

Staudinger Keten-İmin [2+2] Siklokatılma Reaksiyonuyla Yeni 2-Azetidinon ve
Azet-2(1H)-onların Sentezi ve Karakterizasyonu

Merve Yandımoğlu

DOKTORA TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Eylül 2017

Synthesis and Characterization of New 2-Azetidinones and Azet-2(1H)-ones from Ketenes
and Imines via the Staudinger Ketene-Imine [2+2] Cycloaddition Reaction

Merve Yandımoğlu

DOCTORAL DISSERTATION

Department of Chemistry

September 2017

Staudinger Keten-İmin [2+2] Siklokatalıma Reaksiyonuyla Yeni 2-Azetidinon ve
Azet-2(1H)-onların Sentezi ve Karakterizasyonu

Merve Yandımoğlu

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

DOKTORA TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Handan Can Sakarya

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi 2014/19A208 Numaralı Bilimsel Araştırma Projesi tarafından desteklenmiştir.

Eylül 2017

ONAY

Kimya Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Merve Yandımoğlu'nun DOKTORA tezi olarak hazırladığı "Staudinger Keten-İmin [2+2] Siklokatılma Reaksiyonuyla Yeni 2-Azetidinon ve Azet-2(1H)-onların Sentezi ve Karakterizasyonu" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek oy birliği ile kabul edilmiştir.

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Handan Can Sakarya

İkinci Danışman : -

Doktora Tez Savunma Jürisi:

Üye : Yrd. Doç. Dr. Handan Can Sakarya

Üye : Prof. Dr. Deniz Hür

Üye : Doç. Dr. Filiz Yılmaz

Üye : Yrd. Doç. Dr. Müjgan Özkütük

Üye : Yrd. Doç. Dr. Kamuran Görgün

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hürriyet ERŞAHAN

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Yrd. Doç. Dr. Handan Can Sakarya danışmanlığında hazırlamış olduğum “Staudinger Keten-İmin [2+2] Siklokatalıma Reaksiyonuyla Yeni 2-Azetidinon ve Azet-2(1H)-onların Sentezi ve Karakterizasyonu” başlıklı Doktora tezimin özgün bir çalışma olduğunu; tez çalışmamın tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; tezimde verdiğim bilgileri, verileri akademik ve bilimsel etik ilke ve kurallara uygun olarak elde ettiğimi; tez çalışmamda yararlandığım eserlerin tümüne atıf yaptığımı ve kaynak gösterdiğimi ve bilgi, belge ve sonuçları bilimsel etik ilke ve kurallara göre sunduğumu beyan ederim. 05/09/2017

Merve Yandımoğlu

ÖZET

Schiff bazları, 2-azetidionlar (β -laktamlar) ve azet-2(1H)-onlar antibakteriyal, antitümör, antifungal gibi pek çok biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir. Ayrıca potansiyel ligandlar, enzim inhibitörleri ve metal sensörleri özelliklerinden dolayı çok önemli heterosiklik bileşiklerdir.

Bu çalışmada potansiyel biyoaktif moleküller olabilecek bazı yeni Schiff bazları, 2-azetidionlar ve azet-2(1H)-onlar sentezlenmiştir.

İlk basamakta, süstitüye 2-aminobenzotiyazol ve süstitüye benzaldehitlerin reaksiyonundan Schiff bazları sentezlenmiştir. İkinci basamakta, Schiff bazlarının tersiyer baz (trietyl amin) varlığında asit klorür (kloroasetil klorür ve fenoksiasetil klorür) ile reaksiyonu sonucunda yeni 2-azetidion ve azet-2(1H)-on bileşikleri sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, elementel analiz ve kütle spektrometresiyle aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Benzotiyazol, Schiff bazı, 2-Azetidinon, Azet-2(1H)-on, Staudinger reaksiyonu.

SUMMARY

Schiff bases, 2-azetidinones (β -lactams) and azet-2(1H)-ones are compounds having biological activity such as antibacterial, antitumor, antifungal. Also they are very important heterocyclic compounds because of their potential ligands, enzyme inhibitors and metal sensor properties.

Some new Schiff bases, 2-azetidinones and azet-2(1H)-ones which may be potential bioactive molecules in this work, have been synthesized.

In the first step, Schiff Bases were synthesized from the reaction of substituted 2-amino benzothiazole and substituted benzaldehydes. In the second step, 2-azetidinone and azet-2(1H)-one compounds were synthesized by the reaction of the Schiff bases with acid chloride (chloroacetyl chloride or phenoxyacetyl chloride) in the presence of tertiary base (triethylamine) medium. The structures of obtained compounds were classified by using IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, elemental analyze and mass spectrometer.

Keywords: Benzothiazole, Schiff base, 2-Azetidinone, Azet-2(1H)-on, Staudinger Reaction.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenen 2014/19A208 numaralı “Staudinger Keten-İmin [2+2] Siklokatalizasyon Reaksiyonu ile Yeni 2-Azetidinonların Sentezi ve Spektroskopik Yöntemlerle Yapılarının Aydınlatılması” konulu araştırma projesi kapsamında gerçekleştirilmiştir.

Doktora çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde bilgisini, desteğini ve sabrını esirgemeyen, gerek okul hayatım gerekse özel hayatımda her zaman yanımda olduğunu hissettiren değerli danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Handan Can Sakarya'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez izleme komitesinde bulunmakla beraber her daim bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Deniz Hür'e, Yrd. Doç. Dr. Müjgan Özkütük'e, Yrd. Doç. Dr. Kamuran Görgün'e; ayrıca jürimde bulunma nezaketini gösterdiği için Doç. Dr. Filiz Yılmaz'a teşekkür ederim.

Gerek doktora hayatımda gerek özel hayatımda desteğini ve sevgisini esirgemeyen değerli arkadaşım, dostum, kuzum Hakime Demircioğlu'na,

Varlıklarıyla bana her zaman destek olan, sabır, tevazu ve samimiyetlerini esirgemeyen çok kıymetli arkadaşlarım Ayşe Betül Karaduman'a ve Göksu Ceylan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Öncelikle kardeşim Melike Sağ ve manevi kardeşim Kevser Akgüç Saçlı başta olmak üzere her türlü zorlukta, sıkıntıda ve mutlulukta yanımda olan değerli aileme,

Her zaman elimden tutan ve bana destek olan sevgili eşim Nihat Yandımoğlu'na minnettarım.

Canım anneme sonsuz sevgilerle..

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	vi
SUMMARY	vii
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xviii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xxiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI	4
2.1. Schiff Bazları ve Oluşum Mekanizması	4
2.1.1. Schiff bazlarının isimlendirilmesi	7
2.1.2. Schiff bazlarının sentez yöntemleri	8
2.1.3. Schiff bazlarının reaksiyonları	14
2.1.4. Schiff bazlarında tautomerizm	16
2.1.5. Schiff bazlarının biyolojik aktivitesi	17
2.2. Staudinger Reaksiyonu	21
2.2.1. Staudinger reaksiyonunun stereokimyasal sonuçları	23
2.2.2. 2-Azetidinonların isimlendirilmesi	27
2.2.3. 2-Azetidinonların sentez yöntemleri	29
2.2.4. 2-Azetidinonların reaksiyonları	35
2.2.5. 2-Azetidinonların biyolojik aktivitesi	40
3. MATERYAL VE YÖNTEM	48
3.1. Madde ve Malzemeler	48
3.2. Aletler ve Analizler	48
3.3. Deneysel Çalışmalar	49
3.3.1. Schiff bazlarının sentezi	49
<u>3.3.1.1. 6-Metoksi-N-(3-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1a) sentezi</u>	50
<u>3.3.1.2. 6-Metoksi-N-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1b) sentezi</u>	51

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

3.3.1.3. 6-Kloro- <i>N</i> -(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1c) sentezi.	51
3.3.1.4. 6-Metoksi- <i>N</i> -(3-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1d) sentezi	51
3.3.1.5. 6-Metoksi- <i>N</i> -(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1e) sentezi	51
3.3.1.6. 6-Kloro- <i>N</i> -(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1f) sentezi.	52
3.3.1.7. 6-Metoksi- <i>N</i> -(4-nitrobenziliden)benzotiyazol-2-amin (1g) sentezi	52
3.3.2. 2-Azetidinonların ve azet-2(1H)-onların sentezi	52
3.3.2.1. 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>m</i> -tolilazetid-2-on (2a) ve 1- (6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>m</i> -tolilazet-2(1H)-on (3a) sentezi.	56
3.3.2.2. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-3-fenoksi-4- <i>m</i> -tolilazetid-2-on (4a) sentezi.	56
3.3.2.3. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>p</i> -tolilazet-2(1H)-on (3b) sentezi.	56
3.3.2.4. 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4- <i>p</i> -tolilazet-2(1H)-on (3c) sentezi.	57
3.3.2.5. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(3-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3d) sentezi.	57
3.3.2.6. 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azetid-2-on (2e) sentezi	58
3.3.2.7. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3e) sentezi.	58
3.3.2.8. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)-3-fenoksiazetid-2-on (4e) sentezi.	59
3.3.2.9. 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3f) sentezi	59
3.3.2.10. 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-nitrofenil)-3-fenoksiazetid-2-on (4g) sentezi	59
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	61
4.1. 6-Metoksi- <i>N</i> -(3-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1a) Analizi	61
4.2. 6-Metoksi- <i>N</i> -(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1b) Analizi.	62

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

4.3. 6-Kloro- <i>N</i> -(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1c) Analizi.	62
4.4. 6-Metoksi- <i>N</i> -(3-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1d) Analizi.	63
4.5. 6-Metoksi- <i>N</i> -(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1e) Analizi.	64
4.6. 6-Kloro- <i>N</i> -(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1f) Analizi.	65
4.7. 6-Metoksi- <i>N</i> -(4-nitrobenziliden)benzotiyazol-2-amin (1g) Analizi.	65
4.8. 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>m</i> -tolilazetid-2-on (2a) ve 1-(6-metoksi benzotiyazol-2-il)-4- <i>m</i> -tolilazet-2(1H)-on (3a) Analizi.	66
4.9. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-3-fenoksi-4- <i>m</i> -tolilazetid-2-on (4a) Analizi.	67
4.10. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>p</i> -tolilazet-2(1H)-on (3b) Analizi.	68
4.11. 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4- <i>p</i> -tolilazet-2(1H)-on (3c) Analizi.	69
4.12. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(3-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3d) Analizi.	69
4.13. 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azetid-2-on (2e) Analizi.	70
4.14. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3e) Analizi ...	71
4.15. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)-3-fenoksiazetid-2-on (4e) Analizi.	72
4.16. 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3f) Analizi.	73
4.17. 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-nitrofenil)-3-fenoksiazetid-2-on (4g) Analizi.	74
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	75
KAYNAKLAR DİZİNİ	88
EK AÇIKLAMALAR	112
Ek Açıklama-A: İnfrared Analiz Raporları	112
Ek Açıklama-A.1: 6-Metoksi- <i>N</i> -(3-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1a) IR Spektrumu	112
Ek Açıklama-A.2: 6-Metoksi- <i>N</i> -(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1b) IR Spektrumu	113

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

Ek Açıklama-A.3: 6-Kloro- <i>N</i> -(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1c) IR Spektrumu	114
Ek Açıklama-A.4: 6-Metoksi- <i>N</i> -(3-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1d) IR Spektrumu	115
Ek Açıklama-A.5: 6-Metoksi- <i>N</i> -(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1e) IR Spektrumu	116
Ek Açıklama-A.6: 6-Kloro- <i>N</i> -(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1f) IR Spektrumu	117
Ek Açıklama-A.7: 6-Metoksi- <i>N</i> -(4-nitrobenziliden)benzotiyazol-2-amin (1g) IR Spektrumu	118
Ek Açıklama-A.8: 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>m</i> -tolilazetid-2-on (2a) ve 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>m</i> -tolilazet-2(1H)-on (3a) IR Spektrumu	119
Ek Açıklama-A.9: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>p</i> -tolilazet-2(1H)-on (3b) IR Spektrumu	120
Ek Açıklama-A.10: 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4- <i>p</i> -tolilazet-2(1H)-on (3c) IR Spektrumu	121
Ek Açıklama-A.11: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(3-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3d) IR Spektrumu ..	122
Ek Açıklama-A.12: 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4- metoksifenil)azetid-2-on (2e) IR Spektrumu	123
Ek Açıklama-A.13: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3e) IR Spektrumu	124
Ek Açıklama-A.14: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)-3- fenoksiazetid-2-on (4e) IR Spektrumu.....	125
Ek Açıklama-A.15: 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3f) IR Spektrumu	126

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

Ek Açıklama-B: ¹ H NMR Spektroskopisi Analiz Raporları	127
Ek Açıklama-B.1a: 6-Metoksi- <i>N</i> -(3-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1a) ¹ H- NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	127
Ek Açıklama-B.1b: 6-Metoksi- <i>N</i> -(3-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1a) ¹ H- NMR Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).128	
Ek Açıklama-B.2a: 6-Metoksi- <i>N</i> -(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1b) ¹ H- NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	129
Ek Açıklama-B.2b: 6-Metoksi- <i>N</i> -(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1b) ¹ H- NMR Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).130	
Ek Açıklama-B.3a: 6-Kloro- <i>N</i> -(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1c) ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	131
Ek Açıklama-B.3b: 6-Kloro- <i>N</i> -(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1c) ¹ H- NMR Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).132	
Ek Açıklama-B.4a: 6-Metoksi- <i>N</i> -(3-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1d) ¹ H- NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	133
Ek Açıklama-B.4b: 6-Metoksi- <i>N</i> -(3-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1d) ¹ H- NMR Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).134	
Ek Açıklama-B.5a: 6-Metoksi- <i>N</i> -(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1e) ¹ H- NMR Spektrumu (CHCl ₃ - <i>d</i> ₁)	135
Ek Açıklama-B.5b: 6-Metoksi- <i>N</i> -(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1e) ¹ H- NMR Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (CHCl ₃ - <i>d</i> ₁). 136	
Ek Açıklama-B.6a: 6-Kloro- <i>N</i> -(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1f) ¹ H- NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	137
Ek Açıklama-B.6b: 6-Kloro- <i>N</i> -(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1f) ¹ H- NMR Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).138	
Ek Açıklama-B.7a: 6-Metoksi- <i>N</i> -(4-nitrobenziliden)benzotiyazol-2-amin (1g) ¹ H- NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	139

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

Ek Açıklama-B.7b: 6-Metoksi- <i>N</i> -(4-nitrobenziliden)benzotiyazol-2-amin (1g) ¹ H-NMR Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).140	
Ek Açıklama-B.8a: 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>m</i> -tolilazetidin-2-on (2a) ve 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>m</i> -tolilazet-2(1H)-on (3a) ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	141
Ek Açıklama-B.8b: 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>m</i> -tolilazetidin-2-on (2a) ve 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>m</i> -tolilazet-2(1H)-on (3a) ¹ H-NMR Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	142
Ek Açıklama-B.8c: 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>m</i> -tolilazetidin-2-on (2a) ve 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>m</i> -tolilazet-2(1H)-on (3a) ¹ H-NMR Alifatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	143
Ek Açıklama-B.8d: 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>m</i> -tolilazetidin-2-on (2a) ve 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>m</i> -tolilazet-2(1H)-on (3a) ¹ H-NMR Alifatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	144
Ek Açıklama-B.9a: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>m</i> -tolilazet-2(1H)-on (3a) ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	145
Ek Açıklama-B.9b: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>m</i> -tolilazet-2(1H)-on (3a) ¹ H-NMR Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).146	
Ek Açıklama-B.10a: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-3-fenoksi-4- <i>m</i> -tolilazetidin-2-on (4a) ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	147
Ek Açıklama-B.10b: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-3-fenoksi-4- <i>m</i> -tolilazetidin-2-on (4a) ¹ H-NMR Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	148

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

Ek Açıklama-B.11a: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>p</i> -tolilazet-2(1H)-on (3b) ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	149
Ek Açıklama-B.11b: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>p</i> -tolilazet-2(1H)-on (3b) ¹ H-NMR Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	150
Ek Açıklama-B.12a: 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4- <i>p</i> -tolilazet-2(1H)-on (3c) ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	151
Ek Açıklama-B.12b: 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4- <i>p</i> -tolilazet-2(1H)-on (3c) ¹ H-NMR Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	152
Ek Açıklama-B.13a: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(3-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3d) ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	153
Ek Açıklama-B.13b: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(3-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3d) ¹ H-NMR Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	154
Ek Açıklama-B.14a: 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azetid-2-on (2e) ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	155
Ek Açıklama-B.14b: 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azetid-2-on (2e) ¹ H-NMR Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	156
Ek Açıklama-B.15a: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3e) ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	157
Ek Açıklama-B.15b: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3e) ¹ H-NMR Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	158

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

Ek Açıklama-B.16a: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (4e) ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	159
Ek Açıklama-B.16b: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (4e) ¹ H-NMR Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	160
Ek Açıklama-B.17a: 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3f) ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	161
Ek Açıklama-B.17b: 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3f) ¹ H-NMR Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	162
Ek Açıklama-B.18a: 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-nitrofenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (4g) ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	163
Ek Açıklama-B.18b: 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-nitrofenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (4g) ¹ H-NMR Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	164
Ek Açıklama-B.18c: 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-nitrofenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (4g) ¹ H-NMR Alifatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	165
Ek Açıklama-C: ¹³ C NMR Spektroskopisi Analiz Raporları	166
Ek Açıklama-C.1: 6-Metoksi- <i>N</i> -(3-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1a) ¹³ C - NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	166
Ek Açıklama-C.2: 6-Kloro- <i>N</i> -(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1c) ¹³ C - NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	167
Ek Açıklama-C.3: 6-Metoksi- <i>N</i> -(3-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1d) ¹³ C - NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	168
Ek Açıklama-C.4: 6-Metoksi- <i>N</i> -(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1e) ¹³ C -NMR Spektrumu (CHCl ₃ - <i>d</i> ₁)	169

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

Ek Açıklama-C.5: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>m</i> -tolilazet-2(1H)-on (3a) ¹³ C – NMR Spektrumu (CHCl ₃ - <i>d</i> ₁)	170
Ek Açıklama-C.6: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>p</i> -tolilazet-2(1H)-on (3b) ¹³ C – NMR Spektrumu (CHCl ₃ - <i>d</i> ₁)	171
Ek Açıklama-C.7: 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4- <i>p</i> -tolilazet-2(1H)-on (3c) ¹³ C – NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	172
Ek Açıklama-C.8: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(3- <i>metoksifenil</i>)azet-2(1H)-on (3d) ¹³ C -NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	173
Ek Açıklama-C.9: 3-Kloro-1-(6- <i>metoksibenzotiyazol-2-il</i>)-4-(4- <i>metoksifenil</i>)azetid-2-on (2e) ¹³ C -NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	174
Ek Açıklama-C.10: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4- <i>metoksifenil</i>)-3- <i>fenoksiazetid</i> -2-on (4e) ¹³ C -NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)	175
Ek Açıklama-D: Kütle Spektroskopisi Analiz Raporları.....	176
Ek Açıklama-D.1: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(3- <i>metoksifenil</i>)azet-2(1H)-on (3d) Kütle Spektrumu	176
ÖZGEÇMİŞ	177

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Schiff Bazlarının Oluşum Reaksiyonu	4
2.2. Amonyak Varlığında Schiff Bazı Oluşum Reaksiyonu.....	4
2.3. Schiff Bazı Oluşum Mekanizması	5
2.4. 1-Bütanimin	7
2.5. <i>N</i> -Benziliden- <i>p</i> -klorobenzenamin	7
2.6. 4-İminosikloheksanol	7
2.7. <i>N</i> -Benzilidenbenzo[d]tiyazol-2-amin	8
2.8. Schiff Reaksiyonuyla İmin Sentezi	8
2.9. Pirolidin Katalizörlüğünde Schiff Bazı Sentezi	8
2.10. Alifatik Aldehitlerin Aldol Tipi Kondenzasyonu	9
2.11. Alkoller ve Aminler Kullanılarak İminlerin Oksidatif Sentezi	9
2.12. Aminlerden İminlerin Oksidatif Sentezi.....	9
2.13. Siyanürlere Organometalik Reaktiflerin Katılması	10
2.14. Fenol ve Nitril Reaksiyonu ile Ketimin Sentezi	10
2.15. Aromatik Ketonların Sodyum Amin Tuzları ile Reaksiyonu	10
2.16. Metal Aminlerin 2-Bromoanisol ile Oksidasyonu ile İmin Oluşumu	11
2.17. Ketallerden İmin Oluşumu	11
2.18. Olefinlerin ve Tersiyer Alkollerin Hidrazoik Asitle Reaksiyonu.....	11
2.19. α -Aminoasitlerin İminlere Dönüşümü	12
2.20. <i>Bis</i> Schiff Bazlarının Sentezi	12
2.21. Nitrillerden <i>N</i> -Metaloimin Sentezi	12
2.22. <i>N</i> -Silil İminlerin Oluşum Reaksiyonu	13
2.23. Nitrillerin Hidrasilasyonu ile <i>N</i> -Alkilsilil İminlerin Sentezi	13
2.24. <i>N</i> -Kloro Sililaminlerden Sililiminlerin Sentezi	13
2.25. Schiff Bazlarının Organik Sentezdeki Uygulamaları	14
2.26. Amino Asit ve Keto Asitin Dönüşüm Reaksiyonu.....	15

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.27. Schiff Bazı Üzerinden Gerçekleşen Transaminasyon Reaksiyonu	15
2.28. Schiff Bazlarının Metal Probu Olarak Kullanımı.....	15
2.29. İminlere Nükleofilik Katılma Reaksiyonu	16
2.30. İminlerin Diels-Alder Reaksiyonu	16
2.31. Pt(II) Schiff Bazı Kompleksinin Oluşumu	16
2.32. Keto-Amin ve Fenol-İmin Tautomerisi.....	17
2.33. Hidrazon İzokinolin Türevli Schiff Bazı	18
2.34. Bisindolil Schiff Bazı	18
2.35. Schiff Bazlarının Metal Kompleks Yapıları.....	19
2.36. Flavon-hidrazon türevli Schiff Bazı	19
2.37. Tiyadizol Türevli Bis-Schiff Bazı	19
2.38. 2-Hidroksi Schiff Bazı.....	20
2.39. Polimerik Schiff Bazı	20
2.40. 4-((7-hidroksi-4-metil-2-okso-2H-kromen-8-il)metilenamino)-1,5-dimetil-2- fenilpirazolidin-3-on	21
2.41. (E)-N'-(Piridin-2-ilmetilen)tiyofen-2-karbohidrazid	21
2.42. Staudinger Keten-İmin Siklokatılması	21
2.43. Staudinger Reaksiyon Mekanizmasında Endo/Ekzo Yaklaşımları	23
2.44. Staudinger Reaksiyonunda <i>cis</i> ve <i>trans</i> Ürünlerin Oluşumu.....	24
2.45. Staudinger Reaksiyonunda Hız Sabitlerinin Stereokimyasal Sonuçları.....	25
2.46. Katalizör Etkisiyle <i>trans</i> -β-Laktam Oluşumu	26
2.47. γ-Hetero Atom İçeren Vinilketenlerin Stereoseçiciliğe Etkisi	26
2.48. Farklı Azetidin Yapılarının İsimlendirmesi.....	27
2.49. Bazı Bilinen β-laktam Antibiyotiklerinin İsimlendirmeleri	28
2.50. 2-Aminobenzotiyazol ve Benzaldehit Türevli 2-Azetidinonların İsimlendirilmesi... ..	28
2.51. 2-Azetidinon Sentezi İçin Örnek Reaksiyonlar	29

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.52. İlk Sentetik Penisilinin Sentezi.....	30
2.53. Sabunlaşma Reaksiyonu İle 2-Azetidinon Sentezi.....	31
2.54. İzosiyanalardan 2-Azetidinon Sentezi.....	31
2.55. Halka Büyümesi İle 2-Azetidinon Sentezi	31
2.56. Wolf Düzenlemesi İle 2-Azetidinon Sentezi.....	31
2.57. Halkalı β -aminoasitlerle 2-Azetidinon Sentezi	32
2.58. Staudinger Reaksiyonu ile Spiro- β -Laktamların Sentezi	32
2.59. Kinugasa Reaksiyonu ile 2-Azetidinonların Sentezi.....	33
2.60. Bütenilaminler İle 2-Azetidinon Sentezi	33
2.61. α -Diazoasetamitler İle 2-Azetidinon Sentezi.....	33
2.62. α,β -Doymamış Esterler İle 2-Azetidinon Sentezi.....	34
2.63. 2-Propiyolamidoasetatlar İle 2-Azetidinon Sentezi.....	34
2.64. Molekül İçi Amidasyon İle 2-Azetidinon Sentezi.....	34
2.65. Moleküliçi Karbamolasyonu İle 2-Azetidinon Sentezi	35
2.66. 2-Azetidinon Halkasının Bağları	35
2.67. β -Laktamlardan β -Amino Ester Sentezi	36
2.68. Bisiklik β -Laktamlardan Diaminoasit Sentezi.....	36
2.69. α -Hidroksi β -Laktamların α -Amino Asit Sentezi.....	37
2.70. Azetidin-2,3-dionlar İle Peptit Sentezi	37
2.71. 2-Azetidinonların [3,3] Sigmatropik Düzenlenmesi İle Tetrahydroazosinonların Sentezi.....	37
2.72. <i>Cis</i> -4-formil- β -laktamlardan γ -Laktamların Sentezi	38
2.73. 2-Azetidinon Halkasının Alkilasyon Çeşitleri.....	38
2.74. Alkilasyon İle β -Laktam Halkasının Açılması	39
2.75. <i>N</i> -Benzil- β -laktamlardan γ -Laktamların Sentezi.....	40
2.76. [[3(S)-(asilamino)-2-okso-1-azetidini]oksi]asetikasit	41

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.77. (3Z)-[(<i>N</i> -metil-1,2,3-triazol-4-il)metilen]-4-feniltio-2-azetidinon-1-sülfonat	41
2.78. 3,3-Dikloro-1,4-Difenilazetidin-2-on	42
2.79. (E)-2-((2R)-3-okzo-2-(1-(3,4,5-trimetoksibenzoiloksi)etil)siklobütilden) asetik asit	42
2.80. 1-[4-(4-klorofenil)-6-(3,4,5-trimetoksifenil)pirimidin-2-il-üreido]-3-kloro-4-aril-2- azetidinon	43
2.81. (3R,4S)-1,4-Bis(4-metoksifenil)-3-etil-3-(3-fenilpropil)-2-azetidinon	43
2.82. (3S,4S)-4-(4-Karboksi)fenoksi-1-[difenilmetilaminokarbonil]-3-(2- etoksibenzil)azetidin-2-on.....	44
2.83. <i>Trans</i> -4-(2-feniletil)-3-(3-guanidinopropil)-1-asetil-2-azetidinon	44
2.84. 4-(2-(3,3-dimetil-bütirilamino)-3,3-dimetil-bütirilamino]-4-metilpentilsülfanil)-2- okso-azetidin-1-karboksilik asit (1-fenil-propil)-amitin	45
2.85. Benzil (S)-1-okso-1-((3S,4R)-2-okso-4-(fenilsülfonil)azetidin-3-ilamino)-3- fenilpropan-2-il-karbamat	45
2.86. 2-(1-İsopropil-2-okso-4-stiril-azetidin-3-il)-isoindol-1,3-dion	45
2.87. ((2S,3S)-1-(4-Metoksifenil)-3-metil-4-oksoazetidin-2-il)metil 2-asetoksibenzoat....	46
2.88. 2-(((2R,3S)-1-(4-Metoksifenil)-3-metil-4-oksoazetidin-2 il)metil) malononitril.....	46
2.89. 3-(3-Kloro-2-(2-klorofenil)-4-okso-siklobütül)-2-metilkuinazolin-4(3H)-on.....	46
2.90. (R)- <i>N</i> -(2-(4-Hidroksifenil)-4-oksoazetidin-1-il)benzamid Türevli Bileşik.....	47
3.1. Benzotiyazol ve Benzaldehit Türevleri ile Schiff Bazı Sentezi	49
3.2. Sentezlenen Schiff Bazlarının Açık Formülleri.....	50
3.3. 2-Azetidinon ve Azet-2(1H)-onların Sentezi	53
3.4. Sentezlenen 2-Azetidinon ve Azet-2(1H)-onların Açık Yapıları	54
3.4. Sentezlenen 2-Azetidinon ve Azet-2(1H)-onların Açık Yapıları (Devamı).....	55
4.1. 6-metoksi- <i>N</i> -(3-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1a)	61
4.2. 6-metoksi- <i>N</i> -(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1b)	62

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.3. 6-kloro- <i>N</i> -(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1c).....	62
4.4. 6-metoksi- <i>N</i> -(3-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1d).....	63
4.5. 6-metoksi- <i>N</i> -(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1e).....	64
4.6. 6-kloro- <i>N</i> -(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1f).....	65
4.7. 6-metoksi- <i>N</i> -(4-nitrobenziliden)benzotiyazol-2-amin (1g).....	65
4.8. 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>m</i> -tolilazetid-2-on (2a) ve 1-(6-metoksi benzotiyazol-2-il)-4- <i>m</i> -tolilazet-2(1H)-on (3a)	66
4.9. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-3-fenoksi-4- <i>m</i> -tolilazetid-2-on (4a).....	67
4.10. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4- <i>p</i> -tolilazet-2(1H)-on (3b).....	68
4.11. 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4- <i>p</i> -tolilazet-2(1H)-on (3c).....	69
4.12. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(3-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3d)	70
4.13. 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azetid-2-on (2e).	71
4.14. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3e).....	72
4.15. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)-3-fenoksiazetid-2-on (4e).....	72
4.16. 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3f).....	73
4.17. 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-nitrofenil)-3-fenoksiazetid-2-on (4g).....	74
5.1. 2-Azetidinon ve Azet-2(1H)-onların Önerilen Oluşum Mekanizması	87

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
ν	Dalga sayısı (cm^{-1})
Δ	Delta
J	Eşleşme sabiti (hertz)
pH	Hidronyum iyonu aktifliğinin eksi logaritması
δ	Kimyasal kayma (ppm)
h	Planck sabiti

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
^{13}C -NMR	^{13}C Nükleer Magnetik Rezonans
^{15}N -NMR	^{15}N Nükleer Magnetik Rezonans
^1H -NMR	^1H Nükleer Magnetik Rezonans
PIP	2-(Piridin-2-il)izopropil
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-1-oksil
TMB	2,4,6-trimetoksibenzil
Fmoc	9-Florenilmetoksikarbonil
Ar	Aril Grubu
Ac	Asetil Grubu
LUMO	Boş Olan En Düşük Enerjili Moleküler Orbital
CAS	Chemical Abstracts Service
DNA	Deoksiribonükleik asit
DMSO	Dimetilsülfoksit
$\text{DMSO-}d_6$	Dötero dimetilsülfoksit
$\text{CHCl}_3\text{-}d_1$	Dötero kloroform
d	Dublet
E.N.	Erime Noktası
FT-IR	Fourier Transform İnfrared
g	Gram
Hz	Hertz

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
IR	İnfrared (Kızıl Ötesi)
Dowex 50X-2	Katyon Değişirici Reçine
CPA	Kiral Fosforik Asit
MS	Kütle Spektroskopisi
LHMDS	Lityum Bis(trimetilsilil)amit
LDA	Lityum Diizopropilamit
MHz	Megahertz
M	Metal
MW	Mikrodalga Işıma
mmol	Milimol
m-CPBA	m-Kloroperbenzoik asit
m	Multiplet
Fmoc-Osucc	<i>N</i> -(9-Florenilmetoksikarboniloksi)süksinimit
DMF	<i>N,N'</i> -Dimetilformamit
nm	Nanometre
N	Normalite
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
[O]	Oksitleyici Ajan
PMP	p-Metoksifenil
Cp	Siklopentadienil
s	Singlet
TBS	<i>ter</i> -Bütildimetilsilil
TBSCN	<i>ter</i> -Bütildimetilsilil Siyanür
Boc	<i>ter</i> -Bütiloksikarbonil
THF	Tetrahidrofur
Ts	Tosil Grubu

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
TFA	Trifloroasetikasit
t	Triplet
UV	Ultraviyole (Mor Ötesi)
vd.	Ve Diğerleri
W	Watt



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Schiff bazları aldehit ve ketonların primer aminlerle verdiği kondenzasyon reaksiyonu ürünleridir. Bu reaksiyon sonucu meydana gelen karbon-azot çiftli bağına ($C=N$) azometin veya imin bağı denir. Bu bileşikler, ilk defa 1864 yılında Alman kimyager Hugo Schiff tarafından sentezlendiği için Schiff bazları olarak adlandırılmıştır (Schiff, 1864).

Schiff bazları biyolojik aktiviteye sahip olduklarından dolayı uzun yıllardan beri kimyacı ve ilaç bilimcilerin dikkatini çekmektedir. Farmokolojik kimya ve ilaç kimyasında özellikle antibakteriyel (Pandeya vd., 1999b; Sridhar vd., 2001; Panneerselvam vd., 2005; Abu-Hussen, 2006; Karthikeyan vd., 2006; Singh vd., 2006), antifungal (Pandeya vd., 1999b; Sridhar vd., 2001; Panneerselvam vd., 2005; Singh vd., 2006) ve antitümör (Walsh vd., 1996; Mladenova vd., 2002) aktivite uygulamalarında çok kullanılan bu bileşiklerin ayrıca, böbrek taşı oluşumunda ve kansere sebep olabilecek mide ülserlerinin ortaya çıkmasında etkin rolü olan üreaz enzimini inihibe ettiği bildirilmiştir (Taha vd., 2015).

Asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzimlerinin Alzheimer hastalığına sebep olan anahtar enzimlerden olduğu bilinmektedir (Massoulie vd., 1993). Alzheimer hastalığının klinik tedavisinde kolinesteraz enzimlerinin inhibisyonunun etkili bir metod olabileceği rapor edilmiştir (Millard ve Broomfield, 1995). Bazı Schiff bazları üzerinde yapılan çalışmalarda asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzimlerini inihibe ettikleri bildirilmiştir (Rahim vd., 2016).

Schiff bazlarındaki azometin grubunun azot atomu, metallerle koordinasyon yapabilmesinden dolayı ligand olarak da kullanılan bileşiklerdir (Katsuki, 1995; Arora ve K.P., 2002; Vigato ve Tamburini, 2004). Schiff bazları ilk defa 1930'larda ligand olarak kullanılmıştır (Pfeiffer vd., 1933). Günümüzde ise, Schiff bazlarının koordinasyon bileşikleri kimyagerler tarafından çok çalışılan bir konu haline gelmiştir. İyonik veya nötr grupların meydana getirdiği ligandlar merkez atomuna donör atomlarla bağlanarak koordinasyon bileşikleri meydana getirirler ve Schiff bazı ligandları, yapılarında bulunan donör atomlarının sayılarına bağlı olarak etkin bir şelat grubu oluştururlar. Schiff

bazlarının bu özellikleri kompleks bileşikler yapmalarını kolaylaştırmaktadır (Patai, 1970). Schiff bazı ve metal kompleksleri, kataliz ve enzimatik reaksiyonların geliştirilmesinde önemli rol oynarken kalitatif ve kantitatif analizlerde, boyarmadde, ilaç ve plastik sanayinde de kullanılmaktadır (Archer, 1993; Kaliyappan ve Kannan, 2000).

Schiff bazları, biyoaktif bileşiklerin sentezinde önemli ara ürünler olup organometalik reaktiflerle siklokataliz reaksiyonlarında nükleofil olarak kullanılan bileşiklerdir (Tsuge ve Kanemasa, 1989; Aly vd., 1994; Taggi vd., 2002). Aynı zamanda Schiff bazlarının triptofan, transaminaz, transketolaz gibi birçok enzim yapısında bulunduğu bildirilmiştir (Wojciechowski vd., 2003).

İmin oluşumu birçok biyokimyasal tepkimede de meydana gelmektedir. Çünkü enzimler, genellikle aldehit ve ketonlar ile olan tepkimelerinde $-NH_2$ gruplarını kullanırlar. İmin bağının oluşumu, görme sürecinde meydana gelen tepkimeler dizisinin bir basamağında önemli bir rol oynamaktadır (Palczewski, 2006).

Heterosiklik bileşiklerin kimyası gerek sentetik yöntem çeşitliliği, gerek fizyolojik ve endüstriyel işlevlerinden gerekse teorik uygulamalarından dolayı organik kimyada büyük bir öneme ve yere sahiptir. Heteroatom olarak azot içeren dört üyeli bir heterosiklik halka olan azetidinin ikinci konumda karbonil grubunun bulunması halinde bu bileşikler 2-azetidion veya β -laktam olarak adlandırılır. Trietilaminin bulunduğu ortamda monokloroasetiklorür ile iminin siklokataliz reaksiyonu sonunda 2-azetidion (β -laktam) oluşur (Patel vd., 2006). Bu reaksiyon Staudinger reaksiyonu olarak bilinir. Staudinger reaksiyonunda ilk basamakta monokloroasetiklorürün trietilamin ile reaksiyonu sonucunda keten oluşurken daha sonraki basamakta iminin ketene nükleofilik saldırısıyla ara ürün olan zwitter iyonu oluşur. Son basamakta zwitter iyonunun halkalaşmasıyla β -laktam oluşur. Zwitter iyonu ara ürünün doğrudan halka oluşturması çok hızlıysa oluşan β -laktam ürünü *cis*-, halka oluşması çok yavaşsa bu durumda *trans*- β -laktam oluşur. Stereoseçicilik zwitter iyonu ara ürünündeki imin kısmının izomerizasyonu ve doğrudan doğruya halkalaşma arasındaki rekabetin sonucudur. Bu rekabet keten ve imine bağlı süstitüentlerin elektronik etkileriyle kontrol edilebilir (Jiao vd., 2006).

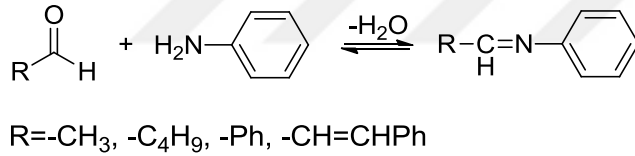
2-azetidionlar, yaygın olarak kullanılan bileşiklerdendir. 2-azetidion türevleri antibakteriyel reaktif olarak kullanılmasından dolayı oldukça önemlidir (Patel vd., 2006). Penisilin, sefalosporin ve karbapenemler gibi bilindik antibiyotiklerin aktiviteleri, yapılarında bulunan 2-azetidion halkasının varlığından kaynaklanmaktadır. Ayrıca 2-azetidionlar, β -aminoasitler gibi biyolojik öneme sahip birçok organik bileşik için öncü madde olarak da kullanılmaktadır (Singh, 2003). 2-azetidion halkası içeren bileşikler antibakteriyel aktivitenin yanında farklı biyolojik aktivitelere de sahiptirler. Örneğin antifungal (Pandeya vd., 1999a; Güner vd., 2000; Guo vd., 2007), antikanser (Pandeya vd., 1999b; Tripodi vd., 2012), antioksidan (Vukovic vd., 2010) ve antimalaryal (Jarrahpour vd., 2012) aktivitelerine de sahip oldukları bildirilmiştir. Son yıllarda monosiklik azetidion bileşikleri üzerinde kolestrol absorpsiyonu (Vaccaro ve Davis, 1998) ve enzim inhibisyonu (Zhang vd., 2007) çalışmaları önem kazanmıştır (Singh ve Mmolotsi, 2005). Bazı yeni monosiklik 2-azetidionların dirençli bakterilere karşı yeni antibiyotikler ve trombosit agregasyonu inhibitörü olabileceği yönünde önemli aktiviteler göstermişlerdir (Pori vd., 2013). β -laktam içeren birçok antibiyotiğin, geniş bir mikroorganizma çeşitliliğine karşı etkin olduğu saptanmıştır (Jarrahpour vd., 2012; Masoud vd., 2015).

Bu çalışmamızda; farklı süstitüye benzaldehit ve süstitüe 2-aminobenzotiyazollerin reaksiyonuyla bir seri Schiff bazlarının sentezlenmesi hedeflenmiştir. Daha sonra elde edilen benzotiyazol türevli Schiff bazlarının trietil amin ve farklı asit klorürler varlığında [2+2] keten-imin siklo katılma reaksiyonuyla yeni 2-azetidionların sentezinin gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. Ancak deneysel çalışma sırasında *cis*-2-azetidion ürünlerinin yanında *trans*-2-azetidionların oluşmadığı, beklenmedik azet-2(1H)-onların oluştuğu gözlenmiştir. Elde edilen yeni maddelerin yapısı IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, elementel analiz ve kütle spektroskopisiyle aydınlatılmıştır.

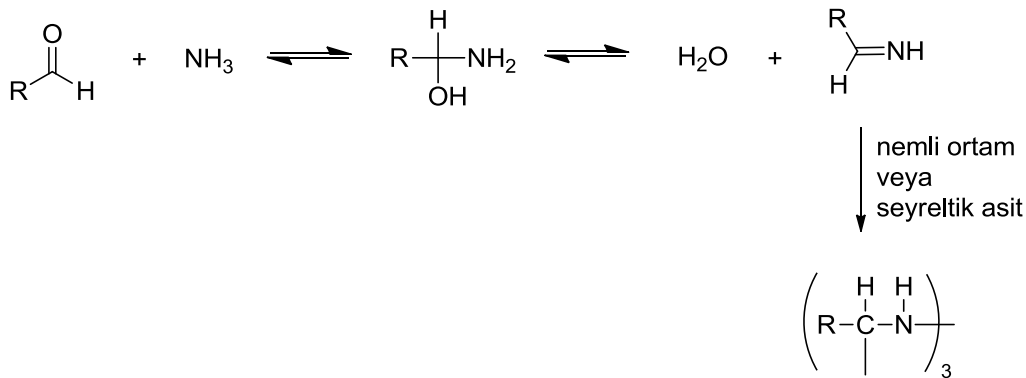
2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

2.1 Schiff Bazları ve Oluşum Mekanizması

Schiff bazları ilk defa Hugo Schiff tarafından anilin ile çeşitli alkil ve aril sübstitüentli benzaldehitlerin reaksiyonuyla sentezlenmiştir (Tidwell, 2008) (Şekil 2.1). İminler ve azometinler olarak da bilinen Schiff bazlarının genel formülü $R_3R_2C=NR_1$ şeklindedir. Burada R_2 ve R_3 sübstitüenti alkil, aril, heteroaril ve hidrojen olabilir. R_1 sübstitüenti ise alkil, aril, heteroaril, hidrojen veya bir metal (genellikle Si, Al, B, Sn) olabilir (Qin vd., 2013). Genel olarak Schiff bazları aldehitlerin, amonyak veya birincil aminlerle reaksiyonundan elde edilen bileşiklerdir. Amonyak ile elde edilen iminler, dayanıklı değildir ve bekletildiğinde polimerleşirler (Şekil 2.2) (Sprung, 1940). Amonyak yerine birincil aminler kullanıldığında, daha dayanıklı olan sübstitüe iminler meydana gelir.



Şekil 2.1. Schiff Bazlarının Oluşum Reaksiyonu

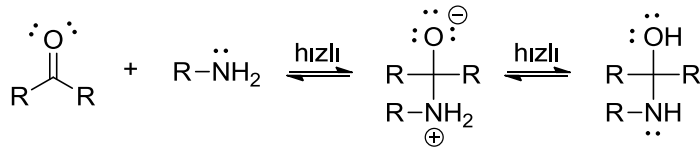


Şekil 2.2. Amonyak Varlığında Schiff Bazı Oluşum Reaksiyonu

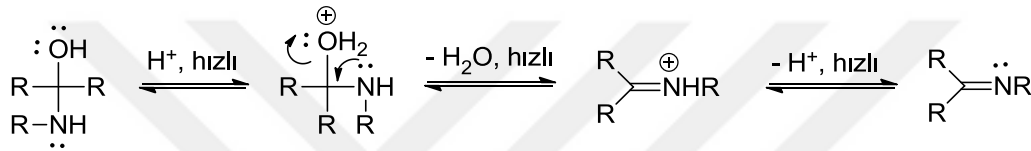
İmin oluşum reaksiyonu, iki aşamalı gerçekleşen bir mekanizmaya sahiptir. İlk basamakta, nükleofilik aminin kısmi pozitif yük taşıyan karbonil karbonuna katılması,

sonra amin azotun bir proton kaybetmesi ve oksijene bir proton bağlanması gerçekleşir. İkinci basamakta ise protonlanmış OH grubu su olarak ayrılırken çift bağ oluşumu gerçekleşir (Şekil 2.3).

1. Basamak: Katılma



2. Basamak: Ayrılma



Şekil 2.3. Schiff Bazı Oluşum Mekanizması

Aril keton veya aldehitlerden oluşan N-süstitüe iminlerde, ($-\text{N}=\text{CHAr}$ veya $-\text{N}=\text{CArAr}'$) çiftli bağın karbon atomu üzerinde en az bir aril grubu bulunduğundan, bu bileşikler rezonans yapıları nedeniyle kararlıdır. Azot atomu üzerinde de aril grubu içeren iminler alkil grubu içerenlere göre daha kararlıdır (Oskay, 1975).

Oksim ve hidrazonlarda olduğu gibi imin bağındaki azot atomuna bağlı elektronegatif bir süstitüyentin ($-\text{OH}$, $-\text{NH}$ gibi) varlığı bileşiğin kararlılığını artırmaktadır. Ayrıca bu bileşikler azot atomuna bağlı alkil veya aril grubu taşıyan iminlere kıyasla hidrolize karşı daha dayanıklıdırlar. Diğer taraftan tautomerizm gösteren Schiff bazı bileşikleri rezonans yapılarından dolayı hidrolize karşı daha dayanıklıdırlar (Paşa, 2010).

İmin oluşumu pH'a bağlı bir reaksiyondur. Çok düşük ve çok yüksek pH'da yavaştır. Eğer çözelti çok asidik olursa, mekanizmanın ilk basamağında amin derişimi ihmal edilecek kadar azalır ve katılma basamağı çok yavaşlar ve tepkime dizisinde hız belirleyen basamak haline gelir. Katılma basamağının aksine, asit derişiminin artması ikinci basamağın hızını arttırır. Aksi bir durumda yani asitliğin azalmasıyla, 1. basamak daha hızlı, 2. basamak ise daha yavaş yürür. Uygun pH'da tepkimenin toplam hızı en

yüksek olur. Genellikle pH 4 ve 5 arasında tepkime en hızlı gerçekleşir (Solomons ve Fryhle, 2002).

Schiff bazları alkalilere karşı kararlı olmalarına rağmen düşük pH aralıklarında çok kolay hidroliz olurlar. Schiff bazları kolay hidroliz olabildiklerinden dolayı, düşük pH'ın yanı sıra reaksiyon ortamları susuz olmalıdır. Reaksiyonda açığa çıkan su ise bir su tutucu ajan kullanılarak veya azeotrop bir karışım oluşturabileceği bir çözücü yardımıyla uzaklaştırılabilir. İmin sentezi reaksiyonlarında, sodyum sülfat ve moleküler elek gibi birçok su tutucu ajan kullanılmaktadır (Taguchi ve Westheimer, 1971). Yapılan bazı çalışmalarda tetrametil ortosilikat veya trimetil ortoformat gibi su tutucu çözücülerin de alternatif olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir (Love ve Ren, 1993; Look vd., 1995). H_2SO_4 veya HCl gibi mineral asitler, p-toluen sülfonik asitler veya piridinyum p-toluensülfonatlar gibi organik asitler, asit reçisinesi, aktif kil, $ZnCl_2$, $TiCl_4$, $SnCl_4$, BF_3Et_2O , $MgSO_4$, $Mg(ClO_4)_2$ gibi Lewis asitleri ile yapılan Schiff bazı sentezi çalışmalarında asit katalizörü kullanımının gerekliliği bildirilmiştir (Billman ve M.Tai, 1958; White ve Weingarte, 1967; Liu vd., 1999; Chakraborti vd., 2004; Panneerselvam vd., 2005; Dalpozzo vd., 2006; Naeimi vd., 2006).

Alifatik ketonlar aldehitlere nazaran aminlerle daha yavaş reaksiyon verirler. Dolayısıyla imin oluşumu için daha yüksek reaksiyon sıcaklığına ve daha uzun reaksiyon süreleri gerektirmektedir. Reaksiyon karışımından suyun uzaklaştırılması ve kullanılan asit katalizörü ile reaksiyon verimi %80-95'lere kadar çıkartılabilmektedir. Aromatik ketonlar alifatik ketonlara göre daha az reaktiftirler ve iminlere dönüşmek için daha zorlayıcı koşullar gerektirmektedirler (Reddelien, 1913). Son dönemlerde imin sentezi için çözücüsüz ortam, kil, mikrodalga ışıma, su süspansiyon ortamı, likit kristaller, moleküler elek, kızılötesi ve sesötesi dalga gibi birçok farklı yöntem kullanılmaktadır (Varma vd., 1997; Schmeyers vd., 1998; Vass vd., 1999; Tanaka ve Shiraishi, 2000; Vázquez vd., 2004; Guzen vd., 2007).

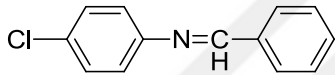
2.1.1 Schiff bazlarının isimlendirilmesi

R-CH=N-H genel formülünde yer alan =N-H grubu “imino” grubudur. Chemical Abstracts Service (CAS)’a göre isimlendirmede temel zincir veya bu grubun bağlandığı halkanın ismine –imin son eki eklenir (Şekil 2.4).



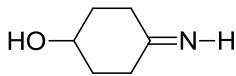
Şekil 2.4. 1-Bütanimin

En basit alkiliden grubu CH= (metiliden) grubu olup diğer alkilidenler karşılık gelen alkil grubuna –iden son ekini eklemek suretiyle isimlendirilir. Eğer imin azotuna bir alkil grubu bağlı ise, bu iminler *N*-alkiliden sübtitüe aminler olarak isimlendirilir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 *N*-Benziliden-*p*-klorobenzenamin

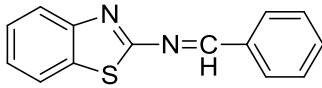
Eğer yapıda başka bir fonksiyonel grup var ise ve son ek olarak kullanılıyorsa imino ön eki kullanılır (Şekil 2.6) (Ülgen, 1999).



Şekil 2.6. 4-İminosikloheksanol

Ayrıca yapıyı oluşturan bileşiklerin türüne göre de genel isimlendirme yapılmaktadır. Örneğin birincil aminlerin aldehitler ile oluşturdukları iminlere aldiminler; ketonlar ile oluşturdukları iminlere ise ketiminler denilmektedir. Eğer aldehit ve ketonlar anilinle reaksiyona giriyorsa oluşan ürüne anil denmektedir.

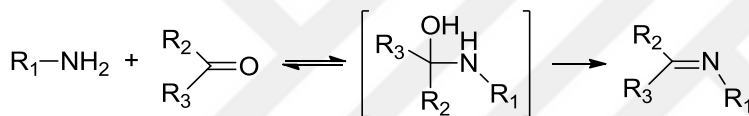
2-aminobenzotiyazol ve benzaldehit türevli Schiff bazlarının isimlendirilmesinde *N*-alkiliden sübtitüe aminlerdeki kural uygulanmaktadır (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. *N*-Benzilidenbenzo[d]tiyazol-2-amin

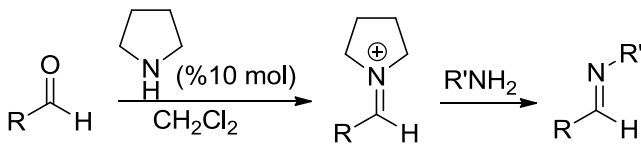
2.1.2 Schiff bazlarının sentez yöntemleri

İminlerin sentezinde kullanılan en genel yöntem Schiff tarafından keşfedilmiş olan orijinal reaksiyon yöntemidir (Schiff, 1864). Reaksiyon bir aldehit veya ketonun primer aminlerle reaksiyonu sonucu bir su molekülünün çıkışıyla imin oluşumuna dayanır. Dean-Stark aparatı kullanılarak bir karbonil bileşiği ve bir amin bileşiğinin geri soğutucu altında kaynatılmasıyla gerçekleşen bu reaksiyon asit katalizörüyle hızlandırılabilir. Reaksiyonda su çıkışı aminol bileşiğin imine dönüşümü için önemlidir (Şekil 2.8).



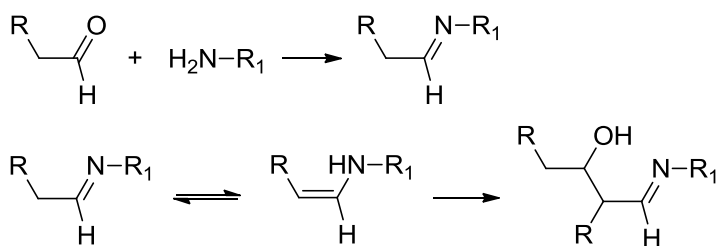
Şekil 2.8. Schiff Reaksiyonuyla İmin Sentezi

Morales vd., aldehitlerden aldiminlerin sentezi için çok etkili bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntemde asit kullanılmaksızın nükleofilik katalizör içeren, temel olarak organokatalitik reaksiyona dayalı yüksek verimli ürünler elde edilmiştir (Şekil 2.9) (Morales vd., 2014).



Şekil 2.9. Prolidin Katalizörlüğünde Schiff Bazı Sentezi

İmin sentezinde alifatik aldehitler kullanılırsa yarışmalı bir reaksiyon gerçekleşir. Bu reaksiyon aldol tipi bir reaksiyondan meydana gelen bir kondenzasyon ürünü oluşumuna dayanmaktadır (Şekil 2.10).



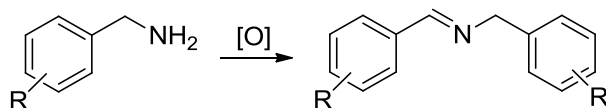
Şekil 2.10. Alifatik Aldehitlerin Aldol Tipi Kondenzasyonu

Aminler ve alkollerin oksidatif tandem reaksiyonuyla iminlerin sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.11) (Gnanaprakasam vd., 2010; Jiang vd., 2011; Shiraishi vd., 2011; Yuan vd., 2012; Huang vd., 2013; Lan vd., 2013; LARGERON ve Fleury, 2013; Soule' vd., 2013).



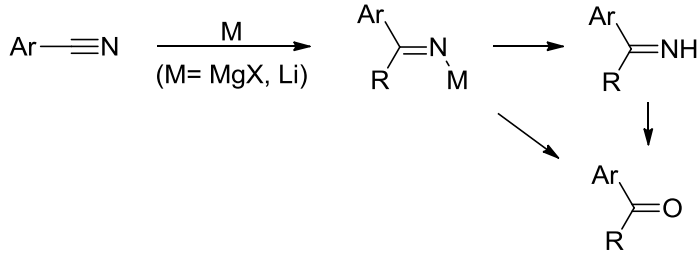
Şekil 2.11. Alkoller ve Aminler Kullanılarak İminlerin Oksidatif Sentezi

Huang ve LARGERON tarafından daha ılıman ve etkili bir metodla aminlerin oksidasyonu ile imin sentezi gerçekleştirildiği bildirilmiştir (Şekil 2.12) (Huang vd., 2013; LARGERON, 2013).



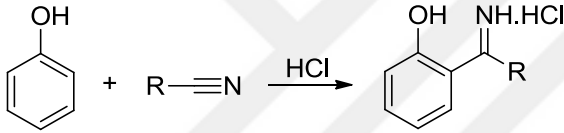
Şekil 2.12. Aminlerden İminlerin Oksidatif Sentezi

Aril siyanürlere Grignard veya organolityum reaktifleri katılması sonucu süstitüye olmayan ketiminler oluşur. Öyle ki metalo imin ara ürünü bazen hidroliz koşullarına bağlı olarak karşı geldiği ketona dönüşür (Şekil 2.13). Ayrıca alifatik siyanürlerin (Pickard ve Young, 1951) de susuz metanoldeki reaksiyonuyla Mg-imin ara ürünü, sonrasında da yüksek verimle ketiminler sentezlendiği bildirilmiştir (Pickard ve Tolbert, 1961).



Şekil 2.13. Siyanürlere Organometalik Reaktiflerin Katılması

Alkil ve aril siyanürlerin asit katalizörü varlığında fenoller ve bunların eterleriyle verdiği reaksiyon sonucu yüksek verimlerle ketiminlerin oluştuğu bildirilmiştir (Şekil 2.14) (Hoesch, 1915; Hoech ve Zarzecki, 1917; Houben ve Fisclrer, 1929). Reaksiyon, nitrilin eter çözeltisiyle fenolün reaksiyonu ve HCl uzaklaştırılmasıyla gerçekleşir. Daha az reaktif fenoller kullanıldığında katalizör olarak ZnCl_2 kullanılması gerekmektedir.



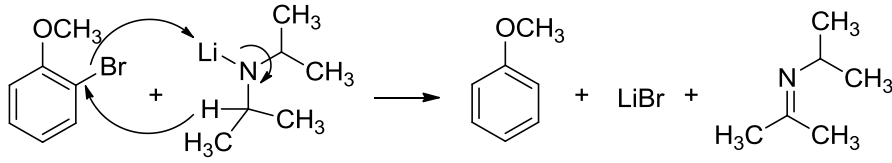
Şekil 2.14. Fenol ve Nitril Reaksiyonuyla Ketimin Sentezi

Alkali metallerin veya kalsiyum amin tuzlarının aromatik ketonlara katılma reaksiyonuyla ketiminler sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.15) (Britton vd., 1932).



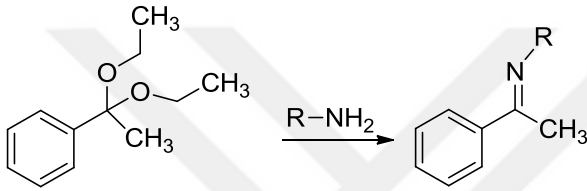
Şekil 2.15. Aromatik Ketonların Sodyum Amin Tuzları ile Reaksiyonu

Mosher ve Blanz, α -Hidrojeni içeren metaloaminlerin 2-bromoanisol ile oksidasyonu ile imin oluşumunu gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.16) (Mosher ve Blanz, 1957).



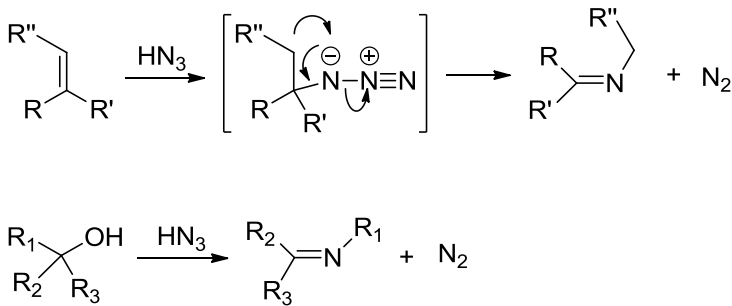
Şekil 2.16. Metal Aminlerin 2-Bromoanisol ile Oksidasyonu ile İmin Oluşumu

Aril keton diethyl ketallarının ve arilaminlerin reaksiyonuyla yüksek verimle ketiminler oluşurken, alkilaminlerin kullanılması durumunda düşük verimle ketiminlerin oluştuğu bildirilmiştir (Şekil 2.17) (Claisen, 1896).



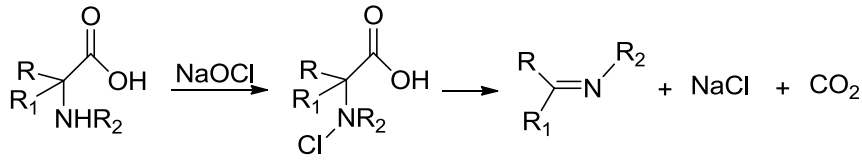
Şekil 2.17. Ketallerden İmin Oluşumu

Olefinlerin ve tersiyer alkollerin sülfirik asitli hidrazoik asit ile reaksiyonu sonucu ketiminlere dönüştükleri bildirilmiştir (Şekil 2.18) (Boyer ve Canter, 1954).



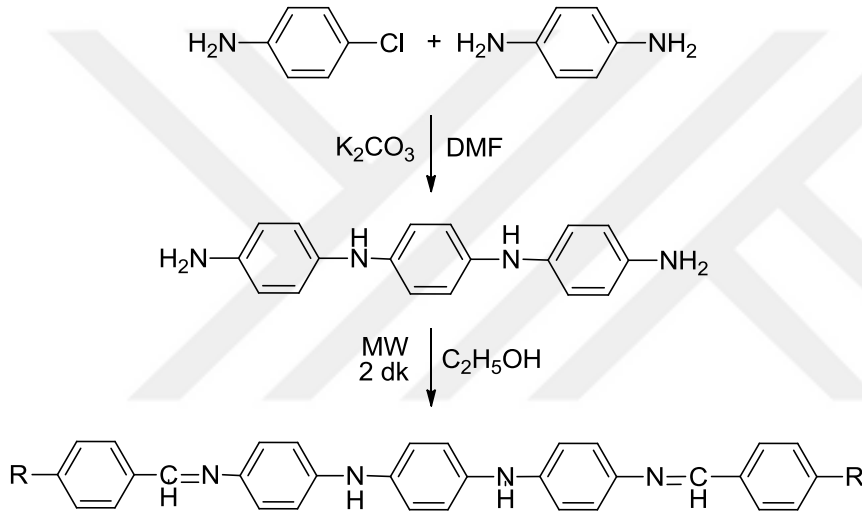
Şekil 2.18. Olefinlerin ve Tersiyer Alkollerin Hidrazoik Asitle Reaksiyonu

Langheld, aminoasitlerin sodyum hipokloritin reaksiyonuyla da iminlerin oluştuğunu bildirmiştir (Şekil 2.19). Reaksiyonun ilk basamağında kloramin ara ürünü oluşur; sonrasında sodyum klorür ve karbondioksit ayrılmasıyla imin oluşumu gerçekleşir (Langheld, 1909).



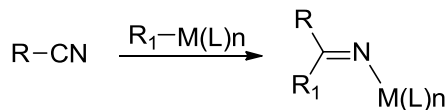
Şekil 2.19. α -Aminoasitlerin İminlere Dönüşümü

Singh ve Quraishi bazı yeni bis-Schiff bazları sentezlemiştir. Bu bileşiklerin elektrokimyasal ve yüzey ölçümleri sonucunda korozyon inhibitör özellikle oldukları keşfedilmiştir (Şekil 2.20) (Singh ve Quraishi, 2016).



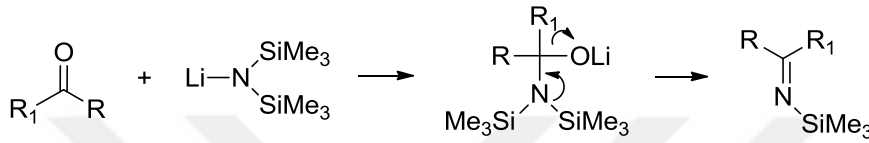
Şekil 2.20. Bis Schiff Bazlarının Sentezi

N-metalo-iminler, Schiff bazlarının organometalik bileşikler sınıfının bir kolunu oluşturmaktadır. Uygun organometalik reaktifin veya hidrometalasyon yönteminin kullanımıyla nitrillerden yola çıkarak metaloiminlerin sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.21) (Cainelli vd., 1990).



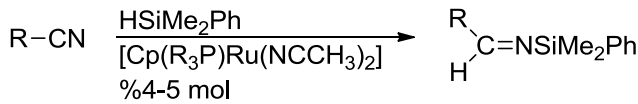
Şekil 2.21. Nitrillerden *N*-Metaloimin Sentezi

N-trialkilsilil iminler, azot içeren potansiyel biyoaktif organik bileşiklerin sentezinde en çok kullanılan ara ürünlerdendir (Panunzio ve Zarantonello, 1998; Panunzio ve Vicennati, 2002). Silil iminler ilk defa Rochow (Krüger vd., 1963) tarafından tetrahidrofuranda lityum hekzametildisililamit varlığında aromatik aldehytlerin ve enolize olmayan ketonların reaksiyonuyla sentezlenmiştir. Reaksiyon dört merkezli bir geçiş ürününü içeren katılma-ayrılma basamaklarını içerir (Şekil 2.22) (Panunzio ve Zarantonello, 1998).



Şekil 2.22. *N*-Silil İminlerin Oluşum Reaksiyonu

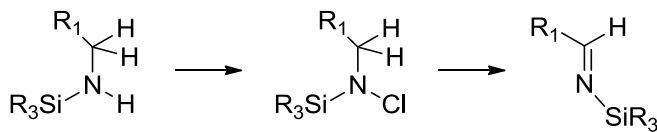
α -Hidrojeni bulunan ketonlar ve aldehytler silil iminleri oluşturamazlar. Çünkü kuvvetli bazik özellikteki organometalik reaktifler α -hidrojene atak yaparak karşılık gelen lityum enolatları oluştururlar (Hart vd., 1983). Gutsulyak ve Nikonov, nitrillerin rutenyum kompleksi katalizörlüğünde *N*-silil-aldiminleri sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.23) (Gutsulyak ve Nikonov, 2010).



Cp= Siklopentadienil

Şekil 2.23. Nitrillerin Hidrasilyasyonu ile *N*-Alkilsilil İminlerin Sentezi

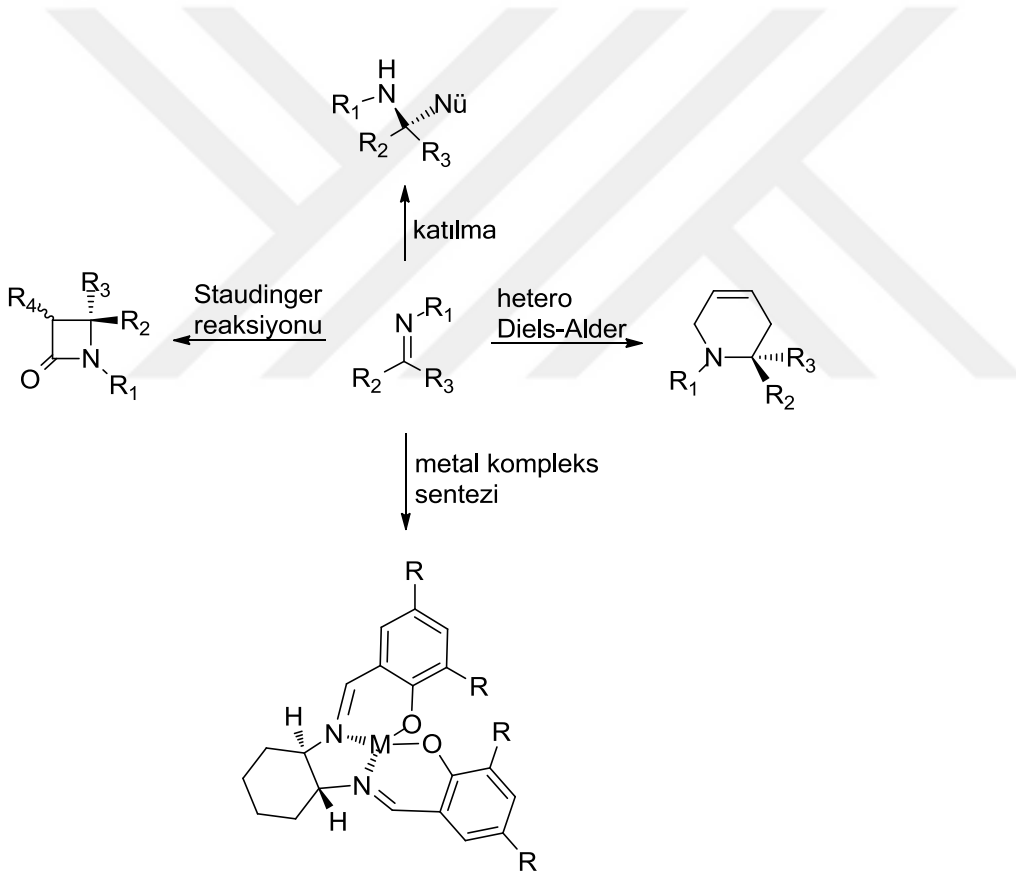
Sililamin yapısındaki visinal süstitüentlerin ayrılmasıyla silil-imin Schiff bazları oluşumu bildirilmiştir (Şekil 2.24) (Colvin vd., 1988; Guillemin vd., 1988).



Şekil 2.24. *N*-Kloro Sililaminlerden Sililiminlerin Sentezi

2.1.3 Schiff bazlarının reaksiyonları

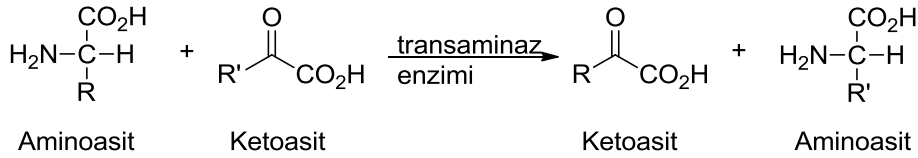
Schiff bazları, organik sentezlerde çok yönlü olarak kullanılabilen başlangıç maddeleridir. En fazla kullanıldıkları en önemli reaksiyonları; amin türevli bileşikler elde etmek için organometalik reaktiflere veya hidrürlere katılma reaksiyonları; altı üyeli azot içeren heterosiklik bileşiklerin sentezi için hetero Diels-Alder reaksiyonu; ”seçkin ligandlar” olarak kullanılarak kiral metal komplekslerinin sentezi ve biyolojik açıdan öneme sahip β -laktam halkası sentezi için ketenlerle verdiği Staudinger reaksiyonudur (Şekil 2.25) (Qin vd., 2013).



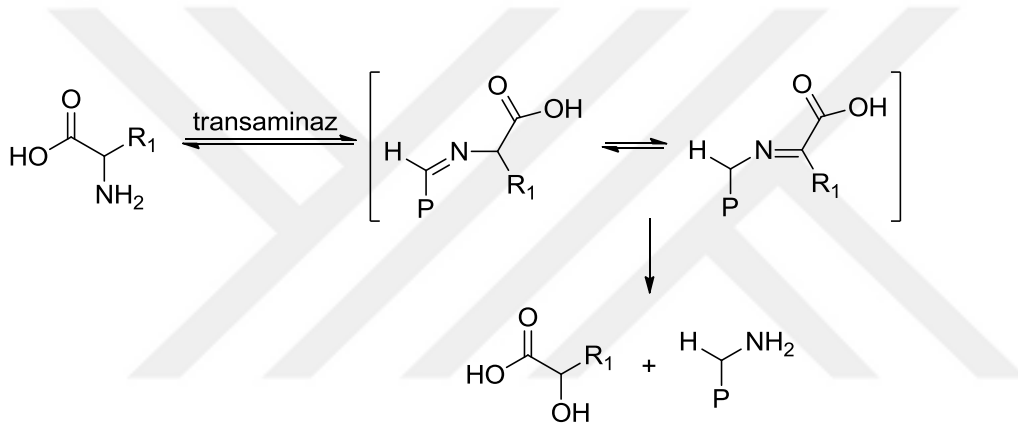
Şekil 2.25. Schiff Bazlarının Organik Sentezdeki Uygulamaları

α -Aminoasitlerin ($RCH(NH_2)COOH$) biyosentezinde ve birçok biyolojik reaksiyonda ara ürün olan iminler çok önemli bileşiklerdir. α -Aminoasitler protein sentezinde kullanılır. Vücuda yeterli miktarda gerekli aminoasitlerin alınmaması halinde, organizma vücutta gereğinden fazla bulundurduğu bir aminoasiti transaminasyon

tepkimesiyle ihtiyaç duyduğu aminoasite dönüştürür. Bu yaşamın devamlılığı için basit bir süreç olan transaminasyon reaksiyonudur. Bu reaksiyonda, fazla miktarda bulunan aminoasitin aril grubu, bir keto asite taşınarak yeni aminoasit sentezlenir. Tepkime bir dizi imin ara ürünü üzerinden yürümektedir (Şekil 2.26) (Şekil 2.27) (Snell ve Jenkins, 1959).

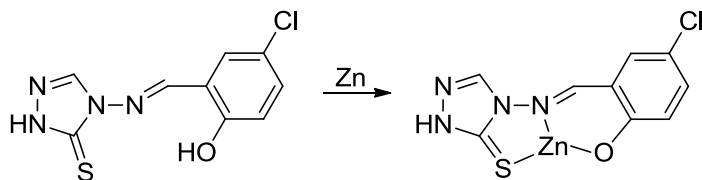


Şekil 2.26. Amino Asit ve Keto Asitin Dönüşüm Reaksiyonu



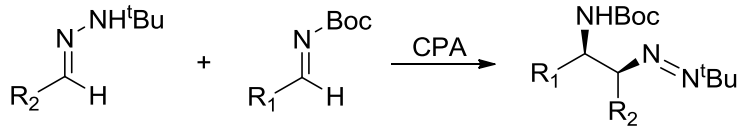
Şekil 2.27. Schiff bazı üzerinden gerçekleşen transaminasyon reaksiyonu

Yuan vd. triazol türevli yeni Schiff bazının floresans spektrometrisinde, diğer metal iyonlarına nazaran Zn²⁺ iyonları için daha fazla seçicilik ve hassasiyet gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.28) (Yuan vd., 2016).



Şekil 2.28. Schiff Bazlarının Metal Sensörü Olarak Kullanımı

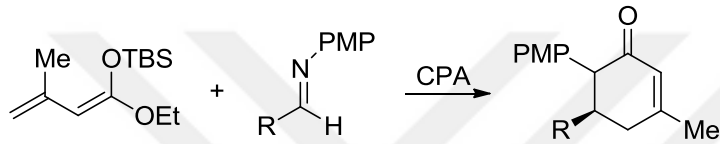
Hidrazonların iminlere organokatalitik nükleofilik katılması ile visinal diaminler sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.29) (Wang vd., 2017).



CPA= Kiral fosforik asit
Boc= ter-Bütiloksikarbonil

Şekil 2.29. İminlere Nükleofilik Katılma Reaksiyonu

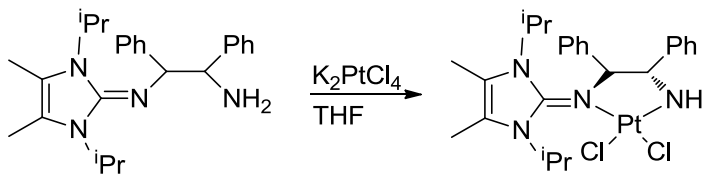
Bronsted asiti katalizörlüğünde enantioseçici aza-diels-alder reaksiyonuyla kiral piperidonların oluşturulabileceği bildirilmiştir (Şekil 2.30) (Weilbeer vd., 2017).



PMP= p-metoksifenil
TBS= ter-bütildimetilsilil

Şekil 2.30. İminlerin Diels-Alder Reaksiyonu

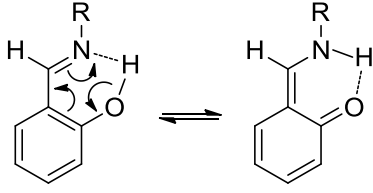
Bogojeski vd. küçük biyomoleküllerle etkileşimini incelemek üzere imidazolin-2-imin türevlerinin Pt(II) komplekslerini sentezlemiştir (Şekil 2.31) (Bogojeski vd., 2016).



Şekil 2.31. Pt(II) Schiff Bazı Kompleksinin Oluşumu

2.1.4 Schiff bazlarında tautomerizm

2-hidroksi (o-hidroksi) grubunu içeren aldehytlerden sentezlenen Schiff bazlarında fenol-imin ve keto-amin olmak üzere iki tür tautomerik form mevcuttur (Şekil 2.32).



Şekil 2.32. Keto-Amin ve Fenol-İmin Tautomerisi

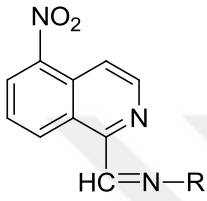
Hem çözelti içerisinde hem de katı haddede 2-hidroksi Schiff bazlarının tautomerizmi IR (Yıldız vd., 1998), UV (Charette vd., 1964; Ottolenghi ve McClure, 1967; Yıldız vd., 1998), ^{15}N NMR (Allen ve Roberts, 1980), ^1H NMR (Charette, 1963; Percy ve Thornton, 1972), ^{13}C NMR (Salman vd., 1991; Salman vd., 1993) ve X-ışını kristalografisi teknikleri (Gavranic vd., 1996; Kaitner ve Pavlovic, 1996) ile kanıtlanmıştır. 2-Hidroksi Schiff bazı ligandları ($\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$) ve ($\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$) tipi H-bağlarından ve fenol-imin keto-amin tautomerizminden dolayı üzerinde çokça çalışılan bileşiklerdir (Costamagna vd., 1992; Atakol vd., 1997). Bu bileşiklerde H- bağları, 2-hidroksi grubu ve imin azotu arasında gözlenmiştir. Bazı örneklerde ise fenol grubundaki hidrojen tamamen imin azotuna transfer olmuştur. Fenol-imin \rightleftharpoons keto-amin eşitliği genellikle keto-amin tarafına kaymaktadır (Gavranic vd., 1996; Kaitner ve Pavlovic, 1996). H-bağı türü ne molekülün sterokimyasına ne de iminin azot atomuna bağlı süstitüentün türüne bağlıdır. Sadece kullanılan aldehitin türüne bağlıdır (Gavranic vd., 1996).

Polar ve apolar çözücülerdeki 2-hidroksi Schiff bazlarının çözeltilerinin UV-görünür bölge spektrumları üzerinde çalışılmıştır. Polar çözücülerde 400 nm'nin üzerinde yeni bir band gözlenirken, apolar çözücülerde bu band gözlenmemiştir. Çalışma sonuçlarına göre 400 nm civarındaki bandın keto-amin formuna ait olduğu belirlenmiştir. 2-hidroksi naftaldehit ve anilinden sentezlenen Schiff bazlarında her zaman keto-amin tautomer yapısı gözlenmiştir. Salisilaldehit ve anilinden türeyen Schiff bazlarının keto-amin formu polar ve apolar çözücülerde gözlenmemiştir, sadece asit ilavesinden sonra gözlenmiştir (Yıldız vd., 1998).

2.1.5 Schiff bazlarının biyolojik aktivitesi

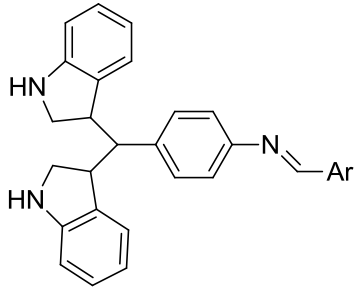
Schiff bazları üzerinde yapılan çalışmalarda, bu bileşiklerin antikanser (Przybylski vd., 2009) antibakteriyel (Karthikeyan vd., 2006; Sinha vd., 2008; Amin vd., 2010; Ronad

vd., 2010; Saravanan vd., 2010; Vukovic vd., 2010; Aziz vd., 2012) antifungal (Rathelot vd., 1995; Panneerselvam vd., 2005; Souza vd., 2007) antiviral (Jarrahpour vd., 2007) özelliklerde olduğu keşfedilmiştir. Ayrıca birçok doğal, yarı-sentetik veya sentetik olarak elde edilen Schiff bazlarının biyolojik aktiviteleri yönünden önemli bileşikler olduğu ispat edilmiştir (Bringmann vd., 2004; Guo vd., 2007). Rathelot vd. hidrazon izokinolin türevli Schiff bazlarının antimalaryal etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.33) (Rathelot vd., 1995)



Şekil 2.33. Hidrazon İzokinolin Türevli Schiff Bazı

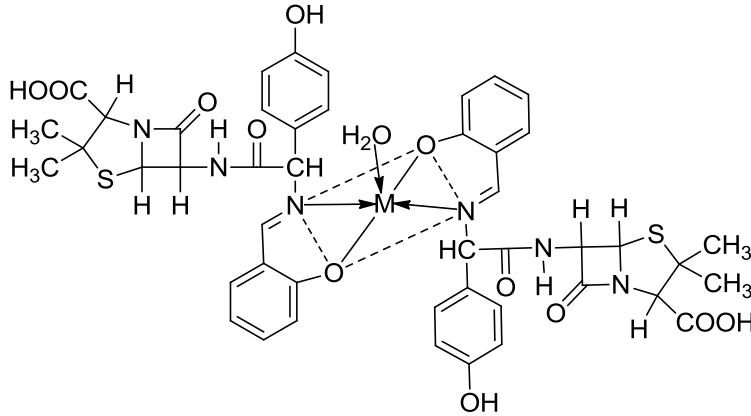
İmran vd. bazı bisindolilmetan Schiff bazlarının antibakteriyel özellik gösterdiklerini bildirmişlerdir (Imran vd., 2014) (Şekil 2.34).



Ar: m-florofenil; p-florofenil; o-klorofenil; m-klorofenil; 3,4-dimetoksifenil.

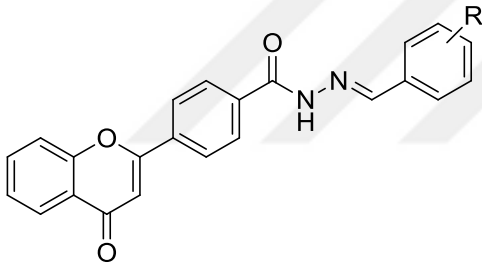
Şekil 2.34. Bisindolil Schiff Bazı

Reiss vd. amoksisilin ve salisilaldehitten türetilen Schiff bazları ile bu Schiff bazlarının Co(II) ve Ni(II) komplekslerini sentezlemiş olup kompleks yapıların kompleks olmayan yapılara göre daha fazla antimikrobiyal aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (Reiss vd., 2015) (Şekil 2.35).



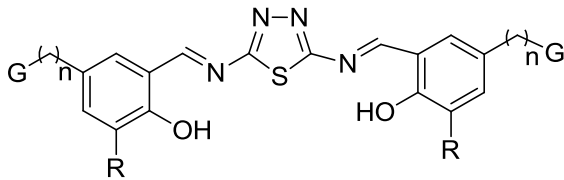
Şekil 2.35. Schiff Bazlarının Metal Kompleks Yapıları

Imran vd. bazı flavon-hidrazon türevlerini sentezlemiştir. Bu bileşiklerin başlangıç maddesi olan hidrazine kıyasla daha fazla α -glukozidaz inhibitörü olarak aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.36) (Imran vd., 2015).



Şekil 2.36. Flavon-hidrazon türevli Schiff Bazı

Bazı tiyadiazol tabanlı bis-Schiff bazlarının denizlerdeki biyokirliliği önleyici aktiviteye sahip oldukları keşfedilmiştir (Şekil 2.37) (Elshaarawy vd., 2016b).

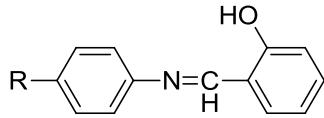


R= OMe; OEt; H

G= H; 1,2-Me₂Im⁺Cl⁻; 2-MePy⁺Cl⁻

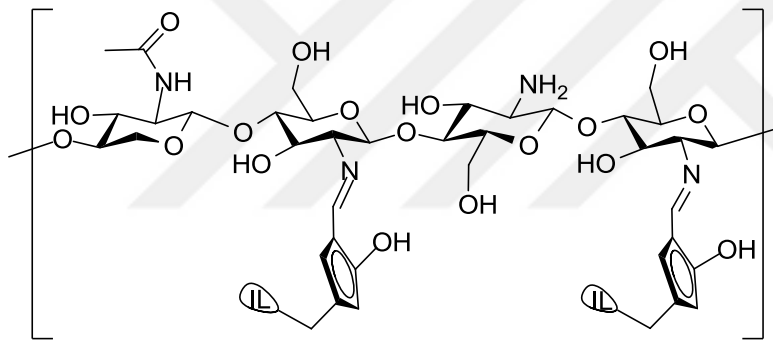
Şekil 2.37. Tiyadiazol Türevli Bis-Schiff Bazı

Shabbir vd. bazı 2-hidroksi benzaldehit türevli Schiff bazları üzerinde yaptıkları çalışmada, bu bileşiklerin tümör oluşumunu inhibe ettikleri ve oksidatif DNA hasarına sebep olan H_2O_2 'i alkoxyduklarını bildirmişlerdir (Şekil 2.38) (Shabbir vd., 2016).



Şekil 2.38. 2-Hidroksi Schiff Bazı

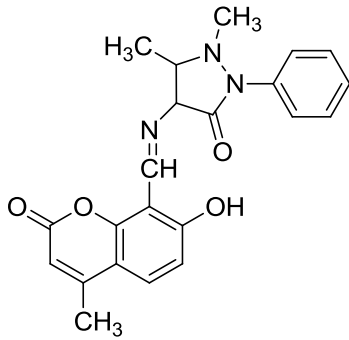
Elshaarawy vd., biyopolimerik poli-(iyonik likit)-aşılı iminler ve bunların kompleksleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin biyosidal ve antitümör aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir (Şekil 2.39) (Elshaarawy vd., 2016a).



IL= 1-Melm⁺Cl⁻; 1,2-Melm⁺Cl⁻; 4-MeOPy⁺Cl⁻

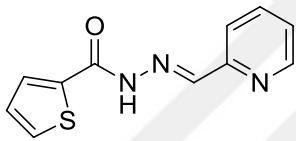
Şekil 2.39. Polimerik Schiff Bazı

Manjunath vd. antimikrobiyal ve kurt dökücü özellikte olan yeni Schiff bazları sentezlemişlerdir (Şekil 2.40) (Manjunath vd., 2017).



Şekil 2.40. 4-((7-hidroksi-4-metil-2-okso-2H-kromen-8-il)metilenamino)-1,5-dimetil-2-fenilpirazolidin-3-on

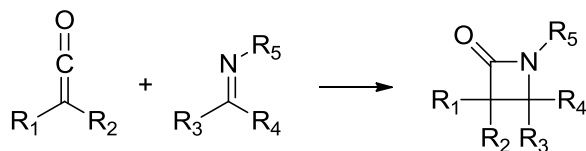
Ajlouni vd., bazı tiyofen türevli Schiff bazlarını ve bu Schiff bazlarının birçok metalle komplekslerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında Ln (III) kompleksinin antimikrobiyal ve antioksidan aktivite yönünden en etkin olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.41) (Ajlouni vd., 2016).



Şekil 2.41. (E)-N'-(Piridin-2-ilmetilen)tiyofen-2-karbohidrazid

2.2 Staudinger Reaksiyonu

Staudinger reaksiyonu, ketenlerin iminlerle [2+2] siklokattılma reaksiyonuna dayanan ve β -laktam sentezi için en sık kullanılan reaksiyonlardan biridir (Şekil 2.42).

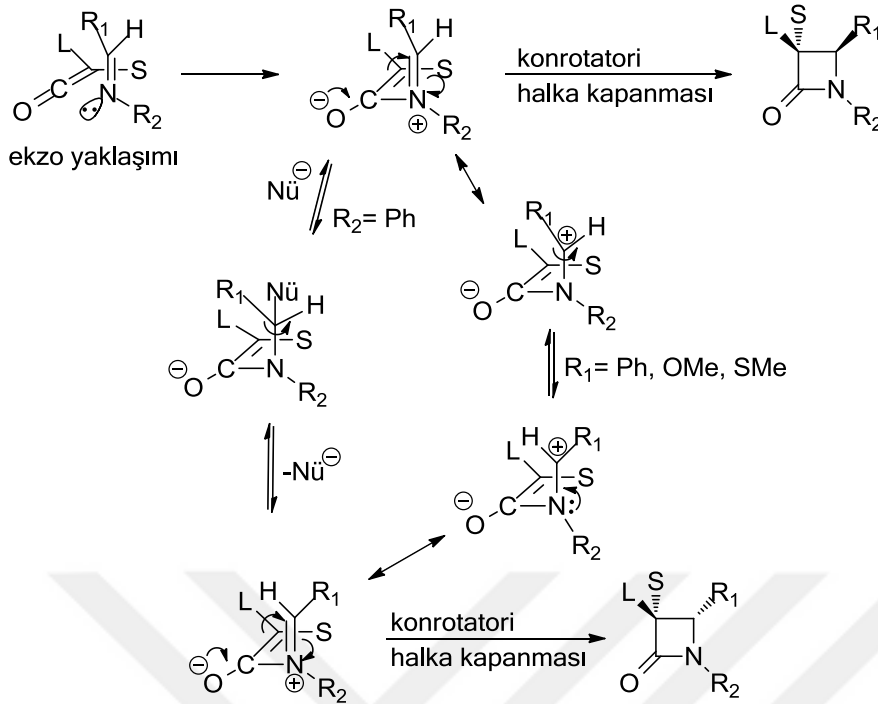


Şekil 2.42. Staudinger Keten-İmin Siklokattılması

Hermann Staudinger 1905 yılında ilk keten olan difenilketeni sentezlemiş ve izole etmiş (Staudinger, 1905); 1907 yılında ise difenilketenin Schiff bazları ile reaksiyonu sonucu ilk sentetik β -laktamı sentezlemiştir (Staudinger, 1907). İminler ve ketenlerin

reaksiyonu ile β -laktamların oluşması yüz yıl kadar önce keşfedilse de bu bileşiklerin ilaç kimyasındaki faydaları çok daha sonraları fark edilmiştir. Etkili bir antibiyotik olan penisilinin keşfine kadar bu reaksiyon az kullanılan bir laboratuvar bilgisi olarak kalmıştır. Penam sınıfından olan ilk sentetik penisilin 1950’de [2+2] siklokatalizasyonu ile sentezlenmiştir (Sheehan vd., 1950). Optikçe aktif doğal penisilin V potasyum tuzu ise ilk kez 1957’de sentezlenmiştir (Sheehan ve Henery-Logan, 1957) (Şekil 2.52). Bu çalışmaları takiben β -laktam üzerine çalışmalar tüm hızıyla devam etmektedir (Palomo vd., 1999; Palomo vd., 2004).

Staudinger reaksiyonunun mekanizmasının aydınlatılması üzerine birçok deneysel ve teorik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar arasında en nitelikli mekanizma önerisi Hegedus’a aittir (Hegedus vd., 1991). Bu mekanizmaya göre nükleofil olan imin, keten karbonilinin LUMO’suna saldırır. İmin ketene dik eksenenden yani en az engellenmiş bölgeden atak yaparak (ekzo yaklaşımı) zwitter iyonu ara ürünü oluşturur (Şekil 2.43) (Hegedus vd., 1991; Brandi vd., 2008). Oluşan ara ürün belirlenmiş ve IR spektroskopisi ile karakterize edilmiştir (Pacansky vd., 1982). İminin keten düzlemine dönmesi ve konrotatori halka kapanması ile birlikte imindeki R_1 grubu ile ketendeki L grubu birbirine *cis* konumda ise β -laktam oluşumu gerçekleşir. İmindeki sp^2 hibritleşmiş karbon atomuna bağlı sübstitüentler (R_1) pozitif yükle kararlı kalabiliyorsa, *cis* formdaki iminyum bağı izomerizasyona uğrayarak daha kararlı olan *trans*- β -laktam oluşur. Zwitter iyonu ara ürünün izomerizasyonu, zwitter iyonuna nükleofil katılmasıyla birlikte dönme ve ayrılma basamaklarını izleyerek de gerçekleşebilir. Halkalı iminlerin kullanımında halkadan kaynaklı *cis* geometri engellendiği için oluşan β -laktamlar genellikle *trans* geometriye sahiptirler.



Şekil 2.43. Staudinger Reaksiyon Mekanizmasında Endo/Ekzo Yaklaşımları

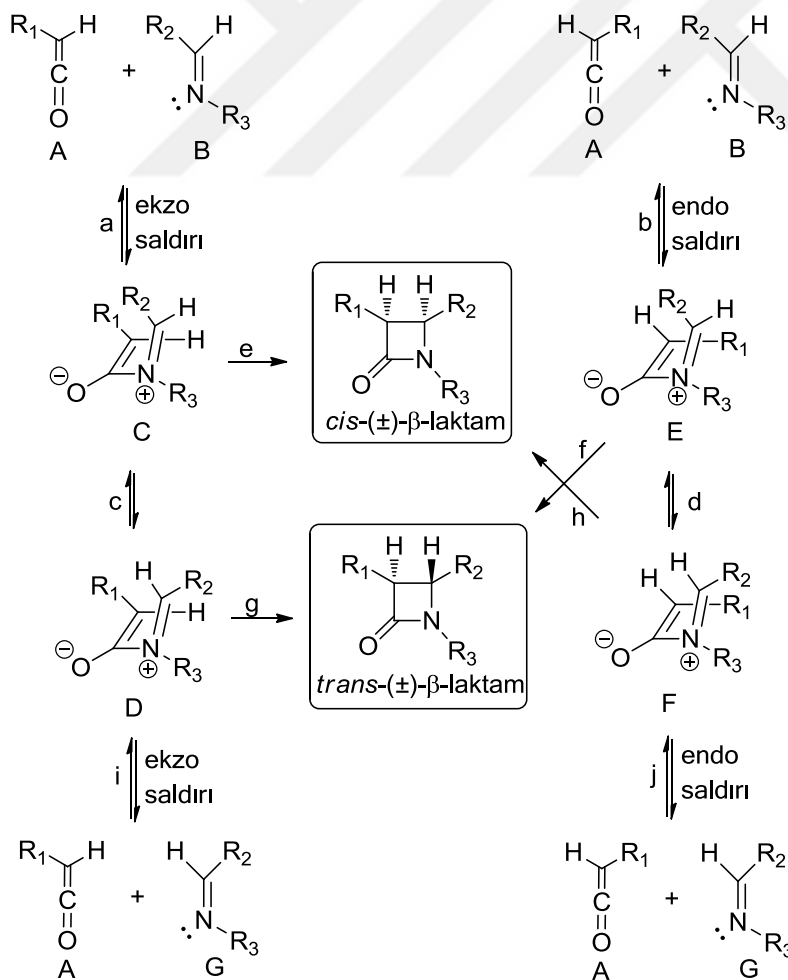
Hegedus'tan sonra yapılan çalışmalarda bu reaksiyon mekanizması daha detaylı teorik bir çerçeve içerisinde oturtulmaya çalışıldı. Teorik hesaplamalarla zwitter iyonu ara ürünün varlığı ve elektrosiklik halka kapanmasının hız belirleyici basamak olduğu doğrulanmıştır (Sordo vd., 1992). Sonraki çalışmalarda ise reaksiyonun iki basamakta gerçekleştiği doğrulanmış ve siklobütenlerin konrotatori elektrosiklik reaksiyonu için Houk tarafından önerilen model ile bazı benzerlikler olduğu ispatlanmıştır (Kirmse vd., 1984; Cossio vd., 1993; Arrieta vd., 1998). Konfigurasyon (Z ve E) üzerine stereokimyasal sonuçların başlangıç imini ve her iki reaktif arasındaki ekzo ve endo yaklaşımına bağlı olduğu düşünülmektedirler. Ayrıca bu model siklik ketenlerin reaksiyonlarının stereokimyasal sonuçlarını açıklamada oldukça faydalıdır (Alonso vd., 2002).

2.2.1 Staudinger reaksiyonunun stereokimyasal sonuçları

İminlerin monosüstitüe ketenlerle reaksiyonu sonucu 2-azetidinon halkasında iki yeni stereomerkez (C-3 ve C-4 karbonları) oluşur. Dolayısıyla ürün *cis*, *trans* veya *cis* ve *trans* karışımı olabilir (Şekil 2.44). Bu nedenle Staudinger reaksiyonu için diastereoseçicilik en önemli hususlardan biridir. *Cis* ve *trans* ürünlerinin oluşumu için

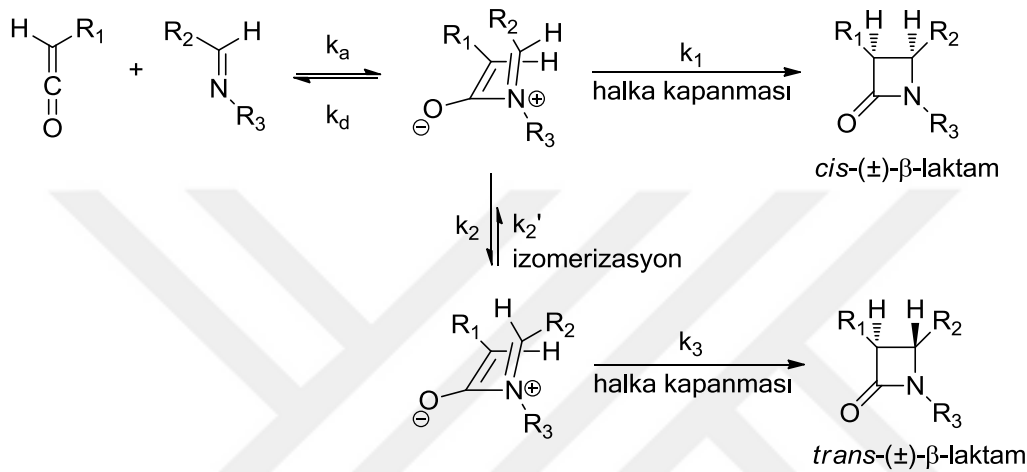
birçok stereokimyasal mekanizma önerilmiştir (Brady ve Gu, 1989; Hegedus vd., 1991; Cossio vd., 1993; Georg vd., 1993; Arrieta vd., 1994; Arrieta vd., 1998).

Xu'nun çalışma grubu reaksiyonun stereokimyasal sonuçlarının doğrulanması için Hegedus modeline dayanan yeni bir öneri sunmuşlardır. Bu öneride reaksiyon kinetiğinin, β -laktam ürünlerinin *cis/trans* oranını etkilediğini öne sürmüşlerdir (Şekil 2.45) (Jiao vd., 2006). Bu model genellikle ekzo saldırının tercih edildiğini savunmaktadır. Gerçekten de en sık kullanılan monosübstitüe ketenlerle ekzo saldırı gerçekleşmektedir. Oluşan ürünün stereokimyası, keten ve iminin davranışına bağlıdır. Yani doğrudan halka kapanma reaksiyonu (k_1) ve imin grubundaki izomerizasyon (k_2) bir yarışma halindedir. Halka kapanma basamağı (enolat anyonunun imin grubuna molekül içi nükleofilik katılması) elektrosiklik sürece kıyasla daha kolay incelenebilir (Brady ve Gu, 1989; Cossio vd., 1993).



Şekil 2.44. Staudinger Reaksiyonunda *cis* ve *trans* Ürünlerin Oluşumu

Ketene bağlı elektron verici süstitüentler ile imine bağlı elektron çekici süstitüentler doğrudan gerçekleşen halka kapanmasını hızlandırarak (k_1 artar) *cis*- β -laktam oluşumu öne çıkar. Diğer yandan, ketene bağlı elektron çekici süstitüentler ve imine bağlı elektron verici süstitüentler ise k_1 değerini düşürerek izomerizasyon basamağı hızını artırır ve *trans*- β -laktam oluşumu öne çıkar. İzomerizasyon üzerine süstitüentlerin elektronik etkileri stereoseçicilik açısından düşük bir öneme sahiptir.

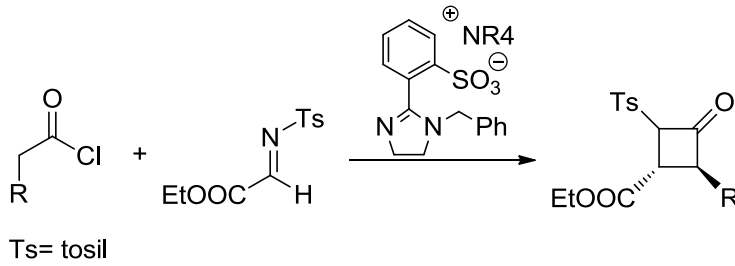


Şekil 2.45. Staudinger Reaksiyonunda Hız Sabitlerinin Stereokimyasal Sonuçları

Mikrodalga ışıma (Hu vd., 2007) veya fotoirridasyon gibi farklı koşullarda gerçekleşen aynı reaksiyonların karşılaştırılması sonucu reaksiyon koşullarının stereoseçicilik üzerinde etkisi olmadığı bulunmuştur (Liang vd., 2005).

Kullanılan çözücünün stereoseçicilik üzerinde etkili olduğu bulunmuştur. Apolar çözücüler kullanıldığında *cis*- β -laktam oluşurken, polar çözücüler kullanıldığında *trans*- β -laktam oluşumu gözlenmiştir. Ayrıca keten oluşumunda izlenen yolun ve reaktiflerin eklenme sıralamasının da stereokimyasal sonuç üzerinde etkili olduğu görülmektedir (Wang vd., 2006). Keten ve imin arasında orbital etkileşimlerinin (σ - π veya π - π) varlığı en az sıcaklık kadar stereokimyasal sonucu etkilemektedir (Li vd., 2007b).

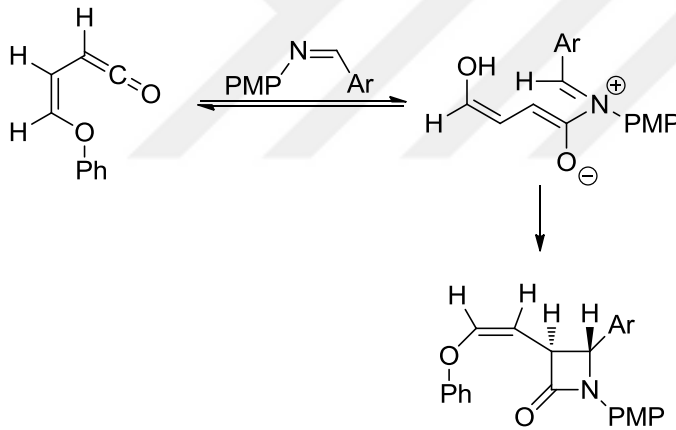
Lectka vd. tetraheptilamonyum 2-(1-benzil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)benzensülfonat tuzunu anyonik nükleofilik katalizör olarak kullanarak *trans*- β -laktam oluşumunu sağlayacak etkili bir yöntem geliştirmişlerdir. Ancak bu yöntem alifatik açıl klorürlerde çok etkili olmamıştır (Şekil 2.46) (Weatherwax vd., 2005).



Şekil 2.46. Katalizör Etkisiyle *trans*- β -Laktam Oluşumu

Sharma vd., Staudinger reaksiyonunu bütadienilketen ve *N*-aril iminlerle gerçekleştikleri zaman sadece *trans*- β -laktam, *N*-alkil iminlerle gerçekleştirdikleri zaman sadece *cis*- β -laktam oluştuğunu bildirmişlerdir (Sharma vd., 2000).

Trans seçiciliğinin iminlerin γ -hetero atom içeren vinilketenlerle olan reaksiyonunda da meydana geldiği gözlenmiştir (Şekil 2.47) (Shaikh vd., 2006).



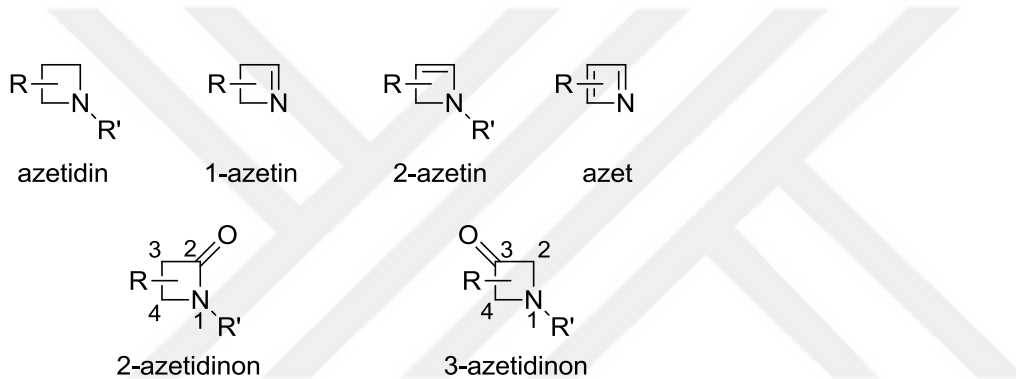
Şekil 2.47. γ -Hetero Atom İçeren Vinilketenlerin Stereoseçiciliğe Etkisi

Siklik iminler ve bazı seçili ketenler kullanılarak Staudinger reaksiyonu üzerine çalışmalar yapılmıştır. Kullanılan ketenler Bose-Evans keteni ($\text{PhOCH}=\text{C}=\text{O}$) (Huang ve Xu, 2003), Sheehan keteni ($\text{PhthNCH}=\text{C}=\text{O}$) (Xu vd., 2002) ve Moore ketenleri ($\text{ClCH}=\text{C}=\text{O}$) (Xu vd., 2001), $\text{PhCH}=\text{C}=\text{O}$ (Xu vd., 2004) ve tiyofen-2-il (Li vd., 2007a) olup tüm ürünler aynı diastereoseçicilikte oluşmuştur. (E)-Siklik iminlerde izomerizasyon basamağı gerçekleşmez ve konrotatori elektrosiklik halka kapama basamağı gerçekleşerek *cis* ürün oluşur. (Z)-siklik iminlerde izomerizasyon basamağı gerçekleşmez; konrotatori elektrosiklik halka kapamasıyla doğrudan *trans* ürün oluşmaktadır (Corey, 2010). Bunun yanında iki seri Staudinger reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. İlk seride bir keten ve farklı

elektronik etkiye sahip süstitüentleri içeren çeşitli iminler, diğer seride bir adet imin ve farklı elektronik etkiye sahip süstitüentleri içeren çeşitli ketenler yer almıştır. Reaksiyonların sonucunda oluşan tüm ürünlerin aynı diastereoseçiciliğe sahip oldukları bulunmuştur (Jiao vd., 2006).

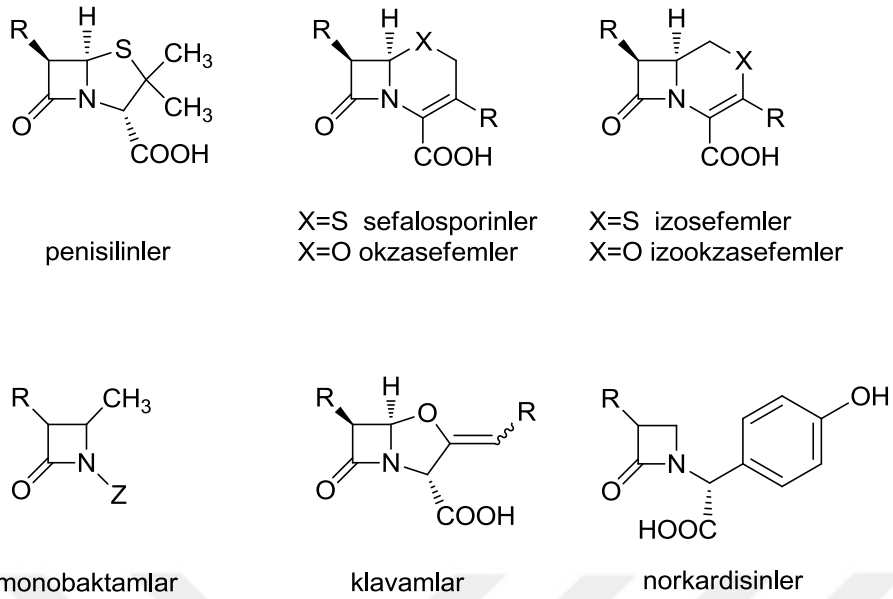
2.2.2 2-Azetidinonların isimlendirilmesi

Azot içeren dört üyeli halkaların en basiti azetidin olarak adlandırılmaktadır. Dört üyeli halkalı amidlere ise azetidinon denilmekte olup karbonil konumuna göre 2-azetidinon veya 3-azetidinon olarak isimlendirme yapılmaktadır (Şekil 2.48) (Hassner, 1983).



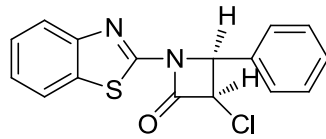
Şekil 2.48. Farklı Azetidin Yapılarının İsimlendirmesi

2-azetidinon (β -laktam) antibiyotiklerinin yapısında bulunan gruplara bağlı olarak özel isimler alırlar (Şekil 2.49) (Stecko vd., 2014).

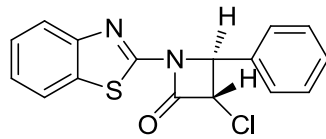


Şekil 2.49. Bazı Bilinen β -laktam Antibiyotiklerinin İsimlendirmeleri

2-aminobenzotiyazol ve benzaldehit türevli 2-azetidionların isimlendirilmesinde azetidion halkasına bağlı süstitüeyentler sıralı bir şekilde belirtilerek en son ana fonksiyonel grup olan “azetidion-2-on” eklenir (Şekil 2.50).



(3R,4S)-1-(benzotiyazol-2-il)-3-kloro-4-fenilazetidion-2-on
(cis-1-(benzotiyazol-2-il)-3-kloro-4-fenilazetidion-2-on)

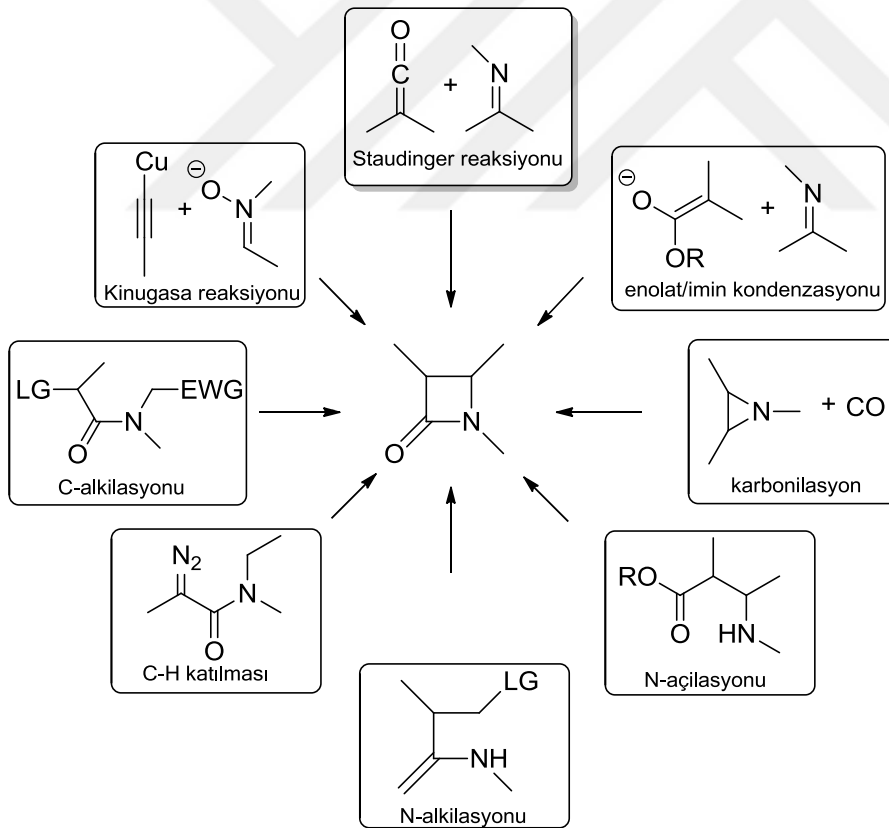


(3S,4S)-1-(benzotiyazol-2-il)-3-kloro-4-fenilazetidion-2-on
(trans-1-(benzotiyazol-2-il)-3-kloro-4-fenilazetidion-2-on)

Şekil. 2.50. 2-Aminobenzotiyazol ve Benzaldehit Türevli 2-Azetidinonların İsimlendirilmesi

2.2.3 2-Azetidinonların sentez yöntemleri

2-azetidinon halkasının sentezi üzerinde uzun yıllardır çalışılmakta olup birçok yöntem geliştirilmiştir (Hubschwerlen, 2007; Singh vd., 2008; Gribble ve Joule, 2016). Bu yöntemlerden keten-imin siklokatılması (Staudinger reaksiyonu) (Morin ve Gorman, 1982; Sahu vd., 1983; Cooper vd., 1987; Wagle vd., 1988a; Wagle vd., 1988b; Manhas vd., 1989; Bose vd., 1992; Banik vd., 1996; Palomo vd., 1999; Brandi vd., 2008; Singh vd., 2008; Xu, 2009), ester veya amitlerin enolat-imin kondenzasyonu (Benaglia vd., 2000) başta olmak üzere izosiyanatların vinileterlere [2+2] siklokatılması (Ashry, 2007), spirosiklopropan izokzazolidin halka küçülmesi (Diethelm vd., 2014), β -amioasitlerin *N*-açılması ve amitlerin *N*-alkilasyonu (Miller, 1986) gibi yöntemler de sıkça kullanılmaktadır (Şekil 2.51).

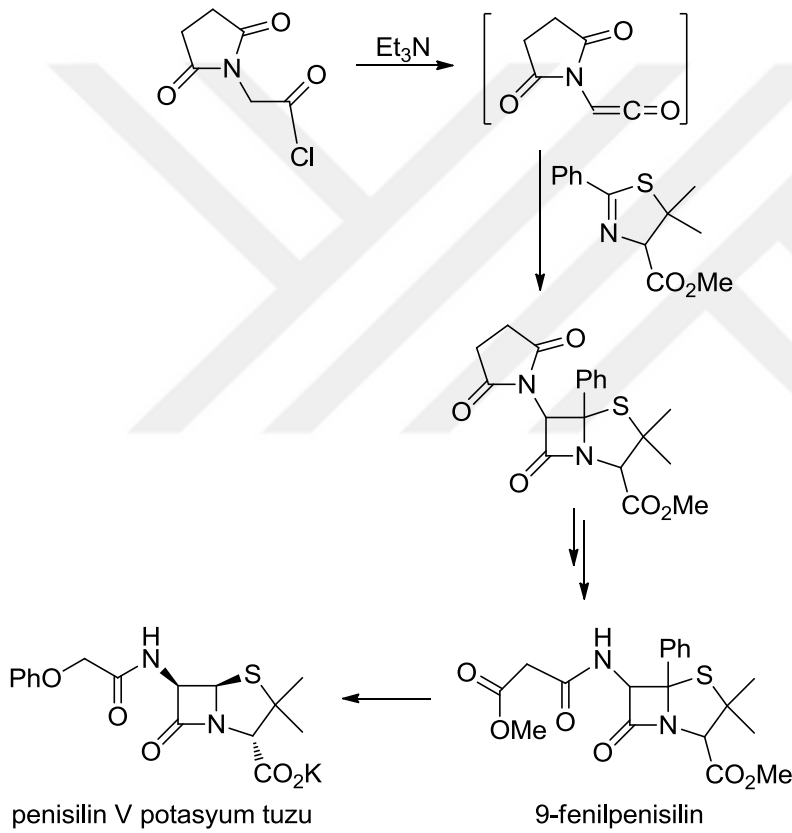


Şekil 2.51. 2-Azetidinon Sentezi İçin Örnek Reaksiyonlar

İlk 2-azetidinon (β -laktam) halkası keten-imin reaksiyonuyla sentezlenmiştir. Genellikle ketenler tersiyer bir baz varlığında uygun asetil klorürlerin

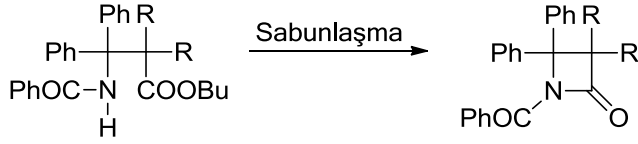
dehidrohalojenasyonu ile oluşurlar. Ayrıca diazoketonların fotolizi ve termal bozunmaları ile de ketenler hazırlanabilir. 2-azetidionların sentezi bunun dışında birçok reaksiyonla gerçekleştirilebilir (Miyachi vd., 1989; Havalıdar ve Mishra, 2004; Sharma vd., 2004; Pandey vd., 2005; Patel ve Mehta, 2006; Patel vd., 2006; Suryavanshi ve Pai, 2006; Chavan ve Pai, 2007; Singh vd., 2007).

İlk sentetik penisilin 1950’de Staudinger [2+2] keten imin siklokatalizmasıyla sentezlenmiştir (Şekil 2.52) (Sheehan vd., 1950).



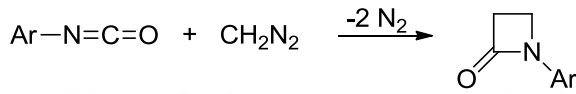
Şekil 2.52. İlk Sentetik Penisilin Sentezi

2, 2-disübstitüe-3-benzamido propanoik asit esterlerinin sabunlaşması sonucu asit türevi tarafından β-laktam oluştuğu bulunmuştur (Şekil 2.53) (Dobrev ve Ivanov, 1969).



Şekil 2.53. Sabunlaşma Reaksiyonu İle 2-Azetidinon Sentezi

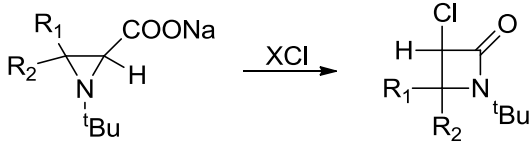
Fenil- ve p-bromofenil-izosiyanatların diazometanla reaksiyonu sonucu β -laktamların sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.54) (Suvorov vd., 1975).



Ar= Fenil, p-bromofenil

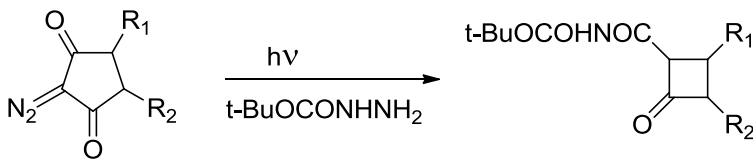
Şekil 2.54. İzosiyanatlardan 2-Azetidinon Sentezi

Tiyoniklorür veya okzalilklorür varlığında aziridin halkasının, β -laktama dönüştüğü bildirilmiştir. Dönüşüm stereoseçici gerçekleşir ve verimler oldukça iyidir (Şekil 2.55) (Deyrup ve Clough, 1974).



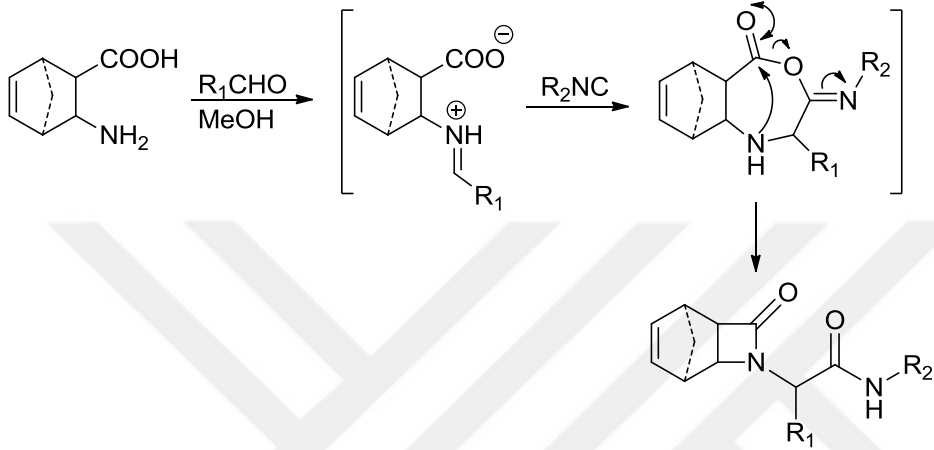
Şekil 2.55. Halka Büyümesi İle 2-Azetidinon Sentezi

Ter-bütilkarbazat varlığında, 3-diazopirolidin-2,4-dionların fotolitik Wolf düzenlenmesi sonucu β -laktamların oluştuğu bildirilmiştir (Şekil 2.56) (Lowe ve Ridley, 1973; Hlubcek ve Lowe, 1974). Bu metod 2-azetidinonların sentezinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Lowe ve Yeung, 1973).



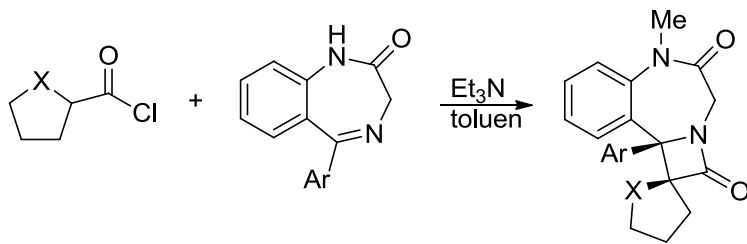
Şekil 2.56. Wolf Düzenlemesi İle 2-Azetidinon Sentezi

Halkalı β -aminoasitlerin, aldehitler ve izosiyanürler ile reaksiyonu sonucu β -laktam türevleri oluşmaktadır. Bu yöntem Passarini reaksiyonunun (aldehit veya ketonların izosiyanür ve karboksilik asitlerle α -açiloksiamitleri oluşturduğu reaksiyon) modifiye edilmiş hali olup monosiklik ve bisiklik β -laktamların sentezinde oldukça kullanışlı bir yöntemdir (Şekil 2.57) (Koopmanschap vd., 2014).



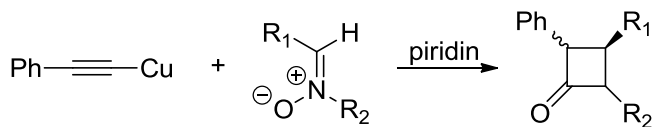
Şekil 2.57. Halkalı β -aminoasitlerle 2-Azetidinon Sentezi

Keten öncüsü olarak halkalı açıl halojenürler kullanıldığı takdirde Staudinger reaksiyonu ile spiro- β -laktamların sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.58) (Pozo vd., 2004).



Şekil 2.58. Staudinger Reaksiyonu ile Spiro- β -Laktamların Sentezi

Kinugasa reaksiyonunda, bakır(I)fenilasetilenin nitronlarla reaksiyonu sonucu 2-azetidinonlar yüksek verimlerle sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.59) (Stecko vd., 2014).



$R_1 = R_2 = \text{Ph}$
 $R_1 = \text{Ph}, R_2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$
 $R_1 = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, R_2 = \text{Ph}$
 $R_1 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, R_2 = \text{Ph}$

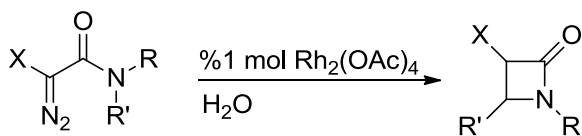
Şekil 2.59. Kinugasa Reaksiyonu ile 2-Azetidinonların Sentezi

Lu ve Li, *N*-Tosil-3-halo-3-bütenilaminlerin CuI/*N,N'*-dimetiletilendiamin katalizörlüğünde 2-alkilidenazetidini daha sonra da O₃ ile oksidasyonu ile karşılık gelen β-laktamları sentezlemişlerdir (Şekil 2.60) (Lu ve Li, 2006).



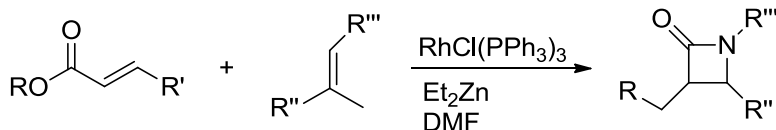
Şekil 2.60. Bütenilaminler İle 2-Azetidinon Sentezi

α-Diazoasetamitlerin sulu ortamda ve Rh₂(OAc)₄ katalizörlüğünde karşılık gelen β-laktamları oluşturduğu bildirilmiştir (Şekil 2.61) (Candeias vd., 2006).



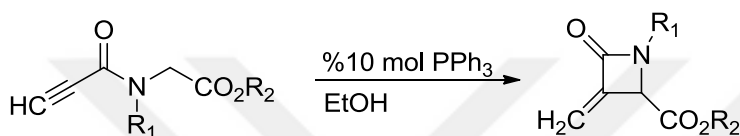
Şekil 2.61. α-Diazoasetamitler İle 2-Azetidinon Sentezi

Et₂Zn ve RhCl(PPh₃)₃ karışımı α, β-doymamış esterlerin 1,4-indirgenmesini katalizleyen hidrür komplekslerin oluşumunu sağlar. Sonuç olarak Reformatski reaktifi olan rodyum enolatı oluşur ve çeşitli iminlerle tepkimeye girerek yüksek verimle *cis*-β-laktamları oluşturur (Şekil 2.62) (Isoda vd., 2015).



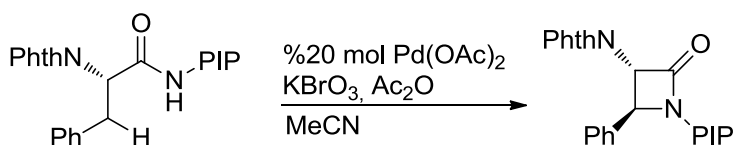
Şekil 2.62. α,β -Doymamış Esterler İle 2-Azetidinon Sentezi

Zhu vd. 2-propiyolamidoasetatların veya α -propiyolamido ketonların trifenilfosfin katalizörlüğünde halkalaşması sonucunda 4-sübstitüe 3-metilenazetidin-2-onlar sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.63) (Zhu vd., 2015).



Şekil 2.63. 2-Propiyolamidoasetatlar İle 2-Azetidinon Sentezi

Zhang vd. fenilalanin türevli bileşiklerin Pd(II) katalizörlüğünde ve KBrO_3 (oksidan) varlığında yapılarındaki metilen grubunun molekül içi amidasyonu ile α -amino- β -laktamları oluşturduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.64) (Zhang vd., 2013).

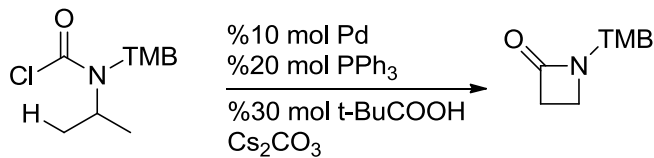


Phth= ftaloil

PIP= 2-(piridin-2-il)izopropil

Şekil 2.64. Molekül İçi Amidasyon İle 2-Azetidinon Sentezi

Pd(0) katalizli $\text{C(sp}^3\text{)-H}$ bağlı karbamolasyonu ile β -laktamların sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.65) (Dailler vd., 2017).



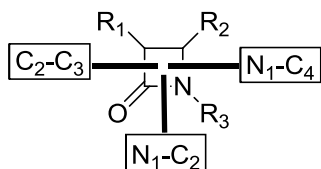
TMB= 2,4,6-trimetoksibenzil

Şekil 2.65. Moleküliçi Karbamolasyonu İle 2-Azetidinon Sentezi

2.2.4 2-Azetidinonların reaksiyonları

2-Azetidinon halkasının oluşumu üzerindeki çalışmalar kadar halka açılması üzerinde yapılan çalışmalar da gerek kimyasal gerek biyolojik açıdan büyük bir öneme sahiptir. Diğer taraftan 2-azetidinonun tersinmez halka açılması hem β -laktamların antibiyotik işlevlerinde (Page, 1992; Georg, 1993; Niccolai vd., 1997) hem de β -laktamaz enziminin inhibisyonunda (Page, 1992; Georg, 1993; Page ve Laws, 1998; Fisher vd., 2005; Tsang vd., 2005; Crowder vd., 2006) anahtar rol oynamaktadır. Ayrıca 2-azetidinon halkasının kontrollü açılması α - ve β -amino asitlerin sentezi için büyük bir avantaj sağlamaktadır (Palomo vd., 2000).

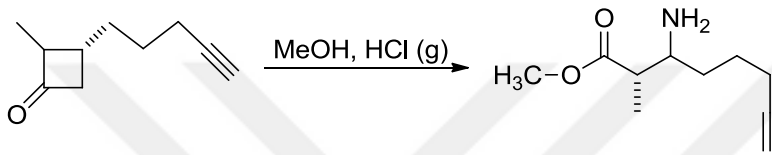
β -laktam halkasının açılması üzerinde yapılan çalışmalarda özellikle üç ana bağın kırılması üzerine stratejiler geliştirilmiştir (Şekil 2.66). İlk stratejiye göre amit bağının (N_1 - C_2) açılması çoğunlukla N- ve O- merkezli nükleofillerin saldırısı sonucu gerçekleşir. İkinci strateji C_3 pozisyonunda hidroksil grubu içeren β -laktamlar veya α -keto β -laktamlar için geçerli olup C_2 - C_3 bağının açılması oksidatif Baeyer-Villiger tipi düzenlenmesi ile gerçekleşir. Üçüncü strateji ise C_4 pozisyonunda aril grubu içeren β -laktamlarda uygulanabilir olup N_1 - C_4 bağının açılması hidrojenasyon yolu ile gerçekleşir.



Şekil 2.66. 2-Azetidinon Halkasının Bağları

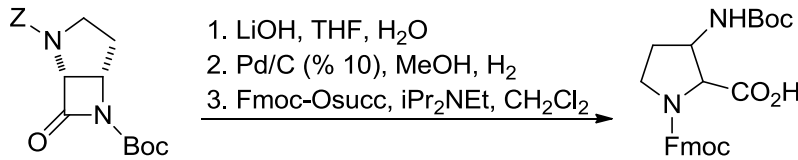
2-Azetidinonlar, N₁-C₂ bağlarının (Şekil 2.66) kırılmasında etkili olan nükleofillere karşı açılasyon ajanı olarak etki ederler. β-laktam antibiyotiklerinin etki mekanizmasına göre bakteri duvarına ait enzimin aminoasit ünitesinin geri dönüşümsüz açılasyonu da bu şekilde gerçekleşmektedir. Ayrıca β-laktamaz enzimlerinin inhibisyon mekanizması da benzer şekilde işlemektedir.

Asidik koşullarda β-laktam halkasının açılması ile β-amino esterlerler oluşmaktadır (Şekil 2.67) (Fernandez-Suarez vd., 1997).



Şekil 2.67. β-Laktamlardan β-Amino Ester Sentezi

Bisiklik β-laktamların LiOH ortamında hidrolizi ile diaminoasitler sentezlenerek sıtma aşısı geliştirilmiştir (Şekil 2.68) (Pfeiffer vd., 2003).

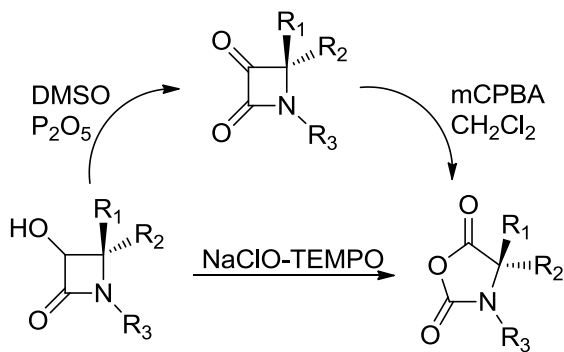


Fmoc= 9-florenilmetoksikarbonil

Fmoc-Osucc= N-(9-florenilmetoksikarboniloksi)süksinimit

Şekil 2.68. Bisiklik β-Laktamlardan Diaminoasit Sentezi

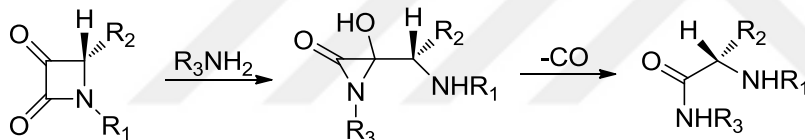
α-Hidroksi β-laktamların C₂-C₃ bağının (Şekil 2.66) açılmasıyla α-amino asit türevleri oluşmaktadır. 3-Hidroksi-β-laktamların Baeyer-Villiger oksidasyonu ve ardından m-kloroperbenzoikasit (m-CPBA) ile muamelesi sonucu N-karboksi α-amino asit anhidritler sentezlenebilirken, katalizör olarak 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-1-oksil (TEMPO) kullanılarak doğrudan da N-karboksi α-amino asit anhidritleri sentezlenebilir (Şekil 2.69) (Palomo vd., 1994).



TEMPO= 2,2,6,6-Tetrametilpiperidinil-1-oksil

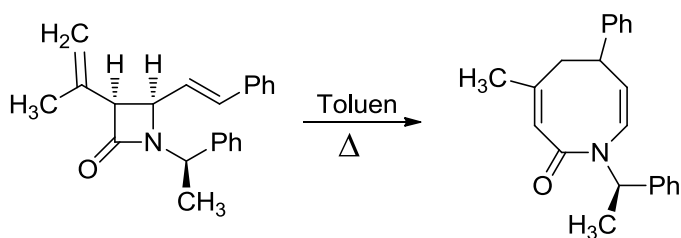
Şekil 2.69. α -Hidroksi β -Laktamların α -Amino Asit Sentezi

Son yıllarda aminler ve aminoesterlerin azetidin-2,3-dionlar ile olan reaksiyonlarıyla peptit sentezi üzerine çalışmalar artmıştır (Şekil 2.70) (Alcaide vd., 2000; Alcaide vd., 2002).



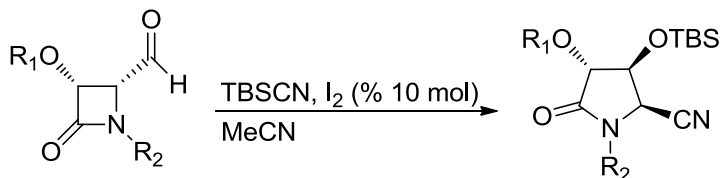
Şekil 2.70. Azetidin-2,3-dionlar İle Peptit Sentezi

2-Azetidinon halkasının C_3 - C_4 bağının (Şekil 2.66) kırılması üzerine yapılan çalışmaların kapsamı diğerlerine göre daha azdır. Dien bağlı 2-azetidinonların termal olarak uyarılan [3,3] sigmatropik düzenlenme reaksiyonlarıyla tetrahydroazosinonlar oluşmaktadır (Şekil 2.71) (Alcaide vd., 2001).



Şekil 2.71. 2-Azetidinonların [3,3] Sigmatropik Düzenlenmesi İle Tetrahydroazosinonların Sentezi

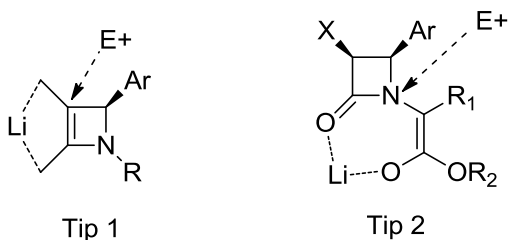
Cis-4-formil- β -laktamların ter-bütilsilil siyanür ve %10'luk iyot ile reaksiyonu sonucu γ -laktamlar oluşur (Şekil 2.72). Aynı koşullarda *trans*- β -laktamlar reaksiyon vermezler. (Alcaide vd., 2008a; Alcaide vd., 2008b)



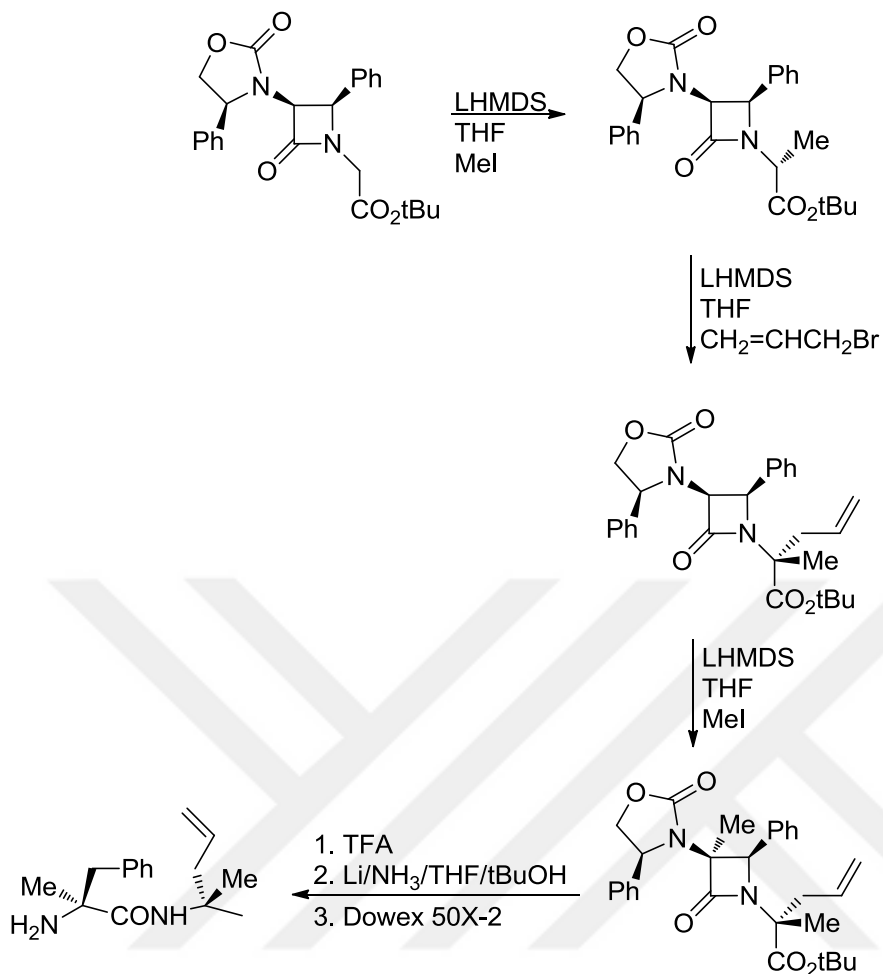
R₁= Me, Bn
R₂= Bn, Allil, CH₂CCH, CH₂CO₂Me
TBSCN= ter-bütildimetilsililsiyonür

Şekil 2.72. *Cis*-4-formil- β -laktamlardan γ -Laktamların Sentezi

Paladyum katalizörlüğünde 3-amino-4-aril azetidin-2-onlardan, halkadaki N₁-C₄ bağının (Şekil 2.66) açılmasıyla α -amino asit türevli peptitler sentezlenmektedir (Ojima, 1995a; Ojima, 1995b; Ojima ve Delalogue, 1997). Bu yöntemin üstünlüğündeki en iyi kanıt, halka açılmasının kimyasal ve stereoseçici alkilasyon reaksiyonlarından önce gerçekleşmesidir. β -laktam öncüsü üzerinden iki tip alkilasyon gerçekleşebilir. Birinci tip alkilasyon, C₄ pozisyonundaki Ar grubunun karşı bölgesinden C₃ pozisyonundan gerçekleşir. İkinci tip alkilasyonda ise ekzosiklik karbon, doğrudan N₁ atomu ile bağ yapar (Şekil 2.73). Her iki tip alkilasyonda da β -laktam halkasının açılması gerçekleşir (Şekil 2.74) (Ojima vd., 1990).



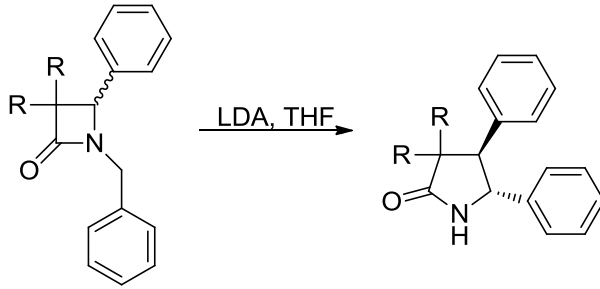
Şekil 2.73. 2-Azetidinon Halkasının Alkilasyon Çeşitleri



LHMDS= Lityum bis(trimetilsilil)amit
 Dowex 50X-2= Katyon değiştirici

Şekil 2.74. Alkilasyon İle β -Laktam Halkasının Açılması

Bu reaksiyon dışında β -Laktam halkasının $\text{N}_1\text{-C}_4$ bağının kırılmasına ait nadiren başka reaksiyonlar da bulunmaktadır. Örneğin *N*-benzil β -laktamların LDA destekli halka büyüme reaksiyonu sonucu karşılık gelen γ -laktamlar oluşur (Şekil 2.75) (Park vd., 2005). Reaksiyon diastereoseici gerçekleşerek *trans*-4,5-disübstitüe γ -laktamları verir.



R= Ph, Me, (CH₂)₅
LDA= Lityum diizopropilamit

Şekil 2.75. *N*-Benzil-β-laktamlardan γ-Laktamların Sentezi

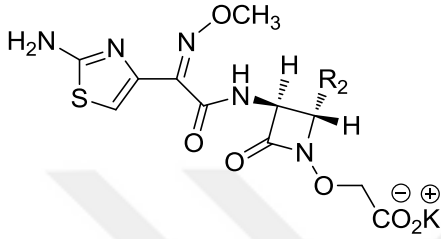
2.2.5 2-Azetidinonların biyolojik aktivitesi

2-Azetidinonlar benzersiz bir yapıya ve güçlü antibakteriyel özelliklere sahip olmalarından dolayı üzerinde çok çalışılan bileşiklerdendir. 2-azetidinon halka sistemi, bir dizi geniş spektrumlu β-laktam antibiyotiklerinin (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, nokardisinler, monobaktamlar, klavulanik asit, sulbaktamlar ve tazobaktamları içeren) ana yapısını oluşturur. Bu bileşikler bakteriyel enfeksiyonlar ve mikrobik hastalıkların tedavisinin yanı sıra kemoterapötik ajanlar olarak da yaygın şekilde kullanılmaktadır (Abdulla ve Fuhr, 1975; Morin ve Gorman, 1982; Durckheimer vd., 1985; Gootz, 1990; Georg, 1993; Risi vd., 1999; Delpiccolo vd., 2003; Singh, 2004a; Singh, 2004b).

90'lı yılların başlarına kadar yapılan araştırmaların çoğunda, 2-azetidinonların sentezi ve antibakteriyel özelliklerinin incelenmesine odaklanılmıştır. Son yıllarda ise ilgi odağı yenilenecek, kolesterol emilim inhibitörü, insan triptaz, trombin ve kimaz önleyici aktivite, vazopresin V1a antagonist aktivitesi, antidiyabetik, anti-inflamatuar, antiparkinson ve anti-HIV aktivitesi gibi farmakolojik aktiviteler gösteren bileşiklerin elde edilmesi için β-laktam halkasının modifikasyonu ve bu bileşiklerin sentezine yönelmiştir. (Burnett vd., 1994; Han vd., 1995; Güner vd., 2000; Slusarchyk vd., 2002; Veinberg vd., 2003). Ayrıca bu türevlerin serin proteaz, insan lökosit elastaz ve insan sitomegalovirüs proteaz enzimi için güçlü bir inhibitör olduğu (Firestone vd., 1990; Vergely vd., 1996) ve kalın bağırsak kanserine karşı aktif olduğu bildirilmiştir (Tripodi vd., 2012). 2-Azetidinonun, çeşitli patojenler üzerindeki aktivitesi geniş bir spektruma sahiptir ve yeni

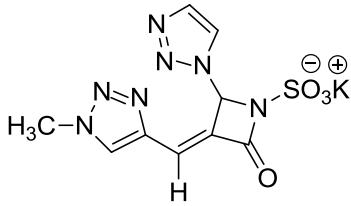
güçlü antibakteriyel ve antifungal özellikteki 2-azetidionların sentezi üzerinde önemli araştırmalar yapılmıştır (Lynch vd., 1989; Hegedus vd., 1991).

Woulfe ve Miller [[3(S)-(asilamino)-2-okso-1-azetidini]oksi]asetikasitler (Şekil 2.76) gram (-) bakterilere karşı güçlü bir etkinlik gösterdiğini bildirmişlerdir (Woulfe ve Miller, 1985).



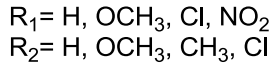
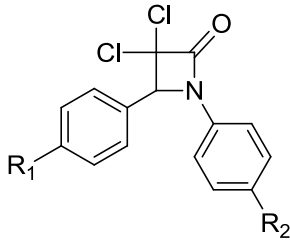
Şekil 2.76. [[3(S)-(asilamino)-2-okso-1-azetidini]oksi]asetikasit

Phillips vd. iki monobaktam türevi olan Potasyum (3Z)-[(N-metil-1,2,3-triazol-4-il)metilen]-4-feniltio-2-azetidion-1-sülfonat (Şekil 2.77) ve (3E)-[(N-metil-1,2,3-triazol-4-il)metilen]-4-(1,2,3-triazol-1-il)-2-azetidion-1-sülfonat'ın β -laktamaz inhibisyon aktivitesi gösterdiklerini bildirilmişlerdir (Phillips vd., 1998).



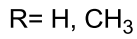
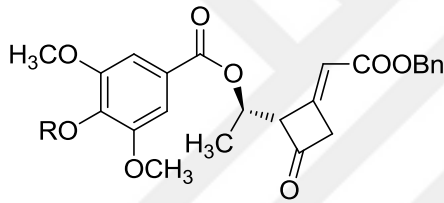
Şekil 2.77. (3Z)-[(N-metil-1,2,3-triazol-4-il)metilen]-4-feniltio-2-azetidion-1-sülfonat

Güner vd. bazı 1,4-diaril-2-azetidion türevlerinin antifungal aktivitelerinin yanı sıra gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı önemli bir antibakteriyel etkinlik gösterdiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.78) (Güner vd., 2000).



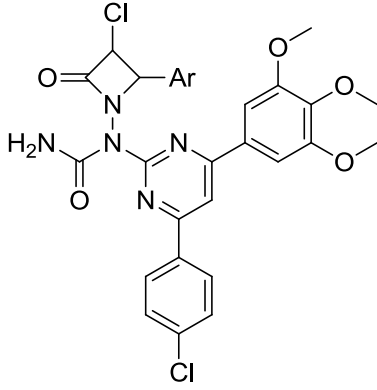
Şekil 2.78. 3,3-Dikloro-1,4-difenilazetidin-2-on

Broccolo vd. bir seri yeni 4-alkilidenazetidin-2-on sentezlenmişler ve bu maddelerin çoklu-ilaç dirençli patojenlere karşı antibakteriyel aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.79) (Broccolo vd., 2006).



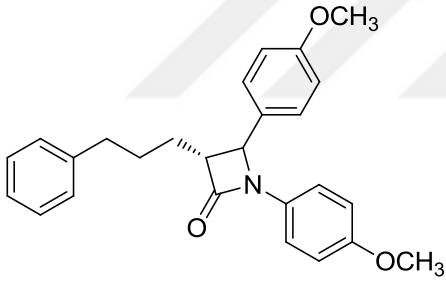
Şekil 2.79. (E)-2-((2R)-3-Okzo-2-(1-(3,4,5-trimetoksibenzoiloksi)etil)siklobütülden) asetik asit

Patel vd. antitüberküler etkinlik gösteren 1-[4-(4-klorofenil)-6-(3,4,5-trimetoksifenil)pirimidin-2-il-üreido]-3-kloro-4-aril-2-azetidinonları sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.80) (Patel vd., 2006).



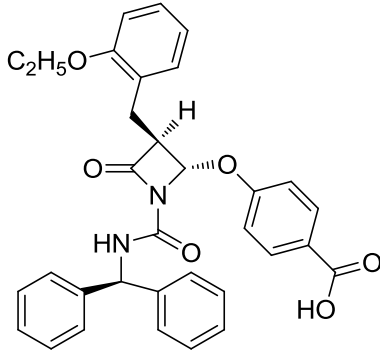
Şekil 2.80. 1-[4-(4-Klorofenil)-6-(3,4,5-trimetoksifenil)pirimidin-2-il-üreido]-3-kloro-4-aril-2-azetidinon

Burnett vd. bir seri C-3 mono- ve disüstitüye 2-azetidinonları sentezlemiş ve kolesterol absorpsiyon etkileri incelemişlerdir. Sentezlenen bu seriden (3R,4S)-1,4-bis(4-metoksifenil)-3-etil-3-(3-fenilpropil)-2-azetidinon bileşiğinin en iyi aktiviteyi gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.81) (Burnett vd., 1994).



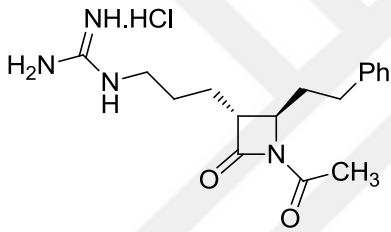
Şekil 2.81. (3R,4S)-1,4-Bis(4-metoksifenil)-3-etil-3-(3-fenilpropil)-2-azetidinon

Aoyama vd. yeni bir seri 3-benzilazetidin-2-on türevleri sentezlemişler ve kimaz inhibisyon aktiviteleri üzerindeki çalışmaları sonunda (3S,4S)-4-(4-Karboksi)fenoksi-1-[difenilmetilaminokarbonil]-3-(2-etoksibenzil)azetidin-2-on bileşiğinin en etkin aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.82) (Aoyama vd., 2001).



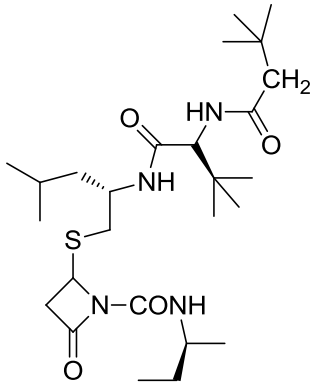
Şekil 2.82. (3S,4S)-4-(4-Karboksi)fenoksi-1-[difenilmetilaminokarbonil]-3-(2-etoksibenzil)azetidin-2-on

Han vd. *trans*-4-(2-feniletil)-3-(3-guanidinopropil)-1-asetil-2-azetidinon bileşiğinin oldukça etkili bir trombin inhibitörü olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.83) (Han vd., 1995).



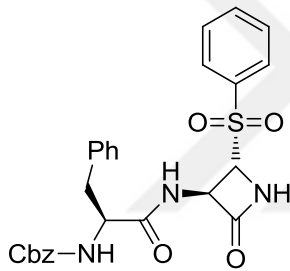
Şekil 2.83. *Trans*-4-(2-feniletil)-3-(3-guanidinopropil)-1-asetil-2-azetidinon

Deziel ve Malenfant uçuk virüsü ailesinden olan insan sitomegalovirüsüne (HCMV) karşı inhibitörler sentezlemiş ve bu maddelerden 4-(2-(3,3-dimetil-bütirilamino)-3,3-dimetil-bütirilamino]-4-metilpentilsülfanil)-2-okso-azetidin-1-karboksilik asit (1-fenilpropil)-amitin en iyi aktiviteyi gösteren bileşik olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.84) (Deziel ve Malenfant, 1998).



Şekil 2.84. 4-(2-(3,3-Dimetil-bütirilamino)-3,3-dimetil-bütirilamino]-4-metilpentilsülfanil)-2-okso-azetidin-1-karboksilik asit (1-fenil-propil)-amitin

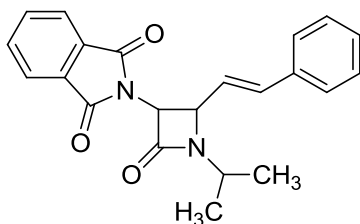
Bazı 3-açilaminoazetidin-2-on türevlerinin kemik erimesine (osteoporoz) sebep olan katepsin K enzimini inhibe ettiği bildirilmiştir (Şekil 2.85) (Zhou vd., 2003).



Cbz= Karboksibenzil

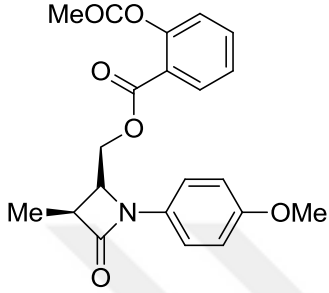
Şekil 2.85. Benzil (S)-1-okso-1-((3S,4R)-2-okso-4-(fenilsülfonil)azetidin-3-ilamino)-3-fenilpropan-2-il-karbamat

Goel, bir seri 2-azetidinon türevli bileşikleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin insülin aktivitesini artırarak veya glukojen sentetaz enzimini aktive ederek anti-hiperglisemik etki gösterdiklerini bildirmiştir (Şekil 2.86) (Goel, 2004).

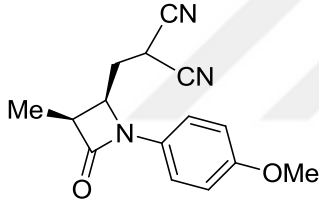


Şekil 2.86. 2-(1-İsopropil-2-okso-4-stiril-azetidin-3-il)-isoindol-1,3-dion

Veinberg vd., bir seri 1,3,4-trisübstitüye ve 3,4-disübstitüye 2-azetidinonları sentezlemiş ve sitotoksik aktivite tayini ile 2-asetoksibenzoiloksimetil (Şekil 2.87) ve 2,2-disiyanovinil sübstitüentini (Şekil 2.88) içeren (3S,4S)-1-(4-metoksifenil)-3-metil-2-azetidinon bileşiklerinin en iyi antikanser aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Veinberg vd., 2003).

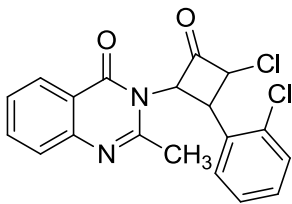


Şekil 2.87. ((2S,3S)-1-(4-Metoksifenil)-3-metil-4-oksoazetidin-2-il)metil 2-asetoksibenzoat



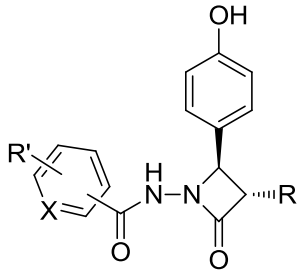
Şekil 2.88. 2-(((2R,3S)-1-(4-Metoksifenil)-3-metil-4-oksoazetidin-2 il)metil) malononitril

Srivasta vd., bir seri 1-[2-alkil-4(3H)-okso-3-kuinazolinil]-4-aril-3-kloro-2-azetidinon türevli bileşikleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin antiparkinson aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Azetidinonun 4 konumunda fenil ve 2-klorofenil sübstitüentleri içeren bileşiğin yüksek oranda hastalık semptomlarını azalttığını bildirmişlerdir (Şekil 2.89) (Srivastava vd., 1990).



Şekil 2.89. 3-(3-Kloro-2-(2-klorofenil)-4-oksosiklobütül)-2-metilkuinazolin-4(3H)-on

Arya vd. yeni bir seri 2-azetidinon sentezlemiş olup bu bileşiklerin etkili bir antihiperlipidemik aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir (Şekil 2.90) (Arya vd., 2013).



Şekil 2.90. (R)-N-(2-(4-Hidroksifenil)-4-oksoazetidin-1-il)benzamid Türevli

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Madde ve Malzemeler

Bileşiklerin sentezinde, 2-Amino-6-metoksi benzotiazol (%98), 2-Amino-6-kloro benzotiazol (%99), m-metil benzaldehit (%97), p-metil benzaldehit (%99), m-metoksi benzaldehit (%97), p-metoksi benzaldehit (%98), p-nitro benzaldehit (%98), trietil amin (Et_3N , %99,5), sülfirik asit (H_2SO_4 , %97), asetik asit (CH_3COOH , %99,7), kloroasetil klorür (ClCH_2COCl , %99), fenoksiasetil klorür ($\text{PhOCH}_2\text{COCl}$, %98), sodyumbikarbonat (NaHCO_3 , %99,7), hidrojen klorür (HCl , %37) kullanılmıştır. Çözücü olarak etanol (EtOH , %99,8), diklorometan (CH_2Cl_2 , %99), toluen (%99,9), *N,N*-dimetilformamit (DMF, %99,9), etil asetat (EtOAc , %99,5), n-hekzan (hexn , %95) ve dietileter (%99,5) çözücüleri; kurutucu ajan olarak moleküler elek (4Å , 1,6 mm pellet) ve sodyum sülfat (Na_2SO_4 , %99) kullanılmıştır. Kolon kromatografisi için Sigma-Aldrich 60 Å , 70-230 mesh partikül boyutlu silikajel kullanılmıştır. Diklorometan, kalsiyum hidrür (CaH_2 , %95) eklenerek damıtılmıştır. Reaksiyon takibi için ince tabaka kromatografisinde kullanılmak üzere Fluka silica gel on TLC Al foils (254 nm) ile Philips TUV 30W/G30 T8 lamba kullanılmıştır. Çalışmalar sırasında kullanılan cam malzemeler borasilikattan yapılmış ısıya dayanıklı malzemelerdir.

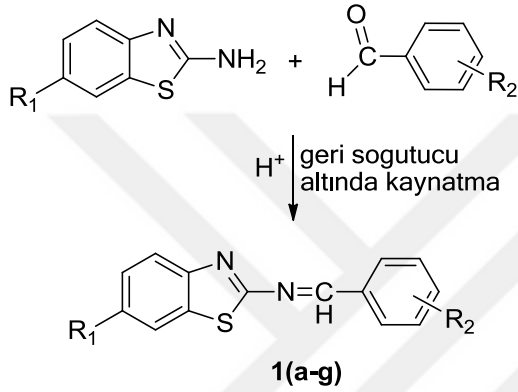
3.2. Aletler ve Analizler

Sentezlenen ve saflaştırılan maddelerin erime noktaları Gallenkamp cihazı ile tayin edilmiştir. Elementel analizleri Elementar VARIO EL III element analiz cihazı ile yapılmıştır. IR spektrumları, Perkin Elmer Precisely Spectrum 100 FT-IR Spektrofotometer (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü) cihazı ile alınmıştır. $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları, Bruker DPX FT NMR 500 MHz Spektrometre (Anadolu Üniversitesi Bitki İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Merkezi (AÜBİBAM)) cihazı ile alınmıştır. Kütle spektrumu, Agilent HP-5MS (Anadolu Üniversitesi Bitki İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Merkezi (AÜBİBAM)) kolonu ile alınmıştır.

3.3. Deneysel Çalışmalar

3.3.1. Schiff bazlarının sentezi

Benzotiyazol türevli Schiff bazları farklı çözücülerde ve geri soğutucu altında kaynatılarak sentezlenmiştir (Şekil 3.1). Reaksiyonu hızlandırmak için genellikle asit katalizörü kullanılmıştır.



Şekil 3.1. Benzotiyazol ve Benzaldehit Türevleri ile Schiff Bazı Sentezi

Deneysel çalışmalar sonucunda 6-metoksi-*N*-(3-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1a), 6-metoksi-*N*-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1b), 6-kloro-*N*-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1c), 6-metoksi-*N*-(3-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1d), 6-metoksi-*N*-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1e), 6-kloro-*N*-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1f) ve 6-metoksi-*N*-(4-nitrobenziliden)benzotiyazol-2-amin (1g) Schiff bazları sentezlenmiştir (Şekil 3.2).

Madde Kodu	Açık Formülü	E.N. (°C)	% Verim
1a		131-133	64
1b		118-119	71
1c		151-154	66
1d		140-142	72
1e		149-150	85
1f		166-170	60
1g		258-260	75

Şekil 3.2. Sentezlenen Schiff Bazlarının Açık Formülleri

3.3.1.1. 6-Metoksi-N-(3-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1a) sentezi

2-amino-6-metoksibenzotiyazolün (1 eşdeğer gram, 1,5 g, 8,3 mmol) etanol içindeki (150 mL) çözeltisine *m*-metil benzaldehit (2 eşdeğer gram, 1,963 mL, 16,7 mmol) ilave edildi. 10 dk 400 W mikrodalga ışına altında kaynatıldı ve reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon çözücüsü buharlaştırıcıda uçuruldu. Elde edilen ürün etilasetat:hekzan (1:3) çözücü karışımı ile saflaştırıldı.

3.3.1.2. 6-Metoksi-N-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1b) sentezi

p-Metil benzaldehitin (1 eşdeğer gram, 0,657 mL, 5,6 mmol) toluen içindeki (40 mL) çözeltisi üzerine 0.1 mL %1'lik H₂SO₄ çözeltisi ve 2-amino-6-metoksibenzotiyazol (1 eşdeğer gram, 1 g, 5,6 mmol) ilave edildi. Geri soğutucu altında kaynatılan reaksiyon İTK kontrolü ile (1:3 etilasetat:hekzan) sonlandırıldı. Reaksiyon çözeltisi % 1'lik HCl çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü buharlaştırıcıda uçuruldu. Elde edilen madde etilasetat:hekzan (1:3) çözücü karışımı ile saflaştırıldı (Li vd., 2011).

3.3.1.3. 6-Kloro-N-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1c) sentezi

p-Metil benzaldehitin (0,5 eşdeğer gram, 0,321 mL, 2,7 mmol) toluen içindeki (100 mL) çözeltisi üzerine 1 mL %1'lik H₂SO₄ çözeltisi ve 2-amino-6-klorobenzotiyazol (1 eşdeğer gram, 1 g, 5,4 mmol) ilave edildi. Geri soğutucu altında kaynatılan reaksiyon İTK kontrolü ile (etilasetat:hekzan/1:2) sonlandırıldı. Reaksiyon çözeltisi % 1'lik HCl çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü buharlaştırıcıda uçularak katı madde (1c) elde edildi.

3.3.1.4. 6-Metoksi-N-(3-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1d) sentezi

2-amino-6-metoksibenzotiyazol (1 eşdeğer gram, 3 g, 16,7 mmol) ve *m*-metoksi benzaldehitin (1 eşdeğer gram, 2,029 mL, 16,7 mmol) toluen içindeki (150 mL) çözeltisi üzerine 1 mL asetik asit ilave edildi. Geri soğutucu altında kaynatılan reaksiyon İTK kontrolü ile (etilasetat:hekzan/1:3) sonlandırıldı. Reaksiyon çözeltisi sırası ile % 1'lik HCl çözeltisi ve %5'lik NaCl çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü buharlaştırıcıda uçuruldu. Elde edilen madde etilasetat:hekzan (1:3) çözücü karışımı ile saflaştırıldı.

3.3.1.5. 6-Metoksi-N-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1e) sentezi

2-amino-6-metoksibenzotiyazol (1 eşdeğer gram, 2 g, 11,1 mmol) ve *p*-metoksi benzaldehitin (1 eşdeğer gram, 1,35 mL, 11,1 mmol) toluen içindeki (150 mL) çözeltisi

üzerine 1 mL %1'lik H₂SO₄ çözeltisi ilave edildi. Geri soğutucu altında kaynatılan reaksiyon İTK kontrolü ile (1:3 etilasetat:hekzan) sonlandırıldı. Reaksiyon çözeltisi sırası ile % 1'lik HCl çözeltisi ve %5'lik NaCl çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü buharlaştırıcıda uçuruldu. Elde edilen madde etilasetat:hekzan (1:3) çözücü karışımı ile saflaştırıldı (Shashank vd., 2009).

3.3.1.6. 6-Kloro-N-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1f) sentezi

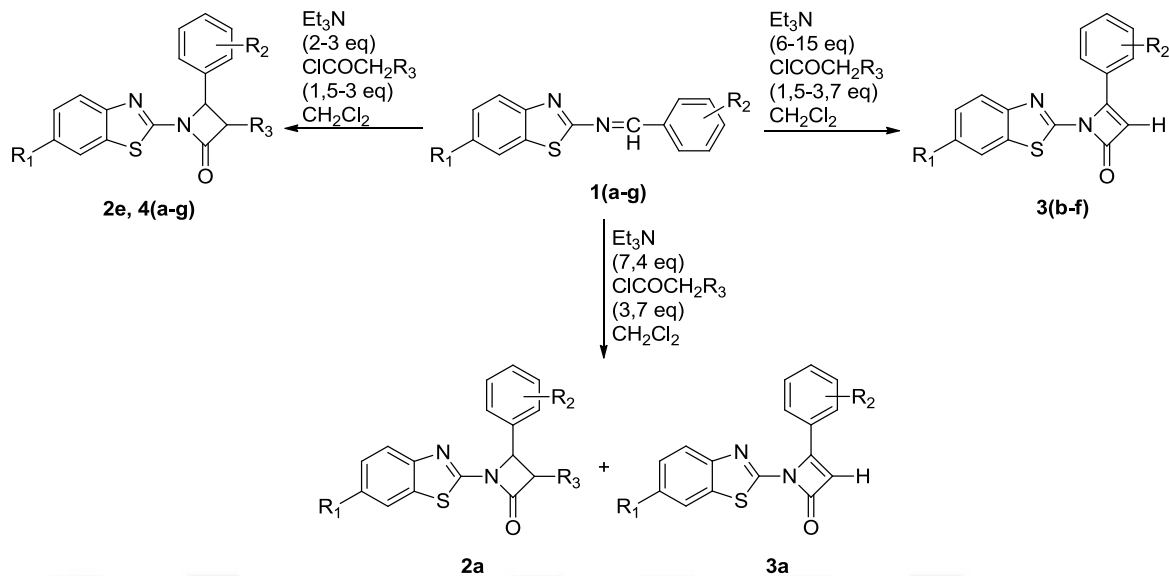
2-amino-6-klorobenzotiyazolün (1 eşdeğer gram, 0,8 gr, 4,3 mmol) toluendeki çözeltisine (100 mL) *p*-metoksi benzaldehit (0,5 eşdeğer gram, 263 µL, 2,2 mmol) ilave edildi. Geri soğutucu altında kaynatılan reaksiyon İTK kontrolü ile (etilasetat:hekzan/1:2) sonlandırıldı. Reaksiyon çözeltisi % 1'lik HCl çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü buharlaştırıcıda uçurularak katı madde (1f) elde edildi (Shashank vd., 2009).

3.3.1.7. 6-Metoksi-N-(4-nitrobenziliden)benzotiyazol-2-amin (1g) sentezi

p-Nitro benzaldehitin (0,7 eşdeğer gram, 0,4192 g, 2,7 mmol) etanol içindeki (100 mL) çözeltisi üzerine 0,5 mL %1'lik H₂SO₄ çözeltisi ve 2-amino-6-klorobenzotiyazol (1 eşdeğer gram, 0,7143 g, 3,9 mmol) ilave edildi. Geri soğutucu altında kaynatılan reaksiyon İTK kontrolü ile (etilasetat:hekzan/1:3) sonlandırıldı. Reaksiyon çözeltisi bir gün süre ile oda sıcaklığında bekletildi. Çöken madde süzülerek ayrıldı; etanol ve saf su ile yıkanarak saflaştırıldı (Gan vd., 2013).

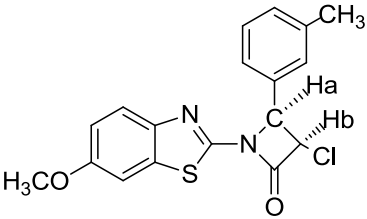
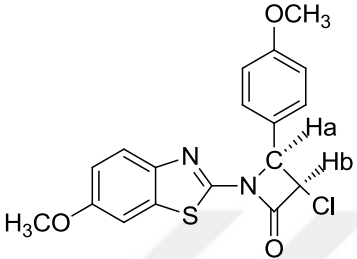
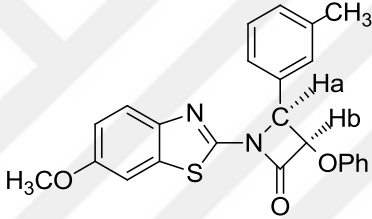
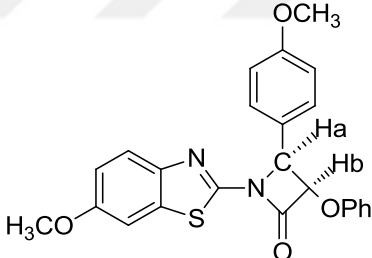
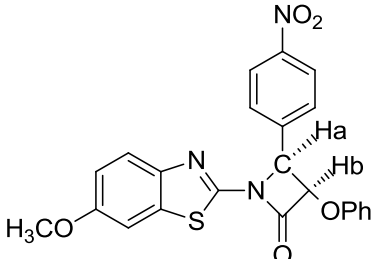
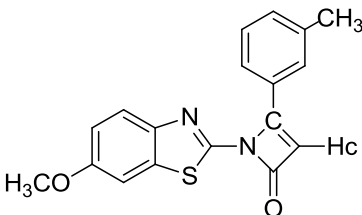
3.3.2. 2-Azetidinonların ve azet-2(1H)-onların sentezi

Elde edilen Schiff bazlarının Et₃N ile diklorometandaki çözeltisine azot atmosferinde kloroasetiklorür eklenmiştir. Böylece öncelikle keten oluşumu ve sonrasında zwitter iyonunun oluşumu sağlanarak doğrudan halka kapamanın yeterince hızlı olması ile *cis*-β-laktam oluşumu gerçekleştirilmiştir. Deneysel çalışmalarda *cis*-azetidion ürünü yanında beklenmedik azet-2-(1H)-onların da oluştuğu gözlenmiştir (Şekil 3.9).



Şekil 3.3. 2-Azetidinon ve Azet-2(1H)-onların Sentezi

Deneysel çalışmalar sonucunda 3-kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-*m*-tolilazetidin-2-on (2a), 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-*m*-tolilazet-2(1H)-on (3a), 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-3-fenoksi-4-*m*-tolilazetidin-2-on (4a), 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-*p*-tolilazet-2(1H)-on (3b), 1-(6-klorobenzotiyazol-2-il)-4-*p*-tolilazet-2(1H)-on (3c) 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(3-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3d), 3-kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azetidin-2-on (2e), 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3e), 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (4e), 1-(6-klorobenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3f) ve 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-nitrofenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (4g) olmak üzere 2-azetidinon ve azet-2(1H)-on bileşikleri sentezlenmiştir (Şekil 3.4).

Madde Kodu	Açık Formülü	E.N. (°C)	% Verim
2a		-	41
2e		247-249	90
4a		137-139	56
4e		157-161	74
4g		296-298	41
3a		232-234	41

Şekil 3.4. Sentezlenen 2-Azetidinon ve Azet-2(1H)-onların Açık Yapıları

Madde Kodu	Açık Formülü	E.N. (°C)	% Verim
3b		249-251	80
3c		244-246	83
3d		211-214	71
3e		263-265	75
3f		205-207	58

Şekil 3.4. Sentezlenen 2-Azetidinon ve Azet-2(1H)-onların Açık Yapıları (Devamı)

3.3.2.1. 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-*m*-tolilazetid-2-on (2a) ve 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-*m*-tolilazet-2(1H)-on (3a) karışımının sentezi

6-metoksi-*N*-(3-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1a) (1 eşdeğer gram, 0,0202 g, 0,0715 mmol) ve Et₃N'in (7,4 eşdeğer gram, 74 µL, 0,5 mmol) diklorometandaki çözeltisine (35 mL) kloroasetil klorür (3,7 eşdeğer gram, 21,09 µL, 0,3 mmol) N₂(g) atmosferinde 0-5 °C'de eklenerek 8 saat boyunca buz banyosunda ve bir gece de oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon İTK kontrolü ile (etilasetat:hekzan/1:3) sonlandırıldı. Reaksiyon çözeltisi sırası ile 10 mL doymuş NaHCO₃ çözeltisi, 10 mL %10'luk HCl çözeltisi ve 10 mL %5'lik NaCl çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü buharlaştırıcıda uçuruldu. Elde edilen katı maddenin ¹H-NMR spektrum verileri sonucu 1:1 oranında azetidion ve azet-2(1H)-on karışımı olduğu saptanmıştır. Etilasetat:diklorometan:hekzan (0.1:2:1.2) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile karışımdan 3a bileşiği saf olarak ayrılmıştır, ancak 2a bileşiği saf olarak ayrılamamıştır.

3.3.2.2. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-3-fenoksi-4-*m*-tolilazetid-2-on (4a) sentezi

6-metoksi-*N*-(3-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1a) (1 eşdeğer gram, 0,05 g, 0,1771 mmol) ve Et₃N'in (2 eşdeğer gram, 49 µL, 0,3542 mmol) diklorometan içerisindeki çözeltisine (35 mL) fenoksiasetil klorür (2 eşdeğer gram, 49 µL, 0,3542 mmol) 0-5 °C'de ilave edilerek 8 saat boyunca buz banyosunda ve bir gece de oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon İTK kontrolü ile (etilasetat:hekzan/1:3) sonlandırıldı. Reaksiyon çözeltisi sırası ile 10 mL doymuş NaHCO₃ çözeltisi, 10 mL %10'luk HCl çözeltisi ve 10 mL %5'lik NaCl çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü buharlaştırıcıda uçuruldu. Elde edilen katı madde diklorometan:hekzan (1:3) çözücü karışımında saflaştırıldı.

3.3.2.3. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-*p*-tolilazet-2(1H)-on (3b) sentezi

6-metoksi-*N*-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1b) (1 eşdeğer gram, 0,1 g, 0,3 mmol), Et₃N (10 eşdeğer gram, 467 µL, 3,3 mmol) ve kloroasetil klorür (3,7 eşdeğer gram, 99 µL, 1,2 mmol) kuru diklorometanda (35 mL) 0-5 °C'de çözüldü. 8 saat boyunca

buz banyosunda ve bir gece de oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon İTK kontrolü ile (etilasetat:hekzan/1:3) sonlandırıldı. Reaksiyon çözeltisi sırası ile 10 mL doymuş NaHCO₃ çözeltisi, 10 mL %10'luk HCl çözeltisi ve 10 mL %5'lik NaCl çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü buharlaştırıcıda uçuruldu. Elde edilen katı madde diklorometan:hekzan (1:3) çözücü karışımında saflaştırıldı.

3.3.2.4. 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4-p-tolilazet-2(1H)-on (3c) sentezi

6-kloro-*N*-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1c) (1 eşdeğer gram, 0,1 g, 0,3 mmol), Et₃N (7,4 eşdeğer gram, 360 µL, 2,6 mmol) ve kloroasetil klorür (3,7 eşdeğer gram, 103 µL, 1,3 mmol) diklorometan içerisinde (35 mL) 0-5 °C'de çözüldü. 8 saat boyunca buz banyosunda ve bir gece de oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon İTK kontrolü ile (etilasetat:hekzan/1:3) sonlandırıldı. Reaksiyon çözeltisi sırası ile 10 mL doymuş NaHCO₃ çözeltisi, 10 mL %10'luk HCl çözeltisi ve 10 mL %5'lik NaCl çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü buharlaştırıcıda uçuruldu. Elde edilen katı madde etilasetat ile yıkandıktan sonra diklorometan:hekzan (1:3) çözücü karışımında saflaştırıldı.

3.3.2.5. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(3-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3d) sentezi

6-metoksi-*N*-(3-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1d) (1 eşdeğer gram, 0,05 g, 0,2 mmol), Et₃N (15 eşdeğer gram, 351 µL, 2,5 mmol) ve kloroasetil klorür (2 eşdeğer gram, 27 µL, 0,4 mmol) kuru diklorometanda (30 mL) 0-5 °C'de çözüldü. 8 saat boyunca buz banyosunda ve bir gece de oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon İTK kontrolü ile (etilasetat:hekzan/1:3) sonlandırıldı. Reaksiyon çözeltisi sırası ile 10 mL doymuş NaHCO₃ çözeltisi, 10 mL %10'luk HCl çözeltisi ve 10 mL %5'lik NaCl çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü buharlaştırıcıda uçuruldu. Elde edilen katı madde diklorometan:hekzan (1:3) çözücü karışımında saflaştırıldı.

3.3.2.6. 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azetid-2-on (2e) sentezi

6-metoksi-*N*-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1e) (1 eşdeğer gram, 0,05 g, 0,2 mmol), Et₃N (2 eşdeğer gram, 47 µL, 0,3 mmol) ve kloroasetil klorür (1,5 eşdeğer gram, 20 µL, 0,24 mmol) kuru diklorometanda (35 mL) 0-5 °C'de çözüldü. 8 saat boyunca buz banyosunda ve bir gece de oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon İTK kontrolü ile (etilasetat:hekzan/1:3) sonlandırıldı. Reaksiyon çözeltisi sırası ile 10 mL doymun NaHCO₃ çözeltisi, 10 mL %10'luk HCl çözeltisi ve 10 mL %5'lik NaCl çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü buharlaştırıcıda uçuruldu. Elde edilen katı madde etilasetat ile yıkandıktan sonra diklorometan:hekzan (1:3) çözücü karışımında saflaştırıldı.

3.3.2.7. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3e) sentezi

1.Yöntem: 6-metoksi-*N*-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1e) (1 eşdeğer gram, 0,15 g, 10 mmol), Et₃N (3 eşdeğer gram, 210 µL, 30 mmol) ve kloroasetil klorür (1,5 eşdeğer gram, 60 µL, 15 mmol) kuru DMF'de (30 mL) çözümlenerek 600 W mikrodalga ışımaya altında 35 dk karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü buharlaştırıcıda uçurularak madde diklorometanda çözüldü ve sırası ile 20 mL %10'luk NaHCO₃ çözeltisi, 10 mL %10'luk HCl çözeltisi ve 20 mL %5'lik NaCl çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü buharlaştırıcıda uçuruldu. Elde edilen katı madde etilasetat:hekzan (1:4) çözücü karışımı ile saflaştırıldı.

2.Yöntem: 6-metoksi-*N*-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1e) (1 eşdeğer gram, 0,15 g, 10 mmol), Et₃N (10 eşdeğer gram, 700 µL, 100 mmol) ve kloroasetil klorür (3 eşdeğer gram, 120 µL, 30 mmol) kuru diklorometanda (35 mL) 0-5 °C'de çözüldü. 8 saat boyunca buz banyosunda ve bir gece de oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon İTK kontrolü ile (etilasetat:hekzan/1:3) sonlandırıldı. Reaksiyon çözeltisi sırası ile 10 mL doymun NaHCO₃ çözeltisi, 10 mL %10'luk HCl çözeltisi ve 10 mL %5'lik NaCl çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü buharlaştırıcıda uçuruldu. Elde edilen katı madde etilasetat ile yıkandıktan sonra etilasetat:hekzan (1:4) çözücü karışımı ile saflaştırıldı.

3.3.2.8. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (4e) sentezi

6-metoksi-*N*-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1e) (1 eşdeğer gram, 0,05 g, 0,2 mmol), Et₃N (3 eşdeğer gram, 70,1 µL, 0,5 mmol) ve fenoksiasetil klorür (1,5 eşdeğer gram, 35 µL, 0,26 mmol) N₂(g) atmosferinde 0-5 °C'de kuru diklorometanda (30 mL) çözüldü. 2 saat süreyle buz banyosunda karıştıktan sonra reaksiyon İTK kontrolü ile (etilasetat:hekzan/1:3) sonlandırıldı. Reaksiyon çözeltisi sırası ile 20 mL %10'luk NaHCO₃ çözeltisi, 10 mL %10'luk HCl çözeltisi ve 20 mL %5'lik NaCl çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü buharlaştırıcıda uçuruldu. Elde edilen katı madde etilasetat:hekzan (3:1) çözücü karışımı ile saflaştırıldı.

3.3.2.9. 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3f) sentezi

6-kloro-*N*-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1f) (1 eşdeğer gram, 0,065 g, 0,2 mmol), Et₃N (10 eşdeğer gram, 300 µL, 2 mmol) ve kloroasetil klorür (3 eşdeğer gram, 51 µL, 0,6 mmol) 0-5 °C'de kuru diklorometanda (30 mL) çözüldü. 8 saat boyunca buz banyosunda ve bir gece de oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon İTK kontrolü ile (etilasetat:hekzan/1:3) sonlandırıldı. Reaksiyon çözeltisi sırası ile 10 mL doymuş NaHCO₃ çözeltisi, 10 mL %10'luk HCl çözeltisi ve 10 mL %5'lik NaCl çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü buharlaştırıcıda uçuruldu. Elde edilen katı madde etilasetat:hekzan (1:3) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

3.3.2.10. 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-nitrofenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (4g) sentezi

6-metoksi-*N*-(4-nitrobenziliden)benzotiyazol-2-amin (1g) (1 eşdeğer gram, 0,2 g, 0,6 mmol), Et₃N (3 eşdeğer gram, 267 µL, 1,9 mmol) ve fenoksiasetil klorür (3 eşdeğer gram, 264 µL, 1,9 mmol) N₂(g) atmosferinde 0-5 °C'de kuru diklorometanda (30 mL) çözüldü. 2 saat boyunca buz banyosunda karıştıktan sonra İTK kontrolüyle (etilasetat:hekzan/1:3) sonlandırıldı. Reaksiyon çözeltisi sırası ile 20 mL %10'luk NaHCO₃ çözeltisi, 10 mL %10'luk HCl çözeltisi ve 20 mL %5'lik NaCl çözeltisi ile ekstrakte edildi.

Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu, süzöldü ve çözücüsü buharlaştırıcıda uçuruldu. Elde edilen katı madde dietileter:hekzan (3:1) çözücü karışımı ile saflaştırıldı.

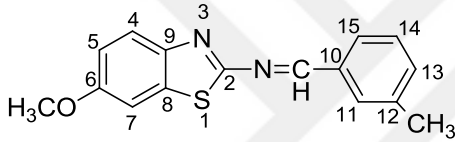


4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Sentezlenen Schiff bazları, 2-azetidinon ve azet-2(1H)-on türevlerinin erime noktası, verimi, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, elementel analiz ve kütle analizi sonuçları sırasıyla verilmiştir.

4.1. 6-Metoksi-N-(3-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1a) Analizi

Sentezlenen 6-metoksi-N-(3-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (Şekil 4.1) bileşiğinin analiz değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.1. 6-Metoksi-N-(3-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1a)

Molekül Formülü: C₁₆H₁₄N₂OS **Molekül Ağırlığı:** 282,36 g/mol

E.N. (°C): 131-133 **Verim:** % 64 **Renk:** Sarı

FTIR ν_{\max} (cm⁻¹): 3100, 2927,93, 1604,83 (-N=CH-), 1521,07, 1466,48, 1264,30, 1223,35, 1057,01 (Ek Açıklama-A.1)

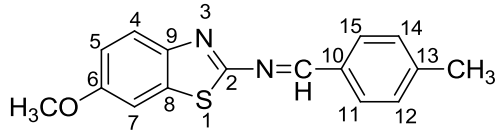
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 2,42 (s, 3H, -CH₃), 3,86(s, 3H, -OCH₃), 7,13 (dd, 1H, ³J= 8,91 Hz, ⁴J= 2,575 Hz, H-5), 7,48 (d, 2H, H-4 ve H-15), 7,68 (d, 1H, ⁴J= 2,54 Hz, H-7), 7,85 (d, 1H, J= 8,89 Hz, H-13), 7,88 (t, 1H, J= 4,189 Hz, H-14), 7,92 (s, 1H, H-7), 9,11 (s, 1H, -N=CH-) (Ek Açıklama-B.1)

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 21,2, 56,2, 105,7, 116,2, 123,9, 128,0, 129,5, 130,4, 134,5, 135,0, 136,0, 139,0, 146,0, 157,9, 166,9, 169,2 (Ek Açıklama-C.1)

Elementel Analiz (%) Hesaplanan: C, 68,06, H, 5,00, N, 9,92, S, 11,36 **Bulunan:** C, 67,88, H, 5,07, N, 9,85, S, 11,79

4.2. 6-Metoksi-*N*-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1b) Analizi

Sentezlenen 6-metoksi-*N*-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (Şekil 4.2) bileşiğinin analiz değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.2. 6-Metoksi-*N*-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1b)

Molekül Formülü: C₁₆H₁₄N₂OS **Molekül Ağırlığı:** 282,36 g/mol

E.N. (°C): 118-119 **Verim:** % 71 **Renk:** Sarı

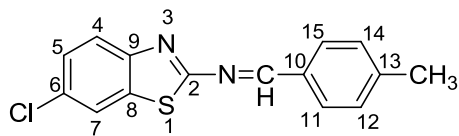
FTIR ν_{\max} (cm⁻¹): 2956,77, 2900,83, 2829,47, 1595,07 (-N=CH-), 1554,57, 1469,70, 1218,97, 823,57 (Ek Açıklama-A.2)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 2,42 (s, 3H, -CH₃), 3,85 (s, 3H, -OCH₃), 7,11 (dd, 1H, ³J=9,00 Hz, ⁴J=2,50 Hz, H-5), 7,40 (d, 2H, J=8,00 Hz, H-12, H-14), 7,66 (d, 1H, ⁴J=3,00 Hz, H-7), 7,82 (d, 1H, J=8,50 Hz, H-4), 7,97 (d, 2H, J=8,00 Hz, H-11, H-15), 9,10 (s, 1H, -N=CH-) (Ek Açıklama-B.2)

Elementel Analiz (%) Hesaplanan: C, 68,06, H, 5,00, N, 9,92, S, 11,36 **Bulunan:** C, 68,09, H, 4,92, N, 9,87, S, 11,65

4.3. 6-Kloro-*N*-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1c) Analizi

Sentezlenen 6-kloro-*N*-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (Şekil 4.3) bileşiğinin analiz değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.3. 6-Kloro-*N*-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1c)

Molekül Formülü: C₁₅H₁₁ClN₂S **Molekül Ağırlığı:** 286,78 g/mol

E.N. (°C): 151-154 **Verim:** % 66 **Renk:** Açık sarı

FTIR ν_{\max} (cm⁻¹): 3435,10, 3049,35, 2977,96, 1595,07 (-N=CH-), 1564,21, 1539,14, 1153,39, 815,86 (Ek Açıklama-A.3)

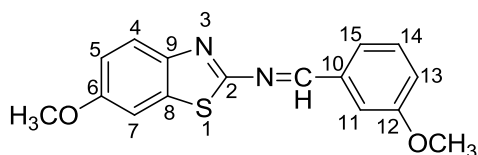
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 2,39 (s, 3H, -CH₃), 7,39 (d, 2H, J=9,5 Hz, H-12, H-14), 7,51 (d, 1H, J= 10,5 Hz, H-4), 7,89 (d, 1H, J= 11 Hz, H-5), 7,96 (d, 2H, J= 8,5 Hz, H-11, H-15), 8,21 (s, 1H, H-7), 9,11 (s, 1H, -N=CH-) (Ek Açıklama-B.3)

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 21,876, 122,495, 124,134, 127,525, 129,861, 130,317, 130,772, 132,304, 135,984, 144,920, 150,542, 168,241, 172,801 (Ek Açıklama-C.2)

Elementel Analiz (%) Hesaplanan: C, 62,82, H, 3,87, N, 9,77, S, 11,18 **Bulunan:** C, 61,44, H, 3,89, N, 9,81, S, 11,60

4.4. 6-Metoksi-*N*-(3-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1d) Analizi

Sentezlenen 6-metoksi-*N*-(3-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (Şekil 4.4) bileşiğinin analiz değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.4. 6-Metoksi-*N*-(3-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1d)

Molekül Formülü: C₁₆H₁₄N₂O₂S **Molekül Ağırlığı:** 298,36 g/mol

E.N. (°C): 140-142 **Verim:** % 72 **Renk:** Sarı

FTIR ν_{\max} (cm⁻¹): 3090, 2962,55, 1604,72 (-N=CH-), 1575,79, 1485,13, 1226,68, 1055,02, 800,43 (Ek Açıklama-A.4)

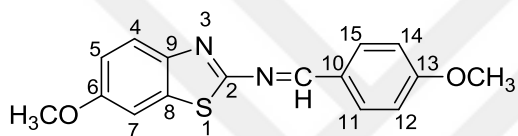
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 3,85 (s, 3H, Bt-OCH₃), 3,86(s, 3H, Ph-OCH₃), 7,13 (dd, 1H, ³J= 8,89 Hz, ⁴J= 2,549 Hz, H-13), 7,23 (dd, 1H, ³J= 8,21 Hz, ⁴J= 2,58 Hz, H-5), 7,50 (t, 1H, J= 7,86 Hz, H-14), 7,65 (d, 2H, J= 8,14 Hz, H-4 ve H-11), 7,68 (s, 1H, ⁴J= 2,17 Hz, H-7), 7,84 (d, 1H, J=8,88 Hz, H-15), 9,12 (s, 1H, -N=CH-) (Ek Açıklama-B.4)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C) δ (ppm): 55,82, 56,21, 113,91, 116,33, 120,25, 123,42, 123,82, 130,72, 130,83, 135,98, 136,50, 146,02, 157,86, 160,14, 166,59, 169,11 (Ek Açıklama-C.3)

Elementel Analiz (%) Hesaplanan: C, 64,41, H, 4,73, N, 9,39, S, 10,75 **Bulunan:** C, 63,74, H, 4,79, N, 9,43, S, 10,56

4.5. 6-Metoksi-*N*-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1e) Analizi

Sentezlenen 6-metoksi-*N*-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (Şekil 4.5) bileşiğinin analiz değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.5. 6-Metoksi-*N*-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1e)

Molekül Formülü: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ **Molekül Ağırlığı:** 298,36 g/mol

E.N. (°C): 149-150 **Verim:** % 85 **Renk:** Sarı

FTIR ν_{max} (cm^{-1}): 2968,34, 2895,05, 1597,00 (-N=CH-), 1558,43, 1510,21, 1257,54, 829,36 (Ek Açıklama-A.5)

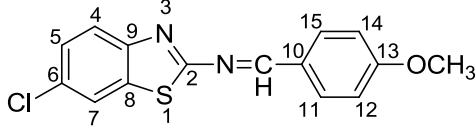
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHCl_3-d_1 , 25 °C) δ (ppm): 3,90 (s, 6H, Bt-OCH₃, Ph-OCH₃), 6,99 (d, 2H, J= 9 Hz, H-12, H-14), 7,05 (dd, 1H, ^3J = 8,75 Hz, ^4J = 2,75 Hz, H-5), 7,28 (d, 1H, ^4J = 2 Hz, H-7), 7,82 (d, 1H, J= 9 Hz, H-4), 7,96 (d, 2H, J= 8,5 Hz, H-11, H-15), 8,91 (s, 1H, -N=CH-) (Ek Açıklama-B.5)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CHCl_3-d_1 , 25 °C) δ (ppm): 55,59, 55,66, 105,08, 114,68, 115,54, 122,98, 127,38, 132,06, 135,18, 145,55, 157,11, 163,47, 165,28, 169,18 (Ek Açıklama-C.4)

Elementel Analiz (%) Hesaplanan: C, 64,41, H, 4,73, N, 9,39, S, 10,75 **Bulunan:** C, 64,07, H, 4,91, N, 9,32, S, 11,21

4.6. 6-Kloro-*N*-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1f) Analizi

Sentezlenen 6-kloro-*N*-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (Şekil 4.6) bileşiğinin analiz değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.6. 6-Kloro-*N*-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1f)

Molekül Formülü: C₁₅H₁₁ClN₂OS **Molekül Ağırlığı:** 302,78 g/mol

E.N. (°C): 166-170 **Verim:** % 60 **Renk:** Açık sarı

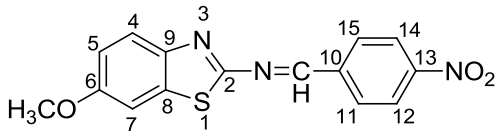
FTIR ν_{\max} (cm⁻¹): 3064,78, 2837,19, 1595,07 (-N=CH-), 1149,53, 765,71 (Ek Açıklama-A.6)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 3,89 (s, 3H, -OCH₃), 7,16 (d, 2H, J= 8,5 Hz, H-11, H-15), 7,54 (dd, 1H, ³J= 8,75 Hz, ⁴J= 2,25 Hz, H-5), 7,90 (d, 1H, J= 8,5 Hz, H-4), 8,07 (d, 2H, J= 9 Hz, H-12, H-14), 8,23 (d, 1H, ⁴J= 2 Hz, H-7), 9,11 (s, 1H, -N=CH-) (Ek Açıklama-B.6)

Elementel Analiz (%) Hesaplanan: C, 59,50, H, 3,66, N, 9,25, S, 10,59 **Bulunan:** C, 59,18, H, 3,69, N, 9,28, S, 10,71

4.7. 6-Metoksi-*N*-(4-nitrobenziliden)benzotiyazol-2-amin (1g) Analizi

Sentezlenen 6-metoksi-*N*-(4-nitrobenziliden)benzotiyazol-2-amin (Şekil 4.7) bileşiğinin analiz değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.7. 6-metoksi-*N*-(4-nitrobenziliden)benzotiyazol-2-amin (1g)

Molekül Formülü: C₁₅H₁₁N₃O₃S **Molekül Ağırlığı:** 313,33 g/mol

E.N. (°C): 258-260 **Verim:** % 75 **Renk:** Turuncu

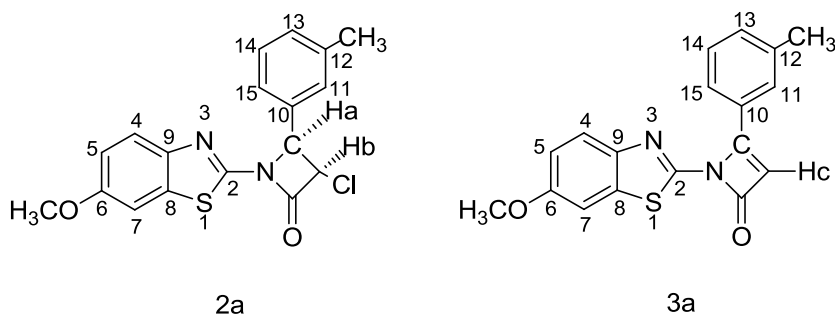
FTIR ν_{\max} (cm⁻¹): 3060,92, 2833,33, 1741,66, 1595,07 (-N=CH-), 1510,21, 1338,55 (Ek Açıklama-A.7)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 3,86 (s, 3H, -OCH₃), 7,15 (dd, 1H, ⁴J= 2,67 Hz, ³J= 8,93 Hz, H-4), 7,71 (d, 1H, ⁴J= 2,6 Hz, H-7), 7,89 (d, 1H, J= 8,9 Hz, H-5), 8,33 (d, 2H, J= 15 Hz, H-12, H-14), 8,41 (d, 2H, J= 10 Hz, H-11, H-15), 9,30 (s, 1H, -N=CH-) (Ek Açıklama-B.7)

Elementel Analiz (%) Hesaplanan: C, 57,50, H, 3,54, N, 13,41, S, 10,23 **Bulunan:** C, 56,69, H, 3,57, N, 13,33, S, 10,58

4.8. 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-*m*-tolilazetid-2-on (2a) ve 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-*m*-tolilazet-2(1H)-on (3a) Analizi

Sentezlenen 3-kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-*m*-tolilazetid-2-on ve 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-*m*-tolilazet-2(1H)-on (Şekil 4.8) bileşiklerinin analiz değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.8. 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-*m*-tolilazetid-2-on (2a) ve 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-*m*-tolilazet-2(1H)-on (3a)

Karışıma Ait Veriler:

FTIR ν_{\max} (cm⁻¹): 3050,00, 2912,41, 2835,26, 1726,23 (2-azetidion C=O), 1666,44 (azet-2(1H)-on C=O), 1643,29, 1597,00, 1512,14, 1255,61, 1176,54, 1024,16 (Ek Açıklama-A.8)

3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-*m*-tolilazetid-2-on (2a) Verleri:

Molekül Formülü: C₁₈H₁₅ClN₂O₂S **Molekül Ağırlığı:** 358,84 g/mol

Verim: % 41

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 2,32 (s, 3H, -CH₃), 3,79 (s, 3H, -OCH₃), 5,15 (d, 1H, J=9,44 Hz, H_a), 5,34 (d, 1H, J=9,44 Hz, H_b), 6,94 (dd, 1H, ³J=9,04 Hz, ⁴J=2,70 Hz, H-5), 7,14 (s, 1H, H-11), 7,15 (d, 1H, J= 6,69 Hz, H-15), 7,22 (d, 1H, J= 7,79 Hz, H-13), 7,28 (t, 1H, J=7,58 Hz, H-14), 7,39 (d, 1H, ⁴J=2,264 Hz, H-7), 8,06 (d, 1H, J=9,04 Hz, H-4) (Ek Açıklama-B.8)

1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-*m*-tolilazet-2(1H)-on (3a) Verileri:

Molekül Formülü: C₁₈H₁₄N₂O₂S **Molekül Ağırlığı:** 322,38 g/mol

E.N. (°C): 232-234 **Verim:** % 41 **Renk:** Kırık beyaz

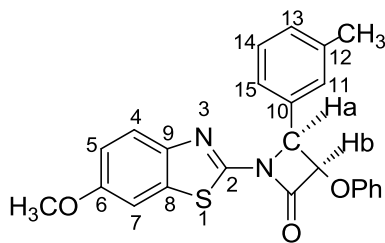
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 2,42 (s, 3H, -CH₃), 3,88 (s, 3H, -OCH₃), 6,99 (s, 1H, H_c), 7,19 (dd, 1H, ³J=9,24 Hz, ⁴J=2,68 Hz, H-5), 7,36 (d, 1H, J=7,42 Hz, H-15), 7,42 (t, 1H, J=7,64 Hz, H-14), 7,75 (d, 1H, ⁴J=2,66 Hz, H-7), 7,95 (d, 1H, J=8,04 Hz, H-13), 8,0 (s, 1H, H-11), 8,86 (d, 1H, J=9,20 Hz, H-4) (Ek Açıklama-B.9)

¹³C-NMR (125 MHz, CHCl₃-*d*₁, 25 °C) δ (ppm): 21,58, 29,61, 55,99, 103,97, 106,47, 113,96, 121,27, 124,48, 126,09, 128,05, 128,94, 129,83, 131,61, 136,08, 138,75, 158,73, 159,97, 161,48 (Ek Açıklama-C.5)

Elementel Analiz (%) Hesaplanan: C, 67,06, H, 4,38, N, 8,69, S, 9,95 **Bulunan:** C, 66,10, H, 4,42, N, 8,45, S, 9,91

4.9. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-3-fenoksi-4-*m*-tolilazetid-2-on (4a) Analizi

Sentezlenen 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-3-fenoksi-4-*m*-tolilazetid-2-on (Şekil 4.9) bileşiğinin analiz değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.9. 1-(6-Metoksibenzo[d]tiyazol-2-il)-3-fenoksi-4-*m*-tolilazetid-2-on (4a)

Molekül Formülü: C₂₄H₂₀N₂O₃S **Molekül Ağırlığı:** 416,49 g/mol

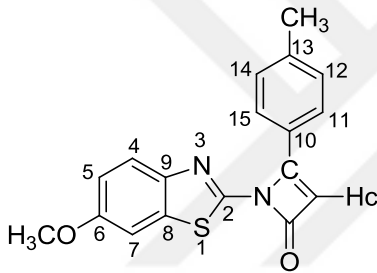
E.N. (°C): 137-139 **Verim:** % 56 **Renk:** Kırık beyaz

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 2,28 (s, 3H, -CH₃), 3,77 (s, 3H, -OCH₃), 5,13 (d, 1H, J= 12,15 Hz, H_a), 5,41 (d, 1H, J= 12,20 Hz, H_b), 6,90 (m, 6H, -OPh, H-5), 7,25 (m, 7H, H-11, H-13, H-14, H-15), 7,35 (d, 1H, H-7), 8,20 (d, 1H, H-4) (Ek Açıklama-B.10)

Elementel Analiz (%) Hesaplanan: C, 69,21, H, 4,84, N, 6,73, S, 7,70 **Bulunan:** C, 68,58, H, 4,89, N, 6,52, S, 7,93

4.10. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-*p*-tolilazet-2(1H)-on (3b) Analizi

Sentezlenen 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-*p*-tolilazet-2(1H)-on (Şekil 4.10) bileşiğinin analiz değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.10. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-*p*-tolilazet-2(1H)-on (3b)

Molekül Formülü: C₁₈H₁₄N₂O₂S **Molekül Ağırlığı:** 322,38 g/mol

E.N. (°C): 249-251 **Verim:** % 80 **Renk:** Beyaz

FTIR ν_{\max} (cm⁻¹): 3020,42, 2947,12, 1678,01 (azet-2(1H)-on C=O), 1606,65, 1529,50, 815,86 (Ek Açıklama-A.9)

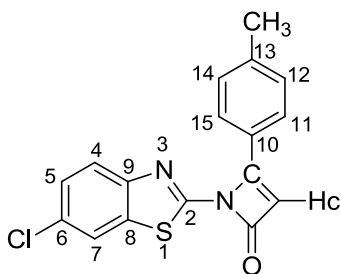
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 2,37 (s, 3H, -CH₃), 3,86 (s, 3H, -OCH₃), 6,96 (s, 1H, H_c), 7,18 (dd, 1H, ³J= 7,75 Hz, ⁴J= 2,5 Hz, H-5), 7,33 (d, 2H, J= 8,5 Hz, H-11, H-15), 7,73 (d, 1H, ⁴J= 2,5 Hz, H-7), 8,06 (d, 2H, J= 8 Hz, H-12, H-14), 8,85 (d, 1H, J= 9 Hz, H-4) (Ek Açıklama-B.11)

¹³C-NMR (125 MHz, CHCl₃-*d*₁, 25 °C) δ (ppm): 21,44, 55,84, 103,10, 106,22, 113,70, 120,97, 125,88, 127,18, 129,58, 129,92, 133,18, 141,17, 158,55, 159,76, 161,52 (Ek Açıklama-C.6)

Elementel Analiz (%) Hesaplanan: C, 67,06, H, 4,38, N, 8,69, S, 9,95 **Bulunan:** C, 66,59, H, 4,42, N, 8,57, S, 10,09

4.11. 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4-*p*-tolilazet-2(1H)-on (3c) Analizi

Sentezlenen 1-(6-klorobenzotiyazol-2-il)-4-*p*-tolilazet-2(1H)-on (Şekil 4.11) bileşiğinin analiz değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.11. 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4-*p*-tolilazet-2(1H)-on (3c)

Molekül Formülü: C₁₇H₁₁ClN₂OS **Molekül Ağırlığı:** 326,80 g/mol

E.N. (°C): 244-246 **Verim:** % 83 **Renk:** Beyaz

FTIR ν_{\max} (cm⁻¹): 3114,92, 3084,06, 1674,15 (azet-2(1H)-on C=O), 1523,71, 1494,78, 825,50 (Ek Açıklama-A.10)

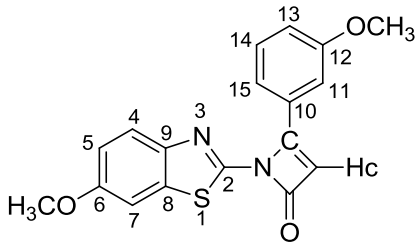
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 2,34 (s, 3H, -CH₃), 6,96 (s, 1H, H_c), 7,29 (d, 2H, J=9,5 Hz, H-12, H-14), 7,62 (dd, 1H, ³J=3,81 Hz, ⁴J=3 Hz, H-5), 8,02 (d, 2H, J=10,5 Hz, H-11, H-15), 8,22 (d, 1H, ⁴J= 3 Hz, H7), 8,88 (d, 1H, J= 11,5 Hz, H-4) (Ek Açıklama-B.12)

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 68,191, 102,892, 120,409, 123,132, 126,698, 127,456, 127,578, 129,952, 131,470, 132,782, 135,179, 141,484, 159,039, 161,201, 162,301 (Ek Açıklama-C.7)

Elementel Analiz (%) Hesaplanan: C, 62,48, H, 3,39, N, 8,57, S, 9,81 **Bulunan:** C, 62,54, H, 3,41, N, 8,60, S, 9,98

4.12. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(3-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3d) Analizi

Sentezlenen 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(3-metoksifenil)azet-2(1H)-on (Şekil 4.12) bileşiğinin analiz değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.12. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(3-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3d)

Molekül Formülü: C₁₈H₁₄N₂O₃S **Molekül Ağırlığı:** 338,38 g/mol

E.N. (°C): 211-214 **Verim:** % 71 **Renk:** Kırık beyaz

FTIR ν_{\max} (cm⁻¹): 3072,49, 2935,55, 1672,22 (azet-2(1H)-on C=O), 1585,43, 1512,14, 1257,54, 783,07 (Ek Açıklama-A.11)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 3,80 (s, 3H, Bt-OCH₃), 3,81 (s, 3H, Ph-OCH₃), 6,99 (s, 1H, H_c), 7,05 (dd, 1H, ³J=8,15 Hz, ⁴J=2,474 Hz, H-13), 7,13 (dd, 1H, ³J=9,203 Hz, ⁴J=2,693 Hz, H-5), 7,39 (t, 1H, J=7,958 Hz, H-14), 7,61 (d, 1H, J=1,799 Hz, H-11), 7,69 (t, 2H, J=2,523 Hz, H-15, H-7), 8,80 (d, 1H, J=11 Hz, H-4) (Ek Açıklama-B.13)

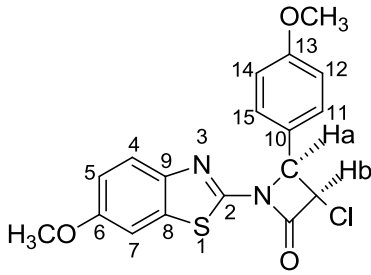
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 55,742, 56,235, 103,612, 107,565, 112,397, 114,446, 117,200, 119,870, 120,227, 126,182, 129,801, 130,370, 137,281, 158,417, 158,439, 160,055, 160,981, 161,997 (Ek Açıklama-C.8)

MS m/z: 338 [M⁺], 309, 203, 165, 61, 39 (Ek Açıklama-D.1)

Elementel Analiz (%) Hesaplanan: C, 63,89, H, 4,17, N, 8,28, S, 9,48 **Bulunan:** C, 63,23, H, 4,19, N, 8,05, S, 9,83

4.13. 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azetidin-2-on (2e) Analizi

Sentezlenen 3-kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azetidin-2-on (Şekil 4.13) bileşiğinin analiz değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.13. 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azetidin-2-on (2e)

Molekül Formülü: C₁₈H₁₅ClN₂O₃S **Molekül Ağırlığı:** 374,84 g/mol

E.N. (°C): 247-249 **Verim:** % 90 **Renk:** Açık sarı

FTIR ν_{\max} (cm⁻¹): 3130,35, 2906,62, 1732 (azetidinon C=O), 1639,43, 1249,83, 1176,54, 829,36 (Ek Açıklama-A.12)

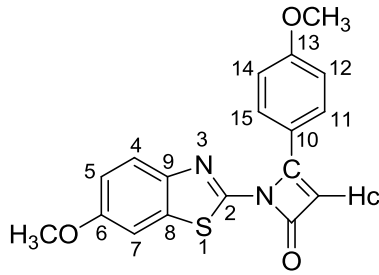
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 3,71 (s, 3H, Bt-OCH₃), 3,74 (s, 3H, Ph-OCH₃), 5,10 (d, 1H, J=11 Hz, H_a), 5,25 (d, 1H, J=11,5 Hz, H_b), 6,90 (m, 3H, H-11, H-15, H-4), 7,25 (d, 2H, J=9 Hz, H-12, H-14), 7,35 (s, 1H, H-7), 8,01 (d, 1H, J=11 Hz, H-5) (Ek Açıklama-B.14)

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 55,537, 56,114, 57,972, 65,081, 108,862, 112,762, 114,377, 117,268, 124,490, 128,996, 129,080, 130,438, 154,965, 157,825, 159,441, 163,128 (Ek Açıklama-C.9)

Elementel Analiz (%) Hesaplanan: C, 57,68, H, 4,03, N, 7,47, S, 8,55 **Bulunan:** C, 57,04, H, 4,09, N, 7,62, S, 9,01

4.14. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3e) Analizi

Sentezlenen 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (Şekil 4.14) bileşiğinin analiz değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.14. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3e)

Molekül Formülü: C₁₈H₁₄N₂O₃S **Molekül Ağırlığı:** 338,38 g/mol

E.N. (°C): 263-265 **Verim:** % 10 (1. Yötem), %75 (2. Yöntem) **Renk:** Uçuk sarı

FTIR ν_{\max} (cm⁻¹): 3076,35, 2931,69, 1676,08 (azet-2(1H)-on C=O), 1602,79, 1531,42, 1244.04, 829,36 (Ek Açıklama-A.13)

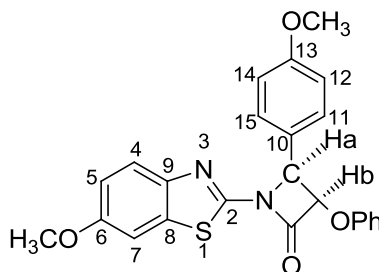
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 3,80 (s, 3H, Bt-OCH₃), 3,81 (s, 3H, Ph-OCH₃), 6,88 (s, 1H, H_c), 7,03 (d, 2H, J=10 Hz, H-11, H-15), 7,14 (d, 1H, J=12 Hz, H-4), 7,70 (s, 1H, H-7), 8,10 (d, 2H, J=10,5 Hz, H-12, H-14), 8,81 (d, 1H, J=10 Hz, H-5) (Ek Açıklama-B.15)

Elementel Analiz (%) Hesaplanan: C, 63,89, H, 4,17, N, 8,28, S, 9,48 **Bulunan:** C, 63,21, H, 4,20, N, 8,45, S, 9,35

4.15. 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (4e)

Analizi

Sentezlenen 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (Şekil 4.15) bileşiğinin analiz değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.15. 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (4e)

Molekül Formülü: C₂₄H₂₀N₂O₄S **Molekül Ağırlığı:** 432,49 g/mol

E.N. (°C): 157-161 **Verim:** % 74 **Renk:** Kırık beyaz

FTIR ν_{\max} (cm⁻¹): 3066,71, 2933,62, 1728,16 (azetidinon C=O), 1652,94, 1487,06, 1247,90, 827,43 (Ek Açıklama-A.14)

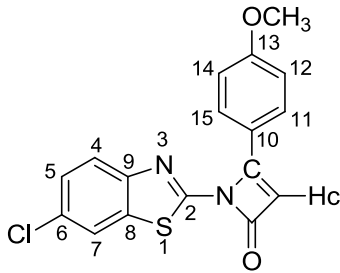
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 3,67 (s, 3H, Bt-OCH₃), 3,73 (s,3H, Ph-OCH₃), 5,07 (d, 1H, J=15 Hz, H_a), 5,37 (d, 1H, J=15,5 Hz, H_b), 6,86 (m, 6H, -OPh ve H-7), 7,15 (m, 2H, H-11, H-15), 7,31 (m, 3H, H-4, H-12, H-14), 8,00 (d, 1H, J=11,5 Hz, H-5) (Ek Açıklama-B.16)

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 55,408, 56,061, 62,585, 75,474, 108,710, 112,511, 113,937, 115,880, 116,889, 121,713, 124,968, 129,300, 129,315, 129,619, 132,365, 154,752, 157,506, 158,743, 158,993, 166,610 (Ek Açıklama-C.10)

Elementel Analiz (%) Hesaplanan: C, 66,65, H, 4,66, N, 6,48, S, 7,41 **Bulunan:** C, 65,85, H, 4,68, N, 6,52, S, 7,58

4.16. 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3f) Analizi

Sentezlenen 1-(6-klorobenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (Şekil 4.16) bileşiğinin analiz değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.16. 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3f)

Molekül Formülü: C₁₇H₁₁ClN₂O₂S **Molekül Ağırlığı:** 342,80 g/mol

E.N. (°C): 205-207 **Verim:** % 58 **Renk:** Beyaz

FTIR ν_{\max} (cm⁻¹): 3074,42, 2923,98, 1674,15 (azet-2(1H)-on C=O), 1604,72, 1251,76 (Ek Açıklama-A.15)

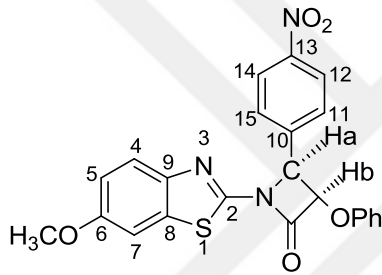
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 3,83 (s, 3H, -OCH₃), 6,97 (s, 1H, H_c), 7,07 (d, 2H, J= 8,5 Hz, H-11, H-15), 7,67 (dd, 1H, ³J=9 Hz, ⁴J=2,5 Hz, H-5), 8,15 (d, 2H,

J= 8,5 Hz, H-12, H-14), 8,26 (d, 1H, 4J = 2,5 Hz, H-7), 8,92 (d, 1H, J= 9 Hz, H-4) (Ek Açıklama-B.17)

Elementel Analiz (%) Hesaplanan: C, 59,56, H, 3,23, N, 8,17, S, 9,35 **Bulunan:** C, 58,87, H, 3,28, N, 8,25, S, 9,31

4.17. 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-nitrofenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (4g) Analizi

Sentezlenen 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-nitrofenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (Şekil 4.17) bileşiğinin analiz değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.17. 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-nitrofenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (4g)

Molekül Formülü: C₂₃H₁₇N₃O₅S **Molekül Ağırlığı:** 447,46 g/mol

E.N. (°C): 296-298 **Verim:** % 41 **Renk:** Uçuk sarı

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ (ppm): 3,86 (s, 3H, -OCH₃), 5,42 (d, 1H, J= 12,753 Hz, H_a), 5,49 (d, 1H, J= 12,754 Hz, H_b), 6,85-7,23 (m, 5H, -OPh), 7,76 (d, 1H, 4J = 2,9 Hz, H-7), 8,22 (d, 1H, J= 11,779 Hz, H-4), 8,34 (d, 2H, J= 8,902 Hz, H-12, H-14), 8,43 (d, 2H, J= 8,952 Hz, H-11, H-15), 8,87 (d, 1H, J= 9,203 Hz, H-5) (Ek Açıklama-B.18)

Elementel Analiz (%) Hesaplanan: C, 61,74, H, 3,83, N, 9,39, S, 7,17 **Bulunan:** C, 61,22, H, 3,75, N, 9,13, S, 7,49

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada bazı benzotiyazol türevli 2-azetidion ve azet-2-(1H)-on bileşiklerinin sentezi iki basamakta gerçekleştirilmiştir. İlk basamakta Schiff bazları sentezlenmiştir. İkinci basamakta elde edilen Schiff bazlarının Et_3N ile diklorometandaki çözeltisine azot atmosferinde kloroasetilklorür ilave edilmiştir. Böylece zwitter iyonu oluşturmadan keten oluşumunu sağlayarak *cis* ürünün oluşumu hedeflenmiştir. Yapılan literatür çalışmalarında bu yöntemle *cis* ürününün *trans* ürününe göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Daha önceki çalışmalarımızda bu yöntemi uygulayarak *trans* ürününe göre *cis* ürününün daha yüksek verimle oluştuğunu gözlemledik. Ancak bu çalışmamızda Schiff bazındaki süstitüent değişimine bağlı olarak aynı yöntemi kullandığımızda *cis*-2-azetidion ürünü yanında *trans*-2-azetidion değil de beklenmedik ürün olan azet-2-(1H)-onların oluştuğunu gözlemledik. Staudinger [2+2] siklokatalizma reaksiyonlarında kullanılan açıl klorür, baz ve imine bağlı süstitüentler reaksiyonun stereokimyasını değiştirmektedir. Biz de bu çalışmada kullanılan bazın miktarının artırılmasıyla ve reaksiyon süresinin uzatılmasıyla *trans*-2-azetidion oluşumunun yerine azet-2-(1H)-onların oluştuğunu gözlemledik. Sentezlenen azet-2-(1H)-onların yapıları IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, elementel analiz ve kütle spektroskopisi ile yapılarını aydınlatılmıştır.

Sentezlenen 6-metoksi-*N*-(3-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1a) bileşiğinin yapısı IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları ile aydınlatılmıştır. IR'de $2917,93\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen gerilme $-\text{CH}_3$ gruplarına, $1604,83\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen orta şiddetteki gerilme imin ($\text{CH}=\text{N}$) grubuna, $1521,07$ ve $1466,48\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen şiddetli gerilme pikleri de fenil halkasındaki $\text{C}=\text{C}$ gruplarına ait olarak işaretlenmiştir. $^1\text{H-NMR}$ 'da $2,42\text{ ppm}$ 'de 3H 'lık singlet ve $3,86\text{ ppm}$ 'deki 3H 'lık singlet sinyalleri sırasıyla fenil halkasındaki CH_3 grubu ile benzotiyazol halkasındaki OCH_3 grubuna ait olarak işaretlenmiştir. $7,13\text{ ppm}$ 'deki 1H 'lık dubletin dubleti $7,68\text{ ppm}$ 'deki 1H 'lık uzun mesafe eşleşmesi sonucu oluşan dublet ve $7,85\text{ ppm}$ 'deki 1H 'lık dublet sırasıyla H-5, H-7 ve H-13 protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. $7,48\text{ ppm}$ 'deki 2H 'lık dublet H-4 ve H-15 protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. $7,92\text{ ppm}$ 'deki 1H 'lık singlet H-11 protonuna, $7,88\text{ ppm}$ 'deki 1H 'lık triplet de H-14 protonuna ait olarak işaretlenmiştir. $9,11$ 'deki 1H 'lık singlet ise imin grubuna ($\text{CH}=\text{N}$) ait olarak işaretlenmiştir. $^{13}\text{C-NMR}$ 'da 16 sinyal gözlenmiştir. $21,2$ ve $56,2\text{ ppm}$ 'de gözlenen

sinyaller CH_3 ve OCH_3 gruplarındaki karbonlara ait olarak işaretlenmiştir. 105,7, 116,2, 123,9, 128,0, 129,5, 130,4, 134,5, 135,0, 136,0, 139,0, 146,0 ve 157,9 ppm'deki sinyaller aromatik karbonlara ait olarak işaretlenmiştir. 166,9 ppm'deki sinyal imindeki ($\text{CH}=\text{N}$) karbona ait gözlenirken, 169,2 ppm'deki sinyalde benzotiyazol halkasındaki $\text{C}=\text{N}$ grubundaki karbona ait olarak işaretlenmiştir. Molekülün formülü ve numaralandırılması sentez bölümünde, spektrumlar ise Ek Açıklama-A.1, Ek Açıklama-B.1 ve Ek Açıklama-C.1'de verilmiştir.

Sentezlenen 6-metoksi-*N*-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1b) bileşiğinin yapısı IR ve ^1H -NMR spektrumları ile aydınlatılmıştır. IR'de 2956,77 ve 2829,47 cm^{-1} 'de OCH_3 ve CH_3 gruplarının C-H gerilmesi, 1595,07 cm^{-1} 'de imin karbonuna ait gerilme ve 1554,57 ile 1469,70 cm^{-1} 'deki sinyaller de aromatik $\text{C}=\text{C}$ 'a ait gerilmeler olarak işaretlenmiştir. ^1H -NMR'da 2,42 ppm'deki 3H'lık singlet ve 3,85 ppm'deki 3H'lık singlet sırasıyla CH_3 ve OCH_3 gruplarındaki protonlara ait olarak işaretlenmiştir. 7,11 ppm'deki 1H'lık dubletin dubleti H-5 protonuna, 7,40 ppm'deki 2H'lık dublet ve 7,97 ppm'deki 2H'lık dublet olan para yarılmaları sırasıyla H-12, H-14, H-11 ve H-15 protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. 7,66 ppm'deki 1H'lık uzun mesafe eşleşmesi dublet H-7 protonuna, 7,82 ppm'deki 1H'lık dublet ise H-4 protonuna ait olarak işaretlenmiştir. 9,10 ppm'deki 1H'lık singlet ise imin grubundaki ($\text{CH}=\text{N}$) protonuna ait olarak işaretlenmiştir. Molekülün formülü ve numaralandırılması sentez bölümünde, spektrumlar ise Ek Açıklama-A.2 ve Ek Açıklama-B.2'de verilmiştir.

Sentezlenen 6-kloro-*N*-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1c) bileşiğinin yapısı IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR ile spektrumları aydınlatılmıştır. IR spektrumunda 3049,35 cm^{-1} 'de aromatik C-H gerilmesi, 2977,96 cm^{-1} 'de alifatik CH_3 gruplarının C-H gerilmesi gözlenirken 1595,07 cm^{-1} 'de imin grubuna ait gerilme, 1564,21 cm^{-1} ve 1539,14 cm^{-1} 'de aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilmesi gözlenmiştir. ^1H -NMR spektrumunda 3,25 ppm'de 3H'lık singlet fenil halkasındaki CH_3 grubundaki protonlara ait olarak işaretlenmiştir. 7,39 ppm'deki 2H'lık dublet ve 7,96 ppm'deki 2H'lık dubletler para yarılmaları olarak gözlenirken sırasıyla H-12 ile H-14 ve H-11 ile H-15 protonları olarak işaretlenmiştir. 7,51 ppm'deki 1H'lık dublet ve 7,89 ppm'deki 1H'lık dublet sırasıyla H-4 ve H-5 protonlarına ait olarak gözlenmiştir. 8,21 ppm'deki 1H'lık singlet H-7 protonuna ait olarak gözlenirken 9,11 ppm'deki 1H'lık singlet imin grubundaki ($\text{CH}=\text{N}$) protona ait olarak işaretlenmiştir.

^{13}C -NMR spektrumunda 13 sinyal gözlenmiştir. 21,876 ppm'deki sinyal fenil halkasına bağlı CH_3 grubunun karbonuna ait olarak işaretlenmiştir. 130,317 ppm ve 130,772 ppm'deki sinyaller para yarılmaları veren karbonlara ait olarak işaretlenmiştir. 122,495, 124,134, 127,525, 129,861, 132,304, 135,984, 144,920, 150,542 ppm'deki sinyaller aromatik ve benzotiyazol halkasındaki karbonlara ait olarak işaretlenmiştir. 168,241 ppm'deki sinyal imin karbonuna ait olarak gözlenirken, 172,801 ppm'deki sinyal benzotiyazol halkasındaki $\text{C}=\text{N}$ grubundaki karbona ait olarak işaretlenmiştir. Molekülün formülü ve numaralandırılması sentez bölümünde, spektrumlar ise Ek Açıklama-A.3, Ek Açıklama-B.3 ve Ek Açıklama-C.2'de verilmiştir.

Sentezlenen 6-metoksi-*N*-(3-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1d) bileşiğinin yapısı IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları ile aydınlatılmıştır. IR spektrumunda 3090 cm^{-1} 'deki gerilme aromatik C-H gruplarına ait iken $2962,55\text{ cm}^{-1}$ 'deki eğilme CH_3 grubundaki C-H gerilmesine ait olarak işaretlenmiştir. $1604,72\text{ cm}^{-1}$ 'deki gerilme imin grubuna ait olarak gözlenirken $1575,79\text{ cm}^{-1}$ 'deki kuvvetli sinyal ile $1485,13\text{ cm}^{-1}$ 'deki orta şiddetli sinyaller $\text{C}=\text{C}$ gerilmesine ait olarak gözlenmiştir. ^1H -NMR spektrumunda 3,85 ppm'de 3H'lık singlet ve 3,86 ppm'deki 3H'lık singlet sırasıyla benzotiyazol halkasındaki OCH_3 grubundaki protonlar ile fenil halkasındaki OCH_3 grubunun protonlarına ait olarak gözlenmiştir. 7,13 ppm ve 7,23 ppm'deki 1H'lık dubletin dubleti sırasıyla H-13 ve H-5 protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. 7,50 ppm'deki 1H'lık triplet ve 7,65 ppm'deki 2H'lık dublet sırasıyla H-14, H-4 ve H-11 protonlarına ait olarak gözlenmiştir. 7,68 ppm'deki 1H'lık uzun mesafe eşleşmesi dublet H-7 protonuna ait olarak işaretlenmiştir. 7,84 ppm'deki 1H'lık dublet H-15 protonuna ait olarak gözlenirken 9,12 ppm'deki 1H'lık singlet imin grubundaki $\text{CH}=\text{N}$ protonuna ait olarak işaretlenmiştir. Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda 16 sinyal gözlenmiştir. 55,82 ve 56,21 ppm'deki sinyaller benzotiyazol ve fenil halkasındaki metoksi grubunun karbonuna ait olarak gözlenmiştir. Aromatikliğe ait 13 karbon sırasıyla 113,91, 116,33, 120,25, 123,42, 123,82, 130,72, 130,83, 135,98, 136,50, 146,02, 157,86, 160,14 ve 166,59 ppm'de gözlenmiştir. 169,11 ppm'deki sinyal benzotiyazol halkasındaki $\text{C}=\text{N}$ karbonuna ait olarak gözlenmiştir. Molekülün formülü ve numaralandırılması sentez bölümünde, spektrumlar ise Ek Açıklama-A.4, Ek Açıklama-B.4 ve Ek Açıklama-C.3'te verilmiştir.

Sentezlenen 6-metoksi-*N*-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1e) bileşiğinin yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları ile aydınlatılmıştır. IR spektrumunda 1597 cm⁻¹'de orta şiddetli sinyalin imin grubuna ait olduğu düşünülmüştür. 1558,43 cm⁻¹'deki şiddetli sinyal ve 1510,21 cm⁻¹'deki orta şiddetli sinyal aromatik C=C gerilmesine ait olarak işaretlenmiştir. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda 3,90 ppm'de 6H'luk sinyal gözlenmiştir. Bu sinyal benzotiyazol ve fenil halkasındaki OCH₃ grubundaki protonlara ait olarak işaretlenmiştir. 6,99 ppm ve 7,96 ppm'deki ikişer H'luk iki sinyal para yarılmaları olarak gözlenirken sırasıyla H-12 ve H-14, H-11 ve H-15 protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. 7,05 ppm'deki 1H'luk dubletin dubleti, 7,28 ppm'deki 1H'luk uzun mesafe eşleşmesi dublet sırasıyla H-5 ve H-7 protonuna ait olarak işaretlenmiştir. 7,82 ppm'deki 1H'luk dublet 8,91 ppm'deki 1H'luk singlet sırasıyla H-4 ve imin grubundaki (CH=N) protona ait olarak gözlenmiştir. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda 14 sinyal gözlenmiştir. 55,59 ve 55,66 ppm'deki sinyaller benzotiyazol ve fenil halkasındaki metoksi grubunun karbonuna ait olarak gözlenmiştir. Aromatikliğe ait 13 karbon sırasıyla 105,08, 114,68, 115,54, 122,98, 127,38, 132,06, 135,18, 145,55, 157,11, 163,47 ve 165,28 ppm'de gözlenmiştir. 169,18 ppm'deki sinyal benzotiyazol halkasındaki C=N karbonuna ait olarak gözlenmiştir. Molekülün formülü ve numaralandırılması sentez bölümünde, spektrumlar ise Ek Açıklama-A.5, Ek Açıklama-B.5 ve Ek Açıklama-C.4'te verilmiştir.

Sentezlenen 6-kloro-*N*-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1f) bileşiğinin yapısı IR ve ¹H-NMR spektrumları ile aydınlatılmıştır. IR spektrumunda 1595,07 cm⁻¹'de gözlenen orta şiddetteki sinyalin imin grubuna (CH=N) ait olduğu düşünülmüştür. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda 3,89 ppm'de 3H'luk singlet OCH₃ grubundaki protonlara ait olarak işaretlenmiştir. 7,16 ppm ve 8,07 ppm'deki 2H'luk dubletler para yarılmaları olarak gözlenmiş ve sırasıyla H-11 ve H-15 ile H-12 ve H-14 protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. 7,54 ppm'deki sinyal H-7 protonuyla uzun mesafe eşleşmesi yaparak 1H'luk dubletin dubletini vermiş ve H-5 protonu olarak işaretlenmiştir. H-7 protonu da H-5 protonuyla uzun mesafe eşleşmesi yaparak 8,23 ppm'de 1H'luk dublet olarak gözlenmiştir. 9,11 ppm'de gözlenen 1H'luk singlet imin grubuna (CH=N) ait olarak işaretlenmiştir. 7,90 ppm'deki 1H'luk dublet H-4 protonu olarak gözlenmiştir. Molekülün formülü ve numaralandırılması sentez bölümünde, spektrumlar ise Ek Açıklama-A.6 ve Ek Açıklama-B.6'da verilmiştir.

Sentezlenen 6-metoksi-*N*-(4-nitrobenziliden)benzotiyazol-2-amin (1g) bileşiğinin yapısı IR ve ¹H-NMR spektrumları ile aydınlatılmıştır. IR spektrumunda 1595,07 cm⁻¹'de gözlenen orta şiddetteki sinyalin imin grubuna (CH=N) ait olduğu düşünülmüştür. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda 3,86 ppm'de 3H'lık singlet OCH₃ grubundaki protonlara ait olarak işaretlenmiştir. 7,15 ve 7,89 ppm'deki 1H'lık dubletler sırasıyla H-4 ve H-5 protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. 7,71 ppm'deki 1H'lık singlet H-7 protonu olarak gözlenmiştir. 8,33 ve 8,41 ppm'deki 2H'lık dubletler para yarılmaları olarak gözlenmiş ve sırasıyla H-12 ve H-14 ile H-11 ve H-15 protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. 9,30 ppm'de gözlenen 1H'lık singlet imin grubuna (CH=N) ait olarak işaretlenmiştir. Molekülün formülü ve numaralandırılması sentez bölümünde, spektrumlar ise Ek Açıklama-A.7 ve Ek Açıklama-B.7'de verilmiştir.

6-metoksi-*N*-(3-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1a) Staudinger keten imin [2+2] siklokatalizma reaksiyonu sonucu 1:1 oranında 2-azetidinon (2a) ve azet-2(1H)-on (3a) karışımı elde edilmiştir. Kolon kromatografisi ile karışımdan 3a bileşiği saf olarak ayrılmıştır, ancak 2a bileşiği saf olarak ayrılamamıştır. Sentezlenen madde karışımlarının yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları ile aydınlatılmıştır. IR spektrumu incelendiğinde 1726,23 cm⁻¹'de orta şiddetteki sinyalin 2-azetidinon halkasındaki C=O gerilmesine, 1666,44 cm⁻¹'de gözlenen şiddetli pikinin ise azet-2(1H)-on bileşiğinin C=O gerilmesine ait olduğu işaretlenmiştir. Deney sonunda elde edilen karışımın ¹H-NMR'ı alınmış ve spektrum sonucuna göre 1:1 oranında 2-azetidinon (2a) ve azet-2(1H)-on (3a) maddelerinin sentezlendiği anlaşılmıştır. ¹H-NMR spektrumunda 2,32 ppm'de ve 3,79 ppm'de üçer H'lık singletler sırasıyla 2-azetidinon bileşiğindeki fenil halkasındaki CH₃ ve benzotiyazol halkasındaki OCH₃ protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. Aynı spektrumda 2,42 ppm'de ve 3,88 ppm'de üçer H'lık singletler sırasıyla azet-2(1H)-on bileşiğindeki fenil halkasındaki CH₃ ve benzotiyazol halkasındaki OCH₃ protonlarına ait olarak gözlenmiştir. 5,15 ppm (J=9,44 Hz) ve 5,34 ppm'de (J=9,44 Hz) birer H'lık dubletlerin J değerleri 4'ten büyük olduğu için bileşik cis-2-azetidinon olarak adlandırılırken, bu sinyaller 2-azetidinon halkasındaki H_a ve H_b protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. Azet-2(1H)-on bileşiğindeki H_c protonu 6,99 ppm'de 1H'lık singlet olarak gözlenmiştir. 6,94 ppm'deki 1H'lık dubletin dubleti 2-azetidinon bileşiğinin H-5 protonuna ait olarak gözlenirken 7,19 ppm'deki 1H'lık dubletin dubleti azet-2(1H)-on bileşiğindeki H-5 protonuna ait olarak işaretlenmiştir. 7,15 ppm'deki 1H'lık dublet ve 7,36 ppm'deki 1H'lık

dublet sırasıyla 2-azetidinon bileşiğindeki H-15 protonu ve azet-2(1H)-on bileşiğindeki H-15 protonuna ait olarak işaretlenmiştir. 7,14 ppm'deki 1H'lık singlet ve 8,0 ppm'deki 1H'lık singlet sırasıyla 2-azetidinon bileşiğindeki H-11 protonu ve azet-2(1H)-on bileşiğindeki H-11 protonuna ait olarak işaretlenmiştir. 7,22 ppm'deki 1H'lık dublet ve 7,95 ppm'deki 1H'lık dublet sırasıyla 2-azetidinon bileşiğindeki H-13 protonu ve azet-2(1H)-on bileşiğindeki H-13 protonuna ait olarak gözlenmiştir. 7,39 ppm'deki 1H'lık uzun mesafe eşleşmesi dublet ile 8,06 ppm'deki 1H'lık dublet 2-azetidinon bileşiğindeki H-7 ve H-4 protonuna ait olarak gözlenirken 7,75 ppm'deki 1H'lık uzun mesafe eşleşmesi dublet ve 8,86 ppm'deki 1H'lık dublet sırasıyla azet-2(1H)-on bileşiğindeki H-7 ve H-4 protonuna ait olarak gözlenmiştir. 7,28 ppm'deki 1H'lık triplet ve 7,42 ppm'deki 1H'lık triplet sırasıyla 2-azetidinon bileşiğindeki H-14 ve azet-2(1H)-on bileşiğindeki H-14 protonlarına ait olduğu gözlenmiştir. Bu ¹H-NMR spektrumu verileri sonucunda 1:1 oranında 2-azetidinon ve azet-2(1H)-on bileşiğinin elde edildiği anlaşılmıştır. Karışım kolon kromatografisiyle saflaştırıldıktan sonra tekrar ¹H-NMR'ı alınmış ve azet-2(1H)-on bileşiğinin oluştuğu doğrulanmıştır. Azet-2(1H)-on bileşiğinin ¹³C- NMR spektrumunda 18 sinyal gözlenmiştir. 21,58 ve 29,61 ppm'deki sinyaller fenil halkasındaki metil grubunun karbonuna ve benzotiyazol halkasındaki metoksi grubunun karbonuna ait olarak gözlenmiştir. 161,48 ppm'deki sinyal azet-2(1H)-on halkasındaki C=O karbonuna, 159,97 ppm'deki sinyal azet-2(1H)-on bileşiğindeki C-H_c karbonuna ait olarak işaretlenirken geriye kalan 14 sinyal ise aromatik karbonlara ait olarak gözlenmiştir. Moleküllerin formülleri ve numaralandırılmaları sentez bölümünde, spektrumlar ise Ek Açıklama-A.8, Ek Açıklama-B.8, Ek Açıklama-B.9 ve Ek Açıklama-C.5'te verilmiştir.

Sentezlenen 1-(6-Metoksibenzo[d]tiyazol-2-il)-3-fenoksi-4-*m*-tolilazetidin-2-on (4a) bileşiğinin yapısı ¹H-NMR spektrumu ile aydınlatılmıştır. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda 2,28 ve 3,77 ppm'deki üçer H'lık singletler sırasıyla fenil halkasındaki CH₃ ve benzotiyazol halkasındaki OCH₃ protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. 5,13 (J=12,15 Hz) ve 5,41 (J=12,20 Hz) ppm'deki birer H'lık dubletlerin J değerleri 4'ten büyük olduğu için bileşik *cis*-2-azetidinon olarak adlandırılırken, bu sinyaller 2-azetidinon halkasındaki H_a ve H_b protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. 6,90 ppm'deki 6H'lık multipllet -OPh protonlarına ve H-5 protonuna ait olarak işaretlenmiştir. 7,25 ppm'deki 7H'lık multipllet içerisinde H-11, H-13, H-14 ve H-15 protonları gözlenmiştir. 7.35 ppm'deki bir H'lık dublet H-7 protonuna ait olarak işaretlenmiştir. 8,20 ppm'deki bir H'lık dublet H-4

protonuna ait olarak gözlenmiştir. Molekülün formülü ve numaralandırılması sentez bölümünde, spektrumlar ise Ek Açıklama-B.10'da verilmiştir.

1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-*p*-tolilazet-2(1H)-on (3b) bileşiğinin sentezinde Et₃N'in fazlası kullanılarak 2-azetidinon bileşiğinin verimi düşünülerek azet-2(1H)-on bileşiğinin verimi yükseltilmiştir. Bileşiğinin yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile aydınlatılmıştır. IR spektrumunda 1678,01 cm⁻¹'de gözlenen şiddetli pik azet-2(1H)-on bileşiğindeki C=O grubuna ait olarak gözlenmiştir. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde 2,37 ppm, 3,86 ppm ve 6,96 ppm'de 1'er H'lık singletler sırasıyla CH₃, OCH₃ ve H_c protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. 7,18 ppm'deki 1H'lık dubletin dubleti H-5 protonuna ait olarak gözlenirken 7,73 ppm'deki 1H'lık uzun mesafe eşleşmesi dublet H-7 protonuna ait olarak gözlenmiştir. 7,33 ve 8,06 ppm'deki ikişer H'lık dubletler sırasıyla H-11, H-15 ve H-12, H-14 protonlarına ait olarak gözlenirken 8,85 ppm'deki bir H'lık dublet H-4 protonuna ait olarak işaretlenmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda 15 sinyal gözlenmiştir. Alifatik bölgede 21,44 ppm'de ve 55,84 ppm'deki sinyaller sırasıyla CH₃ ve OCH₃ karbonlarına ait olarak işaretlenmiştir. Diğer sinyaller aromatik karbonlara ait iken 161,52 ppm'deki sinyal azet-2(1H)-on bileşiğindeki C=O karbonuna ait olarak işaretlenmiştir. Molekülün formülü ve numaralandırılması sentez bölümünde, spektrumlar ise Ek Açıklama-A.9, Ek Açıklama-B.11 ve Ek Açıklama-C.6'da verilmiştir.

1-(6-klorobenzotiyazol-2-il)-4-*p*-tolilazet-2(1H)-on (3c) bileşiğinin yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile aydınlatılmıştır. Bileşiğin IR spektrumunda 1674,15 cm⁻¹'de gözlenen sinyal azet-2(1H)-on bileşiğindeki C=O grubuna ait olarak işaretlenmiştir. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda 2,34 ppm'deki 3H'lık singlet CH₃ protonlarına, 6,96 ppm'deki 1H'lık singlet ise azet-2(1H)-on halkasındaki H_c protonuna ait olarak işaretlenmiştir. 7,29 ppm ve 8,02 ppm'deki ikişer H'lık dubletler sırasıyla H-12, H-14 ve H-11, H-15 protonlarına ait olarak gözlenmiştir. 7,62 ppm'deki 1H'lık dubletin dubleti ve 8,22 ppm'deki 1H'lık uzun mesafe eşleşmesi dublet de sırasıyla H-5 ve H-7 protonlarına ait olduğu işaretlenmiştir. 8,88 ppm'deki 1H'lık dublet H-4 protonuna ait olarak gözlenmiştir. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda 15 sinyal gözlenmiştir. 68,191 ppm'deki sinyal fenil halkasındaki CH₃ karbonuna 127,578 ve 129,952 ppm'deki sinyaller para yarılması veren karbonlara ait olarak işaretlenmiştir. 162,301 ppm'deki sinyal azet-2(1H)-on halkasındaki C=O karbonuna, 161,201 ppm'deki sinyal azet-2(1H)-on bileşiğindeki C-

H_c karbonuna ait olarak işaretlenirken geriye kalan 10 sinyal ise aromatik karbonlara ait olarak gözlenmiştir. Bu verilere dayanarak maddenin 1-(6-klorobenzotiyazol-2-il)-4-p-tolilazet-2(1H)-on olduğu anlaşılmıştır. Molekülün formülü ve numaralandırılması sentez bölümünde, spektrumlar ise Ek Açıklama-A.10, Ek Açıklama-B.12 ve Ek Açıklama-C7’de verilmiştir.

Sentezlenen 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(3-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3d) bileşiğinin yapısı IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektrumu (EI) ile aydınlatılmıştır. Bileşiğin IR spektrumunda 1672,22 cm⁻¹’de gözlenen sinyal azet-2(1H)-on bileşiğindeki C=O grubuna ait olarak işaretlenmiştir. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda 3,15 ppm ve 3,80 ppm’deki üçer H’lık singletler sırasıyla fenil halkasındaki ve benzotiyazol halkasındaki OCH₃ grubundaki protonlara ait olarak işaretlenmiştir. 6,99 ppm’deki 1H’lık singlet azet-2(1H)-on halkasındaki H_c protonuna ait olarak işaretlenmiştir. 7,05 ppm ve 7,13 ppm’deki birer H’lık dubletin dubleti sırasıyla H-13 ve H-5 protonuna ait olarak işaretlenmiştir. 7,39 ppm’deki 1H’lık triplet, 7,61 ppm’deki 1H’lık dublet ve 8,80 ppm’deki 1H’lık dublet sırasıyla H-14, H-11 ve H-4 protonlarına ait olarak gözlenmiştir. 7,69 ppm’deki 2H’lık triplet H-15 ve H-7 protonlarına bağlı olarak gözlenmiştir. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda 18 sinyal gözlenmiştir. İki sinyal alifatik bölgesinde 55,742 ppm ile 56,235 ppm’de gözlenmiş ve bu sinyaller sırasıyla fenil halkasındaki ve benzotiyazol halkasındaki OCH₃ karbonlarına ait olarak işaretlenmiştir. 161,997 ppm’deki sinyal azet-2(1H)-on halkasındaki C=O karbonuna, 160,981 ppm’deki sinyal azet-2(1H)-on bileşiğindeki C-H_c karbonuna ait olarak gözlenirken geriye kalan 14 sinyal aromatik karbonlarına ait olarak işaretlenmiştir. Maddenin kütle spektrumu incelendiğinde moleküle ait temel pik M⁺= 338 olarak gözlenmiştir. Molekülün iyonlaşmasına ait sinyaller sırasıyla m/z: 309, 203, 165, 61 ve 39’da işaretlenmiştir. Bu veriler doğrultusunda maddenin 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(3-metoksifenil)azet-2(1H)-on olduğu anlaşılmıştır. Molekülün formülü ve numaralandırılması sentez bölümünde, spektrumlar ise Ek Açıklama-A.11, Ek Açıklama-B.13, Ek Açıklama-C8 ve Ek Açıklama-D.1’de verilmiştir.

3-kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azetid-2-on (2e) bileşiğinin yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları ile aydınlatılmıştır. Bileşiğin IR spektrumunda 1732 cm⁻¹’de gözlenen sinyal 2-azetid-2-on bileşiğindeki C=O grubuna ait olarak işaretlenmiştir. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda 3,71 ppm ve 3,74 ppm’deki 3H’lık

singletler sırasıyla fenil halkasındaki OCH_3 ve benzotiyazol halkasındaki OCH_3 grubundaki protonlara ait olarak işaretlenmiştir. 5,10 ppm ve 5,25 ppm'deki 1H'lık dubletler 2-azetidinon halkasındaki sırasıyla H_a ve H_b protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. Literatürde bildirildiği gibi $J > 4$ Hz olduğu durumda 2-azetidinon ürününün cis olduğu belirtilmiştir. 5,10 ppm ve 5,25 ppm'deki 2-azetidinon halkasındaki protonlara ait dubletlerin J değerleri 4'ten büyük olduğu için elde edilen bileşik cis olarak belirtilmiştir. 6,90 ppm'deki multipler sırasıyla H-11, H-15 ve H-4 protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. 7,25 ppm'deki 2H'lık dublet H-12 ve H-14 protonlarına ait olarak gözlenirken 8,01 ppm'deki 1H'lık dublet ise H-5 protonuna ait olarak gözlenmiştir. 7,35 ppm'deki 1H'lık singlet ise H-7 protonuna ait olarak işaretlenmiştir. Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda 55,537 ve 56,114 ppm'deki sinyaller OCH_3 grubundaki karbonlara ait olarak gözlenirken 57,972 ppm'deki sinyal 2-azetidinon halkasındaki C- H_a karbonuna, 65,081 ppm'deki sinyal ise C- H_b karbonuna ait olarak işaretlenmiştir. Aromatik bölgedeki 11 sinyal aromatik karbonlara ait gözlenirken 163,128 ppm'deki sinyal 2-azetidinon halkasındaki C=O karbonuna ait olarak işaretlenmiştir. Molekülün formülü ve numaralandırılması sentez bölümünde, spektrumlar ise Ek Açıklama-A.12, Ek Açıklama-B.14 ve Ek Açıklama-C9'da verilmiştir.

1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3e) bileşiğinin yapısı IR ve ^1H -NMR spektrumları ile aydınlatılmıştır. Bileşiğin IR spektrumunda 3076,35 cm^{-1} 'deki sinyal fenil halkasındaki C=C gerilmelerine ait olarak işaretlenirken 1676,08 cm^{-1} 'deki şiddetli sinyal azet-2(1H)-on bileşiğindeki C=O grubuna ait olarak işaretlenmiştir. 1602,79 cm^{-1} ve 1531,42 cm^{-1} 'deki orta şiddetli sinyaller fenil halkasındaki C=C gerilmelerine ait olarak işaretlenmiştir. Bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda sırasıyla 3,80 ppm ve 3,81 ppm'deki 3H'lık singletler sırasıyla Ph- OCH_3 ve Bt- OCH_3 protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. 6,88 ppm'deki 1H'lık singlet azet-2(1H)-on halkasındaki H_c protonuna ait olarak gözlenmiştir. 7,03 ppm ve 8,10 ppm'deki para yarılmaları veren 2H'lık dubletler sırasıyla H-11 ve H-15 ile H-12 ve H-14 protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. 7,14 ppm ve 8,81 ppm'deki 1H'lık dubletler sırasıyla H-4 ve H-5 protonuna ait olarak gözlenmiştir. 7,70 ppm'deki 1H'lık singlet ise H-7 protonuna ait olarak işaretlenmiştir. Molekülün formülü ve numaralandırılması sentez bölümünde, spektrumlar ise Ek Açıklama-A.13 ve Ek Açıklama-B.15'te verilmiştir.

1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (4e) bileşiğinin yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile aydınlatılmıştır. Bileşiğin IR spektrumunda 1728,16 cm⁻¹'de gözlenen sinyal 2-azetidinon halkasındaki C=O grubuna ait olarak işaretlenmiştir. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda 3,67 ppm ve 3,73 ppm'deki 3H'lık singletler sırasıyla Ph-OCH₃ ve Bt-OCH₃ protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. 5,07 ppm ve 5,37 ppm'deki 1H'lık dubletler 2-azetidinon halkasındaki sırasıyla H_a ve H_b protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. 6,86 ppm'deki multipllet fenoksi halkasındaki fenil protonlarına ve H-7 protonuna ait olarak gözlenmiştir. 7,15 ppm'deki multipllet 2H'lık sinyal ve 7,31 ppm'deki 3H'lık dubletin dubleti sırasıyla H-11, H-15, H-4, H-12 ve H-14 protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. 8,00 ppm'deki 1H'lık dublet ise H-5 protonuna ait olarak gözlenmiştir. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda 55,408 ppm ve 56,061 ppm'deki sinyaller OCH₃ karbonlarına ait olarak işaretlenirken 62,585 ppm ve 75,474 ppm'deki sinyaller 2-azetidinon halkasında sırasıyla C-H_a ve C-H_b karbonlarına ait olarak gözlenmiştir. Aromatik bölgedeki 15 sinyal aromatik karbonlara ait gözlenirken 166,61 ppm'deki sinyal 2-azetidinon halkasındaki C=O karbonuna ait olarak işaretlenmiştir. Bu veriler doğrultusunda maddenin 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)-3-fenoksiazetidin-2-on olduğu kanıtlanmıştır. Molekülün formülü ve numaralandırılması sentez bölümünde, spektrumlar ise Ek Açıklama-A.14, Ek Açıklama-B.16 ve Ek Açıklama-C.10'da verilmiştir.

1-(6-klorobenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3f) bileşiğinin yapısı IR ve ¹H-NMR ile aydınlatılmıştır. Bileşiğin IR spektrumunda 1674,15 cm⁻¹'de gözlenen sinyal azet-2(1H)-on bileşiğindeki C=O grubuna ait olarak işaretlenmiştir. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda 3,85 ppm'deki 3H'lık singlet OCH₃ protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. 6,97 ppm'deki 1H'lık singlet azet-2(1H)-on halkasındaki H_c protonuna ait olarak gözlenmiştir. 7,07 ppm ve 8,15 ppm'deki 2H'lık dubletler para yarılmalarına ait olarak sırasıyla H-11 ve H-15 ile H-12 ve H-14 protonlarına ait olarak gözlenmiştir. 7,67 ppm'deki 1H'lık dubletin dubleti H-5 protonuna ait olduğu gözlenirken 8,26 ppm'deki sinyal ise uzun mesafe eşleşmesine bağlı olarak görülen dublete ait olan H-7 protonu olarak işaretlenmiştir. 8,92 ppm'deki 1H'lık dublet ise H-4 protonuna ait olarak işaretlenmiştir. Bu verilere dayanarak maddenin 1-(6-klorobenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on olduğu kanıtlanmıştır. Molekülün formülü ve

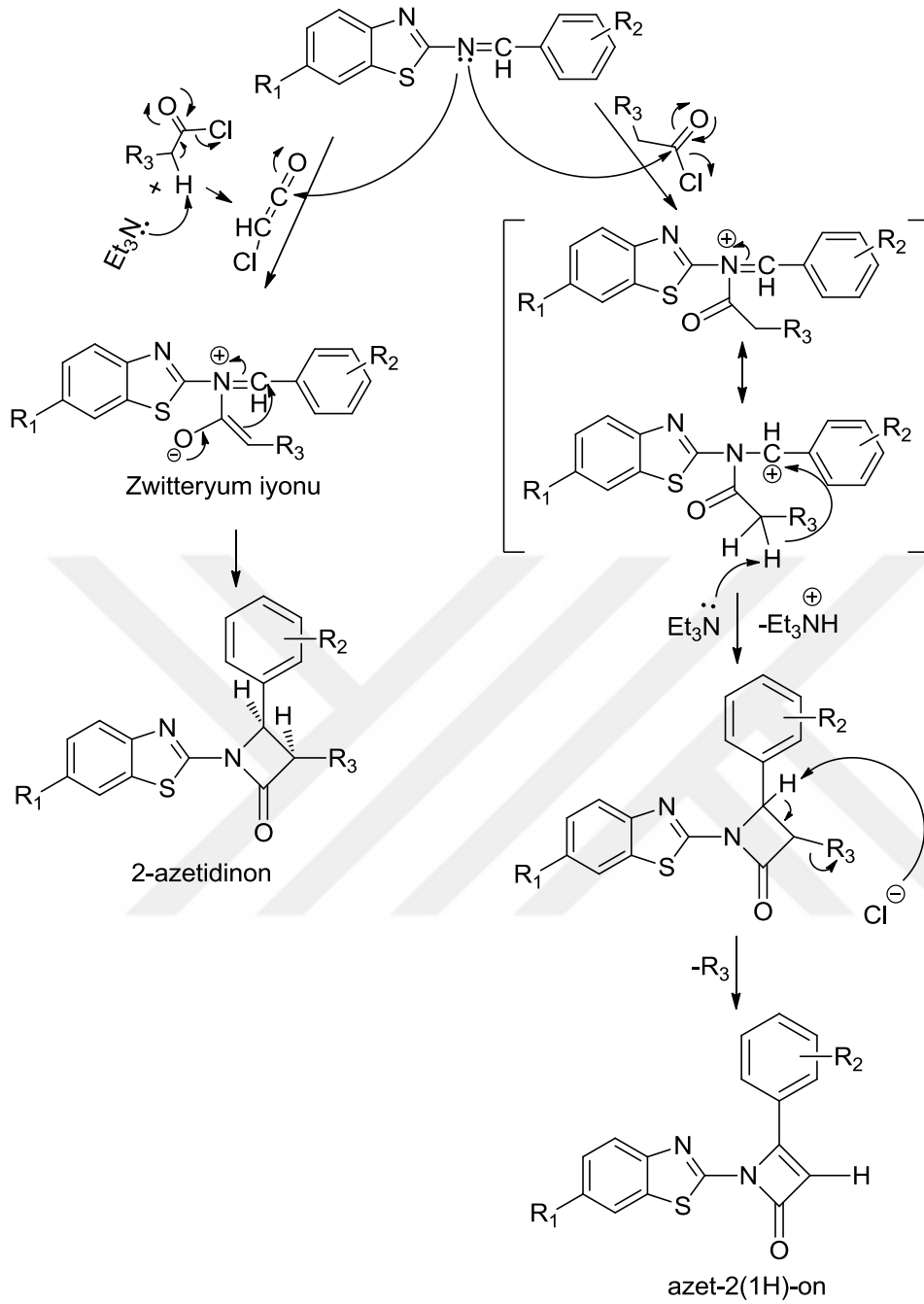
numaralandırılması sentez bölümünde, spektrumlar ise Ek Açıklama-A.15 ve Ek Açıklama-B.17’de verilmiştir.

1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-nitrofenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (4g) bileşiğinin yapısı ¹H-NMR spektrumu ile aydınlatılmıştır. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda 3,86 ppm’deki 3H’lık singlet OCH₃ protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. 5,42 (J= 12,753 Hz) ve 5,49 (J=12,754 Hz) ppm’deki birer H’lık dubletler sırasıyla 2-azetidinon halkasındaki H_a ve H_b protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. J değerleri 4’ten büyük olduğu için elde edilen bileşik cis olarak belirtilmiştir. 6,85 ve 7,23 ppm aralığındaki toplam 5H’lık multipler fenoksi protonlarına ait olarak gözlenmiştir. 7,76 ppm’deki 1H’lık dublet, 8,22 ppm’deki 1H’lık dublet ve 8,87 ppm’deki 1H’lık dublet sırasıyla benzotiyazol halkasındaki H-7, H-4 ve H-5 protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. 8,34 ve 8,43 ppm’deki ikişer H’lık dubletler para yarılmasına ait olarak sırasıyla H-12 ve H-14 ile H-11 ve H-15 protonlarına ait olarak gözlenmiştir. Bu verilere dayanarak maddenin 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-nitrofenil)-3-fenoksiazetidin-2-on olduğu kanıtlanmıştır. Molekülün formülü ve numaralandırılması sentez bölümünde, spektrumlar ise Ek Açıklama-B.18’da verilmiştir.

Çalışmanın ilk basamağında sübstitüye aldehit ve aminlerin reaksiyonundan yeni benzotiyazol türevli Schiff bazları sentezlenmiştir. Daha sonra elde edilen Schiff bazlarının diklorometandaki çözeltisine önce trietilamin eklenmiştir. Bir süre sonra reaksiyon ortamına kloroasetil klorür eklenmiştir. Böylece keten oluşumunu sağlayan bu reaksiyonlarda oluşan ürünlerden *cis* ürününün *trans* ürününe göre daha fazla olduğu literatürde bildirilmiştir. Bu nedenle bu yöntemle *cis* ürününün oluşumu hedeflenmiştir. Sentezlenen *cis*-azetidinon ürününe ait ¹H-NMR spektrumunda 5-6 ppm aralığında birer protonluk iki adet dubletin eşleşme sabitinin literatürde belirtildiği gibi (J≥4) olduğu gözlemlenmiştir. Ancak oluşan diğer maddenin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde 7 ppm civarında bir protonluk singleti gözlemlenmiştir. 3d maddesinin kütle spektrumu ile ürünün beklenmeyen azet-2(1H)-on bileşiği olduğu doğrulanmıştır. Azet-2(1H)-onların oluşumunu sağlayan koşulları belirlemek için reaksiyonlar farklı sübstitüentli Schiff bazları, farklı asetil klorürle, farklı sıcaklıklarda, farklı sürelerde, farklı çözücülerde ve farklı eşdeğer gramlarda çalışılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak, trietil amin miktarı 2-3 eşdeğer gram ve asetil klorür olarak fenoksiasetil klorür (1,5-3 eşdeğer gram) kullanılan reaksiyon

koşullarında *cis*-azetidinin daha yüksek verimle oluştuğu gözlenirken, reaksiyon koşulları değiştirilmeksizin sadece trietilamin miktarı artırıldığında (6-15 eşdeğer gram) ve asetil klorür olarak kloroasetil klorür (1,5-3,7 eşdeğer gram) kullanıldığında *cis*-azetidinin ürünü yerine beklenmeyen azet-2(1H)-onların oluştuğu gözlemlenmiştir. Reaksiyon 7,4 eşdeğer gram trietilamin ve 3,7 eşdeğer gram kloroasetil klorür kullanılarak gerçekleştirildiğinde 1:1 oranında 2-azetidinin ve azet-2(1H)-on bileşiklerinin oluştuğu gözlenmiştir. Bu doğrultuda azet-2(1H)-onların oluşumu için bir mekanizma önerilmiştir (Şekil 5.1).





Şekil 5.1. 2-Azetidinon ve Azet-2(1H)-onların Önerilen Oluşum Mekanizması

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Abdulla, R. F. ,Fuhr, K. H., 1975, Monocyclic Antibiotic β -Lactams, *Journal of Medicinal Chemistry*, 18, 6, 625-627.
- Abu-Hussen, A. A. A., 2006, Synthesis and spectroscopic studies on ternary bis-Schiff-base complexes having oxygen and/or nitrogen donors, *Journal of Coordination Chemistry*, 59, 2, 157-176.
- Ajlouni, A. M., Abu-Salem, Q., Taha, Z. A., Hijazi, A. K. , Momani, W. A., 2016, Synthesis, characterization, biological activities and luminescent properties of lanthanide complexes with [2-thiophenecarboxylic acid, 2-(2-pyridinylmethylene)hydrazide] Schiff bases ligand, *Journal of Rare Earths*, 34, 10, 986-993.
- Alcaide, B., Almendros, P. , Aragoncillo, C., 2000, Unusual reaction of azetidine-2,3-diones with primary amines. Straightforward asymmetric synthesis of α -amino acid and peptide derivatives, *Chemical Communications*,9, 757-758.
- Alcaide, B., Almendros, P. , Aragoncillo, C., 2002, A Novel One-Step Approach for the Preparation of α -Amino Acids, α -Amino Amides, and Dipeptides from Azetidine-2,3-diones, *Chemistry - A European Journal*, 8, 16, 3646-3652.
- Alcaide, B., Almendros, P., Cabrero, G. , Ruiz, M. P., 2008a, Direct Synthesis of Protected Enantiopure 5-Cyano-3,4-dihydropyrrolidin-2-ones from β -Lactam Aldehydes Catalyzed by Iodine, *Synthesis*, 2008, 17, 2835-2839.
- Alcaide, B., Almendros, P., Cabrero, G. , Ruiza, M. P., 2008b, I_2 -Catalyzed enantioselective ring expansion of β -lactams to γ -lactams through a novel C3-C4 bond cleavage. Direct entry to protected 3,4-dihydropyrrolidin-2-one derivatives, *Chemical Communications*,5, 615-617.
- Alcaide, B., Rodriguez-Ranera, C. , Rodriguez-Vicente, A., 2001, Functionalized eight-membered lactams via [3,3] sigmatropic rearrangement of 2-azetidinone-tethered 1,5-dienes, *Tetrahedron Letters*, 42, 3081-3083.
- Allen, M. ,Roberts, J. D., 1980, Effects of Protonation and Hydrogen Bonding on Nitrogen-15 Chemical Shifts of Compounds Containing the $>C=N-$ Group, *Journal of Organic Chemistry*, 45, 1, 130-135.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Alonso, E., Pozo, C. d. , González, J., 2002, Staudinger reactions of unsymmetrical cyclic ketenes: a synthetically useful approach to spiro β -lactams and derivatives. Reaction mechanism and theoretical studies, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 4, 571-576.
- Aly, M. F., Younesa, M. I. , Metwally, S. A. M., 1994, Non-Decarboxylative 1,3-Dipolar Cycloadditions of Imines of α -Amino Acids as a Route to Proline Derivatives, *Tetrahedron*, 50, 10, 3159-3168.
- Amin, R., Krammer, B., Abdel-Kader, N., Verwanger, T. , El-Ansary, A., 2010, Antibacterial Effect of Some Benzopyrone Derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 1, 372-378.
- Aoyama, Y., Uenaka, M., Kii, M., Tanaka, M., Konoike, T. vd., 2001, Design, Synthesis and Pharmacological Evaluation of 3-Benzylazetidone-based Human Chymase Inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 9, 3065-3075.
- Archer, R. D., 1993, Coordination chemistry from monomers to copolymers, *Coordination Chemistry Reviews*, 128, 49-68.
- Arora, K. ,K.P., S., 2002, Studies on High-Coordination Complexes of Dioxouranium(VI) with a Schiff Base, *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 32, 5, 913-922.
- Arrieta, A., Lecea, B. , Cossio, F. P., 1998, Origins of the Stereodivergent Outcome in the Staudinger Reaction between Acyl Chlorides and Imines, *Journal of Organic Chemistry*, 63, 5869-5876.
- Arrieta, A., Ugalde, J. M. , Cossio, F. P., 1994, Role of the Isomerization Pathways in the Staudinger Reaction. A Theoretical Study on the Interaction between Activated Ketenes and Imidates., *Tetrahedron Letters*, 35, 25, 4465-4468.
- Arya, N., Dwivedi, J., Khedkar, V. M., Coutinho, E. C. , Jain, K. S., 2013, Design, Synthesis and Biological Evaluation of Some 2-Azetidinone Derivatives as Potential Antihyperlipidemic Agents, *Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences*, 346, 12, 872-881.
- Ashry, E. S. H. E., 2007, *Topics in Heterocyclic Chemistry*, Springer Berlin Heidelberg, 354 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Atakol, O., Kenar, A. , Kabak, M., 1997, Some complexes of Nickel(II) with Ono Type Schiff Bases and their Monoligand Adducts. Part II, Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry, 27, 1, 29-40.
- Aziz, A. A. A., Salem, A. N. M., Sayed, M. A. , Aboaly, M. M., 2012, Synthesis, Structural Characterization, Thermal Studies, Catalytic Efficiency and Antimicrobial Activity of Some M(II) Complexes with ONO Tridentate Schiff Base N-Salicylidene-o-Aminophenol (saphH₂), Journal of Molecular Structure, 1010, 130-138.
- Banik, B. K., Subbaraju, G. V., Manhas, M. S. , Bos, A. K., 1996, Fused Tricyclic β -Lactams via Intramolecular Aryl Radical Cyclization, Tetrahedron Letters, 37, 9, 1363-1366.
- Benaglia, M., Cinquini, M. , Cozzi, F., 2000, The S-Thioester Enolate/Imine Condensation: A Shortcut to β -Lactams, European Journal of Organic Chemistry, 563-572.
- Billman, J. H. ,M.Tai, K., 1958, Reduction of Schiff Bases. II. Benzhydrylamines and Structurally Related Compounds, Journal of Organic Chemistry, 23, 535-539.
- Bogojeski, J., Volbeda, J., Bugarcic, Z. D., Freytag, M. , Tamm, M., 2016, Platinum(ii) complexes with hybrid amine-imidazolin-2-imine ligands and their reactivity toward bio-molecules, New Journal of Chemistry, 40, 5, 4818-4825.
- Bose, A. K., Manhas, M. S., Veen, J. M. v. d., Bari, S. S. , Wagle, D. R., 1992, Stereoregulated Synthesis of β -Lactams from Schiff Bases Derived from Threonine Esters, Tetrahedron, 48, 4831-4844.
- Boyer, J. H. ,Canter, F. C., 1954, Alkyl and Azides, Chemical Reviews, 54, 1-57.
- Brady, W. T. ,Gu, Y. Q., 1989, Cycloadditions of (Alkylarylamino)ketenes with Imines. *cis*-3-Amino-2-azetidinones, Journal of Organic Chemistry, 54, 2838-2842.
- Brandi, A., Cicchi, S. , Cordero, F. M., 2008, Novel Syntheses of Azetidines and Azetidinones, Chemical Reviews, 108, 3988-4035.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Bringmann, G., Dreyer, M., Faber, J. H., Dalsgaard, P. W., Stærk, D. vd., 2004, Ancistrotanzanine C and Related 5,1'- and 7,3'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus tanzaniensis*, *Journal of Natural Products*, 67, 5, 743-748.
- Britton, E. C., Mich, M. , Bryner, F. (1932). Method of Making Imides of Ketones.
- Broccolo, F., Cainelli, G., Caltabiano, G., Cocuzza, C. E. A., Fortuna, C. G. vd., 2006, Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 4-Alkyliden-beta Lactams: New Products with Promising Antibiotic Activity Against Resistant Bacteria, *Journal of Medicinal Chemistry*, 49, 2804-2811.
- Burnett, D. A., Caplen, M. A., Davis, J. H. R., Burrier, R. E. , Clader, J. W., 1994, 2-Azetidinones as Inhibitors of Cholesterol Absorption, *Journal of Medicinal Chemistry*, 37, 12, 1733-1736.
- Cainelli, G., Panunzio, M., Andreoli, P., Martelli, G., Spunta, G. vd., 1990, Metallo-Imines: Useful Reagents in Organic Synthesis, *Pure and Applied Chemistry*, 62, 4, 605-612.
- Candeias, N. R., Gois, P. M. P. , Afonso, C. A. M., 2006, Rh(II)-Catalyzed Intramolecular C-H Insertion of Diazo Substrates in Water: Scope and Limitations, *The Journal of Organic Chemistry*, 71, 5489-5497.
- Chakraborti, A. K., Bhagat, S. , Rudrawar, S., 2004, Magnesium perchlorate as an efficient catalyst for the synthesis of imines and phenylhydrazones, *Tetrahedron Letters*, 45, 41, 7641-7644.
- Charette, J., Faltlhansl, G. , Teyssie, P., 1964, Physico-chemical properties of coordinating compounds-IV Solvation equilibria of Schiff bases, *Spectrochimica Acta*, 20, 597-618.
- Charette, J. J., 1963, A nuclear magnetic resonance proof of phenol-imine form in isopropylsalicylaldehyde, *Spectrochimica Acta*, 19, 1275-1279.
- Chavan, A. A. ,Pai, N. R., 2007, Synthesis and Biological Activity of *N*-Substituted-3-chloro-2-azetidinones, *Molecules*, 12, 2467-2477.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Claisen, L., 1896, Ueber eine eigenthümliche Umlagerung, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, 29, 2931–2933.
- Colvin, E. W., McGarry, D. , Nugent, M. J., 1988, SilicoAssisted Synthesis of β -Lactams, Tetrahedron, 44, 13, 4157-4172.
- Cooper, R. D. G., Daugherty, B. W. , Boyd, D. B., 1987, Chiral control of the Staudinger reaction, Pure and Applied Chemistry, 59, 3, 485-492.
- Corey, E. J., 2010, Name Reactions for Carbocyclic Ring Formations, Wiley, New Jersey, 78 p.
- Cossio, F. P., Ugalde, J. M., Lopez, X., Lecea, B. , Palomo, C., 1993, A Semiempirical Theoretical Study on the Formation of β -Lactams from Ketenes and Imines, Journal of the American Chemical Society, 115, 995-1004.
- Costamagna, J., Vargas, J., Latorre, R., Alvarado, A. , Mena, G., 1992, Coordination compounds of copper, nickel and iron with Schiff bases derived from hydroxynaphthaldehydes and salicylaldehydes, Coordination Chemistry Reviews, 119, 67-88.
- Crowder, M. W., Spencer, J. , Vila, A. J., 2006, Metallo- β -lactamases: Novel Weaponry for Antibiotic Resistance in Bacteria, Accounts of Chemical Research, 39, 721-728.
- Dailler, D., Rocaboy, R. , Baudoin, O., 2017, Synthesis of β -Lactams by Palladium(0)-Catalyzed $C(sp^3)$ -H Carbamoylation, Angewandte Chemie International Edition, 56, 25, 7218-7222.
- Dalpozzo, R., Nino, A. D., Nardi, M., Russo, B. , Procopio, A., 2006, Erbium(III) Triflate: A Valuable Catalyst for the Synthesis of Aldimines, Ketimines, and Enaminones, Synthesis, 7, 1127–1132.
- Delpiccolo, C. M. L., Fraga, M. A. , Mata, E. G., 2003, An Efficient, Stereoselective Solid-Phase Synthesis of β -Lactams Using Mukaiyama's Salt for the Staudinger Reaction, Journal of Combinatorial Chemistry, 5, 208-210.
- Deyrup, J. A. ,Clough, S. C., 1974, Interconversions of Aziridine Carboxylates and β -Lactams, Journal of Organic Chemistry, 39, 7, 902-907.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Deziel, R. ,Malenfant, E., 1998, Inhibition of Human Cytomegalovirüs Protease N_o with Monocyclic β -Lactams, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 8, 1437-1442.
- Diethelm, S., Schoenebeck, F. , Carreira, E. M., 2014, Mechanistic Insight into the Spirocyclopropane Isoxazolidine Ring Contraction, *Organic Letters*, 16, 3, 960-963.
- Dobrev, A. ,Ivanov, C., 1969, Synthese und Umwandlungen der N-substituierten 3-Aminopropansäuren, 5. Mitt.: Darstellung 2-substituierter 3,3-Diphenyl-3-benzoylamino-propansäuren, *Monatshefte für Chemie*, 100, 1766-1772.
- Durckheimer, W., Blumbach, J., Lattrell, R. , Scheunemann, K. H., 1985, Recent Developments in the Field of β -Lactam Antibiotics, *Angewandte Chemie International Edition*, 24, 180-202.
- Elshaarawy, R. F., Refaee, A. A. , El-Sawi, E. A., 2016a, Pharmacological Performance of Novel Poly-(Ionic Liquid)-Grafted Chitosan-*N*-Salicylidene Schiff Bases and Their Complexes, *Carbohydrate Polymers*, 146, 376-387.
- Elshaarawy, R. F. M., Tadros, H. R. Z., El-Aal, R. M. A., Mustafa, F. H. A., Soliman, Y. A. vd., 2016b, Hybrid Molecules Comprising 1,2,4-Triazole or Diaminotriazole Schiff-Bases and Ionic Liquid Moieties as Potent Antibacterial and Marine Antibiofouling Nominees, *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 4, 3, 2754-2764.
- Fernandez-Suarez, M., Munoz, L., Fernandez, R. , Riguera, R., 1997, Asymmetric synthesis of the β -amino acid methyl ester derivative of Onchidin: (2*S*,3*S*)-methyl-3-amino-2-methyl-7-octynoate and its enantiomer *Tetrahedron: Asymmetry*, 8, 11, 1847-1854.
- Firestone, R. A., Barker, P. L., Pisano, J. M., Ashe, B. M. , Dahlgren, M. E., 1990, Monocyclic β -Lactam Inhibitors of Human Leukocyte Elastase, *Tetrahedron*, 46, 7, 2255-2262.
- Fisher, J. F., Meroueh, S. O. , Mobashery, S., 2005, Bacterial Resistance to β -Lactam Antibiotics: Compelling Opportunism, Compelling Opportunity, *Chemical Reviews*, 105, 395-424.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Gan, C., Wang, H., Zhou, L. , Zhao, Z., 2013, Benzothiazole Schiff-bases as potential imaging agents for β -amyloid plaques in Alzheimer's disease, *Medicinal Chemistry Research*, 22, 9, 4069-4074.
- Gavranic, M., Kaitner, B. , Mestronic, E., 1996, Intramolecular N-H...O hydrogen bonding, quinoid effect, and partial π -electron delocalization in N-aryl Schiff bases of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde: the crystal structures of planar N-(α -naphthyl)- and N- β -naphthyl)-2-oxy- 1-naphthalimine, *Journal of Chemical Crystallography*, 26, 1, 23-28.
- Georg, G. I., He, P., Kant, J. , Wu, Z.-j., 1993, Stereocontrolled Synthesis of *N*-Vinyl-, *N*-(1'-Propenyl)-, and *N*-Unsubstituted- β -Lactams from 2-Aza-1,3-butadienes via the Staudinger Reaction, *Journal of Organic Chemistry*, 58, 21, 5771-5778.
- Georg, H. v. G. I., 1993, *The Organic Chemistry of β -Lactams*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim/VCH, New York, XI, 381 p.
- Gnanaprakasam, B., Zhang, J. , Milstein, D., 2010, Direct Synthesis of Imines from Alcohols and Amines with Liberation of H₂, *Angewandte Chemie International Edition*, 49, 1468 –1471.
- Goel, R. K., 2004, Evaluation of anti-hyperglycemic activity of some novel monocyclic beta lactams, *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 7, 1, 80-83.
- Gootz, T. D., 1990, Discovery and Development of New Antimicrobial Agents, *Clinical Microbiology Reviews*, 3, 1, 13-31.
- Gribble, G. W. ,Joule, J. A., 2016, *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, 666 p.
- Guillemin, J.-C., Ammi, L. , Denis, J.-M., 1988, A Convenient Synthesis of Enolizable *N*-Trialkylsilylimines Using Vacuum Gas-Solid Reactions, *Tetrahedron Letters*, 29, 11, 1287-1288.
- Guo, Z., Xing, R., Liu, S., Zhong, Z., Ji, X. vd., 2007, Antifungal Properties of Schiff Bases of Chitosan, *N*-Substituted Chitosan and Quaternized Chitosan, *Carbohydrate Research*, 342, 10, 1329-1332.
- Gutsulyak, D. V. ,Nikonov, G. I., 2010, Chemoselective catalytic hydrosilylation of nitriles, *Angewandte Chemie International Edition*, 49, 41, 7553-7556.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Guzen, K. P., Guarezemini, A. S., Órfão, A. T. G., Cella, R., Pereira, C. M. P. vd., 2007, Eco-friendly synthesis of imines by ultrasound irradiation, *Tetrahedron Letters*, 48, 10, 1845-1848.
- Güner, V., Yıldırım, S., Özçelik, B., Abbasoğlu, U., 2000, Synthesis and antimicrobial activity of 1,4-diaryl-2-azetidiones, *Il Farmaco*, 55, 147-150.
- Han, W. T., Trehan, A. K., Wright, J. J. K., Federici, M. E., Seiler, S. M. vd., 1995, Azetidin-2-one Derivatives as Inhibitors of Thrombin, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 3, 8, 1123-1143.
- Hart, D. J., Kanai, K.-i., Thomas, D. G., Yang, T.-K., 1983, Preparation of Primary Amines and 2-Azetidinones via *N*-Trimethylsilyl Imines, *Journal of Organic Chemistry*, 48, 289-294.
- Hassner, A., 1983, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Small Ring Heterocycles - Part 2*, Wiley, Canada, 656 p.
- Havaladar, F. H., Mishra, S. K. J., 2004, Synthesis and Characterization of Biologically Active 1-(substituted aminomethyl)-3-(3'-bromo-4'-methoxybenzoylhydrazono)indolin-2-ones, *Asian Journal of Chemistry*, 16, 3-4, 1971-1974.
- Hegedus, L. S., Montgomery, J., Narukawa, Y., Snustad, D. C., 1991, A Contribution to the Confusion Surrounding the Reaction of Ketenes with Imines To Produce β -Lactams. A Comparison of Stereoselectivity Dependence on the Method of Ketene Generation: Acid Chloride/Triethylamine vs Photolysis of Chromium-Carbene Complexes, *Journal of the American Chemical Society*, 113, 5784-5791.
- Hlubucek, J. R., Lowe, G., 1974, A Key Intermediate for the Synthesis of Some Nuclear Analogues of the Penicillins and Cephalosporins, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 419-420.
- Hoeck, K., Zarzecki, T. v., 1917, Eine neue Synthese aromatischer Ketone. II. Künstliche Darstellung des Maclurins und ihm verwandter Ketone, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 50, 1, 462-468.
- Hoesch, K., 1915, Eine neue Synthese aromatischer Ketone. I. Darstellung einiger Phenolketone, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 48, 1, 1122-1133.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Houben, J., Fiesler, W., 1929, Über die Kernkondensation von Phenolen und Phenolathern mit Nitrilen zu Phenol- und Phenolather-ketimiden und -ketonen, *Journal für Praktische Chemie*, 123, 262–313.
- Hu, L., Wang, Y., Li, B., Du, D.-M., Xu, J., 2007, Diastereoselectivity in the Staudinger reaction: a useful probe for investigation of nonthermal microwave effects, *Tetrahedron*, 63, 38, 9387-9392.
- Huang, B., Tian, H., Lin, S., Xie, M., Yu, X. vd., 2013, Cu(I)/TEMPO-catalyzed aerobic oxidative synthesis of imines directly from primary and secondary amines under ambient and neat conditions, *Tetrahedron Letters*, 54, 22, 2861-2864.
- Huang, X., Xu, J., 2003, Stereospecific Synthesis of Azeto[2,1-d]-[1,5]benzothiazepin/diazepin-1-ones, *Heteroatom Chemistry*, 14, 6, 564-569.
- Hubschwerlen, C., 2007, *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, Elsevier, İsviçre, p.
- Imran, S., Taha, M., Ismail, N. H., Kashif, S. M., Rahim, F. vd., 2015, Synthesis of Novel Flavone Hydrazones: *In-Vitro* Evaluation of α -Glucosidase Inhibition, QSAR Analysis and Docking Studies, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 105, 156-170.
- Imran, S., Taha, M., Ismail, N. H., Khan, K. M., Naz, F. vd., 2014, Synthesis of novel bisindolylmethane Schiff bases and their antibacterial activity, *Molecules*, 19, 8, 11722-11740.
- Isoda, M., Sato, K., Funakoshi, M., Omura, K., Tarui, A. vd., 2015, Diastereoselective Synthesis of syn- β -Lactams Using Rh Catalyzed Reductive Mannich-Type Reaction of α,β -Unsaturated Esters, *The Journal of Organic Chemistry*, 80, 16, 8398-8405.
- Jarrahpour, A., Ebrahimi, E., Khalifeh, R., Sharghi, H., Sahraei, M. vd., 2012, Synthesis of novel β -lactams bearing an anthraquinone moiety, and evaluation of their antimalarial activities, *Tetrahedron*, 68, 24, 4740-4744.
- Jarrahpour, A., Khalili, D., Clercq, E. D., Salmi, C., Brunel, J. M., 2007, Synthesis, Antibacterial, Antifungal and Antiviral Activity Evaluation of Some New bis-Schiff Bases of Isatin and Their Derivatives, *Molecules*, 12, 1720-1730.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Jiang, L., Jin, L., Tian, H., Yuan, X., Yu, X. vd., 2011, Direct and mild palladium-catalyzed aerobic oxidative synthesis of imines from alcohols and amines under ambient conditions, *Chemical Communications*, 47, 38, 10833-10835.
- Jiao, L., Liang, Y. , Xu, J., 2006, Origin of the Relative Stereoselectivity of the β -Lactam Formation in the Staudinger Reaction, *Journal of the American Chemical Society*, 128, 6060-6069.
- Kaitner, B. ,Pavlovic, G., 1996, A Reinvestigation of the Quinoidal Effect in N-n-Propyl-2-oxo-1-naphthylidenemethylamine, *Acta Crystallographica Section C*, 2573-2575.
- Kaliyappan, T. ,Kannan, P., 2000, Co-ordination polymers, *Progress in Polymer Science*, 25, 343-370.
- Karthikeyan, M. S., Prasad, D. J., Poojary, B., Bhat, K. S., Holla, B. S. vd., 2006, Synthesis and Biological Activity of Schiff and Mannich Bases Bearing 2,4-Dichloro-5-Fluorophenyl Moiety, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 22, 7482-7489.
- Katsuki, T., 1995, Catalytic asymmetric oxidations using optically active (salen)manganese(III) complexes as catalysts, *Coordination Chemistry Reviews*, 140, 189-214.
- Kirmse, W., Rondan, N. G. , Houk, K. N., 1984, Stereoselective Substituent Effects on Conrotatory Electrocyclic Reactions of Cyclobutenes, *Journal of the American Chemical Society*, 106, 25, 7989-7991.
- Koopmanschap, G., Ruijter, E. , Orru, R. V. A., 2014, Isocyanide-based multicomponent reactions towards cyclic constrained peptidomimetics, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 10, 544-598.
- Krüger, C., Rochow, E. G. , Wannagat, U., 1963, Über die Einwirkung von Natrium-bis-trimethylsilyl-amid auf Benzophenon, Benzaldehyd und Benzochinon, *Chemische Berichte*, 96, 2132-2137.
- Lan, Y.-S., Liao, B.-S., Liu, Y.-H., Peng, S.-M. , Liu, S.-T., 2013, Preparation of Imines by Oxidative Coupling of Benzyl Alcohols with Amines Catalysed by Dicopper Complexes, *European Journal of Organic Chemistry*, 2013, 23, 5160-5164.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Langheld, K., 1909, Über das Verhalten von α -Aminosäuren gegen Natriumhypochlorit, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 42, 2360–2374.
- Largerion, M., 2013, Protocols for the Catalytic Oxidation of Primary Amines to Imines, *European Journal of Organic Chemistry*, 2013, 24, 5225-5235.
- Largerion, M., Fleury, M.-B., 2013, Bioinspired Oxidation Catalysts, *Science*, 339, 43–44.
- Li, B.-N., Liang, Y., Jiao, L., Hu, L.-B., Du, D.-M. vd., 2007a, Synthesis and Stereochemistry of 3-(Thiophen-2-yl)- β -lactams, *Acta Chimica Sinica*, 65, 1643-1648.
- Li, B., Wang, Y., Du, D.-M., Xu, J., 2007b, Notable and Obvious Ketene Substituent-Dependent Effect of Temperature on the Stereoselectivity in the Staudinger Reaction, *Journal of Organic Chemistry*, 72, 990-997.
- Li, L., Song, B.-A., Bhadury, P. S., Zhang, Y.-P., Hu, D.-Y. vd., 2011, Enantioselective Synthesis of β -Amino Esters Bearing a Benzothiazole Moiety via a Mannich-Type Reaction Catalyzed by a Cinchona Alkaloid Derivative, *European Journal of Organic Chemistry*, 4743-4746.
- Liang, Y., Jiao, L., Zhang, S., Xu, J., 2005, Microwave- and Photoirradiation-Induced Staudinger Reactions of Cyclic Imines and Ketenes Generated from α -Diazoketones. A Further Investigation into the Stereochemical Process, *Journal of Organic Chemistry*, 70, 334-337.
- Liu, G., Cogan, D. A., Owens, T. D., Tang, T. P., Ellman, J. A., 1999, Synthesis of Enantiomerically Pure *N-tert*-Butanesulfinyl Imines (*tert*-Butanesulfinimines) by the Direct Condensation of *tert*-Butanesulfinamide with Aldehydes and Ketones, *Journal of Organic Chemistry*, 64, 1278–1284.
- Look, G. C., Murphy, M. M., Campbell, D. A., Gallop, M. A., 1995, Trimethylorthoformate: A Mild and Effective Dehydrating Reagent for Solution and Solid Phase Imine Formation, *Tetrahedron Letters*, 36, 17, 2937-2940.
- Love, B. E., Ren, J., 1993, Synthesis of Sterically Hindered Imines, *Journal of Organic Chemistry*, 58, 5556–5557.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Lowe, G. ,Ridley, D. D., 1973, Synthesis of β -Lactams by Photolytic Wolff Rearrangement, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 328-329.
- Lowe, G. ,Yeung, H. W., 1973, Synthesis of a β -Lactam Related to the Cephalosporins, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 2907-2910.
- Lu, H. ,Li, C., 2006, General and Highly Efficient Synthesis of 2-Alkylideneazetidines and β -Lactams via Copper-Catalyzed Intramolecular N-Vinylation, *Organic Letters*, 8, 23, 5365-5367.
- Lynch, J. E., Riseman, S. M., Laswell, W. L., Tschaen, D. M., Volante, R. P. vd., 1989, Mechanism of an Acid Chloride-Imine Reaction by Low-Temperature FT-IR: β -Lactam Formation Occurs Exclusively through a Ketene Intermediate, *Journal of Organic Chemistry*, 54, 3792-3796.
- Manhas, M. S., Ghosh, M. , Bose, A. K., 1989, β -Lactams via α,β -Unsaturated Acid Chlorides: Intermediates for Carbapenem Antibiotics, *Journal of Organic Chemistry*, 55, 2, 575-580.
- Manjunath, M., Kulkarni, A. D., Bagihalli, G. B., Malladi, S. , Patil, S. A., 2017, Bio-important antipyrene derived Schiff bases and their transition metal complexes: Synthesis, spectroscopic characterization, antimicrobial, anthelmintic and DNA cleavage investigation, *Journal of Molecular Structure*, 1127, 314-321.
- Masoud, M. S., Ali, A. E. , Elasala, G. S., 2015, Synthesis, spectral, computational and thermal analysis studies of metalloceftriaxone antibiotic, *Journal of Molecular Structure*, 1084, 259-273.
- Massoulie, J., Pezzementi, L., Bon, S., Krejci, E. , Vallette, F.-M., 1993, Molecular and Cellular Biology of Cholinesterases, *Progress in Neurobiology*, 41, 31-91.
- Millard, C. B. ,Broomfield, C. A., 1995, Anticholinesterases : Medical Applications of Neurochemical Principles, *Journal of Neurochemistry*, 64, 5, 1909-1918.
- Miller, M. J., 1986, Hydroxamate Approach to the Synthesis of β -Lactam Antibiotics, *Accounts of Chemical Research*, 19, 49-56.
- Miyachi, N., Kanda, F. , Shibasaki, M., 1989, Use of Copper(I) Trifluoromethanesulfonate in β -Lactam Synthesis, *The Journal of Organic Chemistry*, 54, 15, 3511-3513.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Mladenova, R., Ignatova, M., Manolova, N., Petrova, T. , Rashkov, I., 2002, Preparation, characterization and biological activity of Schiff base compounds derived from 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde and Jeffamines ED®, *European Polymer Journal*, 38, 989-999.
- Morales, S., Guijarro, F. G., Garcia Ruano, J. L. , Cid, M. B., 2014, A general aminocatalytic method for the synthesis of aldimines, *Journal of the American Chemical Society*, 136, 3, 1082-1089.
- Morin, R. B. ,Gorman, M., 1982, *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics*, Academic Press, The United States of America, 424 p.
- Mosher, H. S. ,Blanz, E. J., 1957, Reduction of o-bromoanisole by lithium dineopentylamide, *Journal of Organic Chemistry*, 22, 445-446.
- Naeimi, H., Salimi, F. , Rabiei, K., 2006, Mild and convenient one pot synthesis of Schiff bases in the presence of P_2O_5/Al_2O_3 as new catalyst under solvent-free conditions, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 260, 1-2, 100-104.
- Niccolai, D., Tarsi, L. , Thomas, R. J., 1997, The renewed challenge of antibacterial chemotherapy, *Chemical Communications*, 2333-2342.
- Ojima, I., 1995a, Asymmetric syntheses by means of the β -lactam synthon method, *Advances in Asymmetric Synthesis*, 1, 95-146.
- Ojima, I., 1995b, Recent Advances in the β -Lactam Synthon Method, *Accounts of Chemical Research*, 28, 383-389.
- Ojima, I. ,Delalogue, F., 1997, Asymmetric synthesis of building-blocks for peptides and peptidomimetics by means of the β -lactam synthon method, *Chemical Society Reviews*, 26, 377-386.
- Ojima, I., Komata, T. , Qiu, X., 1990, Asymmetric Alkylations of a Phenylalanylglycinate Equivalent. Novel Route to Dipeptides Bearing α -Alkyl- α -amino Acid Residues, *Journal of the American Chemical Society*, 112, 770-774.
- Oskay, E., 1975, *Organik Kimya*, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 453 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Ottolenghi, M., McClure, D. S., 1967, Photochromism. II. Photochemistry of Salicylideneaniline, *The Journal of Chemical Physics*, 46, 12, 4620-4629.
- Pacansky, J., Chang, J. S., Brown, D. W., Schwarz, W., 1982, The observation of zwitterions in the thermal reaction of ketenes with carbon-nitrogen double bonds, *Journal of Organic Chemistry*, 47, 11, 2233-2234.
- Page, M. I., 1992, *The Chemistry of β -Lactams*, 1, Springer Netherlands, XIX, 351 p.
- Page, M. I., Laws, A. P., 1998, The mechanism of catalysis and the inhibition of β -lactamases, *Chemical Communications*, 1609-1617.
- Palczewski, K., 2006, G Protein-Coupled Receptor Rhodopsin, *Annual Review of Biochemistry*, 75, 743-767.
- Palomo, C., Aizpurua, J. M., Ganboa, I., Oiarbide, M., 1999, Asymmetric Synthesis of β -Lactams by Staudinger Ketene-Imine Cycloaddition Reaction, *European Journal of Organic Chemistry*, 3223-3235.
- Palomo, C., Aizpurua, J. M., Ganboa, I., Oiarbide, M., 2000, Versatility of β -lactams in synthesis. Studies directed toward the synthesis of complex nucleoside antibiotics and some macrocyclic peptides, *Pure and Applied Chemistry*, 72, 9, 1763-1768.
- Palomo, C., Aizpurua, J. M., Ganboa, I., Oiarbide, M., 2004, Asymmetric Synthesis of β -Lactams Through the Staudinger Reaction and Their Use as Building Blocks of Natural and Nonnatural Products, *Current Medicinal Chemistry*, 11, 14, 1837-1872.
- Palomo, C., Aizpurua, J. M., Inaki Ganboa, F. C., Cuevas, C., Maneiro, E. vd., 1994, New Synthesis of α -Amino Acid N-Carboxy Anhydrides through Baeyer-Villiger Oxidation of α -Keto β -Lactams, *Journal of Organic Chemistry*, 59, 3123-3130.
- Pandey, V. K., Gupta, V. D., Upadhyay, M., Upadhyay, M., Singh, V. K. vd., 2005, Synthesis, characterization and biological activity of 1,3,4-substituted 2-azetidinones, *Indian Journal of Chemistry*, 44B, 158-162.
- Pandeya, S. N., Sriram, D., Nath, G., Clercq, E. D., 1999a, Synthesis and antimicrobial activity of Schiff and Mannich bases of isatin and its derivatives with pyrimidine, *II Farmaco*, 54, 624-628.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Pandeya, S. N., Sriram, D., Nath, G. , Clercq, E. D., 1999b, Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of Schiff and Mannich bases derived from isatin derivatives and N-[4-(4'-chlorophenyl)thiazol-2-yl] thiosemicarbazide, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 9, 25-31.
- Panneerselvam, P., Nair, R. R., Vijayalakshmi, G., Subramanian, E. H. , Sridhar, S. K., 2005, Synthesis of Schiff bases of 4-(4-aminophenyl)-morpholine as potential antimicrobial agents, Eur J Med Chem, 40, 2, 225-229.
- Panunzio, M. ,Vicennati, P., 2002, From 3-Trialkylsilyloxy-2-aza-1,3-dienes to Biological Interesting Molecules Through Cyclization Reactions, Recent Research Developments in Organic Chemistry, 6, 683-707.
- Panunzio, M. ,Zarantonello, P., 1998, Synthesis and Use of *N*-(Trimethylsilyl)imines, Organic Process Research & Development, 2, 49-59.
- Park, J.-H., Ha, J.-R., Oh, S.-J., Kim, J.-A., Shin, D.-S. vd., 2005, The stereoselective synthesis of γ -lactam derivatives through N(1)–C(4) one carbon ring expansion of β -lactam derivatives, Tetrahedron Letters, 46, 10, 1755-1757.
- Paşa, S., 2010, Tiyo Schiff Bazları ve Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu, Katalitik Etkilerinin İncelenmesi ve Diyot Uygulamaları, Yüksek Lisans thesis, Dicle Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, 163 p.
- Patai, S., 1970, The Chemistry of Functional Groups: Carbon-Nitrogen Double Bond, John Wiley & Sons Ltd. , Great Britain, 794 p.
- Patel, K. H. ,Mehta, A. G., 2006, Synthesis and Antifungal Activity of Azetidinone and Thiazolidinones Derivatives of 2-Amino-6-(2-naphthalenyl)thiazolo[3,2-d]thiadiazole, E-Journal of Chemistry, 3, 4, 267-273.
- Patel, R. B., Desai, P. S., Desai, K. R. , Chikhalia, K. H., 2006, Synthesis of pyrimidine based thiazolidinones and azetidinones: Antimicrobial and antitubercular agents, Indian Journal of Chemistry, 45B, 773-778.
- Percy, G. C. ,Thornton, D. A., 1972, N-Aryl Salisilaldimine Complexes: Infrared and PMR Spectra of The Ligands and Vibrational Frequencies of Their Metal(II) Chelates, Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry, 34, 3357-3367.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Pfeiffer, B., Peduzzi, E., Moehle, K., Zurbriggen, R., Glück, R. vd., 2003, A Virosome-Mimotope Approach to Synthetic Vaccine Design and Optimization: Synthesis, Conformation, and Immune Recognition of a Potential Malaria-Vaccine Candidate, *Angewandte Chemie International Edition*, 42, 21, 2368-2371.
- Pfeiffer, P., Breith, E., Lübbe, E., Tsumaki, T., 1933, Tricyclische orthokondensierte Nebenvalenzringe, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 503, 1, 84-130.
- Phillips, O. A., Czajkowski, D. P., Atchison, K., Micetich, R. G., Maiti, S. N. vd., 1998, Studies on Monobactams I. Synthesis and [3-Lactamase Inhibitory Activity of 4-Substituted 3-[(N-Methyl-1,2,3-Triazol-4-İl)Methylene]-2-Azetidinone-1-Sulfonates, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 34, 11, 1308-1318.
- Pickard, P. L., Tolbert, T. L., 1961, An Improved Method of Ketimine Synthesis, *Journal of Organic Chemistry*, 26, 4886-4888.
- Pickard, P. L., Young, C. W., 1951, Ketimines. III. ω -Cyclohexylalkyl Alkyl Type1, *Journal of the American Chemical Society*, 73, 42-43.
- Pori, M., Galletti, P., Soldati, R., Calza, L., Mangano, C. vd., 2013, Azetidinone-retinoid hybrids: synthesis and differentiative effects, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 70, 857-863.
- Pozo, C. d., Macias, A., Lopez-Ortiz, F., Maestro, M. A., Alonso, E. vd., 2004, Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Novel β -Lactam-Containing 1,4-Benzodiazepines through a Ketene-Imine Cycloaddition Reaction, *European Journal of Organic Chemistry*, 2004, 3, 535-545.
- Przybylski, P., Huczynski, A., Pyta, K., Brzezinski, B., Bartl, F., 2009, Biological Properties of Schiff Bases and Azo Derivatives of Phenols, *Current Organic Chemistry*, 13, 124-148.
- Qin, W., Long, S., Panunzio, M., Biondi, S., 2013, Schiff bases: a short survey on an evergreen chemistry tool, *Molecules*, 18, 10, 12264-12289.
- Rahim, F., Ullah, H., Taha, M., Wadood, A., Javed, M. T. vd., 2016, Synthesis and in vitro acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory potential of hydrazide based Schiff bases, *Bioorganic Chemistry*, 68, 30-40.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Rathelot, P., Vanelle, P., Gasquet, M., Delmas, F., Crozet, M. P. vd., 1995, Synthesis of Novel Functionalized 5-Nitroisoquinolines and Evaluation of *in vitro* Antimalarial Activity, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 30, 503-508.
- Reddelien, G., 1913, Über Selbstkondensation bei Anilen. (Studien über Zinkchlorid als Kondensationsmittel III), *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 46, 2172–2178.
- Reiss, A., Samide, A., Ciobanu, G. , Dabuleanu, I., 2015, Synthesis, Spectral Characterization and Thermal Behaviour of New Metal(II) Complexes With Schiff Base Derived From Amoxicillin, *Journal of the Chilean Chemical Society*, 60, 3, 3074-3079.
- Risi, C. D., Pollini, G. P., Veronese, A. C. , Bertolasib, V., 1999, A New Simple Route for the Synthesis of (±)-2-Azetidinones Starting from β-Enaminoketoesters, *Tetrahedron Letters*, 40, 6995-6998.
- Ronad, P. M., Noolvi, M. N., Sapkal, S., Dharbhamulla, S. , Maddi, V. S., 2010, Synthesis and Antimicrobial Activity of 7-(2-Substituted Phenylthiazolidinyl)-Benzopyran-2-one Derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 1, 85-89.
- Sahu, D. P., Mashava, P., Manhas, M. S. , Bose, A. K., 1983, Synthesis of Optically Active β-Lactams from Serinylphenylserine. A Convenient Route to Nocardicins and Monobactams, *Journal of Organic Chemistry*, 48, 1142-1144.
- Salman, S. R., Farrant, R. D. , Lindon, J. C., 1991, Studies of Tautomerism in 2-Hydroxynaphthaldehyde Schiff Bases by Multinuclear Magnetic Resonance, *Spectroscopy Letters*, 24, 9, 1071-1078.
- Salman, S. R., Lindon, J. C. , Farrant, R. D., 1993, Tautomerism in 2-Hydroxy-1-naphthaldehyde Schiff Bases in Solution and the Solid State Investigated Using ¹³C NMR Spectroscopy, *Magnetic Resonance in Chemistry*, 31, 991-994.
- Saravanan, G., Pannerselvam, P. , Prakash, C. R., 2010, Synthesis and Anti-microbial Screening of Novel Schiff Bases of 3-Amino-2-Methyl Quinazolin 4-(3H)-one, *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 1, 3, 320-325.
- Schiff, H., 1864, Eine neue Reihe organischer Basen, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 131, 118-119.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Schmeyers, J., Toda, F., Boy, J. , Kaupp, G., 1998, Quantitative solid–solid synthesis of azomethines, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 4, 989-994.
- Shabbir, M., Akhter, Z., Ahmad, I., Ahmed, S., Ismail, H. vd., 2016, Synthesis, characterization, biological and electrochemical evaluation of novel ether based ON donor bidentate Schiff bases, *Journal of Molecular Structure*, 1116, 84-92.
- Shaikh, A. L., Puranik, V. G. , Deshmukh, A. R. A. S., 2006, γ -Heteroatom directed stereocontrolled Staudinger cycloaddition reaction of vinylketenes and imines, *Tetrahedron Letters*, 47, 33, 5993-5996.
- Sharma, A. K., Kumar, R. S. , Mahajan, M. P., 2000, Diastereoselective Synthesis of α -Butadienyl- β -lactams and Some Stereochemical Aspects of Their Diels-Alder Adducts, *Heterocycles*, 52, 2, 603-619.
- Sharma, P., Kumar, A. , Sharma, S., 2004, Bisheterocyclic synthesis and antimicrobial studies on some biologically significant 2-[N-(3'-chloro-4'-substituted azetidinone-2)]amino-4-hydroxypurines, *Indian Journal of Chemistry*, 43B, 385-388.
- Shashank, D., Vishawanth, T., Pasha, M. A., Balasubramaniam, V., Nagendra, A. vd., 2009, Synthesis of Some Substituted Benzothiazole Derivatives and Its Biological Activities, *International Journal of ChemTech Research*, 1, 4, 1224-1231.
- Sheehan, J. C., Buhle, E. L., Corey, E. J., Laubach, G. D. , Ryan, J. J., 1950, The Total Synthesis of A 5-Phenyl Penicillin: Methyl 5-Phenyl-(2-Carbomethoxyethyl)-Penicillinate, *Journal of the American Chemical Society*, 72, 8, 3828-3829.
- Sheehan, J. C. ,Henery-Logan, K. R., 1957, The Total Synthesis of Penicillin V, *Journal of the American Chemical Society*, 79, 5, 1262-1263.
- Shiraishi, Y., Ikeda, M., Tsukamoto, D., Tanakab, S. , Hiraia, T., 2011, One-pot synthesis of imines from alcohols and amines with TiO₂ loading Pt nanoparticles under UV irradiation, *Chemical Communications*, 47, 16, 4811-4813.
- Singh, G. S., 2003, Recent progress in the synthesis and chemistry of azetidinones, *Tetrahedron*, 59, 39, 7631-7649.
- Singh, G. S., 2004a, β -Lactams in the New Millennium. Part-I: Monobactams and Carbapenems, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 4, 69-92.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Singh, G. S., 2004b, β -Lactams in the New Millennium. Part-II: Cephems, Oxacephems, Penams and Sulbactam, Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 4, 93-109.
- Singh, G. S., D'hooghe, M. , Kimpe, N. D., 2008, Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Elsevier, 110 p.
- Singh, G. S., Mbukwa, E. , Pheko, T., 2007, Synthesis and antimicrobial activity of new 2-azetidinones from *N*-(salicylidene)amines and 2-diazo-1,2-diarylethanones, ARKIVOC, ix, 80-90.
- Singh, G. S. ,Mmolotsi, B. J., 2005, Synthesis of 2-azetidinones from 2-diazo-1, 2-diarylethanones and *N*-(2-thienylidene)imines as possible antimicrobial agents, II Farmaco, 60, 9, 727-730.
- Singh, K., Barwa, M. S. , Tyagi, P., 2006, Synthesis, characterization and biological studies of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with bidentate Schiff bases derived by heterocyclic ketone, European Journal of Medicinal Chemistry, 41, 1, 147-153.
- Singh, P. ,Quraishi, M. A., 2016, Corrosion inhibition of mild steel using Novel Bis Schiff's Bases as corrosion inhibitors: Electrochemical and Surface measurement, Measurement, 86, 114-124.
- Sinha, D., Tiwari, A. K., Singh, S., Shukla, G., Mishra, P. vd., 2008, Synthesis, Characterization and Biological Activity of Schiff Base Analogues of Indole-3-Carboxaldehyde, European Journal of Medicinal Chemistry, 43, 1, 160-165.
- Slusarchyk, W. A., Bolton, S. A., Hartl, K. S., Huang, M.-H., Jacobs, G. vd., 2002, Synthesis of Potent and Highly Selective Inhibitors of Human Tryptase, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 12, 3235-3238.
- Snell, E. E. ,Jenkins, W. T., 1959, The Mechanism of the Transamination Reaction, Journal of Cellular Physiology, 54, 161-177.
- Solomons, T. W. G. ,Fryhle, C. B., 2002, Organik Kimya, Literatür Yayıncılık, 1350 p.
- Sordo, J. A., Gonzalez, J. , Sordo, T. L., 1992, An ab Initio Study on the Mechanism of the Ketene-Imine Cycloaddition Reaction, Journal of the American Chemical Society, 114, 6249-6251.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Soule', J.-F., Miyamura, H. , Kobayashi, S., 2013, Selective imine formation from alcohols and amines catalyzed by polymer incarcerated gold/palladium alloy nanoparticles with molecular oxygen as an oxidant, *Chemical Communications*, 49, 4, 355-357.
- Souza, A. O. d., Galetti, F. C. S., Silva, C. L., Bicalho, B., Parma, M. M. vd., 2007, Antimycobacterial and Cytotoxicity Activity of Synthetic and Natural Compounds, *Química Nova*, 30, 7, 1563-1566.
- Sprung, M. A., 1940, A Summary of the Reactions of Aldehydes with Amines, *Chemical Reviews*, 26, 3, 297-338.
- Sridhar, S. K., Saravanan, M. , Ramesh, A., 2001, Synthesis and antibacterial screening of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36, 615-625.
- Srivastava, V. K., Palit, G., Singh, S., Dhawan, R. , Shanker, K., 1990, Thiourylformazan, 2-thiazolidinone, and 2-azetidinone Derivatives as Antiparkinsonian Agents., *Journal of the Indian Chemical Society*, 67, 335-338.
- Staudinger, H., 1905, Ketene, eine neue Körperklasse, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 38, 2, 1735-1739.
- Staudinger, H., 1907, Zur Kenntniss der Ketene. Diphenylketen, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 356, 1-2, 51-123.
- Stecko, S., Furman, B. , Chmielewski, M., 2014, Kinugasa reaction: an 'ugly duckling' of β -lactam chemistry, *Tetrahedron*, 70, 43, 7817-7844.
- Suryavanshi, J. P. ,Pai, N. R., 2006, Synthesis and antibacterial screening of *N*-[Naphtho[1,2-b]pyrano[3,4-d]thiazol-8-yl] spiroindoloazetidin-2-ones/thiazolidin-4-ones, *Indian Journal of Chemistry*, 45B, 1227-1230.
- Suvorov, N. N., Velezheva, V. S., Yarosh, A. V., Erovfert, Y. V. , Kozik, T. N., 1975, *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, 8, 1099.
- Taggi, A. E., Hafez, A. M., Wack, H., Young, B., Ferraris, D. vd., 2002, The Development of the First Catalyzed Reaction of Ketenes and Imines: Catalytic, Asymmetric Synthesis of β -Lactams, *Journal of the American Chemical Society*, 124, 6626-6635.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Taguchi, K. ,Westheimer, F. H., 1971, Catalysis by Molecular Sieves in the Preparation of Ketimines and Enamines, *Journal of Organic Chemistry*, 36, 1570–1572.
- Taha, M., Ismail, N. H., Lalani, S., Fatmi, M. Q., Atia Tul, W. vd., 2015, Synthesis of novel inhibitors of alpha-glucosidase based on the benzothiazole skeleton containing benzohydrazide moiety and their molecular docking studies, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 92, 387-400.
- Tanaka, K. ,Shiraishi, R., 2000, Clean and efficient condensation reactions of aldehydes and amines in a water suspension medium, *Green Chemistry*, 2, 6, 272-273.
- Tidwell, T. T., 2008, Hugo (Ugo) Schiff, Schiff bases, and a century of β -lactam synthesis, *Angew Chem Int Ed Engl*, 47, 6, 1016-1020.
- Tripodi, F., Pagliarin, R., Fumagalli, G., Bigi, A., Fusi, P. vd., 2012, Synthesis and Biological Evaluation of 1,4-Diaryl-2-azetidiones as Specific Anticancer Agents: Activation of Adenosine Monophosphate Activated Protein Kinase and Induction of Apoptosis, *Journal of Medicinal Chemistry*, 55, 5, 2112-2124.
- Tsang, W. Y., Ahmed, N., Hinchliffe, P. S., Wood, J. M., Harding, L. P. vd., 2005, Different Transition-State Structures for the Reactions of β -Lactams and Analogous β -Sultams with Serine β -Lactamases, *Journal of the American Chemical Society*, 127, 17556-17564.
- Tsuge, O. ,Kanemasa, S., 1989, Recent Advances in Azomethine Ylide Chemistry, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 45, 231-349.
- Ülgen, M., 1999, Organik Bileşikler ile İlaçların Adlandırılması ve Temel Organik Reaksiyonlar, T.C. Marmara Üniversitesi, İstanbul, 233 p.
- Vaccaro, W. D. ,Davis, J. H. R., 1998, Sugar-Substituted 2-Azetidinone Cholesterol Absorption Inhibitors: Enhanced Potency by Modification of the Sugar, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 8, 3, 313-318.
- Varma, R. S., Dahiya, R. , Kumar, S., 1997, Clay Catalyzed Synthesis of Imines and Enamines Under Solvent-Free Conditions Using Microwave Irradiation, *Tetrahedron Letters*, 38, 12, 2039–2042.
- Vass, A., Dudas, J. , Varma, R. S., 1999, Solvent-Free Synthesis of *N*-Sulfonylimines Using Microwave Irradiation, *Tetrahedron Letters*, 40, 4951–4954.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Vázquez, M. Á., Landa, M., Reyes, L., Miranda, R., Tamariz, J. vd., 2004, Infrared Irradiation: Effective Promoter in the Formation of N-Benzylideneanilines in the Absence of Solvent, *Synthetic Communications*, 34, 15, 2705-2718.
- Veinberg, G., Bokaldere, R., Dikovskaya, K., Vorona, M., Kanepe, I. vd., 2003, Synthesis of Cytotoxic 1, 3, 4-trisubstituted 2-azetidinones, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 39, 5, 587-593.
- Vergely, I., Laugaa, P. , Reboud-Ravaux, M., 1996, Interaction of human leukocyte elastase with a N-aryl azetidinone suicide substrate: Conformational analyses based on the mechanism of action of serine proteinases, *Journal of Molecular Graphics*, 14, 158-167.
- Vigato, P. A. ,Tamburini, S., 2004, The challenge of cyclic and acyclic schiff bases and related derivatives, *Coordination Chemistry Reviews*, 248, 17-20, 1717-2128.
- Vukovic, N., Sukdolak, S., Solujic, S. , Niciforovic, N., 2010, Substituted Imino and Amino Derivatives of 4-Hydroxycoumarins as Novel Antioxidant, Antibacterial and Antifungal Agents: Synthesis and in vitro Assessments, *Food Chemistry*, 120, 4, 1011-1018.
- Wagle, D. R., Garai, C., Chiang, J., Monteleone, M. G., Kurys, B. E. vd., 1988a, Studies on Lactams. 81. Enantiospecific Synthesis and Absolute Configuration of Substituted β -Lactams from D-Glyceraldehyde Acetonide, *Journal of Organic Chemistry*, 53, 4227-4236.
- Wagle, D. R., Garai, C., Monteleone, M. G. , Bose, A. K., 1988b, Antipodal Forms of β -Lactams via Stereospecific Reactions, *Tetrahedron Letters*, 29, 14, 1649-1652.
- Walsh, O. M., Meegan, M. J., Prendergast, R. M. , Nakib, T. A., 1996, Synthesis of 3-acetoxyazetidin-2-ones and 3-hydroxyazetidin-2-ones with antifungal and antibacterial activity, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 31, 989-1000.
- Wang, Y., Liang, Y., Jiao, L., Du, D.-M. , Xu, J., 2006, Do Reaction Conditions Affect the Stereoselectivity in the Staudinger Reaction?, *Journal of Organic Chemistry*, 71, 6983-6990.
- Wang, Y., Wang, Q. , Zhu, J., 2017, Organocatalytic Nucleophilic Addition of Hydrazones to Imines: Synthesis of Enantioenriched Vicinal Diamines, *Angewandte Chemie*, 56, 20, 5612-5615.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Weatherwax, A., Abraham, C. J. , Lectka, T., 2005, An Anionic Nucleophilic Catalyst System for the Diastereoselective Synthesis of *trans*- β -Lactams, *Organic Letters*, 7, 16, 3461-3463.
- Weilbeer, C., Sickert, M., Naumov, S. , Schneider, C., 2017, The Bronsted Acid-Catalyzed, Enantioselective Aza-Diels-Alder Reaction for the Direct Synthesis of Chiral Piperidones, *Chemistry*, 23, 3, 513-518.
- White, W. A. ,Weingarte, H., 1967, A Versatile New Enamine Synthesis, *Journal of Organic Chemistry*, 32, 213–214.
- Wojciechowski, G., Przybylski, P., Schilf, W., Kamiński, B. , Brzezinski, B., 2003, Spectroscopic studies of Schiff bases of 2,2'-dihydroxybiphenyl-3-carbaldehyde and para substituted anilines, *Journal of Molecular Structure*, 649, 1-2, 197-205.
- Woulfe, S. R. ,Miller, M. J., 1985, Synthesis and Biological Activity of Substituted [[3(S)-(Acylamino)-2-oxo-1-azetidinyloxy]acetic Acids. A New Class of Heteroatom-Activated β -Lactam Antibiotics, *Journal of Medicinal Chemistry*, 28, 1447-1453.
- Xu, J.-X., Wang, C. , Zhang, Q.-H., 2004, Reaction of 2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepines and Phenylacetyl Chloride in the Presence of Triethylamine: A New Aspect on the Formation Mechanism of Dihydro-1,3-oxazin-4-one Derivatives, *Chinese Journal of Chemistry*, 22, 1012-1018.
- Xu, J., 2009, Stereoselectivity in the synthesis of 2-azetidiones from ketenes and imines via the Staudinger reaction, *ARKIVOC*, ix, 21-44.
- Xu, J., Zuo, G. , Chan, W. L., 2001, Reactions of 2,3-Dihydro-1H-1,5-benzodiazepines and Chloroacetyl Chlorides: Synthesis of 2a,3,4,5-Tetrahydro-azeto [1,2-a][1,5]benzodiazepin-1(2H)-ones, *Heteroatom Chemistry*, 12, 7, 636-640.
- Xu, J., Zuo, G., Zhang, Q. , Chan, W. L., 2002, Stereospecific Synthesis of 2-Phthalimido-2a,3,4,5-Tetrahydro-1H-azeto[2,1-d][1,5]benzothiazepin-1-ones, *Heteroatom Chemistry*, 13, 3, 276-279.
- Yıldız, M., Kılıç, Z. , Hökelek, T., 1998, Intramolecular hydrogen bonding and tautomerism in Schiff bases. Part I. Structure of 1,8-di[N-2-oxyphenyl-salicylidene]-3,6-dioxaoctane, *Journal of Molecular Structure*, 441, 1-10.

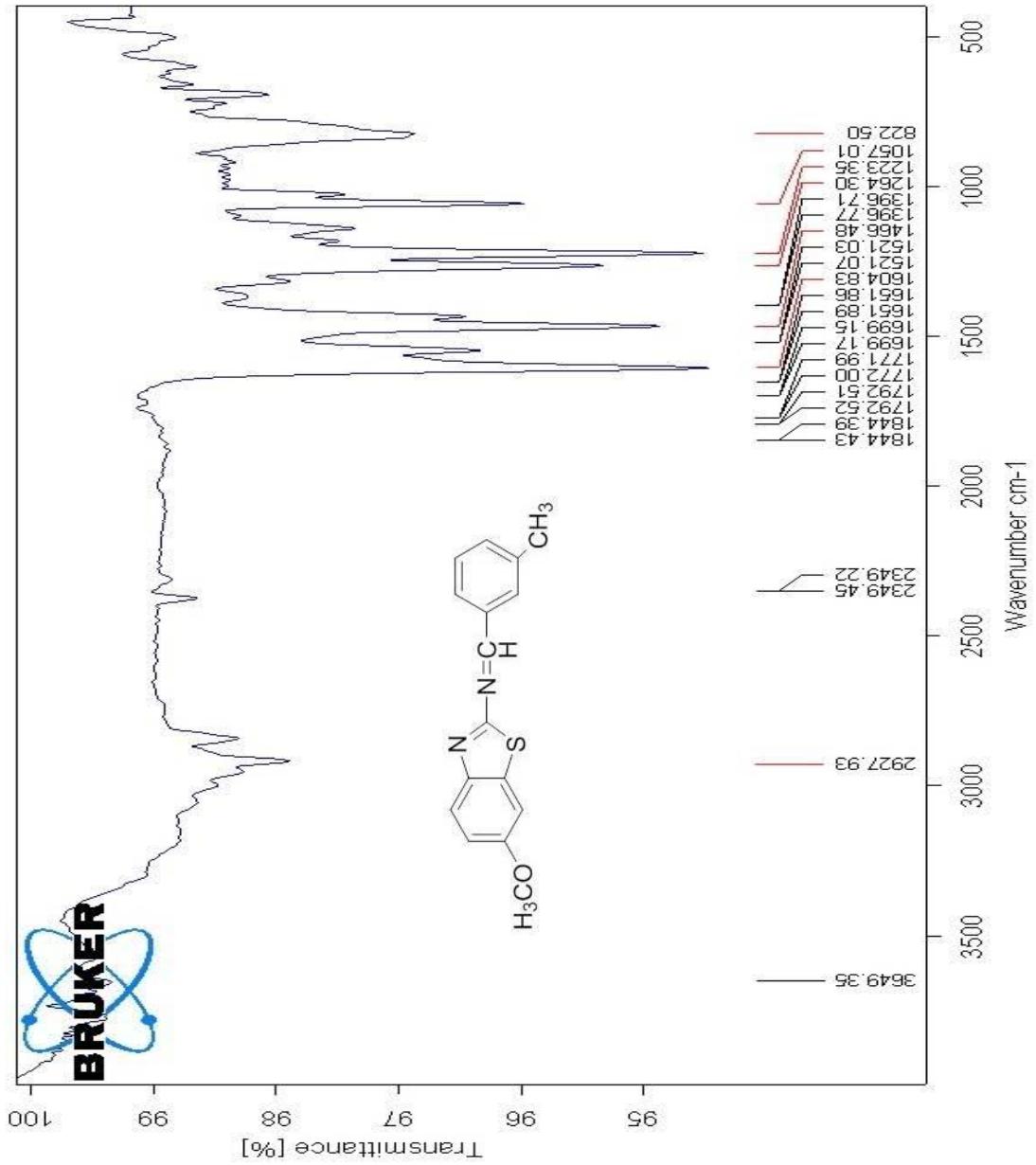
KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Yuan, C., Liu, X., Wu, Y., Lu, L. , Zhu, M., 2016, A triazole Schiff base-based selective and sensitive fluorescent probe for Zn^{2+} : A combined experimental and theoretical study, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 154, 215-219.
- Yuan, H., Yoo, W.-J., Miyamura, H. , Kobayashi, S., 2012, Discovery of a metalloenzyme-like cooperative catalytic system of metal nanoclusters and catechol derivatives for the aerobic oxidation of amines, *Journal of the American Chemical Society*, 134, 34, 13970-13973.
- Zhang, Q., Chen, K., Rao, W., Zhang, Y., Chen, F.-J. vd., 2013, Stereoselective Synthesis of Chiral α -Amino- β -Lactams through Palladium(II)-Catalyzed Sequential Monoarylation/Amidation of $C(sp^3)$ -H Bonds, *Angewandte Chemie International Edition*, 52, 51, 13588-13592.
- Zhang, Y., Illarionov, B., Bacher, A., Fischer, M., Georg, G. I. vd., 2007, A Novel Lumazine Synthase Inhibitor Derived from Oxidation of 1,3,6,8-Tetrahydroxy-2,7-naphthyridine to a Tetraazaperylenehexaone Derivative, *Journal of Organic Chemistry*, 72, 8, 2769-2776.
- Zhou, N. E., Guo, D., Thomas, G., Reddy, A. V. N., Kaleta, J. vd., 2003, 3-Acylamino-azetidin-2-one as a Novel Class of Cysteine Proteases Inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13, 139-141.
- Zhu, L., Xiong, Y. , Li, C., 2015, Synthesis of alpha-Methylene-beta-Lactams via PPh_3 -Catalyzed Umpolung Cyclization of Propiolamides, *The Journal of Organic Chemistry*, 80, 1, 628-633.

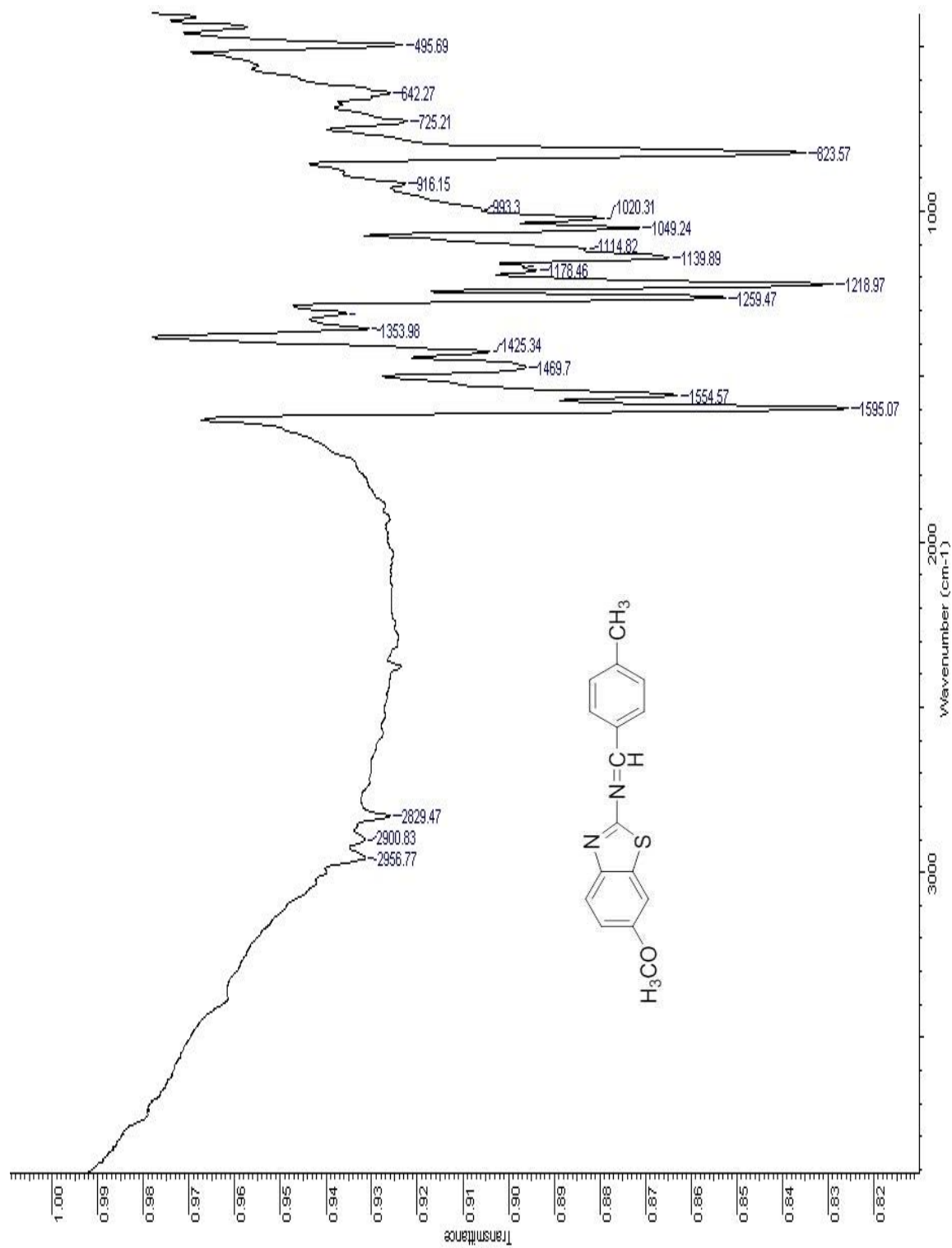
EK AÇIKLAMALAR

Ek Açıklama-A: İnfrared Spektroskopisi Analiz Raporları

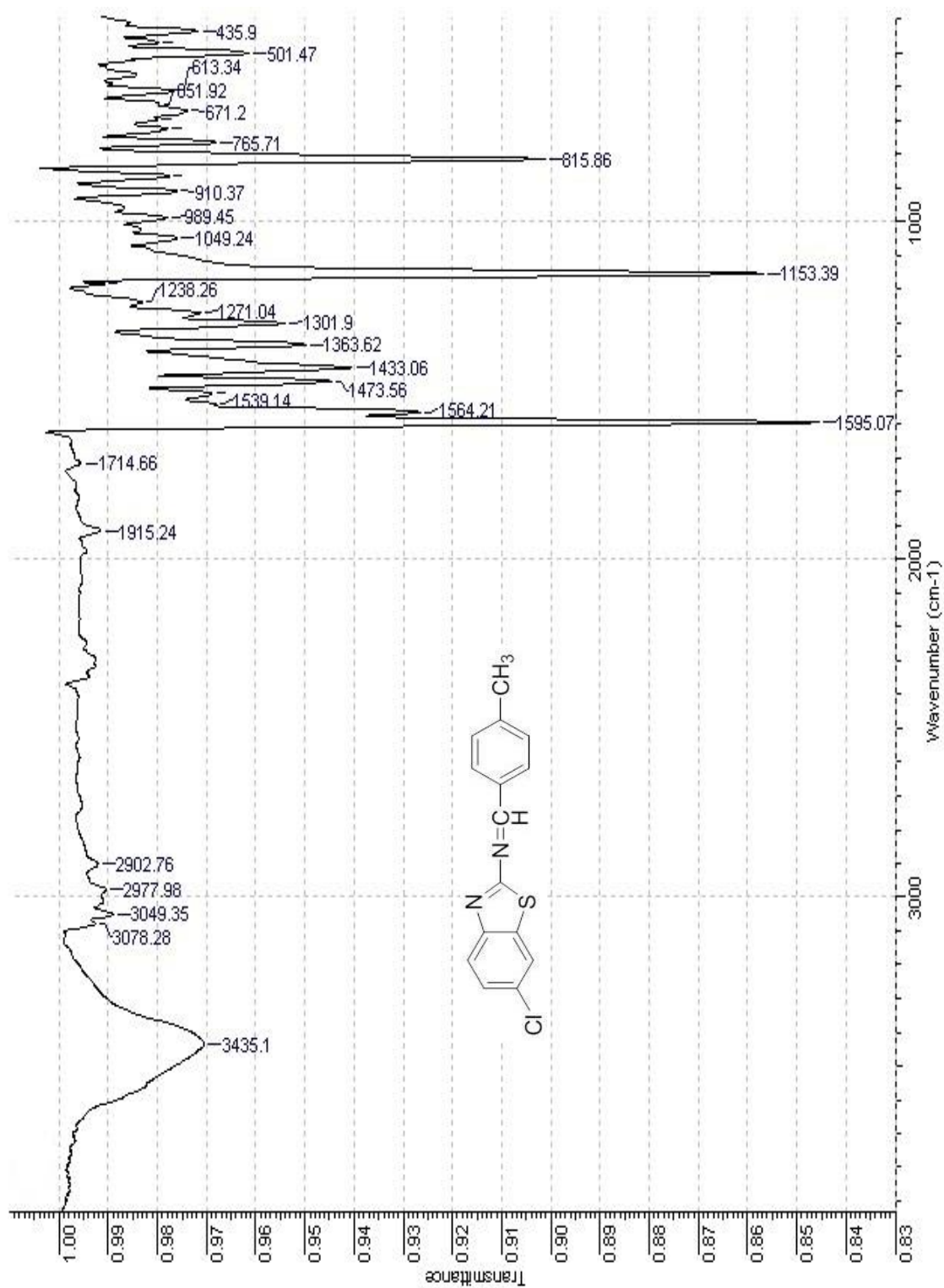
Ek Açıklama-A.1: 6-Metoksi-N-(3-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1a) IR Spektrumu



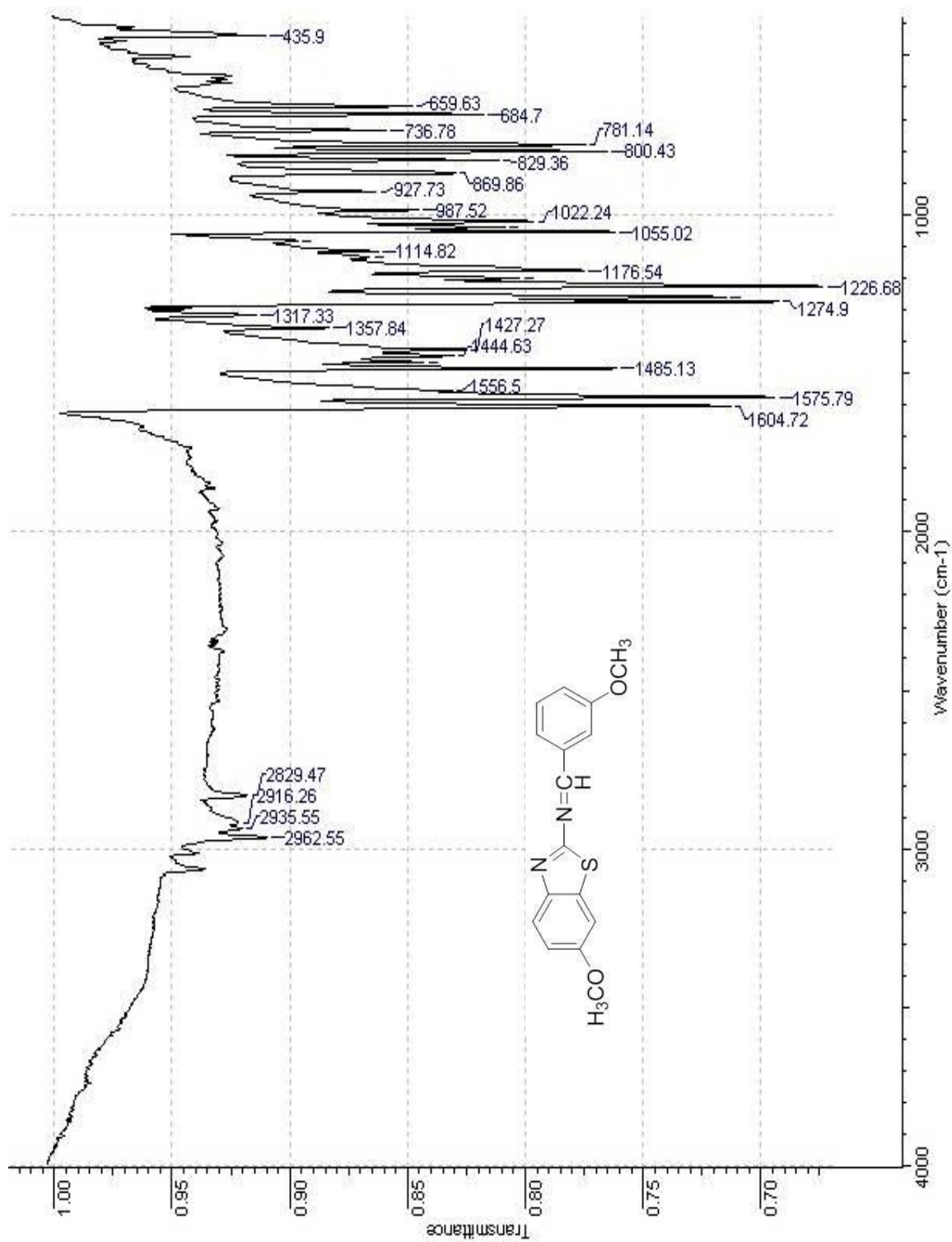
Ek Açıklama-A.2: 6-Metoksi-*N*-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1b) IR Spektrumu



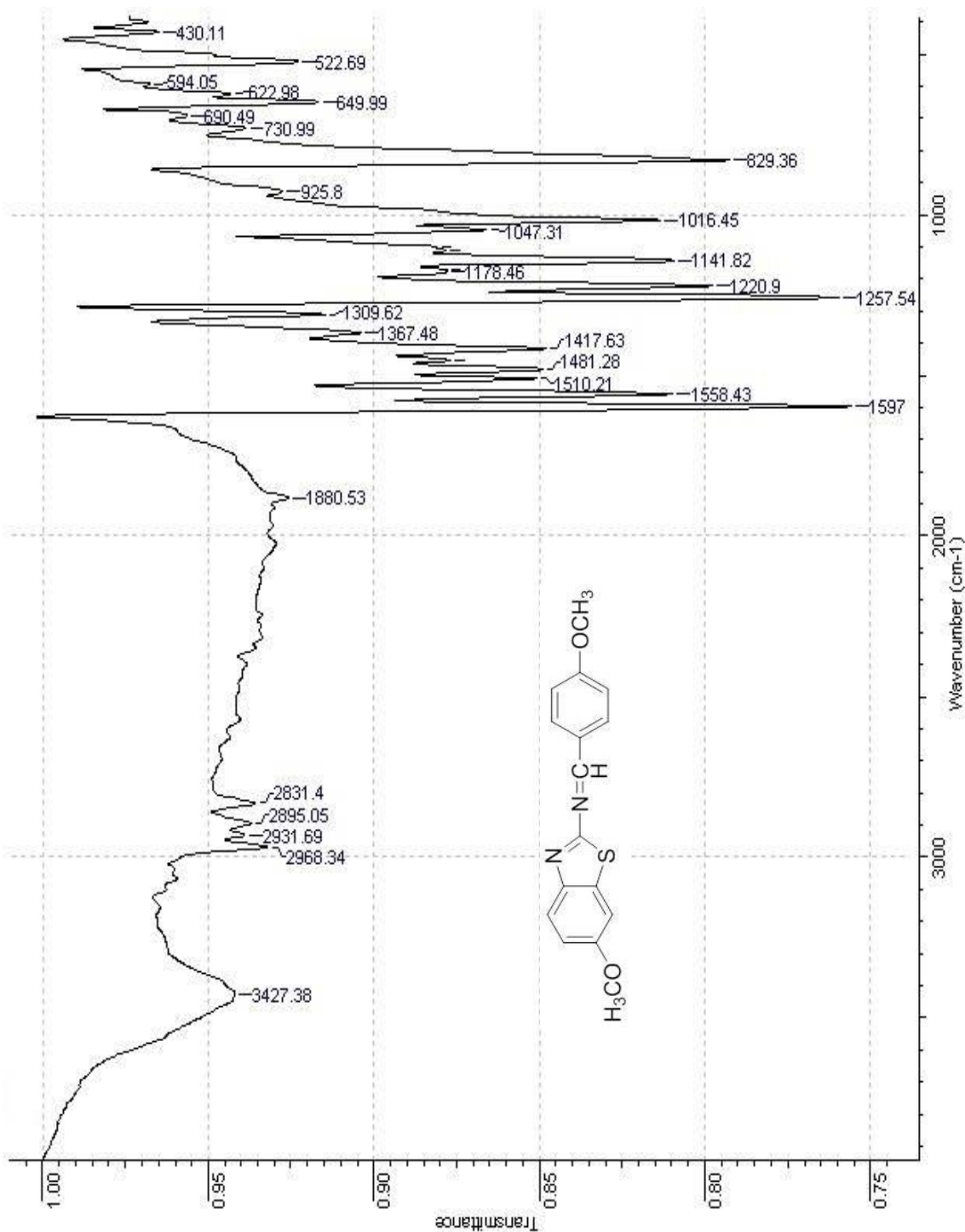
Ek Açıklama-A.3: 6-Kloro-N-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1c) IR Spektrumu



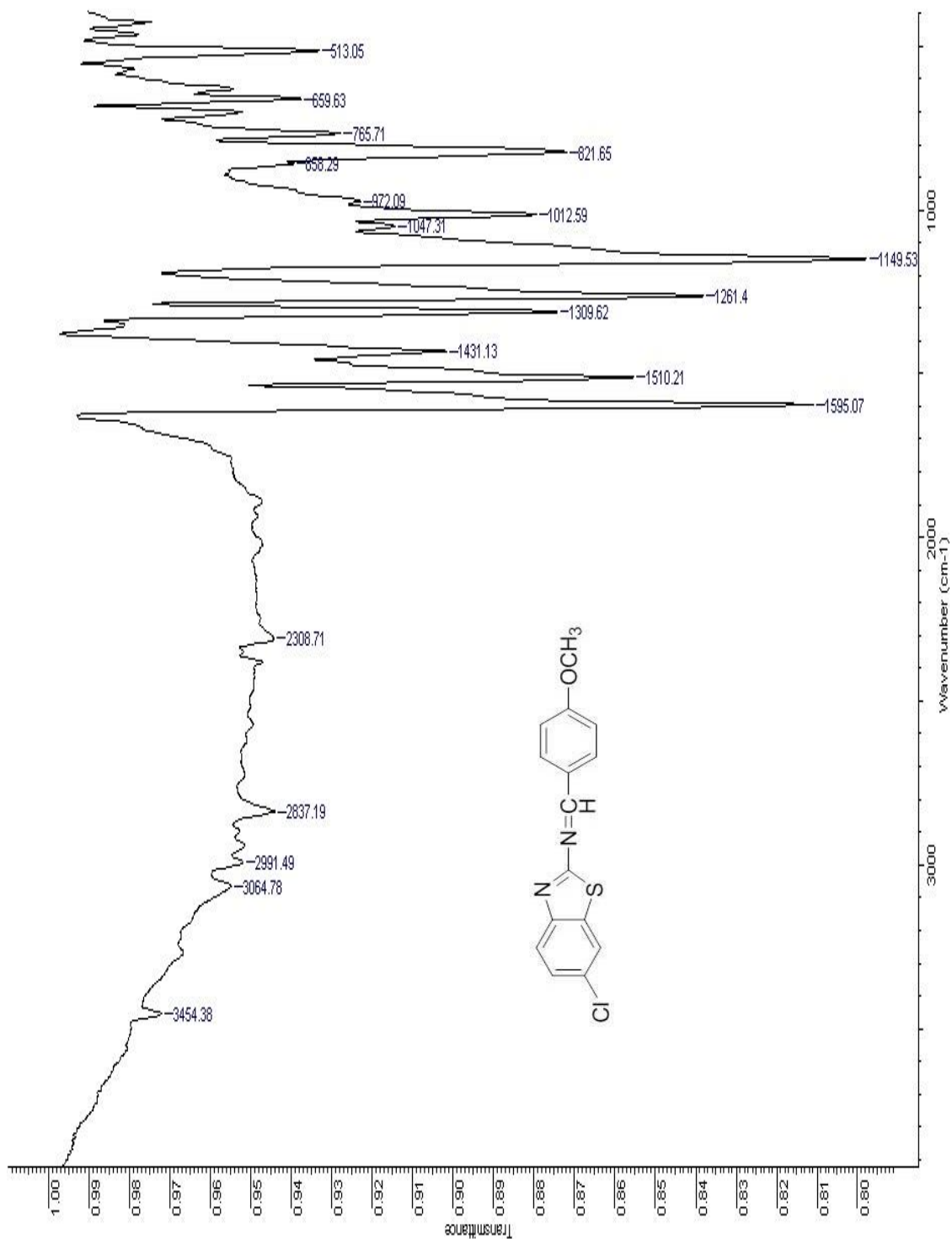
Ek Açıklama-A.4: 6-Metoksi-N-(3-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1d) IR Spektrumu



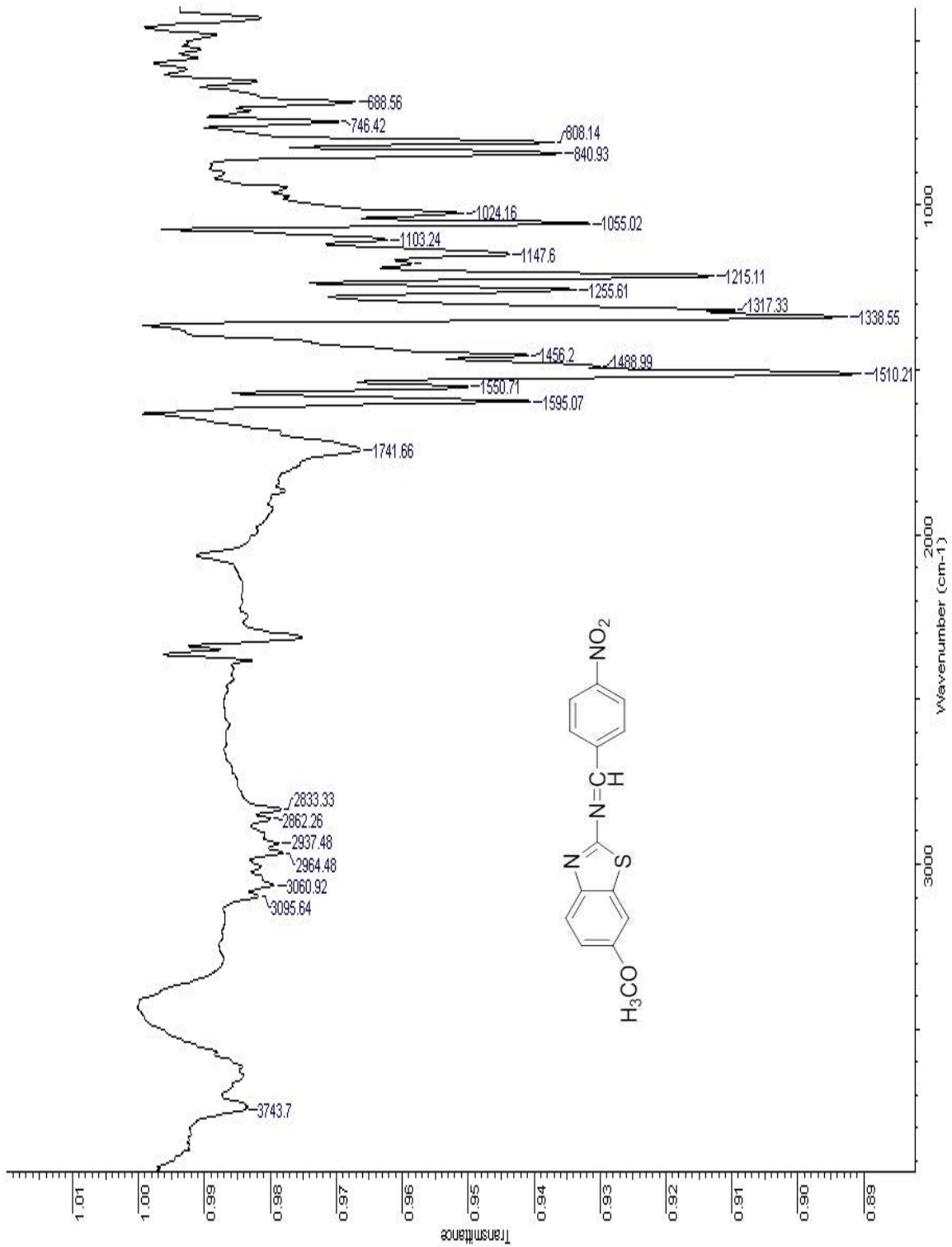
Ek Açıklama-A.5: 6-Metoksi-N-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1e) IR Spektrumu



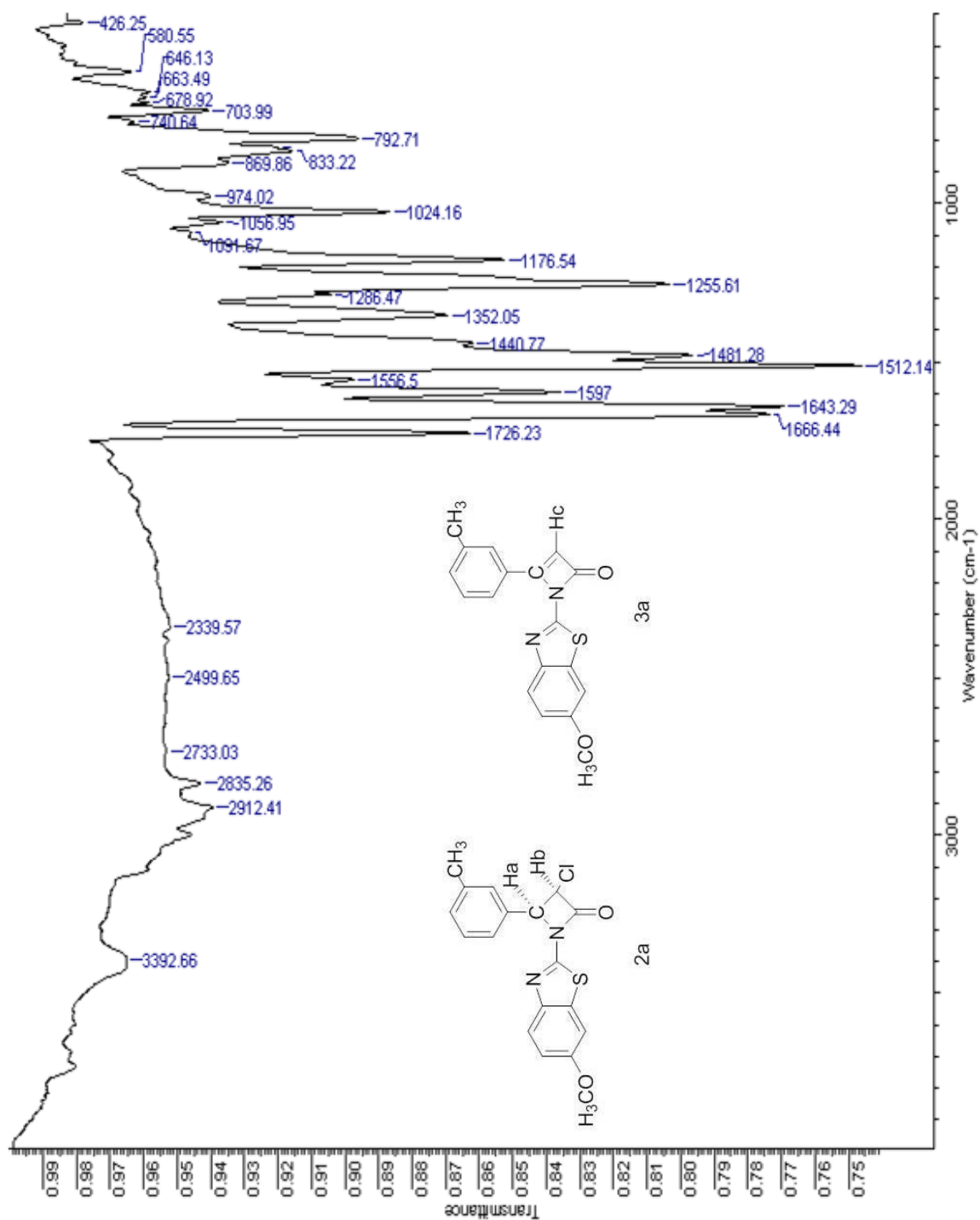
Ek Açıklama-A.6: 6-Kloro-*N*-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1f) IR Spektrumu



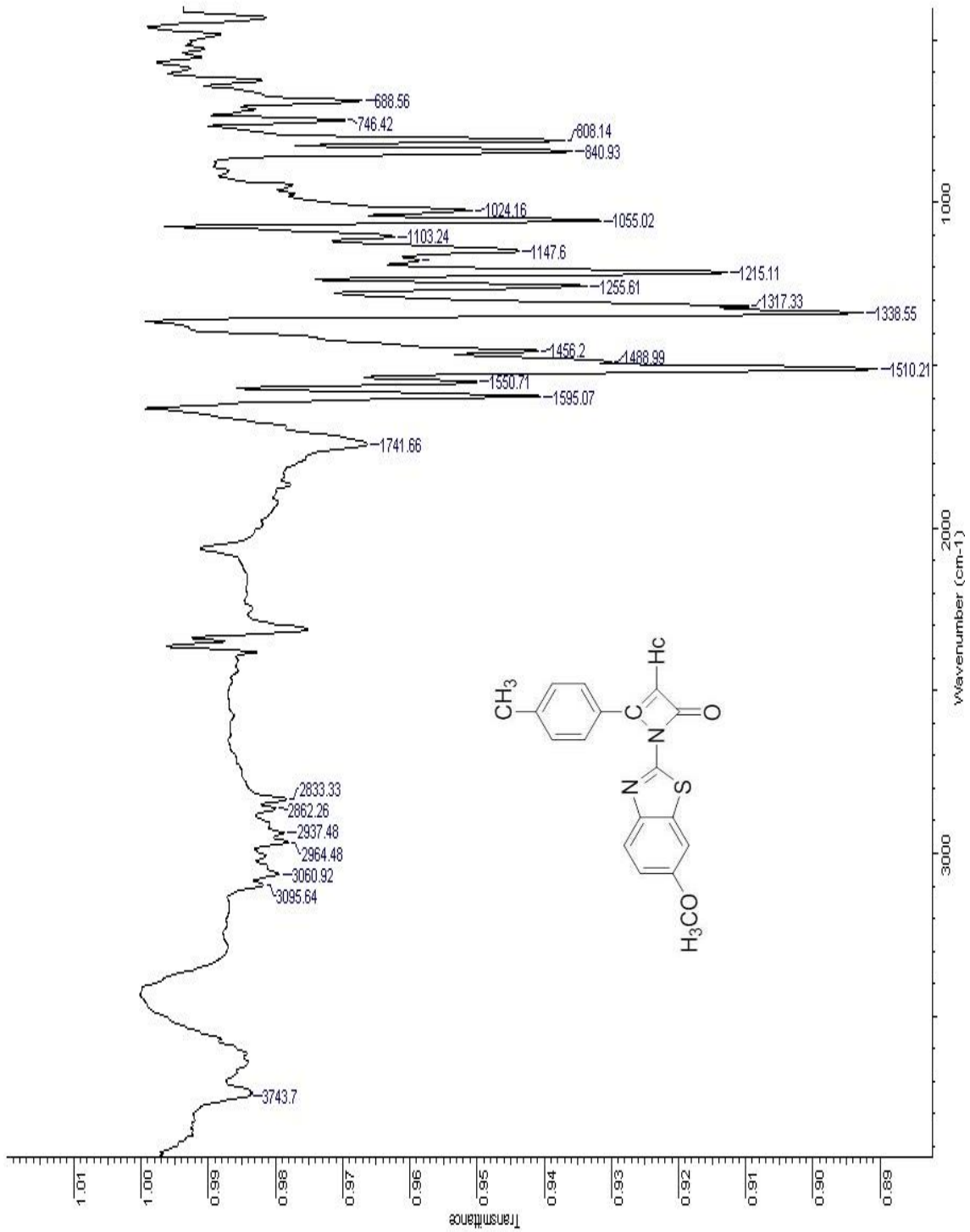
Ek Açıklama-A.7: 6-Metoksi-N-(4-nitrobenziliden)benzotiyazol-2-amin (1g) IR Spektrumu



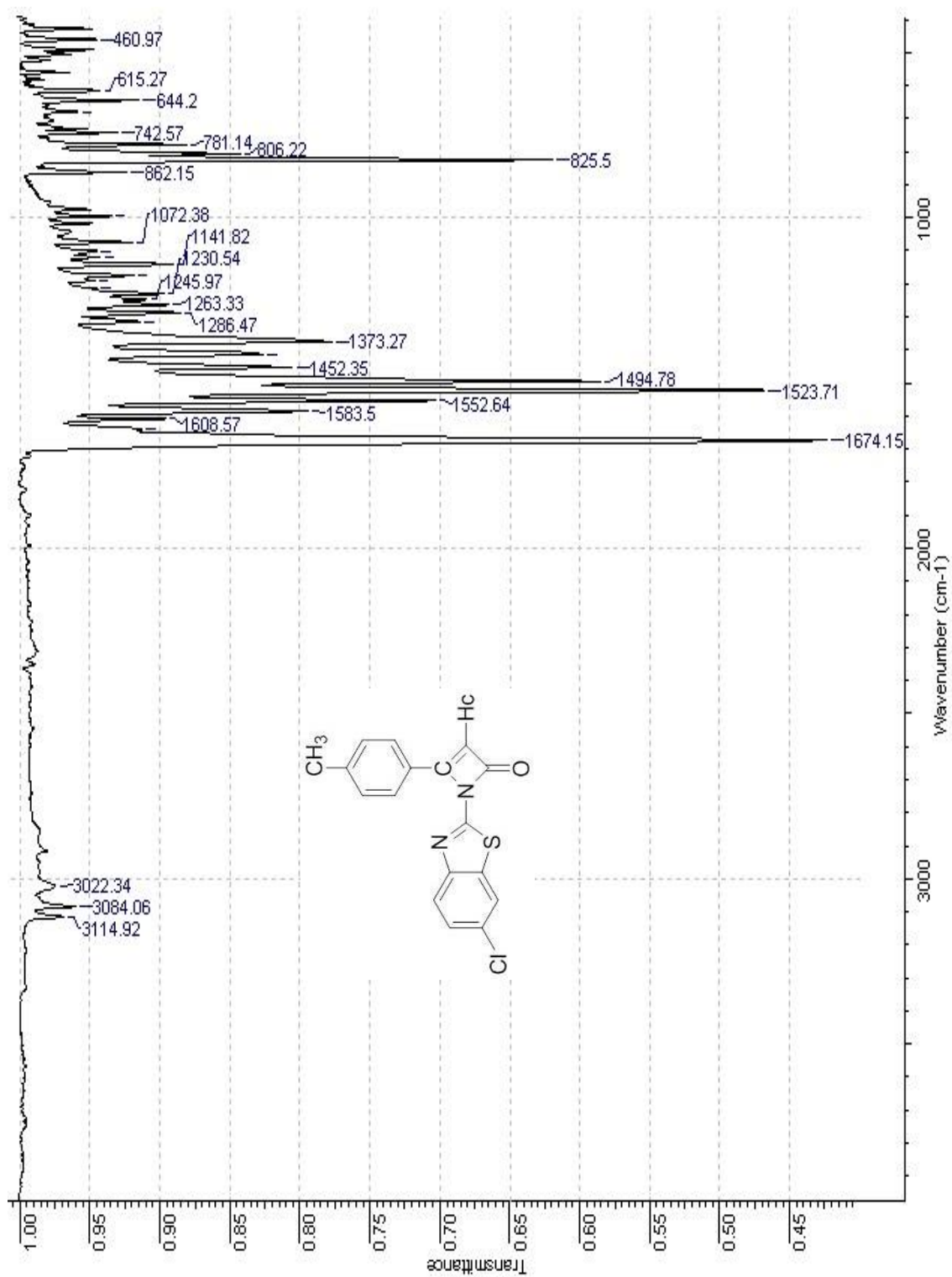
Ek Açıklama-A.8: 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-m-tolilazetidin-2-on (2a) ve 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-m-tolilazet-2(1H)-on (3a) IR Spektrumu



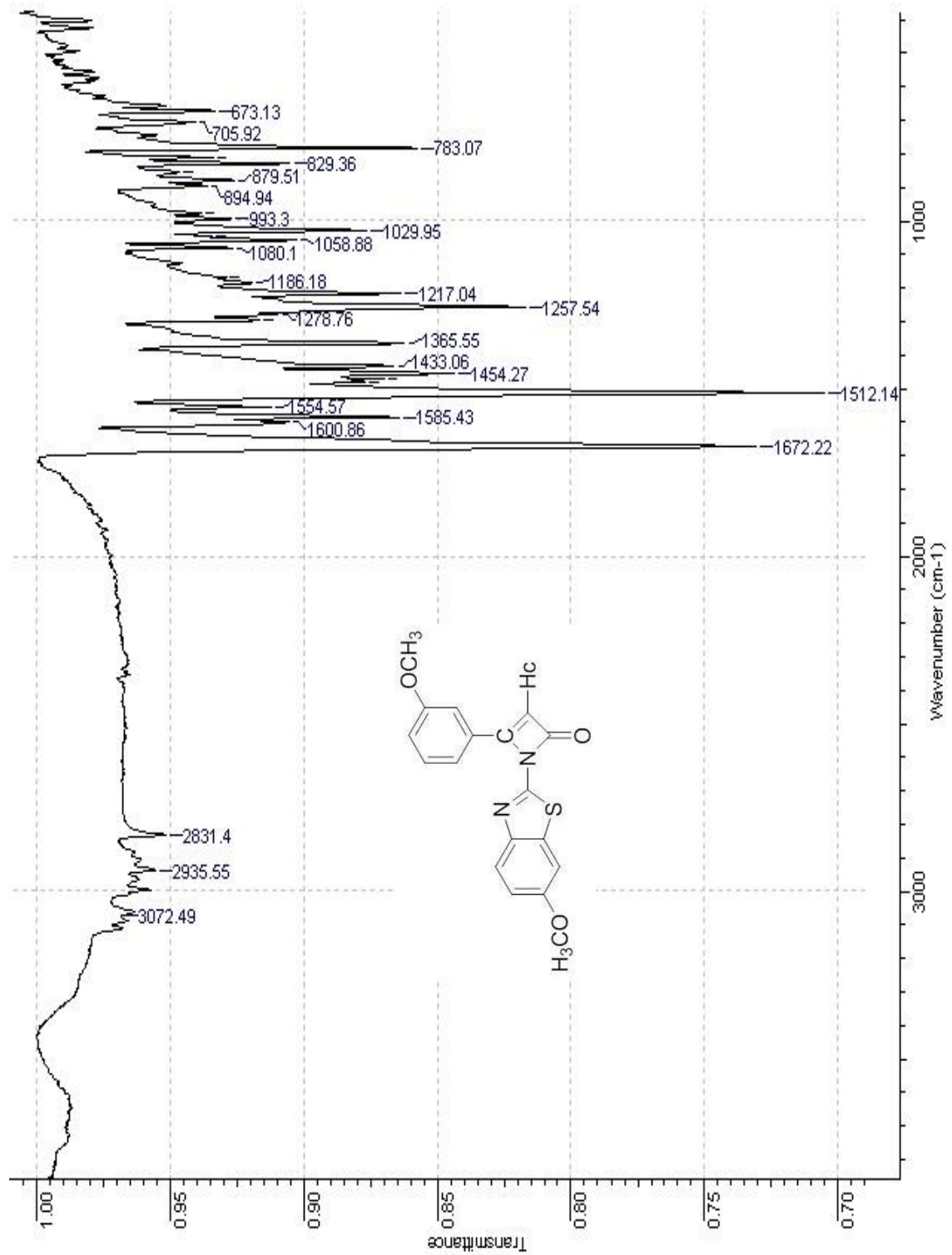
Ek Açıklama-A.9: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-p-tolilazet-2(1H)-on (3b) IR Spektrumu



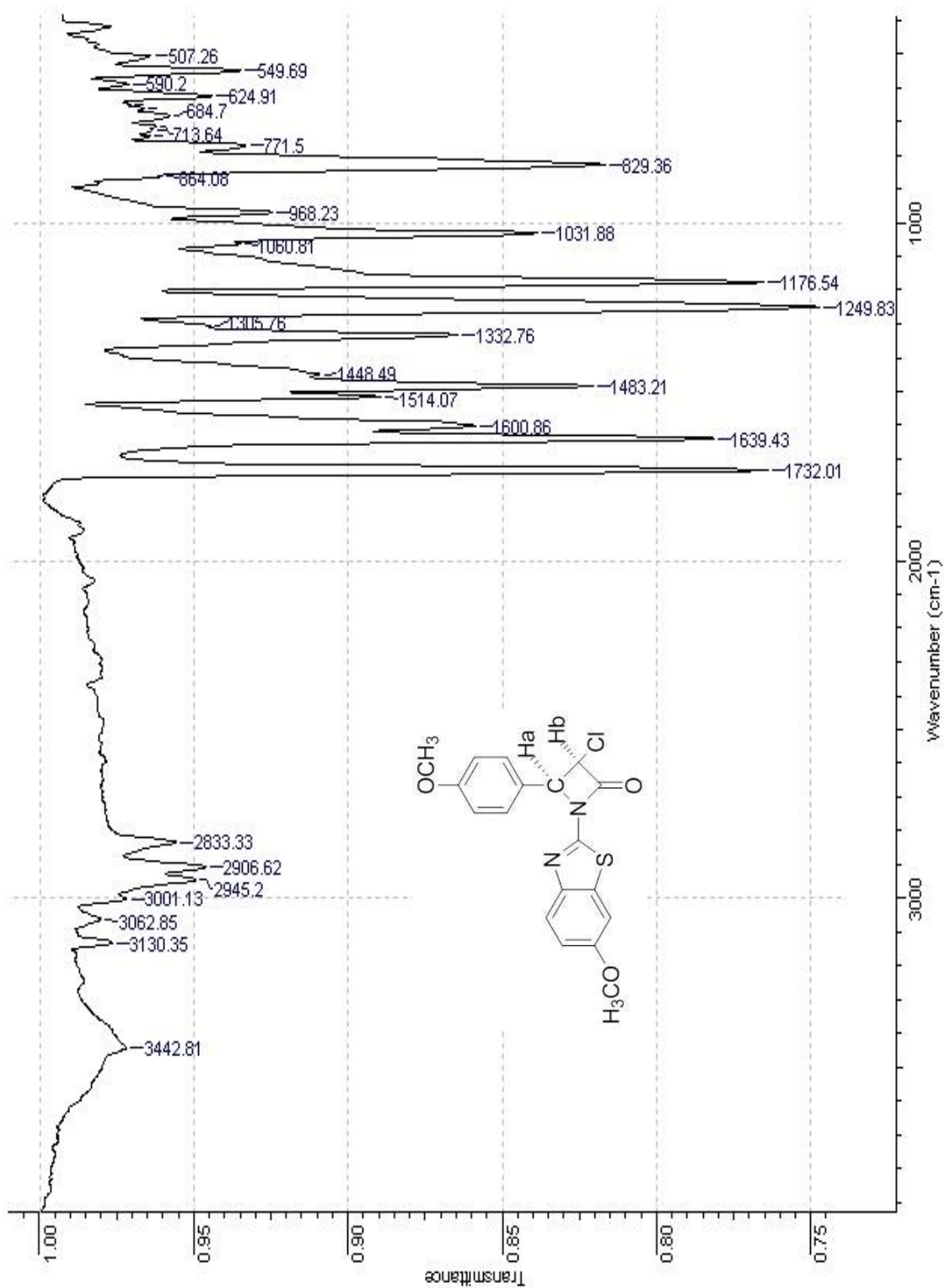
Ek Açıklama-A.10: 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4-p-tolilazet-2(1H)-on (3c) IR Spektrumu



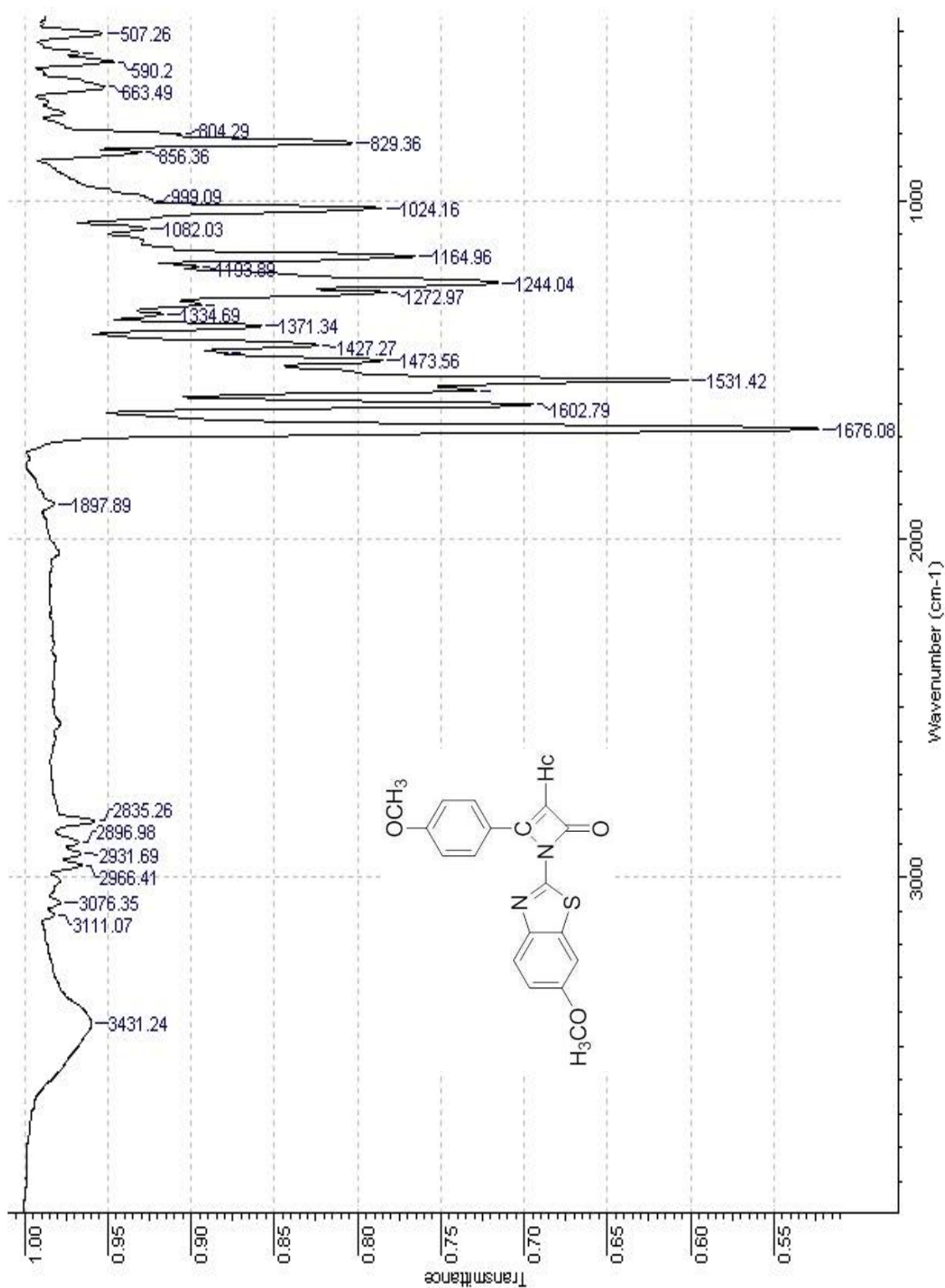
Ek Açıklama-A.11: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(3-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3d)
IR Spektrumu



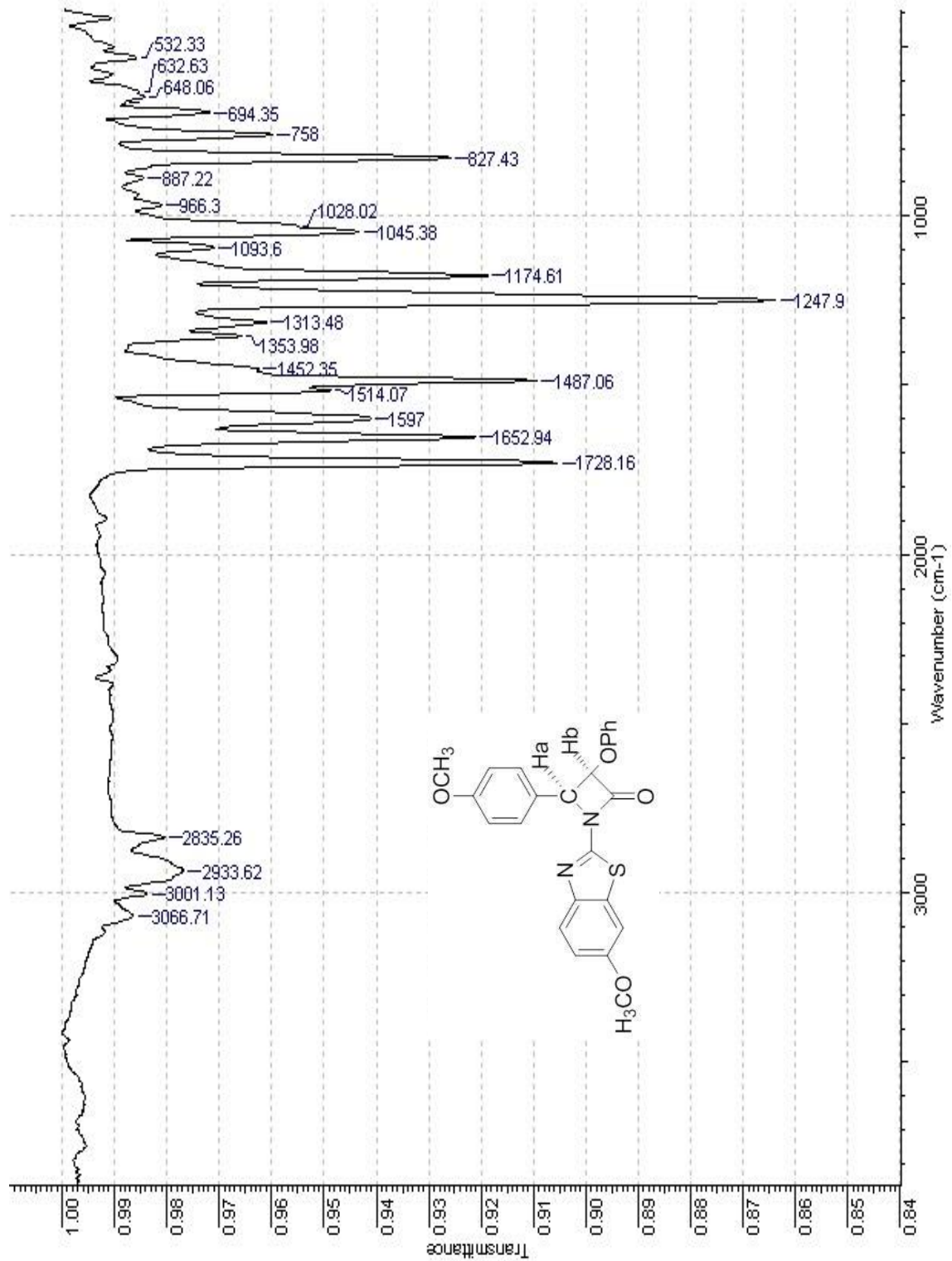
Ek Açıklama-A.12: 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azetidin-2-on (2e) IR Spektrumu



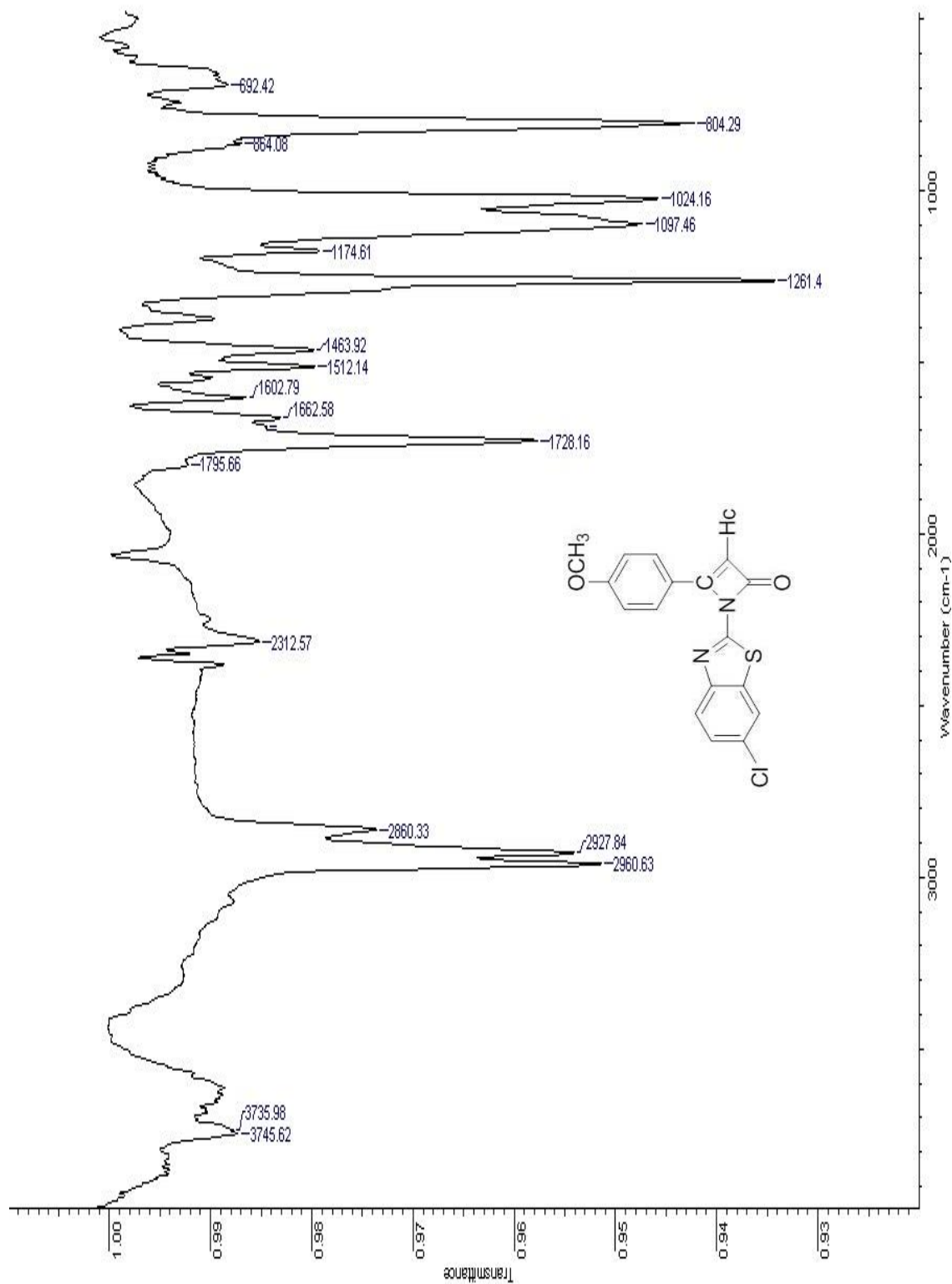
Ek Açıklama-A.13: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3e)
IR Spektrumu



Ek Açıklama-A.14: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)-3-fenoksiazetidinin 2-on (4e) IR Spektrumu

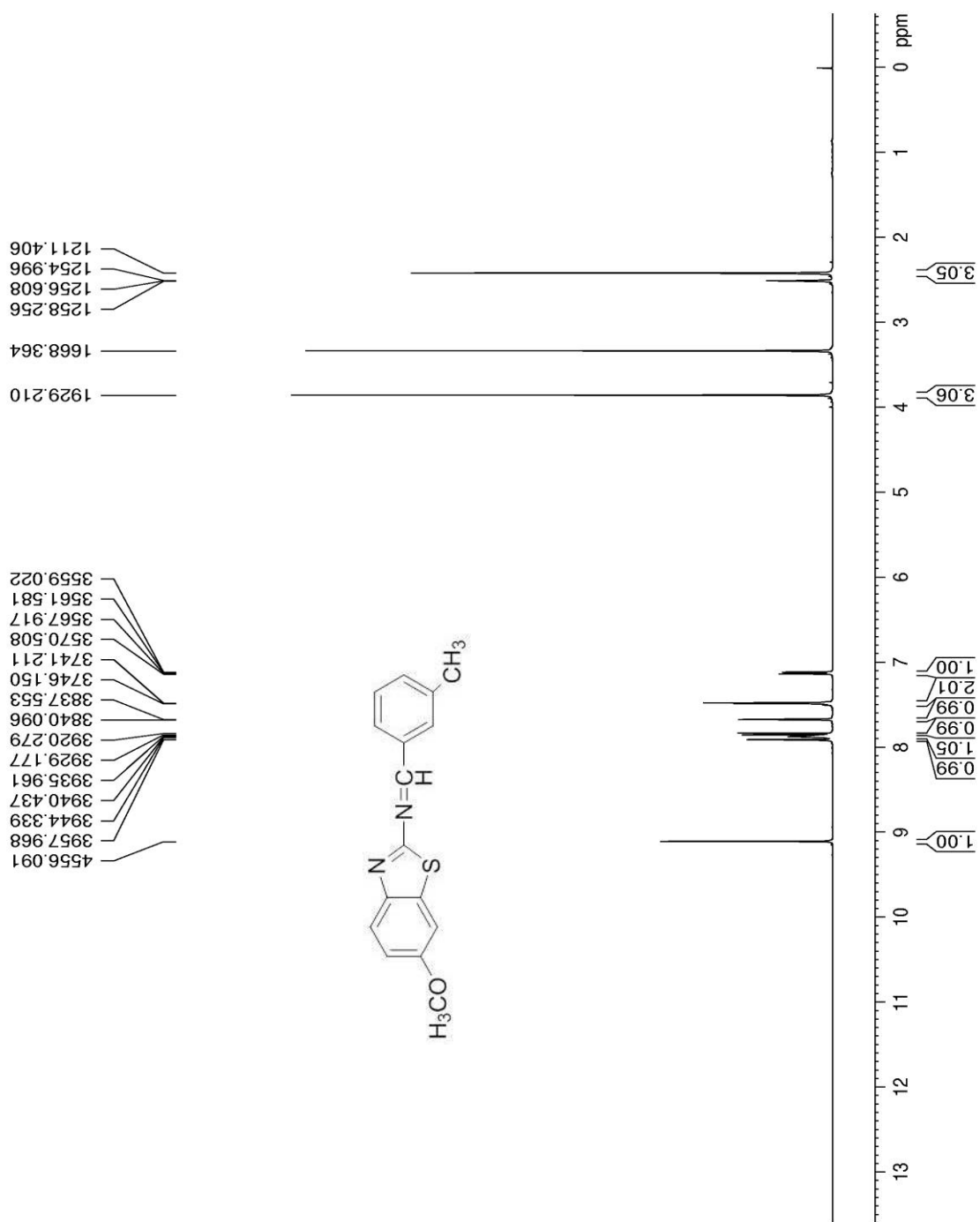


Ek Açıklama-A.15: 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3f) IR Spektrumu

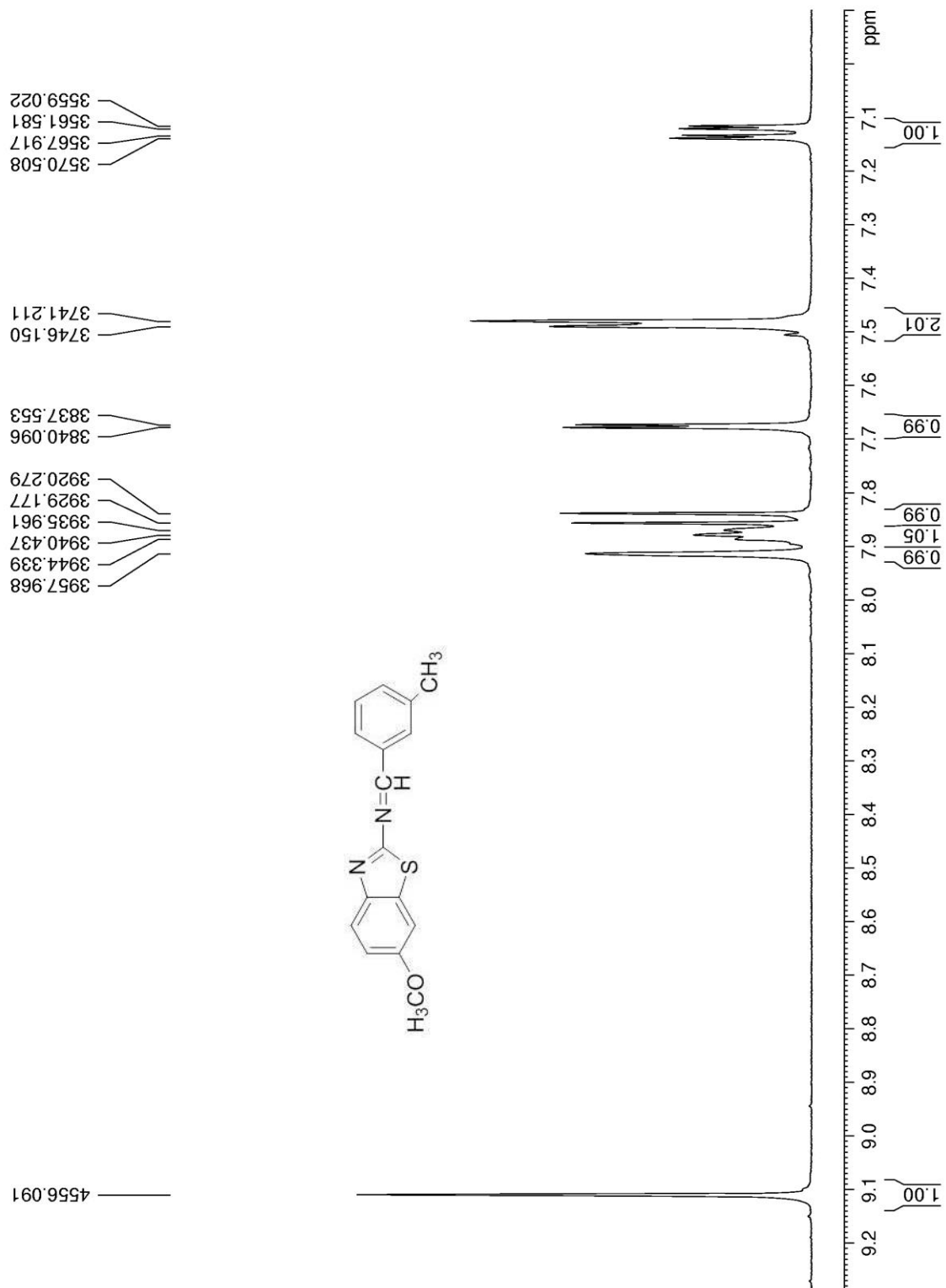


Ek Açıklama-B: ^1H NMR Spektroskopisi Analiz Raporları

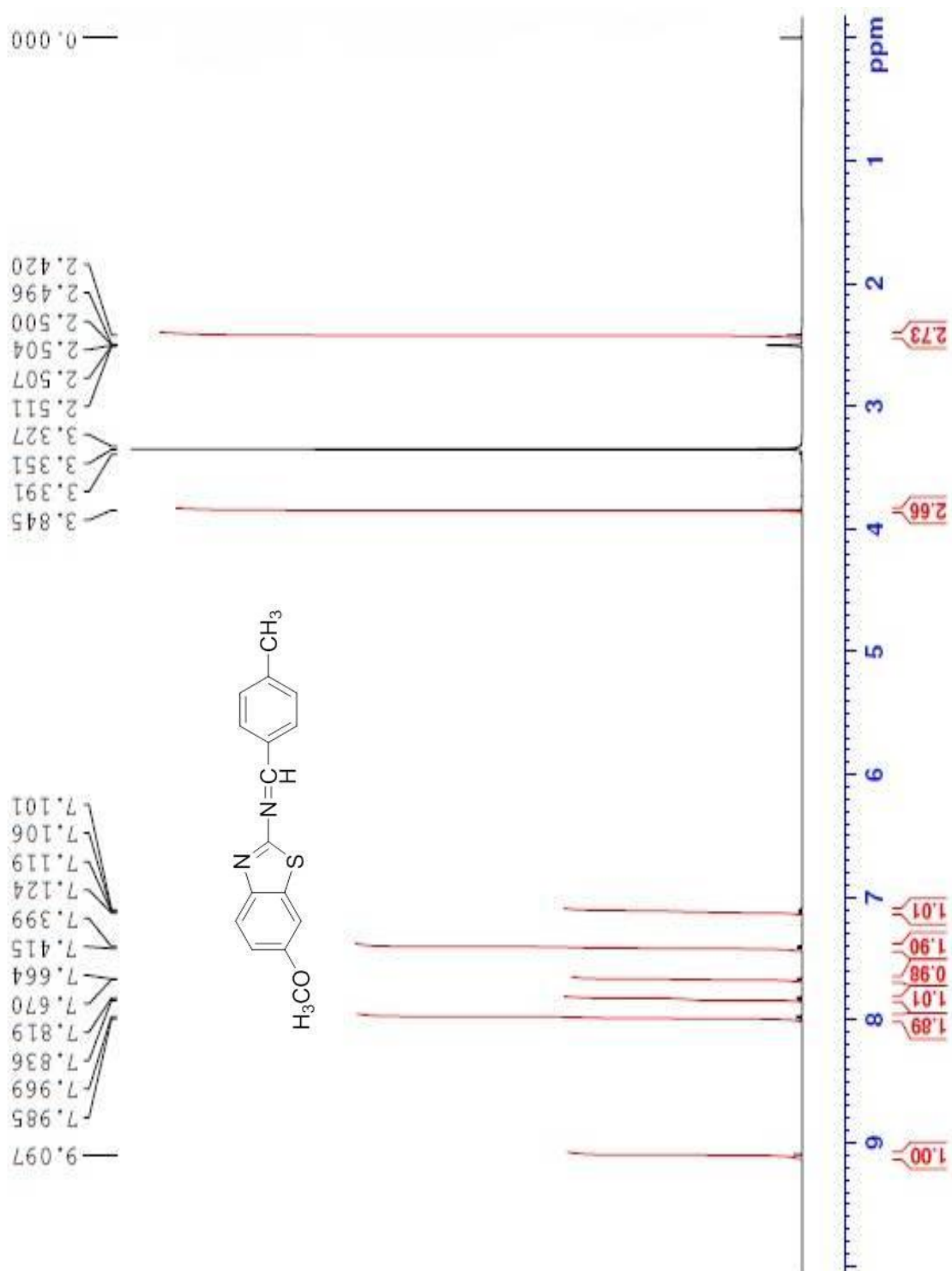
Ek Açıklama-B.1a: 6-Metoksi-*N*-(3-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1a) ^1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6)



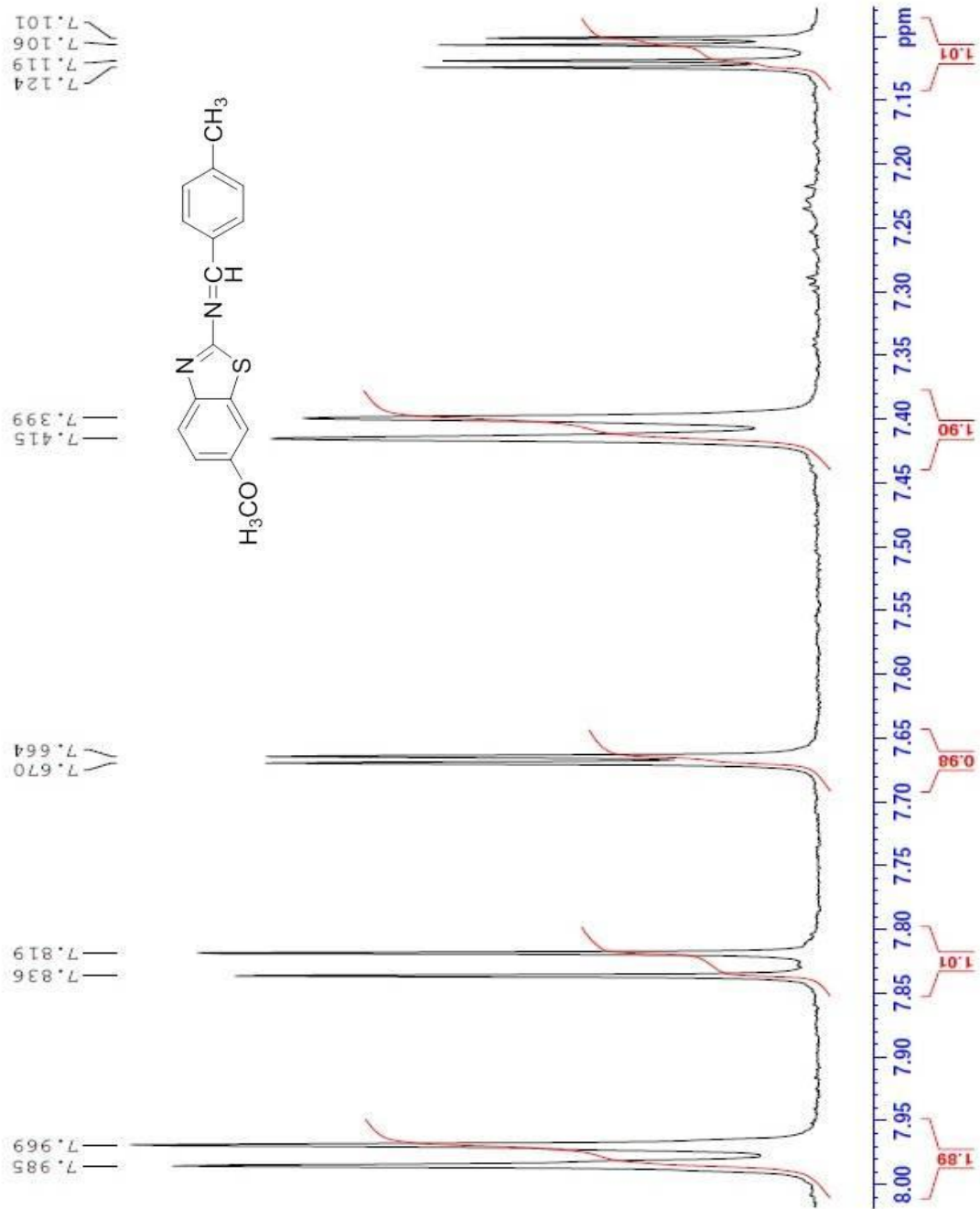
Ek Açıklama-B.1b: 6-Metoksi-*N*-(3-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1a) $^1\text{H-NMR}$
Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- d_6)



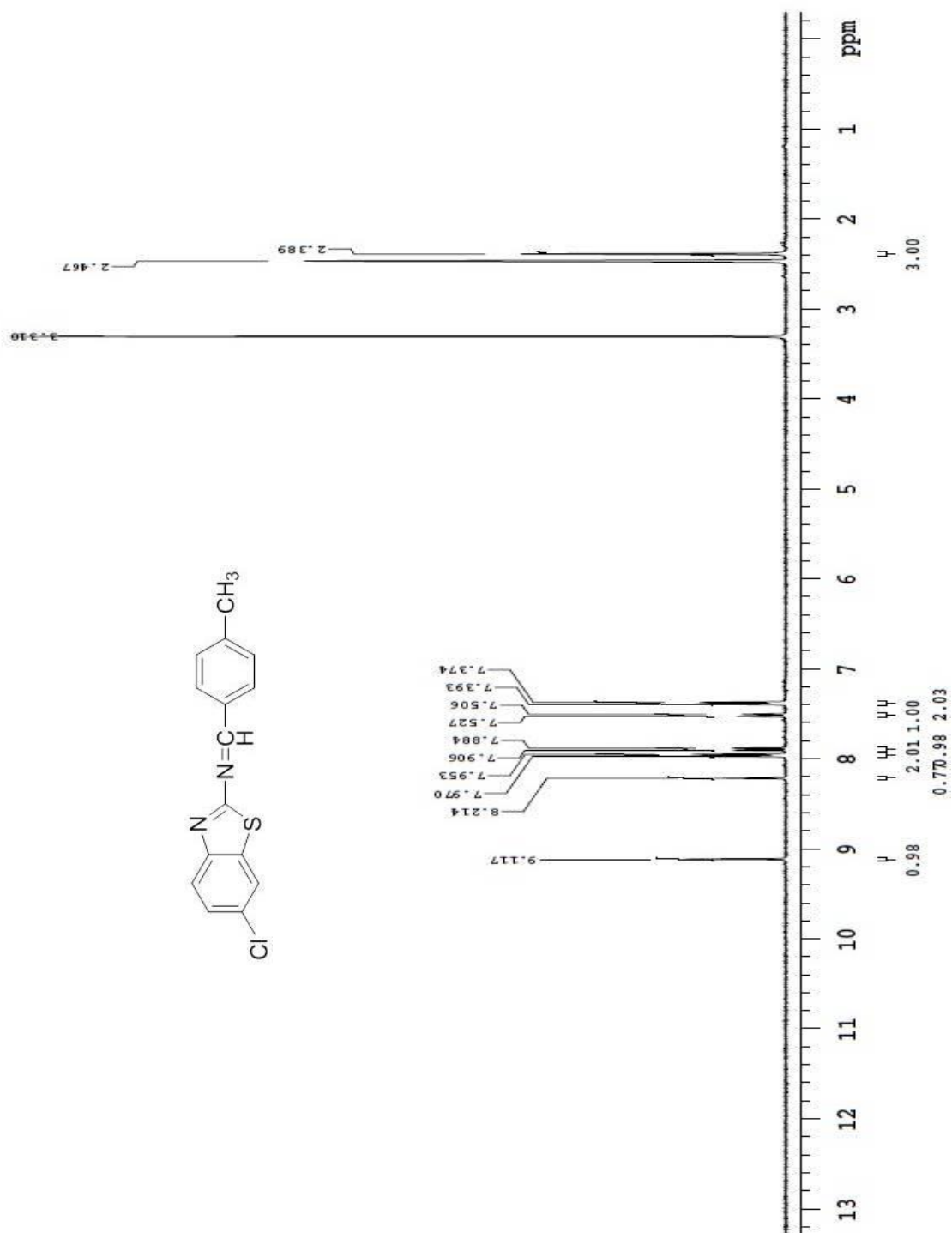
Ek Açıklama-B.2a: 6-Metoksi-*N*-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1b) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO- d_6)



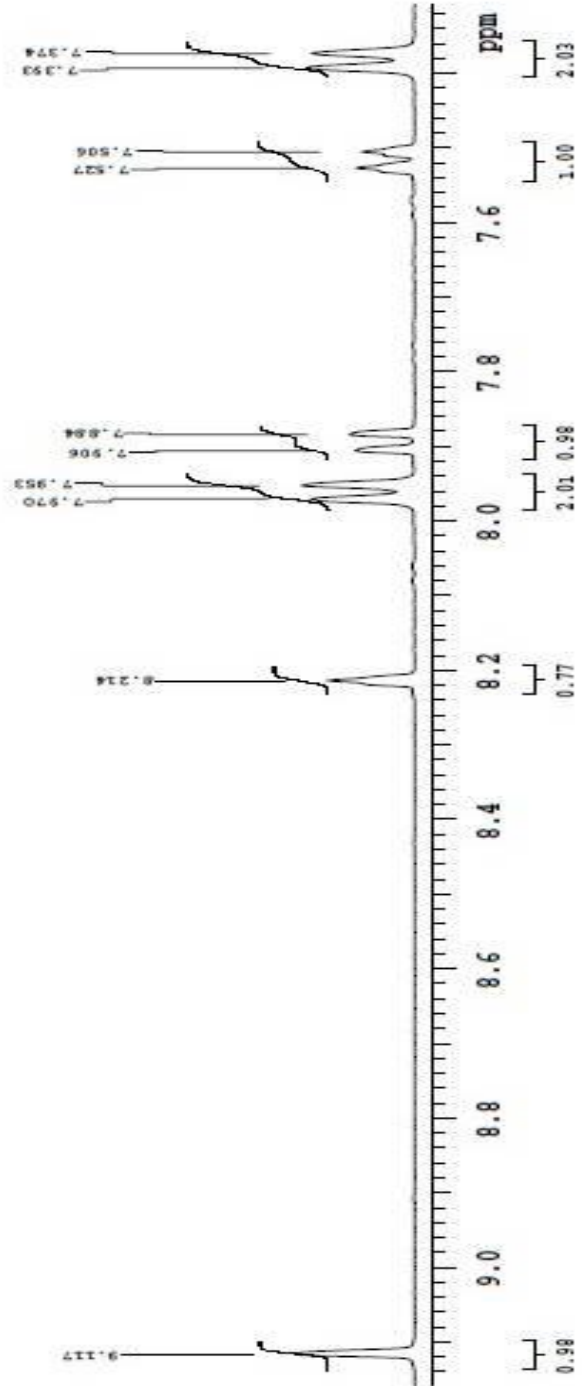
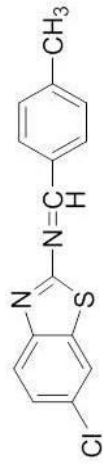
Ek Açıklama-B.2b: 6-Metoksi-*N*-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1b) $^1\text{H-NMR}$
Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- d_6)



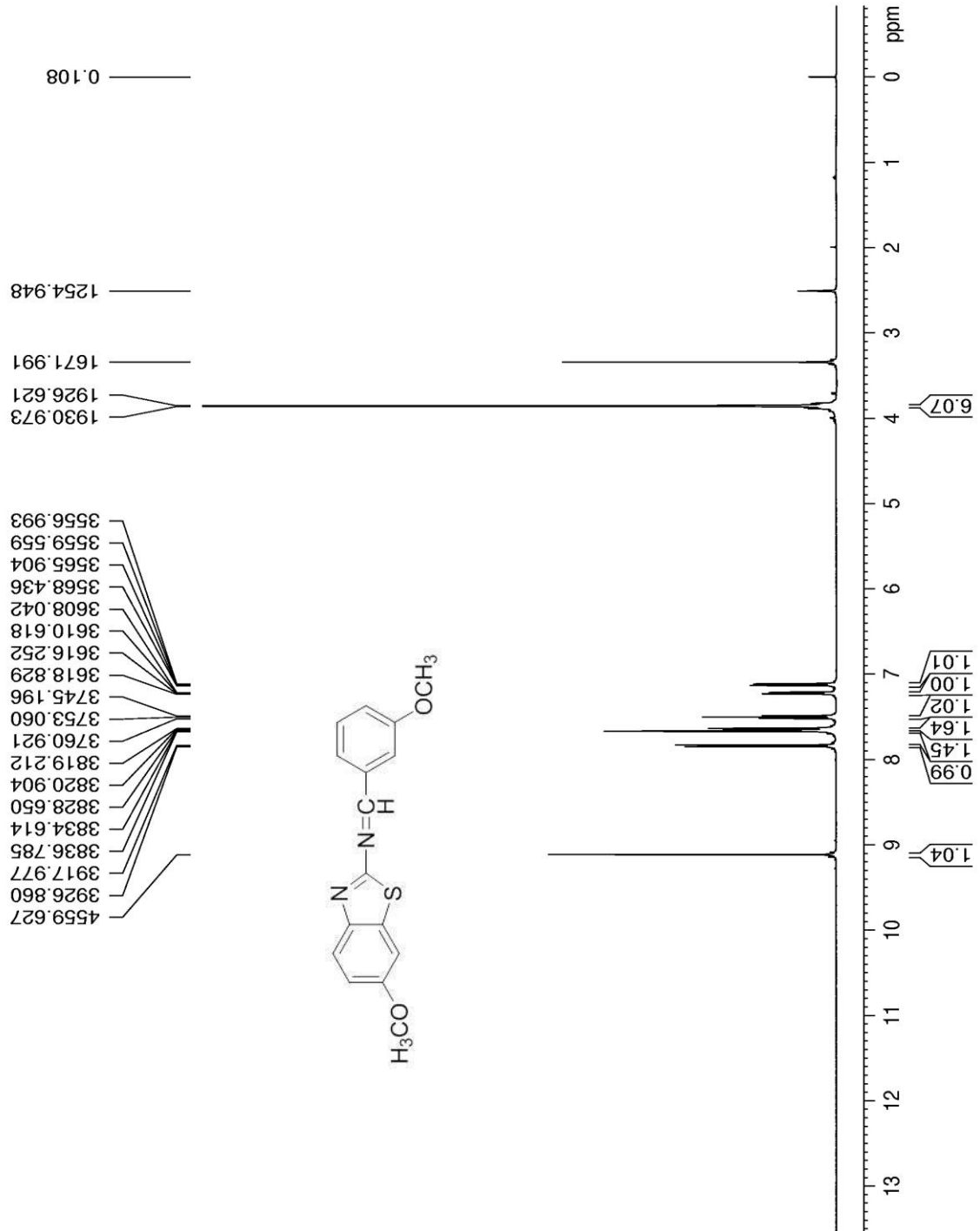
Ek Açıklama-B.3a: 6-Kloro-*N*-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1c) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO- d_6)



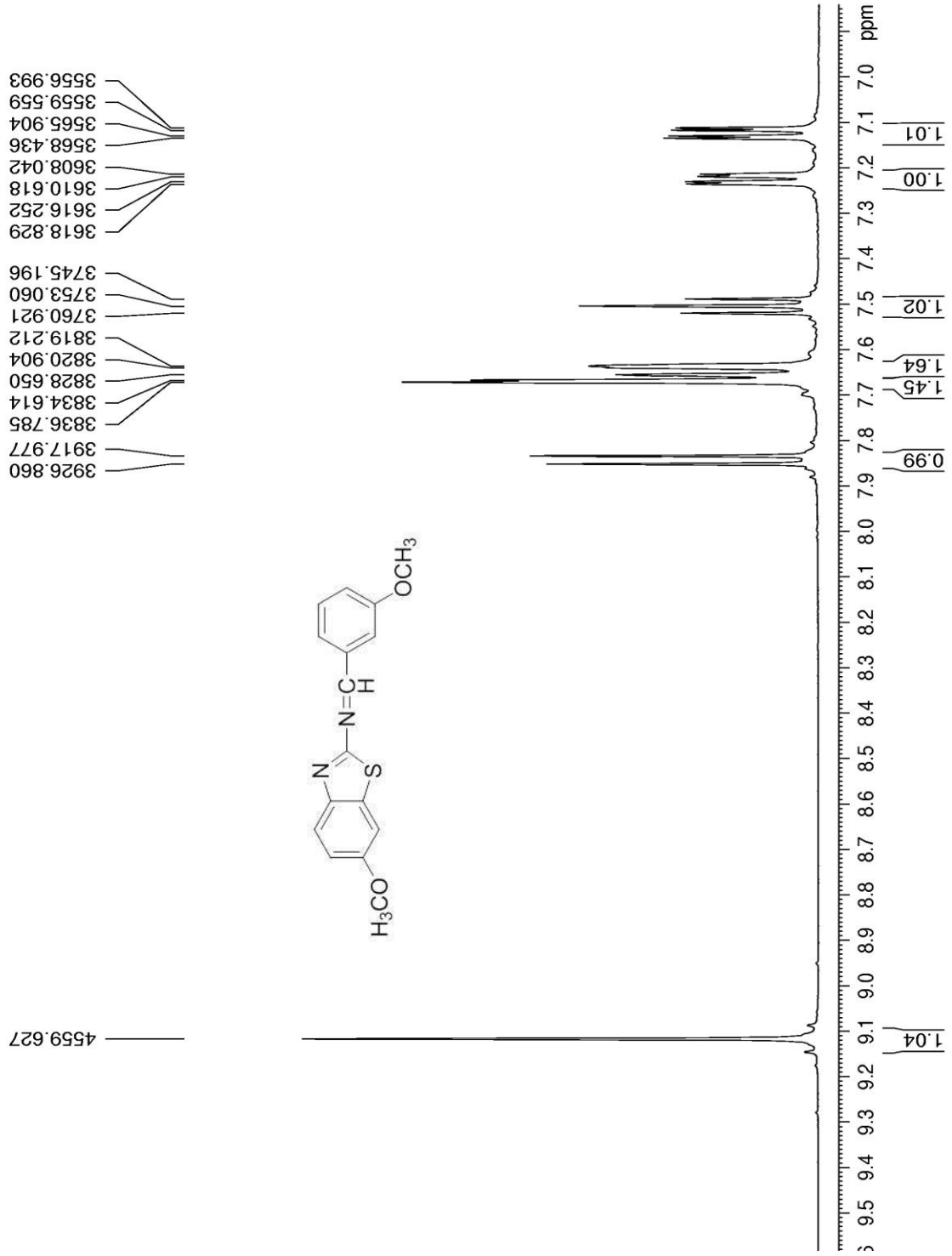
Ek Açıklama-B.3b: 6-Kloro-*N*-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1c) $^1\text{H-NMR}$
Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- d_6)



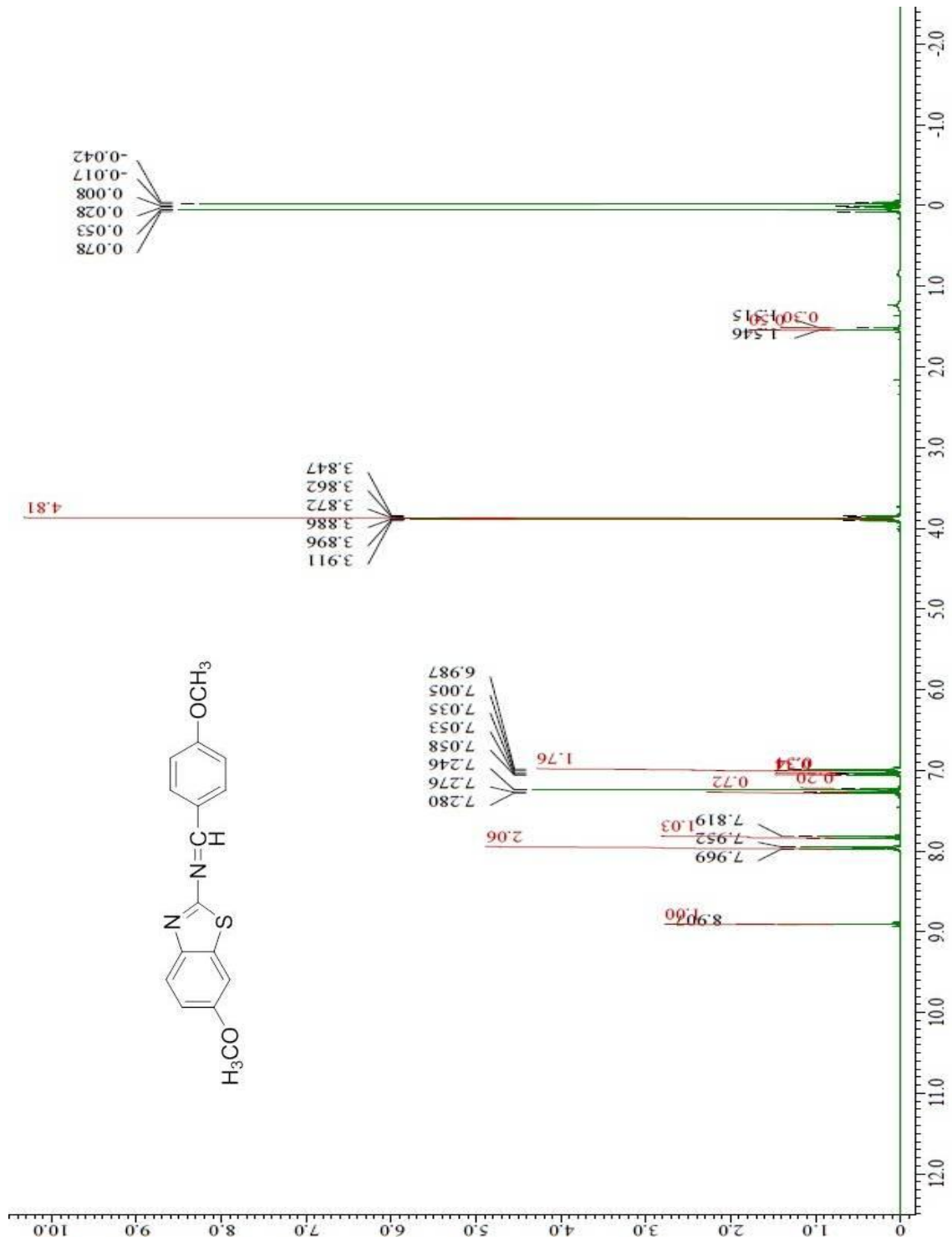
Ek Açıklama-B.4a: 6-Metoksi-*N*-(3-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1d) ^1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6)



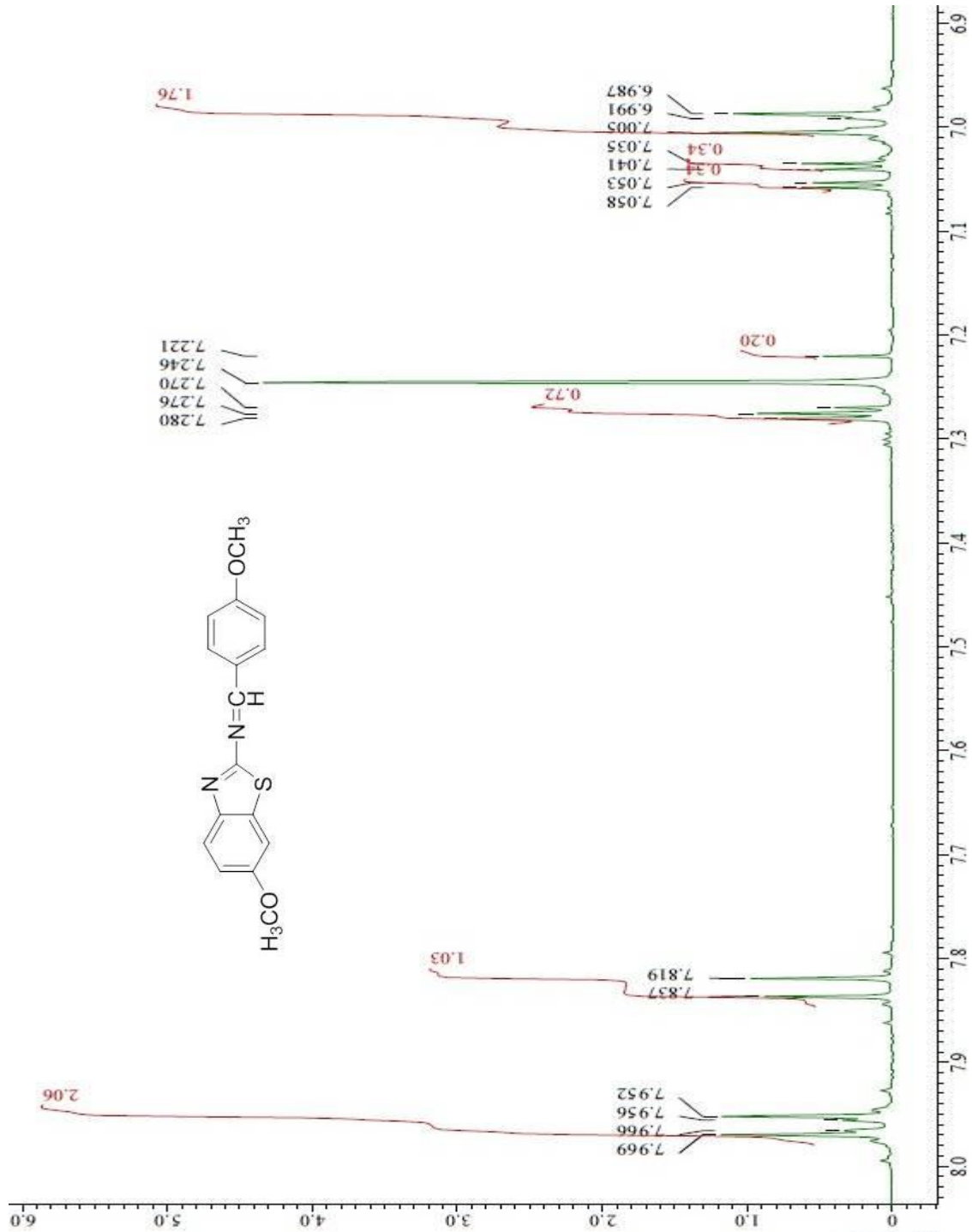
Ek Açıklama-B.4b: 6-Metoksi-*N*-(3-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1d) ^1H -NMR Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- d_6)



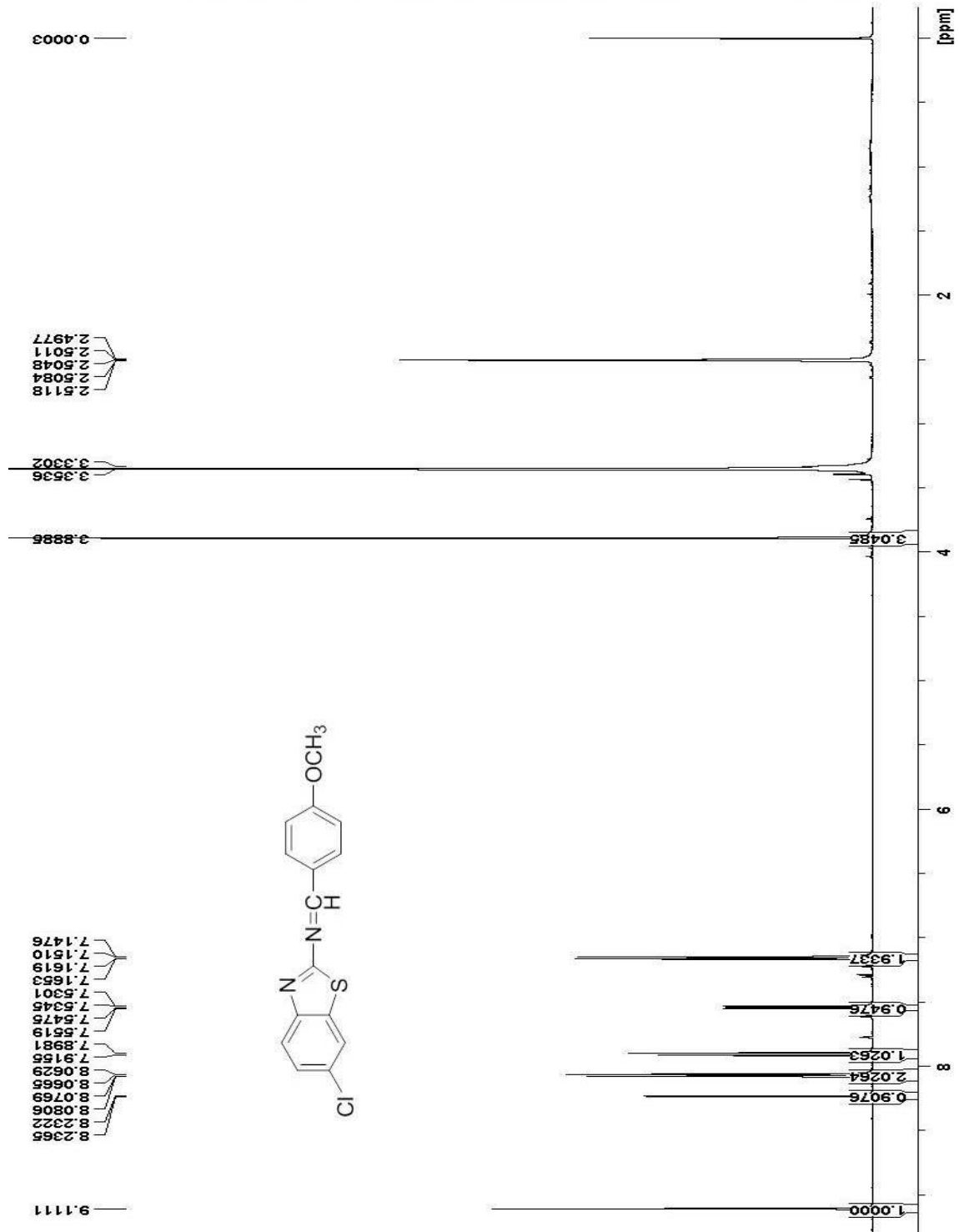
Ek Açıklama-B.5a: 6-Metoksi-*N*-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1e) ^1H -NMR Spektrumu (CHCl_3-d_1)



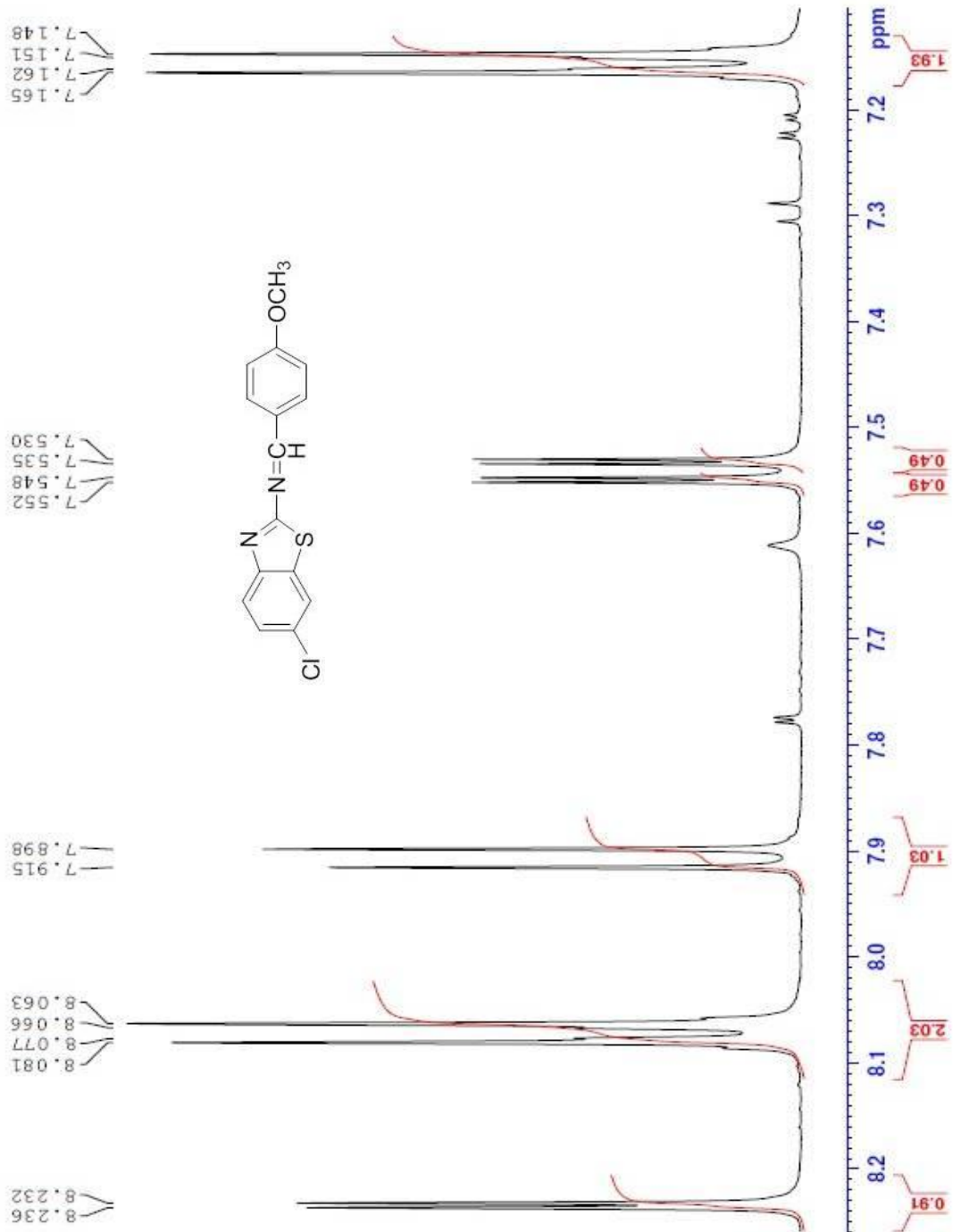
Ek Açıklama-B.5b: 6-Metoksi-*N*-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1e) ^1H -NMR Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (CHCl_3-d_1)



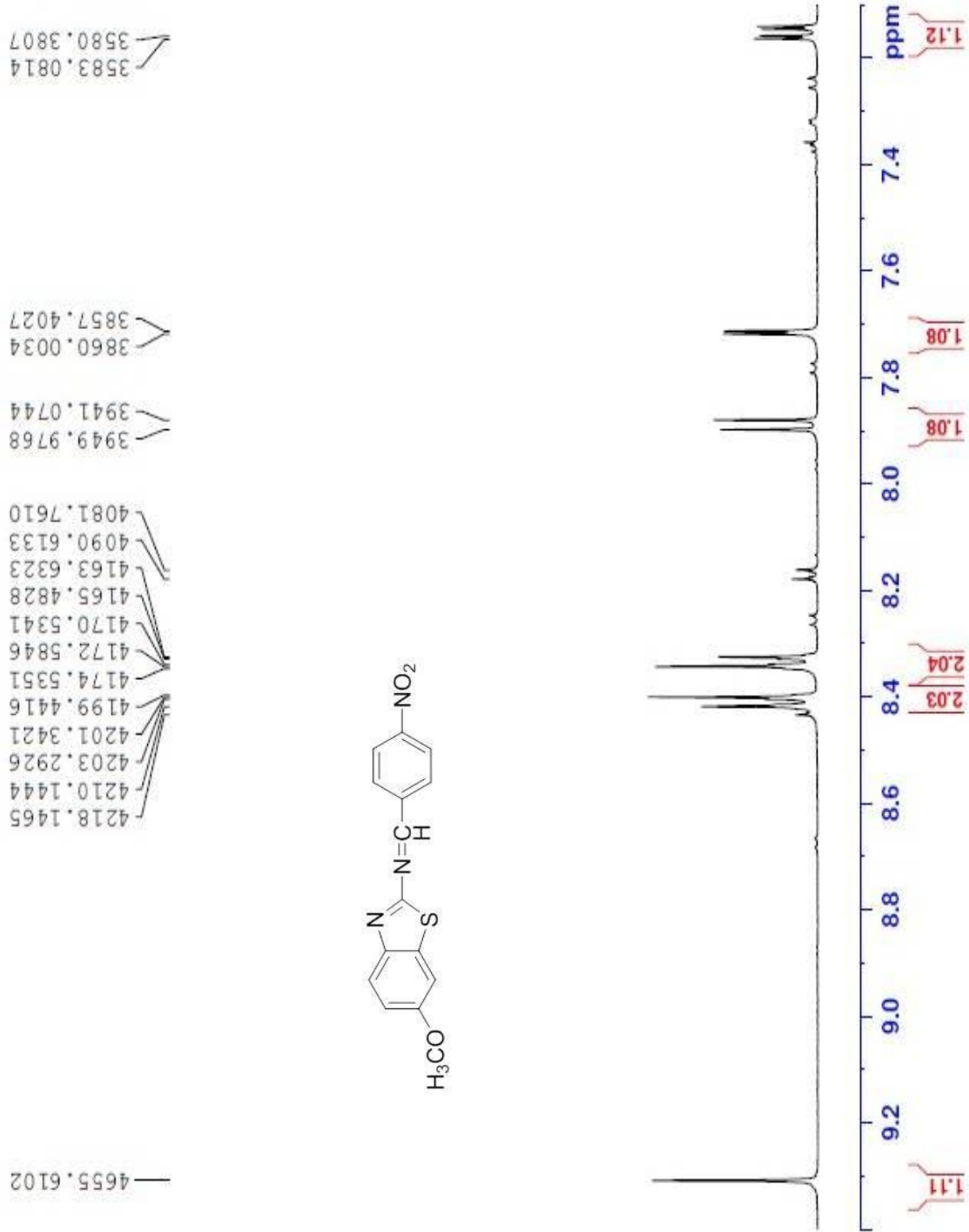
Ek Açıklama-B.6a: 6-Kloro-*N*-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1f) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)



Ek Açıklama-B.6b: 6-Kloro-*N*-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1f) $^1\text{H-NMR}$
Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- d_6)



Ek Açıklama-B.7b: 6-Metoksi-*N*-(4-nitrobenziliden)benzotiyazol-2-amin (1g) $^1\text{H-NMR}$ Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- d_6)



3583.0814
3580.3807

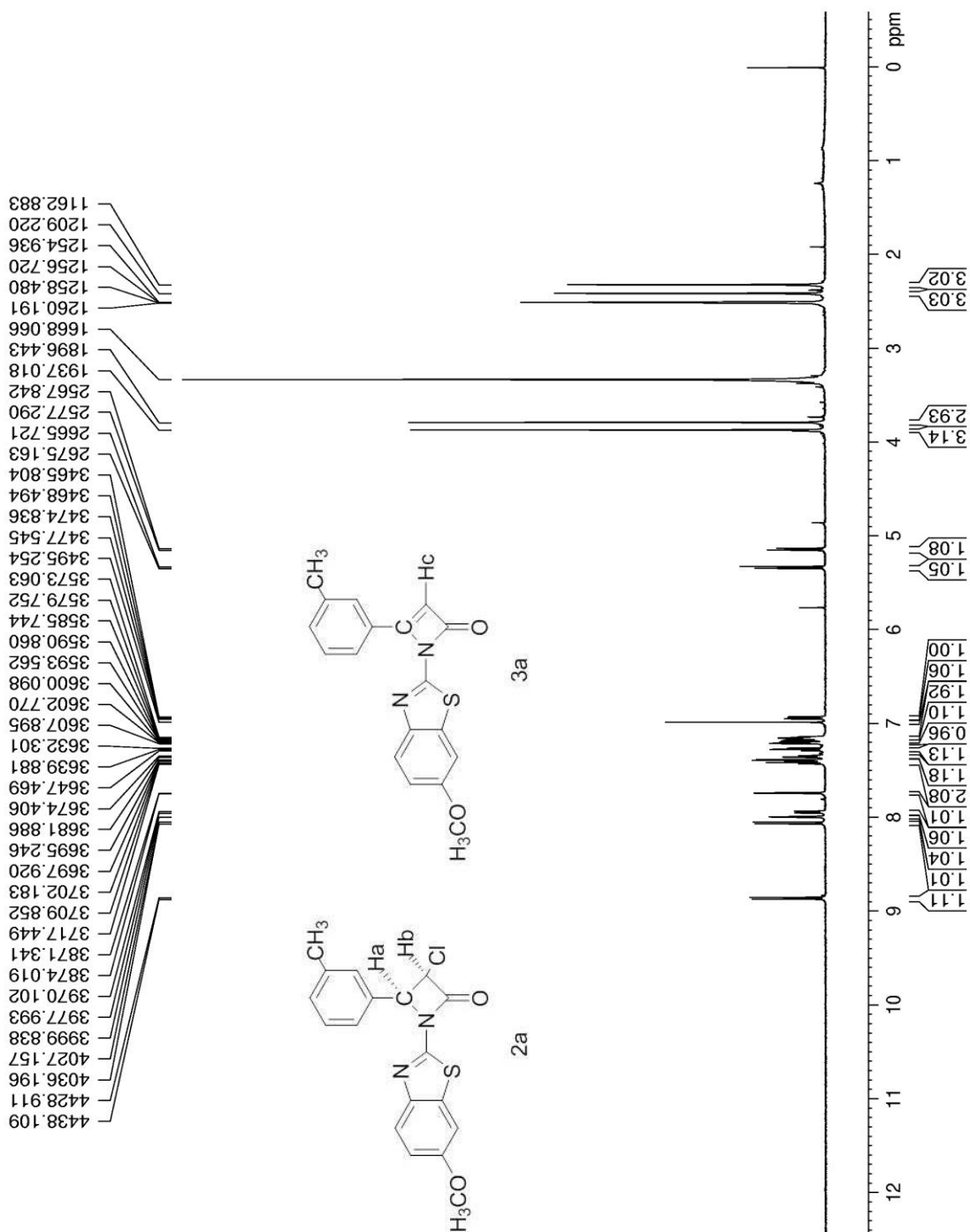
3857.4027
3860.0034

3941.0744
3949.9768

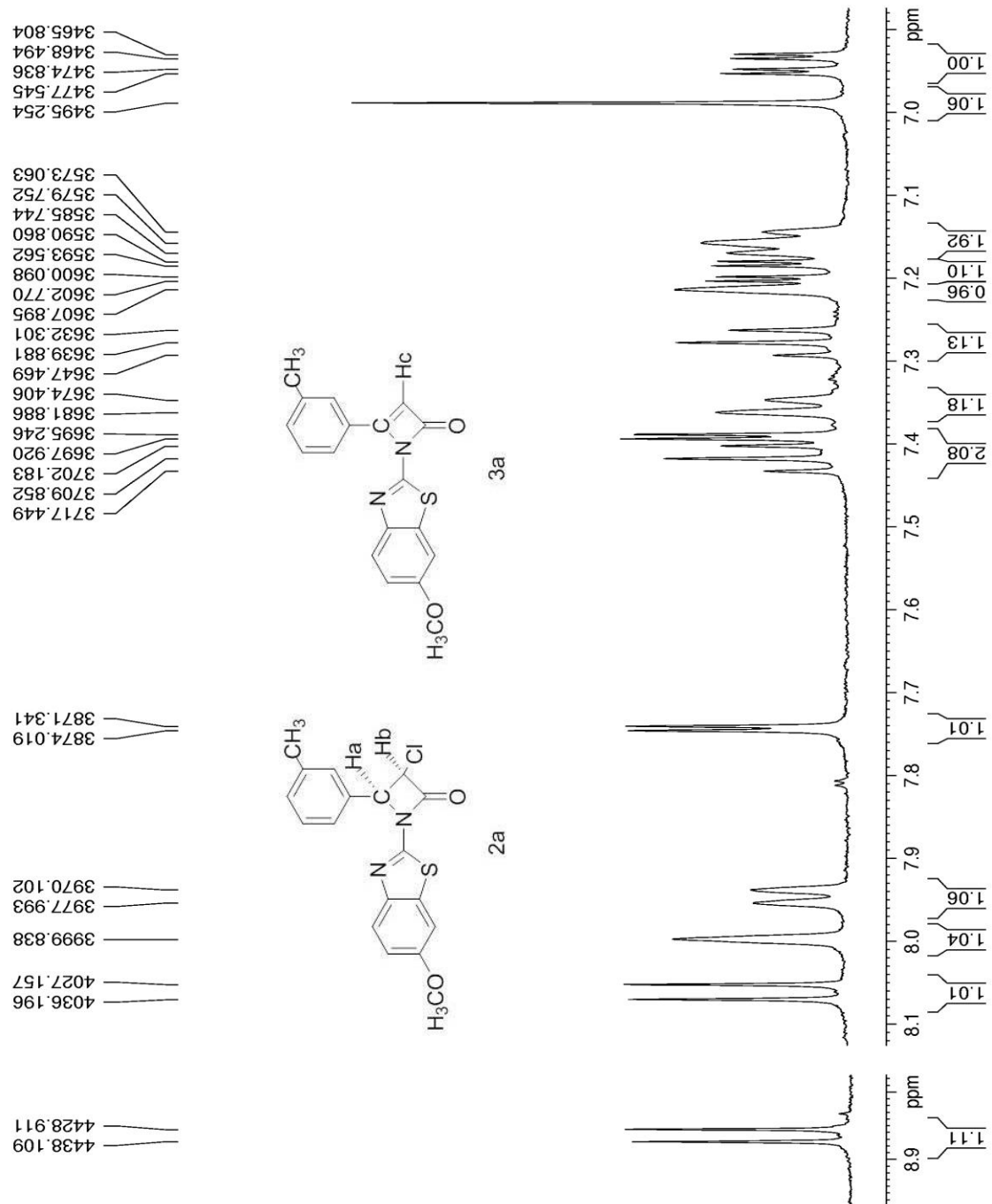
4081.7610
4090.6133
4163.6323
4165.4828
4170.5341
4172.5846
4174.5351
4199.4416
4201.3421
4203.2926
4210.1444
4218.1465

4655.6102

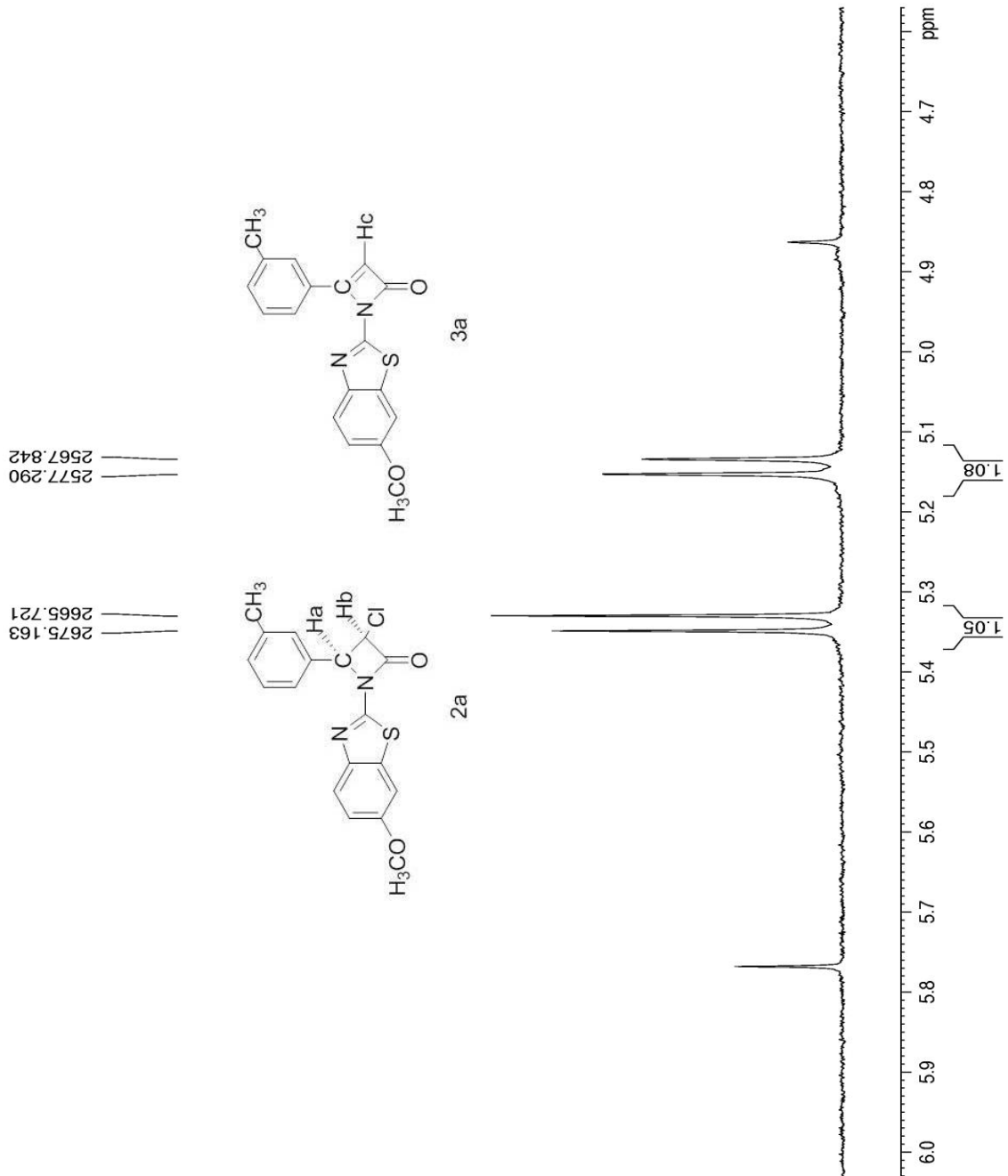
Ek Açıklama-B.8a: 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-m-tolilazetididin-2-on (2a) ve 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-m-tolilazetididin-2-on (3a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO- d_6)



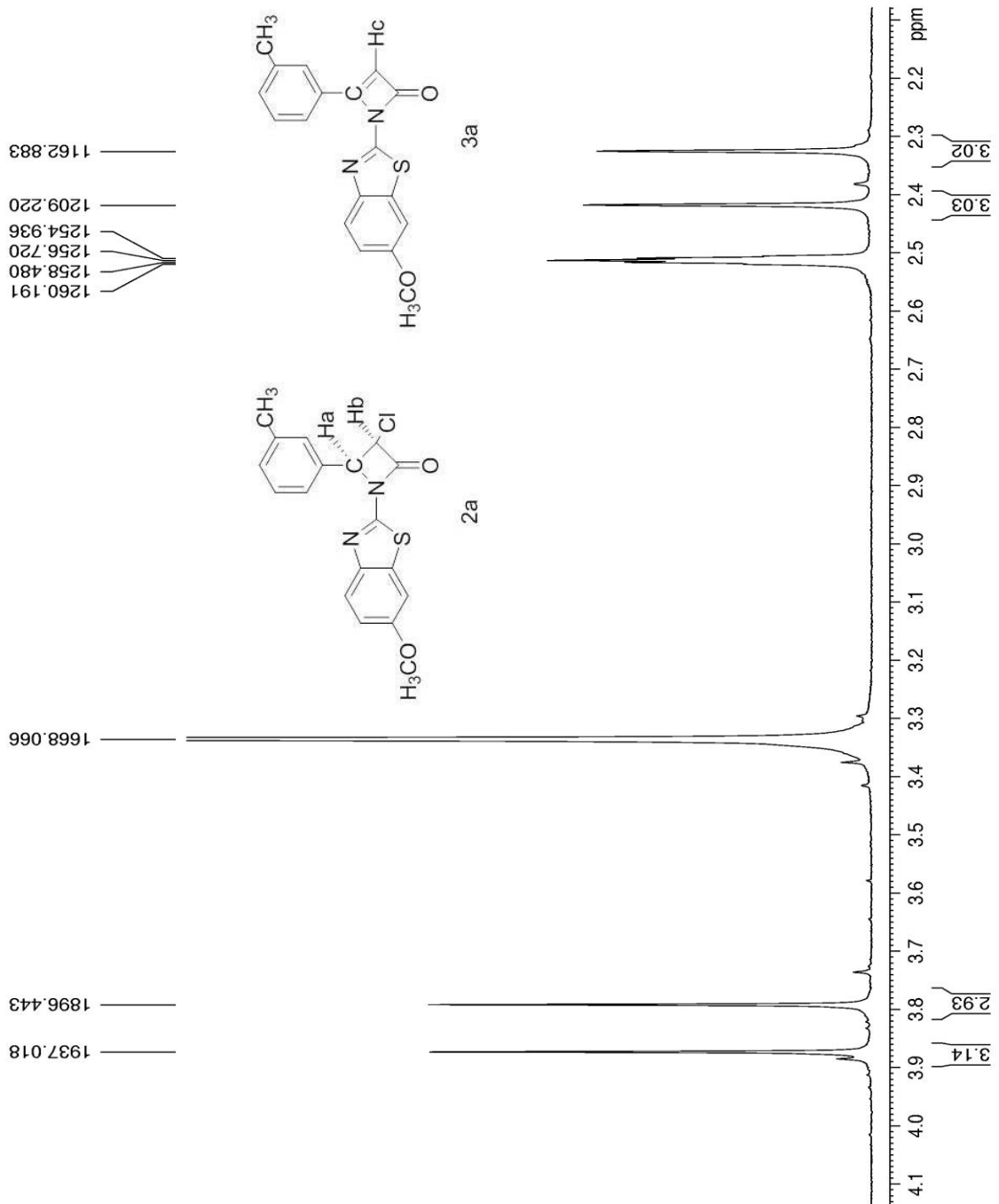
Ek Açıklama-B.8b: 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-m-tolilazetidin-2-on (2a) ve 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-m-tolilazetidin-2-on (3a) $^1\text{H-NMR}$ Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)



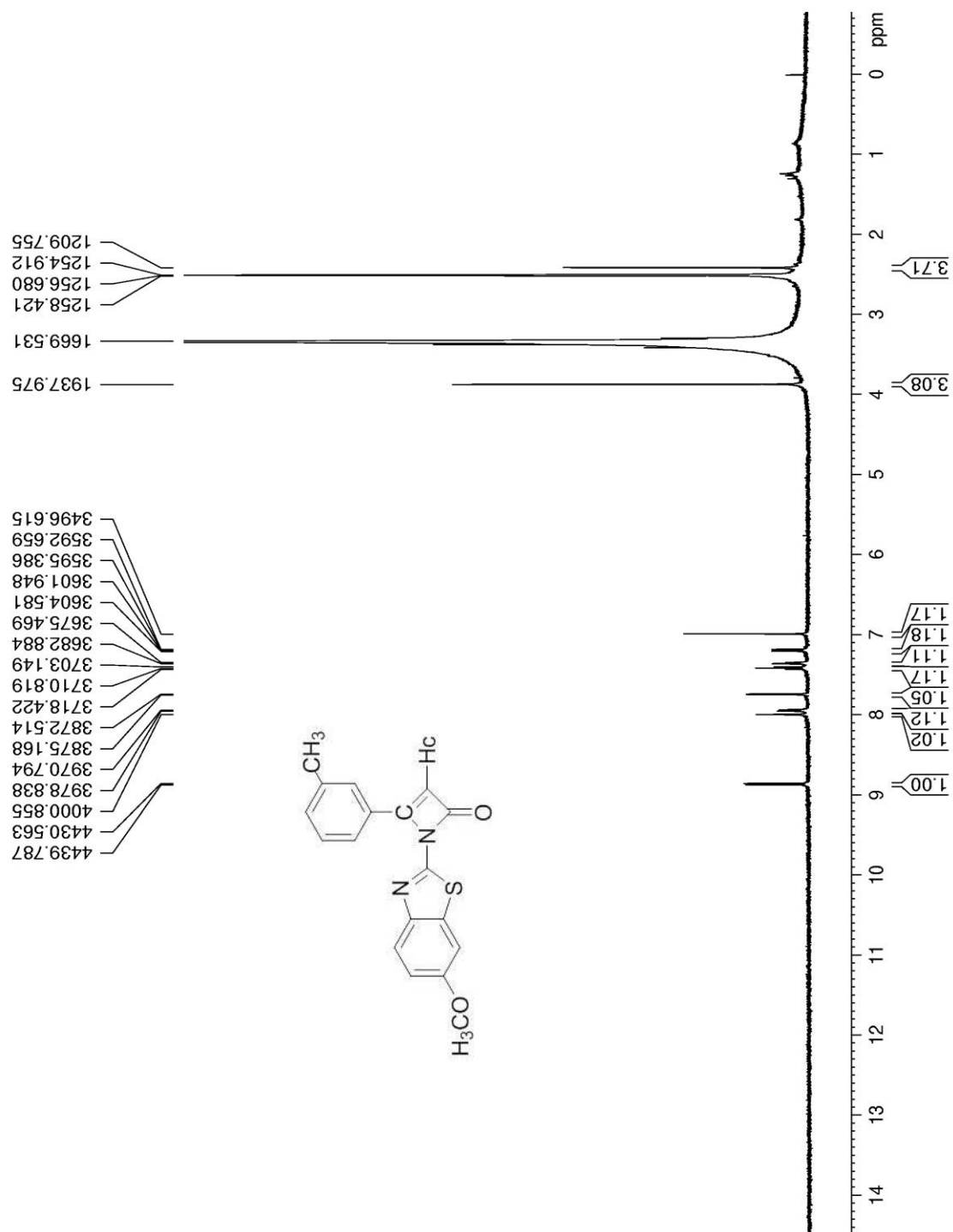
Ek Açıklama-B.8c: 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-m-tolilazetidin-2-on (2a) ve 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-m-tolilazetidin-2(1H)-on (3a) $^1\text{H-NMR}$ Alifatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- d_6)



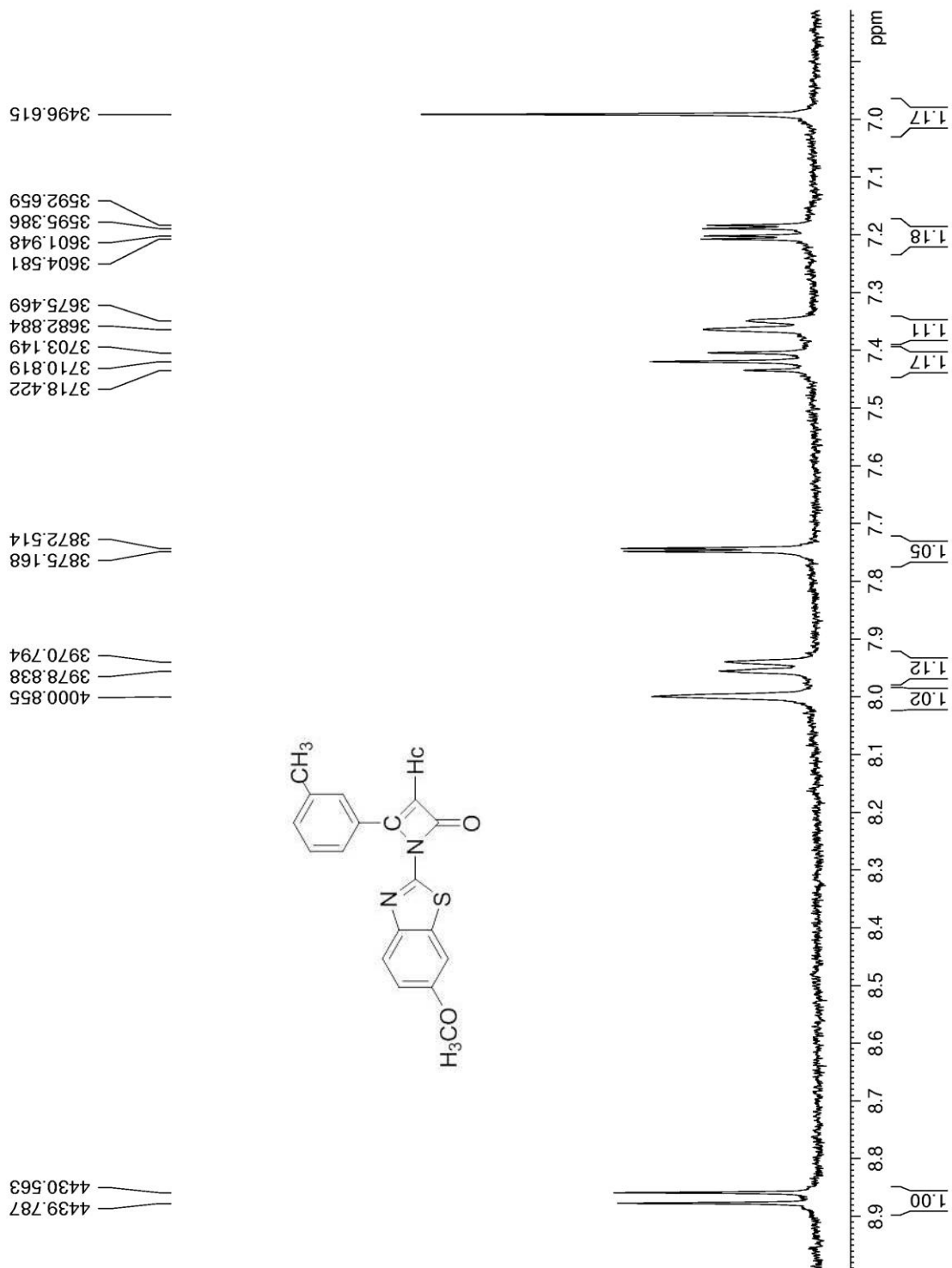
Ek Açıklama-B.8d: 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-m-tolilazetidin-2-on (2a) ve 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-m-tolilazetidin-2(on) (3a) $^1\text{H-NMR}$ Alifatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- d_6)



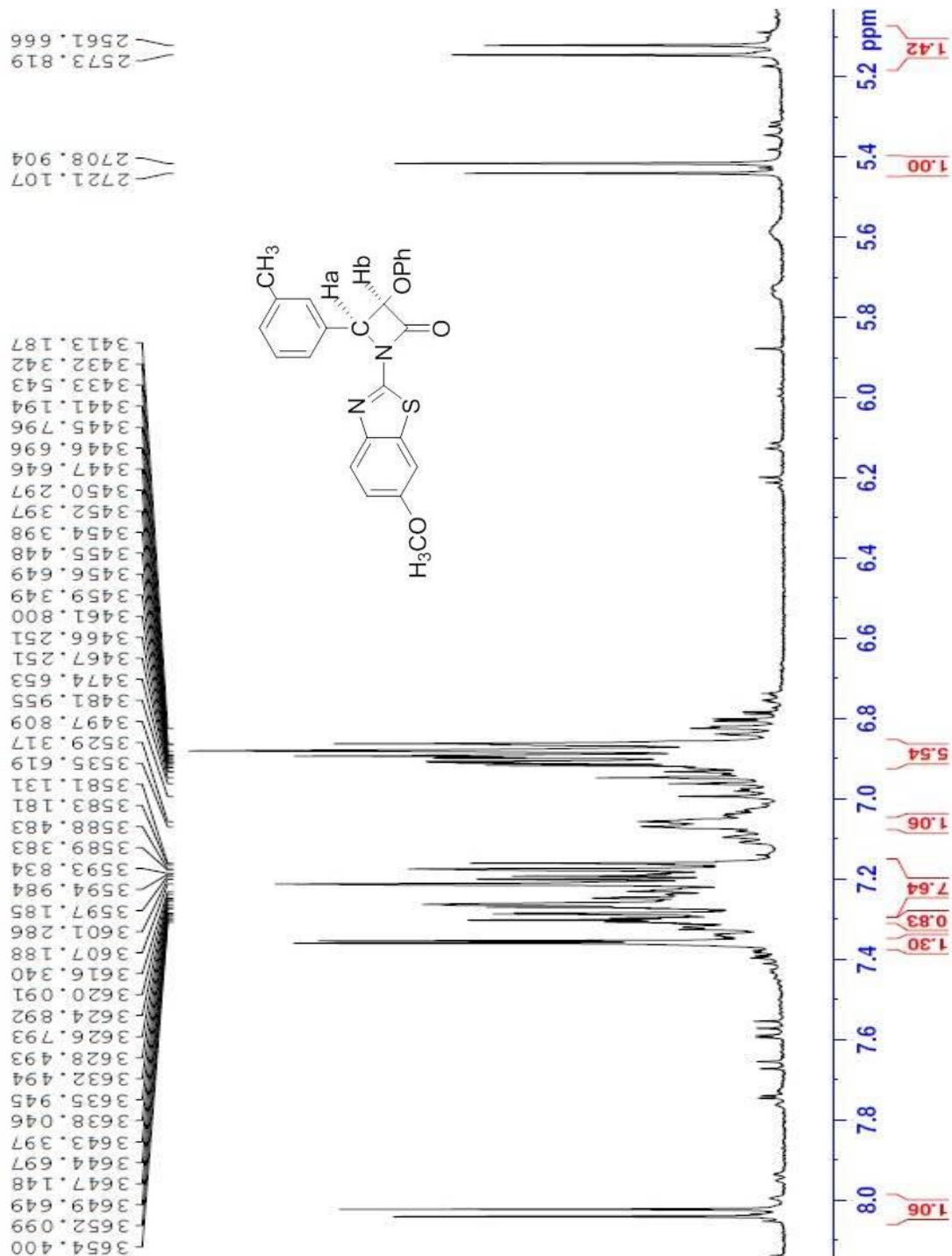
Ek Açıklama-B.9a: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-m-tolilazet-2(1H)-on (3a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO- d_6)



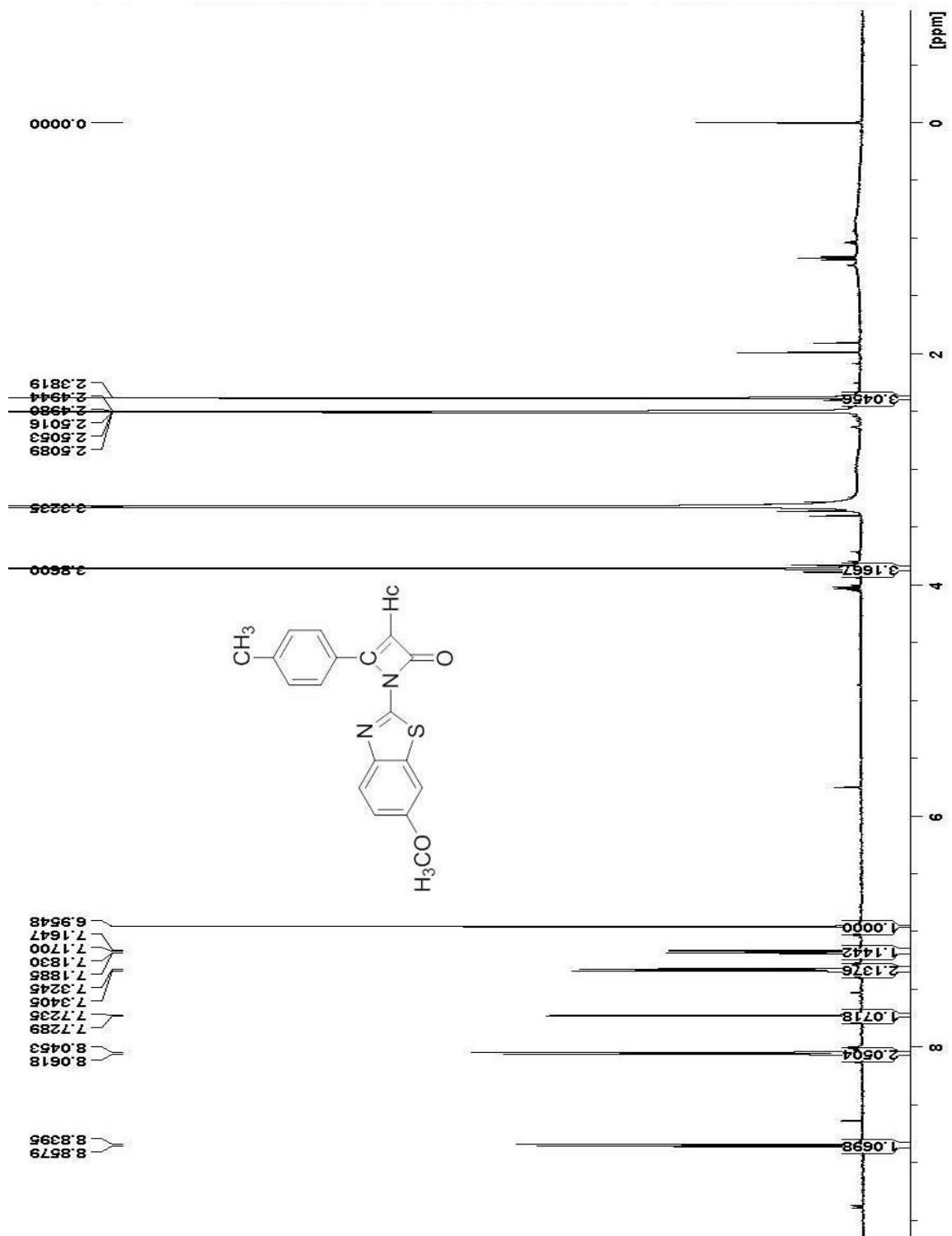
Ek Açıklama-B.9b: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-m-tolilazet-2(1H)-on (3a) $^1\text{H-NMR}$
Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- d_6)



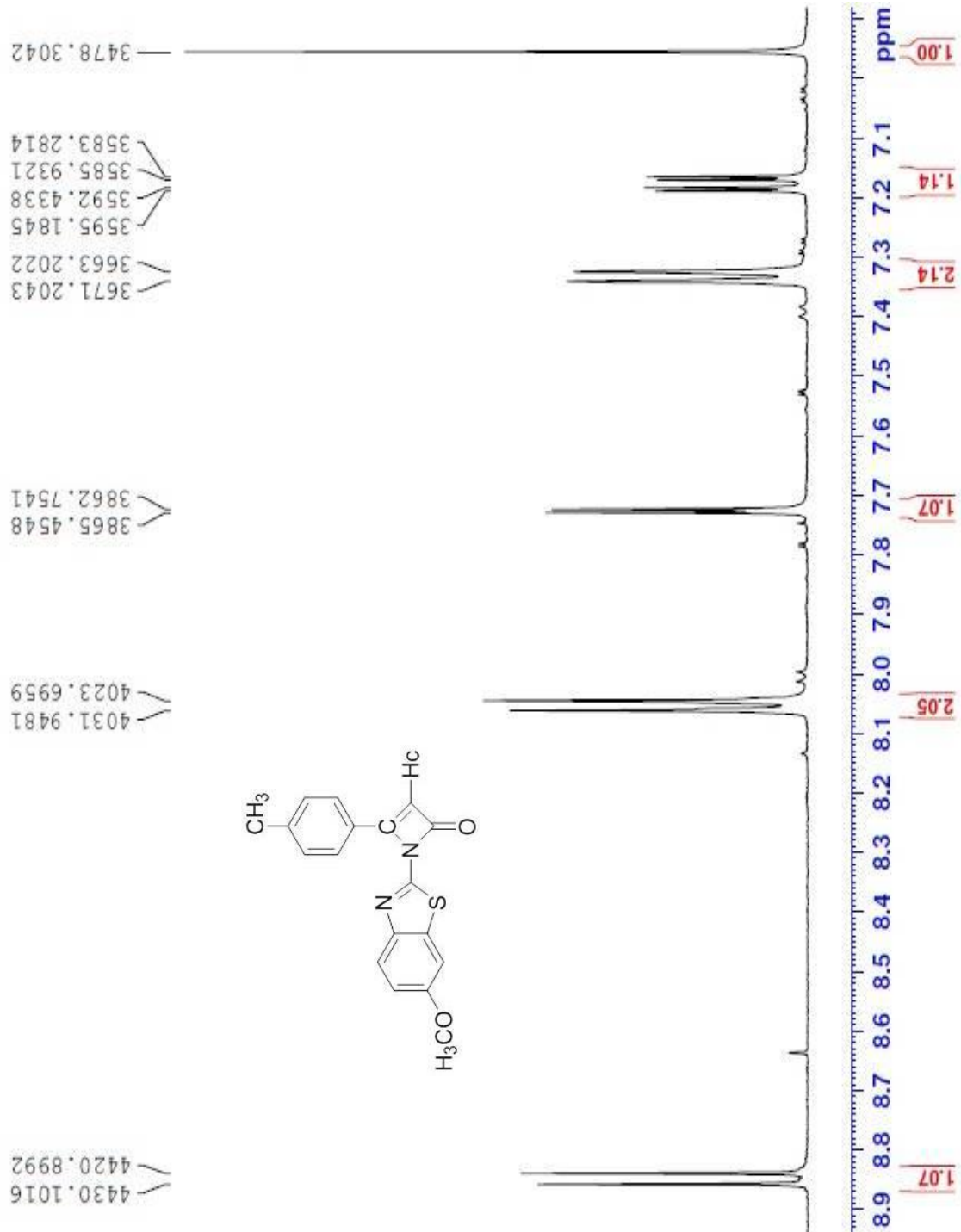
Ek Açıklama-B.10b: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-3-fenoksi-4-m-tolilazetidin-2-on (4a)
¹H-NMR Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO-d₆)



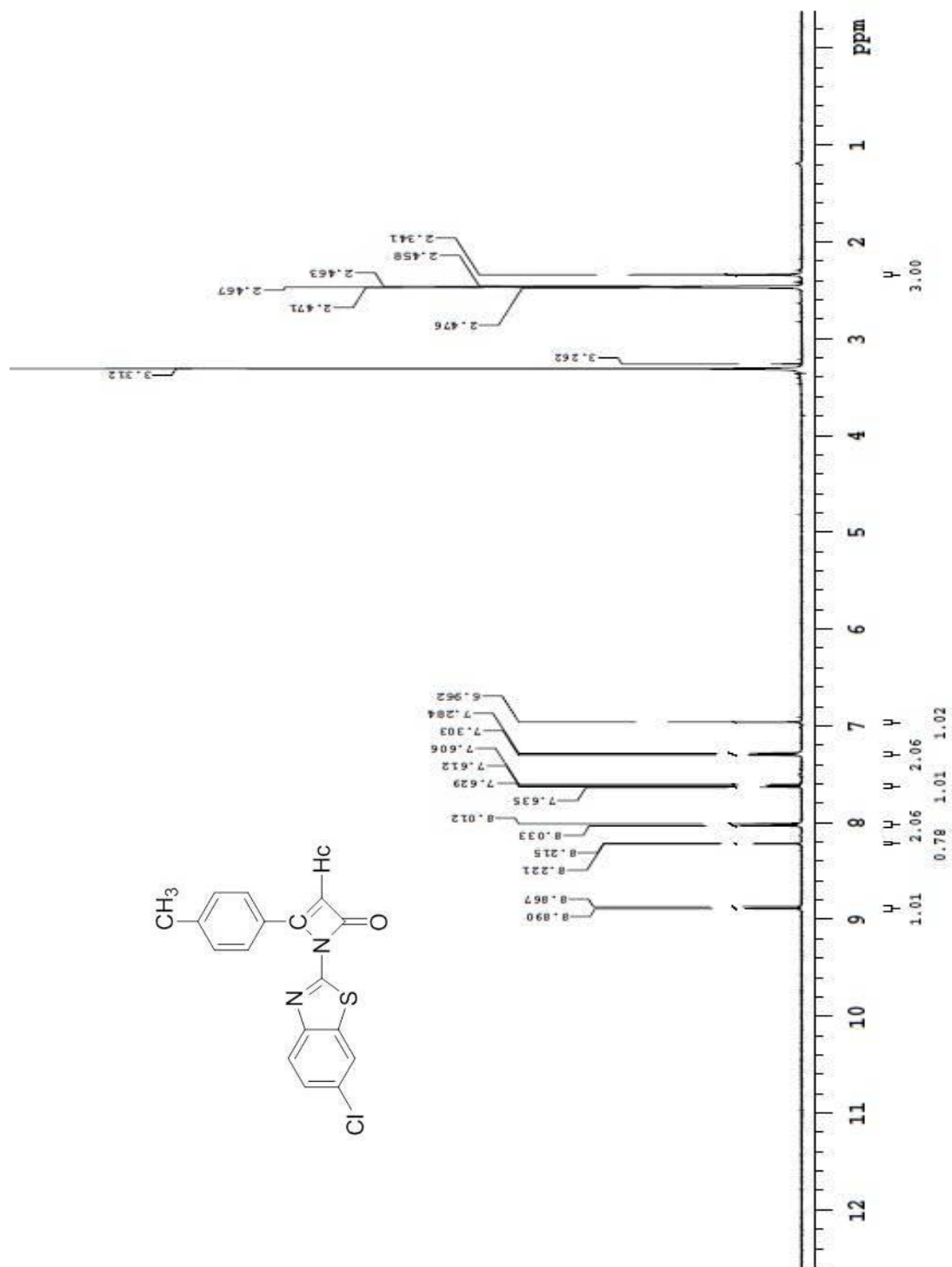
Ek Açıklama-B.11a: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-p-tolilazet-2(1H)-on (3b) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO- d_6)



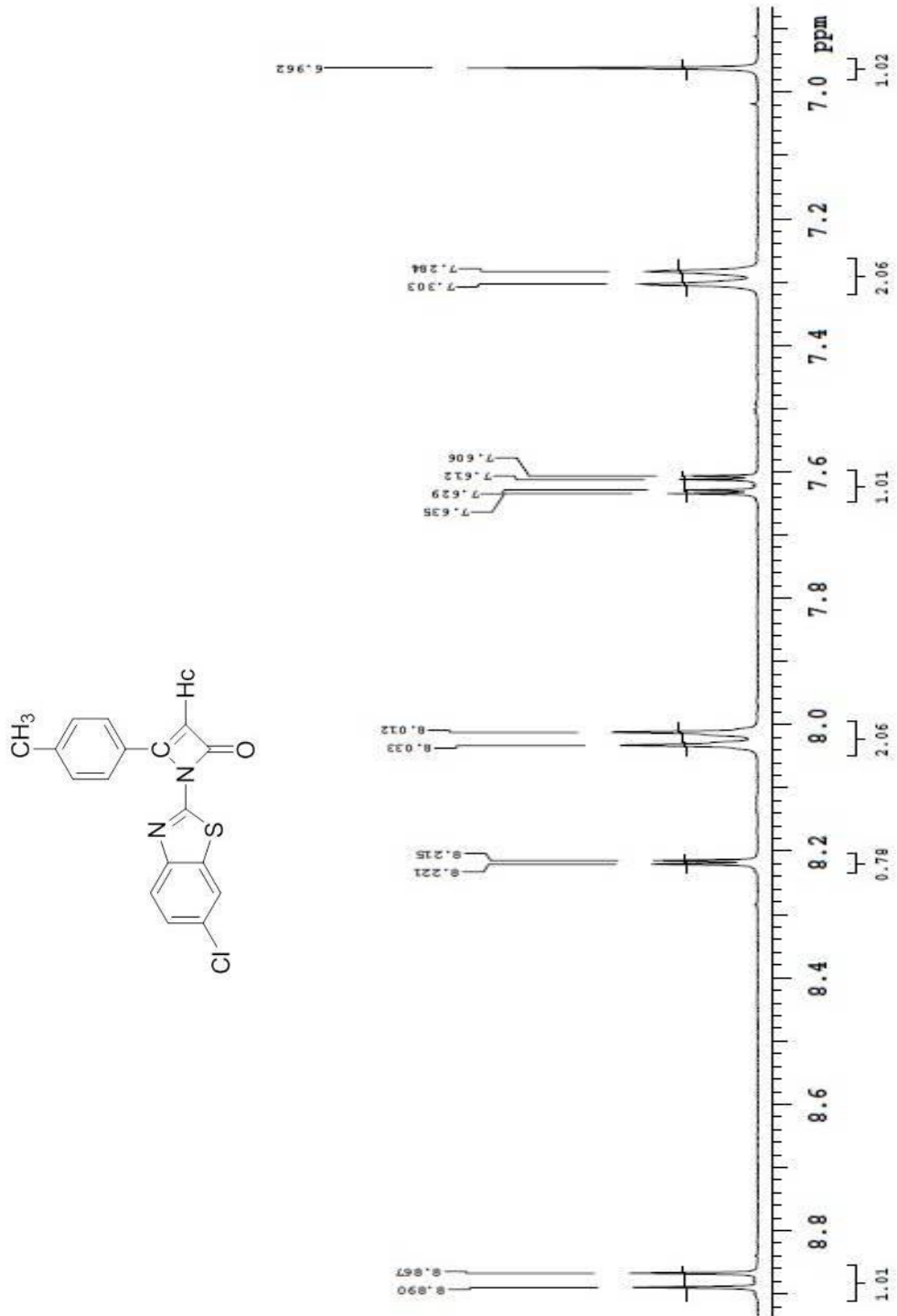
Ek Açıklama-B.11b: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-p-tolilazet-2(1H)-on (3b) $^1\text{H-NMR}$ Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- d_6)



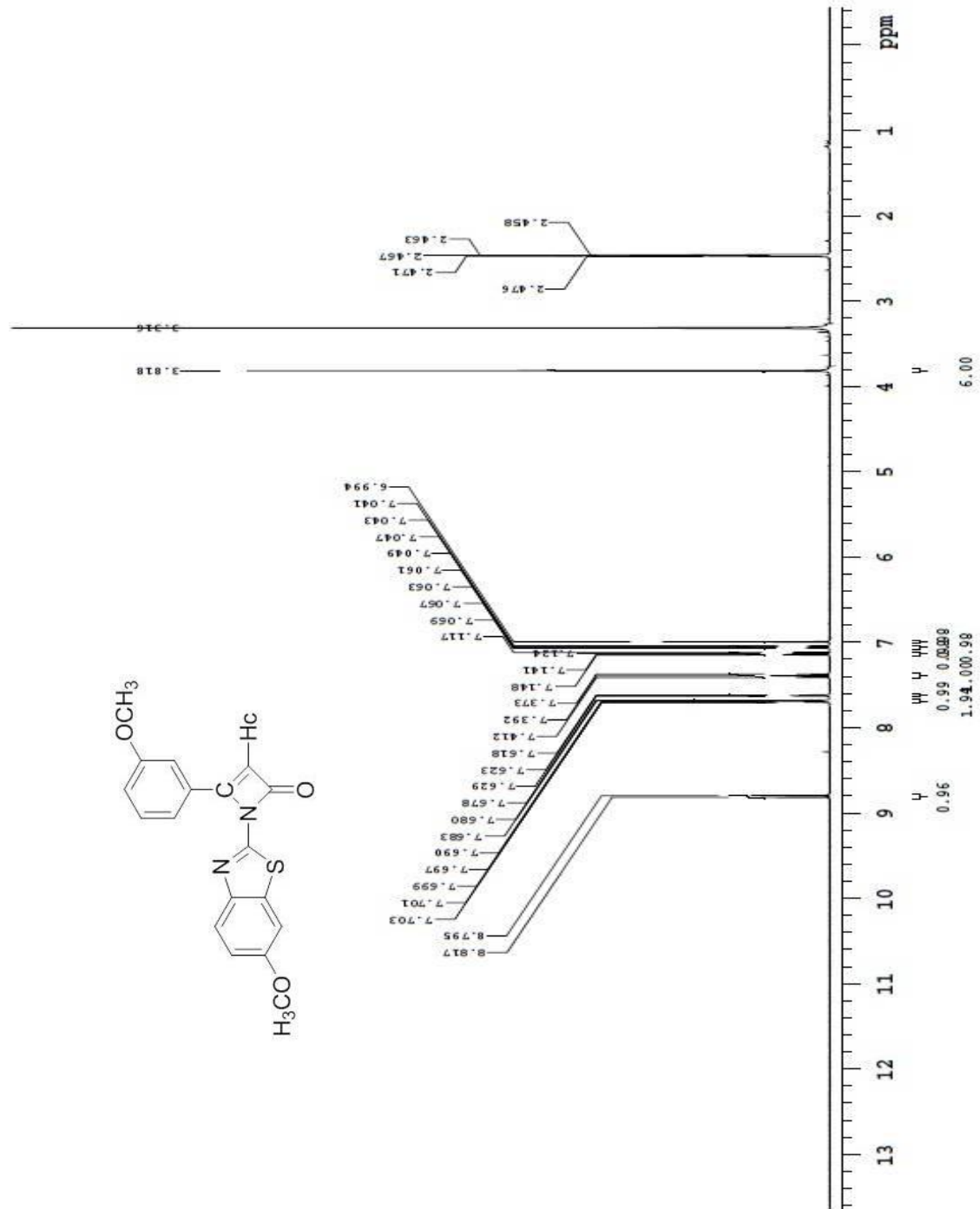
Ek Açıklama-B.12a: 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4-p-tolilazet-2(1H)-on (3c) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)



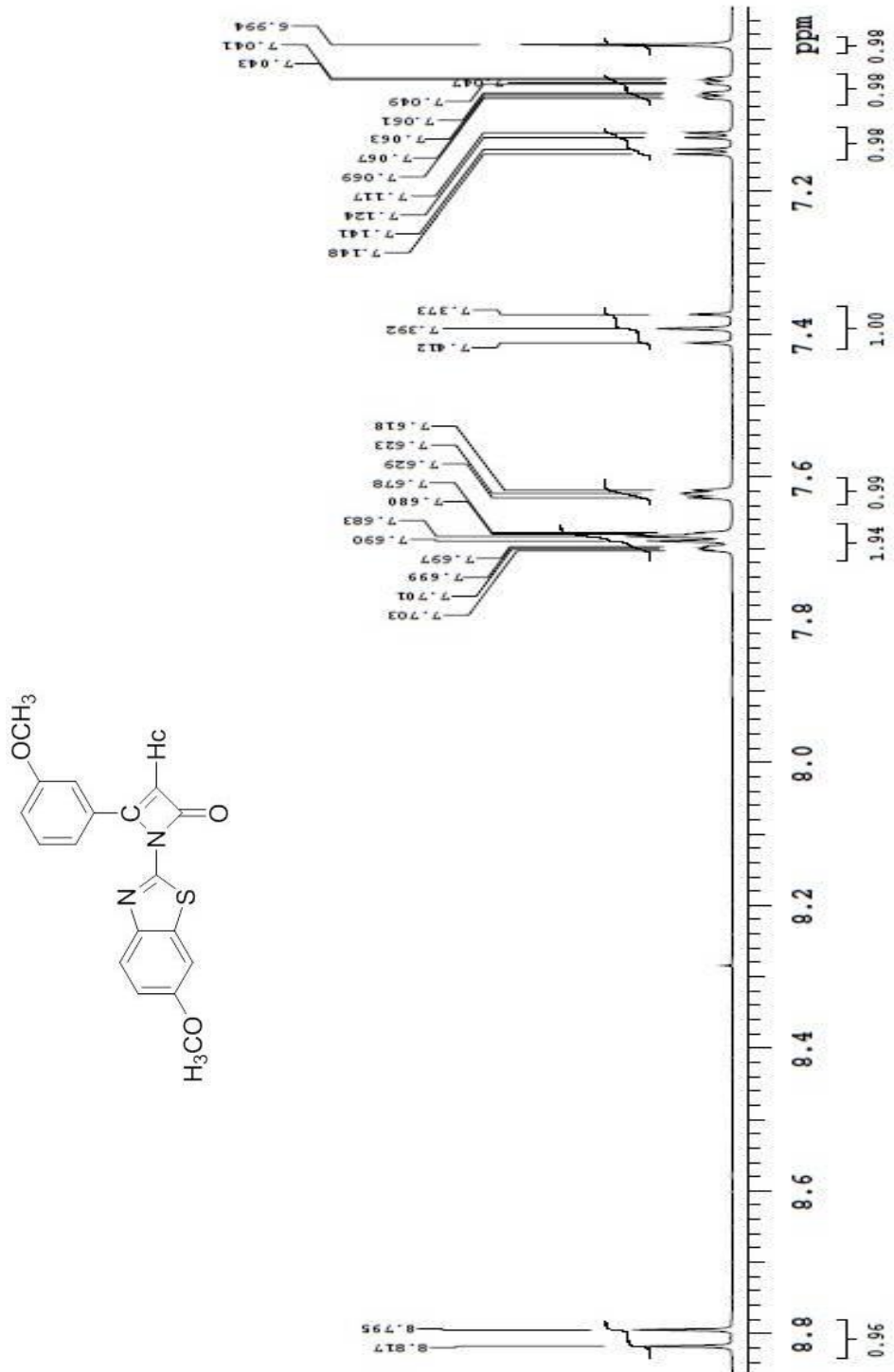
Ek Açıklama-B.12b: 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4-p-tolilazet-2(1H)-on (3c) $^1\text{H-NMR}$ Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)



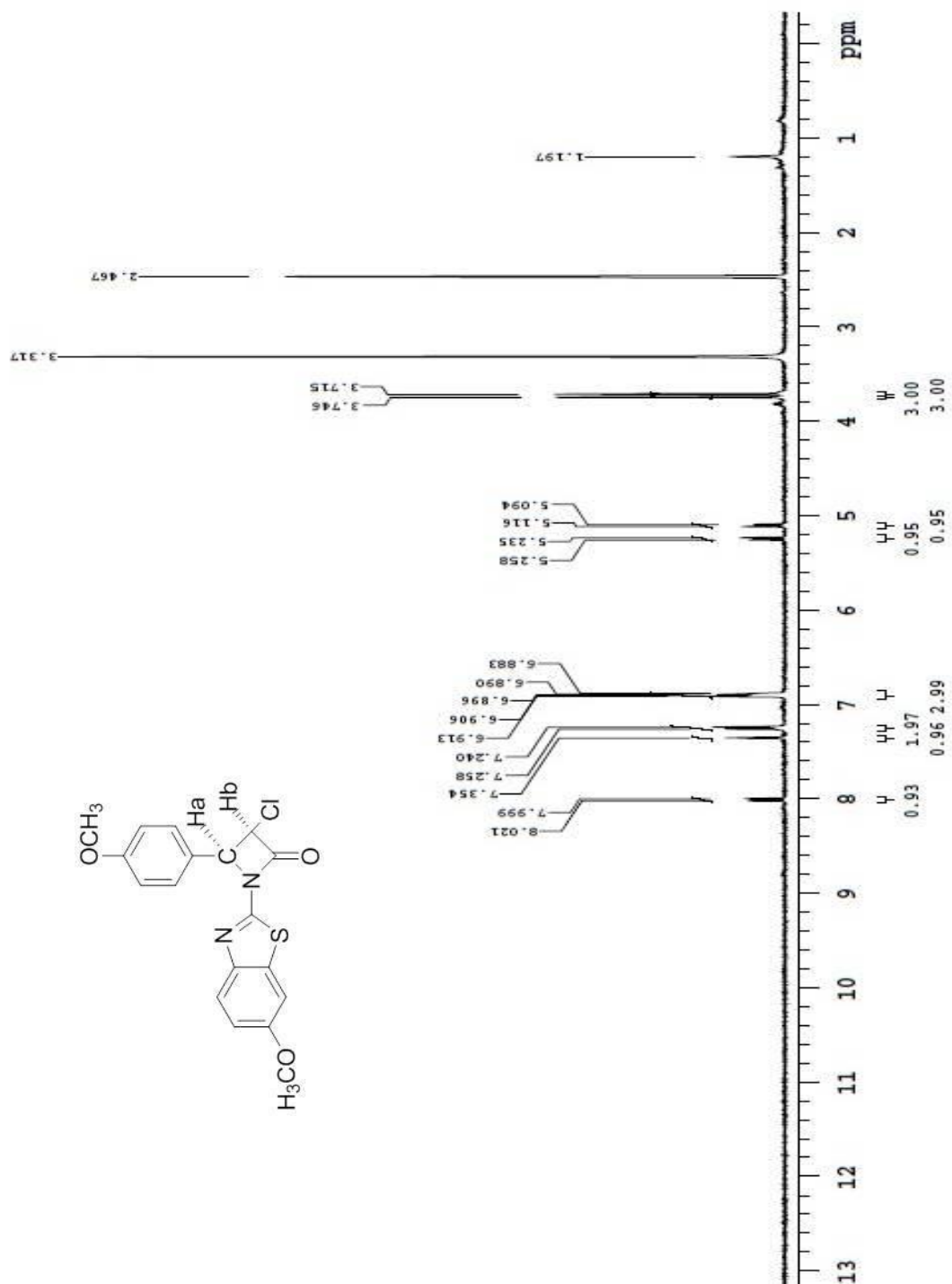
Ek Açıklama-B.13a: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(3-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3d)
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆)



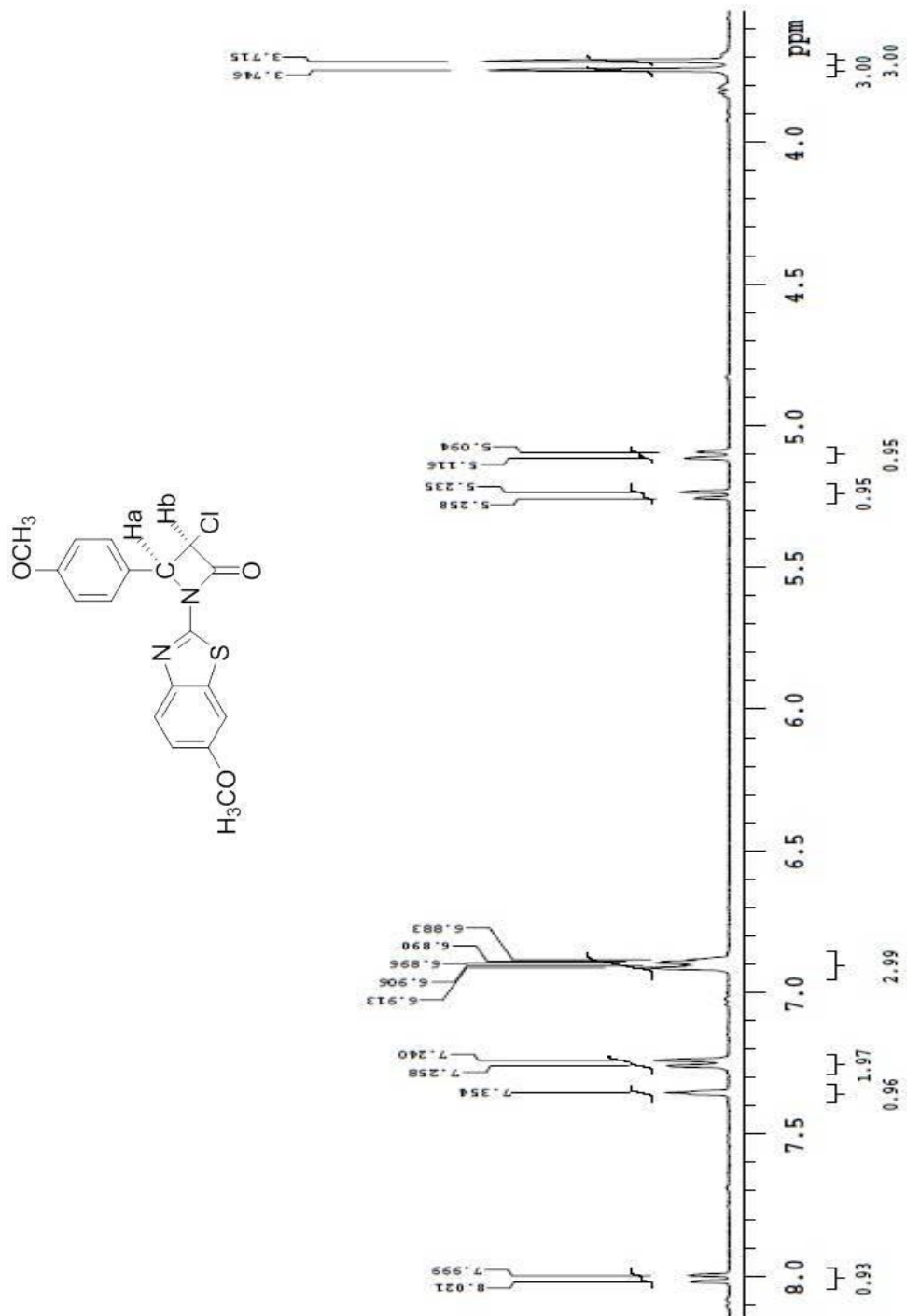
Ek Açıklama-B.13b: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(3-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3d) $^1\text{H-NMR}$ Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)



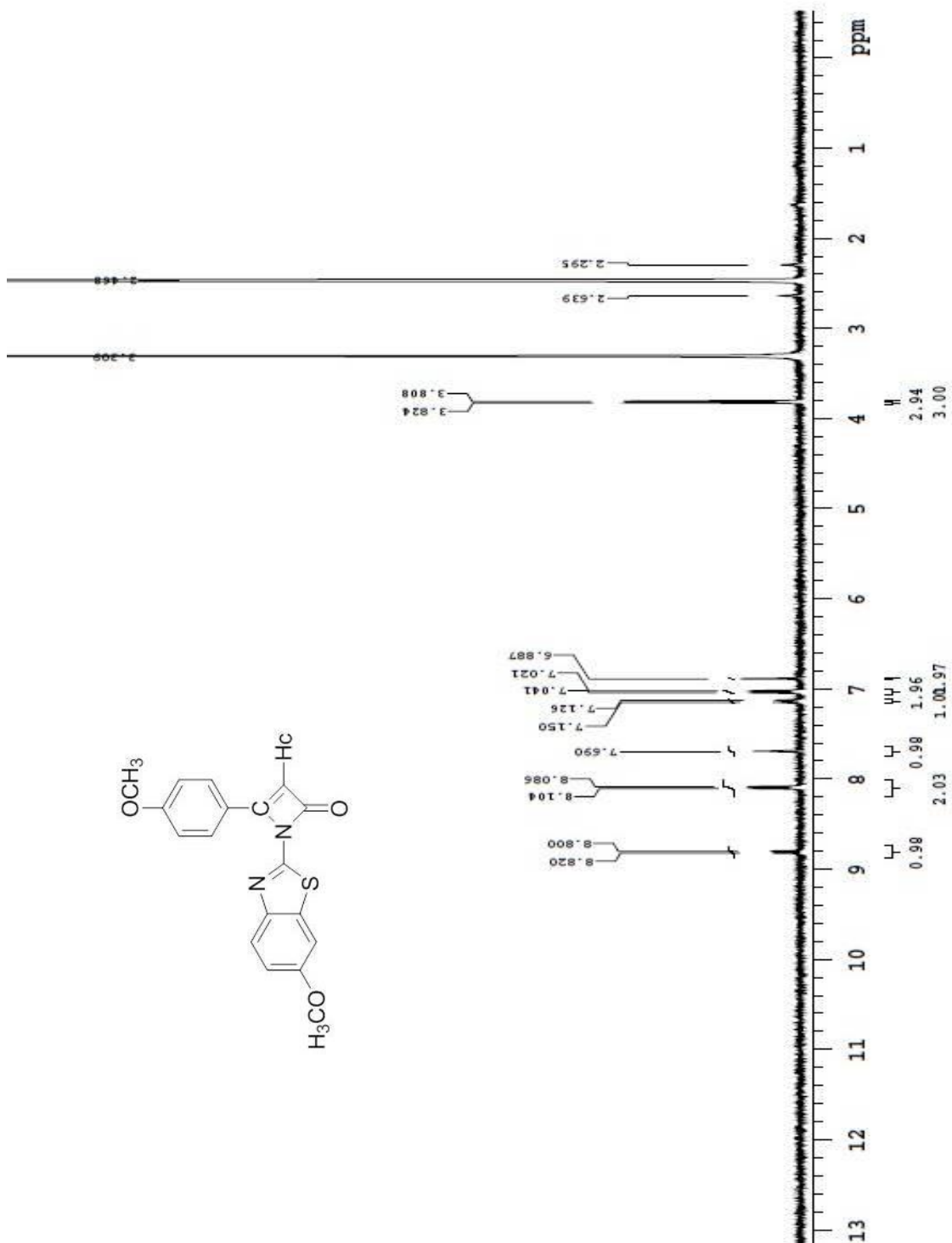
Ek Açıklama-B.14a: 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azetidin-2-on (2e) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)



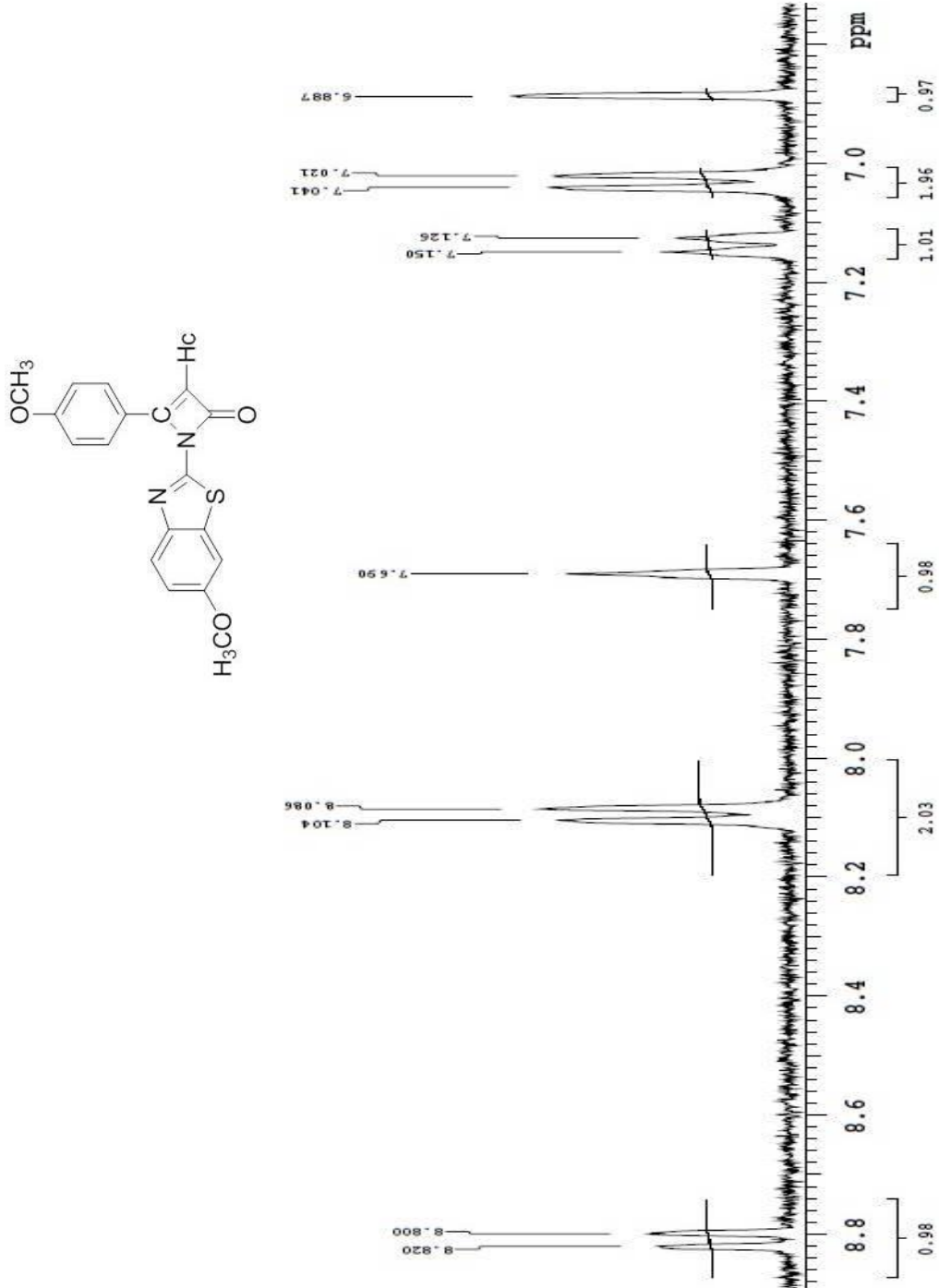
Ek Açıklama-B.14b: 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azetidin-2-on (2e) $^1\text{H-NMR}$ Geniştirilmiş Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)



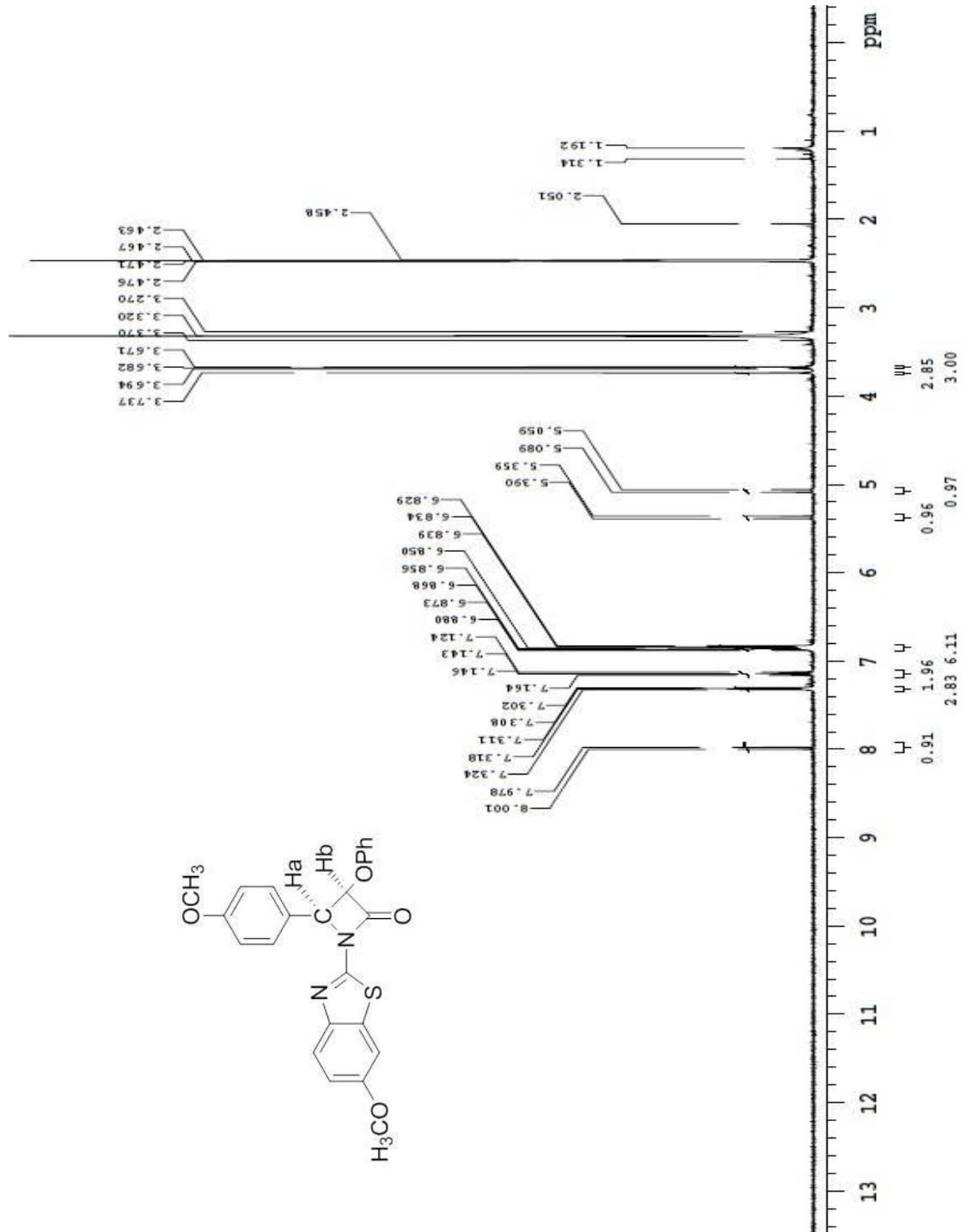
Ek Açıklama-B.15a: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3e)
 $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)



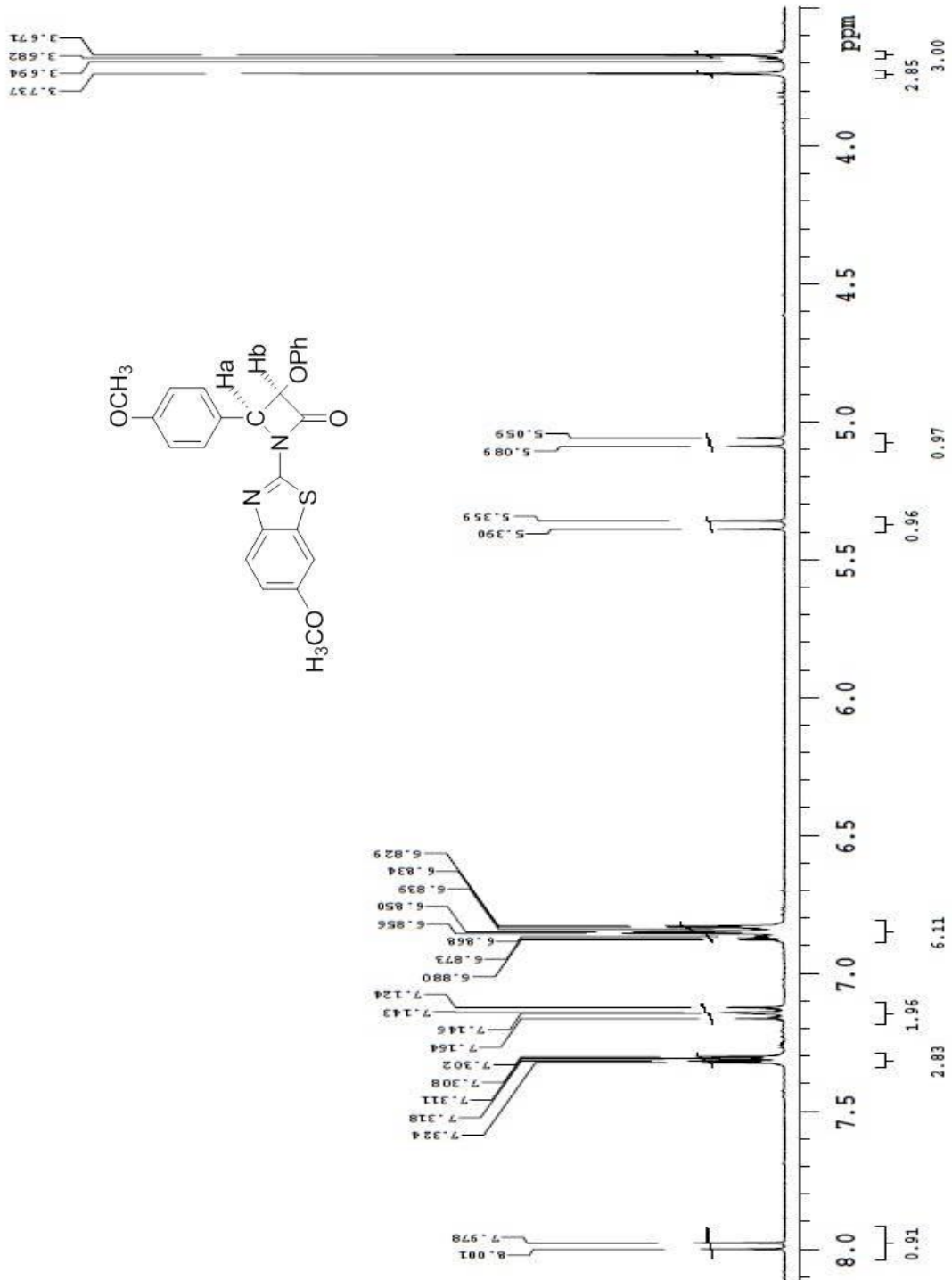
Ek Açıklama-B.15b: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3e)
¹H-NMR Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO-*d*₆)



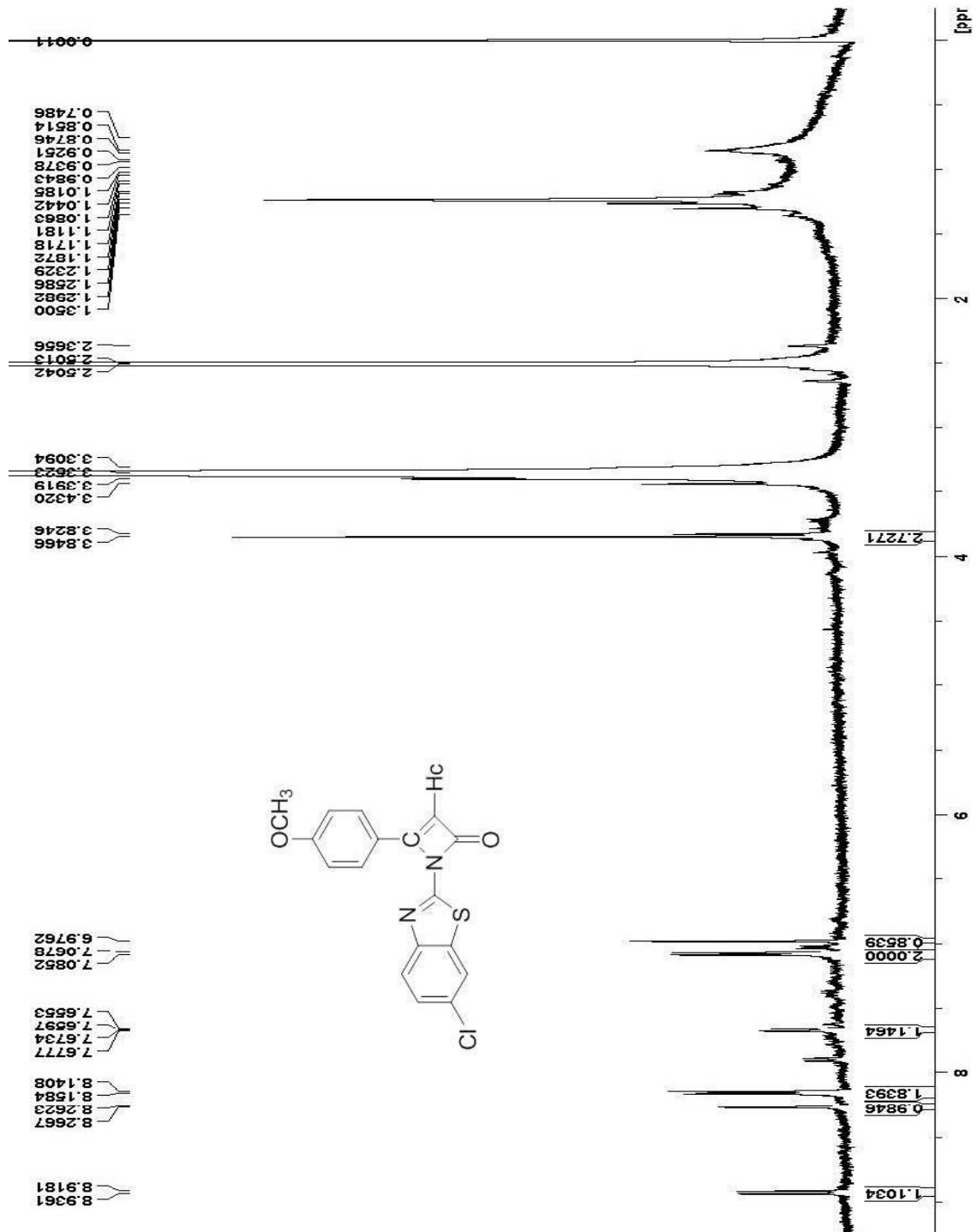
Ek Açıklama-B.16a: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (4e) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)



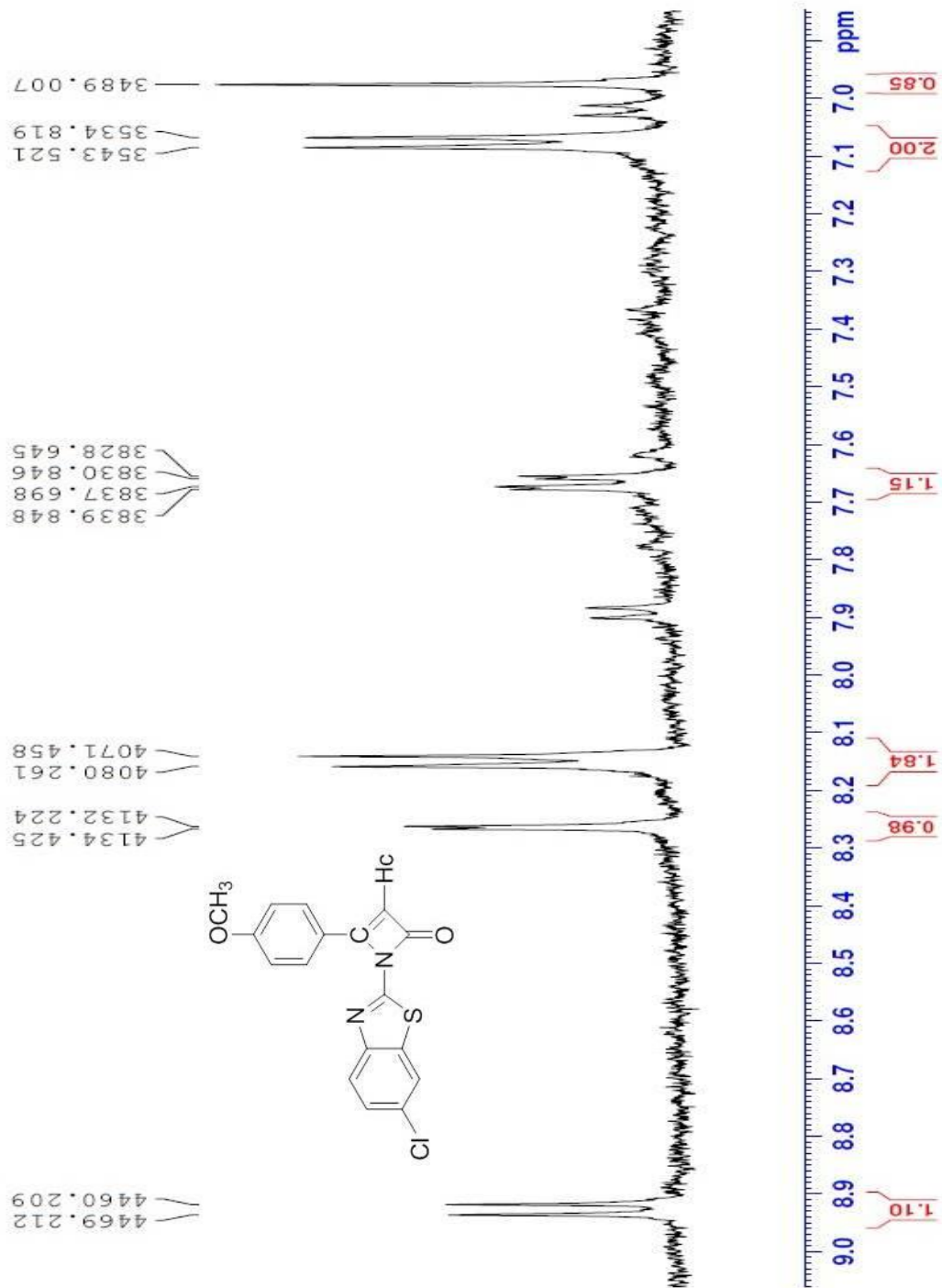
Ek Açıklama-B.16b: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (4e) $^1\text{H-NMR}$ Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- d_6)



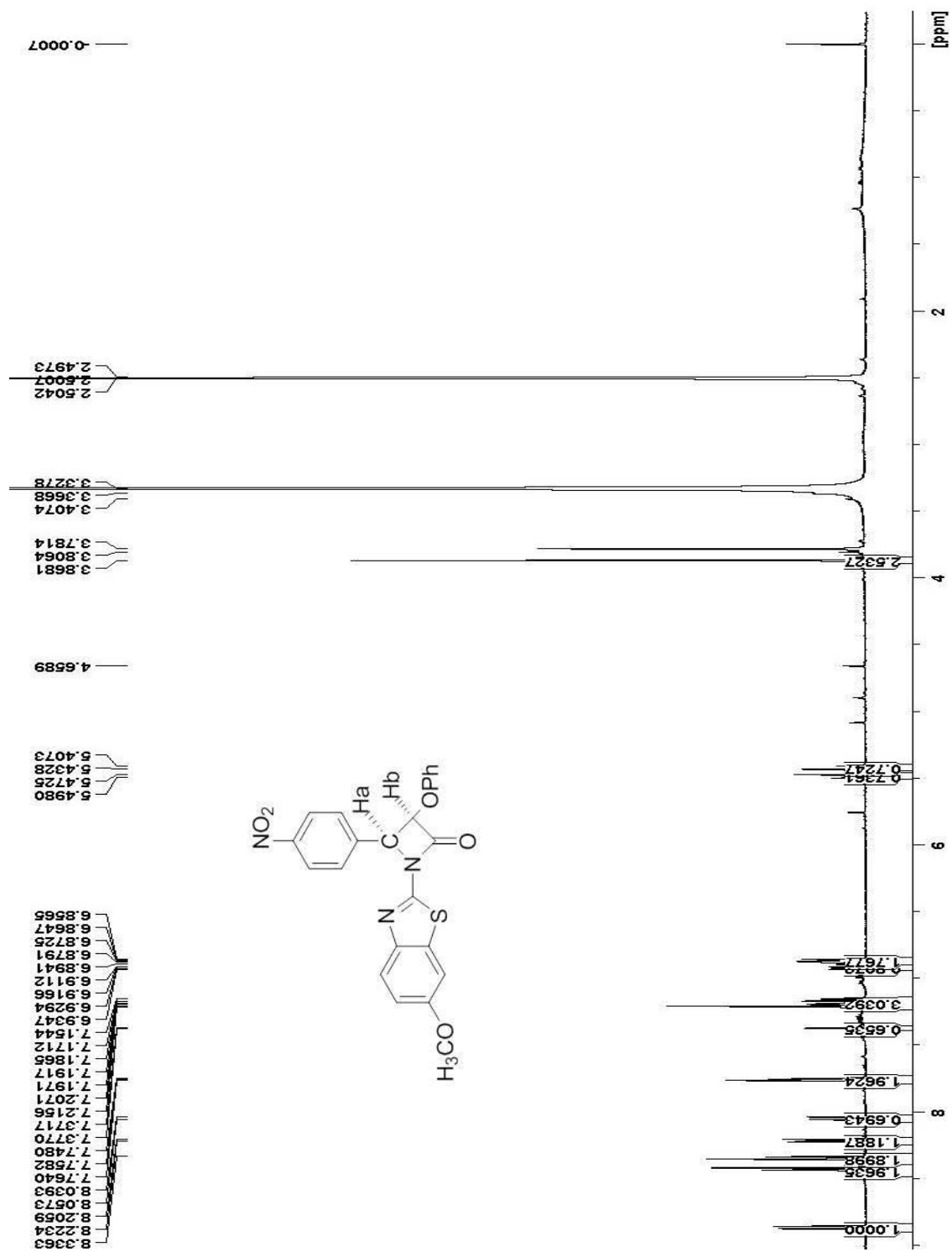
Ek Açıklama-B.17a: 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3f)
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆)



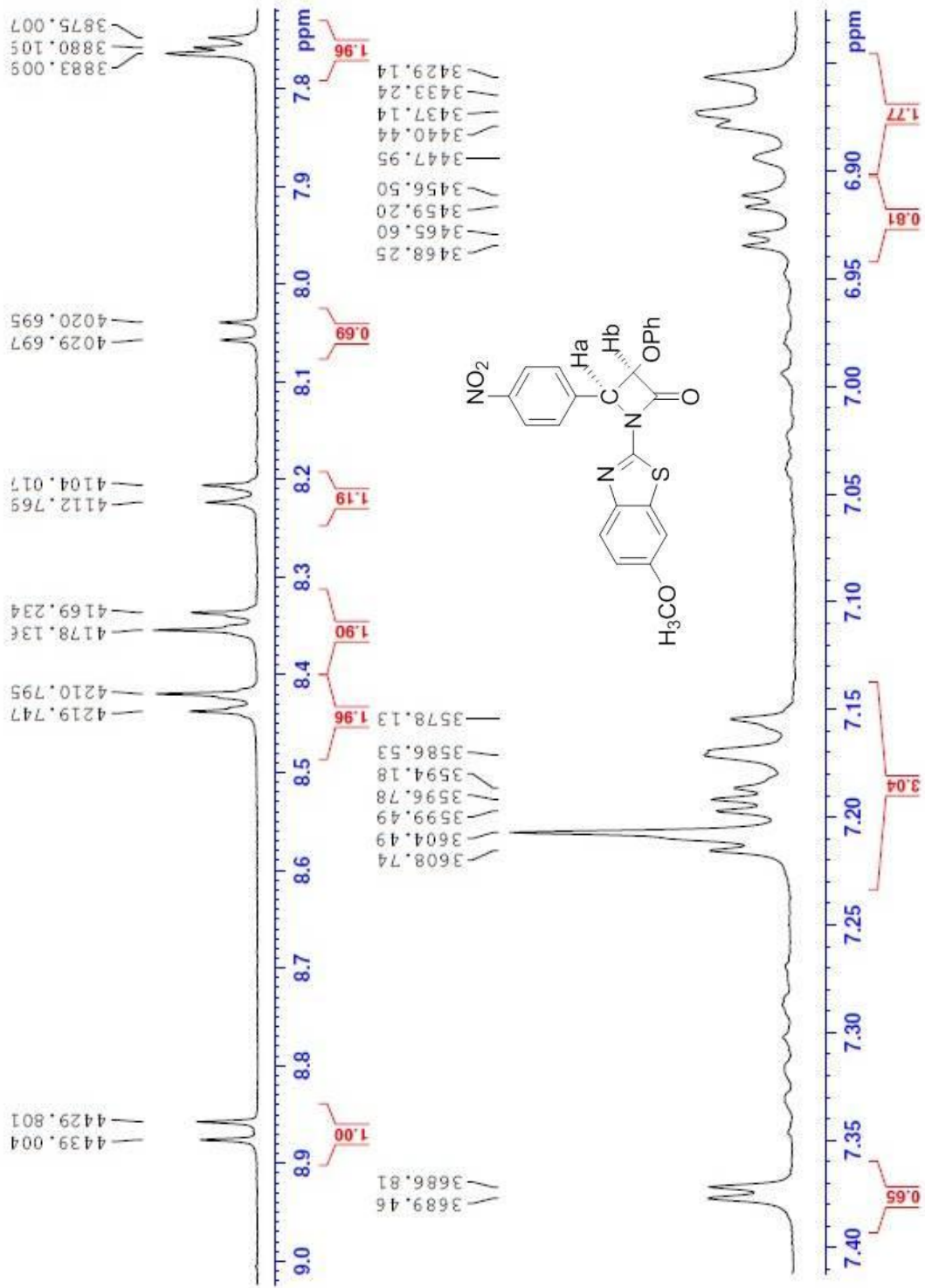
Ek Açıklama-B.17b: 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3f)
¹H-NMR Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO-*d*₆)



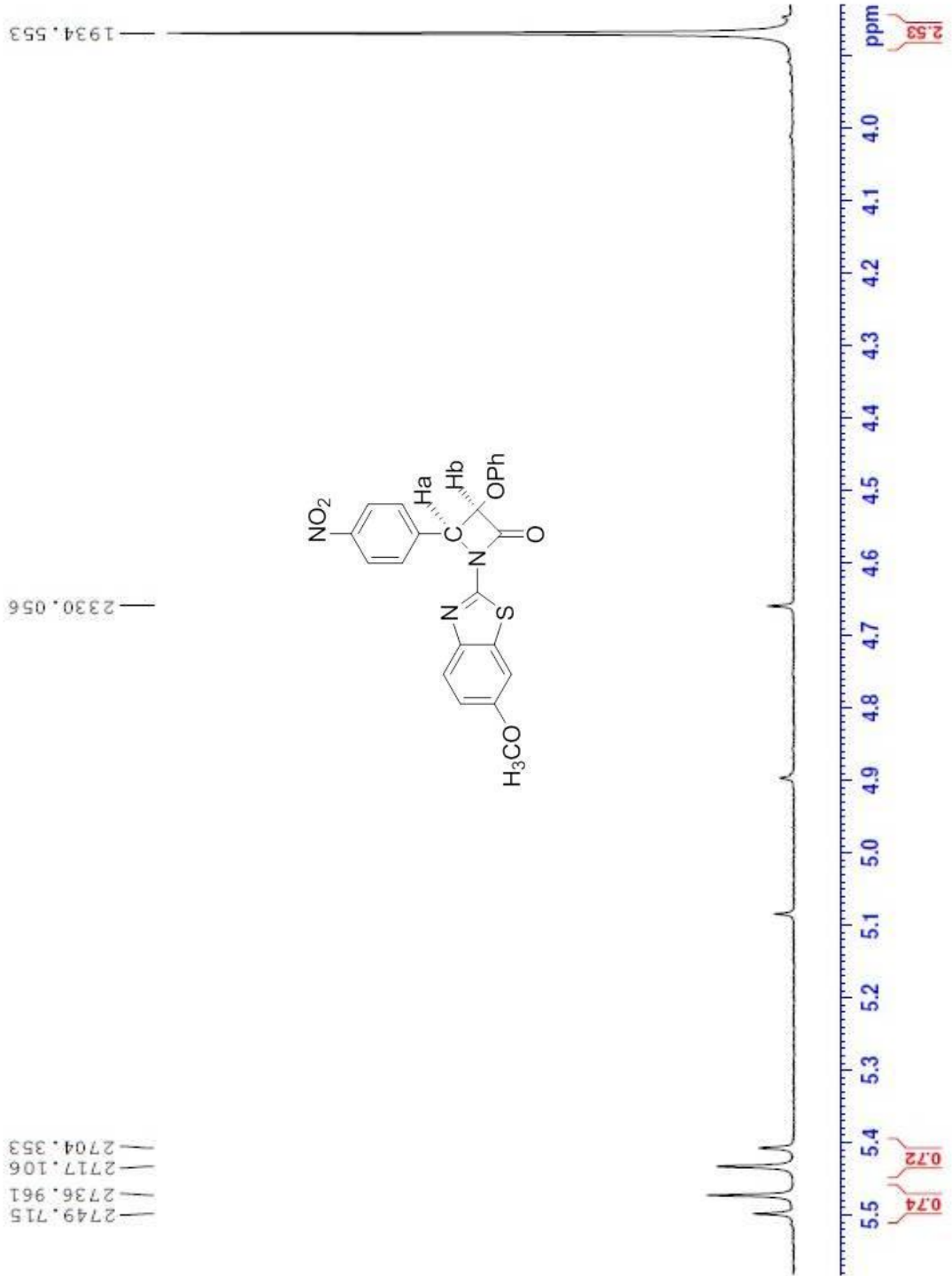
Ek Açıklama-B.18a: 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-nitrofenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (4g) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

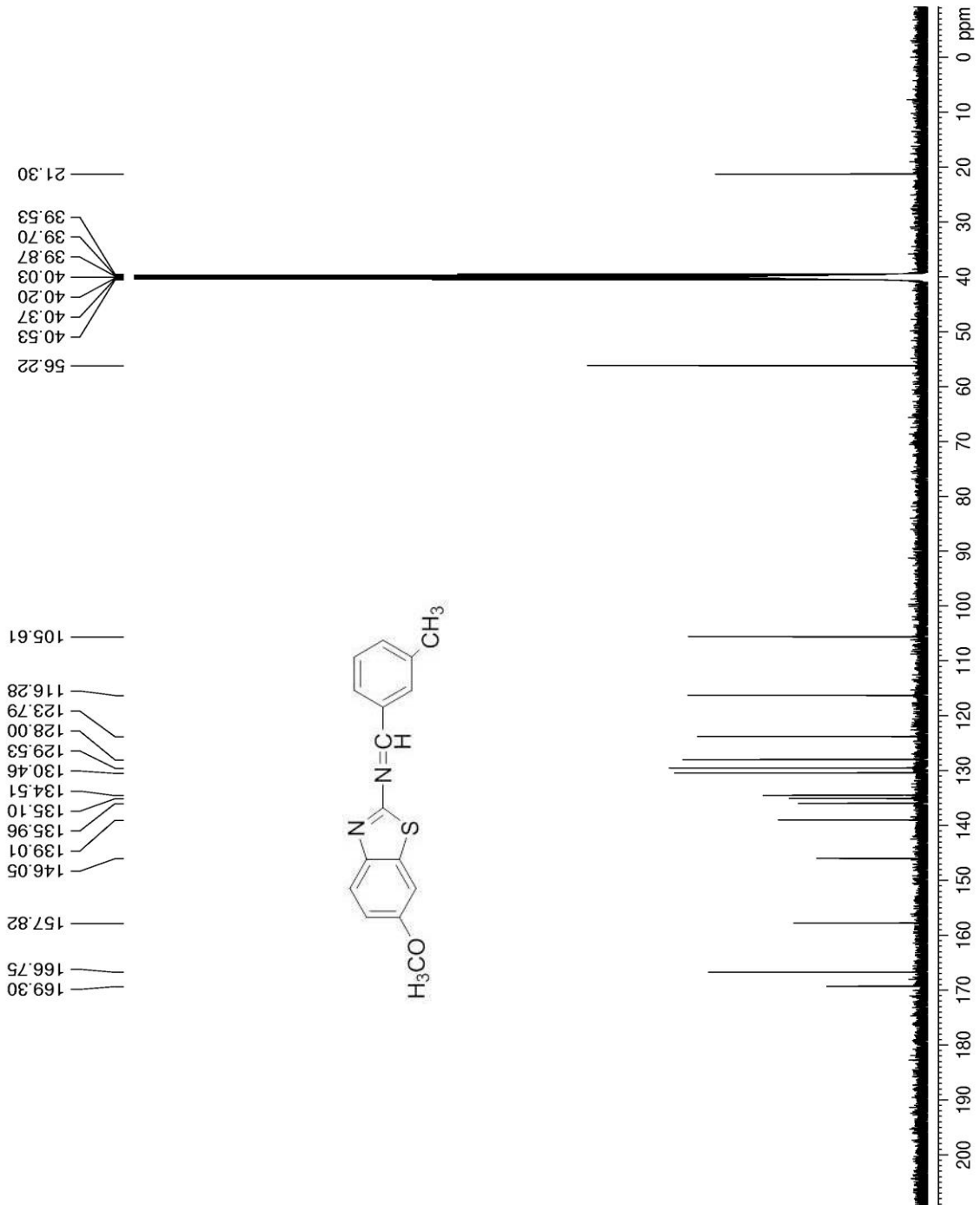


Ek Açıklama-B.18b: 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-nitrofenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (4g) $^1\text{H-NMR}$ Aromatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu (DMSO- d_6)

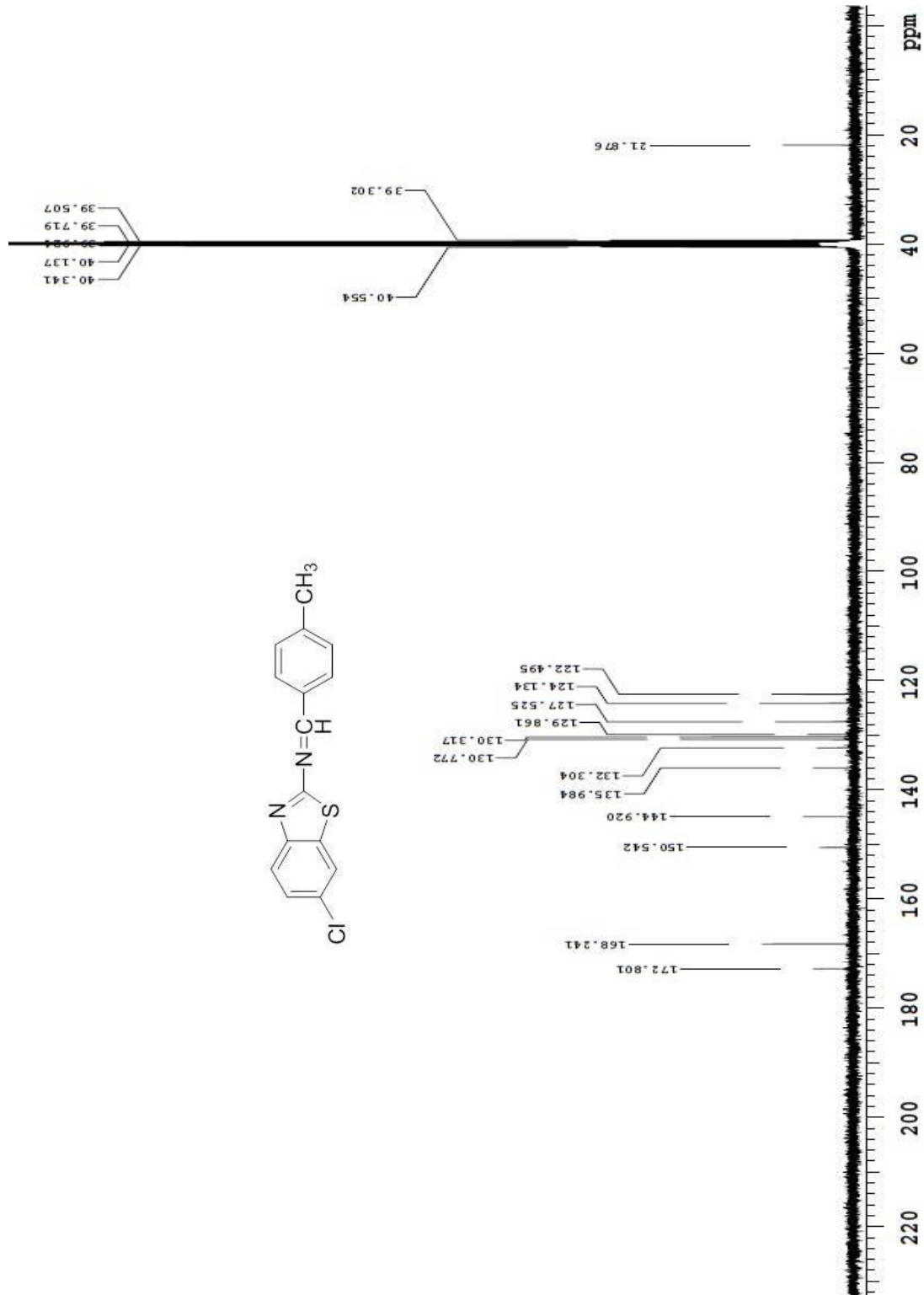


Ek Açıklama-B.18c: 1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-nitrofenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (4g) $^1\text{H-NMR}$ Alifatik Bölge Genişletilmiş Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

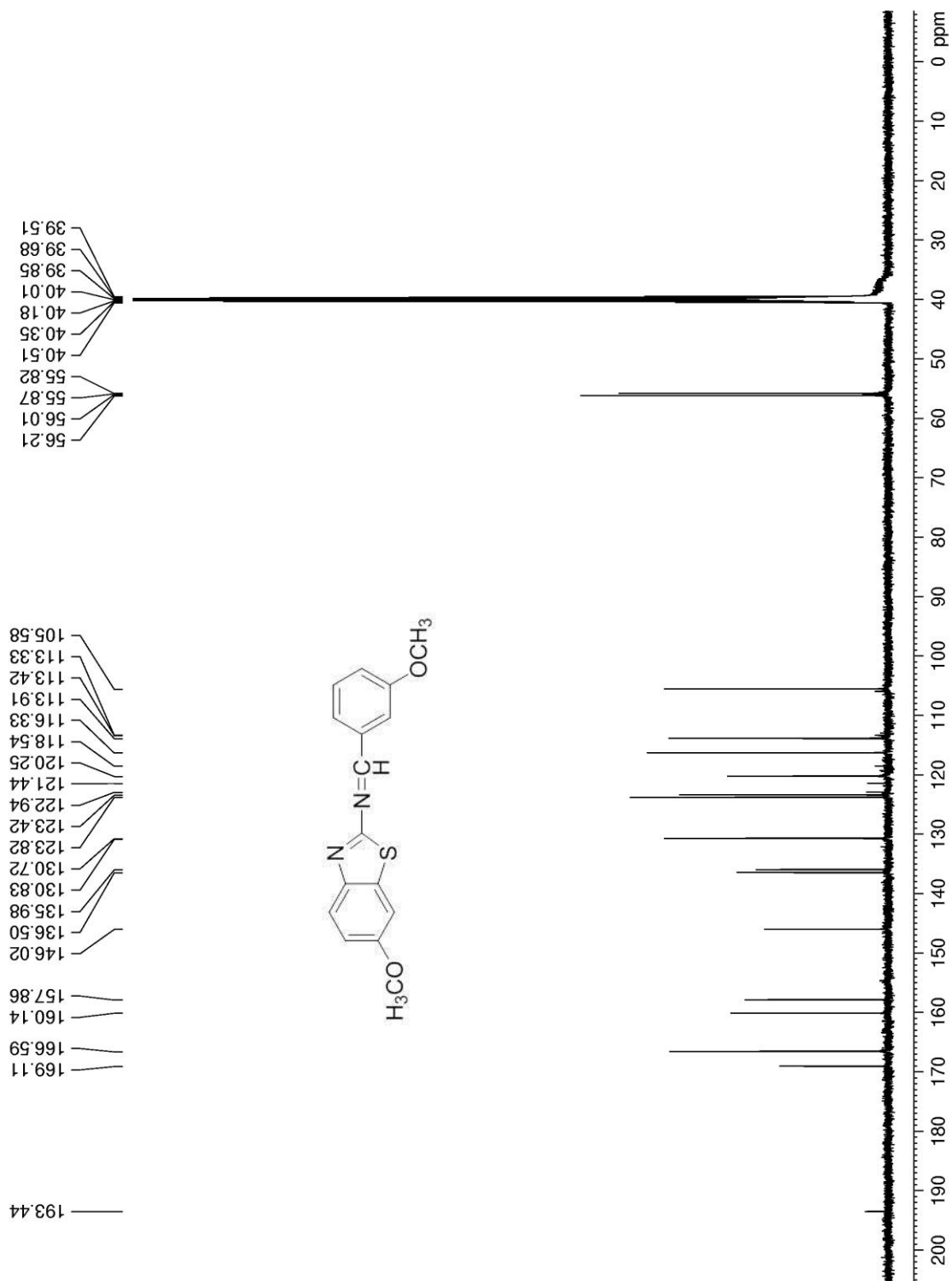


Ek Açıklama-C: ^{13}C NMR Spektroskopisi Analiz Raporları**Ek Açıklama-C.1: 6-Metoksi-N-(3-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1a) ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6)**

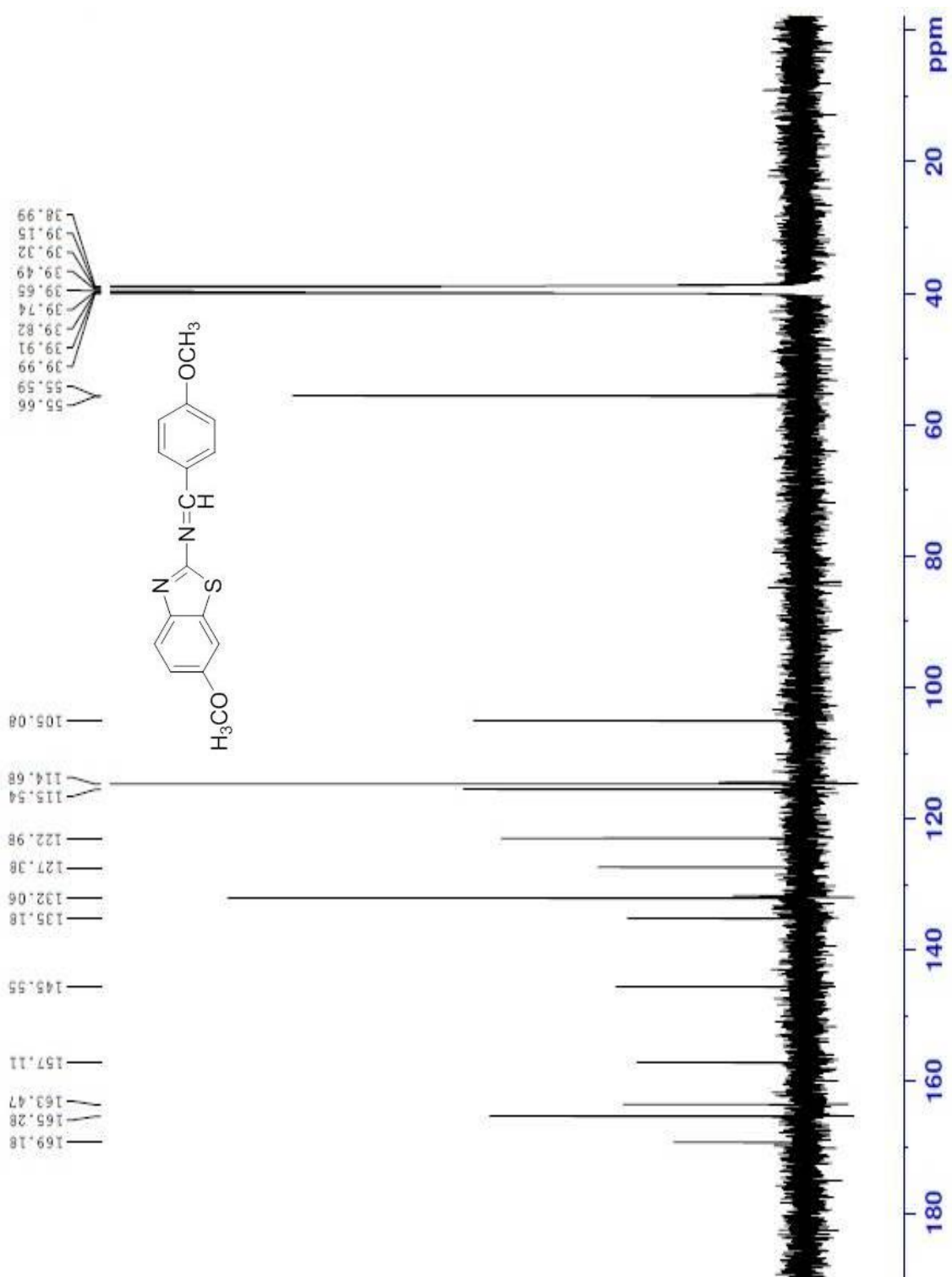
Ek Açıklama-C.2: 6-Kloro-*N*-(4-metilbenziliden)benzotiyazol-2-amin (1c) ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6)



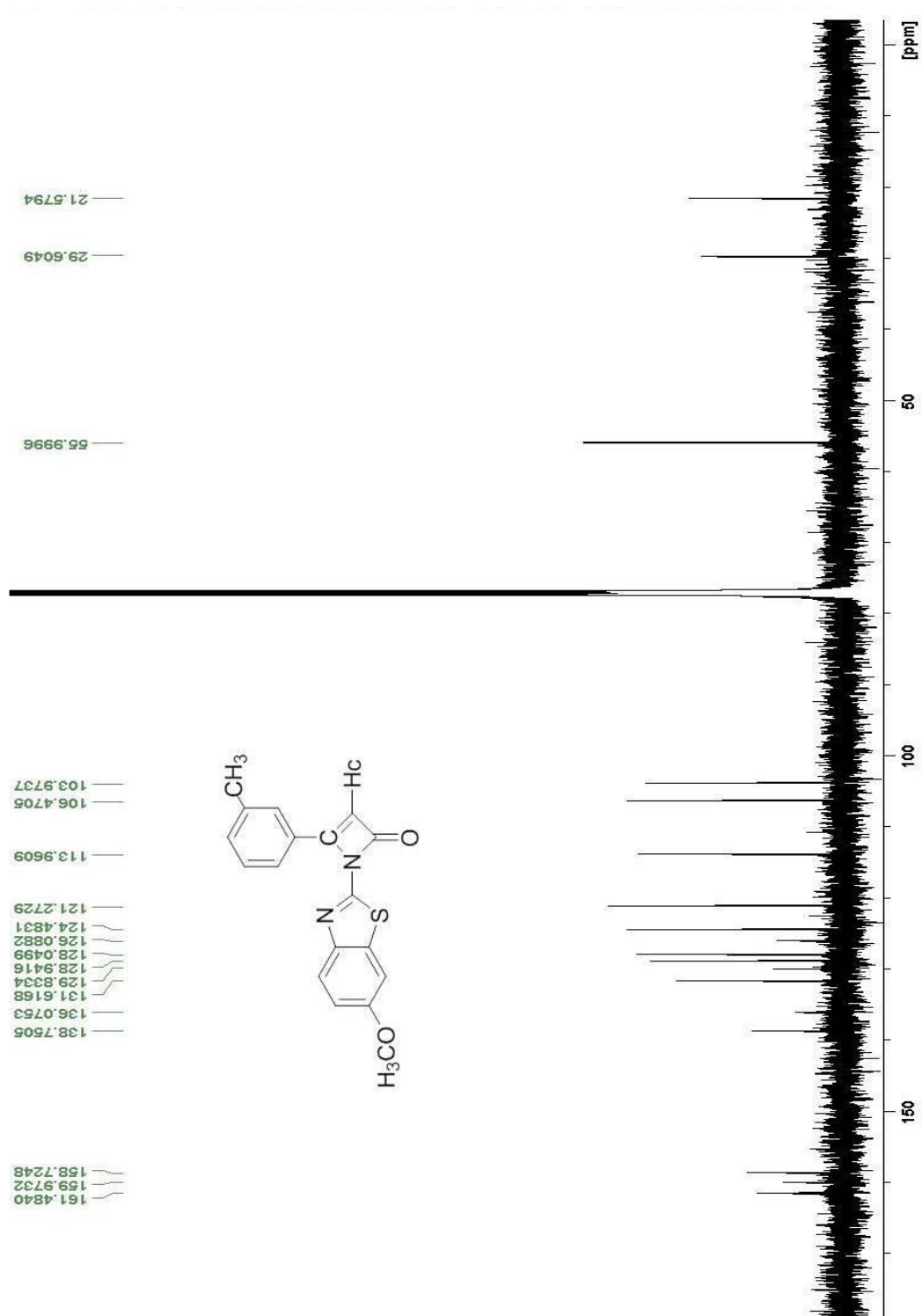
Ek Açıklama-C.3: 6-Metoksi-N-(3-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1d) ^{13}C – NMR Spektrumu (DMSO- d_6)



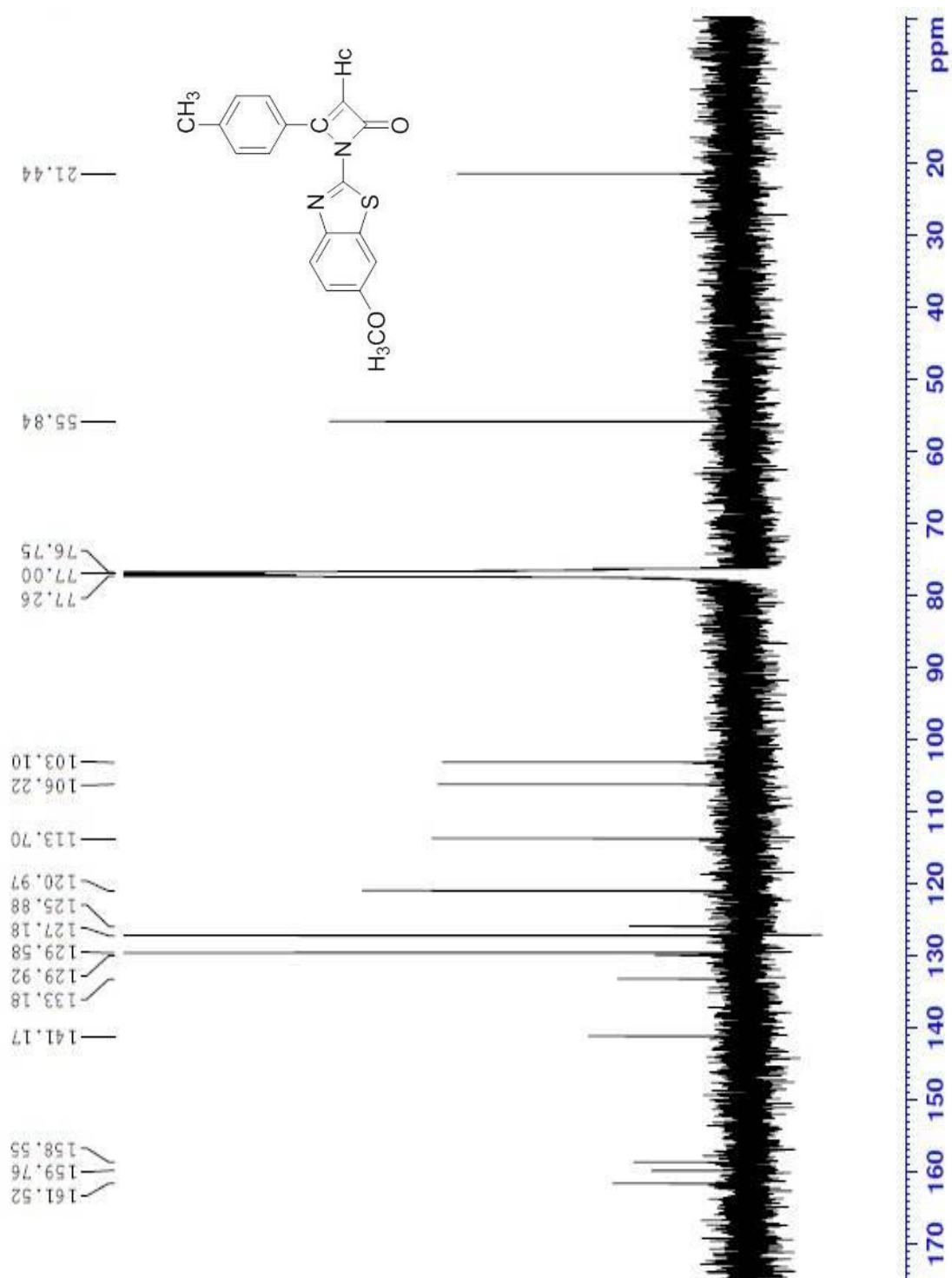
Ek Açıklama-C.4: 6-Metoksi-*N*-(4-metoksibenziliden)benzotiyazol-2-amin (1e) ^{13}C – NMR Spektrumu (CHCl_3-d_1)



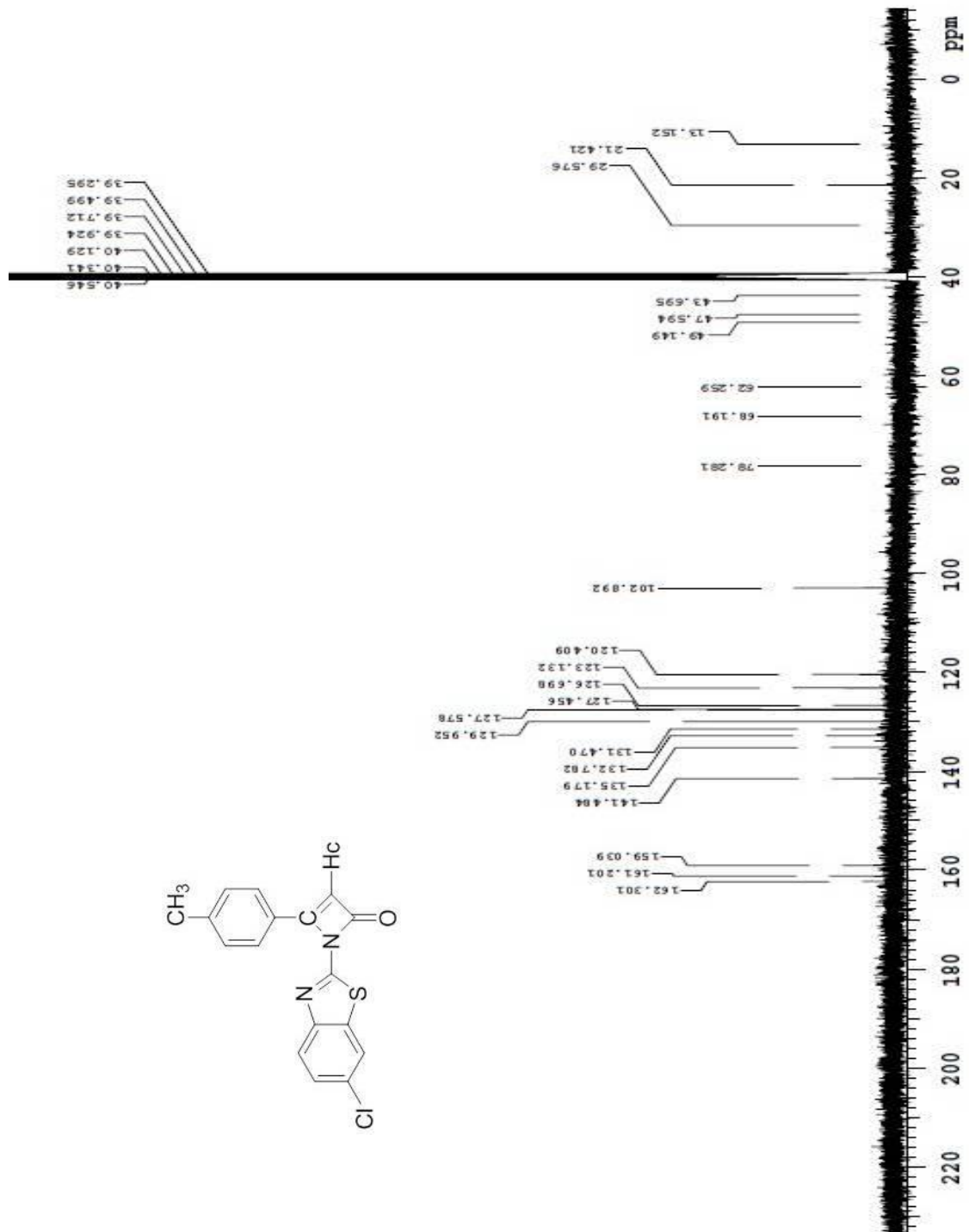
Ek Açıklama-C.5: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-m-tolilazet-2(1H)-on (3a) ^{13}C -NMR Spektrumu (CHCl_3-d_1)



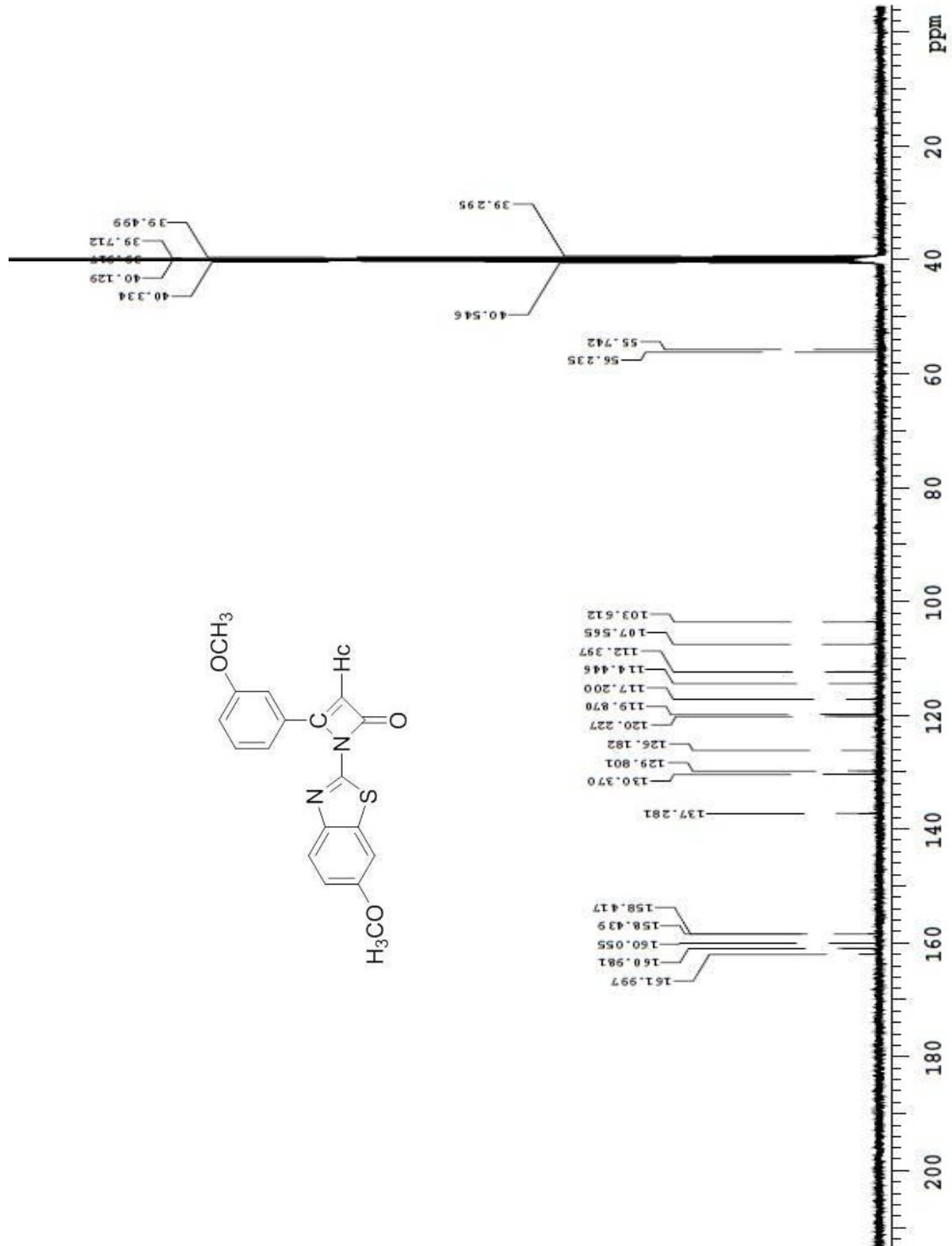
Ek Açıklama-C.6: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-p-tolilazet-2(1H)-on (3b) ^{13}C -NMR Spektrumu (CHCl_3-d_1)



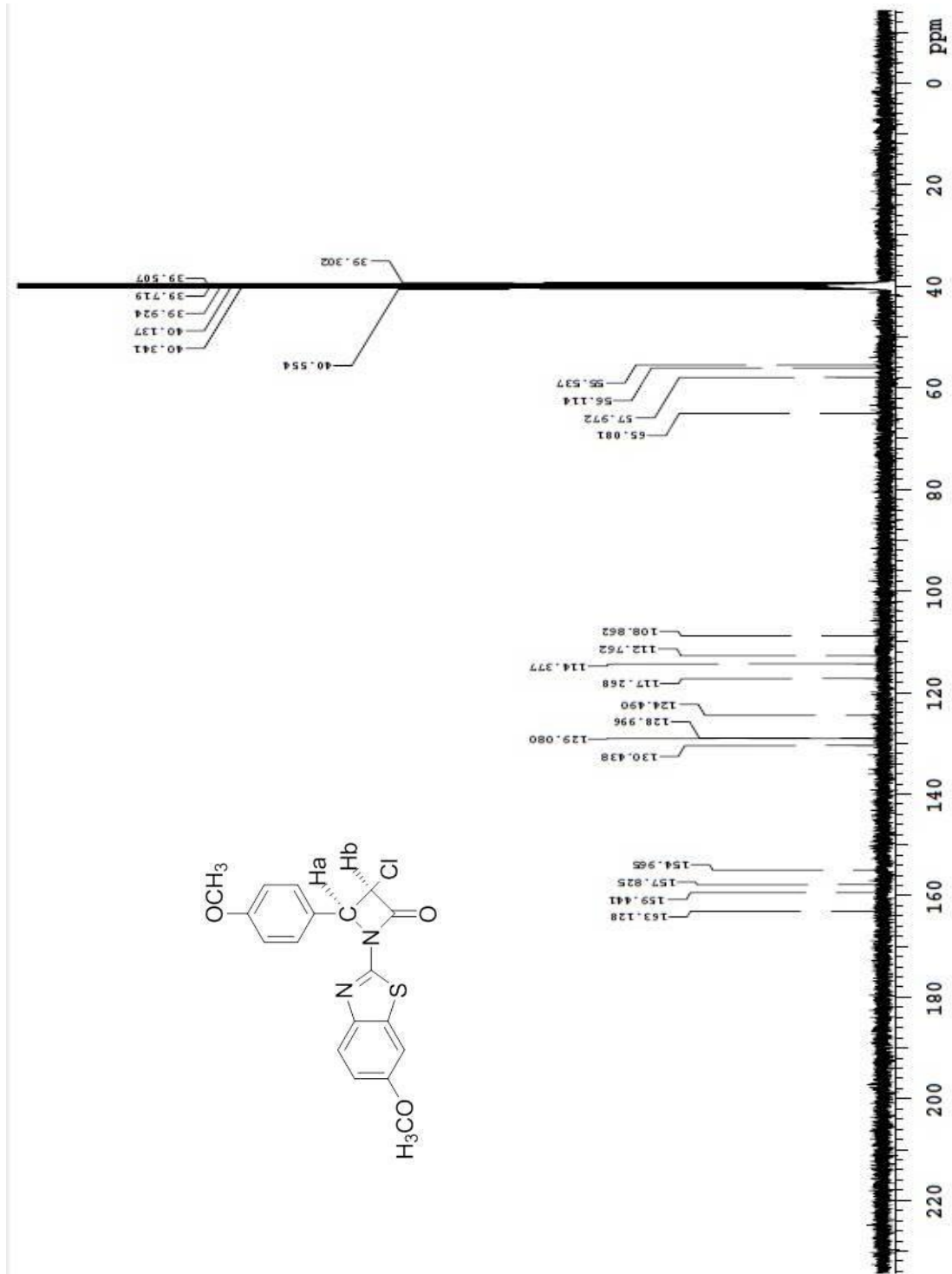
Ek Açıklama-C.7: 1-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-4-p-tolilazet-2(1H)-on (3c) ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6)



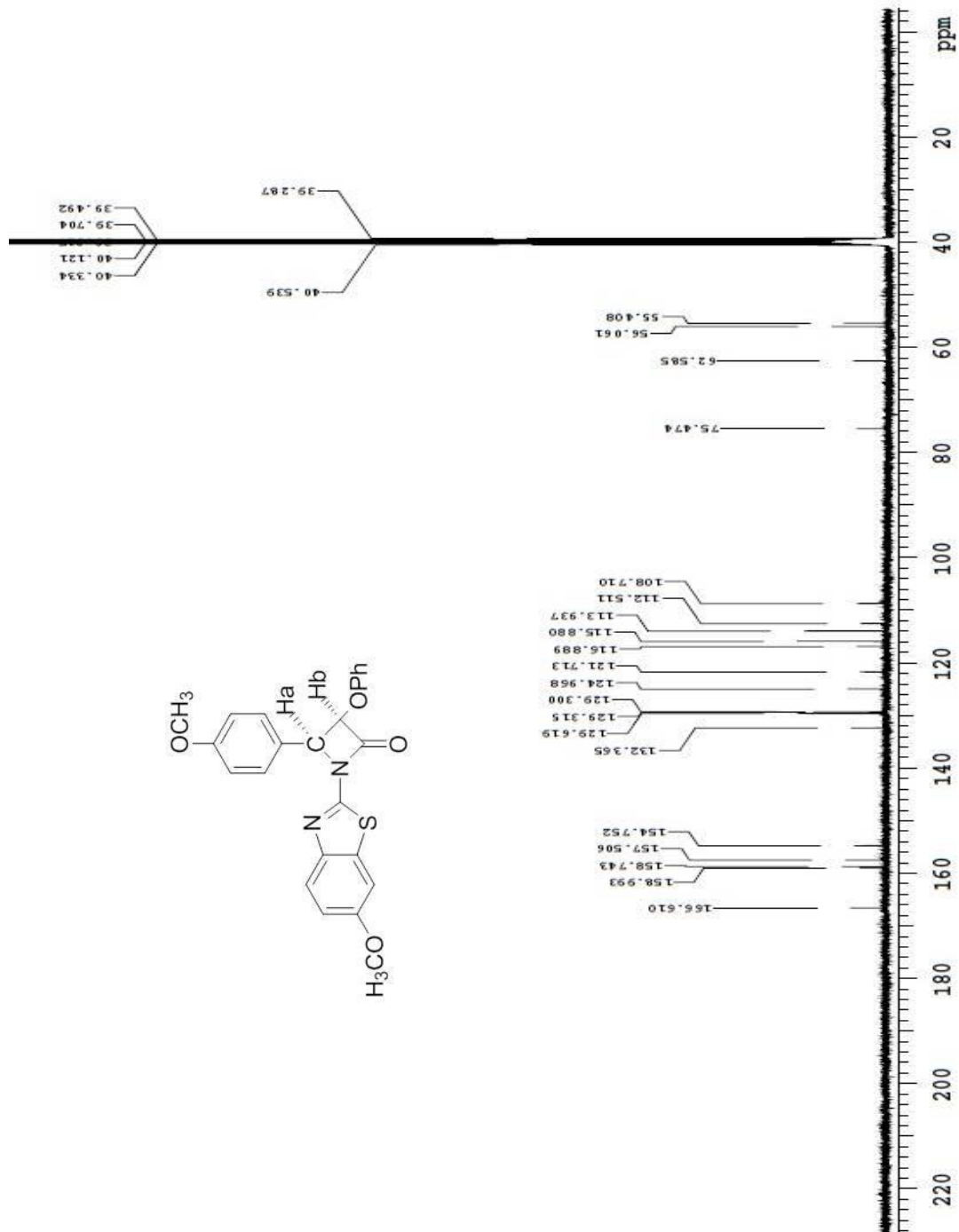
Ek Açıklama-C.8: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(3-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3d)
 ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6)



Ek Açıklama-C.9: 3-Kloro-1-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)azetidin-2-on (2e) ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6)

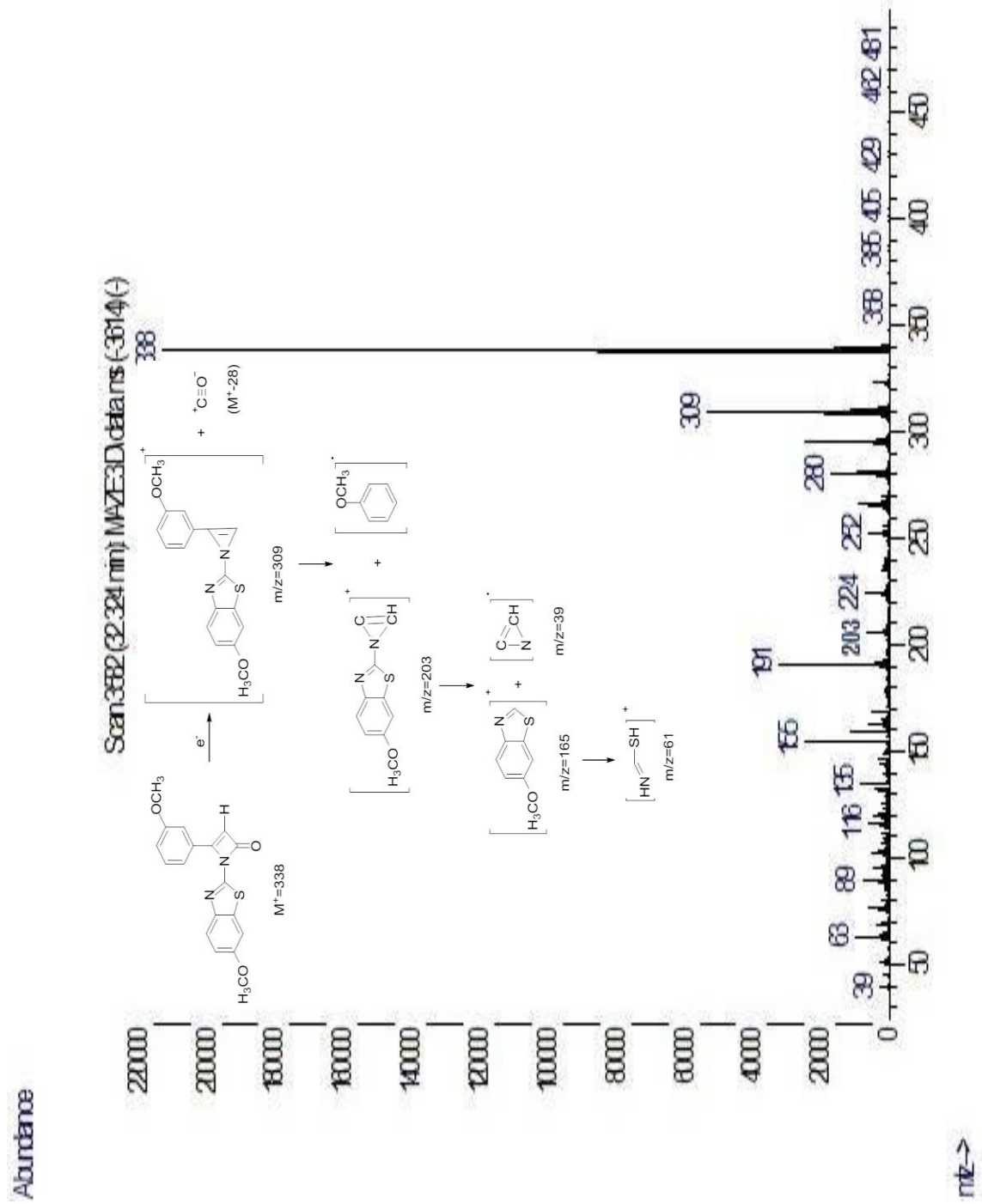


Ek Açıklama-C.10: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(4-metoksifenil)-3-fenoksiazetidin-2-on (4e) ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6)



Ek Açıklama-D: Kütle Spektroskopisi Analiz Raporları

Ek Açıklama-D.1: 1-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)-4-(3-metoksifenil)azet-2(1H)-on (3d) Kütle Spektrogramu



ÖZGEÇMİŞ

Merve Yandımoğlu 1987 Balıkesir/Burhaniye doğumludur. T.C. vatandaşıdır. Lisans öğrenimini 2009 yılında Balıkesir Üniversitesi'nde tamamlamış olup aynı yıl Eskişehir Osmangazi Üniversitesi'nde bütünleşik doktora eğitimine başlamıştır. Doktora eğitimi süresince çeşitli seminerlere katılmış ve farklı projelerin deneysel süreçlerinde araştırmacı olarak yer almıştır. Çalışma konuları arasında Schiff bazlarının sentezi, indirgenmesi, açılması ve farklı halka kapama reaksiyonları ile 2-azetidinon ve 2-azetinon sentezi yer almaktadır.