

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANTİNEOPLASTİK AKTİFLİĞE SAHİP
ELLİPTİSİN VE TÜREVLERİNİN SENTEZİ İÇİN
YENİ YOLLARIN ARAŞTIRILMASI

Mustafa GÖÇMENTÜRK

Aralık, 2013

İZMİR

**ANTİNEOPLASTİK AKTİFLİĞE SAHİP
ELLİPTİSİN VE TÜREVLERİNİN SENTEZİ İÇİN
YENİ YOLLARIN ARAŞTIRILMASI**

Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

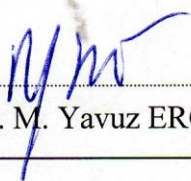
Mustafa GÖÇMENTÜRK

Aralık, 2013

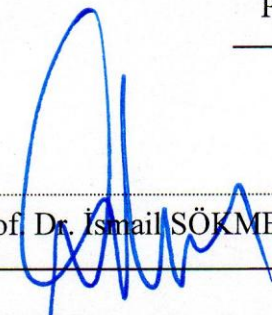
İZMİR

DOKTORA TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

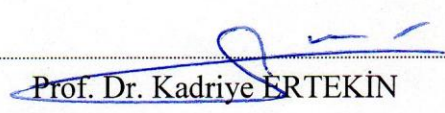
MUSTAFA GÖÇMENTÜRK, tarafından **PROF. DR. M. YAVUZ ERGÜN** yönetiminde hazırlanan “**ANTİNEOPLASTİK AKTİFLİĞE SAHİP ELLİPTİSİN VE TÜREVLERİNİN SENTEZİ İÇİN YENİ YOLLARIN ARAŞTIRILMASI**” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir doktora tezi olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. M. Yavuz ERGÜN

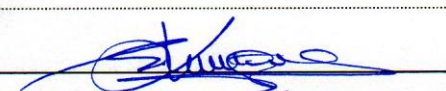
Yönetici

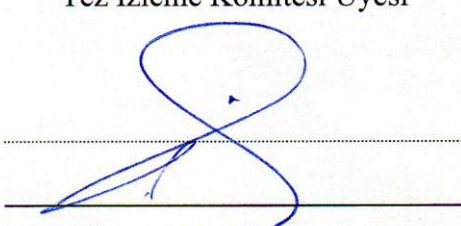

Prof. Dr. İsmail SÖKMEN

Tez İzleme Komitesi Üyesi


Prof. Dr. Kadriye ERTEKİN

Tez İzleme Komitesi Üyesi


Jüri Üyesi


Jüri Üyesi


Prof. Dr. Ayşe OKUR

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Danışmanım olarak tez konumu belirleyen, çalışmalarımın her aşaması boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, yardım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa Yavuz ERGÜN'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez izleme toplantılarım süresince beni yönlendiren ve her türlü bilgisini benimle paylaşan sayın hocalarım Prof. Dr. Kadriye ERTEKİN ve Prof. Dr. İsmail SÖKMEN'e teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca çalışmalarım boyunca benden yardımlarını esirgemeyen değerli çalışma arkadaşım Araş. Gör. Dr. Cevher GÜNDOĞDU HIZLIATEŞ'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmamın gerçekleştirilmesinde 2007.KB.FEN.25 numaralı proje ile, kimyasal maddeler ve spektral analizler için destek sağlayan Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım süresince bana destek olan, organik kimya laboratuvarında çalışan tüm arkadaşlarıma; iş hayatına adım attığım günden itibaren tezimi destekleyen ve yardımlarını esirgemeyen müdürlerime ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu süreçte beni yalnız bırakmayan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mustafa GÖÇMENTÜRK

ANTİNEOPLASTİK AKTİFLİĞE SAHİP ELLİPTİSİN VE TÜREVLERİNİN SENTEZİ İÇİN YENİ YOLLARIN ARAŞTIRILMASI

ÖZ

Alkaloitler, heterosiklik yapıda azot atomu içeren önemli biyolojik aktifliklere sahip bileşiklerdir. Alkaloitlerin biyolojik aktifliklerinin keşfedilmesinden sonra çok sayıda alkaloit bitkiden izole edilmiş ve karakterizasyonu yapılmıştır. Alkaloitlerin bitkilerden izolasyonu oldukça düşük verimlerde gerçekleştiği için önemli biyolojik aktifliğe sahip bu kompleks yapıların sentezi organik kimyacıların ilgi alanı olmuştur.

Elliptisin ve Olivasin alkaloitleri antitümör aktiviteye sahip önemli prido[4,3-b]karbazol yapısına sahip bileşiklerdir. Elliptisin ve türevlerinin çeşitli kanser hastalıklarına karşı oldukça etkili olması ve toksik yan etkilerinin az olması, bu bileşiklerin sentezi birçok kimyacının ilgisini çekmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda birçok sentez stratejisi geliştirilmiş, elliptisin ve türevleri sentezlenmiştir. Aynı zamanda bu bileşiklerin bazı türevlerinin önemli antineoplastik etki gösterdikleri saptanmıştır.

Bu çalışmada, heksahidro-1H-prido[4,3-b]karbazol-5(6H)-on iskeleti için yeni bir sentetik yol tanımlanmıştır. Son basamakta nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu ile tetrasiklik yapının sentezi başarılmıştır. Ayrıca, bir çok yeni tetrahidrokarbazol türevinin de sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, proton NMR, karbon 13 NMR, element analiz ve MS spektroskopik teknikleri ile aydınlatılmıştır.

Anahtar kelimeler : Alkaloit, elliptisin, antineoplastik.

INVESTIGATION OF NEW APPROACHES FOR THE SYNTHESIS OF THE ANTINEOPLASTIC ELLIPTICINE AND DERIVATIVES

ABSTRACT

Alkaloids, which have important biological activities, include nitrogen atoms in their heterocyclic structure. Many of alkaloids are isolated and characterized from plants after their biological activities illuminated. Their isolation yield is lower than synthesis of them so chemists interested in laboratory studies.

Ellipticine and Olivacine alkaloids, which have antitumor activity, are important alkaloids in pyrido[4,3-*b*]carbazole structure. Ellipticine and derivatives are very effective against cancer diseases. Their toxic effects are less than the other alkaloids, so the chemists interested in with them. Ellipticine and derivatives were synthesized after many studies. Also some derivatives of these compounds have antineoplastic properties.

In this study, a new synthetic route for the synthesis of hexahydro-1*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazol-5(6*H*)-one skeleton was described. Construction of the tetracyclic structure was achieved by nucleophilic substitution reaction in the last step. Also many new tetrahydrocarbazole derivatives were synthesized. Synthesized compounds were purified by using chromatographic methods and their structures were identified by using FT-IR, proton NMR, carbon 13 NMR, MS spectroscopy.

Keywords : Alkaloid, ellipticine, antineoplastic.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
DOKTORA TEZİ SINAV SONUÇ FORMU	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZ	iv
ABSTRACT.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ.....	xiii

BÖLÜM BİR – GİRİŞ 1

1.1 Alkaloidler.....	2
1.1.1 Alkaloidlerin Tanımı	2
1.1.2 Alkaloidlerin Özellikleri.....	3
1.1.3 Alkaloidlerin Tarihi	4
1.1.4 Alkaloidlerin Dağılımı.....	5
1.1.5 Alkaloidlerin Ekstraksiyonu	6
1.1.6 Alkaloidlerin Tanınma Testleri	8
1.1.7 Alkaloidlerin Bitkilerdeki Fonksiyonları.....	8
1.1.8 Alkaloidlerin Yapıları ve Sınıflandırmaları.....	10
1.1.9 Alkaloidlerin Farmakolojik Kullanımları.....	12
1.2 İndol Alkaloidleri	13
1.2.1 İndolaminler.....	14
1.2.2 Harman Alkaloidleri	14
1.2.3 Elliptisin Alkaloidleri	15
1.2.4 Rauwolfia Alkaloidleri	15
1.2.5 Oksindol Alkaloidleri	16
1.2.6 Aspidosperma Alkaloidleri.....	16
1.2.7 Vinka Alkaloidleri	17
1.2.8 Striknos Alkaloidleri	17
1.2.9 Karbazol Alkaloidleri	18

1.3 Eliptisin Alkaloidleri	19
1.3.1 Eliptisin ve Türevlerinin Antitümör Aktivlikleri	20
1.3.2 Eliptisin ve Türevlerinin Sentezi	23
1.3.2.1 B Tipi Sentez.....	25
1.3.2.2 C Tipi Sentez.....	26
1.3.2.3 B+C Tipi Sentez.....	26
1.3.2.4 D Tipi Sentez	27
BÖLÜM İKİ – MATERYAL VE YÖNTEM.....	30
2.1 Tezin Amacı	30
2.2 Çalışmanın Genel Şeması.....	30
2.3 Sentez Planı	32
2.4 Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar	33
2.5 Deneysel Kısım	33
2.5.1 Etil 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat.....	33
2.5.2 Etil 1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat.....	34
2.5.3 Etil 2,3,4,9-tetrahidrospiro[karbazol-1,2'-[1,3]ditiyolan]-3-karboksilat	35
2.5.4 2,3,4,9-tetrahidrospiro[karbazol-1,2'-[1,3]ditiyolan]-3-karboksilik asit	36
2.5.5 Metil 2-(2,3,4,9-tetrahidrospiro[karbazol-1,2'-[1,3]ditiyolan]-3-il karboks	
amido)asetat.....	37
2.5.6 Metil {[1-(1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) karbonil] amino}	
asetat	38
2.5.7 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilik asit.....	39
2.5.8 Metil 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksamido)asetat	40
2.5.9 2-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metilamino)etanol.....	41
2.5.10 2-(N-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) metil) fenilsülfonamido) etil	
metan sülfonat.....	42
2.5.11 2-(N-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) metil) fenilsülfonamido) etil	
benzensülfonat	43
2.5.12 2-(N-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) metil) fenilsülfonamido) etil	
p-toluen sülfonat	44

2.5.13 2-(N-((1-Okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil) fenil sülfon amido) etilmetansülfonat	45
2.5.14 2-(N-((1-Okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) metil) fenil sülfon amido)etilbenzensülfonat.....	46
2.5.15 2-(N-((1-Okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil) fenilsülfon amido) etil p-toluen sülfonat.....	47
2.5.16 2-(fenil sülfonil)-2,3,4,4a,11,11a-heksahidro-1H-prido[4,3-b] karbazol-5(6H)-on	48

BÖLÜM ÜÇ – SONUÇLAR 50

3.1 Yapısal Analiz Sonuçları.....	50
3.2 Deneysel Bulgular	50
3.2.1 Etil 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat Bileşiğinin Yapısal Verileri.....	51
3.2.2 Etil 1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat Bileşiğinin Yapısal Verileri.....	53
3.2.3 Etil 2,3,4,9-tetrahidrospiro[karbazol-1,2'-[1,3]dithiyolan]-3-karboksilat Bileşiğinin Yapısal Verileri	55
3.2.4 2,3,4,9-tetrahidrospiro[karbazol-1,2'-[1,3]dithiyolan]-3-karboksilik asit Bileşiğinin Yapısal Verileri	57
3.2.5 Metil 2-(2,3,4,9-tetrahidrospiro[karbazol-1,2'-[1,3]ditiyolan]-3-il karboks amido) asetat Bileşiğinin Yapısal Verileri.....	59
3.2.6 Metil{[(1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) karbonil] amino} asetat Bileşiğinin Yapısal Verileri	61
3.2.7 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilik asit Bileşiğinin Yapısal Verileri.....	63
3.2.8 Metil 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksamido) asetat Bileşiğinin Yapısal Verileri	65
3.2.9 2-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metilamino)etanol Bileşiğinin Yapısal Verileri.....	66

3.2.10 2-(N-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) metil) fenilsülfonamido) etil metan sülfonat Bileşiğinin Yapısal Verileri	67
3.2.11 2-(N-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) metil) fenilsülfonamido) etil benzensülfonat Bileşiğinin Yapısal Verileri	68
3.2.12 2-(N-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil) fenilsülfonamido) etil p-toluen sülfonat Bileşiğinin Yapısal Verileri.....	69
3.2.13 2-(N-((1-Okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil)fenil sülfon amido) etil metan sülfonat Bileşiğinin Yapısal Verileri	70
3.2.14 2-(N-((1-Okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil)fenil sülfon amido) etil benzensülfonat Bileşiğinin Yapısal Verileri	71
3.2.15 2-(N-((1-Okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil)fenil sülfon amido)etil p-toluensülfonat Bileşiğinin Yapısal Verileri.....	73
3.2.16 2-(fenil sülfonil)-2,3,4,4a,11,11a-heksahidro-1H-prido[4,3-b]karbazol-5(6H)-on Bileşiğinin Yapısal Verileri	74
BÖLÜM DÖRT – TARTIŞMA VE YORUM	78
KAYNAKLAR	81

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1 Bir proto-alkaloit olarak efedrin, tipik bir alkaloit olan kinin ve sentetik bir alkaloit eroin.....	2
Şekil 1.2 <i>Strychnos nux-vomica</i> (kargabüken) ağacından elde edilen ve bir dönem zehir olarakta kullanılmış olan N-oksit alkaloit striknin	3
Şekil 1.3 İlk izole edilen alkaloitler morfin ve narkotin	4
Şekil 1.4 Antikanser ilacı olarak kullanılan <i>Catharanthus</i> alkaloiti vinblastin	5
Şekil 1.5 Orta ve Güney Amerika’da yaşayan ‘Golden Frog’ tarafından sentezlenen, bilinen en etkili zehirden 250 kat daha zehirli olan bir alkaloit batrakotoksin	6
Şekil 1.6 Benzen ve pirol halkasının kondenzasyonu ile oluşan indol ve izoindol ..	14
Şekil 1.7 Triptofan ve serotonin	14
Şekil 1.8 β -karbolin ve harmin	15
Şekil 1.9 Elliptisin ve olivasin	15
Şekil 1.10 Reserpin	16
Şekil 1.11 Oksindol iskeleti	16
Şekil 1.12 <i>Aspidosperma quebracho-blanco</i> ve aspidospermin	17
Şekil 1.13 Vinkristin ve vindesin	17
Şekil 1.14 Striknin ve <i>Strychnos nux-vomica</i> tohumları	18
Şekil 1.15 Mukolidin ve mukolin’in toplam sentezi	19
Şekil 1.16 <i>Ochrosia elliptica</i>	20
Şekil 1.17 Elliptisin (5,11-dimetil-6H-prido[4,3-b]karbazol)	20
Şekil 1.18 Telomerik DNA’ya elliptisin bağlanması (Ghosh, 2013)	22
Şekil 1.19 Telomeraz enzimi varlığında ve yokluğunda telomerlerin durumu (Nobel Tıp Ödülü Basın Duyurusu, 2009)	23
Şekil 1.20 Elliptisin halka oluşumuna dayalı sentez tipleri	24
Şekil 1.21 B Tipi sentez planı	25
Şekil 1.22 C Tipi sentez	26
Şekil 1.23 B+C Tipi sentez	27
Şekil 1.24 D Tipi sentez	28
Şekil 1.25 ($\pm$)-guatambuine bileşiğinin toplam sentezi (Bennasar, 2006)	29

Şekil 1.26 G-protein bağlı reseptör inhibitörü toplam sentezi (Koppitz, 2006)	29
Şekil 2.1 Sentez planı ve koşullar	32
Şekil 2.2 Etil 2,3,4,9- tetrahidro- 1H- karbazol -3- karboksilat bileşiğinin toplam sentezi	33
Şekil 2.3 Etil 1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat bileşiğinin toplam sentezi	34
Şekil 2.4 Etil 2,3,4,9-tetrahidrospiro[karbazol-1,2'-[1,3]ditiyolan] -3- karboksilat bileşiğinin toplam sentezi	35
Şekil 2.5 2,3,4,9-tetrahidrospiro[karbazol-1,2'-[1,3]ditiyolan] -3- karboksilik asit bileşiğinin toplam sentezi	36
Şekil 2.6 Metil 2-(2,3,4,9-tetrahidrospiro[karbazol-1,2'-[1,3]ditiyolan]-3-il karboks amido) asetat bileşiğinin toplam sentezi	37
Şekil 2.7 Metil 2-(1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksamido) asetat bileşiğinin toplam sentezi	38
Şekil 2.8 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol -3- karboksilik asit bileşiğinin toplam sentezi	39
Şekil 2.9 Metil 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksamido)asetat bileşiğinin toplam sentezi	40
Şekil 2.10 2-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) metilamino) etanol bileşiğinin toplam sentezi	41
Şekil 2.11 2-(N-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) metil) fenilsülfonamido) etil metan sülfonat bileşiğinin toplam sentezi	42
Şekil 2.12 2-(N-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) metil) fenilsülfonamido) etil benzensülfonat bileşiğinin toplam sentezi	43
Şekil 2.13 2-(N-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) metil) fenilsülfonamido etil p-toluen sülfonat bileşiğinin toplam sentezi	44
Şekil 2.14 2-(N-((1-Okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) metil) fenil sülfon amido)etil metan sülfonat bileşiğinin toplam sentezi	45
Şekil 2.15 2-(N-((1-Okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) metil) fenil sülfon amido) etil benzen sülfonat bileşiğinin toplam sentezi	46
Şekil 2.16 2-(N-((1-Okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) metil) fenil sülfon amido) etil p-toluen sülfonat bileşiğinin toplam sentezi	47

Şekil 2.17 2-(fenil sülfonil)-2,3,4,4a,11,11a-heksahidro-1H-prido[4,3-b]karbazol-5(6H)-on bileşiğinin toplam sentezi	48
Şekil 3.1 1 nolu bileşiğin IR spektrumu	51
Şekil 3.2 1 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	52
Şekil 3.3 2 nolu bileşiğin IR spektrumu	53
Şekil 3.4 2 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	54
Şekil 3.5 3 bileşiğinin IR spektrumu	55
Şekil 3.6 3 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	56
Şekil 3.7 4 bileşiğinin IR spektrumu	57
Şekil 3.8 4 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	58
Şekil 3.9 5 bileşiğinin IR spektrumu	59
Şekil 3.10 5 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	60
Şekil 3.11 6 bileşiğinin IR spektrumu	61
Şekil 3.12 6 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	62
Şekil 3.13 9 bileşiğinin IR spektrumu	63
Şekil 3.14 9 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	64
Şekil 3.15 10 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	65
Şekil 3.16 11 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	66
Şekil 3.17 12a bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	67
Şekil 3.18 12b bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	68
Şekil 3.19 13c bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	69
Şekil 3.20 13a bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	70
Şekil 3.21 13b bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	71
Şekil 3.22 13b bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	72
Şekil 3.23 13c bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	73
Şekil 3.24 14 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	74
Şekil 3.25 14 bileşiğinin kütle spektrumu	75
Şekil 3.26 14 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	76
Şekil 3.27 14 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	77
Şekil 4.1 Yeni sentez yolları	80

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1.1 Alkaloidler türleri ve bulundukları bitkiler	10
Tablo 1.1 Alkaloidler türleri ve bulundukları bitkiler (devamı)	11
Tablo 1.2 İlaç olarak farmakopelere girmiş alkaloidler, etkileri ve üretici firmalar...	13

BÖLÜM BİR

GİRİŞ

Alkaloitler, fizyolojik etkileri ve karmaşık kimyasal yapılarıyla bulundukları bitkilerin diğer bitkilerden farklı olmasını sağlar. Bu bitkilerde bulunan alkaloitlerin tek ortak noktaları ise yapılarında bulunan azot atomudur. Bu nedenle alkaloitlerin biyogenezlerine, taksonomideki önemlerine ve bitkilerdeki fizyolojik rollerine ilişkin sorular, belirli özelliklere sahip alkaloitler için oldukça tartışılan konulardır. Aynı durum farmakolojik ve tedavi edici özellikleri için de geçerlidir. Birçok alkaloit son derece zehirli olduğu için, bunları içeren bitkiler bitkisel ilaç olarak ön plana çıkmamaktadır ancak her zaman önemli oldukları alternatif tıp ve homeopati de kontrollü ve zararsız olacak şekilde düşük doz oranları ile kullanılırlar.

Alkaloitlerin çok küçük miktarlarının bile insanlar ve hayvanlar üstünde güçlü fizyolojik etkileri vardır. Bazıları kiral bir merkeze sahip bu gizemli moleküllerin bir izomerinin fizyolojik etkisi varken diğerinin olmayabilir. Düşük dozlarının tedavi ediciliği yanında yüksek dozları oldukça zehirlidir. Bitkilerde tohum, kök, gövde ve yapraklarda bulunabilirler. Benzer fiziksel özelliklere sahiptirler. Tatları acıdır. Genellikle kristal yapıdadırlar ve belirli bir erime noktaları vardır.

En çok bilinen ve kullanılan alkaloitlerden biri, haşhaştan elde edilen ağrı kesici özelliğe sahip morfindir. Morfinin türevlerinden biri olan kodein genellikle alışkanlık yapmazken eroïn (diasetil morfin) bağımlılık yaratabilir. Günümüzde bir çok insan tarafından kullanılan nikotin zehirli bir solunum uyarıcıyken, bu alkaloitin nikotinik asit formu bir vitamindir. Aynı şekilde koniïn düşük dozlarda solunum uyarıcı olarak kullanılır. Ancak, baldırandan elde edilen ve zehirli olan koniïn fazla kullanıldığında solunum yollarını uyuşturarak ölüme yol açar. Kan damarlarını büzücü etkisi olan alkaloitlerden ergonovin, doğum sonrası kanamalarını azaltmak için kullanılır. Lokal uyuşturucu etkisi olan kokainin istenmeyen yan etkileri olduğu için, genellikle molekül yapısında değişiklik yapılarak elde edilen türevleri daha güvenli ve etkin biçimde kullanılmaktadır. Sıtma ile savaşta en etkili silahlardan biri olan kinin, kinkona alkaloitlerindendir. Kas gevşetici alkaloitlerin en iyi bilinen

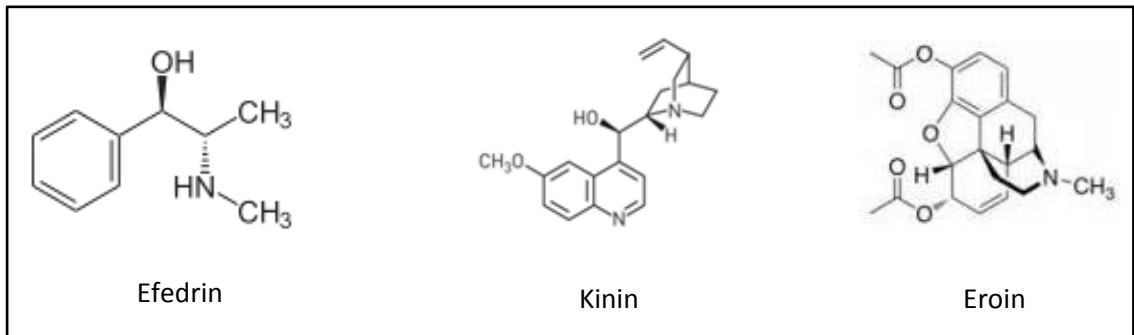
örneklerinden biri, Güney Afrika yerlilerinin ok zehiri olarak kullandıkları kürardır. Striknin de bu alkaloite benzer etkiler gösterir ve her ikisi de tıpta kullanılır.

1.1 Alkaloitler

1.1.1 Alkaloitlerin Tanımı

Alkaloit (alkali benzeri) terimini tanımlamak oldukça güçtür çünkü alkaloitler ve doğal olarak oluşan karmaşık aminler arasında kesin bir sınır yoktur. Tipik alkaloitler bitkisel kaynaklardan elde edilen, genellikle bir heterosiklik halka olarak bir ya da daha fazla azot atomu içeren, insan ya da hayvanlar üzerinde belirgin fizyolojik etkilere sahip karmaşık moleküllerdir. Tipik alkaloit özelliklerinin bir ya da daha fazlasından yoksun efedrin, hordenin ve kolşisin gibi bileşikler proto-alkaloit ya da amino-alkaloit olarak bilinirler. Genel tanımın dışında kalan diğer alkaloitler ise bitkilerde bulunmayan, fakat doğal alkaloitlere oldukça yakın özellikler gösteren sentetik bileşiklerdir (Şekil 1.1).

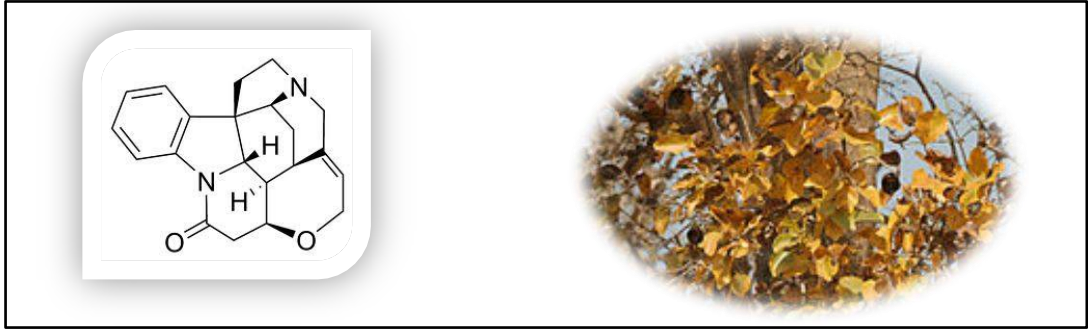
Bitki ve hayvanlar aleminin bir parçası olan ve canlı organizmalar tarafından ikincil metabolit olarak sentezlenen bu karmaşık bileşiklere duyulan ilgi 1805 yılında F. Serturmer ile başlamış olmasına rağmen günümüzde binlerce araştırmacının çalışmalarına konu olmaya devam etmektedir.



Şekil 1.1 Bir proto-alkaloit olarak efedrin, tipik bir alkaloit olan kinin ve sentetik bir alkaloit eroin.

1.1.2 Alkaloitlerin Özellikleri

Alkaloitler asitlerle birleşerek rahatlıkla tuz formuna dönebilirler. Açıkça belirlenebilen kristal yapıya sahip bu gizemli moleküllerin bazıları bitkilerde tuz ya da N-oksitleri şeklinde serbest olarak bulunabilir (Şekil 1.2). Karbon, hidrojen ve azot atomunun dışında bir çok alkaloit oksijen atomunu da içerir. Baldıran otundan elde edilen koniin ve tütünden elde edilen nikotin gibi kimi alkaloitler ise oksijen içermez ve sıvıdır.



Şekil 1.2 Strychnos nux-vomica (kargabüken) ağacından elde edilen ve bir dönem zehir olarak kullanılmış olan N-oksit alkaloit striknin.

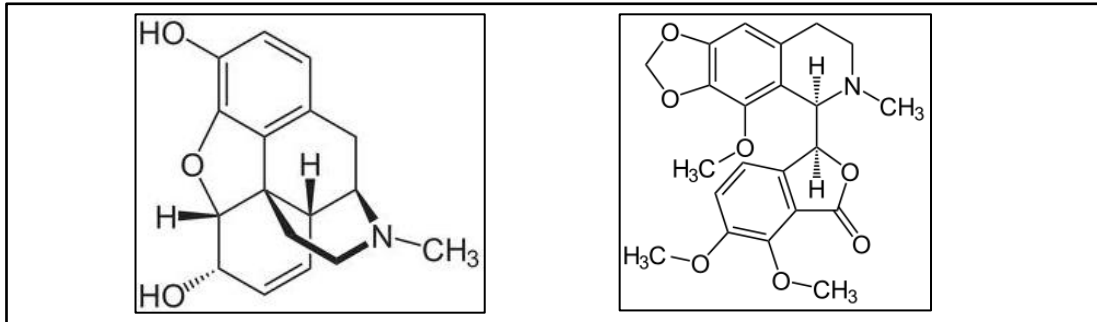
Renkli alkaloitler nadiren bulunmasına rağmen, berberin gibi sarı ya da sanguinarin tuzu gibi bakır kırmızı renginde alkaloitlerde mevcuttur.

Alkaloitlerin ve tuzlarının çözünürlükleri ile ilgili bilgiler özellikle alkaloitleri ilaç formuna getirebilmek için oldukça önemlidir. Bunun yanı sıra bitkilerden izolasyonlarında ve alkaloit özelliği göstermeyen diğer maddelerden ayrılma ve ayırma işlemlerinde, alkaloitler ve tuzlarının çözünürlük farklarından yararlanılır. Çok çeşitli ve karmaşık yapılarına dayanarak bu büyük moleküllerin ve tuzlarının her birinin çözünürlüğünün birbirinden farklı olmasını beklemek oldukça doğru bir düşüncedir. Bir alkaloit ve tuzu arasındaki çözünürlük, hangi yapının ne zaman nerede kullanılabileceği hakkında önemli bilgiler vermektedir. Genel olarak bir alkaloitin tuzu, alkaloitin baz formuna göre suda daha iyi çözünür denilebilir. Örneğin; striknin hidroklorür, striknin baza göre suda oldukça iyi çözünür. Bu genellemenin dışında kalan istisnalar da vardır. Kafein, çaydan su ile ekstrakte edilir. Kolşisin ise asidik, nötral ya da bazik bir sulu çözelti kullanılarak elde edilebilir. Aynı zamanda, aynı alkaloitin farklı iki

tuzu arasında da çözünürlük farklı bulunabilir. Kinin hidroklorür çok az miktar suda bile çok iyi çözünürken, bu durum kinin sülfat için tam tersidir (Cordell, 1991).

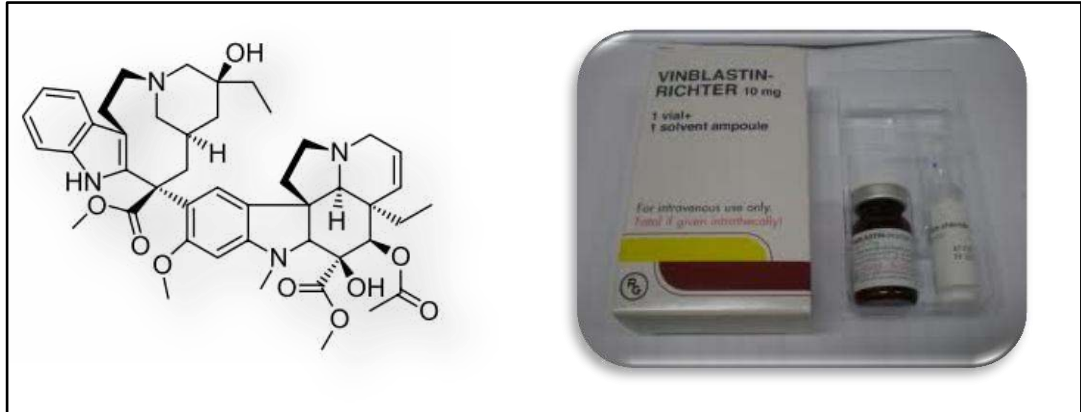
1.1.3 Alkaloit Tarihi

19. yy'da alkaloitlerin ilk izolasyonu, alkaloit içeren ilaçları bir dizi ilaç içine yeniden yerleştirme çalışmalarında ve bu ilaçların ekstraksiyonu sırasındaki süzme işleminde tesadüfen gerçekleştirilmiştir. Bu süreç 1803 yılında Fransız eczacı Derosne'nin, daha sonraları narkotin olarak bilinecek olan ilk alkaloiti izole etmesiyle başlayıp, 1806 yılında Hannover eczacılarından Serturner'in afyonu keşfi ve morfini izole etmesiyle devam etmiştir (Şekil 1.3). Diğer alkaloitlerin izolasyonları özellikle Pelletier ve Caventou'nun çalışmaları sayesinde hızlıca birbirini takip etmiştir. Striknin (1819), emetin (1817), brusin (1819), piperin (1819), kafein (1819), kinin (1820), kolşisin (1820) ve koniin (1826)'da izole edilmiştir. 1827 yılında çaydan tein, 1828'de tütünden nikotin izolesini takiben 1832 yılında günümüzde hala ağrı kesici ve öksürük ilaçlarında etken madde olarak kullanılan kodeinin izolesi gerçekleştirilmiştir. 1860 yılında Alman kimyager Niemann koka yapraklarından kokaini elde etmiştir. Koniin, 1870 yılında Schiff tarafından yapısı aydınlatılan ve 1889 yılında Ladenburg tarafından sentezi gerçekleştirilen ilk alkaloittir. Kolşisin gibi diğer alkaloitlerin yapılarının aydınlatılması ise bir yüzyılı aşkın bir zaman almıştır. Modern yöntemler ve geliştirilen cihazlar bu araştırmaları büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Geçen yüzyılın ilk çeyreğinde kimyagerler tarafından araştırma için izole edilen minör alkaloitlerin çok küçük miktarları bile şu an mevcut cihazlarla ve yöntemlerle tam bir yapı analizi çıkarabilmek için yeterlidir (Cordell, 1991).



Şekil 1.3 İlk izole edilen alkaloitler morfin ve narkotin.

İnsanlık tarihinde alkaloitlerin yeri oldukça ilginç bir noktadadır. İlk çağlarda insanlar alkaloitleri bilinçli ya da bilinçsiz olarak hastalıkların tedavisinde, savaşlarda zehir olarak ya da ticarete takas edilecek mal olarak kullanmışlardır. Tarih basamakları dikkatle incelendiğinde alkaloitlerin etkisi oldukça net görülmektedir. Ünlü Yunan filozof Sokrates M.Ö 399’da baldıran otu alkaloiti koniinden zehirlenerek ölmüştür. Yine 1040 yılında İskoç kralı I. Duncan’ın ölüm nedeni güzelavrat otudur. Teknoloji ile birlikte geliştirilen metotlar ve cihazlar ile birlikte alkaloitlerin kullanımı insanlar adına oldukça bilinçli bir hal almıştır. 20.yy’ın ikinci yarısında alkaloitlerin ön plana çıkan en önemli özelliği ise antikanser aktifliği göstermeleridir. Catharanthus alkaloitlerinden vinblastin ile tasarlanan ilaçların hücre bölünmesini durdurarak hücrelerin büyümelerini engelleme yoluyla başta göğüs ve akciğer kanseri olmak üzere çeşitli kanser tipleri üzerinde etkili olması alkaloit araştırmalarına hız kazandırmıştır (Şekil 1.4). Catharanthus alkaloitlerinin tıpta dikkat çeken bu başarısının ardından diğer alkaloitlerin de antikanser özelliklerinin yanı sıra antiaging ve antiviral olasılıkları da inceleme konusu haline gelmiştir.



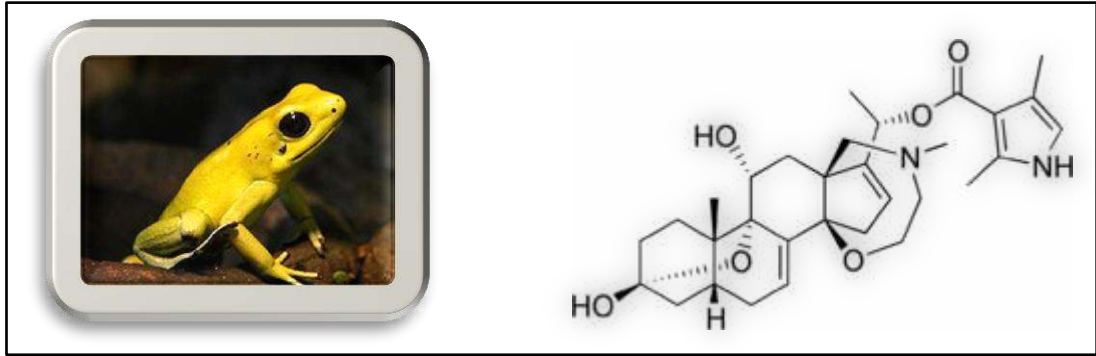
Şekil 1.4 Antikanser ilacı olarak kullanılan Catharanthus alkaloiti vinblastin.

1.1.4 Alkaloitlerin Dağılımı

1940’ların ortalarına kadar yaklaşık 150 yıllık tarihi bulunan alkaloitlerin yaklaşık 800’ü bulunabilmişken, sonraki 50 yılda yeni teknolojilerle birlikte bu sayı on binlere ulaşmıştır.

Gerçek alkaloidler bitki davranışı gösteren basit bitki ve mikroorganizmalarda nadiren görülür. Mantarlarda bulunan liserjik asit türevleri ve sülfür içeren alkaloidler en bilinen örneklerdir. Açık tohumlu bitkilerde bulunan alkaloidlere tıpta ilgi duyulmaktadır. Kapalı tohumlu bitkilerde ise alkaloid dağılımı eşit ve kararlı değildir. Çift çenekli bitkilerde alkaloidler serbest haldedir. Alkaloidlerin genel olarak bulundukları bitki aileleri, Centrospermea, Magnoliales, Ranunculales, Menispermaceae, Papaverales, Rosales, Rutales, Gentiales, Tubiflorae ve Campanulales aileleridir.

Üç yüzden fazla alkaloid (yaklaşık 24 sınıfa ait), toksinlerle birlikte kurbağa derilerinde bulunmaktadır. Bunlardan en zehirli olanlar, Phyllobates cinsi kurbağalarda bulunan güçlü nörotoksik alkaloidlerdir (Şekil 1.5). Kimi sürüngen alkaloidleri güçlü antimikrobiyaldir. Memelilerden elde edilen ve indol ya da izokinolin sınıfı alkaloidlerin bazıları bitki ve hayvanlarda da bulunmaktadır.



Şekil 1.5 Orta ve Güney Amerika'da yaşayan 'Golden Frog' tarafından sentezlenen, bilinen en etkili zehirden 250 kat daha zehirli olan bir alkaloid batrakotoksin.

1.1.5 Alkaloidlerin Ekstraksiyonu

Ekstraksiyon metotları hammadde ve işlemin amacına yönelik olmak üzere geniş bir skala üzerine yayılmıştır. Birçok araştırma için kromatografik yöntemler hızlı ve kesin çözümler sunmaktadır. Alkaloidlerin bitkilerden eldesinde izlenen yollar şunlardır.

- Toz haline getirilmiş bitki ekstraktı öncelikle fenolik maddeler ve asitle kombine edilmiş kalsiyum oksit ve su ile nemlendirilir ve alkaloitler bu şekilde serbest hale geçer. Ekstraksiyon eter gibi organik çözücülerin kullanılmasıyla devam eder. Konsantre organik faz ve asidik sulu faz çalkalanma ile ayrılır. Alkaloit tuzları su fazına geçerken bir çok safsızlığı organik fazda bırakmış olur.
- Toz haline getirilmiş ekstrat su ve seyreltilmiş asit içeren alkol ile ekstrakte edilir. Renk veren maddeler ve istenmeyen safsızlıklar kloroform ve benzer organik çözücülerle çalkalanarak organik faza alınır. Serbest kalan alkaloitler amonyak ya da sodyum bikarbonat ilavesiyle çöktürülür ve süzme yöntemiyle ayrılır.

Ekstraksiyon skalasındaki tüm yöntemler genellikle yukarıdaki iki yöntem ile son bulmaktadır. Ham alkaloit karışımları ise ayrıştırılıp saflaştırılmak üzere fabrikalara yollanır. Bu işlemler Güney Amerika ve Endonezya'da bulunan kinkona ve koka alkaloitleri için uygulanmış ve ham alkaloitler daha sonra saflaştırmak için Avrupa, Amerika ve Japonya'ya gönderilmiştir. Ayrıştırma ve saflaştırma son olarak okzalit, tartarat ve pikratlar kullanılarak tuzların kristalizasyonu ile son bulur. Kromatografik yöntemler karmaşık yapılar sahip ve ayrıca küçük miktarda alkaloitlerin ayrıştırılması için yeterlidir.

Uçucu sıvı alkaloitlerden olan nikotin ve koniinin destilasyon yöntemi ile izole edilir. Sıvı ekstrat kostik soda ya da sodyum karbonat ile alkali yapılır ve su buharı destilasyonu ile ayrıştırılır. Nikotin ekstraktının tütün üretimi için kullanılmayan kısmı böcek öldürücü ilaç olarak kullanılır.

Bunların yanı sıra yeni alkaloitler elde etmek ve biyosentetik yolları ortaya çıkarabilmek için hücre, doku ve organ kültürlerini kullanma yöntemleri oldukça önem kazanmıştır (Cordell, 1991).

1.1.6 Alkaloitlerin Tanınma Testleri

Hangi gruptan olursa olsun bütün alkaloitler için kullanılan bazı tanıma reaksiyonları vardır. Bu reaksiyonlar 2 ayrı tiptedir:

Birinci tip reaksiyonlarda, çeşitli reaktiflerle alkaloitlerin çoğunlukla renkli, suda çözünmeyen kompleksleri meydana gelmektedir. Bu reaktifler çok hassastır ve çok az miktarda alkaloitle bile reaksiyon verirler.

İkinci tip reaksiyonlarda iyi kristallenen bileşikler meydana gelir. Bu kristallerin mikroskopta incelenmesi ve bazı özelliklerinin tespiti ile alkaloitleri teşhis ve tayin etmek mümkündür. Bu tip reaktifler birinci tipe nazaran daha derişik çözeltilerde denenebilir.

İkinci tip reaktiflerden en çok kullanılanlar platin klorür, pikrik asidin doymuş çözeltisi, bromlu potasyum bromür çözeltisi, triklorasetik asit, asitli ortamda potasyum ferrosiyanür gibi reaktiflerdir. Reinecke tuzu adı verilen ve $\text{NH}_4 [\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_4]$ formülünde olan kromlu bileşikte bir çok alkaloitlerle sedefli gibi parlayan karakteristik kırmızı renkli bir çökelek verir.

Kullanılan belli başlı alkaloit reaktifleri; Mayer reaktifi (potasyomerkürik iyodür çözeltisi), Wagner reaktifi (potasyum iyodür çözeltisi), tannik asit çözeltisi, Hager reaktifi (doymuş pikrik asit çözeltisi) ve Dragendorff reaktifi (potasyum bizmut iyodür çözeltisi)'dir. Oluşan çökeleklerin karakteristik renkleri genellikle krem (Mayer), sarı (Hager) ve kırmızı kahverengi (Wagner ve Dragendorff) şeklindedir.

1.1.7 Alkaloitlerin Bitkilerdeki Fonksiyonları

Alkaloitlerin karakteristik yapıları ve canlılar üzerindeki farmakolojik etkileri, bitkiler üzerinde nasıl bir rolleri olduğuna dair çeşitli söylemlerin ortaya atılmasına neden olmuştur. Yıllar boyunca birçok öneri ortaya atılmasına rağmen çok fazla

kanıt sunulamamıştır. Alkaloidlerin bitki üzerindeki fonksiyonlarına dair kanıtlanabilen noktalar şu şekildedir:

- Diğer bileşiklere göre daha karmaşık bir yapıya ve daha farklı bir doğaya sahip olan alkaloidler için, bitkilerde ortak bir rolün bulunması beklenemez. Her alkaloidin her bitkide benzer görevleri olabileceği gibi, birbirinden tamamen farklı görevleri de olabilir.
- Alkaloidler çoğunlukla karakteristik bir asitle birleşmiş olarak bitkilerde bulunurlar. Örneğin Solanaceae ve Erythroxylaceae alkaloidleri ester, kinkona alkaloidleri kinik ve kinkotannik asit, opium alkaloidleri mekonik asit ile birlikte gözlenirler. Bazı durumlarda alkaloidler çözünür durumdaki asitlerin depolanıp, taşınmasını sağlarlar. Solanaceous bitkisinde köklerde oluşan tropan alkaloidlerinin serbest asitleri bitkinin üst kısımlarına taşınması bunun en açık örneğidir.
- Bazı alkaloidler bitkilerin belirli kısımlarında bulunan enzim ve öncü moleküllerin yardımıyla tamamen şans eseri gerçekleşen bir dizi reaksiyon sonucu biyosentetik olarak üretilirler. Bitki için zararsız olan bu moleküller, doğal seleksiyona uğramaz.
- Bitkiler, uygun bir taşıma yoluyla ürettikleri serbest alkaloidleri de üst kısımlara taşıyıp, depolarlar. Bu alkaloidlerin eksikliği sonucu bitkilerde tamiri olmayan hasarlar görülebilir.
- Mevcut araştırmalar alkaloidlerin bitki metabolizmasına uzun vadeli katılımlarının yanı sıra, gün içinde değişen zaman dilimlerinde de katıldığını göstermektedir.
- Tüm bu özellikler sonucu, bitkiler dokularında ışık ile oluşturdukları ve canlı organizmalarına hasar veren singlet oksijene karşı (1O_2) alkaloidler tarafından savunulmaktadır. Test edilen 15'e yakın alkaloidin, özellikle striknin ve brusin,

zararlı oksijene karşı çok iyi direnç gösterdiği belirlenmiştir. Catharanthus roseus doku kültürünün ışığa maruz bırakılması durumunda okside olmuş serpentin ve bunu baskılayacak haşhaş alkaloidi oluşumu gözlenmesi bunun dolaylı kanıtıdır. Ayrıca yukarıdaki hipotez ile hemfikir olarak, yüksek ultraviyole ışık yoğunluğu olan bölgelerde yaşayan Berberis ve Lycopersicumlarda çok miktarda berberin ve tomatidin alkaloidinin birikmesi gözlenmiştir (Roberts, 1998).

1.1.8 Alkaloidlerin Yapıları ve Sınıflandırmaları

Alkaloidler; kimyasal yapıları, farmakolojik aktiflikleri, biyokimyasal kökenleri ve botanik özellikleri ile çok çeşitli bir spektruma sahiptirler. Bu nedenle bir çok farklı sınıflandırma sistemi olasıdır. En pratik ve amaçlar doğrultusundaki sınıflama sistemi kimyasal yapılarına göre yapılandır. Buna göre heterosiklik halka yapısına sahip olmayanlar (proto-alkaloidler) ve heterosiklik alkaloidler olmak üzere iki ana grup belirlenebilir (Tablo 1.1).

Tablo 1.1 Alkaloidler türleri ve bulundukları bitkiler

I. Proto alkaloidler	
Hordenin	Hordeum distochon
Meskalin	Lophophora williamsii (Cactaceae)
Efedrin	Ephedra spp. (Ephedraceae)
Kolşisin	Colchicum spp. (Liliaceae)
II. Heterosiklik alkaloidler	
1. Prol ve pirolidin	
Higrin	Coca spp. (Erythroxylaceae)
Stakihidrin	Stachys tuberifera (Labiatae)
2. Pirolizidin	
Simpitin	Symphytum spp.
Senekionin	Senecio spp.
3. Piridin ve Piperidin	
Koniin	Conium maculatum (Umbelliferae)
Lobelin	Lobelia spp. (Lobeliaceae)
Pelletierin	Punica granatum , the pomegranate (Punicaceae)
Nikotin (piridin + pirolidin)	Nicotiana tabacum (Solanaceae)
Piperin	Piper spp. (Piperaceae)

Tablo 1.1 Alkaloitler türleri ve bulundukları bitkiler (devamı)

4. Tropan (piperidin/N-metil pirolidin) Hiyoskamin, atropin, hiyoskin Kokain	Atropa, Datura, Scopolia (Solanaceae) Coca spp. (Erythroxylaceae)
5. Kinolin Kinin, kinidin, kinkonin	Cinchona spp. (Rubiaceae), Remijia spp. (Rubiaceae)
6. İzokinolin Papaverin, narkotin Berberin Emetin Morfin, kodein	Papaver somniferum (Papaveraceae) Berberidaceae, Ranunculaceae ve Papaveraceae Cephaelis spp. (Rubiaceae) Papaver somniferum (Papaveraceae)
7. Aporfin Boldin	Peumus boldus (Monimiaceae)
8. Kinolizidin Sistin, lupanin	Laburnum and Lupinus spp.
9. Indol ya da benzopirol Ergotamin Liserjik asit Ajmalin, serpentin, reserpin Elliptisin Yohimbin, aspidospermin Vinblastin, vinkristin Striknin, Brusin	Claviceps spp. (Hypocreaceae) Rivea corymbosa, Ipomoea violacea (Convolvulaceae) Rauwolfia spp. (Apocynaceae) Ochrosia spp. (Apocynaceae) Aspidosperma spp. (Apocynaceae) Catharanthus roseus (Apocynaceae) Strychnos spp. (Loganiaceae)
10. Indolizidin Kostanospermin	Castanospermum australe (Leguminosae)
11. İmidazol Pilocarpin	Pilocarpus spp. (Rutaceae)
12. Pürin Kafein Teobromin	Tea (Ternstroemiaceae), coffee (Rubiaceae), cola nuts (Sterculiaceae) Cocoa (Sterculiaceae)
13. Steroidal Solanidin	Potato (Solanaceae)
14. Terpenoit Akonitin, liktonin	Aconitum and Delphinium spp. (Ranunculaceae)

Alkaloitler yapılarında bulundurdıkları azot atomunun durumuna göre primer, sekonder, tersiyer ve kuaterner olarak belirtilebilir. Bu faktör alkaloitlerin izolasyon

işlemlerini etkiler. Alkaloitler bitkilerde serbest halde, tuzları formunda, amin olarak ya da N-oksit alkaloit yapısında bulunabilirler.

Alkaloitlerin N-oksitleri laboratuvarda kolayca elde edilebilmektedir. Temel alkaloite göre daha az toksik ve daha az alışkanlık yapıcı oldukları tespit edilmiştir.

1.1.9 Alkaloitlerin Farmakolojik Kullanımları

Alkaloitler bitkisel kökenli en etkili tedavi edici maddelerin başında gelmektedir. Doğrusan sinir sistemini etkilerler. Bitkilerden izole edilen alkaloitlerin yanı sıra sentetik olarak elde edilen alkaloitlerin de farmakolojide kullanımları mevcuttur. Tabii ki alkaloitlerin farmakolojik etkilerinin yanında alınma miktarları da oldukça önemlidir. Az miktarları tedavi edici özellik gösterirken, doz aşımaları oldukça zehirlidir. Striknin az miktarda alındığında solunum ve dolaşım sistemleri üzerinde uyarıcı etki gösterirken, çok miktarda alındığında solunum felci sonucu ölüme neden olur.

Günümüzde bazı alkaloitler ilaç olarak kullanılmaktadır. Ajmalin antiaritmik, kodein analjezik ve öksürük tedavisinde, kolşisin gut tedavisi, morfin analjezik, ergot alkaloitleri antihipertansif, tubakürarin kas gevşetici, vinblastin ve vinkristin antitümör ilaçları olarak ilaç raflarındaki yerlerini almışlardır (Tablo 1.2).

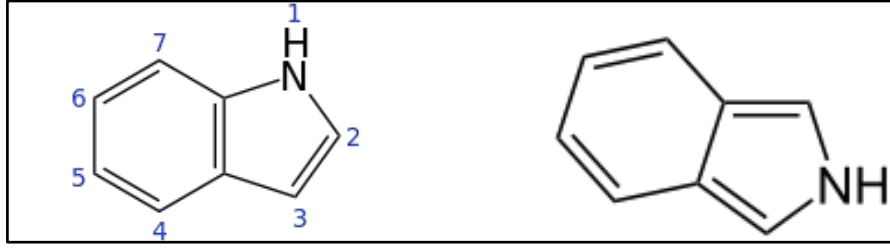
Tablo 1.2 İlaç olarak farmakopelere girmiş alkaloitler, etkileri ve üretici firmaları

ALKALOİT	İLAÇ ADI	TİPİ / ÖZELLİKLERİ	FİRMA
Kodein	Fenokodin 20 Tablet	Soğuk algınlığı ve öksürük	Adeka İlaç
Vinblastin	Velbe Liyofilize Flakon 10 mg	Antineoplastik ajan	Lilly İlaç
Vinkristin	Vincristine Teva 1 mg 1 Flakon	Antineoplastik ajan	Med ilaç
Vinorelbin	Navelbine 10 mg 1 Flakon	Antineoplastik ajan	Pierre Fabre İlaç
Ergotamin	Bellergal Draje	Analjezik	Novartis
Kabergolin	Dostinex Tablet	Prolaktin İnhibitörü	Pfizer
Kafein	Panalgin Tablet	Ağrı Kesici	Atabay İlaç
Psödöfedrin	Sudafed Tablet	Soğuk algınlığı ve grip	Glaxo Smith Kline
Kolşisin	Kolsin 0,5 mg Draje	Gut Hastalığı	İ. E. Ulagay
Tiyokolşikosid	Muscoril 4 mg Kapsül	Kas Gevşetici	Sanofi Aventis
Hiyosin	Buscopan 10 mg Draje	Kas Gevşetici	B. Ingelheim

1.2 İndol Alkaloitleri

İndol alkaloitleri, kimyasal yapısı ile olduğu kadar farmakolojik aktiviteleri ile de ilgi çeken bir gruptur. Bilinen bin kadar indol alkaloiti arasında eczacılıkta çok kullanılan önemli alkaloitlerin sayısı bir hayli kabarıktır.

İndol, benzen halkası ile pirol halkasının kondenzasyonu ile oluşur. Bu kondenzasyonda, pirol halkasındaki azotun konumuna göre indol veya izoindol iskeleti doğar (Şekil 1.6).

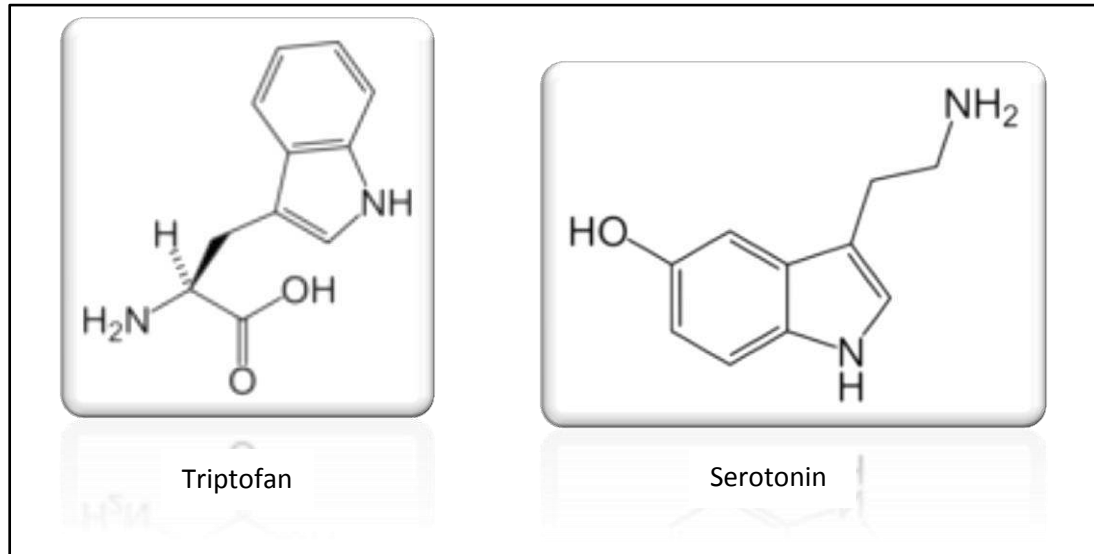


Şekil 1.6 Benzen ve pirol halkasının kondenzasyonu ile oluşan indol ve izoindol.

Doğal olarak elde edilen bu iki halka sisteminden indol olanı daha önemli ve daha yaygındır. İndol alkaloidleri, türevlerine göre bazı alt gruplara ayrılırlar.

1.2.1 İndolaminler

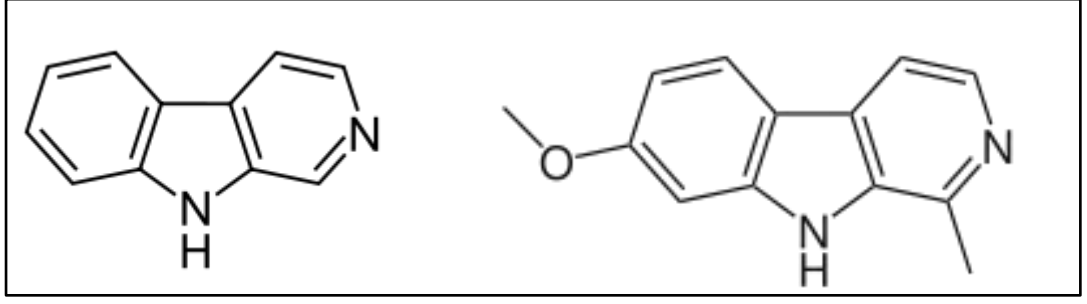
Hayvan dokularında, örneğin beyin dokusunda bulunan triptofan ve serotonin'e *Gossypium hirsutum* ve *Parieolus campanulatus* gibi bazı bitkilerde de rastlanmıştır (Şekil 1.7).



Şekil 1.7 Triptofan ve serotonin.

1.2.2 Harman Alkaloidleri

Bu grup alkaloidler indole bağlı olarak altılı ve azotlu bir halka taşıyan β -karbolin türevi bileşiklerdir (Şekil 1.8).

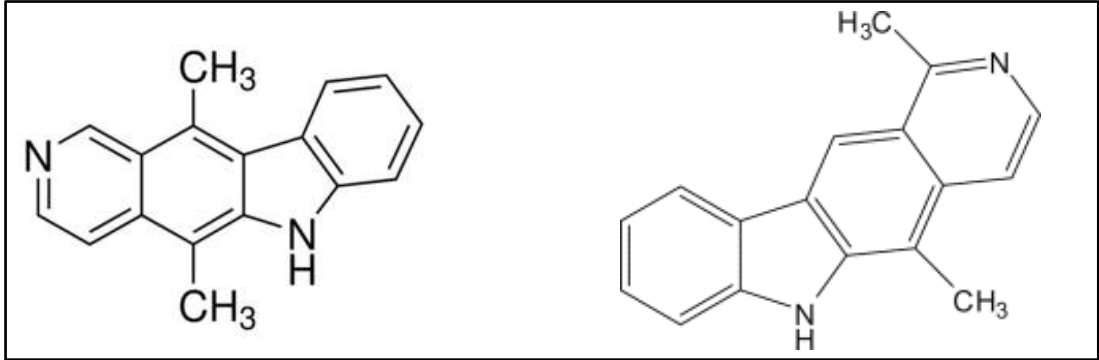


Şekil 1.8 β -karbolin ve harmin.

İzole harminin, HL60 ve K562 lösemik hücre hatları üzerinde sitotoksik etki gösterdiği bulunmuştur (Tanker, 1990).

1.2.3 Elliptisin Alkaloitleri

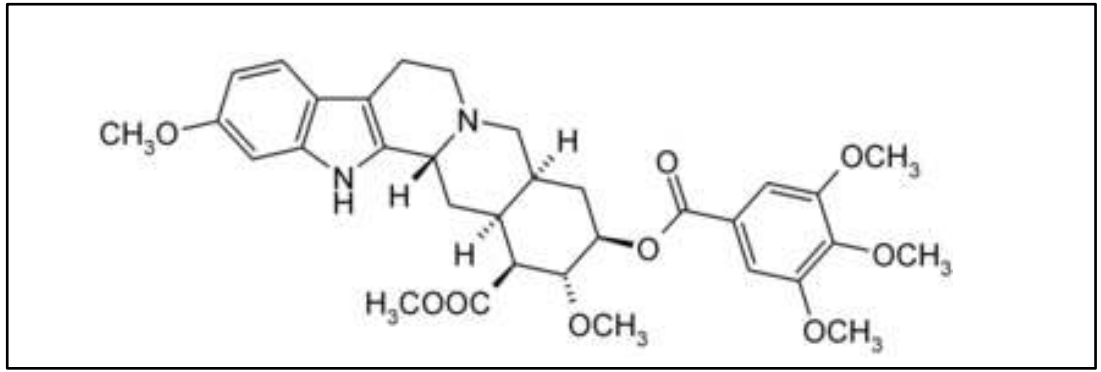
Aspidosperma, *Ochrosia* ve *Tabernaemontana* (Apocynaceae) türlerinde rastlanan bu grup alkaloitlerin tipik iki örneği elliptisin ve olivasindir (Şekil 1.9). Bu grup alkaloitlerde indol halkası, izokinolein ile kondanse olmuş durumdadır.



Şekil 1.9 Elliptisin ve olivasin.

1.2.4 Rauwolfia Alkaloitleri

Himalayalarda yetişen ve bu alkaloitleri taşıyan bitkilerin kökleri yüzyıllardır hipertansiyon kontrolünde, epilepside, uykusuzluk hallerinde, kolerada, ateş, başdönmesi ve baş ağrısında kullanılmaktadır. 1952 yılından önce Hindistan'da, sonra Avrupa'da ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan araştırmalarla, bu ilaçların başlıca etken maddesinin reserpin olduğu bulundu (Henry, 1989).

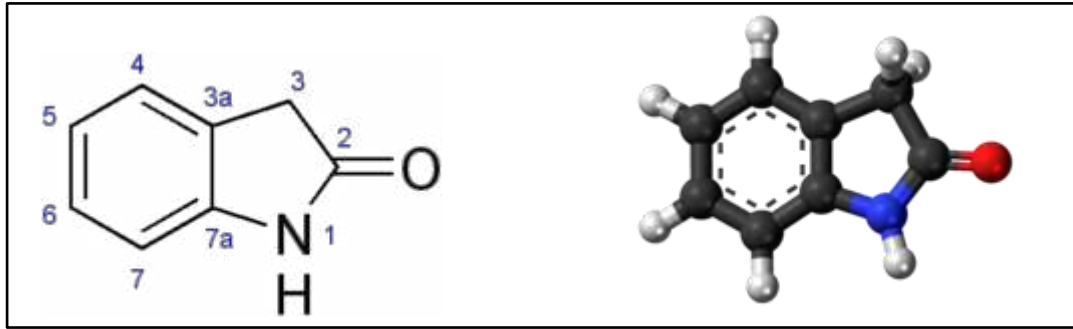


Şekil 1.10 Reserpin.

Merkezi sinir sistemine etkili olup nörofarmakolojide önemli ve yeni bir yol açılmasına hizmet eden, sedatif ve hipnotik etkili reserpin *Rauwolfia* türlerinden başka, *Pseudocinchona africana*'da da bulunmuştur. *Corynanthe yohimbe*'den elde edilen korinantein de aynı gruptan bir alkaloidtir.

1.2.5 Oksindol Alkaloidleri

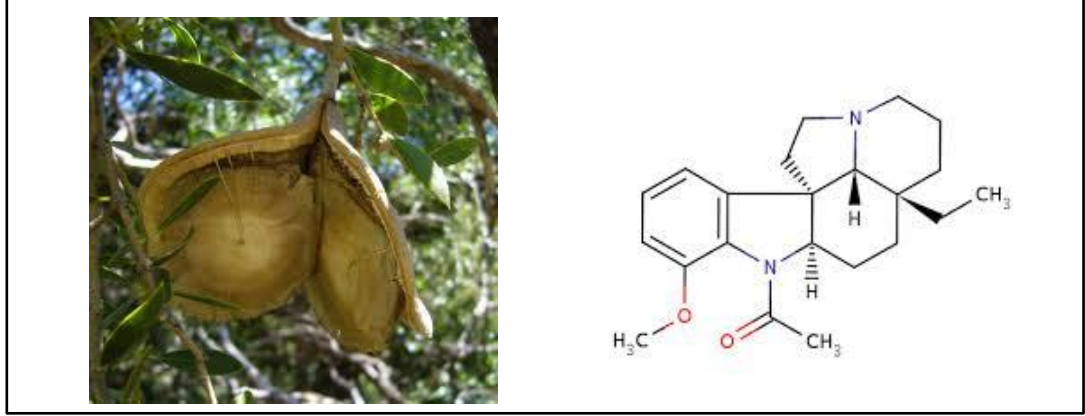
İndol halkasına bir keton grubu katılmasıyla oluşan halka sistemini taşıyan alkaloidler bu gruba girer. Bu alkaloidlere *Gelsemium* (Loganiaceae) ve *Mitragyna* ile *Ouroparia* (Rubiaceae) türlerinde rastlanmıştır.



Şekil 1.11 Oksindol iskeleti.

1.2.6 Aspidosperma Alkaloidleri

Bu gruptan olan alkaloidler birkaç ana tipte toplanabilirler: aspidospermin, kebrakamin, aspidofraktin, vindolinin, aspidoalbin, obskurinervin, kondilokarpin, vindolin. Bunlardan en iyi tanınan aspidospermin'dir (Şekil 1.12). Vindolin, *Vinca rosea* 'da en yüksek oranda bulunan alkaloidlerden biridir.

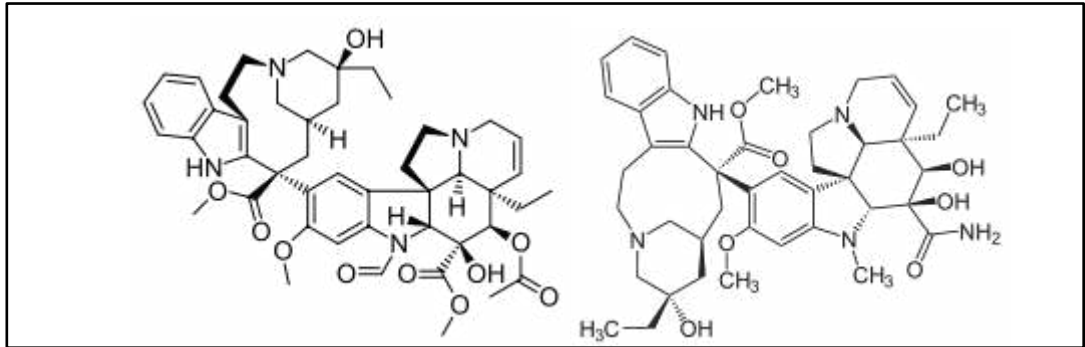


Şekil 1.12 *Aspidosperma quebracho-blanco* ve aspidospermin.

1.2.7 Vinka Alkaloidleri

Lösemi (kan kanseri), lenfoma (lenf dokusu kanseri) ve göğüs kanseri ile akciğer kanseri gibi katı tümörlerin tedavisinde kullanılan Cezayir menekşesi [bitkisinden](#) (*Vinca rosea*) elde edilen alkaloidlerdir.

Tüm vinka alkaloidleri, nöropati (sinir hastalığı) olarak ortaya çıkan nörolojik zehirlenmeye yol açabilirler. Diğer yan etkileri arasında [karın ağrısı](#), [kabızlık](#), geri dönüşümlü alopesi (kellik) gösterilebilir. En çok bilinen vinka alkaloidler arasında vinblastin, vindesin ve vinkristin vardır (Şekil 1.13).



Şekil 1.13 Vinkristin ve vindesin.

1.2.8 Striknos Alkaloidleri

Strychnos türlerinin (Loganiaceae) bir kısmı Güney Amerika'da bir kısmı da Afrika ve Asya'da yayılma gösterir. Güney Amerika'da yetişenler kas gevşetici etkisi

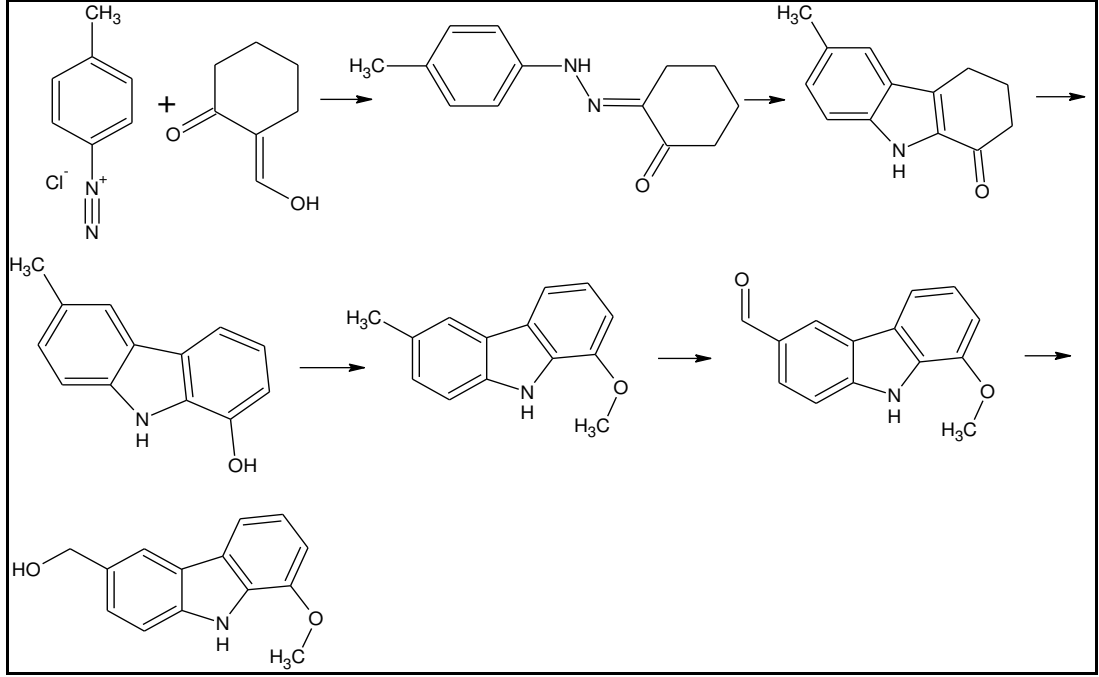
olan k r r kaynağı olarak, Afrika ve Asya bitkileri ise solunum yardımcısı olan striknin alkaloidinin kaynağı olarak kullanılır. Striknin ve bunun 2,3-dimetoksi türevi olan brusin ilk elde edilen alkaloidlerdir (Pelletier, 1819). Önceleri sadece *Strychnos nux-vomica* tohum ve kabuklarından elde edilen striknin bileğiğine daha sonraları 13 kadar *Strychnos* türünde de rastlanmıştır (şekil 1.14).



şekil 1.14 Striknin ve *Strychnos nux-vomica* tohumları.

1.2.9 Karbazol Alkaloidleri

Liserjik asit, β -karbolin ve pirolindol yapılarıyla birlikte indol alkaloidlerinin tedavide en çok kullanılan t revlerindendir. Turun gillerden *Murraya*, *Glycosmis* ve *Clausena* cinslerinden izole edilirler. 1965 yılında Chakraborty ve arkadaşları *Murraya koenigii*'den murrayanın izolasyonunu başarmış ve bunun antibiyotik özelliklerini tanımlamışlardır (şekil 1.15). Bunun yanı sıra bir diğer çalışmalarında karbazol alkaloid türevlerinden olan mukolidin ve mukolin'in sentezlerini başarmışlardır.



Şekil 1.15 Mukolidin ve mukolin'in toplam sentezi.

1.3 Elliptisin Alkaloitleri

Tetrasiklik yapıdaki pridokarbazol alkaloitlerinin elliptisin, reserpin gibi farmakolojik etki gösteren çok çeşitli türevleri bulunmaktadır. *Apocynaceae* bitkisinin *Aspidosperma*, *Ochrosia* ve *Tabernaemontana* türlerinde çoğunlukla bulunan bu alkaloitlerin antitümör etkilerinin ortaya çıkmasından sonra türevlerinin ve tuzlarının izolasyonu ve sentezi oldukça önem kazanmıştır.

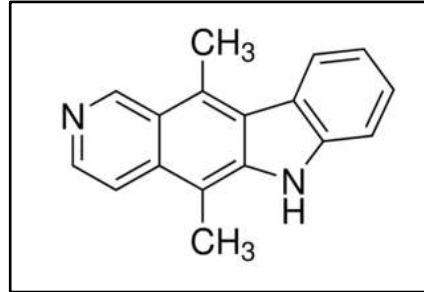
Elliptisin tipi alkaloitlerin en önemlileri elliptisin ve olivasindir. Elliptisin tipi alkaloitler *Ochrosia elliptica* adı verilen, yaprak dökmeyen, genellikle kuzeydoğu Avustralya ve Yeni Kaledonya gibi tropik ülkelerde yetişen kırmızı renkte meyveye sahip bitkiden izole edilir (Şekil 1.16).



Şekil 1.16 *Ochrosia elliptica*.

Elliptisin ve türevleri, *Ochrosia elliptica*'dan ekstraksiyon ve diğer kromatografik yöntemlerle düşük verimlerde elde edilmiştir. Elde edilebilen en iyi verimler elliptisin için % 0,004 , metoksi elliptisin için % 0,007 şeklindedir (Goodwin, 1959). Bitkilerden izolasyonunun zor ve düşük verimlerde gerçekleşmesi sonucu ilgi bu bileşiklerin laboratuvar sentezine doğru kaymıştır.

Elliptisin ve türevleri antitümör ve anti-HIV etkiler gösterirler. Temel alkaloit ve çok çözünür türevleri başta göğüs kanseri olmak üzere böbrek kanseri, beyin tümörleri ve lösemi tedavisinde etkili sonuçlar vermiştir.



Şekil 1.17 Elliptisin (5,11-dimetil-6H-pido[4,3-*b*]kazarol).

1.3.1 Elliptisin ve Türevlerinin Antitümör Aktivlikleri

1967 yılında Avustralyalı bilim adamı Dalton ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar sonucu Adenocarcinoma 755, Sacroma-180, Leukaemia L-1210 gibi hayvansal tümörlere karşı elliptisinin gösterdiği aktiviteden bahsedilmiştir (Dalton, 1967). Bu tarihten sonra elliptisin ve türevlerine olan ilgi oldukça artmıştır.

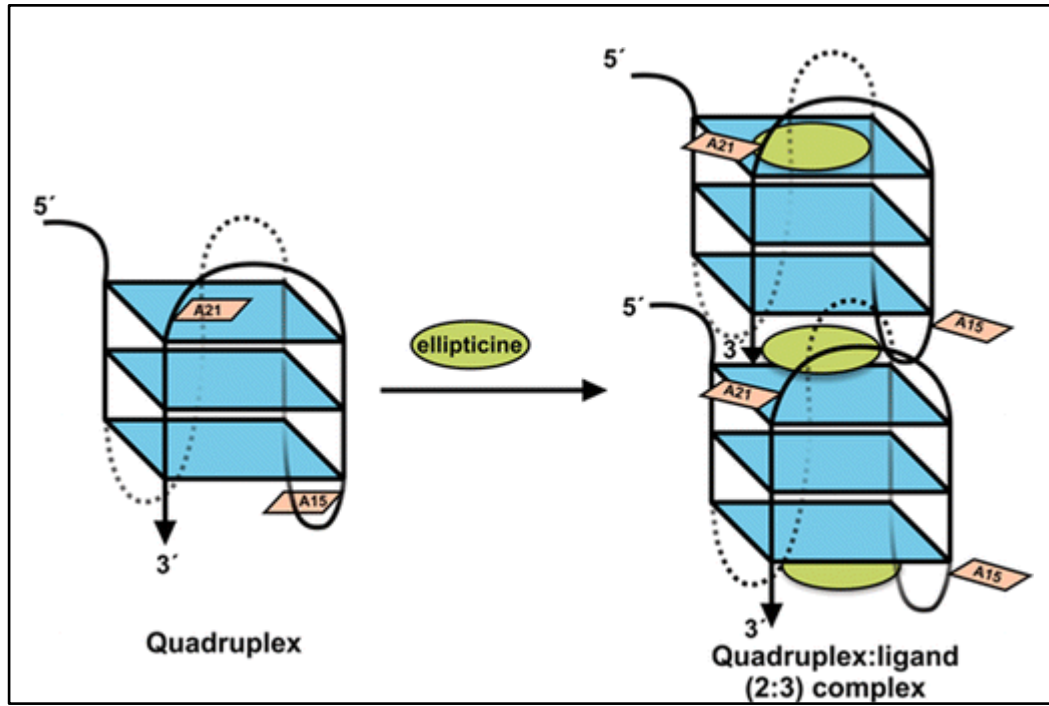
Elliptisin için bilinen sitotoksosite mekanizmaları DNA'ya eklenmesi, Topoizomera II enzimini inhibisyonudur. Düzlemsel pridokarbazol halka sistemi bir yay şeklindedir ve DNA baz çiftleri arasına girmeye uygun boyuttur.

Bu iki mekanizma dışında, elliptisin programlı hücre ölümünün bir parçası konumundadır. Hepatoselüler kanser hücreleri (Hep62) ile göğüs kanser hücrelerinde (MCF-7, MDA-MB-231) tümör baskılayıcı protein p53'ün düzenleyicisidir (Kuo, 2006). Bunun yanı sıra elliptisin, kaspaz-9, kaspaz-8 ve kaspaz-3'ü aktive eder ve Bcl-2 proteinini düzenleyerek mitokondriyal apoptik yolu tetikler (Stiborova, 2004). Elliptisin, sitokrom P450 ve peroksidaz enzimleri yardımıyla oksidasyona uğrar ve enzimatik aktivasyon sonucu DNA'ya kovalent bağlanır. Böylelikle elliptisin kanser hücrelerine karşı seçici aktiflik gösterebilecektir. (Stiborova, 2007).

Antikanser aktiflik konusunda yapılan en güncel çalışma ise elliptisin ve telomerler arasındadır. [Nükleik asit](#) dizileri [guanin](#) bakımından zengindir ve dört bazlı birimlerden meydana gelmiş istiflenme kümeleri ile [kromozom](#) uçlarını stabilize ederek, dört guanin bazdan oluşan yassı bir tabaka oluştururlar. Bunlar birbirleri üzerine yığılarak bir G-dörtlüsü (G-quadruplex) yapısı oluştururlar (Ghosh, 2013).

[Guanin](#) bazlarının birbirleri üzerine yığılması sonucu oluşan G-dörtlüsünü, aynı zamanda telomerler de (telomer ipliği) oluştururlar. Tek telomerli [DNA](#)'lar, telomer bağlanıcı [proteinler](#) tarafından stabilize edilerek halka şeklinde kıvrılır. Bir telomer ipliğinin en ucundaki tek iplikçikli DNA, çift iplikçikli bir DNA bölgesine bağlanır. Bu birleşme bölgesinde tek telomer ilmikli DNA, çift ilmikli DNA'nın çifte sarmalını bozarak iki sarmalından biri ile baz eşleşmesi yapar.

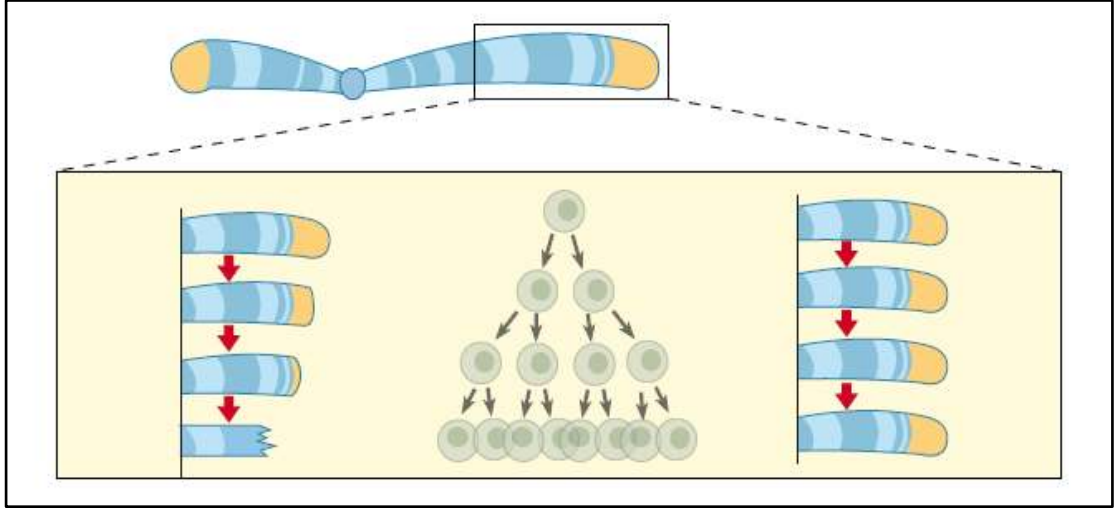
Telomerleri stabilize etme potansiyeline sahip küçük moleküllerin antikanser ajan özelliği gösterdikleri belirlenmiştir. Bitkisel kaynaklı antikanser ajanı elliptisin ile insan telomerik DNA'sı (H24) arasındaki etkileşimi araştıran bir çalışmada, spektroskopik ve kalorimetrik veriler sonucu elliptisin ve H24 arasındaki etkileşimde 2:3 (H24:elliptisin) stokiyometrik oranı bulunmuştur (Ghosh, 2013).



Şekil 1.18 Telomerik DNA'ya elliptisin bağlanması (Ghosh, 2013).

Elliptisinin telomerlere bağlanması termal stabilitesi arttırılmış bir kompleks oluşumuna yol açar (Şekil 1.18). Bu şekilde elliptisin molekülünün MDAMB-231 göğüs kanseri hücre hattındaki telomeraz aktivitesini inhibe ettiği belirlenmiştir. Bu çalışmayla birlikte DNA'ya eklenme ve Topoizomeraz II inhibisyonu gibi elliptisin antikanser aktivite mekanizmalarına telomerik DNA bölgelerine bağlanarak telomeraz aktivitesini inhibisyonda eklenmiştir.

2009 yılında Nobel Ödülü Tıp alanında Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider and Jack W. Szostak'a giderken, ödülü alan çalışma “Kromozomlar telomer ve telomeraz enzimi tarafından nasıl korunurlar ?” başlığındaydı. Basit olarak açıklanacak olursa, hücreler çoğalırken DNA kendini eşler ve kromozom sayısı iki katına çıkar. Bu eşleme sırasında DNA'nın uç kısımlarında bulunan telomerlerde (tekrar birimleri) meydana gelen eksiklikler telomeraz enzimi yardımıyla giderilir. Telomerleri kısaltıkça ölme potansiyeli artan hücre telomeraz enzimi ile birlikte yok olmaktan kurtulur (Şekil 1.19).



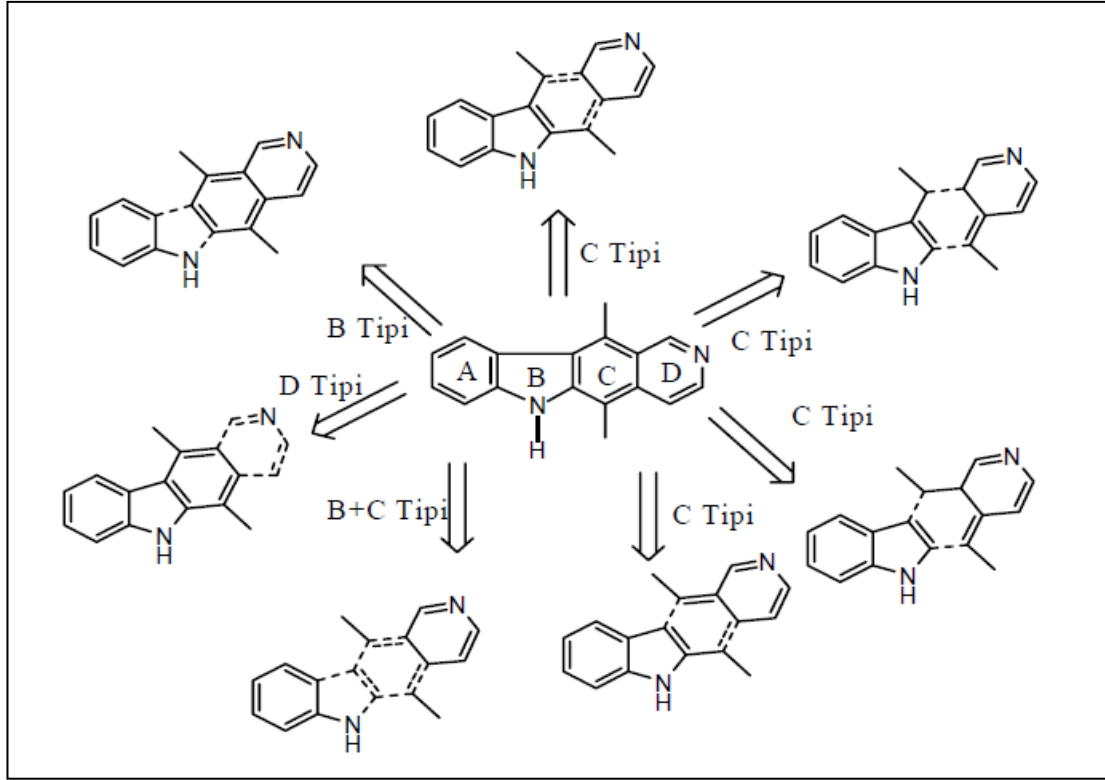
Şekil 1.19 Telomeraz enzimi varlığında ve yokluğunda telomerlerin durumu (Nobel Tıp Ödülü Basın Duyurusu, 2009).

Elliptisin ve türevleri de kanser hücrelerini yok etmek için telomer bölgesini kullanır. 2013 yılında Ghosh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi elliptisin telomerlere bağlanır. Telomeraz enzimi her bölünmede kısalmayı engellemeye çalışıp hücrenin yaşamasını sağlarken, elliptisin telomeraz enzimini inhibe eder. Telomeraz enziminin aktivitesi bozulduğu için çoğalmaya çalışan kanserli hücrelerin telomer uçları kısalır ve hücre ölür.

1.3.2 Elliptisin ve Türevlerinin Sentezi

Elliptisin, önce *Ochrosia elliptica* (Goodwin, 1959) daha sonra da *Ochrosia acuminata* ve *Bleekeria vitiensis* (Suffness, 1985) bitkilerinden izole edilmiş doğal bir alkaloittir. *Ochrosia elliptica* bitkisinden ekstraksiyon ve kromatografi yöntemleriyle elde edilen elliptisinin verimi %0,004 ve metoksi elliptisinin verimi %0,007 olduğundan (Goodwin, 1959), elliptisin ve türevlerinin sentetik olarak elde edilmesi yoluna gidilmiştir.

6-H prido[4,3-*b*]karbazol sisteminin sentezinde en son kapanan halkaya göre 4 tip sınıflandırma söz konusudur (B, C, B+C ve D tipi).



Şekil 1.20 Elliptisin halka oluşumuna dayalı sentez tipleri.

B tipi sentezde, arıl hidrazonların Fischer halkalanması, diarilamin ve türevlerinin oksidatif halkalanması, vic-triazollerin termal veya fotokimyasal halkalanmasından yararlanılır.

C tipi yaklaşımlar, genel olarak 2 grupta incelenebilir.

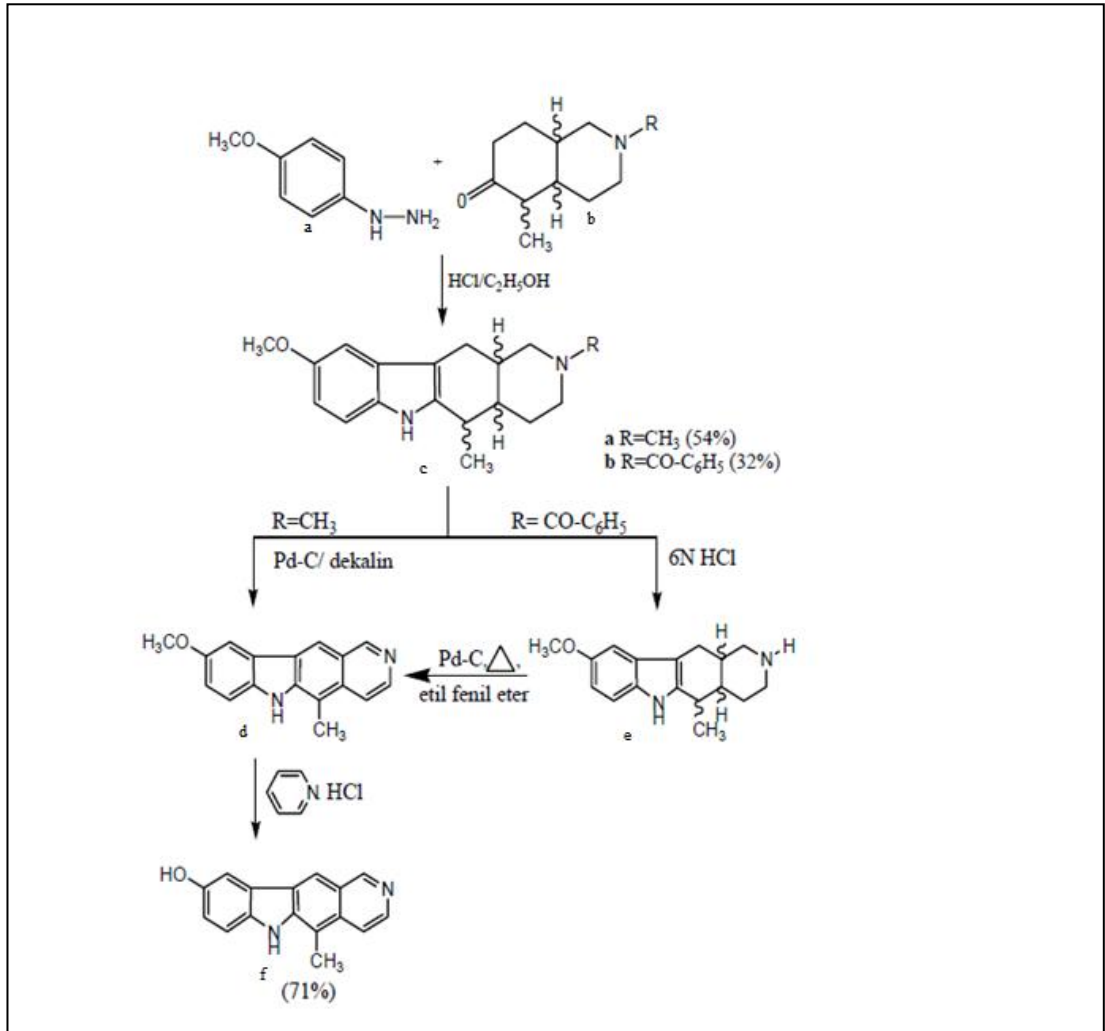
1)İndolil piridil metan ve sübtitüe olefinlerin termal ve fotokimyasal halkalanması

2)İndol halkasında bulunan uygun bir elektrofilik veya nükleofilik merkez vasıtasıyla sağlanan halka kapanmaları.

D tipi sentez, karbazolün 2- veya 3- pozisyonunda bulunan uygun bir sübtitüentin Bischler-Napieralski veya Pomeranz-Fritsch reaksiyonu ile piridin halkasının tamamlanmasına dayanır.

1.3.2.1 B Tipi Sentez

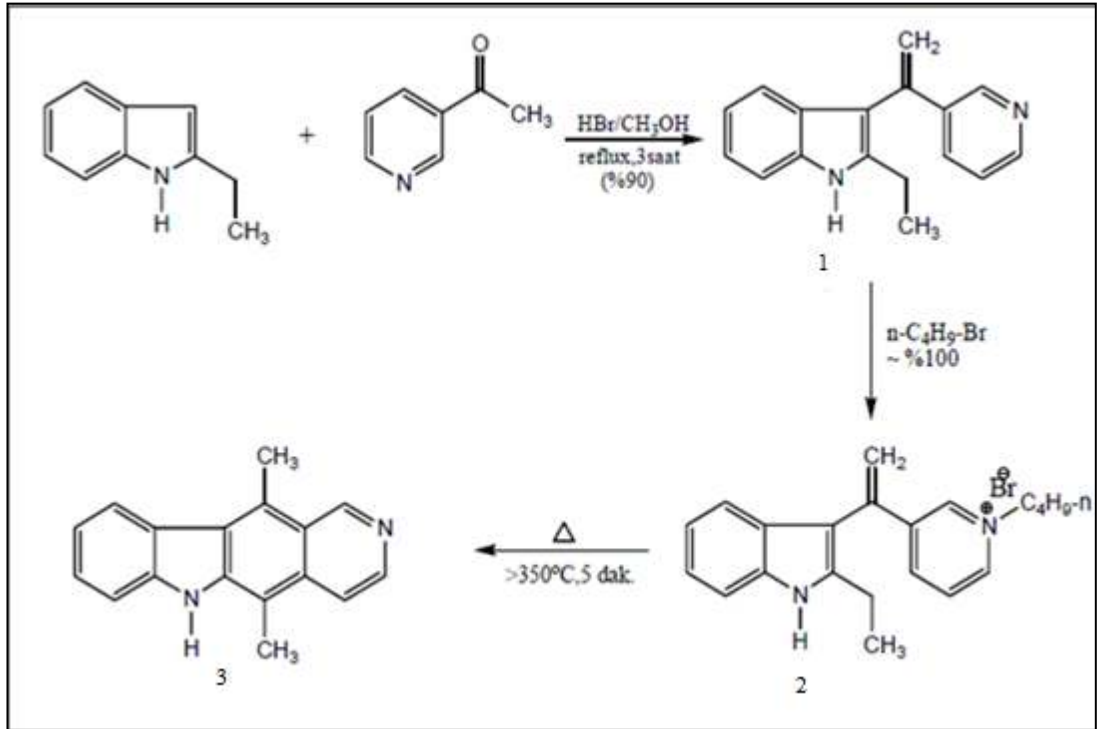
Gouyette ve çalışma grubu, Stillwell ve Woodward 'ın sentez planını modifiye ederek, 11- demetil türevleri (d) ve (f)'yi elde etmişlerdir (Gouyette, 1980). Bunun için 4-metoksi fenil hidrazinle cis- ve trans- oktahidroizo kinolonların doymuş etanol / HCl çözeltisinde Borsche – Drechsel halkalanması sonucu tetrahidrokarbazol (c) elde edilmiştir. (c-b)'nin N- debenzoilasyonunu, Pd-C ile aromatikleştirme izlemiş ve % 10 un üzerinde bir verimle (d) elde edilmiştir. (c-a)'nın N- dealkilasyonu ve Pd-C ile dehidrojenasyonu sonunda da yine %10 'un üzerinde bir verimle (d) elde edilmiştir. Metoksi türevlerinin (d), piridinyum klorür ile demetilasyonu sonucunda iyi bir verimle 9- hidroksi-11-demetil elliptisin (f) elde edilmiştir (Şekil 1.21).



Şekil 1.21 B Tipi sentez planı

1.3.2.2 C Tipi Sentez

Woodward'ın orijinal sentez yaklaşımı, Bergman tarafından geliştirilerek elliptisinin C tipi sentezi gerçekleştirilmiştir. 2-etil indolün 3-asetil piridin ile HBr/CH₃OH karışımında 3 saat geri soğutucu altında kaynatılması sonucu %90 verimle bileşik 1 elde edilmiş, bu bileşiğin piridin halkasının N-alkilasyonundan 2 tuzu elde edilmiştir. 2 bileşiğinin hızlı ısıtılması sonucu %72 verimle elliptisin oluşmuştur (Şekil 1.22).

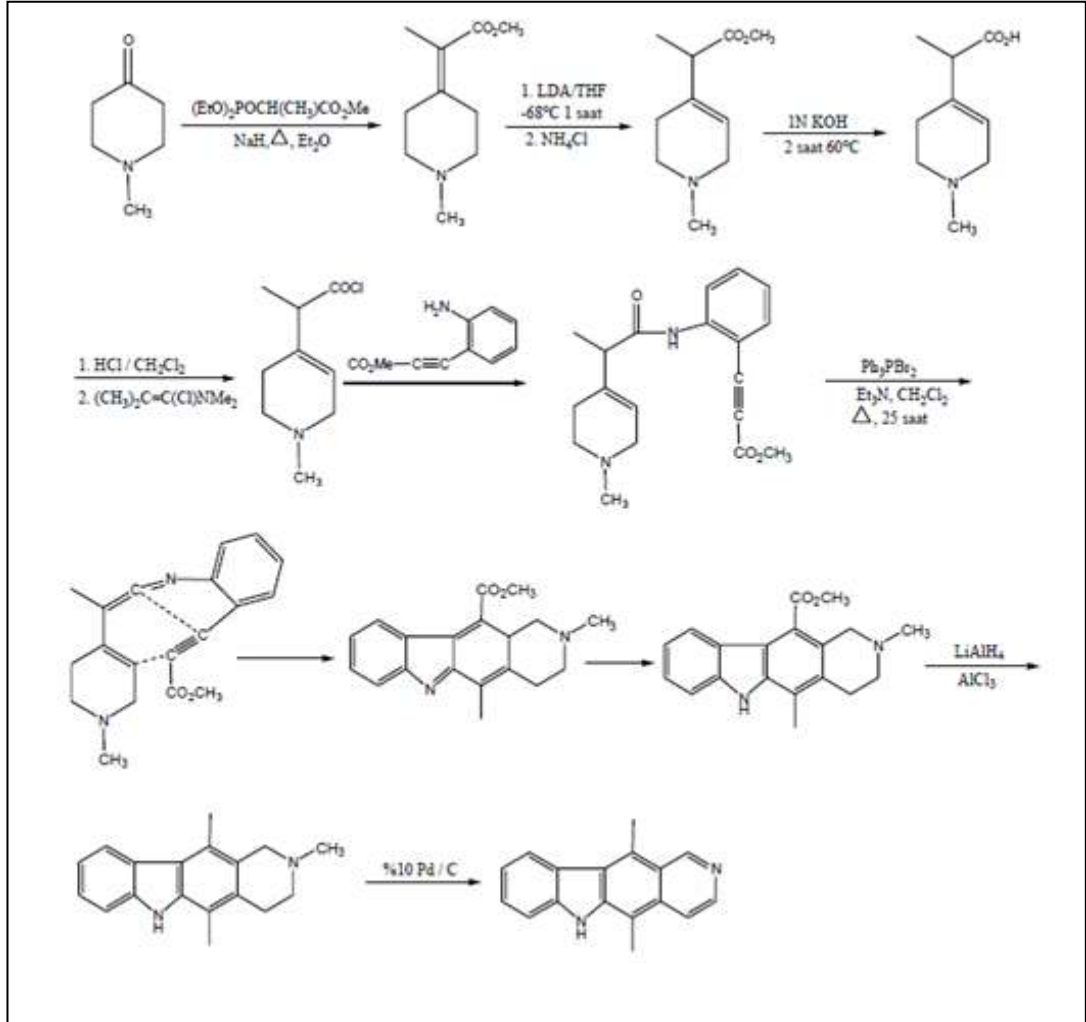


Şekil 1.22 C Tipi sentez

1.3.2.3 B+C Tipi Sentez

Differding ve Ghosez yaptıkları çalışmada, piperidon bileşiğinden Emmons-Wadsworth reaksiyonu ile doymamış ester bileşiğini elde etmişlerdir. Bu ester bileşiği, tetrahidro piperidin ara bileşiği üzerinden ayrılma ve sabunlaşma reaksiyonu ile karboksilik asit bileşiğine dönüştürüldükten sonra asit klorür elde edilmiştir. Asit klorür bileşiği ile anilin türevinin açılmesi ile amit bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra trifenilfosfindibrom ile vinil-keten-imin yapısı oluşturulmuştur. Vinil-ketenimin yapısından molekül içi Diels-Alder tepkimesi ile tetrasiklik yapı

oluşturmuştur. Tetrasiklik yapısındaki bileşiğin keto-enol tautomerisi sonucu oluşan bileşiğin indirgemesi ile tetrahidro elliptisin bileşiği elde edilmiştir. Tetrahidro elliptisin bileşiğinin aromatikleştirilmesi sonucu elliptisin, %5,4 verimle elde edilmiştir (Differding, 1985).

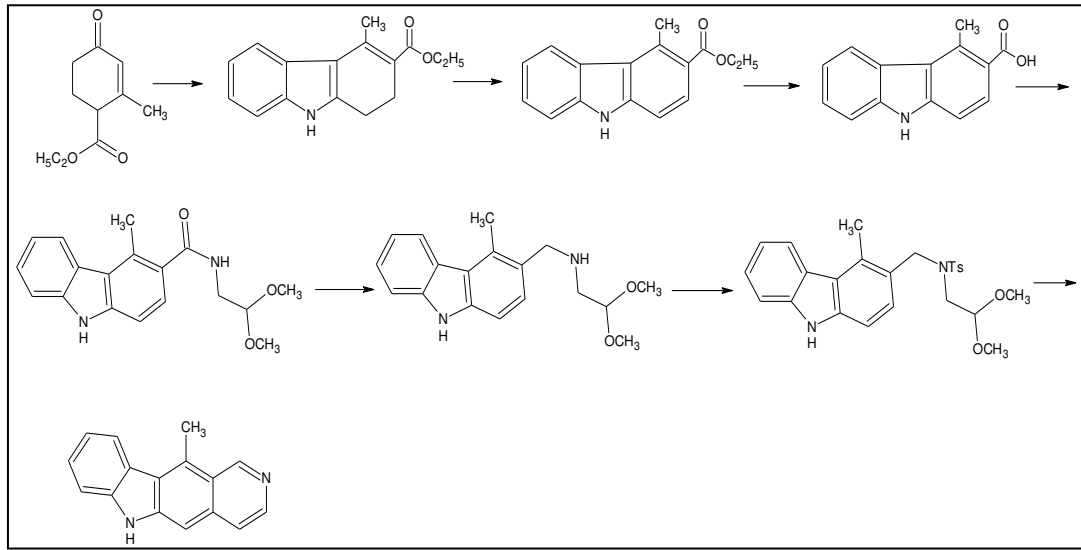


Şekil 1.23 B+C Tipi sentez

1.3.2.4 D Tipi Sentez

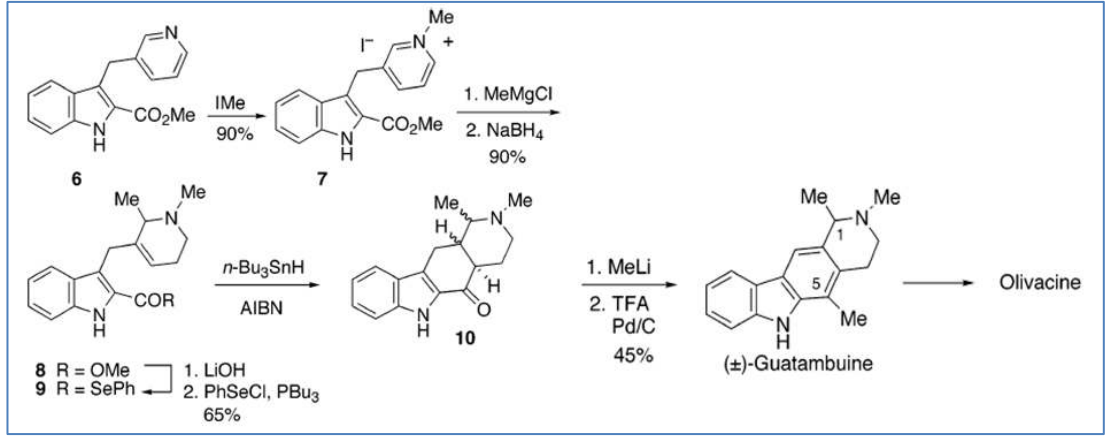
D halkası oluşumuna yönelik yapılan çalışmalardan bir tanesi de 5-demetil elliptisin sentezidir. Bu çalışmada başlangı bileşiği olarak Hagemann esteri kullanılmıştır. Bu bileşiğin fenizlhidrazin hidroklorür ile reaksiyonu sonucu etil tetrahidro-4-metilkarbazol-3-karboksilat bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşiğin Pd/C ile aromatikleştirilmesi sonucu etil dihidro-4-metil karbazol-3-karboksilat elde edilmiştir. Bu bileşiğin potasyum hidroksit ile hidrolizi sonucu 4-metil-9H-karbazol-

3-karboksilik asit elde edilmiştir. Bu bileşiğinin 2-aminoasetaldehit dimetilasetal ile reaksiyonu sonucu 3-[N-(2,2-dimetoksietil)]-4-metil-9H-karbazol-3-karboksamit, onun lityum alüminyum hidrür ile indirgenmesi sonucu 3-[N-(2,2-dimetoksietil)aminometil]-4-metilkarbazol elde edilmiştir. Elde edilen bileşik p-toluen sülfonil klorür yardımıyla tosilenerek 3-[N-(2,2-dimetoksietil)-N-tosilaminometil]-4-metilkarbazol bileşiği elde edilmiştir. Son basamakta 3-[N-(2,2-dimetoksietil)-N-tosilaminometil]-4-metilkarbazol bileşiğinin HCl ile kaynatılması sonucu D halka oluşumu sağlanmış ve 11-metil-6H-prido[4,3-b]karbazol (5-demetil elliptisin) % 5 toplam verimle elde edilmiştir (Ergün, 1998).



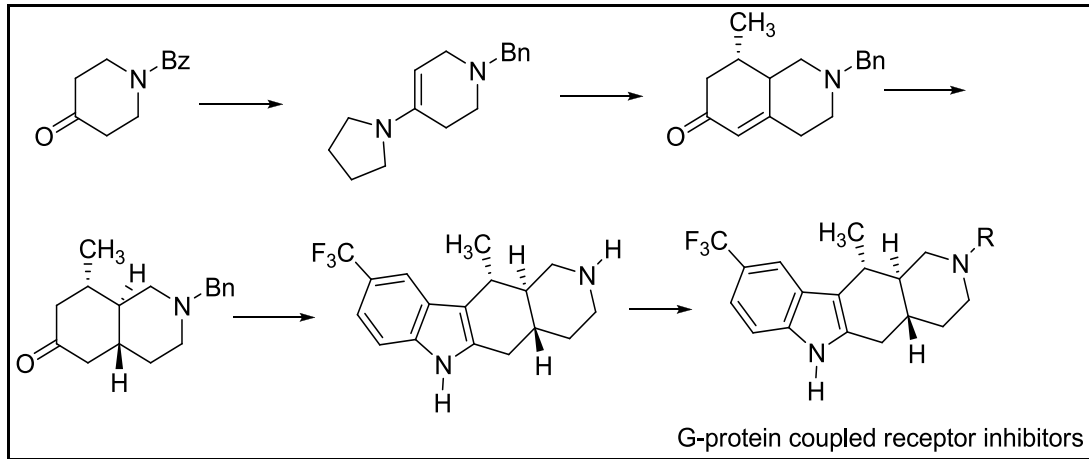
Şekil 1.24 D Tipi sentez

Elliptisin alkaloidlerinin etki mekanizmalarının aydınlatılmaya başlaması ve antitümör aktivitelerinin keşfedilmesinden sonra 6H-prido[4,3-b]karbazol türevlerinin sentezi oldukça önem kazanmış ve bu konuda bir çok çalışma yapılmıştır. Heksahidro-1H-prido[4,3-b]karbazol-5(6H)-on iskeleti üzerinden elliptisin türevlerinin sentezlendiği birkaç literatür mevcuttur. Bunlardan birinde Bennasar ve çalışma grubu, ardışık reaksiyonlar sonucu heksahidro-1H-pirido[4,3-b]karbazol-5(6H)-on iskeletini sentezleyip, bu bileşiği olivasin ve (±)-guatambuın sentezinde anahtar bileşik olarak kullanmışlardır (Bennasar, 2006).



Şekil 1.25 (±)-guatambuine bileşiğinin toplam sentezi (Bennasar, 2006).

2006 yılında yapılan başka bir çalışmada ise G-protein bağlı reseptörlerin bozunmasıyla oluşan yeme bozuklukları, obezite, anksiete ve panik davranışlar gibi hastalıkların tedavi ve önlenmesi için G-protein bağlı reseptörler inhibitörü tetrahidrokarbazol yapısındaki oktahidropirido[4,3-*b*]karbazol türevi sentezlenmiştir (Koppitz, 2006). Pridokarbazol bazlı G protein bağlı reseptör inhibitörü, oktahidroizokinolin ve fenilhidrazin türevleri arasındaki Fischer indol reaksiyonu ile sentezlenmiştir (Şekil 1.26). G protein reseptörleri (GPCRs), hücre membranını yedi kez geçebildikleri için “seven-transmembrane receptors, 7TM ” olarak bilinirler ve çeşitli sinyalizasyon işlemlerinde önemli rol oynarlar.



Şekil 1.26 G-protein bağlı reseptör inhibitörü toplam sentezi (Koppitz, 2006).

BÖLÜM İKİ

MATERYAL VE YÖNTEM

2.1 Tezin Amacı

Alkaloitlerin bitkilerden izolasyonu oldukça düşük verimlerde gerçekleştiği için önemli biyolojik aktifliğe sahip bu kompleks yapıların sentezi organik kimyacıların ilgi alanı olmuştur. Bu alkaloitlerden en önemlilerinden biri de pridokarbazol alkaloitleridir. Pridokarbazol alkaloitlerinin en önemlileri ise elliptisin ve olivasin bileşikleridir.

Elliptisin ve türevlerinin çeşitli kanser hastalıklarına karşı oldukça etkili olması ve toksik yan etkilerinin az olması nedeniyle bu bileşiklerin sentezi birçok kimyacının ilgisini çekmiştir.

Bu çalışmada reaksiyonlar literatürden farklı olarak bir tetrahidrokarbazol türevi üzerinden yürütülecek ve son basamakta alifatik yapı üzerinde nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu ile D halkasının oluşumu gerçekleştirilecek ve yeni elliptisin türevlerinin sentezi için gerekli olan önemli bir anahtar bileşik sentezlenecektir.

2.2 Çalışmanın Genel Şeması

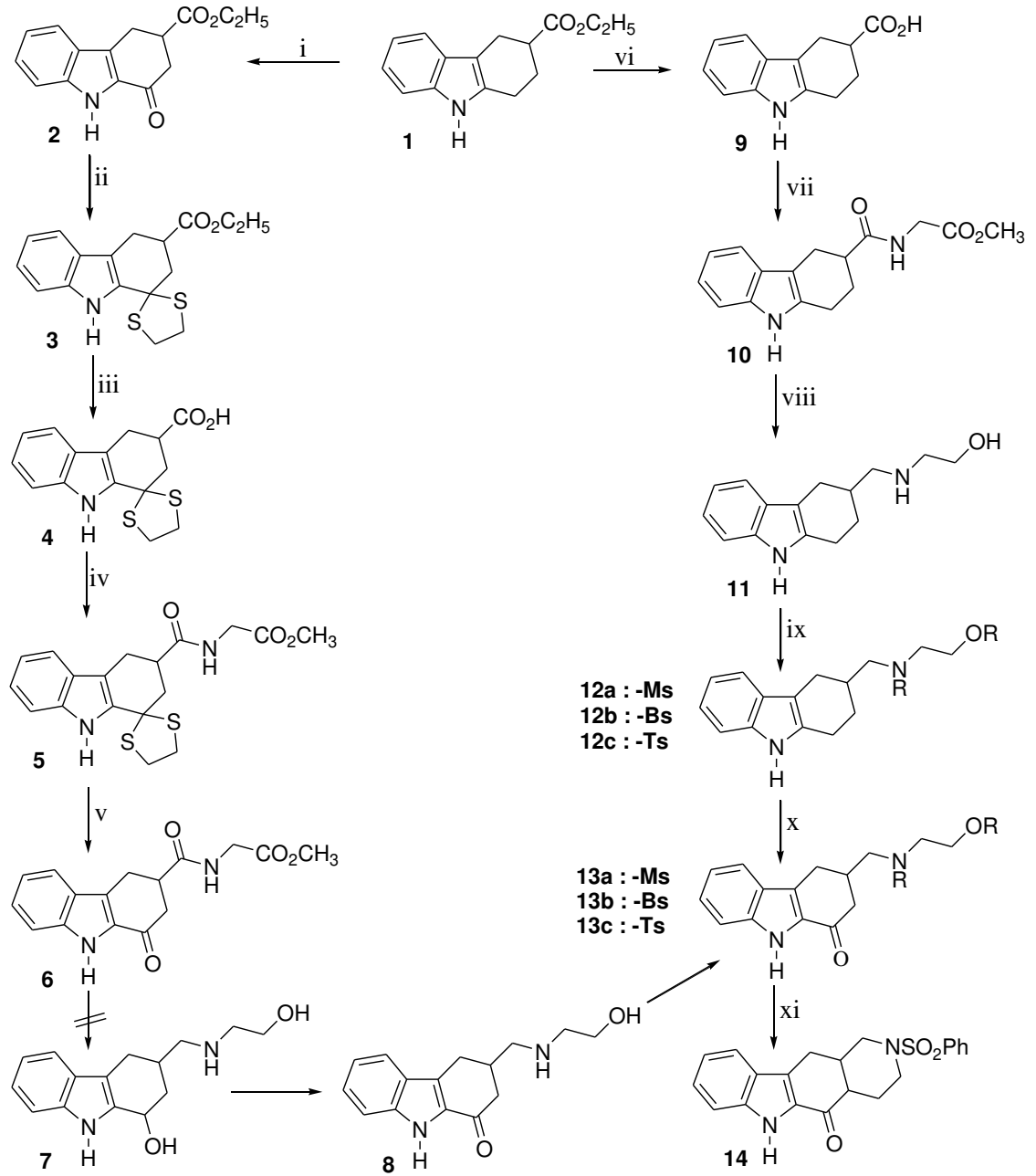
Bu çalışmada heksahidro-1H-prido[4,3-b]karbazol-5(6*H*)-on tetrasiklik yapısını sentezlemek için iki farklı sentez yolu denenmiştir. Başlangıç bileşiği olarak literatüre göre sentezlenmiş olan ester **1** bileşiği kullanılmıştır (Ergün ve diğer, 2003).

Çalışmanın ilk kısmında, tetrahidrokarbazol ester **1** bileşiğinin 1 pozisyonunun oksidasyonu ile **2** bileşiği literatüre göre sentezlenmiştir (Ergün ve diğer, 2004). **2** bileşiği çinko(II) klorür varlığında etanditiyol ile etkileştirilerek tiyoketal ester **3** elde edilmiştir. **3** bileşiğinin hidrolizi sonucunda tiyoketal asit **4** elde edilmiş olup, bu bileşiğin etilkloroformat ve metil glisinat varlığında tiyoketal amit ester **5** bileşiğine

dönüşümü gerçekleştirilmiştir. Asetonitril:su (9:1) çözücü ortamında [bis(trifloro asetoksi)iyodo]benzen ile **5** bileşiği oksidatif detiyoketalizasyona uğratılıp okso amit **6** bileşiği sentezlenmiştir. **6** bileşiği lityum alüminyum hidrür ile etkileştirilmiş fakat amin alkol bileşiği elde edilememiştir. İnce tabaka kromatografisinde (TLC) birden fazla nokta gözlenmiş ve saflaştırma tam olarak sağlanamadığından bu yoldan vazgeçilmiştir.

Çalışmanın ikinci kısmında, ester **1** literatüre göre hidroliz edilmiştir (Ergün ve diğer, 2004). Oluşan asit **9** bileşiği etilkloroformat ve metil glisinat ile glisin **10** bileşiğine dönüştürülmüştür. **10** bileşiğinin susuz tetrahidrofuran çözücü ortamında lityum alüminyum hidrür ile indirgenmesi sonucunda amin alkol **11** bileşiği elde edilmiştir. **11** bileşiği piridin çözücü ortamında sırasıyla metan sülfonil klorür, benzen sülfonil klorür ve p-toluen sülfonil klorür ile etkileştirilerek **12a**, **12b**, **12c** bileşikler elde edilmiştir. **12a**, **12b**, **12c** bileşiklerinin 1 pozisyonlarının periyodik asit ile okside edilmesi sonucu **13a**, **13b**, **13c** bileşikler sentezlenmiştir. Son olarak susuz tetrahidrofuran çözücü ortamında NaH ile etkileştirilen **13b** bileşiği SN₂ tipi molekül içi nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu ile tetrasiklik yapıdaki **14** bileşiği elde edilmiştir. **13a** ve **13c** ile yapılan denemeler sonucunda saf ürün elde edilememiştir. Tetrasiklik yapıdaki heksahidro-1H-prido[4,3-b]karbazol-5(6*H*)-on bileşiği **14**, 5 pozisyonundaki karbonil grubunun fonksiyonelliğinden yararlanarak yeni elliptisin türevlerinin ve G-protein bağlı reseptör inhibitörlerinin sentezine olanak sağlayacaktır.

1.3 Sentez Planı



Şekil 2.1 Sentez planı ve koşullar. i) Metanol:su (1:1), metanol:THF (1:2), 0°C, periyodik asit, 3h. ii) CHCl₃, etan-1,2-ditiyol, çinko klorür, 16h. iii) NaOH %35, reflux, 3h. iv) CH₂Cl₂, trietilamin, etilkloroformat, metil glisinat hidroklorür, 0°C, 20h. v) Asetonitril:su (9:1), bis[(trifloroasetoksi)iyodo]-benzen, 3h. vi) NaOH %35, reflux, 3h. vii) CH₂Cl₂, trietilamin, etilkloroformiyat, metil glisinat hidroklorür, 0°C, 20h. viii) Tetrahidrofuran, N₂, LiAlH₄, 0°C, 5h. ix) Piridin, p-TsCl/MsCl/BsCl, oda sıcaklığı, 18h. x) Metanol:su (1:1), metanol:THF (1:2), 0°C, periyodik asit, 3h. xi) susuz THF, NaH, 50°C, N₂, 5h.

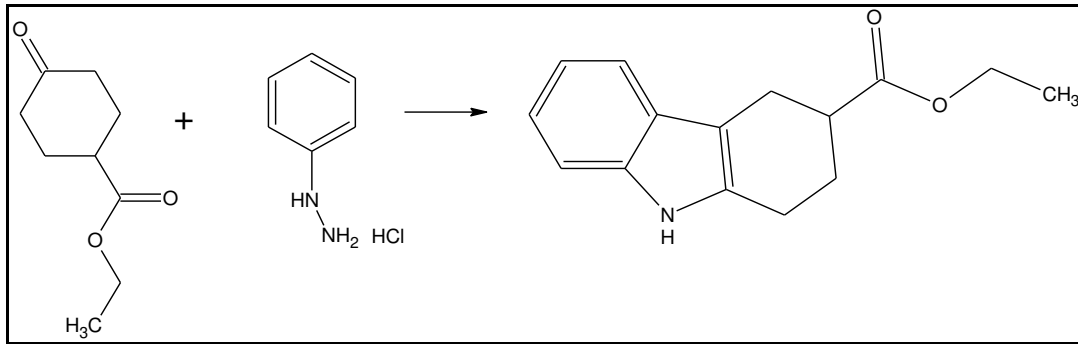
2.4 Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

Çalışmalarda kullanılan tüm çözücü ve kimyasal maddeler Merck, Fluka, ve Riedel firmalarından temin edilmiştir. İnce tabaka kromatografisinde silika jel 60 F254 (Merck), kolon kromatografisinde 70-230 mesh silika jel (0.063-0.2 mm, Merck) kullanılmıştır.

Sentezlenen maddelerin erime noktaları; elektrotermal dijital erime noktası cihazı ile tayin edilmiştir. İnfrared spektrumları, Perkin ELMER FT-IR infrared spektrometre (spectrum BX-II).ile; ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları ise yüksek çözünürlüklü Varian AS-400 NMR spektrometresi ile kaydedilmiştir. Kütle spektrumları, 5980 gaz kromatografi-HP 5971 kütle sistemi ile birleştirilmiş Micromass UK Platform II LC-MS spektrometre ile kaydedilmiştir. Maddelerin elementel analizleri, CHNS-932-LECO cihazı ile yapılmıştır.

2.5 Deneysel Kısım

2.5.1 Etil 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (1)



Şekil 2.2 Etil 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat bileşiğinin toplam sentezi

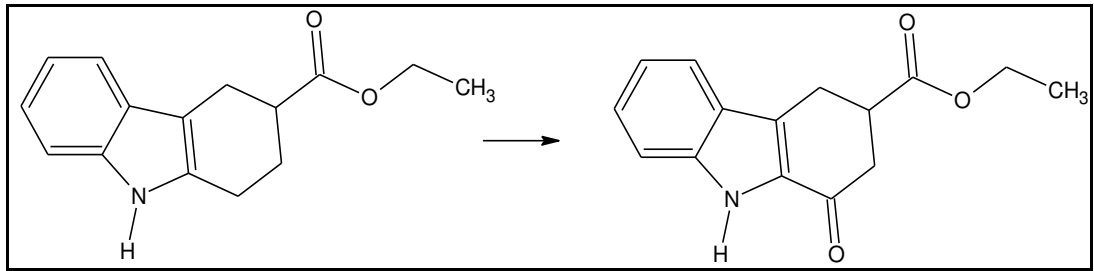
Etil-4-okso sikloheksan karboksilat (10 mL, 58,8 mmol) ve fenil hidrazin hidroklorür (9,35 g, 64,7 mmol) bir balona konuldu ve mutlak etanol (100 mL) ilave edildi. Karışım geri soğutucuya takıldı ve azot (N_2) atmosferi altında magnetik karıştırıcı yardımı ile 6 saat karıştırılarak kaynatıldı. TLC (İnce tabaka kromatografisi) ile yapılan kontroller sonucu tamamlandığı belirlenen reaksiyon

karışımı oda sıcaklığına soğutuldu. Ürün bir ayırma hunisi yardımıyla kloroform fazına alındı ve HCl (50 mL, % 10) ve Na₂CO₃ (50 mL, % 10) ile yıkandı. Ayrılan kloroform fazı susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Kloroform evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürün metanolden sarı renkli katı halinde kristallendirildi(Ergün ve diğer, 2003). Verim : 13,4 g (%93).Erime noktası: 98 °C

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3360 (NH), 3100-2800 (CH), 1710 (CO) cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃-400 MHz) = δ 1,25 (t, 3H, H_J= 7,09 Hz, CH₃), 1,89 (m, 1H, CH), 2,21 (m, 1H, CH), 2,71-2,87 (m, 4H, 2xCH₂), 2,92-3,03 (m, 1H, CH), 4,16 (m, 2H, OCH₂), 6,92 (t, 1H, H_J= 7,8 Hz, ArH), 7,00 (t, 1H, H_J=8,7 Hz, ArH), 7,23 (d, 1H, H_J= 7,9 Hz, ArH), 7,34 (d, 1H, H_J= 7,7 Hz, ArH), 10,08 (s, 1H, NH)

2.5.2 Etil 1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (2)



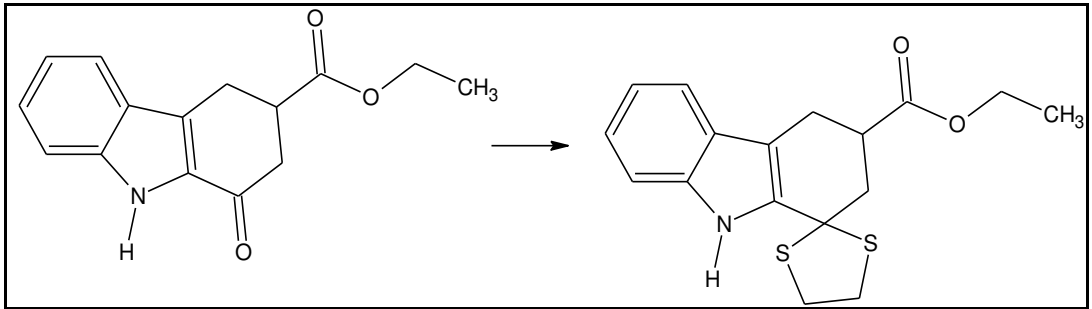
Şekil 2.3 Etil 1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat bileşiğinin toplam sentezi

Periyodik asit (9,33 g; 41,1 mmol) bir balona konuldu. metanol-su (150 mL, 1:1) çözeltisi ilave edildi ve magnetik karıştırıcı yardımıyla buz banyosunda karıştırılarak 0 °C'ye soğutuldu. Etil 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat **1** (5 g; 20,5 mmol) metanol-THF (150 mL, 2:1) çözeltisinde çözülerek damlatma hunisi yardımıyla reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Karışım 1 saat buz banyosunda, 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC (İnce tabaka kromatografisi) ile yapılan kontroller sonucu tamamlandığı belirlenen karışıma etil asetat eklendi. Bir ayırma hunisi yardımıyla NaHSO₃ (100 mL, %10) ve NaCl (100 mL, %10) ile yıkandı. Etil asetat fazı ayrıldı ve susuz MgSO₄ ile kurutularak süzüldü. Etil asetat evaporatörden uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün metanolden kristallendirildi (Ergün ve diğer, 2004). Verim:2.83 g (%53,5). Erime noktası: 124 °C

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3266 (NH), 3080-2800 (CH), 1725 (C=O), 1644 (C=O) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -400 MHz) = δ 1,11 (t, 3H, $H_J = 7,13$ Hz, CH_3), 2,76-2,78 (m, 2H, CH_2), 3,04-3,11 (m, 1H, CH), 3,14-3,25 (m, 2H, CH_2), 4,04 (q, 2H, $H_J = 7,1$ Hz, OCH_2), 7,00 (t, 1H, $H_J = 8$ Hz, ArH), 7,20 (t, 1H, $H_J = 8$ Hz, ArH), 7,27 (d, 1H, $H_J = 8,4$ Hz, ArH), 7,51 (d, 1H, $H_J = 8,1$ Hz, ArH), 9,02 (s, 1H, NH)

2.5.3 Etil 2,3,4,9-tetrahidrospiro[karbazol-1,2'-[1,3]dithiyolan]-3-karboksilat (3)



Şekil 2.4 Etil 2,3,4,9-tetrahidrospiro[karbazol-1,2'-[1,3]dithiyolan]-3-karboksilat bileşiğinin toplam sentezi

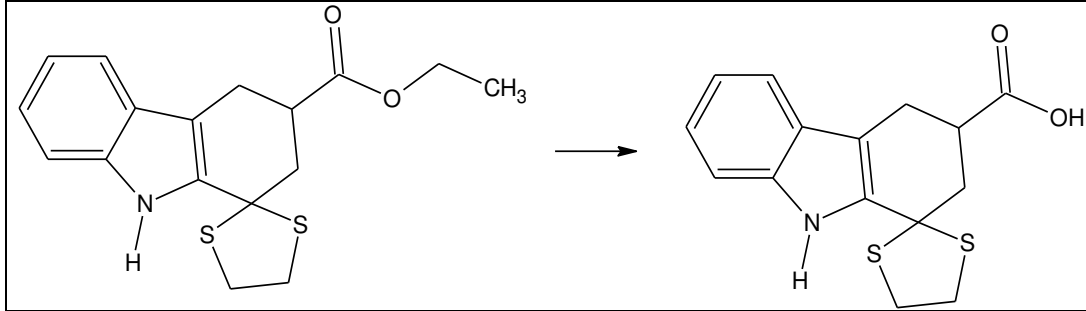
Etıl 1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat **2** (4,58 g, 17,82 mmol) bir balona konuldu ve üzerine kloroform (50 mL) eklendi. Karışıma etan-1,2-ditiyol (5 mL, 21,38 mmol) ve çinko klorür (2,52 g, 21,38 mmol) ilave edildi. Karışım magnetik karıştırıcı yardımı ile geri soğutucu altında 16 saat boyunca kaynatılarak karıştırıldı. TLC (İnce tabaka kromatografisi) ile yapılan kontroller sonucu tamamlandığı belirlenen karışıma kloroform eklendi. Bir ayırma hunisi yardımıyla KOH (100 mL, %20) ile yıkandı. Kloroform fazı ayrıldı ve susuz MgSO_4 ile kurutularak süzöldü. Kloroform evaporatörden uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün n-heksan ile yıkanarak süzöldü. Verim: 5,2 g (%88). Erime noktası: 131 °

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3370 (NH), 2970 (CH), 1712 (C=O) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.35 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 2.60 (t, 1H, $J = 12.4$ Hz, CH), 2.81-2.90 (m, 2H, CH_2), 3.14-3.21 (m, 1H, CH), 3.52-3.58 (m, 1H, CH), 3.63-3.71 (m, 2H, CH_2), 4.27 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 7.11 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.22

(t, 1H, J= 7.1 Hz, ArH), 7.34 (d, 1H, J= 8.1 Hz, ArH), 7.48 (d, 1H, J= 7.8 Hz, ArH), 8.27 (s, 1H, NH).

2.5.4 2,3,4,9-tetrahidrospiro[karbazol-1,2'-[1,3]dithiyolan]-3-karboksilik asit (4)



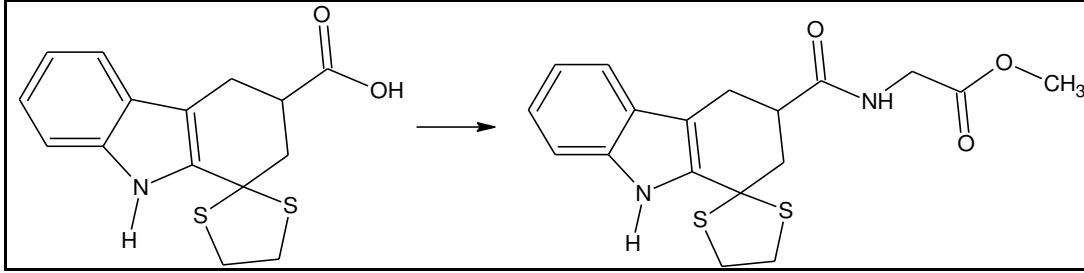
Şekil 2.5 2,3,4,9-tetrahidrospiro[karbazol-1,2'-[1,3]dithiyolan]-3-karboksilik asit bileşiğinin toplam sentezi

Etil 2,3,4,9-tetrahidrospiro[karbazol-1,2'-[1,3]dithiyolan]-3-karboksilat **3** (5 g, 15 mmol), NaOH (50 mL, %35) çözeltisi ve mutlak etanol (50 mL) bir balona konuldu. Karışım geri soğutucu altında magnetik karıştırıcı yardımıyla 3 saat karıştırılarak kaynatıldı. TLC (İnce tabaka kromatografisi) ile yapılan kontroller sonucu tamamlandığı belirlenen reaksiyon sonucu oluşan ürün soğuk suya döküldü ve HCl (100 mL, %50) ile asitlendirildi. Ürün bir ayırma hunisi yardımıyla etil asetat fazına alındı. Ayrılan etil asetat fazı susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Etil asetat evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen soluk pembe katı n-heksanla yıkanarak süzüldü. Verim : 4,20 g (% 92,0). Erime noktası : 242 °C

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3406 (NH), 2950 (CH), 1690 (C=O) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2.40 (t, 1H, J= 12.8 Hz, CH), 2.69 (d, 2H, J= 12.0 Hz, CH₂), 2.84-2.91 (m, 1H, CH), 3.01 (dd, 1H, J= 15.6 and 5.2 Hz, CH), 3.31-3.38 (m, 1H, CH), 3.55-3.62 (m, 2H, CH₂), 3.68-3.74 (m, 1H, CH), 6.94 (t, 1H, J= 8.0 Hz, ArH), 7.10 (t, 1H, J= 8.0 Hz, ArH), 7.31 (d, 1H, J= 7.6 Hz, ArH), 7.37 (d, 1H, J= 8.0 Hz, ArH), 10.85 (s, 1H, NH).

2.5.5 Metil 2-(2,3,4,9-tetrahidrospiro[karbazol-1,2'-[1,3]ditiyolan]-3-ilkarboksamido)asetat (5)



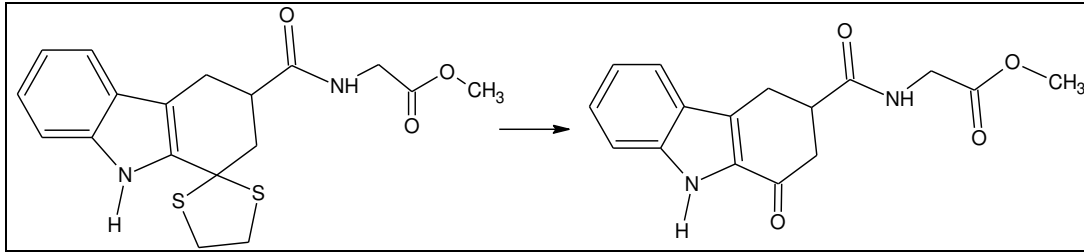
Şekil 2.6 Metil 2-(2,3,4,9-tetrahidrospiro[karbazol-1,2'-[1,3]ditiyolan]-3-ilkarboksamido)asetat bileşiğinin toplam sentezi

Etil 2,3,4,9-tetrahidrospiro[karbazol-1,2'-[1,3]dithiyolan]-3-karboksilik asit **4** (1,2 g, 4 mmol) bir balona konuldu. Diklorometan (50 mL) ve trietilamin (3 mL) ilave edildi. Karışım magnetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılarak buz banyosunda 0 °C'ye soğutuldu. Soğuma sağlanınca etilkloroformiyat (0.43 g, 4,0 mmol) damlatma hunisi yardımıyla damla damla eklendi. Karışım 2 saat boyunca buz banyosunda karıştıktan sonra metil glisinat hidroklorür (0,5 g, 4 mmol) eklendi ve karışım 18 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC (İnce tabaka kromatografisi) ile yapılan kontroller sonucu tamamlandığı belirlenen karışım bir ayırma hunisi yardımıyla kloroform fazına alındı ve HCl (50 mL, %10) ve Na₂CO₃ (50 mL, %10) ile yıkandı. Kloroform fazı susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Kloroform evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra oluşan soluk sarı katı dietil eter ile yıkanarak süzüldü. Verim: 0,9 g (% 60,4). Erime noktası: 229 °C

IR (KBr) ν_{max} : 3389 (NH), 3219 (NH), 2950 (CH), 1753 (C=O), 1660 (C=O) cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.41-2.54 (m, 2H, CH₂), 2.62-2.68 (m, 1H, CH), 2.87-2.95 (m, 2H, CH₂), 3.34-3.38 (m, 1H, CH), 3.55-3.62 (m, 2H, CH₂), 3.65 (s, 3H, CH₃), 3.68-3.76 (m, 1H, CH), 3.87 (d, 2H, J= 5.6 Hz, CH₂), 6.94 (t, 1H, J= 7.6 Hz, ArH), 7.07 (t, 1H, J= 8.0 Hz, ArH), 7.31 (d, 1H, J= 7.6 Hz, ArH), 7.35 (d, 1H, J= 7.6 Hz, ArH), 8.50 (t, 1H, J= 6.0 Hz, NH), 10.85 (s, 1H, NH).

2.5.6 Metil *[(1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)karbonil]amino*asetat (6)



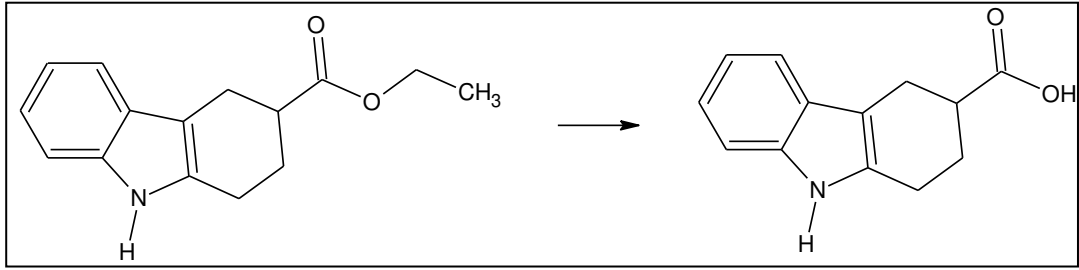
Şekil 2.7 Metil 2-(1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksamido)asetat bileşiğinin toplam sentezi

Tiyoketal **5** bileşiği (2 g, 5,3 mmol) asetonitril:su (50 mL, 9:1) içerisinde çözüldü ve karışıma [Bis(trifloroasetoksi)iyodo]-benzen (6,45 g, 15,0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat boyunca karıştırıldı ve reaksiyon sonunda sodyum karbonat (100 mL, %10) ve diklorometan ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz magnezyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü evaporatör yardımıyla uzaklaştırıldı. Ürün etil asetat:heksan ile kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı. Elde edilen ham ürün metonolden yeniden kristallendirildi. Verim: 1,10 g (%69,0). Erime noktası: 185 °C

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3367 (NH), 3224 (NH), 2980 (CH), 1735 (C=O), 1658 (C=O), 1640 (C=O) cm^{-1} H-

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 2.60 (dd, 1H, J = 16.0 Hz and 4.9 Hz, CH), 2.75-2.82 (m, 1H, CH), 3.03-3.09 (m, 1H, CH), 3.19-3.28 (m, 2H, CH_2), 3.60 (s, 3H, CH_3), 3.86 (d, 2H, J = 6.8 Hz, CH_2), 7.06 (t, 1H, J = 7.6 Hz, ArH), 7.29 (t, 1H, J = 8.0 Hz, ArH), 7.35 (d, 1H, J = 7.6 Hz, ArH), 7.65 (d, 1H, J = 7.6 Hz, ArH), 8.46 (t, 1H, J = 5.2 Hz, NH), 11,60 (s, 1H, NH).

2.5.7 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilik asit (9)



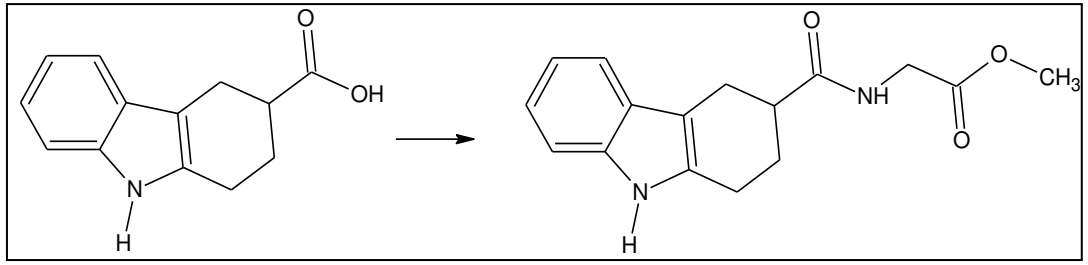
Şekil 2.8 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilik asit bileşiğinin toplam sentezi

Etil 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat **1** (5,0 g, 15 mmol) , NaOH (50 mL, % 35) çözeltisi ve mutlak etanol (50 mL) bir balona konuldu. Karışım geri soğutucu altında magnetik karıştırıcı yardımıyla 3 saat karıştırılarak kaynatıldı. TLC (İnce tabaka kromatografisi) ile yapılan kontroller sonucu tamamlandığı belirlenen reaksiyon sonucu oluşan ürün soğuk suya döküldü ve HCl (100 mL, % 50) ile asitlendirildi. Ürün bir ayırma hunisi yardımıyla etil asetat fazına alındı. Ayrılan etil asetat fazı susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Etil asetat evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen soluk pembe katı n-heksanla yıkanarak süzüldü (Ergün ve diğer, 2004). Verim: 5,13 g (%88) Erime noktası: 131 °C

IR (KBr), $\nu_{\max}$: 3382 (NH), 3100 (OH), 3000-2600 (CH), 1700 (CO) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) = δ 1,82-1,92 (m, 1H, CH), 2,15-2,20 (m, 1H, CH), 2,69-2,82 (m, 4H, 2x CH₂), 2,89 (dd, 1H, CH), 6,92 (t, 1H, H_J=7,53 Hz, ArH), 6,99 (t 1H, H_J=7,09 Hz, ArH), 7,24 (d, 1H, H_J=7,87 Hz, ArH), 7,35 (d, 1H, H_J=7,64 Hz, ArH), 10,68 (s, 1H, NH), 12,27 (s, 1H, OH).

2.5.8 Metil 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksamido)asetat (10)



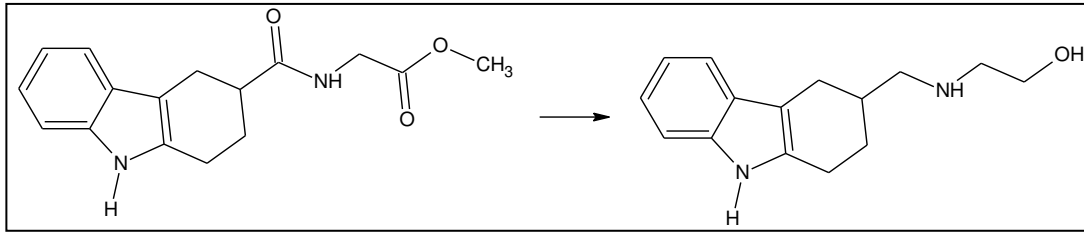
Şekil 2.9 Metil 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksamido)asetat bileşiğinin toplam sentezi

2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilik asit **9** (1,72 g, 8,0 mmol) bir balona konuldu. Diklorometan (50 mL) ve trietilamin (3 mL) ilave edildi. Karışım magnetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılarak buz banyosunda 0 °C'ye soğutuldu. Soğuma sağlanınca etilkloroformiyat (0,86 g, 8,0 mmol) damlatma hunisi yardımıyla damla damla eklendi. Karışım 2 saat boyunca buz banyosunda karıştıktan sonra metil glisinat hidroklorür (1,0 g; 8,0 mmol) eklendi ve karışım 18 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC (İnce tabaka kromatografisi) ile yapılan kontroller sonucu tamamlandığı belirlenen karışım bir ayırma hunisi yardımıyla kloroform fazına alındı ve HCl (50 mL, % 10) ve Na₂CO₃ (50 mL, % 10) ile yıkandı. Kloroform fazı susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Kloroform evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra oluşan soluk sarı katı dietil eter ile yıkanarak süzüldü. Verim : 1,3 g (%57,1). Erime noktası : 242 °C

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3395 (NH), 3225 (NH), 2950 (CH), 1735 (CO), 1660 (CO) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.79-1.89 (m, 1H, CH), 2.06-2.09 (m, 1H, CH), 2.67-2.84 (m, 5H, 2xCH₂, CH), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (t, 2H, J= 5.6 Hz, CH₂), 6.92 (t, 1H, J= 7.2 Hz, ArH), 6.99 (t, 1H, J= 7.2 Hz, ArH), 7.24 (d, 1H, J= 7.6 Hz, ArH), 7.32 (d, 1H, J= 7.6 Hz, ArH), 8.35 (t, 1H, J= 5.6 Hz, NH), 10.65 (s, 1H, NH).

2.5.9 2-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metilamino)etanol (11)



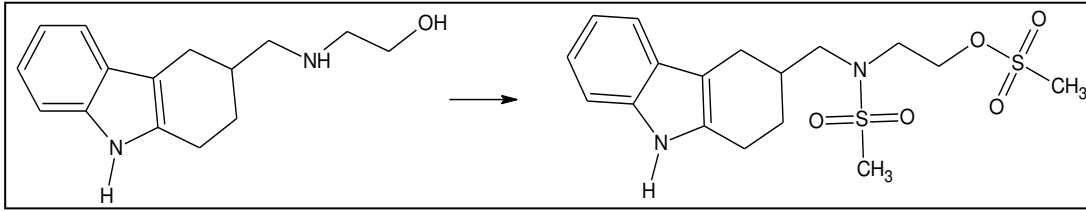
Şekil 2.10 2-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metilamino)etanol bileşiğinin toplam sentezi

Metil 2-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksamido)asetat **10** (1,0 g, 3,4 mmol) ve THF(10 mL), bir balona konuldu ve magnetik karıştırıcı yardımıyla buz banyosunda karıştırılarak 0 °C'ye soğutuldu. Üzerine yavaşça ve parça parça LiAlH₄ (1,0 g, 26,3 mmol) ilave edildi. Karışım geri soğutucuya takılarak azot (N₂) atmosferi altında 5 saat kaynatılarak karıştırıldı. TLC (İnce tabaka kromatografisi) ile yapılan kontroller sonucu tamamlandığı belirlenen reaksiyon sonucu oluşan karışım buz banyosunda soğutuldu ve üzerine yavaşça su ilave edildi. Soğuyan karışım bir ayırma hunisi yardımıyla etil asetat fazına alındı. Ayrılan etil asetat fazı susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Etil asetat evaporatörde uzaklaştırıldı. Verim : 0,42 g (%49). Erime noktası : 179 °C

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3500-3367 (OH, NH), 3218 (NH), 2985 (CH) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.49-1.54 (m, 1H, CH), 1.88-1.98 (m, 1H, NH), 2.08-2.21 (m, 1H, CH), 2.23-2.27 (m, 1H, CH), 2.55-2.64 (m, 7H, 3x CH₂, CH), 2.71 (s, 1H, CH), 2.80 (dd, 1H, J= 10.8 and 4.4 Hz, OH), 3,48 (t, 2H, J= 5.6 Hz, CH₂), 6.89 (t, 1H, J= 6.8 Hz, ArH), 6.96 (t, 1H, J= 7.2 Hz, ArH), 7.23 (d, 1H, J= 8.0 Hz, ArH), 7.31 (d, 1H, J= 7.6 Hz, ArH), 10.57 (s, 1H, NH).

2.5.10 2-(N-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil) fenilsülfonamido) etil metan sülfonat (12a)



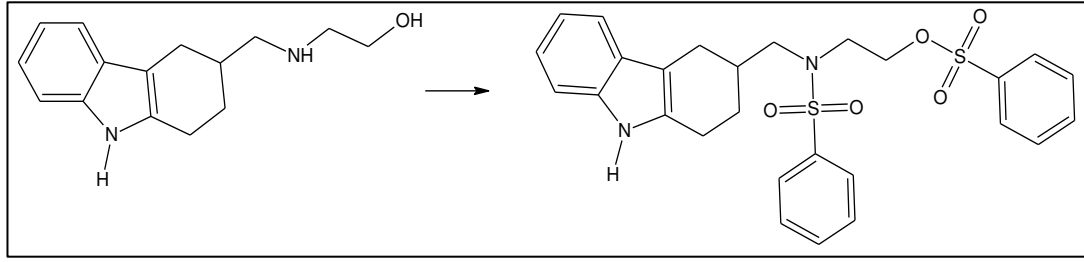
Şekil 2.11 2-(N-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil)fenilsülfonamido)etil metan sülfonat bileşiğinin toplam sentezi

2-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metilamino) etanol **11** (1,0 g, 4,1 mmol), metan sülfonil klorür (1,03 g, 9,0 mmol) ve piridin (5 mL) bir balona konuldu. Magnetik karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırıldı. TLC (İnce tabaka kromatografisi) ile yapılan kontroller sonucu tamamlandığı belirlenen reaksiyon karışımı HCl (20 mL, % 10) çözeltisine dökülerek asitlendirildi. Bir ayırma hunisi yardımıyla kloroform fazına alındı. Ayrılan kloroform fazı susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Kloroform evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ürün metanol ile kristallendirildi. Verim :0,61 g (%45). Erime noktası : 131°C.

IR (KBr) ν_{max} : 3260 (NH), 2960 (CH) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,48-1,50 (m, 1H, CH), 2,05-2,19 (m, 2H, CH₂), 2,21-2,27(m, 2H, CH₂), 2,75-2,79 (m, 2H, CH₂), 3,17 (s, 3H, CH₃), 3,25 (s, 4H, CH₃ CH), 3,24-3,27 (m, 1H, CH), 3,47-3,52 (m, 1H, CH), 3,59-3,63 (m, 1H, CH), 4,07 (q, 2H, CH₂), 6,90 (t, 1H, H_J= 7,7 Hz, ArH), 6,96 (t, 1H, H_J= 7,7 Hz, ArH), 7,22 (d, 1H, H_J= 7,7 Hz, ArH), 7,31(d, 1H, H_J= 7,7 Hz, ArH), 10,59 (s, 1H, N-H).

2.5.11 2-(N-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) metil) fenilsülfonamido) etil benzensülfonat (12b)



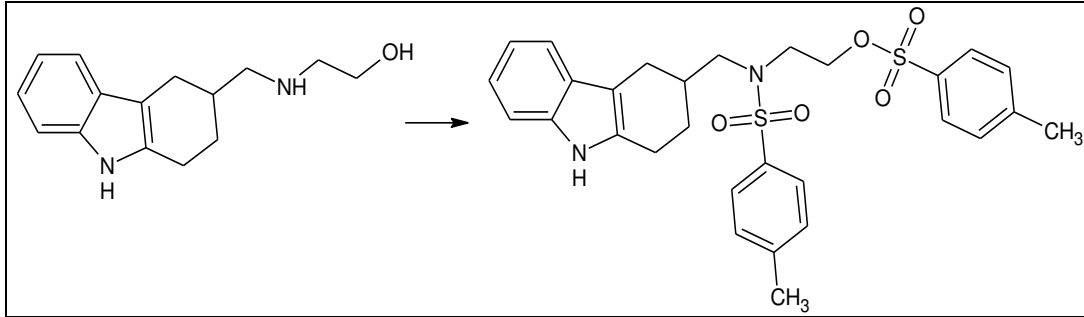
Şekil 2.12 2-(N-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil)fenilsülfonamido)etil benzensülfonat bileşiğinin toplam sentezi

2-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metilamino) etanol **11** (1,0 g, 4,1 mmol), benzen sülfonil klorür (1,60 g, 9,0 mmol) ve piridin (5 mL) bir balona konuldu. Magnetik karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırıldı. TLC (İnce tabaka kromatografisi) ile yapılan kontroller sonucu tamamlandığı belirlenen reaksiyon karışımı HCl (20 mL, %10) çözeltisine dökülerek asitlendirildi. Bir ayırma hunisi yardımıyla kloroform fazına alındı. Ayrılan kloroform fazı susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Kloroform evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ürün metanolden kristallendirildi. Verim :1,10 g (%51). Erime noktası : 128°C.

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3240 (NH), 2970 (CH) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.37-1.39 (m, 1H, CH), 1.97-1.99 (m, 2H, 2x CH), 2.08-2.15 (m, 1H, CH), 2.63 (dd, 2H, J= 15.2 and 5.2 Hz, 2xCH), 2.65-2.73 (m, 1H, CH), 2.96 (dd, 1H, J= 13.6 and 6.0 Hz, CH), 3.16 (dd, 1H, J= 12.8 and 8.0 Hz, CH), 3.34-3.47 (m, 2H, CH₂), 4.14-4.18 (m, 2H, CH₂), 6.92 (t, 1H, J= 8.0 Hz, ArH), 6.98 (t, 1H, J= 7.6 Hz, ArH), 7.23 (d, 1H, J= 7.6 Hz, ArH), 7.26 (d, 1H, J= 7.6 Hz, ArH), 7.59-7.85 (m, 10H, ArH), 10.61 (s, 1H, NH).

2.5.12 2-(N-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil)fenilsülfonamido)etil p-toluensülfonat (12c)



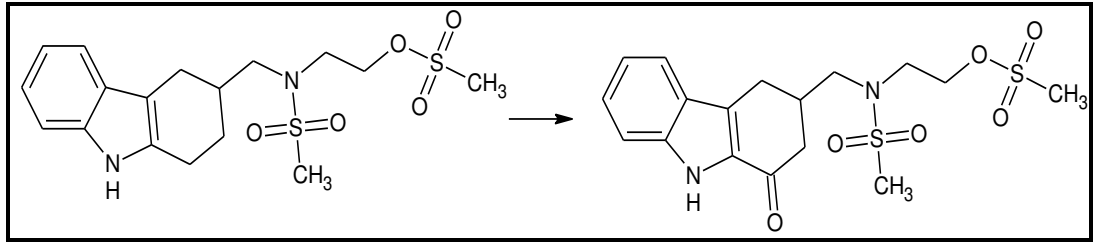
Şekil 2.13 2-(N-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil)fenilsülfonamido)etil p-toluensülfonat bileşiğinin toplam sentezi

2-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metilamino) etanol **11** (1 g, 4,1 mmol), p-toluen sülfonil klorür (2,03 g, 9,0 mmol) ve piridin (5 mL) bir balona konuldu. Magnetik karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırıldı. TLC (İnce tabaka kromatografisi) ile yapılan kontroller sonucu tamamlandığı belirlenen *reaksiyon karışımı* HCl (20 mL, % 10) çözeltisine dökülerek asitlendirildi. Bir ayırma hunisi yardımıyla kloroform fazına alındı. Ayrılan kloroform fazı susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Kloroform evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra metanolden yeniden kristallendirildi. Verim : 1,2 g (% 72). Erime noktası : 152°C.

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3220 (NH), 2970 (CH) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) = δ 1,36-1,40 (m, 1H, CH), 1,95-1,97 (m, 2H, CH₂), 2,07-2,14 (m, 1H, CH), 2,49 (s, 3H, CH₃), 2,50 (s, 3H, CH₃), 2,60-2,66 (m, 3H, CH₂CH), 2,91-2,96 (m, 1H, CH), 3,09-3,15 (m, 1H, CH), 3,29-3,35 (m, 1H, CH), 3,39-3,42 (m, 1H, CH), 4,11-4,16 (m, 2H, CH₂), 6,93 (t, 1H, ArH), 6,99 (t, 1H, ArH), 7,23-7,26 (m, 2H, ArH), 7,36-7,42 (m, 4H, ArH), 7,66-7,72 (m, 4H, ArH), 10,62 (s, 1H, NH).

2.5.13 2-(N-((1-Okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil) fenilsülfonamido) etil metan sülfonat (13a)



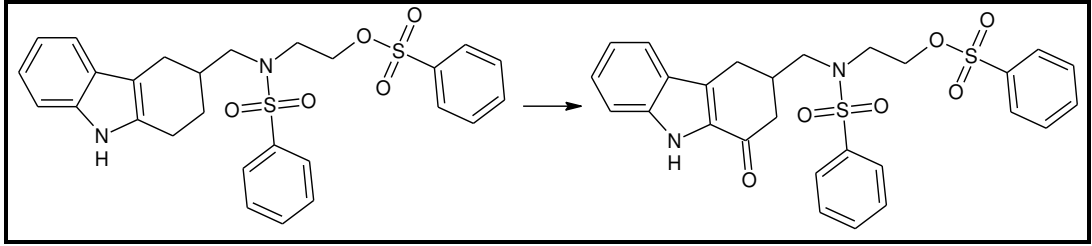
Şekil 2.14 2-(N-((1-Okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil)fenilsülfonamido) etil metan sülfonat bileşiğinin toplam sentezi

Periyodik asit (9,33 g; 41,1 mmol) 500 mL'lik bir balona konuldu. 150 mL metanol-su (1:1) çözeltisi ilave edildi ve magnetik karıştırıcı yardımıyla buz banyosunda karıştırılarak 0 °C'ye soğutuldu. 2-(N-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil)fenilsülfonamido)etil metan sülfonat **12a** (5 g; 12 mmol) 150 mL metanol-THF (2:1) çözeltisinde çözülerek damlatma hunisi yardımıyla reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Karışım 1 saat buz banyosunda, 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC (İnce tabaka kromatografisi) ile yapılan kontroller sonucu tamamlandığı belirlenen *reaksiyon karışımına* etil asetat eklendi. Bir ayırma hunisi yardımıyla 100 mL % 10'luk NaHSO₃ ve 100 mL % 10'luk NaCl ile yıkandı. Etil asetat fazı ayrıldı ve susuz MgSO₄ ile kurutularak süzüldü. Etil asetat evaporatörden uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün metanolden kristallendirildi(Ergün ve diğer, 2004). *Verim* : 1,8 g (%38). Erime noktası : 162°C.

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3225 (NH), 2986 (CH), 1651 (C=O) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2,65-2,48 (m, 2H, CH₂), 2,99 (s, 3H, CH₃), 3,16 (s, 3H, CH₃), 3,29-3,28 (d, 2H, CH₂) 3,36 (s, 2H, CH₂), 3,52-3,47 (m, 1H, CH), 3,56-3,55 (m, 2H, CH₂), 4,33 (d, 2H, CH₂), 7,05 (t, 1H, H_J= 7,7 Hz, ArH), 7,28 (t, 1H, H_J=7,7 Hz, ArH), 7,39 (d, 1H, H_J=7,7 Hz, ArH), 7,66(d, 1H, H_J=7,7 Hz, ArH), 11.57 (s, 1H, NH).

2.5.14 2-(N-((1-Okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) metil) fenilsülfonamido) etil benzenesülfonat (13b)



Şekil 2.15 2-(N-((1-Okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil)fenilsülfonamido) etil benzenesülfonat bileşiğinin toplam sentezi

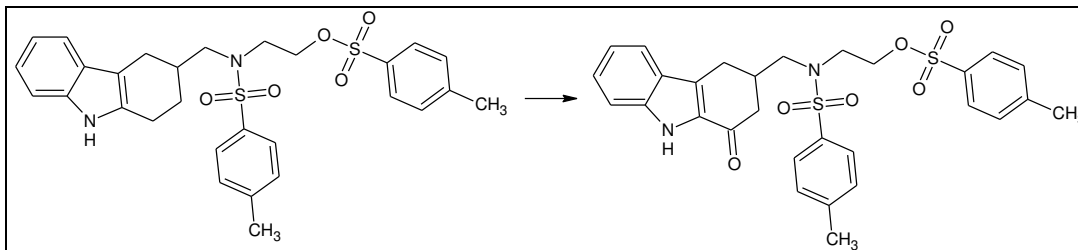
Periyodik asit (1,03 g, 4,5 mmol) bir balona konuldu. 100 mL metanol-su (1:1) çözeltisi ilave edildi ve magnetik karıştırıcı yardımıyla buz banyosunda karıştırılarak 0 °C'ye soğutuldu. 2-(N-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil) fenil sülfon amido)etil benzenesülfonat **12b** (1,15 g, 2,2 mmol) 50 mL metanol-THF (2:1) çözeltisinde çözülerek damlatma hunisi yardımıyla reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Karışım 1 saat buz banyosunda, 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC (İnce tabaka kromatografisi) ile yapılan kontroller sonucu tamamlandığı belirlenen *reaksiyon karışımına* etil asetat eklendi. Bir ayırma hunisi yardımıyla 100 mL % 10'luk NaHSO₃ ve 100 mL % 10'luk NaCl ile yıkandı. Etil asetat fazı ayrıldı ve susuz MgSO₄ ile kurutularak süzüldü. Etil asetat evaporatörden uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün metanolden kristallendirildi(Ergün ve diğer, 2004). *Verim* :0,52 g (%44). Erime noktası : 135°C.

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3220 (NH), 2977 (CH), 1643 (C=O) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2.35-2.39 (m, 1H, CH), 2.48-2.54 (m, 3H, CH, CH₂), 3.02 (d, 1H, J= 12.0 Hz, CH), 3.14-3.17 (m, 2H, CH₂), 3.40-3.42 (m, 2H, CH₂), 4.16 (dd, 2H, J= 4.8 and 3.6 Hz, CH₂), 7.08 (t, 1H, J= 8.8 Hz), 7.30 (t, 1H, J= 7.6 Hz, ArH), 7.41 (d, 1H, J= 8.4 Hz, ArH), 7.53 (d, 1H, J= 8.0 Hz, ArH), 7.57 (d, 2H, J= 7.6 Hz, ArH), 7.60 (d, 2H, J= 7.2 Hz, ArH), 7.68 (t, 2H, J= 7.6 Hz, ArH), 7.78 (d, 4H, J= 7.6 Hz, ArH), 11.59 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (d₆-DMSO): 25.26, 36.47, 42.26, 48.26, 54.23, 69.38, 113.52, 120.43, 121.75, 125.85, 126.94, 127.29, 127.80 (2C), 128.16 (2C), 130.19 (2C), 130.37 (2C), 131.79, 133.87, 135.05, 135.53, 138.62, 138.94, 189.62.

2.5.15 2-(N-((1-Okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) metil) fenilsülfonamido) etil p-toluen sülfonat (13c)



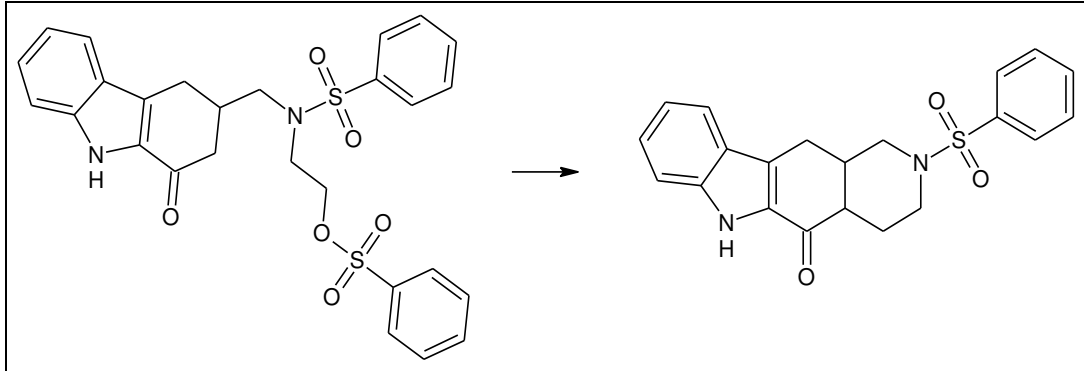
Şekil 2.16 2-(N-((1-Okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) metil) fenilsülfonamido) etil p-toluen sülfonat bileşiğinin toplam sentezi

Periyodik asit (9,33 g; 41,1 mmol) 500 mL'lik bir balona konuldu. 150 mL metanol-su (1:1) çözeltisi ilave edildi ve magnetik karıştırıcı yardımıyla buz banyosunda karıştırılarak 0 °C'ye soğutuldu. 2-(N-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil)fenilsülfonamido)etil p-toluensülfonat **12c** (5 g; 8,9 mmol) 150 mL metanol-THF (2:1) çözeltisinde çözülerek damlatma hunisi yardımıyla reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Karışım 1 saat buz banyosunda, 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC (İnce tabaka kromatografisi) ile yapılan kontroller sonucu tamamlandığı belirlenen *reaksiyon karışımına* etil asetat eklendi. Bir ayırma hunisi yardımıyla 100 mL % 10'luk NaHSO₃ ve 100 mL % 10'luk NaCl ile yıkandı. Etil asetat fazı ayrıldı ve susuz MgSO₄ ile kurutularak süzüldü. Etil asetat evaporatörden uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün metanolden kristallendirildi(Ergün ve diğer, 2004). *Verim* : 3,6 g (% 74). Erime noktası : 177°C.

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3235 (NH), 2968 (CH), 1648 (C=O) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,57-1,54 (m, 2H, CH₂), 2,36 (s, 3H, CH₃), 2,43 (s, 3H, CH₃), 2,68-2,61 (m, 2H, CH₂), 3,14-3,09 (m, 2H, CH₂), 3,46-3,19 (m, 3H, CH₂, CH), 4,22-4,20 (m, 2H, CH₂), 7,19-7,15 (m, 3H, ArH), 7,33-7,30 (d, 2H, ArH), 7,43-7,39 (m, 2H, ArH), 7,68-7,62 (m, 5H, ArH), 8,74 (s, 1H, NH).

2.5.16 2-(fenil sülfonil)-2,3,4,4a,11,11a-heksahidro-1H-prido[4,3-b]karbazol-5(6H)-on (14)



Şekil 2.17 2-(fenil sülfonil)-2,3,4,4a,11,11a-heksahidro-1H-prido[4,3-b]karbazol-5(6H)-on bileşiğinin toplam sentezi

2-(N-((1-Okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) metil) fenilsülfonamido) etil benzensülfonat **13b** (5,4 g, 10 mmol) bir balona konuldu. Üzerine susuz saf tetrahidrofuran (25 mL) ilave edildi ve magnetik karıştırıcı yardımıyla 10 dakika karıştırıldı. NaH (0,5 g, 10 mmol) parça parça ve yavaşça karışıma ilave edildi. Sıcaklık 50°C’de sabitlenerek N₂ atmosferinde kontrollü şekilde karıştırıldı. TLC (İnce tabaka kromatografisi) ile yapılan kontroller sonucu tamamlandığı belirlenen *reaksiyon karışımına* etil asetat eklendi. Bir ayırma hunisi yardımıyla NaHSO₃ (100 mL, %10) ve NaCl (100 mL, %10) ile yıkandı. Etil asetat fazı ayrıldı ve susuz MgSO₄ ile kurutularak süzüldü. Etil asetat evaporatörden uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün metanolden kristallendirildi. *Verim* : 0,24 g (% 23). Erime noktası : 239°C.

IR (KBr) ν_{max} : 3225 (NH), 2975 (CH), 1640 (C=O) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2.23-2.36 (m, 4H, 2xCH₂), 2.54-2.58 (m, 1H, CH), 2.78-2.93 (m, 1H, CH), 3.05-3.09 (m, 2H, CH₂), 3.83-3.86 (m, 2H, CH₂), 7.05 (t, 1H, J= 7.6 Hz, ArH), 7.24-7.28 (m, 1H, ArH), 7.35 (d, 1H, J= 7.6 Hz, ArH), 7.59 (d, 2H, J= 7.6 Hz, ArH), 7.63-7.72 (m, 2H, ArH), 7.78 (d, 2H, J= 7.6 Hz, ArH), 11.55 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (d₆-DMSO): 25.28, 25.33, 41.09, 46.71, 48.32, 51.47, 113.52, 120.45, 121.68, 125.71, 126.55, 126.93, 128.13 (2C), 130.16 (2C), 131.09, 133.86, 136.35,

138.80, 190.54; MS: m/z 381(18.7) $[M+1]^+$, 280(71.8) $[M]^+$, 239(56.3), 210(100), 184(65.1), 154(20.2), 129(22.3), 102(7.5).

BÖLÜM ÜÇ

SONUÇLAR

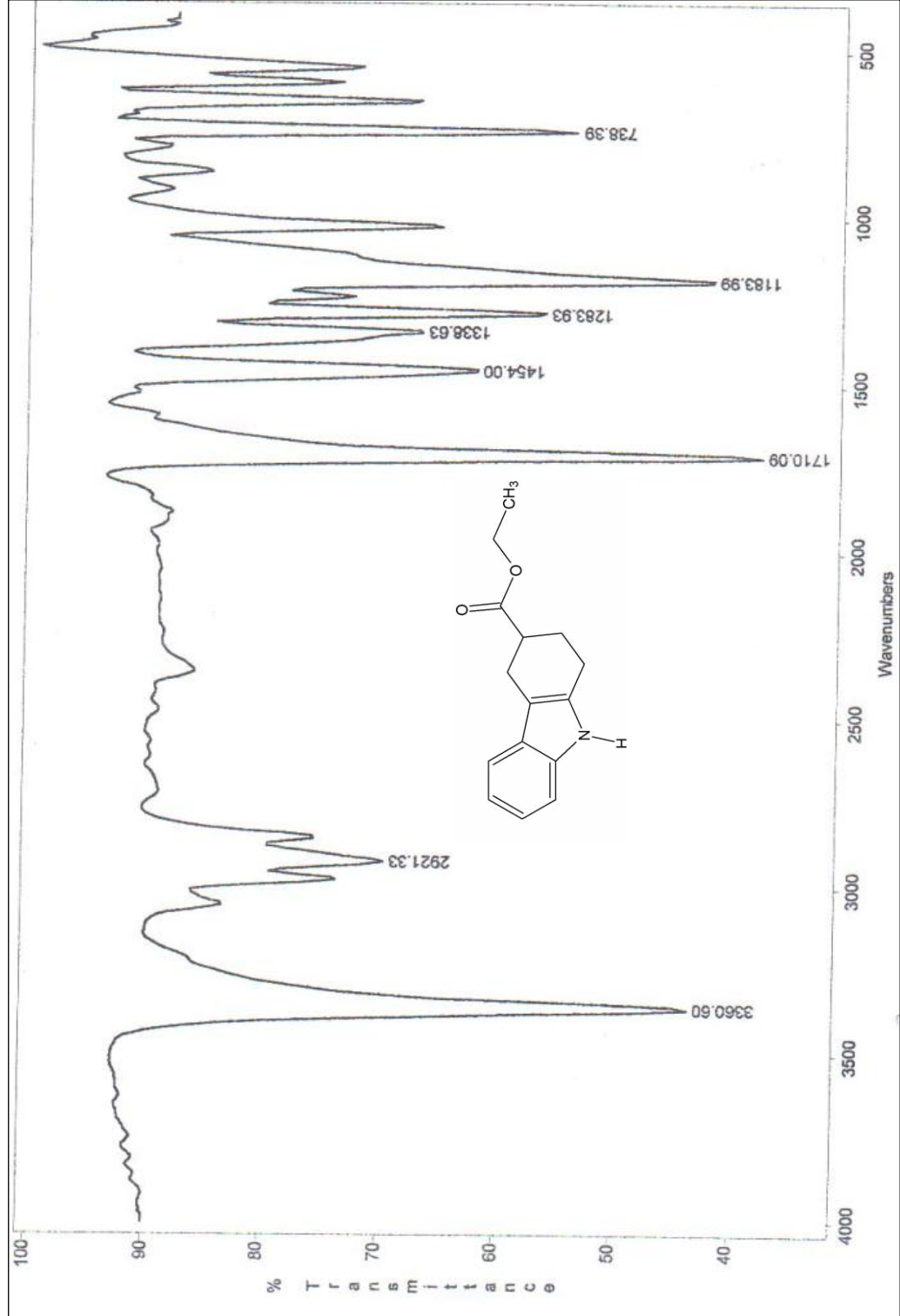
3.1 Yapısal Analiz Sonuçları

Bu bölümde sentezleri gerçekleştirilen karbazol oksazolon türevlerinin yapılarının aydınlatılması için kullanılan FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve elementel analiz sonuçlarından elde edilen veriler sunulmuştur.

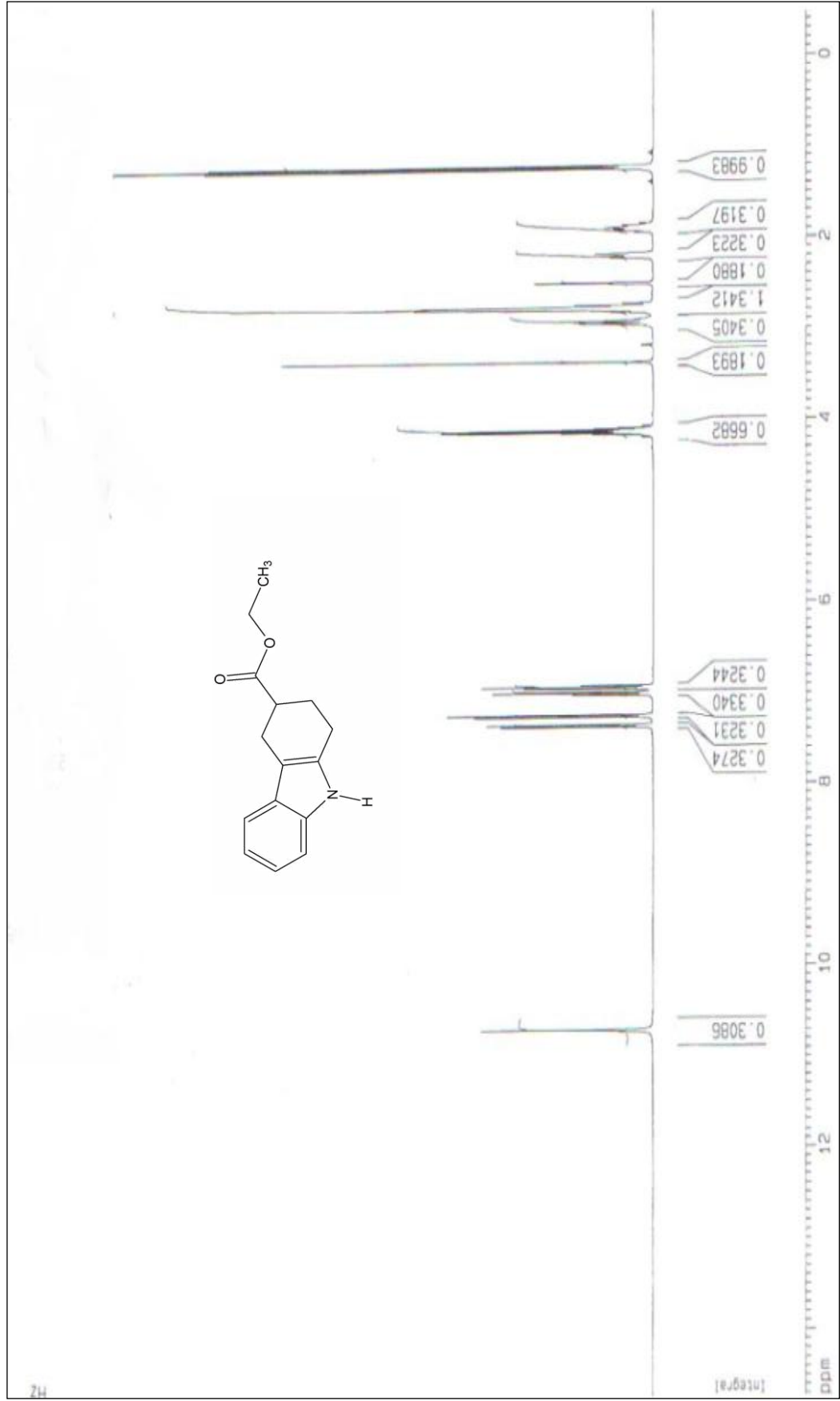
3.2 Deneysel Bulgular

Deneysel çalışmalar sonucunda sentezlenen bileşiklerin spektrumları çekilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. Elde edilen spektrumlar deneysel kısımda yorumlanmıştır.

3.2.1 Etil 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (1) Bileşiğinin Yapısal Verileri

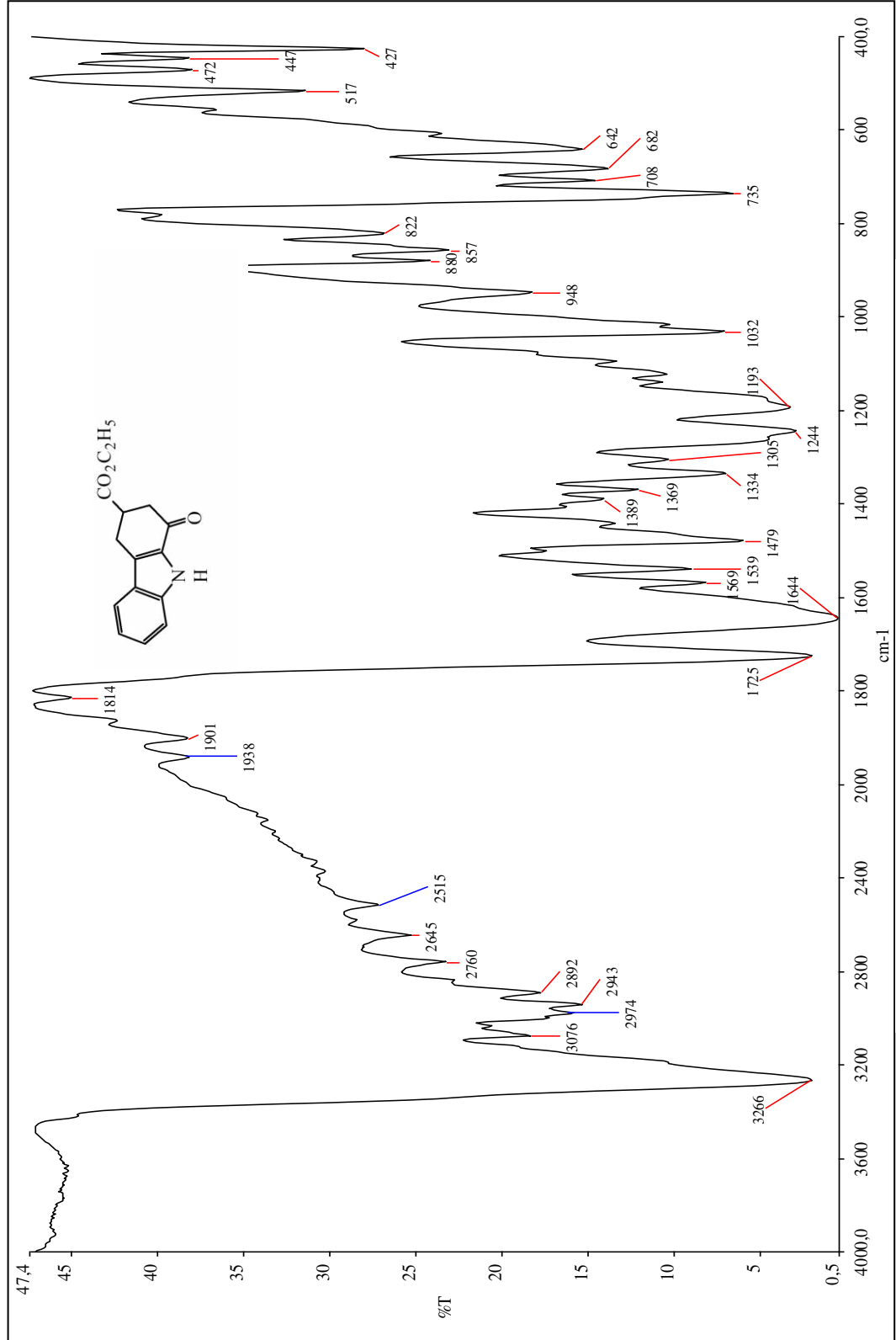


Şekil 3.1. 1 bileşiğinin FT-IR spektrumu

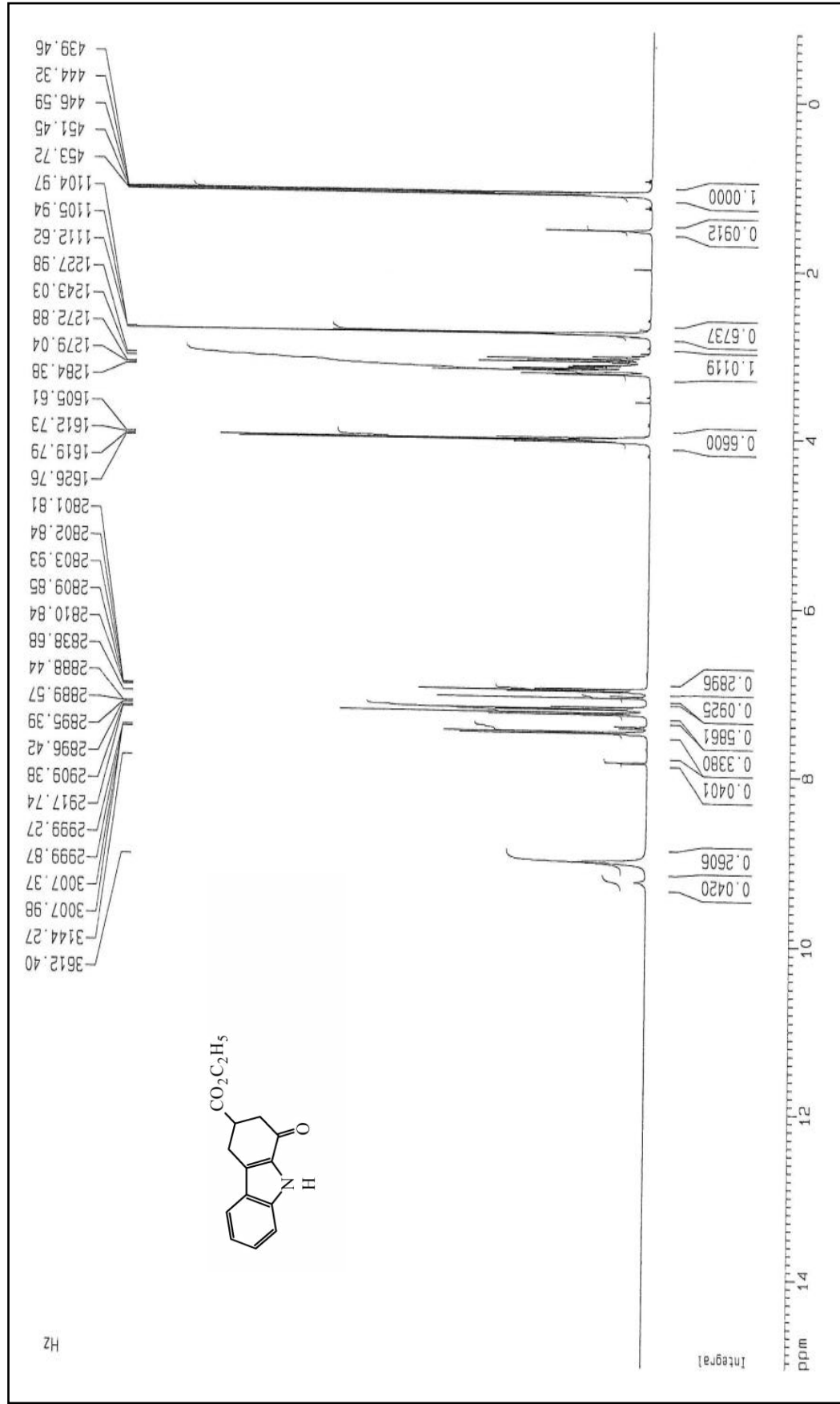


Şekil 3.2.1 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

3.2.2 Etil 1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (2) Bileşiğinin Yapısal Verileri



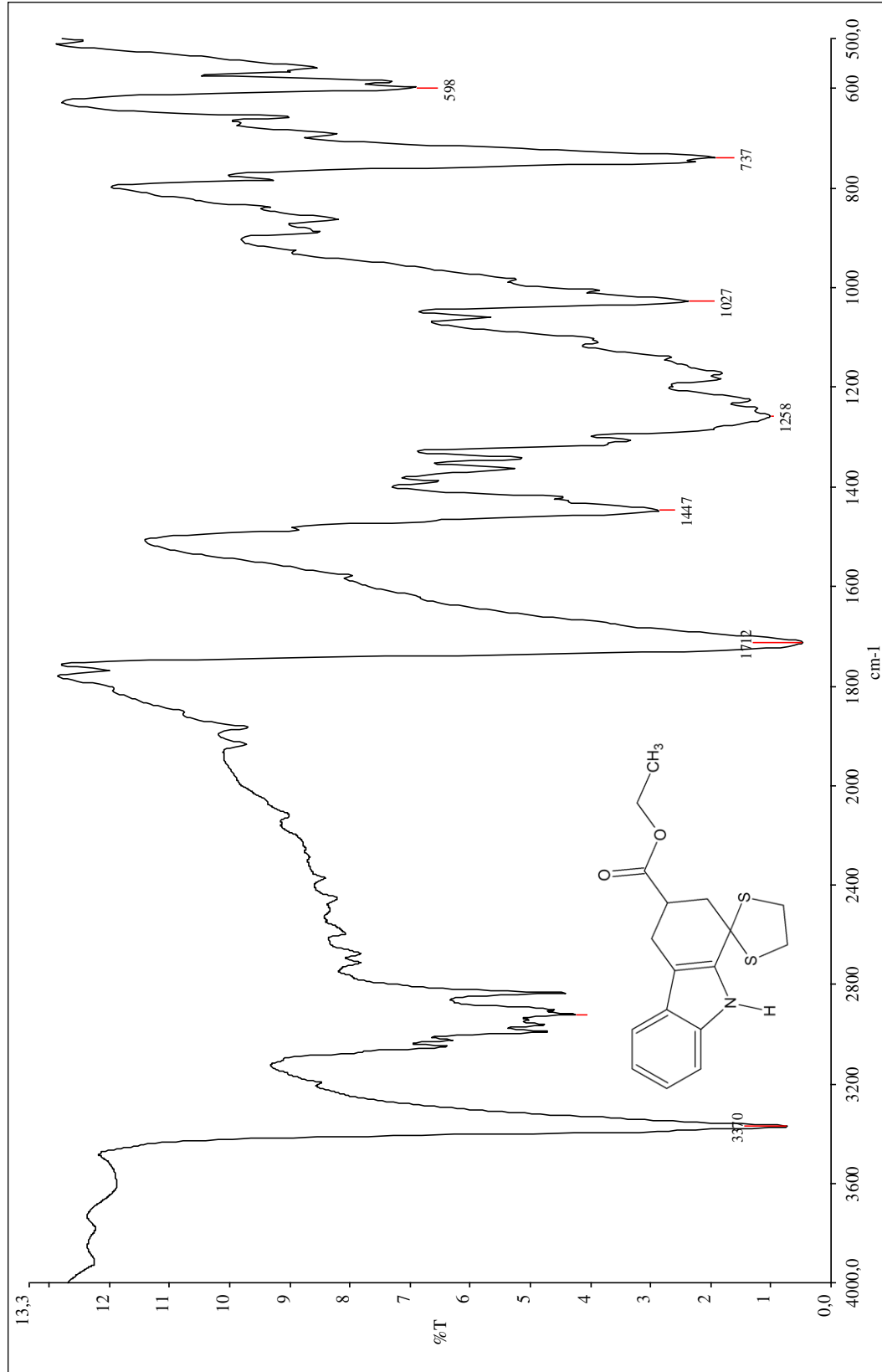
Şekil 3.3 2 bileşiğinin IR spektrumu



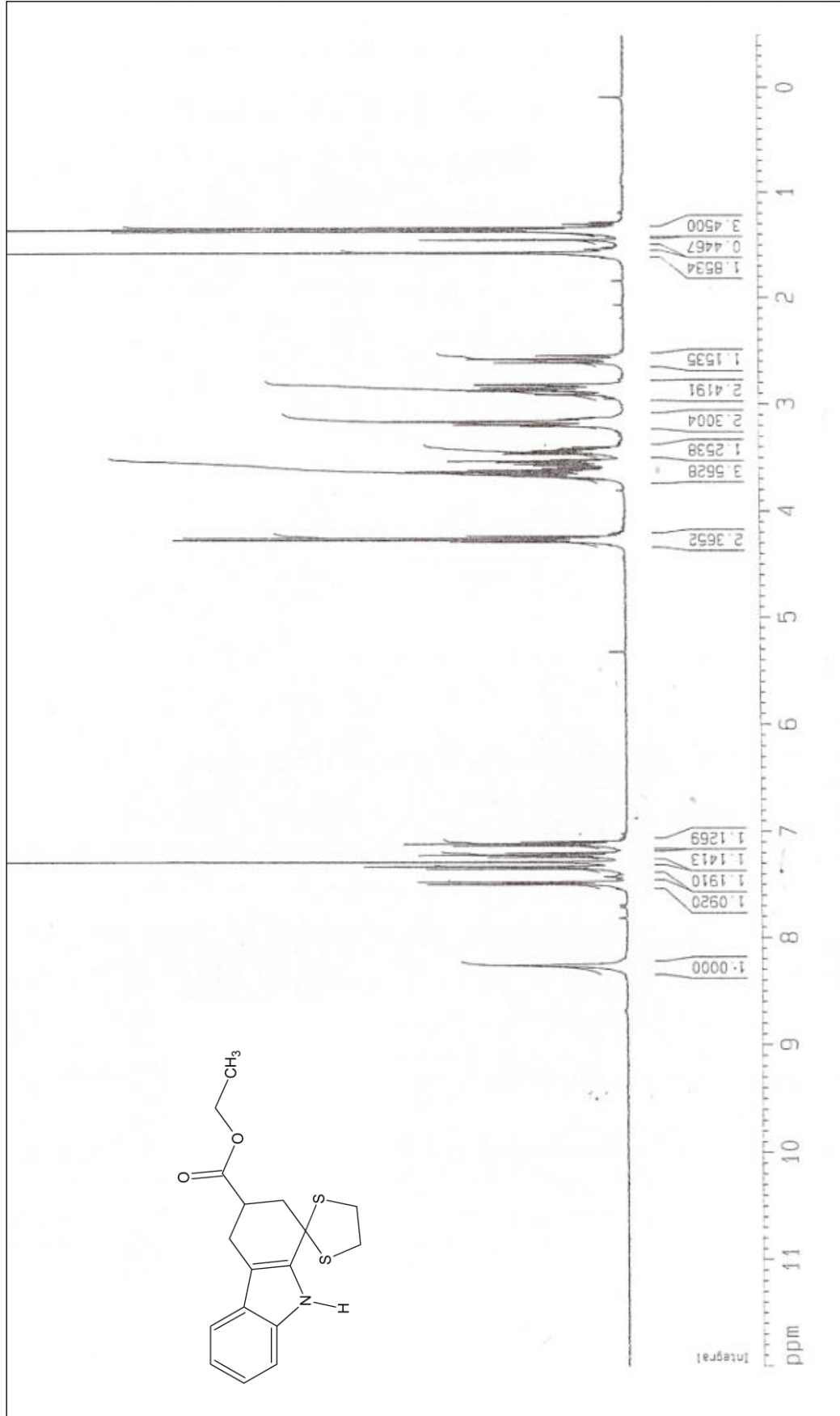
Şekil 3.4 2 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

3.2.3 Etil 2,3,4,9-tetrahidrospiro[karbazol-1,2'-[1,3]dithiyolan]-3-karboksilat (3)

Bileşğinin Yapısal Verileri



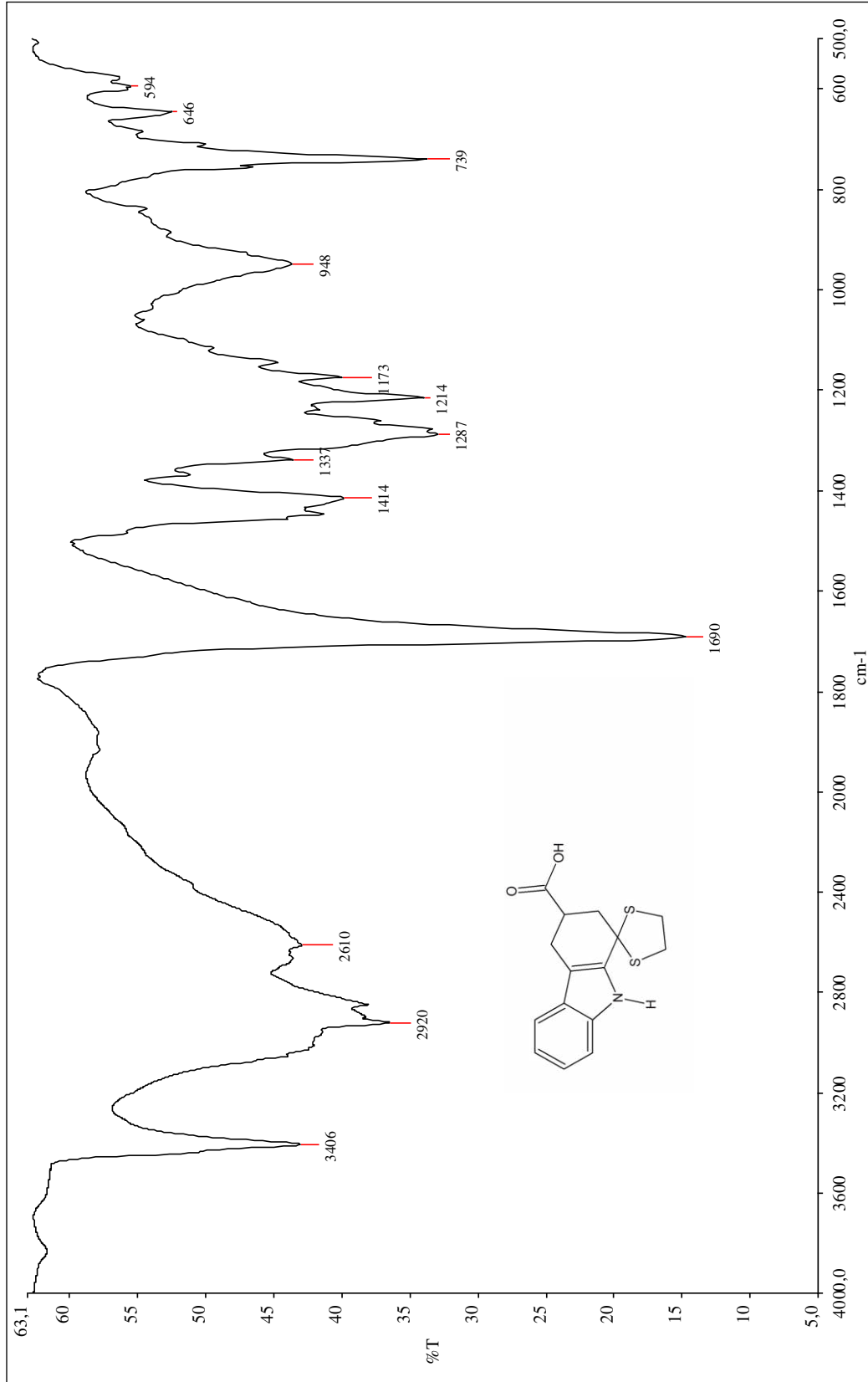
Şekil 3.5 3 bileşğinin IR spektrumu



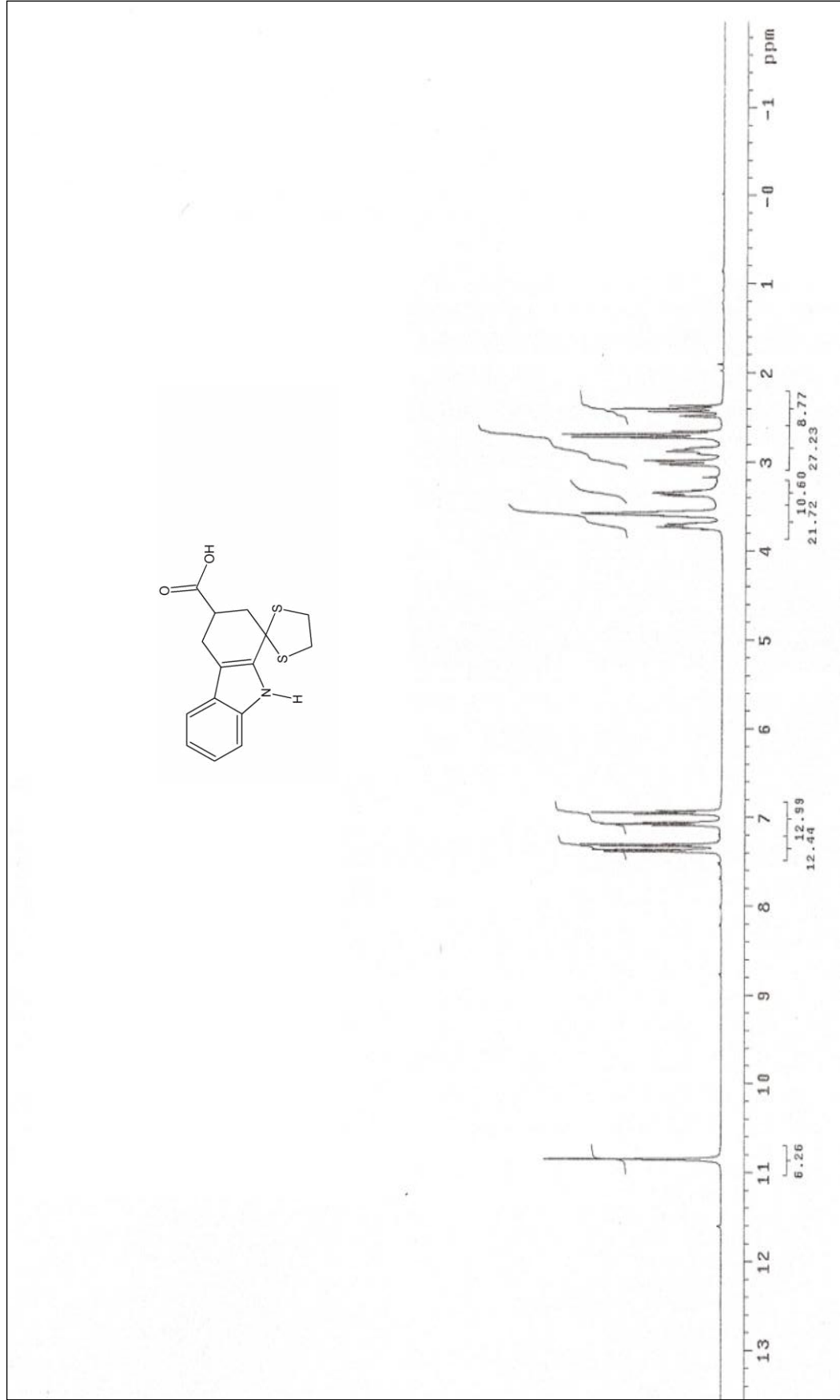
Şekil 3.6.3 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

3.2.4 2,3,4,9-tetrahidrospiro[karbazol-1,2'-[1,3]dithiyolan]-3-karboksilik asit (4)

Bileşiminin Yapısal Verileri

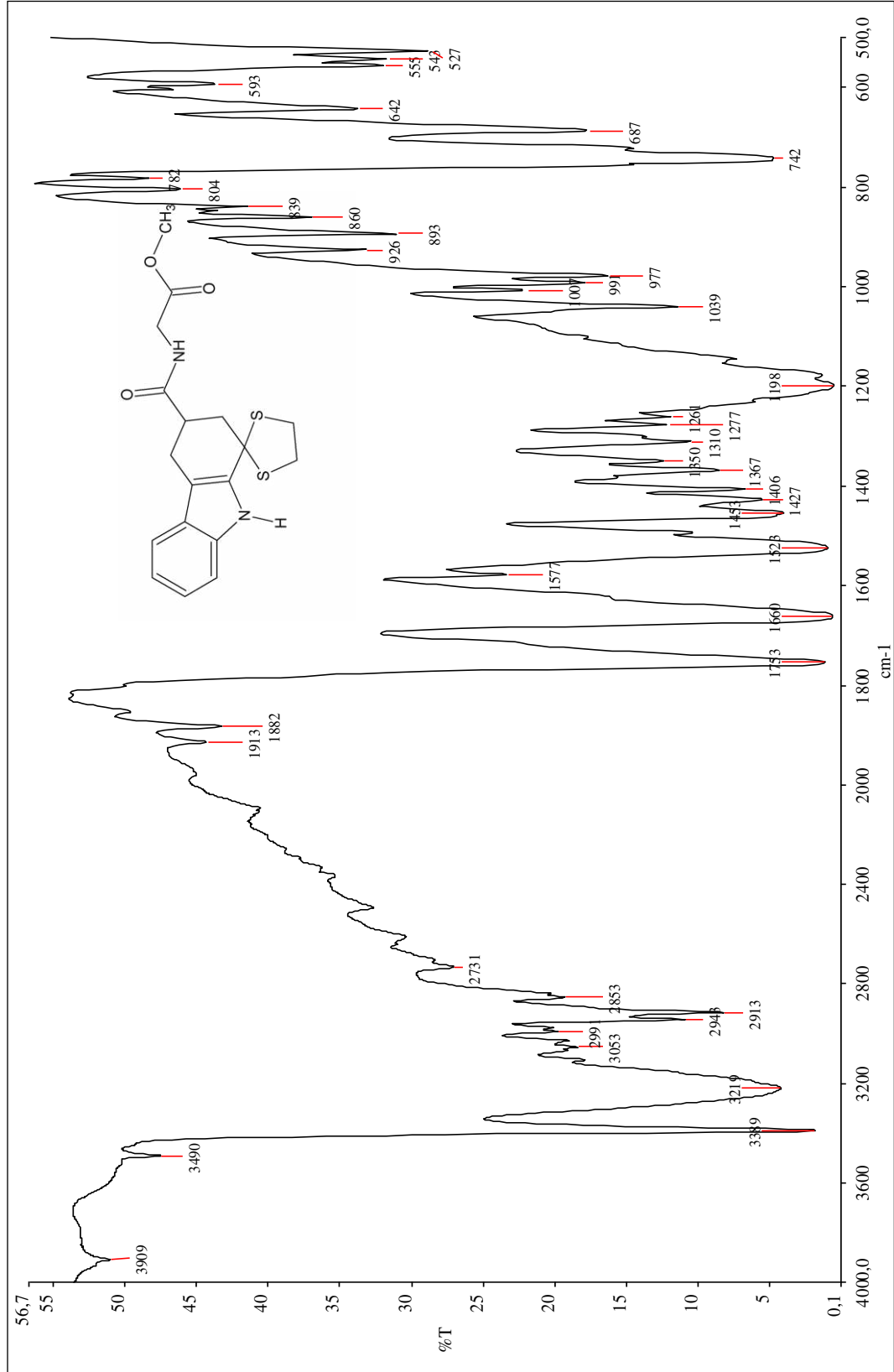


Şekil 3.7 4 bileşiminin IR spektrumu

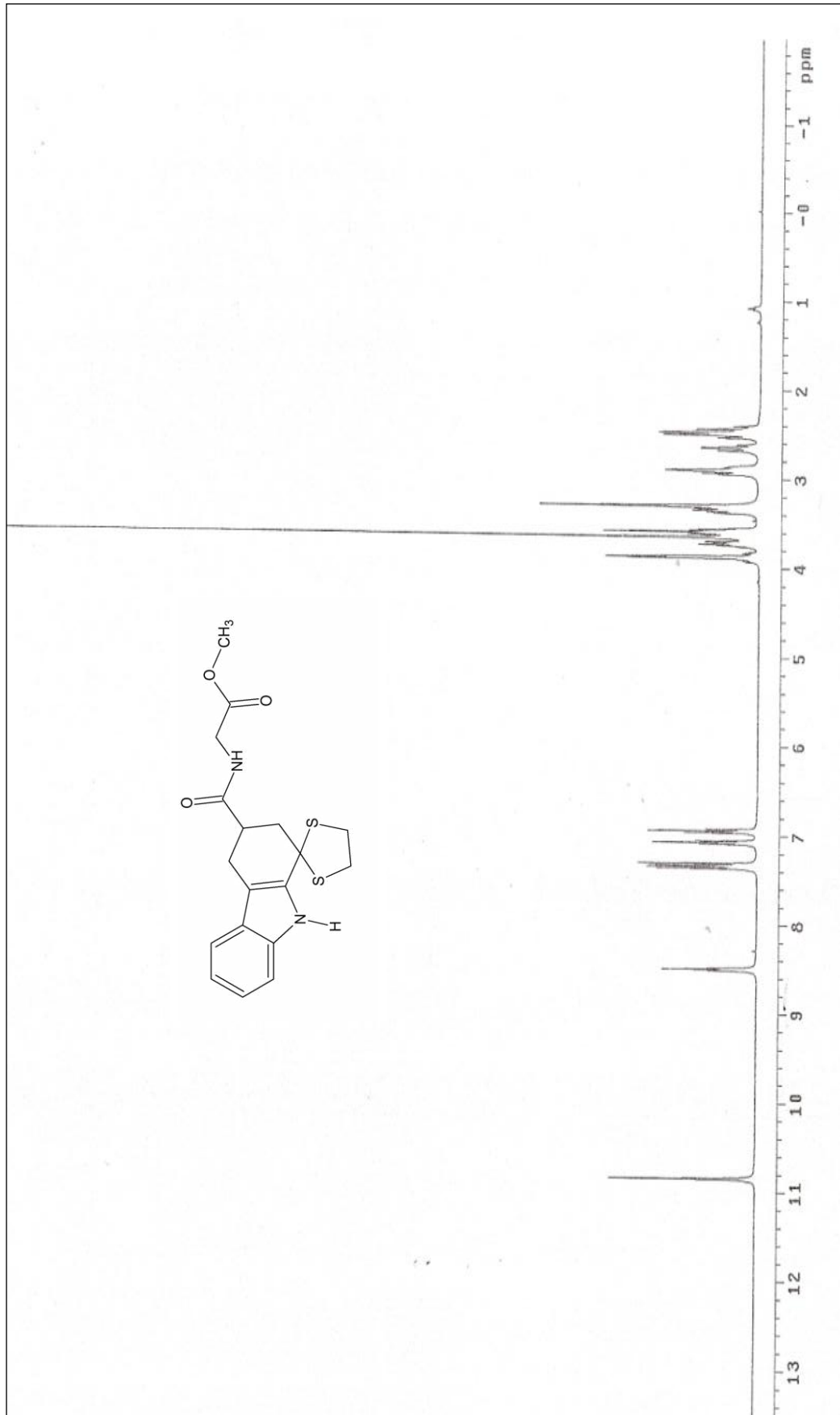


Şekil 3.8.4 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.2.5 Metil 2-(2,3,4,9-tetrahidrospiro[karbazol-1,2'-[1,3]ditiyolan]-3-il karboks amido)asetat (5) Bileşığının Yapısal Verileri



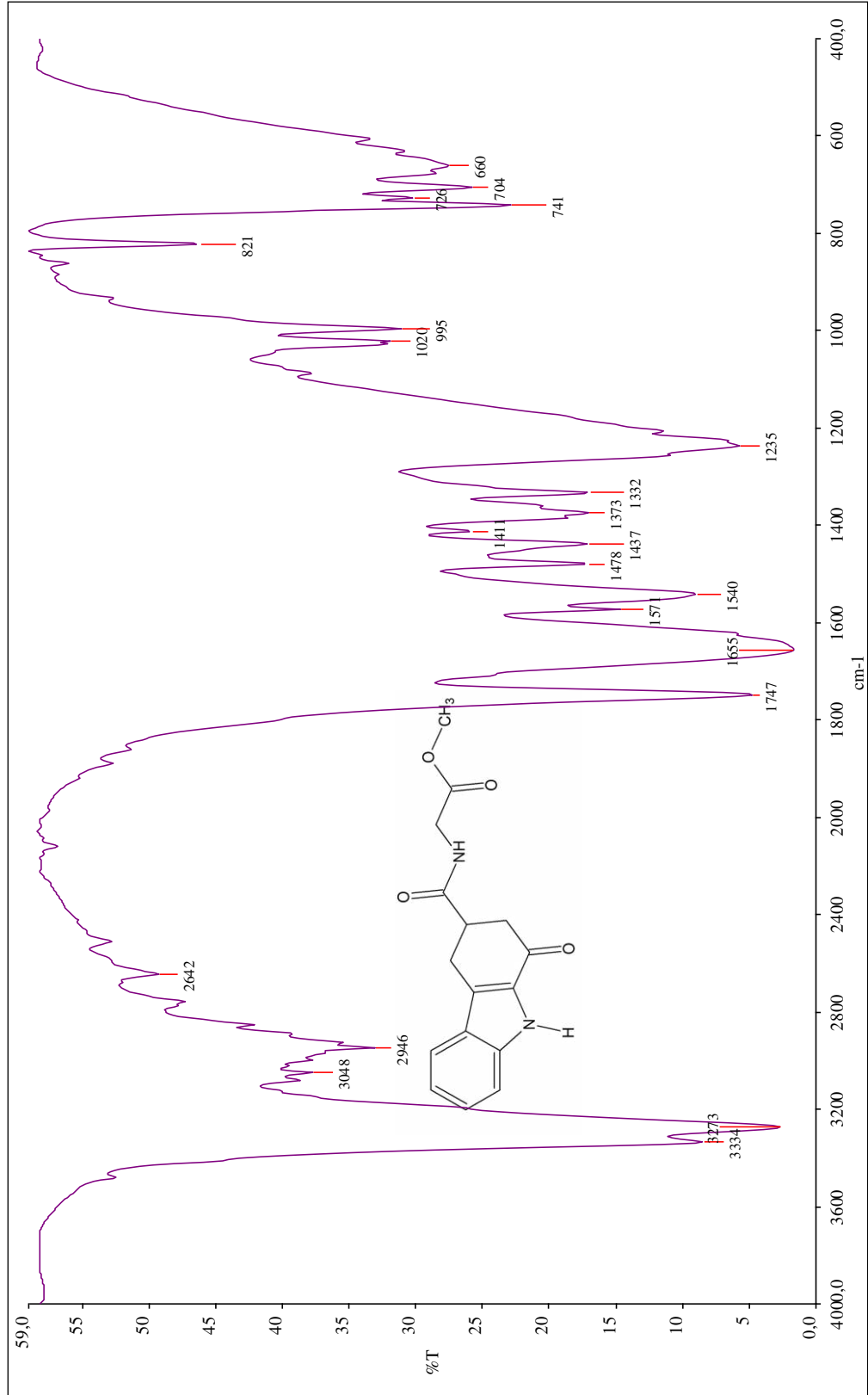
Şekil 3.9 5 bileşığının IR spektrumu



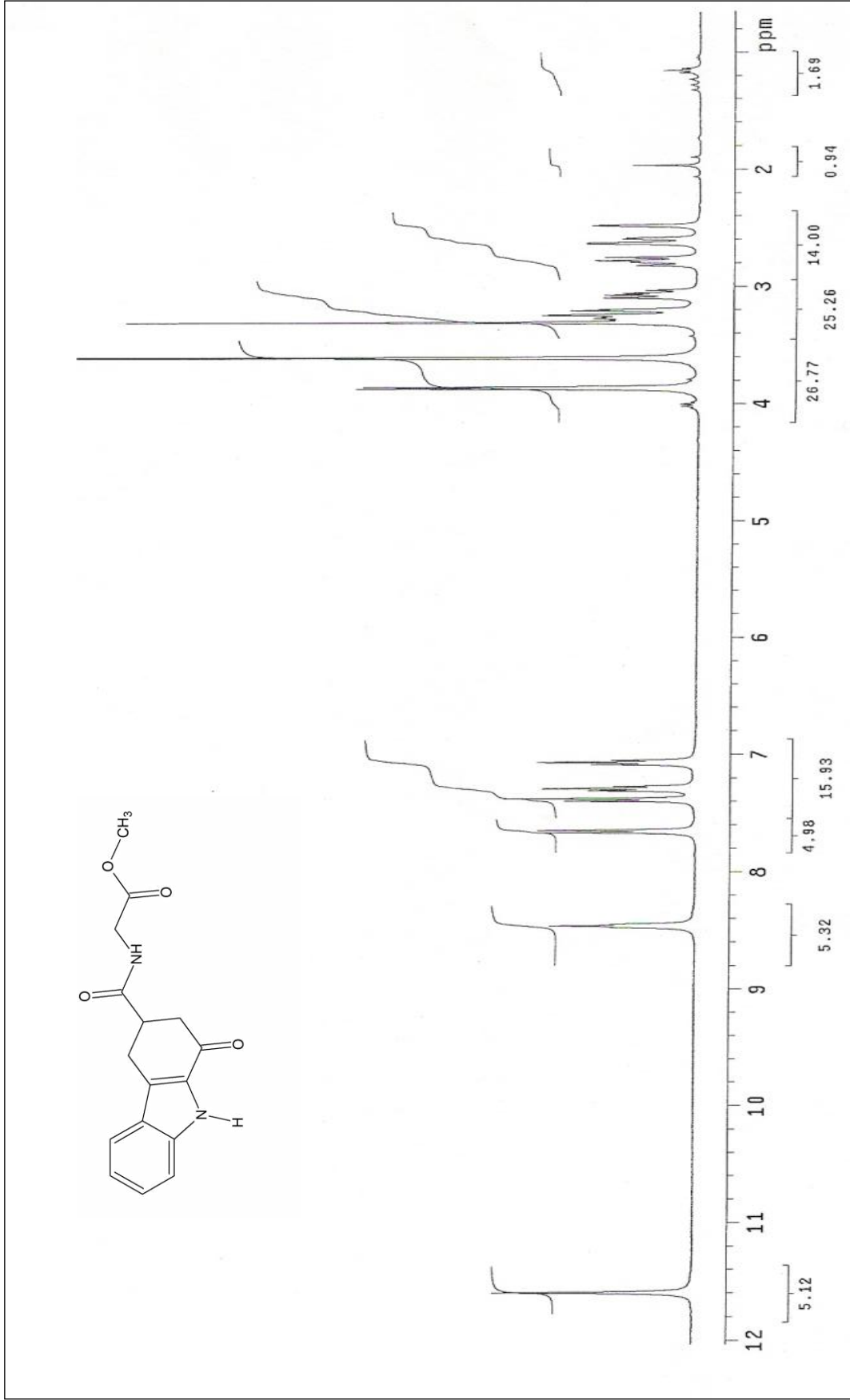
Şekil 3.10 5 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

3.2.6 Metil {[(1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)karbonil]amino}asetat (6)

Bileşğinin Yapısal Verileri

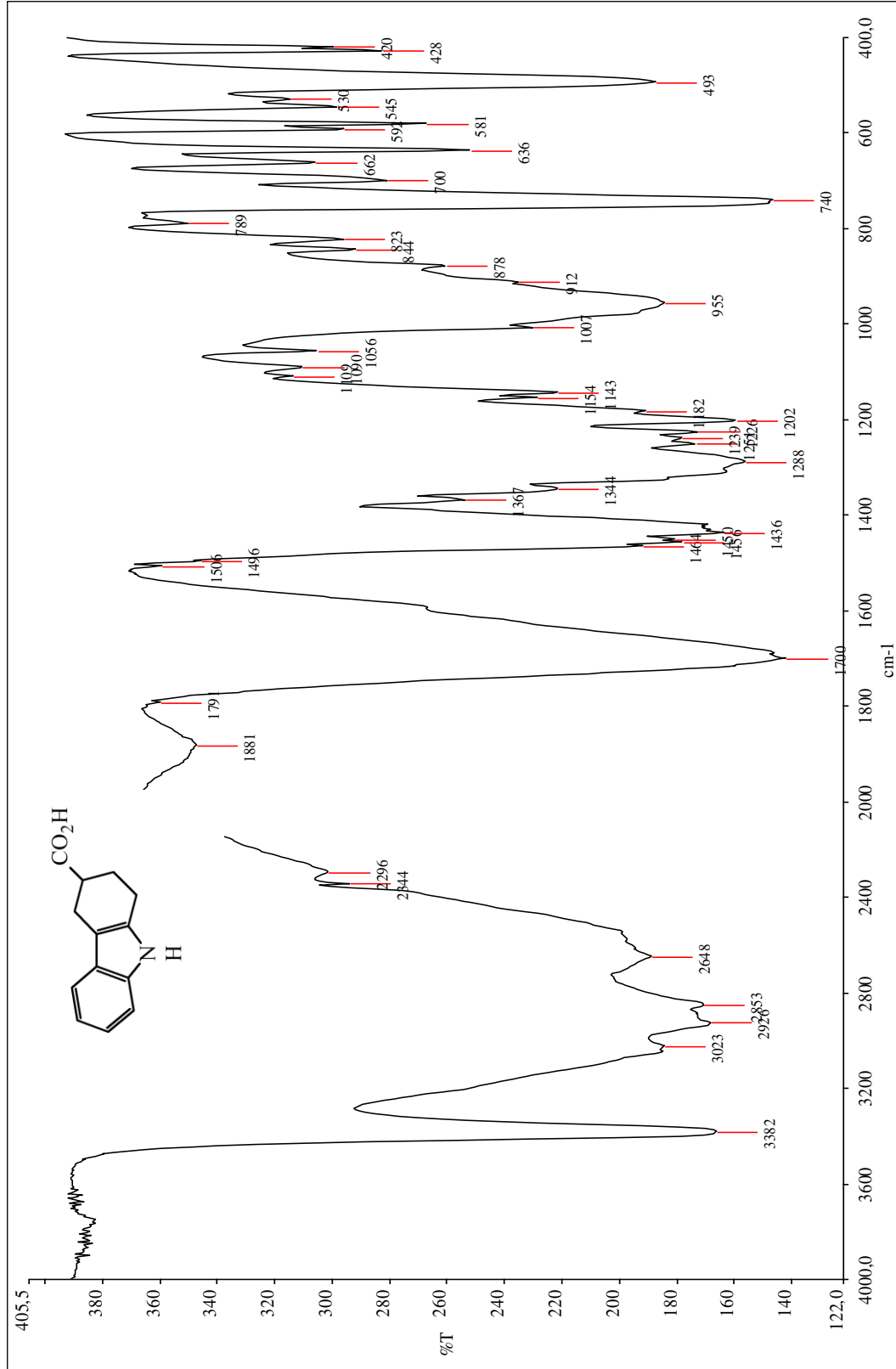


Şekil 3.11 6 bileşğinin IR spektrumu



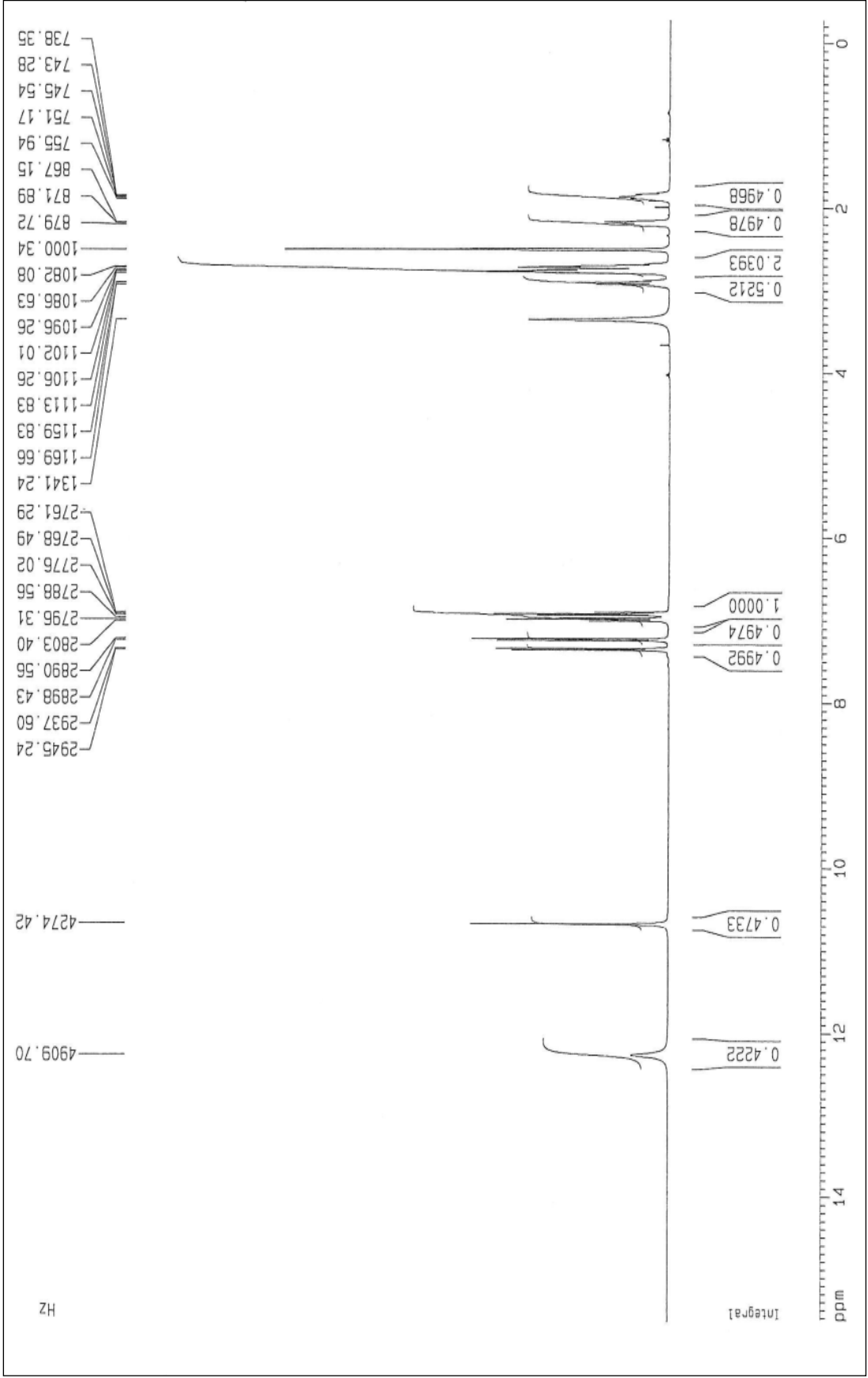
Şekil 3.12 6 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.2.7 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilik asit (9) Bileşğinin Yapısal Verileri

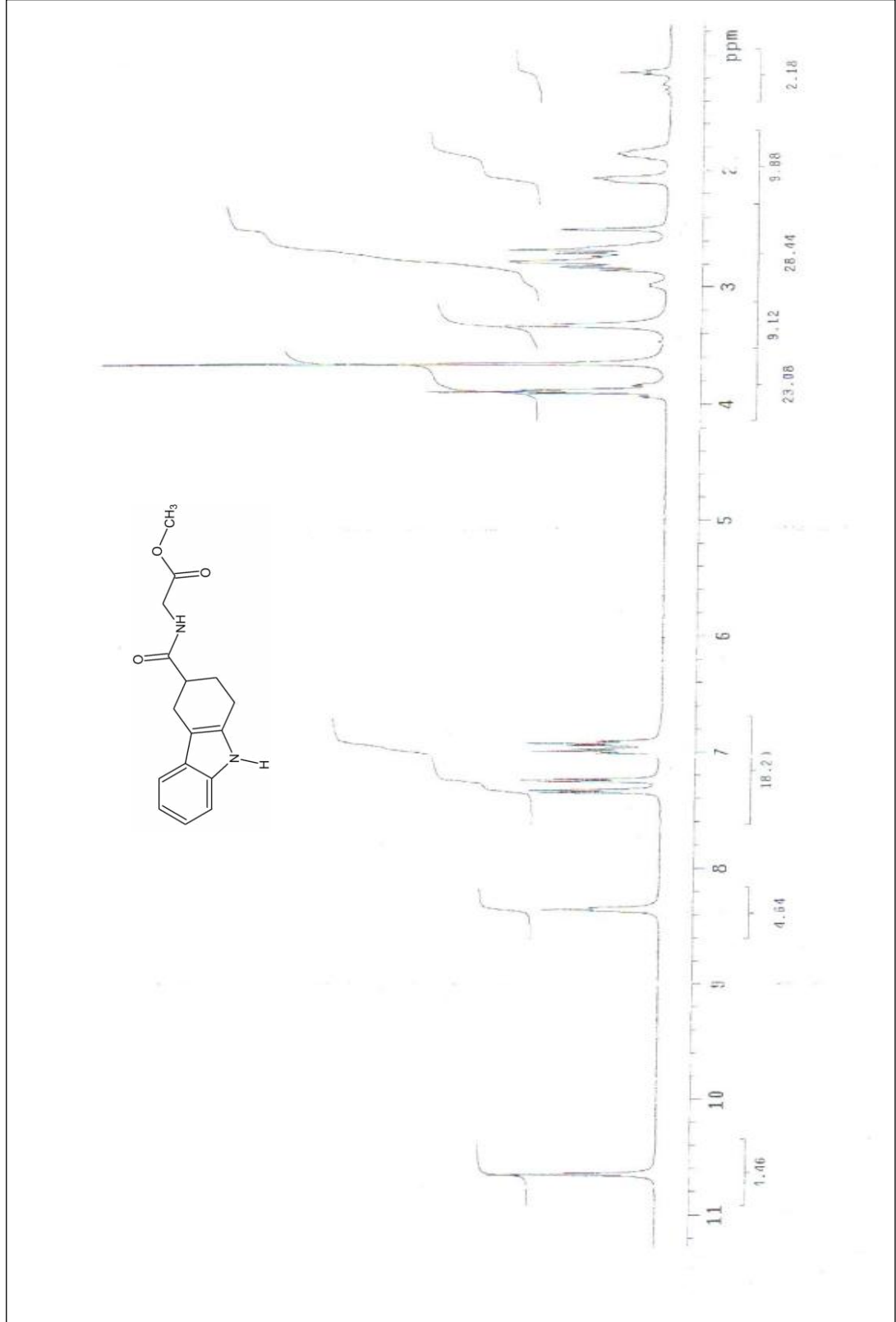


Şekil 3.13 9 bileşğinin IR spektrumu

Şekil 3.14 9 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

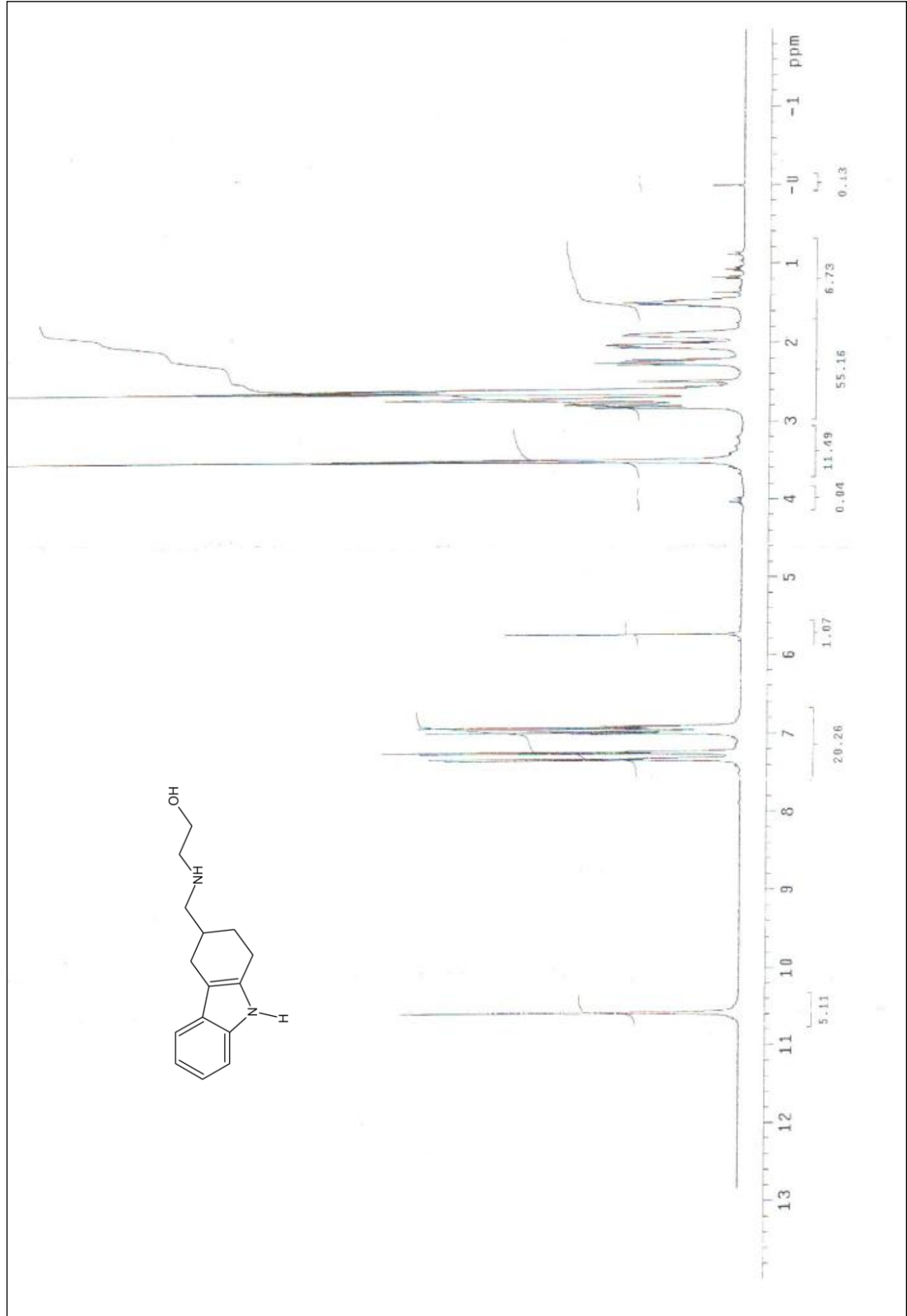


3.2.8 Metil 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksamido)asetat (10)
Bileşğinin Yapısal Verileri



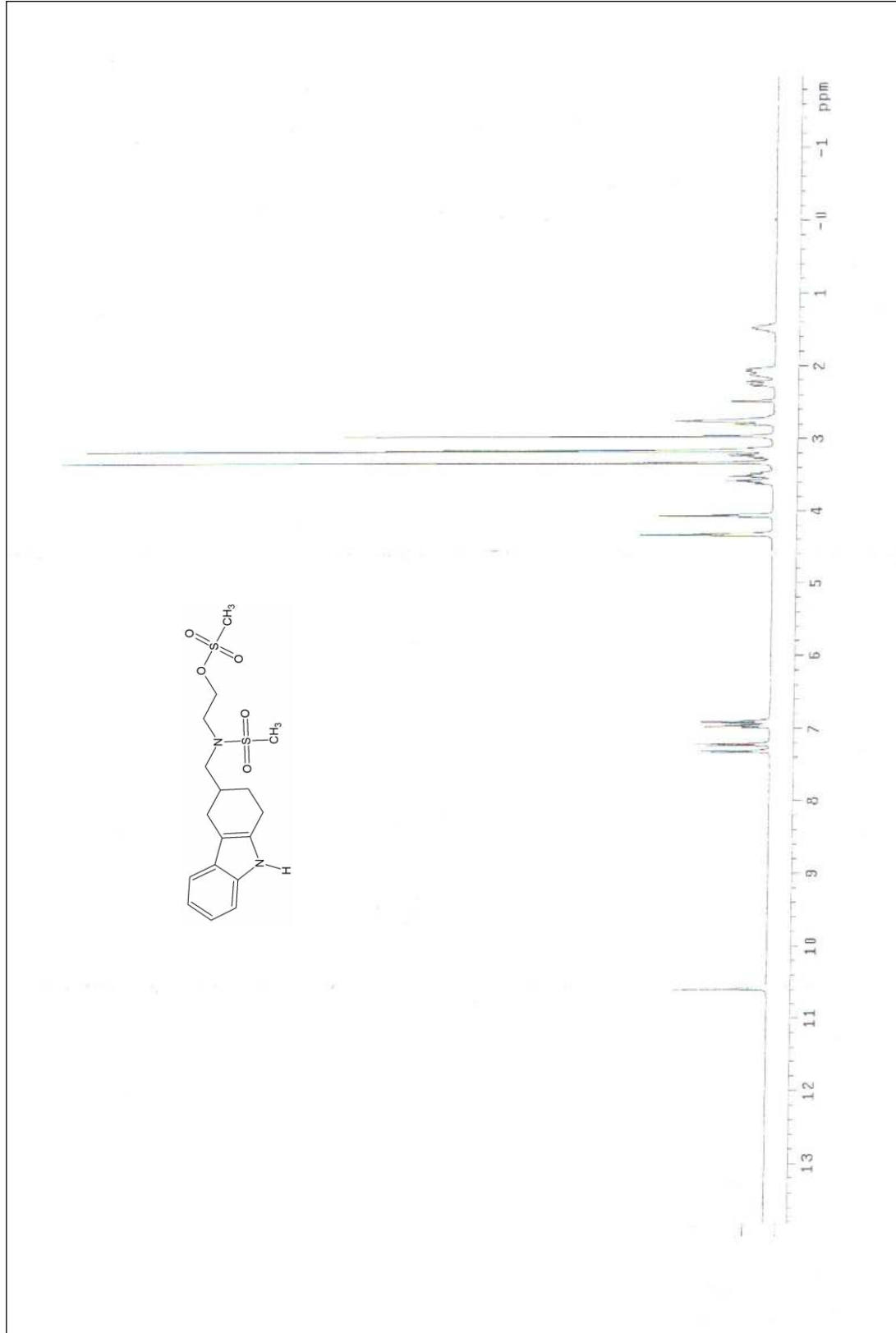
Şekil 3.15 10 bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

3.2.9 2-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metilamino)etanol (11) Bileşiğinin Yapısal Verileri



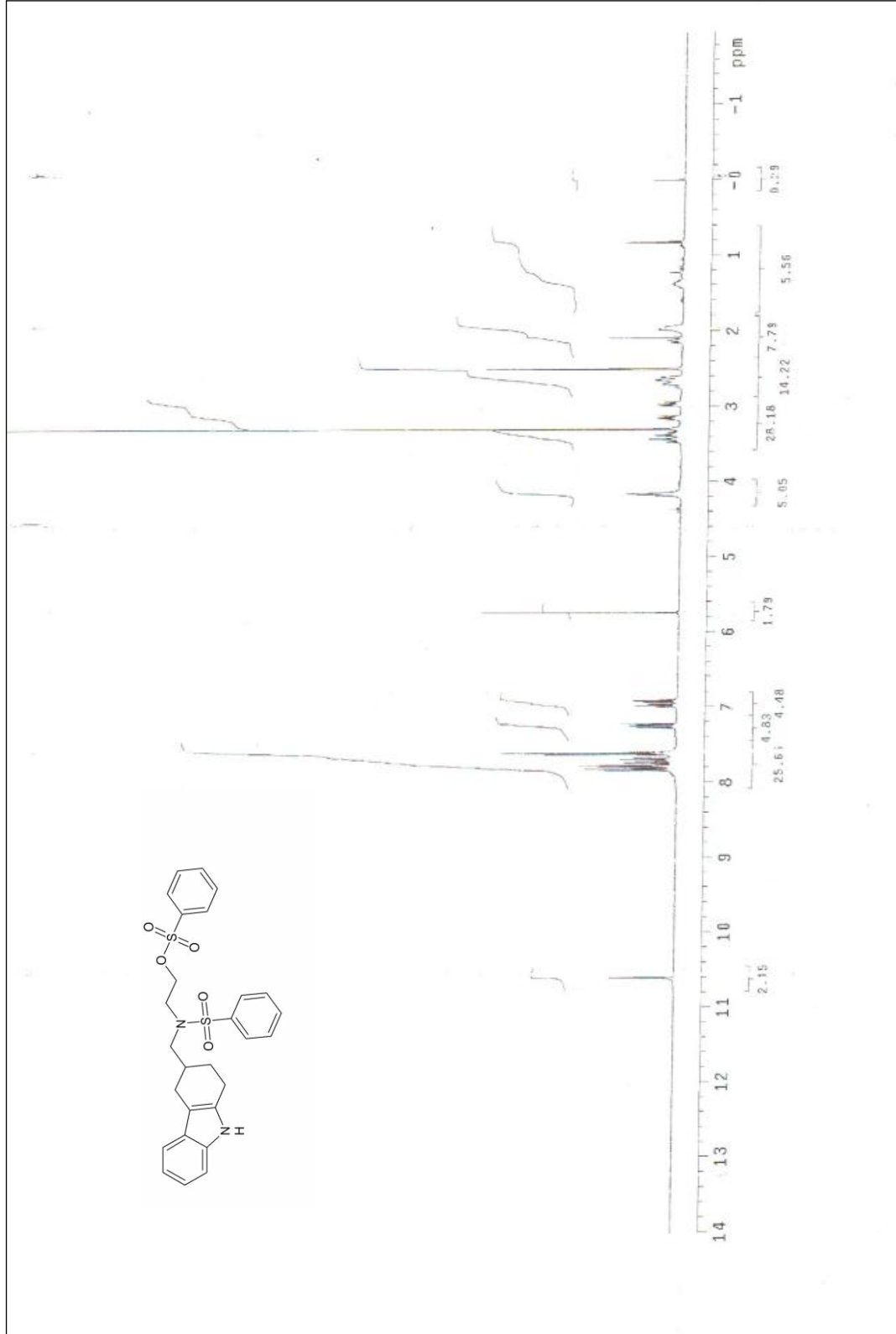
Şekil 3.16 11 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

3.2.10 2-(N-((2,3,4,9-tetrahydro-1H-karbazol-3-il)metil)fenilsülfonamido)etil metan sülfonat (12a) Bileşiğinin Yapısal Verileri



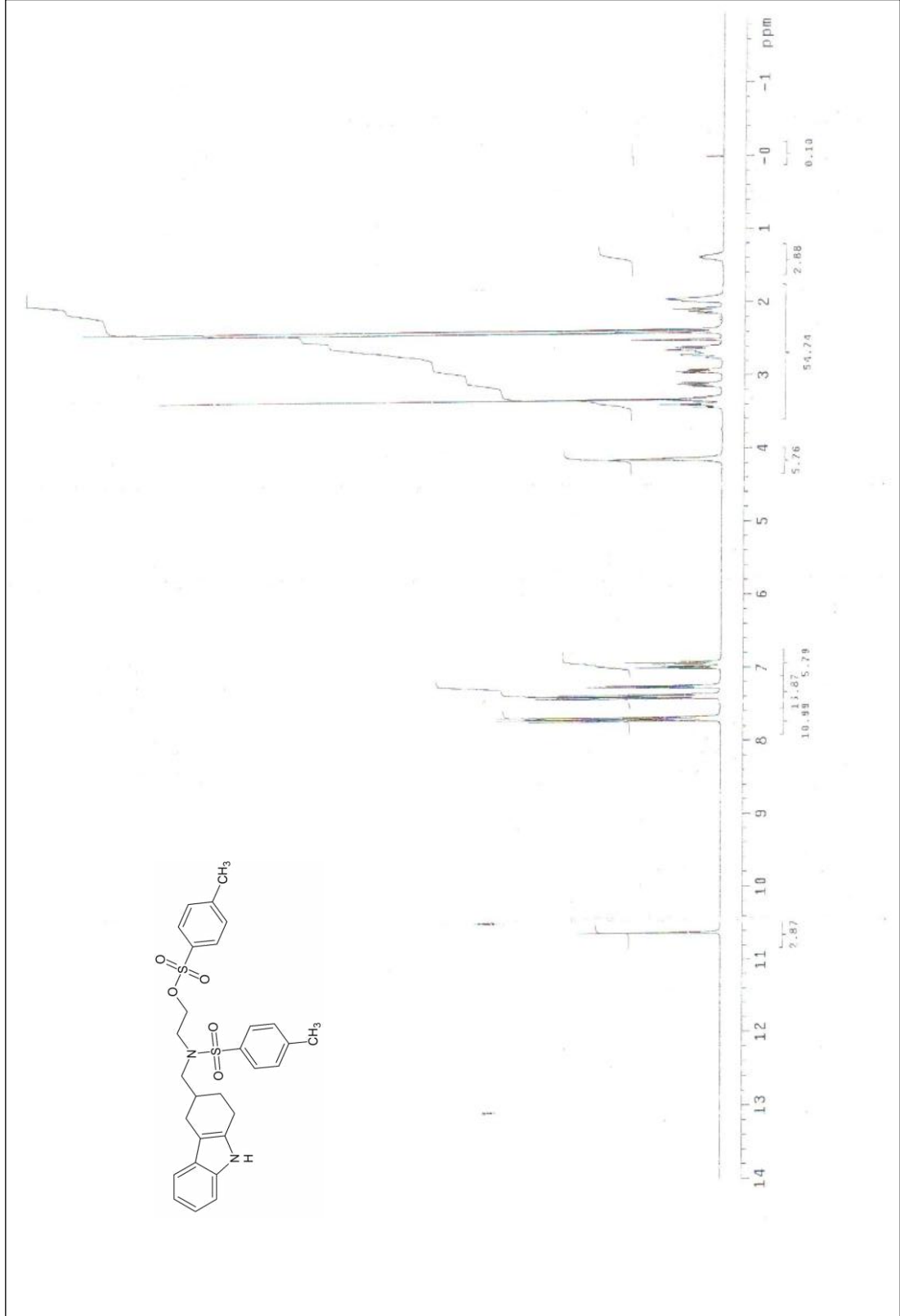
Şekil 3.17 12a bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

3.2.11 2-(N-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil) fenilsülfonamido) etil benzensülfonat (12b) Bileşiğinin Yapısal Verileri



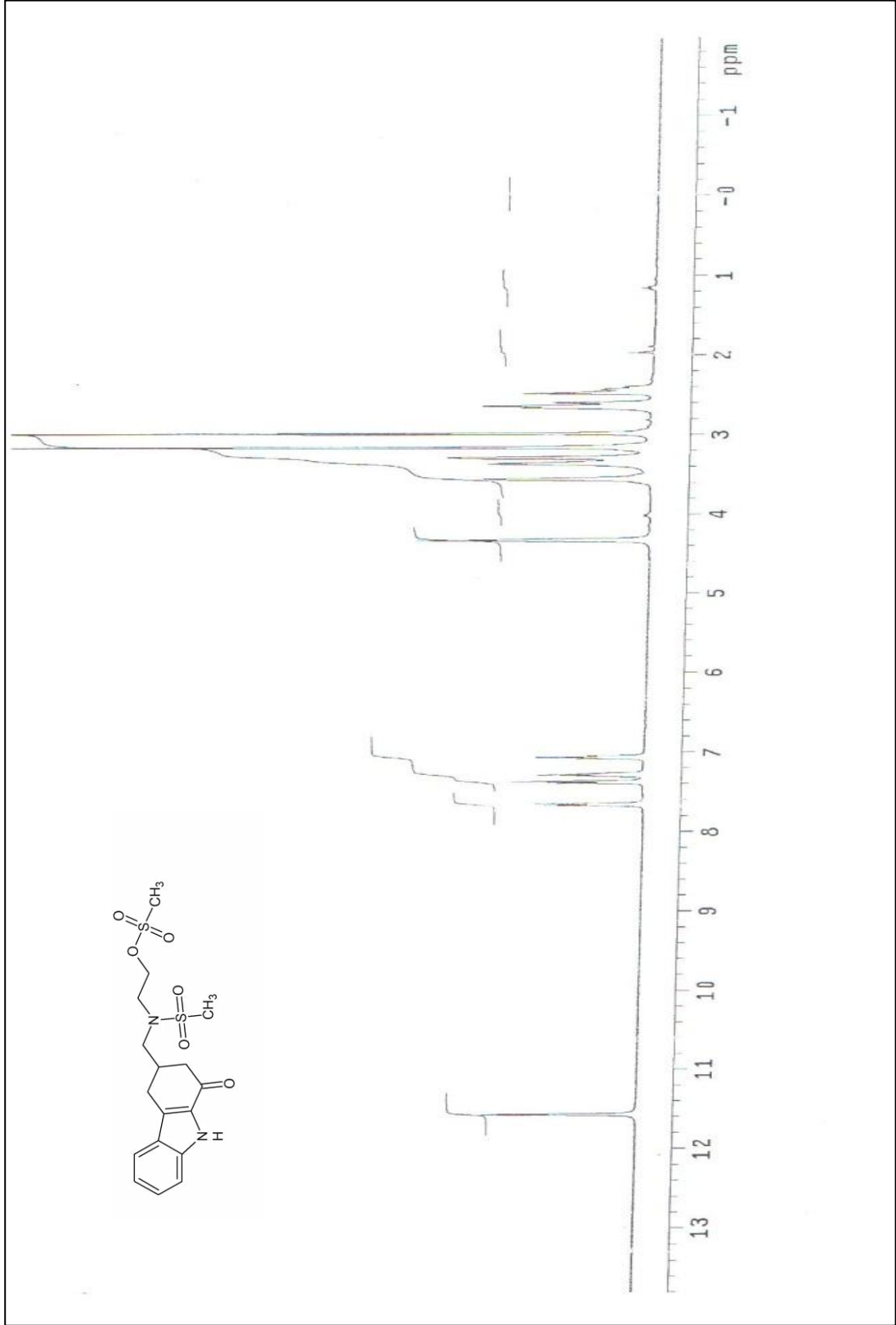
Şekil 3.18 12b bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

3.2.12 2-(N-((2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil) fenilsülfonamido) etil p-toluensülfonat (12c) Bileşiğinin Yapısal Verileri



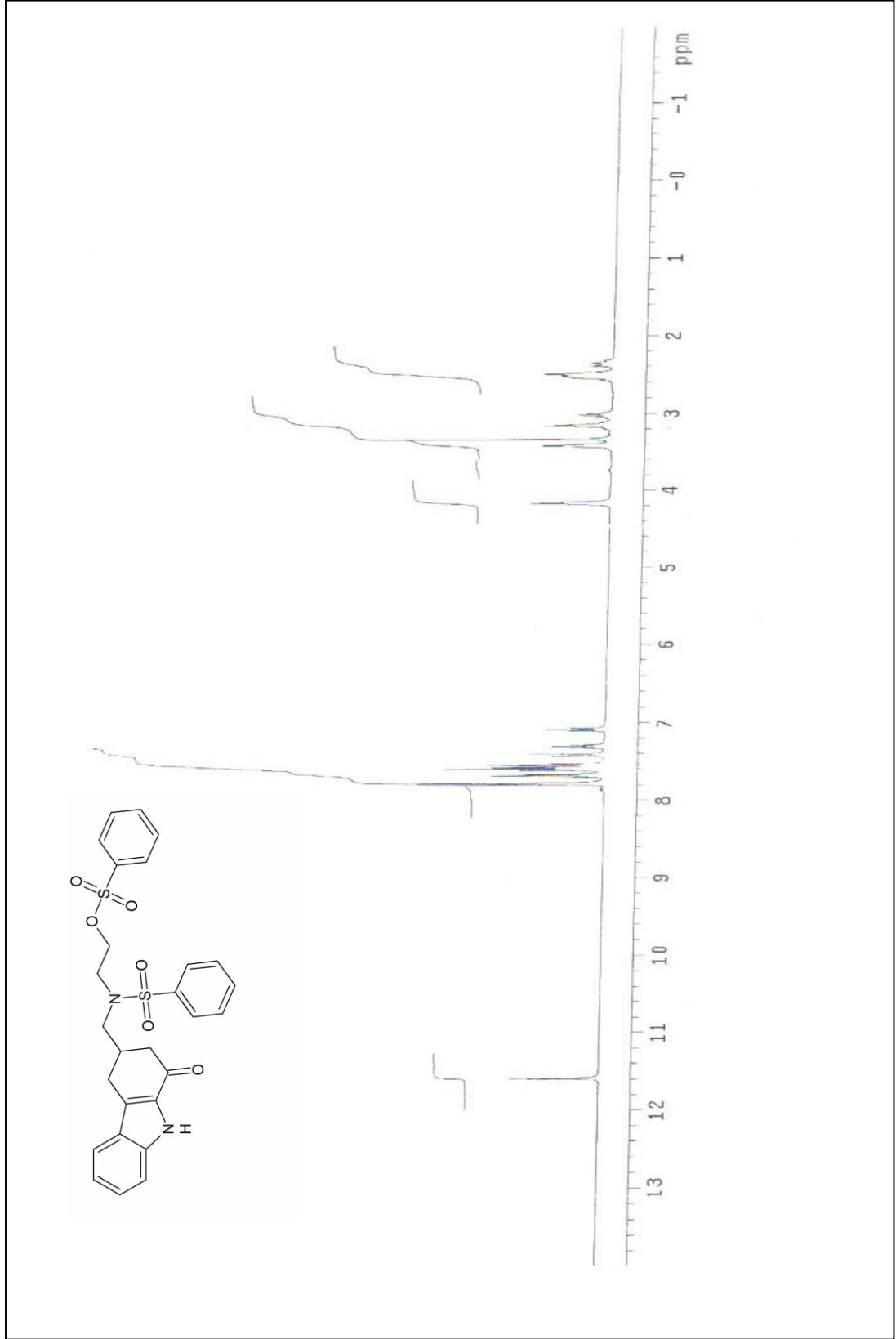
Şekil 3.19 12c bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

3.2.13 2-(N-((1-Okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil) fenil sülfon amido) etil metan sülfonat (13a) Bileşiğinin Yapısal Verileri

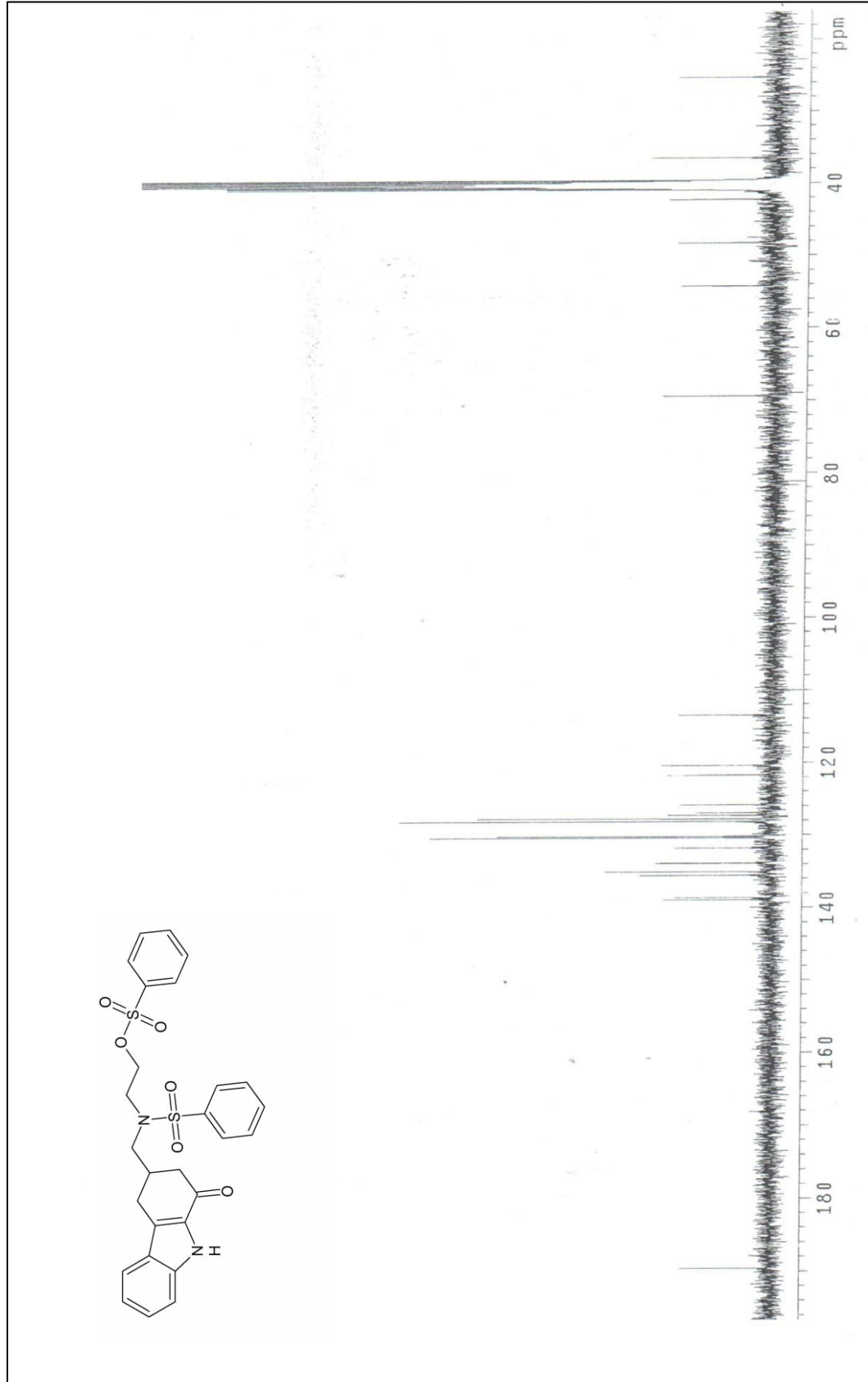


Şekil 3.20 13a bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

3.2.14 2-(N-((1-Okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) metil) fenil sülfon amido) etil benzensülfonat (13b) Bileşiğinin Yapısal Verileri

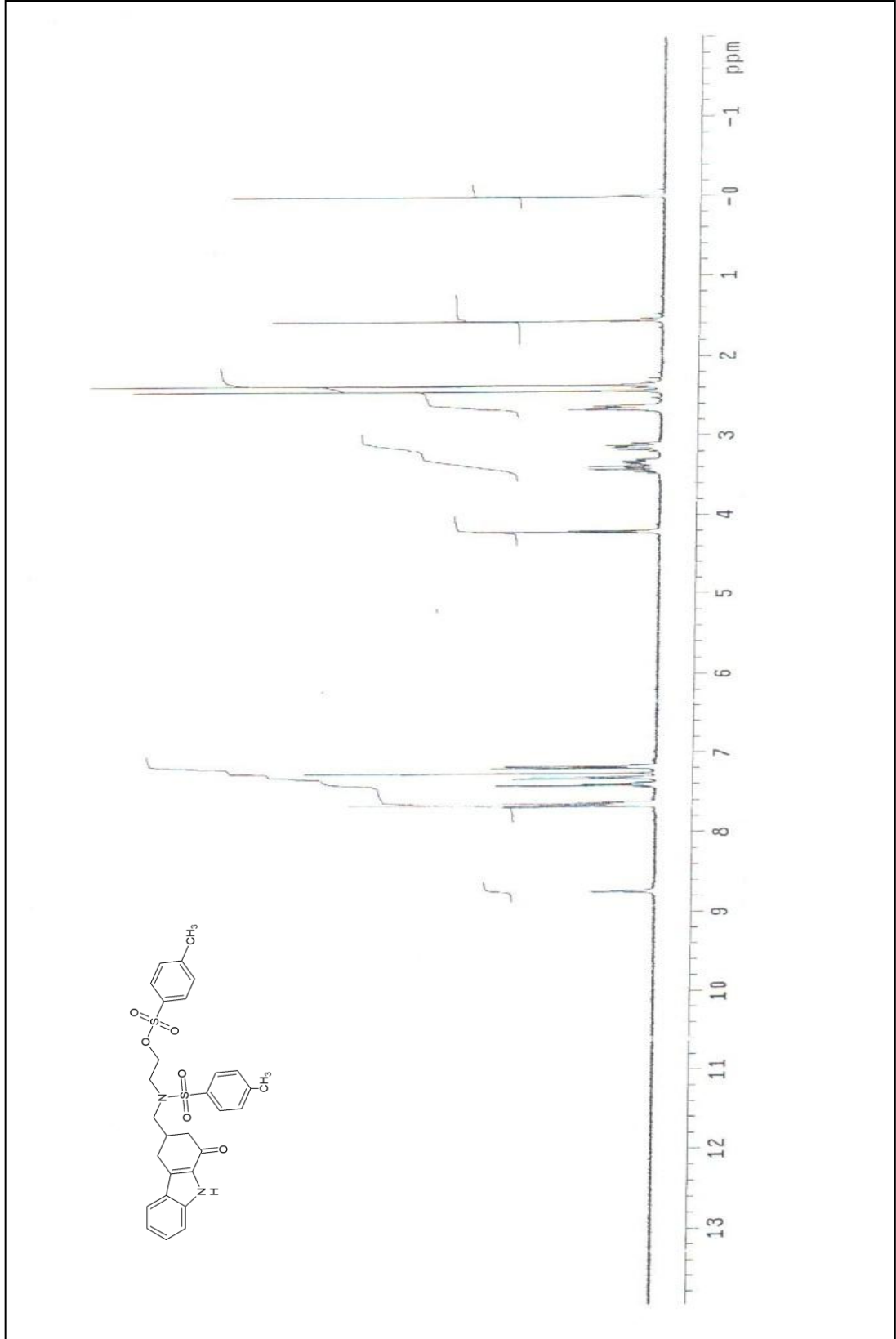


Şekil 3.21 13b bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



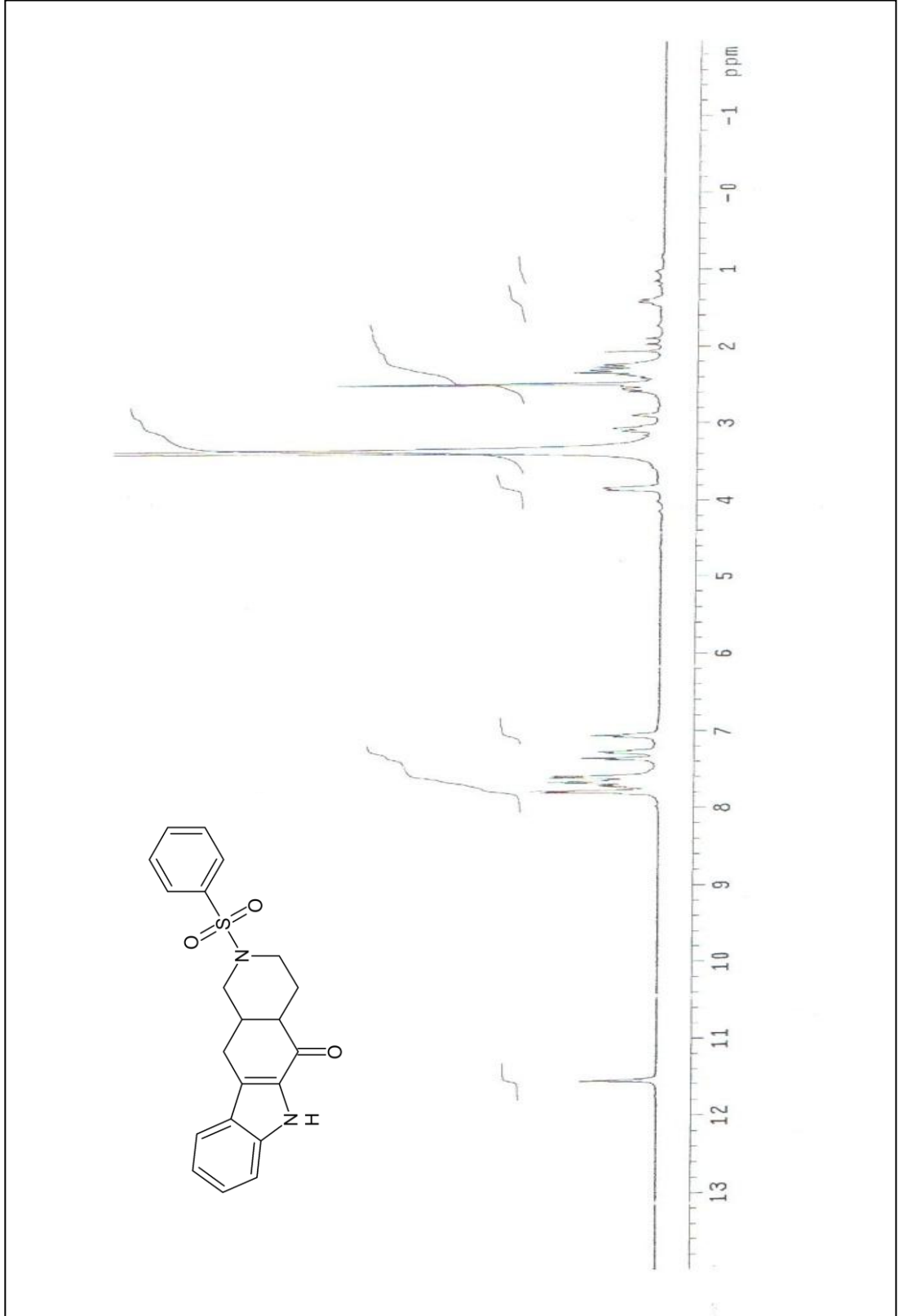
Şekil 3.22 13b bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.15 2-(N-((1-Okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) metil) fenil sülfon amido) etil p-toluen sülfonat (13c) Bileşiğinin Yapısal Verileri

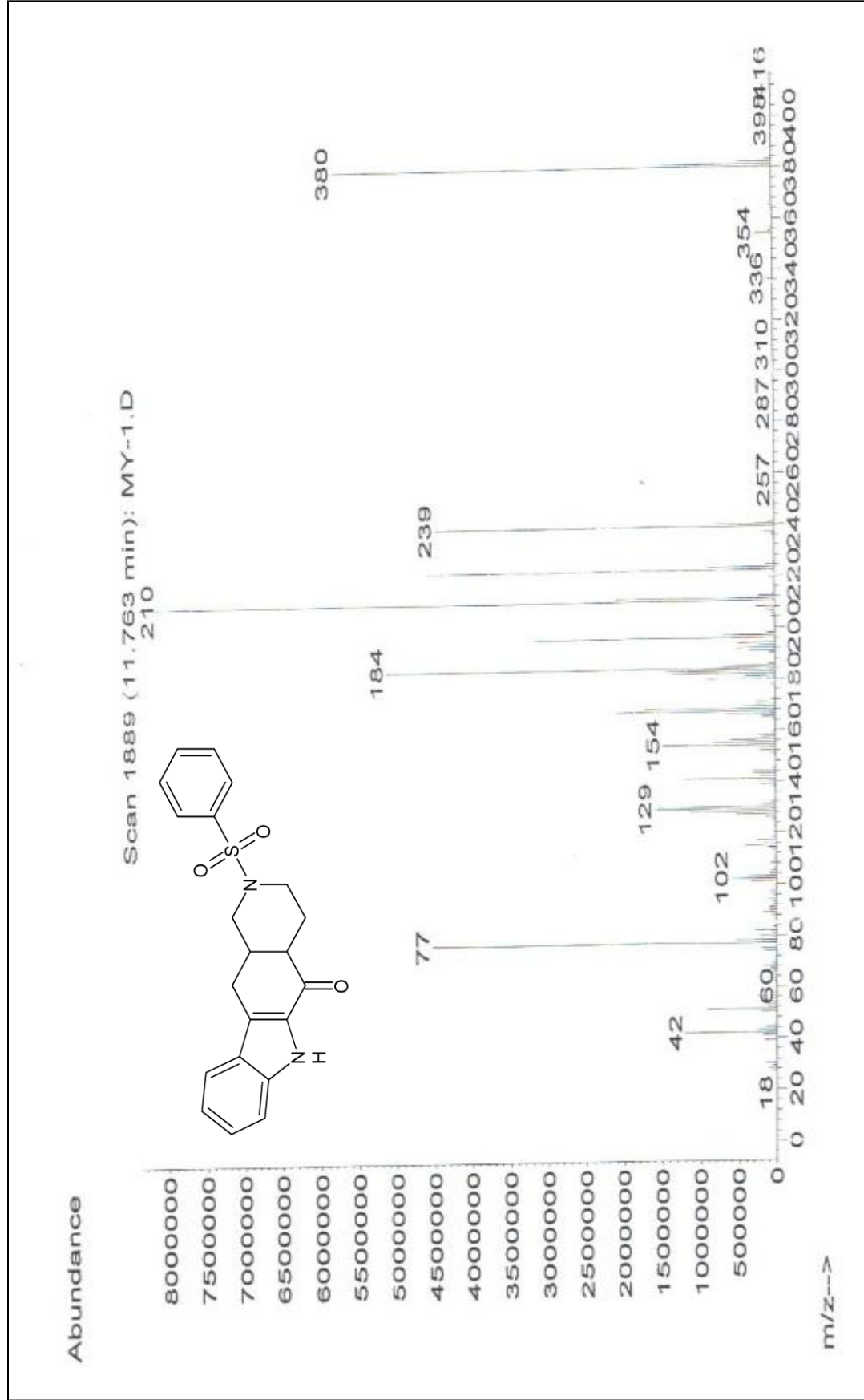


Şekil 3.23 13c bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

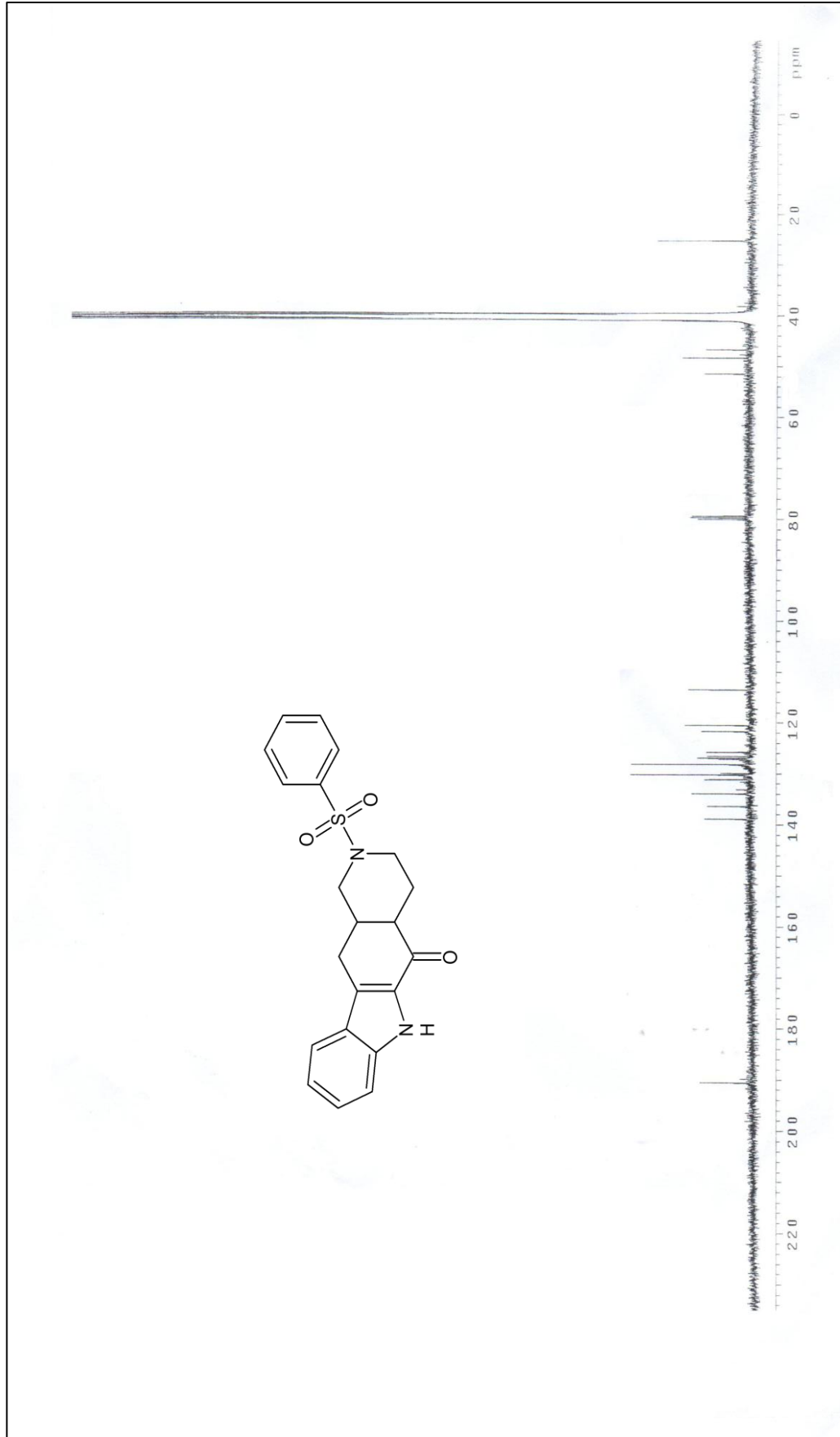
3.2.16 2-(fenil sülfonil)-2,3,4,4a,11,11a-heksahidro-1H-prido[4,3-b]karbazol-5(6H)-on (14) Bileşiğinin Yapısal Verileri



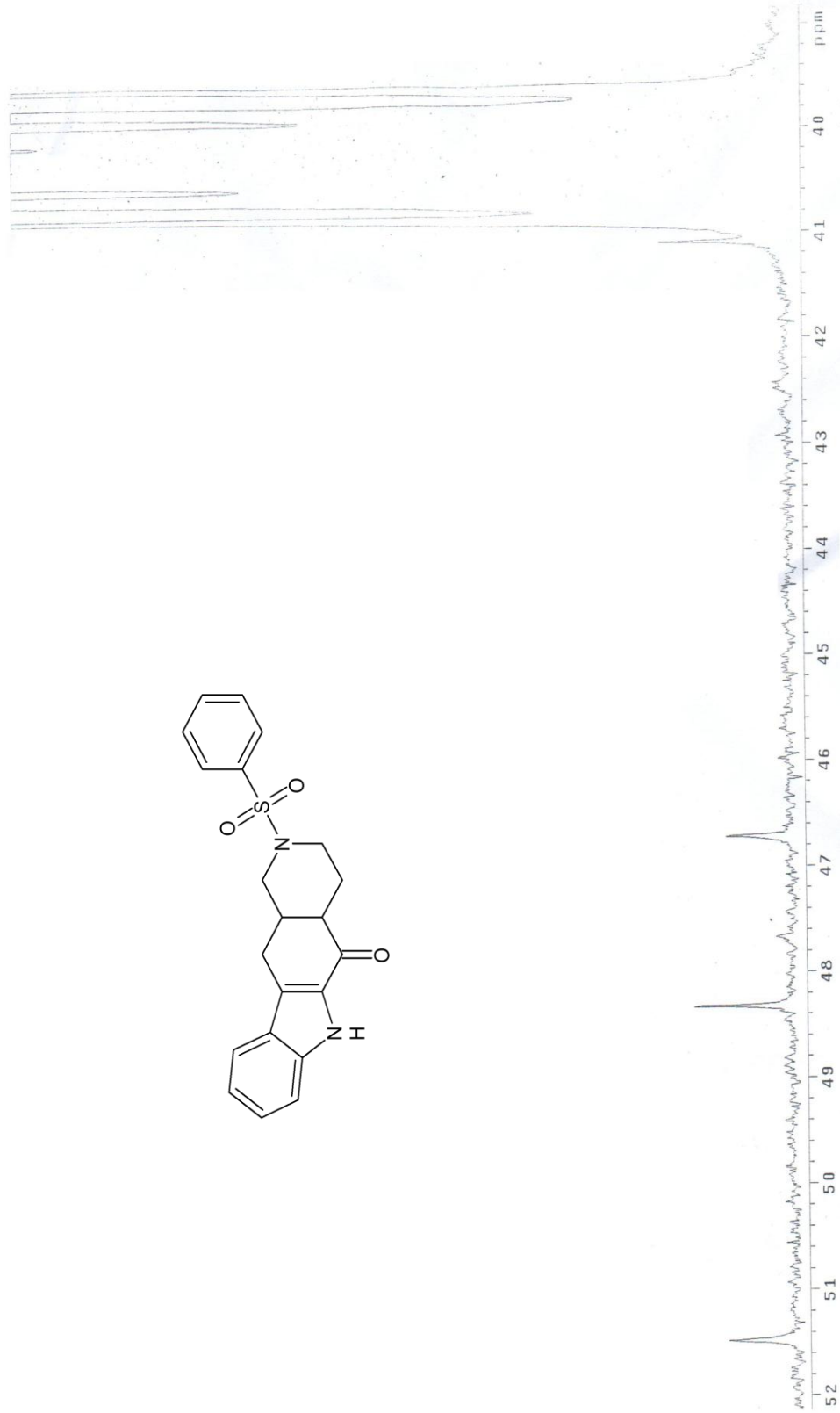
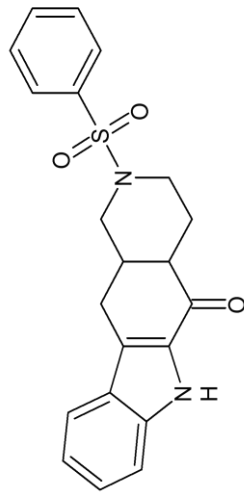
Şekil 3.24 14 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.25 14 bileşiğinin kütle spektrumu



Şekil 3.26 14 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.27 14 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

BÖLÜM DÖRT

TARTIŞMA VE SONUÇ

Alkaloitler önemli fizyolojik etkilere sahip, karmaşık yapıları doğal bileşiklerdir. Özellikle antitümör özelliklerinin ortaya çıkmasıyla birlikte bu bileşiklere olan ilgi oldukça artmıştır. İndol kökenli vinka alkaloitlerinden vinblastinin halen tıpta ilaç olarak kullanılması, etki mekanizmasının ve yan etkilerinin bilinmesi diğer alkaloitler için de önemli bir yol gösterici olmuştur.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla birlikte, antitümör özellikleri belirlenen ve etki mekanizmaları kısmen açıklanan elliptisin ve türevleri, antitümör ilaç tanımı altına girmeyi başarmıştır. Özellikle hücre bölünmeleri sırasında telomeraz enzimini inhibe ederek kanserli hücrelerin çoğalmasını engellemesi elliptisin ve türevlerini antineoplastik aktifliğini ön plana çıkarmaktadır.

Elliptisin ve türevlerinin çeşitli kanser hastalıklarına karşı oldukça etkili olması ve toksik yan etkilerinin az olması nedeniyle bu bileşiklerin sentezi oldukça önem kazanmıştır.

Bu çalışmada reaksiyonlar, literatürden farklı olarak bir tetrahidrokarbazol türevi üzerinden yürütülmüş ve son basamakta alifatik yapı üzerinde nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu ile D halkasının oluşumu gerçekleştirilmiştir. Böylelikle yeni elliptisin türevlerinin sentezi için gerekli olan önemli bir anahtar bileşik sentezlenmiştir.

Bu çalışmada başlangıç bileşiği olarak seçilen tetrahidrokarbazol ester **1** bileşiğinin 1 pozisyonu periyodik asit ile oksitlenerek **2** bileşiği literatüre göre sentezlenmiştir(Ergün ve diğer, 2004). **2** bileşiği etan-1,2-ditiyol ile etkileştirilerek **3** bileşiği elde edilmiştir. **3** bileşiğinin bazik ortamda hidrolizi sonucu asit **4** bileşiği elde edilmiştir. **4** bileşiğinin etil kloroforma eşliğinde metil glisinat ile etkileştirilmesi sonucu amit **5** bileşiği elde edilmiştir. **5** bileşiğinin ketal grubu ile korunan 1 pozisyonunu okside haline dönüştürmek için bis[(trifloroasetoksi)iyodo]-

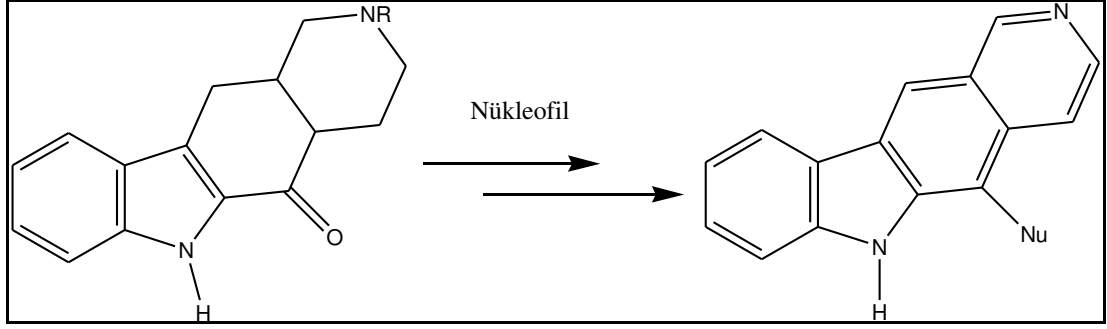
benzen ile reaksiyonu sonucunda okso amit **6** nolu bileşiği sentezlenmiştir. **6** bileşiğinin LiAlH_4 ile reaksiyonu sonucunda planlanan **7** bileşiğinin eldesi gerçekleştirilememiştir. Eğer bu reaksiyon gerçekleşmiş olsaydı olusan **7** bileşiğinin 1 pozisyonunun okside haline döndürülmesi ile **8** bileşiği elde edilcek ve bu bileşikten **13** bileşiği elde edilmeye çalışılacaktı.

Başlangıç bileşiği olarak seçilen tetrahidrokarbazol ester **1** bileşiğinin bazik ortamda hidrolizi sonucu **9** bileşiği elde edilmiştir. **9** bileşiğinin etil kloroformiyat eşliğinde metil glisinat hidroklorür ile etkileştirilmesi sonucu amit **10** bileşiği elde edilmiştir. **10** bileşiğinin LiAlH_4 ile etkileştirilmesi sonucu **11** bileşiği sentezlenmiştir. **11** bileşiğinin metan sülfonil klorür, benzen sülfonil klorür, p-toluen sülfonil klorür ile etkileştirilmesi sonucunda üç farklı grubu içeren **12** bileşiği elde edilmiştir. Bu üç bileşiğin sırasıyla sentezlenme amacı, farklı bileşiklerin sentezlenmesine yol açacak ara bileşiklerin oluşturulması ve elliptisin halkasını kapatmaya yönelik basamağın kolaylaştırılmasıdır. Elde edilen **12a**, **12b**, **12c** bileşiklerinin 1 pozisyonu periyodik asit kullanılarak okside edilmesi ile **13a**, **13b**, **13c** bileşikleri elde edilmiştir. Son basamak reaksiyonunda **13b** bileşiği NaH ile etkileştirilerek halka kapanması başarıyla gerçekleştirilerek **14** bileşiği elde edilmiştir. Ayrıca **13a** ve **13c** bileşikleriyle de halka kapama reaksiyonu denenmiştir. Elde edilen ürünlerin düşük verimleri ve bulundurdıkları safsızlıklar nedeniyle **14** bileşiği belirlenen planda tamamen gerçekleşen hedef olmuştur.

Sentezlenen bileşiklerin yapı tayinleri ve karakterizasyonları FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, elementel analiz ve kütle spektroskopisi teknikleri ile aydınlatılmıştır.

Sentezlenen elliptisin türevleri, yapılarında bulundurdıkları indol, karbazol gibi aktif gruplar sayesinde muhtemel biyolojik aktiflikleri açısından oldukça önemlidir. Ayrıca bu bileşikler yeni türevlerin sentezlenmesine olanak sağlayacaktır. Çeşitli nükleofiller kullanılarak ardışık reaksiyonlar sonucunda sonuç bileşiği 1 pozisyonundan türevlendirilerek yeni elliptisin türevlerinin sentezine olanak sağlayacaktır (Şekil 4.1). Literatürde tetrahidrokarbazol ve 1-okso-tetrahidrokarbazol

türevleri ile ilgili hem sentez hem de biyolojik aktiflik çalışmaları önemli yer tutmaktadır.



Şekil 4.1 Yeni sentez yolları

KAYNAKLAR

- Aniszewski, T. (2007). *Alkaloids – Secret of Life*. United Kingdom: Elsevier.
- Bennasar, M. L., Roca, T. ve Ferrando, F. (2006). Regioselective 6-endo cyclizations of 2 indolylacetyl radicals: total synthesis of the pyrido[4,3-*b*]carbazole alkaloid guatambuine. *Journal of Organic Chemistry*, 71, 1746.
- Brannon-Peppas, L. ve Blanchette, J. O. (2004). Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56, 1649-1659.
- Chakraborty, D.P. ve Roy, S. (1991). Carbazole alkaloids III. In: Herz, W., Kirby, G.W., Steglich, W., Tamm, Ch. (Eds.), *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, 57, 71–152.
- Chen, X., Chen, X., Fan, P., Jaen, J., Li, L. ve Mihalic, J. F. (2007). United States Patent, Patent No: US 7.253.179 B2.
- Chen, X., Fan, P., Jaen, J., Li, L., Lizarzaburu, M., Mihalic, J. F. ve Shuttleworth, S. J. (2006). United States Patent, Patent No:US 7.125.885 B2.
- Choi, T.A., Czerwonka, R., Froehner, W., Krah, M.P., Reddy, K.R., Franzblau, S.G. et. al. (2006). Synthesis and activity of carbazole derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1, 812-815.
- Clarysse, A., Brugarolas, A., Siegenthaler, P., Abele, R., Cavalli, F., de Jager, R., Renard, G., Rozenzweig, M. ve Hansen, H. H. (1984). Phase II study of 9-hydroxy-2N-methylelloptacinium acetate. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 20, 243-247.
- Cordell, G. (Ed.). (1991). *The alkaloids-Chemistry and pharmacology*. United Kingdom: Academic Press.

- Dalton, L.K., Demerac, S., Elmes, B.C., Loder, J.W., Swan, J.M. ve Teitei, T. (1967). Synthesis of the tumour-inhibitory alkaloids, ellipticine, 9-methoxyellipticine, and related pyrido[4,3-*b*]carbazoles. *Australian Journal of Chemistry*, 20(12), 2715 – 2727.
- Differding, E. ve Ghosez, L. (1985). Intramolecular Diels-Alder cycloadditions of vinylketenimines: a convergent route to carbazoles and pyridocarbazole alkaloids. *Tetrahedron Letters*, 26, 1647- 1650.
- Elizabeth, B., Greider, W. ve Szostak, W. (10 Mayıs 2009). How chromosomes are protected by telomeres and the enzyme telomerase. *The Nobel Prize in Physiology or Medicine*, Nobelprize.org., Nobel Media AB. 20 Ekim 2013, http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2009.
- Ergün, Y., Patır, S. ve Okay, G. (1998). Total synthesis of 5-demethylellipticine. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 35, 1445-1448.
- Ergün, Y., Patır, S. ve Okay, G. (2004). A novel synthesis towards ellipticine and its derivatives, synthesis at a new precursor compound. *Synthetic Communication*, 34, 435-442.
- Ergün, Y., Patır, S. ve Okay, G. (2003). A novel synthetic approach for the synthesis of pyridocarbazole alkaloids. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 40, 1005.
- Froelich-Ammon, S. J., Patchan, M. W., Osheroff, N. ve Thompson, R. B. (1995). Topoisomerase II binds to ellipticine in the absence or presence of DNA. Characterization of enzyme-drug interactions by fluorescence spectroscopy. *Journal of Biological Chemistry*, 270, 14998-15004.
- Garbett, N. C. ve Graves, D. E. (2004). Extending nature's leads: The anticancer agent ellipticine. *Current Medicinal Chemistry*, 4, 149-172.

- Ghosh, S., Kar, A., Chowdhury, S. ve Dasgupta, D. (2013). Ellipticine binds to a human telomere sequence: an additional mode of action as a putative anticancer agent?. *American Chemical Society*, 52(24), 4127-4137.
- Goodwin, S., Smith, A. F. ve Horning, E. C. (1959). Alkaloids of *Ochrasia elliptica* Labill. *Journal of American Chemical Society*, 81, 1903-1908
- Gouyette, A., Reynaud, R., Sadet, J., Baillarge, M., Gansser, C., Cros, S., Le Goffic, F., Le Pecq, J.-B., Paoletti, C. ve Viel, C. (1980). A synthesis, DNA intercalation and antitumor activity of 9-hidroxy-11-demethylellipticine and some derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 15, 503-510.
- Gribble, G.W. (Ed.). (1990). *The Alkaloids*. New York: Academic Press.
- Johnson, J.R. (1942). Perkin reaction and related reactions. *Organic Reactions*, 1, 231-238.
- Knölker, H. J. ve Reddy, K. R. (2002). Isolation and synthesis of biologically active carbazole alkaloids. *Chemical Reviews*, 102, 4303-4427.
- Koppitz, M., Muhn, H., Shaw, K., Hess-Stump, H. ve Paulini, K. (2006). United States Patent, Patent No: US 7.122.570 B2.
- Magnus, P., Sear, N.L. ve Kim, C.S. (1984). Studies on the Synthesis of *Strychnos* Alkaloids. A New Entry into the Azocino[4.3-b]indole Core Structure and Related Studies, *Tetrahedron*, 40, 2795.
- May, C. ve Moody, C.J. (1984). A concise synthesis of the antitumour alkaloid ellipticine. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 24, 926–927.

- Miller, R.B. ve Stowell, J.G. (1985). Total synthesis of ellipticine and 9-methoxyellipticine via benzotriazole intermediates. *Journal of Organic Chemistry*, 48, 886.
- Paoletti, C., Le Pecq, J. B., Dat-Xuong, N., Juret, P., Garnier, H., Amiel, J.-L. ve Rouesse, J. (1980). Antitumor activity, pharmacology and toxicity of ellipticines, ellipticinum, and 9-hydroxy derivatives: preliminary clinical trials of 2-methyl-9-hydroxy ellipticinum (NSC-264137). *Recent Results in Cancer Research*, 74, 107-123.
- Pelletier, S. W. (Ed.). (1983). *Alkaloids, chemical and biological perspectives*. New York: John Wiley & Sons.
- Roberts, M. ve Wink, M. (Ed.). (1998). *Alkaloids-Biochemistry, acology and medical applications*. New York : Plenum.
- Sneader, W. (1990). *Chronology of drug introductions in comprehensive medicinal chemical compounds*. Oxford: Pergaman Press.
- Stiborova, M., Sejbal, J., Borek-Dohalska, L., Aimova, D., Poljakova, J., Forsterova, K., Rupertova, M., Wiesner, J., Wiessler, M. ve Frei, E. (2004). The anticancer drug ellipticine forms covalent DNA adducts, mediated by human cytochromes P450, through metabolism to 13-hydroxyellipticine and ellipticine N2-Oxide. *Cancer Research*, 64, 8374-8380.
- Stiborova, M., Rygerova, B., Sejbal, J. ve Dracinsky, M. (2007), An efficient modification of ellipticine synthesis and preparation of 13- hydroxyellipticine. *Tetrahedron Letters*, 48, 6893-6895.
- Stiborova, M., Rupertova, M., Aimova, D., Ryslava, H. ve Frei, E. (2007). Formation and persistence of DNA adduct of anticancer drug ellipticine in rats. *Toxicology* 236, 50-60.

Suffness, M. ve Cordell, G.A. (1985). *The Alkaloids*. New York: Academic Press.

Tanker, M. ve Tanker, N. (Ed.). (1990). *Farmakognozi*. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları.

Woodward, R. B., Iacobucci, G. A. ve Hochstein, F. A.(1959). The synthesis of ellipticine. *Journal of American Chemical Society*, 81, 4434-4435.