

## **Heterosiklik Bileşiklerin Sentezinde Furan Oksidasyonu**

Mustafa Zahrittin KAZANCIOĞLU

Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Erzurum, Türkiye

**Yayın Kodu: 6-5A**

**ÖZET:** Furanın oksidasyonu uzun yıllardan beri araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Yapısında furan ihtiva eden birçok bileşik, doğal ürün ve bioaktif bileşiklerin sentezinde önemli ara kademeleri oluşturmaktadır. Furanın oksidasyonu kemooksidasyon ve fotoooksidasyon olmak üzere iki şekilde gerçekleşmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Furan, Furan Oksidasyonu, singlet oksijen

### **Furan Oxidation in the Synthesis of Heterocyclic Compounds**

**ABSTRACT:** Researchers have been interested in oxidation of furans over many years. Many of compounds containing furan in their structure are important intermediate steps in the synthesis of many natural products and bioactive compounds. Oxidation of furan occurs in two ways; chemo oxidation and photooxidation.

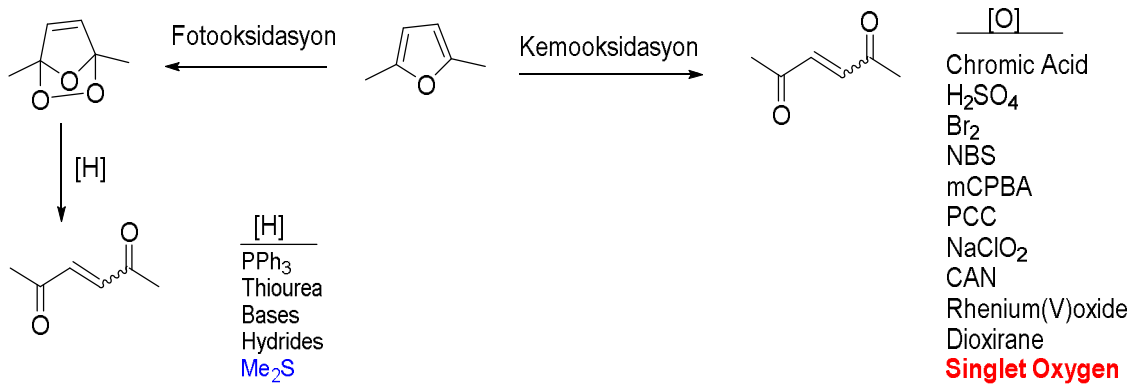
**Keywords:** Furan, Furan Oxidation, Singlet Oxygen

**e-mail:** mzkazancioglu@gmail.com

**Giriş**

Furan birçok doğal ürünün yapısında ara kademe olarak kullanılmakta ve birçok kimyacının ilgisini çekmektedir (Stoye et al., 2009; Sequib et al., 2009; El Sayed et al., 1999). Furanın oksidasyonu ile hetero atom içeren birçok bileşiğin sentezi litaretürde yer almaktadır (Canoa et al., 2011; Procko et al., 2010; O'Keefe et al., 2010; Kelly et al., 2009). Furanın oksidasyonu kemo- ve foto- oksidasyon yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Kemooksidasyon

yönteminde (Adger et al., 1991; Piancatelli et al., 1980; Ngooi et al., 1989; Lepage ve Lepage, 1983; Clive et al., 2005) en yaygın kullanılan oksidatlar mCPBA (Kouloscheri et al., 2001) ve NBS (Burke et al., 2004)' dir. Foto oksidasyon yönteminde ise rose bengal, TPP (Tetraphenylporphyrin) veya metilen blue sensitizerliğinde singlet oksijen üzerinden oksidasyon gerçekleştirilmektedir (Cermola et al., 2006; Massa et al., 2003; Clive et al., 2005; Montagnon et al., 2011) (Şekil-1)

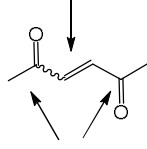


Şekil-1: Furanın Kemo- ve Fotooksidasyonu

Furan oksidasyonunun kimyacılar için en ilgi çekici kısmı, oksidasyon sonrası oluşan  $\alpha,\beta$ -doymamış-1,4-dion sistemlerinin oluşmasıdır. Burada dion

sistemleri üzerindeki elektrofilik merkezlere nükleofilik atakların olması sonucu intramoleküler siklizasyonlar gerçekleşmekte ve birçok siklik yapı elde

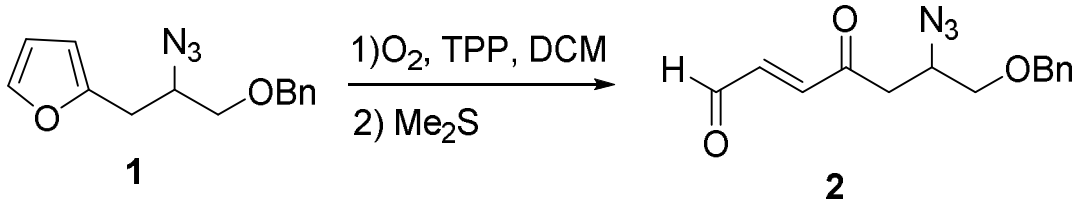
edilebilmektedir (Fall *et al.*, 2003, Patil *et al.*, 2008, Noutsias *et al.*, 2011).



Şekil-2:  $\alpha,\beta$ -doymamış-1,4-dion sistemlerindeki elektrofilik merkezler

Literatürde yapılan furan oksidasyon çalışmalarına bakıldığında Kazancıoğlu *et*

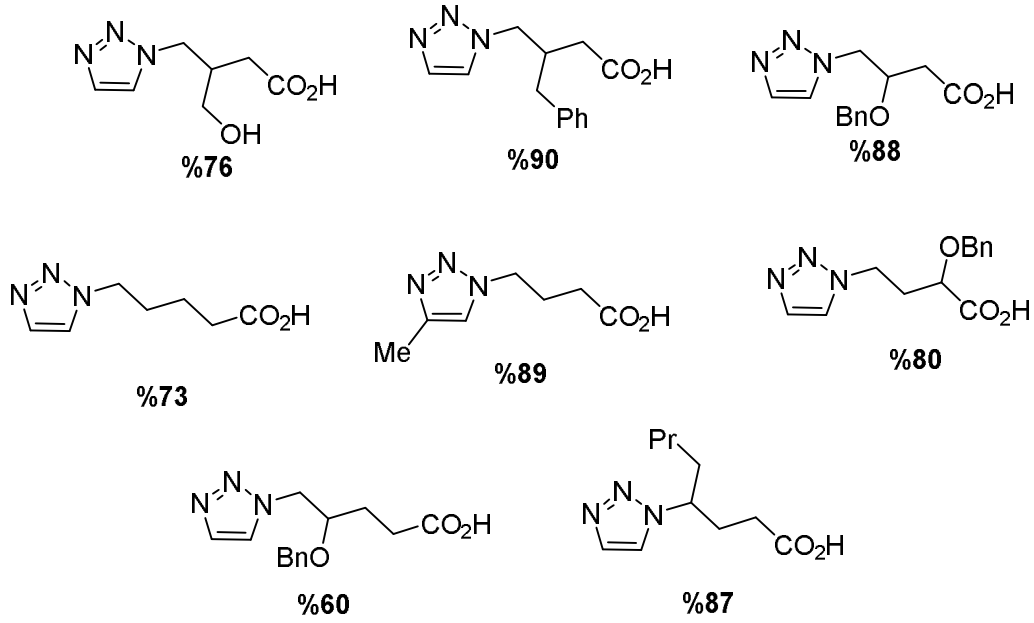
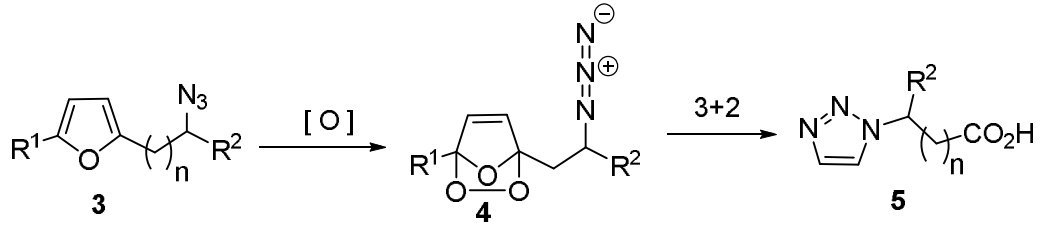
*al.* (2013) tarafından 10'a yakın azit sübtitüe furan türevi sentezi gerçekleştirilmiş ve bunların TPP sensitizer varlığında fotooksidasyon çalışmaları incelenmiştir. TPP sensitizerliğindeki fotooksidasyon sonucu  $\alpha,\beta$ -doymamış-1,4-diona başarılı şekilde geçilmiştir.



Şekil-2:  $\alpha,\beta$ -doymamış-1,4-dion oluşumu

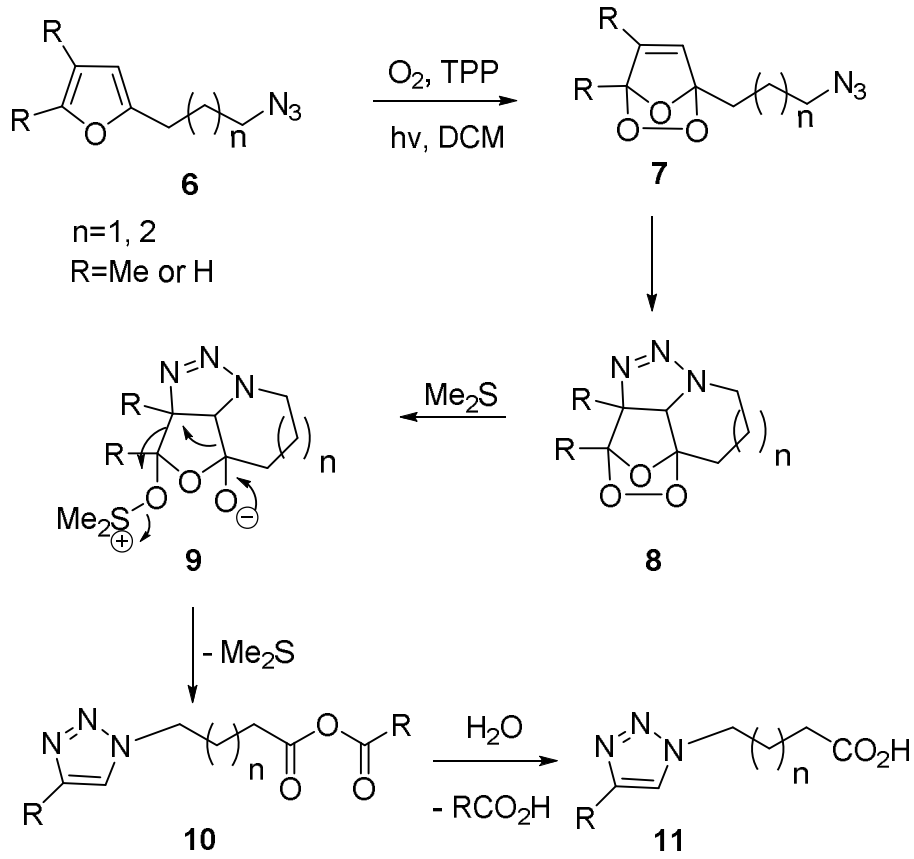
Azit sübtitüe furan türevlerinde azitin, 3. ve 4. karbona kaydırılarak yapılan oksidasyon çalışmalarında da ürün olarak triazol türevleri elde edilmiştir. Reaksiyon mekanizması incelendiğinde  $\alpha,\beta$ -doymamış-1,4-dionun oluşmadığı,

oksidasyon sonrası oluşan endoperoksitlere azit gruplarının 3+2 katılma yaparak yeni bir düzenlenme yöntemiyle triazollere geçildiği belirlenmiştir (Şekil-3).



Şekil-3: Triazol sentezi: [O], TPP, 500W Halogen Lamp., 2 saat, 0 °C

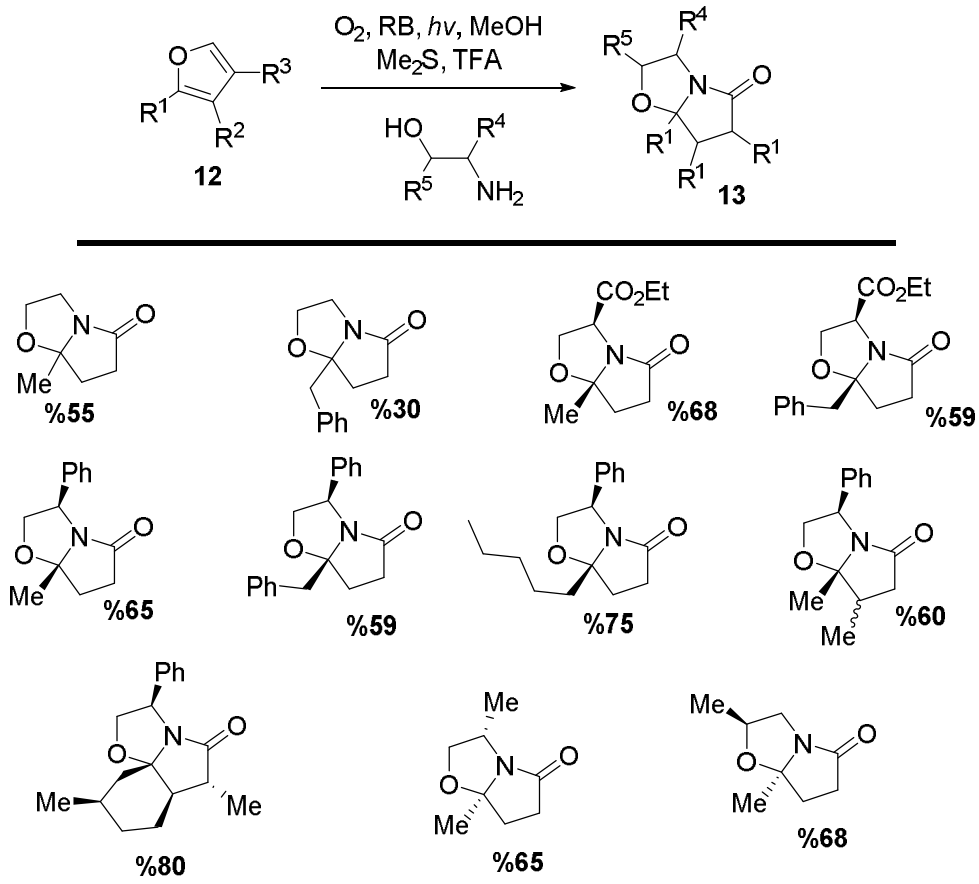
Makalede verilen mekanizmaya endoperoksite azit grubu 3+2 şeklinde bakıldığında furan önce sinlet oksijenle katıldıktan sonra yapı düzenlenerek oksitlenip endoperoksit oluşuyor. Oluşan triazollere geçiyor (şekil-4).



Şekil-4: Triazol oluşum mekanizması

Kalaitzakis et al. (2012) çeşitli süstitüe 1,2-aminoalkol furan bileşiklerinin oksidasyonu sonucu bisiklik lakton türevlerini sentezlemiştir. Ticari olarak satın alınan furan türevlerinin, ilk olarak RB (rose bengal) sensitizerliğinde oksidasyonu sonrasında aynı kaba sırasıyla  $\text{Me}_2\text{S}$ , yine ticari olarak satılan

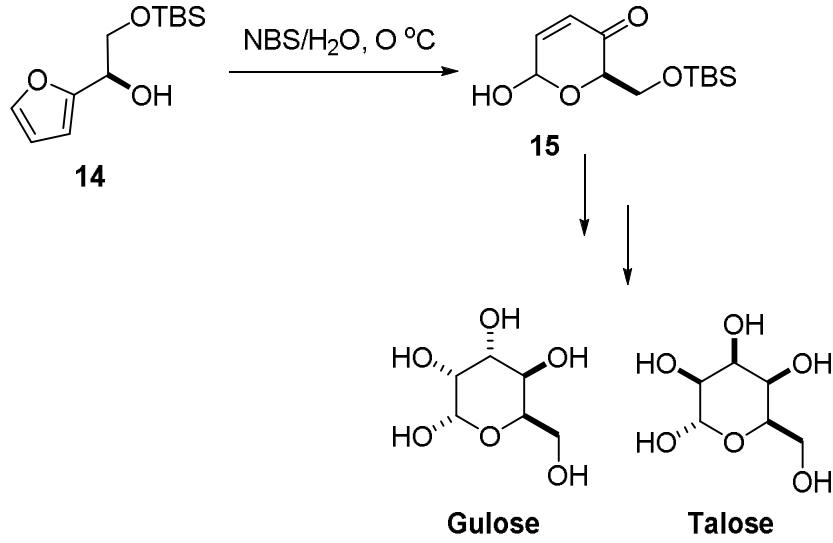
$\text{NH}_2$  ve OH ihtiva eden nükleofilik bileşikler ve son olarak da TFA ilave edilerek aynı balon içerisinde reaksiyon devam ettirilmiştir. One-pot olarak isimlendirilen reaksiyon şartlarında çeşitli heterosiklik (**13**) bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir (şekil-5).



Şekil-5: Bisiklik laktam sentezi

Harris ve Doherty (2000) 1. karbondaki hidroksi grubu içeren furan türevlerini kullanarak enantiyoselektif olarak Gulose ve Talose şeker türevlerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. 1. karbondaki hidroksi grubu içeren furan NBS ile

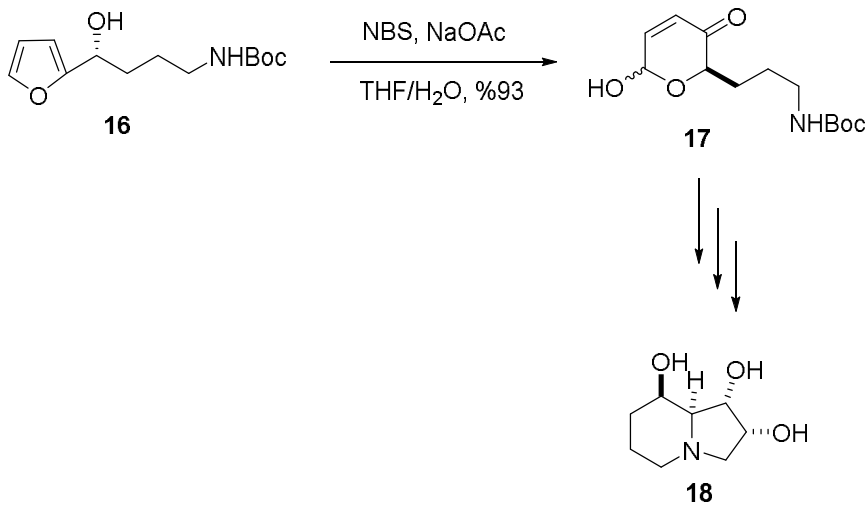
oksidasyona tabi tutulmuş ve hemiasetal (**15**) elde edilmiştir. Hemiasetal ilgili reaksiyon basamaklarına tabi tutularak hedef şeker türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (şekil-6).



Şekil-6: Gulose ve Talose şeker türevlerinin sentezi

Yine Abrams et al. (2008), 1. karbondaki hidroksi 4. karbondaki amin grubu içeren furan türevlerini kullanarak (-)-8a-epi-swainsonine'nin sentezini gerçekleştirmiştir. 16'nın NBS ile oksidasyonu sonucu hemiasetal (17)

yapısı sentezlenmiş ve buradan da bir seri reaksiyon sonucu antikanser aktivite gösteren (-)-8a-epi-swainsonine (18) ulaşılmıştır (şekil-7).



Şekil-7: (-)-8a-epi-swainsonine'nin sentezi

Sonuç olarak bu çalışmada literatürdeki furan oksidasyon yöntemleri tartışıldı. Furanın oksidasyonu sonucu oluşan  $\alpha,\beta$ -doymamış-1,4-dion sistemi ve oluşan endoperoksit üzerinden birçok önemli bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

**Kaynaklar:**

**Abrams JN, Babu RS, Guo H, Le D, Le J, Osbourn JM, Doherty GA, 2008.** De nova asymmetric synthesis of 8a-epi-swainsonine. *J Org Chem*, 73 (5): 1935-1940.

**Adger BM, Barrett C, Brennan JM, McKervey A, Murray RW 1991.** Oxidation of furans with dimethyldioxirane. *J Am Chem Soc*, 123 (15): 3472-3477.

**Burke MD, Berger EM, Schreiber SL 2004.** A synthesis strategy yielding skeletally diverse small molecules combinatorially. *J Am Chem Soc*, 126 (43): 14095-14104.

**Canoa P, Gandara Z, Perez M, Gago R, Gomez G, Fall Y 2011.** The Furan Approach to Oxacycles: New Entry to the Synthesis of Isodideoxynucleosides. *Synthesis*, 431.

**Clive DLJ, Minaruzzaman OL 2005.** Conversion of furans in to gamma-hydroxybutenolides: use of sodium chlorite. *J Org Chem*, 70 (8): 3318-3320.

**Cermola F, Iesce MR 2006.** Dye-sensitized photooxygenation of sugar-furans as synthetic strategy for novel C-nucleosides and functionalized exoglycals. *Tetrahedron* 62: 10694.

**Clive DLJ, Minaruzzaman Ou LG 2005.** Conversion of Furans into  $\gamma$ -Hydroxybutenolides: Use of Sodium Chlorite *J Org Chem*, 70: 3318.

**El Sayed KA, Mayer AMS, Kelly M, Hamann MT 1999.** The Biocatalytic Transformation of Furan to Amide in the Bioactive Marine Natural Product Palinurin. *J Org Chem*, 64: 9258.



- Fall Y, Vidal B, Alanso D, Gomez G 2003.** Synthesis of seven-membered oxacycles. Part 2: The furan approach. *Tetrahedron Lett*, 44: 4467-4469.
- Harris JM, Doherty AG 2000.** Enantioselective synthesis of 5-substituted  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones: application to the synthesis of styryllactones. *Tetrahedron Lett*, 41: 183-187.
- Kalaitzakis D, Montagnon T, Alexopoulou I, Vassilikogiannakis G 2012.** A versatile synthesis of meyers\_ bicyclic lactams from furans: singlet-oxygen-initiated reaction cascade. *Angew. Chem Int Ed*, 51 (35):8868-8871.
- Kazancioglu EA, Kazancioglu MZ, Fistikci M, Secen H, Altundas R 2013.** Photooxygenation of Azidoalkyl Furans: Catalyst-Free Triazole and New Endoperoxide Rearrangement. *Org. Lett.*, 15: 4790-4793
- Kelly AR, Kerrigan MH, Walsh PJ 2008.** Addition/Oxidative Rearrangement of 3-Furfurals and 3-Furyl Imines: New Approaches to Substituted Furans and Pyrroles *J Am Chem Soc*, 130: 4097.
- Koulocheri SD, Magiatis P, Skaltsounis A, Haroutounian SA 2001.** Asymmetric synthesis of gamma-keto-delta-lactam derivatives: application to the synthesis of a conformationally constrained surrogate of Ala-Ser dipeptide. *J Org Chem*, 66 (23): 7915-7918.
- Lepage L, Lepage Y 1983.** A Convenient Preparation of 1,4-Dicarbonyl Compounds by Ring Cleavage of Furans with Cerium(IV) Ammonium Nitrate. *Synthesis*, (12): 1018-1019.
- Massa A, Acocella MR, De Rosa M, Soriente A, Villano R, Scettri A 2003.** Mo(CO)<sub>6</sub>-Catalyzed oxidation of furan derivatives to E- and Z-enediones by cumyl hydroperoxide. *Tetrahedron Lett*, 44: 835.
- Montagnon T, Noutsias D, Alexopoulou I, Tofi M, Vassilikogiannakis G 2011.** Green

- oxidations of furans initiated by molecular oxygen that give key natural product motifs *Org Biomol Chem*, 9: 2031.
- Ngooi TK, Scilimati A, Guo Z-W, Sih C 1989.** A chemoenzymatic route to (-)-pyrenophorin. *J Org Chem*, 54 (4): 911-914.
- Noutsias D, Kouridaki A, Vassilikogiannakis G 2011.** Scope and limitations of the photooxidations of 2-( $\alpha$ -hydroxyalkyl)furans: synthesis of 2-hydroxy-exo-brevicomine. *Org Lett*, 13 (5): 1166-1169.
- O'Keefe BM, Mans DM, Kaelin DE, Martin SF 2010.** Total Synthesis of Isokidamycin *J Am Chem Soc*, 132: 15528.
- Patil NS, Stephens BE, Liu F 2008.** A tandem Baylis–Hillman-singlet oxygen oxidation reaction for facile synthesis of  $\gamma$ -substituted  $\gamma$ -hydroxybutenolides. *Tetrahedron*, 64 (48): 10831-10836.
- Piancatelli G, Scettri A, D'Auria M 1980.** Oxidative ring-opening of furan-derivatives to  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\gamma$ -dicarbonyl compounds, useful intermediates for 3-oxocyclopentenone synthesis. *Tetrahedron*, 36 (5): 661-663.
- Procko KJ, Li H, Martin SF 2010.** Approach Toward the Total Synthesis of 5-Hydroxyaloin A. *Org Lett*, 12: 5632.
- Stoye A, Quandt G, Brunnhofer B, Kapatsina E, Baron J, Fischer A, Weymann M, Kunz H 2009.** Stereoselective Synthesis of Enantiomerically Pure Nupharine Alkaloids from Castoreum. *Angew Chem Int Ed*, 48: 2228.
- Saqib M, Husain I, Kumar B, Shaw AK 2009.** Facile Synthesis of Enantiomerically Pure 2- and 2,3-Disubstituted Furans Catalysed by Mixed Lewis Acids: An Easy Route to 3-Iodofurans and 3-(Hydroxymethyl)furans. *Chem Eur J*, 15: 6041