

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PİPERONİLAMİN İÇEREN YENİ MONO VE  
DİKLORO  $\beta$ -LAKTAM TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Aykut SEVİMLİ**

**Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA**  
**Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA**  
**Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Hayriye GENÇ**

**Mayıs 2015**

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PIPERONİLAMİN İÇEREN YENİ MONO VE  
DİKLORO- $\beta$ -LAKTAM TÜREVLERİNİN SENTEZİ


YÜKSEK LİSANS TEZİ

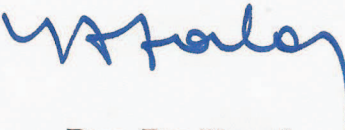
Aykut SEVİMLİ


Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 11/06/2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.

  
Yrd. Doç. Dr. Hayriye  
GENÇ  
Jüri Başkanı

  
Doç. Dr. Yusuf  
ATALAY  
Üye

  
Doç. Dr. Benan  
KILBAŞ  
Üye

## **BEYAN**

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Aykut SEVİMLİ

07.05.2015

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi çalışmamda, beni yönlendiren, çalışmalarım sırasında ilgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr.Hayriye GENÇ' e,

Tez çalışmam sırasında destek ve yardımlarını esirgemeyen hocalarım Sayın Doç. Dr. Mustafa ZENGİN, Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU ve Sayın Prof. Dr. Mustafa ARSLAN'a,

Lisans öğrenimim süresince bana bilimi sevdiren Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ndeki tüm hocalarıma,

Beni bugüne getiren maddi ve manevi olarak desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem Aynur SEVİMLİ başta olmak üzere tüm aileme ve fikirleri, destekleri ile hep yanımda olan tüm arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	viii
SUMMARY.....	ix
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Piperonilamin.....	4
2.2. $\beta$ -Laktamlar.....	4
2.2.1. $\beta$ -laktam (2-Azetidinon) sentez yöntemleri.....	5
2.2.1.1. Staudinger reaksiyonu.....	6
2.2.1.2. Ojima $\beta$ -laktam sentez yöntemi.....	8
2.2.1.3. Kinugasa reaksiyonu.....	8
2.2.1.4. Wasserman halkalaşma tepkimesi.....	8
2.2.1.5. Gilman-Speeter reaksiyonu.....	9
2.2.1.6. Alper reaksiyonu.....	10
2.2.1.7. İmidatlardan $\beta$ -laktam sentezi.....	10
2.2.1.8. Mitsinobu reaksiyonu.....	10
2.2.1.9. Torii reaksiyonu.....	11
2.2.1.10. Sililasetal bileşikleri ile $\beta$ -laktam sentezi.....	11

2.2.1.11. Wolff düzenlenmesi ile $\beta$ -laktam sentezi.....	11
2.2.2. Biyolojik olarak aktif $\beta$ -laktam bileşikleri.....	12
2.2.3. $\beta$ -laktamların anti-kanser özellikleri.....	14
2.2.4. Geleceğe bakış.....	16
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE METOD.....	17
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar.....	17
3.2. Deneysel Çalışmalar.....	17
3.2.1. İmin sentezi.....	17
3.2.2. $\beta$ -laktam sentezi.....	18
3.2.2.1. Yöntem A.....	18
3.2.2.2. Yöntem B.....	18
BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR VE SONUÇLAR.....	20
4.1. Monokloro $\beta$ -Laktam Türevlerinin Sentezi İle İlgili Deney Verileri.....	20
4.2. Dikloro $\beta$ -Laktam Türevlerinin Sentezi İle İlgili Deney Verileri.....	23
BÖLÜM 5.	28
SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	
5.1. Monokloro $\beta$ -Laktam Türevlerinin Sentez Sonuçlarının Yorumlanması.....	28
5.2. Dikloro $\beta$ -Laktam Türevlerinin Sentez Sonuçlarının Yorumlanması.....	29
KAYNAKLAR.....	32
EKLER.....	36
ÖZGEÇMİŞ.....	50

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

$\mu\text{M}$	: Mikrometre
$^{13}\text{C}$ NMR	: Karbon nükleer manyetik rezonans
$^1\text{H}$ NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans
bs	: Geniş singlet
$\text{CDCl}_3$	: Dötoro kloroform
d	: Dublet
ek	: Ekivalent
EN	: Erime noktası
EtOAc	: Etil asetat
HCl	: Hidroklorik asit
Hz	: Hertz
$J$	: Etkileşme sabiti
m	: Multiplet
MHz	: Megahertz
ml	: Mililitre
mmol	: Milimol
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
o	: Orto
$^{\circ}\text{C}$	: Derece santigrat
p	: Para
ppm	: Milyonda bir
s	: Singlet
t	: Triplet
$\alpha$	: Alfa
$\beta$	: Beta
$\delta$	: Kimyasal kayma

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1.	(a) Penisilin ve (b) Sefalosporin bileşiklerinin yapıları.....	1
Şekil 1.2.	(a) Klavulanik asit, (b) Thienamycin ve (c) Olivanik asitin bileşik yapıları.....	2
Şekil 1.3.	(a) Monosiklik $\beta$ -laktam ve (b) Monobaktamın bileşik yapıları...	3
Şekil 2.1.	Cefaranoide genel formülü.....	4
Şekil 2.2.	B-laktam genel yapısı.....	4
Şekil 2.3.	Staudinger reaksiyonu.....	6
Şekil 2.4.	Staudinger reaksiyonu ile $\beta$ -laktam oluşum mekanizması.....	6
Şekil 2.5.	Staudinger reaksiyonu ile trans ve cis ürün oluşumu.....	7
Şekil 2.6.	B-laktam oluşumunda stereokimyayı etkileyen şartlar.....	7
Şekil 2.7.	Lityum kiral ester enolat-imin siklokondensasyon yöntemi.....	8
Şekil 2.8.	Kinugasa reaksiyonu ile $\beta$ -laktam sentezi.....	8
Şekil 2.9.	Wasserman halkalaşma tepkimesi.....	9
Şekil 2.10.	Gilman-Speeter reaksiyonu.....	9
Şekil 2.11.	Alper reaksiyonu.....	10
Şekil 2.12.	N-fenil formimidat ve asit klorürle $\beta$ -laktam sentezi.....	10
Şekil 2.13.	Mitsunobu reaksiyonu.....	10
Şekil 2.14.	Torii reaksiyonu.....	11
Şekil 2.15.	Sililasetal bileşikleri ile $\beta$ -laktam sentezi.....	11
Şekil 2.16.	Wolff Düzenlenmesi ile $\beta$ -laktam sentezi.....	12
Şekil 2.17.	Laktam antibiyotiklerinin yapısal sınıflandırılmaları; (a) Penam, (b) Cephem, (c) Penem, (d) Monobaktam (e) Carbapenem ve (f) Trinem.....	12
Şekil 2.18.	Nocardicin A ve Nocardicin B bileşiklerinin yapıları.....	13



Şekil 2.19.	(a) Sulfazecin, (b) Isosulfazecin, (c) “SQ 26,180”, (d) “SQ 26,823”, (e) “SQ 26,700” ve (f) MM, 42842 bileşiklerinin yapıları.....	14
Şekil 2.20.	İnsan kanser hücre dizileri üzerindeki $\beta$ -laktam bileşiklerinin moleküler yapıları.....	15
Şekil 3.1.	Piperonil aminden imin türevlerinin sentezi.....	17
Şekil 3.2.	Piperonil iminden monokloro- $\beta$ -laktam türevlerinin sentezi.....	18
Şekil 3.3.	Yöntem A ile monokloro- $\beta$ -laktam oluşum mekanizması.....	19
Şekil 3.4.	Piperonil iminden dikloro- $\beta$ -laktam türevlerinin sentezi.....	19

## ÖZET

Anahtar kelimeler:  $\beta$ -laktam, 2-azetidion, piperonil amin

Antibiyotik olarak ilk kullanılan ilaç olan penisilin etkisinin yapısında bulunan  $\beta$ -laktam halkasından kaynaklandığı kanıtlanmıştır. Canlı yaşamını kolaylaştıran ve hayat kalitesini artıran antibiyotikler, dünya üzerinde hakkında en çok çalışılan ilaç ailesidir. Bunun temel nedeni kullanım sıklığı ile birlikte bakterilerin direnç geliştirmesi sonucu antibiyotiklerin etkisinin azalması ve hatta tamamen etkisiz hale gelmesidir. Antibiyotik olarak ilk kullanılan ilaç penisilindir. Penisilin etkisinin yapısında bulunan  $\beta$ -laktam (2-azetidion) halkasından kaynaklandığı kanıtlanmıştır. Bunun yanı sıra, 2-azetidion halkası içeren bileşiklerin farklı biyolojik aktiviteleri de rapor edilmiştir. Antibakteriyel, antikanser, antiviral aktivite ve enzim inhibitör etkileri olan 2-azetidion halkası içeren bileşikler bildirilmiştir. Ayrıca, biyolojik önemi bulunan farklı heterosiklik bileşiklerin hazırlanması için de kullanılmaktadır. Bu nedenlerden 2-azetidion kimyasının araştırılması sentetik ve ilaç kimyacıları için ilgi odağı olmaya devam etmektedir.

Bu çalışmada öncelikle 8 imin bileşiği ve ardından 14 yeni  $\beta$ -laktam türevi sentezlenmiştir.

# SYNTHESIS OF NEW MONO AND DICHLORO $\beta$ -LAKTAM DERIVATIVES CONTAINING PIPERONYLAMINE

## SUMMARY

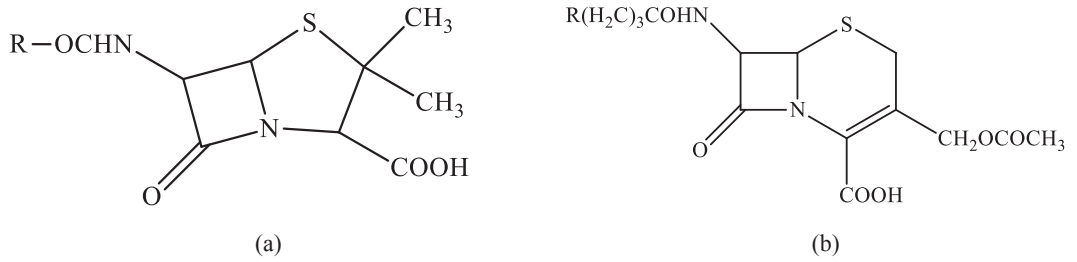
Keywords:  $\beta$ -lactam, 2-azetidinone, piperonyl amine

The effect of penicillin which is the first antibiotic is caused by  $\beta$ -lactam ring (2-azetidinone) in the structure has been proven. The most widely employed classes of drugs are  $\beta$ -lactam, an antibiotic family, since it both facilitates of living and improves the quality of life. The main reason for this is the frequent usage of the drugs ensues the effect of that the bacteria's becomes antibiotic resistant, though in some circumstances becoming completely neutralize. Besides, some other types of biological activity have been reported in compounds containing 2-azetidinone ring. Antibacterial, anticancer, antiviral activity and enzyme inhibitor effect have been informed in molecules containing 2-azetidinone ring. This compounds have also been used for the preparation of different heterocyclic compounds of biological significance. Due to these reasons, The investigation of chemistry of 2-azetidinone continue to appeal the synthetic and medicinal organic chemists.

In this study, primarily 8 imine compounds and then 14 new  $\beta$ -lactam derivatives were synthesized.

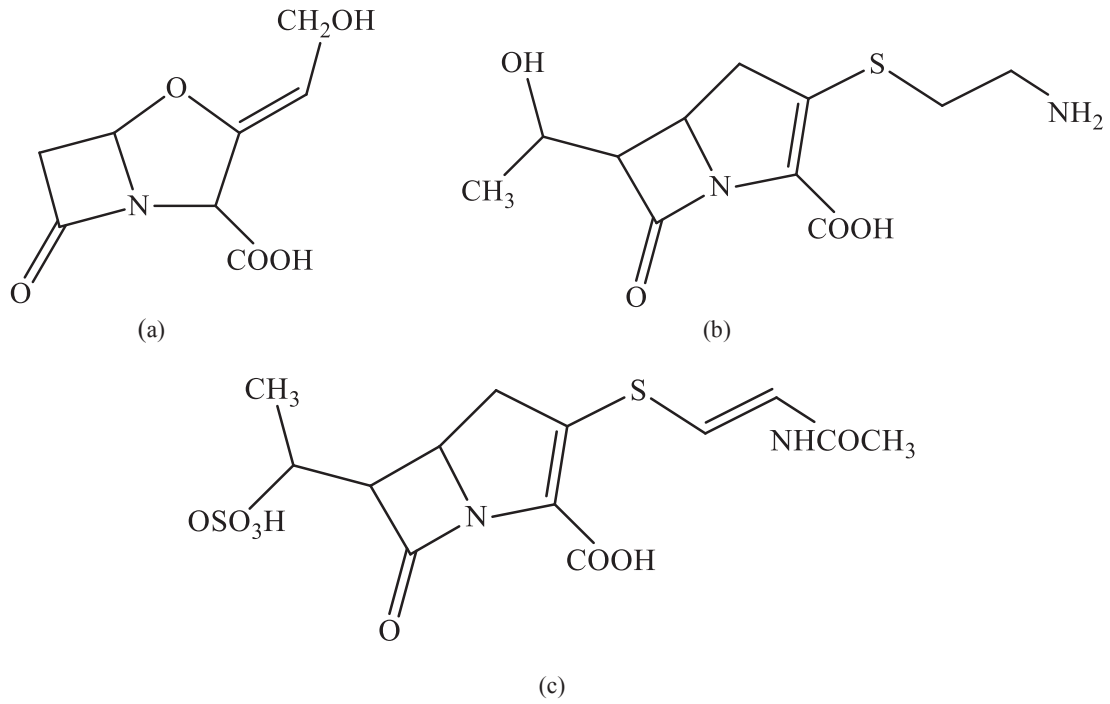
## BÖLÜM 1. GİRİŞ

Sir Alexander Fleming 1929’da kazara olağanüstü tıbbi özellikleri yanı sıra tedavi edici özelliklere sahip penisilini keşfetti. Penisilin keşfiyle  $\beta$ -laktam organik kimyada önemli bir yer almıştır [1-3]. Yapılan yoğun çalışmalar neticesinde 1944 yılında Oxford Üniversitesi biyokimyacıları Howard Florey ve Ernst Chan, penisilinin dayanıklı aktif şeklini büyük ölçekte sentezlemeyi başarmışlar ve böylece penisilin ilk kez tedavi amaçlı kullanılmıştır [4]. Penisilinin kemoterapötik özelliklerinin tanıtımının ardından, Sardinya’da Profesör Brotzu tarafından antibiyotik üreten bir organizma araması yapıldı. Kanalizasyon çıkışına yakın deniz suyundaki mikrobiyal florayı inceledi. 1948 yılında bazı gram-pozitif ve gram-negatif organizmalara karşı aktivitesi olan antibakteriyel materyal ile üretilen sefalosporinin keşfini bildirdi (Şekil 1.1) [1-3]. Sardinya’daki sefalosporinler ile ilgili deneyler Oxford Üniversitesinde yapıldı ve organik çözücüler içinde kolaylıkla ekstre edilebilir olan asidik bir antibiyotik içerdiği kanıtlandı.



Şekil 1.1. (a) Penisilin ve (b) Sefalosporinin bileşik yapıları.

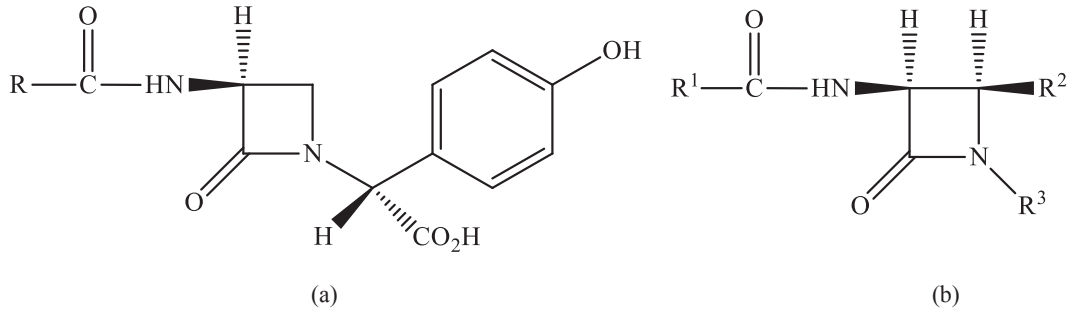
Penisilin ve sefalosporinlere karşı direnç, antibiyotiklerin doğada meydana gelme olasılığı, yeni bileşiklerde mikroorganizmaların taramasını başlatmak için bilim adamlarını harekete geçirdi. Bu girişimler Streptomyces’den klavanik asit, thienamycin ve olivanik asitin izolasyonu ve keşfiyle sonuçlandı (Şekil 1.2) [1].



Şekil 1.2. (a) Klavulanik asit, (b) Thienamycin ve (c) Olivanik asitin bileşik yapıları

Diğer yandan bakteriler penisiline karşı verdikleri yaşam mücadelesinde olağanüstü bir müdafaa silahı olan  $\beta$ -laktamazları geliştirmişlerdir.  $\beta$ -laktamazlar, bakteriler tarafından kromozomlar, plazmidler ya da transpozonlar vasıtası ile sentezlenen ve  $\beta$ -laktam antibiyotiklerindeki 2-azetidinon halkasında bulunan amid bağlarını parçalayarak penisilinin etkisini ortadan kaldıran enzimlerdir [4]. Bu antibiyotikler, başlangıçta bakterileri kolaylıkla öldürebilmesine karşın bu bakteri topluluğu içinde fazla miktarda  $\beta$ -laktamaz sentezleyen yapısal mutantlar öldürülemez ve enfeksiyon bölgesinde kalırlar. Zamanla  $\beta$ -laktam antibiyotiklerinin çoğuna karşı dirençli hale gelirler. Bu nedenle sürekli olarak  $\beta$ -laktamazların etkisini azaltabilmek amacıyla yeni  $\beta$ -laktam antibiyotik aileleri geliştirilmektedir. Sürekli yenilenen antibiyotikler günümüzde de bulaşıcı hastalıklara karşı geniş çapta koruma amacıyla kullanılmaktadır [5].

Daha sonra Japon bir grup Nocardia bakterisi sıvısından ilk doğal monosiklik  $\beta$ -laktamı üretmiştir.



Şekil 1.3. (a) Monosiklik  $\beta$ -laktam ve (b) Monobaktamın bileşik yapıları

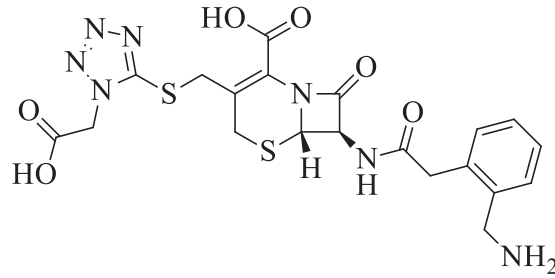
$\beta$ -laktam antibiyotiklerinin bilinen üreticileri mantar ve aktinimiçettir. Squibb şirketindeki bilimsel bir grup genelde monobaktamlar diye adlandırılan bakteri tarafından üretilen ilk monosiklik  $\beta$ -laktamları rapor etti (Şekil 1.3) [1].

$\beta$ -laktam ve 2-azetidinon, siklobütan amitlere verilen genel isimlerdir. Penisilinin antibiyotik etkisinin içerdiği  $\beta$ -laktam halkasından kaynaklandığı kanıtlandıktan sonra bu halkanın önemi giderek artmış ve sentezi için günümüze dek süren olabildiğince fazla çalışma yapılmıştır [5].

## BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Piperonilamin

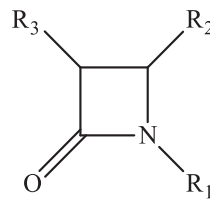
Yaygın ismi Piperonilamin olan 1,3-Benzodioxole-5-methylamine, 3,4-(Methylenedioxy) benzylamine bileşiği, primer amino metil grubu taşıyan aromatik bir bileşiktir. Bu tür bileşiklerin çoğu yaygın olarak kullanılan biyoaktif moleküller veya bu tür moleküllerin öncüleridir [6-9]. Yapısında hem fenil metil amin hem de  $\beta$ -laktam grubu bulunduran antibakteriyel ilaçlara Ceforanide örnek gösterilebilir (Şekil 2.1) [10].



Şekil 2.1. Ceforanide genel formülü

### 2.2. $\beta$ -Laktamlar

Genel olarak  $\beta$ -laktam olarak bilinen 2-Azetidinonlar organik ve tıbbi kimya arasında iyi bilinen heterosiklik bileşiklerdir (Şekil 2.2) [2, 11]. 2-azetidinon,  $\beta$ -laktam türevlerinin en önemli kısmını oluşturur [12-15].



Şekil 2.2.  $\beta$ -laktam genel yapısı

Heterosiklik  $\beta$ -laktamlar halen tıpta kullanılan en yaygın ve reçete edilen antibiyotiklerdir. Bu antibiyotikler insanlık bilimine önemli bir katkı olarak düşünülüyor. En yaygın olarak kullanılan penisilinler, sefalosporinler, karumonam, aztreonam, thienamycine ve nocardicins gibi antibiyotiklerin hepsi  $\beta$ -laktam halkaları içerirler. Antibiyotik yapısının bir parçası olan azetidionlar, ilginç biyolojik aktivite sergilediği bilinmektedir. Özellikle klor içeren  $\beta$ -laktam moleküllerinin büyük bir kısmı güçlü antibakteriyel, antimikrobiyal, inflamatuvar, antikonvülzan antitüberküler etkilere sahiptir. Ayrıca enzim inhibitörü fonksiyonları ve merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olmaktadır. 2-Aminobenzothiazoles diüretik, anti-ülser, antihistamin ve anti-kanser özellikleri gibi antimikrobiyal ve çeşitli diğer farmakolojik aktivitelere sahip heterosiklerin bir sınıfını teşkil ederler [16]. Antibakteriyel aktivitenin yanı sıra biyolojik aktivitenin bazı türleride  $\beta$ -laktam halkası içeren bileşiklerde rapor edilmiştir.  $\beta$ -laktam antibiyotiklerinin uzun süreli kullanımını bakteriler üzerinde seçici bir basınç uygular ve dirençli organizmaların çoğalmasına izin verir. İlaç endüstrisi tarafından çok sayıda sentetik ve yarı-sentetik  $\beta$ -laktam antibiyotiklerin geliştirilmesi  $\beta$ -laktam antibiyotik ve daha belirli bir antibakteriyel aktivite gösteren ilaçlar için ihtiyaç direnci artan bakterilerden kaynaklanıyordu [17]. Bu tür biyolojik aktiviteler anti mikrobiyal, anti-tüberküloz, anti-inflamatuvar, antikonvulsan, lokal anestezipler ve hipo glesimik maddeler içerir. Buna ek olarak, bu bileşikler gıda ve kozmetik katkı maddesi olarak kullanılır [18].  $\beta$ -laktamlar ayrıca organik bileşiklerin biyolojik olarak önemli birçok sınıfına sintonlar olarak hizmet etmektedir [19]. Aldehitler, asit / asit halitler ve aminler gibi  $\beta$ -laktamlar kiral başlangıç malzemelerinin diastereoselektif sentezinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kiral aldehit b karbonlu bir heteroatoma bağlı olduğu zaman stereo seçiciliği yüksek seviyeler elde edilmiştir [20].

### **2.2.1. $\beta$ -laktam (2-azetidion) sentez yöntemleri**

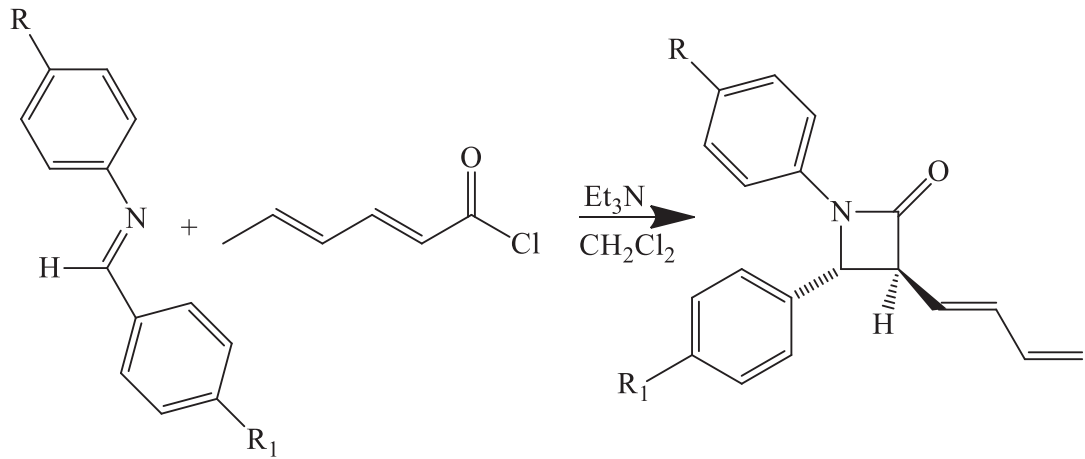
Yeni ve daha duyarlı tarama tekniklerinden dolayı  $\beta$ -laktam antibiyotikleri ve bilinen üretim organizmaların sayısı artmaktadır.  $\beta$ -laktam bileşikleri sentetik türevlendirme ile ilerleme kaydetmiştir. Bir çok yöntem literatürde rapor edilmesine rağmen en çok



kabul göreni iminlerin ketenlere [2+2] siklo katılma reaksiyonlarını içeren Staudinger reaksiyonudur. Bu yöntemlerden bazıları bu çalışmada listelenecektir [15].

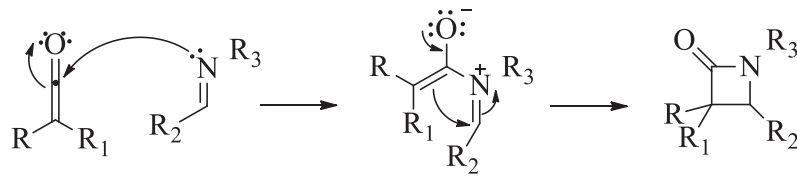
### 2.2.1.1. Staudinger reaksiyonu (Keten-imin siklo katılması)

İlk  $\beta$ -laktam 1907'de Herman Staudinger tarafından sentezlenmiştir (Şekil 2.3) [2]. Staudinger keten-imin siklo katılma reaksiyonu azetidion sentezi için en yaygın yöntemdir [11]. Azetidionlar aldehit ve amino bileşiklerinin yoğunlaşma ürünü olan Schiff bazlarından hazırlanabilir. Hem Schiff bazları hem de ketenlerin hazır elverişliliğinden dolayı özellikle bu yöntem  $\beta$ -laktamlar için kullanışlı ve ekonomik girişimler sağlar [21].



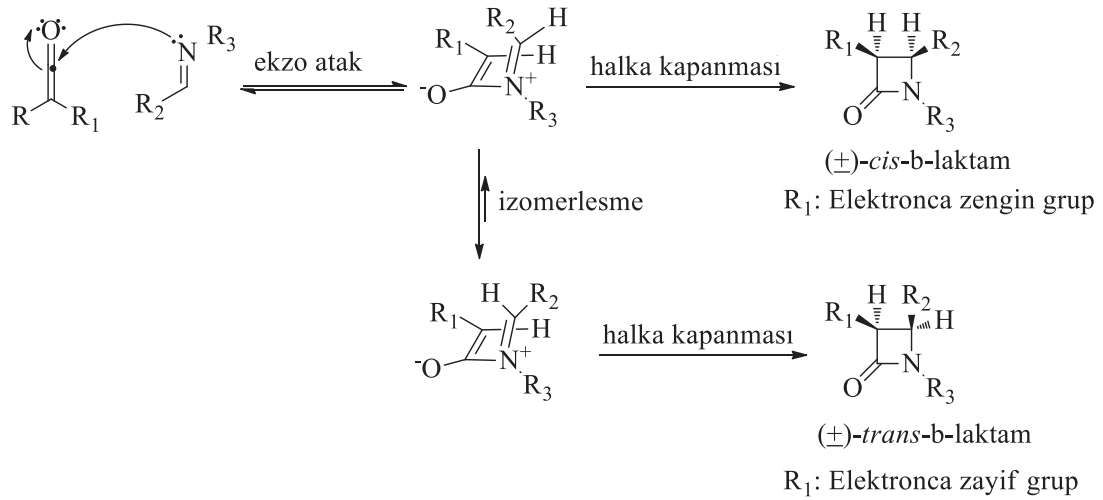
Şekil 2.3. Staudinger reaksiyonu

İmin ve keten bileşiklerinin ikisi de hem nükleofil hem elektrofil özellik gösteren moleküllerdir. Staudinger reaksiyonunda ilk basamakta imin nükleofil gibi davranıp ketene saldırır ve bir zwitter iyon ara ürünü oluştururlar, sonrasında molekül içi halkalanma reaksiyonu ile  $\beta$ -laktam halkası meydana gelmektedir (Şekil 2.4) [22].



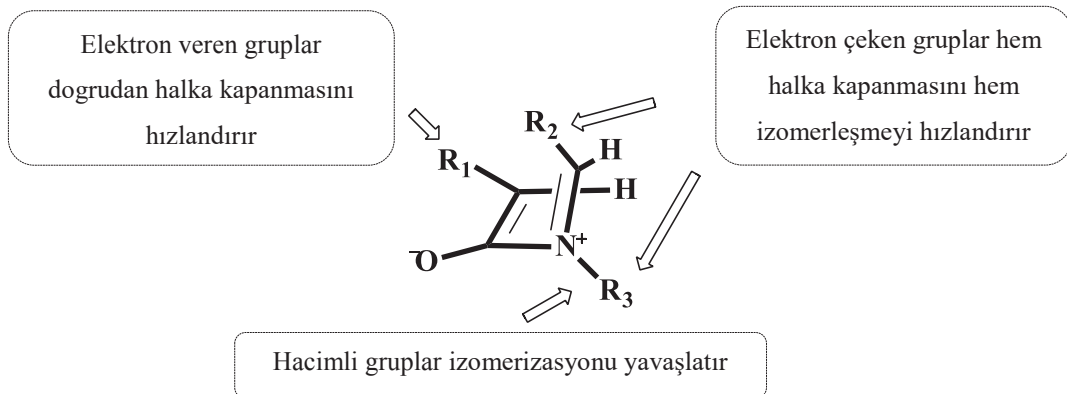
Şekil 2.4. Staudinger Reaksiyonu ile  $\beta$ -laktam oluşum mekanizması

Halka kapanma basamağı büyük olasılıkla enolatın imine molekül içi nükleofilik katılmasıyla olur ki bu basamakta keten ve imin sübstituentlerinin elektronik etkisi önemli rol oynamaktadır. Elektronca zengin keten ile elektronca fakir imin sübstitüentleri doğrudan halka kapanmasını hızlandırmaktadır ve öncelikli olarak *cis*- $\beta$ -laktam oluşumuna yol açarlar. Elektronca fakir keten ile elektronca zengin imin sübstitüentleri bir araya geldiğinde ise, halka kapanması yavaşlar ve öncelikli olarak *trans*- $\beta$ -laktam oluşumu gerçekleşir (Şekil 2.5) [23].



Şekil 2.5. Staudinger Reaksiyonu ile *trans* ve *cis* ürün oluşumu

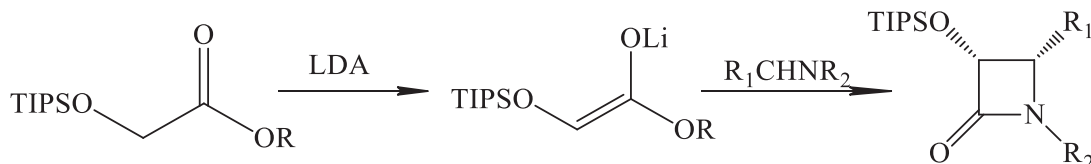
Oluşacak 2-azetidion halkasının stereokimyası, imin ve asetil klorürün yapısına, kullanılan baz ya da çözücü cinsine, reaksiyon şartlarına ve hatta reaktiflerin katılma sırasına bağlıdır (Şekil 2.6) [24].



Şekil 2.6.  $\beta$ -laktam oluşumunda stereokimyası etkileyen şartlar

### 2.2.1.2. Ojima $\beta$ -laktam sentez yöntemi

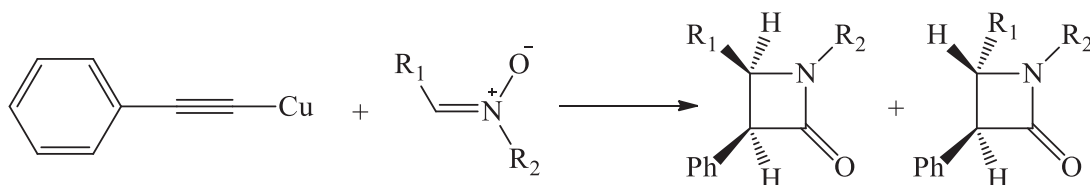
1992 yılında, Ojima grubu iyi verim ve büyük bir enantiomerik saflıkta  $\beta$ -laktam sentezlemek için lityum-kiral ester enolat-imin siklokondensasyon yöntemini kullanmıştır (Şekil 2.7) [25].



Şekil 2.7. Lityum kiral ester enolat-imin siklokondensasyon yöntemi

### 2.2.1.3. Kinugasa reaksiyonu

Cu(I)-asetilit ve bir nitrondan  $\beta$ -laktam oluşumu Kinugasa reaksiyonu olarak bilinir. 1972 yılında, Kinugasa bu reaksiyonu susuz piridin içerisinde bakır asetilit ve nitron kullanarak bildirdi. [26]. Bu reaksiyonları oda sıcaklığında ve nitrojen gazı altında kısa süreli olarak gerçekleştirdi. Benzer cis ürünleri % 51-60 verimlerde izole edilmiştir. 1976 yılında Ding ve Irwin Kinugasa reaksiyonunun tam mekanizmasını bildirdi (Şekil 2.8) [27].

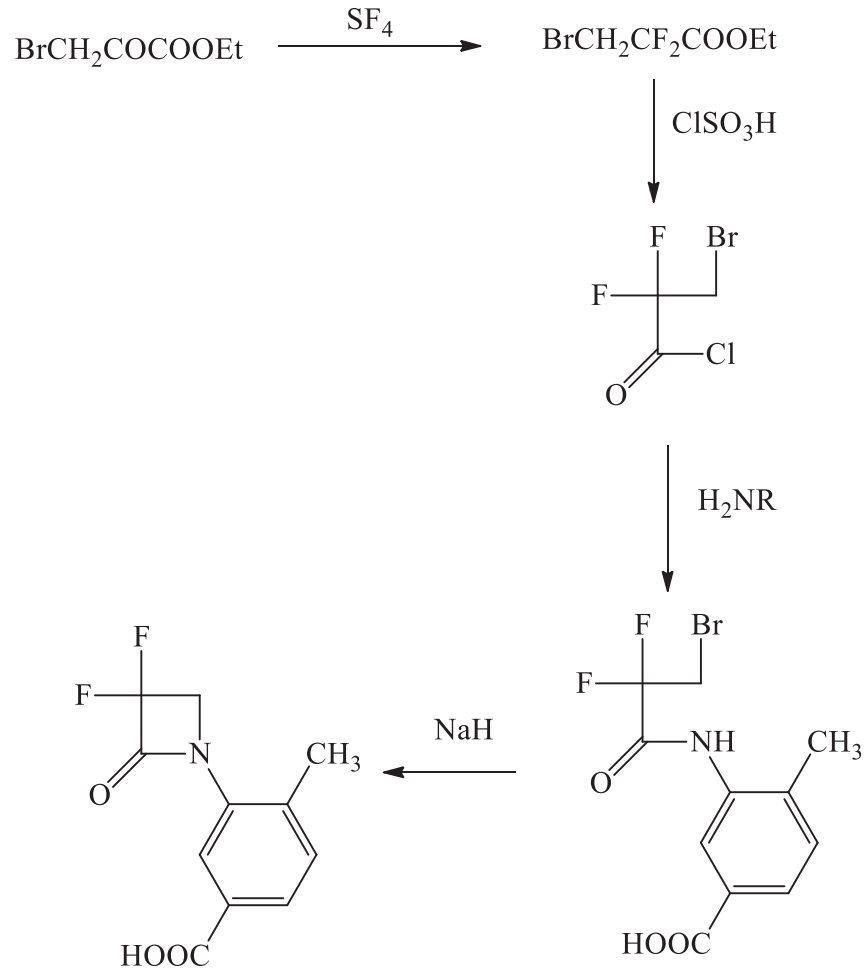


Şekil 2.8. Kinugasa reaksiyonu ile  $\beta$ -laktam sentezi

### 2.2.1.4. Wasserman Halkalaşma Tepkimesi

Roger Joyeau ve arkadaşları  $\beta$ -laktamlar tarafından enzimatik halka açılması için 2-azetidionların tutarlılığı üzerinde çalıştılar.  $\alpha$  grubuna komşu olan halojenin C=O'nin IR emilimini arttıracaklarını önerdiler. Bu açıdan  $\beta$ -laktam reaktivite kriterlerinden biridir. Büyük bir sterik engel ortaya çıkarmayan flor kullanımı

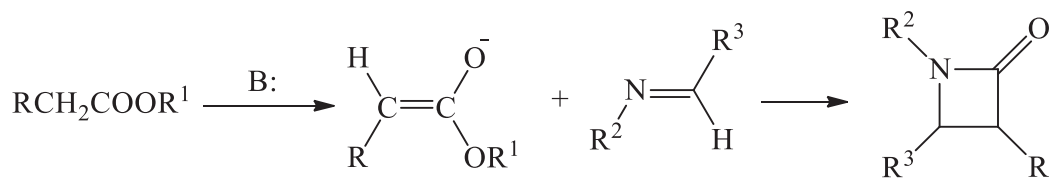
mümkün biyolojik efekt ve  $\beta$ -laktama karşı kararlılık için özellikle ilgi çekicidir (Şekil 2.9) [28].



Şekil 2.9. Wasserman halkalaşma tepkimesi

### 2.2.1.5. Gilman-Speeter reaksiyonu

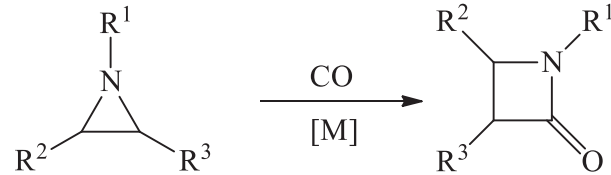
Gilman-Speeter reaksiyonu iminler ile anyon enolatların birleştirilmesidir (Şekil 2.10) [29].



Şekil 2.10. Gilman-Speeter reaksiyonu

### 2.2.1.6. Alper reaksiyonu

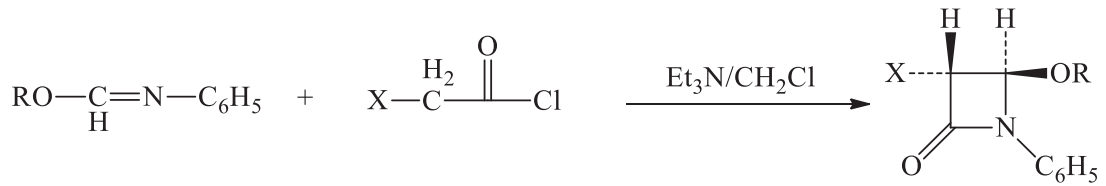
Alper reaksiyonu metal katalize edilmiş CO ile aziridinlerin halka genişlemesine benzer (Şekil 2.11) [29].



Şekil 2.11. Alper reaksiyonu

### 2.2.1.7. İmidatlardan β-laktam sentezi

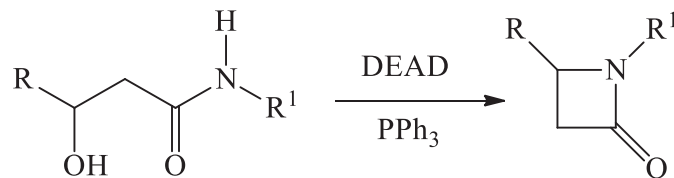
Cardellini ve onun grubu asit klorürlü imin üzerinden alkoksi β-laktamların sentezini bildirmiştir (Şekil 2.12) [30].



Şekil 2.12. N-fenil formimidat ve asit klorürle β-laktam sentezi

### 2.2.1.8. Mitsunobu reaksiyonu

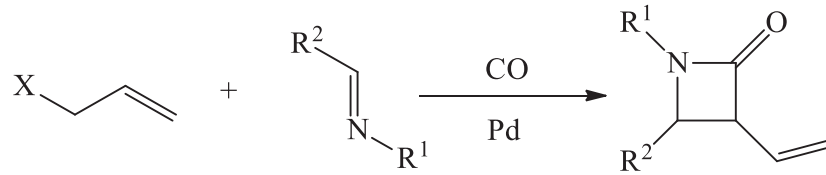
Mitsunobu reaksiyonu, uygun amidlerin intramoleküler siklizasyonudur (Şekil 2.13.) [29].



Şekil 2.13. Mitsunobu reaksiyonu

### 2.2.1.9. Torii reaksiyonu

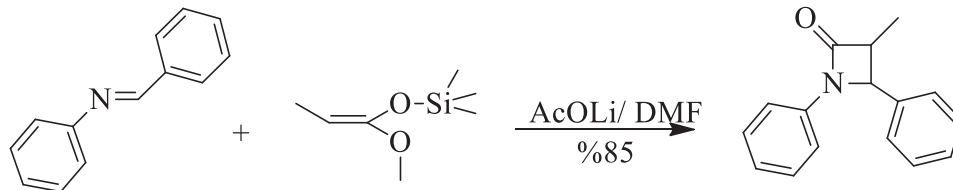
Torii reaksiyonu iminler ile allil türevlerinin bir metal katalizli siklo karbonilasyonudur (Şekil 2.14.) [29].



Şekil 2.14. Torii reaksiyonu

### 2.2.1.10. Sililasetal bileşikleri ile $\beta$ -laktam sentezi

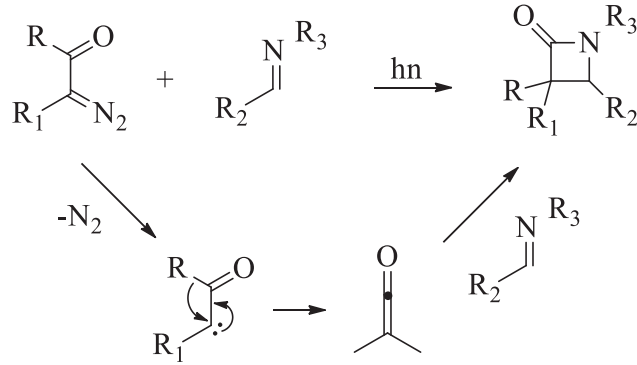
Literatürde kullanılan, yüksek verimli diğer  $\beta$ -laktam sentez yöntemlerinden biri de sililasetal grupları taşıyan bileşikler ile iminlerin reaksiyonudur (Şekil 2.15) [31, 32].



Şekil 2.15. Sililasetal bileşikleri ile  $\beta$ -laktam sentezi

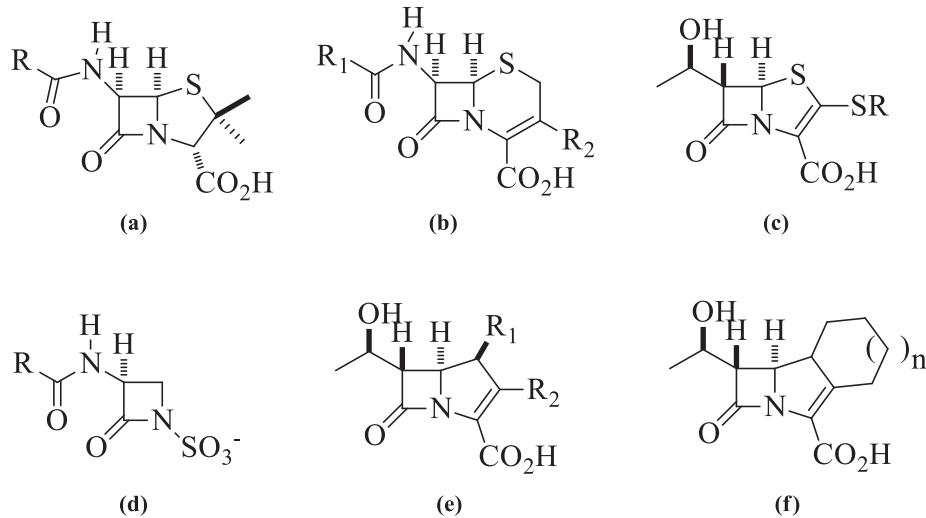
### 2.2.1.11. Wolff düzenlenmesi ile $\beta$ -laktam sentezi

Difenil ketenler kararlı olmasına rağmen diğer keten türevleri çabucak polimerize olur. Bu nedenle genellikle reaksiyondan hemen önce hazırlanırlar. Keten hazırlama yöntemlerinden biri de Wolff düzenlenmesi olarak bilinen  $\alpha$ -diazoketon bileşiklerinden ısı, ışık veya geçiş metali katalizörleri yardımıyla keten elde etme yöntemidir (Şekil 2.16.) [33-36].

Şekil 2.16. Wolff Düzenlenmesi ile  $\beta$ -Laktam Sentezi

### 2.2.2. Biyolojik olarak aktif $\beta$ -laktam bileşikleri

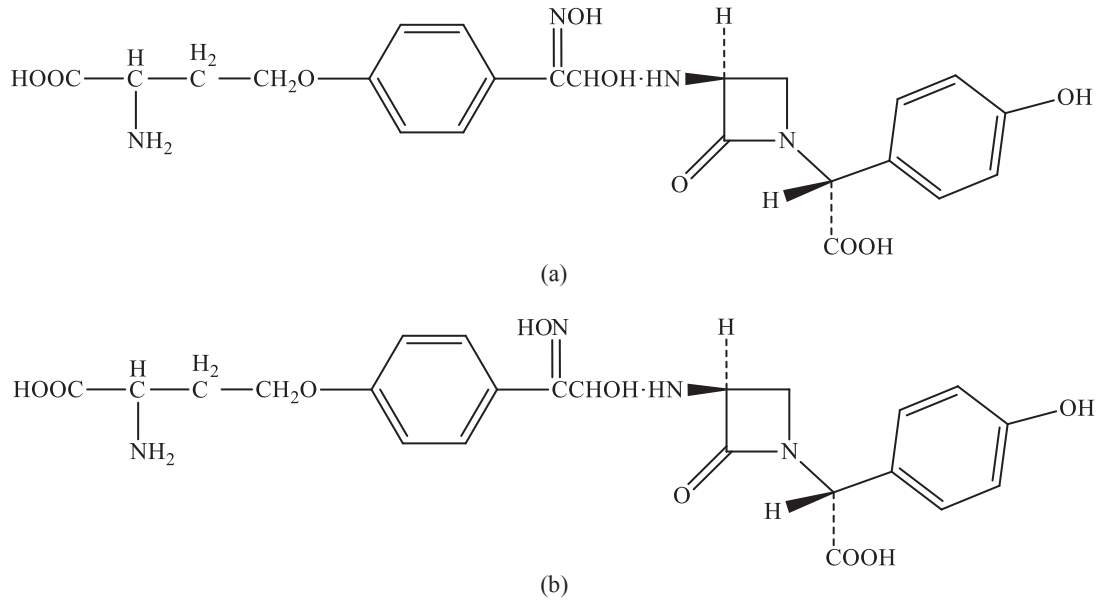
$\beta$ -Laktam antibiyotikleri monosiklik (monobaktam) olabildikleri gibi 4 üyeli  $\beta$ -laktam halkasına bitişik 5 üyeli (penam ve penemler) veya 6 üyeli (cepham ve cephemler) heterosiklik bileşik içeren doymuş veya doymamış türevleri de mevcuttur (Şekil 2.17) [37].



Şekil 2.17. Laktam antibiyotiklerinin yapısal sınıflandırılmaları; (a) Penam, (b) Cephem, (c) Penem, (d) Monobaktam, (e) Carbapenem, (f) Trinem

Nocardicin A özellikle *Escherichia coli* türü Gram-negatif bakterisi, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus sp.*, *Serratia marcescens* ve *Neisseria sp.*'ye karşı nispeten yüksek etkili monosiklik  $\beta$ -laktamın ilk örneği iken Nocardicin B'nin daha zayıf aktivitesi olduğu kanıtlandı. Bu antibiyotikler bir kaç bakımdan benzersizdir. Onlar

doğal olarak meydana gelen nispeten yüksek etkiye sahip monosiklik  $\beta$ -laktam antibiyotikleridir. Bunlar ayrıca kendine özgü oksim fonksiyonuna sahiptir. Doğada ender bulunan p-hidroksi fenilglisin içerirler (Şekil 2.18) [1].

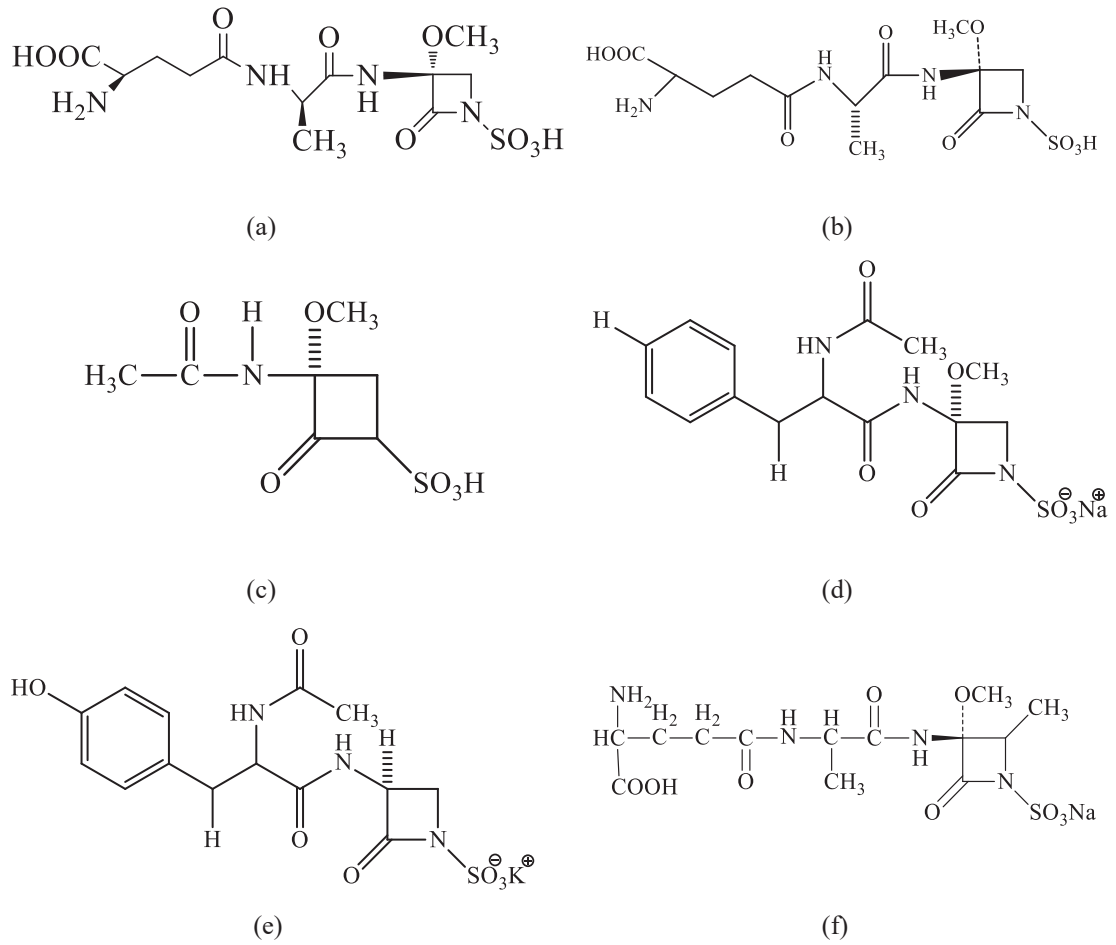


Şekil 2.18. (a) Nocardicin A ve (b) Nocardicin B bileşiklerinin yapıları

1981 yılında sulfazecin (a) *Pseudomonas acidophila* G-63020'nin türlerinden elde edilmiştir. Bakteriyel kökenli bir başka doğal  $\beta$ -laktam antibiyotik 1981 yılında *Pseudomonas mesoacidophila* kültür sıvısından elde edilen isosulfazecindir (b). En basit monobaktam olan SQ 26,180 (c) 1982 yılında *Chromobacterium violaceum* türlerinden Squibb'te elde edilmiştir. Metoksilli SQ 26,823 (d) fenilalanil yan zincirinde polar olmayan süstitüent içeren *Agrobacterium radiobacter* türlerinden elde edilmiştir.

Ancak doğal olarak oluşan ve metoksil grubu olmayan monobaktam bildirisi  $\beta$ -laktamaz ile hidrolize duyarlı olan SQ 26,700'dü (e). Monobaktam antibiyotiklerinin diğer bir üyesi MM 42842 (f) *Pseudomonas cocovenanans* kültüründe bulunmuştur ve bu diğerlerinden farklı olarak 4-metil süstitüentine sahiptir (Şekil 2.19) [1].

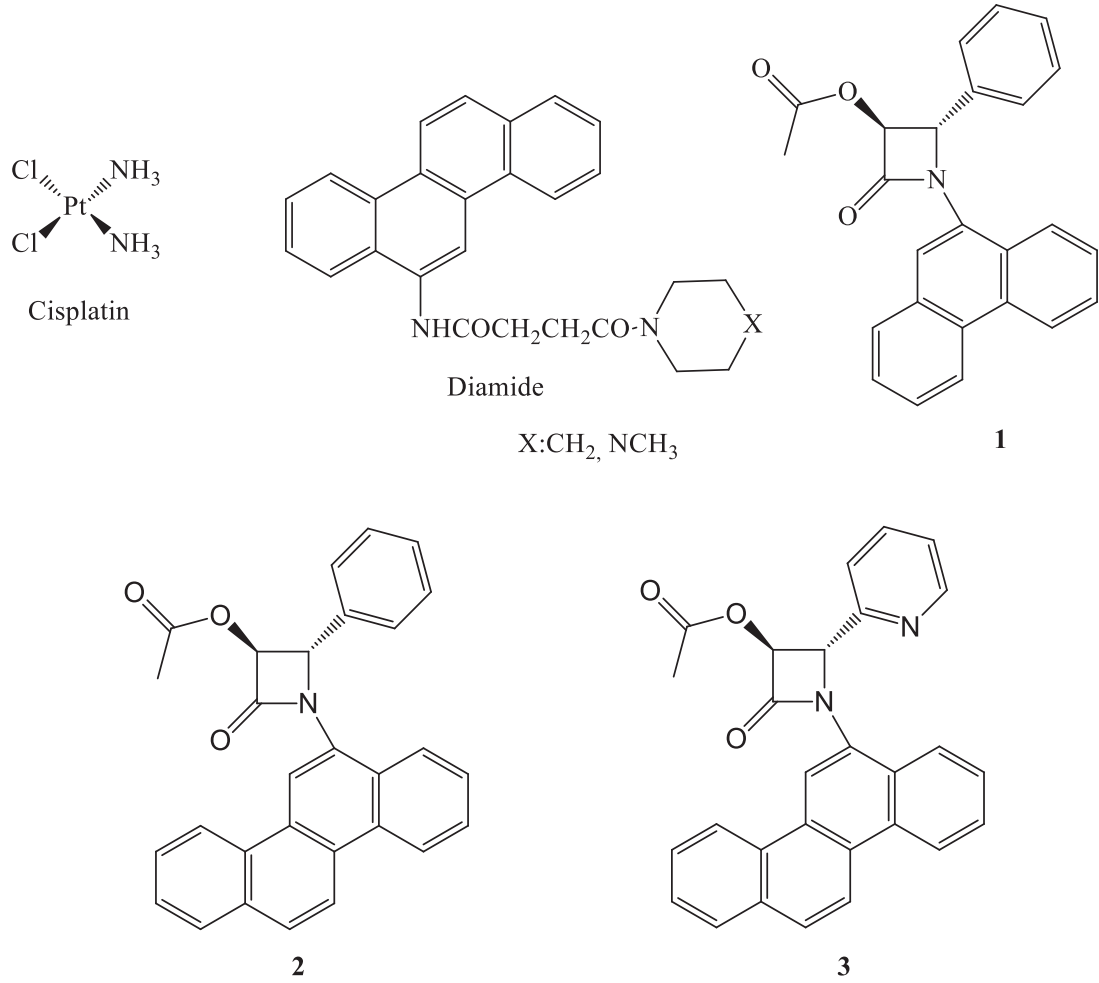




Şekil 2.19. (a) Sulfazecin, (b) Isosulfazecin, (c) "SQ 26,180", (d) "SQ 26,823", (e) "SQ 26,700" ve (f) MM, 42842 bileşiklerinin yapıları

### 2.2.3. $\beta$ -laktamların anti-kanser özellikleri

$\beta$ -laktamların biyolojik aktivitesi sadece antibakteriyel ve antimikrobiyal aktivite ile sınırlı değildir.  $\beta$ -laktamların potansiyel anti-kanser maddeleri olarak kullanılabileceği 2003 yılında Dr. B. K. Banik ve arkadaşları tarafından önerildi.  $\beta$ -laktamların cisplatin ile dokuz insan kanser hücre dizilerine karşı sitoksisitesi test edildi. (Şekil 2.20)



Şekil 2.20. İnsan kanser hücre dizileri üzerindeki  $\beta$ -laktam bileşiklerinin moleküler yapıları

Sonuçlar göstermiştir ki trans pozisyonundaki N-fenantren ve N-krisen kullanılan diğer polisiklik aromatikler ile karşılaştırılırsa, anti-kanser aktivitesini göstermekte  $\beta$ -laktam için gereklidir. Çalışmaları ayrıca bu  $\beta$ -laktamların göğüs kanseri, prostat, kolon, pankreas ve düşük konsantrasyondaki lösemi hücre dizilerine karşı anti-kanser aktivite gösterdiğini ortaya çıkardı. O zamandan beri anti-kanser  $\beta$ -laktam kimya alanına büyük bir ilgi oluşmuştur. Bilim adamları farklı  $\beta$ -laktamlar üreterek bu alanda ilerlemeye katkıda bulunmuşlardır. Klinik açıdan yararlı olan anti-kanser  $\beta$ -laktamlar bu alanda yalnız değildir fakat büyüyen iyi alanlardan birisidir [2].

#### 2.2.4. Geleceğe bakış

Antibiyotiklere karşı ilaç direnci karşı karşıya kaldığımız büyük sağlık tehditlerinden sadece biridir.

Antibiyotiklere karşı ilaç direnci karşı karşıya kaldığımız büyük sağlık tehditlerinden sadece biridir.

Antibiyotiklerin birçok tipi vardır ancak  $\beta$ -laktam esaslı antibiyotikler direnç olarak diğerlerine göre hala en güvenilir savunmacıdır.

İlaç şirketleri tarafından yeni antibiyotiklere azalan ilgi büyük ölçüde ilaç dirençli patojenlerin tedavisinde yeni ilaçların gelişimine engel olacaktır.

Patojenlerin artan direnci ve yeni terapötiklerin onlarla düşen mücadelesine rağmen, doğal  $\beta$ -laktam ürünlerinin son yıllarda antibiyotik dışı kullanımları bulunmuştur. (serin proteaz inhibitörleri, sitomegalovirüs proteaz inhibitörleri, trombin, hücre metastazı ve asetil-CoA açıl transferaz inhibitörleri, diğerleri arasında).

Katalitik asimetrik rodyum ile  $\beta$ -laktam iskelet sentezine ulaşmak için yeni yöntemler giderek yaygın hale gelmektedir [38].

## BÖLÜM 3. MATERYALVE METOT

### 3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

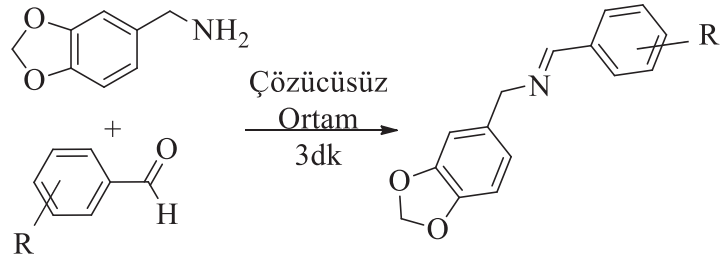
Deneysel çalışmalarda karıştırıcı olarak IKA Labortechnik marka ısıtıcılı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde BUCHI Rotavapor R-114 ve HEIDOLPH Labaroto 4000 marka döner buharlaştırıcı cihazları kullanıldı. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı.

Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar Fluka, Merck, Alfa Easer ve Sigma firmalarından temin edildi.

### 3.2. Deneysel Çalışmalar

Bu çalışmada; ilk olarak Piperonilamin ve çeşitli aromatik aldehitler ile imin bileşikleri sentezlenmiştir. İkinci aşamada ise imin türevleri, kloroasetil klorür ve dikloroasetil klorür ile muamele edilerek yeni monokloro- $\beta$ -laktam ve dikloro- $\beta$ -laktam türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

#### 3.2.1. İmin sentezi

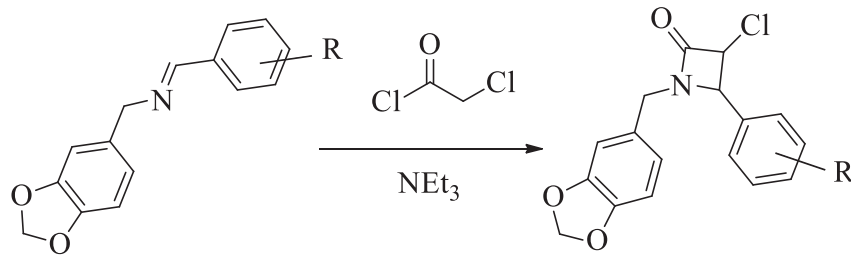


Şekil 3.1. Piperonil aminden imin türevlerinin sentezi

Piperonil amin (1ek) ve benzaldehit (1ek) türevlerinin çözücüsüz ortamda 3dk karıştırılması ile kantitatif olarak elde edilen imin sonraki reaksiyonlar için ek bir saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanıldı (Şekil 3.1).

### 3.2.2. $\beta$ -laktam sentezi

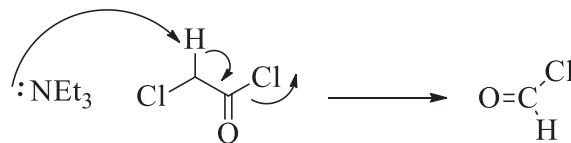
#### 3.2.2.1. Yöntem A

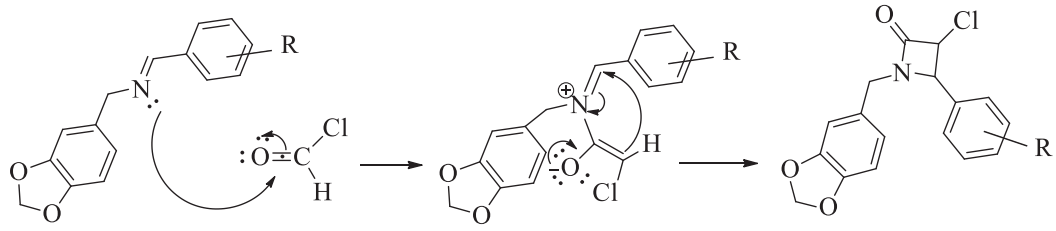


Şekil 3.2. Piperonil iminden monokloro- $\beta$ -laktam türevlerinin sentezi

Piperonil imin (1mmol) türevi ve benzen (25ml) çözeltisi üzerine bir spatül moleküler elek atıldı. Reaksiyon karışımı 65 °C'ye geldikten sonra monokloro asetil klorür (2mmol) ilave edildi. Damlatma hunisinde trietil amin (3mmol) ve benzen (25ml) çözeltisi hazırlandı ve reaksiyon kaynama sıcaklığına ulaştığında yavaşça damlatıldı, renk kahverengiye dönünceye kadar karıştırıldı. Sonra, oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve iki kez seyreltik HCl çözeltisi ile, iki kez doymuş tuz çözeltisi ile ve su ile yıkandı. Organik faz magnezyum sülfat ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Bileşikler 70gr silika jel kullanılarak kolon kromatografisinden %5'lik EtOAc/Heksan ile saflaştırıldı (Şekil 3.2).

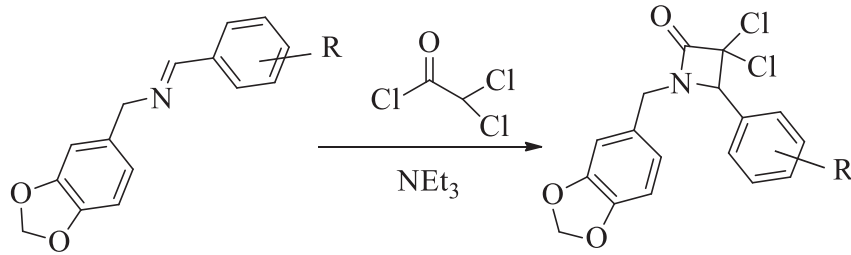
Mekanizma; İlk aşamada keten oluşumu gerçekleşir. Daha sonra imin nükleofil gibi davranıp ketene saldırır ve bir zwitter iyon ara ürünü oluştururlar, sonrasında molekül içi halkalanma reaksiyonu ile  $\beta$ -laktam halkası meydana gelmektedir (Şekil 3.3).





Şekil 3.3. Yöntem A ile monokloro- $\beta$ -laktam oluşum mekanizması

### 3.2.2.2. Yöntem B

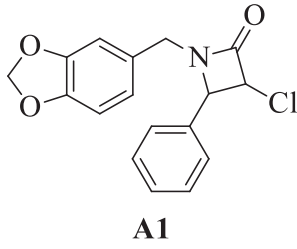


Şekil 3.4. Piperonil iminden dikloro- $\beta$ -laktam türevlerinin sentezi

Piperonil imin (1mmol) türevi ve benzen (25ml) çözeltisi üzerine bir spatül moleküler elek atıldı. Reaksiyon karışımı 65 °C'ye geldikten sonra dikloro asetil klorür (2mmol) ilave edildi. Damlatma hunisinde trietil amin (3mmol) ve benzen (25ml) çözeltisi hazırlandı ve reaksiyon kaynama sıcaklığına ulaştığında yavaşça damlatıldı, renk kahverengiye dönünceye kadar karıştırıldı. Sonra, oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve iki kez seyreltik HCl çözeltisi ile, iki kez doymuş tuz çözeltisi ile ve su ile yıkandı. Organik faz magnezyum sülfat ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Bileşikler 70gr silika jel kullanılarak kolon kromatografisinden %5'lik EtOAc/Heksan ile saflaştırıldı (Şekil 3.4).

## BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR VE SONUÇLAR

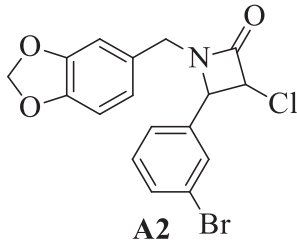
### 4.1. Monokloro- $\beta$ -laktam Türevlerinin Sentezi İle İlgili Deney Verileri



1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil)-3-kloro-4-fenilazetidin-2-on (A1)

Yöntem A şartlarına göre sentezlenen A1 bileşiği %62 verimle, sarı sıvı olarak elde edildi. Ürünün  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Ek 1'de verilmiştir.

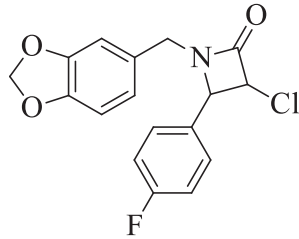
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.73 (AB sisteminin A kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.94$  Hz), 4.38 (A'B' sisteminin A' kısmı, 1H, d,  $^{1-3}J = 1.76$  Hz), 4.55 (A'B' sisteminin B' kısmı, 1H, d,  $^{1-3}J = 1.76$  Hz), 4.76 (AB sisteminin B kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.94$  Hz), 5.95 (2H, s), 6.54 (1H, d,  $^{1-3}J = 7.91$  Hz), 6.63 (1H, s), 6.71 (1H, d,  $^{1-3}J = 7.91$  Hz), 7.24 (2H, m), 7.41 (3H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  45.0, 63.4, 65.4, 101.5, 108.7, 109.1, 122.3, 126.9 (2C), 128.2, 129.5, 129.7 (2C), 135.0, 147.7, 148.3, 163.8



1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil)-4-(3-bromofenil)-3-kloroazetidin-2-on (A2)

Yöntem A şartlarına göre sentezlenen A2 bileşiği %76 verimle, sarı sıvı olarak elde edildi. Ürünün  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Ek 1'de verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.83 (AB sisteminin A kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.64$  Hz), 4.34 (A'B' sisteminin A' kısmı, 1H, bs), 4.53 (A'B' sisteminin B' kısmı, 1H, d,  $^{1-3}J = 0.58$  Hz), 4.72 (AB sisteminin B kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.64$  Hz), 5.97 (2H, s), 6.54 (1H, d,  $^{1-3}J = 7.91$  Hz), 6.63 (1H, s), 6.71 (1H, d,  $^{1-3}J = 7.91$  Hz), 7.26 (1H, d,  $^{1-3}J = 5.56$  Hz), 7.30 (1H, t), 7.36 (1H, d,  $^{1-3}J = 2.64$  Hz), 7.52 (1H, d,  $^{1-3}J = 10.83$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  45.3, 63.4, 64.8, 101.5, 108.7, 109.0, 122.4, 123.6, 125.5, 127.9, 129.9, 131.0, 132.8, 137.5, 147.8, 148.4, 163.5



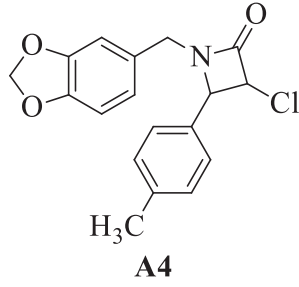
**A3**

1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil)-3-kloro-4-(4-florofenil)azetidin-2-on (A3)

Yöntem A şartlarına göre sentezlenen A3 bileşiği %63 verimle, sarı sıvı olarak elde edildi. Ürünün  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Ek 1'de verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.74 (AB sisteminin A kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.94$  Hz), 4.38 (A'B' sisteminin A' kısmı, 1H, d,  $^{1-3}J = 1.17$  Hz), 4.52 (A'B' sisteminin B' kısmı, 1H, d,  $^{1-3}J = 1.17$  Hz), 4.74 (AB sisteminin B kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.94$  Hz), 5.96 (2H, s), 6.53 (1H, d,  $^{1-3}J = 9.37$  Hz), 6.63 (1H, s), 6.71 (1H, d,  $^{1-3}J = 7.91$  Hz), 7.12 (2H, t), 7.24 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  45.1, 63.4, 64.8, 101.5, 108.7, 109.0, 116.4, 116.7, 122.3, 128.0, 128.7, 128.8, 130.8, 147.8, 148.4, 161.1-165.1 (1C), 163.6



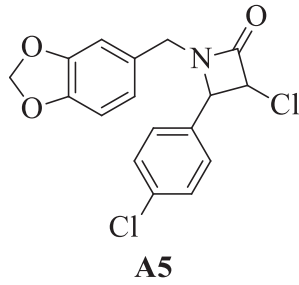


1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil)-3-kloro-4-(p-tolil)azetidin-2-on (A4)

Yöntem A şartlarına göre kullanılarak sentezlenen A4 bileşiği %53 verimle, katı olarak elde edildi. Ürünün  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Ek 1'de verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.38 (3H, s), 3.70 (AB sisteminin A kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.94$  Hz), 4.35 (A'B' sisteminin A' kısmı, 1H, d,  $^{1-3}J = 1.17$  Hz), 4.52 (A'B' sisteminin B' kısmı, 1H, d,  $^{1-3}J = 1.17$  Hz), 4.75 (AB sisteminin B kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.94$  Hz), 5.95 (2H, s), 6.54 (1H, d,  $^{1-3}J = 9.37$  Hz), 6.63 (1H, s), 6.72 (1H, d,  $^{1-3}J = 7.91$  Hz), 7.13 (2H, d), 7.22 (2H, d);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.5, 44.9, 63.4, 65.2, 101.4, 108.7, 109.1, 122.3, 126.9 (2C), 128.3, 130.2 (2C), 131.9, 139.7, 147.7, 148.3, 163.8

EN: 110-112 °C



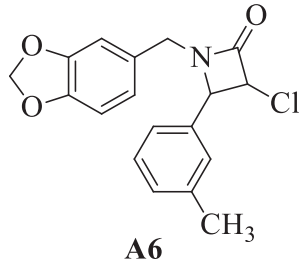
1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil)-3-kloro-4-(4-klorofenil)azetidin-2-on (A5)

Yöntem A şartlarına göre sentezlenen A5 bileşiği %68 verimle, katı olarak elde edildi. Ürünün  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Ek 1'de verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.74 (AB sisteminin A kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.94$  Hz), 4.36 (A'B' sisteminin A' kısmı, 1H, d,  $^{1-3}J = 1.76$  Hz), 4.52 (A'B' sisteminin B'

kısmı, 1H, d,  $^{1-3}J = 1.76$  Hz), 4.74 (AB sisteminin B kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.94$  Hz), 5.96 (2H, s), 6.53 (1H, d,  $^{1-3}J = 9.37$  Hz), 6.62 (1H, s), 6.72 (1H, d,  $^{1-3}J = 7.91$  Hz), 7.18 (2H, d), 7.38 (2H, d);  $^{13}C$  NMR (75 MHz; ppm;  $CDCl_3$ )  $\delta$  45.1, 63.3, 64.8, 101.5, 108.7, 109.1, 122.3, 127.9, 128.2 (2C), 129.7 (2C), 133.6, 135.6, 147.8, 148.4, 163.6

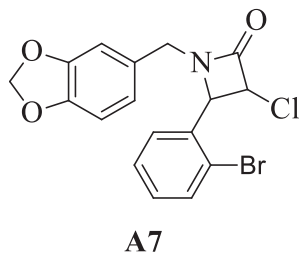
EN: 163-165 °C



1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil)-3-kloro-4-(m-tolil)azetidin-2-on (A6)

Yöntem A şartlarına göre sentezlenen A6 bileşiği %55 verimle, sarı sıvı olarak elde edildi. Ürünün  $^1H$  NMR,  $^{13}C$  NMR spektrumları Ek 1'de verilmiştir.

$^1H$  NMR (300 MHz; ppm;  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.36 (3H, s), 3.74 (AB sisteminin A kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.94$  Hz), 4.36 (A'B' sisteminin A' kısmı, 1H, d,  $^{1-3}J = 1.76$  Hz), 4.53 (A'B' sisteminin B' kısmı, 1H, d,  $^{1-3}J = 1.76$  Hz), 4.74 (AB sisteminin B kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.94$  Hz), 5.94 (2H, s), 6.55 (1H, d,  $^{1-3}J = 9.37$  Hz), 6.64 (1H, s), 6.70 (1H, d,  $^{1-3}J = 7.61$  Hz), 7.04 (1H, d,  $^{1-3}J = 6.73$  Hz), 7.19 (2H, d), 7.29 (1H, t);  $^{13}C$  NMR (75 MHz; ppm;  $CDCl_3$ )  $\delta$  21.6, 45.0, 63.4, 65.4, 101.5, 108.7, 109.1, 122.3, 124.0, 127.4, 128.3, 129.4, 130.4, 134.9, 139.4, 147.7, 148.3, 163.8

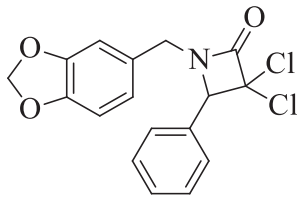


1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil)-4-(2-bromofenil)-3-kloroazetidin-2-on (A7)

Yöntem A şartlarına göre sentezlenen A7 bileşiği %72 verimle, sarı sıvı olarak elde edildi. Ürünün  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Ek 1’de verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.83 (AB sisteminin A kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.79$  Hz), 4.52 (A'B' sisteminin A' kısmı, 1H, d,  $^{1-3}J = 1.46$  Hz), 4.80 (A'B' sisteminin B' kısmı, 1H, d,  $^{1-3}J = 1.46$  Hz), 4.91 (AB sisteminin B kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.79$  Hz), 5.96 (2H, s), 6.57 (1H, d,  $^{1-3}J = 9.10$  Hz), 6.66 (1H, s), 6.72 (1H, d,  $^{1-3}J = 7.91$  Hz), 7.25 (2H, m), 7.37 (1H, d,  $^{1-3}J = 8.64$  Hz), 7.62 (1H, d,  $^{1-3}J = 9.56$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  45.6, 63.0, 63.9, 101.5, 108.8, 109.1, 122.4, 123.6, 127.3, 127.9, 128.3, 130.7, 134.0, 134.6, 147.8, 148.4, 164.0

#### 4.2. Dikloro- $\beta$ -laktam Türevlerinin Sentezi İle İlgili Deney Verileri

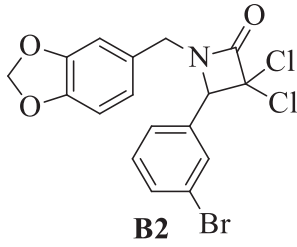


**B1**

1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil)-3,3-dikloro-4-fenilazetidin-2-on (B1)

Yöntem B şartlarına göre sentezlenen B1 bileşiği %56 verimle, sarı sıvı olarak elde edildi. Ürünün  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Ek 1’de verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.85 (AB sisteminin A kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.79$  Hz), 4.84 (1H, s), 4.86 (AB sisteminin B kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.79$  Hz), 5.95 (2H, s), 6.55 (1H, d,  $^{1-3}J = 7.91$  Hz), 6.64 (1H, s), 6.72 (1H, d,  $^{1-3}J = 7.91$  Hz), 7.25 (2H, m), 7.44 (3H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  45.0, 73.3, 85.0, 101.6, 108.8, 109.0, 122.4, 127.3, 128.3, 129.1, 130.2, 131.9, 148.0, 148.5, 161.8

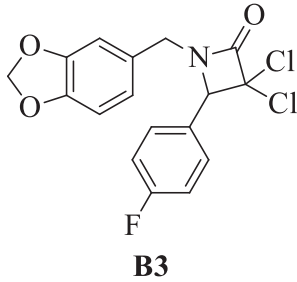


1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmeti)-4-(3-bromofenil)-3,3-dikloroazetidin-2-on (B2)

Yöntem B şartlarına göre sentezlenen B2 bileşiği %73 verimle, katı olarak elde edildi. Ürünün  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Ek 1'de verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.92 (AB sisteminin A kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.64$  Hz), 4.80 (1H, s), 4.81 (AB sisteminin B kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.64$  Hz), 5.98 (2H, s), 6.57 (1H, d,  $^{1-3}J = 9.66$  Hz), 6.65 (1H, s), 6.73 (1H, d,  $^{1-3}J = 11.42$  Hz), 7.19 (1H, d,  $^{1-3}J = 8.2$  Hz), 7.32 (2H, m), 7.58 (1H, d,  $^{1-3}J = 11.13$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  45.3, 72.6, 84.8, 101.6, 108.9, 109.0, 122.4, 123.2, 126.9, 127.1, 130.6, 131.3, 133.3, 134.4, 148.1, 148.6, 161.5

EN: 140-142 °C



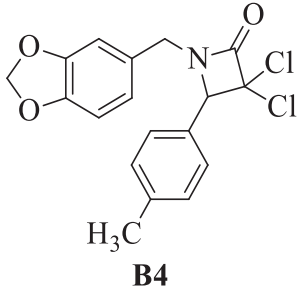
1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil)-3,3-dikloro-4-(4-florofenil)azetidin-2-on (B3)

Yöntem B şartlarına göre sentezlenen B3 bileşiği %66 verimle, katı olarak elde edildi. Ürünün  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Ek 1'de verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.84 (AB sisteminin A kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.64$  Hz), 4.82 (1H, s), 4.83 (AB sisteminin B kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.64$  Hz), 5.96 (2H, s), 6.55 (1H, d,  $^{1-3}J = 9.66$  Hz), 6.63 (1H, s), 6.73 (1H, d,  $^{1-3}J = 7.91$  Hz), 7.13 (2H, m),

7.24 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  45.1, 72.7, 85.0, 101.6, 108.8, 108.9, 116.1, 116.4, 122.4, 127.1, 127.7-127.8 (1C), 130.2, 130.3, 148.0, 148.5, 161.6, 162.1-165.5 (1C)

EN: 158-160 °C

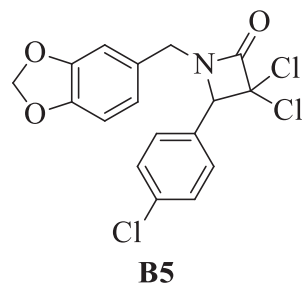


1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil)-3,3-dikloro-4-(p-tolil)azetidin-2-on (B4)

Yöntem B şartlarına göre sentezlenen B4 bileşiği %59 verimle, katı olarak elde edildi. Ürünün  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Ek 1’de verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.39 (3H, s), 3.82 (AB sisteminin A kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.94$  Hz), 4.80 (1H, s), 4.84 (AB sisteminin B kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.94$  Hz), 5.96 (2H, s), 6.55 (1H, d,  $^{1-3}J = 9.37$  Hz), 6.64 (1H, s), 6.72 (1H, d,  $^{1-3}J = 7.91$  Hz), 7.14 (2H, d), 7.25 (2H, d);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.6, 44.9, 73.2, 85.1, 101.5, 108.8, 109.0, 122.4, 127.4 (2C), 128.3, 128.8, 129.8, 140.3 (2C), 147.9, 148.4, 161.8

EN: 123-125 °C

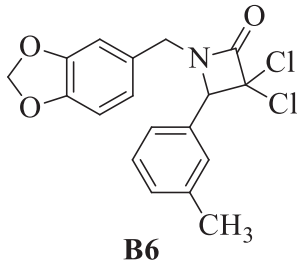


1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil)-3,3-dikloro-4-(4-klorofenil)azetidin-2-on (B5)

Yöntem B şartlarına göre sentezlenen B5 bileşiği %64 verimle, katı olarak elde edildi. Ürünün  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Ek 1'de verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.84 (AB sisteminin A kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.79$  Hz), 4.83 (AB sisteminin B kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.79$  Hz), 5.97 (2H, s), 6.55 (1H, d,  $^{1-3}J = 9.66$  Hz), 6.63 (1H, s), 6.73 (1H, d,  $^{1-3}J = 7.91$  Hz), 7.19 (2H, d), 7.42 (2H, d);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  45.1, 72.6, 84.8, 101.6, 108.9, 109.0, 122.4, 127.0, 129.4 (2C), 129.7 (2C), 130.5, 136.2, 148.1, 148.5, 161.6

EN: 122-124 °C

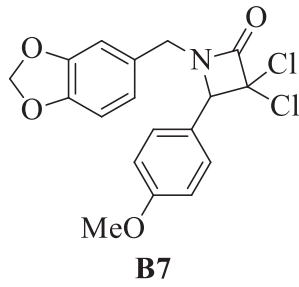


1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil)-3,3-dikloro-4-(m-tolil)azetidin-2-on (B6)

Yöntem B şartlarına göre sentezlenen B6 bileşiği %54 verimle, katı olarak elde edildi. Ürünün  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Ek 1'de verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.39 (3H, s), 3.87 (AB sisteminin A kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.94$  Hz), 4.81 (1H, s), 4.84 (AB sisteminin B kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 14.94$  Hz), 5.97 (2H, s), 6.57 (1H, d,  $^{1-3}J = 7.91$  Hz), 6.65 (1H, s), 6.73 (1H, d,  $^{1-3}J = 7.91$  Hz), 7.05 (2H, d), 7.30 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.7, 45.0, 73.4, 85.0, 101.5, 108.8, 109.0, 122.4, 125.4, 127.4, 128.9 (2C), 130.9, 131.8, 138.9, 147.9, 148.5, 161.4

EN: 122-124 °C



1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil)-3,3-dikloro-4-(4-metoksifenil)azetidin-2-on (B7)

Yöntem B şartlarına göre sentezlenen B7 bileşiği %52 verimle, katı olarak elde edildi. Ürünün  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Ek 1'de verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.82 (AB sisteminin A kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 15.7$  Hz), 3.85 (3H, s), 4.83 (AB sisteminin B kısmı, 1H, d,  $^{1-2}J = 15.7$  Hz), 5.96 (2H, s), 6.56 (1H, d,  $^{1-3}J = 7.91$  Hz), 6.63 (1H, s), 6.73 (2H, d), 6.97 (2H, d), 7.17 (2H, d);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz; ppm;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  44.8, 55.6, 73.1, 85.3, 101.6, 108.8, 109.0, 114.5 (2C), 122.3, 123.6, 127.4, 129.8 (2C), 147.9, 148.4, 161.0, 161.8

EN: 116-118 °C

## BÖLÜM 5. SONUÇ ve TARTIŞMA

### 5.1. Monokloro- $\beta$ -Laktam Türevlerinin Sentez Sonuçlarının Yorumlanması

Piperonilamin monokloro- $\beta$ -laktam bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında geminal ve visinal protonlarının AB sistemi verdikleri gözlenmiştir. Geminal protonların hesaplanan etkileşim sabitleri ( $J$ ) 14.6-14.9 Hz aralığında değişirken, visinal protonların hesaplanan etkileşim sabitleri ( $J$ ) 0.5-1.8 Hz aralığında değerler almıştır.

**A1** bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 6 proton alifatik bölgede AB sistemi vererek rezonans olmuştur. Aromatik bölgede 8 proton rezonans olmuştur. Öte yandan ürünün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu alifatik bölgede 4, olefinik bölgede 13 karbon atomu piki bulunmaktadır.

**A2** bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 6 proton alifatik bölgede 7 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bu piklerden 5.97 ppm'de rezonans olanı piperonil imin protonlarına aittir. Diğer taraftan ürünün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu alifatik bölgede 4, olefinik bölgede 13 karbon atomu içermektedir.

**A3** bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda alifatik bölgede 6 proton rezonans olurken aromatik bölgede 7 proton rezonans olmuştur.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda ise alifatik bölgede 4, olefinik bölgede ise 13 karbonun rezonans olması yapıyı doğrulamaktadır.

**A4** bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda alifatik bölgede 9, aromatik bölgede 7 proton piki bulunmaktadır. Bu piklerden 2.38 ppm'de rezonans olanı metil protonlarına aittir.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda ise 5 tanesi alifatik bölgede olmak üzere toplam 18 karbon atomu piki bulunmaktadır.



**A5** bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda alifatik bölgede rezonans olan 6 proton ile aromatik bölgede rezonans olan 7 proton bulunmaktadır. Öte yandan ürünün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda alifatik bölgede 4, olefinik bölgede 13 karbon atomu piki bulunmaktadır.

**A6** bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda alifatik bölgede 9, aromatik bölgede 7 proton piki bulunmaktadır. Bu piklerden 2.36 ppm'de rezonans olanı metil protonlarına aittir.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda ise alifatik bölgede 5, olefinik bölgede ise 13 karbonun rezonans olması hedef yapıyı doğrulamaktadır.

**A7** bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 6 proton alifatik bölgede 7 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bu piklerden 5.96 ppm'de rezonans olanı piperonil imin protonlarına aittir. Diğer taraftan ürünün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda alifatik bölgede 4, olefinik bölgede 13 karbon atomu bulunmaktadır.

## 5.2. Dikloro- $\beta$ -Laktam Türevlerinin Sentez Sonuçlarının Yorumlanması

Piperonilamin dikloro- $\beta$ -laktam bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında geminal protonların AB sistemi verdikleri gözlenmiştir. Geminal protonların hesaplanan etkileşim sabitleri ( $J$ ) 14.6-15.7 Hz aralığında değerler almıştır.

**B1** bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 5 proton alifatik bölgede AB sistemi vererek rezonans olmuştur. Aromatik bölgede 8 proton rezonans olmuştur. Diğer taraftan ürünün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda alifatik bölgede 4, olefinik bölgede 13 karbon atomu piki bulunmaktadır.

**B2** bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 5 proton alifatik bölgede 7 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bu piklerden 5.97 ppm'de rezonans olanı piperonil imin protonlarına aittir. Öte yandan ürünün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu alifatik bölgede 4, olefinik bölgede 13 karbon atomu içermektedir.

**B3** bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda alifatik bölgede 5 proton rezonans olurken aromatik bölgede 7 proton rezonans olmuştur.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda ise alifatik bölgede 4, olefinik bölgede ise 13 karbonun rezonans olması yapıyı doğrulamaktadır.

**B4** bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda alifatik bölgede 8, aromatik bölgede 7 proton piki bulunmaktadır. Bu piklerden 2.39 ppm'de rezonans olanı metil protonlarına aittir.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda ise 5 tanesi alifatik bölgede olmak üzere toplam 18 karbon atomu piki bulunmaktadır.

**B5** bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda alifatik bölgede rezonans olan 5 proton ile aromatik bölgede rezonans olan 7 proton bulunmaktadır. Öte yandan ürünün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda alifatik bölgede 4, olefinik bölgede 13 karbon atomu piki bulunmaktadır.

**B6** bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda alifatik bölgede 9, aromatik bölgede 7 proton piki bulunmaktadır. Bu piklerden 2.39 ppm'de rezonans olanı metil protonlarına aittir.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda ise alifatik bölgede 5, olefinik bölgede ise 13 karbonun rezonans olması hedef yapıyı doğrulamaktadır.

**B7** bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda alifatik bölgede 3.85 ppm'de metoksi grubuna ait bir singlet olmak üzere toplam 8 protonun ve aromatik bölgede de 7 protonun rezonans olduğu görülmektedir. Öte yandan ürünün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda alifatik bölgede 5, olefinik bölgede 13 karbon piki gelmiştir.

Bu çalışmada öncelikle 8 imin bileşiği ve ardından bu iminler üzerinden 7 adet monokloro- $\beta$ -laktam ve yine 7 adet dikloro- $\beta$ -laktam türevi sentezlenmiştir. Monokloro- $\beta$ -laktam verimleri %53-76 arasında değişmektedir. En yüksek verim **A2** ve en düşük verim **A6** bileşiklerinde elde edilmiştir. Dikloro- $\beta$ -laktam ürünlerinde ise verim %52-73 arasında değişmektedir. En yüksek verim **B2** ve en düşük verim **B7** bileşiklerinin sentezinde elde edilmiştir. Genel olarak  $-\text{CH}_3$  ve  $-\text{OCH}_3$  gibi grupların varlığında elde edilen verim daha düşükken,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$  gibi grupların varlığında verimler daha yüksektir. En yüksek verimler  $-\text{Br}$  substitue grubun varlığında elde

edilmiştir. Bunun dışında verimin nispeten düşük olması ürünlerin ancak kolon kromatografisi ile saflaştırılabilesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Azota komşu metilenik protonlar AB sistemi vermiştir. Piperonil' de bulunan azot atomuna komşu metilenik protonlar özdeştir ve NMR spektrumunda aynı piki verirler. Fakat, azot atomu  $\beta$ -laktam halkasına dahil olduğu zaman bu protonlar farklı yerde rezonans olurlar. Bunun nedeni,  $\beta$ -laktam halkası nedeniyle farklı manyetik alana maruz kalmalarıdır.

Çalışmanın ileriki aşamalarında asıl amaç olan biyolojik çalışmalar üzerine yoğunlaşacaktır. Öncelikle antibakteriyel çalışmaları ve daha sonra enzim aktivite çalışmalarının yapılması planlanmaktadır.

## KAYNAKLAR

- [1] AL-OMARY, F. A. M., (2000), Studies on Monocyclic  $\beta$ -Lactams, Yüksek Lisans Tezi, King Saud Üniversitesi Farmosötik Bölümü.
- [2] HASHIM, M., (2010), A Synthetic Approach Towerd Novel  $\beta$ -Lactams, Texas-Pan American Üniversitesi Kimya Bölümü.
- [3] BRABANDT, W. V., DEJAEGHER Y., KIMPE N. D., New Reactions of Functionalized  $\beta$ -Lactams, *Pure Appl. Chem.*, 77(12), 2061–2071, 2005.
- [4] PALOMO, C., AIZPURUA, J.M., GANBOA, I., OIARBIDE, M.,  $\beta$ -laktams as versatile intermediates in  $\alpha$ - and  $\beta$ -amino acid synthesis. *Synlett*, 12, 1813-1826, 2001.
- [5] ARUN, M., JOSHI, S.N., PURANIK, V.G., BHAWAL, B.M., DESHMUKH, A.R.A.S., Asymmetric synthesis of azetidion-2-ones by [2+2] cycloaddition using chiral imines derived from D-(+)-glucose. *Tetrahedron*, 59, 2309–2316, 2003.
- [6] DUTTA, D.K., BORUAH, R.C., SANDHU, J.S., A facile synthesis of functionalized novel monocyclic trans- $\beta$ -lactams. *Heterocycles*, 24, 655 – 658, 1986.
- [7] LAFON, L., “Piperonylamine derivatives”, US patent 4,128,656, 1978.
- [8] MURAI, N., MIYANO, M., YONAGA, M., TANAKA, K., “One-pot primary aminomethylation of aryl and heteroaryl halides with sodium phthalimidomethyltrifluoroborate.”, *Org Lett.*, 1, 14(11), 2012.
- [9] SELNESS, S.R., DEVRAJ, R.V., MONAHAN, J.B., BOEHM, T.L., WALKER, J.K., DEVADAS, B., DURLEY, R.C., KURUMBAIL, R., SHIEH, H., XING, L., HEPPELLE, M., RUCKER, P.V., JEROME, K.D., BENSON, A.G., MARRUFO, L.D., MADSEN, H.M., HITCHCOCK, J., OWEN, T.J., CHRISTIE, L., PROMO, M.A., HICKORY, B.S., ALVIRA, E., NAING, W., BLEVIS-BAL, R., “Discovery of N-substituted pyridinones as potent and selective inhibitors of p38 kinase.”, *Bioorg Med Chem Lett.*, 19(20):5851-6, 2009.

- [10] (a) SELNESS, S.R., BOEHM, T.L., WALKER, J.K., DEVADAS, B., DURLEY, R.C., KURUMBAIL, R., SHIEH, H., XING, L., HEPPELLE, M., RUCKER, P.V., JEROME, K.D., BENSON, A.G., MARRUFO, L.D., MADSEN, H.M., HITCHCOCK, J., OWEN, T.J., CHRISTIE, L., PROMO, M.A., HICKORY, B.S., ALVIRA, E., NAING, W., BLEVISBAL, R., DEVRAJ, R.V., MESSING, D., SCHINDLER, J.F., HIRSCH, J., SAABYE, M., BONAR, S., WEBB, E., ANDERSON, G., MONAHAN, J.B., "Design, synthesis and activity of a potent, selective series of N-aryl pyridinone inhibitors of p38 kinase.", *Bioorg Med Chem Lett.*, 1,21(13),4059-65, 2011 (b) Campoli-Richards, D.M., Lackner, T.E., Monk, .JP., "Ceforanide. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy.", *Drugs.* 1987 Oct;34(4):411-37.
- [11] THOMAS, A.B., NANDA, R. K., KOTHAPALLI, L. P., HAMANE, S.C., Synthesis and biological evaluation of schiff's bases and 2-azetidinones of isonocotinyl hydrazone as potential antidepressant and nootropic agents. *Arabian Journal of Chemistry*, xxx, xxx-xxx, doi:10.1016/j.arabjc.2011.02.015.
- [12] JUBIE, S., GOWRAMMA, B., MUTHAL, N.K., KALIRAJAN, R., GOMATHI, S., ELANGO, K., Synthesis and antimicrobial evaluation of some 2-azetidinone derivatives. *Int. J. Chem. Tech. Res.*, 1(2), 153-157, 2009.
- [13] JIAO, L., LIANG, Y., ZHANG, Q., ZHANG, S., XU, J., catalyst-free, highyield and stereospecific synthesis of 3-phenylthio- $\beta$ -laktam derivatives. *Synthesis*, 4, 659-665, 2006.
- [14] CHINCHOLKAR, P.M., PURANIK, V.G., RAKEEB, DESHMUKH, A.R.A.S., An efficient synthesis of azetidine-2,3-diones from 1-(+) diethyl tartrate. *Synlett*, 14, 2242-2246, 2007.
- [15] KALE, A.S., PURANIK, V.G., DESHMUKH, A.R.A.S, A practical formal synthesis of D-(+)-biotin from 4-formylazetidin-2-one synthesis. *Synlett*, 8, 1159-1164, 2007.
- [16] CHAVAN, A.A., PAI, N.R., Synthesis and biological activity of nsubstituted-3-chloro-2-azetidinones. *Molecules*, 12, 2467-2477, 2007.
- [17] PARMAR, K., MODI, V., PRAJAPATI, S., PATEL, R., A facile and expeditious approach for the synthesis of 2-azetidinone derivatives with microbial activity. *Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research*, 1(2), 612-620, 2011.

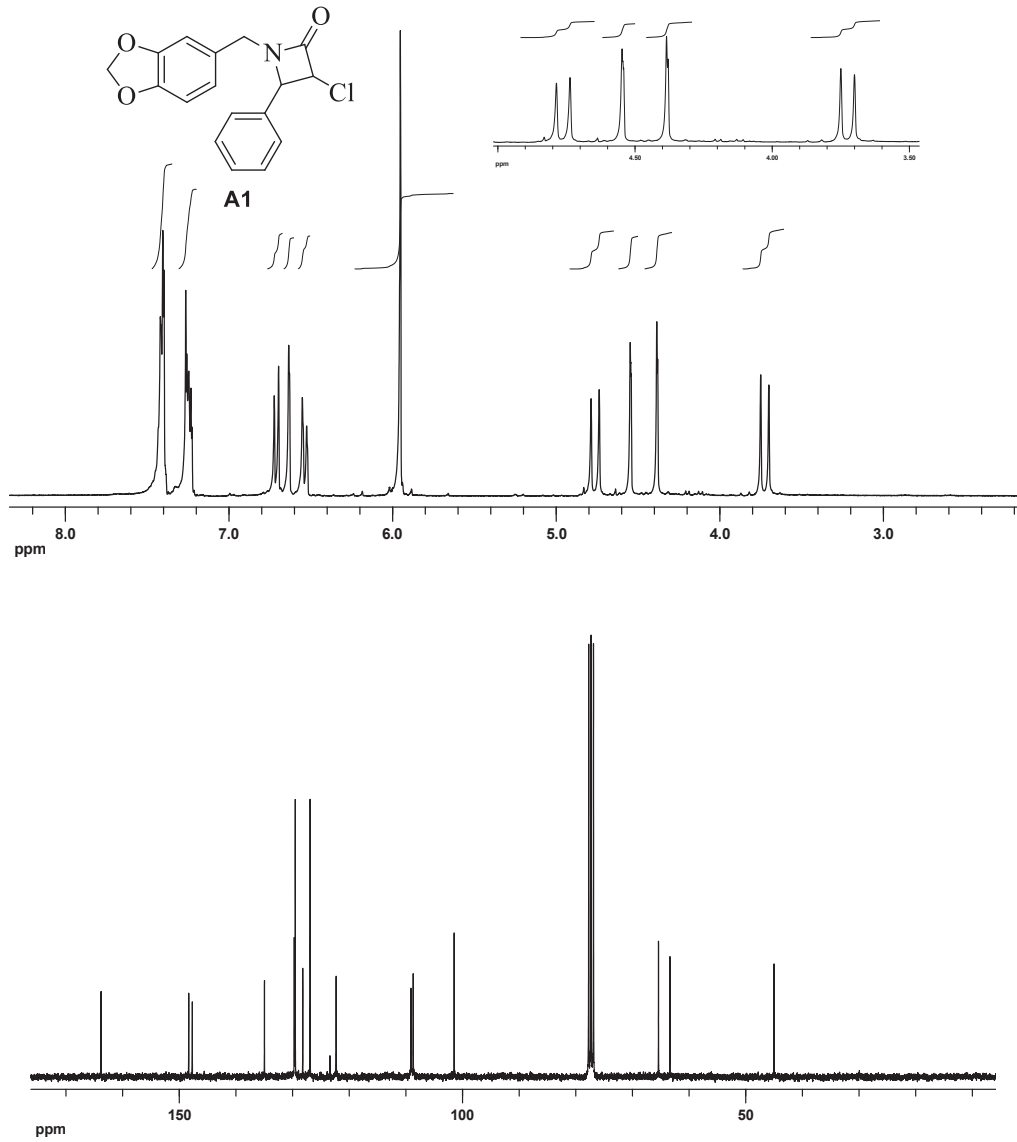
- [18] PATEL, D., PATEL, N, KUMARI, P, PATEL, N, Synthesis and Characterization of some new azetidin-2-ones containing coumarin moiety and their antimicrobial study. *International Journal of Chemistry*, 3(2), 117-123, 2011.
- [19] VIJAY KUMAR, M.M.J., YOGANANDA, R., SNEHALATHA., SHAMEER, H., JAYACHANDRAN, E., SREENIVASA, G.M., Synthesis and characterization of novel n-substituted-3-chloro-2-azetidinones as potential anticonvulsant agents. *J Biomed Sci and Res.*, 1 (1), 1-10, 2009.
- [20] (a) BOSE, A. K.; WOMELSDORF, J. F.; KRISHNAN, L.; URBANCZYK- LIPKOWSKA, Z.; SHELLY, D. C.; MANHAS, M. S. *Tetrahedron* 1991, 47, 5379. (b) KAWABATA, T.; KIMURA, Y.; ITO, Y.; TERESHIMA, S.; SASAKI, A.; SANAGAWA, M. *Tetrahedron* 1988, 44, 2149.
- [21] BHAT, I.K., CHAITHANYA, S.K., SATYANARAYANA, P.D., KALLURAYA, B., The synthesis and antimicrobial study of some azetidinone derivatives with the para-anisidine moiety. *J. Serb. Chem. Soc.*, 72 (5), 437–442, 2007.
- [22] TIDWELL, T.T., Hugo (Ugo) schiff bases and a century of  $\beta$ -lactam synthesis. 4(6), 1016–1020, 2008.
- [23] <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/staudinger-synthesis.shtm> Erişim Tarihi: 15.05.2015.
- [24] JIAO, L., LIANG, Y., XU, J., Origin of the relative stereoselectivity of the  $\beta$ -lactam formation in the staudinger reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 6060-6069, 2006.
- [25] LI, Y., (2011), Design, Synthesis and Evaluation of Novel Taxane-Based Anticancer Agents, Doktora Tezi, Stony Brook Üniversitesi Kimya Bölümü.
- [26] ZHAO, L., (2009), Functionalization of the C-H Bond Adjacent to a Secondary Nitrogen Atom, Doktora Tezi, McGill Üniversitesi Kimya Bölümü.
- [27] MARCO-CONTELLES, J.,  $\beta$ -Lactam Synthesis by the Kinugasa Reaction, *Angew. Chem. Int. Ed*, 43, 2198 –2200, 2004.
- [28] JOYEAU R., MOLINES H., LABIA R., WAKSELMAN M., *J. Med. Chem.*, 1988, 31(2), 370.
- [29] TROISI, L., GRANITO, C., PINDINELLI, E., Novel and Recent Synthesis and Applications of  $\beta$ -Lactams, *Top Heterocycl Chem*, 22, 101–209, 2010.

- [30] CARDELLINI M., CLAUDI F., MORACCI F.M., *Synthesis*, 1984, 1070.
- [31] TAKAHASHI, E., FUJISAWA, H., YANAI, T., One-pot synthesis of  $\beta$ -lactams from aldimines and ketene silyl acetals by tandem lewis base-catalyzed mannich-type addition and cyclization. *Chemistry Letters*, 34, (2), 216 – 217, 2005.
- [32] DUBOIS, J.E., AXIOTIS, G., Ketene bis (trimethylsilyl) acetals. cross-aldol type condensation reactions with aldehydes and schiff bases. *Tetrahedron Letters*, 25, 20, 2143 –2146, 1984.
- [33] LIANG, Y., JIAO, L., ZHANG, S., YU, Z.X., XU, J., New insights into the torquoselectivity of the staudinger reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 131(4), 1542-1549, 2009.
- [34] WOLFF, L., Ueber diazoanhydride. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 325(2), 129-195, 1902.
- [35] KIRMSE, W., 100 years of the Wolff Rearrangement. *Eur. J. Org. Chem.* 2002(14), 2193-2256, 2002.
- [36] YE, T., MCKERVEY, M.A., Organic synthesis with  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds. *Chem. Rev.*, 94, 1091-1160, 1994.
- [37] PALOMO, C., AIZPURUA, J.M., GANBOA, I., OIARBIDE, M., Asymmetric synthesis of  $\beta$ -lactams by staudinger ketene-imine cycloaddition reaction. *Eur. J. Org. Chem.*, 3223-3235, 1999.
- [38] FRANCE, S., WEATHERWAX, A., TAGGI, A. E., LECTKA, T., Advances in the Catalytic, Asymmetric Synthesis of beta-Lactams. *Acc. Chem. Res.*, 37, 592-600, 2004.

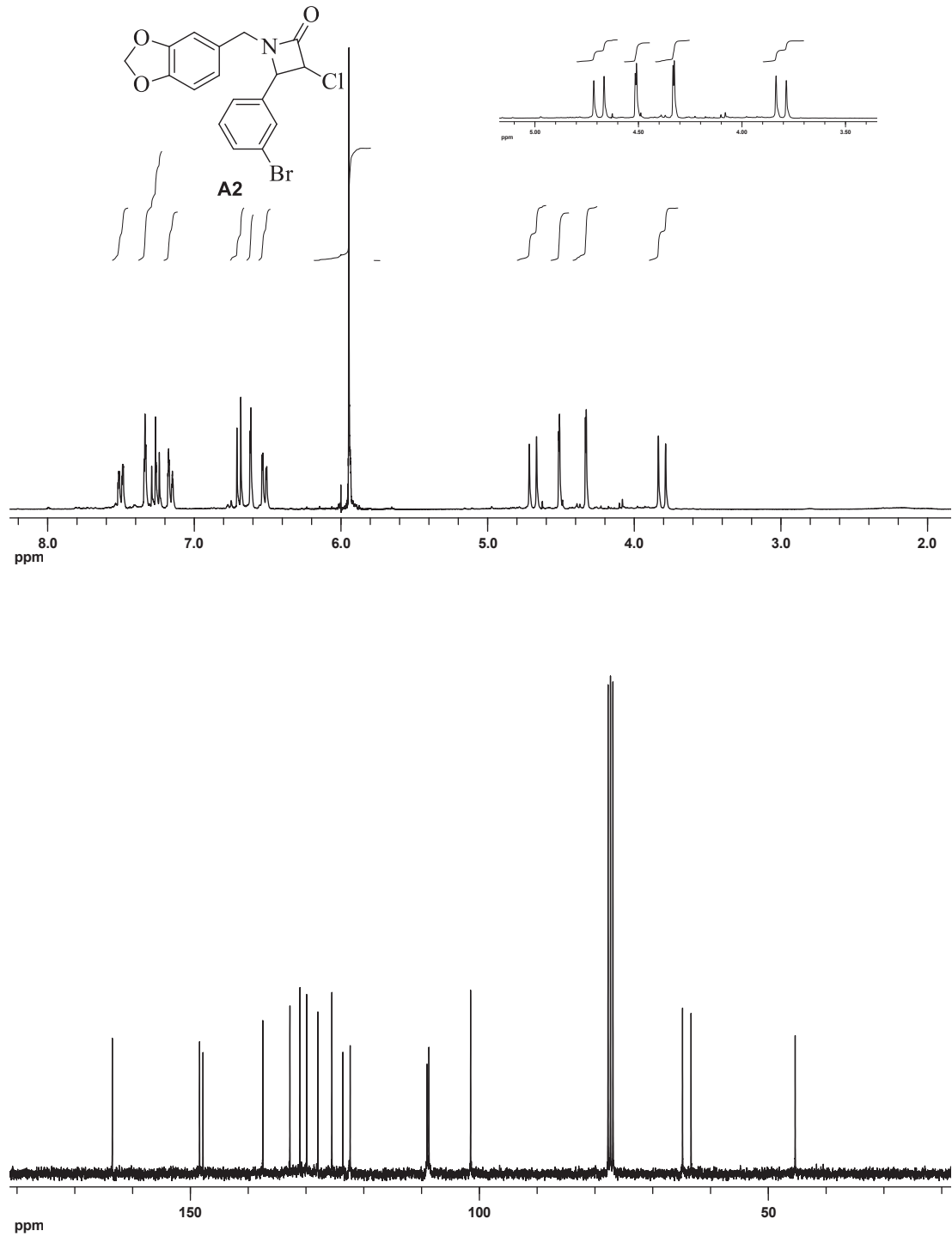
## EKLER

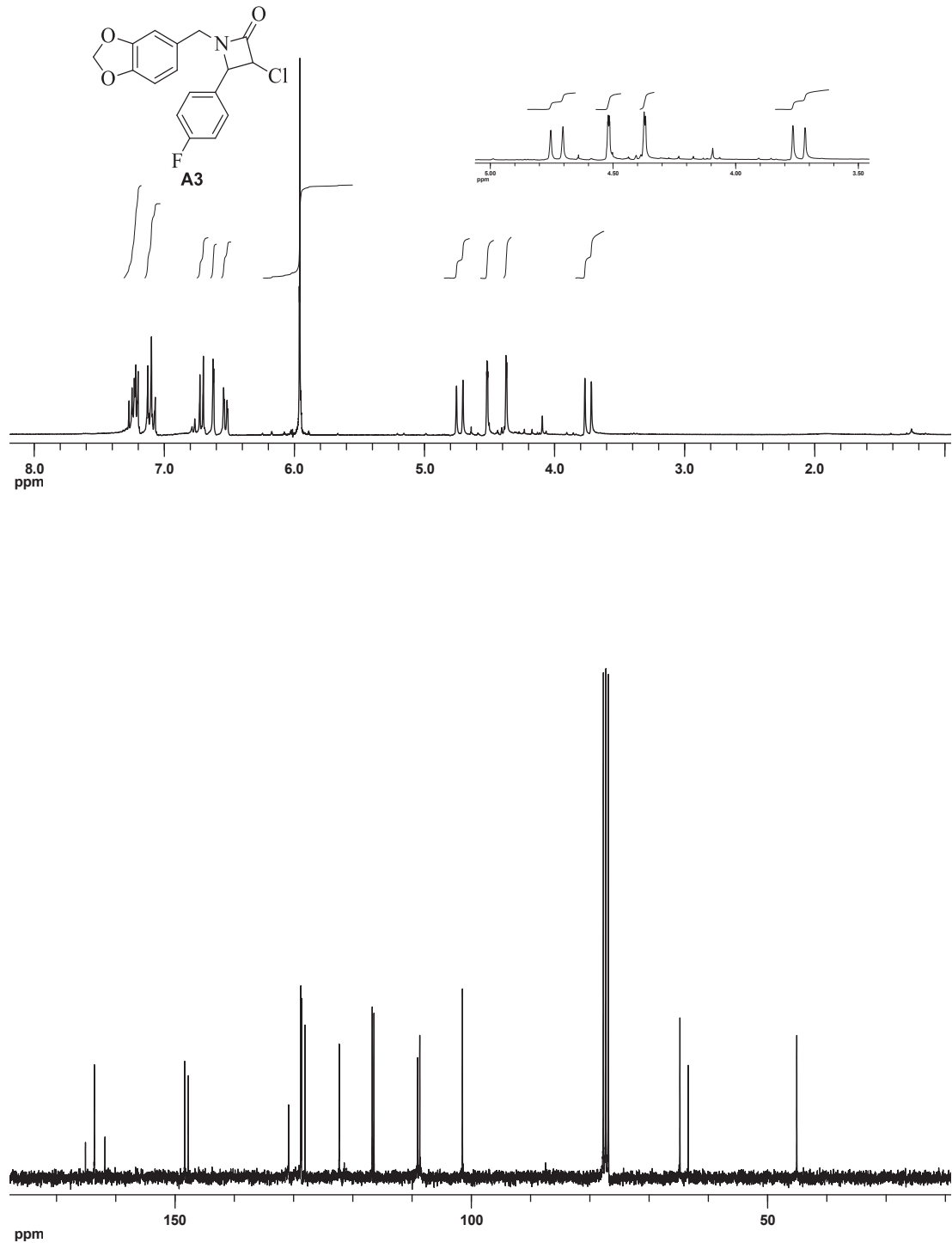
### EK A. Monokloro $\beta$ -Laktam Türevlerinin Spektrumları

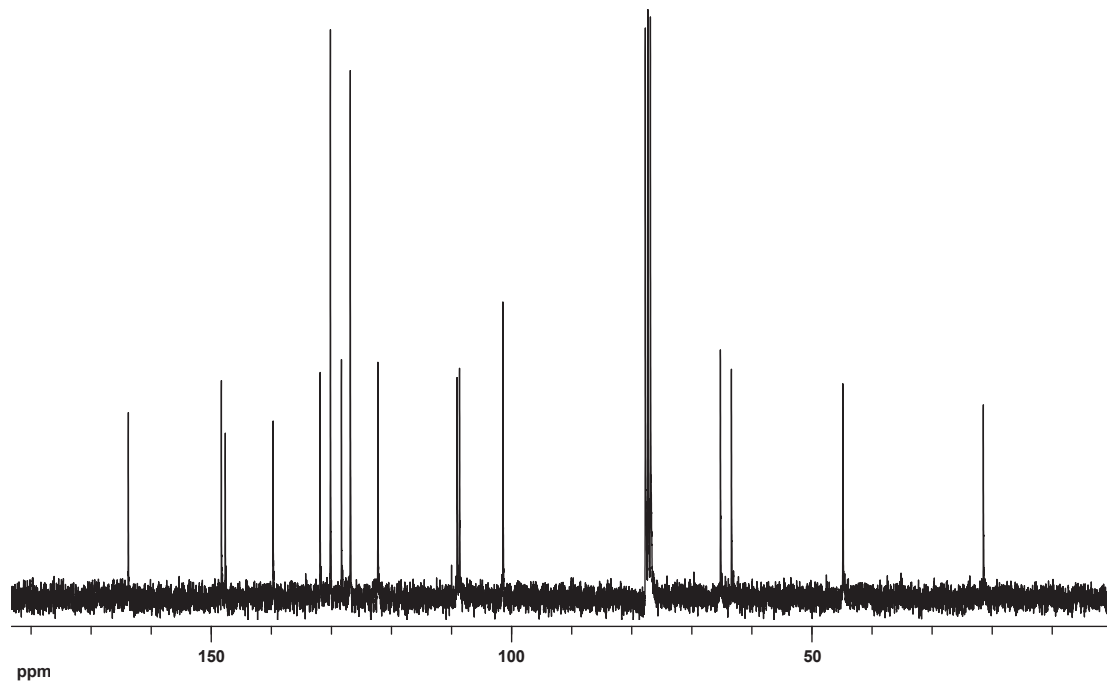
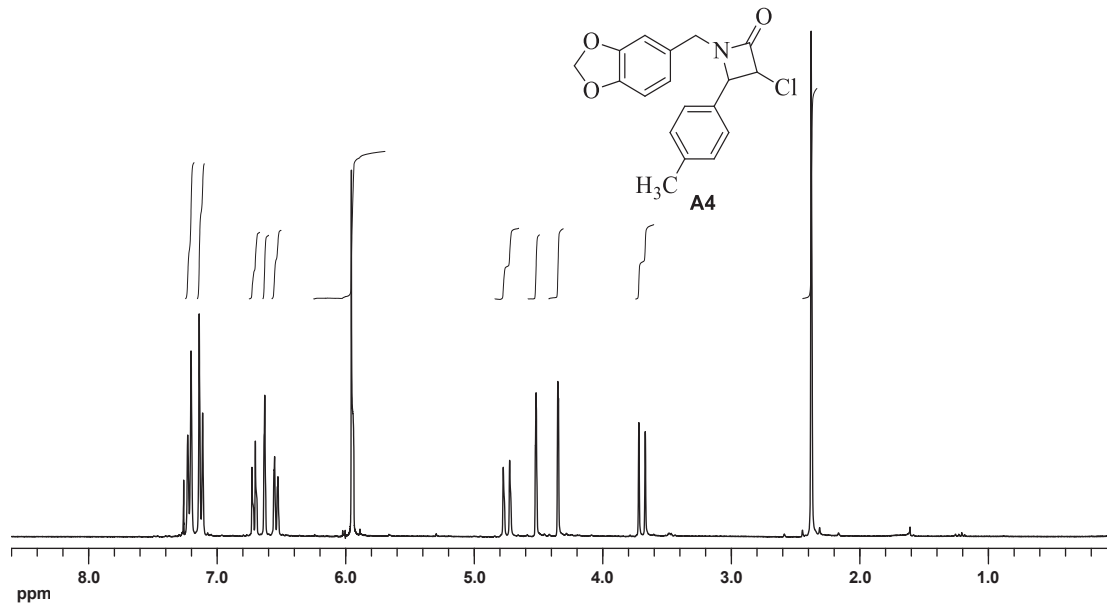
#### EK A1. (A1) Bileşiğinin $^1\text{H}$ ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu

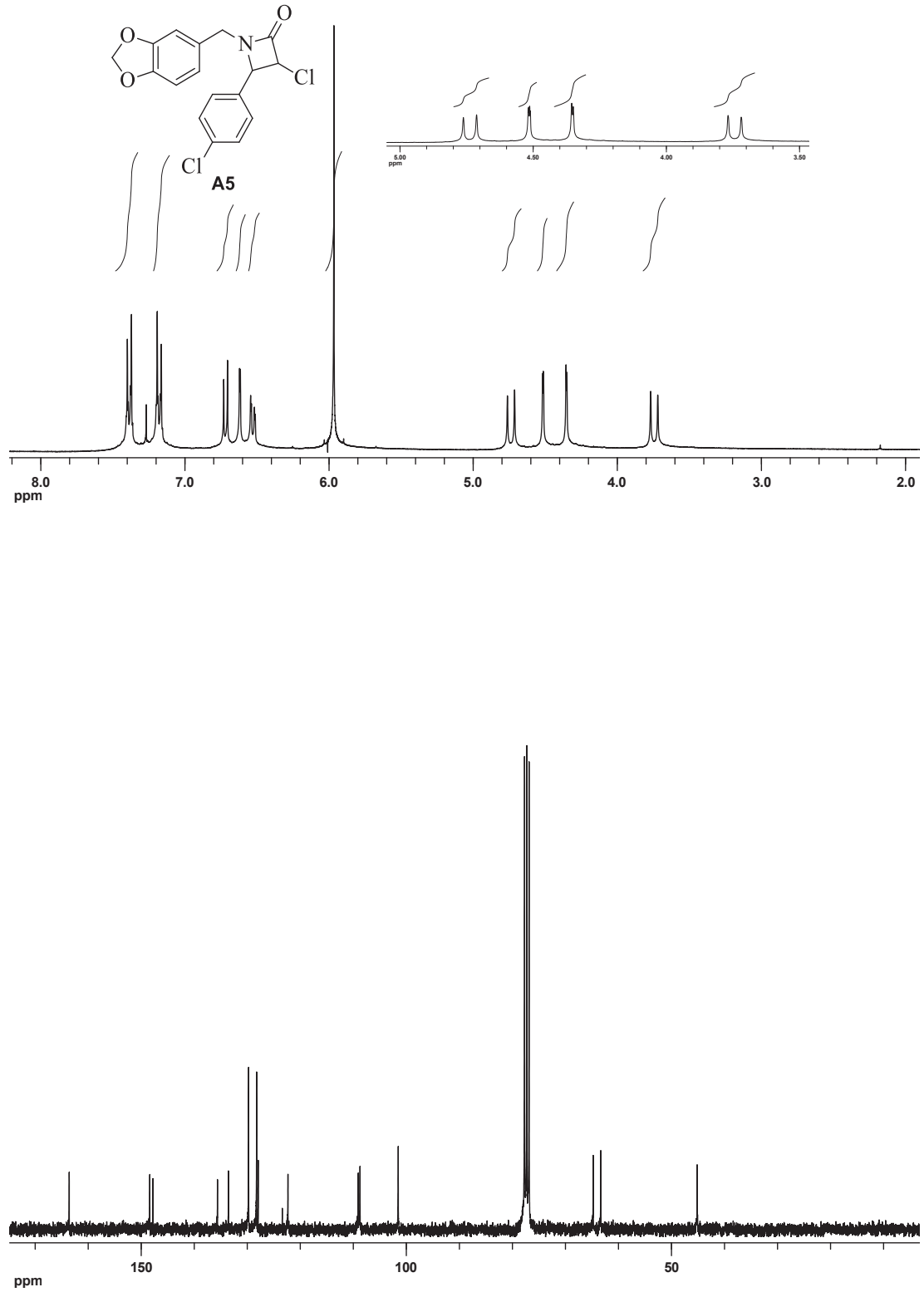


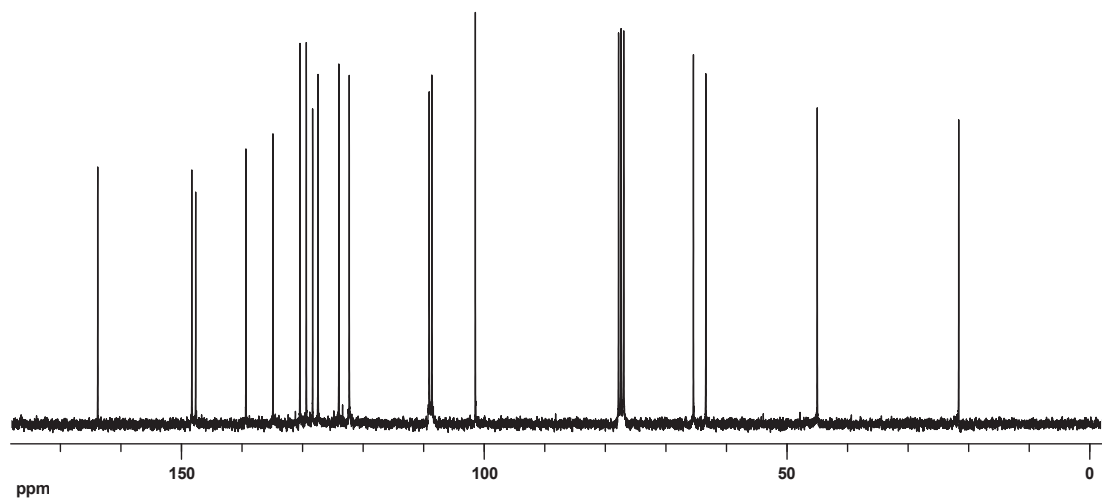
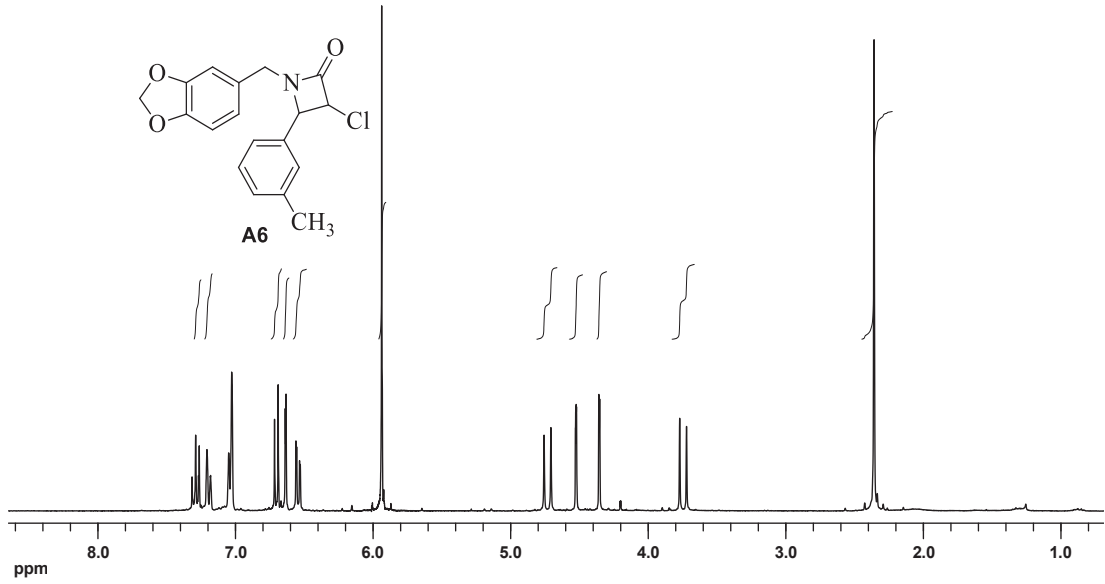


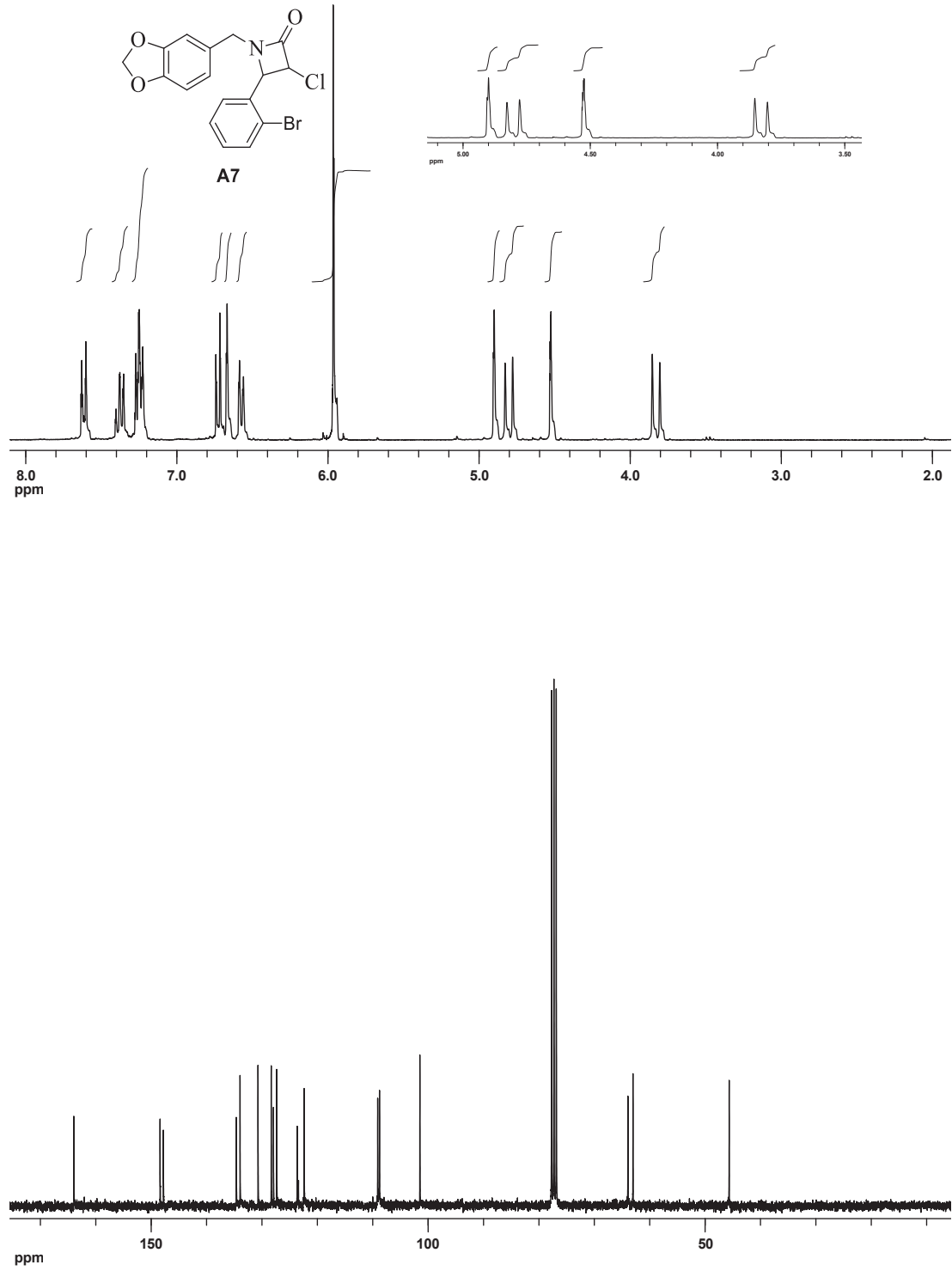
EK A2. (A2) Bileşiminin  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

EK A3. (A3) Bileşiğinin  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

EK A4. (A4) Bileşğinin  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

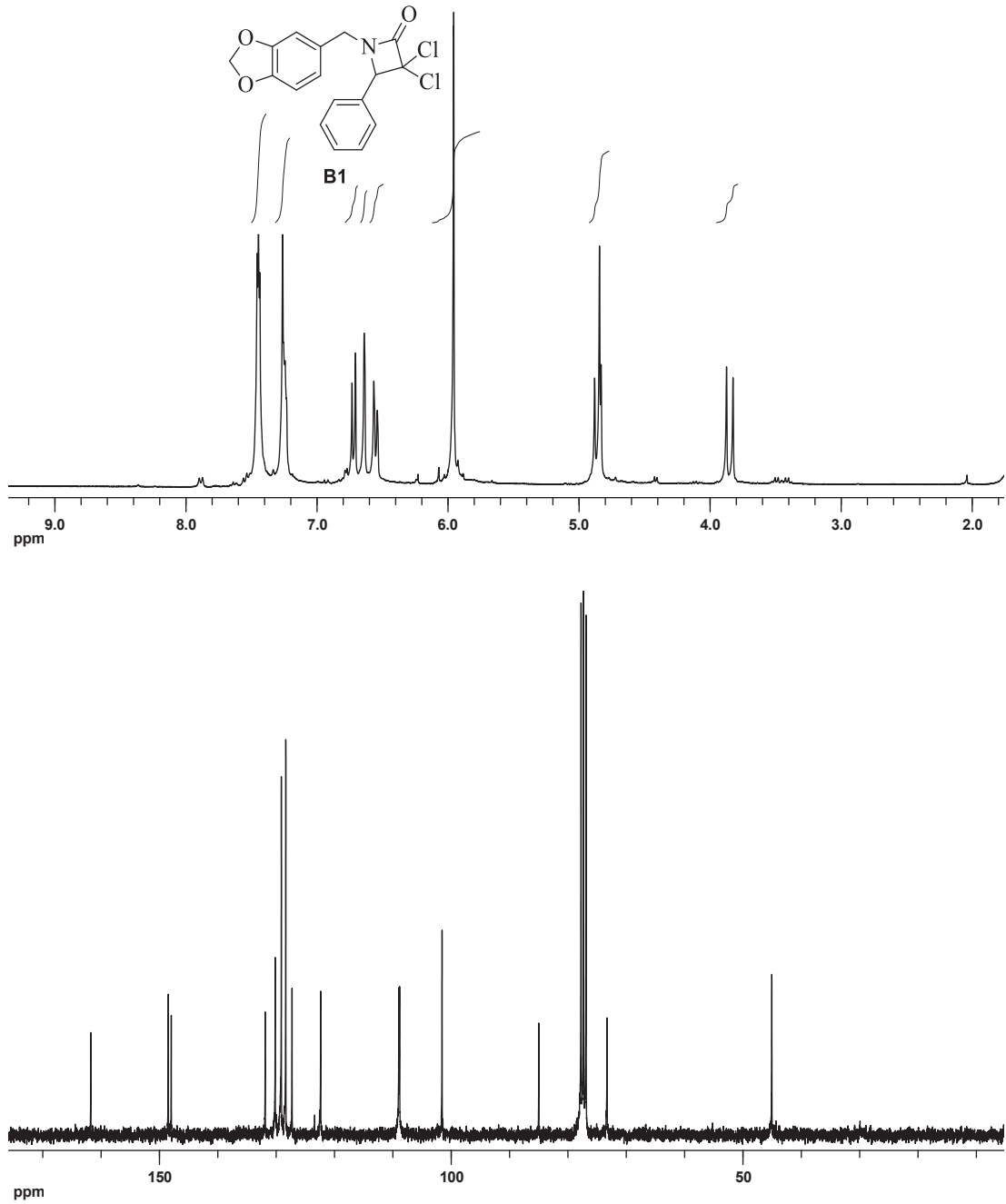
EK A5. (A5) Bileşiminin  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

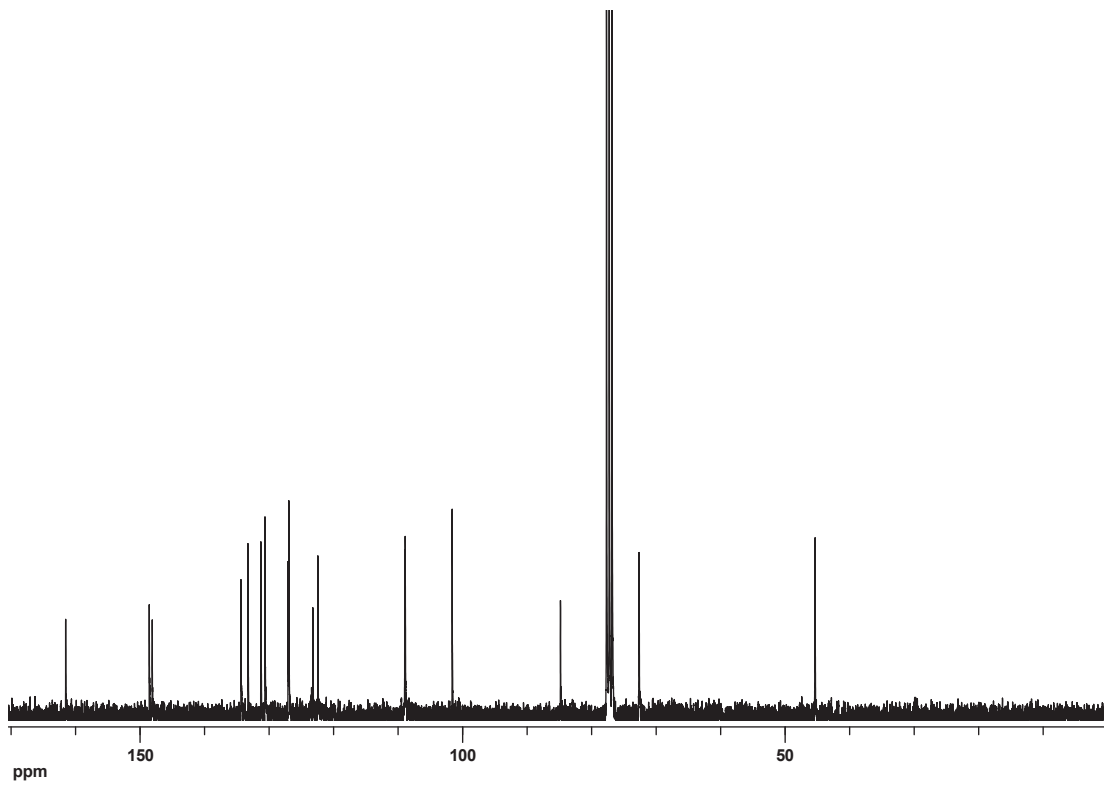
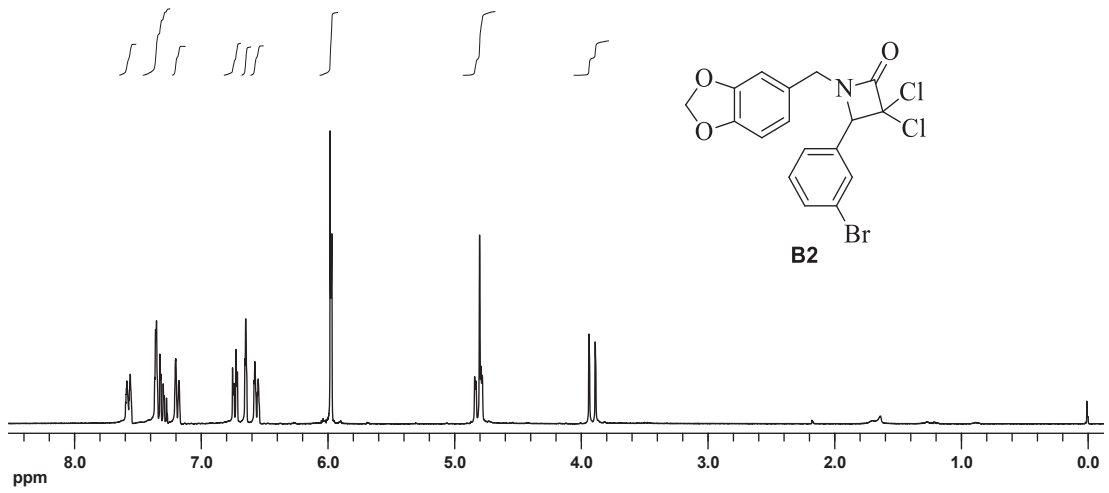
EK A6. (A6) Bileşiminin  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

EK A7. (A7) Bileşğinin  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

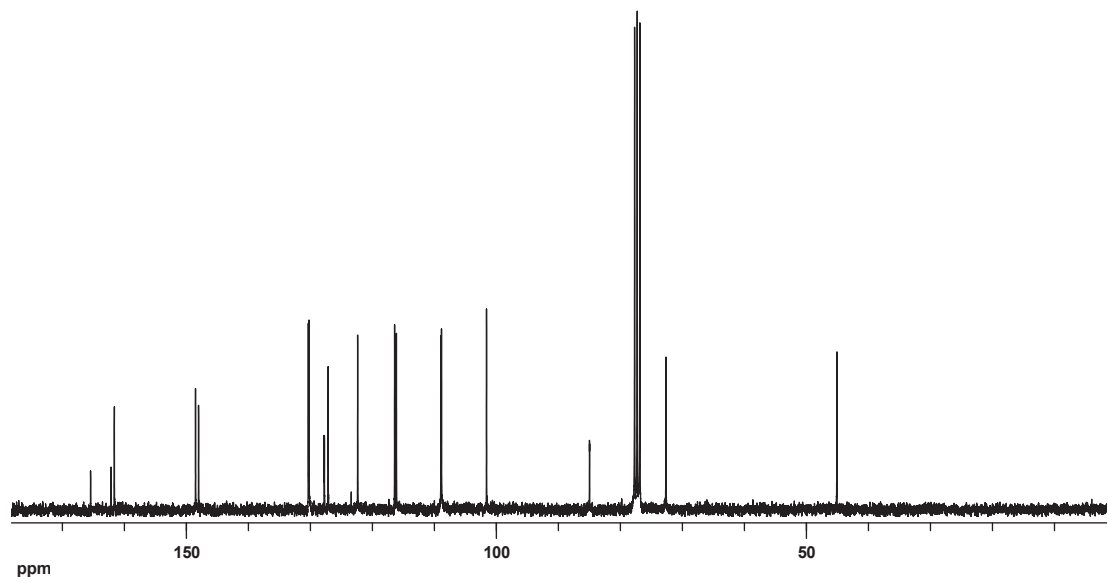
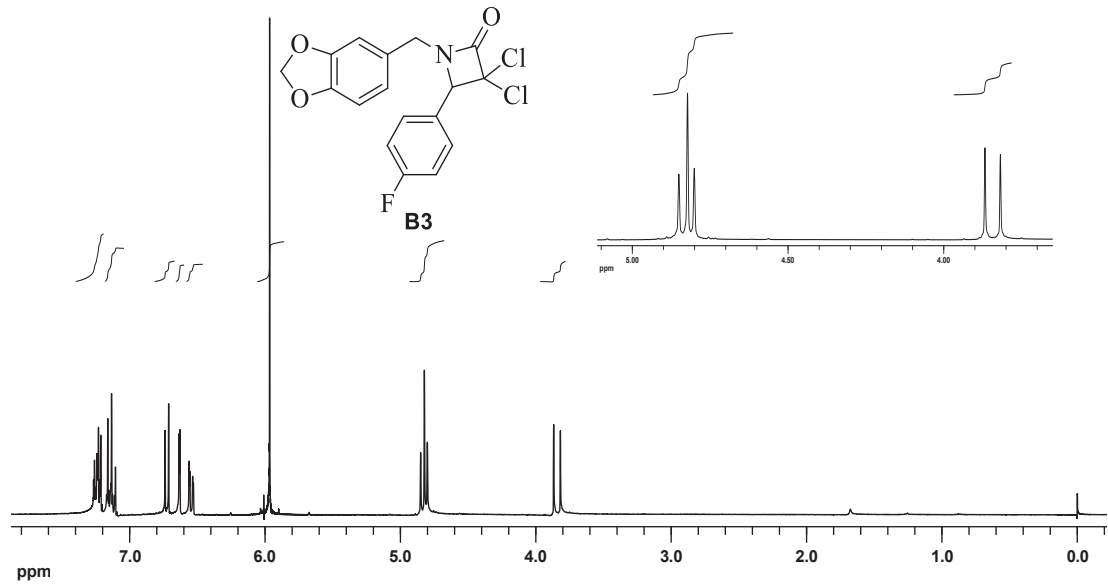
## EK B. Dikloro $\beta$ -Laktam Türevlerinin Spektrumları

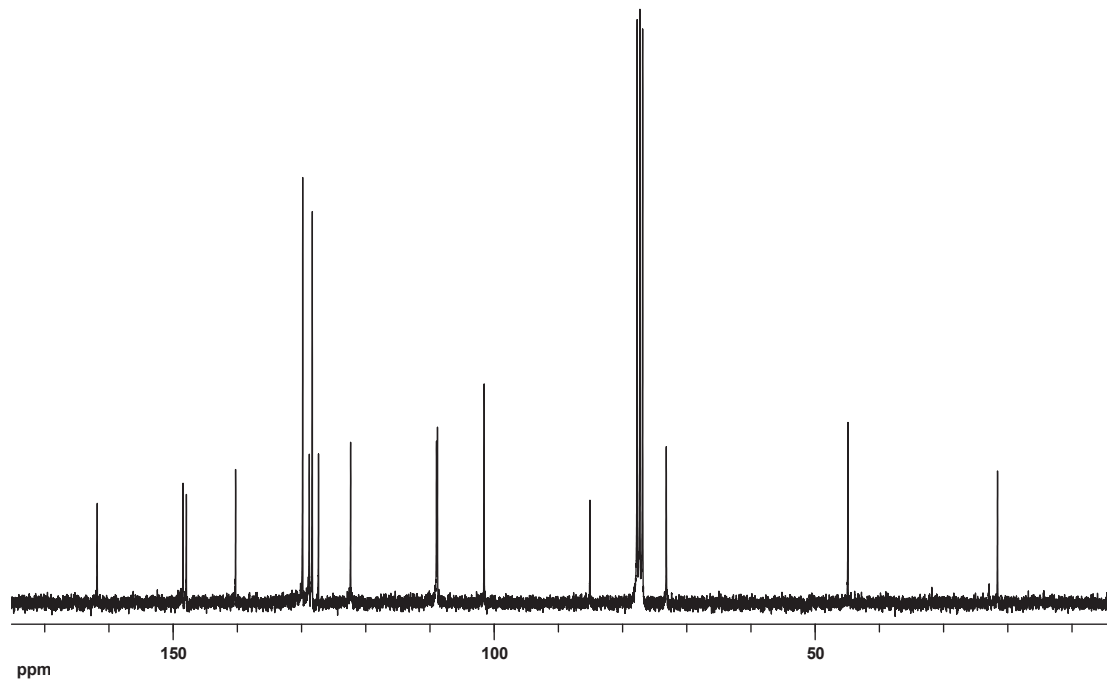
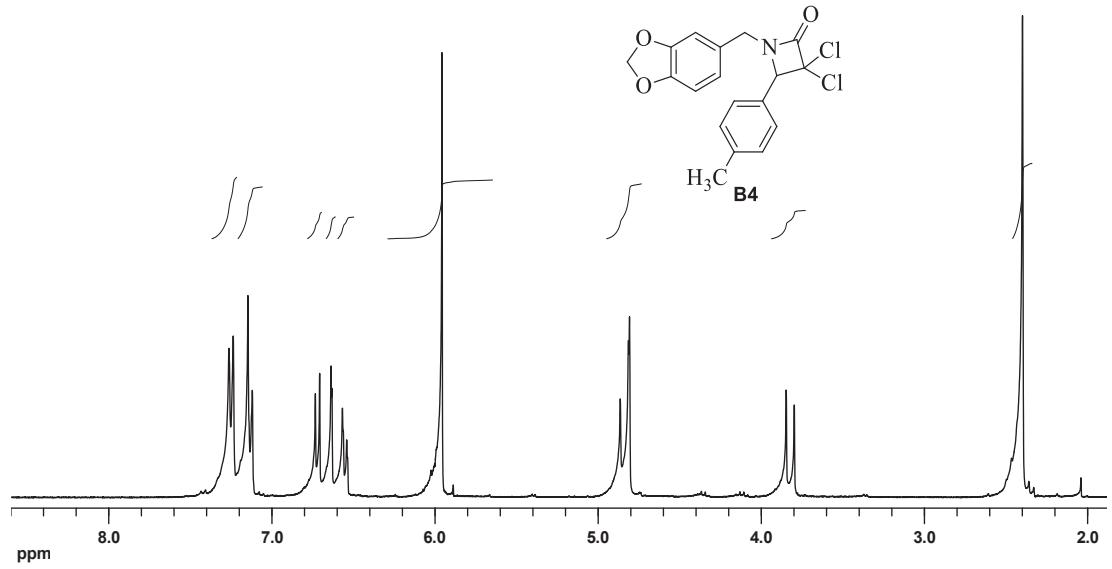
### EK B1. (B1) Bileşiğinin $^1\text{H}$ ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu

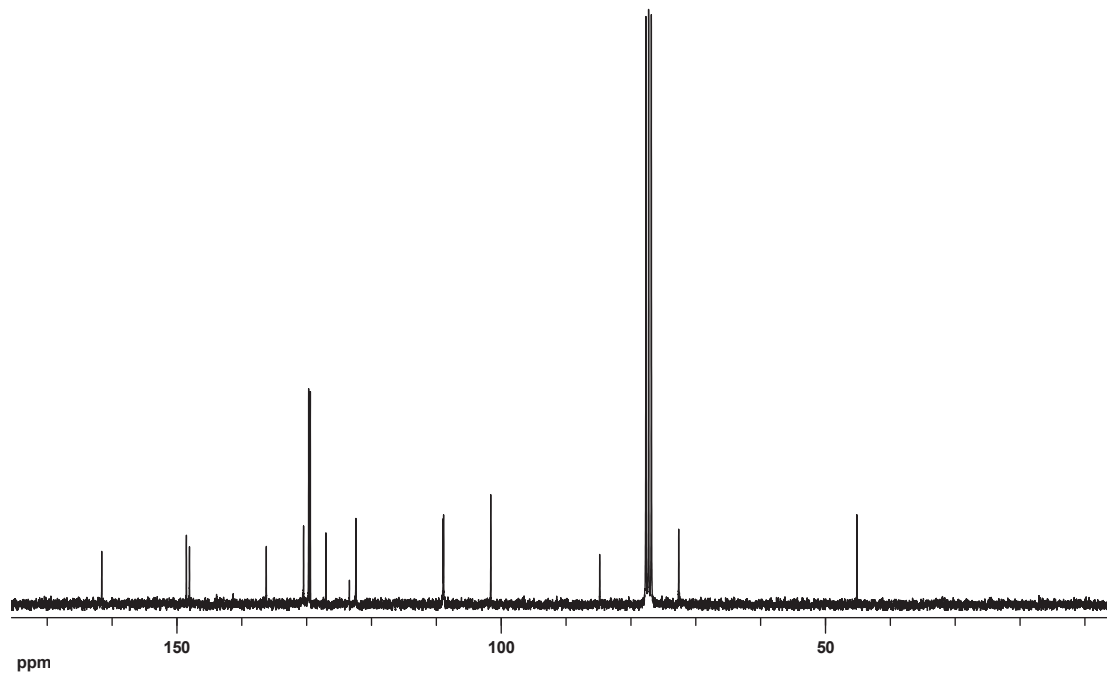
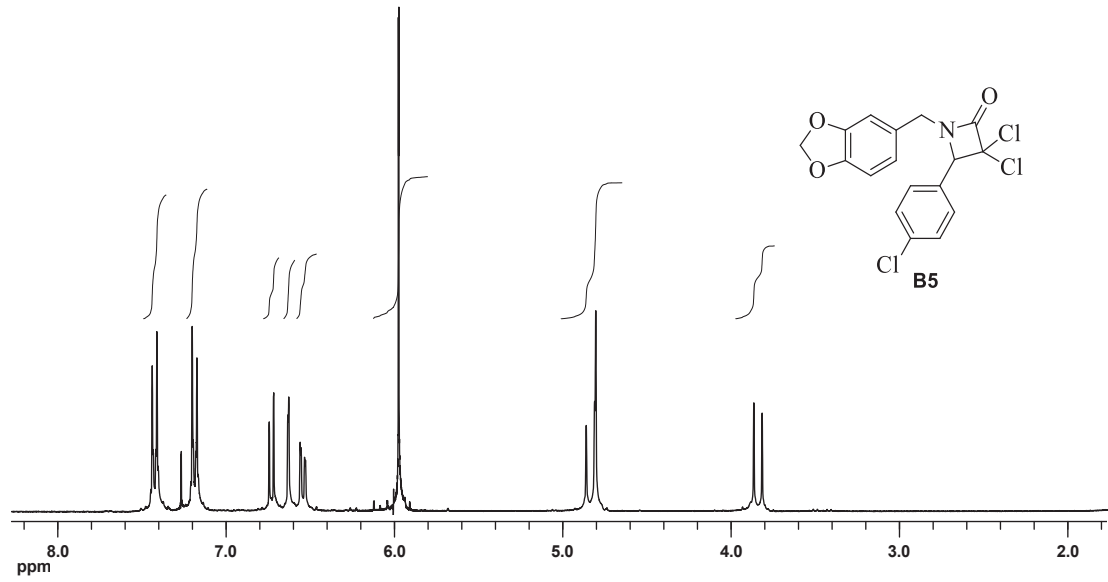


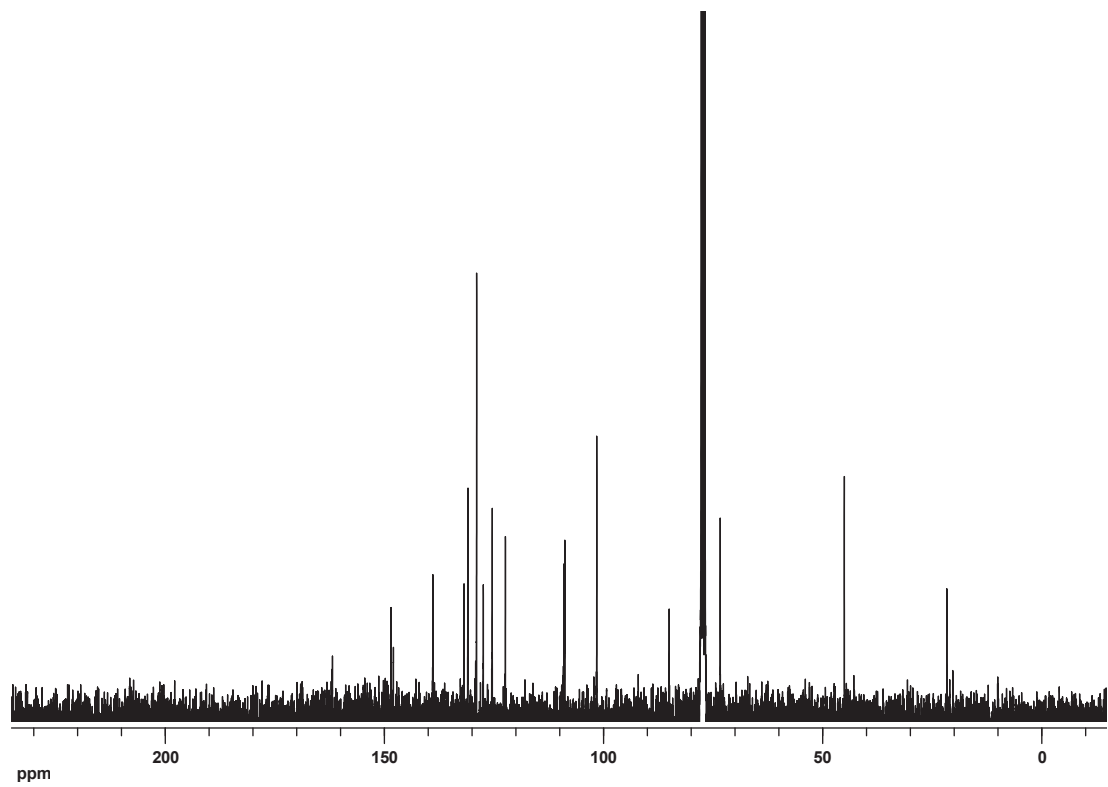
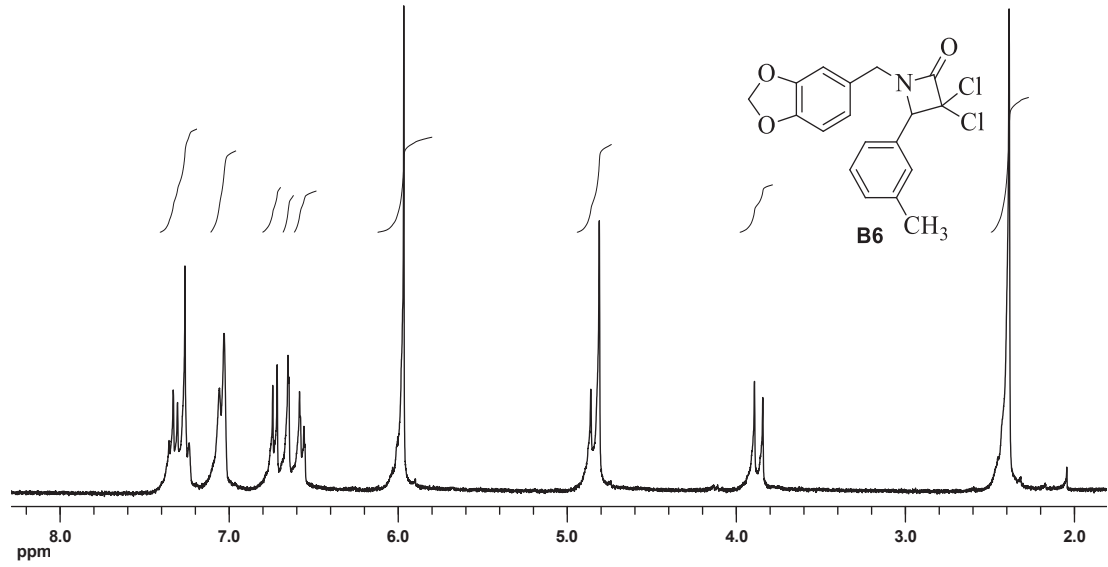
EK B2. (B2) Bileşiminin  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

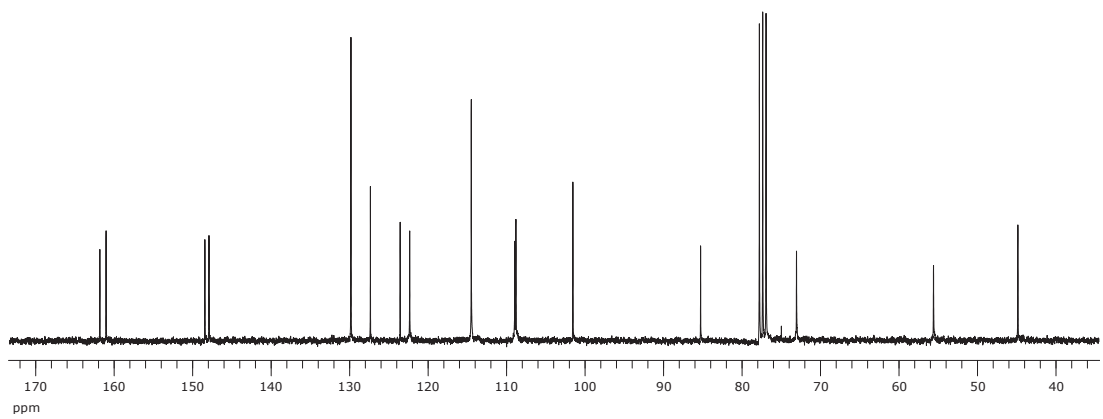
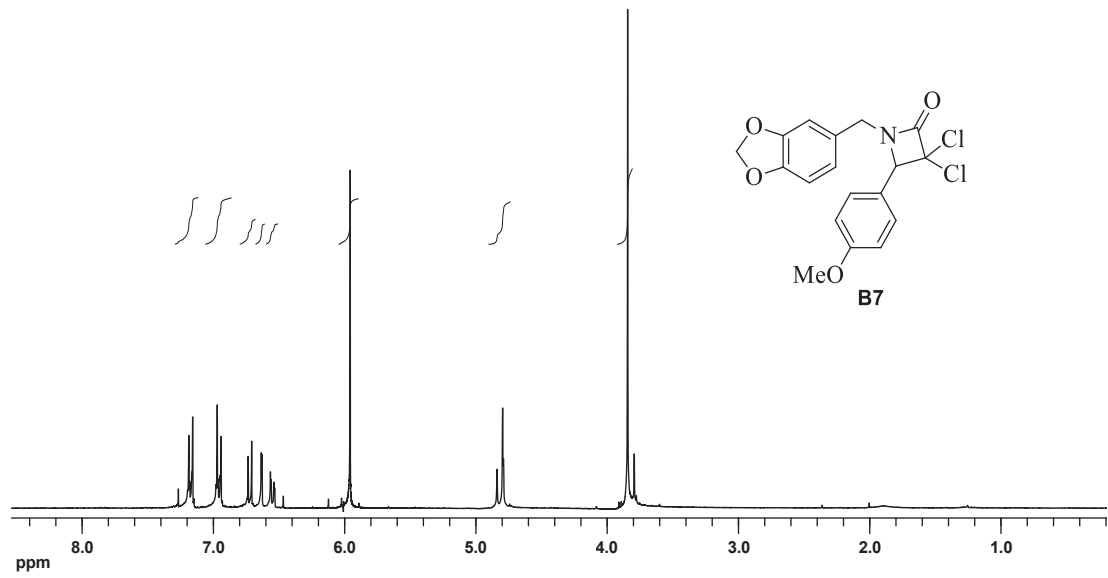


EK B3. (B3) Bileşğinin  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

EK B4. (B4) Bileşğinin  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

EK B5. (B5) Bileşğinin  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

EK B6. (B6) Bileşinin  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

EK B7. (B7) Bileşiminin  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

## ÖZGEÇMİŞ

Aykut SEVİMLİ, 05.03.1989 yılında İstanbul iline bağlı Küçükçekmece ilçesinde doğdu. İlk ve orta öğrenimini İstanbul'un Küçükçekmece ilçesindeki Kanarya İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimini Kadriye Morođlu Lisesi'nde tamamladı. 2008 yılında girdiği Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2012 yılında lisans derecesini aldı. Şu anda Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya anabilim dalında yüksek lisans yapmaktadır.