76 verimle sentezlendi. ^{1}H NMR alındığında 12.98 ppm'de karboksilik asit hidrojenine ait pik görülürken, 4.02 ppm'de ester yapısında bulunan CH_3 pikinin varlığı ester gruplarından birinin karboksilli aside dönüştüğünü, diğerinin dönüşmediğini gösterdi. Başlangıç maddesinin ^{1}H NMR spektrumunda 7.94 ppm'de görülen aromatik H pikinin [63] yerine 8.26 ppm ve 8.13 ppm'de görülen iki pik furan halkasındaki simetrinin bozulduğunu yani sadece bir ester grubunun karboksilik aside dönüştüğünün diğer bir ispatıdır. Ayrıca. ^{13}C-NMR spektrumuna bakıldığında 7 farklı C pikinin varlığı yapı ile uyumludur. IR'de 1739 cm^{-1}'de ester karboniline ve 1728 cm^{-1}'de asit karboniline ait pikler görüldü. Kütlede ise teorikte 171.0279 olarak hesaplanan değer deneysel olarak 171.0279 bulundu. Bu veriler bileşiğin sentezlendiğini kanıtladı.



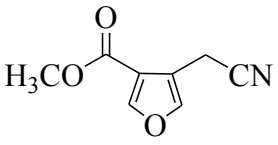
(3)

Sentezin ikinci basamağında 4-(metoksikarbonil)-furan-3-karboksilik asit (2)'in boran ile indirgenmesiyle metil-4-(hidroksimetil)furan-3-karboksilat (3) %65 verimle sentezlendi. ^{1}H NMR spektrumunda 12.98 ppm'de karboksilik asidin H piki görülmezken, 4.62 ppm'de allilik 2H ve 2.99 ppm'de alkole ait H pikleri görüldü. Ayrıca 3.87 ppm'de görülen CH_3 piki ester grubunun indirgenmediğini kanıtladı. ^{13}C-NMR spektrumunda yapıdaki 7 farklı C atomuna ait pikler görüldü. Ayrıca 167.4 ppm'de aside ait C piki görülmedi fakat 165.2 ppm'de ester karbonuna ait pik ve 55.5 ppm'de alilik CH_2 piki görüldü. IR'de 3400 cm^{-1}'de görülen OH pikinin yanı sıra 1702 cm^{-1}'de tek karbonil piki görülmesi sadece asidin indirgendiğini kanıtladı. Kütle alındığında bulunan 157.0390 değerinin teorik olarak hesaplanan 157.0500 sonucuyla benzer olması yapıyı doğruladı.



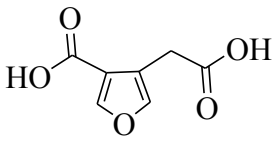
(4)

Üçüncü basamakta elde edilen metil-4-((metilsulfoniloksi)metil)furan-3-karboksilat (4) saflaştırılmaksızın bir sonraki basamağa geçildi.



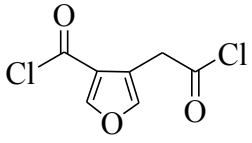
(5)

Çalışmanın dördüncü basamağında metil-4-((metilsülfoniloksi)metil)furan-3-karboksilat (4)'ın sodyum siyanür ile nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesi sonucu metil-4-(siyanometil)furan-3-karboksilat (5) %74 verimle elde edildi. ^{1}H NMR spektrumunda 4.62 ppm'deki CH_2 pikinin nitril grubunun indüktif etkisinden dolayı 3.85 ppm'e kaydığı görüldü. Ayrıca 2.99 ppm'de alkole ait pik gözlenmedi. ^{13}C NMR'da 8 pik görülmesi yapıya bir C atomunun daha bağlandığını gösterdi. Ayrıca 55.5 ppm'deki allilik CH_2 sinyalinin nitril grubundan dolayı 13.9 ppm'e kaydığı görüldü. IR'de 2259 cm^{-1}'de C≡N piki görüldü. Kütlede teorik olarak hesaplanan 188.0323 değeri deneysel olarak birebir bulundu. Tüm bu veriler yapı ile uyumludur.



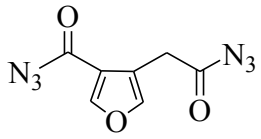
(6)

Beşinci basamakta metil-4-(siyanometil)furan-3-karboksilat (5) bileşiğinin bazik hidrolizi ile 4-(karboksimetil)furan-3-karboksilik asit (6) %91 verimle sentezlendi. ^{1}H NMR spektrumunda 10.91 ppm'de karboksilik aside ait H pikigörülürken, 3.85 ppm'deki estere ait CH_3 piki kayboldu. ^{13}CNMR spektrumunda 7 pik görülmesi bir C atomunun azaldığını yani ester grubunun hidroliz olduğunu kanıtladı. Ayrıca 115.6 ppm'deki nitril karbonuna ait pik kaybolurken, 172.6 ppm ve 165.0 ppm'de iki karboksilik aside ait karbon pikleri görüldü. IR spektrumunda 2259 cm^{-1}'deki C≡N sinyali kaybolurken, 3400-2400 cm^{-1} aralığında karboksilik aside ait pik ve 1708 cm^{-1} ve 1675 cm^{-1}'de asit yapılarına ait iki karbonil piki görüldü. Kütlede 171.0293 olması gereken değer çok küçük bir sapmayla 171.0292 olarak bulundu. Tüm bu sonuçlar yapının doğruluğunu ispatladı.



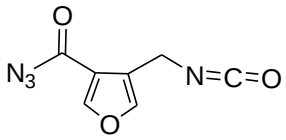
(7)

Altıncı basamakta 4-(karboksimetil)furan-3-karboksilik asit (6) tiyonil klorür ile asit klorüre dönüştürüldü herhangi bir saflaştırma yapılmadan yedinci basamağa geçildi.



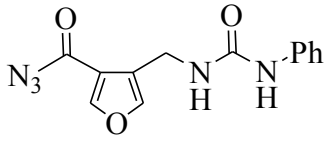
(8)

Yedinci basamakta asit klorürün sodyum azür ile yerdeğiştirme reaksiyonu sonucunda 4-(2-azido-2-oksoetil)furan-3-karbonil azür (8) toplam %74 verimle elde edildi. ^{1}H NMR spektrumunda başlangıç maddesine ait 10.91 ppm'deki asit piki görülmedi. ^{13}C NMR spektrumunda yapıda olması gereken 7 farklı C piki görüldü. IR'de 3400-2400 cm^{-1} aralığında karboksilik aside ait pik görülmezken, 2134 cm^{-1}'de N_3 piki görüldü. Kütlede teorik olarak 221.0423 olarak hesaplanan değerin 221.0431 bulunması yapının doğruluğunu ispatladı.



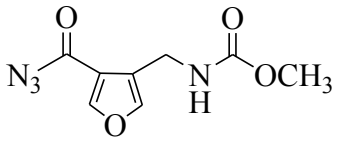
(9)

Sekizinci basamakta seçici Curtius düzenleme reaksiyonuyla 4-(2-azido-2-oksoetil)furan-3-karbonil azür (8)'den 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür (9) %85 verimle elde edildi. ^{13}C NMR'da 177.4 ppm'deki karbonil azüre ait C pikinin yerine 123.2 ppm'de N=C=O piki görüldü. IR spektrumunda ise, 2247 cm^{-1}'de (N=C=O) piki görülürken, 2134cm^{-1}'de (N_3) pikinin görülmesi yapıda bir azür grubunun bulunduğunu, seçici reaksiyon olduğunu kanıtladı. Kütlede teorik olarak hesaplanan 192.0283 değeri 192.0078 olarak bulunduğundan yapının sentezlendiği ispatlandı.



(14)

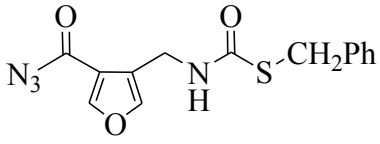
Dokuzuncu basamakta 4-(metilizosiyanat)furan-3-karbonil azür (9)'e anilinin nükleofilik katılması sonucu 4-((3-fenilüreido)metil)furan-3-karbonil azür (14) %81 verimle elde edildi. ^{1}H NMR spektrumunda 7.47 ppm, 7.20 ppm, ve 6.90 ppm'deki pikler yapıda benzen halkasının bulunduğunu, 7.68 ppm'deki NH piki N=C=O yapısının bozulduğunu ve 6.19 ppm'deki NH piki ise anilinin katıldığını gösterdi. Ayrıca 4.41 ppm'de görülen CH_2 pikinin dublet yarılması NH grubuna komşu olduğunu ispatladı. ^{13}C NMR spektrumunda 123.2 ppm'deki N=C=O piki görülmezken, 155.2 ppm'de üre yapısındaki karbonil C piki görüldü. 124.1 ppm, 121.7 ppm, 119.2 ppm ve 118.2 ppm'de bulunan benzen halkasına ait piklerle birlikte toplamda 11 tane C piki görüldü. IR'de 2247cm^{-1}'de N=C=O piki görülmezken, 3300cm^{-1}'de NH pikinin görülmesi yapıyla uyumludur. Ayrıca 2160 cm^{-1}'de (N_3) piki de görüldü. Kütlede 286.0940 olarak bulunması gereken değer, deneysel olarak 286.0922 bulunarak yapının doğruluğu kanıtlandı.



(15)

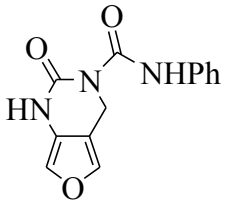
Metanol ile nükleofilik katılma yapıldığında metil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamat (15) %69 verimle elde edildi. ^{1}H NMR spektrumunda 6.49 ppm'deki NH piki N=C=O yapısının bozulduğunu, 3.58 ppm'de estere ait CH_3 piki metanolün yapıya katıldığını gösterdi. Ayrıca 4.37 ppm'de görülen CH_2 pikinin dublet yarılması NH grubuna komşu olduğunu ispatladı. ^{13}C NMR spektrumunda 123.2 ppm'de N=C=O piki görülmezken, 165.2 ppm'de karbonile ait C piki görüldü. 51.4 ppm'deki CH_3 piki ile birlikte yapıdaki karbon sayısının artmasıyla 8 C piki görüldü. IR'de 2247cm^{-1}'de

N=C=O piki görülmezken, 3262cm^{-1}'de görülen NH piki ve 2161 cm^{-1}'de görülen N_3 piki yapıyla uyumludur. 225.0623 olarak hesaplanan kütle 225.0633 bulundu. Bu verilerle (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamat'ın sentezlendiği ispatlandı.



(16)

Benzil merkaptan ile katılma yapıldığında, S-benzil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karbotiyomat (16) %64 verimle elde edildi. ^{1}H NMR spektrumunda 7.19 ppm-7.39 ppm'de 5 H pikinin, 4.16 ppm'de CH_2 pikinin görülmesi benzil grubunun yapıya katıldığını kanıtladı. Ayrıca 4.47 ppm'de görülen CH_2 pikinin dublet yarılması NH grubuna komşu olduğunu ispatladı. 6.39 ppm'de NH pikinin görülmesi N=C=O yapısının bozulduğunu gösterdi. ^{13}C NMR spektrumunda 123.2 ppm'de N=C=O piki görülmezken, 167.2 ppm'de karbonile ait C piki ve 128.8 ppm, 127.4 ppm, 121.9 ppm, 119.4 ppm, 34.4 ppm'de benzil grubuna ait pikler görüldü. IR'de 2247 cm^{-1}'de N=C=O piki görülmezken, 3232 cm^{-1}'de NH pikinin ve 2158 cm^{-1}'de N_3 pikinin görülmesi yapıyla uyumlu olduğunu göstermiştir. Kütlede teorikte hesaplanan 317.0708 değerinin birebir aynı bulundu.

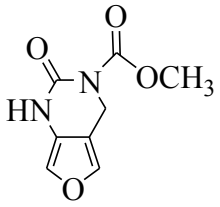


(18)

İlk final ürünümüz olan 2-okso-N-fenil-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksamid (18), 4-((3-fenilüreido)metil)furan-3-karbonil azür (14)'ün ilk olarak

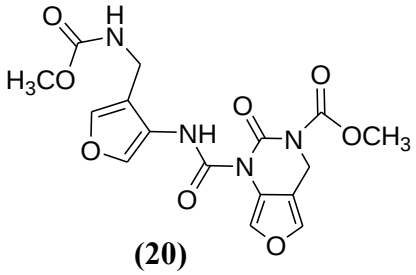
Curtius Düzenlenmesi ardından molekül içi halkalaşma reaksiyonuyla %73 verimle sentezlendi. ^{1}H NMR spektrumunda 6.19 ppm'de başlangıç maddesindeki NH piki görülmezken, 11.49 ppm ve 10.18 ppm'de görülen NH pikleri iki tane üre yapısının oluştuğunu gösterdi. Ayrıca 4.85 ppm'de görülen CH_2 piki komşu N atomunda hidrojen bulunmadığı için singlet pik olarak gözlendi. ^{13}C NMR spektrumunda bileşikte bulunan 11 farklı C piki görüldü. IR'de 2158 cm^{-1}'de görülen N_3 piki kaybolurken, 3382 cm^{-1} ve 3167 cm^{-1}'de NH piklerinin görülmesi yapıyla uyumludur. Kütlesi teorikte 258.0878 bileşik için deneysel olarak 258.0871 bulunmasıyla yapı doğrulanarak ilk on basamaklı sentez tamamlandı.

İkinci final basamağında şaşırtıcı bir şekilde metil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat (21) %27 verimle ve metil 1-(4-((metoksikarbonilamino) metil)furan-3-ilkarbamoil)-2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat (20) %34 verimle elde edildi.



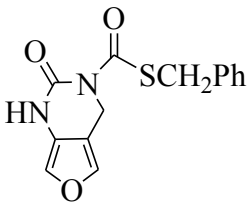
(21)

Metil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat (21)'ın ^{1}H NMR'ı alındığında 6.49 ppm'de başlangıç maddesine ait NH piki kaybolurken, 9.96 ppm'de görülen NH piki üre yapısının oluştuğunu gösterdi. Ayrıca 4.71 ppm'de görülen CH_2 piki komşu N atomunda hidrojen bulunmadığı için singlet pik olarak gözlendi. ^{13}C NMR spektrumunda bileşikte bulunan 11 farklı C piki görüldü. IR'de 2161cm^{-1}'de görülen N_3 piki kaybolurken, 3382 cm^{-1} ve 3167cm^{-1}'de NH piklerinin görülmesi yapıyla uyumludur. Kütlesi teorikte 258.0878 bileşik için deneysel olarak 258.0871 bulunmasıyla yapı doğrulanarak ikinci on basamaklı sentez için planlanan bileşiğin yapısı doğrulandı.



(20)

Metil 1-(4-((metoksikarbonilamino)metil)furan-3-ilkarbamoil)-2-okso-1,2-dihid rofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karboksilat (22)'ın ^{1}H NMR'ı alındığında 10.65 ppm'de üre yapısındaki NH piki görülürken, 6.49 ppm'de diğer NH grubuna ait pik görüldü. Aromatik bölgede bulunan 4 H piki iki farklı furan halkasının olduğunu gösterdi. Ayrıca, görülen iki ayrı CH_2 pikinden biri NH grubuna komşu olduğu için yarılırken, diğerinde yarılma görülmedi, iki ayrı CH_3 piki de yapıyı doğruladı. ^{13}C NMR spektrumunda olması gerektiği gibi 16 C piki görüldü. IR'de 2161cm^{-1}'de görülen N_3 piki kaybolurken, 3362 cm^{-1} ve 3272 cm^{-1}'de NH pikleri görüldü. Kütlede teorik olarak hesaplanan 393.1046 değeri bulunarak yapı doğrulandı.



(23)

Üçüncü final ürünümüz olan S-benzil 2-okso-1,2-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-3(4H)-karbotiyomat (23), S-benzil (4-(azidokarbonil)furan-3-il)metilkarbamotiyomat (16)'ın ilk olarak Curtius Düzenlenmesi ardından molekül içi halkalaşma reaksiyonuyla %73 verimle sentezlendi. ^{1}HNMR'ı alındığında 6.39 ppm'de başlangıç maddesindeki NH piki görülmezken, 10.18 ppm'de üre yapısındaki NH piki görüldü Ayrıca 4.85 ppm'de görülen CH_2 piki komşu N atomunda hidrojen bulunmadığı için singlet pik olarak gözlendi. ^{13}C NMR spektrumunda olması gerektiği gibi 12 C piki görüldü. IR'de 2158 cm^{-1}'de görülen N_3 piki kaybolurken, 3291 cm^{-1}'de NH piki görüldü. Kütlede teorik olarak 289.0646 hesaplanan değer 289.0647 bulunarak yapı doğrulandı.

KAYNAKLAR

[1] Merve Ergün, ***Development of new synthetic methodologies for furan fused heterocycles,*** (Yüksek lisans tezi, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, 2013).

[2] http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/en/ch/12/oc/vlu_organik/heterocyclen/arom_gessaet_heterocyclen.vlu/Page/vsc/en/ch/12/oc/heterocyclen/fuenfaromat/fuenfring_aromat.vscml.html

[3] Büşra Uçar, ***Ferrosenil furan türevlerinin sentezleri ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi,*** (Yüksek lisans tezi, Kırıkkale Üniversitesi, 2012).

[4] J. A. Joule, G. F. Smith, ***Heterocyclic chemistry (second edition),*** (Van Nostrand Reinhold, London, 1978).

[5] V. Amarnath and K. Amarnath, ***Intermediates in the Paal-Knorr Synthesis of furans,*** J. Org. Chem., 60, 301-307, (1995).

[6] L. T. Scott ve J. O. Naples, ***2,5-Dimethylfuran. an application of ion exchange resin catalysis in organic synthesis,*** Synthesis, 209, (1973).

[7] T. L. Gilchrist, ***Heterocyclic chemistry (2nd. Ed.),*** (Pitman Publishing Ltd., Great Britain, 1992).

[8] Francis M. Dean, ***Recent advances in furan chemistry. Part I***, Adv. Heterocyclic. Chem., 30, 167-238, (1982)

[9] H. Nishiyama, M. Sasaki and K. Itoh, ***Efficient transformation of (Z)-2-bütene-1, 4-Diols to substituted furans with pyridinium chlorochromate (PCC),*** Chem. Lett., 1363-1366, (1981).

[10] H. S. Gill and J. A. Landgrebe, ***Selective formation and trapping of dihalocarbon yl ylides derived from dihalocarbenes and substituted benzaldehydes,*** J. Org. Chem., 48, 1051-1055, (1983).

[11] F. Lieb and K. Eiter, ***Nucleophile substitutionsreaktionen am 5-nitro-2-furfurol,*** Liebigs Ann. Chem., 761, 130-136, (1972).

[12] I. B. Masesane, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, R. Mondal and P. G. Steel, ***The oxanorbornene approach to 3-hydroxy, 3,4- dihydroxy and 3,4,5-trihydroxy derivatives of 2-aminocyclohexanecarboxylic acid,*** Beilstein Journal of Organic Chemistry, 2, 9, (2006).

[13] G. O. Schenck and R. Steinmetz, ***Photochemische bildungsweisen und umlage rungen von thıopheno- und furano-cyclopropan- carbonsaureestern,*** Liebisgs Ann. Chem., 668, 19-30, (1963).

[14] G. Büchi, H. Wüest, ***An efficient synthesis of cis-jasmone,*** *J. Org. Chem.*, 31, 977–978, (1966).

[15] B. H. Lipshutz, ***Five-membered heteroaromatic rings as intermediates in organic synthesis***, *Chem. Rev.*, 86, 795–819, (1986).

[16] A.Zullo,E.Ierardi, C. Hassan,and V. De Francesco, ***Furazolidone-based therapies for helicobacter pylori infection: A pooled-data analysis,*** Saudi J Gastroenterol., 18, 11-17, (2012).

[17] A Poklis, K. Hall, J. Still, S. R. Binder, ***Ranitidine interference with the monoclonal EMIT d.a.u. amphetamine/methamphetamine immunoassay,*** J. Anal. Toxicol. 15, 101–103, (1991).

[18] P. Phuwapraisirisan, S. Matsunaga, R. W. M. Van Soest, N. Fusetani, ***Shinsonefuran, a cytotoxic furanosesterterpene with a novel carbon skeleton, from the deep-sea sponge stoeba extensa,*** Tetrahedron Lett., 45, 2125–2128, (2004)

[19] N. S. Reddy, J. K. Reed, R. E. Longley, and A. E. Wright, ***Two new cytotoxic linderazulenes from a deep-sea gorgonian of the genus paramuricea,*** J. Nat. Prod., 68, 248–250, (2005).

[20] Leo A Paquette, ***Principles of modern heterocyclic chemistry,*** (Benjamin, New York, 1968).

[21] https://www.studyorgo.com/blog/aromaticity-rules-and-definition/

[22] Müjgan Yaman, ***Bazı pirimidin türevlerinin tautomerik dengelerinin teorik olarak incelenmesi,*** (Yüksek lisans tezi, Osmangazi Üniversitesi, 1999).

[23] R. R. Hunt, J. F. W. McOmie and E. R. Sayer, ***Pyrimidines. Part X. Pyrimidine, 4: 6-dimethylpyrimidine, and their 1-oxides,*** 109, 525-530, (1959).

[24] O. C. Kappe, ***Biologically active dihydropyrimidinones of the Biginelli-Type-a literatue survey***, Eur.J.Med.Chem., 35, 1043-1052, (2000).

[25] P. Biginelli ***Aldehyde-ürea derivatives of aceto- and oxaloacetic acids,*** Gazz. Chim. Ital., 23, 360-413 (1893).

[26] Ş. Beşoluk, ***3,4-Dihidropirimidin-2-on bileşiklerinin heterojen asit katalizörleriy le sentezi ve karakterizasyonu,*** (Doktora tezi, Sakarya Üniversitesi, 2007).

[27] D. L. Boger and S. M. Weinreb, ***Hetero diels-alder methodology in organic synthesis,*** (Academic Press, San Diego, 1987).

[28] H. Bredereck, R. Gompper and H. Herlinger, ***Formamid-reaktionen, XI. darstellung, eigenschaften und umsetzungen des pyrimidins,*** Chem. Ber., 91, 2832-2849, (1958).

[29] K. A. Cruickshank, J. Jiricny, C. B. Reese***, The benzoylation of uracil and thymine,*** Tetrahedron Lett., 25, 681-684, (1984).

[30] A. D. Morley, P. W. Kenny, B. Burton, R. A. Heald, P. A. MacFaul, J. Mullett, K. Page, S. S. Porres, L. R. Ribeiro, P. Smith, S. Ward, T. J. Wilkinson***, 5-Aminopyrimidin-2-ylnitriles as cathepsin K inhibitors,*** Bioorg. & Med. Chem. Lett. 19, 1658-1661, (2009).

[31] G. W. Kenner, C. B. Reese and A. R. Todd, ***The acylation of 3-methylcytosine,*** J. Chem. Soc., 855-859, (1955).

[32] D. J. Brown and P. W. Ford, ***Simple pyrimidines. Part X. The formation and reactivity of 2-, 4-, and 5-pyrimidinyl sulphones and sulphoxides***, J. Chem. Soc. C, 568-572, (1967).

[33] J. İ. Matsumoto, H. Sogo, S. Minami, ***Synthesis and covalent hydration of 4H-pyrimido[1,6-a]pyrimidines,*** Chem. Pharm. Bull., 28, 7, 2148-2153, (1980).

[34] G. C. Rovnyak, S. D. Kimball, B. Beyer, G. Cucinotta, J. D. DiMarco, J. Gougoutas, A. Hedberg, M. Malley, J. P. McCarthy, ***Calcium entry blockers and activators: conformational and structural determinants of dihydropyrimidine calcium channel modulators,*** *J. Med. Chem.*, *38,* 1, 119–129, (1995).

[35] R. Alajarin, J. J. Vaquero, J. A. Builla, M. F. Casa-Juana, C. Sunkel, J. G. Priego, P. Gomez-Sal, R. Torres, ***Imidazo[1,5-a]pyrimidine and benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine derivatives as calcium antagonists,*** *Bioorg. Med. Chem., 2, 5, 323-329, (1994).*

[36] G. Koza, S. Özcan, E. Şahin, M. Balci, ***Regioselective synthesis of the 3,4-dihydrofuro[3,2-d]pyrimidin-2(1H)-one skeleton: a new class of compound,*** Tetrahedron, 65, 5973-5976, (2009)

[37] A. Sarıkaya, ***Pirimidinlerin bazı aldehit ve ketonlarla kondenzasyon ve halkalaş ma reaksiyonlarının araştırılması,*** (Yüksek lisans tezi, Ankara Üniversitesi, 2008).

[38] R. E. Cline, R. M. Fink AND K. Fink, ***Synthesis of 5-substituted pyrimidines via formaldehyde addition,*** *J. Am. Chem. Soc., 81,* 10, 2521–2527, (**1959)**

[39] E. L. Khanina and G. Ya. Dubur, ***Oxidation of some derivatives of tetrahydropyri midine-5- carboxylic acid with selenium dioxide,*** Chemistry of Heterocyclic Compounds, 18, 4, 412-414, (1982).

[40] B. Lagu, D. Tian, G. Chiu, D. Nagarathnam, J Fang, Q. Shen, C. Forray, R. W. Ransom, R. S. L. Chang, K. P. Vyas, K. Zhang and C. Gluchowski, ***Synthesis and evaluation of furo[3,4-d]pyrimidinones as selective 1a-adrenergic receptor antagonists,*** Bioorg. & Med. Chem. Lett., 10, 175-178, (2000).

[41] R. Pe´rez, T. Beryozkina, O. I. Zbruyev, W. Haas, and C. O. Kappe, ***Traceless solid-phase synthesis of bicyclic dihydropyrimidones using multidirectional cyclization cleavage,*** J. Comb. Chem., 4, 501-510, (2002).

[42] M. Wamberga, E. B. Pedersena, C. Nielsen, ***Synthesis of furoannelated analogu es of emivirine (MKC-442),*** Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., 337, 148−151, (2004).

[43] I. Couto, I. Tellitu, and E. Dominguez, ***An intramolecular PIFA-mediated metal-free allylic oxycarbonylation reaction and its application to the preparation of furopyrimidinones,*** J. Org. Chem. 75, 7954–7957, (2010).

[44] I. Cikotiene, R. Buksnaitiene, S. Rudys, M. Morkunas, D. Motiejaitis, ***Tandem reactions of 6-phenylethynylpyrimidine-5-carbaldehydes with alcohols: regioselective synthesis of 5-alkoxy-(7Z)-7-benzylidene-5,7-dihydrofuro[3,4-d]-***

pyrimidines and 5-alkoxy-7-phenyl-5H-pyrano[4,3-d]pyrimidines, Tetrahedron, 66, 251–258, (2010).

[45] J. Kim, T. Ok, C. Park, W. So, M. Jo, Y. Kim, M. Seo, D. Lee, S. Jo, Y. Ko, I. Choi, Y. Park, J. Yoon, M. K. Ju, J. Ahn, J. Kim, S. J. Han, T. H. Kim, J. Cechetto, J. Nam, M. Liuzzi, P. Sommer, Z. No, ***A novel 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: HIV-1 replication inhibitors with improved metabolic stability,*** Bioorg. & Med. Chem. Lett., 22, 2522–2526, (2012).

[46]R. G. Jones, ***Reaction of some heterocyclic vic-dicarboxamides with alkaline hypobromite,*** J. Org. Chem., *25*, 6, 956–959, (1960).

[47] L. M. De Coen, M. Jatcazk, K. Muylaert, S. Magelinckx, C. V. Stevens, ***Straightforward synthesis of functionalized furo[3,4-d]pyrimidine-2,4-diones, Synthesis,*** 47, 1227-1237, (2015).

[48] S. Butini, D. S. Pickering, E. Morelli, S. S. Coccone, F. Trotta, M. Angelis, E. Guarino, I. Fiorini, G. Campiani, E. Novellino, A. Schousboe, J. K. Christensen and S. Gemma, ***1H-Cyclopentapyrimidine-2,4(1H,3H)-dione-related ionotropic glutamate receptors ligands. structure-activity relationships and identification of potent and selective iGluR5 modulators,*** J. Med. Chem., 51, 6614–6618, (2008).

[49] F. Cohen, P. Bergeron, E. Blackwood, K. K. Bowman, H. Chen, A. G. DiPasquale, O J. A. Epler, M. F. T. Koehler, K. Lau, C. Lewis, L. Liu, C. Q. Ly, S. Malek, J. Nonomiya, D. F. Ortwine, Z. Pei, K. D. Robarge, S. Sideris, L. Trinh, T. Truong, J. Wu, X. Zhao and J. P. Lyssikatos, ***Potent, selective, and orally bioavailable inhibitors of mammalian target of rapamycin (mTOR) kinase based on a quaternary substituted dihydrofuropyrimidine,*** J. Med. Chem., 54, 3426-3435, (2011).

[50] S. M. Kim, J. S. Kim, M. Lee, S. Y. Lee, B. Y. Lee, Y. A Shin, E. Park, J. A. Lee, M. Y. Han, J. Ahn, T. Yoo, H. T. Kim***, Gonadotropin releasing hormone receptor antagonists, method fort he preparation there of and pharmaceutıcal composition comprising the same,*** WO 2013/129879 A1, (2013).

[51] H. J. Zhou, F. Parlati, D. Wustrow, ***Fused pyrimidines as inhibitors od P97 complex,*** WO 2014/015291, (2014).

[52] J. Okada, K. Nakano ve H. Miyake***, Uracil derivatives IV. Growth-inhibitory activity against L-1210 cells of orotic acid derivatives and synthesis of 1-(β-D-ribofuranosyl)furo[3,4-d]pyrimidine-2,4,7(1H,3H, 5H)-trione,*** Chem. Pharm. Bull. 31, 9, 3074-3083, (1983)

[53] H. Nakai, T. Saito, T. Obitsu, C. Minamoto, M. Yoshida, A. Kishi, S. Katsumata, H. Katayama, ***CRF antagonists and heterobicycliccompounds,*** WO 2005/026126, (2006)

[54] J. J. McNally, J. B. Press, ***Investigations into a mild Diels-Alder approach to 6-substituted quinazoline-2,4-dione derivatives,*** J. Org. Chem., 56, 245-251, (1991).

[55] J. Okada, K. Nakano, H. Miyake, ***Syntheses and antitumor activities of 5-(substituted-methyl)-6-carbamoyluracils,*** Chem. Pharm. Bull. 29, 3, 667-675, (1981).

[56] E. J. Corey, D. N. Crouse, J. E. Anderson***, A total synthesis of natural 20 (S)-camptothecin,*** J. Org. Chem., 40, 2140-2141, (1975).

[57] S. S. Jew, H. G. Park, B. S. Park, D. Y. Lim, ***2 - substituted heterocyclic compounds and antitumor composition comprising the same,*** WO 2004037808 A1, (2004).

[58] N. M. Yoon, C. S. Pak, H. C. Brown, S. Krishnamurthy and T. P. Stocky, ***Selective reductions. XIX The rapid reaction of carboxylic acids with borane-tetrahydrofuran. A remarkably convenient procedure for the selective conversion of carboxylic acids to the corresponding alcohols in the presence other functional groups,*** J. Org. Chem., 38, 16, 2786-2792, (1973).

[59] H. M. L. Davies, R. J. Townsend, ***Catalytic asymmetric cyclopropanation of heteroaryldiazoacetates,*** J. Org. Chem., 66, 6595-6603, (2001).

[60] M. D. Rose, M. P. Cassidy, P. Rashatasakhon and A. Padwa, ***Acid-promoted cyclization reactions of tetrahydroindolinones. Model studies for possible application in a synthesis of selaginoidine,*** J. Org. Chem., 72, 538-549, (2007).

[61] A. Padwa, K. R. P. Rashatasakhon, M. Rose, ***Several convenient methods for the synthesis of 2-amido substituted furans,*** J. Org. Chem., 68, 2609-2617, (2003).

[62] http://www.syntechem.com/prod/STP279648/

[63] Y. D. Williams, C. Meck, N. Mohd and R. P. Murelli, ***Triflic acid-mediated rearrangements of 3-methoxy-8- oxabicyclo[3.2.1]octa-3,6-dien-2-ones: synthesis of methoxytropolones and furans,*** J. Org. Chem., 78, 11707−11713, (2013)

ÖZGEÇMİŞ

1. Adı Soyadı: Ayşen ŞUEKİNCİ YILMAZ
2. Doğum Tarihi : 26.10.1986
3. Unvanı : Arş. Gör.
4. Çalıştığı Kurum: Trakya Üniversitesi

Derece	**Alan**	**Üniversite**	**Yıl**
Lisans	Kimya	**Trakya Üniversitesi, Fen Fak.**	2007
Y. Lisans	Kimya	**Trakya Üniversitesi, Fen Bil. Enst.**	2010
Doktora	Kimya	**Trakya Üniversitesi, Fen Bil. Enst.**	2016

TEZ ÖĞRENCİSİNE AİT TEZ İLE İLGİLİ BİLİMSEL FAALİYETLER

1. **Ayşen Ş. Yılmaz**, M. Kaçan,Tramech VII kongresi dahilinde "Tramech abstract " bildiri kitapçığındaki "SYNTHESİS OF 3,4-DİSUBSTİTUE FURAN COMPOUNDS", **P090** pp., Antalya, Türkiye, Kasım 2015. (Poster Bildiri)
2. **Ayşen Ş. Yılmaz**, M. Kaçan, 28. Ulusal Kimya Kongresi dahilinde "Kimya 2015 " bildiri kitapçığındaki "FURAN BİLEŞİKLERİNİN 3,4- KONUMLARININ TÜREVLENDİRİLMESİ", A-SE073 pp., Çanakkale, Türkiye, Ağustos 2015. (Poster Bildiri)