İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİSİKLİK B-LAKTAM SENTEZLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Çiğdem AYDIN

Anabilim Dalı : KİMYA

Programı : KİMYAGERLİK

MAYIS 2005

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİSİKLİK B-LAKTAM SENTEZLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Çiğdem AYDIN
(509031206)

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 9 Mayıs 2005
Tezin Savunulduğu Tarih : 30 Mayıs 2005

Tez Danışmanı :	**Prof. Dr. Naciye TALINLI**
Diğer Jüri Üyeleri	**Prof.Dr. Gülaçtı TOPÇU (İ.Ü.)**
	Prof.Dr. Turan ÖZTÜRK (İ.T.Ü.)

MAYIS 2005

ÖNSÖZ

En eski tarihlerden bu yana her yaştan insan gurubunu etkileyen hastalık türlerini değerlendirdiğimizde, halk arasında ateşli hastalıklar ya da bulaşıcı hastalıklar olarak bilinen enfeksiyon hastalıkları tüm hastalıklar arasında önemli bir yer tutmaktadır. Daha elli yıl öncesine kadar çok tehlikeli görülen bu hastalıklar, antibiyotiklerin keşfi ile rahatça tedavi edilebilir hale gelmiştir. Günümüzde kullanılan birçok antibiyotiğin başlangıç maddesi β-laktam bileşikleridir. Bu nedenle ilaç sektöründe β-laktam bileşikleri önemli yer tutar.

Bu çalışmada, çeşitli β-laktam türevleri sentezlenmiş ve bunlara ait spektroskopik analizler yapılmıştır.

Çalışmalarım boyunca, beni her zaman destekleyen ve yönlendiren, bana her zaman güven aşılayan değerli hocam Prof.Dr. Naciye TALINLI'ya teşekkür ederim. Ayrıca tüm Organik Kimya Anabilim Dalı Hocalarım ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Lisans eğitimim ve ardından yüksek lisans çalışmam sırasında bana her zaman destek olan, beni her konuda yönlendiren, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan sevgili hocam Dr. Bekir KARLIĞA'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında beni yalnız bırakmayan değerli araştırma görevlisi arkadaşlarım, Y. Kimyager İ. Volkan KUMBARACI'ya, Y. Kimyager Duygu ERGÜNEŞ'e ve Kimyager Murat GÜLCÜR' e teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve tanıdığım günden beri her konuda beni destekleyen hayat arkadaşım Levent ARAS'a teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak bana hayat veren ve benim bu günlere gelmemi sağlayan sevgili annem ve babam Nebahat & Binali AYDIN'a, hayatımı neşelendiren kardeşlerim Suat ve Alper AYDIN'a ve ailemin diğer üyelerine teşekkürü borç bilirim.

MAYIS 2005 ÇİĞDEM AYDIN

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR **vi**
TABLO LİSTESİ **vii**
ŞEMA LİSTESİ **viii**
ŞEKİL LİSTESİ **ix**
ÖZET **xi**
SUMMARY **xvii**

1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**

2. TEORİK KISIM **6**

2.1. Antibiyotikler **6**

2.1.1 Antibiyotiklerin Sınıflandırılması 7
2.1.1.1 Etki Mekanizmalarına Göre Sınıflandırma 7
2.1.1.2.Yapı ve Spektrumlarına Göre Sınıflandırma 9
2.1.2.Beta-Laktam Antibiyotikleri Üzerinde Yapılan Çalışmalar 13

2.2.Kanser **17**

2.2.1.Kanser Tedavisinde Kullanılan Doğal Bileşikler 17
2.2.2. Kemoterapik İlaçların Mekanizmaları 18
2.2.3.Taxol 19
2.2.3.1. Taxol ve Türevleri Üzerinde Yapılan Bazı Çalışmalar 21

3. DENEYSEL KISIM **25**

3.1.Kullanılan Cihaz ve Teknikler **25**

3.2. Sentezlerde Kullanılan Genel Yöntemler **25**

3.2.1. Allilleme Reaksiyonu 25
3.2.2. İmin Sentezi 26
3.2.3. β-Laktam Sentezi 28
3.2.4.Aril Triftalat Türevinin Sentezi 29
3.2.5. p-Metoksifenil Koruma Grubunun Uzaklaştırılması 29
3.2.6..Aril Tiyokarbonil Kloroformat Bileşiğinin Sentezi 30
3.2.7.Aril Tiyokarbnil Kloroformat Bileşiği ile β-Laktam Bileşiğinin Kenetlenmesi 31

4.SONUÇLAR VE TARTIŞMA **32**

KAYNAKLAR **42**

EKLER **47**

ÖZGEÇMİŞ **77**

KISALTMALAR

^{1}H-NMR	: Hidrojen Nükleer Magnetik Rezonans
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
PMP	: p-metoksi fenil
AcO	: Asetoksi
CAN	: Amonyum seryum(IV) nitrat
K_2CO_3	: Potasyum karbonat
GC-MS	: Gaz Kromatografisi- Kütle Spektroskopisi

TABLO LİSTESİ

		Sayfa No
Tablo 3.1.	Allilleme Yöntemiyle Sentezlenen Bileşikler……	26
Tablo 3.2.	Sentezlenen İminler……..……	27
Tablo 3.3.	Sentezlenen β-Laktamlar……..……	28
Tablo 3.4.	Koruma Grubu Uzaklaştırılan Bileşikler……..……	30
Tablo 4.1.	Sentezlenen İminler……...	36
Tablo 4.2.	Sentezlenen β-Laktamlar……..……	37
Tablo 4.3.	Bileşiklerin spektroskopik verileri ……...……	38
Tablo 4.4	Koruma Grubu Uzaklaştırılan Bileşikler…….……	39

ŞEMA LİSTESİ

Sayfa No

Şema 1.1. Halka içi kenetlenme reaksiyonu……4
Şema 2.1. 6-10 elemanlı halkalı yapılar……..13
Şema 2.2. Halka kapama metatez yöntemi ile 4/6-4/8 bisiklik β-laktam sentezi ……14
Şema 2.3. Diels-Alder reaksiyonu ile polisiklik 4/5/6 ve 4/6/6 β-laktam sentezi…… 14
Şema 2.4. 4/5/6 Bisiklik β-laktam sentezi…… 15
Şema 2.5. Trisiklik β-laktam halka sentezleri…… 15
Şema 2.6. 4/6- 4/8 Bisiklik β-laktam sentezi……..16
Şema 2.7. Halojenli bir yapı ile allil grubunun kenetlendirilmesi……..16
Şema 2.8. Taxol yapısı……20
Şema 2.9. Taxol üzerinde halka kapama reaksiyonu……..23
Şema 2.10. Taxol bileşiğinde C10 asetat grubu üzerinden halka kapama reaksiyonu……..24
Şema 3.1. Allilleme reaksiyonu……25
Şema 3.2. İmin sentezi……...26
Şema 3.3. β-Laktam sentezi……...……28
Şema 3.4. Aril triftalat türevinin sentezi……29
Şema 3.5. p-Metoksifenil koruma grubunun uzaklaştırılması…….....29
Şema 3.6. Aril tiyokarbonil kloroformat bileşiğinin sentezi…….30
Şema 3.7. Aril tiyokarbonil kloroformat bileşiği ile β-laktam bileşiğinin kenetlenmesi……31
Şema 4.1. Hedeflenen bileşiklerin retro sentezi (a)……...33
Şema 4.1. Hedeflenen bileşiklerin retro sentezi (b)……...34
Şema 4.2. p-Hidroksi benzaldehitin allillenme reaksiyonu……...….35
Şema 4.3. Tiflorometanesulfonik asit -4-formilfenil ester bileşiğinin sentezlenmesi……35
Şema 4.4. İmin sentezleri……...36
Şema 4.5. β-Laktam sentezleri……...37
Şema 4.6. PMP koruma grubunun uzaklaştırılması……...38
Şema 4.7. O-(p-alliltio)fenil-klorotionoformat bileşiğinin sentezi……...…….39
Şema 4.8. Oksijen(p-alliltio)fenil-klorotionoformat bileşiği ile β-laktam bileşiğinin reaksiyonu……40
Şema 4.9. Hedef reaksiyonlar……41

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.1. Taxol...… ……..…...…….2
Şekil 1.2. Paklitaksel (Taxol)'in öne sürülen konformasyonları…..….……3
Şekil 1.3. Yapılması hedeflenen bileşikler…...…….5
Şekil 2.1. Bakteri hücre duvarındaki mureini oluşturan zincirsel yapılar ve aminoasit bağlantıları……...……...…..9
Şekil 2.2. Penisilin çekirdeği (6-APA)…..…..……..10
Şekil 2.3. 7- Aminosefalosporanik asit (7-APA)……11
Şekil 2.4. Polisiklik beta laktam sentezinde kullanılan katalizörler...…….13
Şekil 2.5. Doğal kemoterapik bileşikler……..……19
Şekil 2.6. Taxol bileşiği……...……19
Şekil 2.7. 10-Deasetilbaccatin III……..……..20
Şekil 2.8. Taxol bileşiğindeki aktif noktalar…….……..……..……...22
Şekil 2.9. Taxol türevleri…….23
Şekil 4.1. Sentezlenen yan ürünler……..……40
Şekil A. 1.1. p-alliloksibenzaldehit bileşiğine ait mass spektrumu……...……...47
Şekil A. 1.2. p-tioallil-fenol bileşiğine ait mass spektrumu…...……..48
Şekil A. 1.3. (4-Alliloksi-benziliden)-(4-metoksi-fenil)-amin bileşiğine ait mass spektrumu……49
Şekil A. 1.4. (4-Alliloksi-benziliden)-(4-metoksi-fenil)-amin bileşiğine ait IR spektrumu……50
Şekil A. 1.5. (2-Kloro-benziliden)-(4-metoksi-fenil)-amin bileşiğine ait mass spektrumu……51
Şekil A. 1.6. (2-Kloro-benziliden)-(4-metoksi-fenil)-amin bileşiğine ait IR spektrumu……52
Şekil A. 1.7. Trifloro-metansulfonik acit 4-[(4-metoksi-fenilimino)-metil]-fenil ester bileşiğine ait mass spektrumu…….53
Şekil A. 1.8. Trifloro-metansulfonik acit 4-[(4-metoksi-fenilimino)-metil]-fenil ester bileşiğine ait IR spektrumu……54
Şekil A. 1.9. (4-Bromo-benzyliden)-(4-metoksi-fenil)-amin bileşiğine ait mass spektrumu……55
Şekil A. 1.10. (4-Bromo-benzyliden)-(4-metoksi-fenil)-amin bileşiğine ait IR spektrumu……56
Şekil A.1.11. N-(p-metoksifenil)-3-asetoksi-4-(p-alliloksifenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait mass spektrumu……..57
Şekil A.1.12. N-(p-metoksifenil)-3-asetoksi-4-(p-alliloksifenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait IR spektrumu……..58
Şekil A.1.13. N-(p-metoksifenil)-3-asetoksi-4-(p-alliloksifenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait ^{1} H-NMR spektrumu……..59
Şekil A.1.14. N-(p-metoksifenil)-3-asetoksi-4-(ortoklorofenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait mass spektrumu……..60
Şekil A.1.15. N-(p-metoksifenil)-3-asetoksi-4-(ortoklorofenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait IR spektrumu……..61

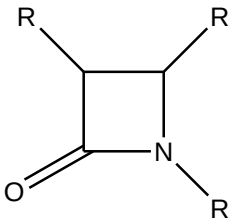
Şekil A.1.16. N-(p-metoksifenil)-3-asetoksi-4-(ortoklorofenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait ^{1} H-NMR spektrumu……62

Şekil A.1.17. N-(p-metoksifenil)-3-asetoksi-4-(triflorometansulfonikasitfenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait mass spektrumu……63
Şekil A.1.18. N-(p-metoksifenil)-3-asetoksi-4-(triflorometansulfonikasitfenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait IR spektrumu……64
Şekil A.1.19. N-(p-metoksifenil)-3-asetoksi-4-(triflorometansulfonikasitfenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait ^{1} H-NMR spektrumu……..……65
Şekil A.1.20. Trifloro-metanesulfonik asit 4-formil-fenil ester bileşiğine ait mass spektrumu……66
Şekil A.1.21. Trifloro-metanesulfonik asit 4-formil-fenil ester bileşiğine ait IR Spektrumu……67
Şekil A.1.22. 3-asetoksi-4-(p-alliloksifenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait mass Spektrumu……68
Şekil A.1.23. 3-asetoksi-4--(ortoklorofenil)- azetidin-2-on bileşiğine ait mass Spektrumu……69
Şekil A.1.24. 3-asetoksi-4--(ortoklorofenil)- azetidin-2-on bileşiğine ait IR Spektrumu……70
Şekil A.1.25. 3-asetoksi-4--(ortoklorofenil)- azetidin-2-on bileşiğine ait ^{1} H-NMR Spektrumu……71
Şekil A.1.26. 3-asetoksi-4-(triflorometansulfonikasitfenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait mass spektrumu……..72
Şekil A.1.27. (oksijen(p-alliltio)fenil-klorotionoformat bileşiğine ait mass Spektrumu……73
Şekil A.1.28. oksijen(p-alliltio)fenil-klorotionoformat bileşiğine ait ^{1} H-NMR Spektrumu……74
Şekil A.1.29. N- [oksijen(p-alliltio)fenil-tiokarbonil]-3-asetoksi-4-(ortoklorfenil) azetidin-2-on bileşiğine ait IR spektrumu……..……75
Şekil A.1.30. N- [oksijen(p-alliltio)fenil-tiokarbonil]-3-asetoksi-4-(ortoklorfenil) azetidin-2-on ^{1} H-NMR spektrumu……76

BİSİKLİK β-LAKTAM SENTEZLERİ

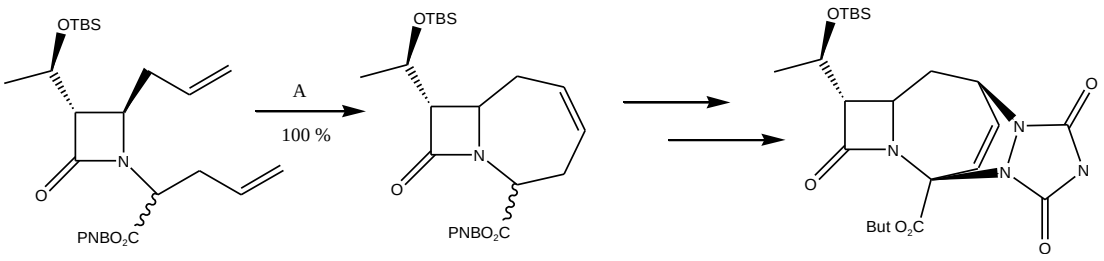
ÖZET

β-Laktam bileşikleri günümüzde kullanılan birçok antibiyotiğin başlangıç maddesidir. ‘Azetidinon’ olarak da adlandırılan bu yapılar, biri azot, üçü karbon olan dört üyeli doymuş bir halkadan oluşan heterosiklik bileşiklerdir. β-Laktam yapısındaki karbonil grubu biyolojik olarak aktiftir.

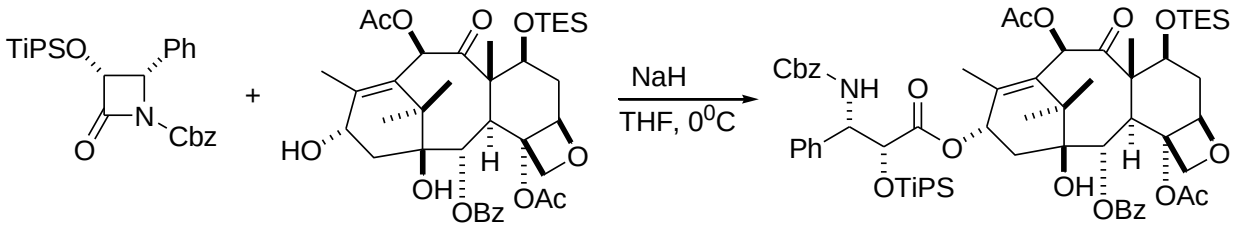


β-Laktamların, antibiyotik özellik göstermeleri ve kanser tedavisinde yardımcı rol almaları, bu bileşiklerin ilaç sektöründe önemli yer tutmasına neden olmuştur. Bu bileşikler üzerinde halen birçok akademik ve endüstriyel çalışma sürmektedir.

Günümüzde yapılan birçok çalışmada β-laktam bileşikleri üzerinde molekül içi kenetlenme reaksiyonları gerçekleştirerek polisiklik β-laktam türevleri elde edilmesi amaçlanmaktadır [19].

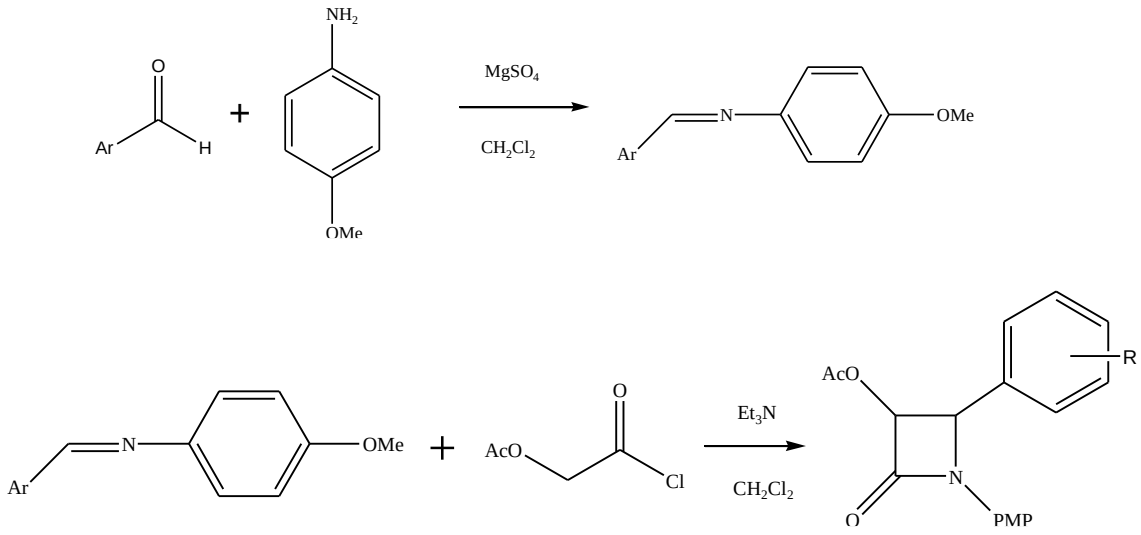


β-Laktamlar, antibiyotik özellik taşımalarının yanı sıra kanser tedavisinde kullanılan Taxol bileşiğinin ana yapısı olan baccatin III ile birleşerek bu bileşiğin farklı türevlerinin sentezlenmesini sağlarlar [33].



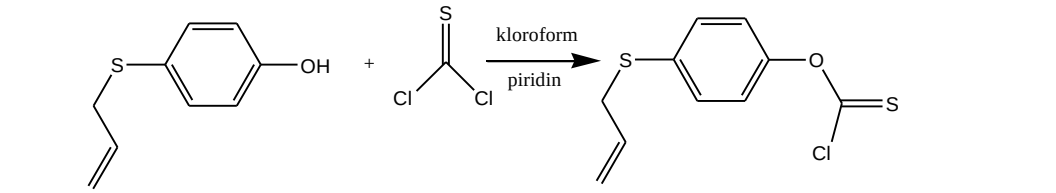
Bu çalışmanın çıkış noktası da, daha sonra baccatin III yapısıyla kenetlendirmek amacıyla çeşitli β-laktam ve bisiklik β-laktam bileşikleri sentezlemektir.

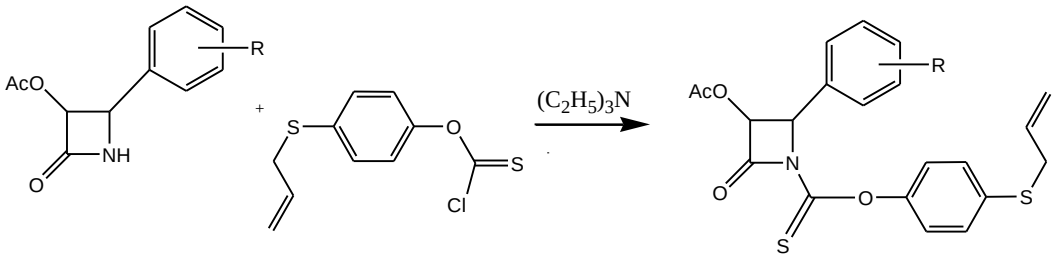
Bu çalışmada, yeni β-laktam bileşikleri ve bunların türevleri olan bisiklik β-laktam bileşiklerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir. Bu doğrultuda, ilk olarak β-laktam bileşiklerin başlangıç maddeleri olan imin bileşiklerinin sentezi, ardından çeşitli β-laktam sentezleri gerçekleştirilmiştir.

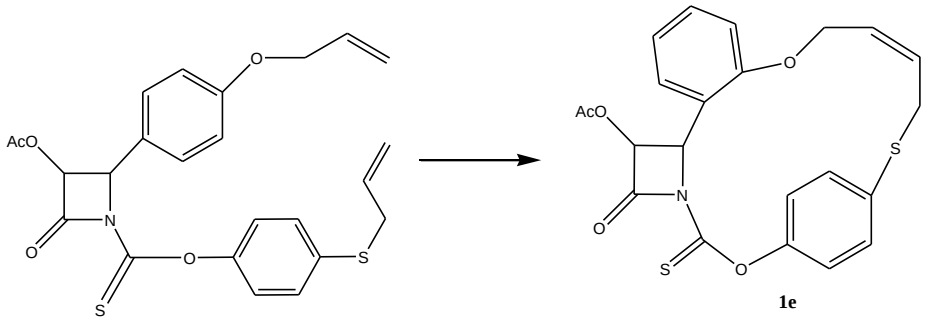


Bu aşamadan sonra koruma grubu uzaklaştırılmış β-laktam bileşikleri ile daha önce sentezlenmiş oksijen(p-alliltio)fenil-klorotionoformat bileşiği reaksiyona sokulmuştur.

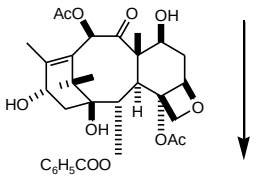
Bu çalışmada yapılan ve ardından grubumuz tarafından devam ettirilmesi düşünülen reaksiyonlar şöyledir:

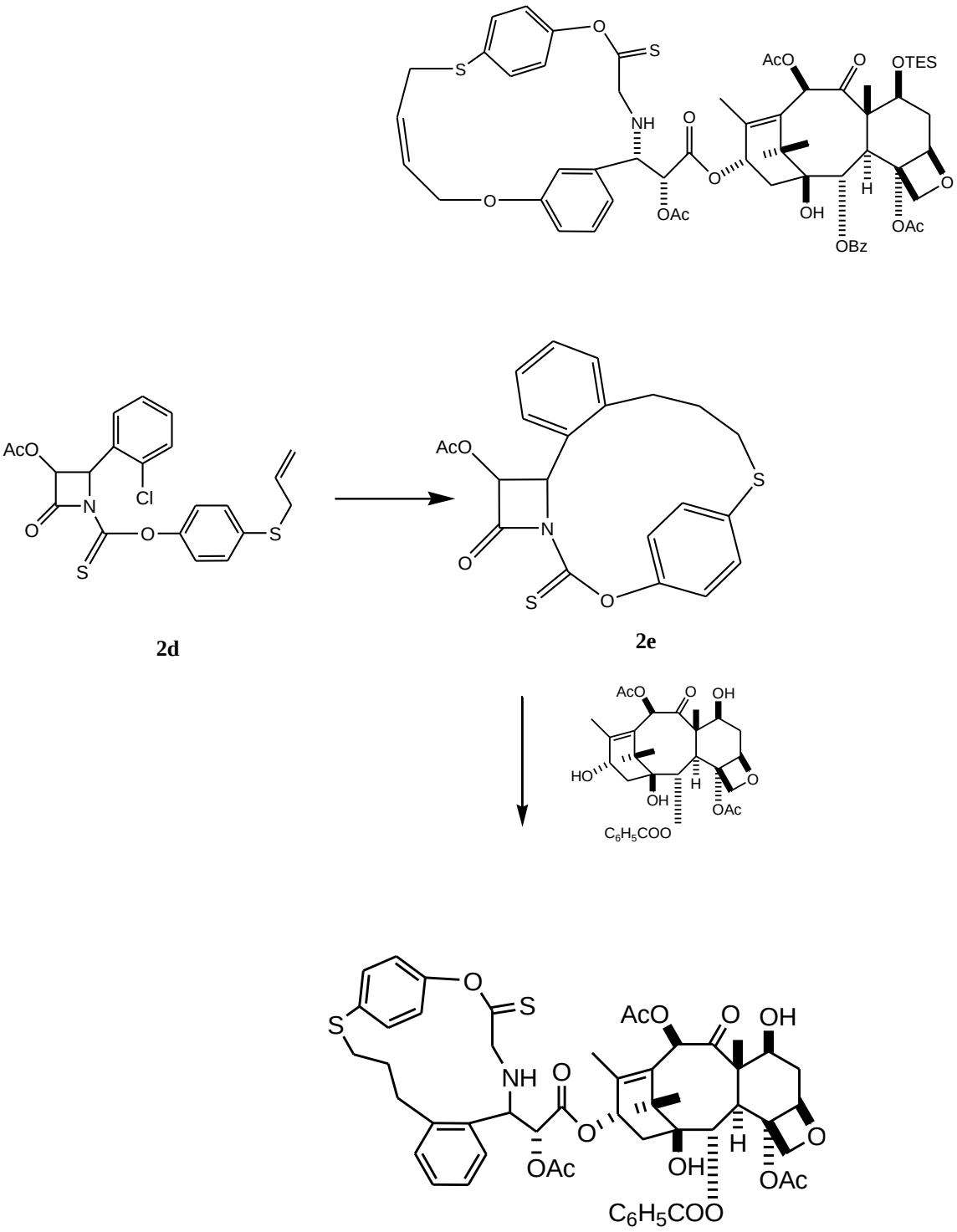






1d **1e**

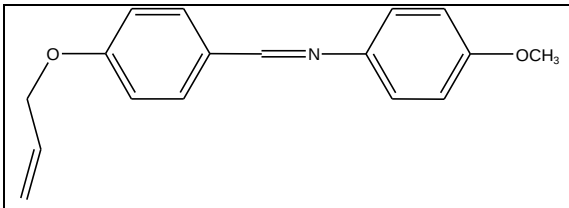
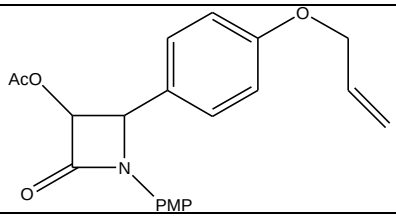
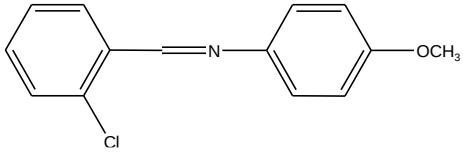
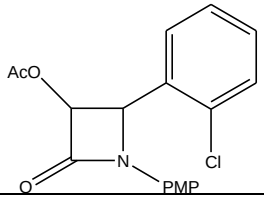
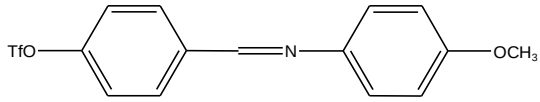
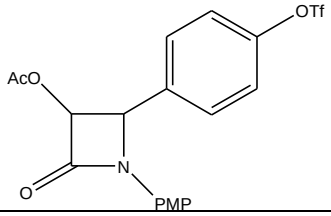
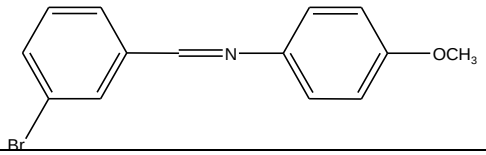
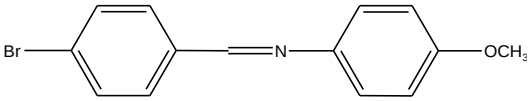
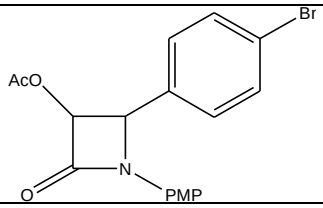




Şema 1. Yapılan ve yapılacak reaksiyonlar

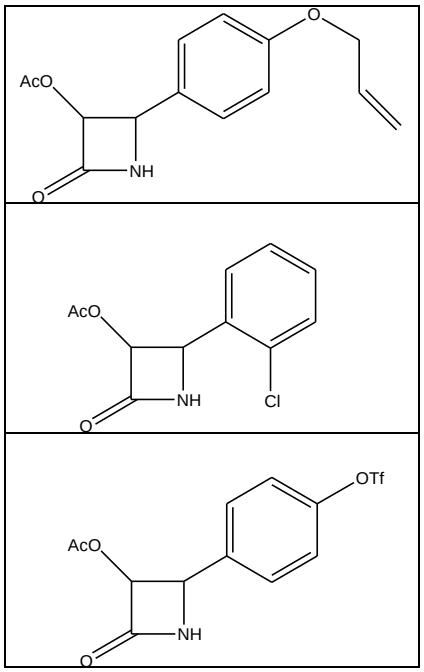
Aşağıda bu çalışma sırasında sentezlenen imin ve β-laktam bileşikleri verilmiştir (Tablo 1);

Tablo 1: Sentezlenen İmin ve β-Laktam Bileşikleri

	
	
	
	-
	

Tablo 2'de ise –PMP koruma grubu uzaklaştırılmış bileşikler verilmiştir.

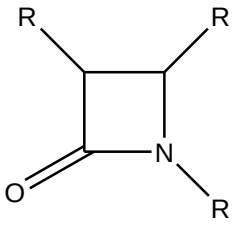
Tablo 2: Koruma Grubu Uzaklaştırılmış Bileşikler



BICYCLIC β-LACTAM SYNTHESIS

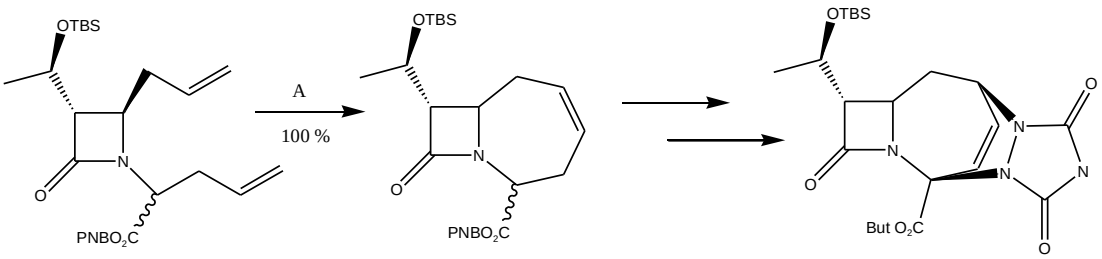
SUMMARY

β-Lactam compounds are the starting materials of the antibiotics those are being used today. These compounds, which are also called ‘Azetidinone’ are formed up of a four membered, one nitrogen and three carbon atoms, saturated heterocyclic ring. The carbonyl group of β-lactams has a biological activity.

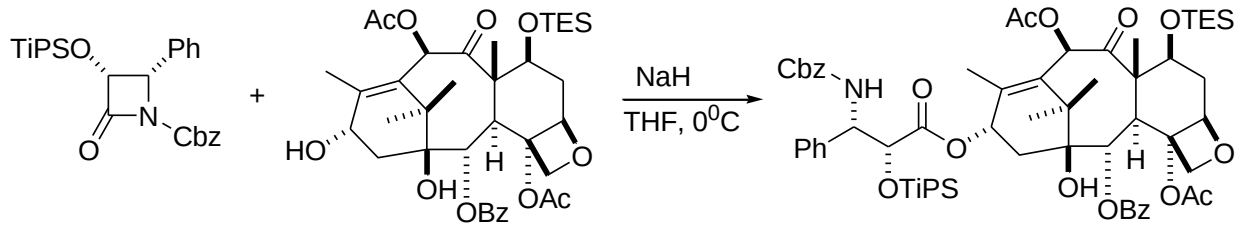


β-Lactams are important compounds for medical industry, because they are both used for antibiotic production and cancerogenic medicals. Relatedly, lots of academic and industrial studies are going on about β-lactams.

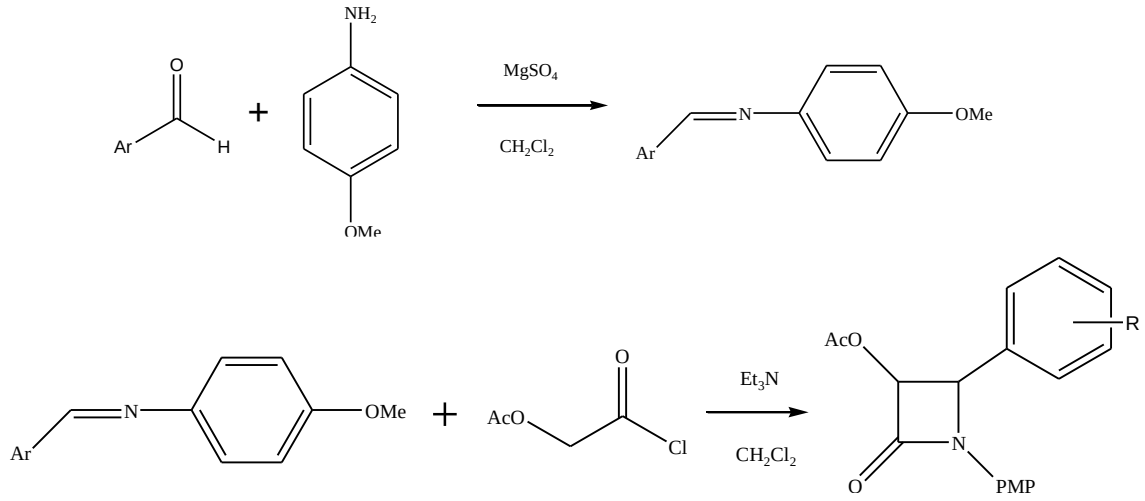
The goal of most chemical researches about β-lactam compounds is making an intramolecular coupling and synthesizing polycyclic β-lactam analogues [19].



Right alongside of antibiotic property of β-lactams, they also couple with baccatin III which is the main structure of taxol. Taxol is one of most used compounds for cancer medical treatment [33].

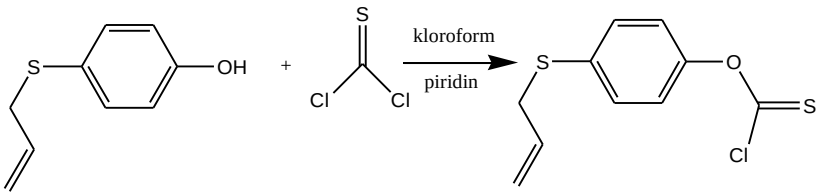


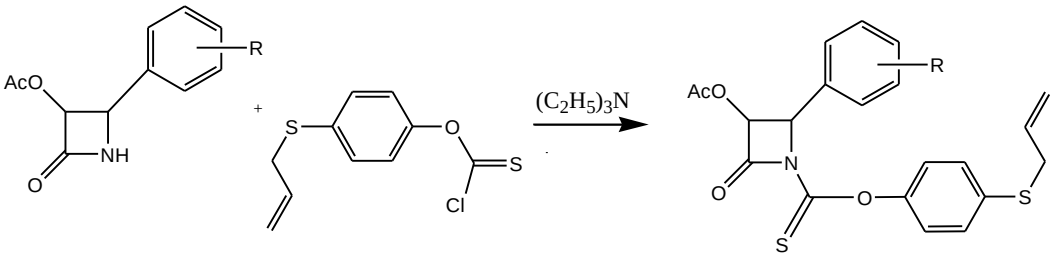
The starting point of this work is synthesizing β-lactams and bicyclic β-lactam analogues for coupling with Baccatin III. For this aim, in the first step, the synthesis of the starting compounds of β-lactams, imines, was done. Then, these imines reacted with acetoxyacetyl chloride to produce β -lactams.



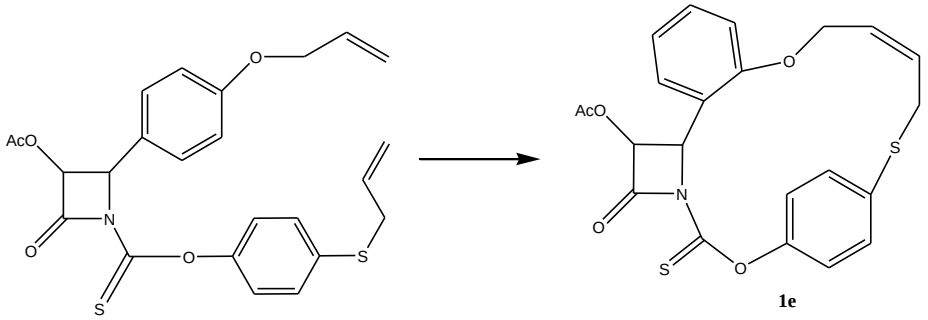
After deprotection reactions, synthesized oxygen(p-allylthio)phenyl-chlorothionoformate reacted with β -lactams .

The reactions those had been done and will be done with our group are given below.

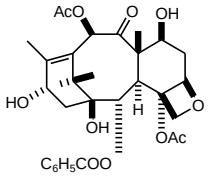


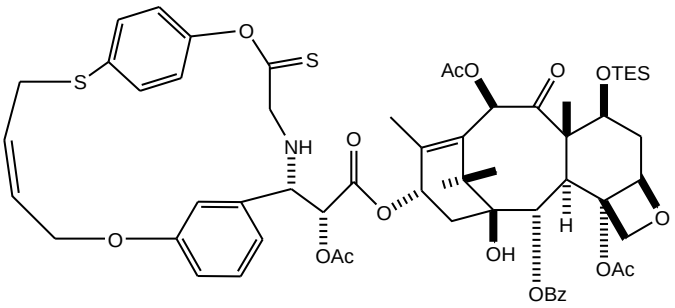


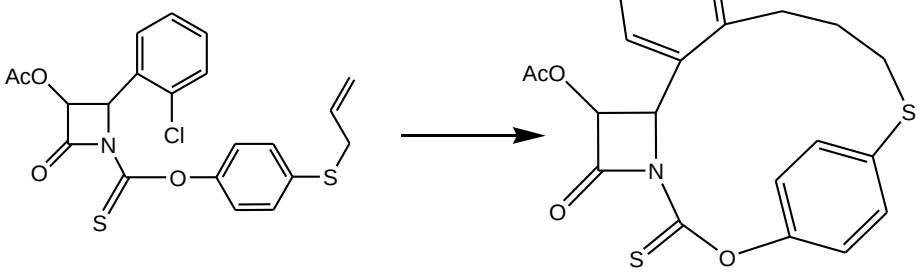
R : p-$OCH_2CH{=}CH_2$ **(1d)**
R : o-Cl **(2d)**



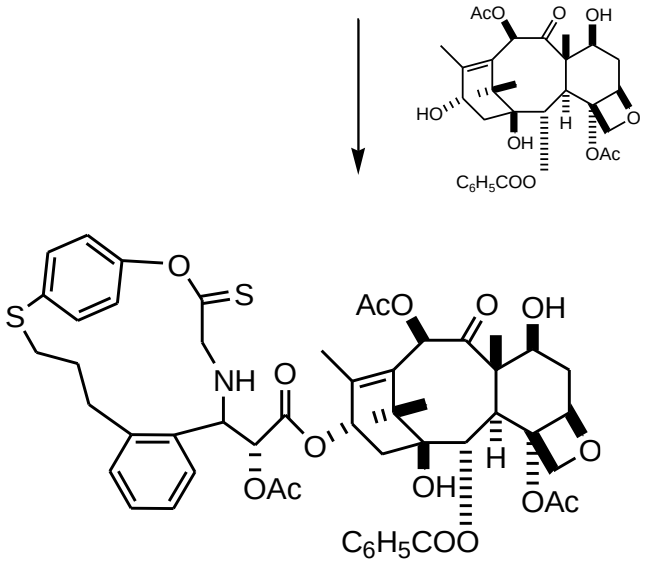
1d **1e**





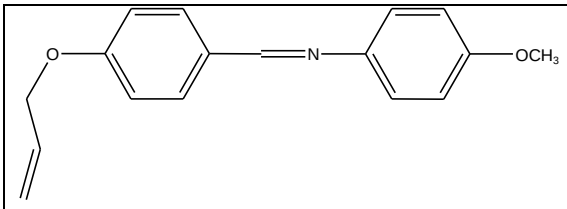
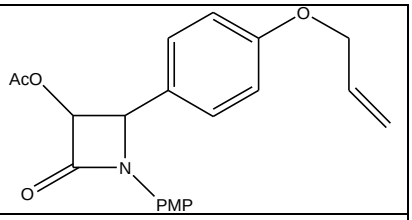
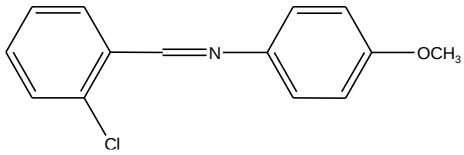
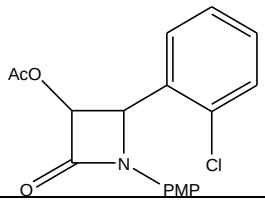
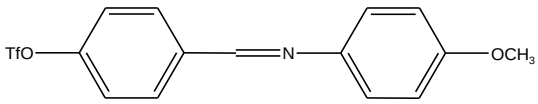
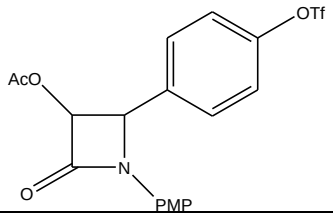
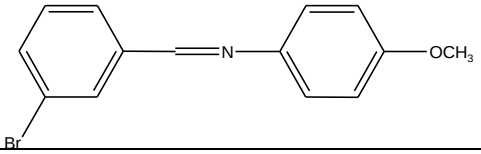
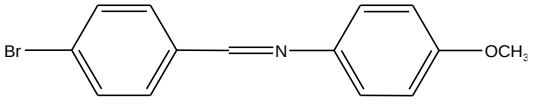
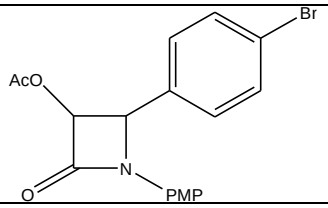


2d **2e**



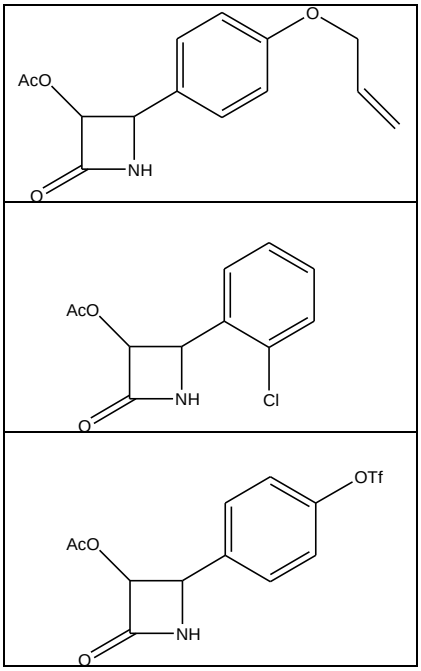
The synthesized imine and β-lactam compounds are given in the Table 1.

Table 1. Synthesized imine and β-lactam compounds

	
	
	
	-
	

In Table 2, the compounds which’s protecting groups are cleaved are shown.

Table 2 .Unprotected compounds



1. GİRİŞ

1.1. Giriş ve Çalışmanın Amacı

Teknolojinin gelişmesi insan hayatını kolaylaştırırken, bu süreçle birlikte birçok yeni hastalığın türemesi ve bunların bazılarına halen uygun tedavi yöntemi bulunamaması oldukça düşündürücü bir durumdur. Hava kirliliği, hormonlu yiyecekler, her gün etrafa yayılan toksik maddeler insan sağlığını tehdit eder niteliktedir. Buna rağmen insan, sağlığına kavuşmak için çareyi yine teknolojide aramaktadır. Doğal yollardan elde edilmesi güç birçok ilaç maddesi günümüzde yapay yollarla sentezlenmektedir. Bilim ve teknolojideki gelişmeler daha birçok yeni ilacın üretilmesine ışık tutmaktadır.

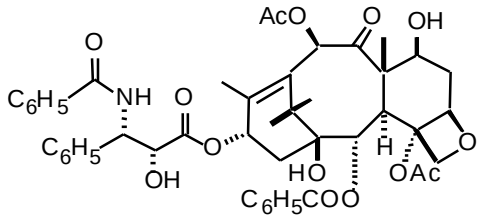
En eski tarihlerden bu yana her yaştan insan gurubunu etkileyen hastalık türlerini değerlendirdiğimizde, halk arasında ateşli hastalıklar ya da bulaşıcı hastalıklar olarak bilinen enfeksiyon hastalıkları tüm hastalıklar arasında önemli bir yer tutmaktadır. Daha elli yıl öncesine kadar çok tehlikeli görülen bu hastalıklar, antibiyotiklerin keşfi ile rahatça tedavi edilebilir hale gelmiştir.

Antibiyotiklerin ilk keşfi 1929 yılında Sir Alexander Fleming tarafından gerçekleştirilmiştir. Fleming laboratuvarında bakterilerle çalışırken tesadüfen küf mantarlarının, bakterileri öldürdüğünü görmüş ve bunun sebebinin küf mantarlarının ürettiği bir madde olduğunu tespit etmiştir. Bu madde günümüzde çok yakından tanıdığımız penisilindir. Penisilinin bulunmasından sonra değişik gruplardan birçok antibiyotik geliştirilmiştir. İlk bulunan antibiyotikler daha çok doğal kaynaklı bileşiklerdi. Kararlılığı ve aktivitesi arttırılmış antibiyotikler ancak son otuz yılda bulunmuştur[1-5].

Antibiyotiklerin birbirinden farklı etki mekanizmaları vardır. Bakteriler gerçek bir çekirdeği bulunmayan (prokaryot) mikroorganizmalardır. Dış ortamdan ve dolayısıyla antimikrobiyallerden korunmalarını sağlayan en önemli yapı, hücre duvarıdır. Hücre duvarı, mikoplazmalar ve L formundaki bakteriler hariç tüm bakterilerde bulunur. Bakteriyi iç basıncına karşı korur, şeklini verir. Dış ortamdaki maddelerin girişine elveren ve seçiciliği bulunmayan 1-2 nm çaplı porlar içerir, yani, geçirgenlik seçici değildir. Antimikrobiyallerin buradan geçebilmesinde; duvarın yapısı (lipidli/lipidsiz) ve ilacın moleküler büyüklüğü etkilidir.

Günümüzde kullanılan birçok antibiyotiğin başlangıç maddesi β-laktam bileşikleridir. Molekülünün antibakteriyel etkisinden sorumlu çekirdek kısmında β-laktam halkası içeren antibiyotiklere beta-laktam antibiyotikler adı verilir. Beta laktam antibiyotikler, bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösteren antibakteriyellerdir.

β-Laktam bileşikleri, antibiyotik özellik göstermelerinin yanı sıra kanser tedavisinde kullanılan bazı ilaçların yapılarına da katılırlar. Günümüzde en çok kullanılan kanser ilacı olan Taxol'ün yan zincirinin sentezi için β-laktam bileşikleri kullanılır ve β-laktam halkasının Baccatin III ile kenetlenmesinden Taxol türevleri elde edilir.

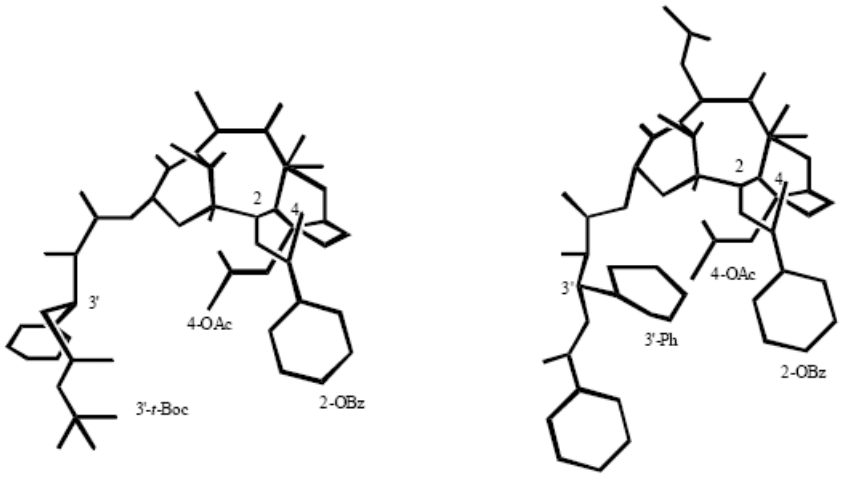


└ yan zincir ┘ └baccatinIII┘

Şekil 1.1. Taxol

Bütün bu özelliklerinden dolayı β-laktam bileşikleri üzerinde çalışmalar devam etmekte, yeni β-laktam bileşikleri ve bunların türevlerinin sentezlenmesi için çaba harcanmaktadır. Halen devam eden çalışmalarda Taxol bileşiği üzerinde, yan zincir ve ana yapı arasında molekül içi kenetlenme reaksiyonları gerçekleşmesi için denemeler yapılmaktadır [7].

Taxol etkisini, hücrelerin sitoplazmasında bulunan ve birçok hücre aktivitesinde önemli rol oynayan aktif polimerik yapılar olan tübülinler ve mikrotübülinlere bağlanarak gösterir. Taxolün bu yapılara bağlanmasında, sahip olduğu konformasyon çok önemlidir. Eğer taksan iskeleti rijit bir konformasyona sahip ise, C-13' teki yan zincir yüksek derecede bir serbestliğe sahiptir. Taxol'ün farklı bir türevi olan Docetaxel'in kristal yapısında C-2 benzoil ve C-4 asetil grupları, C-3' teki t-BOC grubuna yakın civarda yer almaktadır (Şekil 1.2. A konformeri). Dioksan-su ve ksilen karışımından elde edilen Paklitaksel kristalleri, Docetaxel' in katı hal konformasyonundan farklı iki bağımsız yapı içermektedir.

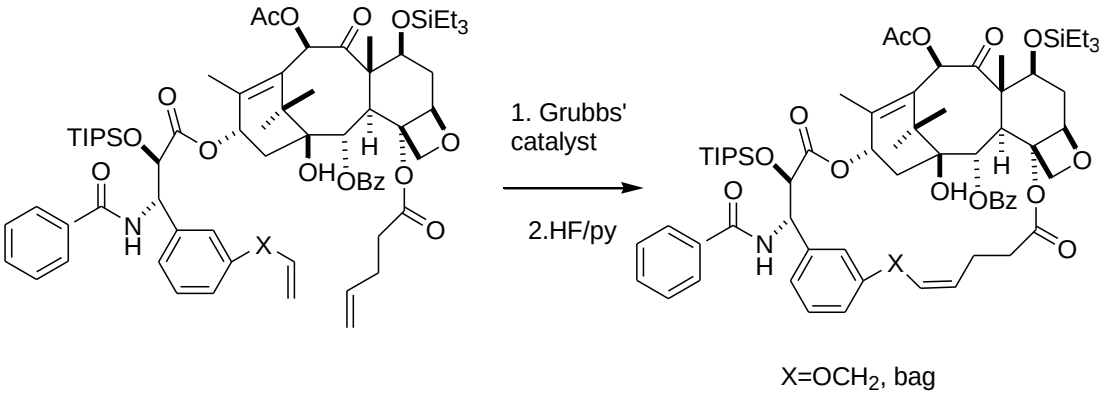


A Konformeri "Yayılmış" B Konformeri "Katlanmış"

Şekil 1.2. Paklitaksel (Taxol)'in öne sürülen konformasyonları.

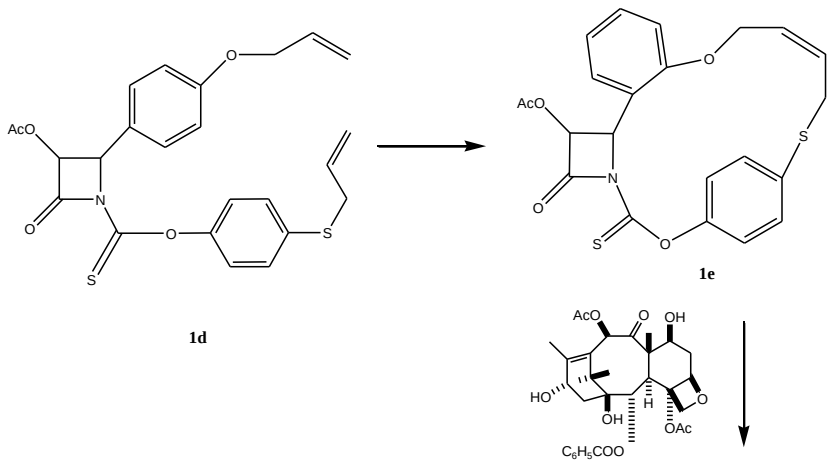
İki konformer, yan zincirin pozisyonu ile birbirinden farklıdır. Paklitaksel molekülünde C-3' fenil grubu, Docetaxel'in X-Ray'indeki gibi, C-3' benzamid grubuna değil, C-2 benzoil grubuna yakındır (Şekil 1.2.B konformeri). Oysa, diğer paklitaksel yapısında, yan zincir, molekülün güney kısmından uzakta yer alır.

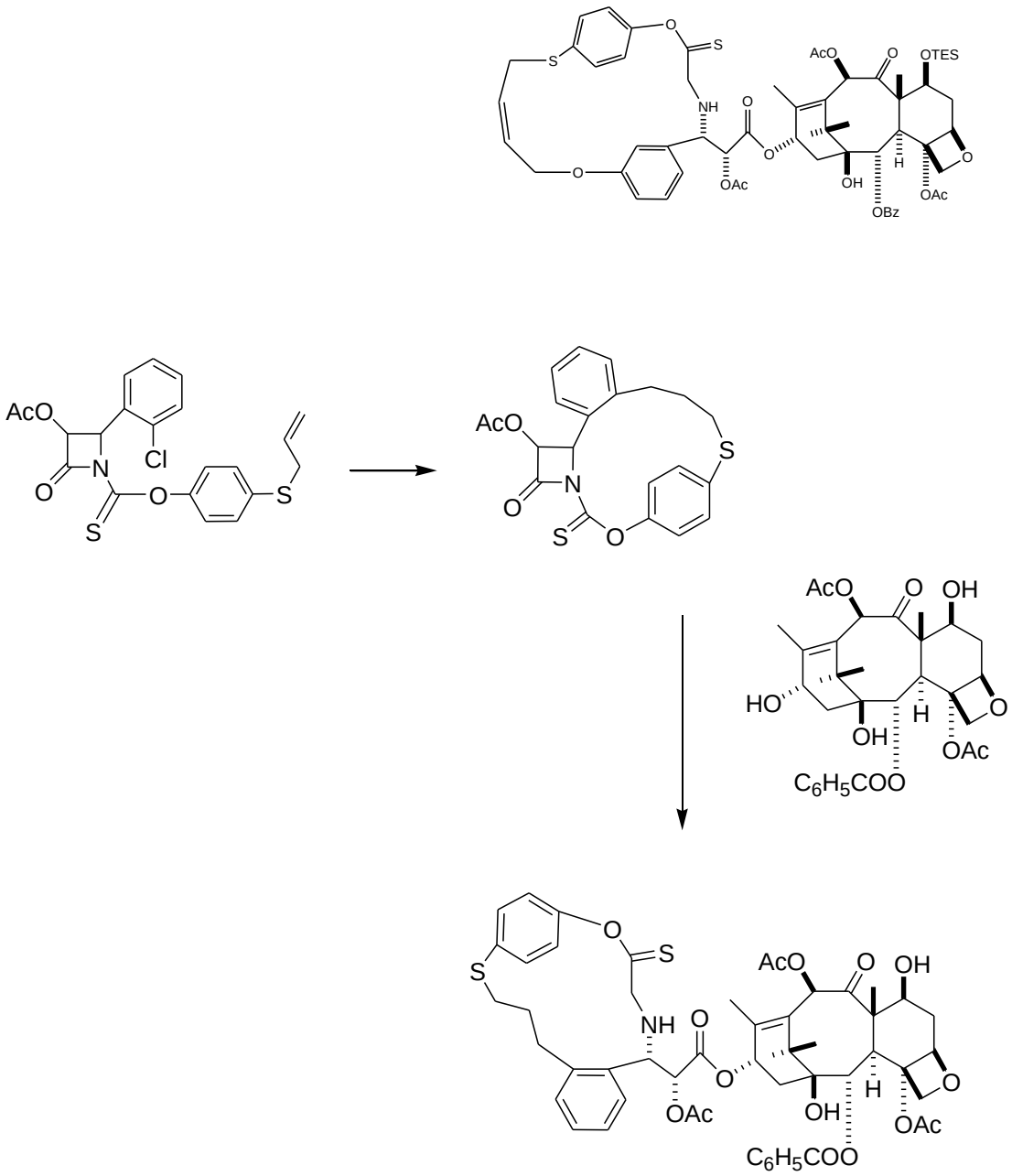
Aşağıda taxolun belirli bir konformasyonda olabilmesi için halka içi kenetlenme reaksiyonuna ait bir örnek verilmiştir.



Şema 1.1. Halka içi kenetlenme reaksiyonu

Bu çalışmada da, yeni β-laktam bileşikleri üzerinden bunların türevleri olan, yeni bisiklik β-laktam bileşiklerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir. Bunun ardından grubumuz tarafından, elde edilmiş olan bisiklik yapının baccatin III yapısına kenetlendirilmesi düşünülmektedir (Şekil 1.3). Daha önce yapılan çalışmalarda yukarıda belirtildiği gibi yan zincir bağlandıktan sonra Baccatin III bileşiğinde halkalı yapı oluşturulmuştur.





Şekil 1.3. Yapılması hedeflenen bileşikler

2. TEORİK KISIM

2.1. Antibiyotikler

Ateşli hastalıklar ya da bulaşıcı hastalıklar olarak bilinen enfeksiyon hastalıkları tarih boyunca tüm insanları etkilemiştir. Daha elli yıl öncesine kadar veba, firengi, çiçek, tüberküloz veya difteri gibi hastalıklar toplumların korkulu rüyası iken, hatta toplu ölümlere dahi sebep olabilirken, bu hastalıklar, antibiyotiklerin keşfi ile rahatça tedavi edilebilir hale gelmiştir.

Antibiyotiklerin ilk keşfi 1929 yılında Sir Alexander Fleming tarafından gerçekleştirilmiştir. Fleming, laboratuvarında bakterilerle çalışırken tesadüfen küf mantarlarının bakterileri öldürdüğünü görmüş ve bunun sebebinin küf mantarlarının ürettiği bir madde olduğunu tespit etmiştir. Bu madde günümüzde çok yakından tanıdığımız penisilindir. Ancak penisilinin saf olarak üretimi oldukça geç ve güç olmuştur. 1940 yıllarında Florey ve arkadaşları saf olmamakla birlikte bir miktar penisilin izole etmeyi başarmışlardır. Penisilinin bulunmasından sonra değişik gruplardan birçok antibiyotik geliştirilmiştir [1-5].

Antibiyotik terimini, ilk defa Waksman ‘antibiosis’ kelimesinden türeterek kullanmıştır. Antibiosis, aynı ortamda yaşayan mikroorganizmaların, varlıklarını sürdürebilmeleri için aralarında olan rekabeti ifade eder. Bu rekabet bir mikroorganizmanın, kendi varlığını sürdürebilmek için, beraber bulunduğu diğer mikroorganizmaların yaşamasına engel olacak bir takım maddeler üretmesine dayanır. Bugün antibiyotik ismi verilen maddeler, bir takım canlı organizmalar tarafından meydana getirilen ve diğer mikroorganizmaların gelişmelerini durduran veya onları yok eden tedavi araçlarıdır.

Antibiyotikler genel anlamı ile mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Doktora başvuran hastalara reçete edilen ilaçlar arasında antibiyotikler ilk sıralarda yer almaktadır.

Bakteriler gerçek bir çekirdeği bulunmayan (prokaryot) mikroorganizmalardır. Dış ortamdan ve dolayısı ile antimikrobiyallerden korunmalarında çok önemli bir yapı, hücre duvarıdır. Hücre duvarı, mikoplazmalar ve L formundaki bakteriler hariç tüm bakterilerde bulunur. Bakteriyi iç basıncına karşı korur, şeklini verir. Dış ortamdaki maddelerin girişine elveren ve seçiciliği bulunmayan 1-2 nm çaplı porlar içerir, yani geçirgenlik seçici değildir Antimikrobiyallerin buradan geçebilmesinde; duvarın yapısı (lipidli/lipidsiz) ve ilacın moleküler büyüklüğü etkilidir. Örneğin hücre duvarı lipidden zengin olan gram negatif bakteriler vankomisin gibi lipidi penetre edemeyen antibiyotiklerin geçişine izin vermez. Küçük bir molekül olan imipenem ise gram negatif bakterilerin hücre dış membran porinlerinden kolaylıkla hücre içine penetre olduğu için, geniş bir gram negatif spektruma sahiptir [6].

2.1.1 Antibiyotiklerin Sınıflandırılması

Antibiyotikler etki tarzlarına ve spektrumlarına göre çok sayıda gruba ve alt gruba ayrılırlar. Ancak bakterilerin yok edilmesinde, antibiyotikler iki ana etkin mekanizmaya sahiptir;

a. Bakterisid Etkililer: Bakteriyi öldürerek etkili olurlar.

b.Bakteriyostatik Etkililer: Bakterinin üremesini durdurarak etkili olurlar.

2.1.1.1 Etki Mekanizmalarına Göre Sınıflandırma

A. Hücre Duvarı Sentezini Bozanlar:

Bakterinin en dışındaki hücre duvarının görevi hücre içerisindeki 25 atmosferlik basınca direnç gösterek hücrenin şeklini korumaktır. Bu duvar zayıflayacak (veya duvarı oluşturan maddelerin sentezlenmesi yavaşlayacak) olursa bakteri şişmeye başlar ve hücre 25 atmosferlik basınca dayanamayarak yırtılır (normotonik ve hipotonik ortamda). Hiperkonik ortam olursa bu şişme olmaz. Bu tip ortamda, bakteriler protoplast veya sferoplast durumuna geçerler. Hücre duvarı sentezini bozarak etkiyen bakteriler, hücre duvarını yapan maddelerden ‘murain’in içerisindeki peptidoglikan zincirinin yan dallanmalarını oluşturan transpeptidaz enzimini inhibe

ederler ve zincirlerin birbirine bağlanmasını engelleyerek murain oluşmunu durdururlar. Bu tipte etki gösteren antibiyotikler genellikle bakterisid özellik gösterirler. İnsanlarda hücre duvarı olmadığı için bu tür bakteriler, insanlarda hücre yapısını bozamazlar.

B. Sitoplazmik Membran Geçirgenliğini Arttıranlar

Stoplazma membranı bozulduğunda yaşamsal elektrolitler dışarı çıkar ve hücrenin iç dengesi bozulur. Sitoplazmik membrana etkili antimikrobiyaller; membran yapısında bulunan maddeleri parçalayarak, sterollere bağlanıp geçirgenliği bozarak veya sterol sentezini engelleyerek etki gösterirler. İnsan hücresinin sitoplazmik membranı, bakteriler ve mantarlar gibi diğer sellüler yapıların sitoplazmik membranlarına oldukça benzerlik göstermektedir. Bu nedenle, sitoplazmik membran geçirgenliğini arttırarak etkili olan antimikrobiyaller, sistemik olarak kullanıldığında insan hücreleri üzerinde toksik etkide bulunurlar. Sitoplazmik membran geçirgenliğini arttırarak etki eden antibiyotikler çok hızlı bakterisid etki gösterirler.

C. Ribozomlardaki Protein Sentezini Engelleyenler

Bu tip antibiyotikler m-RNA'yı bozarak etki ederler. Çoğu, geniş spektrumludur ve bakteriostatik etki gösterirler. İnsan ve bakteri ribozomları yapısal farklılık gösterdiği için ribozoma bağlanarak etki gösteren antibiyotikler insan ribozomlarına ve protein sentezine zarar veremezler.

D. Nükleik Asit Sentezini Önleyenler

Bu tür antibiyotikler DNA sentezinin bozulmasına, dolayısıyla RNA sentezinin bozulmasına neden olurlar. Bu yolla etki eden antibiyotiklerin seçiciliği çok düşüktür. Bazıları bakteriostatik, bir kısmı da bakterisid etkilidir. İnsan DNA/RNA sentezinde kullanılan topoizomerazlar ile mikroorganizma nükleik asid sentezlerinde kullanılan enzimler farklı olduğu için, bu tür antibiyotiklerin insan hücrelerine toksik etkileri bulunmaz.

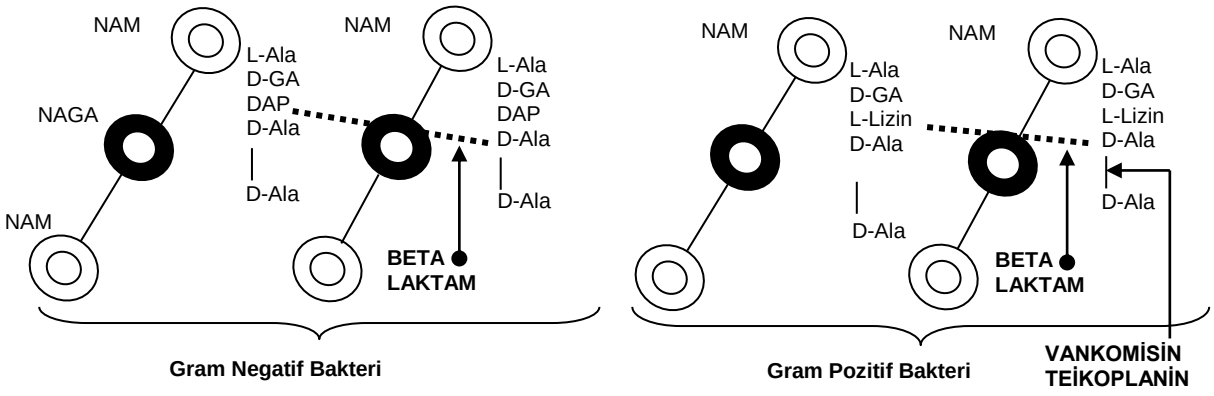
E. İntermeier Metabolizmayı Bozanlar

Bu grupdakiler daha çok bakteriostatiktir. Sülfonamidler, sülfonlar, PAS (p-amino salisilik asit), etambutol, izoniazid gibi ilaçlar bu tip etki gösterirler. Sülfonamidler, sülfonlar, PAS, PABA (p-amino benzoik asit) bakterilerin fonksiyonunu durdururlar.

2.1.1.2. Yapı ve Spektrumlarına Göre Sınıflandırma

A. Beta-Laktam Antibiyotikler

Molekülünün antibakteriyel etkisinden sorumlu çekirdek kısmında β-laktam halkası içeren antibiyotiklere beta-laktam antibiyotikler adı verilir.



Şekil 2.1. Bakteri hücre duvarındaki mureini oluşturan zincirsel yapılar ve aminoasit bağlantıları

Beta-laktam antibiyotikler, bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösteren antibakteriyellerdir. Bakteri hücre duvarı sentezi üç aşamada gerçekleşmektedir. İlk aşamada NAGA ve NAMA prekürsörleri sentezlenir. İkinci aşamada, NAMA moleküllerine Şekil 4'de gösterilen aminoasit yan zincirleri eklenir. Bu zincirlerin sonuna da birbirine bağlanmış iki D-alanin (D-alanil D-alanin) bağlanır. Üçüncü aşamada ise transpeptidasyon olayı söz konusudur; yeni ve eski peptidoglikan zincirleri belirli aminoasitlerin karşılıklı bağlanmaları ile bütünleşirler. Beta laktam antibiyotikler bu son aşamayı (transpeptidasyonu) engelleyerek etki gösterirler [6].

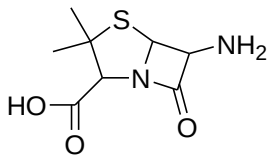
Beta-laktam antibiyotikler beş alt gruba ayrılır;

1. Penisilinler
2. Sefalosporinler
3. Monobaktamlar
4. Karbapenemler
5. Beta–laktamaz inhibitörleri (Klavamlar)

1. Penisilinler

Penisilinler antibiyotik ilaçların ilk keşfedilenidir. Penisilinler, güçlü bakterisid etkileri yanında toksiditeleri nispeten düşük olan ve sık kullanılan doğal ve yarı sentetik antibiyotiklerdir. İlk olarak 1929'da Fleming tarafından doğal penisilin bulunmuş ve ilerleyen zaman içerisinde doğal penisilinlerin çeşitli sakıncalarını düzelten yarı sentetik penisilinler geliştirilmiştir. 1940 Yıllarında Florey ve arkadaşları saf olmamakla birlikte bir miktar penisilin izole etmeyi başarmışlar, 1959 yılında ise Batchelor ve arkadaşları penisilin çekirdeğini izole ederek sentetik penisilinler devrini açmışlardır.

Doğal penisilinlerin kimyasal yapıları birbirine çok benzer. Hepsi karboksilli asidin bağlı bulunduğu tiazolidin ve β-laktam halka sisteminden oluşmuşlardır (Şekil 2.2). Yarı sentetik penisilinler ise ya doğal penisilinin yapısının kimyasal manüplasyonlarla değiştirilmesi yada çoğu zaman olduğu gibi penisilin molekülünde ana iskeleti oluşturan 6-aminopenisilanik asid'e (APA) uygun bir yan zincir eklenmesi ile elde edilirler.



Şekil 2.2. Penisilin Çekirdeği (6-APA)

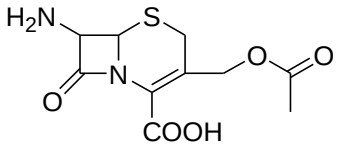
Penisilinlerde antibakteriyel aktivite doğrudan doğruya çekirdeğe aittir. Yan zincir ise, ilacın tesir süresi ve emilme gibi özelliklerini etkiler. Çekirdeğin parçalanması

ile antibakteriyel etki kaybolur. Bu nedenle penisilinler, β-laktam halkasını parçalayan bakterilere karşı etkisizdir. Penisilinaz enzimi üreten bakteriler bu tür bakterilerdendir.

Penisilinler, bakterisid etkili antibiyotikler sınıfına girerler. Çoğalmakta olan hücrelerin, hücre çeperlerini oluşturan ve müramik asit içeren mükopeptidlerin sentezini engellerler. Böylece hücre membranı oluşamayan yeni bakteri hücreleri, anormal şekiller alır ve sonunda erir veya ölürler.

2. Sefalosporinler

Kimyasal yapıları bakımından ve antibakteriyal etki mekanizmaları yönünden penisilinlere benzerler. Sefalosporinlerin ana çekirdeğini sefem türevi olan 7-aminosefalosporanik asit oluşturur. Sefalosporinler, penisilinlerdan farklı olarak yapılarında β-laktam dihidrothiazin halkası bulundururlar. Ayrıca, penisilinaz enzimine dayanıklı olduklarından, penisilinlere göre daha geniş spektrumludurlar.



Şekil 2.3. 7- aminosefalosporanik asit (7-APA)

Sefalosporinler, antibakteriyel spektrumları temel alınarak jenerasyonlara gruplandırılmıştır.

1. Jenerasyon sefalosporinler, gram (+) organizmalara duyarlı, fakat β-laktamazlara dirençsiz olduklarından gram (-) mikroorganizmalara karşı daha az duyarlıdır.
2. Jenerasyon sefalosporinler, arttırılmış β-laktamaz kararlılığından dolayı enterobakterilere karşı duyarlılıkları artmıştır.
3. Jenerasyon sefalosporinler, gram (-) organizmalara karşı en duyarlı gruptur. Bazen, gram (+) organizmalara karşı da etki gösterirler.

B. Makrolid Antibiyotikler

Birçoğu dar spektrumludur, buna rağmen enfeksiyonlarda başarıyla kullanılabilmektedirler. Bakterilerin protein sentezini önleyerek etki gösterirler. Bakterileri öldürmeden hastalık yapmalarını önlerler.

C. Linkozamidler

Bu tür antibiyotikler, protein sentezini inhibe ederek bakteriostatik etki gösterirler. Dar spektrumludurlar. Gram (+) bakteri türlerinin çoğuna ve gram (-) anaerob patojen bakterilerin bazı türlerine karşı etkilidirler.

D. Tetrasiklinler

Oldukça geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Yapıca birbirine çok benzeyen ve tetrasiklik bir bileşik olan naftasen karboksamid yapısından türemiştir. Etkilerini, bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe ederek gösterirler, yani bakteriostatik etkilidirler.

E. Amfenikoller

Bu grup altında kloramfenikol ve tiamfenikal blunur. Kloramfenikol, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir, protein sentezini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder.

F. Aminoglikozidler

Aminoglikozidler, penisilin ve sefalosporinler kimyasal olarak birleşip birbirlerini inaktive ederler. Etki mekanizmaları, spektrumları ve toksik etkileri birbirlerine benzer, protein sentezini inhibe ederek etkilerini gösterirler. Dar spektrumlu antibiyotiklerdir, ancak hızlı bakterisit etki gösterirler.

G. Kinolon Grubu Antibiyotikler

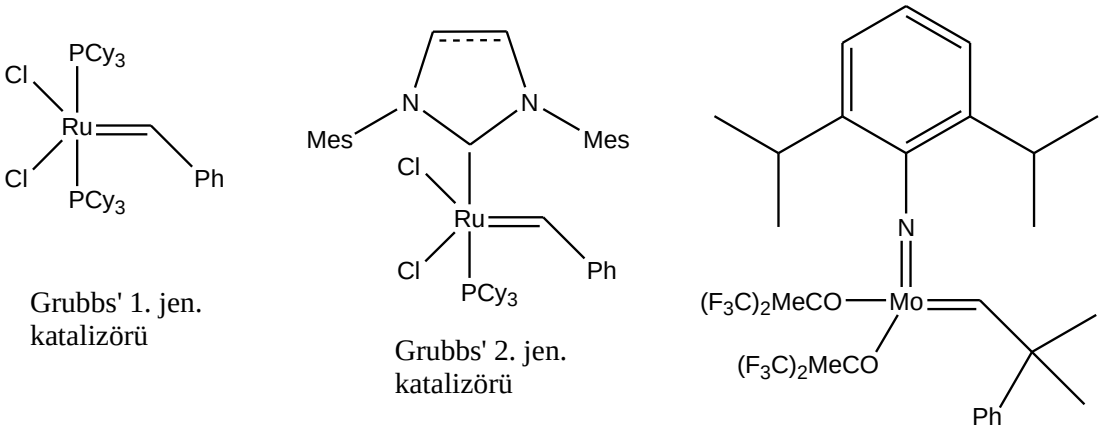
Tamamen sentetik bir gruptur. Bu gruptaki antibiyotikler, DNA-giraz enzimini inhibe ederek bakterisit etki gösterirler. Bu antibiyotiklerin etkisine maruz kalan bakteriler bölünemezler, anormal şekilde uzayıp ölürler.

H. Vankomisin

Yapı olarak diğer antibiyotiklerden farklıdırlar. Bakteride peptidoglikan zincirinin devamını kırar, sitoplazmik membran yapısını bozar. RNA sentezini durdurarak hücre duvarı sentezini inhibe ederler.

2.1.2. Beta-Laktam Antibiyotikleri Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Penisilinin, 1928 yılında Fleming tarafından bulunmasından sonra çok çeşitli antibiyotikler geliştirilmiştir. Özellikle son otuz yılda antibiyotik dünyasında önemli gelişmeler yaşanmıştır. Bu doğrultuda halen birçok akademik ve endüstriyel çalışmalar sürmektedir. Özellikle son dönemlerde polisiklik beta-laktamlar üzerinde çalışmalar artmıştır [8-22]. Şekil 2.4'de verilmiş olan bazı katalizörler kullanılarak doğal ve sentetik bileşikler üzerinde halka kapama reaksiyonları gerçekleştirilebilmektedir [23].



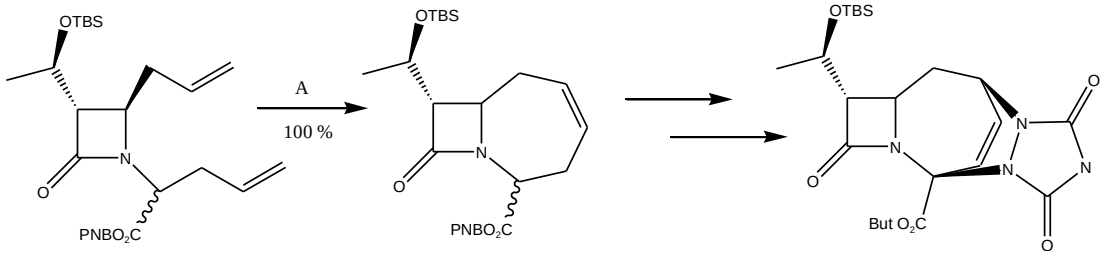
Grubbs' 1. jen. katalizörü

Grubbs' 2. jen. katalizörü

A **B** **C**

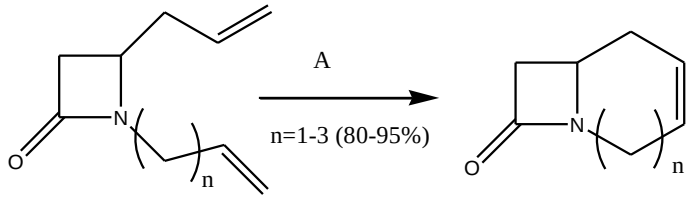
Şekil 2.4. Polisiklik β laktam sentezinde kullanılan katalizörler

1996 yılında Barrett ve grubu bu katalizörleri kullanarak 6-10 elemanlı halkalı yapılar sentezlemiştir [19].



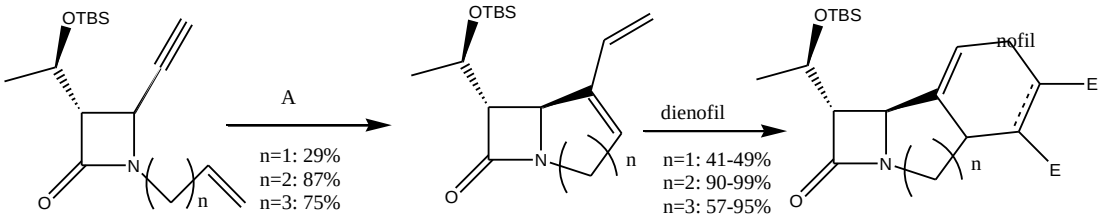
Şema 2.1. 6-10 elemanlı halkalı yapılar

1999 yılında, Holmes, Grubbs' ilk jenerasyon katalizörünü kullanarak, halka kapama metatez yöntemi ile 4/6-4/8 bisiklik β-laktam sentezini gerçekleştirmiştir[20].



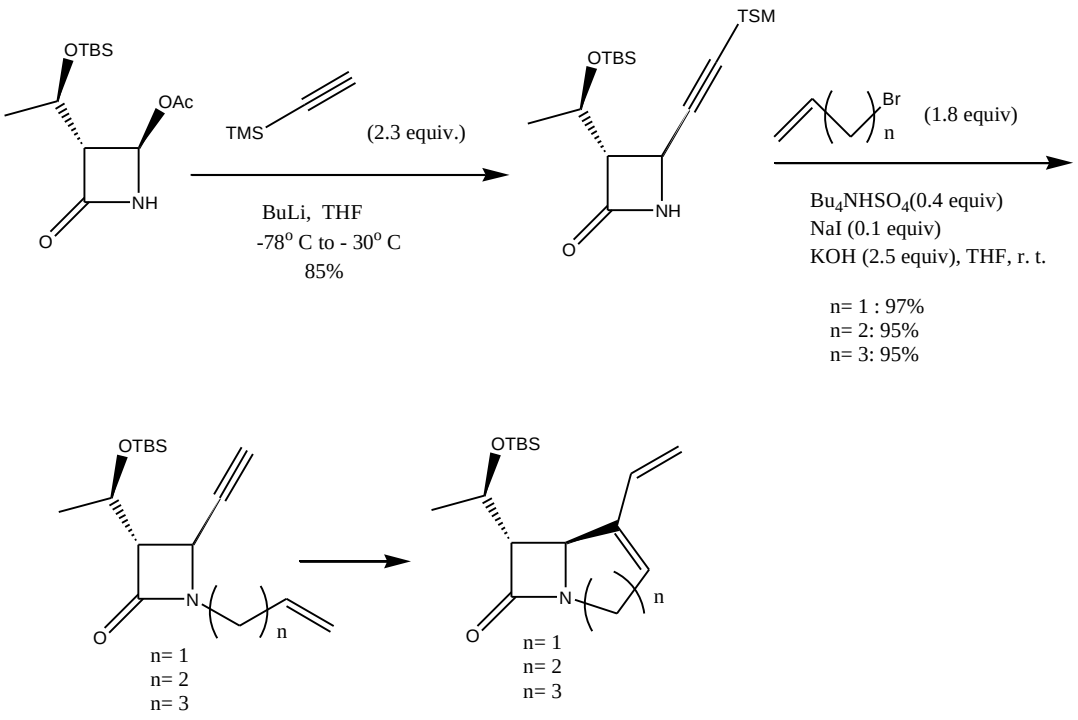
Şema 2.2. Halka kapama metatez yöntemi ile 4/6-4/8 bisiklik β-laktam sentezi

Duboc ve grubu, polisiklik 4/5/6 ve 4/6/6 β-laktam sentezinde yeni bir strateji geliştirerek Diels-Alder reaksiyonlarına dayalı bir yol önermiştir[24]. Bu yöntemle 4/5 bisiklik sistem sentezinde verimin düşük olduğu gözlenmiştir.



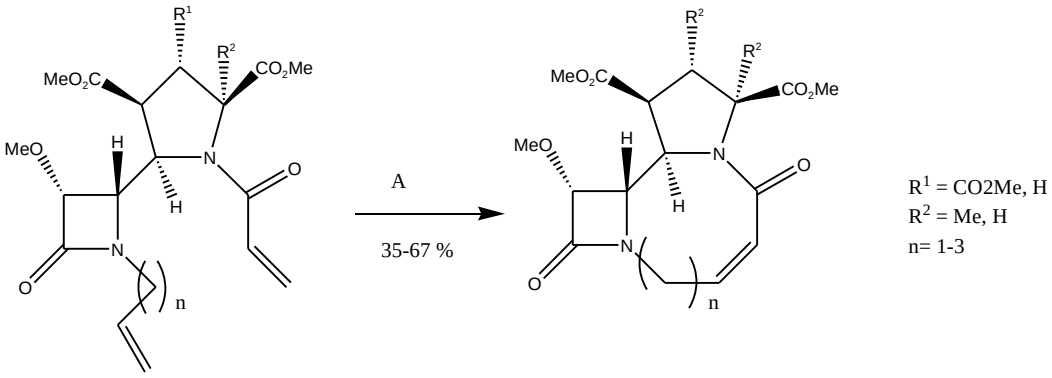
Şema 2.3. Diels-Alder reaksiyonu ile polisiklik 4/5/6 ve 4/6/6 β-laktam sentezi

Bu durum üzerine 2004 yılında yeni bir çalışma yapılmış ve farklı bir yolla daha yüksek verimde 4/5/6 bisiklik β-laktamlar sentezlenmiştir[25].



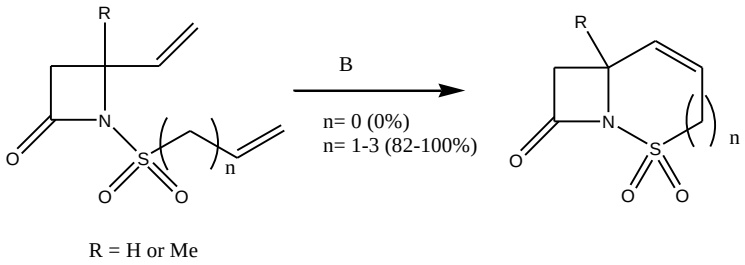
Şema 2.4. 4/5/6 Bisiklik β-laktam sentezi

2001 yılında Alcaide ve akadaşları, orta büyüklükte trisiklik β-laktam halkaları sentezlemek için yine halka kapama metodunu kullanarak farklı bir yol geliştirmişlerdir [21].



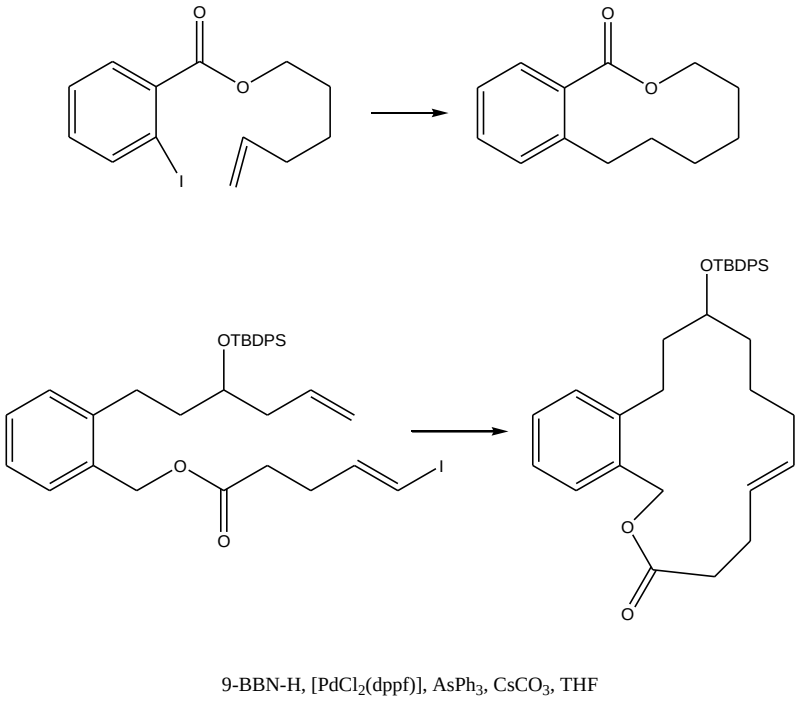
Şema 2.5. Trisiklik β-laktam halka sentezleri

Yine halka kapama yöntemi ile yapılan bir başka bisiklik β-laktam sentezi aşağıda verilmiştir [22]. Bu çalışmada 4/6- 4/8 halkaları elde edilmiş, ancak 4-5 halka sentezi gerçekleştirilememiştir.



Şema 2.6. 4/6- 4/8 Bisiklik β-laktam sentezi

Bu tür halka kapama reaksiyonlarının yanında başka çalışmalarda halojenli bir yapı ile allil grubunun kenetlendirilmesi sonucu yeni bir halka kapama ürünü elde edilmiştir [44].



Şema 2.7. Halojenli bir yapı ile allil grubunun kenetlendirilmesi

Bu çalışmada halka büyüklüğü arttıkça oluşan ürünün veriminin arttığı görülmüştür.

2.2. Kanser

Ateşli hastalıklar gibi kanser de tarih boyunca insanları etkileyen en önemli hastalıklardandır. Günümüzde de insanlar birçok kanser türüyle mücadele etmek zorunda kalmaktadır. Halen, kanserin kaynağına, tipine ve oluştuğu organa göre yüzden fazla çeşidi bulunmaktadır.

Kanser, organizmada meydana gelen ve hücrelerin kontrolsüz bir biçimde çoğalması ile tanımlanan öldürücü bir hastalıktır. Normal vücut hücreleri sistemli bir şekilde büyür, bölünür ve ölür. Buna karşın kanser hücreleri, büyümeye ve bölünmeye devam ederler ve vücudun diğer bölgelerine yayılırlar [26]. Böylelikle sağlıklı hücreleri tehtit eden hücre kitleleri meydana getirirler.

Tıp dünyasında her geçen gün yaşanan gelişmeler sayesinde, kanser tedavisinde kullanılacak farklı metot ve ilaçlar kanser hastalarının kullanımına sunulmaktadır. Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan en önemli yöntemler; cerrahi, radyoterapi ve kemoterapidir. Bunların yanında, hormon tedavisi ve immünoterapi gibi yöntemler de kullanılmaktadır.

Bu tedaviler içinde, cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi diğerlerine göre daha sık kullanılan yöntemlerdir ve bunlar arasında da bütün vücuda etki eden tek tedavi yöntemi kemoterapidir. Bu nedenle sistematik, yani vücuttaki birçok organı etkileyen bir hastalık olan kanserin tedavisinde kemoterapi vazgeçilmez bir yöntemdir. Kemoterapi, vücuttaki kanser hücrelerini öldürmek amacıyla vücuda güçlü ilaçların verilmesini öngören bir yöntemdir. Yani kemoterapik ilaçların işlevi vücuttaki kanser hücrelerini öldürerek yok etmektir.

2.2.1.Kanser Tedavisinde Kullanılan Doğal Bileşikler [27-29]

Daha önce de belirtildiği gibi kemoterapik ilaçlar kanserli hücreleri öldürerek yok ederler. Ancak ne yazık ki, birçok ilaç kanserli hücrelerin yanında normal hücrelerin de ölmesine neden olmakta, yani vücudun doğal yapısına zarar vermektedir. Bu nedenle son yıllarda yapılan çalışmalar daha çok etkili ancak yan etkisi az ilaçlar elde etmeye yöneliktir.

2.2.2. Kemoterapik İlaçların Mekanizmaları

Kemoterapik ilaçlar mekanizmalarına göre altı ana sınıfa ayrılırlar ;

1) Alkilleme reaktifleri: Hücre bölünmesini engellerler. Aziridinler ve metansülfonik asit esterleri bazı örnekleridir.

2) Antimetabolitler: Nükleik asit sentezini engellerler. Folik asit antagonistleri ve pirimidin antagonistleri bu sınıfa ait bazı örneklerdir.

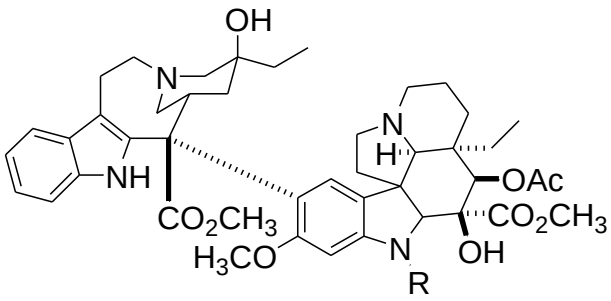
3) Karsinolitik Antibiyotikler: DNA'ya bağlanarak DNA ve RNA sentezini engellerler. Actinomycin (Cosmogen®), Mithramycin (Mithracin®) ve Bleomycin (Blenoxane®) bazı örnekleridir.

4) Hormonal Reaktifler: Göğüs ve prostat kanserleri için, estrogen ve andronejik hormonlar belli roller oynarlar. Kanser oluşma koşulları bazı durumlarda bu hormonların kaynaklarının seviyelerinin ayarlanmasıyla kontrol edilebilir. Estrojenik ve androjenik kimyasallar hormonal tedavi için kullanılan kimyasallardır.

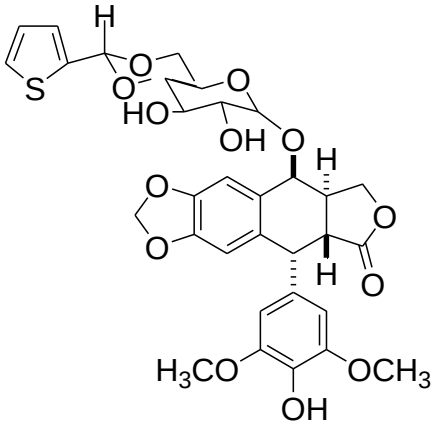
5) Mitotik İnhibitörler: Mitoz bölünme için kritik önemi olan mikrotübüllerin oluşumunu engelleyerek hücre bölünmesine engel olurlar. Örneğin vincristine (Oncovin®) gibi bitki alkaloidleri ve teniposide (Vumon®) gibi kimyasallar.

6) Diğerleri: Yukarıdaki beş sınıfa da dahil olmayan bazı kimyasallar vardır. Procarbazine (Matulane®) ve L-Asparaginase bazı örneklerindendir.

Aşağıda kanser tedavisinde kullanılan bazı doğal bileşikler verilmiştir (Şekil 2.5).



Vinblastine, R=CH_3
Vincristine, R=CHO

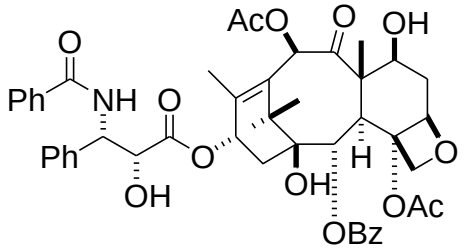


Teniposide

Şekil 2.5. Doğal Kemoterapik Bileşikler

2.2.3.Taxol

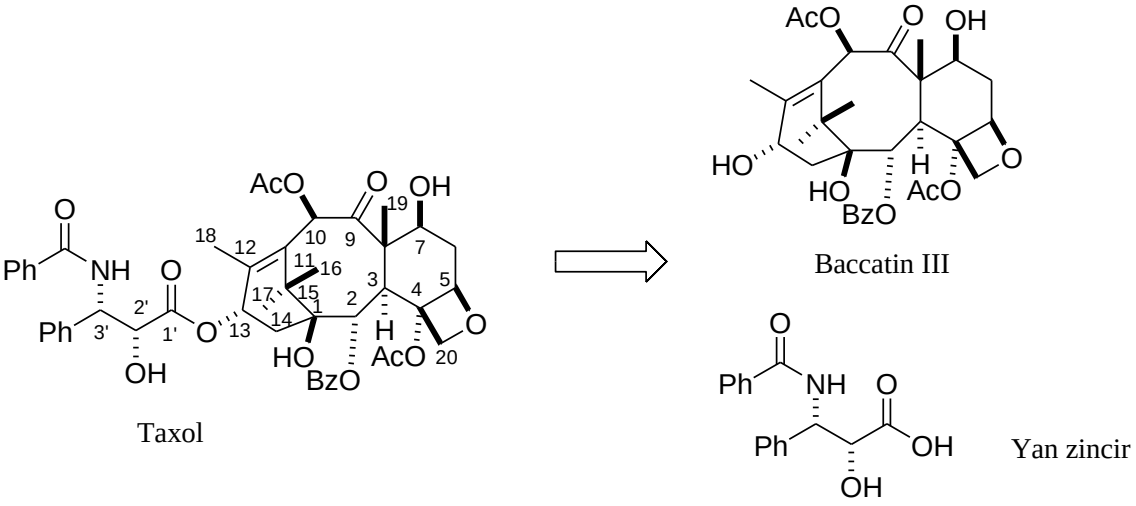
Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan doğal bileşiklerden en önemlisi paklitaksel yani Taxol®'dür[30]. Taxol ilk olarak porsuk ağacından ve 12 kg kuru ağaca karşılık 0.5 gr saf madde, yani %0.004 gibi oldukça düşük bir verimle elde edilmiştir [31].



Şekil 2.6. Taxol bileşiği

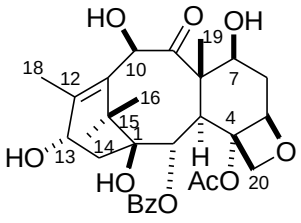
Taxol, taksan diterpenoid doğal ürünler sınıfına ait bir bileşiktir, mitotik inhibitörler grubunda yer alır. Yapısı ilk olarak 1971 yılında yayınlanmıştır [32].

Taxol, (N-benzoil-(2R-3S)-fenilizoserin) olarak adlandırılan bir yan zincir ve ana yapı Baccatin III' den oluşmuştur .



Şema 2.8. Taxol yapısı

Ancak, doğal kaynakların kısıtlı olması nedeniyle, bu yapının sentetik olarak elde edilmesi gündeme gelmiş ve bu bileşiğin, doğal bir öncü olan 10- Deasetilbaccatin III (10-DAB III) ile yan zincirin bağlanmasından oluşan bir yarı sentetik metot ile elde edilmesi önerilmiştir [33].



Şekil 2.7. 10-Deasetilbaccatin III

Taxol, hücrelerin sitoplazmasında bulunan ve birçok hücre aktivitesinde önemli rol oynayan aktif polimerik yapılar olan tübülinlerin ve mikrotübülinlerin arasına girerek sitotoksik olarak onları etkileyip fonksiyonlarını durdurur. Mikrotübüllerin görevleri

arasında en önemli olanı hücre bölünmesinde (mitoz) hayati rol oynamalarıdır [34]. Bu yolla hücre bölünmesinin engellenmesi kemoterapinin çıkış noktası olan hücre çoğalmasını durdurma ile paralellik teşkil eder.

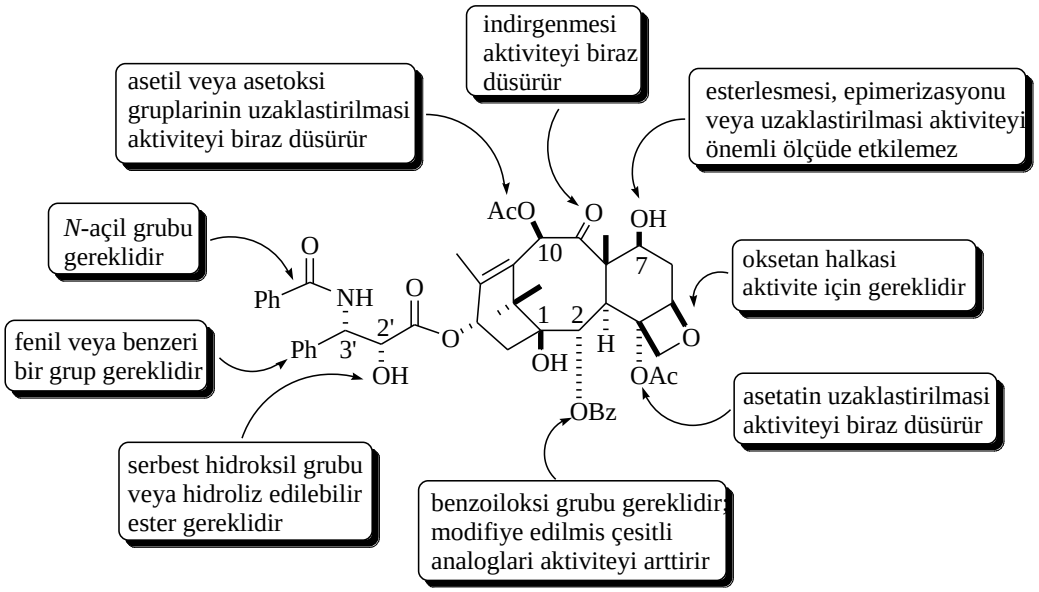
Tübülüne etki eden ve hücre bölünme prosesini bozan birçok madde vardır. Bunların çoğu mikrotübüllerin yapısının kararsız olmasını sağlayarak etki eder. Oysa Taxol mikrotübül oluşumunu destekler ve oluşan sonuç mikrotübül yapılarının kararlığının artmasına yardımcı olur. Bu mikrotübülleri kararlı hale getirir. Bu özelliği ile moleküllerin daha çok hızlı bölünen hücreler üzerinde yıkıcı etki göstermesini sağlar. Bu noktada, klasik kemotropik ajanların büyük bir kısmı mitoz sırasında DNA kopyalaması ile etkileşime girmektedir. Bu bozuk DNA'lı hücrelerin oluşumu ile sonuçlanır. Bu hücrelerin oluşması da hücre ölümüne neden olan hücre içi proseslerin bozulmalarına ya da hasar görmüş hücrelerin hızla çoğalmasına yol açabilir.

Taxol varlığında mitotik spindle'ların yanlış birleşmesi, hücreyi, hücre döngüsünde kontrol noktasına gelemez hale getirir ve bu hücrenin "apoptosis" olarak bilinen bir proses olan kendini öldürmesine neden olur. Böylece Taxol'den etkilenen bütün hücreler ölür ve bu Taxol' ü diğer kemoterapik yöntemlerden ayırır.

2.2.3.1. Taxol ve Türevleri Üzerinde Yapılan Bazı Çalışmalar

Taxol, doğal kaynaklı bir bileşiktir, fakat doğadan elde edilmesi oldukça zor ve düşük verimle gerçekleşmektedir. Bu nedenle taxol ve türevlerinin sentetik olarak elde edilmesi konusu gündeme gelmiştir. Bu yönde yapılan çalışmalar süratle devam etmektedir.

Taxol ve türevlerinin sentetik olarak elde edilmesinde üzerinde durulan en önemli nokta bu bileşiklerin aktivitesini arttırmaktır. Taxol bileşiğindeki aktif noktalar aşağıda belirtilmiştir (Şekil 2.8).

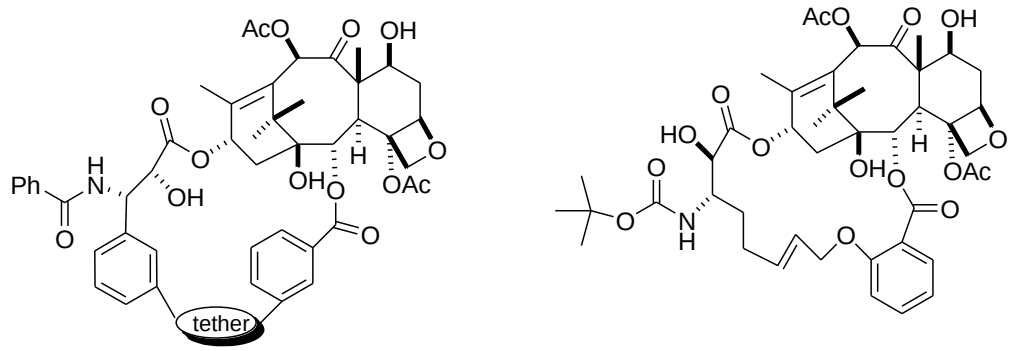


Şekil 2.8. Taxol bileşiğindeki aktif noktalar

Bu yapıda, C-2'□ pozisyonundaki serbest hidroksi grubu içeren C-13 yan zinciri, C-2 ve C-4 pozisyonlarındaki ester grupları, oksetan halkası ve rijit taksan yapısı aktivite için önemlidir. Bunun yanında, C-6 dan C-12 ye kadar olan kuzey kısmı aktivite yönünden çok etkin değildir. C-14 ve C-15'in dahil olduğu ve oksetan halkası içeren molekülün güney kısmındaki değişiklikler ise Taxol'ün kuvvetli antikanser etkisini önemli ölçüde etkiler. Oksetan halkası, Taxol'ün biyolojik aktivitesinde çok önemli rol oynayan 4 yapıdan biridir [35].

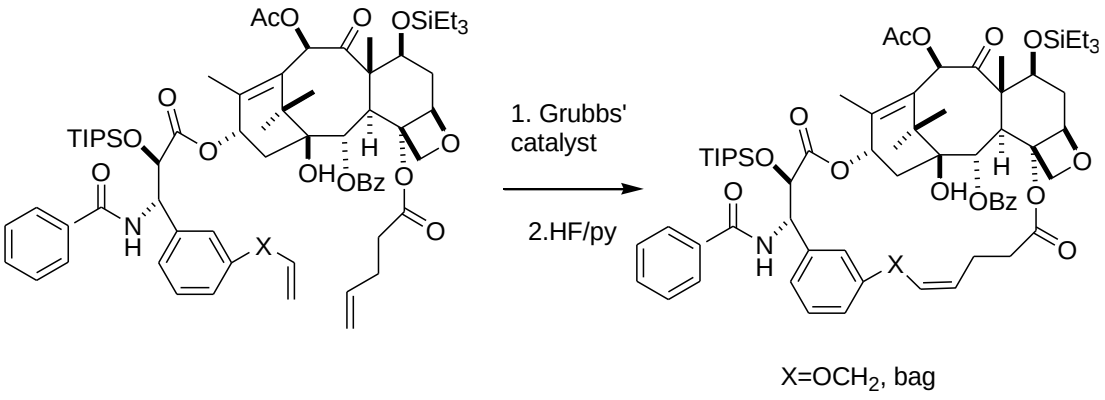
Taxol, mikrotübülin yapısında bulunan β-tübülin'e sitokiyometrik olarak bağlanarak konformasyonel değişikliklere yol açar ve mikrotübülinin yapısını değiştirir. Mikrotübül dinamiklerindeki bu değişiklik çekirdek ve membran arasındaki iletişimde problemlere yol açar bu da mitozun tamamlanmasını engeller ve sonuç olarak da hücre ölür. Taxolün mikrotübülinlere bağlanması doğrudan taxol bileşiğinin konformasyonuyla bağlantılıdır. Taxolün tübülinlere biyolojik olarak uygun bağlandığı konformasyonun belirlenmesi, bağlanma noktalarının tanımlanmasını sağlamış ve bundan sonra üretilecek anti kanser ürünleri için ışık tutmuştur. Bu aşamadan sonra, taxolün, aktivitesinin arttırıldığı farklı konformasyonlardaki analoglarının sentezi önem kazanmıştır.

Bu yönde yapılmış bazı çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan ikisinde bir taxol analoğu üzerinde molekül içi kenetleneme reaksiyonu gerçekleştirilmiş, C3' ile C2, kısa [36] ve uzun [37] bağlama gruplarıyla birleştirilmiştir. Ancak bu bileşiklerin aktivitesinin taxolden az olduğu belirlenmiştir.



Şekil 2.9. Taxol türevleri

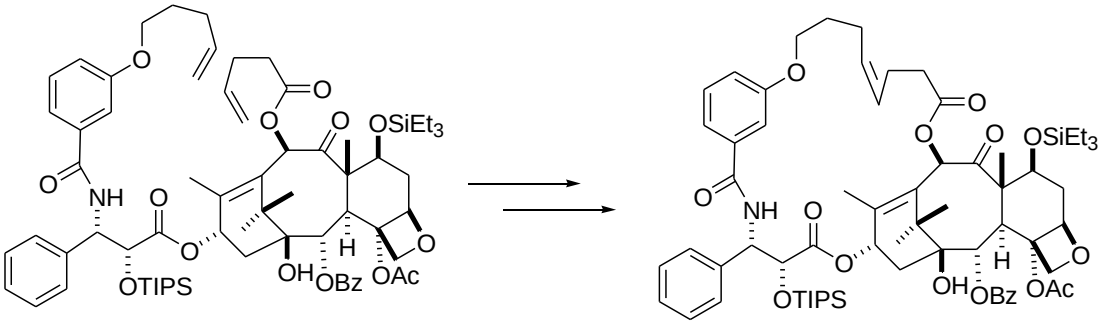
Taxolün en aktif olduğu konformasyonunda, C13 yan zincirindeki terminal fenil grubuyla, C2 benzoil fenil grubu arasındaki uzaklık, 9-10 A^{o}'dur. Bu yapıda C4 asetat grubu, C3' fenil grubuyla yakındır. Ancak yukarıdaki örneklerde bu durum sağlanamamıştır. Bu nedenle taxolün en aktif olduğu konformasyona benzerlik oluşturması açısından yan zincir ile C4 asetat grubunun kenetlendirilmesi düşünülmüştür ve aşagıdaki bileşikler sentezlenmiştir [7].



Şema 2.9. Taxol üzerinde halka kapama reaksiyonu

Ancak bu bileşiklerin de, tübülinlere taxol gibi bağlanamadıkları, farklı bir konformasyonla bağlandıkları görülmüştür. Yani bu bileşiklerin aktivitesinin de taxol bileşiğinden düşük olduğu belirlenmiştir.

Bu durum üzerine farklı bir çalışma yapılmış ve kenetlenmenin C10 asetat grubu üzerinden yapılması düşünülmüştür. Çünkü daha önce de belirtildiği gibi, C10 asetat grubunun kaldırılması ya da başka bir grupla değiştirilmesi taxol aktivitesinde her hangi bir azalmaya neden olmamaktadır.



Şema 2.10. Taxol bileşiğinde C10 asetat grubu üzerinden halka kapama reaksiyonu

Ancak yapılan analizler sonucu bu bileşiğin aktivitesinin, taxol aktivitesinden 16 kat düşük olduğu belirlenmiştir. Kuzey kısmının kenetlenmesi ile oluşan taxol analoğunun da tübülinlere etkin bir biçimde bağlananamadığı belirlenmiştir. Ayrıca yine bu bileşiğin aktivitesinin, güney kısmında C4 asetat grubu üzerinden sentezlenen bileşikten iki kat daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu yapıdaki aktivite düşüklüğünün, bağlayıcı grubun konformasyon üzerinde yaptığı değişiklikten kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

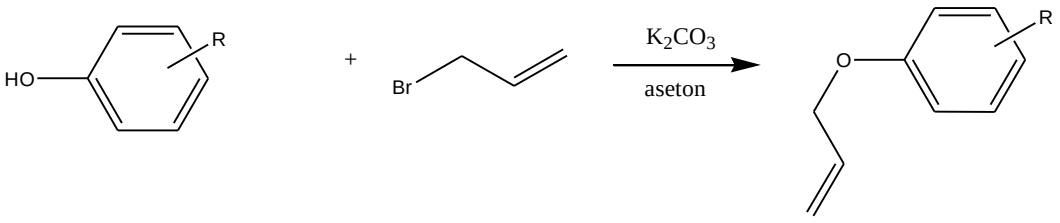
3. DENEYSEL KISIM

3.1. Kullanılan Cihaz ve Teknikler

Sentezlenen ürünlerin NMR spektrumları, İstanbul Teknik Üniversitesi'nde (Bruker 250 MHz) alınmıştır. Ürünlere ait kütle spektrumları İstanbul Teknik Üniversitesi'nde, GC-MS Finnigen 70 eV (hassasiyet: 1074 m/e) cihazında kaydedilmiştir. Ürünlerin FTIR spektrumları Jasco FTIR-5300 model aygıtta kaydedilmiştir. Tüm reaksiyonlar E. Merck marka analitik ince tabaka kromatografi tabakaları (TLC) (silica gel HF_{254}) ile izlenmiş, belirleyici olarak 254 nm UV ışık ve/veya vanilin/sulfurik asit sprey ve/veya fosfomolibdik asit/etanol spreyi kullanılnıştır. Spreylenen plakalar etüvde 150 ^{o}C'de 5 dakika ısıtılmıştır. Yürütücü olarak etilasetat, hegzan veya bu çözücülerin belirli hacimlerde karıştırılmasıyla hazırlanmış sistemler kullanılmıştır. Kolon kromatografisi için E. Merck marka (Silica gel 60, 230-400 mesh) silikajel kullanılmıştır. Reaksiyonlarda kullanılan kimyasal maddeler Aldrich firmasından sağlanmış ve herhangi bir saflandırma işlemine tabi tutulmadan kullanılmıştır. Susuz reaksiyonlarda kullanılan tüm cam malzemeler 110 ^{o}C'de 5 saat süreyle etüvde kurutularak kullanılmıştır.

3.2. Sentezlerde Kullanılan Genel Yöntemler

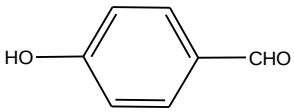
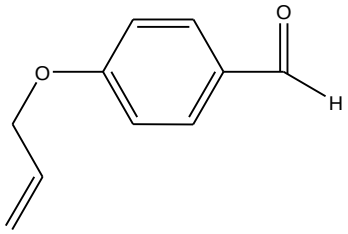
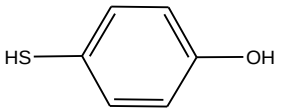
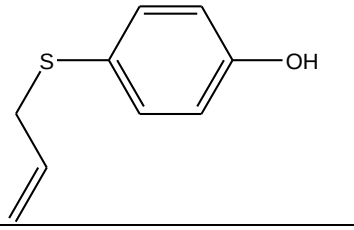
3.2.1. O/S Allilleme Reaksiyonu [38]



Şema 3.1. Allilleme reaksiyonu

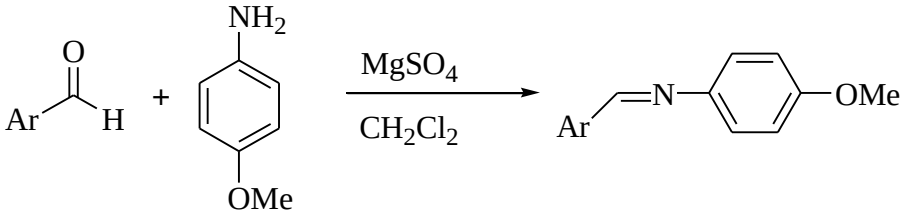
1 Ekivalent fenolik bileşik 100 ml aseton içinde çözülür. Üzerine 1 ekivalent kuru K_2CO_3 eklenir. Karışıma 40 ºC'ye kadar ısı verilir. OH/SH grubu tamamen tuza dönüştüğünde (TLC ile kontrol edilir) karışıma asetonla seyreltilmiş 1.1 ekivalent allil bromür damla damla ilave edilir. Reaksiyon sona erdiğinde ortamdaki aseton uzaklaştırılır. Karışım etilasetat ile ekstrakte edilir. Daha sonra %10'luk NaOH ile yıkanır. Sodyum sülfat üzerinden kurutulur ve çözücü uçurulur.

Tablo 3.1. Allilleme yöntemiyle sentezlenen bileşikler

Ar	**Ürün**	**Verim(%)**
		70
		40

İkinci ürünün eldesinde karışım NaOH ile yıkanmamıştır.

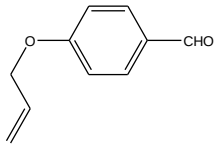
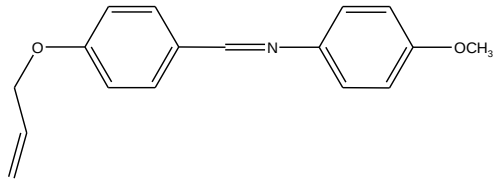
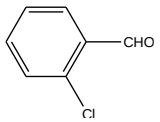
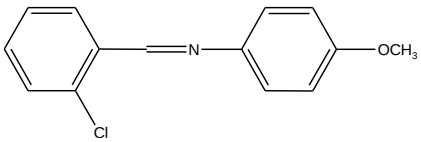
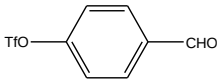
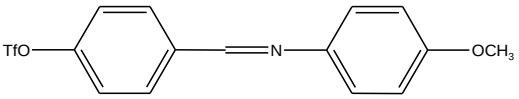
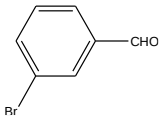
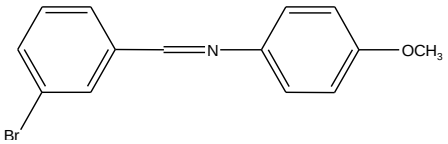
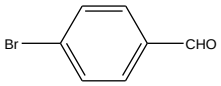
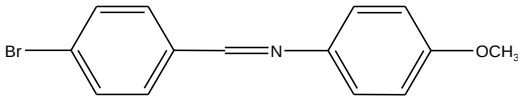
3.2.2. İmin Sentezi [39]



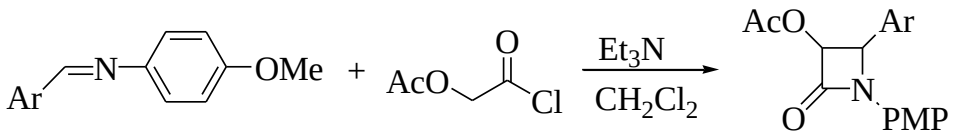
Şema 3.2. İmin sentezi

1.1 Ekivalent p-metoksianilin az miktarda diklormetanda çözülür, üzerine 1 ekivalent karbonil bileşiği ve reaksiyonda çıkacak suyu tutacak kadar magnezyum sülfat eklenerek, bir gün oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon tamamlandığında, ham karışımdan magnezyum sülfat süzülerek ayrılır. Çözücü uzaklaştırılır. Daha fazla saflandırma yapılmadan bir sonraki reaksiyona geçilir. (Verim % 80-90)

Tablo 3.2. Sentezlenen İminler

Ar-CHO	**Ürün**
 **1**	 **1a**
 **2**	 **2a**
 **3**	 **3a**
 **4**	 **4a**
 **5**	 **5a**

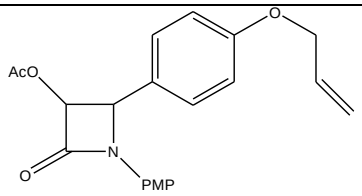
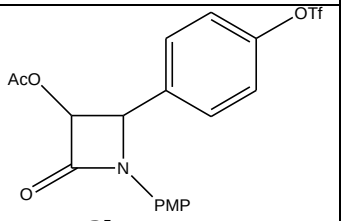
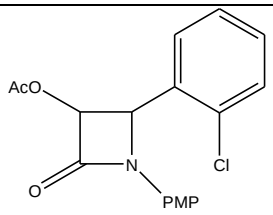
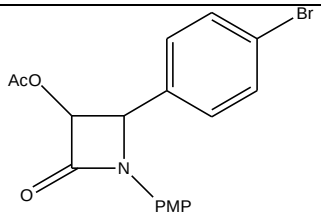
3.2.3. β-Laktam Sentezi [40]



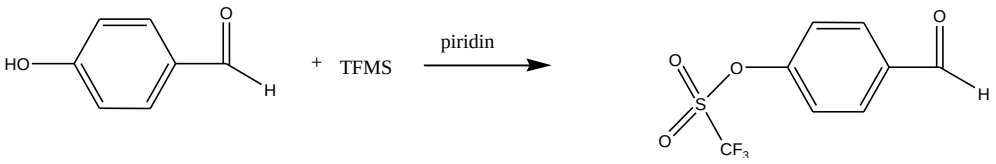
Şema 3.3. β-Laktam sentezi

Çok kuru bir balonda 1 ekivalent daha önce sentezlenmiş imin, diklormetan içerisinde çözünür ve üzerine 2 ekivalent trietilamin ilave edilir. Karışımın sıcaklığı, kurubuz-aseton ile -78 ^{o}C ye getirilir. Bu sıcaklıkta 1 ekivalent asetoksi asetilklorür damla damla ilave edilir. Damlatma işlemi bittikten sonra karışım oda sıcaklığına getirilerek 18 saat karıştırılır. Reaksiyon sonunda trietilamin ve çözücü uzaklaştırılır. Ham karışım %30 etilasetat %70 hekzan çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır. (Verim %50-60)

Tablo 3.3. Sentezlenen β-laktamlar

İmin	Ürün	İmin	Ürün
1a	 **1b**	**3a**	 **3b**
2b	 **2b**	**5a**	 **5b**

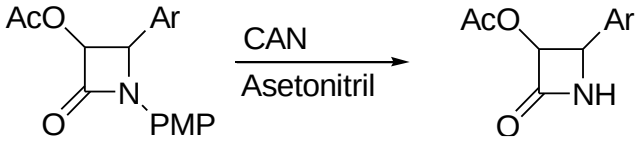
3.2.4.Aril Triftalat Türevinin Sentezi [41]



Şema 3.4. Aril triftalat türevinin sentezi

1 Ekivalent p-hidroksi benzaldehit piridin içerisinde çözülür. Karışımın sıcaklığı 0 ^{o}C' ye getirilir. Bu sıcaklıkta 1.1 ekivalent triflorometansülfonik anhidrit karışıma damla damla eklenir. Karışım 0 ^{o}C'de 5 dakika tutulur, ardından sıcaklık oda ısısına getirilir. Bu sıcaklıkta 25 saat karıştırılır. Reaksiyon tamamlandığında karışım suya boşaltılır ve dietil eter ile ekstrakte edilir. Organik faz suyla, ardından iki kez %10'luk HCl ile yıkanır. Son olarak doygun tuz çözeltisiyle yıkanır ve magnezyum sülfat ile kurutulur. Çözücü uzaklaştırılır.(Verim % 75)

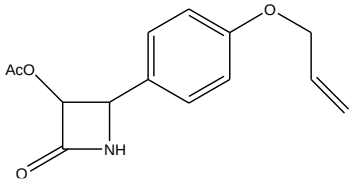
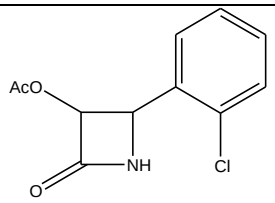
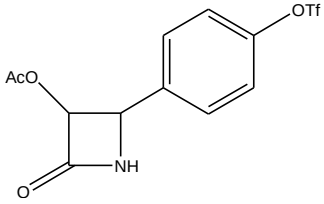
3.2.5. p-Metoksifenil Koruma Grubunun Uzaklaştırılması [42]



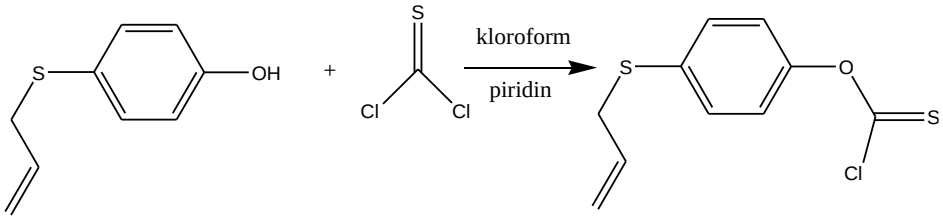
Şema 3.5. p-Metoksifenil koruma grubunun uzaklaştırılması

Bir önceki aşamada elde edilmiş olan β-laktam (1 gr) 50 ml asetonitrilde çözünerek karışımın sıcaklığı -10 ^{o}C ye getirilir. 3.86 gr CAN 70-80 ml suda çözünür ve sıcaklığı 0 ^{o}C soğutularak, damla damla balona ilave edilir. İlave işlemi bittikten yaklaşık 40 dakika sonra reaksiyon bitirilir. Reaksiyon karışımı etil asetat ile ekstrakte edilir. Daha sonra organik faz doygun $NaHSO_3$ çözeltisi ile yıkanır. Son bir kez su ile yıkanarak, organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutulur. Çözücü uzaklaştırılır. Daha fazla saflandırma işlemi yapılmadan bir sonraki reaksiyona konur. Verim % 70-80.

Tablo 3.4. Koruma Grubu Uzaklaştırılan Bileşikler

B-laktam	Ürün	Verim (%)
1b	 **1c**	**70**
2b	 **2c**	**80**
3b	 **3c**	**70**

3.2.6. Aril Tiyokarbonil Kloroformat Bileşiğinin Sentezi [43]

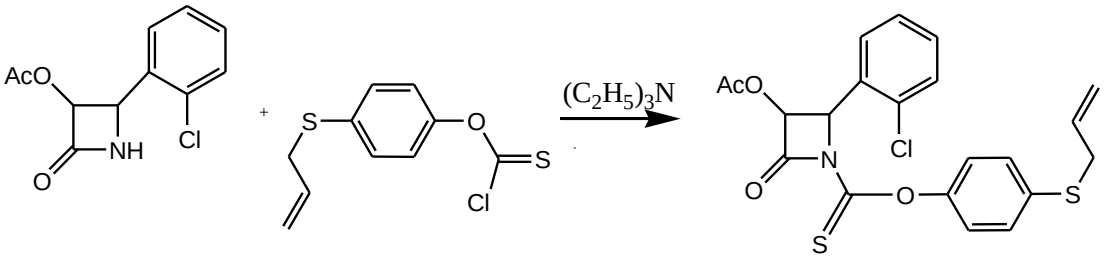


Şema 3.6. Aril tiyokarbonil kloroformat bileşiğinin sentezi

Çok kuru iki boyunlu bir balona inert atmosferde 10 ml çok kuru kloroform konarak balonun sıcaklığı -10 ^{o}C getirilir. Sonra 2 ekivalent tiyofosgen ilave edilir. Bu karışımın üzerine 1 ekivalent piridin ilave edildikten sonra 1 ekivalent fenolik bileşik bu sıcaklıkta damla damla ilave edilir. İlave işlemi bittikten sonra karışım oda sıcaklığına getirilir ve 2-3 saat daha bu sıcaklıkta karıştırılır. Reaksiyon karışımı su

ve etilasetat ile ekstrakte edilir. Organik faz kurutulur ve çözücü uzaklaştırılır. Elde edilen karışım % 90 hegzan, %10 EtOAc çözücü sistemi kullanılarak preperatif TLC ile ayrılır.

3.2.7. Aril Tiyokarbonil Kloroformat Bileşiği ile β-Laktam Bileşiğinin Kenetlenmesi [42]



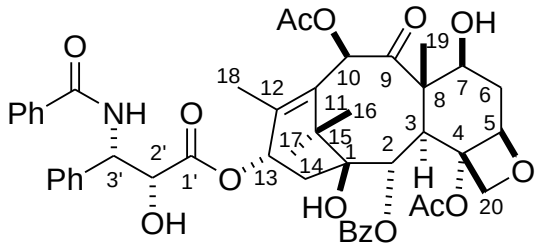
Şema 3.7. Aril tiyokarbonil kloroformat bileşiği ile β-laktam bileşiğinin kenetlenmesi

İnert atmosferde 1 ekivalent β-laktam diklor metanda çözülerek karışımın sıcaklığı 0 ^{o}C ye getirilir. Bu sıcaklıkta 3 ekivalent trietil amin ve katalitik miktarda dimetilaminopiridin ilave edilir. Daha sonra 1.25 ekivalent aril tiyokarbonil kloroformat damla damla ilave edilir. Reaksiyonun ilerleyişi TLC ile takip edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım etilasetat ile seyreltilir. Su ve doygun amonyumhidroksit çözeltisi ile yıkanır. Son olarak doygun tuz çözeltisi ile yıkanıp, sodyum sülfat üzerinden kurutulur. Çözücü uzaklaştırılır ham ürün P-TLC ile saflandırılır.

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

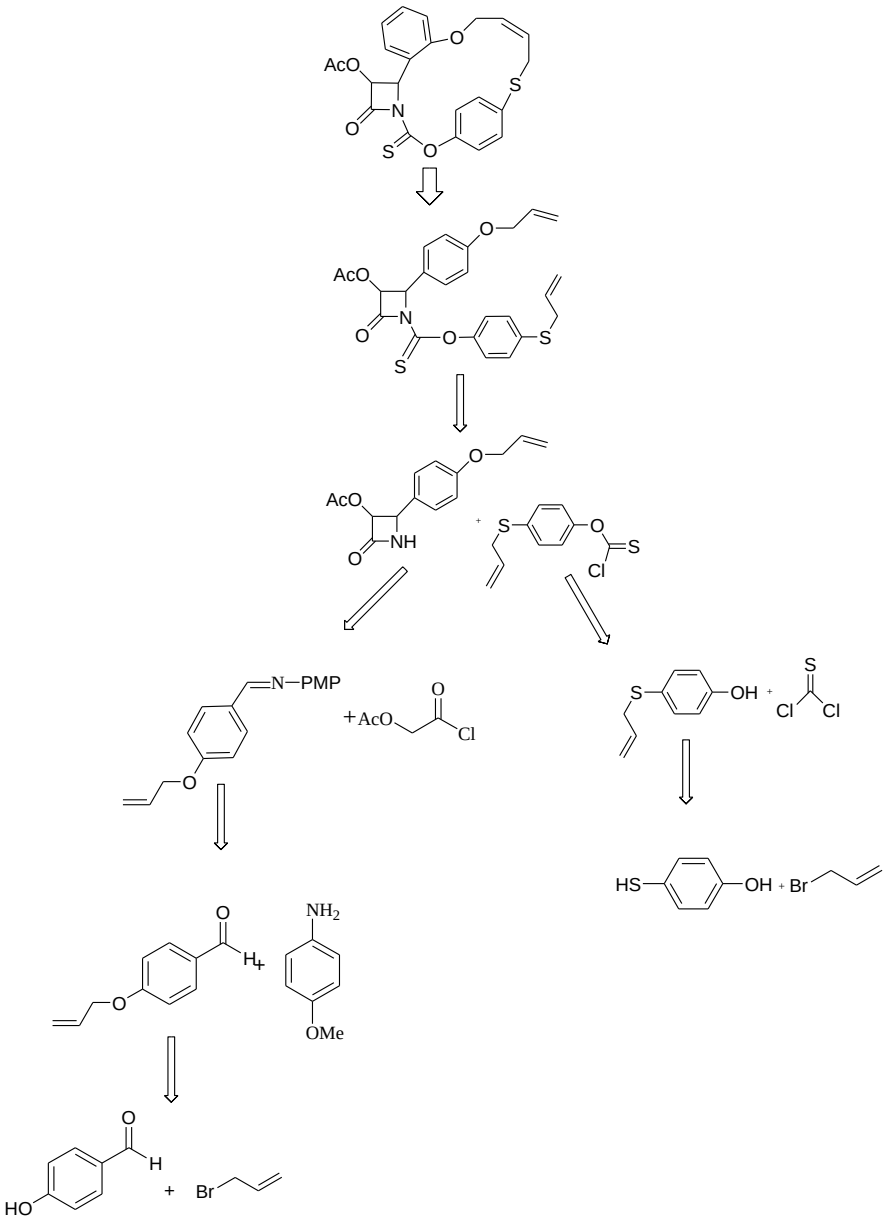
Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan doğal bileşiklerden en önemlisi paklitaksel yani Taxol®'dür[30]. Yapısı ilk olarak 1971 yılında yayınlanan[32] taxol, (N-benzoil-(2R-3S)-fenilizoserin) olarak adlandırılan bir yan zincir ve ana yapı Baccatin III' den oluşmuştur .

Ancak, doğal kaynakların kısıtlı olması nedeniyle, bu yapının sentetik olarak elde edilmesi gündeme gelmiş ve bu bileşiğin, doğal bir öncü olan 10- Deasetilbakkatin III (10-DAB III) ile yan zincirin bağlanmasından oluşan bir yarı sentetik metot ile elde edilmesi önerilmiştir [33]. Taxol ve türevlerinin sentetik olarak elde edilmesinde üzerinde durulan en önemli nokta bu bileşiklerin aktivitesini arttırmaktır.

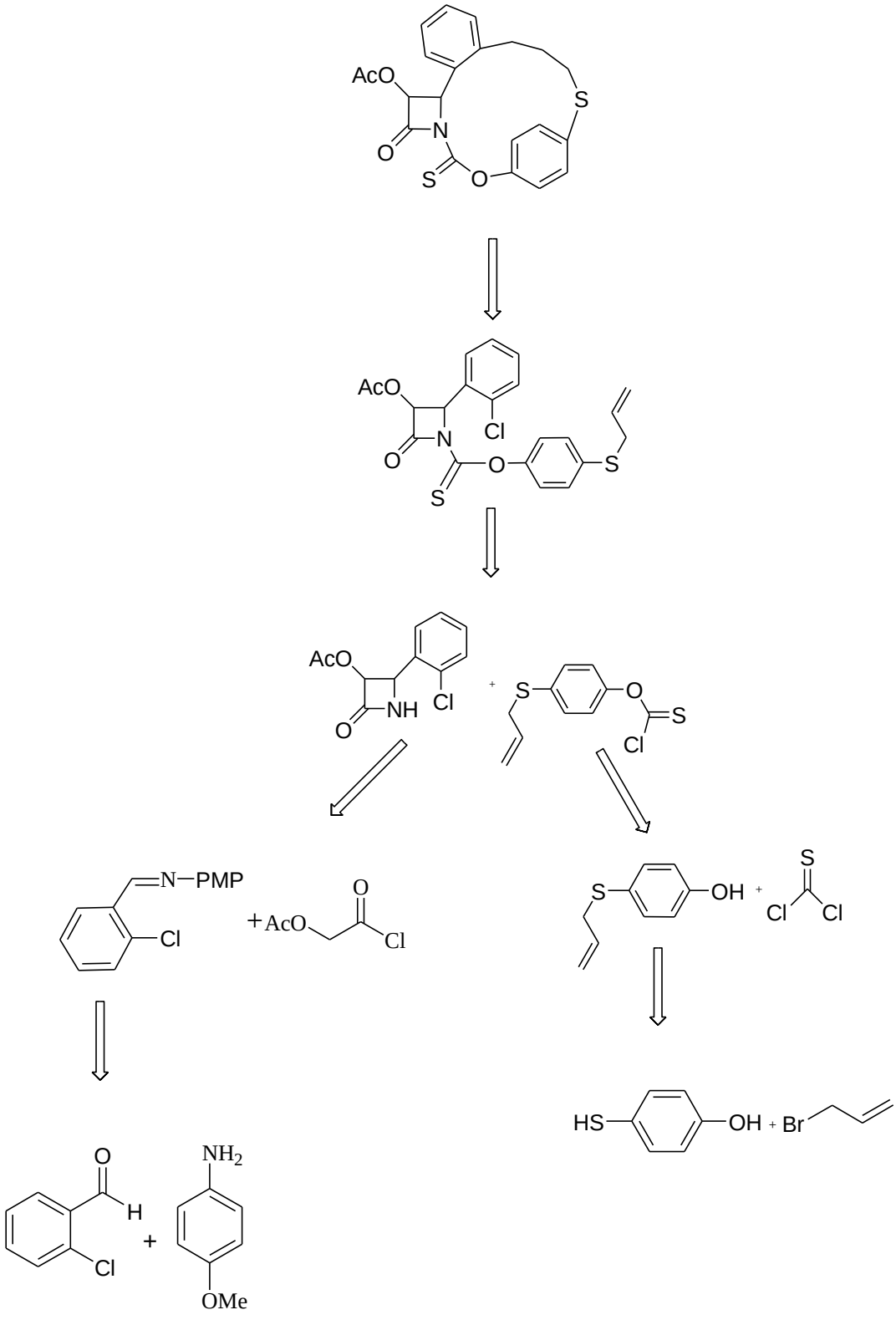


Taxol yapısında, C2'□ pozisyonundaki serbest hidroksi grubu içeren C13 yan zinciri, C2 ve C4 pozisyonlarındaki ester grupları, oksetan halkası ve rijit taksan yapısı aktivite için önemlidir. Bunun yanında, C6 dan C12 ye kadar olan kuzey kısmı aktivite yönünden çok etkin değildir. C14 ve C-15'in dahil olduğu ve oksetan halkası içeren molekülün güney kısmındaki değişiklikler ise Taxol'ün kuvvetli antikanser etkisini önemli ölçüde etkiler. Oksetan halkası, Taxol'ün biyolojik aktivitesinde çok önemli rol oynayan 4 yapıdan biridir [35]. Taxol, mikrotübülin yapısında bulunan β-tübülin'e sitokiyometrik olarak bağlanarak konformasyonel değişikliklere yol açar ve mikrotübülinin yapısını değiştirir. Taxolün tübülinlere biyolojik olarak uygun bağlandığı konformasyonun belirlenmesi, bağlanma noktalarının tanımlanmasını sağlamış ve bundan sonra üretilecek anti kanser ürünleri için ışık tutmuştur. Bu aşamadan sonra, taxolün, aktivitesinin arttırıldığı farklı konformasyonlardaki analoglarının sentezi önem kazanmıştır.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, ilk olarak β-laktam bileşiği ile baccatin III kenetlendirilmiş, ardından bu molekül üzerinden kenetlenme reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bununla ilgili bilgi Bölüm 2.2.3.1'de verilmiştir. Bu çalışmada ise ilk olarak β-laktam bileşiği üzerinden molekül içi kenetlenme reaksiyonu gerçekleştirilmesi, ardından elde edilen yapının baccatin III bileşiği ile kenetlendirilmesi hedeflenmiştir. Böylece farklı konformasyona sahip olabilecek taxol anologları sentezlenerek, aktivitenin arttırılması amaçlanmıştır(şema 4.1, 4.2).



Şema 4.1. Hedeflenen bileşiklerin retro sentezi (a)

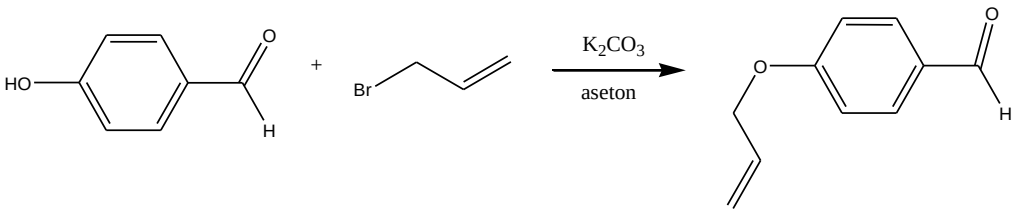


Şema 4.1. Hedeflenen bileşiklerin retro sentezi (b)

Hedeflenen bileşiğin sentezlenmesi için dört temel aşama gerçekleştirilmiştir.

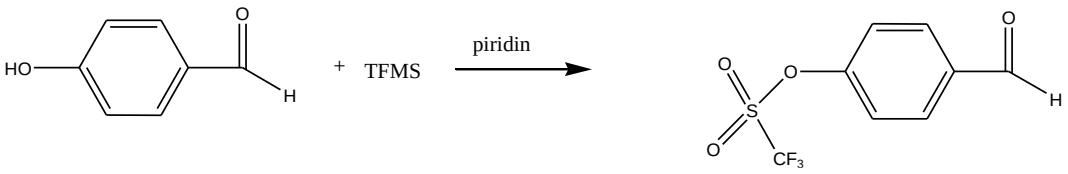
1) Aril aldehitler ve p-metoksi anilinden iminlerin sentezi,
2) İminlerden β-laktamların sentezi,
3) β-laktam bileşiği ile tiyokarbonil-kloroformat bileşiğinin kenetlenmesi,
4) Molekül içi kenetlenme reaksiyonunun gerçekleştirilmesi,

Sentezlenen bileşiklere ait sentez yöntemleri Bölüm 3'de verilmiştir. Çalışmamızda ilk olarak, son aşamadaki halka kapama reaksiyonunda kullanılacak olan eter allil grubunun takılması amacıyla 4-hidroksi benzaldehitin allillenme reaksiyonu gerçekleştirilmiştir.



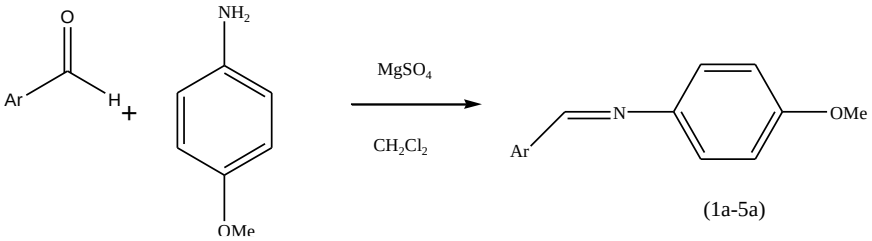
Şema 4.2. p-Hidroksi benzaldehitin allillenme reaksiyonu

Bunun yanında, yine daha sonra imin eldesinde kullanılmak üzere trifloro-metansulfonik asit 4-formil-fenil ester bileşiği sentezlenmiştir.



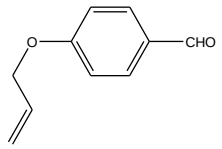
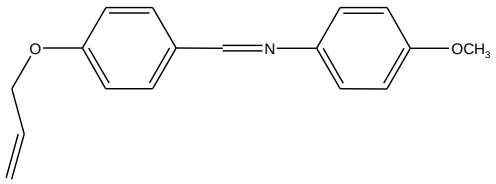
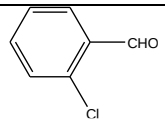
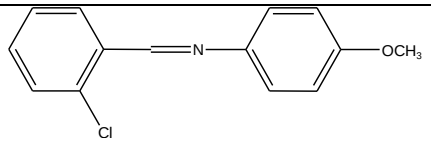
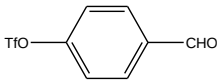
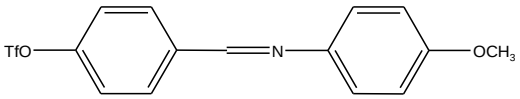
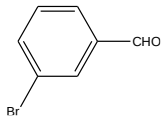
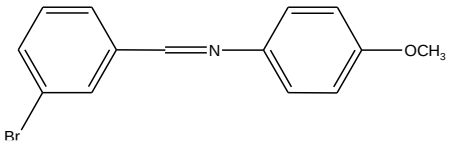
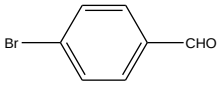
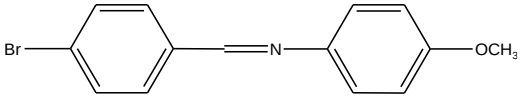
Şema 4.3. Triflormetansulfonik asit - 4-formilfenil esteri bileşiğinin sentezlenmesi

Ardından, sentez edilmiş olan aril aldehitler, p-metoksianilin ile tepkimeye sokularak imin bileşikleri sentezlenmiştir Sentezlenen bu bileşiklerden alliloksi ve triftalat grubu içeren iminlerin orjinal olduğu, halojenli iminlerin ise daha önce literatürde bulunduğu belirlenmiştir. Aşağıda, sentezlenen imin bileşikleri verilmiştir. Bileşiklere ait kütle ve IR spektrumları Ek A.1'de verilmiştir.

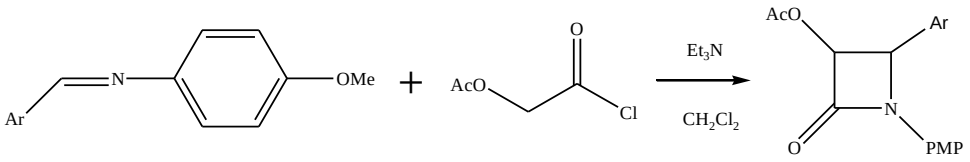


Şema 4.4. İmin sentezleri

Tablo 4.1. Sentezlenen iminler

Ar-CHO	Ürün
 **1**	 **1a**
 **2**	 **2a**
 **3**	 **3a**
 **4**	 **4a**
 **5**	 **5a**

Bir sonraki aşamada, sentezlenen iminler asetoksi asetilklorür ile trietilamin varlığında reaksiyona sokularak β-laktam türevleri elde edilmiştir

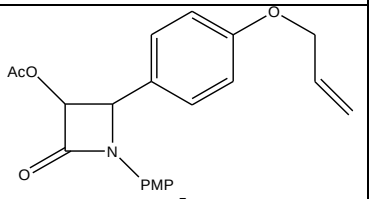
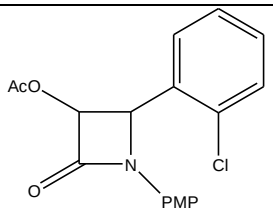
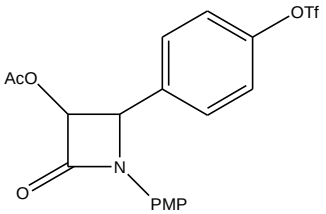
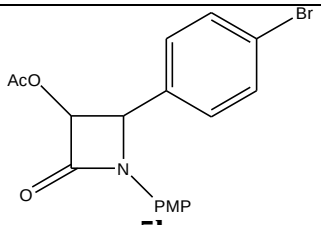


(1b, 2b, 3b, 5b)

Şema 4.5. β-Laktam sentezleri

Sentezlenen β-laktam bileşikleri arasında alliloksi ve triftalat grubu içeren iki tanesinin orijinal olduğu, halojen grupları taşıyan β-laktamların ise daha önce sentezlendiği belirlenmiştir. Aşağıda sentezlenen β-laktam türevleri verilmiştir.

Tablo 4.2. Sentezlenen β-Laktamlar

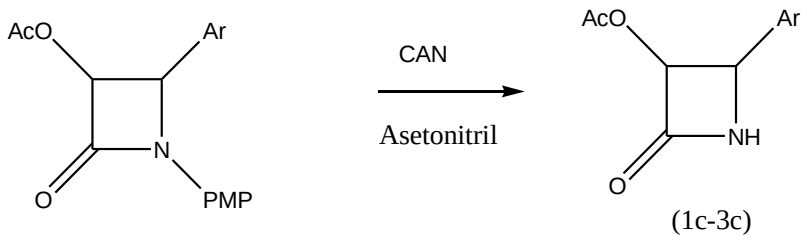
İmin	Ürün
1a	 **1b**
2a	 **2b**
3a	 **3b**
5a	 **5b**

Bu bileşiklere ait spektroskopik veriler aşağıda verilmektedir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Bileşiklerin spektroskopik verileri

Bileşik no	**Kütle (M+)**	**H^1-NMR**
1b	367	1.70 (s, 3H, CH_3) , 3.72 (s,3H,OCH_3), 4.49 (d,J=5.3, 2H, OCH_2), 5.24 (d,J= 4.8, 1H, Ha), 5.41 (ddd, J=13.9, 6.4, 2.9), 5.86 (d, J= 4.7,1H,Hb), 6.0-6.07 (m,1H, Hd) 6.78 (d, J=9.1, 2H, Ar), 6.85 (d,J= 8.7, 2H,Ar), 7.21 (d,J=8.3,2H,Ar), 7.23 (d, J= 9.1, 2H,Ar)
2b	345.5	1.74 (s, 3H, CH_3) , 3.72 (s,3H,OCH_3), 5.77 (d, J= 5.0, 1H, Ha), 6.15 (d, J= 4.9,1H,Hb), 6.82 (d, J=9.1, 2H, Ar), 7.21 - 7.23 (m, 6H, Ar)
3b	459	1.67 (s, 3H, CH_3) , 3.75 (s,3H,OCH_3), 5.37 (d, J= 4.8, 1H, Ha), 5.92 (d, J= 4.9,1H,Hb), 6.82 -7.23 (m, 8H, Ar)
5b	390	1.73 (s, 3H, CH_3) , 3.72 (s,3H,OCH_3), 5.28 (d,J= 4.8, 1H, Ha), 5.90 (d, J= 4.9,1H,Hb), 6.78 (d, J=8.8, 2H, Ar), 6.78 (d, J= 8.8, 2H,Ar), 7.15 (d, J=8.3, 2H, Ar), 7.23 (d, J= 8.3, 2H,Ar), 7.42 (d, J= 8.2,2H, Ar)

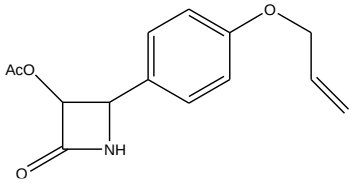
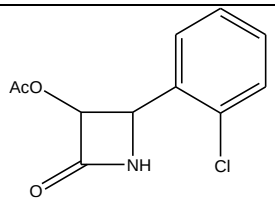
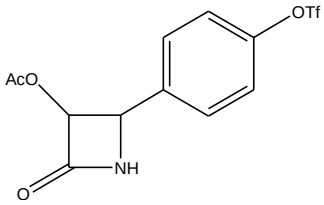
Elde edilen β-laktam bileşiklerinde bulunan PMP koruma grubu uzaklaştırılmıştır.



Şema 4.6. PMP koruma grubunun uzaklaştırılması

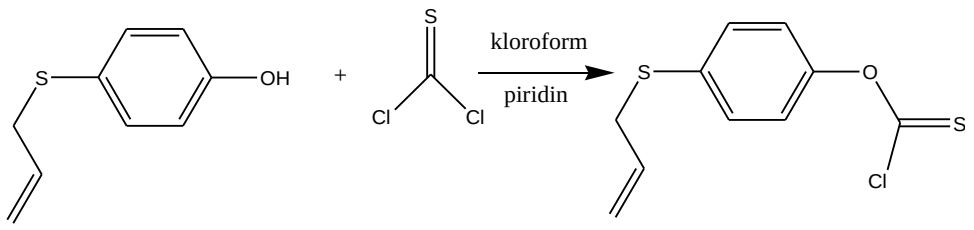
Bu yolla sentezlenen bileşikler Tablo 4.4 ’da verilmiştir.

Tablo 4.4. Koruma Grubu Uzaklaştırılan Bileşikler

B-laktam	Ürün
1b	 **1c**
2b	 **2c**
3b	 **3c**

Tablo 4.4’de verilen bileşiklerden 2c nolu bileşiğe ait spektroskopik veriler yapının olduğunu göstermektedir. Korunmuş haldeki üründe bulunan 3.72 ppm’deki OCH_3 pikinin olmaması ve 5.33 ppm’de NH grubuna ait dubletin varlığı yapıyı doğrulamaktadır. Molekül ağırlığı ise 239.5 olarak tesbit edilmiştir ki bu yapıyı desteklemektedir.

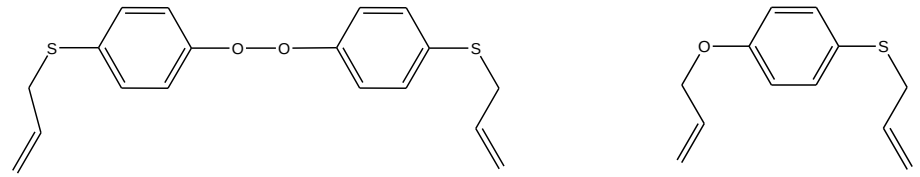
Elde edilen bu bileşiklerle kenetlendirmek üzere, p-tioallil-fenol bileşiği ile tiyofosgen, piridinli ortamda reaksiyona sokulmuş ve o-(p-alliltio)fenil-klorotionoformat bileşiği sentezlenmiştir.



Şema 4.7. O-(p-alliltio)fenil-klorotionoformat bileşiğinin sentezlenmesi

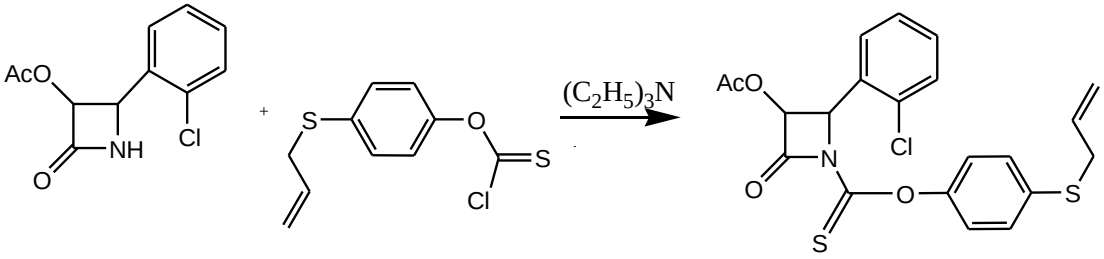
Bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumu yapının olduğunu kanıtlamaktadır. Spektrumda 3.6 (d, J=5.9, 2H, metilen protonları), 4,2 (d, J=7.1 2H, olefinik protonlar) , 5.2 (ddd, J=13.7, 6.4, 2.9, 1H, olefinik proton), 6.8-7.4 (m, 4H,Ar) pikleri görülmektedir. M+ : 244 olarak bulunmuştur. Spektrumda aynı zamanda, oksijen üzerinden allilleme ile oluşan p- alliloksifenil-tiyoklototiono format bileşiğine ait piklerin de bulunduğu görülmektedir. 4.5 (d, J= 7.1 2H) pigi oksijene bağlı metilen protonlarına, 5.8 (m, 4H) oksijene bağlı gruptaki olefinik protona ait piglerdir.

Bu reaksiyon sırasında hedef ürünün yanında bazı yan ürünler de sentezlenmiştir. Spektrum verilerine dayanarak bu bileşiklerin şunlar olduğu düşünülmektedir;



Şekil 4.1. Oluşan yan ürünler

Yukarıdaki reaksiyon sonucu sentezlenen O-(p-alliltio)fenil-klorotionoformat bileşiği, koruma grubu uzaklaştırılmış klorlu β-laktam bileşiği ile reaksiyona sokulmuştur.

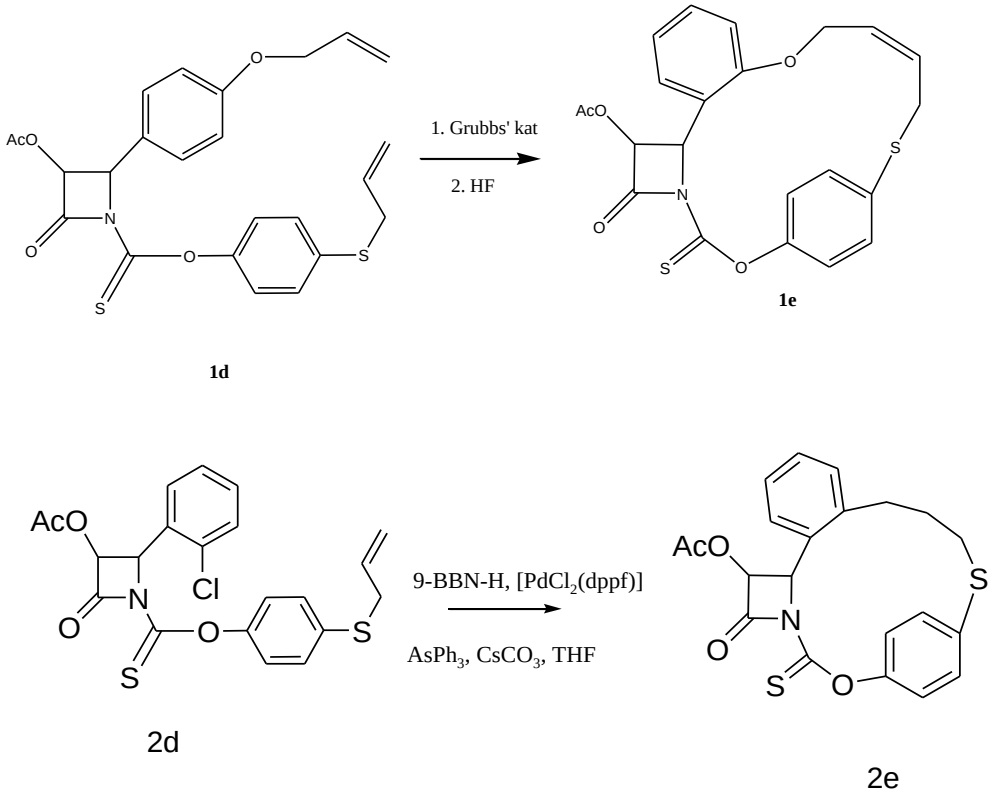


Şema 4.8. O-(p-alliltio)fenil-klorotionoformat bileşiği ile β-laktam bileşiğinin reaksiyonu

Bu bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumundan saf olmadığı anlaşılmaktadır. Ancak beklenen ürüne ait pikler bileşiğin oluştuğunu ispatlamaktadır. 1.74 (s, 3H, CH_3) , 3.4 (d, J= 6.9,2H,SCH_2), 5.8-5.89 (m, 2H,Ha,Hd), 6.15 (d, J= 4.9,1H,Hb), 6.5-6.82 (m, 8H, Ar)

Çalışmanın hedefleri arasında N-[O-(p-alliltio)fenil-tiokarbonil]-3-asetoksi-4-(ortoklorfenil)azetidin-2-on bileşiği üzerinde molekül içi kenetlenme reaksiyonunun gerçekleştirilmesi de bulunmaktaydı. Ancak süre kısıtlaması nedeniyle bu reaksiyon gerçekleştirilememiştir. Bu konudaki çalışmalar grubumuz tarafından devam ettirilecektir.

Yapılması hedeflenen reaksiyonlar aşağıda verilmiştir (Şema 4.9).



Şema 4.9. Hedef reaksiyonlar

KAYNAKLAR

[1] **Dürckheimer, W., Blumbach, J., Lattrell, R., Scheunemann, K. H.,** 1985, *Angew. Chem,* 97, 183-205, 1985 *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*.,24, 180-202

[2] **Lukacs, G., Ohno, M.,** 1990, *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*, Springer- Verlag, Berlin

[3] **Cabri, W., Di Fabio, R.,** 2000, *From Bench to Market*, Oxford University Press

[4] **Mann, J.,** 1999, *The Elusive Magic Bullet: The Search for the Perfect Drug*, Oxford University Press

[5] **Hamilton-Miller, J. M.,**1999, *J. Antimicrob. Chemother*., 44, 729-734

[6] **T.C. Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi k-Komutanlığı Antibiyotik Kullanımın Kontrol Alt Komitesi,** *İnfeksiyon Kontrol Komitesi Yayını :3, Antibiyotik Kullanımı*, Ankara

[7] **Metaferia, B. B., Hoch, J., Glass, T. E., Bane, S. L. , Chatterjee, S. K., Synder, J. P. , Lakdawala, A., Cornett, B., Kingston, D. G. I.** ,2001, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Macrocyclic Paclitaxel Analogues, *Org. Lett*. , 3, 16, 2461-2464

[8] a) **Alcaide, B., Almendros, P.,** 2002, *Curr. Org. Chem.*, 6, 245-268

b) **Gomez-Gallego, M., Mancheno, M. J., Sierra, M. A.,** 2000, *Tetrahedron*, 56, 5743-5774

[9] **Hanessian, S., Rozema, M. J.,** 1996, *J. Am. Chem. Soc*., 118, 9884-9891

[10] **Sakya, S. M., Strohmeyer, T. W., Lang, S. A., Lin, Y.-I.,** 1997, *Tetrahedron Letters*, 38, 5913-5916

[11] **Martel, S. R., Wisedale, R., Gallagher, T., Hall, L. D., Mahon, M. F., Bradbury , R. H., Hales, N. J.,** 1997, *Journal of American Chemical Society*, 119, 2309-2310

[12] **Hanessian, S., Reddy, B.,** 1999, *Tetrahedron*, 55, 3427-3443

[13] **Kano, O., Kawamoto, I.,** 2000, *Tetrahedron*, 56, 5639-5648

[14] **Hu, X. E., Kim, N. K., Grinius, L., Morris, C. M., Wallace, C. D., Mieling, G. E., Demuth Jr, T. P.,** 2003, *Synthesis*, 1732-1738

[15] **Jayanthi, A., Puranik., V.G., Desmukh, A. R. A. S.,** 2004, *Synlett*, 1249-1253

[16] **Hubschwerlwn, C., Charnas, R., Heinze, I., Gubernator, K.,** 1998, *U.S. Patent*, 5, 712, 268

[17] **Copar, A.,Solmajer, T.,Anzic, B.,Kuzman, T., Mesar, T., Kocjan, D**., 2002, *U.S. Patent*, 6, 489, 318, B1

[18] **Vilar, M., Galleni, M., Solmajer, T., Turk, B., Frere, J. M., Matagne, A.,** 2001, *Antimicrob. Agents Chemother*, 45, 2215-2223

[19] a) **Barrett, A. G. M., Baugh, S. P. D., Gibson, V. C., Giles, M. R., Marshall, E. L., Procopiou, P. A.,** 1996, *Chem. Commun*., 2231-2232

b) **Barrett, A. G. M., Baugh, S. P. D., Braddock, D. C., Flack, K., Gibson, V. C., Giles, M. R., Marshall, E. L., Procopiou, P. A., White, A. J. P., Williams, D. J.,** 1998, *Journal of Organic Chemistry*, 63, 7893-7907

c) **Barrett, A. G. M., Ahmed, M., Baker, S. P., Baugh, S. P. D., Braddock, D. C., Procopiou, P. A., White, A. J. P., Williams, D. J.,** 2000, *Journal of Organic Chemistry*, 65, 3716-3721

[20] **Tarling, C. A., Holmes, A. B., Markwell, R. E., Pearson, N. D.,** 1999, *Journal of Chemical Society*, Perkin Trans, 1, 1695-1701

[21] **Alcaide, B., Almendros, P., Alonso, J. M., Aly, M. F., Redondo, M. C.,** 2001, *Synlett*, 773-776

[22] a) **Freitag, D., Schwab, P., Metz, P.,** 2004, *Tetrahedron Letters*,45, 3589-3592

b) **Karsch, S., Freitag, D., Metz, P.,** 2004, *Synthesis*, 1696-1712

[23] **Fürstner, A.,** 2000, *Angew. Chem*., 112, 3140-3171, 2000, *Angew. Chem. Int. Ed*., 39, 3012-3043

[24] **Duboc, R., Henaut, C., Savignac, M., Genet, J.-P., Bhatnagar, N.,** 2001, *Tetrahedron Letters*, 42, 2461-2464

[25] **Desroy, N., Peillard, F. R., Toueg, J., Duboc, R., Henaut, C., Rager, M.-N., Savignac, M., Genet, J.-P.,** 2004, An Efficient Route to 4/5/6 Polycyclic β-Lactams, *Journal of Organic Chemistry*, 4840-4849

[26] **Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K**., 1994. Watson, J.D. *Molecular Biology of The 3rd Edition*, Garland Publishing: New York.

[27] **Neuss, N., Neuss, M.N.,** 1990. *Therapeutic Use of Bisindole Alkaloids from Ctaharanthus' in The Alkaloids*, Volume 37, Brossi, A.; Suffness, M.; Ed.; Academic Press. New York, 229-239

[28] **Eric, J. L., Wen, Y. L.,** 1985**.** *Structure Activity Relationship Analysis of Anticancer Chinese Drugs and Related Plants*; Oriental Healing Arts Institute. California.

[29] **Kingston, D. G. I.,** 1989. *In Cancer Growth and Progression; Cancer Growth in Man*, Wooley, P.V.; Ed.; Kluwer Academic Publishers: 152-158.

[30] **Wall , M.,** 1971. Taxol, Bristol-Meyers Squibb tarafından paclitaxel yerine ticari isim olarak kullanılmaktadır. Bu tezde Bristol-Meyers Squibb tarafından tanıtılan Taxol adı kullanılmıştır.

[31] **Wall, M. E., Wani, M. C.,** 1995. In Taxane Anticancer Agents: Basic Science and Current Status; Georg, G. I., Chen, T. T., Ojima, I., Vyas, D. M., Eds.; *American Chemical Society*: Washington, DC, Vol. ACS Symposium Series 583, 18.

[32] **Wani, M. C., Taylor, H. L., Wall, M. E., Coggon, P., McPhail, A. T., 1971**. *J.Am. Chem. Soc.*, 93, 2325.

[33] **Baloglu, E., Kingston, D.G.I.,** 1999. *J. Nat. Prod.*, 62, 1448.

[34] a) **DeBrabander, M.,** 1986. Microtubule dynamics during the cell cycle: the effects of Taxol and nocodazole on the microtubule system of Pt K2 cells at different stages of the mitotic cycle, *Int. Rev. Cytol.* 101, 215.

b) **Inouse, S.,** 1981. Cell division and the mitotic spindle, *J. Cell. Biol.*, 91, 131.

c) **Salmon, E. D., McKeel, M., Hays, T.,** 1984. Rapid rate of tubulin dissociation from microtubules in the mitotic spindle *in vivo* measured by blocking polymerization with colchicines, *J. Cell. Biol.*, 99, 1066

[35] a)**Wang, M., Cornett, B., Nettles, J., Liotta, D. C., Snyder, J. P.,** 2000. *J. Org. Chem*., 65, 1059.

b) **Fenoglio, I., Nano, G. M., Vander Velde, D. G., Appendino, G.,** 1996, *Tetrahedron Lett*., 37, 3203.

c) **Marder-Karsenti, R., Dubois, J., Bricard, L., Guenard, D., Gueritte-Voegelein, F., 1997**. *J. Org. Chem.,* 62, 6631.

d) **Gunatilaka, A. A. L., Ramdayal, F. D., Sarragiotto, M. H., Kingston, D. G. I., Sackett, D. L., Hamel, E., 1999**. *J. Org. Chem.,* 64, 2694.

e) **Kingston, D. G. I., Magri, N. F., Jitrangsri, C.,** 1986. *Studies in Org. Chem*., 26, 219.

f) **Samaranayake, G., Magri, N. F., Jitrangsri, C., Kingston, D. G. I.,** 1991. *J. Org. Chem*., 56, 5114.

g) **Wahl, A., Gueritte-Voegelein, F., Guenard, D., Le Goff, M., Potier, P.,** 1992, Tetrahedron, 48, 6965-6974

h) **Chen, S., Huang, S., Wei, J., Farina, V.,** 1993. *Tetrahedron,* 49, 2805.

i) **Gueritte-Voegelein, F., Guenard, D., Potier, P.,** 1987. *J. Nat. Prod*., 50, 9.

j) **Appendino, G., Danieli, B., Jakupovic, J., Belloro, E., Scambia, G.,Bombardelli, E., 1997**, *Tetrahedron Lett.,* 38, 4273-4276

k) **Nicolaou, K. C., Claiborne, C. F., Nantermet, P. G., Couladouros, E. A., Sorensen, E. J.,** 1994. *J. Am. Chem. Soc.,* 116, 1591.

l) **Shintani, Y., Tanaka, T., Nozaki, Y.,** 1997. Cancer Chemother. *Pharmacol*.,40, 513.

m) **Klar, U., Graf, H., Schenk, O., Rohr, B., Schulz, H.,** 1998. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.,* 8, 1397.

[36] **Boge, T. C., Wu, Z.-J.,Hİmes, R. H., Vander Velde, D. G., Georg, G. I.,** 1999, *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* 9, ^047-3052

[37] **Ojima, I., Chakravarty, S., Tadashi, I., Lin, S., He, L., Horwitz, S. B., Kuduk, S. B., Danishefsky, S. J.,** 1999, *Proc. Natl. Acad. Sci*. U.S.A., 96, 4256-4261

[38] **Allen, C. F. H., Gates, Jr., J. W., Bachmann, W. E., Deno, N. C.,** 2004, 'o-Eugenol', *Organic Syntheses*, CV 3, 418

[39] **Holton, R. A.,** 1992. *Method for preparation of taxol using an oxazinone*, U.S.Patent, No: 5015744.

[40] **Palomo, C., Arrieta, A.,Cossio, F. P., Aizpurua, J. M., Mielgo, A., Aurrekoetxea, N.,** 1990. Highly stereoselective synthesis of α-hydroxy-β-amino acids through β-lactams: application to the synthesis of the taxol and bestatin side chains and related systems, *Tetrahedron Lett*.,31, 6429

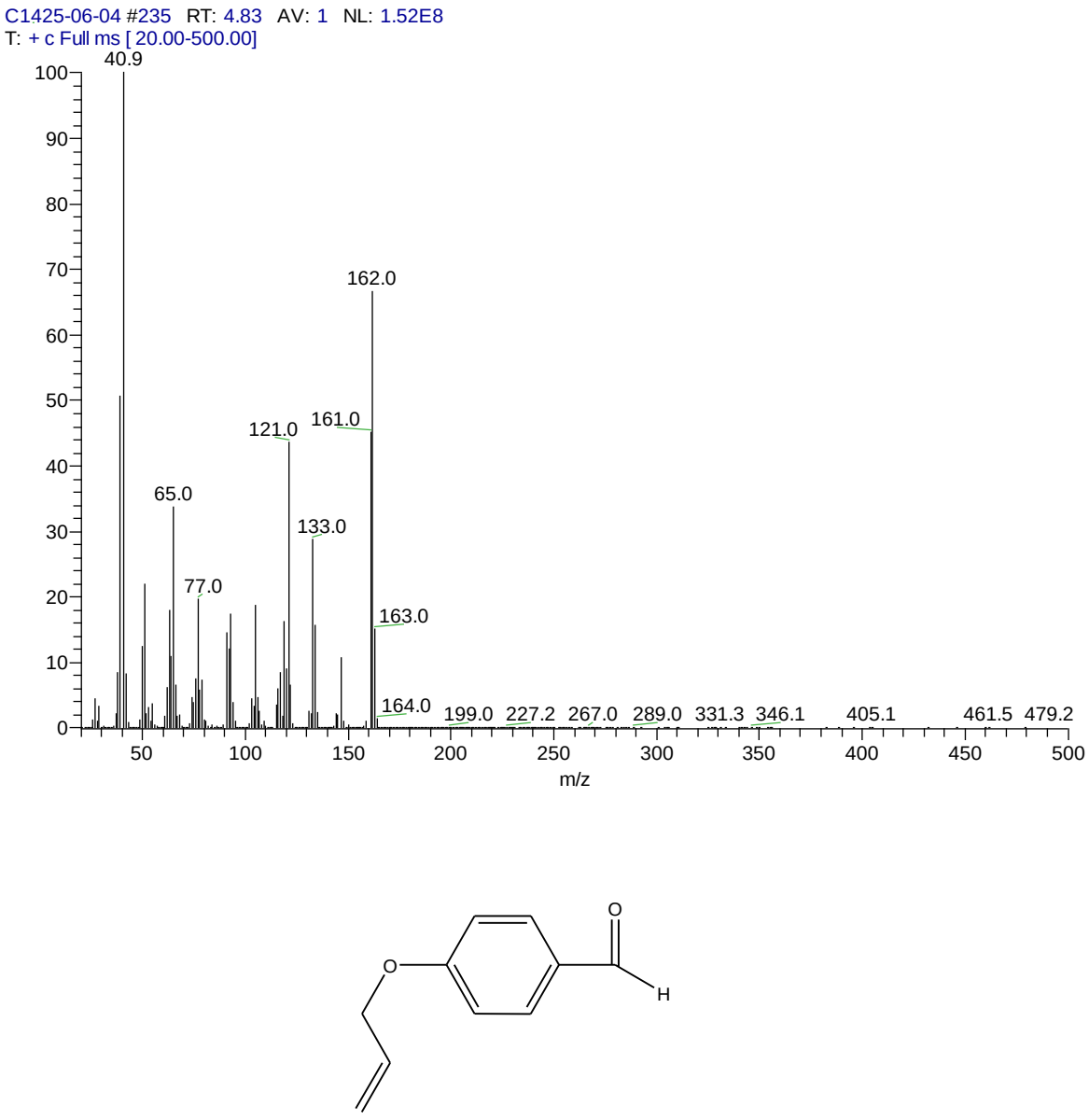
[41] **Echavarren, A. M., Stille, J. K.,** 1987, Palladium-Catalyzed Coupling of Aryl Triflates with Organostannanes, *Journal of American Chemical Society*, 109, 5478-5486

[42] **Brieva, R., Crich, J. Z., Goodwin, Sih, C. J.,** 1993. Chemoenzymatic Synthesis of the C-13 Side Chain of Taxol: Optically-Active 3- Hydroxy-4-phenyl β-Lactam Derivatives, *J. Org. Chem.*, 58, 1068-1075

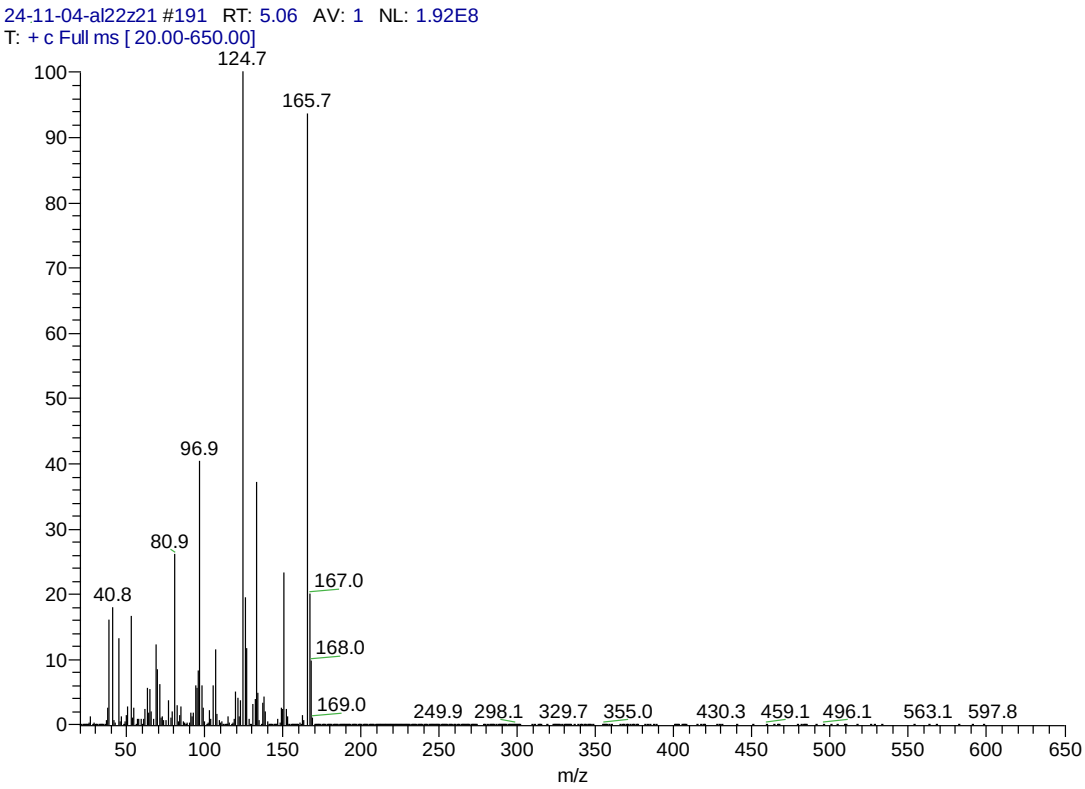
[43] **Kice, J. L., Beartsch, R. A., Danilless, M. A.,** 1965. *J. American Chemical Society*, 87-8, 1734-1739

[44] **Chemler S. R., Trauner, D., Danishefsky, S., J.,** 2001, The B-Alkyl Suzuki – Miyaura Cross Coupling Reaction: Development, Mechanistic Study, and Applications in Natural Product Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40, 4544-4568

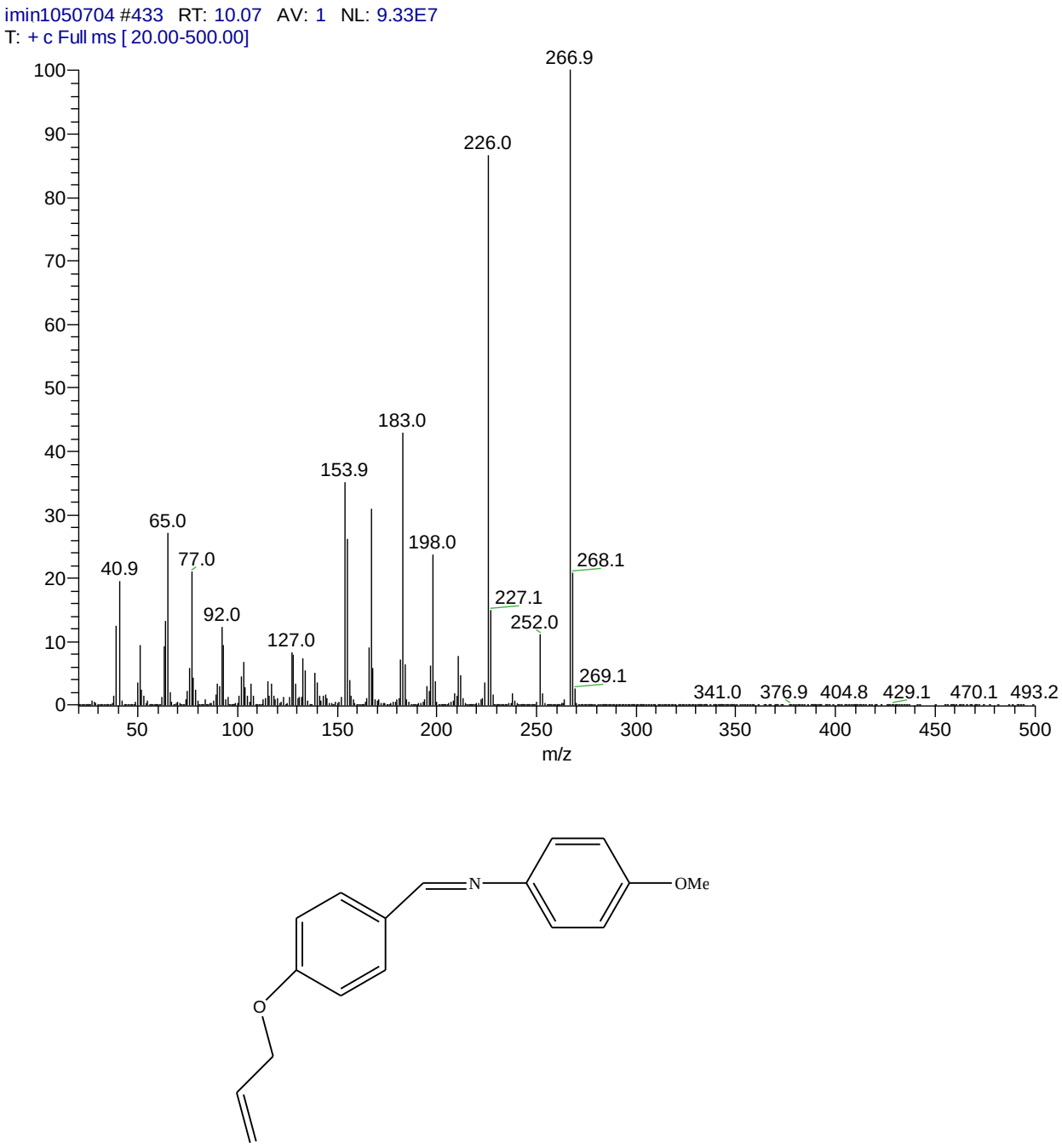
EK A. SENTEZLENEN BAZI BİLEŞİKLERİN SPEKTRUMLARI



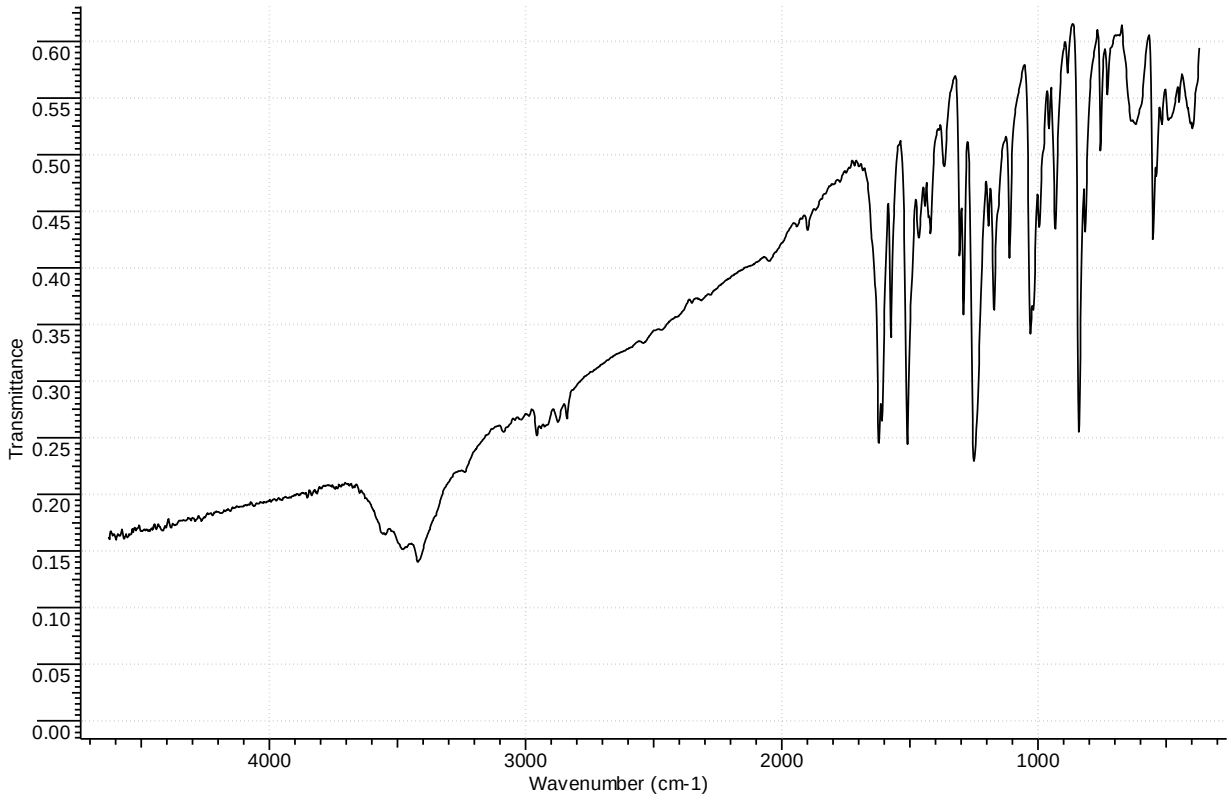
Şekil A. 1.1. p-alliloksibenzaldehit bileşiğine ait mass spektrumu

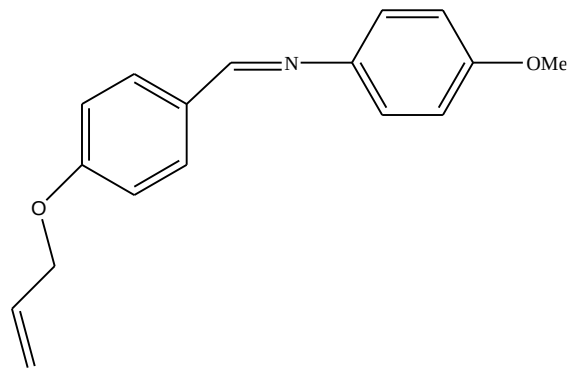


Şekil A. 1.2. p-tioallil-fenol bileşiğine ait mass spektrumu

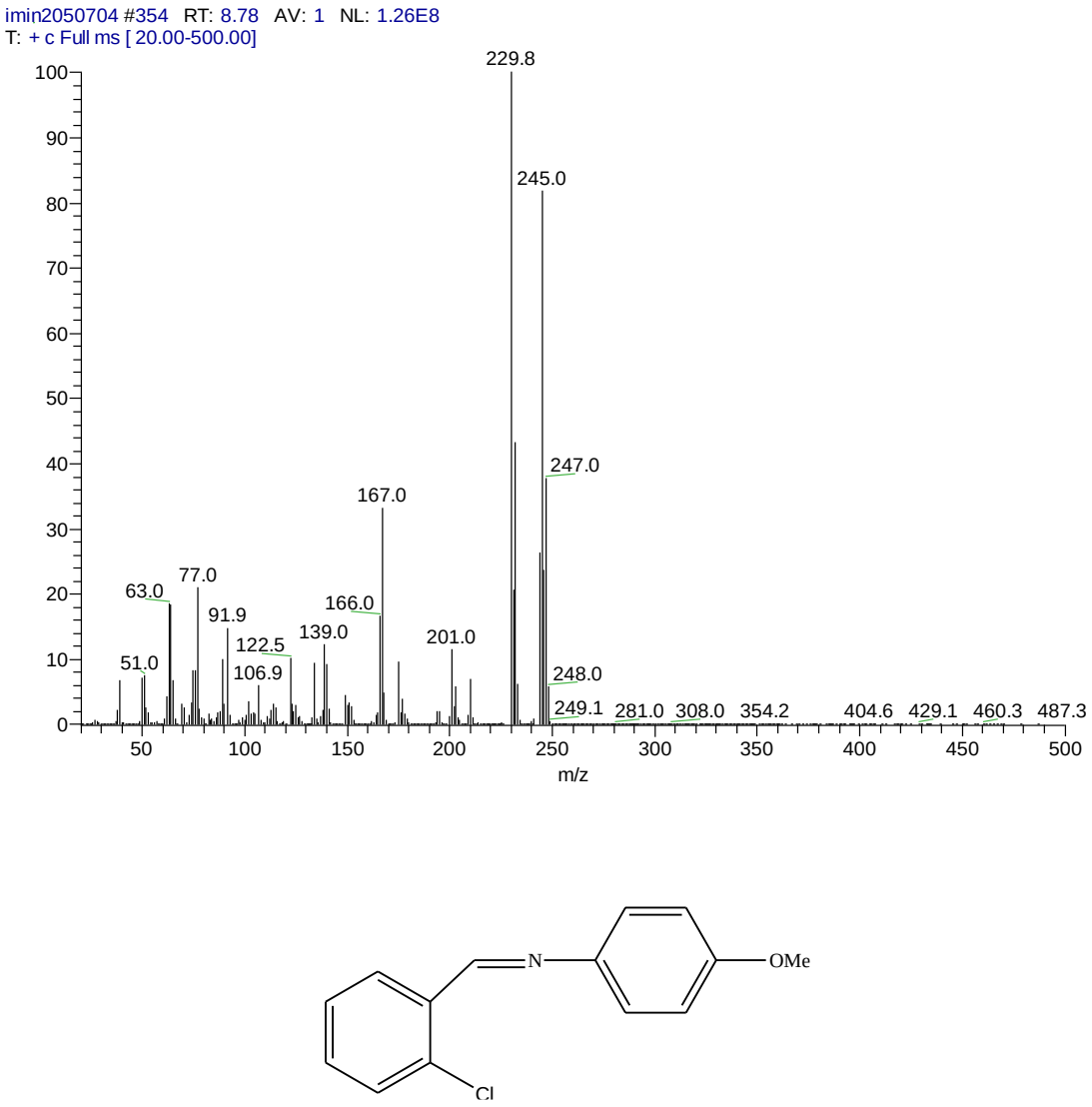


Şekil A. 1.3. (4-Alliloksi-benziliden)-(4-metoksi-fenil)-amin bileşiğine ait mass spektrumu

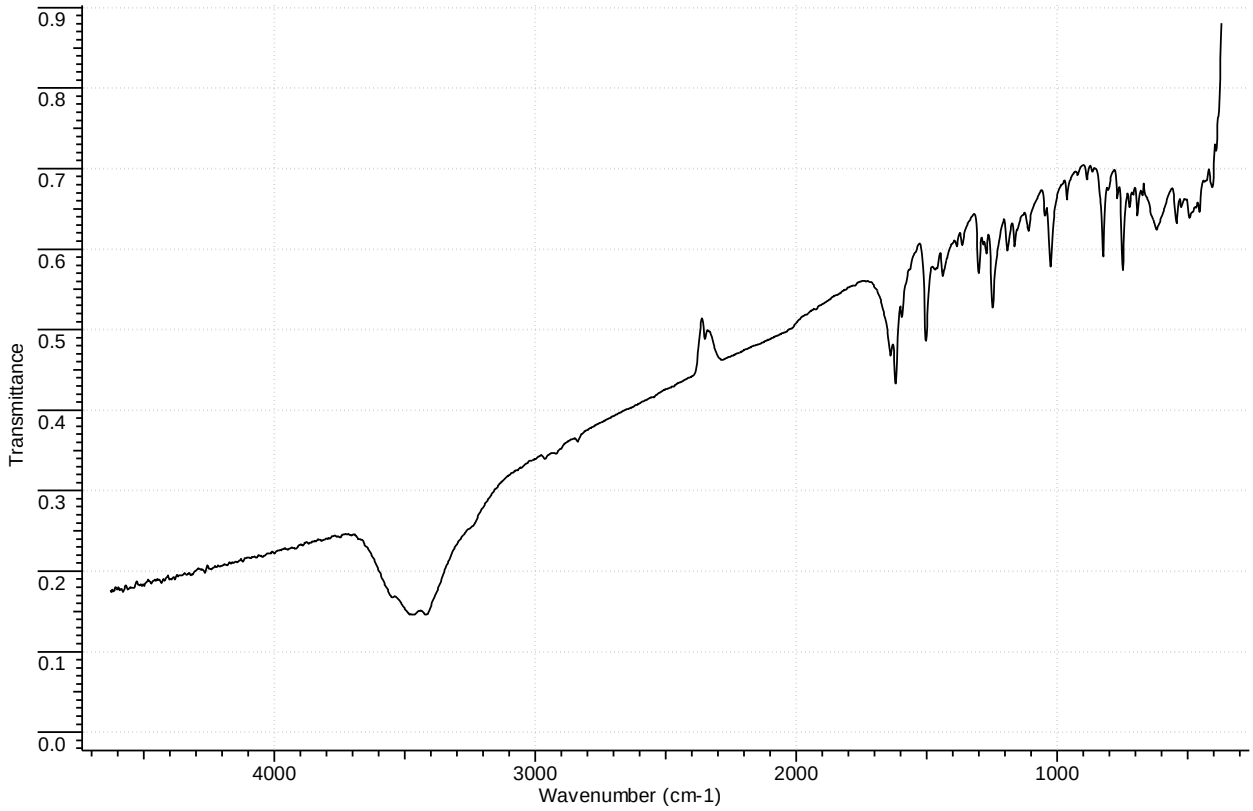


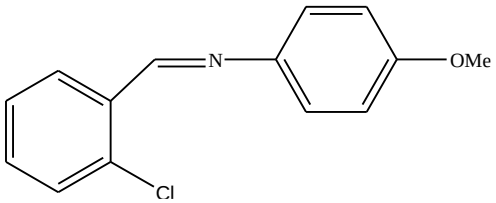


Şekil A. 1.4. (4-Alliloksi-benziliden)-(4-metoksi-fenil)-amin bileşiğine ait IR spektrumu

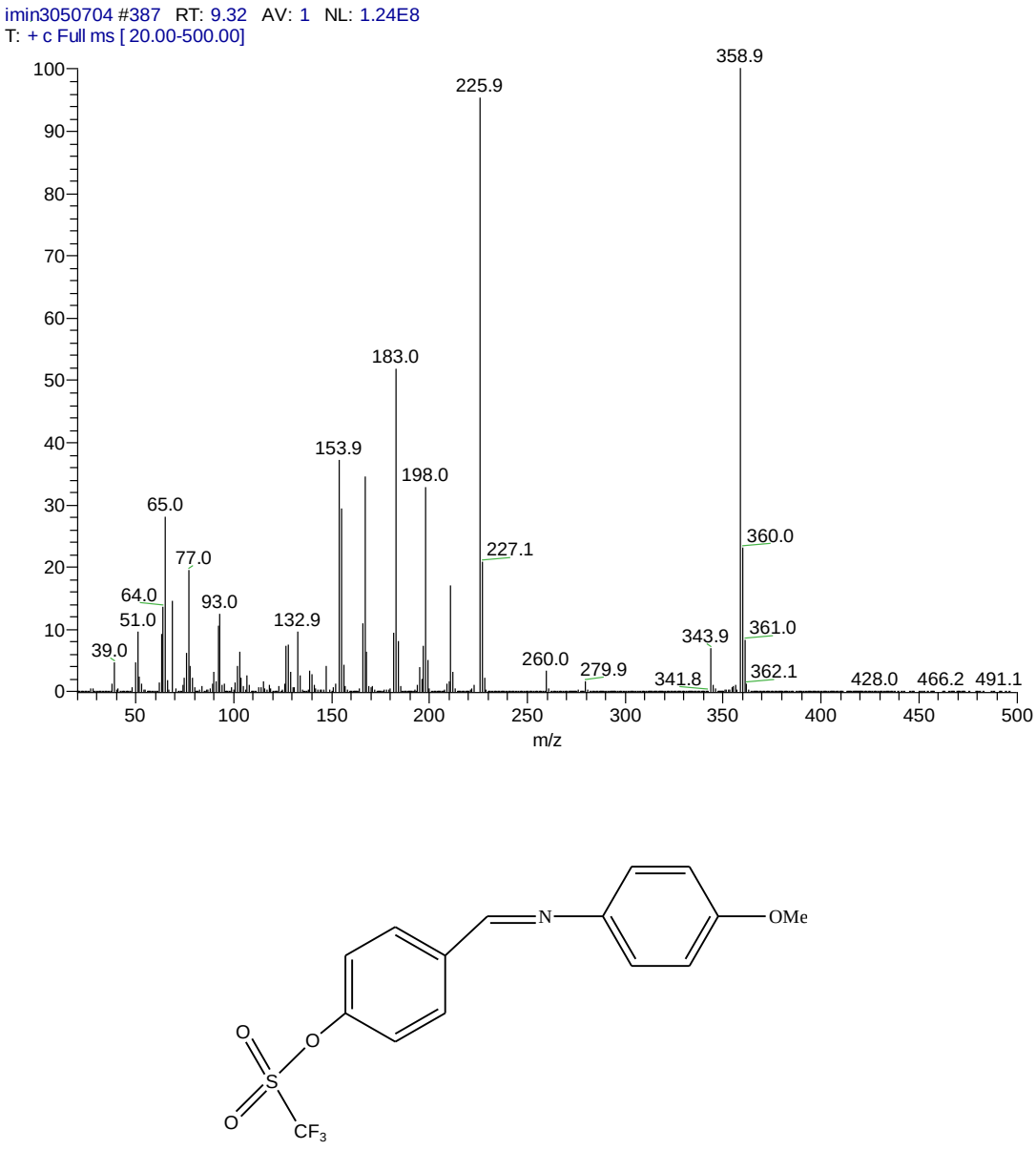


Şekil A. 1.5. (2-Kloro-benziliden)-(4-metoksi-fenil)-amin bileşiğine ait mass spektrumu

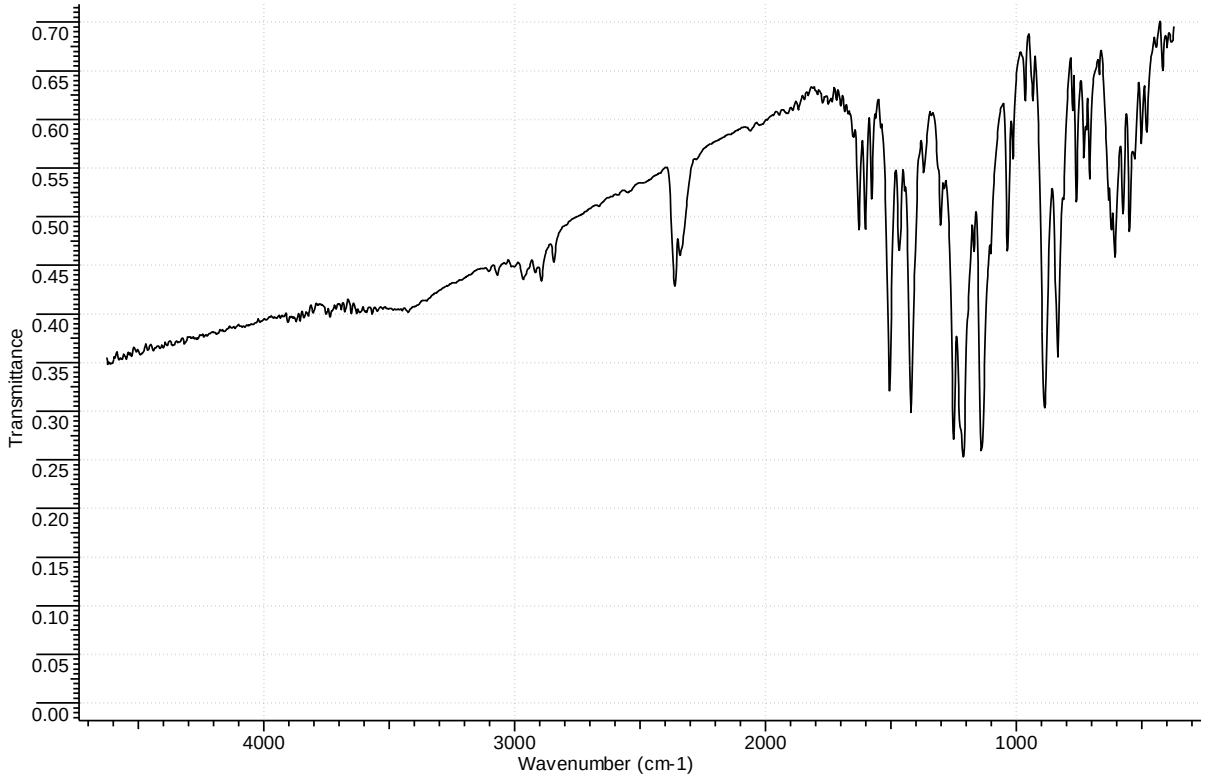


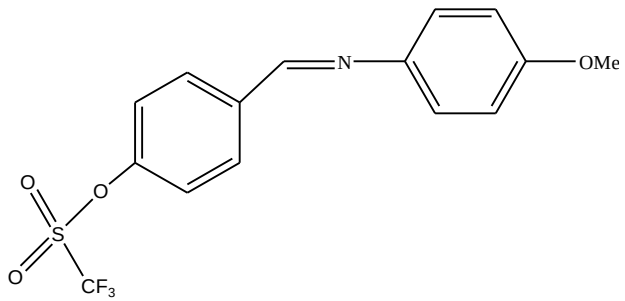


Şekil A. 1.6. (2-Kloro-benziliden)-(4-metoksi-fenil)-amin bileşiğine ait IR spektrumu

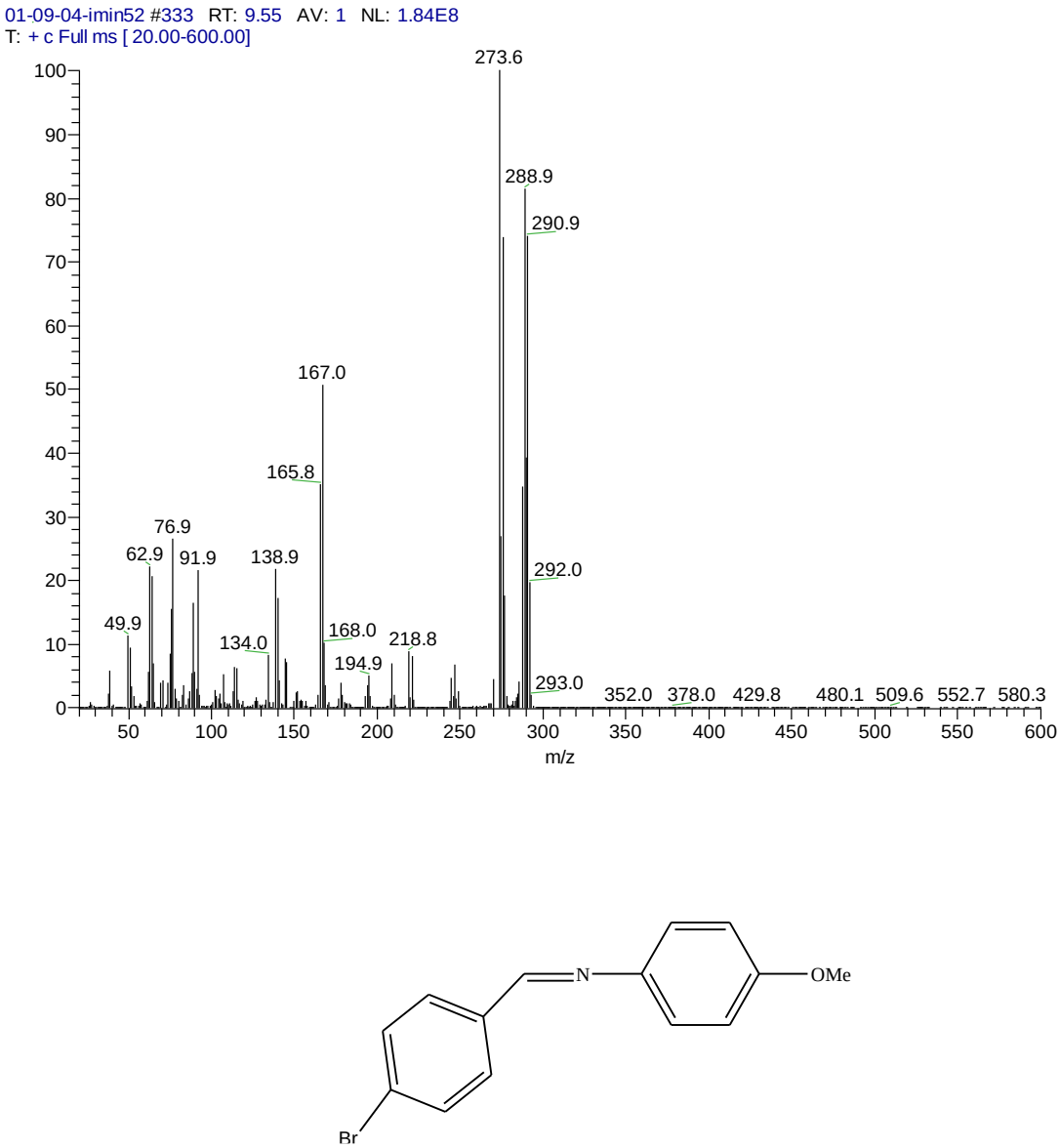


Şekil A. 1.7. Trifloro-metansulfonik acit 4-[(4-metoksi-fenilimino)-metil]-fenil ester bileşiğine ait mass spektrumu

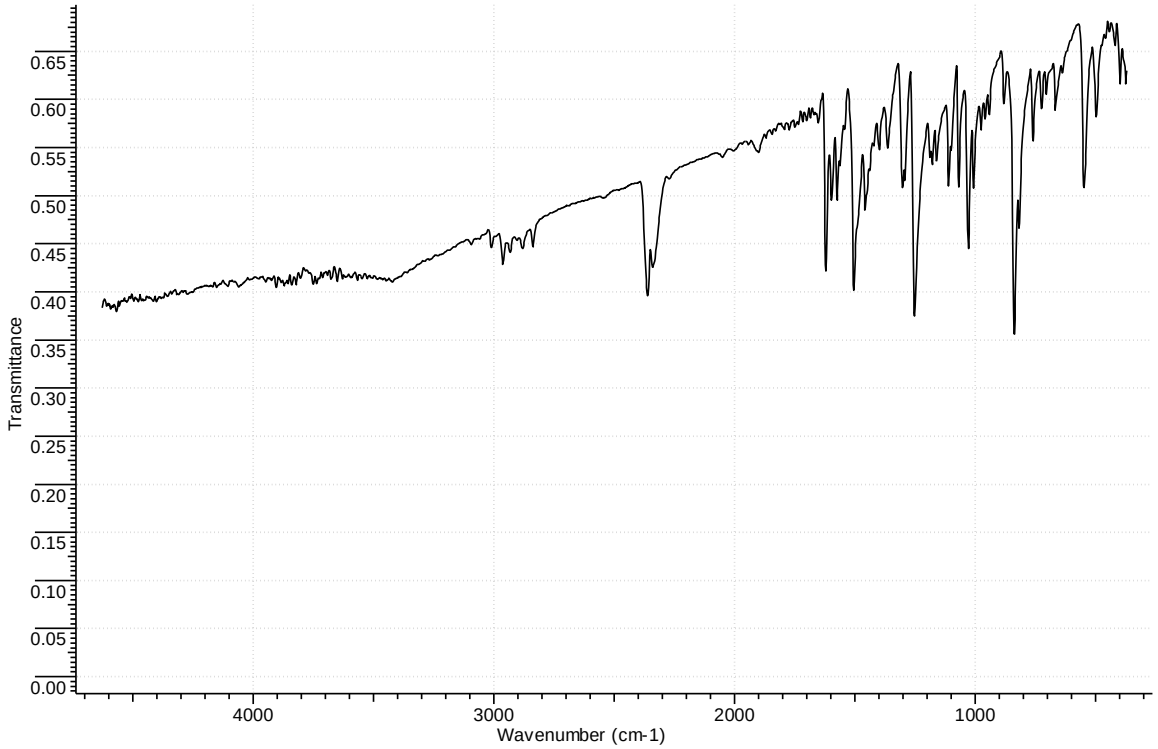


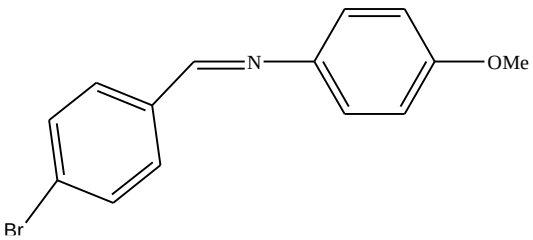


Şekil A. 1.8. Trifloro-metansulfonik acit 4-[(4-metoksi-fenilimino)-metil]-fenil ester bileşiğine ait IR spektrumu

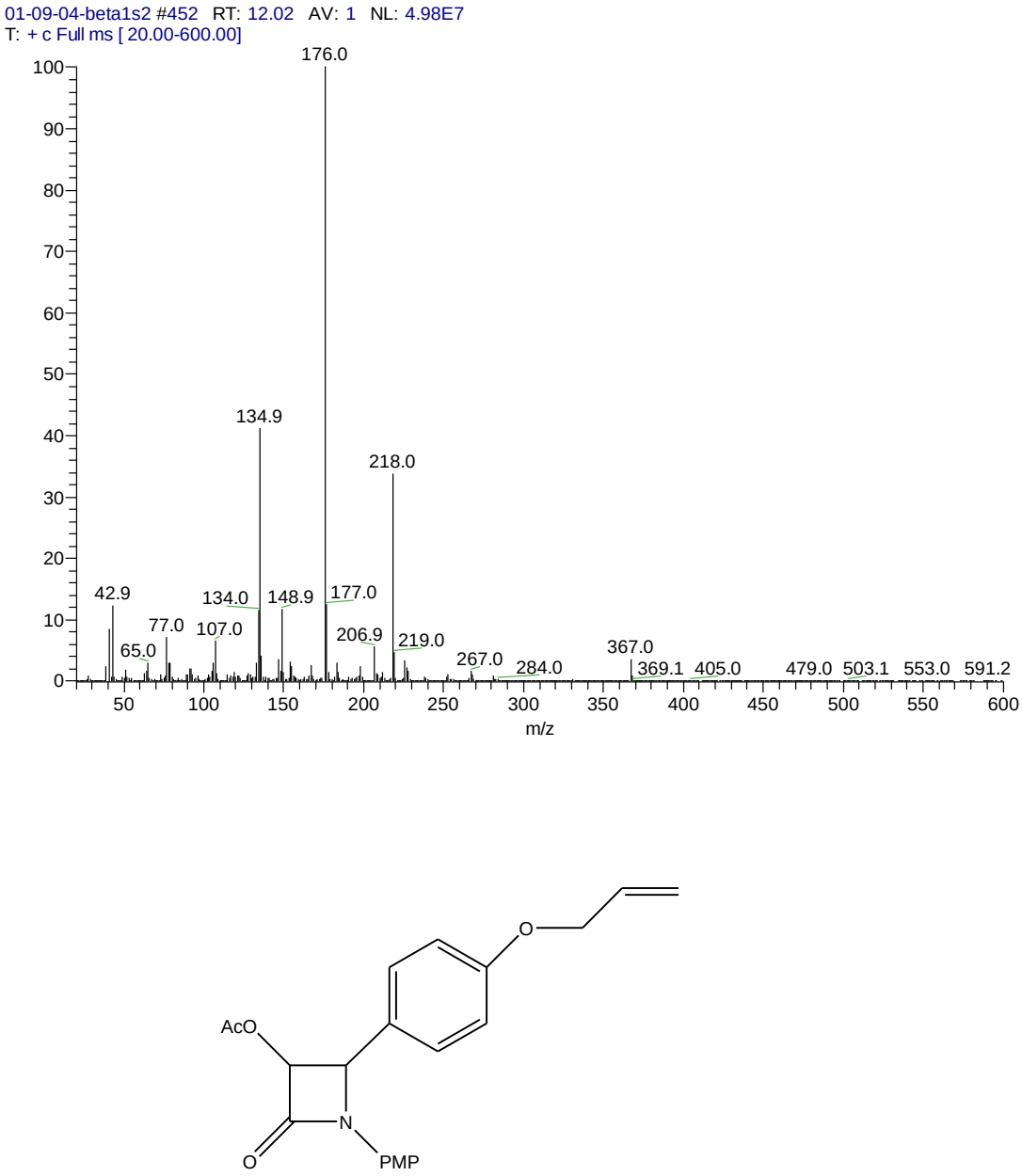


Şekil A. 1.9. (4-Bromo-benzyliden)-(4-metoksi-fenil)-amin bileşiğine ait mass spektrumu

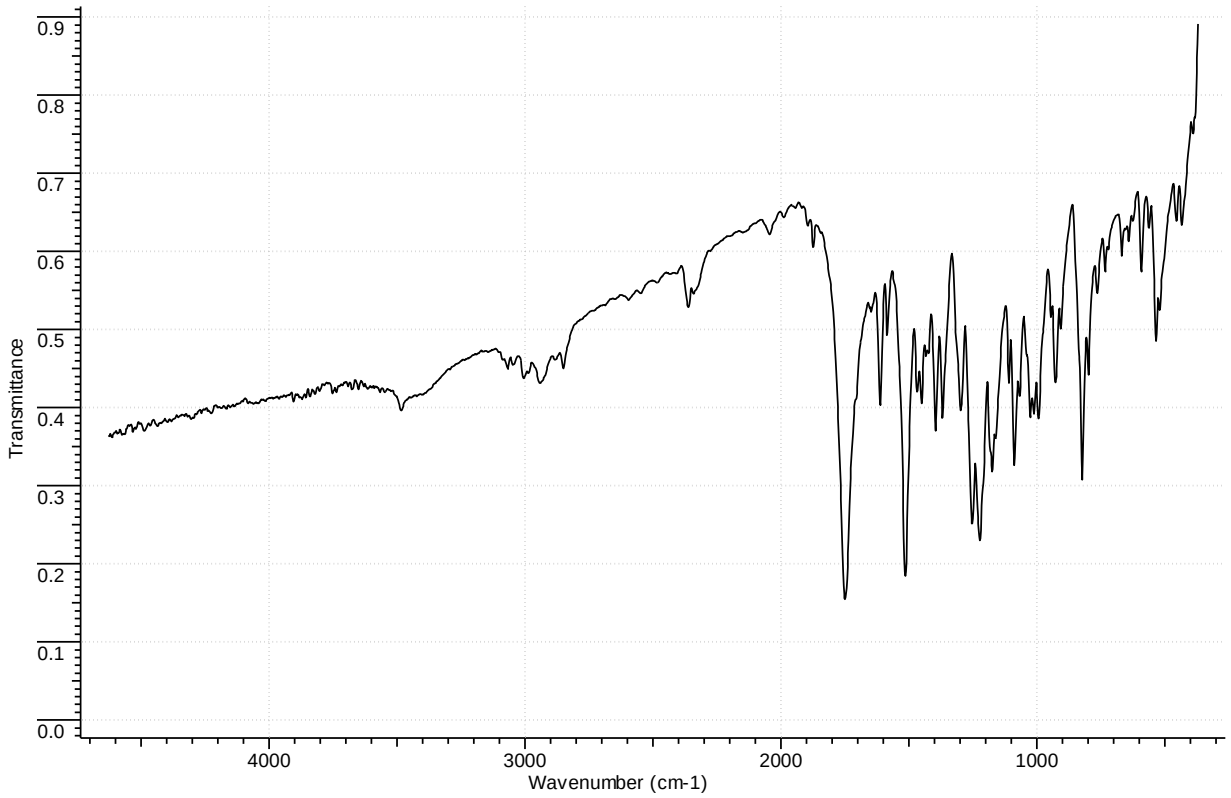


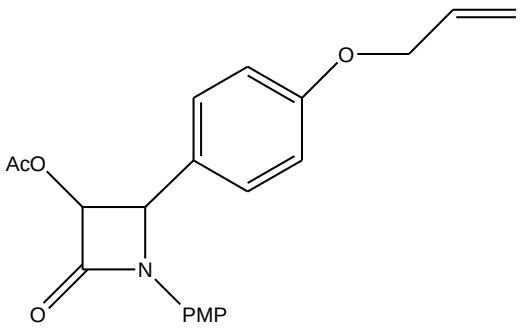


Şekil A. 1.10. (4-Bromo-benzyliden)-(4-metoksi-fenil)-amin bileşiğine ait IR spektrumu

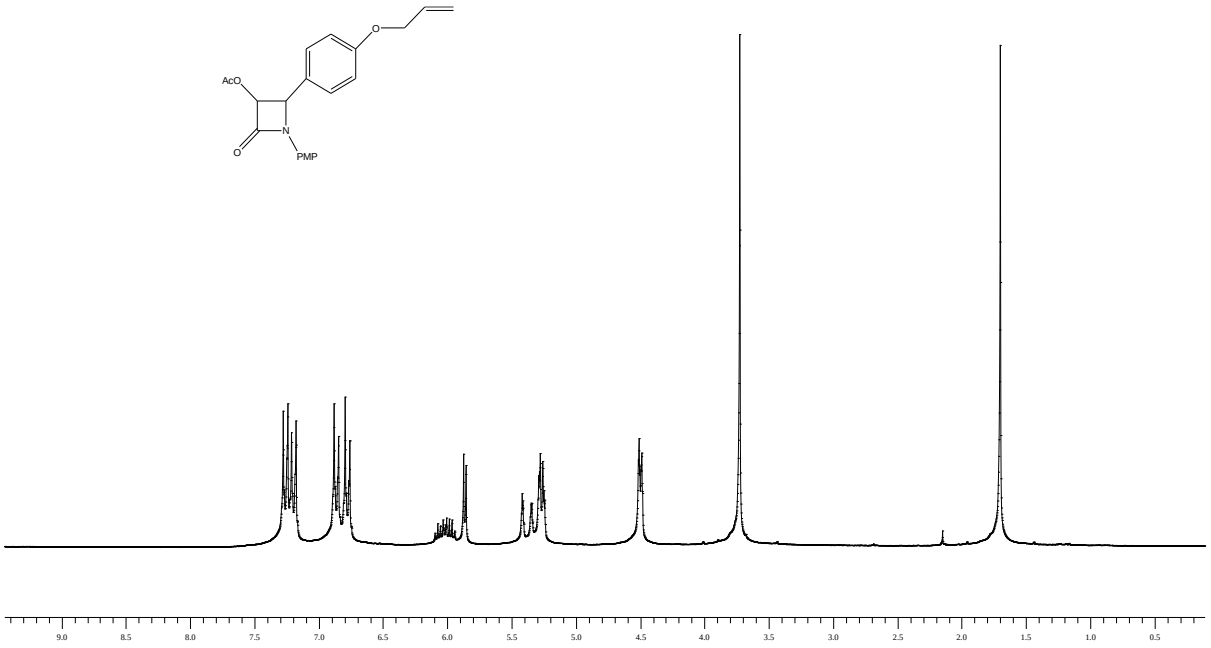


Şekil A.1.11. N-(p-metoksifenil)-3-asetoksi-4-(p-alliloksifenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait mass spektrumu

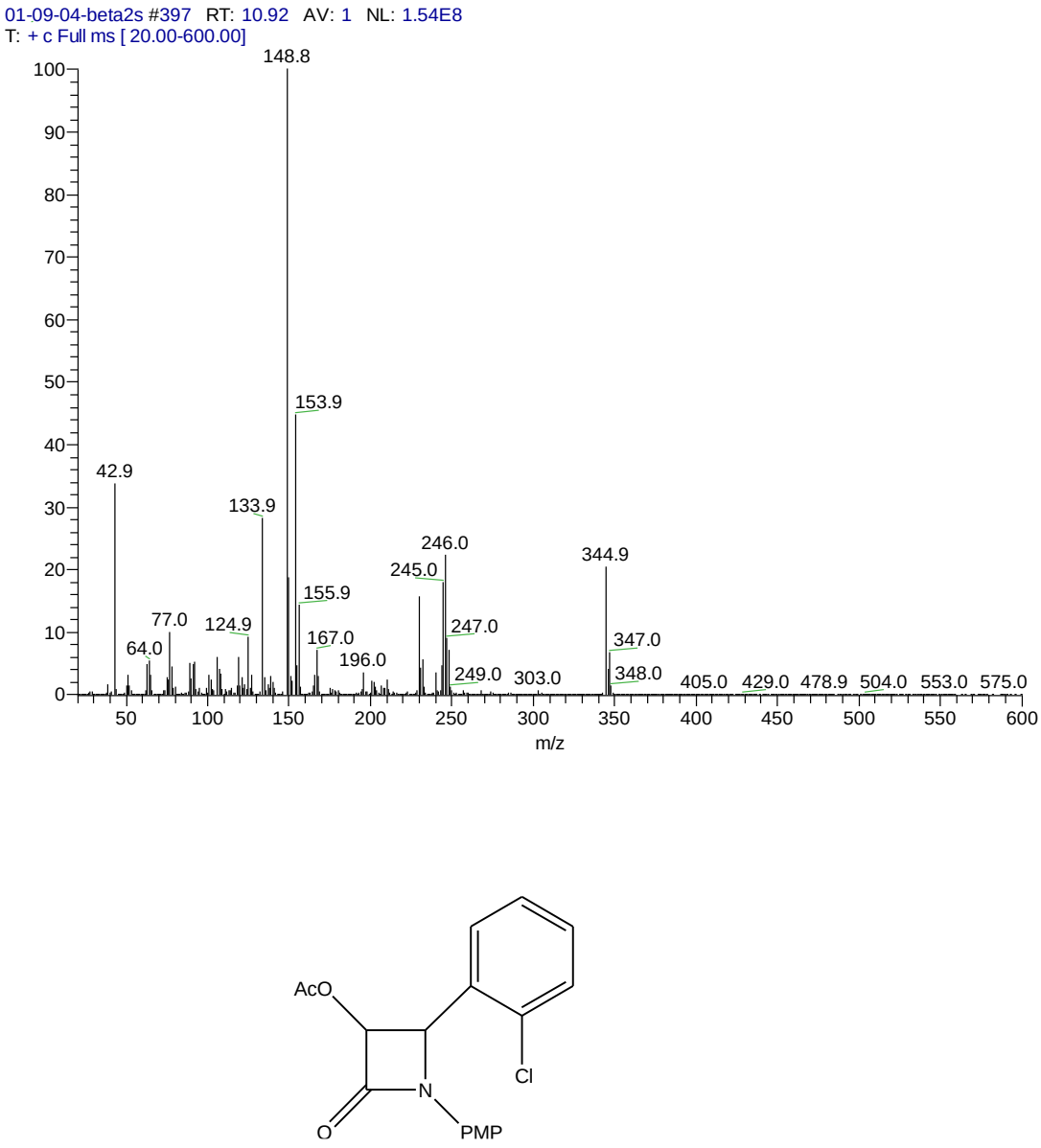




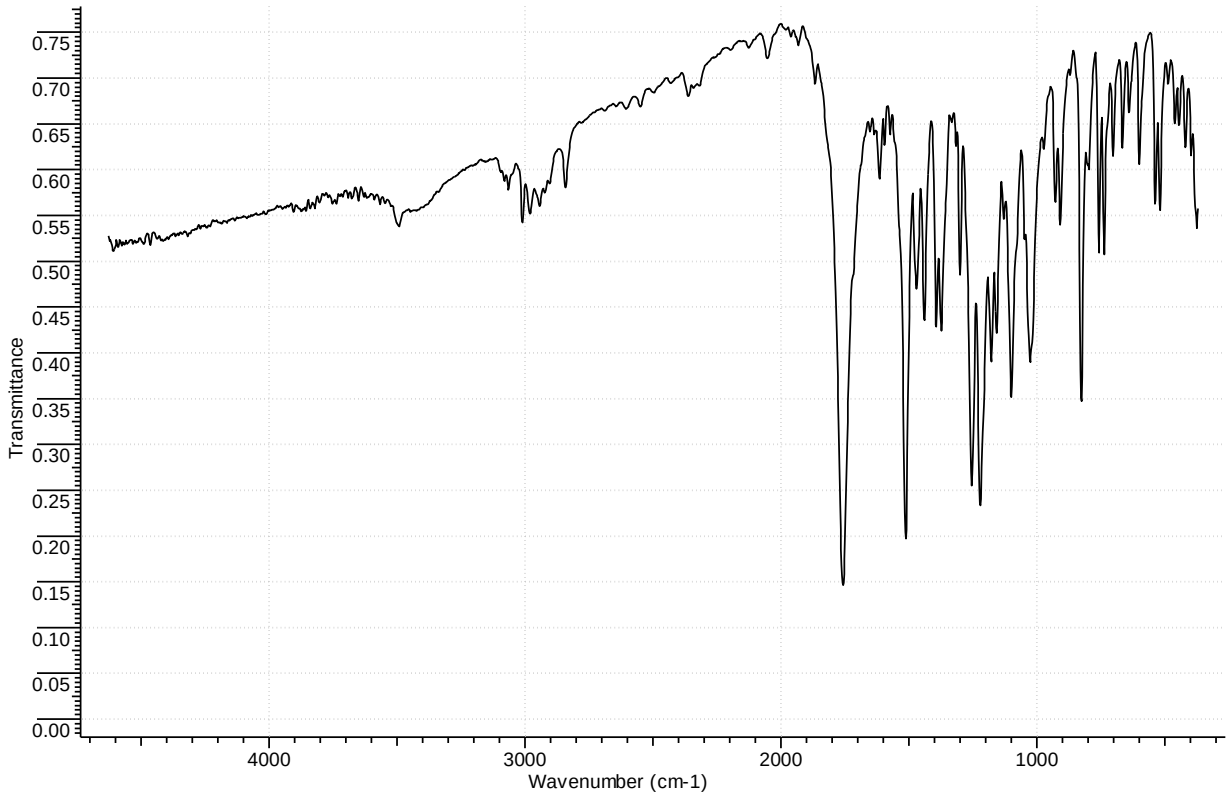
Şekil A.1.12. N-(p-metoksifenil)-3-asetoksi-4-(p-alliloksifenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait IR spektrumu

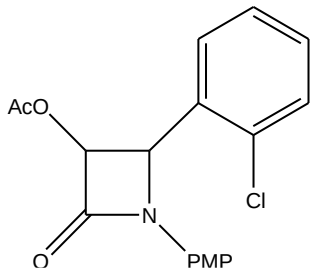


Şekil A.1.13. N-(p-metoksifenil)-3-asetoksi-4-(p-alliloksifenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait ^{1} H-NMR spektrumu

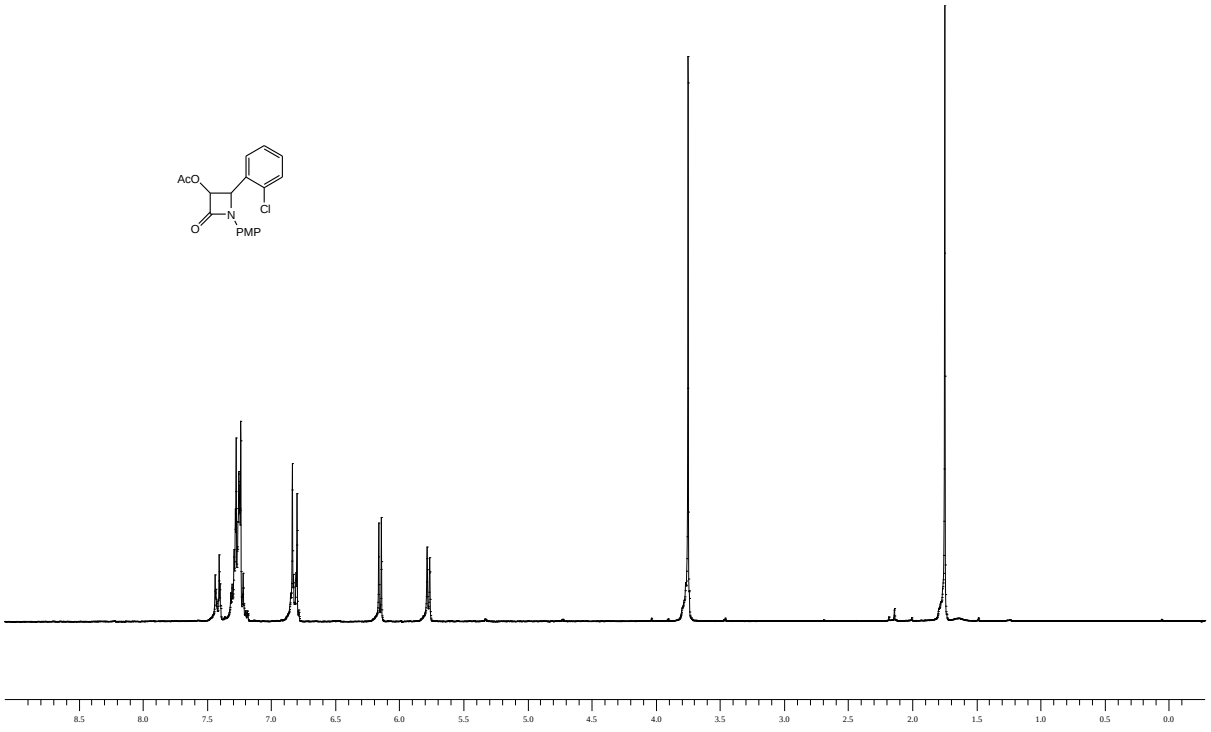


Şekil A.1.14. N-(p-metoksifenil)-3-asetoksi-4-(ortoklorofenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait mass spektrumu

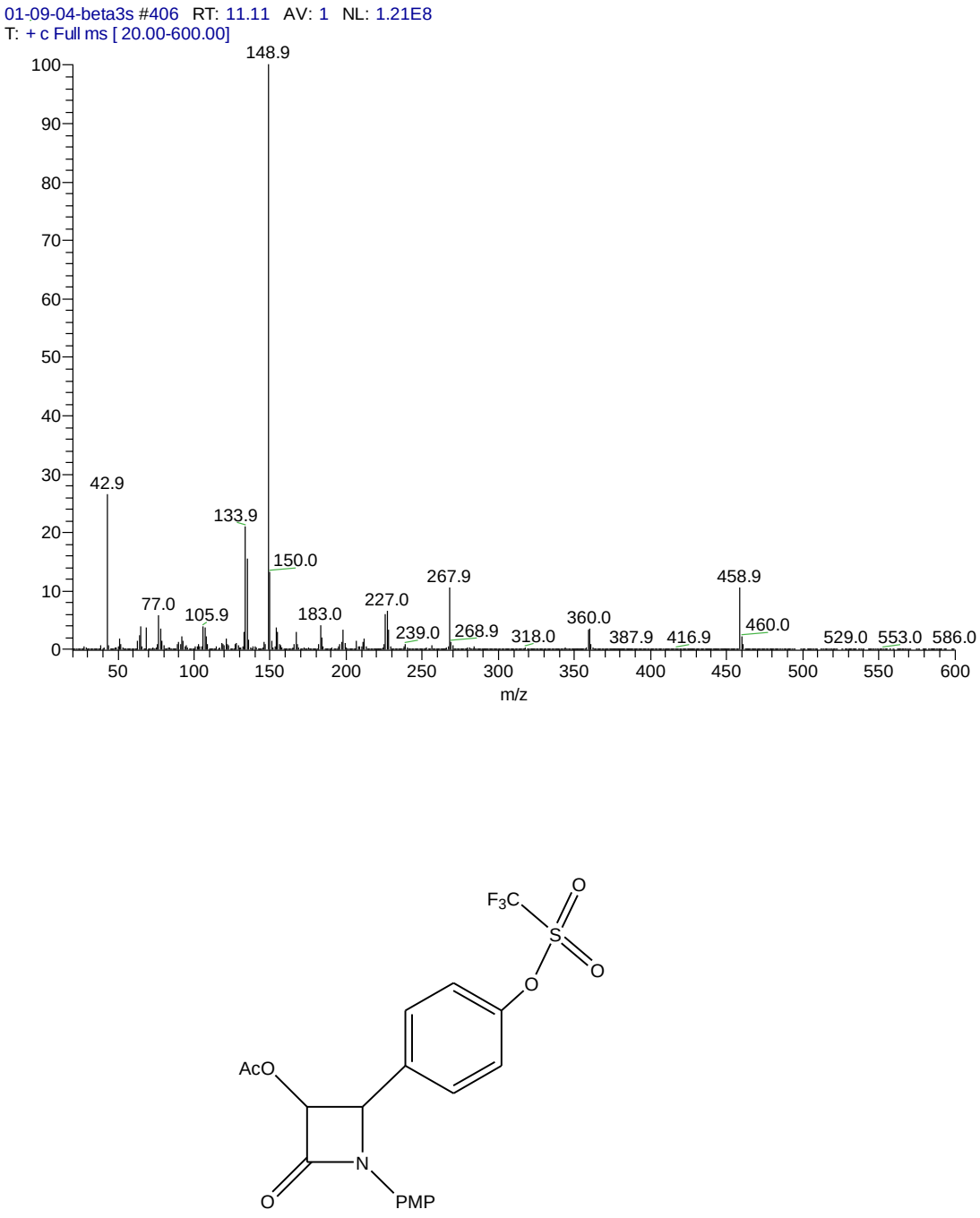




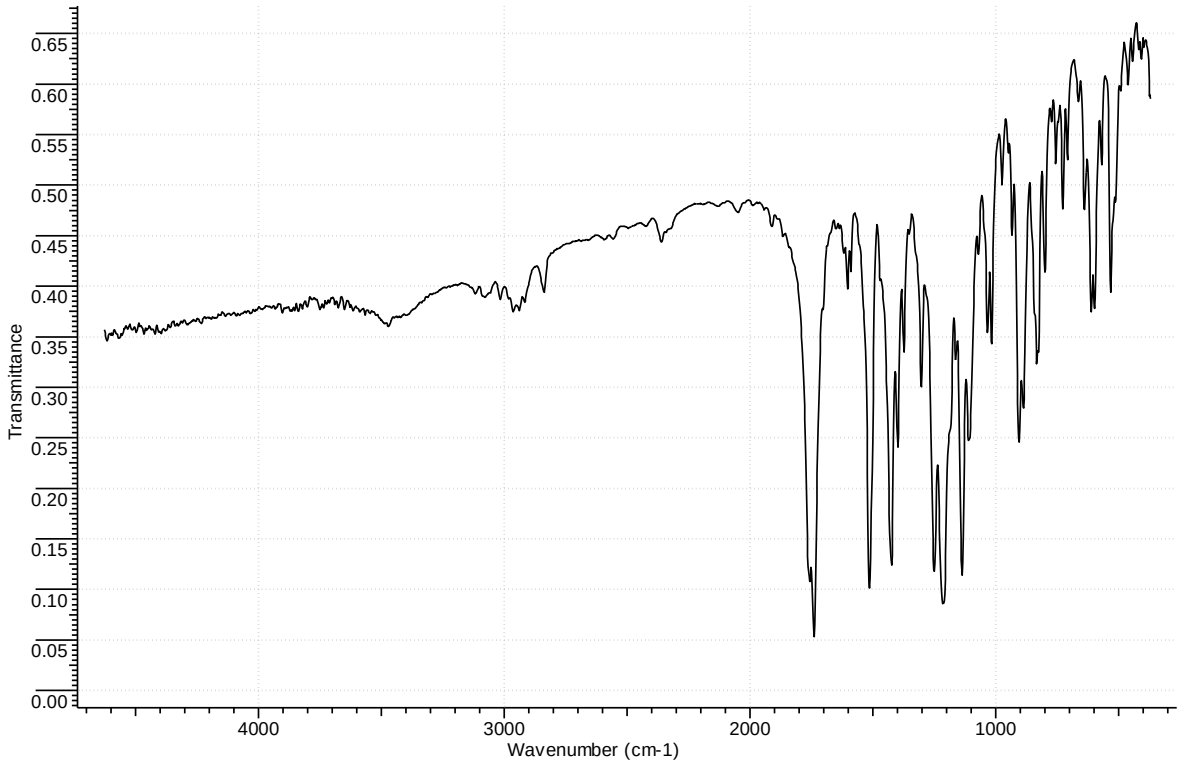
Şekil A.1.15. N-(p-metoksifenil)-3-asetoksi-4-(ortoklorofenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait IR spektrumu

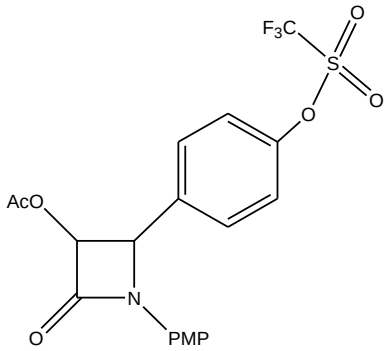


Şekil A.1.16. N-(p-metoksifenil)-3-asetoksi-4-(ortoklorofenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait ^{1} H-NMR spektrumu

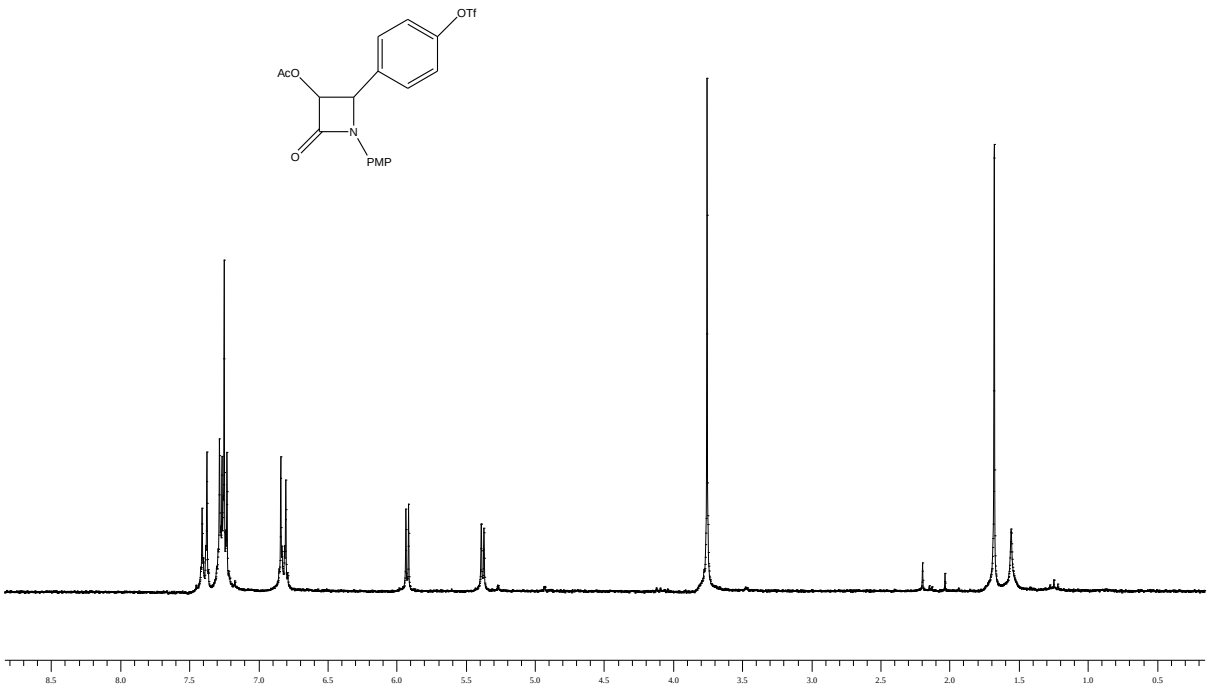


Şekil A.1.17. N-(p-metoksifenil)-3-asetoksi-4-(triflorometansulfonikasitfenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait mass spektrumu

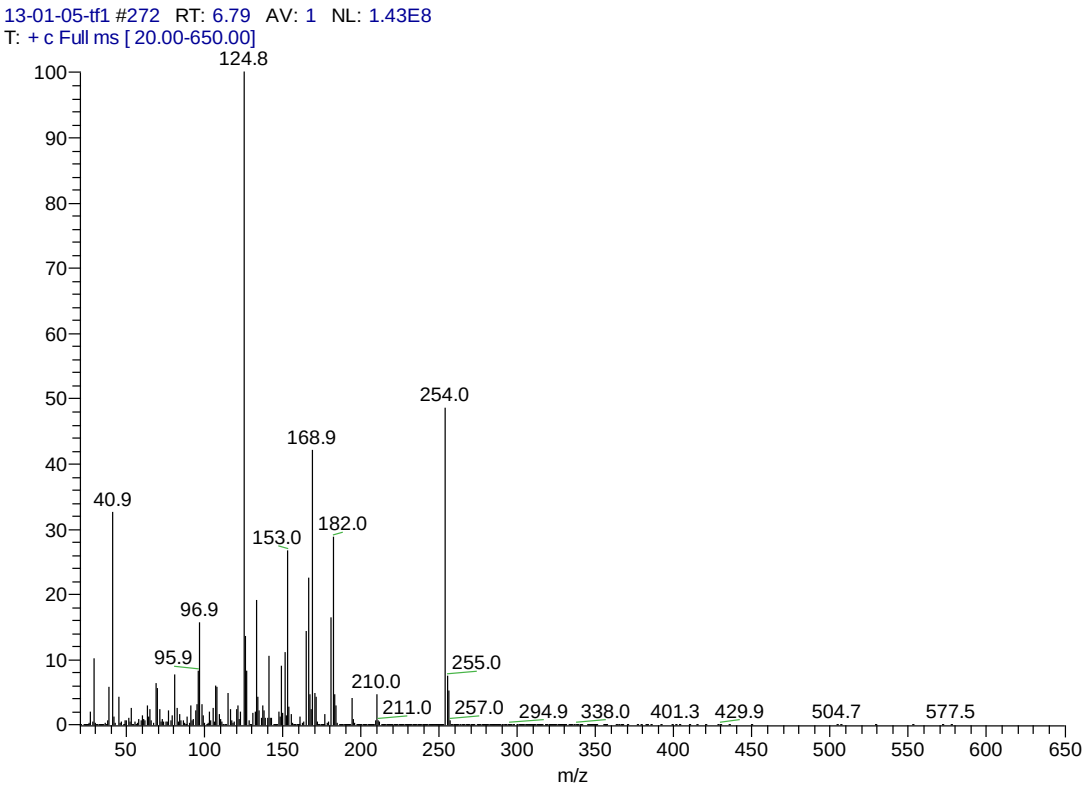


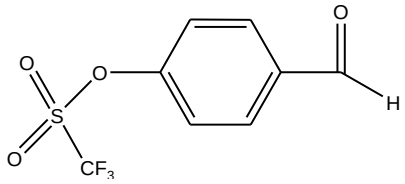


Şekil A.1.18. N-(p-metoksifenil)-3-asetoksi-4-(triflorometansulfonikasitfenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait IR spektrumu

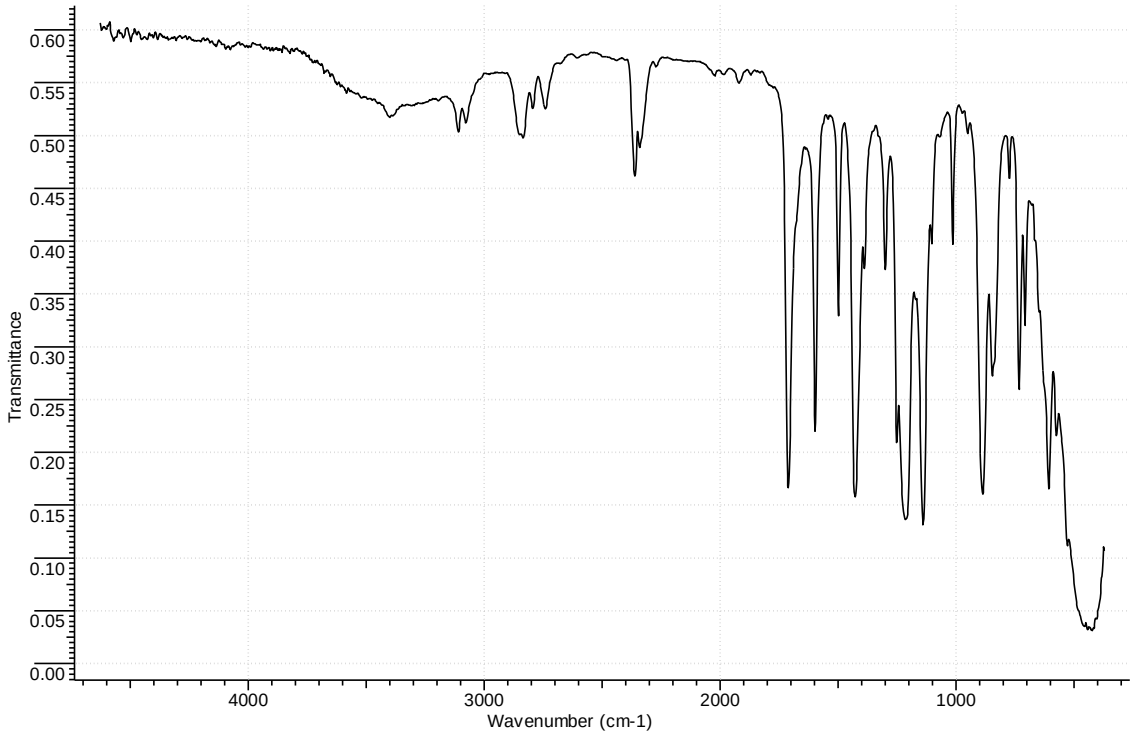


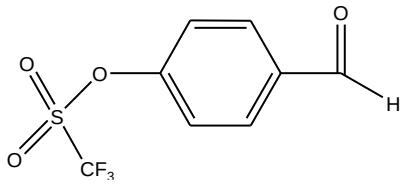
Şekil A.1.19. N-(p-metoksifenil)-3-asetoksi-4-(triflorometansulfonikasitfenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait ^{1} H-NMR spektrumu



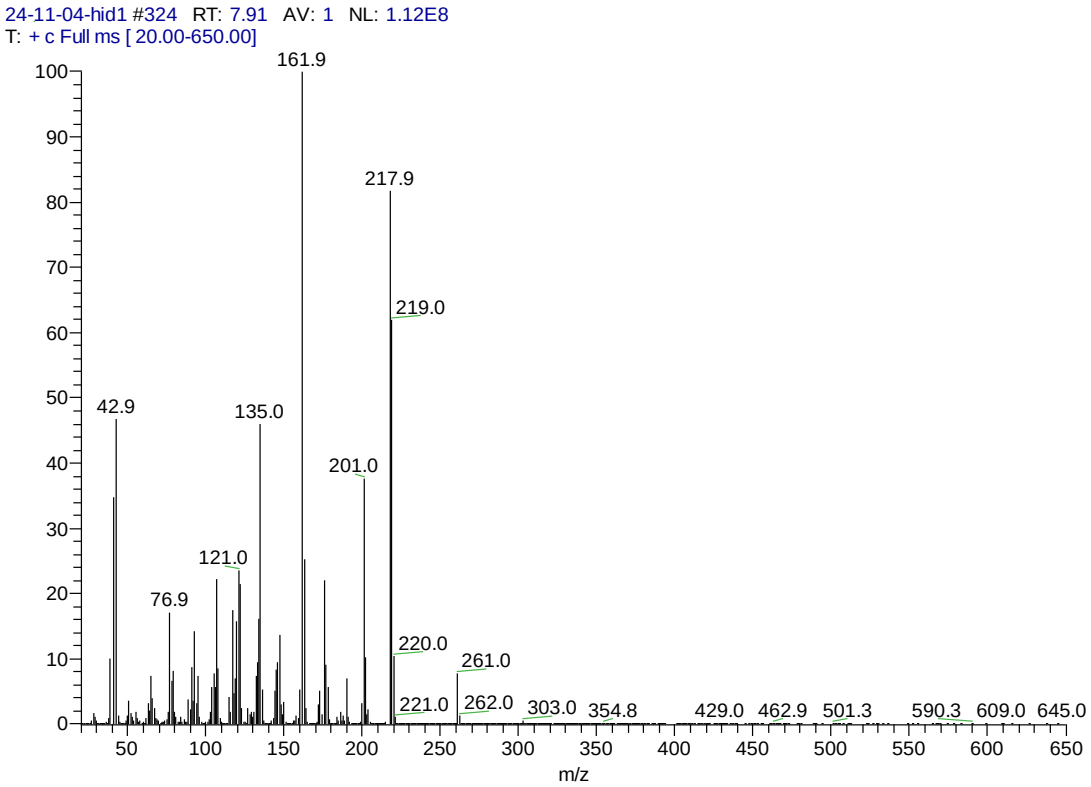


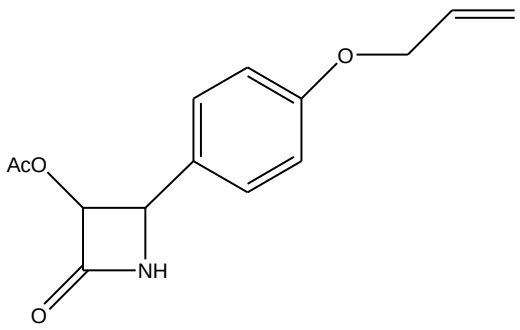
Şekil A.1.20. Trifloro-metanesulfonik asit 4-formil-fenil ester bileşiğine ait mass spektrumu



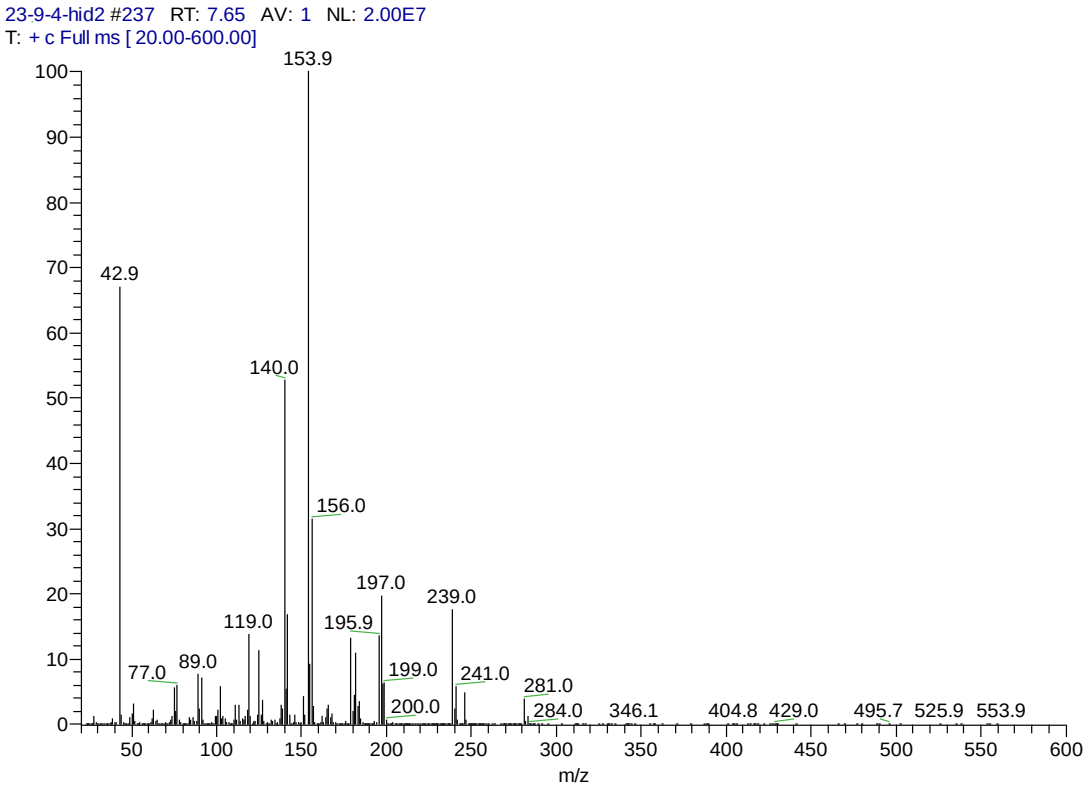


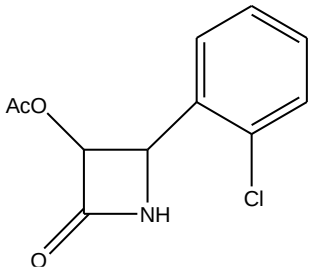
Şekil A.1.21. Trifloro-metanesulfonik asit 4-formil-fenil ester bileşiğine ait IR spektrumu



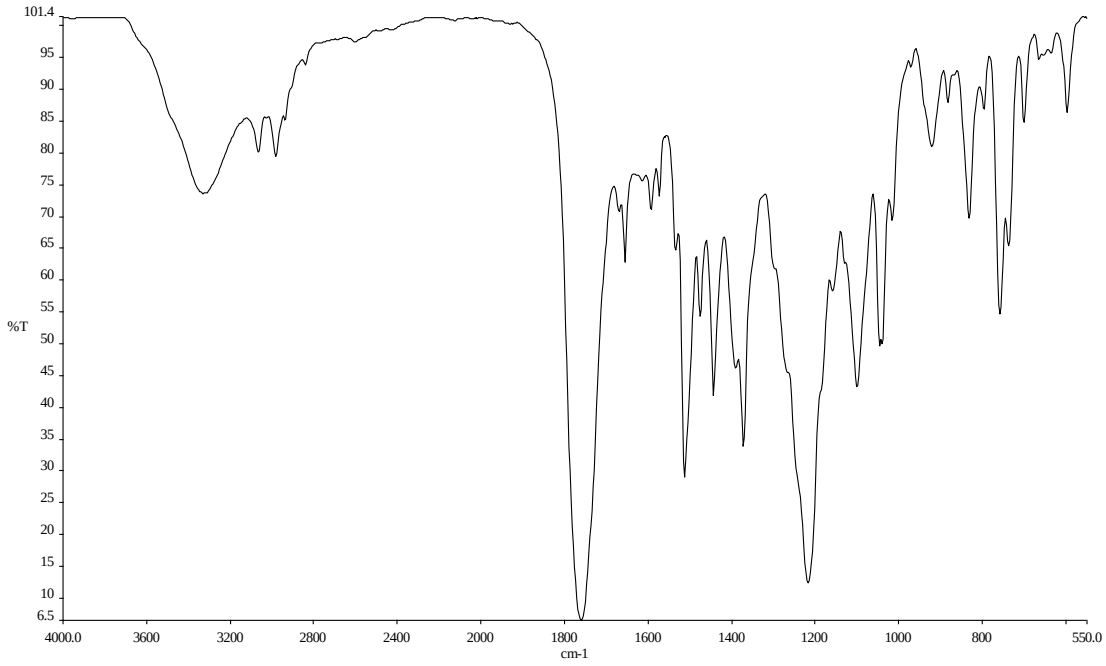


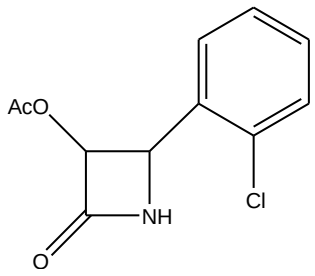
Şekil A.1.22. 3-asetoksi-4-(p-alliloksifenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait mass spektrumu



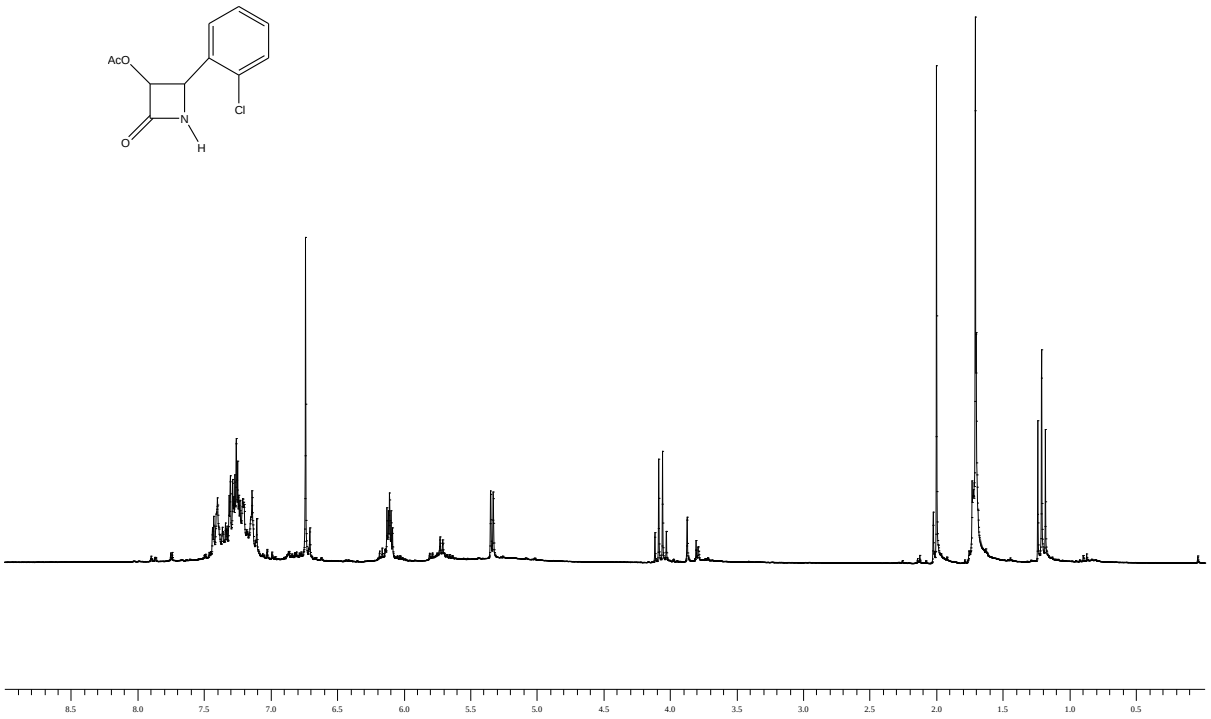


Şekil A.1.23. 3-asetoksi-4--(ortoklorofenil)- azetidin-2-on bileşiğine ait mass spektrumu

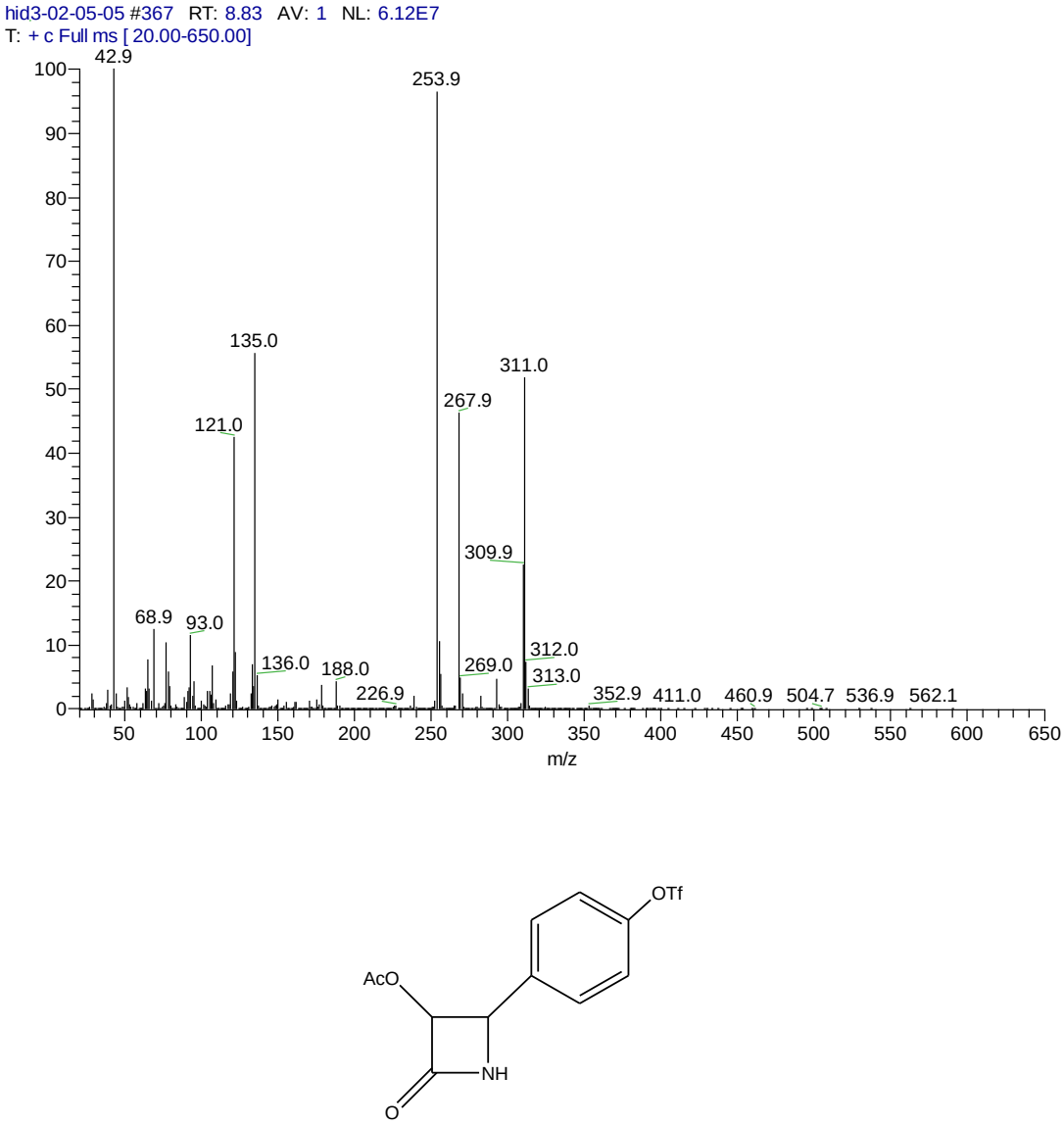




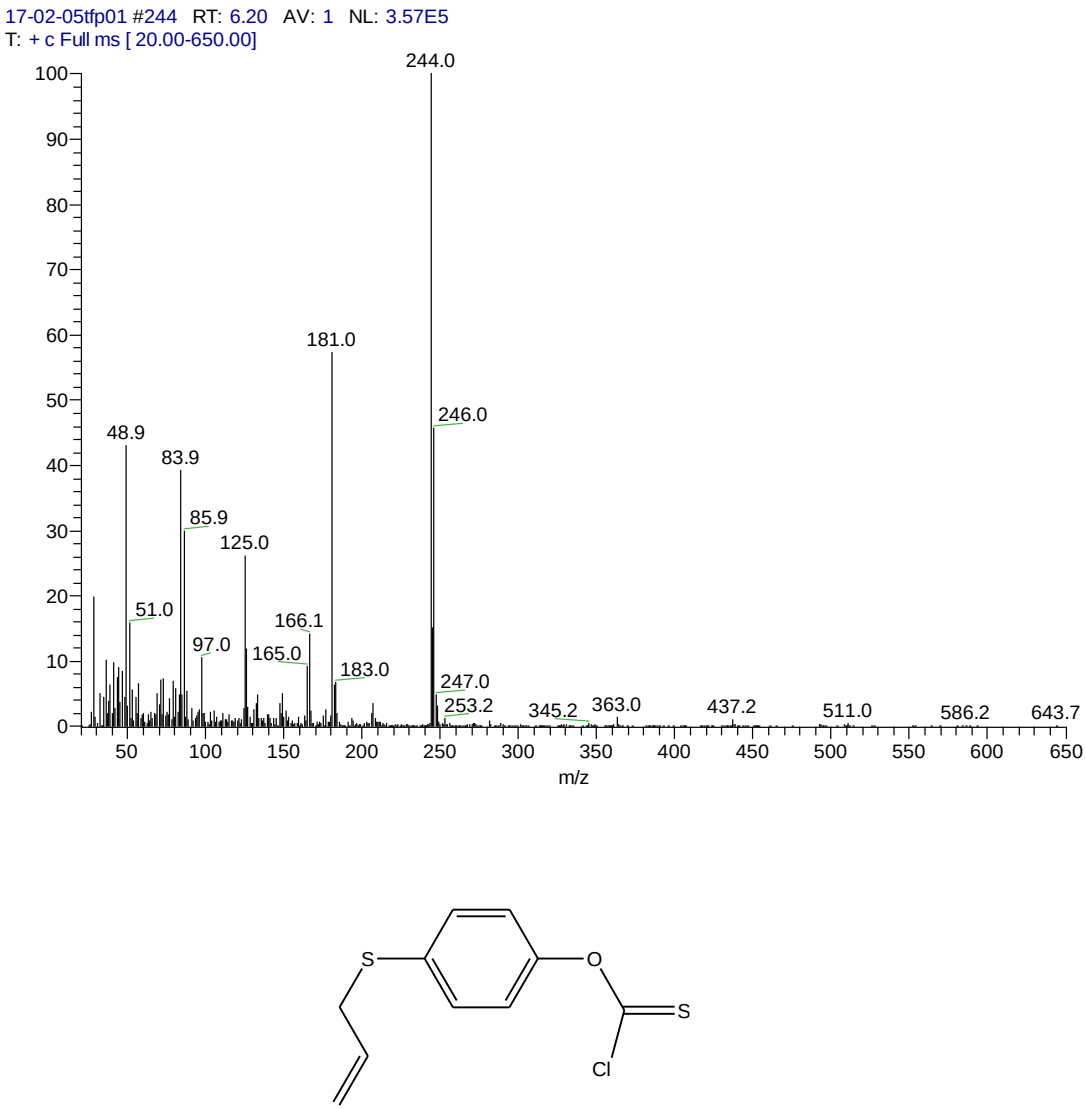
Şekil A.1.24. 3-asetoksi-4--(ortoklorofenil)- azetidin-2-on bileşiğine ait IR spektrumu



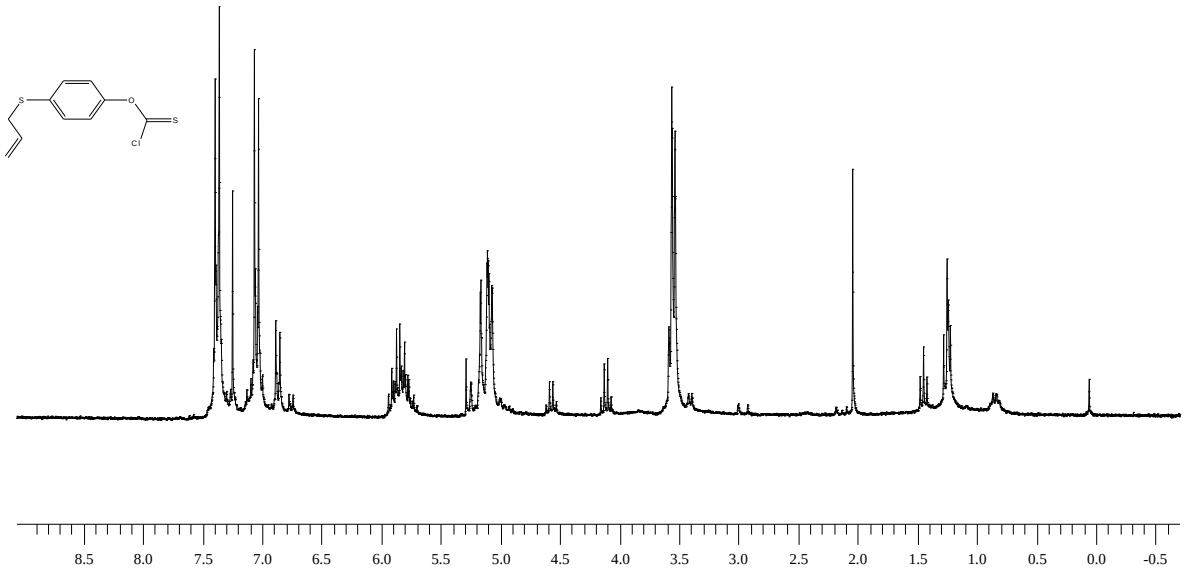
Şekil A.1.25. 3-asetoksi-4--(ortoklorofenil)- azetidin-2-on bileşiğine ait ^{1} H-NMR spektrumu



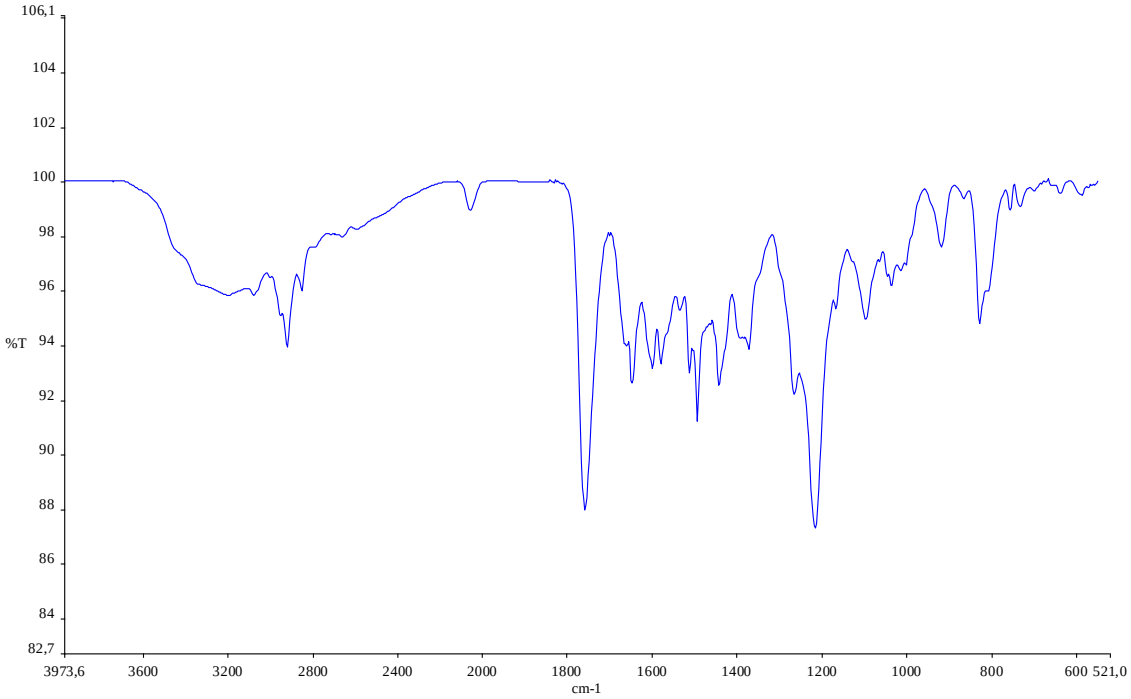
Şekil A.1.26. 3-asetoksi-4-(triflorometansulfonikasitfenil)-azetidin-2-on bileşiğine ait mass spektrumu

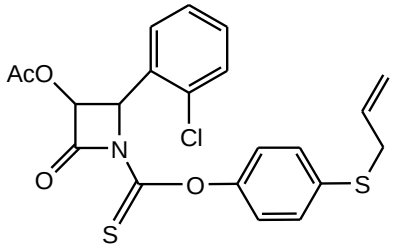


Şekil A.1.27. O-(p-alliltio)fenil-klorotionoformat bileşiğine ait mass spektrumu

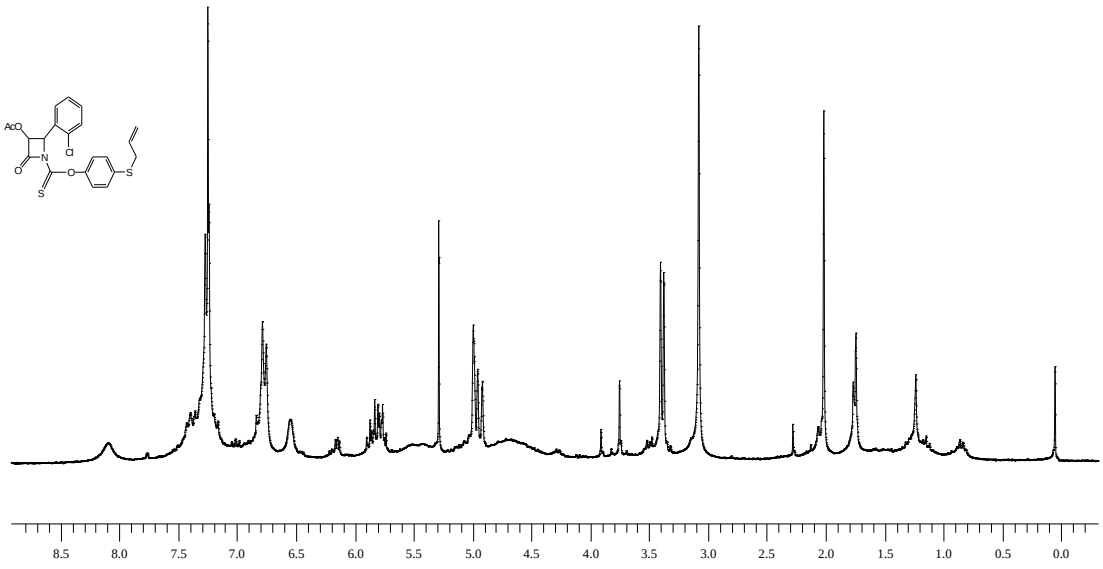


Şekil A.1.28. oksijen(p-alliltio)fenil-klorotionoformat bileşiğine ait ^{1} H-NMR spektrumu





Şekil A.1.29. N- [oksijen(p-alliltio)fenil-tiokarbonil]-3-asetoksi-4-(ortoklorfenil) azetidin-2-on bileşiğine ait IR spektrumu



Şekil A.1.30. N- [oksijen(p-alliltio)fenil-tiokarbonil]-3-asetoksi-4-(ortoklorfenil) azetidin-2-on ^{1} H-NMR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

01.08.1981 tarihinde Üsküdar'da doğdu. Orta ve lise eğitimini Gebze Anadolu Lisesi'nde tamamlayıp 1999 yılında mezun oldu. Aynı yıl İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ne girdi. 2003 yılında buradaki eğitimini tamamlayarak, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen-Bilimleri Enstitüsü Kimyagerlik programında yüksek lisans eğitimine başladı. Buradaki eğitimi halen devam etmektedir. Aynı zamanda Eczacıbaşı Esan adlı firmada Uzman Yardımcısı ünvanıyla görevini sürdürmektedir.