

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PİRİDO [3,4-*b*] KARBAZOL ve PİRİDO [4,3-*c*]
KARBAZOL HALKA SİSTEMLERİNİN SENTEZİ**

Derya TATLİDEDE

Haziran, 2013

İZMİR

**PİRİDO [3,4-*b*] KARBAZOL ve PİRİDO [4,3-*c*]
KARBAZOL HALKA SİSTEMLERİNİN SENTEZİ**

Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

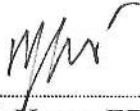
Derya TATLİDEDE

Haziran, 2013

İZMİR

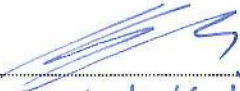
YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

DERYA TATLİDEDE, tarafından **PROF. DR. M. YAVUZ ERGÜN** yönetiminde hazırlanan “**PİRİDO [3,4-*b*] KARBAZOL ve PİRİDO [4,3-*c*] KARBAZOL HALKA SİSTEMLERİNİN SENTEZİ**” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. M. Yavuz ERGÜN

Yönetici



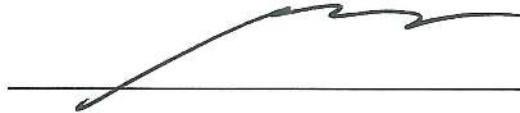
Prof. Dr. Mehmet Kadir Yurdakoc

Jüri Üyesi



Prof. Dr. Barak Ergin

Jüri Üyesi



Prof. Dr. Ayşe OKUR

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜRLER

Yüksek lisans eğitimim boyunca benden yardımını esirgemeyen ve bana her konuda deneyimleriyle yol gösteren, değerli hocam Prof. Dr. M. Yavuz ERGÜN’e katkı ve desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince bana her konuda yardım eden Araş. Gör. Cevher Gündoğdu Hızılateş, Mustafa Göçmentürk, Nihan Şen ve Merve Tiken’e desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde 2012.KB.FEN.087 numaralı proje ile, kimyasal maddeler ve spektral analizler için destek sağlayan Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tüm hayatım boyunca beni hiç yalnız bırakmayan, her konuda maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Derya TATLİDEDE

SYNTHESIS OF PYRIDO [3,4-*b*] CARBAZOLE and PYRIDO [4,3-*c*] CARBAZOLE RING SYSTEMS

ABSTRACT

The fusion of the carbazole nucleus at the a, b, and c positions with the pyridine ring at the 2,3- and 3,4-positions results in 12 isomeric pyridocarbazoles, six belonging to the quinoline and six to the isoquinoline series.

In this study, 1-methyl-10*H*-pyrido[3,4-*b*]carbazole, 1-phenyl-10*H*-pyrido[3,4-*b*]carbazole, 1-methyl-7*H*-pyrido[4,3-*c*]carbazole and 1-phenyl-7*H*-pyrido[4,3-*c*]carbazole, which is a pyridocarbazole derivative, was synthesized via D type synthesis plan. So, for commercially selling 4-oxo cyclohexane carboxylate which was synthesized earlier was used as a starting compound. The pyridocarbazole derivative was synthesized by consecutive synthesis steps to form the forth cycle of this compound. N-[2-(9*H*-carbazole-3-yl)ethyl]acetamide and N-[2-(9*H*-carbazole-3-yl)ethyl]benzamide was also synthesized as a midproduct to synthesize new derivatives and its structure was exposed.

Synthesized compounds were purified by using chromatographic methods and their structures were identified by using FT-IR and ¹H-NMR.

Keywords: Pyridocarbazole, quinoline, isoquinoline

PİRİDO [3,4-*b*] KARBAZOL ve PİRİDO [4,3-*c*] KARBAZOL HALKA SİSTEMLERİNİN SENTEZİ

ÖZ

Karbazol molekülünün a,b ve c yüzlerine, piridin molekülü 2,3 ve 3,4 bölgesinden bağlandığı zaman 6 adet kinolin, 6 adet izokinolin olmak üzere 12 adet izomerik pridokarbazol bileşiği meydana gelir.

Bu çalışmada bir piridokarbazol türevi olan 1-metil-10*H*-pirido[3,4-*b*]karbazol, 1-fenil-10*H*-pirido[3,4-*b*]karbazol, 1-metil-7*H*-pirido[4,3-*c*]karbazol ve 1-fenil-7*H*-pirido[4,3-*c*]karbazol D tipi sentez planına göre sentezlenmeye çalışılmıştır. Bunun için ticari olarak satılan 4-okso sikloheksan karboksilat bileşiği başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Ardışık sentez basamakları ile dördüncü halkanın oluşumu sağlanmaya çalışılarak piridokarbazol türevi sentezlenmeye çalışılmıştır. Ayrıca N-[2-(9*H*-karbazol-3-il)etil]asetamid ve N-[2-(9*H*-karbazol-3-il)etil]benzamid bileşikleri yeni türevlerin sentezlenmesine olanak sağlayacak bir ara ürün olarak sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmıştır.

Sentezlenen maddelerin kromatografik yöntemlerle saflaştırılması yapılmış ve yapıları FT-IR ve ¹H-NMR ile aydınlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: Piridokarbazol, kinolin, izokinolin.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ SONUÇ FORMU.....	ii
TEŞEKKÜRLER	iii
ABSTRACT.....	iv
ÖZ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii

BÖLÜM BİR - GİRİŞ..... 1

1.1 Alkaloidler.....	1
1.1.1 Alkaloidlerin Tanımı ve Özellikleri	1
1.1.2 Alkaloid Kimyasının Tarihi ve Gelişimi	3
1.1.3 Alkaloidlerin Farmakolojik Etkileri	4
1.1.4 Alkaloidlerin Bitkilerden Elde Edilmesi	6
1.1.5 Alkaloidlerin sınıflandırılması.....	6
1.1.5.1 Biyogenetik sınıflandırma.....	7
1.1.5.1.1 Gerçek alkaloidler	7
1.1.5.1.2 Protoalkaloidler	7
1.1.5.1.3 Yalancı alkaloidler	7
1.1.5.2 Kimyasal yapılarına göre sınıflandırma.....	7
1.2 Piridokarbazol Alkaloidleri	8
1.2.1 Piridokarbazol Alkaloidlerinin Antitümör Aktivitesi.....	9
1.2.2 Piridokarbazol Sentezine Yönelik Çalışmalar	9
1.2.2.1 D Tipi sentez	16
1.3 Elliptisin Alkaloidleri	17
1.3.1 Elliptisin ve Türevlerinin Antitümör Aktivitesi	18

BÖLÜM İKİ – DENEYSEL KISIM..... 21

2.1 Çalışmanın Genel Şeması ve Sentez Planı	21
---	----

2.1.1 Sentez Planı	23
2.2 Deneysel Kısım	24
2.2.1 Etil 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (31) Bileşiğinin Sentezi	24
2.2.2 (2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metanol (32) Bileşiğinin Sentezi...	24
2.2.3 (2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil4-metilbenzensülfonat (33) Bileşiğinin Sentezi	25
2.2.4 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3il)asetonitril (34) Bileşiğinin Sentezi .	26
2.2.5 2-(9H-karbazol-3-il)asetonitril (35) Bileşiğinin Sentezi	27
2.2.6 2-(9H-karbazol-3-il)etanamin (36) Bileşiğinin Sentezi.....	28
2.2.7 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)etanamin (37) Bileşiğinin Sentezi	29
2.2.8 N-[2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)etil]asetamid (38a) Bileşiğinin Sentezi.....	30
2.2.9 N-[2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)etil]benzamid (38b) Bileşiğinin Sentezi.....	30
2.2.10 N-[2-(9H-karbazol-3-il)etil]asetamid (39a) Bileşiğinin Sentezi	31
2.2.11 N-[2-(9H-karbazol-3-il)etil]benzamid (39b) Bileşiğinin Sentezi	32
BÖLÜM ÜÇ - DENEYSEL BULGULAR	33
3.1 Kullanılan Cihazlar.....	33
3.2 Deneysel Bulgular	33
BÖLÜM DÖRT – TARTIŞMA VE SONUÇ	46
KAYNAKLAR	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1 En çok bilinen alkaloitlere örnekler	3
Şekil 1.2 Karbazol ve piridin molekülleri	8
Şekil 1.3 Piridokarbazole ait kinolin sentez şeması	10
Şekil 1.4 Piridokarbazole ait izokinolin sentez şeması	11
Şekil 1.5 1-(2-indolil)-2-ariletilen bileşiğine fotokimyasal etki ile heteroaromatik bileşiklerinin kondenzasyonu sonucu oluşan piridokarbazol türevleri	11
Şekil 1.6 Hirata ve çalışma grubunun elde ettikleri piridokarbazol bileşiğinin sentez şeması.....	13
Şekil 1.7 Karmakar ve arkadaşlarının elde ettikleri çeşitli piridokarbazol türevlerinin sentez şeması.....	14
Şekil 1.8 Elliptisin halka oluşumuna dayalı sentez tipleri	15
Şekil 1.9 D Tipi sentez	16
Şekil 1.10 Ochrasia elliptica bitkisi	17
Şekil 2.1 Etil 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (31) bileşiğinin sentez basamağı.....	24
Şekil 2.2 (2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metanol (32) bileşiğinin sentez basamağı.....	24
Şekil 2.3 (2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil4-metilbenzensülfonat (33) bileşiğinin sentez basamağı.....	25
Şekil 2.4 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril (34) bileşiğinin sentez basamağı.....	26
Şekil 2.5 2-(9H-karbazol-3-il)asetonitril (35) bileşiğinin sentez basamağı	27
Şekil 2.6 2-(9H-karbazol-3-il)etanamin (36) bileşiğinin sentez basamağı	28
Şekil 2.7 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)etanamin (37) bileşiğinin sentez basamağı.....	29
Şekil 2.8 N-[2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)etil]asetamid (38a) bileşiğinin sentez basamağı.....	30
Şekil 2.9 N-[2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)etil]benzamid (38b) bileşiğinin sentez basamağı.....	30

Şekil 2.10 N-[2-(9H-karbazol-3-il)etil]asetamid (39a) bileşiğinin sentez basamağı .	31
Şekil 2.11 N-[2-(9H-karbazol-3-il)etil]benzamid (39b) bileşiğinin sentez basamağı ...	32
Şekil 3.1 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril (34) bileşiğinin DMSO içerisinde alınmış ¹ H NMR spektrumu	34
Şekil 3.2 2-(9H-karbazol-3-il)asetonitril (35) bileşiğinin KBr’de çekilen FT-IR spektrumu	35
Şekil 3.3 2-(9H-karbazol-3-il)asetonitril (35) bileşiğinin DMSO içerisinde alınmış ¹ H NMR spektrumu	36
Şekil 3.4 2-(9H-karbazol-3-il)asetamin (36) bileşiğinin KBr’de çekilen FT-IR spektrumu	37
Şekil 3.5 2-(9H-karbazol-3-il)asetamin (36) bileşiğinin DMSO içerisinde alınmış ¹ H NMR spektrumu	38
Şekil 3.6 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)etanamin (37) bileşiğinin KBr’de çekilen FT-IR spektrumu	39
Şekil 3.7 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)etanamin (37) bileşiğinin CDCl ₃ içerisinde alınmış ¹ H NMR spektrumu	40
Şekil 3.8 N-[2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)etil]benzamid (38b) bileşiğinin DMSO içerisinde alınmış ¹ H NMR spektrumu	41
Şekil 3.9 N-[2-(9H-karbazol-3-il)etil]asetamid (39a) bileşiğinin KBr’de çekilen FT-IR spektrumu	42
Şekil 3.10 N-[2-(9H-karbazol-3-il)etil]asetamid (39a) bileşiğinin CDCl ₃ içerisinde alınmış ¹ H NMR spektrumu	43
Şekil 3.11 N-[2-(9H-karbazol-3-il)etil]benzamid (39b) bileşiğinin KBr’de çekilen FT-IR spektrumu	44
Şekil 3.12 N-[2-(9H-karbazol-3-il)etil]benzamid (39b) bileşiğinin DMSO içerisinde alınmış ¹ H NMR spektrumu	45

BÖLÜM BİR

GİRİŞ

Alkaloitler genellikle bitkiler tarafından doğal olarak üretilen, bitkilerden elde edilen, azot temelli, heterosiklik yapıda olan, bazik karakterli kimyasal bileşiklerdir. Ayrıca hayvanlar ve mantarlar tarafından üretilen aminlere de alkaloitler denir. Önemli farmakolojik etkilere sahip olan bu bileşiklere duyulan ilgi 1805 yılında Serturmer ile başlamış olsa da günümüzde binlerce kişinin çalışmalarıyla devam etmektedir (Henry, 1949).

Piridokarbazol yapısına sahip bir çok bileşik öncelikle bitkilerde izolasyon yoluyla elde edilmiştir. Piridokarbazol halkalarının DNA yapısı arasına girmesi ile ilaç tasarımı için uygun bir iskelet oluşturduğu bilinmektedir. Bazı bileşikler örneğin; elliptisin ve olivasinin yüksek antitümör özelliklerini ortaya çıkarmaktadır. Alkaloit olarak sınıflandırılan bu bileşiklerin önemli biyolojik aktiflikleri saptanmış ve birçok yeni türevler sentezlenerek literatüre kazandırılmıştır. Ayrıca son zamanlarda aydınlatılan anti-HIV etkisiyle önemli bir araştırma konusu olmuştur. Sahip olduğu bu etkilerden dolayı piridokarbazol alkaloitlerinin sayısız türevi farklı yöntemlerle sentezlenmeye çalışılmıştır (Hirata ve diğer., 1999; Kulka ve Manske, 1950).

1.1 Alkaloitler

1.1.1 Alkaloitlerin Tanımı ve Özellikleri

Alkaloitler bir bitki tarafından doğal olarak üretilen, bitkilerden elde edilen, halka içinde azot temelli hetero atom içeren, heterosiklik yapıda olan, bazik karakterli kimyasal bileşiklerdir. Ayrıca hayvanlar ve mantarlar tarafından üretilen aminlere de alkaloitler denir (Pelletier, 1970).

Alkaloitler bitkilerde herbivorlar ve patojenlere karşı savunmada görev alan önemli bileşiklerdir. Biyolojik aktivite özelliklerine bağlı olarak bilinen yaklaşık 12.000 alkaloit, farmasötik, narkotik, uyarıcı ve zehir olarak kullanılmaktadır.

Bitkilerin genellikle kök, kabuk, yaprak, meyve ve tohum gibi belirli organlarında bulunmaktadır. Alkaloitler, bitki hücrelerinin kofullarında tuz halinde bulunurlar. Yaprak, çiçek, meyve, çekirdek ve kabuktaki bitki hücrelerinin kofullarının yanı sıra az da olsa kökteki hücrelerin kofullarında da bulunurlar. Alkaloitler bazı yüksek bölgelerde yaşayan bitkilerde bol miktarda bulunur. Yüksek bitkilerin en az % 25'i bu molekülleri içerir. Genellikle % 0.01 den daha az alkaloit içeren bitkiler, alkaloit içeren bitkiler olarak tanımlanmazlar. Bugün bin dolayında alkaloit çeşidi bilinmektedir (Zulak ve ark., 2006).

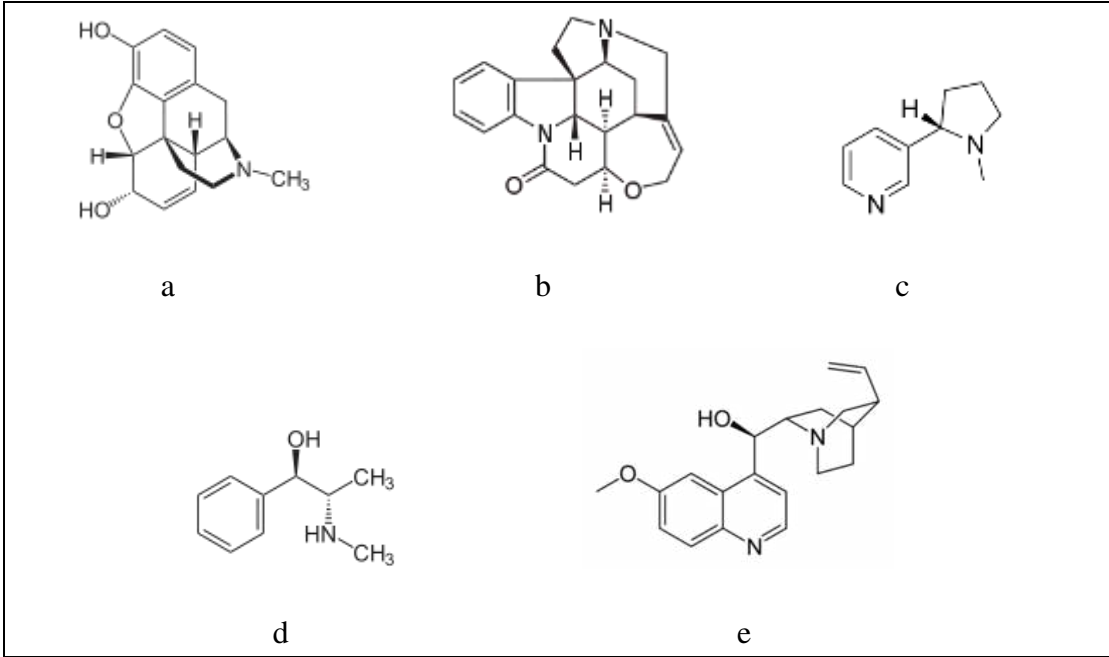
Genellikle bitkilerin çok miktarda alkaloit içermedikleri bilinir ancak pancar betaini istisna bir durum olup pancar betaininde çok miktarda alkaloit bulunur. Ayrıca bitkilerde bir tek alkaloit çeşidi bulunma durumu nadiren gözlenir. Genellikle benzer yapıya sahip alkaloit grupları, çok az farklılıklarla bir arada bulunur. Bu alkaloit grupları, birinin diğerlerinden daha fazla olması veya daha aktif olmasıyla birbirinden ayrılır (Crozier ve ark., 2006).

Alkaloitlerin genellikle bitki kökenli olduğu bilinmesine rağmen hayvan hücrelerinde de nadiren bulunduğu bilinmektedir. Adrenalin, hayvanlarda alkaloit özellik gösteren tek hormondur. Doğal yoldan bitkilerde bulunan alkaloitlerin yanında novokain, stovain, eroin gibi alkaloitler yapay olarak elde edilir.

Kimyasal açıdan alkaloitler genellikle çift çenekli bitkilerden çıkarılan azotlu organik maddelerdir ve alkali nitelik göstermeleri nedeniyle bu adla anılmışlardır. Alkaloitler çoğunlukla oksijen içeren ve camlaşabilen katı maddeler olmakla birlikte optik açıdan yani ışığın polarlanma düzlemi üzerinde oldukça iyi etki göstermektedirler. Alkaloitlerin çoğu renksiz ve kristal yapıdadır (Tufan, G. (b.t.)).

Hakiki alkaloitler zehirli ve yapıları çok karmaşıktır. Asitlerle tuz oluşturan söz konusu maddeler, önemli ölçüde zehirleyici özellik taşırlar. Genel olarak, alkaloitler suda az çözünürlük gösterirken organik çözücülerde daha fazla çözünürlük gösterirler (Crozier ve ark., 2006). İnsan ve hayvanlar tarafından alındıklarında bariz

fizyolojik etkileri olan, büyük kısmı bitkilerde bulunan bileşiklerdir. En çok bilinen alkaloidlere örnek olarak; Morfin, Nikotin, Striknin, Efedrin ve Kinin verilebilir.



Şekil 1.1 En çok bilinen alkaloidlere örnekler; a.Morfin, b.Striknin, c.Nikotin, d.Efedrin, e.Kinin

1.1.2 Alkaloid Kimyasının Tarihi ve Gelişimi

Alkaloidlere ait izler, MÖ. 3000 yıllarından kalan Sümerlere ait yazıtlarda ortaya çıkmıştır, ayrıca bu yazıtlarda alkaloid içeren bitkilerle ilgili bulgulara da rastlanır. Bazı bitkilerin ve alkaliyolit içerikli maddelerin etkilerinin binlerce yıl öncesinden bilindiği ve insanlık tarafından kullanıldığı bu durumun kanıtıdır (Robinson, 1955).

İlk uygarlıkların başlangıcından beri alkaloidler bilinmektedir ve tarihsel süreçte alkaloidlerin ilaç olarak kullanılmalarıyla ilgili öykülerle doludur. Örneğin; o çağlarda alkaloid içeren bitkilerin, (Girit haşhaşı) birçok üstün nitelik gösterdiği düşünülüyordu. Eski Mısırlılar, Yunanlılar ve Romalılar hastalıklarının tedavisinde bitkisel ilaç olarak kullanırlardı. İÖ 339'da ölüme mahkûm edilen Sokrat'a baldıran zehri içirilmişti. Amazon bölgesinde yaşayan Güney Amerika'daki kabileler arası savaşlarda avda kullanılan okların ucuna zehir (kürar) sürerlerdi (Alkaloid, (b.t.)).

Alkaloit biyokimyasının çalışma alanı 1806 yılında morfinin izolasyonu ile başlamıştır. Molekül yapısındaki karmaşıklığa bağlı olarak 1952 yılına kadar yapısı aydınlatılamamıştır. Yaklaşık yarım yüzyılı geçkin süreçte, bitkilerdeki alkaloit biyosentezi kimyasal, biyokimyasal ve moleküler araştırmalarla açıklanmaya çalışılmaktadır (Facchini, 2001). Yüzyıllardır alkaloitlerin bilinmesine ve kullanılmasına rağmen bitkiden izolasyonu ve alkaloit kimyasının oluşumu 19. yüzyıla ulaşmıştır.

Artık günümüzde alkaloitler gösterdikleri özellikler yönünden oldukça güncel araştırma konusu olmuştur. Özellikle anti-HIV ve antitümör etkileri başta olmak üzere, kanser tedavisinde kullanılan ilaçlarda, pıhtılaşma önleyici, kan basıncı düşürücü, astım, nefes darlığı, sinir hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkan tedavi yöntemlerinde, medikal uyuşturucularda kısacası hemen hemen tüm ilaç sektöründe aktif ilaç olarak kullanılmaktadır.

1.1.3 Alkaloitlerin Farmakolojik Etkileri

İnsanlar çok uzun yıllardan beri alkaloitleri iksir, ilaç, sıcak içkiler, yara lapası, zehir olarak kullanmaktadır. Günümüzde alkaloitlerinin önemi göz önüne alınarak birçok alkaloit, laboratuvarlardaki çalışmalar sonucu sentetik olarak elde edilmektedir (Alkaloit, (b.t.)).

Alkaloitlerin fizyolojik etkileri tıpta büyük önem taşır. Bazı alkaloitlerin fizyolojik etkileri oldukça açıktır. Örneğin kinin, sıtma hastalığının tedavisinde; morfin, şiddetli ağrıların giderilmesinde kullanılmaktadır. Haşhaştan elde edilen morfin ve türevleri ağrı kesici olarak kullanılırlar. Bunlardan kodein genellikle alışkanlık yapmaz, ancak diasetil morfin veya eroin bağımlılık yapar. Nikotin, sitisin ve koniinin ise solunum uyarıcı olarak kullanılır. Ancak baldırandan elde edilen ve zehirli olan koniinin fazla kullanıldığında teneffüs yollarını felç ederek ölüme yol açar. Uygun dozda verilen Atropin de solunum uyarıcı bir alkaloittir, ancak beyinde yan etkilerinin olduğu ifade edilmektedir (Battersby, 1961).

Kan damarlarını b z c  etkisi olan alkaloitlerden ergonovin, doğumdan sonra dölyatağı kanamalarını azaltmak için kullanılır. Efedrin özellikle nezle, soğuk algınlığı, saman nezlesi ve bronşiyal astım gibi hastalıklarda çok sık kullanılan ilaçların bileşiminde bulunur. Yerel uyuşturucu etkisi olan kokainin istenmeyen yan etkileri olduğu için, genellikle molekül yapısında değişiklik yapılarak elde edilen türevleri daha güvenli ve etkin biçimde kullanılmaktadır (Alkaloitler, (b.t.)).

Farmokologların alkaloitler üzerindeki çalışmaları elde edilen sentetik alkaloitlerde faydalı özelliklerin devam ettirilmesi ve istenmeyen özelliklerin bertaraf edilmesi amacına yöneliktir. Sıtma savaşının en etkili silahlarından biri olan kinin, kinkona alkaloitlerindendir. Kas gevşetici alkaloitlerin en iyi bilinen örneklerinden biri, Güney Amerika yerlilerinin ok zehiri olarak kullandıkları kurardır. Sitriknin de bu alkaloite benzer etkiler gösterir ve her ikisi de tıpta kullanılır. Liserjik asit dietilamidi, meskalin ve psilosibin gibi alkaloitler,  uuru etkileyerek halisunasyonlara yol açarlar (Alkaloitler, (b.t.)).

Alkaloitlerin insan fizyolojisine etkileri çok çeşitlidir. Bazısı sinir sistemine etki eder ve bazen de sancıya yol açarlar. Bazıları da kaslara etki eder. Bu  zellikleri dolayısıyla alkaloitler ölümlere sebep olabilirler. Ama aynı zamanda da önemli ilaçların hammaddelerinden birini oluştururlar. Alkaloitler insan üzerinde etkilere sahiptir ve hem yarar bakımından hem zarar bakımından pek çok alanda kullanılırlar. İnsanların yararına olan pek çok ilaç yapımının yanı sıra, örneğin bir zamanlar idam cezalarını yerine getirmekte kullanılan baldıran zehri, güçlü alkaloitler içeren bitkilerden yapılır. Ayrıca, kokain, eroin, afyon, morfin, kenevir, tütünler ve kahve gibi bitkilerin içerisinde bulunan alkaloitlerin bağımlılık yapma özellikleri bulunur. Alkaloitlerden bazılarının istenmeyen bir özelliği alışkanlık yapmalarıdır. Başlıca alışkanlık yapan alkaloitler; morfin, kokain ve nikotindir (Tufan, G. (b.t.)).

Alkaloitlerin vücuda alınma miktarları da oldukça önemlidir. Az miktarları ilaç olarak oldukça faydalı olan alkaloitlerin çoğunun aşırı miktarları öldürücüdür. Mesela striknin'in az miktarı solunum ve dolaşım sistemleri üzerinde uyarıcı etki gösterip kişiye ferahlık sağlarken, çok miktarı solunum felci ve dolayısıyla  l me

sebebe olur. Striknin günümüzde köpek zehiri olarak kullanılmaktadır (Alkaloit, (b.t.)).

1.1.4 Alkaloitlerin Bitkilerden Elde Edilmesi

Toplanan bitkisel materyal oda sıcaklığında ve gölgede kurutulur. Bitkiye ait toprak üstü kısımlar özel bir değirmende toz edilir. Alkalotlerin ısıya duyarlılıkları göz önünde tutularak ekstraksiyon oda sıcaklığında uygun çözücü ile gerçekleştirilir. Morfin gibi ticari önemi olan alkaloitlerin bitkilerden elde edilebilmesi için, bu maddelerin sulu çözeltilerinin hazırlanması gerekir.

Dokulardaki alkaloitler ya sulu asit çözeltileriyle muamele edilerek çözünür, tuzlara dönüştürülür veya önce alkolle işleme sokulup sonra yağ, mum ve reçinelerle birlikte çözülüp asitlendirilir. Çözeltideki alkaloitleri ayırmak için, genellikle alumina ve silika gibi katıların adsorpsiyon niteliklerinin farklılık göstermesine dayanan kromatografi metotlarına başvurulur. Ayrıca tuzların kristalleşme şartlarının değişim göstermesiyle de alkaloitler birbirinden ayrılabilir (Battersby, 1961).

Bitkilerin yapılarında sayısız doğal bileşik bulunduğu için, alkaloitlerin izolasyonu oldukça zordur UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ¹⁵N-NMR ve kütle spektroskopisi yöntemlerinin gelişmesiyle doğal kaynaklardan izole edilen alkaloitlerin yapıları aydınlatılabilmektedir.

1.1.5 Alkaloitlerin Sınıflandırılması

Alkaloitlerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırma yapılırken bileşikleri oluşturan halkalar ve halkalara bağlı olarak bulunan fonksiyonel gruplar göz önünde bulundurulur. Daha karmaşık yapılar, halka sistemlerine, sayısına ve moleküldeki azot atomlarının sayısına göre önemli değişiklik gösterirler. Kimyasal yapılarında içerdikleri halkalara göre, kinolin, izokinolin, piridin alkaloitleri olarak da adlandırılırlar.

Kimyasal yapılarının bileşimleri göz önüne alınarak gruplandırılan alkaloidler biyogenetik açıdan incelenerek sınıflandırılmalarına başlanmıştır.

1.1.5.1 Biyogenetik Sınıflandırma

1.1.5.1.1 Gerçek Alkaloidler. Gerçek alkaloidler biyogenetik bir aminden meydana gelen bir amino asidin dekarboksilasyon sonucu oluşmuştur. Biyolojik aktifliği oldukça yüksek olduğundan az miktarlarının alınması halinde gerekli etkinin olduğu görülmüştür. Hemen hemen tüm gerçek alkaloidlerin tadı acı olup, kahverengi ve sıvı halde olan nikotin dışında hepsi beyaz ve katıdır. Bitkilerde serbest durumda, tuz olarak ve N-oksidler halinde bulunurlar (Aniszewski, 2007).

1.1.5.1.2 Protoalkaloidler. Bu grup alkaloid benzeri şekilde tanımlanabilir, maddeler amino asitlerden veya biyogenetik aminlerden türevlenir, ancak triptofandan sentezlenenler dışında kalanlar heterosiklik sistem içermezler. Kimyasal yapı bakımından basit olan bu grup yapısında halkasal yapıya sahiptirler. Oran olarak alkaloidlerin içerisinde miktar olarak azdır. Hordenin, meskalin ve yohimbin bu çeşit alkaloidlere iyi örneklerdir (Aniszewski, 2007).

1.1.5.1.3 Yalancı Alkaloidler. Biyogenetik durumları ve biyosentez mekanizmaları açısından ele alındığında gerçek alkaloidler ve diğer gruplar arasındaki gerçek biyolojik farklılıklar görülür. Amino asit yapısından türevlenmeden, temel karbon iskeletine sahip bileşikler bu grupta ele alınır (Aniszewski, 2007). Bunlar amino asitlerin öncül (prekürsör) veya postkürsörlerinden oluşmaktadırlar. Daha sonra moleküle N atomu eklenir. Kapseisin, efedrin, kafein, teobromin bu gruba örnek olarak verilebilir (Gürkök T, 2010).

1.1.5.2 Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırma

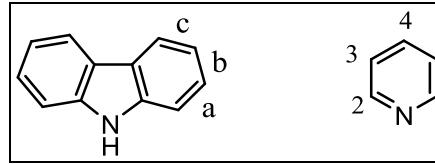
İçerdikleri heterosiklik yapılara göre bilinen bazı alkaloid çeşitleri şunlardır:

- Pirrolidin-piperidin tipi alkaloidler
- Piridin tipi alkaloidler

- Kinolin tipi alkaloidler
- İzokinolin tipi alkaloidler
- Pürin alkaloidleri
- Pirolizidin alkaloidleri
- Feniletilamin alkaloidleri
- Benzilizokinolin alkaloidleri
- İndol tipi alkaloidler
- Karbazol alkaloidleri
- Piridokarbazol alkaloidler

1.2 Piridokarbazol Alkaloidleri

Karbazol molekülünün a,b ve c yüzlerine, piridin molekülü 2,3 ve 3,4 bölgesinden bağlandığı zaman 6 adet kinolin, 6 adet izokinolin olmak üzere 12 adet izomerik piridokarbazol bileşiği meydana gelir.



Şekil 1.2 Karbazol ve piridin molekülleri

Piridokarbazol yapısına sahip bir çok bileşik öncelikle bitkilerden izolasyon yoluyla elde edilmiştir. Alkaloid olarak sınıflandırılan bu bileşiklerin önemli biyolojik aktiviteleri yapılan birçok çalışmada saptanmış ve birçok yeni türevler sentezlenerek literatüre kazandırılmıştır. Yapılan bir çalışmada karbazol türevinden yola çıkarak Pirido[4,3-*c*]karbazol bileşiği sentezlenmiş ve anti-HIV aktivliğe sahip olduğu tespit edilmiştir (Hirata ve diğer., 1999; Kulka ve Manske, 1950).

1.2.1 Piridokarbazol Alkaloidlerinin Antitümör Aktiviti

Piridokarbazol halkalarının DNA yapısı arasına girmesi ile ilaç tasarımı için uygun bir iskelet oluşturduğu bilinmektedir. Bazı bileşikler örneğin; elliptisin ve olivastinin yüksek antitümör özelliklerini ortaya çıkarmaktadır (Archer, 1987). 7H-piridokarbazolün çok sayıdaki sentezi güçlü aktivite gösterdiğinden indoller, aynı zamanda karbazoller ya da benzenler genellikle başlangıç malzemeleri olarak kullanılmışlardır (Trecourt, 1995).

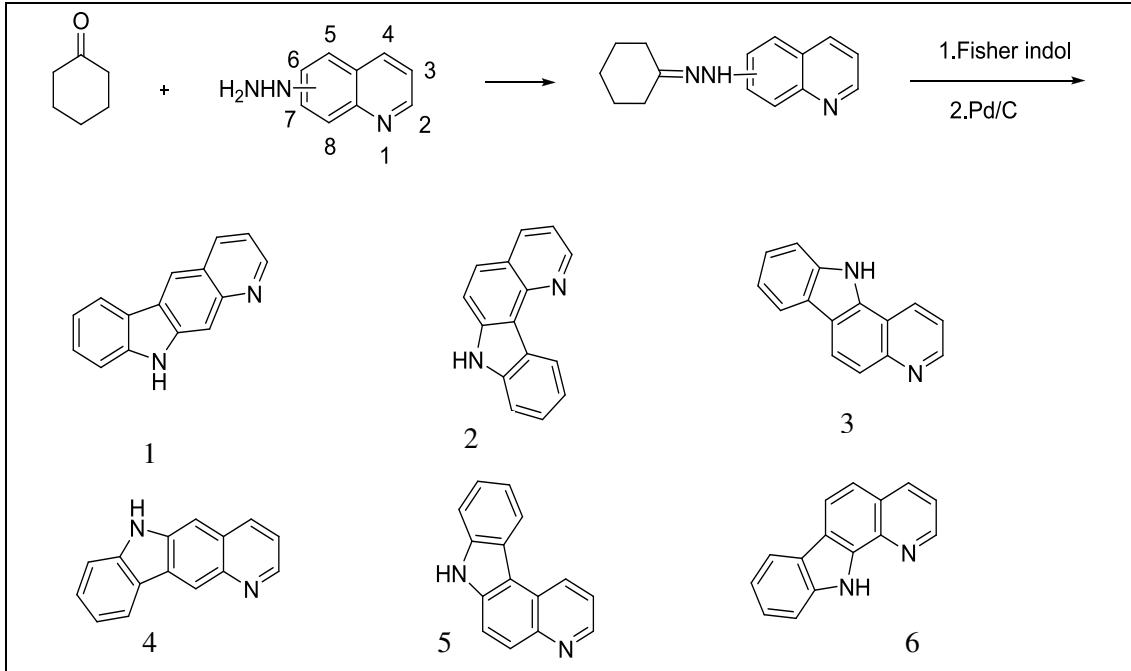
Kanser tedavisi, tıbbi kimya araştırması tarafından takip edilen hedeflerden biridir. Çoğu klinik bir tedavi olarak kullanılan bileşikler DNA'nın çekirdeği ile sitotoksik etkileşim gösterir. DNA sentezinin inhibisyonu ve nükleik zincirinin bozulması bu etkileşimin sonucudur (Saturnino ve ark., 2003).

Yapılan bir araştırmanın amacı, piridokarbazol ön ilacın içindense tümör hücrelerinin içine daha fazla nüfuz eder ve replikasyonu bloke eder. Ön ilaç insan plazmasının içinde asitle karşılaştığında yavaşça hidroliz edilir. Ön çalışmalar sonucunda bu bileşik hücresel replikasyonu engelleyebilir. Çalışmaya göre DNA hasarı indüksiyonu ile ilintili kısa vadede hücresel erime olmadan antitümör faaliyet olmasının mümkün olması çalışmanın hipotezi olarak sunulmuştur (Saturnino ve ark., 2003).

1.1.2 Piridokarbazol Sentezine Yönelik Çalışmalar

Hirata ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre, kinolin hidrazin bileşiği 5, 6, 7 ve 8 pozisyonundan sikloheksanonla etkileşerek önce hidrazon yapısını oluşturmaktadır daha sonra asidik ortamda Fisher indol tepkimesi gerçekleşerek halka oluşumuyla tetrahidrokarbazoller oluşur. Oluşan tetrahidrokarbazoller Pd/C ile kaynatılarak 6 adet kinolin olmak üzere izomerik piridokarbazol bileşiği elde edilir.

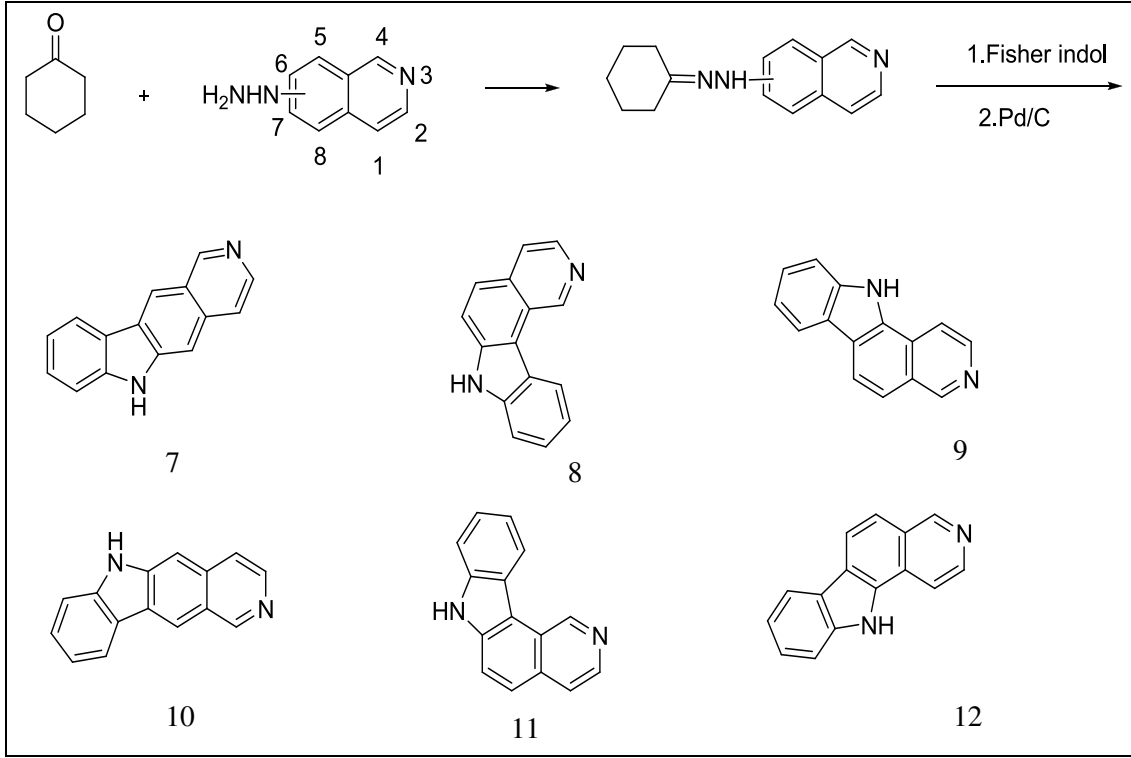
Piridokarbazole ait kinolin serisinin adları 10*H*-pirido[2,3-*b*]karbazol-(1), 7*H*-pirido[3,2-*c*]karbazol-(2), 11*H*-pirido[3,2-*a*]karbazol-(3), 6*H*-pirido[3,2-*b*]karbazol-(4), 7*H*-pirido[2,3-*c*]karbazol-(5) ve 11*H*-pirido[2,3-*a*]karbazol-(6).



Şekil 1.3 Piridokarbazole ait kinolin sentez şeması

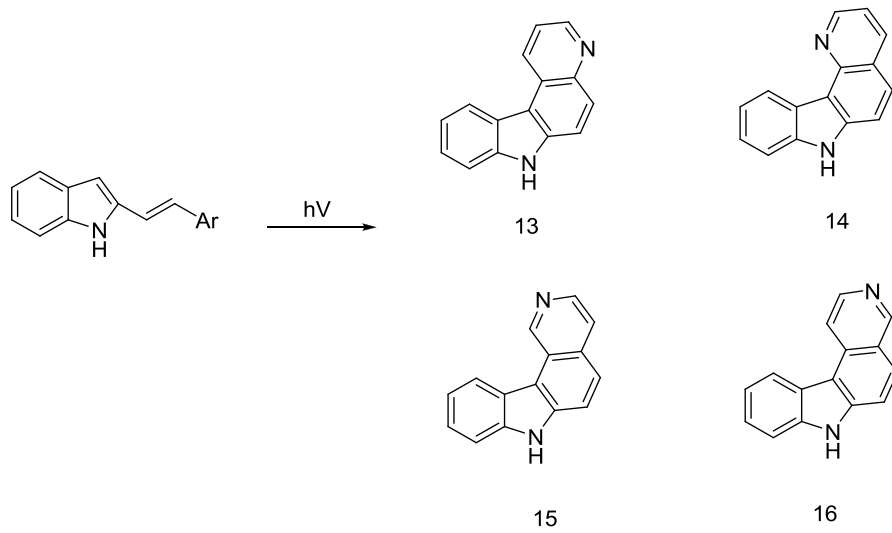
Hirata ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmaya göre, izokinolin hidrazin bileşiği 5, 6, 7 ve 8 pozisyonundan sikloheksanonla etkileşerek önce hidrazon yapısını oluşturmaktadır daha sonra asidik ortamda Fisher indol tepkimesi gerçekleşerek halka oluşumuyla tetrahidrokarbazoller oluşur. Oluşan tetrahidrokarbazoller Pd/C ile kaynatılarak 6 adet izokinolin olmak üzere izomerik piridokarbazol bileşiği elde edilir.

Sentezlenen izokinolin serisinin adları, 6*H*-pirido[4,3-*b*]karbazol-(7), 11*H*-pirido[3,4-*a*]karbazol-(8), 7*H*-pirido[3,4-*c*]karbazol-(9), 10*H*-pirido [3,4-*b*]karbazol-(10), 7*H*-pirido[4,3-*c*]karbazol-(11) ve 11*H*-pirido[4,3-*a*]karbazol-(12) olarak rapor edilmiştir.



Şekil 1.4 Piridokarbazole ait izokinolin sentez şeması

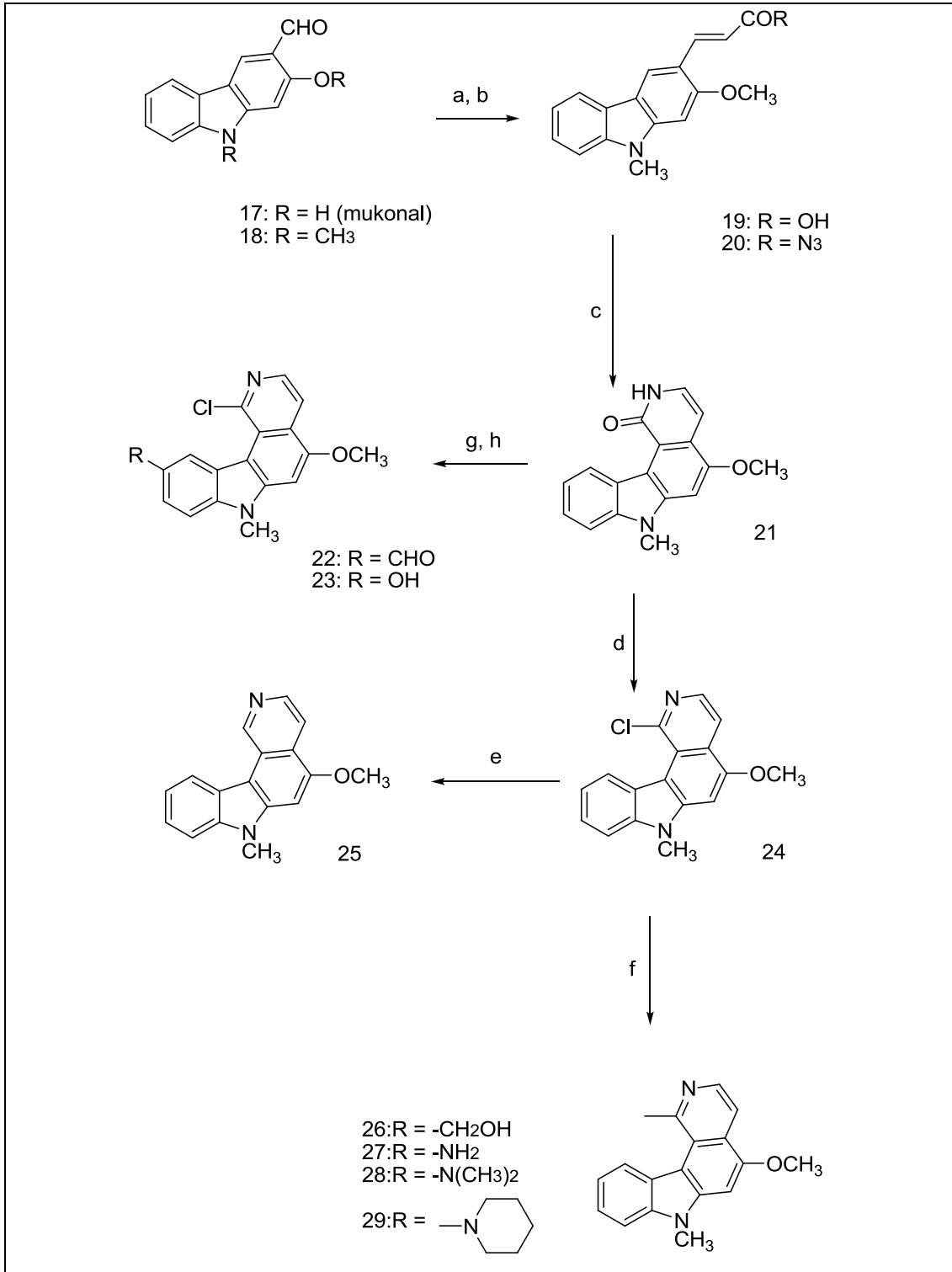
Silva ve Snieckus yaptıkları bir çalışmada 1-(2-indolil)-2-ariletilen bileşiğine, heteroaromatik bileşiği fotokimyasal olarak kondense edilerek, *7H*-pirido[3,2-*c*]karbazol (14) ve *7H*-pirido[3,4-*c*]karbazol (16) bileşikleri elde edilmiştir (Silva, (b.t.)).



Şekil 1.5 1-(2-indolil)-2-ariletilen bileşiğine fotokimyasal etki ile heteroaromatik bileşiklerinin kondenzasyonu sonucu oluşan piridokarbazol türevleri

Hirata ve çalışma arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Rutaceus bitkisinin kimyasal yapısını oluşturan mukonaldan 1-N-alkil-pirido [4,3-*c*] karbazol alkaloiti elde edilmiştir, bu alkaloitler sitotoksik ajanlar olarak değerlendirilir. Bu bileşikler, antitümör elliptisin alkaloitlerinin ve onun sentetik analoglarının yapısıyla ilgili olarak antitümör aktivite göstermektedirler. Ayrıca, yeni anti-HIV özellik gösteren maddeler oldukça etkili etki mekanizmalarından dolayı piridokarbazollerin sentezi üzerine çalışmalar devam etmektedir. H9 lenfositlerinin içindeki HIV inhibisyonu birkaç türde görülmüştür. Bu çalışmada aktif yapılar, sentetik yöntemler ve anti-HIV sonuçları rapor edilmiştir (Hirata ve ark., 1999).

Bu çalışma grubu Şekil 1.6'daki sentez planına göre aldehit karbazol türevinden yola çıkarak, 7*H*-pirido[4,3-*c*]karbazol bileşiği sentezlemiş ve bu bileşiğin anti-HIV özelliğinin oldukça etkili olduğunu ortaya koymuştur (Hirata ve ark., 1999).



Şekil 1.6 Hirata ve çalışma grubunun elde ettikleri piridokarbazol bileşiğinin sentez şeması. CH₂(COOH)₂ (2 eşdeğer); (b) ClCO₂C₂H₅, NaN₃; (c) reflaks, *o*-C₆H₄Cl₂, (*n*-Bu)₃N; (d) POCl₃; (e) H₂, Pd/C; (f) H₂N(CH₂)₃OH (24), H₂N(CH₂)₂NH₂ (25), (CH₃)₂N(CH₂)₂NH₂ (26), H₂N(CH₂)₂-piperidin (27); (g) HCON(CH₃)C₆H₅; (h) POCl₃

The reaction scheme illustrates the synthesis of two products from 1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-3-carboxylic acid. The starting material is 1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-3-carboxylic acid, which is converted to 1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-3-carboxamide (intermediate) via step i. This intermediate is then converted to 1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-3-carboxylic acid (intermediate) via steps ii and iii. Finally, the intermediate is converted to 1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-3-carboxamide (intermediate) via step iv. The final step v yields the two products: 1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-3-carboxamide and 1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-3-carboxylic acid.

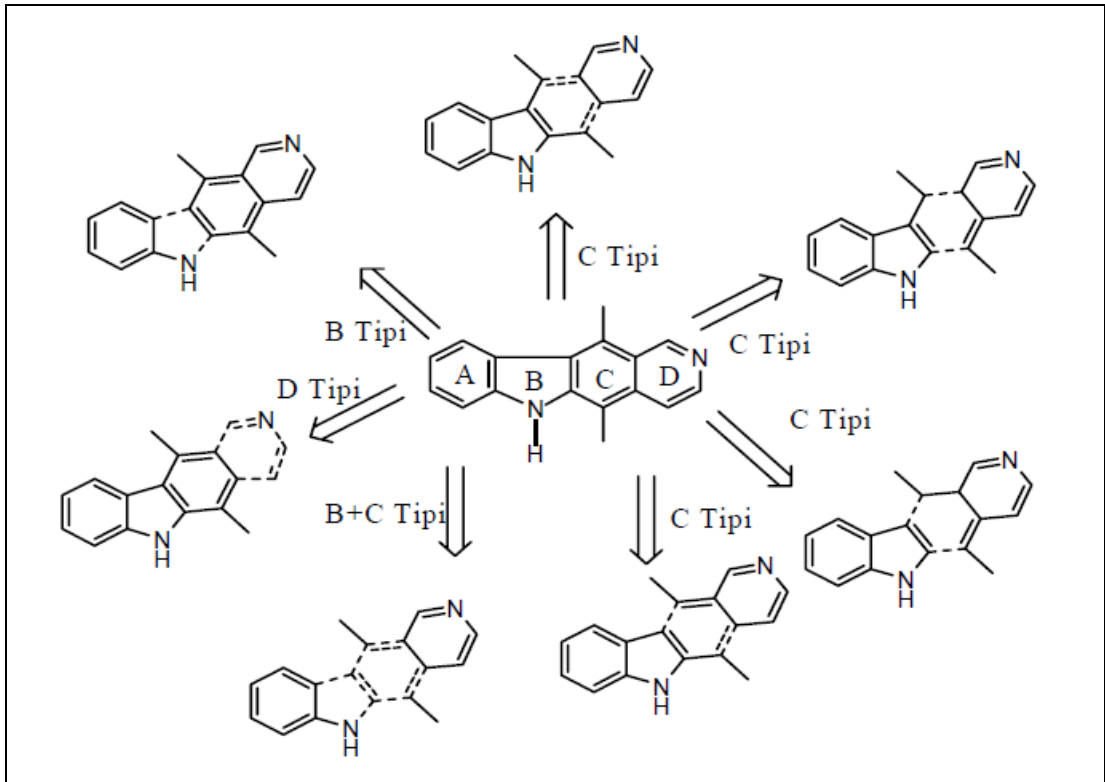
Chemical structures and reagents shown in the scheme:

- Starting material: 1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-3-carboxylic acid
- Reagent i: SOCl_2
- Intermediate: 1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-3-carboxamide
- Reagents ii, iii: $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$
- Intermediate: 1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-3-carboxylic acid
- Reagent iv: $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$
- Intermediate: 1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-3-carboxamide
- Reagent v: $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$
- Products: 1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-3-carboxamide and 1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-3-carboxylic acid

14

Pirido[4,3-*b*]karbazol yapısına sahip bileşikler önemli antitümör aktivite gösterirler. Birçok çalışmada sentezlenmiş piridokarbazol türevleri biyolojik açıdan test edilmiştir. Ayrıca anti-tümör özelliğe sahip Elliptisin ve Olivasin bileşikleri *Ochrasia elliptica* bitkisinden elde edilen piridokarbazol yapısında önemli alkaloidlerdir (Miller, 2012).

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

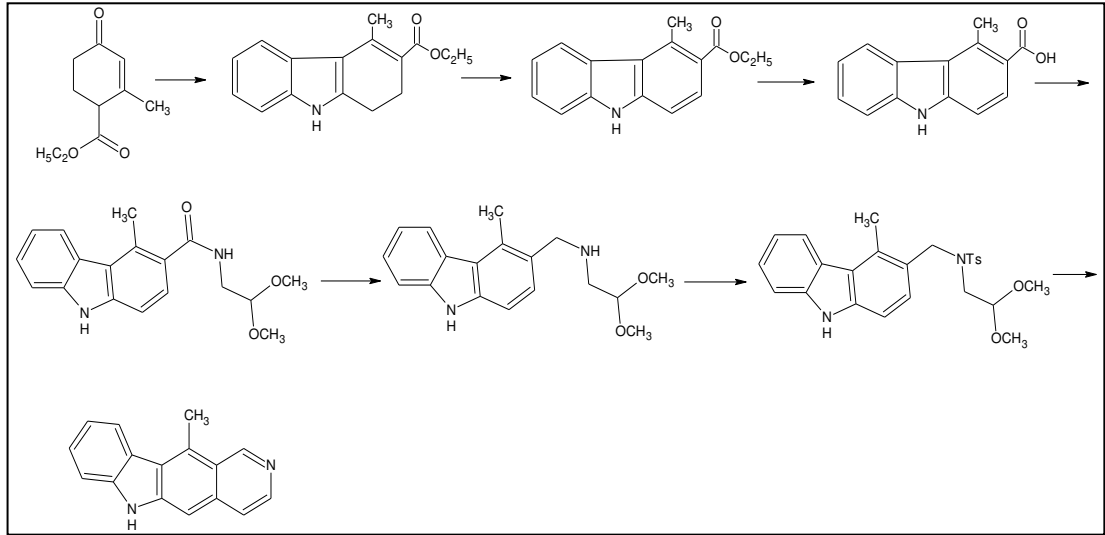


Şekil 1.8 Elliptisin halka oluşumuna dayalı sentez tipleri

Bu sınıflandırmada en iyi halka kapama sonucunu veren D tipi sentez planıdır. D tipi sentez, karbazolün 2- veya 3- pozisyonunda bulunan uygun bir süstitüentin Bischler-Napieralski veya Pomeranz-Fritsch reaksiyonu ile piridin halkasının tamamlanmasına dayanır.

1.2.2.1 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 tosillenerek 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-pirido[4,3-b]karbazol (5-demetil elliptisin) % 5 toplam verimle elde edilmiştir (Ergün, 1998).



Şekil 1.9 D Tipi sentez

1.3 Elliptisin Alkaloitleri

Tetrasiklik doğal elliptisin (5,11-dimetil-6*H*-pirido[4,3-*b*]karbazol) ürünü ilk olarak 1959 yılında *Ochrosia elliptica* Labill bitki materyalinden izole edilmiştir. (Woodward et al) tarafından aynı yıl elliptisin sentezi bildirilmiştir. Sonraki yıllarda birçok farklı sentez stratejileri izlenmiş, elliptisinin biyolojik aktivitesinin incelenmesiyle güçlü anti-kanser özellikleri ve çeşitli elliptisin türevleri klinik araştırma konusu olmuştur (Miller ve McCarthy, 2012).



Şekil 1.10 Ochrosia elliptica bitkisi

Ochrosia elliptica cinsi Apocynaceae familyasından, Maskaren adaları, Seyşeller, Güney-Doğu Asya, Pasifik ve Kuzey Avustralya'da yayılış gösteren yaklaşık 30 türden oluşmaktadır. Familyasındaki diğer cinsler gibi bu cinste de bolca alkaloit bulunmaktadır. *Ochrosia elliptica*'dan adını alan elliptisin alkaloiti indol alkaloitlerinden olup piridokarbazol iskeleti taşımaktadır (Goodwin ve diğer., 1959).

Tropikal Apocynaceae familyasına ait yeşil ağaçta 9-metoksi elliptisin dahil olmak üzere birçok alkaloit içerir. Elliptisin diğer Apocynacea familyasındaki bitkilerden de izole edilir. (*Ochrosia vieillardii*, *Ochrosia acuminata* ve *Ochrosia moorei*) (Suffness ve Dauros, 1980).

Son zamanlarda diğer modları, p53 ile etkileşimi, transkripsiyon faktörü, biyoksidasyon oluşumunu ortaya koymaktadır. Prido(4,3-*b*)karbazolleri oldukça kapsamlı, yeni elliptisin sentezleri için bir anahtar oluşturur. Elliptisin daha yeni

sentezlerle birlikte 1980'li yılların sonlarından itibaren literatür ve elliptisin analoglarını kapsamaktadır (Miller ve McCarthy, 2012).

Elliptisinle ilgili birçok farklı sentez stratejisi izlenirken elliptisin sentezi stratejiler arasında ilk hedef olmuştur. Ancak ikame etkili C-9 sentezinin, elliptisinin ciddi ölçüde sitotoksik oranını arttırdığı anlaşılmıştır. Sonuç olarak, 9-hidroksi ve 9-metoksi elliptisin sentezi cazip hedefler haline gelmiştir (Miller ve McCarthy, 2012).

1.3.1 Elliptisin ve Türevlerinin Antitümör Aktifliği

Klinik araştırmalarda, elliptisin ve birçok sentetik türevinin farklı kanser tiplerinde etkili oldukları görülmektedir. Ancak elliptisin ve 9-metoksili türevi biyolojik membranlara zarar vermekte olup, hemoliz ve kardiyovasküler yan etkilerinin fazla olduğu da belirtilmektedir (Nirmala ve ark., 2011).

Ancak antikanser molekül araştırmalarında, bitkilerden hareketle yarısentetik türevlerin hazırlanması bir gelenek haline gelmiştir. Bu yolla antikanser etki artarken yan etki azalır. Elliptisin türevi Celiptium (N-metil-9-hidroksi-elliptisinin asetat tuzu) metastatik meme kanserine karşı kullanılmak üzere piyasadaki yerini almıştır. Ayrıca bu ilacın bazı lösemi ve melanoma hücreleri üzerinde de belirgin bir şekilde etkili olduğu görülmektedir (Nirmala ve ark., 2011).

Elliptisin türevlerinin ve analoglarının kolinesterazların geri dönüşümlü yarışmasız inhibisyonuna sebep olmakta ve hidroksi metilli türevlerin belirgin antiviral etkilerinden ötürü anti-AIDS çalışmalarında ayrıntılı olarak incelenmektedir.

Ross ve Bradley adlı ilk araştırmacılar topoizomeraz II inhibisyonu ile elliptisin indüklenmiş DNA zincirinin kırılmasıyla ilgileniyorlardı. (1,25-5,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$) konsantrasyonunda L1210 hücrelerinin elliptisin içinde DNA zincirinde kırılmalara neden olduğu bulundu. Yazarlar bu bağın topoizomeraz II aktivitesinden dolayı kırıldığını söylemişlerdir (Hesse, 2002).

Elliptisin bileşiklerinin biyolojik aktivite gösteren birkaç aktif modu vardır. Bu ilacın birinci fonksiyonu DNA'nın arasına girerek topoizomerez II aktivitesinin inhibisyonuna neden olur. Ayrıca bu ilacın hücre büyümesini inhibe ettiği ve insan hepatoselüler karsinoma HepG2 hücrelerinin apoptoz hastalığına neden olduğu bildirilmektedir (Kuo ve ark., 2006).

Ocrosia borbonica, *Excavatia coccinea*, *Ochrosia elliptica* bitki türlerinden izole edilen elliptisin, çeşitli kanser hücre tipleri üzerinde önemli özellik göstermiştir. Bu antrakinon bileşikler çeşitli yollarla akciğer kanseri, karaciğer kanseri, yumurtalık kanseri ve kan kanseri de dahil olmak üzere birçok kanser türleri içinde apoptosise neden olmuştur (Huang ve ark., 2009).

Froelich-Ammon et al. 1995 yılında elliptisin-topoizomerez aktivitesi ile ilgili önemli bir çalışma yayınlamışlardır, ilacın birinci hücre hedefini topoizomerez II tanımlanmıştır. Topoizomerez II'nin ısıya duyarlı olarak maya hücrelerini çalıştırdığı belirlenmiştir. (25°C enzim aktivitesi %100 iken 30°C aktivitesi %10'a düşmektedir.) 30°C'de herhangi konsantrasyonda kullanılan elliptisinle hiç hücre ölümü olmuyorken, 25°C'de 200µg doz elliptisin tarafından %90 hücre kültürü ölümü olmaktadır (Hesse, 2002).

DNA-topo II kompleksi ile elliptisin arasındaki etkileşimi incelemek için floresans spektroskopisi kullanıldı. Protonlanmış elliptisinle DNA arasında bağ kurulur, Deprotonlanmış elliptisin topoizomerez II ile bağlanır. Üç bileşenli bir kompleks olarak protonlanmış elliptisin DNA ile deprotonlanmış elliptisin topo-II ve aynı zamanda ana tür ile bağlanır. Böylece üçlü kompleks içinde enzim elliptisinin protonasyon durumunu belirler. Bu üçlü kompleks oluşumu kovalent bağlı topoizomerez II- DNA'nın daha yüksek düzeyde bölünmesiyle sonuçlanır (Hesse, 2002).

Elliptisin P450 sitokromlar ve peroksidazlar aracılığıyla, topoizomerez II inhibisyonu gösteren çoğunlukla DNA'nın arasına giren hareketli bir antineoplastik ajandır. Burada, insan nöroblastomundaki DNA aracılığındaki elliptisinin moleküler

Çalışma mekanizmalarında IMR-32, UKF-NB-3 ve UKF-NB-4 kanser hücre çizgileri incelenmiştir. Nöroblastoma hücrelerinin tedavisi elliptisinin apoptisi ile sonuçlanmıştır, DNA parçalanmasının ve hücre büyümesinin inhibisyonunun görülmesiyle doğrulanmıştır. Sonuç olarak, insan nöroblastom hücrelerinde elliptisinin sitotoksitesini belirlemek için, elliptisinin artan konsantrasyonları ile bu hücreler tedavi edilmiştir (Poljakova ve ark., 2009).

BÖLÜM İKİ

DENEYSEL KISIM

2.1 Çalışmanın Genel Şeması ve Sentez Planı

Bu çalışmada pirido[3,4-*b*]karbazol ve pirido[4,3-*c*]karbazol türevlerini elde edebilmek için öncelikle siklohekzanon ester **30** türevinden yola çıkarak ardışık reaksiyonlar sonucu tetrahidrokarbazol nitril **34** bileşiği literatüre göre sentezlenmiştir (Dolby ve arkadaşları, 1973). Bunun için siklohekzanon ester **30** bileşiği fenilhidrazin hidroklorür ile etkileştirilerek tetrahidrokarbazol ester **31** bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra **31** bileşiğinin lityum aliminyum hidrür ile indirgenmesi sonucu alkol **32** bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen **32** bileşiğinin piridin içerisinde p-toluen sülfonil klorür ile etkileşmesinden sülfon ester **33** bileşiği elde edilmiştir. **33** bileşiği sodyum siyanür ile tepkimeye konulduğunda yer değiştirme tepkimesi sonucunda nitril **34** bileşiği sentezlenmiştir.

Nitril **5** bileşiğinden yola çıkarak çalışma, iki farklı yönden yürütülmesi planlandı ve bu plan doğrultusunda nitril **34** bileşiği Pd/C ile dekalin içerisinde kaynatılarak aromatikleşme sonucu karbazol nitril **35** bileşiği elde edildi. Diğer bir taraftan ise nitril **34** bileşiği lityum aliminyum hidrür ile etkileştirilerek nitril grubu amine indirgendi ve amin **37** bileşiği elde edildi.

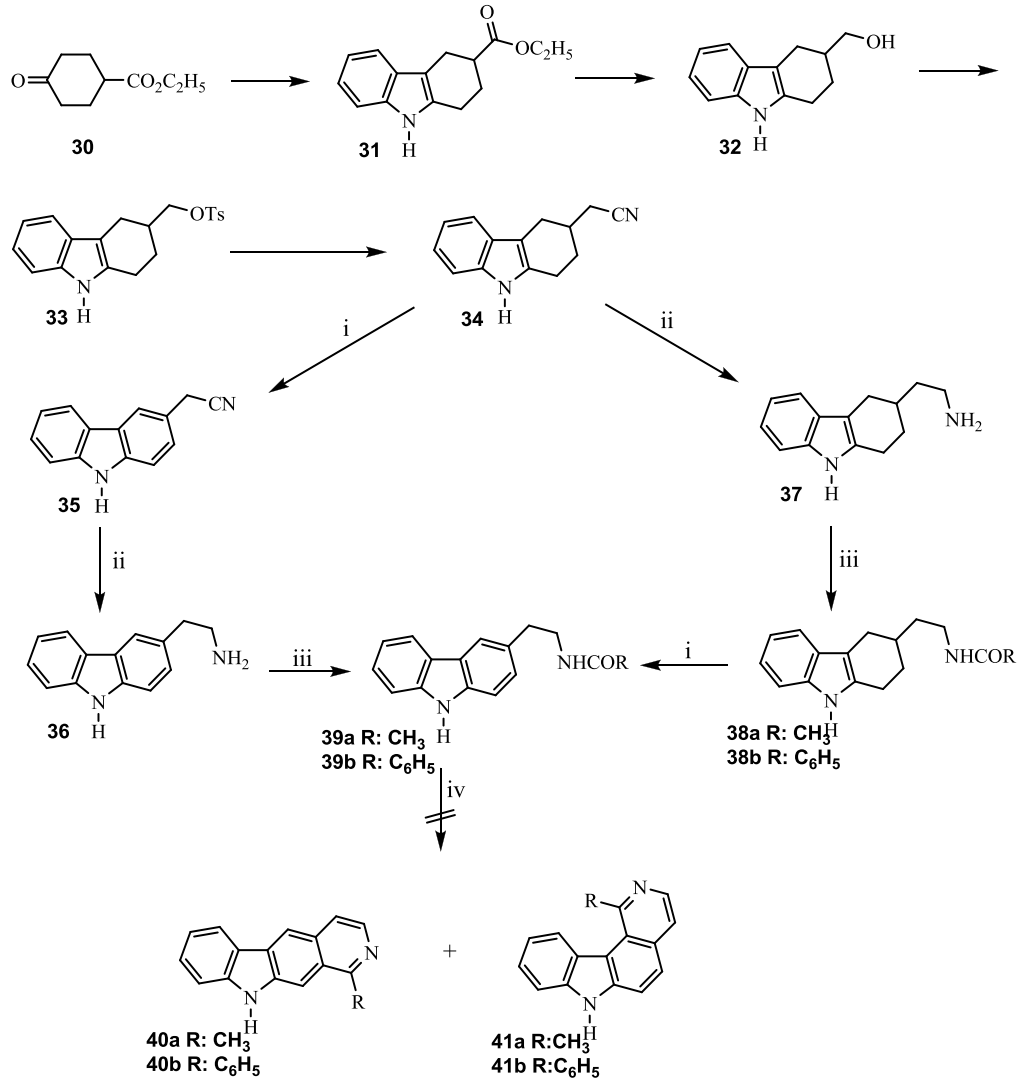
Karbazol nitril **35** bileşiği THF içerisinde lityum aliminyum hidrür ile indirgenmesi sonucu aromatik karbazol amin **36** bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra elde edilen karbazol amin **36** bileşiği diklorometan içerisinde trietilamin ve asetilklorür ile etkileşmesinden aromatik karbazol asetamid **39a** bileşiği, yine karbazol amin **36** bileşiği diklorometan içerisinde trietilamin ve benzoilklorür ile etkileşmesinden aromatik karbazol benzamid **39b** bileşiği elde edilmiştir.

Diğer bir taraftan ise elde edilen alifatik karbazol amin **37** bileşiği diklorometan içerisinde trietilamin ve asetilklorür ile etkileşmesinden alifatik karbazol asetamid

38a bileşiği, yine alifatik karbazol amin **37** bileşiği diklorometan içerisinde trietilamin ve benzoilklorür ile etkileşmesinden alifatik karbazol benzamid **38b** bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra elde edilen alifatik karbazol asetamid **38a** ve alifatik karbazol benzamid **38b** bileşikleri Pd/C ile dekalin içerisinde kaynatılarak aromatikleşme sonucu aromatik karbazol asetamid **39a** ve aromatik karbazol benzamid **39b** bileşikleri elde edilmiştir.

Son adım olarak, elde edilen aromatik karbazol asetamid **39a** ve aromatik karbazol benzamid **39b** bileşikleri 130°C sıcaklıkta, %89'luk ortofosfoklorik asit ile etkileşmesiyle halka kapama reaksiyonu oluşturulmaya çalışıldı ancak halkanın kapanmadığı gözlemlendi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR ve ¹H-NMR ile aydınlatıldı. Erime noktaları tayin edildi.

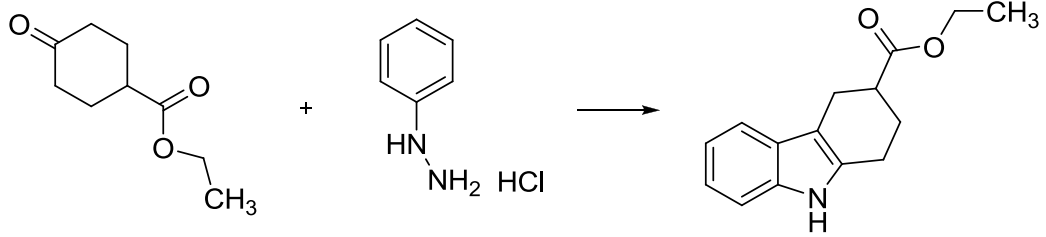
2.1.1 Sentez Planı-1



Reaktif ve koşullar; i) Pd/C, 150°C, dekalin, ii) THF, LiAlH₄, N₂(g), iii) a) diklorometan, trietilamin, asetilklorür, 25°C, b) diklorometan, trietilamin, benzoilklorür, 25°C, iv) %89'luk ortofosfoklorik asit, 130°C

2.2 Deneysel Kısım

2.2.1 Etil 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (31) Bileşiğinin Sentezi



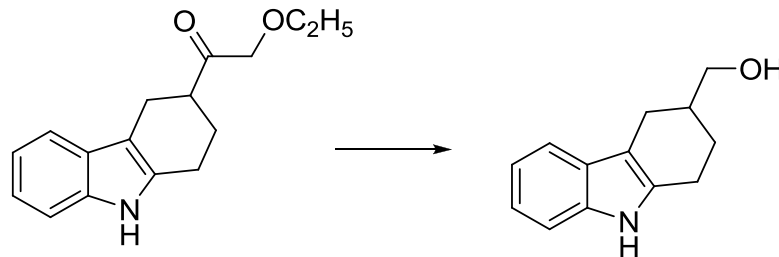
Şekil 2.1 Etil 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (31) bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 2.1’de verilen sentez basamağına göre Etil-4-oksosikloheksakarboxilat (10 mL; 58,8 mmol) ve fenilhidrazin hidroklorür (9,35 g; 64,7 mmol) 250 mL’lik bir balona konuldu ve 100 mL mutlak etanol ilave edildi. Karışım geri soğutucuya takıldı ve azot (N₂) atmosferi altında magnetik karıştırıcı yardımı ile 6 saat karıştırılarak kaynatıldı. Reaksiyon bittikten sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu. Ürün bir ayırma hunisi yardımıyla kloroform fazına alındı ve 50 mL % 10’luk HCl ve 50 mL %10’luk Na₂CO₃ ile yıkandı. Ayrılan kloroform fazı susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Kloroform evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürün metanolden sarı renkli katı halinde kristallendirildi (Dolby, 1979).

Verim: 13,4 g (%93)

E.N: 98 °C

2.2.2 (2,3,4,9-Tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metanol (32) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 2.2 (2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metanol (32) bileşiğinin sentez basamağı

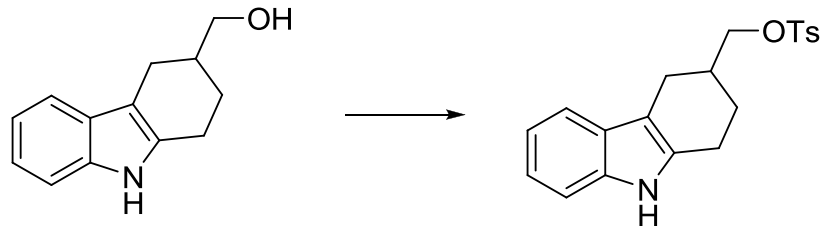
Şekil 2.2’de verilen sentez basamağına göre 3-karbetoksi-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol (80.0g; 0.316 mol) ve 200ml THF, 500ml’lik bir balona konuldu ve magnetik karıştırıcı yardımıyla, buz banyosunda karıştırılarak 0°C’ye soğutuldu. Üzerine yavaşça ve parça parça LiAlH₄ (18g; 0.475 mol) ilave edildi. Karışım geri soğutucuya takılarak azot (N₂) atmosferi altında 5 saat kaynatılarak karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra karışım buz banyosunda soğutuldu ve LiAlH₄ ün fazlası su ile bozunduruldu. Soğuyan karışım bir ayırma hunisi yardımıyla etil asetat fazına alındı. Ayrılan etil asetat fazı susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Etil asetat evaporatörde uzaklaştırıldı. Yağimsı ürün elde edildi (Dolby, 1979).

Verim: 64 g (%100)

E.N: 98 °C

2.2.3 (2,3,4,9-Tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil4-metilbenzensülfonat (33)

Bileşiğinin Sentezi



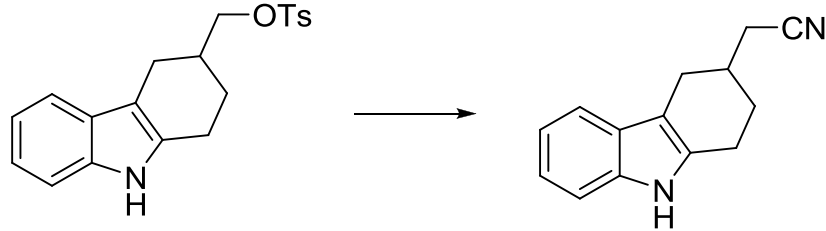
Şekil 2.3 (2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil4-metilbenzensülfonat (33) bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 2.3’te verilen sentez basamağına göre p-toluensülfonil klorür (72,5 g, 0.38 mol) ve karbinol (64 g, 0,32 mol) 250 ml’lik bir balona konuldu. Piridin (150ml) ilave edildi. Çözelti magnetik karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra bu karışım %10’luk HCl çözeltisine döküldü. Asitlendirildi. Ürün bir ayırma hunisi yardımıyla kloroform fazına alındı. Ayrılan kloroform fazı susuz MgSO₄ ile kurutuldu. Kloroform evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürün metanol ile koyu sarı katı halinde kristallendirildi (Dolby, 1979).

Verim: 86.5 g (%77)

E.N: 139 °C

2.2.4 2-(2,3,4,9-Tetrahidro-1H-karbazol-3il)asetonitril (34) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 2.4 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3il)asetonitril (34) bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 2.4'te verilen sentez basamağına göre 1000 mL'lik bir balona tosilat (85 gr, 0,240 mol) ve 500 mL mutlak etanol ilave edildi. Üzerine havanda ezilen sodyum siyanit (20 gr, 0,408 mol) parça parça ilave edildi. Karışım geri soğutucuya takıldı ve magnetik karıştırıcı yardımı ile 14 saat karıştırılarak kaynatıldı. Reaksiyon bittikten sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu. Ürün 500 mL'lik su ile dolu olan bir behere döküldü. Ayrar kıvamındaki karışım bir ayırma hunisi yardımıyla eter fazına alındı. Ayrılan eter fazı susuz MgSO_4 ile kurutuldu ve süzüldü. Eter evaporatörden uzaklaştırıldı. Ürün sarı renkli yağmsı elde edildi (Dolby, 1979).

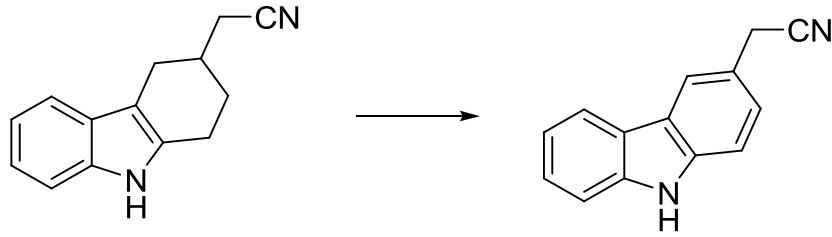
Verim: 44g (%88)

E.N: 100 °C

IR (KBr) ν_{max} : 3425 cm^{-1} (indol N-H) ve 2260 cm^{-1} (-CN)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-400 MHz): 1,57-1,67 (m, 1H, CH_2), 1,98-2,02 (m, 1H, CH_2), 2,08-2,15 (m, 1H, CH), 2,32-2,39 (m, 1H, CH_2), 2,64 (dd, 2H, $J=7,2$ ve $2,4$ Hz, CH_2), 2,71-2,78 (m, 2H, CH_2), 2,84 (dd, 1H, $J=14,2$ ve $4,8$ Hz, CH_2), 6,92 (t, 1H, $J=7,6$ Hz, ArH), 6,99 (t, 1H, $J=7,6$ Hz, ArH), 7,23 (d, 1H, $J=8,4$ Hz, ArH), 7,32 (d, 1H, $J=7,6$ Hz, ArH), 10,65 (s, 1H, NH)

2.2.5 2-(9H-karbazol-3-il)asetonitril (35) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 2.5 2-(9H-karbazol-3-il)asetonitril (35) bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 2.5'te verilen sentez basamağına göre 250 mL'lik bir balona 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) asetonitril (1g, 1mol), kloronil (3mol) ve 30mL ksilen ilave edildi. Karışım geri soğutucuya takıldı ve magnetik karıştırıcı yardımı ile azot (N₂) atmosferi altında 5 saat kaynatılarak karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra elde edilen ürün silika jel mobil fazından 1:1 (etil asetat: n hegzan) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sarı renkli ürün toplandı.

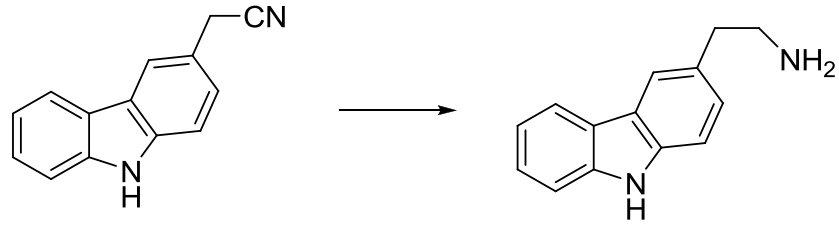
Verim: 35g (%75)

E.N: 154 °C

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3416 cm⁻¹ (indol N-H), 2243 cm⁻¹ (-CN), 1600-1200 cm⁻¹ (aromatik C-H)

¹H-NMR (CDCl₃-400 MHz): 4,11(s, 2H, -CH₂CN), 7,15 (t, 1H, J=7,6 Hz, ArH), 7,33 (d,1H, J=8,4 Hz, ArH), 7,38 (t,1H, J=8,0 Hz, ArH), 7,47 (d,1H, J=8,0 Hz, ArH), 7,48 (d,1H, J=8,0 Hz, ArH), 8,06 (s,1H, ArH), 8,09 (d, 1H, J=8,0 Hz, ArH), 11,28 (s, 1H, NH)

2.2.6 2-(9H-karbazol-3-il)etanamin (36) Bileşığının Sentezi



Şekil 2.6 2-(9H-karbazol-3-il)etanamin (36) bileşığının sentez basamağı

Şekil 2.6’da verilen sentez basamağına göre 2-(9H-karbazol-3-il)asetonitril (35) (8.0g; 0.316 mmol) ve 200ml THF, 500ml’lik bir balona konuldu ve magnetik karıştırıcı yardımıyla, buz banyosunda karıştırılarak 0°C’ye soğutuldu. Üzerine yavaşça ve parça parça LiAlH₄ (1,8g; 0.475 mmol) ilave edildi. Karışım geri soğutucuya takılarak azot (N₂) atmosferi altında 5 saat kaynatılarak karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra karışım buz banyosunda soğutuldu ve LiAlH₄ ün fazlası su ile bozunduruldu. Soğuyan karışım bir ayırma hunisi yardımıyla etil asetat fazına alındı. Ayrılan etil asetat fazı susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Etil asetat evaporatörde uzaklaştırıldı. Eter ile kristallendirildi. Oluşan turuncu renkli katılar süzülerek toplandı.

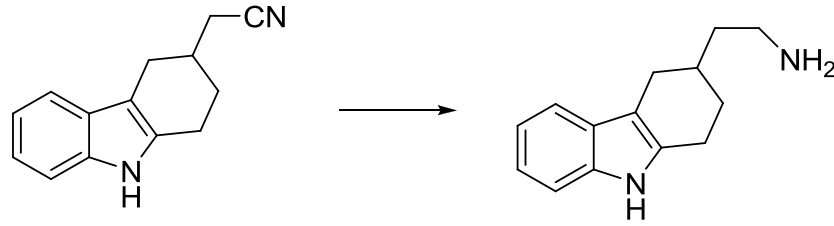
Verim: 40g % 74

E.N: 122 °C

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3404 cm⁻¹ (indol N-H), 3210-3200 cm⁻¹ (NH₂)

¹H-NMR (DMSO-400 MHz): 2,79 (m, 2H, CH₂), 3,19 (m, 2H, CH₂), 7,08 (t, 1H, ArH, J=8,0 Hz), 7,19 (d, 1H, ArH, J=8,4 Hz), 7,31-7,35 (m, 2H, ArH), 7,42 (d, 1H, ArH, J=7,6 Hz), 7,88 (s, 1H, ArH), 8,40 (d, 1H, ArH, J=6,8 Hz), 11,3 (s, 1H, NH)

2.2.7 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)etanamin (37) Bileşığının Sentezi



Şekil 2.7 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)etanamin (37) bileşığının sentez basamağı

Şekil 2.7’de verilen sentez basamağına göre 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril (34) (80.0g; 0.316 mmol) ve 200ml THF, 500ml’lik bir balona konuldu ve magnetik karıştırıcı yardımıyla, buz banyosunda karıştırılarak 0°C’ye soğutuldu. Üzerine yavaşça ve parça parça LiAlH₄ (1,8g; 0.475 mmol) ilave edildi. Karışım geri soğutucuya takılarak azot (N₂) atmosferi altında 5 saat kaynatılarak karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra karışım buz banyosunda soğutuldu ve LiAlH₄ ün fazlası su ile bozunduruldu. Soğuyan karışım bir ayırma hunisi yardımıyla etil asetat fazına alındı. Ayrılan etil asetat fazı susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Etil asetat evaporatörde uzaklaştırıldı. Yağimsı ürün elde edildi.

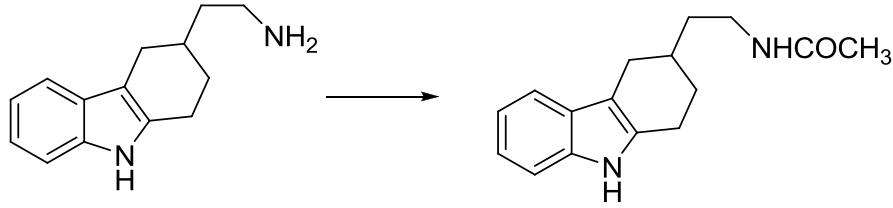
Verim: 34g (%75)

E.N: 114 °C

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3385 cm⁻¹ (indol N-H), 3350 (NH₂), 3053-2922 cm⁻¹ (alifatik C-H), 1606-1241 cm⁻¹ (aromatik C-H)

¹H-NMR (CDCl₃-400 MHz): 1,72-1,85 (m, 2H, CH₂), 2,10-2,13 (m, 1H, CH), 2,27 (m, 2H, NH₂), 2,40-2,51 (m, 4H, CH₂), 2,68-2,78 (m, 3H, CH₂, CH), 2,96 (dd, 1H, J=14,8 ve 4,4 Hz, CH₂), 7,08 (t, 1H, J=7,2 Hz, ArH), 7,12 (t, 1H, J=7,2 Hz, ArH), 7,26 (d, 1H, J=8,0 Hz, ArH), 7,42 (d, 1H, J=7,6 Hz, ArH), 7,75 (s, 1H, NH)

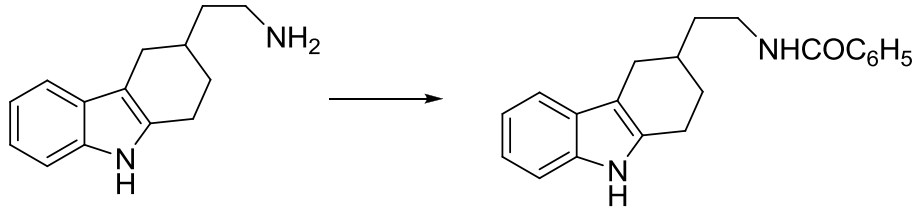
2.2.8 N-[2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)etil]asetamid (38a) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 2.8 N-[2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)etil]asetamid (38a) bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 2.8’de verilen sentez basamağına göre 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) etanamin (37) (5 g; 0,023mol) 100 mL’lik bir balona konuldu. 50 mL diklorometan, 5 mL trietilamin ve 5mL asetil klorür ilave edildi. Karışım magnetik karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığında 30 dakika boyunca karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra bir ayırma hunisi yardımıyla karışım kloroform fazına alındı ve 50 mL %10’luk HCl ve 50 mL %10’luk NaOH ile yıkandı. Kloroform fazı susuz $MgSO_4$ ile kurutuldu ve süzüldü. Kloroform evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra soluk sarı yağimsı ürün elde edildi.

2.2.9 N-[2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)etil]benzamid (38b) Bileşiğinin Sentezi



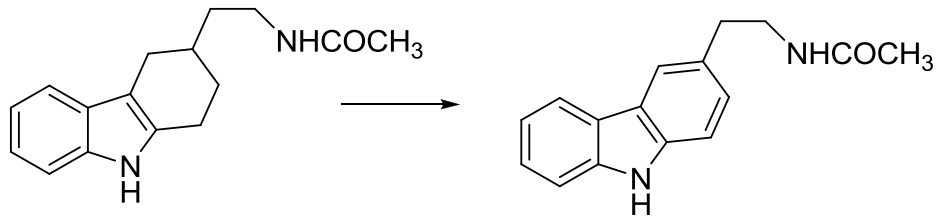
Şekil 2.9 N-[2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)etil]benzamid (38b) bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 2.9’da verilen sentez basamağına göre 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) etanamin (37) (5 g; 0,023mol) 100 mL’lik bir balona konuldu. 50 mL diklorometan, 5 mL trietilamin ve 5mL benzoil klorür ilave edildi. Karışım magnetik karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığında 30 dakika boyunca karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra bir ayırma hunisi yardımıyla karışım kloroform fazına alındı ve 50 mL %10’luk HCl ve 50 mL %10’luk NaOH ile yıkandı. Kloroform fazı susuz

MgSO₄ ile kurutuldu ve süzöldü. Kloroform evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra soluk sarı yağimsı ürün elde edildi.

¹H-NMR (DMSO-400 MHz): 1,51-1,58 (m, 1H, CH), 1,16-1,73 (m, 2H, CH₂), 1,80-1,90 (m, 1H, CH), 1,98-2,01 (m, 1H, CH), 2,26 (dd, 1H, J=14,8 ve 9,6 Hz), 2,70-2,76 (m, 2H, CH₂), 2,87 (dd, 1H, J=15,2 ve 4,8 Hz), 3,44 (q, 2H, J=6,8 Hz, ArH), 6,90 (t, 1H, J=7,2 Hz, ArH), 6,97 (t, 1H, J=8,0Hz, ArH), 7,22 (d, 1H, J=8,4 Hz, ArH), 7,32 (d, 1H, J=7,6 Hz, ArH), 7,42-7,52 (m, 3H, ArH), 7,84 (d, 2H, J=8,4 Hz, ArH), 8,46 (t, 1H, J=5,6 Hz, CONH), 10,58 (s, 1H, NH)

2.2.10 N-[2-(9H-karbazol-3-il)etil]asetamid (39a) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 2.10 N-[2-(9H-karbazol-3-il)etil]asetamid (39a) bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 10'da verilen sentez basamağına göre N-[2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)etil]asetamid (38a) (3,9g; 0,015 mol) ve Pd/C (1g) ve 125 mL dekalın 500 mL'lik bir balona konuldu ve magnetik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı. Karışım geri soğutucuya takılarak azot (N₂) atmosferi altında 6 saat kaynatılarak karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra karışım sıcak süzme yapılarak süzöntü etanolden kristallendirildi.

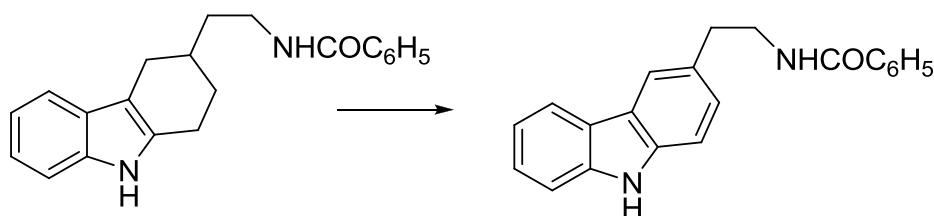
Verim: 26g %60

E.N: 124 °C

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3398 cm⁻¹ (indol N-H), 3280 cm⁻¹ (CONH), 1620 cm⁻¹ (karbonil)

¹H-NMR (CDCl₃-400 MHz): 1,91 (s, 3H, CH₃), 2,96 (m, 2H, CH₂), 3,64 (m, 2H, CH₂), 5,55 (bs, 1H, CONH), 7,23 (m, 2H, ArH), 7,33 (s, 1H, J=8,4Hz, ArH), 7,39 (t, 2H, J=7,6 Hz, ArH), 7,54 (s, 1H, ArH), 8,07 (d, 1H, J=8,0 Hz, ArH), 8,31 (s, 1H, NH)

2.2.11 N-[2-(9H-karbazol-3-il)etil]benzamid (39b) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 2.11 N-[2-(9H-karbazol-3-il)etil]benzamid (39b) bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 2.11’de verilen sentez basamağına göre N-[2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)etil]benzamid (38b) (3,9g; 0,015 mol) ve Pd/C (1g) ve 125 mL dekalın 500 mL’lik bir balona konuldu ve magnetik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı. Karışım geri soğutucuya takılarak azot (N₂) atmosferi altında 6 saat kaynatılarak karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra karışım sıcak süzme yapılarak süzüntü etanolden kristallendirildi.

Verim: 30g %65

E.N: 188 °C

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3421 cm⁻¹ (indol N-H), 3293 cm⁻¹ (CONH), 1618 cm⁻¹ (karbonil)

¹H-NMR (DMSO-400 MHz): 2,98 (t, 2H, CH₂, J=8,4 Hz), 3,52-3,58 (m, 2H, NHCH₂), 7,11 (t, 1H, J=7,6 Hz, ArH), 7,25 (d, 1H, J=7,2 Hz, ArH), 7,33 (t, 1H, J=8,0 Hz, ArH), 7,35-7,51 (m, 5H, ArH), 7,82 (d, 2H, J=8,0 Hz, ArH), 7,95 (s, 1H, ArH), 8,04 (d, 1H, J=8,0 Hz, ArH), 8,55 (t, 1H, J=5,6 Hz, CONH), 11,09 (s, 1H, NH)

BÖLÜM ÜÇ

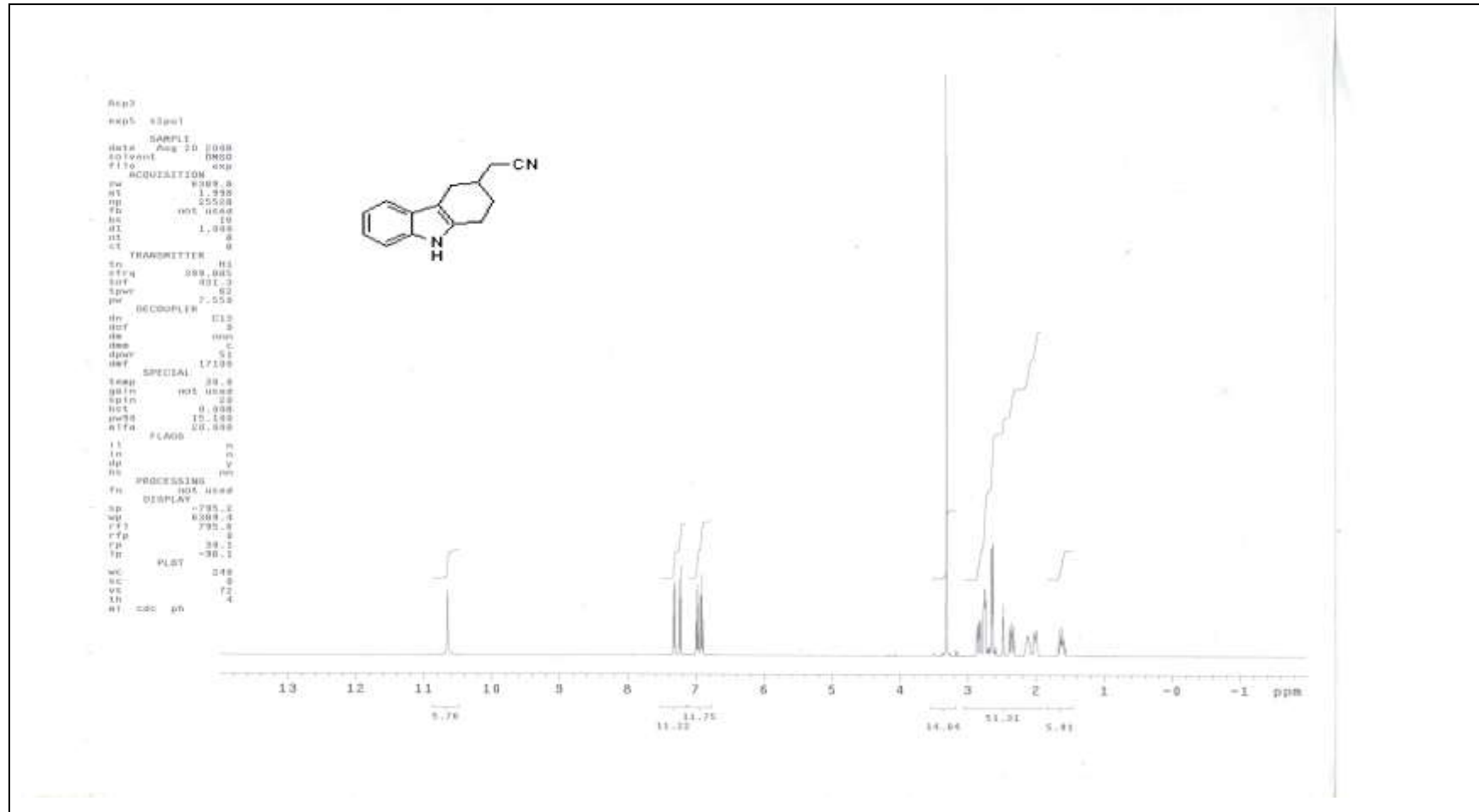
DENEYSEL BULGULAR

3.1 Kullanılan Cihazlar

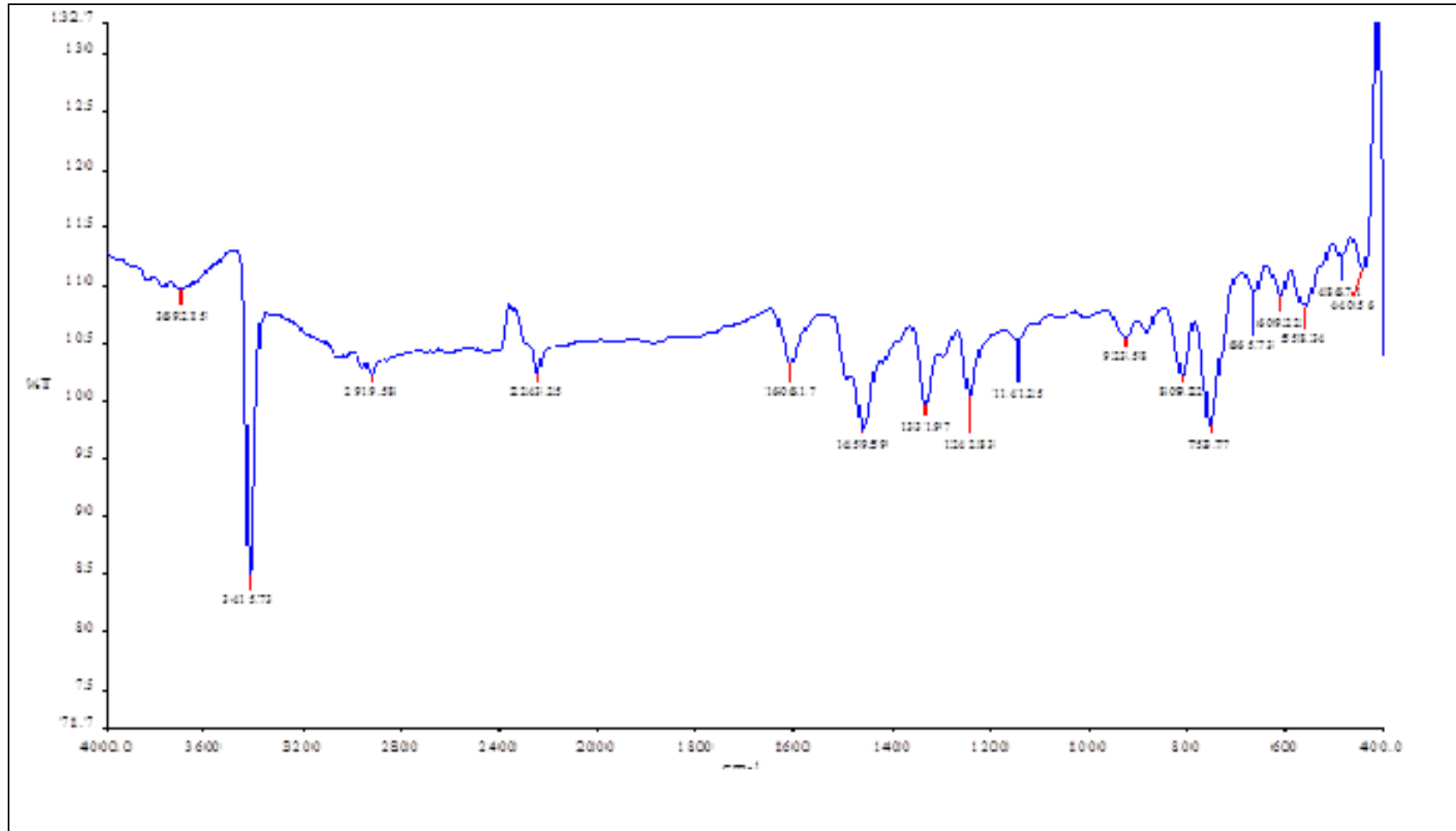
Deneysel çalışmalar sonucunda elde edilen ürünlerin yapılarını aydınlatmak için FT-IR ve ^1H -NMR spektrumları ile birlikte erime noktaları tayin edilmiştir. IR spektrumları, Perkin Elmer FT-IR spektrometresinde çekilmiştir. ^1H -NMR spektrumları ise Fourier transform Bruker WH-400 NMR spektrometresinde tetrametilsilan standart kabul edilerek elde edilmiştir.

3.2 Deneysel Bulgular

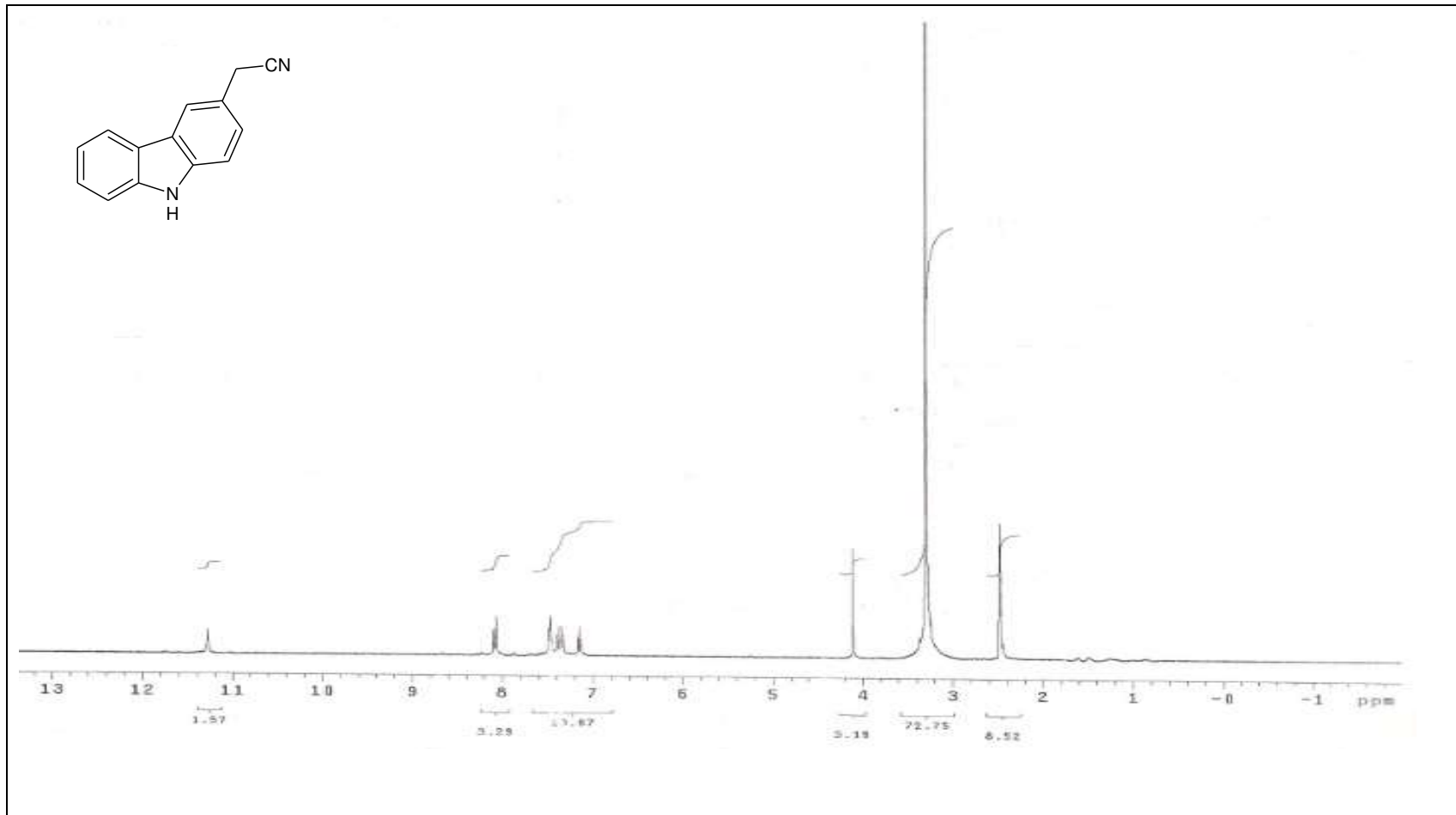
Deneysel çalışmalar sonucunda sentezlenen bileşiklerin IR ve ^1H -NMR spektrumları çekilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. Elde edilen spektrumlar deneysel kısımda yorumlanmıştır.



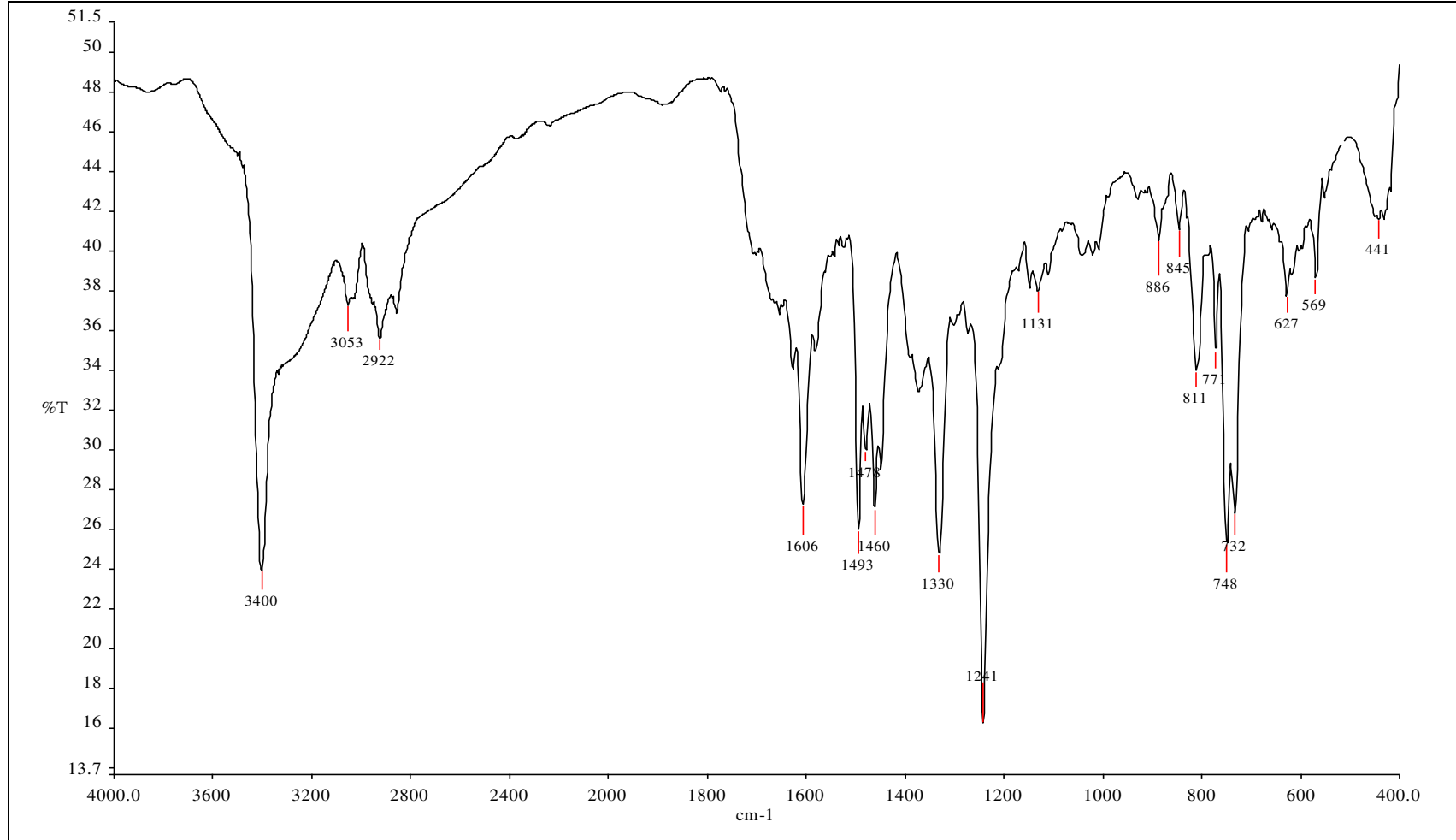
Şekil 3.1 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3il)asetonitril (34) bileşiğinin DMSO içerisinde alınmış ^1H NMR spektrumu



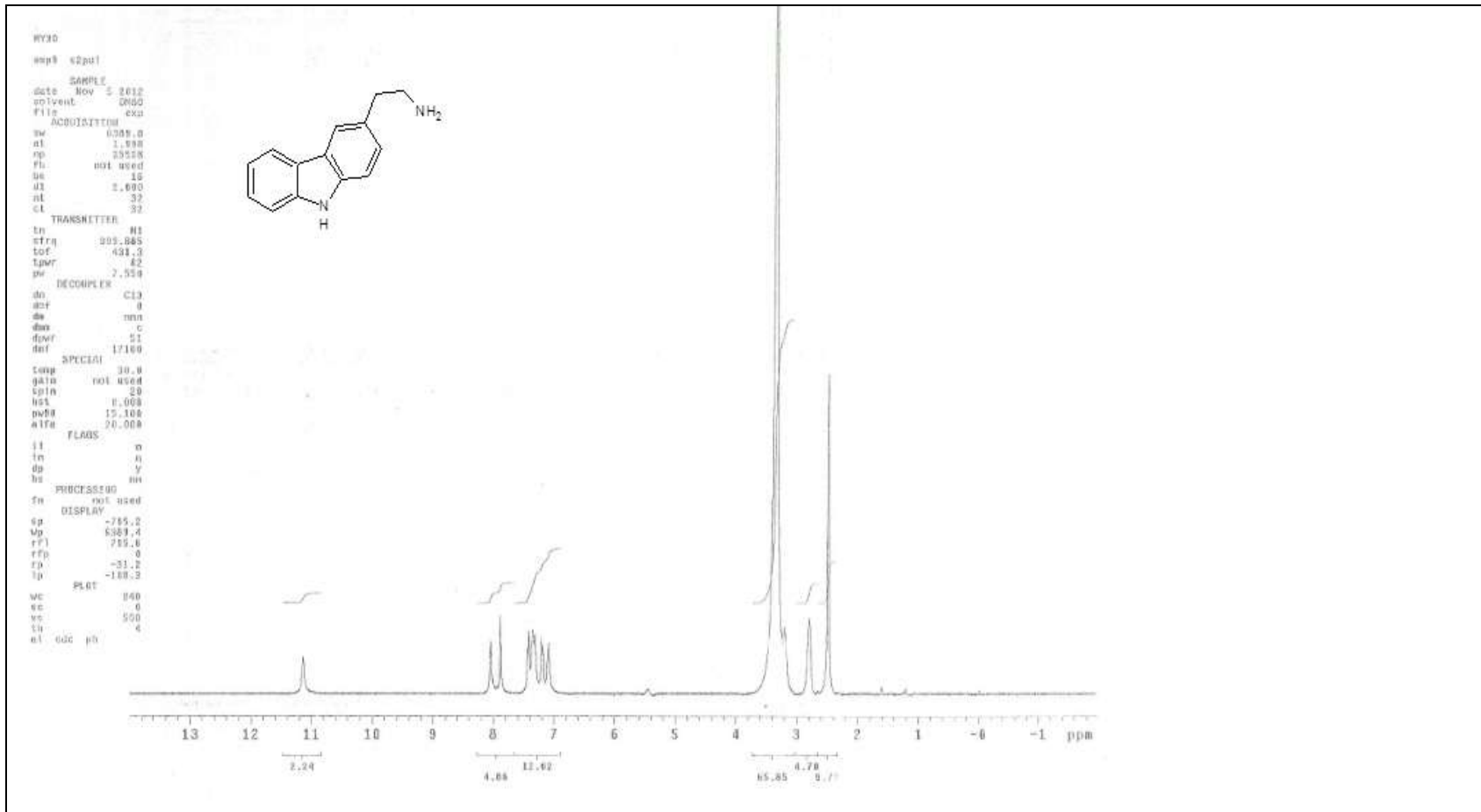
Şekil 3.2 2-(9H-karbazol-3-il)asetonitril (35) bileşiğinin KBr’de çekilen FT-IR spektrumu



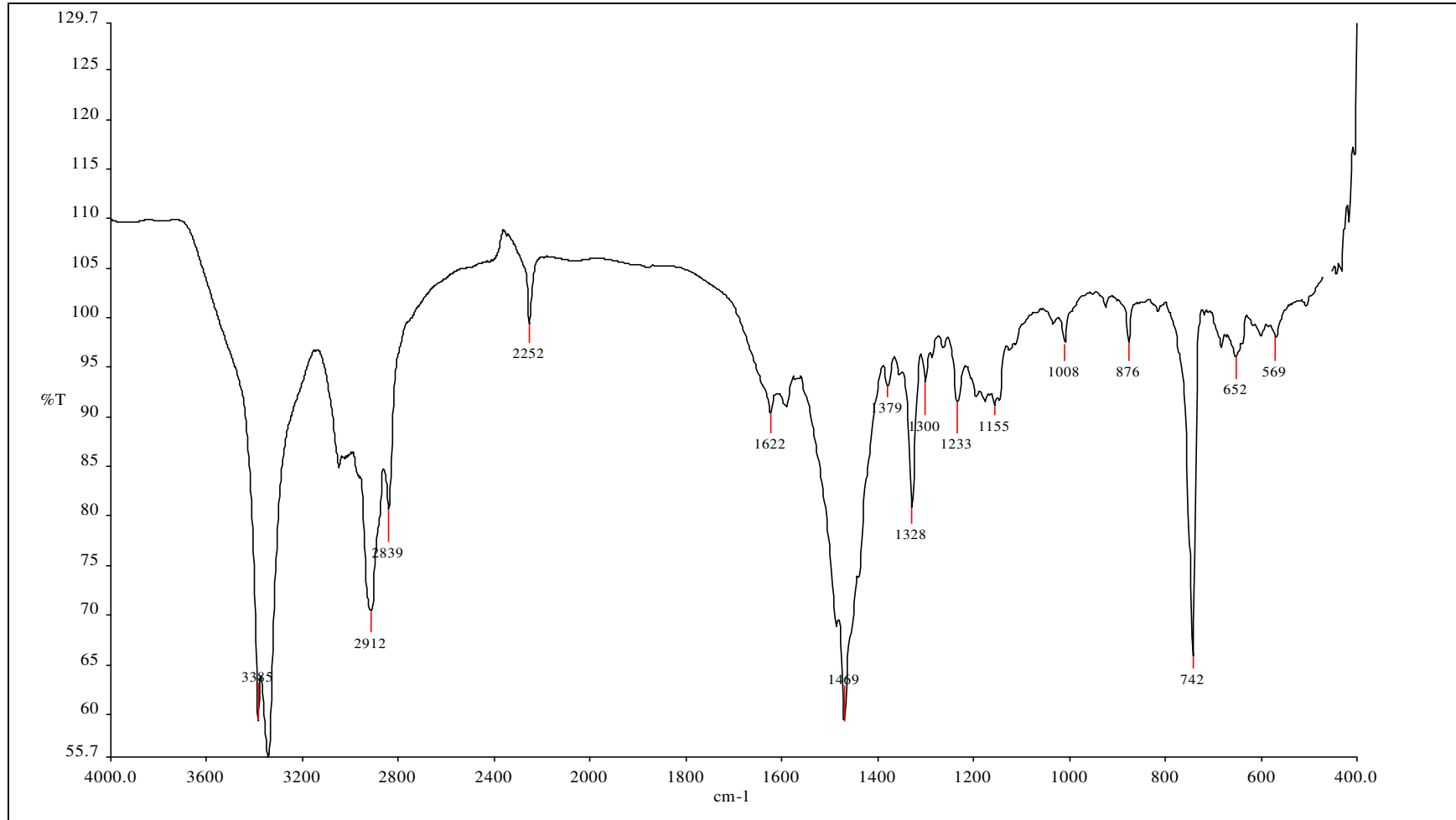
Şekil 3.3 2-(9H-karbazol-3-il)asetonitril (35) bileşiğinin DMSO içerisinde alınmış ^1H NMR spektrumu



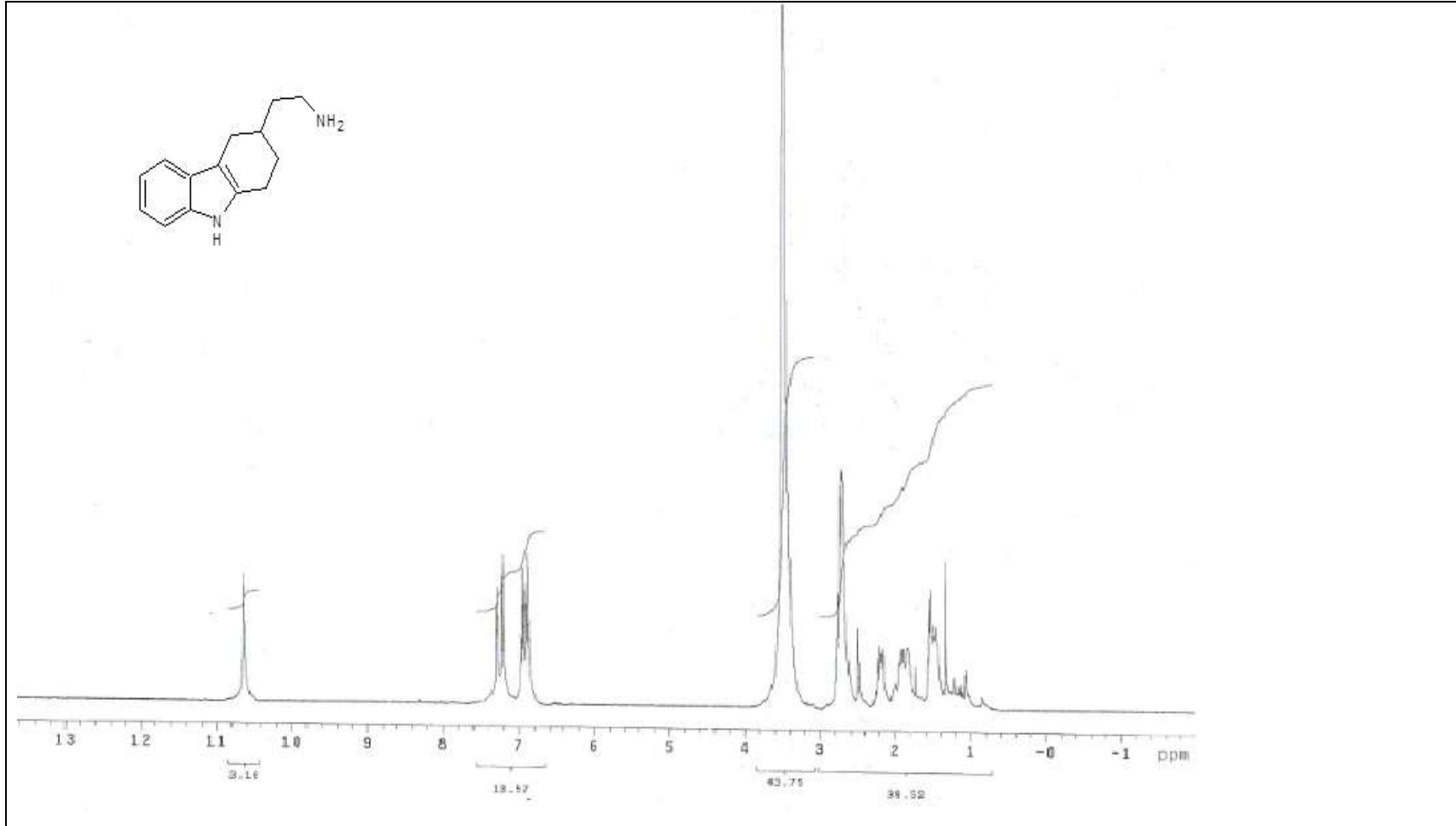
Şekil 3.4 2-(9H-karbazol-3-il)asetamin (36) bileşiğinin KBr'de çekilen FT-IR spektrumu



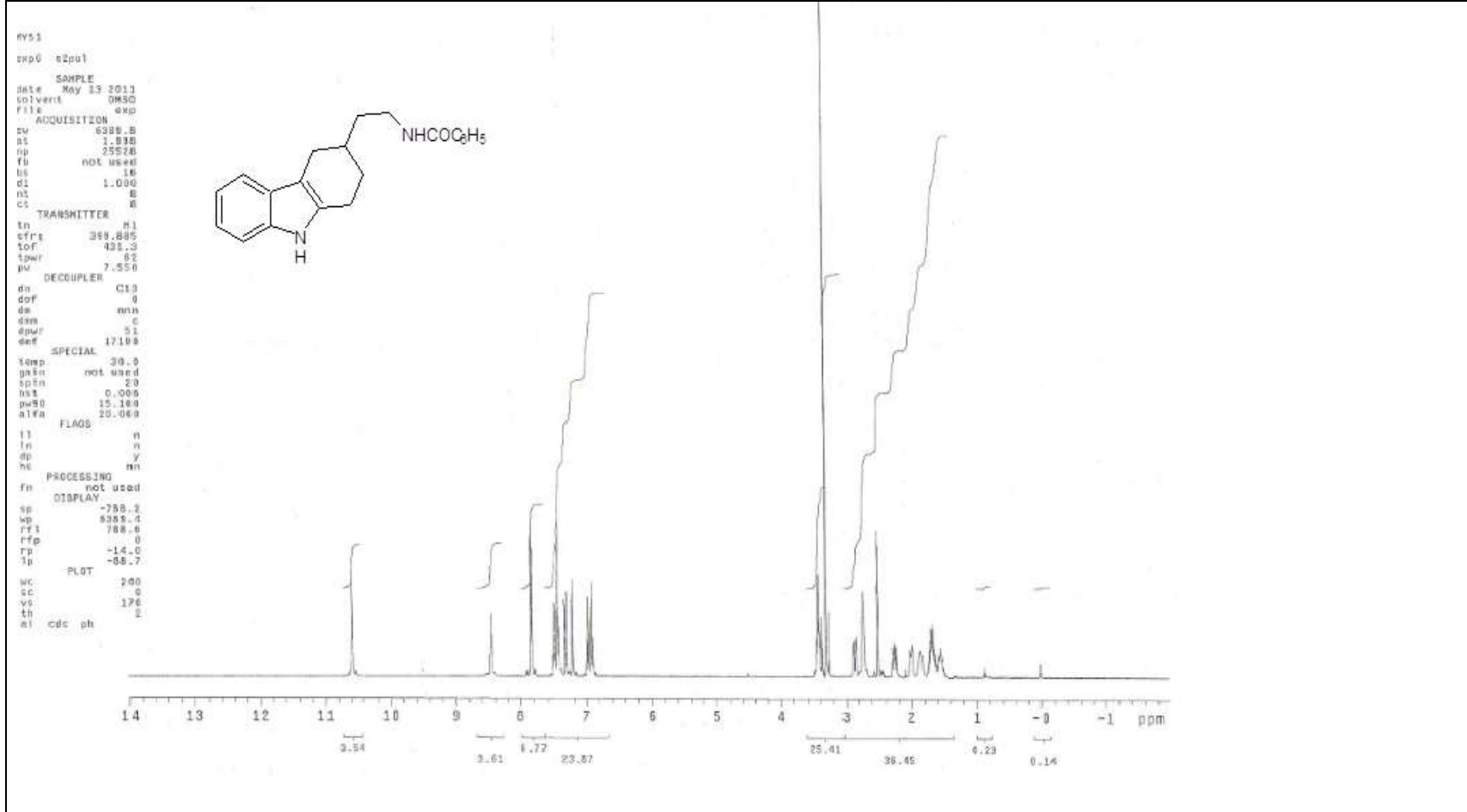
Şekil 3.5 2-(9H-karbazol-3-il)asetamin (36) bileşiğinin DMSO içerisinde alınmış ^1H NMR spektrumu



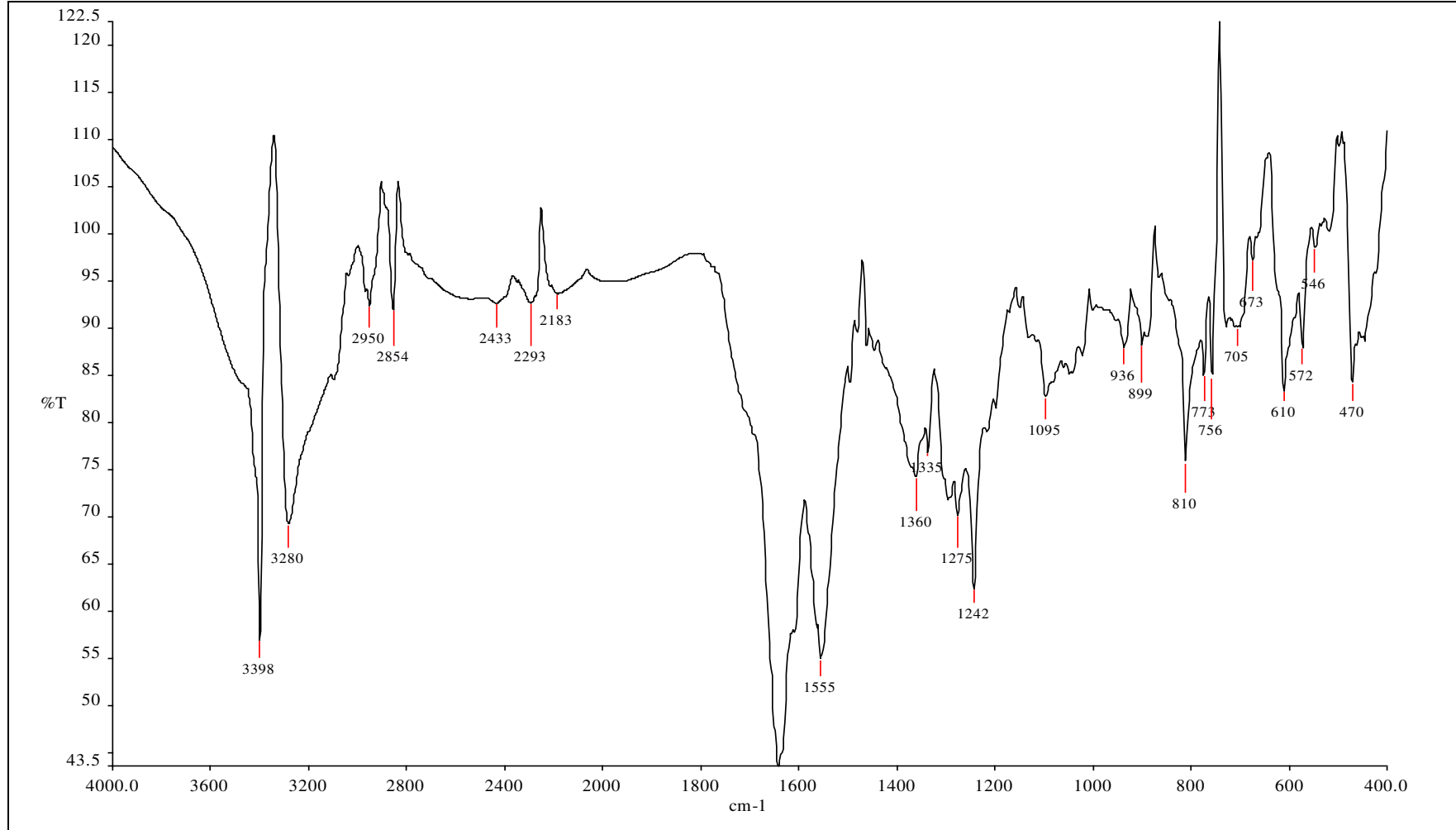
Şekil 3.6 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)etanamin (37) bileşiğinin KBr’de çekilen FT-IR spektrumu



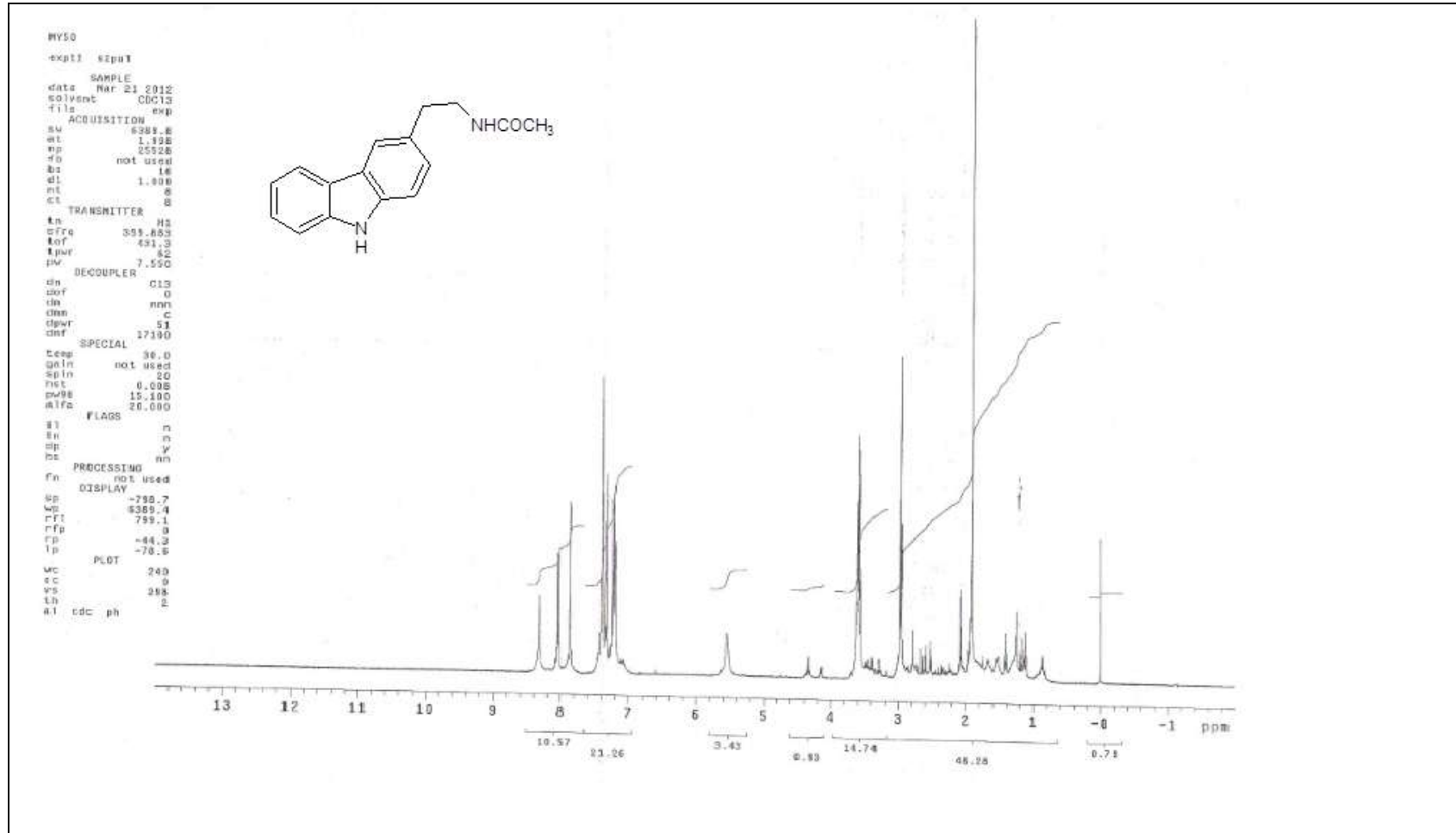
Şekil 3.7 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)etanamin (37) bileşiğinin CDCl_3 içerisinde alınmış ^1H NMR spektrumu



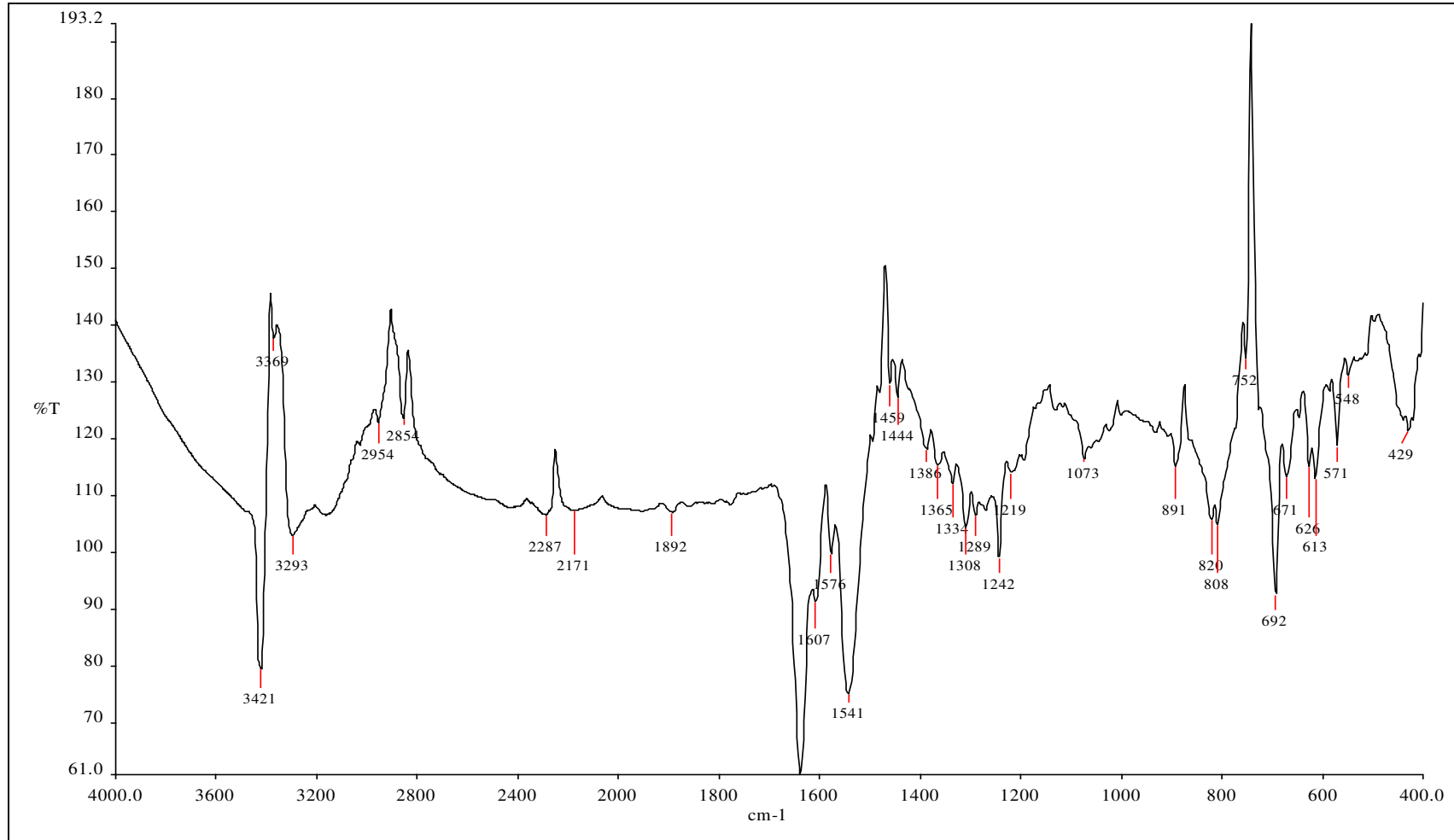
Şekil 3.8 N-[2-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-il)etil]benzamid (38b) bileşiğinin DMSO içerisinde alınmış ^1H NMR spektrumu



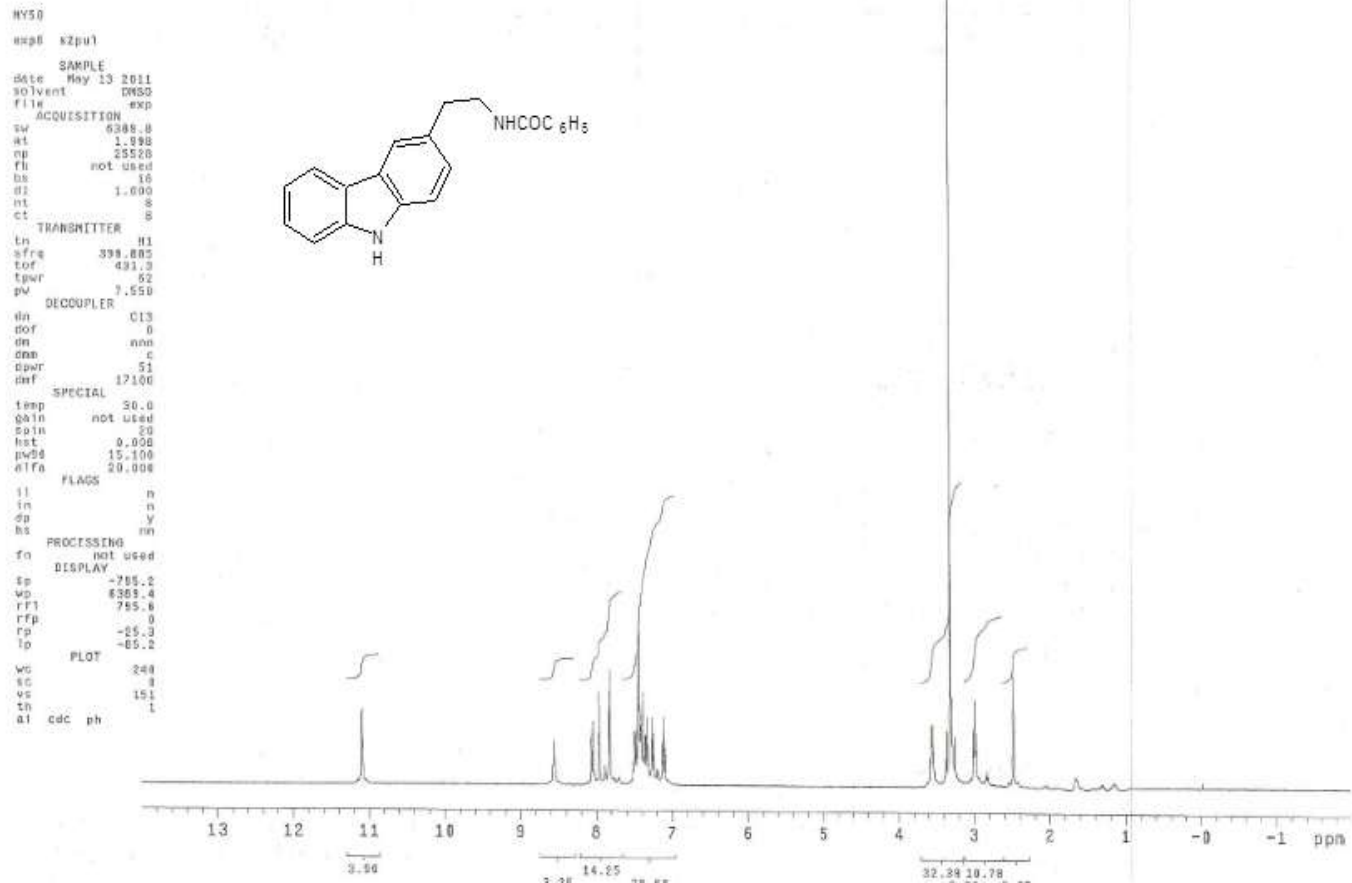
Şekil 3.9 N-[2-(9H-karbazol-3-il)etil]asetamid (39a) bileşiğinin KBr’de çekilen FT-IR spektrumu



Şekil 3.10 N-[2-(9*H*-karbazol-3-il)etil]asetamid (39a) bileşiğinin CDCl₃ içerisinde alınmış ¹H NMR spektrumu



Şekil 3.11 N-[2-(9H-karbazol-3-il)etil]benzamid (39b) bileşiğinin KBr'de çekilen FT-IR spektrumu



Şekil 3.12 N-[2-(9H-karbazol-3-il)etil]benzamid (39b) bileşiğinin DMSO içerisinde alınmış ^1H NMR spektrumu

BÖLÜM DÖRT

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada piridokarbazol temel yapısının sentezi için gerekli ara ürünler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR ve ¹H-NMR spektroskopi teknikleri ile aydınlatılmıştır.

Bu çalışmada pirido[3,4-*b*]karbazol ve pirido[4,3-*c*]karbazol türevlerini elde edebilmek için öncelikle siklohekzanon ester **30** türevinden yola çıkarak ardışık reaksiyonlar sonucu tetrahidrokarbazol nitril **34** bileşiği literatüre göre sentezlenmiştir (Dolby ve arkadaşları, 1973). Bunun için siklohekzanon ester **30** bileşiği fenilhidrazin hidroklorür ile etkileştirilerek tetrahidrokarbazol ester **31** bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra **31** bileşiğinin lityum aliminyum hidrür ile indirgenmesi sonucu alkol **32** bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen **32** bileşiğinin piridin içerisinde p-toluen sülfonil klorür ile etkileşmesinden sülfon ester **33** bileşiği elde edilmiştir. **33** bileşiği sodyum siyanür ile tepkimeye konulduğunda yer değiştirme tepkimesi sonucunda nitril **34** bileşiği sentezlenmiştir.

Nitril **34** bileşiğinden yola çıkarak çalışmanın iki farklı yoldan yürütülmesi planlandı ve bu plan doğrultusunda nitril **34** bileşiği Pd/C ile dekalın içerisinde kaynatılarak aromatikleşme sonucu karbazol nitril **35** bileşiği elde edildi. Diğer bir taraftan ise nitril **34** bileşiği lityum aliminyum hidrür ile etkileştirilerek nitril grubu amine indirgendi ve amin **37** bileşiği elde edildi. Karbazol nitril **35** bileşiği THF içerisinde lityum aliminyum hidrür ile indirgenmesi sonucu aromatik karbazol amin **36** bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra elde edilen karbazol amin **36** bileşiği diklorometan içerisinde trietilamin ve asetilklorür ile etkileşmesinden aromatik karbazol asetamid **39a** bileşiği, yine karbazol amin **36** bileşiği diklorometan içerisinde trietilamin ve benzoilklorür ile etkileşmesinden aromatik karbazol benzamid **39b** bileşiği elde edilmiştir. Diğer bir taraftan ise elde edilen alifatik karbazol amin **37** bileşiği diklorometan içerisinde trietilamin ve asetilklorür ile etkileşmesinden alifatik karbazol asetamid **38a** bileşiği, yine alifatik karbazol amin

37 bileşiği diklorometan içerisinde trietilamin ve benzoilklorür ile etkileşmesinden alifatik karbazol benzamid **38b** bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra elde edilen alifatik karbazol asetamid **38a** ve alifatik karbazol benzamid **38b** bileşikleri Pd/C ile dekalin içerisinde kaynatılarak aromatikleşme sonucu aromatik karbazol asetamid **39a** ve aromatik karbazol benzamid **39b** bileşikleri elde edilmiştir.

Son adım olarak, elde edilen aromatik karbazol asetamid **39a** ve aromatik karbazol benzamid **39b** bileşikleri 130°C sıcaklıkta, %89'luk ortofosfoklorik asit ile etkileşmesiyle halka kapama reaksiyonu oluşturulmaya çalışıldı. Halka kapanması reaksiyonu bir aromatik elektrofilik süstitüsyon tepkimesidir. Karbazol yapısındaki **39a** ve **39b** yapılarının C halkası üzerinden elektrofilik süstitüsyon tepkimesi sonucu halka kapama tepkimesi ile D halkasının oluşumuyla tetrasiklik yapıdaki pridokarbazol yapıları elde edilmeye çalışıldı. Ancak halka kapama tepkimesi olumsuz sonuçlandı. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR ve ¹H-NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı.

Sonuç olarak bu bileşikler hem yeni türevlerin sentezlenmesine olanak sağlayacak olması hem de muhtemel biyolojik aktifliklerinin olması açısından oldukça önemlidir. Literatürlerde piridokarbazol ve karbazol türevleri ile ilgili hem sentez hem de biyolojik aktiflik çalışmaları önemli yer tutmaktadır.

KAYNAKLAR

- Alkaloitler*, (b.t.). 10 Nisan 2013, <http://www.diyadinnet.com/YararliBilgiler-1508&Bilgi=alkaloitler>.
- Alkaloit*, (b.t.). 12 Nisan 2013, <http://www.bilgius.com/alkaloit/>.
- Aniszewski, T. (2007). Typology and occurrence of alkaloids. *Alkaloids – Secrets of Life*, Elsevier. 1-54.
- Archer, S., Ross, B. S. (1987). Synthesis and biological properties of some 6H-pyrido[4,3-b]carbazoles. *Journal Medicinal Chemistry*, 30, 1204, 3-13.
- Battersby, A. R. (1961). Alkaloid biosynthesis. *Quarterly Reviews Chemical Society*, 15, 259-286.
- Crozier, A., Clifford, N., Ashihara, H. (2006). *Plant secondary metabolites in: alkaloids*. Blackwell Publishing.
- Dolby, L. J., Nelson, S. J. (1979). Model studies of the synthesis of echitamine and related indole alkaloids. *The Journal of Organic Chemistry*, 38, 2882-2886.
- Ergun, Y., Patir, S. ve Okay, G. (1998). Total synthesis of 5-demethyl ellipticine. *The Journal of Heterocyclic Chemistry*, 35, 1445.
- Facchini, P.J. (2001). Alkaloid biosynthesis in plants: Biochemistry, cell biology, molecular regulation, and metabolic engineering applications. *Annual Review Plant Physiology Plant Molecular Biology*, 52, 29-66.
- Goodwin, S., Smith, A. F. ve Horning, E. C. (1959). Alkaloids of ochrasia elliptica labill. *Journal of the American Chemical Society*, 81, 1903-1908.

Gürkök, T., Parmaksız, İ., Boztepe, G., Kaymak, E. (2010). Teknolojik araştırmalar: BTED, 33 (2), 31-45.

Henry, T. (1949). *The plant alkaloids*(4th ed.). Philadelphia: Blakeston.

Hirata, K., Ito, C., Furukawa, H., Itoigawa, M., Cosentino, L. M. And Lee, K. H. (1999). Substituted 7H-pyrido[4,3-c]carbazoles with potent anti-HIV activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 9, 119-122.

Hesse, M. (2002). 20 Mayıs 2013, *Alkaloids. nature's curse or blessing*. Wiley-VCH. <http://en.wikipedia.org/wiki/Alkaloid>

Huang, Z., Chen, G., Shi, P. (2009). Effects of emodin on the gene expression profiling of human breast carcinoma cells. *Cancer Detect Prev*, 32, 286-291.

Hirata, K., Ito, C., Furukawa, H., Itoigawa, M., Cosentino, L. M. And Lee, K. H. (1999). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 9, 119-122.

Karmakar, A. C., Kar, G. K., Ray, J. K. (1991). Efficient synthesis of 5-Demethyl-6-methylisoellipticine and utilization of the methodology to prepare angular and linear pyridocarbazoles. *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions*, 7.

Kuo, Y. C., Kuo, P. L., Hsu, Y. L., Cho, C. Y., Lin, C. C. (2006). Ellipticine induces apoptosis through p53-dependent pathway in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Life Sciences*, 78, 2550-2557.

Kulka, M., Manske, R. H. F. (1950). Synthesis of some pyridocarbazoles. *Canadian Journal Of Chemistry*, 30, 711-719.

Kulka, M., Manske, R. H. F. (1950). Synthesis of some pyridocarbazoles. *Journal of the American Chemical Society*, 72 (11), 4997-4999.

- Miller, C. M., McCarthy F. O. (2012). Isolation, biological activity and synthesis of the natural product ellipticine and related pyridocarbazoles. *RSC Advances*, 2, 8883-8918.
- Nirmala, M. J., Samundeeswari, A. ve Sankar, P. D. (2011). Natural plant resources in anti-cancer therapy-A review. *Research in Plant Biology*, 1(3), 01-14.
- Pelletier, W. (Ed.). (1970). *Chemistry of alkaloids*. NY: Van Nostrand Reinhold Co.
- Poljakova, J., Eckschlager, T., Hrabeta, J., Hrebackova, J., Smutny, S., Frei, E., Martinek, V., Kizek, R., Stiborova, M. (2009). The mechanism of cytotoxicity and DNA adduct formation by the anticancer drug ellipticine in human neuroblastoma cells. *Biochemical Pharmacology*, 77, 1466-1479.
- Saturnino, C., Buonerba, M., Boatto, G., Pascale, M., Moltedo, O., Napoli, L. D., Montesarchio, D., Lancelot, J. C. and Caprariis, P. (2003). Synthesis and preliminary biological evaluation of a new pyridocarbazole derivative covalently linked to a thymidine nucleoside as a potential targeted antitumoral agent. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 51(8), 971-974.
- Suffness, M. ve Cordell, G.A. (1985). New York: The Alkaloids. *Academic Press*, 25, 89-304.
- Trecourt, F., Mongin, F., Mallet, M. And Queguiner G. (1995). Synthesis of 7H-Pyrido[2-3-c] carbazoles from 5-Bromo-8-methoxyquinolines via Coupling and Azide Cyclization Reactions. *The Journal of Heterocyclic Chemistry*, 32, 1261.
- Tufan, G. (b.t.). *Alkaloit nedir?*, 15 Nisan 2013, <http://www.bilgiustam.com/alkaloit-nedir/>.
- Woodward, R. B., Iacobucci, G. A., ve Hochstein, F. A. (1959). The synthesis of ellipticine. *Journal of the American Chemical Society*, 81, 4434-4435.

Zulak, K.G., Liscombe, D.K., Ashihara, H. and Facchini, P.J. (2006). Alkaloids (Crozier, A., Clifford, N., Ashihara, H.). *Plant secondary metabolites in: alkaloids*. Blackwell Publishing.