

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**POTANSİYEL ANTI-TÜMÖR AKTİFLİĞİNE
SAHİP YENİ ELLİPTİSİN VE OLİVASİN
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Serkan ÖNCÜOĞLU

Kasım, 2021

İZMİR

**POTANSİYEL ANTİ-TÜMÖR AKTİFLİĞİNE
SAHİP YENİ ELLİPTİSİN VE OLİVASİN
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Serkan ÖNCÜOĞLU

Kasım, 2021

İZMİR

DOKTORA TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

SERKAN ÖNCÜOĞLU, tarafından **PROF. DR. MUSTAFA YAVUZ ERGÜN** yönetiminde hazırlanan “**POTANSİYEL ANTİ-TÜMÖR AKTİFLİĞİNE SAHİP YENİ ELLİPTİSİN VE OLİVASİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ**” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mustafa Yavuz ERGÜN

Yönetici

Prof. Dr. Yurdanur AKGÜL

Tez İzleme Komite Üyesi

Doç. Dr. Cevher GÜNDOĞDU HIZLIATEŞ

Tez İzleme Komite Üyesi

Doç. Dr. Nesimi ULUDAĞ

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Sinan AKGÖL

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Okan FISTIKOĞLU

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Danışmanım olarak tez konumu belirleyen, çalışmalarımın her aşaması boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, yardımını 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. Yurdanur AKGÜL' e ve Doç. Dr. Cevher GÜNDOĞDU HIZLIATEŞ' e teşekkürlerimi sunarım.

Akademik personel olarak görevimi sürdürdüğüm Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümüne ve Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Fakültesi yönetimine manevi desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım süresince bana destek olan, organik kimya laboratuvarında çalışan tüm arkadaşlarıma, ayrıca bilgi alışverişinde bulunduğum sayın Öğr. Gör. Dr. Taşkın MUMCU' ya ve Araş. Gör. Volkan AKYILDIZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu süreçte beni yalnız bırakmayan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta sevgili eşim Burcu ÖNCÜOĞLU olmak üzere aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Serkan ÖNCÜOĞLU

POTANSİYEL ANTI-TÜMÖR AKTİFLİĞİNE SAHİP YENİ ELLİPTİSİN VE OLİVASİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

ÖZ

Alkaloitler bitkiler tarafından doğal olarak sentezlenen, heterosiklik yapısında heteroatom olarak azot içeren, bazik karaktere sahip kimyasal bileşiklerdir. Büyük ölçüde farmakolojik etkilere sahip olan bu bileşikler ilk olarak 1805 yılında Serturmer ile dikkatleri üzerine çekmiş olsalar da günümüzde birçok kişinin çalışma alanını oluşturmaktadırlar. Elliptisin ve Olivasin alkaloitleri pİRİDO[4,3-b]karbazol yapısını barındıran ve antitümör aktiviteye sahip olan önemli bileşiklerdir. Karbazoller; konjuge yapıda olmaları, elektron donör olmaları ayrıca çözünebilir yapıların, halkalı yapıya geçişini kolaylaştırması gibi özellikleri vardır. Karbazol molekülü ile pİRİDİN molekülü bağ yaptıklarında pİRİDOKARBAZOL olarak adlandırılan bileşik meydana gelir. PİRİDOKARBAZOL bileşikleri ilk olarak bitkilerden izole edilmiştir. Alkaloit sınıfında olan bu bileşiklerin biyolojik aktiflikleri, yapılan birçok çalışmada ortaya çıkmış ve sayısız yeni türevler sentezlenerek literatüre eklenmiştir. PİRİDOKARBAZOL bileşiklerinin DNA yapısına girmelerinden dolayı ilaç tasarımı için uygun bir iskelet oluşturduğu düşünülmektedir. PİRİDOKARBAZOL bileşiklerinden Elliptisin ve Olivasinin de yüksek oranda antitümör özellikleri bilinmektedir. Bu çalışmada, yeni sentetik yol kullanarak pİRİDO[4,3-b]karbazol ve pİRİDO[3,4-b]karbazol iskeletlerinin oluşumu denenmiştir. OktahidropİRİDO[3,4-b]karbazol türevi sentezi gerçekleştirilmiş, ayrıca birçok tetrahidrokarbazol türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve QTOF (MS) spektrofotometre cihazları ile aydınlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: Alkaloit, karbazol, pİRİDOKARBAZOL, elliptisin, olivasin

SYNTHESIS OF POTENTIAL ANTI-CANCER NEW ELLIPTICINE AND OLIVACINE DERIVATIVES

ABSTRACT

Alkaloids are chemical compounds with basic character, naturally synthesized by plants, containing nitrogen as heteroatoms in their heterocyclic structure. Although these compounds, which have largely pharmacological effects, first attracted attention with Serturmer in 1805, they are the field of study of many people today. Ellipticin and Olivacine alkaloids are important compounds that have pyrido[4,3-b]carbazole structure and have antitumor activity. Carbazoles; They have properties such as being conjugated, being an electron donor, and facilitating the transition of soluble structures to the ring structure. When the carbazole molecule and the pyridine molecule bond, the compound called pyridocarbazole is formed. Pyridocarbazole compounds were first isolated from plants. The biological activities of these compounds, which are in the alkaloid class, have emerged in many studies and numerous new derivatives have been synthesized and added to the literature. It is thought that pyridocarbazole compounds form a suitable framework for drug design because they enter the DNA structure. Ellipticin and Olivacine, which are pyridocarbazole compounds, are also known to have high antitumor properties. In this study, we tried the formation of pyrido[4,3-b]carbazole and pyrido[3,4-b]carbazole skeletons using the new synthetic route. Synthesis of octahydropyrido[3,4-b]carbazole derivative was carried out. In addition, many tetrahydrocarbazole derivatives were synthesized. The structures of the synthesized compounds were elucidated with FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and QTOF (MS) spectrophotometer devices.

Keywords: Alkaloid, carbazole, pyridocarbazole, ellipticine, olivacine

İÇİNDEKİLER

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

BÖLÜM 1 - GİRİŞ.....1

1.1 Alkaloitler ve Genel Özellikleri	1
1.2 Alkaloitlerin Tarihteki Yeri	2
1.3 Alkaloitlerin Bitkilerden Elde Edilmesi ve Saflaştırılması.....	4
1.4 Alkaloitlerin Adlandırılması	5
1.4.1 Fizyolojik Etkilerine Göre	5
1.4.2 İzole Edildiği Kaynağa Göre	6
1.4.3 Bulunan Bölgeye veya Bulan Şahısa Göre.....	6
1.5 Alkaloitlerin Sınıflandırılması	6
1.5.1 Biyogenetik Sınıflandırma.....	6
1.5.2 Farmakolojik Sınıflandırma.....	7
1.5.3 Taksonomik Sınıflandırma	7
1.5.4 Kimyasal Sınıflandırma.....	8
1.5.4.1 Heterosiklik Olmayan Alkaloitler	8
1.5.4.2 Heterosiklik Alkaloitler	9
1.5.4.2.1 Prolidin Alkaloitleri.....	9
1.5.4.2.2 Piridin-Piperidin Alkaloitleri	9
1.5.4.2.3 Tropan Alkaloitleri	10
1.5.4.2.4 Histamin, İmidazol ve Guanidin Alkaloitleri	11
1.5.4.2.5 Kinolin Alkaloitleri	12
1.5.4.2.6 İzokinolein Alkaloitleri	12
1.5.4.2.7 Kinazolin Alkaloitleri.....	13

1.5.4.2.8 Benzoksazin ve Benzoksazol Alkaloitleri	13
1.5.4.2.9 Pirolizidin Alkaloitleri.....	14
1.5.4.2.10 İndolizidin Alkaloitleri	14
1.5.4.2.11 Kinolizidin Alkaloitleri.....	14
1.5.4.2.12 İndol Alkaloitleri	15
1.6 İndol Alkaloitlerinin Çeşitleri	15
1.6.1 İndolaminler.....	16
1.6.2 Harman Alkaloitleri	16
1.6.3 Elliptisin Alkaloitleri.....	16
1.6.4 Rauwolfia Alkaloitleri.....	17
1.6.5 Oksindol Alkaloitleri.....	18
1.6.6 Aspidosperma Alkaloitleri.....	18
1.6.7 Vinka Alkaloitleri	19
1.6.8 Striknos Alkaloitleri	20
1.6.9 Karbazol Alkaloitleri.....	20
1.7 Elliptisin Tipi Alkaloitler	21
1.7.1 Elliptisin ve Türevlerinin Antitümör Aktivlikleri	23
1.8 Literatürde Elliptisin ve Olivasin Türevleri İçin Sentez Yolları	27
1.8.1 B Tipi Sentez	28
1.8.2 C Tipi Sentez	28
1.8.3 B+C Tipi Sentez.....	28
1.8.4 D Tipi Sentez	33
1.9 Çalışmanın Amacı	35

BÖLÜM 2 – MATERYAL VE YÖNTEM.....36

2.1 Çalışmanın Genel Şeması ve Sentez Planları	36
2.1.1 Sentez Planı 1.....	37
2.1.2 Sentez Planı 2.....	38
2.1.3 Sentez Planı 3.....	39
2.2 Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar	39
2.3 Deneysel Kısım	40

2.3.1 Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karboksilat (2) Bileşiminin Sentezi	40
2.3.2 Etil - 1 - okso-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol - 3 - karboksilat (3) Bileşiminin Sentezi.....	40
2.3.3 Etil 2-hidroksi-2-(3-metil-1-okso-3,4-dihidro-1H-karbazol-2-(9H)ilidene)asetat (4) Bileşiminin Sentezi.....	41
2.3.4 Etil 2 - (2-etoksi-2-oksoetil) - 1 - okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (5) Bileşiminin Sentezi	42
2.3.5 2 - (Karboksimetil) - 1 - okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilik asit (6) Bileşiminin Sentezi.....	43
2.3.6 Metil 2-siyano-2-(3-okso-siklohegzil)asetat (9) Bileşiminin Sentezi	43
2.3.7 2-(3-okso-siklohegzil)asetonitril (10) Bileşiminin Sentezi.....	44
2.3.8 2 - (2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il)asetonitril (11) Bileşiminin Sentezi	44
2.3.9 2 - (4-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il)asetonitril (12) Bileşiminin Sentezi	45
2.3.10 2 - (9 - metil - 4 - okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol - 2 - il)asetonitril (13) Bileşiminin Sentezi	46
2.3.11 (2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metanol (16) Bileşiminin Sentezi .	46
2.3.12 (2,3,4,9-tetrahidro - 1H – karbazol - 3 - il)metil 4 - metilbenzensülfonat (17) Bileşiminin Sentezi.....	47
2.3.13 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril (18) Bileşiminin Sentezi	47
2.3.14 2-(1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril (19) Bileşiminin Sentezi	48
2.3.15 2 - (9-metil - 1 - okso-2,3,4,9-tetrahidro - 1H – karbazol - 3 - il)asetonitril (20) Bileşiminin Sentezi	49
2.3.16 Metil 3 - (siyanometil) - 9 - metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-karboksilat (21) Bileşiminin Sentezi	49
2.3.17 11 - hidroksi - 10 - metil - 2,3,4,4a,5,10 - heksahidro - 1H - pido[3,4 - b]karbazol -1-on (22) Bileşiminin Sentezi	50
2.3.18 11 - hidroksi - 10-metil - 2,3,4,4a,5,10,11,11a - oktahidro -1H- pido[3,4- b]karbazol-1-on (23) Bileşiminin Sentezi	51

BÖLÜM 3 - SONUÇLAR.....52

3.1 Yapısal Analiz Sonuçları52

3.1.1 Etil - 1,2,3,4 – tetrahidrokarbazol - 3 - karboksilat (2) Bileşiğinin Yapısal Verileri.....52

3.1.2 Etil - 1 - okso - 1, 2, 3, 4 - tetrahidrokarbazol - 3 - karboksilat (3) Bileşiğinin Yapısal Verileri.....55

3.1.3 Etil 2 -hidroksi-2-(3-metil-1-okso-3,4-dihidro-1H-karbazol-2-(9H)ilidene)asetat (4) Bileşiğinin Yapısal Verileri.....57

3.1.4 Etil 2 - (2 - etoksi - 2 - oksoetil) -1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (5) Bileşiğinin Yapısal Verileri.....59

3.1.5 2 - (Karboksimetil) - 1 - okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilik asit (6) Bileşiğinin Yapısal Verileri61

3.1.6 2 - (9-metil - 4 - okso - 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il)asetonitril (13) Bileşiğinin Yapısal Verileri63

3.1.7 2 - (9-metil - 1 - okso - 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril (20) Bileşiğinin Yapısal Verileri65

3.1.8 Metil 3 - (siyanometil) - 9 - metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-karboksilat (21) Bileşiğinin Yapısal Verileri70

3.1.9 11- hidroksi-10-metil-2,3,4,4a,5,10-heksahidro-1H-pirido[3,4-b]karbazol-1-on (22) Bileşiğinin Yapısal Verileri.....75

3.1.10 11 - hidroksi -10 - metil - 2,3,4,4a,5,10,11,11a -oktahidro-1H-pirido[3,4-b]karbazol-1-on (23) Bileşiğinin Yapısal Verileri78

BÖLÜM 4 - DEĞERLENDİRME.....84

KAYNAKLAR.....86

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1 a) Baldıran otu b) Kına kına ağacı kabukları.....	3
Şekil 1.2 a) Vinblastin kutu b) Vinblastin yapısı.....	3
Şekil 1.3 Alkaloidlerin ayrılması.....	5
Şekil 1.4 Nikotin.....	6
Şekil 1.5 a) Efedrin b) Meskalin.....	8
Şekil 1.6 a) Higrin b) Kuskohigrin	9
Şekil 1.7 Koniin.....	9
Şekil 1.8 Hiyosiyamin.....	10
Şekil 1.9 Atropin.....	10
Şekil 1.10 Skopolamin	10
Şekil 1.11 Dimerik tropan alkaloidi.....	11
Şekil 1.12 Pilocarpidine	11
Şekil 1.13 a) Balon balığı b) Tetrodotoksin	11
Şekil 1.14 Kinolin.....	12
Şekil 1.15 a) Morfin b) Berberin	12
Şekil 1.16 a) Vasisin b) Glomerin	13
Şekil 1.17 a) Adhatoda vasica bitkisi b) Glomeris marginata kırkayaklısı.....	13
Şekil 1.18 DİBOA.....	14
Şekil 1.19 Danaidon.....	14
Şekil 1.20 a) İndolizidin b) Swainsonine	14
Şekil 1.21 a) Lupinin b) Sistisin	15
Şekil 1.22 a) İndol b) İzindol.....	15
Şekil 1.23 a) Triptofan b) Serotonin	16
Şekil 1.24 Harmalin	16
Şekil 1.25 a) Ellipticine b) Olivacine.....	17
Şekil 1.26 Reserpin	17
Şekil 1.27 Yohimbin	18
Şekil 1.28 a) Gelsemin b) Mitraphyllin	18
Şekil 1.29 a) Aspidospermin b) Vindolinin	18
Şekil 1.30 Vinblastin.....	19

Şekil 1.31 a) Vindesin b) Vinkristin	19
Şekil 1.32 a) Sitriknin b) Brusin	20
Şekil 1.33 Karbazol.....	20
Şekil 1.34 Murryanin.....	21
Şekil 1.35 a) Mukolidin b) Mukolin	21
Şekil 1.36 Mukolidin ve Mukolin'in toplam sentezi	21
Şekil 1.37 Karbazol ve Piridin molekülleri.....	22
Şekil 1.38 Ochrosia elliptica bitkisi.....	22
Şekil 1.39 a) Elliptisin b) Olivasin	23
Şekil 1.40 Topoizomerazların DNA üzerindeki işlevleri.....	24
Şekil 1.41 Celiptium yapısı	25
Şekil 1.42 Telomerik DNA'ya elliptisin bağlanması.....	26
Şekil 1.43 Hücreler bölünme geçirdikçe telomerlerin kısalması.....	27
Şekil 1.44 Elliptisin halka oluşumu tipleri	28
Şekil 1.45 Stillwell ve Woodward grubunun sentez planı	29
Şekil 1.46 Gouyette ve çalışma grubunun sentez planı	30
Şekil 1.47 Miller ve çalışma grubunun sentez planı.....	31
Şekil 1.48 Bergman tarafından geliştirilen C tipi sentez planı.....	31
Şekil 1.49 Differding ve Ghosez'in B+C tipi sentez planı	32
Şekil 1.50 Husson ve grubunun D tipi sentez planı (9-Metoksi olivasin eldesi)	33
Şekil 1.51 Husson ve grubunun D tipi sentez planı (Elliptisin eldesi)	34
Şekil 1.52 Ergün ve arkadaşlarının D tipi sentez planı	35
Şekil 2.1 Sentez planı 1	37
Şekil 2.2 Sentez planı 2	38
Şekil 2.3 Sentez planı 3	39
Şekil 2.4 Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karboksilat bileşiğinin sentez basamağı .	40
Şekil 2.5 Etil - 1 - okso - 1,2,3,4 - tetrahidrokarbazol - 3 - karboksilat bileşiğinin sentez basamağı	40
Şekil 2.6 Etil 2 - hidroksi - 2-(3-metil-1-okso-3,4-dihidro-1H-karbazol-2-(9H)ilidene) asetat bileşiğinin sentez basamağı.....	41
Şekil 2.7 Etil 2 - (2 - etoksi - 2 - oksoetil) - 1 - okso - 2,3,4,9 – tetrahidro - 1H -karbazol-3-karboksilat bileşiğinin sentez basamağı	42

Şekil 2.8 2-(Karboksimetil)-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilik asit bileşiğinin sentez basamağı	43
Şekil 2.9 Metil 2-siyano-2-(3-oksosiklohegzil)asetat bileşiğinin sentez basamağı....	43
Şekil 2.10 2-(3-oksosiklohegzil)asetonitril bileşiğinin sentez basamağı	44
Şekil 2.11 2 - (2,3,4,9 - tetrahidro - 1H - karbazol - 2 - il)asetonitril bileşiğinin sentez basamağı	44
Şekil 2.12 2 -(4-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il)asetonitril bileşiğinin sentez basamağı.....	45
Şekil 2.13 2 - (9 - metil - 4-okso - 2,3,4,9 - tetrahidro - 1H - karbazol - 2 - il)asetonitril bileşiğinin sentez basamağı.....	46
Şekil 2.14 (2,3,4,9 – tetrahidro -1H-karbazol-3-il)metanol bileşiğinin sentez basamağı	46
Şekil 2.15 (2,3,4,9 - tetrahidro - 1H - karbazol - 3 - il)metil 4-metilbenzensülfonat bileşiğinin sentez basamağı	47
Şekil 2.16 2 - (2,3,4,9 - tetrahidro - 1H – karbazol - 3 - il)asetonitril bileşiğinin sentez basamağı	47
Şekil 2.17 2 - (1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril bileşiğinin sentez basamağı.....	48
Şekil 2.18 2 - (9 - metil - 1 - okso - 2,3,4,9 - tetrahidro - 1H - karbazol - 3 - il)asetonitril bileşiğinin sentez basamağı.....	49
Şekil 2.19 Metil 3 - (siyanometil) - 9 - metil - 1 - okso -2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-karboksilat bileşiğinin sentez basamağı	49
Şekil 2.20 11 - hidroksi - 10 - metil - 2,3,4,4a,5,10 - heksahidro - 1H - pirido[3,4 - b]karbazol-1-on bileşiğinin sentez basamağı	50
Şekil 2.21 11 - hidroksi - 10 - metil - 2,3,4,4a,5,10,11,11a - oktahidro - 1H -pirido[3,4- b]karbazol-1-on bileşiğinin sentez basamağı	51
Şekil 3.1 (2) bileşiği.....	52
Şekil 3.2 Etil - 1,2,3,4 - tetrahidrokarbazol - 3 - karboksilat (2) Bileşiğinin FT - IR Spektrumu	53
Şekil 3.3 Etil - 1,2,3,4 - tetrahidrokarbazol - 3 - karboksilat (2) Bileşiğinin ¹ H - NMR Spektrumu.....	54
Şekil 3.4 (3) bileşiği.....	55

Şekil 3.5 Etil - 1 - okso - 1,2,3,4 - tetrahidrokarbazol - 3 - karboksilat (3) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	56
Şekil 3.6 (4) bileşiği.....	57
Şekil 3.7 Etil 2 - hidroksi - 2 - (3-metil-1-okso-3,4-dihidro-1H-karbazol-2-(9H)ilidene) asetat (4) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	58
Şekil 3.8 (5) bileşiği.....	59
Şekil 3.9 Etil 2 - (2 - etoksi - 2 - oksoetil) - 1 - okso - 2,3,4,9 - tetrahidro - 1H-karbazol -3-karboksilat (5) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	60
Şekil 3.10 (6) bileşiği.....	61
Şekil 3.11 Etil 2 - (Karboksimetil) - 1 - okso-2,3,4,9-tetrahidro - 1H – karbazol - 3 - karboksilik asit (6) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	62
Şekil 3.12 (13) bileşiği	63
Şekil 3.13 2 - (9 - metil - 4 - okso - 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il)asetonitril (13) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	64
Şekil 3.14 (20) bileşiği	65
Şekil 3.15 2 - (9 - metil - 1 - okso - 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril (20) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	66
Şekil 3.16 2 - (9-metil - 1 - okso - 2,3,4,9 - tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril (20) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	67
Şekil 3.17 2 - (9 - metil - 1 - okso - 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril (20) Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu	68
Şekil 3.18 2 - (9 - metil - 1 - okso - 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril (20) Bileşiğinin HR-MS Spektrumu	69
Şekil 3.19 (21) bileşiği	70
Şekil 3.20 Metil 3 - (siyanometil) - 9 - metil - 1 - okso - 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-karboksilat (21) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	71
Şekil 3.21 Metil 3 - (siyanometil) - 9 - metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-karboksilat (21) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	72
Şekil 3.22 Metil 3 - (siyanometil) - 9 - metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-karboksilat (21) Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	73
Şekil 3.23 Metil 3 - (siyanometil) - 9 - metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-karboksilat (21) Bileşiğinin HR-MS Spektrumu.....	74

Şekil 3.24 (22) bileşiği	75
Şekil 3.25 11 - hidroksi-10-metil-2,3,4,4a,5,10-heksahidro-1H-pirido[3,4-b]karbazol-1-on (22) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	76
Şekil 3.26 11 - hidroksi-10-metil-2,3,4,4a,5,10-heksahidro-1H-pirido[3,4-b]karbazol-1-on (22) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	77
Şekil 3.27 (23) bileşiği	78
Şekil 3.28 11 - hidroksi - 10 - metil - 2,3,4,4a,5,10,11,11a - oktahidro - 1H - pirido[3,4-b]karbazol-1-on (23) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	79
Şekil 3.29 11 - hidroksi - 10 - metil - 2,3,4,4a,5,10,11,11a - oktahidro - 1H - pirido[3,4-b]karbazol-1-on (23) Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	80
Şekil 3.30 11 - hidroksi - 10 - metil - 2,3,4,4a,5,10,11,11a - oktahidro - 1H - pirido[3,4-b]karbazol-1-on (23) Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	81
Şekil 3.31 11 - hidroksi - 10 - metil - 2,3,4,4a,5,10,11,11a - oktahidro - 1H - pirido[3,4-b]karbazol-1-on (23) Bileşiğinin HR-MS Spektrumu	82
Şekil 3.32 11 - hidroksi - 10 - metil - 2,3,4,4a,5,10,11,11a - oktahidro - 1H - pirido[3,4-b]karbazol-1-on (23) Bileşiğinin COSY Spektrumu	83
Şekil 4.1 Elliptisin türevlerinin sentez stratejisi	84

BÖLÜM BİR

GİRİŞ

1.1 Alkaloitler ve Genel Özellikleri

Alkaloitlerin bilim insanları tarafından kabul edilmiş olan net bir tanımı yoktur. Elbette bunun sayısız sebebi vardır. Bu sebeplerin başlıcaları ise alkaloitlerin yapısal olarak geniş spektrumda olmaları, kimyasal yapıları benzer olmalarına rağmen farklı fizyolojik etkiler göstermeleri ve izole edildikleri kaynakların farklı biyolojik türde olmalarıdır.

Her ne kadar kesin bir tanımı olmasa da alkaloitlerin kullanım alanlarına göre tanımları vardır. Ancak temel tanım olarak inceleyecek olursak alkaloit terimi ilk kez 1819 yılında Alman eczacı W.Meissner tarafından alkali benzeri madde olarak tanımlanmıştır (Hesse, M., çev., 2002). Winterstein ve Trier' e göre az ya da çok toksik etkiye sahip olan ve merkezi sinir sistemine etkisi bulunan, kimyasal yapım süreçlerinde temel görevlere sahip olan, aminoasit veya türevlerinden sentezlenebilen ve azot içeren heterosiklik yapıya sahip bileşiklerdir.

Sağlıkçılara göre alkaloit terimi bitkisel ya da hayvansal kökenli, karmaşık yapıya sahip azotlu maddelerin bir grubudur. Biyologlar açısından ise alkaloitler saf ve olağan dışı doğal ürünlerdir (Aniszewski, 2007). Çalışma alanı alkaloit olanlar açısından alkaloitler, yapılarında azot atomu bulunduran, farmakolojik etkilere sahip olan ve biyolojik aktivite içeren heterosiklik bileşiklerdir. Kimyagerlere göre ise alkaloitler güçlü fizyolojik aktivitesi olan genellikle toksik ve bazik özellikteki büyük molekül kütleli azotlu heterosiklik bileşiklerdir (Aniszewski, 2007).

Alkaloitlerin çoğu bir kiral merkeze sahiptir. Bunların birçoğu polarize ışığı sola çeviren levo formundadır. Ancak koni gibi sağa çevirenler de mevcuttur. Burada dikkat edilmesi gereken konu izomerlerden L formu fizyolojik etki gösterirken D formunun fizyolojik etki göstermeme olasılığıdır. Bu yüzden sentez basamaklarında seçimli reaksiyonlar önem taşır.

Bitkilerin çoğunlukla yaprak ve köklerinde yüksek miktarlarda alkaloit bulunurken kabuklarında ve tohumlarında ise daha az miktarlarda alkaloit bulunmaktadır.

Görüldüğü gibi hayatımızın içerisinde olan alkaloidler bilim dalları için araştırma konusudur. Biyoloji, tıp ve kimya birbirinden ayrı bilimler olmalarına rağmen, alkaloid konusunda gerçekleştirilen çalışmalar, alkaloidlerin doğada çok önemli role sahip oldukları sonucunu ortaya koymuşlardır.

1.2 Alkaloidlerin Tarihteki Yeri

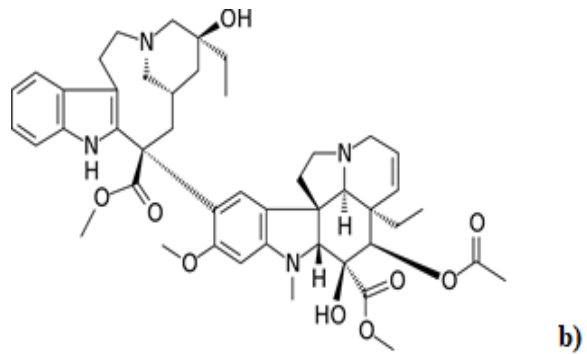
Alkaloidler, eski zamanlardan beri biyolojik aktiviteye sahip oldukları bilinen maddelerdir. Ancak tam olarak tanımları yapılmasa da insanlık tarihini birçok yönden etkilemişlerdir. Alkaloidler insanlığın ilk tarihlerinden itibaren, hastalıkların tedavisinde bitkisel ilaç olarak, savaşlarda ve avcılıkta oklar yardımıyla zehirli silahlar olarak ayrıca ticaret için alışverişte kullanılacak mal olarak görev üstlenmişlerdir. Bitkilerden izole edilen alkaloidler, sadece sağlık alanında kullanılmalarının yanında simyacılar tarafından büyü ve iksir yapımında da kullanılmıştır. Bunlara ek olarak bazı alkaloidler, halusinojenik etki amacıyla insanlığa hizmet etmiştir. Mitolojide bile şarap ve afyon içeren içeceklerden bahsedilmiştir. Daha sonraki yıllarda ise bu içeceklere benzer içecekler, askerlere cesaret sağlaması amacıyla kullanılmıştır.

Alkaloidler ile ilgili bilgiler içeren en eski yazılar M. Ö. 2700 yıllarına dayanmaktadır. *Ephedra chinensis* bitkisi kullanılarak hazırlanan ekstraktlar o tarihlerde tedavi amaçlı kullanılmışlardır. Adı geçen bu bitki efedrin alkaloidi içermektedir. M.Ö. 1600 yıllarına gelindiğinde ise Mısır'da birçok tıbbi amaçlı kullanılan bitki ya da ilaç olmuştur (Guggisberg ve Hesse, 2009). Görüldüğü üzere insanlar alkaloidlerden bazen bilinçli bazen de bilinçsiz olarak yararlanmışlardır. Dünya çapında tanınan Yunan filozof Sokrates M. Ö. 399 yılında baldıran otunun içerdiği alkaloidten zehirlenerek ölmüştür. Yeniçağın başlarında tüm Dünyada özellikle de Avrupada sıtma hastalığı yayılmaktaydı. Kina kina bitkisinin kabukları sıtma hastalığının tedavisinde kullanılmıştır. 1820 yılında ise kinin alkaloidi ilk kez kina kina bitkisinden izole edilmiştir (Pelletier, 1970).



Şekil 1.1 a) Baldıran otu b) Kına kına ağacı kabukları

Görüldüğü üzere alkaloidler insanlık tarihinde birçok şekilde kullanılmaktaydı. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte yöntemler ve cihazlar geliştirilmiştir. Gelişen yöntemler ve cihazlar kullanılarak alkaloidler, insanlık için olumlu gelişmelere öncülük etmişlerdir. Özellikle 1950’li yıllardan sonra çağın en önemli hastalığı haline gelen kansere karşı kullanılan alkaloidler, antikanser özelliği göstermeleri nedeniyle o yıllardan günümüze ilgiyi üstlerine çekmişlerdir. Vinka alkaloid grubundan vinblastin kullanılarak sentezlenen ilaçların hücre bölünmesini inhibe ederek kanserli hücrelerin yayılımını önlemesi ve çeşitli kanser türleri üzerinde etkili olması alkaloid araştırmalarının artmasına neden olmuştur (Sarker ve Nahar, 2007). Bu araştırmalar zamanla artmış ve alkaloidlerin başka özellikleri de incelenmiş, bu incelemeler sonucunda ise alkaloidlerin antikanser özelliklerinin yanı sıra antiviral ve antiaging özelliklerinin de bulunduğu görülmüştür.



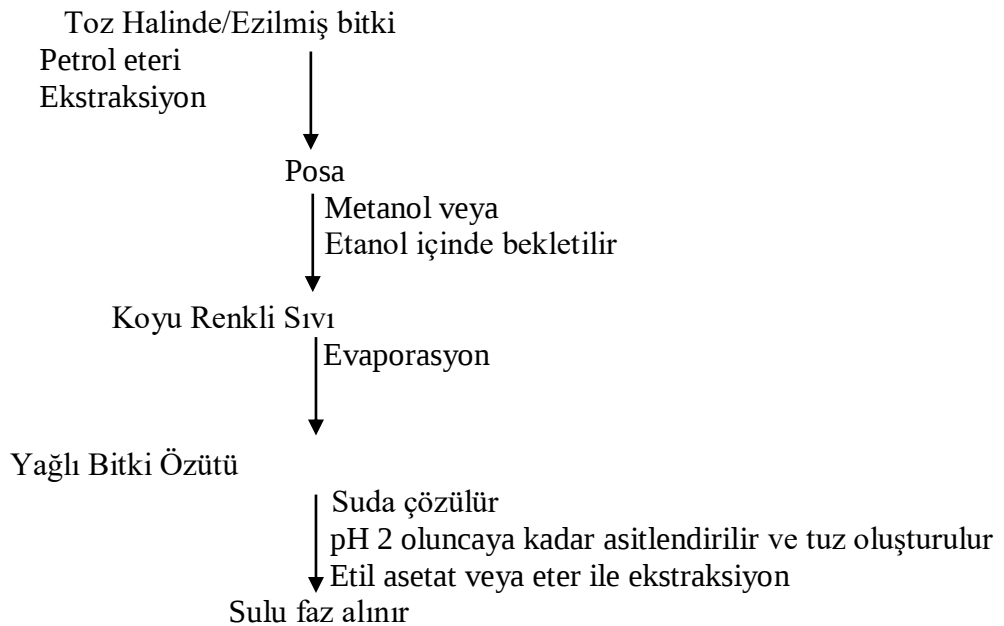
Şekil 1.2 a) Vinblastin kutu b) Vinblastin yapısı

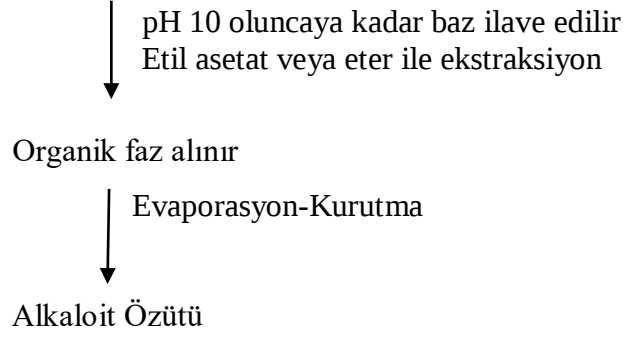
1.3 Alkaloitlerin Bitkilerden Elde Edilmesi ve Saflaştırılması

Alkaloitleri elde etmenin en iyi yolu bitlerden izole etmektir. Çünkü bitkiler alkaloitler bakımından oldukça zengindir. Ancak bitkilerden izole etme işlemi oldukça zor ve zaman alıcı bir yöntemdir. Çünkü bitkiler, yapılarında alkaloitlerin yanında sayısız türde doğal bileşik içerirler. Bitkilerde çok fazla türde doğal bileşik olması izolasyon tekniğini elbette zorlaştırmaktadır. Ancak alkaloitlerin yapısı oldukça karmaşık ve molekül yapıları oldukça büyüktür. Bu özelliklerinin yanında alkaloitlerin çok fazla fonksiyonel grup içermeleri ve farklı türde halkalı yapıya sahip olmaları çözünürlüklerini farklı kılar, bu da izolasyon işleminde avantaj sağlamaktadır. Bir bitki alkaloit açısından incelenecekse yapılması gereken ilk işlem bitkinin alkaloit içerip içermediğinin belirlenmesidir. Bu işlem için Marquis, Erdmann, Mayer ve Hager indikatörleri kullanılabilir. Bu indikatörler alkaloit varlığında çeşitli yapılarda çökelek oluştururlar. Örneğin;

- i. Erdmann Testi (derişik HNO_3 değişik renkler)
- ii. Marquis Testi (derişik HCHO , değişik renkler)
- iii. Hager Testi (sarı renk)
- iv. Mayer Testi (krem-açık sarı)

bu işlemler yapıldıktan sonra bitkinin alkaloit içerip içermediği anlaşılır ve devamında bitki kurutmaya alınır. Kurutulduktan sonra bitki dövölerek toz haline getirilir. Toz haline getirilmiş bitkiye ise aşığıdaki işlemler uygulanır.





Şekil 1.3 Alkaloitlerin ayrılması

Bitkiler kendine özgü birçok doğal bileşik içerir. İçerdikleri alkaloit yukarıdaki yöntemler kullanılarak izole edilir ancak bu alkaloiti saflaştırmak gerekir. Saflaştırmak için ekstraksiyon ve kromatografi gibi yöntemler kullanılır (Bhat, Nagasampagi ve Sivakumar, 2006). Eğer bu yöntemler yetersiz kalırsa işlemler tekrarlanır.

1.4 Alkaloitlerin Adlandırılması

Alkaloitlerin yapıları çok karmaşık ve büyük iskelete sahip oldukları için belirli bir adlandırması yoktur. İlk olarak 19. yy. da keşfedilen alkaloitlerin yapısı bilinmiyordu. Daha sonraki zamanlarda yapıları aydınlatılmıştır. Ancak moleküllerin büyük ve karmaşık olması alkaloitlerin sistematik olarak adlandırma konusunu engellemiştir. Bu konu üzerine sürekli çalışmalar yapılmış ve bunların sonucunda çok sistematik olmasa da alkaloitleri adlandırma konusunda birkaç düşünce geliştirilmiştir.

1.4.1 Fizyolojik Etkilerine Göre

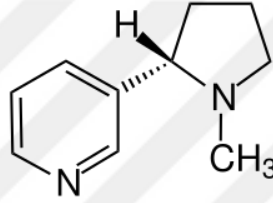
Alkaloitlerden bazıları fizyolojik etkilerine göre isimlendirilmiştir. Örneğin rüya tanrısı Morpheus'un isminden esinlenerek morfin alkaloiti adlandırılmıştır. Ayrıca Yunanca'da kusmak anlamında olan "emetikos" kelimesi emetin alkaloitinin adlandırılmasına ışık tutmuştur.

1.4.2 İzole Edildiği Kaynağa Göre

Alkaloitler izole edildikleri bitki ailesine göre isimlendirilebilirler. Örnek olarak punarnavin, efedrin verilebilir.

1.4.3 Bulunan Bölgeye veya Bulan Şahısa Göre

Tasmanın alkaloitinin izole edildiği Aristotelia peduncularis bitkisi Tazmanyada yetişmektedir. Nikotin alkaloiti ise ismini Portekizde görev yapan Fransız diplomat Jean Nicot de Villemain'den almıştır.



Şekil 1.4 Nikotin

1.5 Alkaloitlerin Sınıflandırılması

Sayıları on binleri bulan alkaloitleri sınıflandırmak, konu ile ilgili araştırmaları sistematik hale getirmek için oldukça yararlıdır.

1.5.1 Biyogenetik Sınıflandırma

Canlı organizmalar içerisinde sentezlenmiş olan alkaloitlerin biyolojik açıdan dayandığı temeller dikkate alınarak yapılan bir sınıflandırmadır. Kısaca aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir.

1- Gerçek Alkaloitler: Yapılarında amino asit ve türevleri içeren alkaloitlerdir (Aniszewski, 2007).

2- Protoalkaloitler: Tirozin ve Triptofan türevleridir. Yapısındaki azot atomu halkasal yapının dışında yer alır.

3- Psödoalkaloitler: Aminoasitlerin sentez veya yıkım aşamasında türevlenerek oluşabilirler. Yapıları terpen veya steroidal kısımları içerir.

1.5.2 Farmakolojik Sınıflandırma

Daha çok tıp ve kimya alanında kullanılan sınıflandırma türüdür. İlaçlarda kullanılan alkaloitlerin canlı metabolizmasına olumlu ve olumsuz etkilerine göre sınıflandırması yapılır. İlaçlardaki olumsuz etkilerin azaltılması için yapılan çalışmalara kolaylık sağlar. Farmakolojik olarak yapılan sınıflandırmalara örnekler aşağıdaki gibidir.

- 1- Narkotik analjezik ve hipnotik etkili alkaloitler. Örnek: Morfin, kodein
- 2- Merkezi sinir sistemini uyarıcı alkaloitler. Örnek: Kafein, striknin
- 3- Antitüssif ve kardiyak etkili alkaloitler. Örnek: Noskapin, efedrin
- 4- Anti-hipertansif alkaloitler. Örnek: Rezerpin
- 5- Midriatik alkaloitler. Örnek: Atropin
- 6- Miyotik alkaloitler. Ör: Pilocarpin
- 7- Düz kas gevşetici alkaloitler. Ör: Papaverin
- 8- İskelet kası gevşetici alkaloitler. Ör: d-tubokurarin
- 9- Anti-neoplastik alkaloitler. Ör: Vinkristin, vinblastin
- 10- Antimikrobiyal. Ör: Berberin

1.5.3 Taksonomik Sınıflandırma

İzole edilen alkaloitin kaynağının bağlı olduğu familya ve türe göre yapılan sınıflandırmadır. Taksonomik olarak yapılan sınıflandırmalara örnekler kısaca aşağıdaki gibidir.

- 1- Dogbane Bitki Familyası (Apocynaceae)
- 2- Aster Bitki Familyası (Asteraceae)
- 3- Logan Bitki Familyası (Loganiaceae)
- 4- Poppy Bitki Familyası (Papaveraceae)
- 5- Citrus Bitki Familyası (Rutaceae)
- 6- Nightshade Bitki Familyası (Solanaceae)

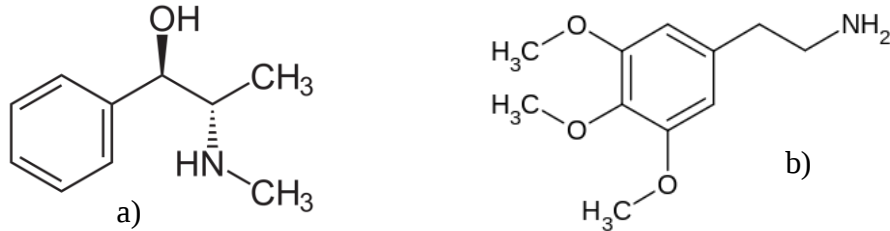
- 7- Coca Bitki Familyası (Erythroxylaceae)
- 8- Borage Bitki Familyası (Boraginaceae)
- 9- Legume Bitki Familyası (Fabaceae)
- 10- Monseed Bitki Familyası (Menispermaceae)
- 11- Berberry Bitki Familyası (Berberidaceae)
- 12- Buttercup Bitki Familyası (Ranunculaceae)
- 13- Lily Bitki Familyası (Liliaceae)
- 14- Coffee Bitki Familyası (Rubiaceae)
- 15- Amaryllis Bitki Familyası (Amaryllidaceae)
- 16- Oleaster Bitki Familyası (Elaegnaceae)
- 17- Caltrop Bitki Familyası (Zygophyllaceae)
- 18- Mantarlar
- 19- Yosun Türleri
- 20- Fungus ve Bakteriler
- 21- Hayvansal Organizmalar

1.5.4 Kimyasal Sınıflandırma

Genellikle heterosiklik yapıda olan alkaloitler içerdikleri azot atomunun halka içinde veya halka dışında olmasına göre sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırmalara örnekler kısaca aşağıdaki gibidir.

1.5.4.1 Heterosiklik Olmayan Alkaloitler

Azot atomu halkanın dışında olan alkaloit çeşididir.



Şekil 1.5 a) Efedrin b) Meskalin

1.5.4.2 Heterosiklik Alkaloitler

Yapılarında bulunan azot atomunun halka sisteminin içinde olduğu alkaloitlerdir.

1.5.4.2.1 Pirolidin Alkaloitleri. Bir tane azot atomu ve dört tane karbon atomu içeren pirolidin halkası, amino asitler başta olmak üzere birçok doğal bileşik yapısında bulunur. Pirolidin halkaları genellikle ilaç aktif madde olarak kullanılırlar.

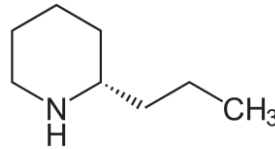
Pirolidin halkası içeren başlıca alkaloitlere higrin ve kuskohigrin örnek olarak verilebilir.



Şekil 1.6 a) Higrin b) Kuskohigrin

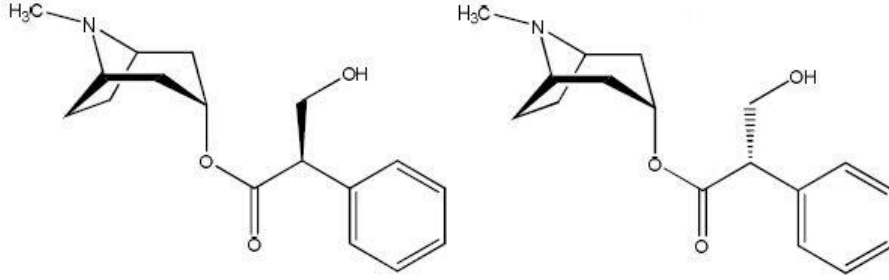
Higrin, birçok farmakolojik bileşiğin hazırlanması için kullanılan hiyosiyamin ve skopolamin yapılarının ana maddesidir. (Arévalo-García ve Colmenares, 2008).

1.5.4.2.2 Piridin-Piperidin Alkaloitleri. Piperin bir tane azot ve beş tane karbon atomundan oluşan doymuş bir halkalı yapıya sahipken piridin ise bir tane azot ve beş tane karbon atomundan oluşan doymamış halkalı yapıya sahip bir bileşiktir. Baldıran otunun zehirinde bulunan koniin maddesi piperidin alkaloitlerine verilecek örneklerden biridir. Koniin canlı vücudunda sinir sistemine etki eder. Ayrıca koniin sahip olduğu asimetrik karbon atomunun etkisiyle optifçe aktiftir.

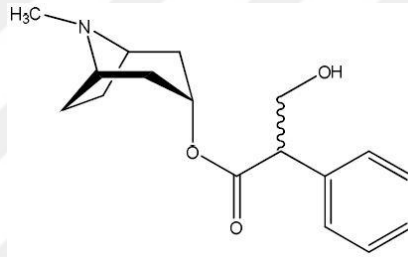


Şekil 1.7 Koniin

1.5.4.2.3 *Tropan Alkaloitleri*. Adından da anlaşılacağı gibi yapılarında tropan halkası içeren alkaloitlerdir. Tropan alkaloitleri çok etkili bir şekilde ilaç aktif maddesi olarak kullanılmaktadır (Majik ve Tilve, 2010). Hiyosiyamin, atropin ve skopolamin tropan alkaloitlerine verilen başlıca örneklerdir.



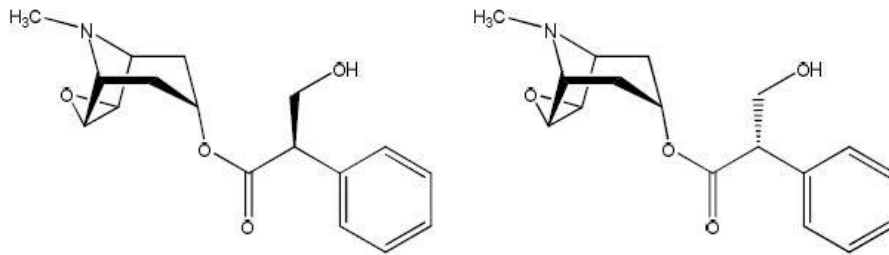
Şekil 1.8 Hiyosiyamin



Şekil 1.9 Atropin

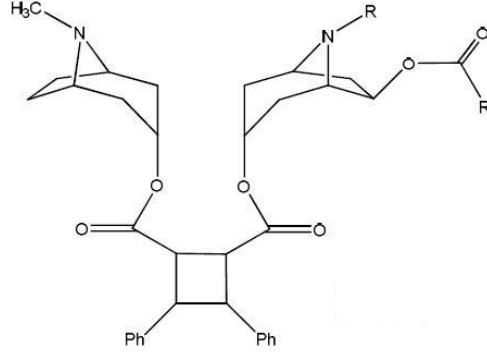
Görüldüğü üzere atropin alkaloiti hiyosiyamin alkaloitinin rasemik karışımıdır.

Skopolaminin etkileri dozlarına bağlı olarak etkili bir değişim gösterir. Skopolamin düşük dozda kullanıldığında depresan etkisini gösterirken, yüksek dozda kullanıldığında derin uyku etkisi görülür. Bu da skopolamin maddesini anestezi olarak kullanılmasına olanak sağlar.



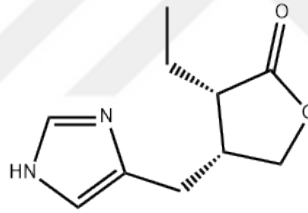
Şekil 1.10 Skopolamin

Tropan alkaloitleri çoğunlukla dimerik yapıda bulunmazlar. Ancak bitkisinden izole edilen tropan alkaloiti dimerik yapıdadır. Dimerik yapılı bu alkaloitler antifungal özellik gösterirler. (O'Hagan, 2000).



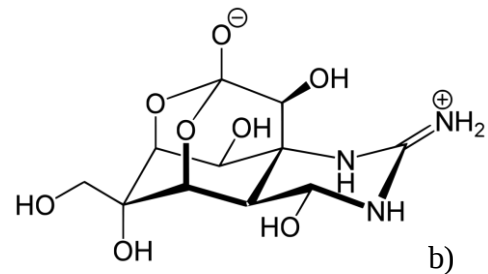
Şekil 1.11 Dimerik tropan alkaloiti

1.5.4.2.4 *Histamin, İmidazol ve Guanidin Alkaloitleri.* 5'li ve 6'lı halka sistemleri içinde 2 azot atomu içeren alkaloitlerdir. İmidazol alkaloitlerinden bazıları imidazol alkaloiti içermesinin yanında lakton yapısını da içerebilirler.



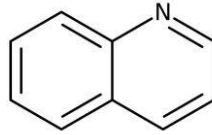
Şekil 1.12 Pilocarpidine

Günümüzde çokça duyduğumuz tetrodotoksin alkaloiti balon balığı denilen deniz canlısının zehirinde bulunmaktadır. TTX olarak kısaltılan Tetrodotoksin alkaloiti bilenen hiçbir panzehiri olmayan güçlü bir nörotoksindir.



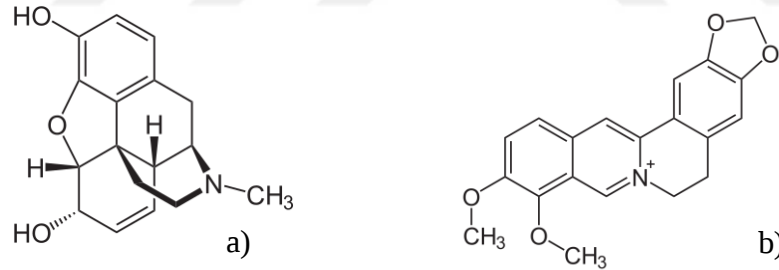
Şekil 1.13 a) Balon balığı b) Tetrodotoksin

1.5.4.2.5 Kinolin Alkaloitleri. Kinolin ve türevlerini içeren alkaloit türüdür. Kinolin alkaloiti ilk olarak 19.yy' ın ilk yarısında kömür katranından elde edilmiştir. Kinolin alkaloitlerine kinin, kinidin ve kamfotesin maddeleri örnek olarak verilebilir. Bu tür alkaloitler de ilaç aktif maddesi olarak kullanılır ve kullanılan dozu oldukça önemlidir (Huston ve Levinson, 2006).



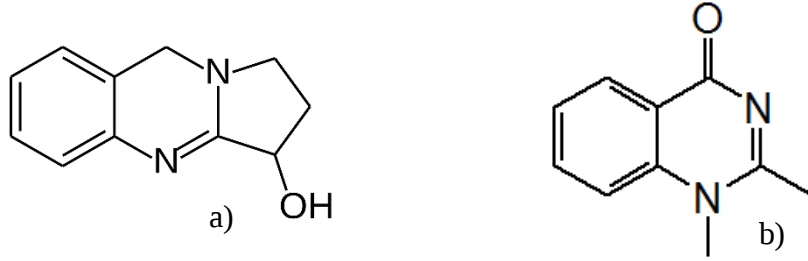
Şekil 1.14 Kinolin

1.5.4.2.6 İzokinolein Alkaloitleri. Kinolin alkaloitleri gibi izokinolein alkaloitleri de ilk olarak 19.yy' ın ilk yarısında kömür katranından elde edilmiştir. Çok türevi olduğu için en büyük alkaloit türlerinden biridir. İlaç etken maddesi olarak çeşitli ilaçlarda kullanılmalarının yanı sıra anti-fungal veya antiseptik ajan olarak hatta dezenfaktan olarak da kullanılan türleri vardır. Günümüzde çok duyulan morfin ve yün, ahşap, deri boyama işlemlerinde kullanılan berberin de bu alkaloit sınıfının üyeleridir (Ebadi, 2007).



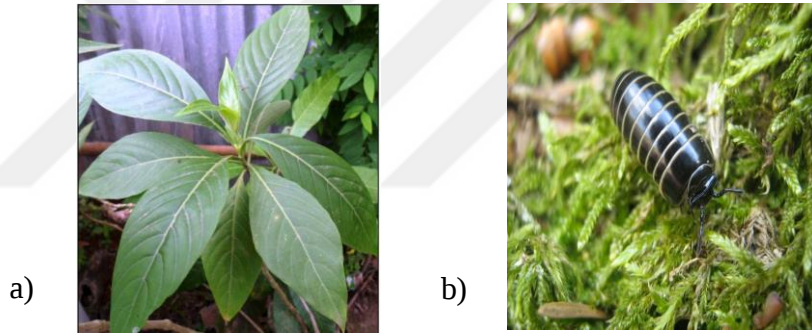
Şekil 1.15 a) Morfin b) Berberin

1.5.4.2.7 Kinazolin Alkaloitleri. Benzen ve pirimidin halkalarını birlikte içeren alkaloit türüdür. Kinazolin alkaloitleri hem bitkilerde hem de hayvanlarda bulunabilir. Yıllarca Orta Asya’da sıtma tedavisinde kullanılmıştır. Vasisin ve glomerin alkaloitleri örnek olarak verilebilir.



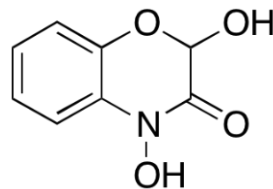
Şekil 1.16 a) Vasisin b) Glomerin

Vasisin alkaloiti bitkisel kaynaklı olup bronş açıcı özelliği vardır (Claeson, Malmfors, Wikman, ve Bruhn, 2000). Glomerin alkaloiti ise hayvansal kaynaklı olup *glomeris marginata* kırkayaklısından elde edilmiştir.



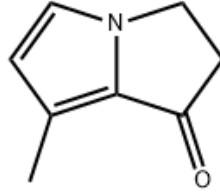
Şekil 1.17 a) Adhatoda vasica bitkisi b) Glomeris marginata kırkayaklısı

1.5.4.2.8 Benzoksazin ve Benzoksazol Alkaloitleri. Laboratuvar ortamında antranilik asit türevlerinden sentezlenirler. Çoğu bitki türünde görülen DİBOA (3,4-dihidro-2,4-dihidroksi-1,4-benzokzazine-3(2H)-on) benzoksazin alkaloiti türlerindendir. Bu maddeyi bitkiler savunma aracı olarak kullanırlar.



Şekil 1.18 DİBOA

1.5.4.2.9 Pirolizidin Alkaloitleri. İki beşli halka sisteminin bir azot atomuyla birleşmesiyle oluşan türevlerdir. Birçok bitkinin yapısında bulunur. Hayvanlar ve bitkiler için toksik niteliktedir (Rizk, 1990; Prakash, Pereira, Reilly, ve Seawright, 1999). Danaidon alkaloiti bu gruba örnek olarak verilebilir.



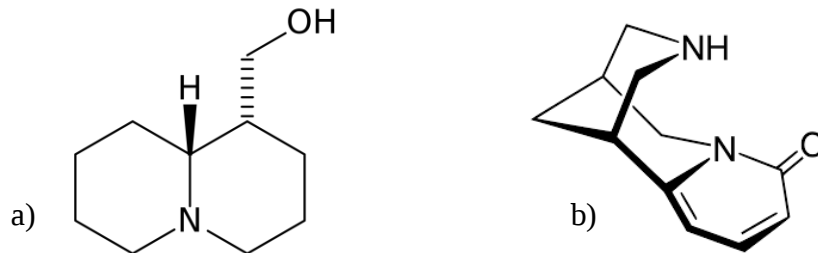
Şekil 1.19 Danaidon

1.5.4.2.10 İndolizidin Alkaloitleri. İndolizidin yapısı 5' li ve 6' lı iki halkanın azot atomu ile kaynaşması sonucu oluşur.



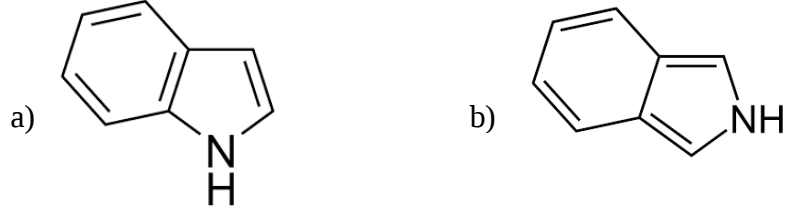
Şekil 1.20 a) İndolizidin b) Swainsonine

1.5.4.2.11 Kinolizidin Alkaloitleri. Genellikle Bisiklik, trisiklik ve tetrasiklik yapılar şeklinde bulunurlar. Lupinin ve betalain alkaloitleri bu guruba örnek olarak verilebilir.



Şekil 1.21 a) Lupinin b) Sistisin

1.5.4.2.12 *İndol Alkaloitleri*. İndol yapısı, benzen halkası ile pirol halkasının birleşmesiyle oluşur. Doğal bileşik olan indol, aromatik ve heterosiklik bir moleküldür. Doğada indol ve izoindol şeklinde bulunur.



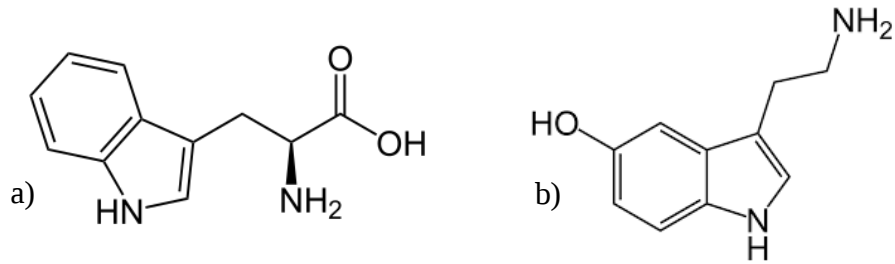
Şekil 1.22 a) İndol b) İzindol

1.6 İndol Alkaloitlerinin Çeşitleri

İndol ve türevlerinin eczacılıkta önemli rolleri vardır. İndol alkaloitlerinin biyosentetik öncüsü triptofandır. Sayısız çeşidi bulunduğu için en kalabalık alkaloit sınıfıdır. Bu kalabalık sınıfın çok geniş kullanım alanları vardır bu yüzden birçok alt gruba ayrılmıştır (Seigler, 2002).

1.6.1 İndolaminler

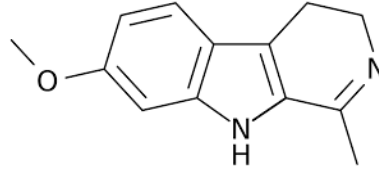
İndol sistemine bağlı amin grubu içerir. Triptofan aminoasidin yapısında bulunur. Aynı zamanda triptofan aminoasitinden sentezlenen nörotransmitter olarak görev yapan serotoninin de yapısında bulunur.



Şekil 1.23 a) Triptofan b) Serotonin

1.6.2 Harman Alkaloitleri

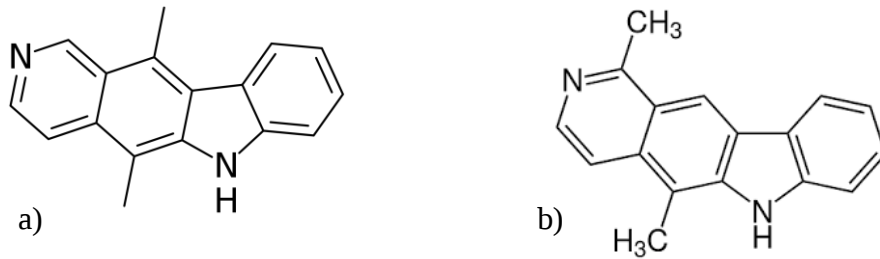
İndol sistemine bağlı piridin molekülü içeren bileşiklerdir. β -karbolin türevi bileşikler bu gruptadır.



Şekil 1.24 Harmalin

1.6.3 Elliptisin Alkaloitleri

Bu tür alkaloitlerin çoğunun DNA moleküllerine bağlanma özellikleri vardır. Bu yüzden inhibitör olarak görev yaparlar ve anti-kanser ajan olarak kemoterapik ilaç amacıyla kullanılır. Bu tür alkaloitlerin en büyük örnekleri elliptisin ve olivasindir. Bu örnekler izokinolein ile indol halkasının kondenzasyon reaksiyonu sonucu oluşur.

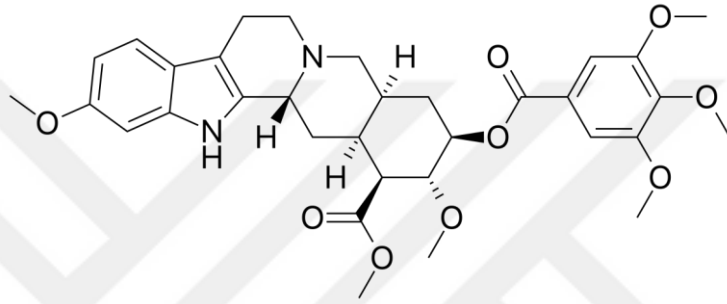


Şekil 1.25 a) Ellipticine b) Olivacine

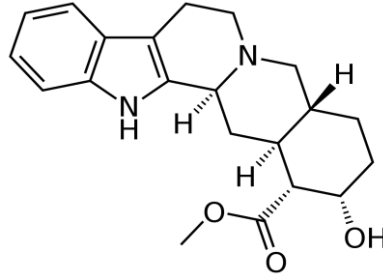
Bu alkaloit türlerine ilginin fazla olmasının başlıca nedeni Antitümör ve anti-HIV özelliğinin olmasıdır. Çeşitli kanser türlerine etki etmeleri ve lösemi tedavisinde etkili sonuçlar vermesinin yanında anti kanser etken maddeler arasında kıyaslandığında gen mutasyonuna neden olmamaları ve yan etkilerinin az olması çalışma gruplarının ilgisini çekmiştir (Asche, 2007).

1.6.4 Rauwolfia Alkaloitleri

Bu grubun üyelerinin daha çok sinir sistemi üzerine etkileri vardır. Daha çok himalaya bölgesinde yetişen bitkilerde görülen bu alkaloitler, yüksek tansiyonun kontrolünde, epilepsi, ateş ve baş dönmesi tedavisinde önerilen ilaçlarda bulunmaktadır. Bu ilaçlarda etken madde olarak yer alan reserpin alkaloiti bu grubun üyesidir (Henry, 1989). Ayrıca Yunan mitolojisinde aşk ve güzellik tanrısı olan Afrodite’den adını alan afrodizyak etkisi gösteren yohimbin de bu grubun üyesidir.



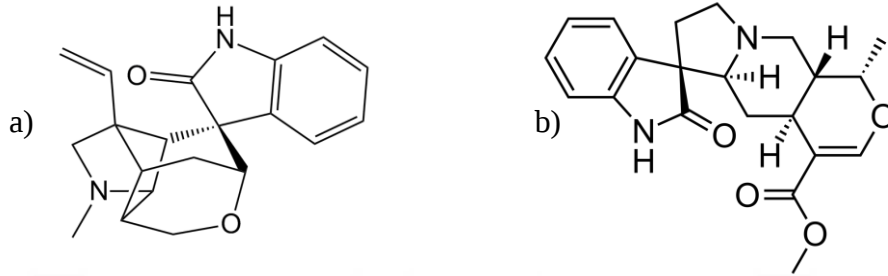
Şekil 1.26 Reserpin



Şekil 1.27 Yohimbin

1.6.5 Oksindol Alkaloitleri

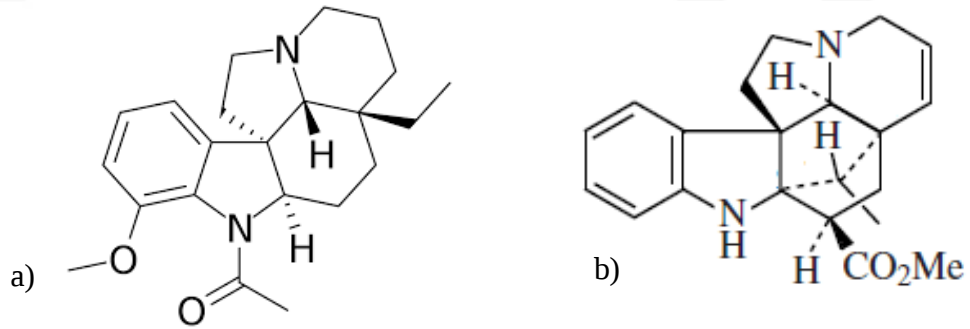
İndol halkasına keton grubunun bağlanmasıyla oluşan alkaloit türüdür. Bu yüzden oksiindol adını almışlardır. Kompleks yapıları bileşiklerdir. Gelsemin ve mitraphyllin bu grup alkaloitlere örnek olarak verilebilir.



Şekil 1.28 a) Gelsemin b) Mitraphyllin

1.6.6 Aspidosperma Alkaloitleri

Bu tür alkaloitlerin farklı ana tipleri vardır. Kompleks yapıları moleküllerdir. Aspidospermin, vindolinin bu grup alkaloitlere örnek olarak verilebilir.



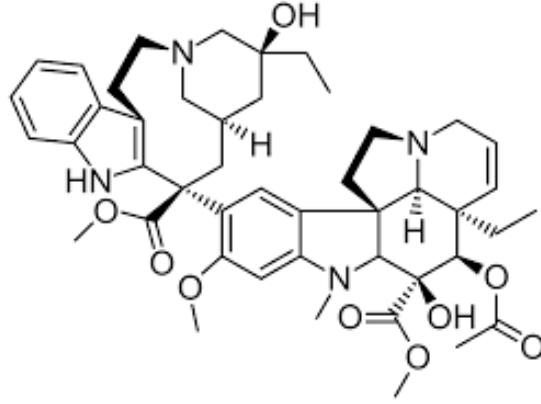
Şekil 1.29 a) Aspidospermin b) Vindolinin

1.6.7 Vinka Alkaloitleri

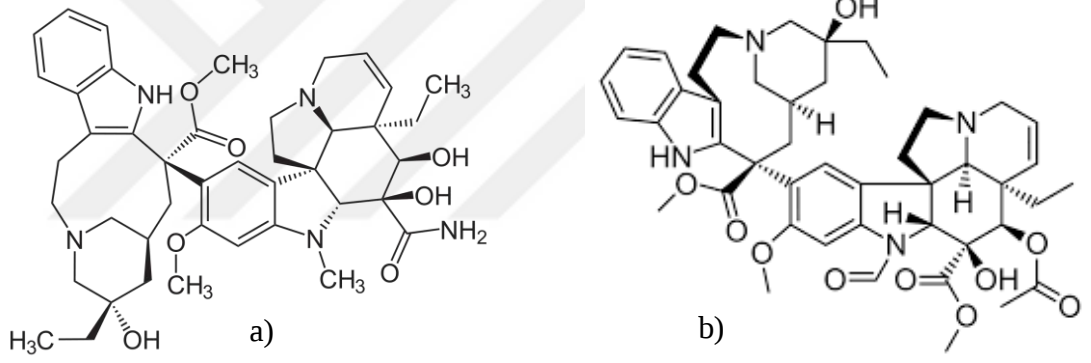
Göğüs kanseri, akciğer kanseri, lenf dokusu kanseri (lenfoma) ve kan kanseri (lösemi) gibi birçok kanser türünün tedavisinde kullanılan alkaloit türüdür. Vinca rosea bitkisinden izole edilir.

Vinka alkaloitlerinin kanser tedavisindeki olumlu etkilerinin aksine bazen canlı vücudunda nörolojik zehirlenmelere neden olabilirler. Ayrıca karın ağrısı, kabızlık ve

geçici saç dökülmesi de yan etkilerinin arasındadır. Vinblastin, vindesin ve vinkristin bu grup alkaloidlere örnek olarak verilebilir.



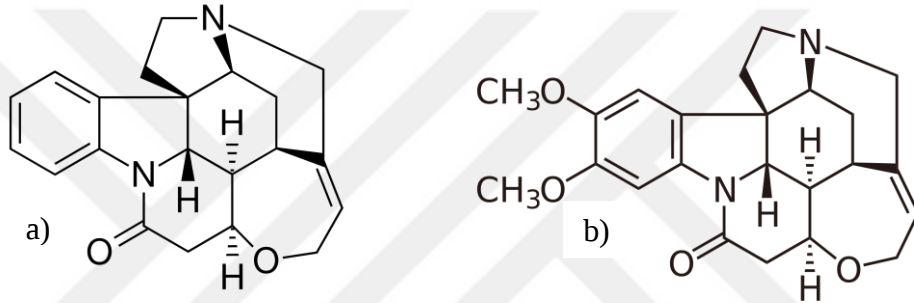
Şekil 1.30 Vinblastin



Şekil 1.31 a) Vindesine b) Vinkristin

1.6.8 Striknos Alkaloitleri

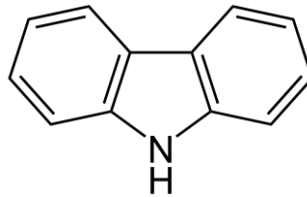
Genellikle kas gevşetici olarak ve nefes darlığı sorunu olanlarda solunumu kolaylaştırıcı etken madde olarak kullanılırlar. İzole edildikleri Loganiaceae bitki familyasından olan Strychnos cinsi bitkiler, çoğunlukla Güney Amerika, Asya ve Afrika kıtalarındaki küçük ağaçcıklar şeklindeki bitkilerdir. Striknin ve bu alkaloitin 2,3-dimetoksili türevi olan brusin bu alkaloit türlerinden ilk bilinenleridir. Striknin günümüzde sıçanlara karşı zehirleyici ilaç olarak kullanılır. Brusin ise striknin kadar toksik değildir. Brusin genellikle sentetik kimyada, stereospesifik kimyasal sentezler için bir araç olarak kullanılabilir.



Şekil 1.32 a) Striknin b) Brusin

1.6.9 Karbazol Alkaloitleri

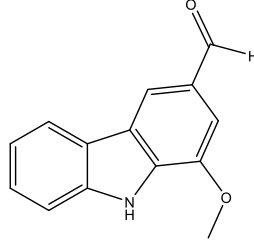
Karbazoller, konjuge yapıları, elektron verici olmaları, çözünebilir yapıların kararlı halkalı yapıya girişini kolaylaştırması gibi özellikleriyle bilinirler.



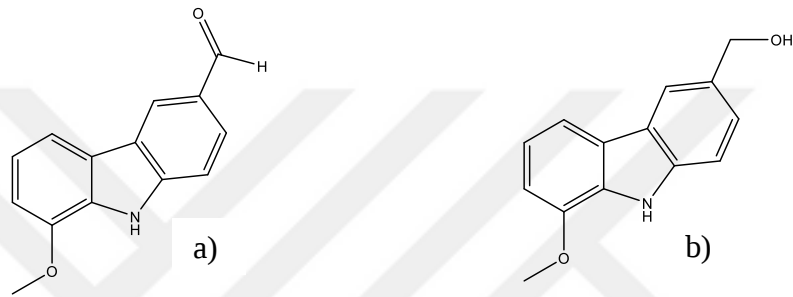
Şekil 1.33 Karbazol

İndol alkaloitlerinin içerisinde tıp dünyasında en çok kullanılan alkaloit türüdür. Genellikle turuncgillerden *Murraya*, *Glycosmis* ve *Clausena* türlerinden elde edilirler. Chakraborty ve grubu 1965 yılına *Murraya koenigii* bitkisinden murrayanın'ı elde etmişler ve bu maddenin antibiyotik özellikte olduğunu belirtmişlerdir (Chakraborty,

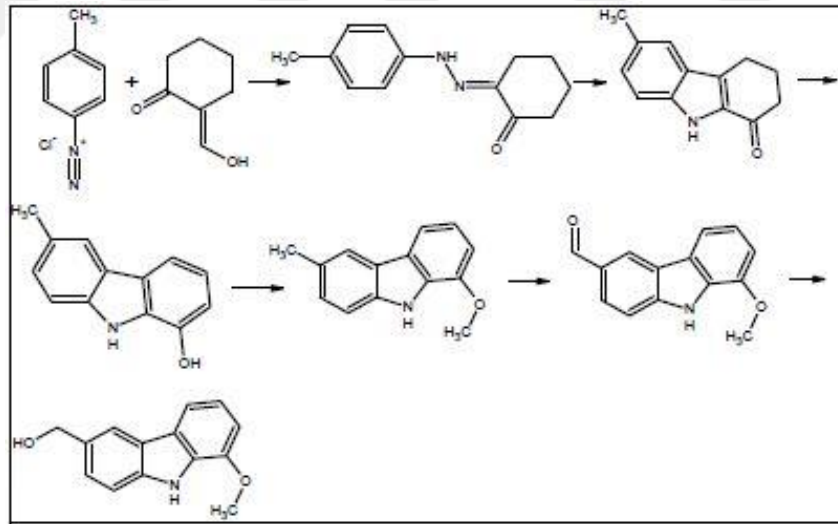
1965). Tedavilerde aktif özellik göstermeleri nedeni ile bu tür alkaloidlere ilgiyi arttırmışlar ve karbazol alkaloid türlerinden mukolidin ile mukolin'in sentezini gerçekleştirmişlerdir.



Şekil 1.34 Murrayanın



Şekil 1.35 a) Mukolidin b) Mukolin

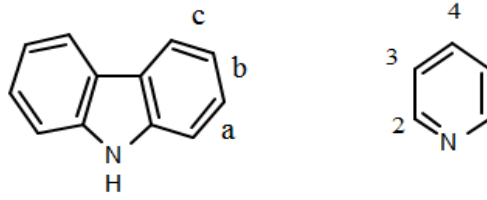


Şekil 1.36 Mukolidin ve Mukolin'in toplam sentezi (Chakraborty, 1965)

1.7 Elliptisin Tipi Alkaloidler

Karbazol ve piridin yapılarının birleşmesiyle oluşan piridokarbazol iskeleti taşıyan alkaloid türlerine elliptisin alkaloidleri denir. 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 1.37 Karbazol ve Piridin molekülleri

Piridokarbazol yapısına sahip bir çok bileşik öncelikle bitkilerden izolasyon yoluyla elde edilmiştir. Alkaloit olarak sınıflandırılan bu bileşiklerin önemli biyolojik aktiflikleri 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 aktifliğe sahip olduğu tespit edilmiştir (Hirata, 1999; Kulka ve Manske, 1950).

Piridokarbazol halkalarının DNA yapısı arasına girmesi ile ilaç tasarımı için uygun bir iskelet oluşturduğu bilinmektedir.

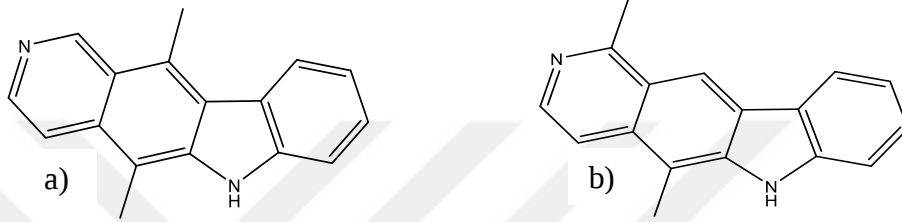
Ochrosia elliptica'dan adını alan elliptisin alkaloiti indol alkaloitlerinden olup piridokarbazol yapısındadır (Goodwin, 1959). Bu bileşiklerin antitümör özellikleri farkedildikten sonra suda çözünen formlarının elde edilmesi ve sentezi önemli hale gelmiştir. Bu grubun en önemli üyeleri elliptisin ve olivasindir. Elliptisin alkaloitleri genellikle tropikal iklimin yaşandığı ülkelerde yetişen Ochrosia elliptica bitkisinden elde edilirler.



Şekil 1.38 Ochrosia elliptica bitkisi

Elliptisin türevleri, *Ochrosia elliptica* bitkisinden izolasyonu sonrasında saflaştırılmaları için ekstraksiyon ve kromatografi gibi birçok kimyasal yöntemle maruz kalırlar. Uygulanan bu saflaştırma teknikleri hedef bileşiğin elde edilmesi verimini oldukça düşürür. Bu yüzden bu bileşiklerin laboratuvar ortamında daha yüksek verimlerle sentezlenmesi büyük önem kazanmıştır.

Elliptisin ve olivasin türevlerinin antitümör özellikler göstermesi nedeniyle göğüs kanseri, böbrek kanseri, ovaryum kanseri, beyin kanseri ve kan kanseri tedavisinde etkili şekilde kullanılmaktadırlar.



Şekil 1.39 a) Elliptisin b) Olivasin

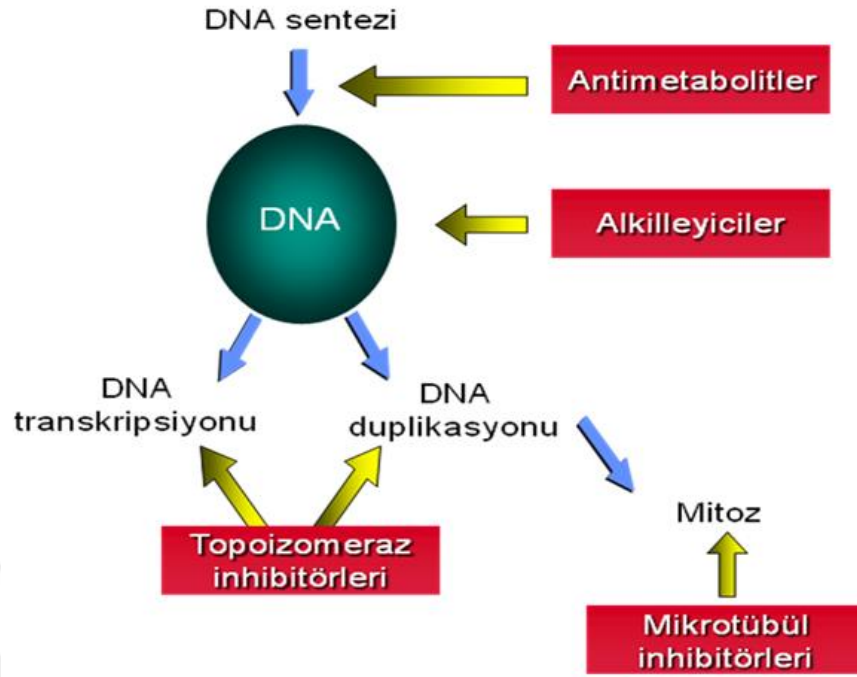
1.7.1 Elliptisin ve Türevlerinin Antitümör Aktivlikleri

İlaç etken maddeleri enzim inhibitörleri olarak görev yaparlar ve ilaçların bu yönlerinin geliştirilmesi canlı yaşamı için çok önemlidir.

Topoizomeraz, DNA'nın topolojisinde yer alan izomeraz enzimidir. Bu enzimlerden ilk olarak Harvard Üniversitesi profesörü James C. Wang bahsetmiştir (Innocenti ve diğerleri, 2004).

DNA çift sarmallı yapıya sahiptir ve bu yapı DNA'ya sağlamlık katmaktadır. Topoizomeraz enzimleri, DNA yapısına girebilen enzimlerdir. Bu nedenle DNA'nın çoğaltılması ve DNA'ya şekil verilmesi sağlanır. Bunların sonucunda topoizomeraz enzimleri hücre yapısını bozarak tümör oluşturan hücrelerin hızlı bir şekilde çoğalmasına neden olurlar.

Topoizomeraz inhibitörleri, hücre döngüsünü durdurarak DNA'nın transkripsiyon ve replikasyon işlemini engellemektedir (Şekil 1.40). Bu yüzden topoizomeraz inhibitörleri günümüzdeki kemoterapi tedavilerinde etkili şekilde kullanılmaktadır.



Şekil 1.40 Topoizomerezlerin DNA üzerindeki işlevleri (Öncüoğlu, 2015)

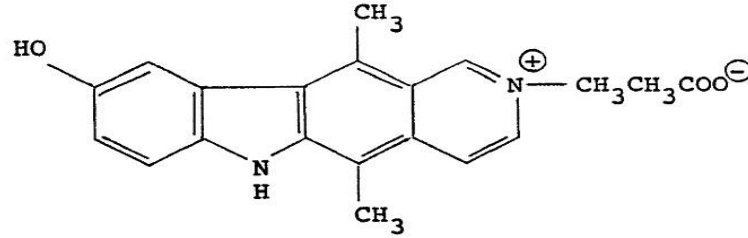
Piridokarbazol sistemlerinin DNA'nın yapısına girmeleri ile ilaç etken maddelerinde kullanımının uygun olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden piridokarbazol alkaloidlerinden elliptisin ve olivasinin antitümör özellikleri ortaya çıkmaktadır (Archer ve Ross 1987).

Kemoterapide kullanılan bileşikler DNA'nın çekirdeği ile sitotoksik etkileşime girerler. DNA sentezinin inhibe edilmesi ve nükleik asit yapısının bozulması bunun sonucudur (Saturnino, 2003).

Elliptisin DNA'ya katılan, topoizomerez II enzimine karşı inhibitör olarak görev yapabilen, DNA oluşumunda aktif rolü olan antineoplastik ajandır (Gülle, 2007).

Elliptisin ve türevlerinin antitümör aktifliklerinin yüksek olması ve toksik yan etkilerinin belirli düzeyde olması nedeniyle bu bileşiklerin sentezi önem kazanmıştır. Tetrasiklik doğal elliptisin (5,11-dimetil-6H-pirido[4,3-b]karbazol) ürünü ilk olarak 1959 yılında Ochrosia elliptica Labill bitkisinden elde edilmiştir (Goodwin, 1959). Aynı yıl içerisinde Woodward tarafından elliptisin sentezi yapılmıştır. İlerleyen yıllarda birçok farklı sentez çalışmaları yapılmıştır. Elliptisinin biyolojik aktivitesinin yüksek olması ve anti-kanser özelliklerinin belirlenmesi, çeşitli elliptisin türevlerinin klinik araştırma konusu olmasını sağlamıştır (Miller ve McCarthy, 2012).

Klinik araştırmalar sonucunda, elliptisin ve birçok sentetik turevinin farklı kanser türlerinde etkili oldukları görölmüştür. Fakat benzer araştırmalar, elliptisin ve 9-metoksili turevinin biyolojik membranlara olumsuz etkileri olduğunu, hemolize ve kalp damar sağlığına olumsuz yan etkilerinin olduğunu ortaya koymaktadırlar. Ancak elliptisinin bitkilerden yarı sentetik turevlerinin hazırlanması ile antikanser etki artarken yan etki azalmıştır (Dalton, 1967). Ellipitisin turevi olan Celiptium (N-metil-9-hidroksi-elliptisinin asetat tuzu) (şekil 1.41) günümüzde yayılımcı meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilacın yayılımcı meme kanserinin yanında bazı lösemi ve melanoma hücreleri üzerinde de belirgin bir şekilde etkili olduğu belirlenmiştir (Nirmala, Samundeeswari ve Sankar, 2011).

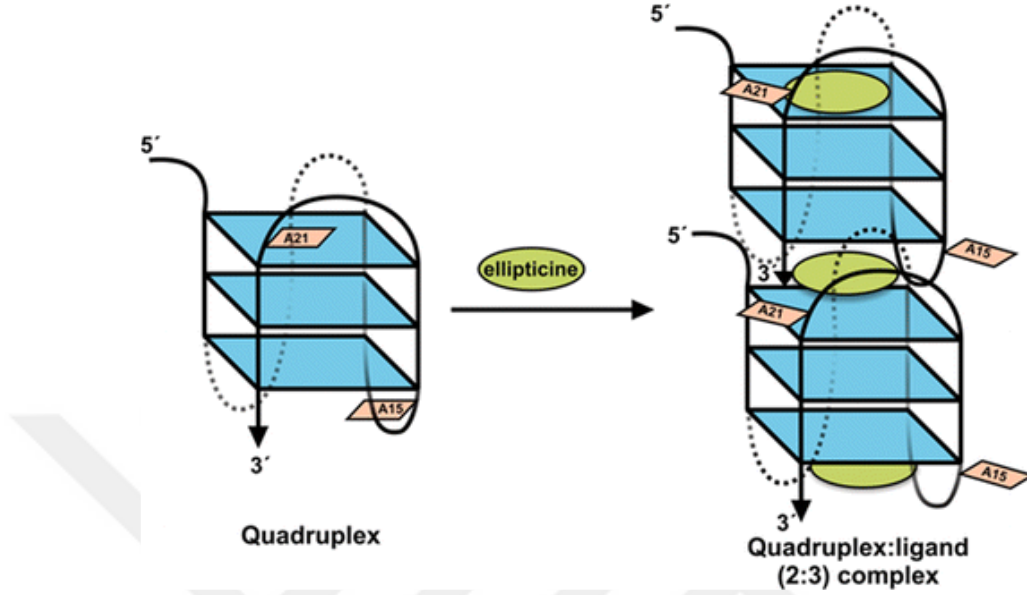


şekil 1.41 Celiptium yapısı

Antitümör aktiflik konusunda yapılan son çalışmalar elliptisin ve telomerler üzerinedir. Nükleik asit zincirleri organik bazlardan oluşurlar. Ancak bu organik bazların en fazla sayılabilecek olan guanin ve sitozin organik bazdır. Dört tane organik baz içeren kümeler ile kromozom uçları stabil duruma gelir ve bu dört tane guanin organik bazından oluşan bir tabaka oluşturulur. Bu tabakalar birbirlerinin üzerine dizilerek G-dörtlüsü denen yapıyı oluştururlar (Ghosh, 2013). Ayrıca bu G-dörtlüsü telomerler tarafından da oluşturulur. Tek telomer içeren DNA'lar, telomerleri bağlayan proteinler tarafından halka şekline getirilirler. Telomer ipliğinin ucundaki tek iplikıkli DNA, ift iplikıkli DNA bölgesine bağlanır. Bu birleşme bölgesinde çift sarmallı DNA'nın sarmalı bozularak tek telomer ilmikli DNA buradaki iki sarmaldan biriyle organik baz eşleşmesi yapar.

Telomerleri stabilize eden moleküller antikanser ajan özelliği göstermektedir. Bitkisel kaynaklı olan antikanser ajanı elliptisin ile insan telomerik DNA'sı (H24) arasındaki etkileşimi araştıran bir çalışmada, spektroskopik ve kalorimetrik veriler

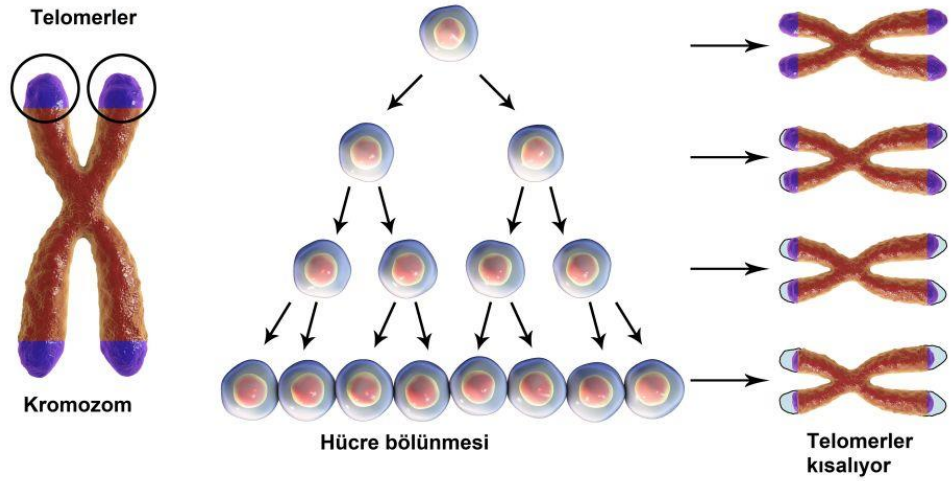
sonucu elliptisin ve H24 arasındaki etkileşimde 2:3 (H24:elliptisin) stokiyometrik oranı bulunmuştur (Ghosh, 2013).



Şekil 1.42 Telomerik DNA'ya elliptisin bağlanması (Ghosh, 2013).

Elliptisin telomerlerle bağlanınca ısı kararlılığı artmış bir kompleks oluşur (Şekil 1.42). Bu şekilde elliptisin molekülü kanserli hücre hattındaki telomeraz aktivitesini inhibe eder. Bu çalışmanın yapılmasıyla elliptisinin DNA yapısına katılma ve topoizomeraz II inhibisyonunun yanında telomeraz aktivitesini de inhibe ettiği belirlenmiştir.

2009 Nobel ödülünü tıp alanında alan çalışma “Kromozomlar telomer ve telomeraz enzimi tarafından nasıl korunurlar ?” başlığındadır. Bu çalışmada hücre bölünürken DNA'nın kendini eşlemesi sırasında kromozom sayısının iki katına çıkması ve bu eşlemenin DNA'nın uç kısımlarında bulunan telomerler yardımıyla yapıldığı, telomerleri kısalan hücrelerin ölme potansiyellerinin artması ve telomeraz enzimlerinin de bu kısaltmaları engellemesiyle hücrenin yaşamına devam etmesine katkı sağladığı açıklanmıştır.



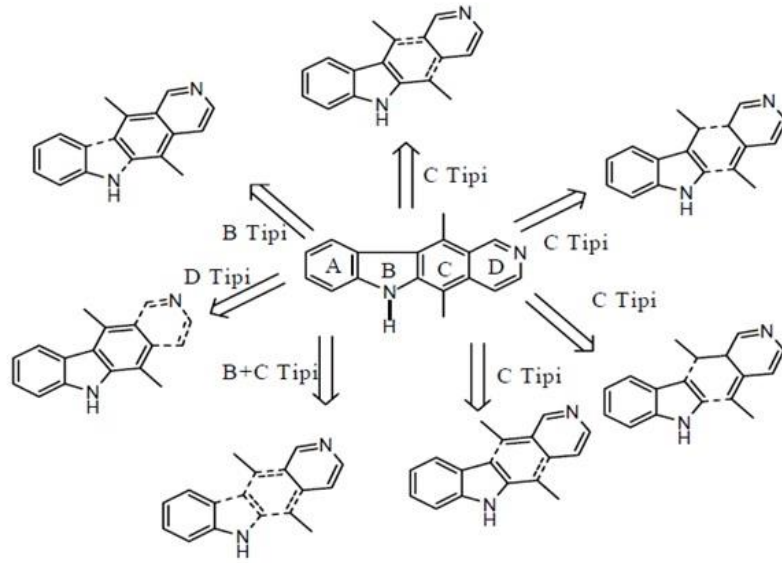
Şekil 1.43 Hücreler bölünme geçirdikçe telomerlerin kısalması.

Elliptisin ve türevleri kanser hücrelerini yok etmek adına telomer bölgesine bağlanırlar. 2013 yılında Ghoch ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kısaca açıklanan ifade budur. Elliptisin molekülü telomerlere bağlanır. Telomeraz enzimi ise telomerlerin kısalmasını engeller ve hücrenin yaşamasına olanak sağlar. Elliptisin ise telomerlere bağlanarak telomeraz enzimini inhibe eder böylece kanserli hücrelerin telomerleri kısalır ve sonrasında hücre ölümü gerçekleşir.

1.8 Literatürde Elliptisin ve Olivasin Türevleri İçin Sentez Yolları

Yapılan çalışmalar sonucunda elliptisin ve olivasin türevlerinin yüksek antikanser ve antitümör özelliklerinin belirlenmesinin ardından elliptisin ve olivasin türevlerine ilgi artmış ve bu bileşiklerin sentezi için araştırmalar hız kazanmıştır. Araştırmaların zamanla geliştirilmesiyle elliptisin ve olivasin türevlerinin sentezinin verimi de önem kazanmış ve çalışmalar bu yönde de devam etmiştir.

6-H pirido[4,3-b]karbazol bileşiğinin sentezinde en son kapanan halkaya göre B, C, B+C ve D tipi olmak üzere dört tip sınıflandırma söz vardır (Şekil 1.44).



Şekil 1.44 Elliptisin halka oluşumu tipleri (Bilici, 2008).

B tipi sentez incelenecek olursa, aril hidrazonların Fischer-İndol halkalanması, diarilaminlerin oksidasyon sonucu halkalanması ve vic-triazollerin ısıyla veya ışıkla halkalanmalarının kullanıldığı görülebilir.

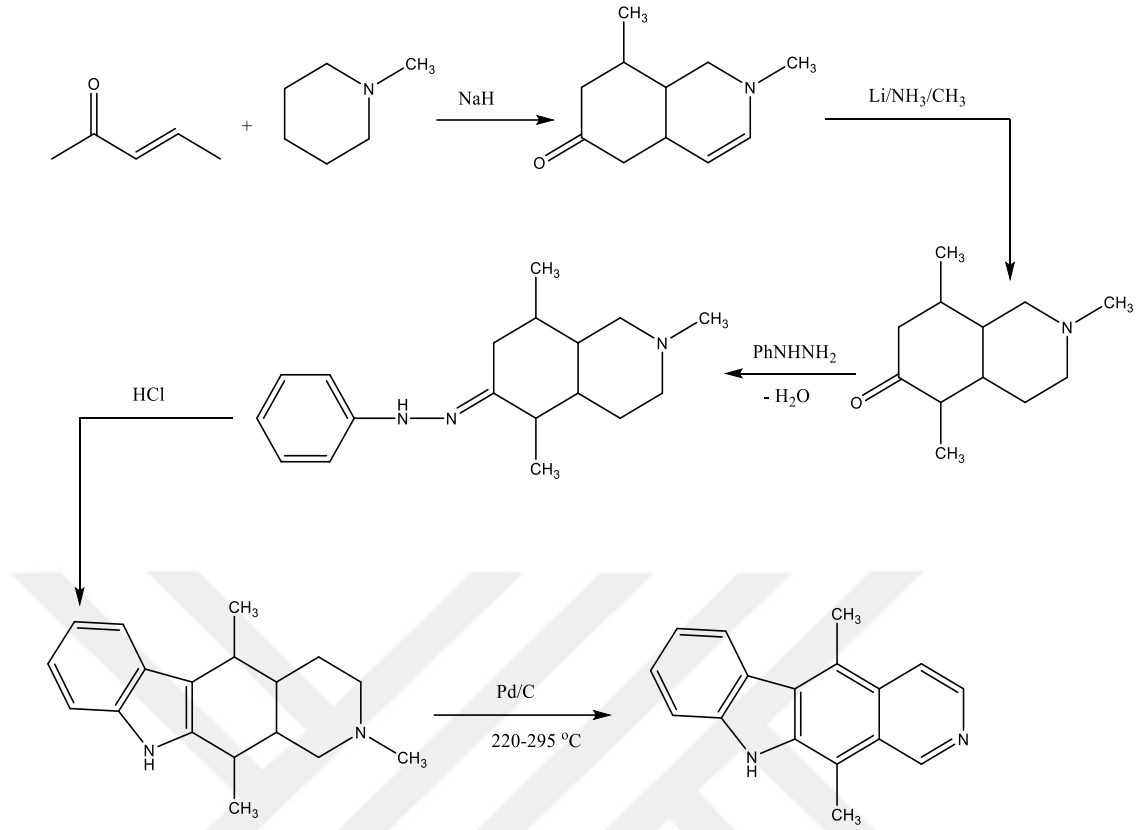
C tipi yaklaşımlar

- 1- İndolil piridil metan ve süstitüe olefinlerin ısıyla veya ışıkla halkalanması.
- 2- İndol halkasındaki elektrofilik veya nükleofilik atom ile sağlanan halka kapanması.

D tipi sentez incelendiğinde karbazol sisteminin 2- veya 3- konumunda bulunan süstitüentin, piridin halkasını tamamlamasıyla gerçekleştiği görülebilir.

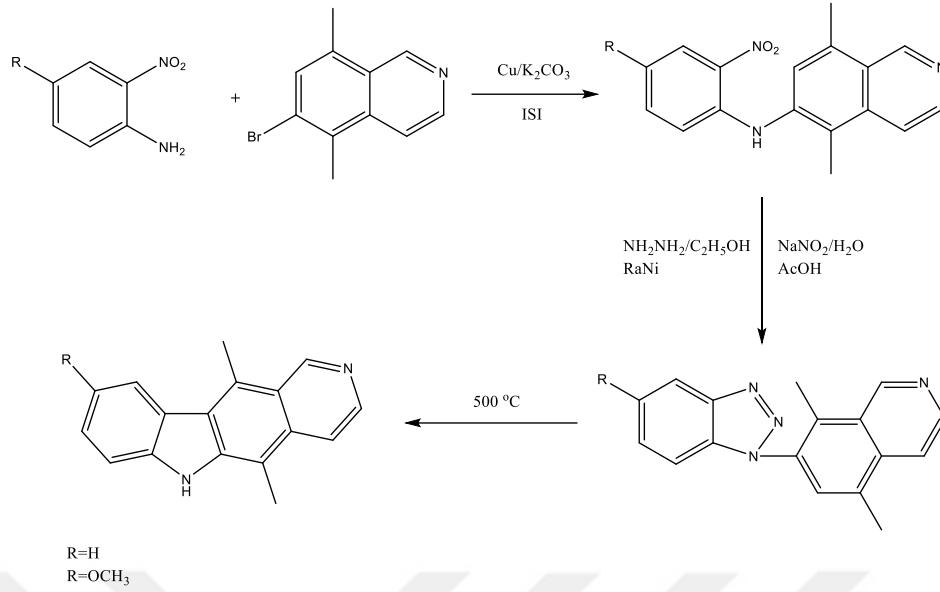
1.8.1 B Tipi Sentez

Bu yöntem ilk olarak 1964 yılında Stillwell ve Woodward tarafından kullanılmıştır.



Şekil 1.45 Stillwell ve Woodward grubunun sentez planı (Stillwell ve Woodward, 1964).

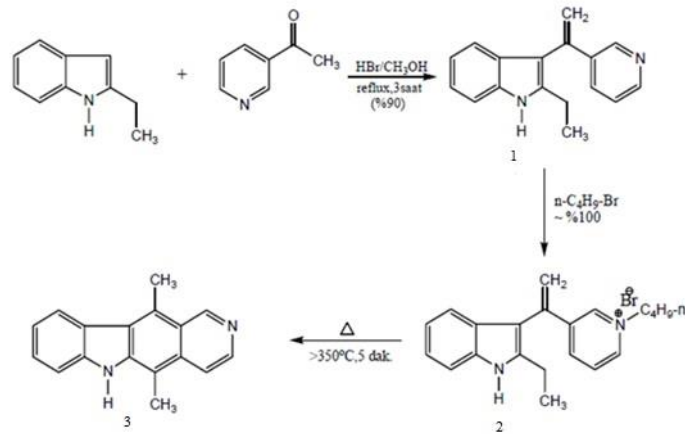
Ancak elliptisin veriminin %0.3 olması nedeniyle bu yöntem yerine yeni yöntemler denenmiştir. 1980 yılında Gouyette ve arkadaşları başka bir yol denemişlerdir ve bu yolun sonunda Stillwell ve Woodward'ın yöntemine kıyasla daha yüksek verimde (%10) 9- hidroksi-11-demetil elliptisin (f) elde edilmiştir.



Şekil 1.47 Miller ve çalışma grubunun sentez planı (Miller, 1985).

1.8.2 C Tipi Sentez

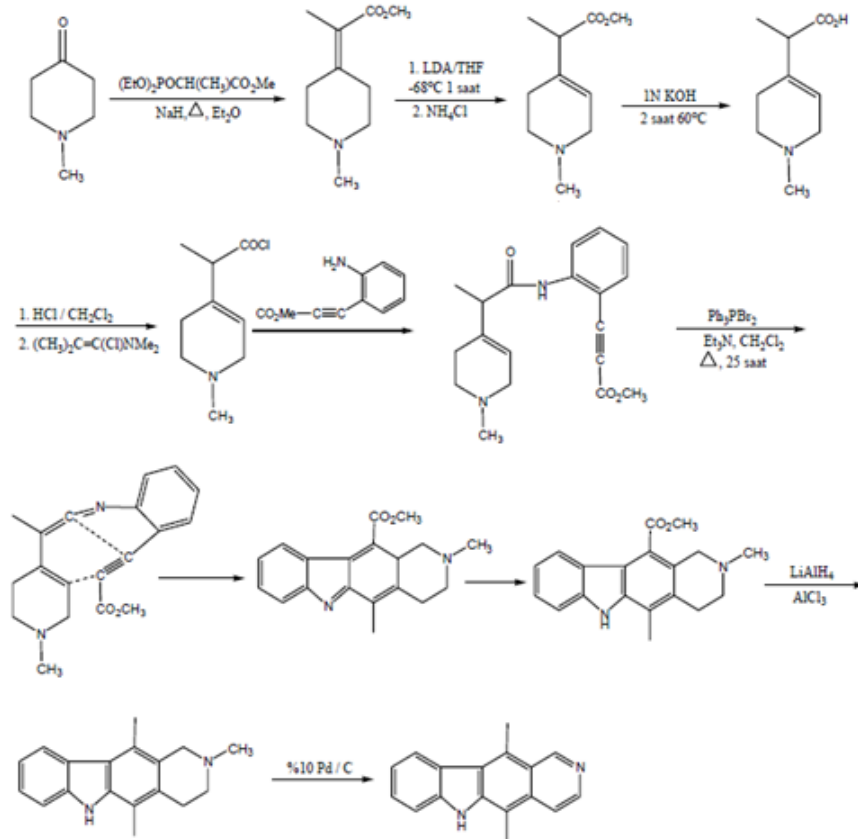
Woodward ve grubunun sentez stratejisi Bergman ve Carlsson tarafından 1977 yılında geliştirilmiştir (Bergman ve Carlsson, 1977). Bu geliştirilen metod sonucunda elde edilen %72'lik elliptisin verimi 1985 yılına kadar en iyi verim olarak kaydedilmiştir. Bu yöntemde 2-etil indol bileşiği 3-asetil piridin ile HBr/CH₃OH karışımında 3 saat reflaks altında kaynatılmasıyla %90 verimle 1 bileşiği elde edilmiş, bu bileşiğin piridin halkasının N-alkilasyonunun işleminden 2 numaralı bileşiğin tuzu elde edilmiştir. 2 numaralı bileşiğe ısı uygulanması sonucu %72 verimle elliptisin oluşmuştur (Woodward, Iacobucci ve Hochstein, 1959).



Şekil 1.48 Bergman tarafından geliştirilen C tipi sentez planı (Bergman ve Carlsson, 1977)

1.8.3 B+C Tipi Sentez

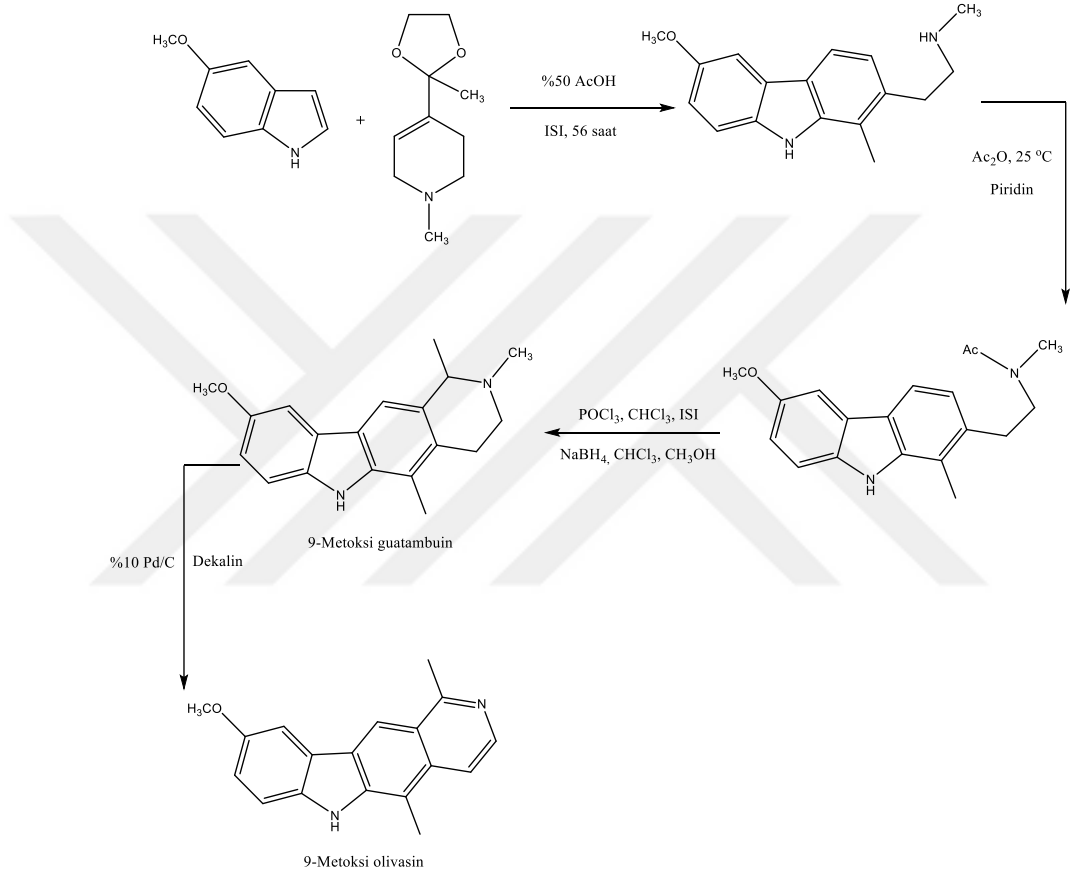
Differding ve Ghosez tarafından yapılan çalışmada, piperidon bileşiğinden Emmons-Wadsworth reaksiyonu sonucunda doymamış ester bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen ester bileşiği, tetrahidro piperidin bileşiği üzerinden sabunlaşma ve ayrılma reaksiyonu sonucunda karboksilik asit bileşiğine dönüştükten sonra bileşiğin asit klorür tuzu elde edilmiştir. Asit klorür bileşiği ile anilin türevinin açillenme reaksiyonu ile amit bileşiği elde edilmiştir. Sonrasında trifenilfosfindibrom ile vinilketen-imin bileşikler elde edilmiştir. Vinilketenimin bileşiği molekül içi Diels-Alder tepkimesi geçirerek tetrasiklik yapı oluşmuştur. Tetrasiklik yapıda ve keto-enol tautomerisi içeren bu bileşiğin indirgenmesi sonucunda tetrahidro elliptisin bileşiği elde edilmiştir. Tetrahidro elliptisin bileşiğine aromatikleştirme işleminin uygulanmasıyla hedef molekül olan elliptisin bileşiği %5,4 verimle elde edilmiştir (Şekil 1.49) (Differding ve Ghosez, 1985).



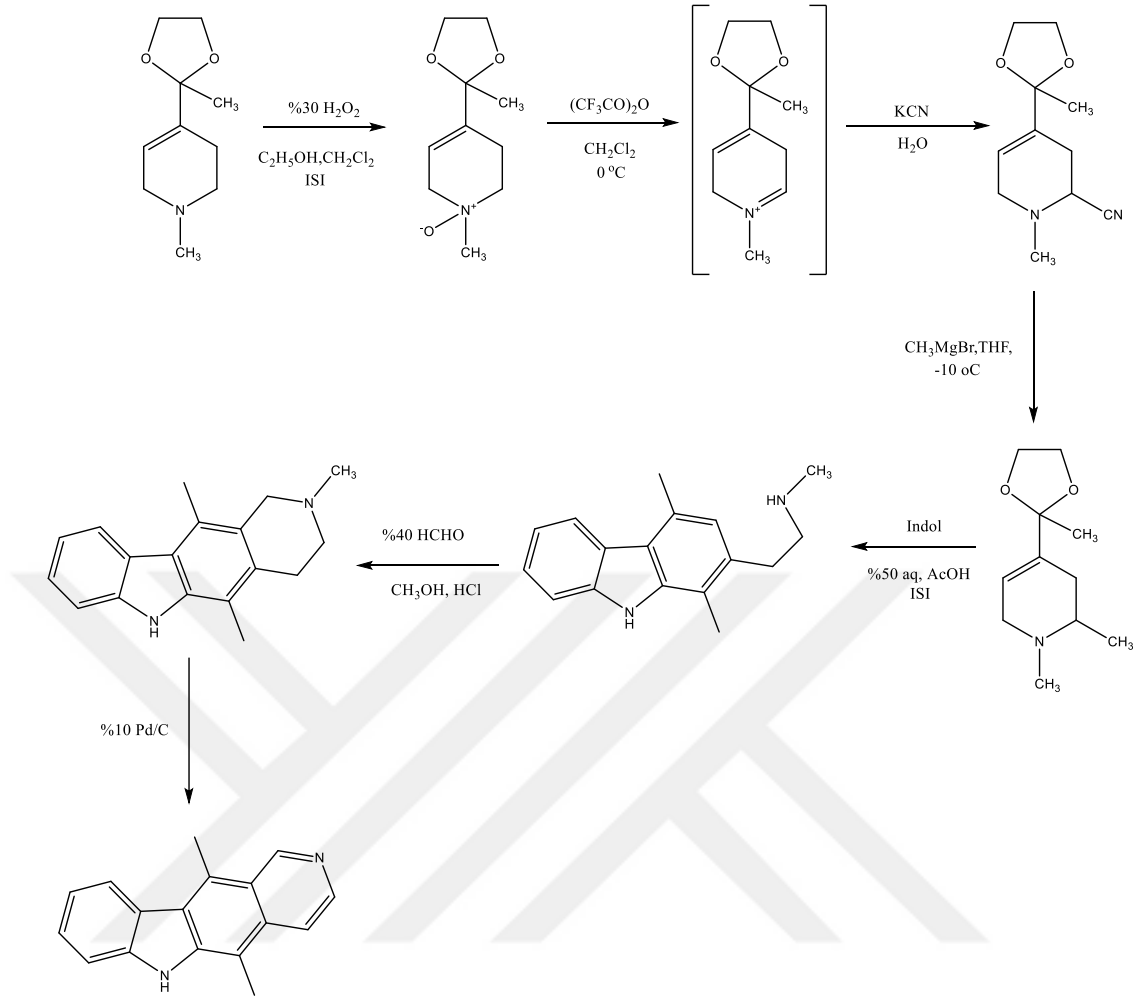
Şekil 1.49 Differding ve Ghosez'in B+C tipi sentez planı (Differding ve Ghosez, 1985).

1.8.4 D Tipi Sentez

1981 yılında Husson ve grubu tarafından geliştirilen bu strateji günümüze kadar gelmiştir ve verimi en yüksek olan yoldur. Husson ve grubu bu stratejiler sonucunda sonucunda 9-metoksiolivasin ve sonrasında da elliptisin elde etmişlerdir (Husson, 1981).



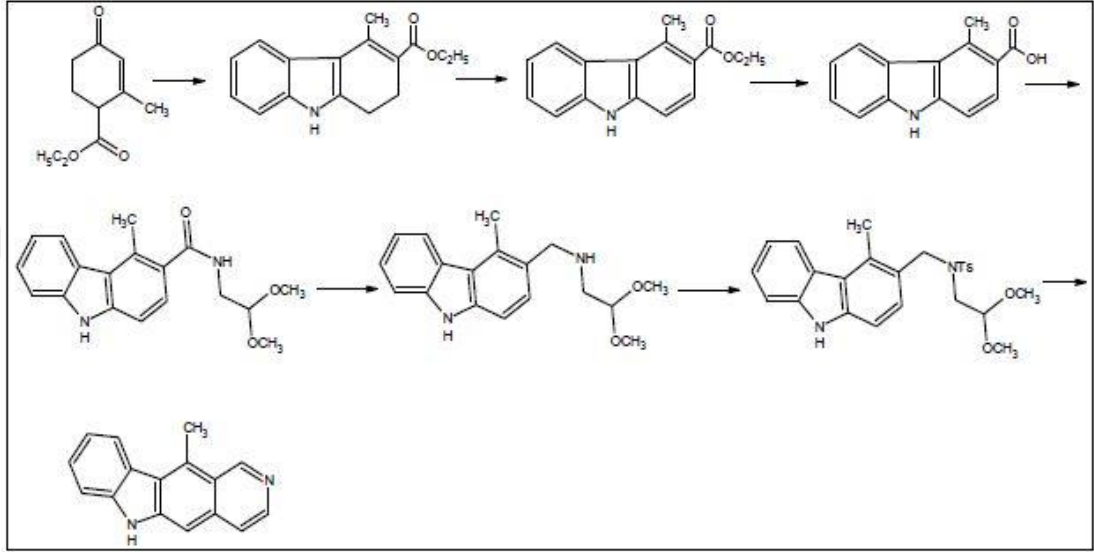
Şekil 1.50 Husson ve grubunun D tipi sentez planı (9-Metoksi olivasin eldesi) (Husson, 1981).



Şekil 1.51 Husson ve grubunun D tipi sentez planı (Elliptisin eldesi) (Husson, 1981).

Bu çalışmalar sonucunda D tipi sentez en verimli yöntem olarak belirlenmiş ve geliştirilmesi için birçok araştırma yapılmıştır. D tipi halka oluşumuna yönelik yapılan çalışmalardan bir tanesi de 5-demetil elliptisin sentezi olmuştur. Bu çalışmada ilk basamak Hagemann esteri ile gerçekleştirilmiştir. Hagemann esterinin fenilhidrazin hidroklorür ile reaksiyona girmesi sonucu etil tetrahidro-4-metilkarbazol-3-karboksilat bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşiğin Pd/C kullanılarak aromatikleştirilmesiyle etil dihidro-4-metil karbazol-3-karboksilat elde edilmiştir. Bu bileşiğin potasyum hidroksit kullanılarak hidrolizi gerçekleştirilmiş ve 4-metil-9H-karbazol-3-karboksilik asit elde edilmiştir. Bu bileşiğin 2-aminoasetaldehit dimetilasetal ile tepkimeye girmesi sonucunda 3-[N-(2,2-dimetoksietil)]-4-metil-9H-karbazol-3-karboksamit devamında lityum alüminyum hidrür ile indirgenmesi sonucu 3-[N-(2,2-dimetoksietil)aminometil]-4-metilkarbazol elde edilmiştir. Elde edilen

bileşiğe p-toluen sülfonil klorür kullanılarak tosilleme işlemi uygulanmış ve bunun sonucunda 3-[N-(2,2-dimetoksietil)-N-tosilaminometil]-4-metilkarbazol bileşiği elde edilmiştir. Sentez planının son basamağında ise 3-[N-(2,2-dimetoksietil)-N-tosilaminometil]-4-metilkarbazol bileşiğinin HCl ile kaynatılması sonucu D tipi halka oluşumu gözlenmiş ve 11-metil-6H-pirido[4,3-b]karbazol (5-demetil elliptisin) elde edilmiştir (Şekil 1.52) (Ergün, Patır ve Okay, 1998).



Şekil 1.52 Ergün ve arkadaşlarının D tipi sentez planı (Ergün, 1998)

1.9 Çalışmanın Amacı

Bu çalışmada önemli biyolojik ve farmakolojik aktiviteye sahip olan karbazol ve piridokarbazol alkaloidlerinin potansiyel biyolojik aktif türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenmiş olan bileşiklerin yapıları çeşitli karakterizasyon yöntemleri ile aydınlatılmıştır. İlerleyen zamanlarda bu moleküllerin biyolojik aktifliklerinin uygun çalışma grupları ile incelenerek farmakolojik özelliklerinin çalışılması hedeflenmektedir. Ayrıca bu çalışma ile literatüre yeni bileşikler ve sentez stratejileri kazandırılmıştır. Aynı zamanda oktahidro-1H-pirido[3,4-b]karbazol yapısındaki **23** bileşiği hem C ve D halkasının alifatik yapıda olduğu elliptisin türevi hem de yeni elliptisin ve türevlerinin sentezine olanak sağlayabilecek önemli bir anahtar bileşik olarak karşımızda durmaktadır. Bu bileşik potansiyel biyolojik aktifliğe sahip olabileceği gibi bu bileşikten yola çıkarak yeni bileşiklerin elde edileceği muhtemeldir.

BÖLÜM 2

MATERYAL VE YÖNTEM

2.1 Çalışmanın Genel Şeması ve Sentez Planları

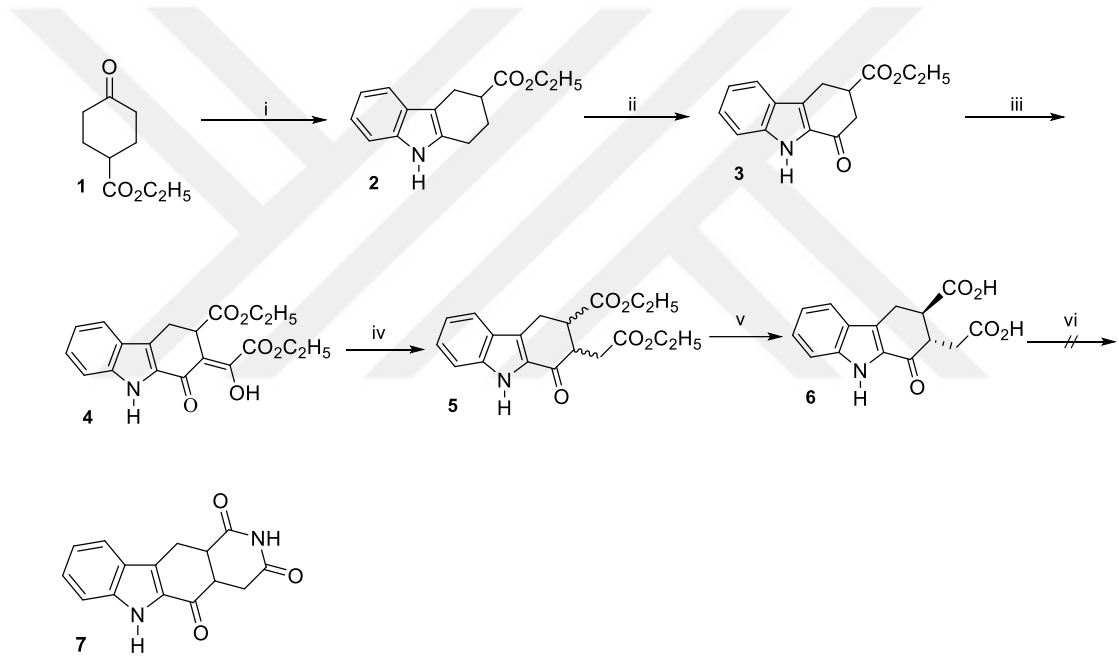
Bu çalışmada Şekil 2.1 Sentez planı 1 'de verilen sentez planına göre etil-4-okso-sikloheksankarboksilat **1** bileşiğinin fenil hidrazin hidroklorür ile etkileştirilmesi sonucu Fisher İndol reaksiyonu ile **2** bileşiği elde edilmiştir (Y. Ergün, 2004). **2** bileşiğinin periyodik asit ile tepkimesi sonucu **3** bileşiği elde edilmiştir (Y. Ergün, 2009). **3** bileşiğinin sodyum hidrit ve sonrasında da dietil oksalat ile tepkimesi sonucu **4** bileşiği elde edilmiştir. **4** bileşiğinin metansülfonil klorür ile tepkimesi gerçekleştirilmiş olup sonrasında çinko tozu ve asetik asit ile reaksiyon gerçekleştirilerek γ -keto esterleri olan **5** bileşiği elde edilmiştir. **5** bileşiğinin potasyum hidroksit ile tepkimesi sonucu karboksilik asit türevli olan **6** bileşiği elde edilmiştir. **6** bileşiğinin SOCl_2 ile reaksiyonu sonucu halka kapanma beklenerek **7** bileşiğinin sentezi planlanmış ancak bu reaksiyon gerçekleşmemiştir.

Şekil 2.2 Sentez planı 2 'de verilen sentez planına göre 2-sikloheksen-1-on **8** ve metil α -siyanoasetat bileşiklerinin asetonitrilde oluşan çözeltilerinin K_2CO_3 ile reaksiyonu sonucu **9** bileşiği elde edilmiştir (Y. Yoshimura, 2006). **9** numaralı ester türevli bileşiğin LiCl ile reaksiyonu sonucu **10** bileşiği elde edilmiştir (T. A. Reekie, 2012). **10** bileşiğinin fenil hidrazin hidroklorür ile etkileştirilmesi sonucu Fisher İndol reaksiyonu ile **11** bileşiği elde edilmiştir (N. Uludag, 2018). **11** numaralı bileşiğin 2,3-dikloro-5,6-dikiano-p-benzokinon çözeltisi, metil iyodür ve potasyum hidroksit ile reaksiyonu sonucu **12** numaralı geçiş bileşiği ve **13** bileşiği elde edilmiştir. **13** bileşiğinin dimetil karbonat ve KH ile esterleşme reaksiyonu planlanmış ancak **14** bileşiği sentezlenememiştir.

Şekil 2.3 Sentez planı 3 'de verilen sentez planına göre ise sentez planı 1 'de elde edilen **2** bileşiğinden başlanmıştır. **2** numaralı ester türevli bileşik LiAlH_4 ile reaksiyonu sonucu indirgenerek **16** numaralı alkol türevli bileşik elde edilmiştir (L.J. Dolby, 1973). **16** bileşiği p-Ts-Cl ile tepkimeye girerek tosilleme işlemi gerçekleştirilmiş ve **17** bileşiği elde edilmiştir (L.J. Dolby, 1973). **17** bileşiği NaCN ile tepkimeye girerek nitril türevli **18** bileşiği elde edilmiştir (L.J. Dolby, 1973). **18**

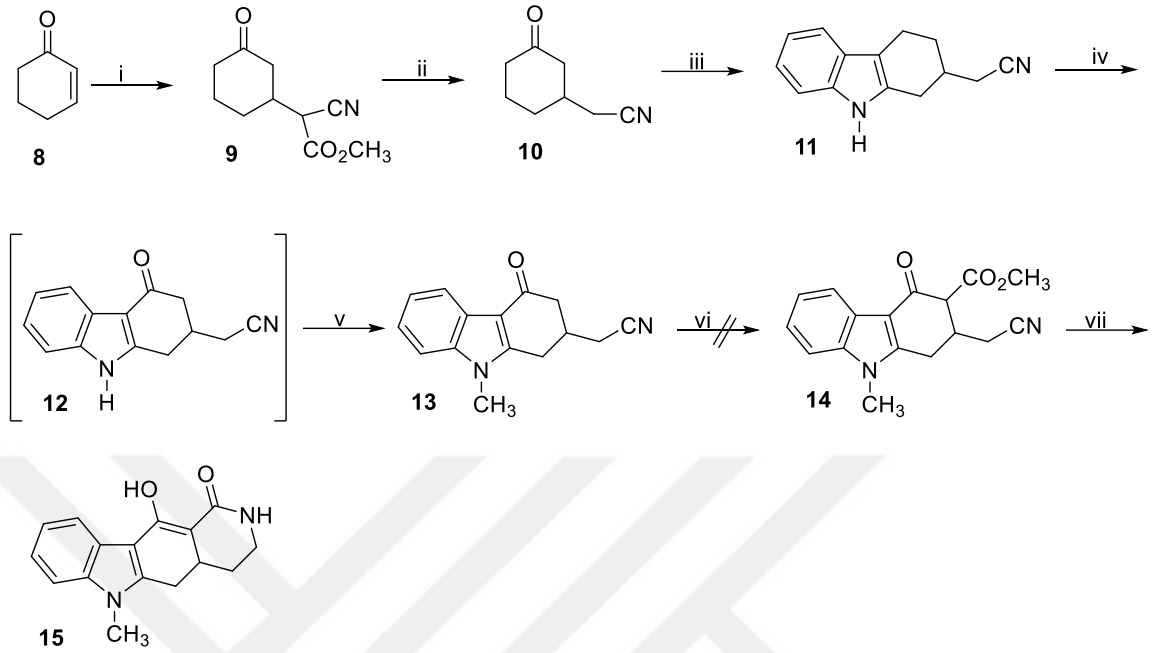
bileşğinin periyodik asit ile yükseltgenmesi sonucu **19** bileşğii elde edilmiştir (L.J. Dolby, 1973). **19** bileşğinin CH_3I ile reaksiyonu sonucu metilleme işlemi gerçekleştirilmiş ve **20** bileşğii elde edilmiştir (Diaz, Villacampa, Lopez-Calahorra ve Velasco, 2002). **20** bileşğinin dimetil karbonat ile esterleşme reaksiyonu sonucunda ester türevli **21** bileşğii elde edilmiştir. **21** bileşğinin basınç altında halka kapanma reaksiyonu ile enol türevli **22** bileşğii elde edilmiştir. Enol türevli **22** bileşğinin uzun süreli basınç altındaki reaksiyonuyla indirgeme işlemi gerçekleştirilmiş ve **23** bileşğii elde edilmiştir.

2.1.1 Sentez Planı 1



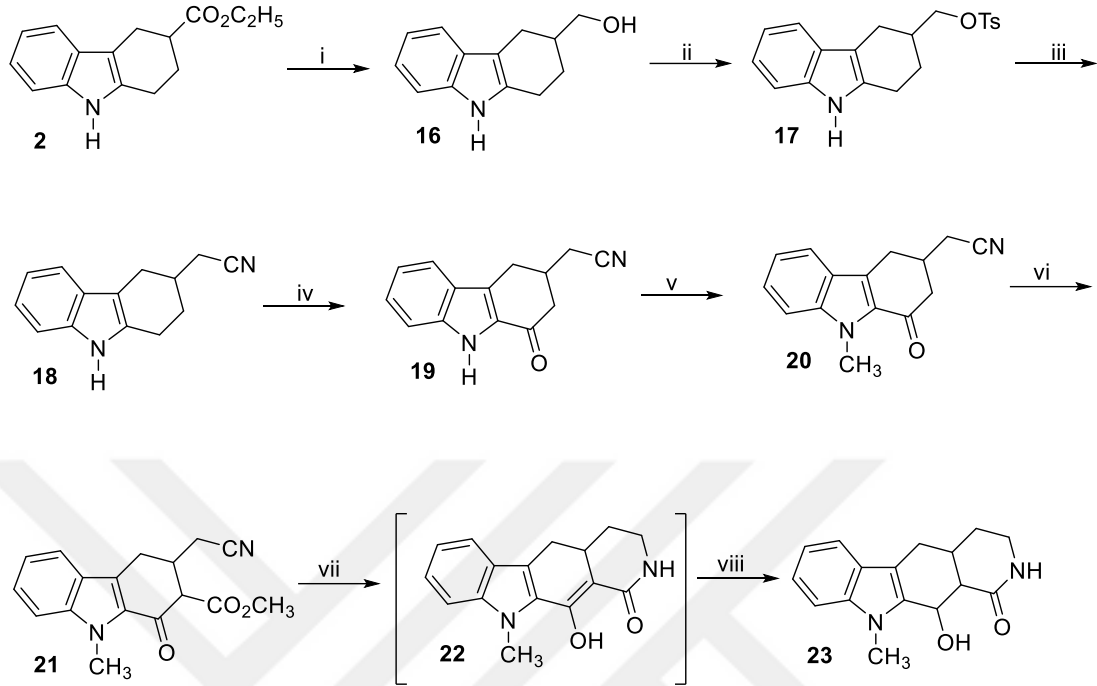
Şekil 2.1 Sentez planı 1; i) $\text{PhNHNH}_2 \cdot \text{HCl}$ /Etanol, N_2 , reflaks, 6 saat, ii) Periyodik asit, metanol/su, karıştırma, 5 saat, iii) NaH, dietiloksalat, N_2 , 0°C , karıştırma, 5 saat, iv) Metilsülfonilklorür, karıştırma, 2 saat, Zn/Asetik asit, karıştırma, 5 saat, v) Potasyum hidroksit, metanol/su, karıştırma, 2 saat, vi) SOCl_2 , 80°C , karıştırma, 2 saat, NH_3 , reflaks, 5 saat.

2.1.2 Sentez Planı 2



Şekil 2.2 Sentez planı 2; i) Etanol, Na, etil siyano asetat, karıştırma, 16 saat, ii) DMSO, NaCl, H₂O, 160°C, karıştırma, 18 saat, iii) Etanol, fenil hidrazin HCl, N₂ reflaks, 6 saat, iv) THF:H₂O (9:1) DDQ, N₂, karıştırma, 3 saat, v) CHCl₃, %50 NaOH, TBAHS, CH₃I, karıştırma, 16 saat, vi) Dimetil karbonat, KH, 150°C, karıştırma, 3 saat, vii) Etanol:THF (1:1), Raney Ni, Basınç, 48 saat

2.1.3 Sentez Planı 3



Şekil 2.3 Sentez planı 3 i) THF, LiAlH₄, karıştırma, 3 saat, ii) Piridin, p-Ts-Cl, karıştırma, 16 saat, iii) Etanol, NaCN, reflaks, 14 saat, iv) Metanol, periyodik asit, karıştırma, 3 saat, v) CHCl₃, %50 NaOH, TBAHS, CH₃I, karıştırma, 16 saat, [Madde 1-2-3-4-5 Referans [L.J. Dolby and S.J. Nelson, J. Org. Chem., 38, 2282 (1973)]. vi) Dimetil karbonat, KH, 150°C, karıştırma, 3 saat, vii) Etanol:THF (1:1), Raney Ni, Basınç, 48 saat viii) Etanol:THF (1:1), Raney Ni, Basınç, 120 saat

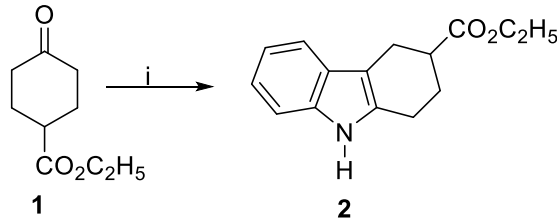
2.2 Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

Çalışmalar süresince kullanılan tüm çözücü ve kimyasal maddeler Merck, Fluka ve Tekkim firmalarından temin edilmiştir. İnce tabaka kromatografisi için silika jel 60 F₂₅₄ (Merck), kolon kromatografisi için ise 70-230 mesh silika jel (0.063-0.2 mm, Merck) kullanılmıştır. Deneylerde kullanılan saf su Milli-Q su saflaştırma cihazı ile sağlanmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları; elektrotermal dijital erime noktası cihazı ile belirlenmiştir. İnfrared spektrumları, Perkin ELMER FTIR infrared spektrometre (spectrum BX-II) ile ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları ise Bruker Avance II 400 MHz spektrometresi ile kaydedilmiştir. Maddelerin HRMS analizleri, Agilent QTOF (Quadrupole time of flight) spektrometresi ile yapılmıştır.

2.3 Deneysel Kısım

2.3.1 Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karboksilat (2) Bileşiğinin Sentezi

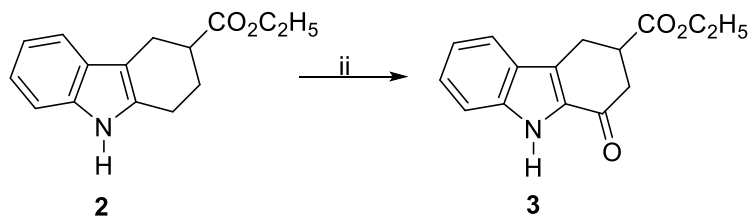


Şekil 2.4 Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karboksilat bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 2.4'te verilen sentez basamağına göre etil etanol (250 mL) içinde çözülmüş olan etil-4-okso-sikloheksankarboksilat (25 g, 147 mmol) ve fenilhidrazin hidroklorür (22,5 g, 155 mmol) karışımı 6 saat azot atmosferinde geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra çökelek, kloroform içerisinde çözüldü ve önce HCl (50 mL, % 10) sonra sodyum karbonatla (50 mL, % 10) yıkandı. Organik faz susuz magnezyum sülfat ile kurutuldu ve çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Çökelek etil asetat ile kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Çözücü buharlaştırıldıktan sonra ürün (2), sarı katı şekilde metanolden kristallendirildi (Y. Ergün, 2004).

Verim : 26,8 g (% 75)

2.3.2 Etil-1-okso-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karboksilat (3) Bileşiğinin Sentezi



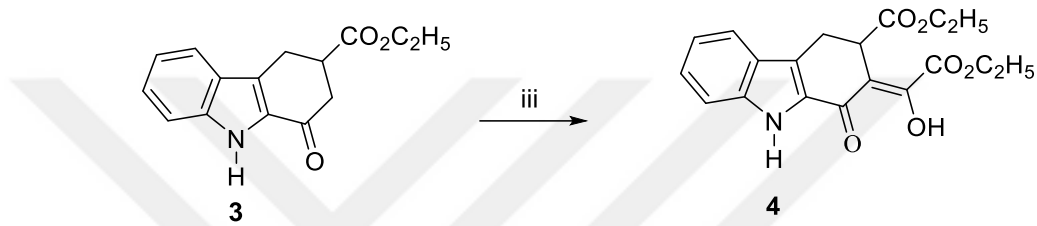
Şekil 2.5 Etil-1-okso-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karboksilat bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 2.5'te verilen sentez basamağına göre metanol-su karışımı (1: 1, 100 mL) içindeki periyodik asit (9,35 g, 41 mmol) çözeltisine, metanol (25 mL) içerisinde çözülmüş bileşik 2 (5 g, 20,5 mmol), 0 °C'de damla damla ilave edildi ve oda sıcaklığında bir saat karışmaya bırakıldı. Çözücü buharlaştırıldıktan sonra çökelek,

kloroform içerisinde çözüldü ve önce sodyum karbonat (50 mL, % 10), sonra sodyum bisülfid (50 mL, % 10) ile yıkandı. Organik faz susuz magnezyum sülfat ile kurutuldu ve çözücü buharlaştırıldı. Çökeleğe etil asetat ve silika jel kullanılarak kromatografi yapıldı ve eterden kristallendirildi (Y. Ergün, 2009).

Verim : 3,17 g (% 67)

2.3.3 Etil 2-hidroksi-2-(3-metil-1-okso-3,4-dihidro-1H-karbazol-2-(9H)ilidene) asetat (4) Bileşiğinin Sentezi

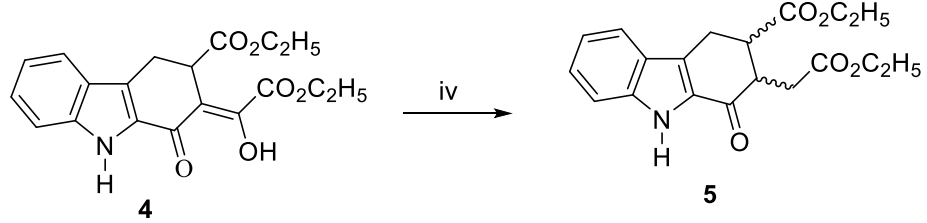


Şekil 2.6 Etil 2-hidroksi-2-(3-metil-1-okso-3,4-dihidro-1H-karbazol-2-(9H)ilidene) asetat bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 2.6'da verilen sentez basamağına göre susuz tetrahidrofuran (50 mL) içerisinde çözülmüş bileşik 3 (2,57 g, 10 mmol) çözeltisine, sodyum hidrür (0,48 g, 20 mmol, % 60'lık yağda yayılmış) ilave edildi ve karışım, oda sıcaklığında 1 saat argon atmosferi altında karıştırıldı. Daha sonra dietil oksalat (2,19 g, 15 mmol) ilave edildi ve 4 saat boyunca 60 ° C'de karıştırıldı. Karışım, soğuk hidroklorik asit çözeltisine (200 mL, % 10) döküldü ve etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz susuz magnezyum sülfat ile kurutuldu ve buharlaştırıldı. Çökelek, keto-enol karışımı (4) elde etmek için dietil eter / heksandan (1: 1) yeniden kristallendirildi.

Verim : 3,03 g (% 85)

2.3.4 Etil 2-(2-etoksi-2-oksoetil)-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (5) Bileşiğinin Sentezi

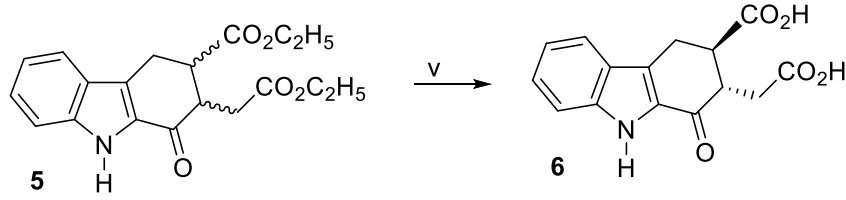


Şekil 2.7 Etil 2-(2-etoksi-2-oksoetil)-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 2.7’de verilen sentez basamağına göre 80 mL diklorometan ve trietilamin (2,79 mL, 20 mmol) içindeki 4 çözeltisine (7,15 g, 20 mmol), 0 ° C’de azot atmosferi altında metansülfonil klorür (2,29 g, 20 mmol) damla damla eklendi. Karışım oda sıcaklığında 14 saat karıştırıldı. Çözücü uzaklaştırıldı ve çökelek tetrahidrofuran içinde çözüldü. Bu çözeltiye çinko tozu (5 g) eklendi ve 0 ° C’ye soğutuldu. Karıştırırken, damla damla asetik asit (50 mL) ilave edildi. Karışım 4 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra, karışım sodyum hidroksit (50 mL,% 10) ile nötralize edildi ve etil asetat (300 mL) ile yıkandı. Sonra susuz magnezyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü buharlaştırıldı, silika jel ve etil asetat-diklorometan (1:1) kullanılarak kolon kromatografisi yapıldı. Çözücülerin buharlaştırılmasından sonra, ham ürün γ -keto esterleri (5) vermek üzere eterden yeniden kristallendirildi.

Verim : 4,12 g (% 60)

2.3.5 2-(Karboksimetil)-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilik asit (6) Bileşiğinin Sentezi

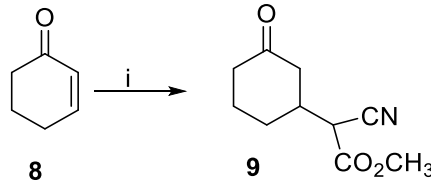


Şekil 2.8 2-(Karboksimetil)-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilik asit bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 2.8’de verilen sentez basamağına göre γ -keto ester 5 (2,40 g, 7 mmol) potasyum hidroksit (10 mL, % 15) (metanol-su, 3:1) içinde çözüldü ve oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonra, hidroklorik asit (30 mL, % 10) ve etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz susuz magnezyum sülfat ile kurutuldu ve çözücü buharlaştırıldı. Kalıntı eterden yeniden kristalleştirildi ve γ -keto asit (6) elde edildi.

Verim : 1,65 g (% 82)

2.3.6 Metil 2-siyano-2-(3-oksosiklohegzil)asetat (9) Bileşiğinin Sentezi

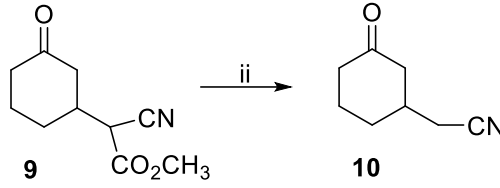


Şekil 2.9 Metil 2-siyano-2-(3-oksosiklohegzil)asetat bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 2.9’da verilen sentez basamağına göre 2-sikloheksen-1-on (8) (5 g, 51,02 mmol) ve metil α -siyanoasetat (5,58 g, 56,28 mmol) asetonitrilde (100 mL) çözüldükten sonra çözeltiye K_2CO_3 (4,23 g, 30,55 mmol) eklendi ve karışım oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Daha sonra $NaHCO_3$ ve diklorometan ile ekstrakte edildi. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutuldu ve sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Sarı renkli yağ kıvamındaki kalıntıya (1:1-Etil asetat-n-Hegzan) kolon kromatografisi uygulandı. Fraksiyonlar toplandı çözücü uzaklaştırıldı ve renksiz yağ kıvamında madde elde edildi (Y. Yoshimura, 2006).

Verim : 5,28 g (% 52)

2.3.7 2-(3-oksosiklohegzil) asetonitril (10) Bileşiğinin Sentezi

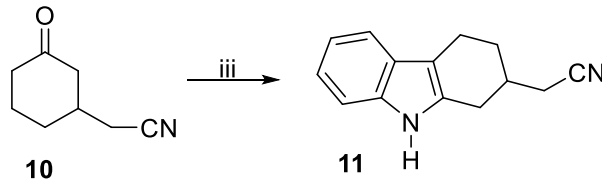


Şekil 2.10 2-(3-oksosiklohegzil) asetonitril bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 2.10’da verilen sentez basamağına göre DMSO (150 mL) içerisinde, ester (9) (5 g, 25,6 mmol) bileşiği manyetik karıştırıcı yardımıyla çözüldü, daha sonra su (0,75 mL, 41,7 mmol) ve LiCl’ den (2,28 g, 53,78 mmol) oluşan karışım DMSO’nun içinde çözülmüş olan ester (9) bileşiğinin karışımıyla birleştirildi. Elde edilen çözelti 2 saat boyunca 140 ° C’ de ısıtıldı. Sonrasında oda sıcaklığında dietil eter (200 mL) ve suyla (300 mL) seyreltildi. Ayrılan sulu faz etil asetatla ekstrakte edildi ve tuzlu suyla yıkandı. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu ve sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Sarı renkli yağ kıvamındaki kalıntıya (silika, 1:1-Etil asetat-n-Hegzan) flash kromatografi uygulandı. Fraksiyonlar toplandı, çözücü uzaklaştırıldı ve renksiz yağ kıvamında madde elde edildi (T. A. Reekie, 2012).

Verim : 1,86 g (% 53)

2.3.8 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il) asetonitril (11) Bileşiğinin Sentezi



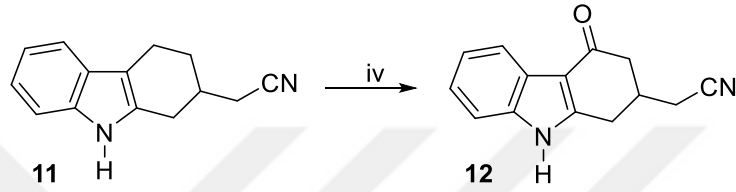
Şekil 2.11 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il) asetonitril bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 2.11’de verilen sentez basamağına göre etanol (200 ml) içindeki fenilhidrazin hidroklorür (5,00 g, 34,71 mmol) ve 2- (3-oksosikloheksil) asetonitril (10) (4,75 g, 34,71 mmol) karışımı azot atmosferinde 8 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalan madde diklormetan içinde çözüldü ve önce su (50 ml x 3) sonra da 50 ml % 10

sodyum karbonat çözeltileri ile ekstrakte edildi. Çözücü uzaklaştırma işleminden sonra kalan katımsı madde benzen içerisinde çözündürüldü ve (11) 'i vermek üzere benzen kullanılarak silika jel üzerinde kolon kromatografisi uygulandı (N. Uludag, 2018).

Verim : 4,66 g (% 64)

2.3.9 2-(4-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il) asetonitril (12) Bileşiğinin Sentezi

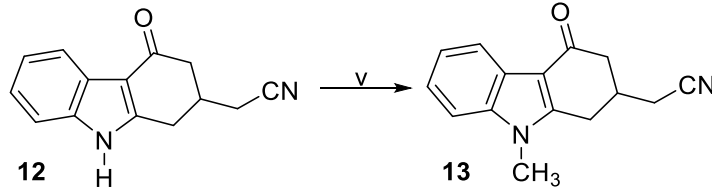


Şekil 2.12 2-(4-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il) asetonitril bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 2.12’de verilen sentez basamağına göre tetrahidrofuran (50 mL,% 90) içindeki bir 11 (5,00 g, 23,80 mmol) çözeltisine, yine tetrahidrofuranda çözülmüş olan (10,80 g, 47,60 mmol) 2,3-dikloro-5,6-dikiano-p-benzokinon çözeltisi (10,80 g, 47,60 mmol) azot atmosferi altında 0 °C 'de damla damla (25 mL) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı, daha sonra çözelti, sodyum hidroksit çözeltisine (500 mL, % 10) döküldü ve etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz susuz magnezyum sülfat ile kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen madde (silika, 1:1-Etil asetat-n-Hegzan) kullanılarak kromatografi ile saflaştırıldı. Çözücü buharlaştırıldıktan sonra, ürün oksonitril verecek şekilde metanolden kristallendirildi (Y. Ergün, 2012).

Verim : 2,77 g (% 52)

2.3.10 2-(9-metil-4-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il) asetonitril (13) Bileşiğinin Sentezi

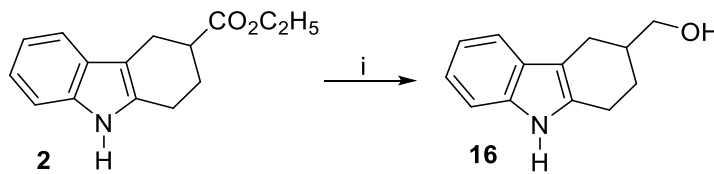


Şekil 2.13 2-(9-metil-4-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il) asetonitril bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 2.13’de verilen sentez basamağına göre 2-(4-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il) asetonitril (12) (3,00 g, 13,37 mmol), 150 mL aseton, 30 mL metil iyodür ve havanda ezilen potasyum hidroksit (3,33 g, 59,65 mmol) 250 mL’lik bir balona koyuldu. Magnetik karıştırıcı yardımıyla 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra 300 mL su eklendi ve 75 mL % 10 ‘luk HCl ilave edilerek asitlendirildi. Bir ayırma hunisi yardımıyla etil asetat fazına alındı. Ayrılan etil asetat $MgSO_4$ ile kurutuldu ve süzüldü. Elde edilen katı (13) n-hegzan ile yıkanarak süzüldü (Diaz, Villacampa, Lopez-Calahorra ve Velasco, 2002).

Verim : 2,45 g (% 77)

2.3.11 (2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metanol (16) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 2.14 (2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metanol bileşiğinin sentez basamağı

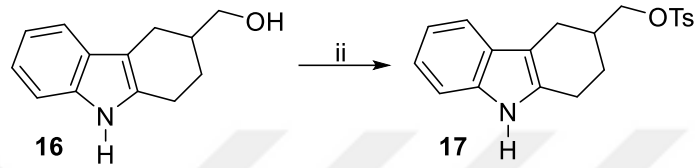
Şekil 2.14’de verilen sentez basamağına göre etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karboksilat (2) (5,00 g, 19,75 mmol) bileşiğinin 15 mL tetrahidrofuran içerisinde çözünmesiyle oluşturulan çözeltiye lityum alüminyum hidrür (1,13 g, 29,7 mmol) eklendi ve bu karışım 37,5 mL eter içerisinde oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Karışımındaki lityum alüminyum hidrürün aşırısının ayrıştırılması için 3,5 mL lik su damla damla eklendi ve karışım 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra karışım

hidroklorik asit (25 mL, 6N) ile asitlendirildi. Bir ayırma hunisi yardımıyla eter fazına alındı ve tuzlu suyla yıkama yapıldı. Ayrılan eter fazı MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Sarı renkli yağimsı (16) elde edildi (L.J. Dolby, 1973).

Verim : 4,09 g (% 99)

2.3.12 (2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil 4-metilbenzensülfonat (17)

Bileşiğinin Sentezi

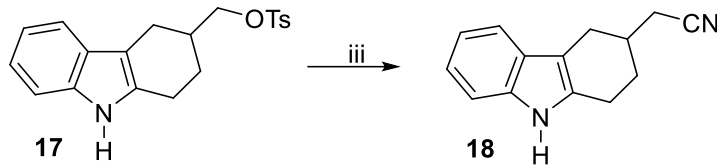


Şekil 2.15 (2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil 4-metilbenzensülfonat bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 2.15’de verilen sentez basamağına göre (2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metanol (16) (4,00 g, 18,60 mmol) bileşiği, 10 mL piridin içerisinde çözünmüş olan p-toluensülfonil klorür’ün (4,26 g, 21,90 mmol) soğutulmuş çözeltisine eklendi. Karışım 16 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı ve sonrasında 190 mL suya döküldü. 15 dakika sonra karışıma hidroklorik asit eklendi ve çökelti süzüldü. Çökelti soğuk su ve metanol ile yıkandı ardından kurutuldu. Sarı renkli toz (17) elde edildi (L.J. Dolby, 1973).

Verim : 6,36 g (% 90)

2.3.13 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril (18) Bileşiğinin Sentezi

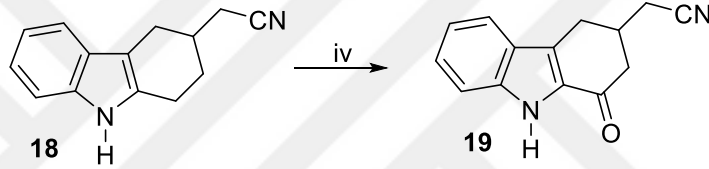


Şekil 2.16 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 2.16'da verilen sentez basamağına göre (2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il) metil 4-metilbensülfonat (17) (5,50 g, 15,50 mmol) ve sodyum siyanür (1,30 g, 26,50 mmol) etanol içerisinde 14 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon sonunda çözücünün bir kısmı buharlaştırıldı. Sonrasında üzerinde 40 mL su eklendi. Çözeltiye eterle ekstraksiyon işlemi uygulandı, çözelti, tuzlu su ile yıkandı ardından kurutuldu süzüldü ve yağimsı (18) elde edildi. Yağimsı madde eter-hegzan karışımından kristallendirildi (L.J. Dolby, 1973).

Verim : 2,80 g (% 86)

2.3.14 2-(1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril (19) Bileşiğinin Sentezi



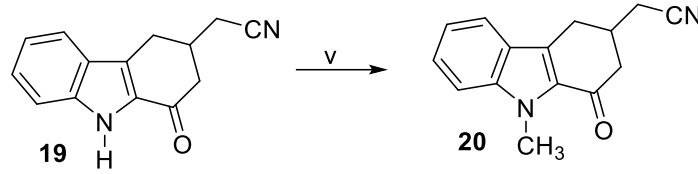
Şekil 2.17 2-(1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 2.17'de verilen sentez basamağına göre 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril (18) (5,00 g, 22,30 mmol), 25 mL metanol içerisinde buz banyosunda bir süre karıştırıldı. Sonrasında sıcaklık 5 °C' yi geçmeyecek şekilde korunarak 25 mL'lik suda hazırlanmış periyodik asit çözeltisi karışıma eklendi. Karışım 2 saat boyunca 0 °C' de karıştırıldı ve elde edilen çökelti süzüldü. Sonrasında eldeki katıya etil asetatla ekstraksiyon işlemi uygulandı ve organik faz sodyum bisülfid ile yıkandı ardından kurutuldu ve sarı katı (19) elde edildi (L.J. Dolby, 1973).

Verim : 3,2 g (% 60)

2.3.15 2-(9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril (20)

Bileşiminin Sentezi

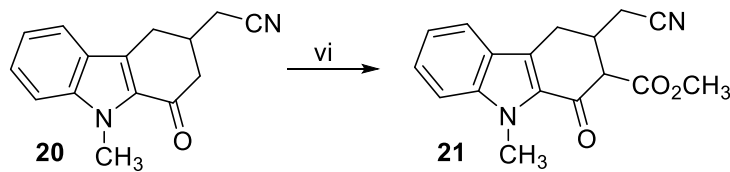


Şekil 2.18 2-(9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril bileşiminin sentez basamağı

Şekil 2.18’de verilen sentez basamağına göre 2-(9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril (3 g; 13,37 mmol), 150 mL aseton, 30 mL metil iyodür ve havanda ezilen potasyum hidroksit (3,33 g; 59,65 mmol) 250 mL’lik bir balona konuldu. Magnetik karıştırıcı yardımıyla 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra 300 mL su eklendi ve 75 mL % 10 ‘luk HCl ilave edilerek asitlendirildi. Bir ayırma hunisi yardımıyla etil asetat fazına alındı. Ayrılan etil asetat MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Elde edilen katı (1) n-hegzan ile yıkanarak süzüldü (Diaz, Villacampa, Lopez-Calahorra ve Velasco, 2002).

Verim : 2,36 g (% 74)

2.3.16 Metil 3-(siyanometil)-9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-karboksilat (21) Bileşiminin Sentezi



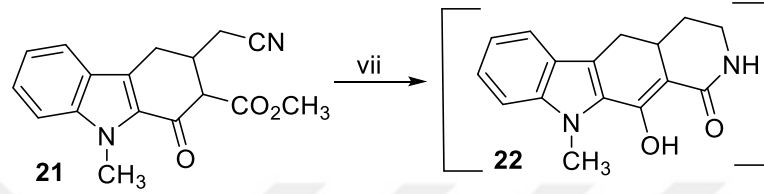
Şekil 2.19 Metil 3-(siyanometil)-9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-karboksilat bileşiminin sentez basamağı

Şekil 2.19’da verilen sentez basamağına göre 2-(9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril (4,1g; 17,24 mmol), 150 mL dimetil karbonat ile çözüldü üzerine (1,38 g; 34,4 mmol) KH eklendi. Magnetik karıştırıcıda 3 saat boyunca 150 °C’de refluks edildi. Sonrasında buzlu suya döküldü. HCl ile asitlendirildi. Kloroform

ile ekstrakte edildi. 1/1 Etil Asetat/n-Hegzan ile kolon yapıldı ve sonrasında eterden kristallendirildi.

Verim : 3,31 g (% 65)

2.3.17 11-hidroksi-10-metil-2,3,4,4a,5,10-heksahidro-1H-pirido[3,4-b]karbazol-1-on (22) Bileşiğinin Sentezi

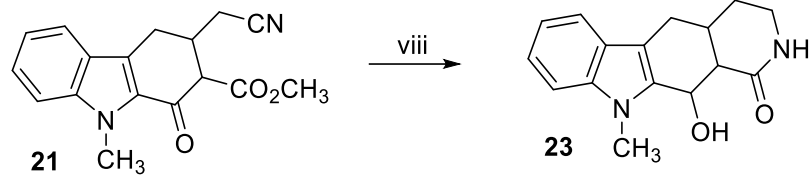


Şekil 2.20 11-hidroksi-10-metil-2,3,4,4a,5,10-heksahidro-1H-pirido[3,4-b]karbazol-1-on bileşiğinin sentez basamağı

Şekil 2.20’de verilen sentez basamağına göre Metil 3-siyanometil)-9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-karboksilat (0,30 g; 1,01 mmol) madde etanol ve THF içerisinde çözüldü. Bir spatül ucu Raney-Ni eklendi ve basınç reaktöründe 48 saat boyunca karıştırıldı. Deney alındı iki katlı süzgeç kağıdından süzüldü. Çözücü uzaklaştırıldı.

Verim : 0,1 g (% 37)

2.3.18 11-hidroksi-10-metil-2,3,4,4a,5,10,11,11a-oktahidro-1H-pirido[3,4-b]karbazol-1-on (23) Bileşığının Sentezi



Şekil 2.21 11-hidroksi-10-metil-2,3,4,4a,5,10,11,11a-oktahidro-1H-pirido[3,4-b]karbazol-1-on bileşığının sentez basamağı

Şekil 2.21’de verilen sentez basamağına göre Metil 3-siyanometil)-9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-karboksilat (0,30 g; 1,01 mmol) madde etanol ve THF içerisinde çözüldü. Bir spatül ucu Raney-Ni eklendi ve basınç reaktöründe 120 saat boyunca karıştırıldı. Deney alındı iki katlı süzgeç kağıdından süzüldü. Çözücü uzaklaştırıldı.

Verim : 0,09 g (% 30)

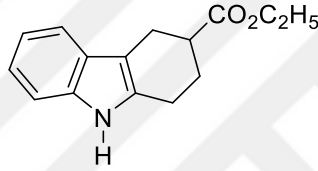
BÖLÜM 3

SONUÇLAR

3.1 Yapısal Analiz Sonuçları

Bu bölümde sentezleri gerçekleştirilen elliptisin ve olivasin türevlerinin yapılarının aydınlatılması için kullanılan FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve HRMS sonuçlarından elde edilen veriler sunulmuştur. Ayrıca ürünlerin erime noktaları ve % verim değerleri de verilmiştir.

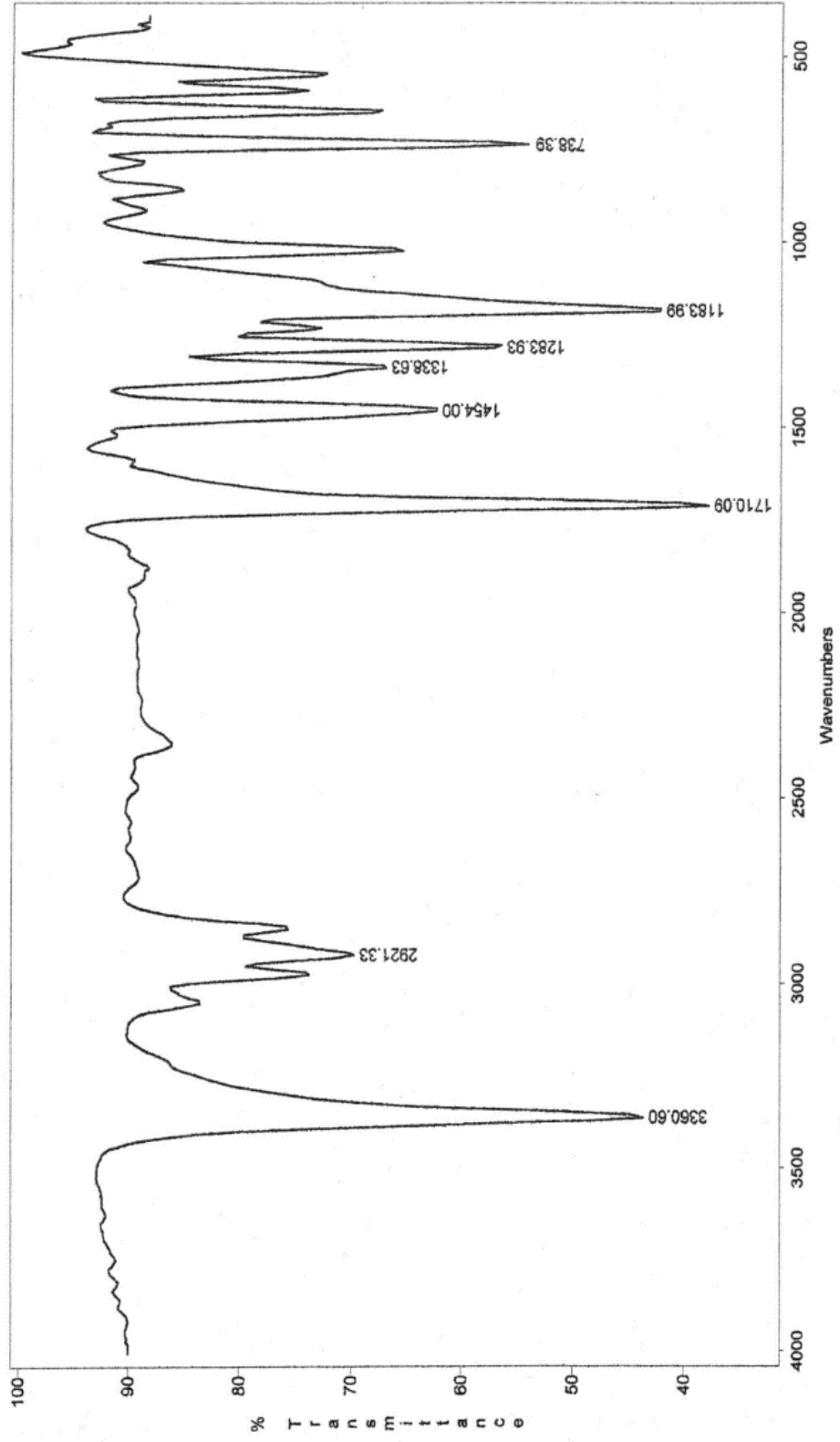
3.1.1 Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karboksilat (2) Bileşiğinin Yapısal Verileri



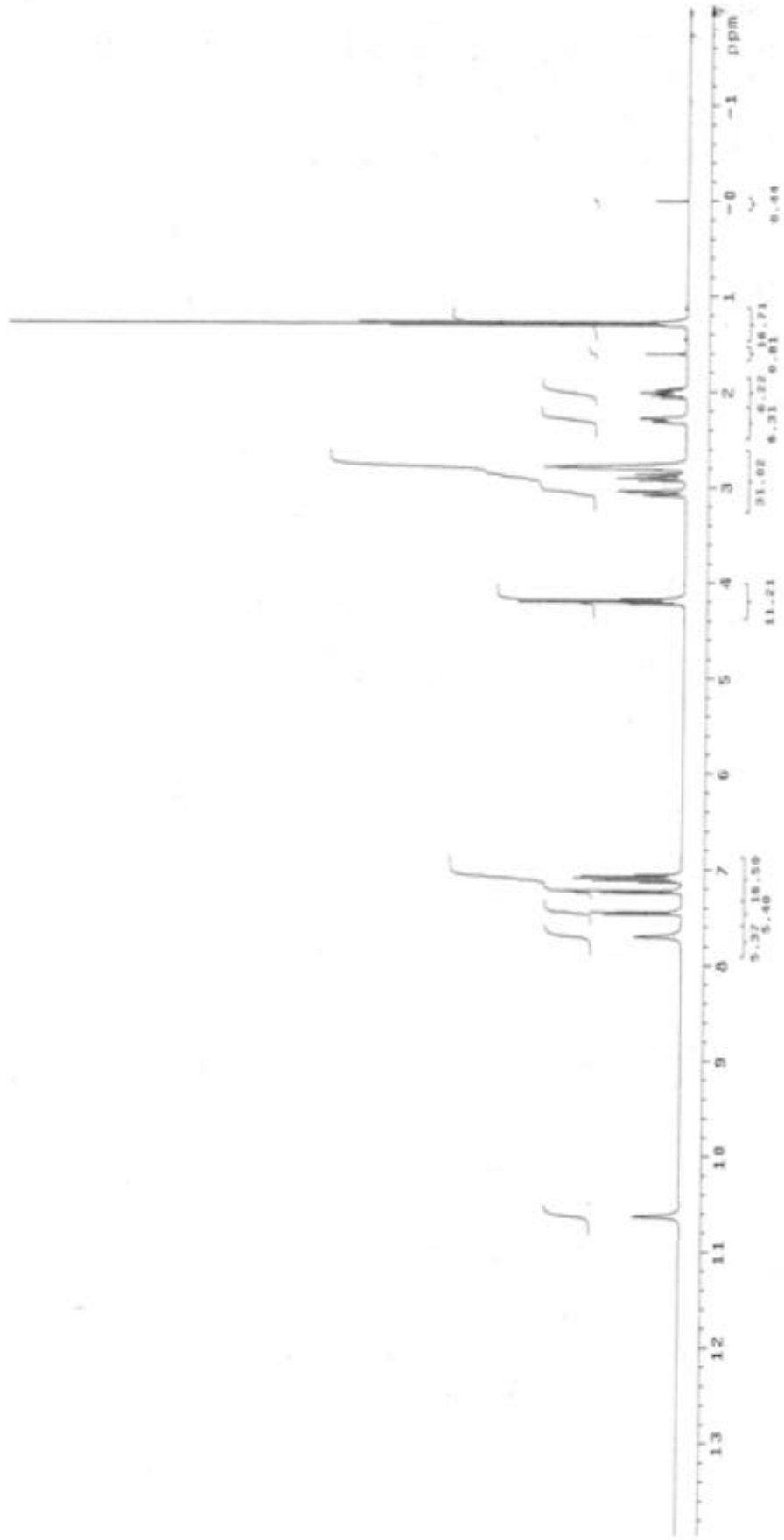
Şekil 3.1 (2) bileşiği

IR (KBr, cm^{-1}): 3360 (NH), 2921 (CH), 1710 (C = O, ester) (Şekil 3.2).

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 Mhz): δ 1.22 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.79-1.95 (m, 1H, CH), 2.12-2.26 (m, 1H, CH), 2.66-2.85 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2.96-3.02 (m, 1H, CH), 4.10 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 6.92 (t, 1H, $J=7.9$ Hz, ArH), 6.99 (t, 1H, $J=8.0$ Hz, ArH), 7.24 (d, 1H, $J=7.9$ Hz, ArH), 7.35 (d, 1H, $J=7.7$ Hz, ArH), 10.70 (s, 1H, NH) (Şekil 3.3).

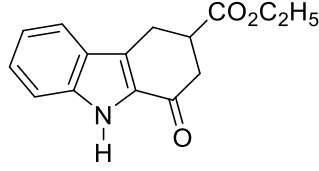


Şekil 3.2 Etil-1,2,3,4-tetrahidrokabazol-3-karboksilat (2) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



Şekil 3.3 Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karboksilat (2) Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu

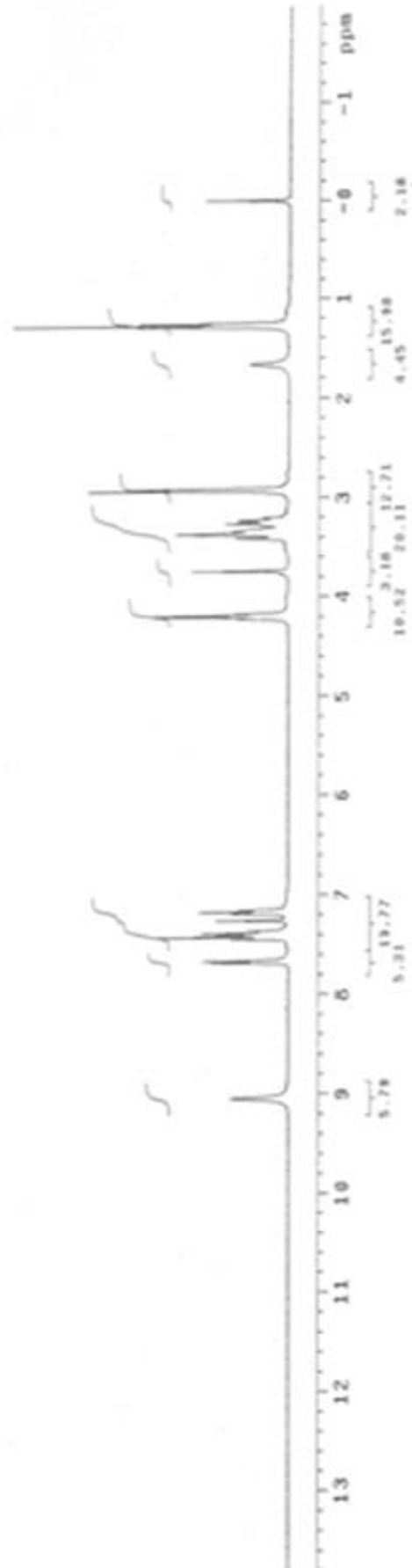
3.1.2 Etil-1-okso-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karboksilat (3) Bileşığının Yapısal Verileri



Şekil 3.4 (3) bileşiği

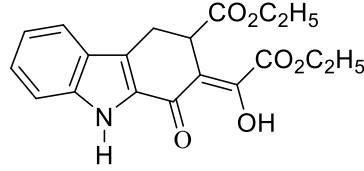
EN: 138 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 Mhz): δ 1.11 (t, 3H, J = 7.13 Hz, OCH₂CH₃), 2.76-2.78 (m, 2H, CH₂), 3.04-3.11 (m, 1H, CH), 3.14-3.25 (m, 2H, CH₂), 4.00-4.07 (q, 2H, J 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 7.00 (t, 1H, J=8.0 Hz, ArH), 7.20 (t, 1H, J=8.0 Hz, ArH), 7.27 (d, 1H, J=8.4 Hz, ArH), 7.51 (d, 1H, J=8.1 Hz, ArH), 9.02 (s, 1H, NH) (Şekil 3.5).



Şekil 3.5 Etil-1-okso-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-3-karboksilat (3) Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu

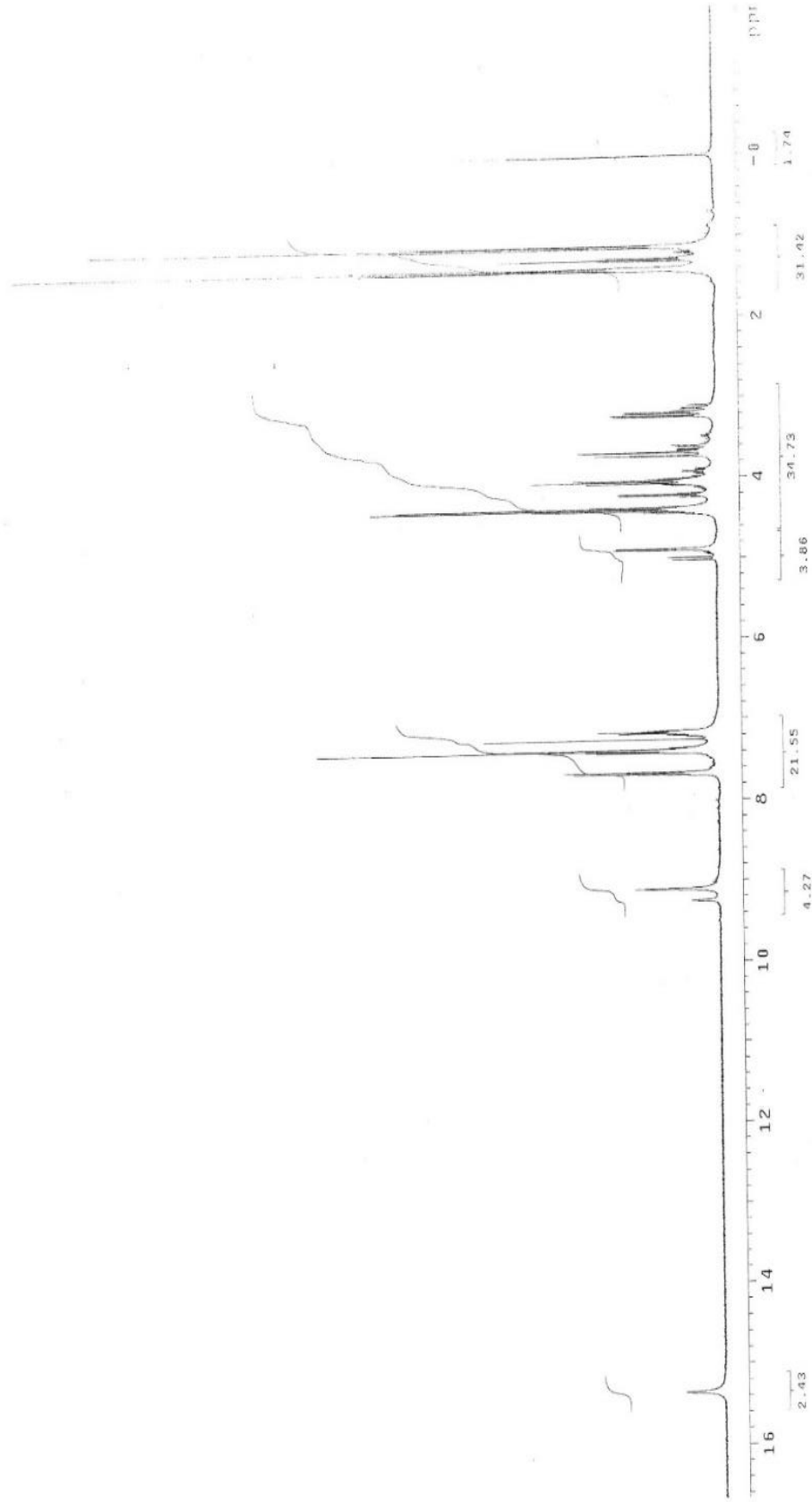
3.1.3 Etil 2-hidroksi-2-(3-metil-1-okso-3,4-dihidro-1H-karbazol-2-(9H)ilidene)asetat (4) Bileşiğinin Yapısal Verileri



Şekil 3.6 (4) bileşiği

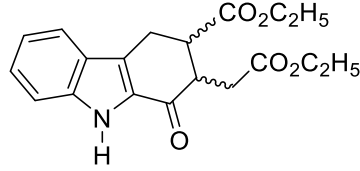
EN: 142 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 Mhz): δ 1.13 (t, 3H, J= 6.4 Hz, CH₃), 1.41 (t, 3H, J= 6.8 Hz, CH₃), 3.21 (dd, 1H, J= 15.2 ve 7.2 Hz, CH₂), 3.70 (d, 1H, J= 15.2 Hz, CH₂), 4.08 (q, 2H, J= 6.8 Hz, OCH₂), 4.40 (q, 2H, J= 6.8 Hz, OCH₂), 4.90 (d, 1H, J= 7.2 Hz, CH), 7.15 (t, 1H, J= 8 Hz), 7.35-7.40 (m, 2H, ArH), 7.68 (d, 1H, J= 8 Hz), 9.10 (s, 1H, NH), 15.40 (s, 1H, enol OH) (Şekil 3.7).



Şekil 3.7 Etil 2-hidroksi-2-(3-metil-1-okso-3,4-dihidro-1H-karbazol-2-(9H)ilidene) asetat (4) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

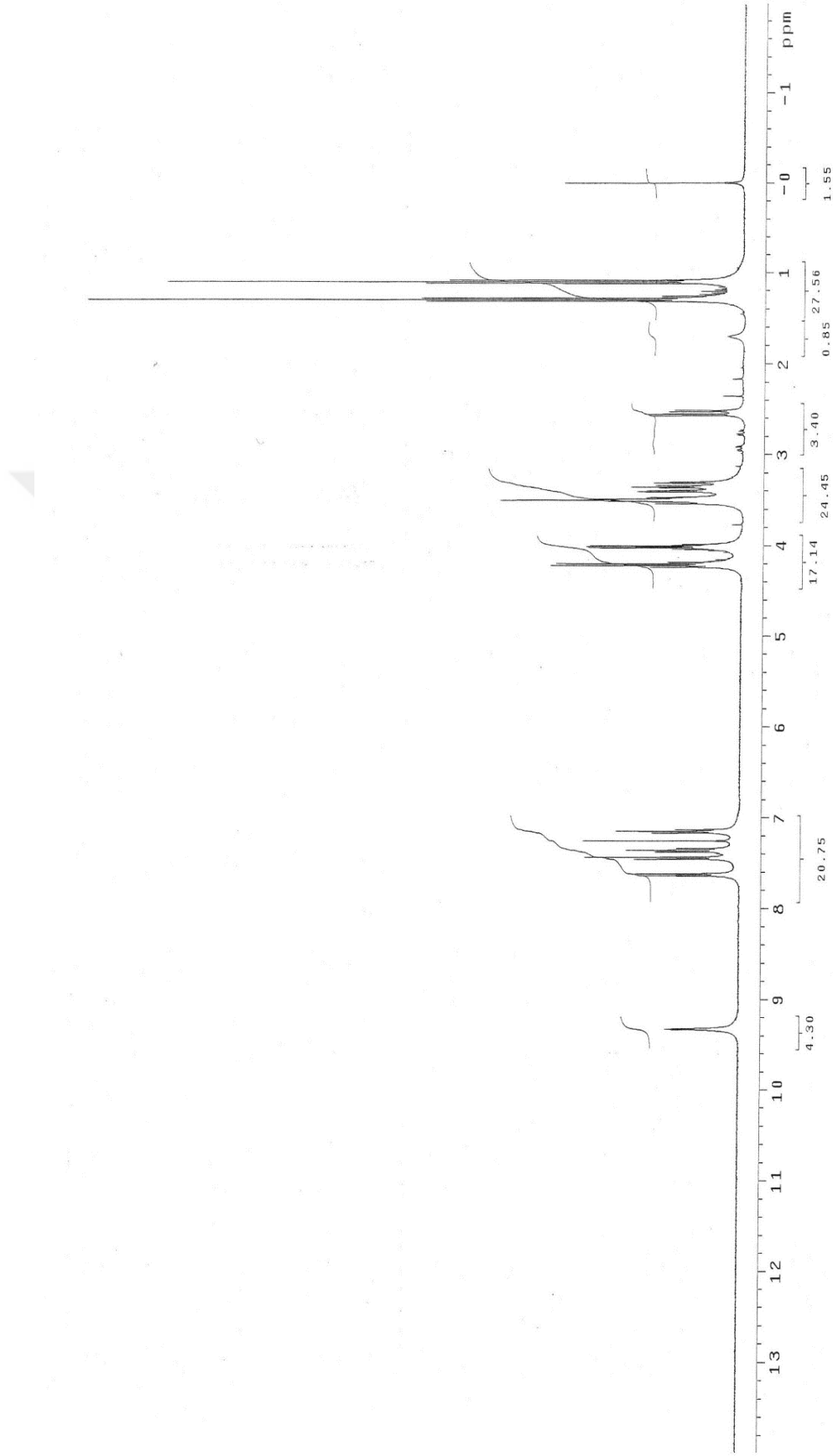
3.1.4 Etil 2-(2-etoksi-2-oksoetil)-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (5) Bileşiğinin Yapısal Verileri



Şekil 3.8 (5) bileşiği

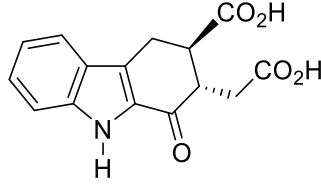
EN: 176 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 Mhz): δ 1.10 (t, 3H, J= 7.2 Hz), 1.30 (t, 3H, J= 7.2 Hz), 2.54 (dd, 1H, J= 16.8 ve 6.8 Hz), 3.33 (dd, 1H, J= 16.8 ve 7 Hz), 3.40 (d, 1H, J= 6 Hz), 3.46-3.54 (m, 3H), 4.01 (q, 2H, J= 7.2 Hz), 4.20 (q, 2H, J= 7.2 Hz), 7.15 (td, 1H, J= 8 ve 0.8 Hz), 7.35 (td, 1H, J= 8 ve 1.2 Hz), 7.44 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.62 (d, 1H, J= 8 Hz), 9.32 (s, 1H, NH) (Şekil 3.9).



Şekil 3.9 Etil 2-(2-etoksi-2-oksoetil)-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (5) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

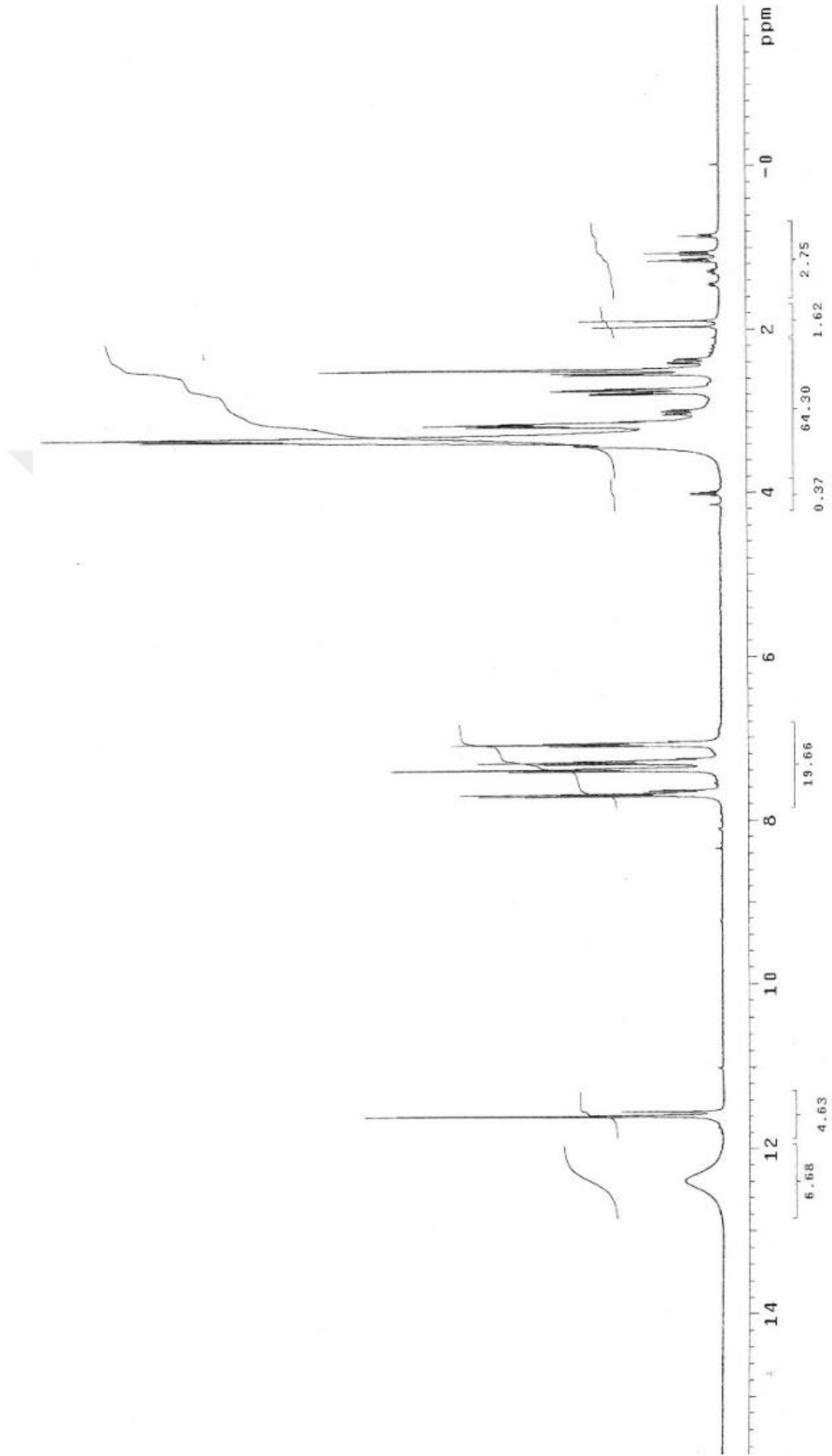
3.1.5 2-(Karboksimetil)-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilik asit
(6) Bileşiminin Yapısal Verileri



Şekil 3.10 (6) bileşiği

EN: 298 °C

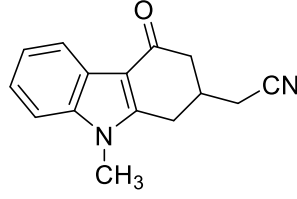
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.51 (dd, 1H, J= 16.4 ve 5.2 Hz), 2.74 (dd, 1H, J= 17.2 ve 5.6 Hz), 3.10-3.21 (m, 2H), 3.41-3.53 (m, 2H), 7.07 (t, 1H, J= 7.2 Hz), 7.27 (t, 1H, J= 7.6 Hz), 7.38 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.68 (d, 1H, J= 8 Hz), 11.60 (s, 1H, NH), 12.39 (bs, 1H, OH), 13.07 (bs, 1H, OH) (Şekil 3.11).



Şekil 3.11 Etil 2-(Karboksimetil)-1-okso-2,3,4,9-tetrahydro-1H-karbazol-3-karboxilik asit (6) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

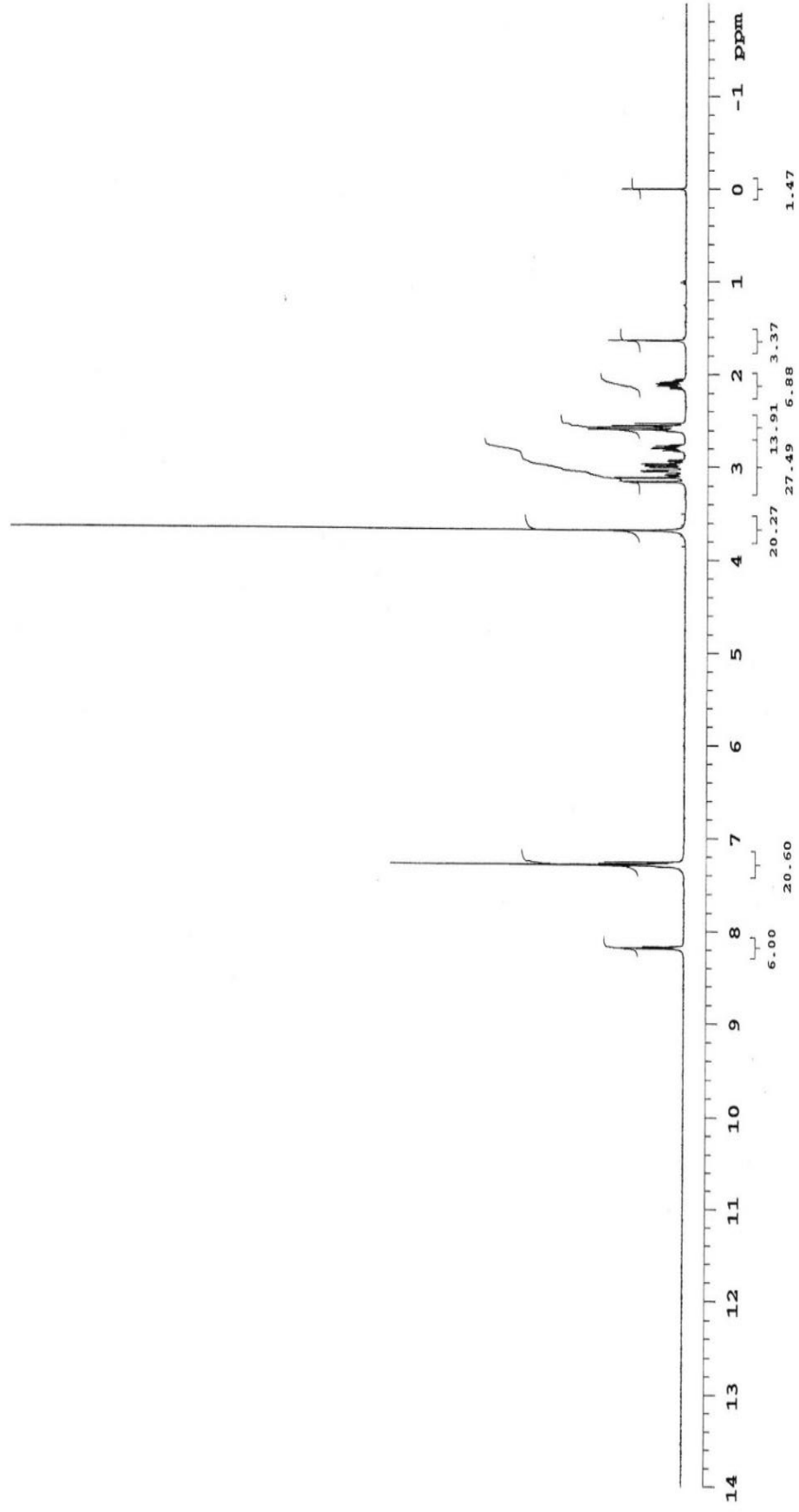
3.1.6 2-(9-metil-4-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il)asetonitril (13)

Bileşğinin Yapısal Verileri



Şekil 3.12 (13) bileşğii

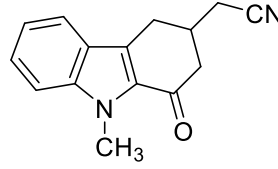
¹H-NMR (CDCl₃, 400 Mhz): δ 2.09 (qd, 1H, J= 16.2 ve 1.6 Hz), 2.53-2.62 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 1H), 2.92-3.08 (m, 2H), 3.14 (dd, 1H, 17.2 ve 4.4 Hz), 3.68 (s, 3H, CH₃), 7.25-7.31 (m, 3H), 8.18 (t, 1H, J= 8.8 Hz) (Şekil 3.13).



Şekil 3.13 2-(9-metil-4-okso-2,3,4,9-tetrahydro-1H-karbazol-2-il)asetonitril (13) Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu

3.1.7 2-(9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril (20)

Bileşiminin Yapısal Verileri



Şekil 3.14 (20) bileşiği

EN: 201 °C

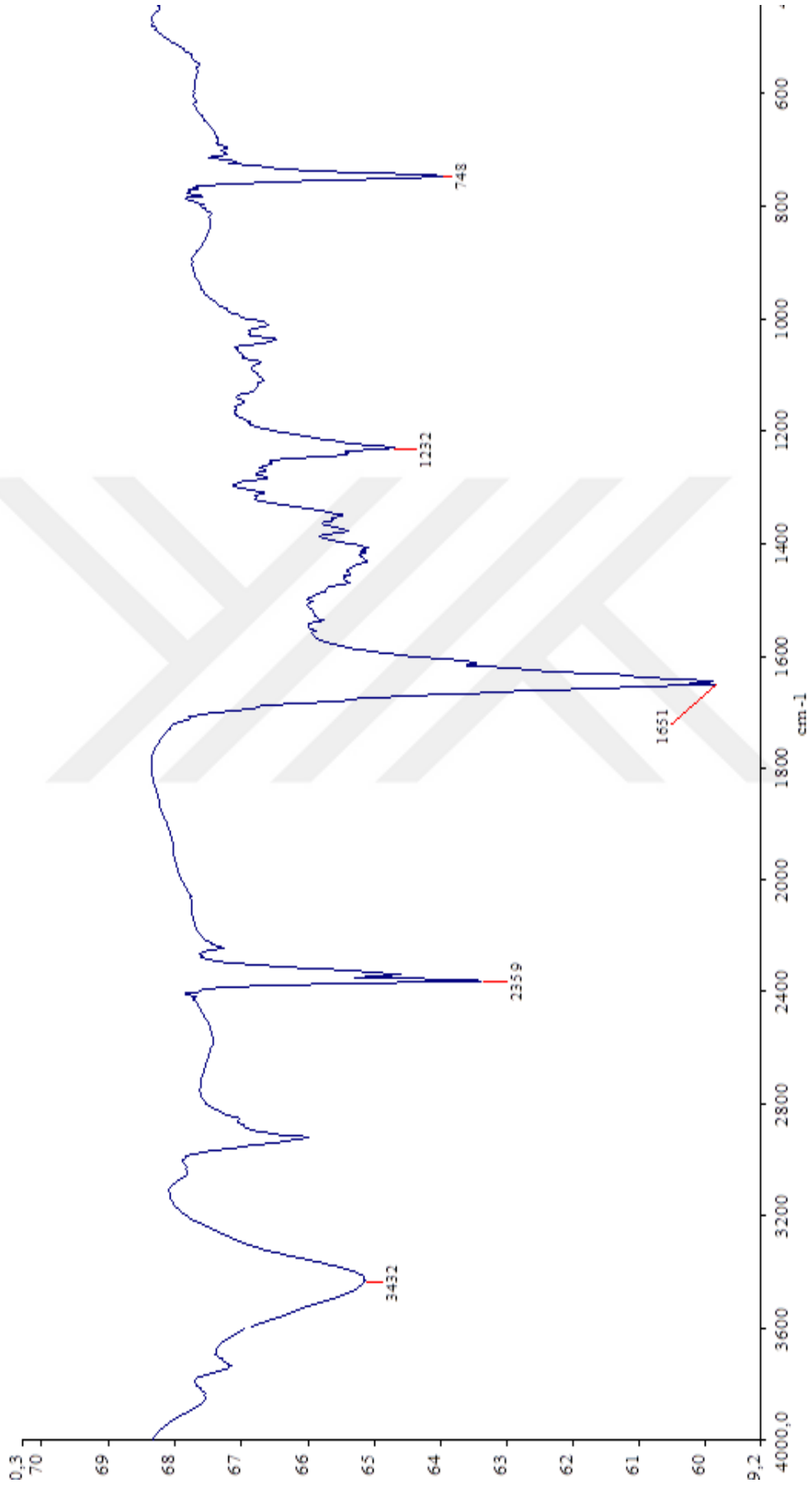
IR (KBr, cm^{-1}): 2359 (CN), 1651 (C = O, keton) (Şekil 3.15).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.51-2.63 (m, 3H, CH), 2.68-2.80 (m, 2H, CH), 2.87 (dd, 1H, $J = 16$ ve 9.6 Hz, CH), 3.33 (dd, 1H, $J = 16$ ve 4.8 Hz, CH), 4.06 (s, 3H, NCH_3), 7.17 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, ArH), 7.36 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.42 (t, 1H, $J = 8$ Hz, ArH), 7.65 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH) (Şekil 3.16).

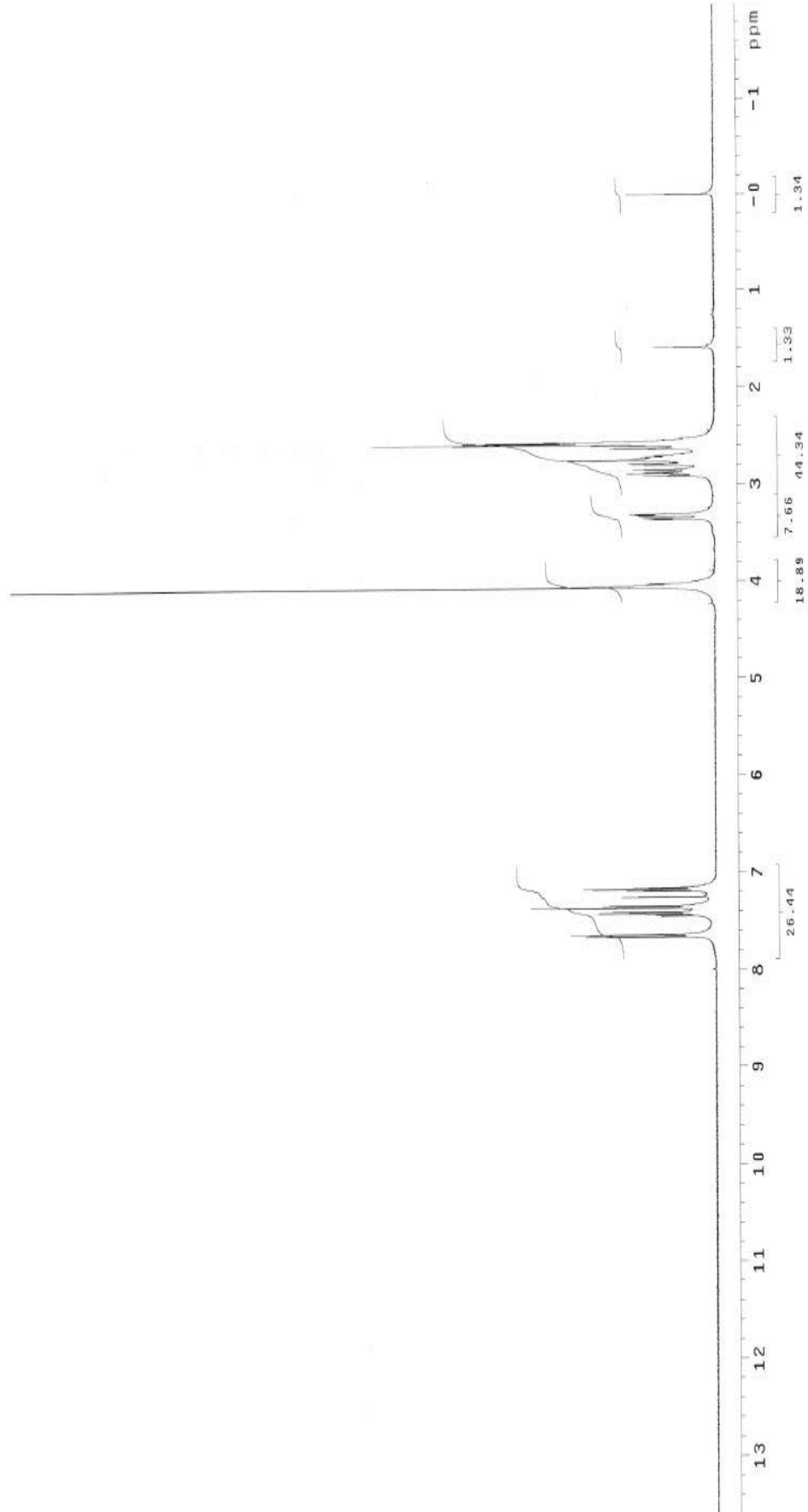
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 188.815 (karbonil karbonu), 140.055 (nitril karbonu), 129.726-110.423 (8 tane aromatik bölge karbon piki), 76.820-77.457 (CHCl_3 karbon piki), 44.848 (N- CH_3 karbonu), 33.824-23.254 (4 tane alifatik bölge karbon piki) (Şekil 3.17).

Kütle spektrumu: (Şekil 3.18)

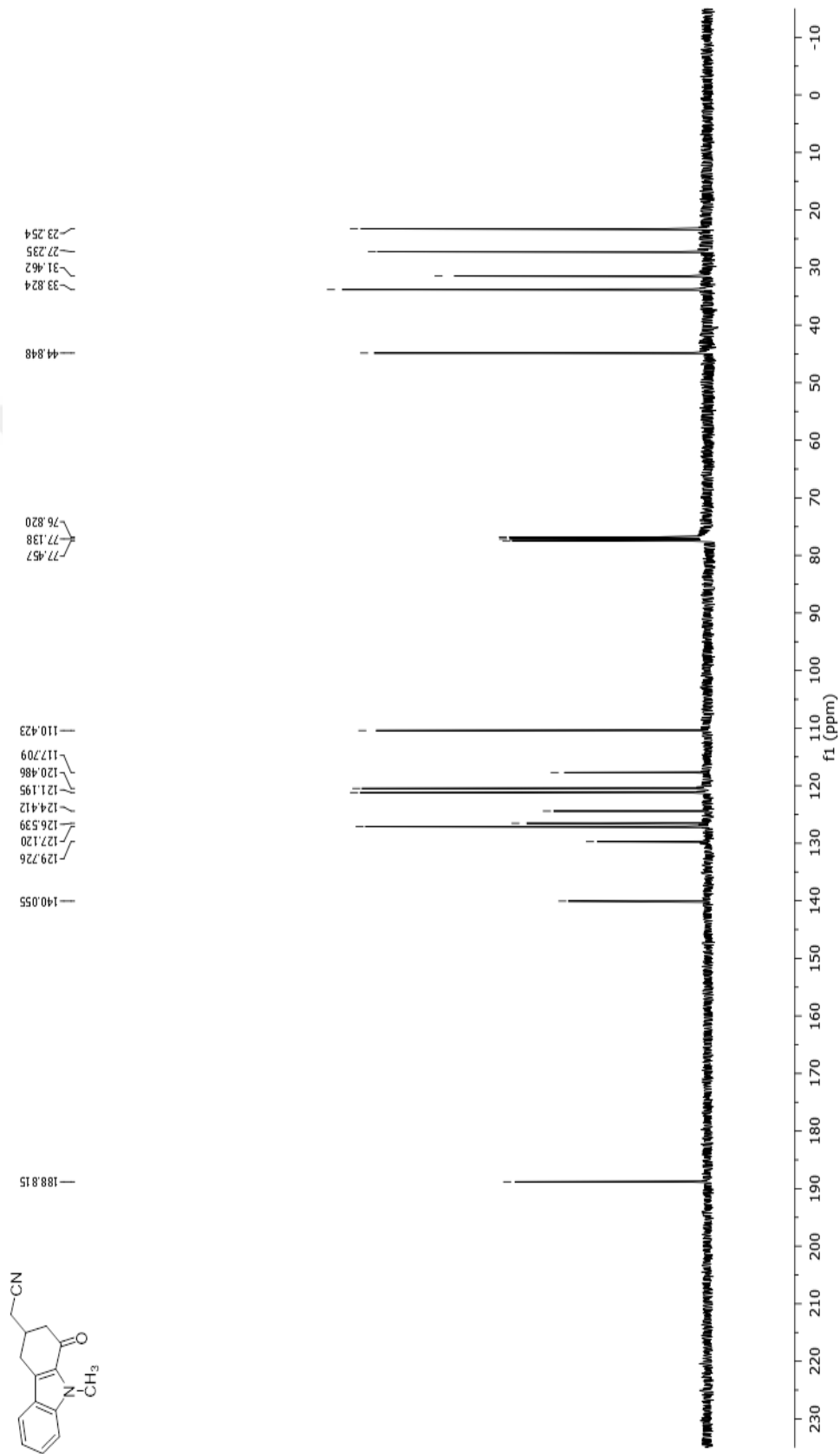
Formül	İyon Türleri	Bulunan Kütle	Hesaplanan Kütle
$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$	238,10952	238,11061



Şekil 3.15 2-(9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril (20) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



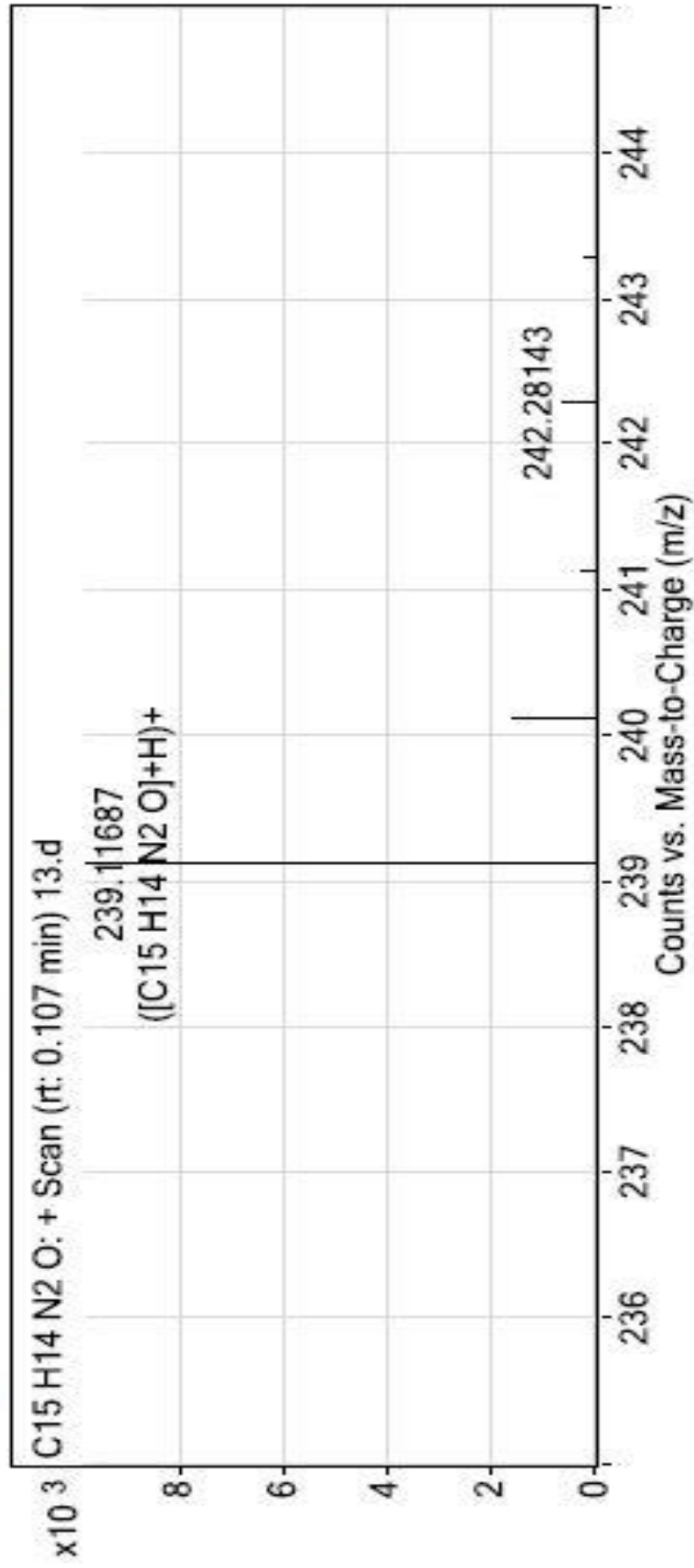
Şekil 3.16 2-(9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril (20) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 3.17 2-(9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)asetonitril (20) Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu

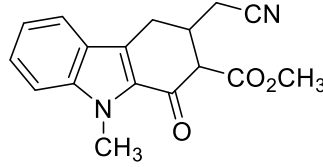
User Spectra

Fragmentor Voltage 90 Collision Energy 0 Ionization Mode ESI



Şekil 3.18 2-(9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahydro-1H-karbazol-3-il)asetonitril (20) Bileşiğinin HR-MS Spektrumu

3.1.8 Metil 3-(siyanometil)-9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-karboksilat (21) Bileşiğinin Yapısal Verileri



Şekil 3.19 (21) bileşiği

EN: 214 °C

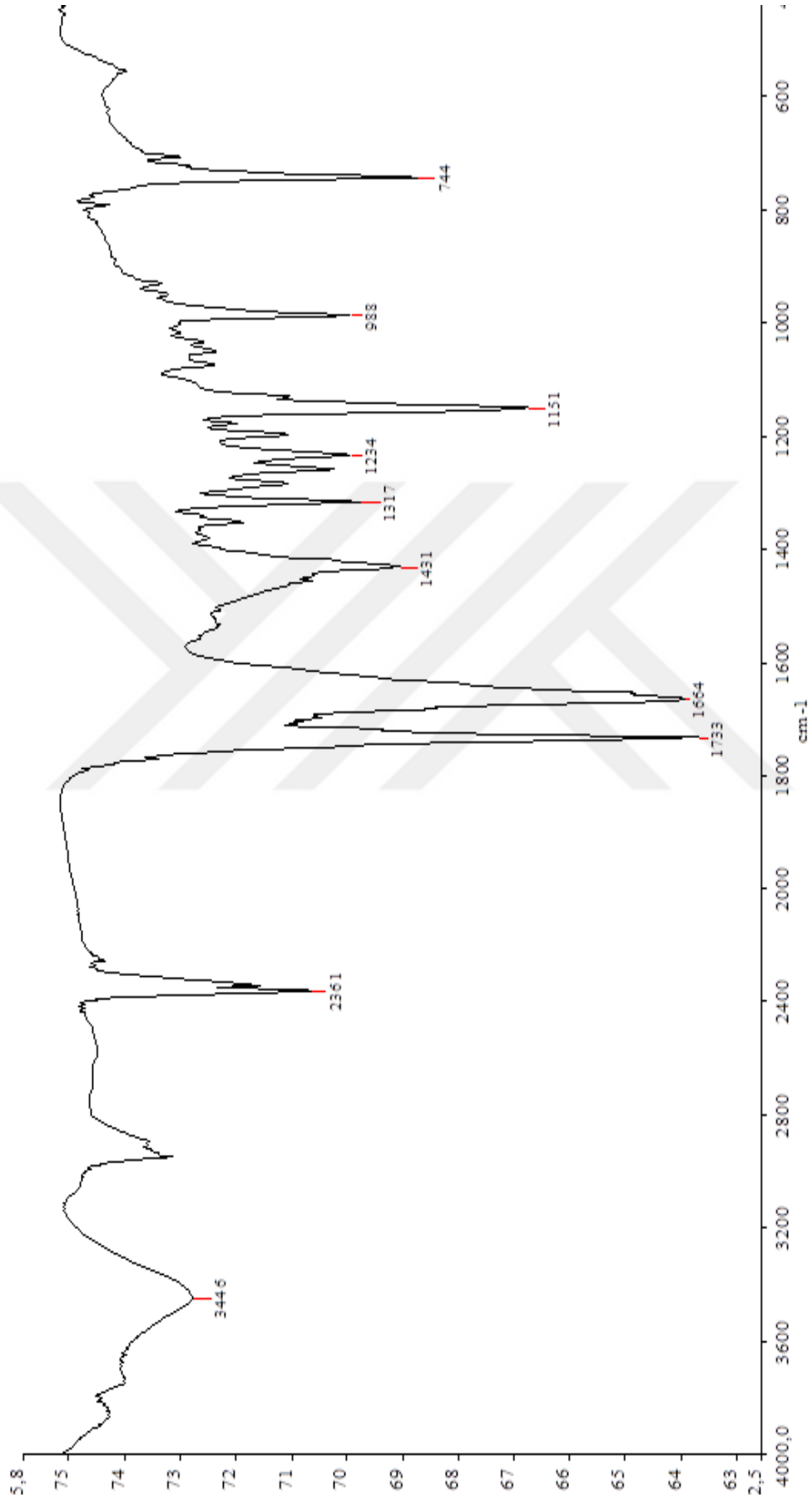
IR (KBr, cm⁻¹): 2361 (CN), 1733 (C = O, ester), 1664 (C = O, keton) (Şekil 3.20).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.48-2.60 (m, 2H, CH), 2.92-3.10 (m, 2H, CH), 3.40 (dd, 1H, J= 16 ve 3.6 Hz, CH), 3.61 (d, 1H, J= 10.8 Hz, CH), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, NCH₃), 7.13 (t, 1H, J= 7.2 Hz, ArH), 7.30 (d, 1H, J= 8.4 Hz, ArH), 7.39 (t, 1H, J= 8 Hz, ArH), 7.60 (d, 1H, J= 8 Hz, ArH) (Şekil 3.21).

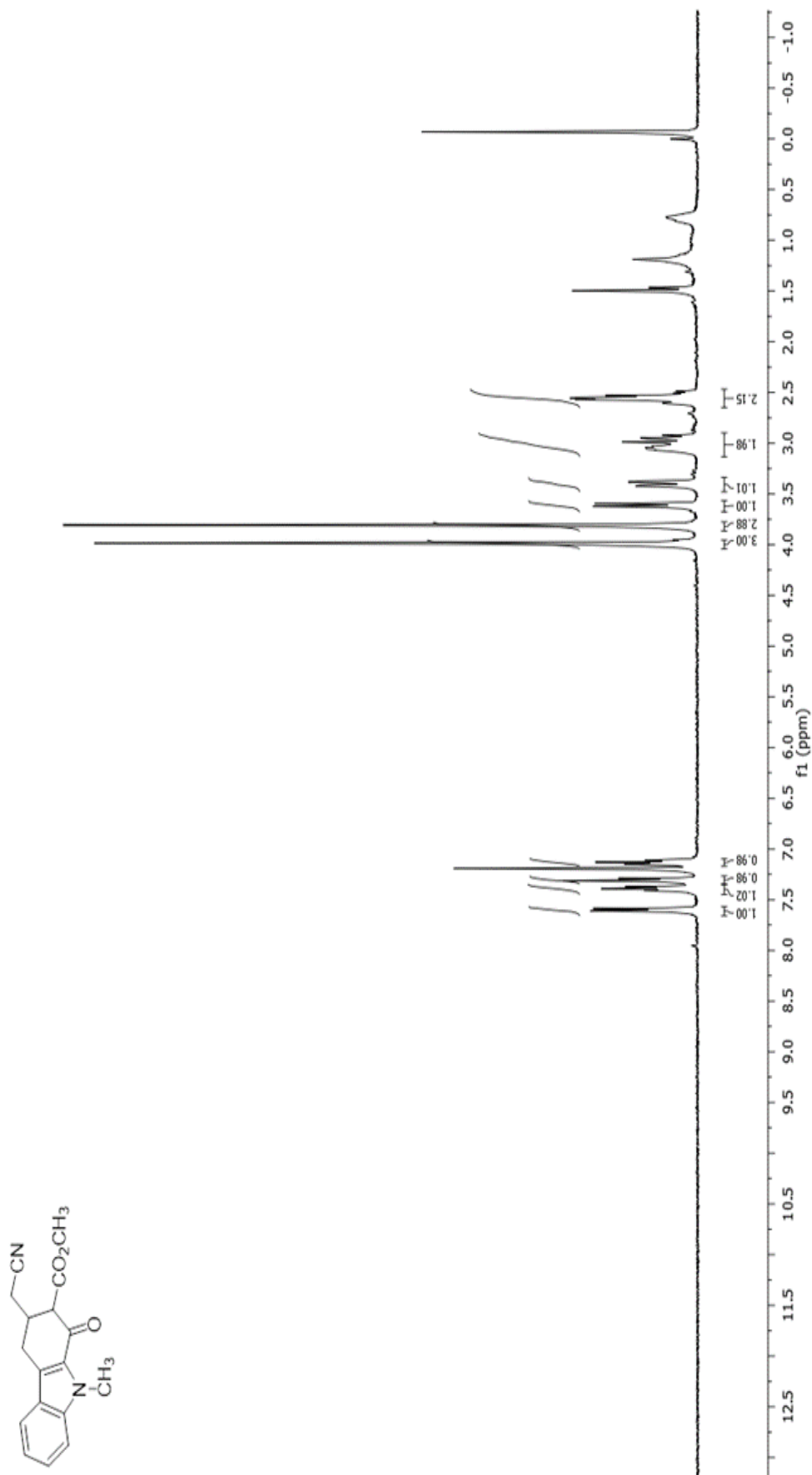
¹³C NMR (100 MHz, CHCl₃): δ 184.166 (keton karbonil karbonu), 169.630 (ester karbonil karbonu), 140.520 (nitril karbonu), 128.478-110.504 (8 tane aromatik bölge karbon piki), 77.399-76.763 (CHCl₃ karbon piki), 59.890 (O-CH₃ karbonu), 52.698 (N-CH₃ karbonu), 36.217-22.275 (4 tane alifatik bölge karbon piki) (Şekil 3.22).

Kütle spektrumu: (Şekil 3.23)

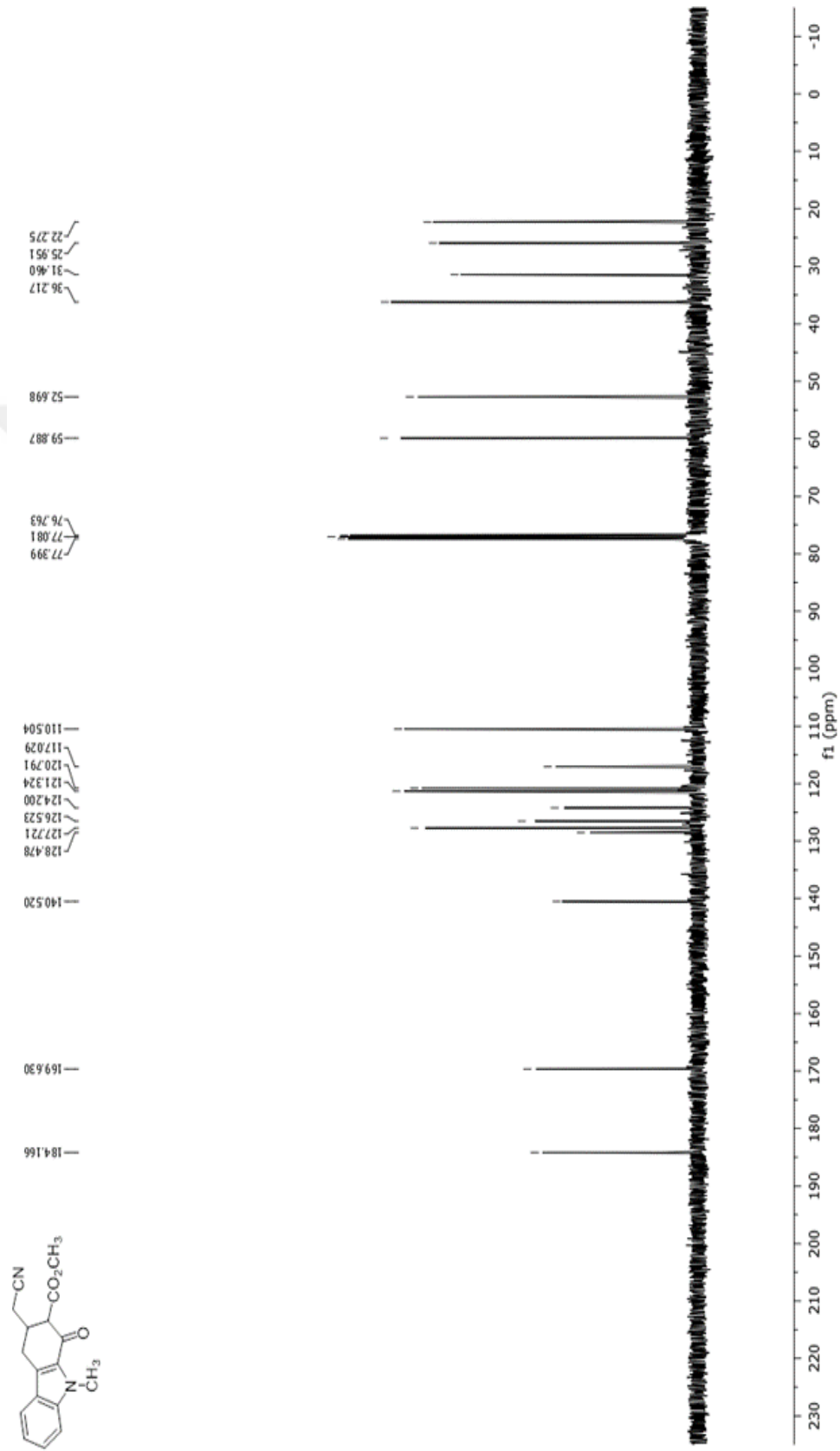
Formül	İyon Türleri	Bulunan Kütle	Hesaplanan Kütle
C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	C ₁₇ H ₁₇ N ₂ O ₃	296,11643	296,11609



Şekil 3.20 Metil 3-(siyanometil)-9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-karboksilat (21) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

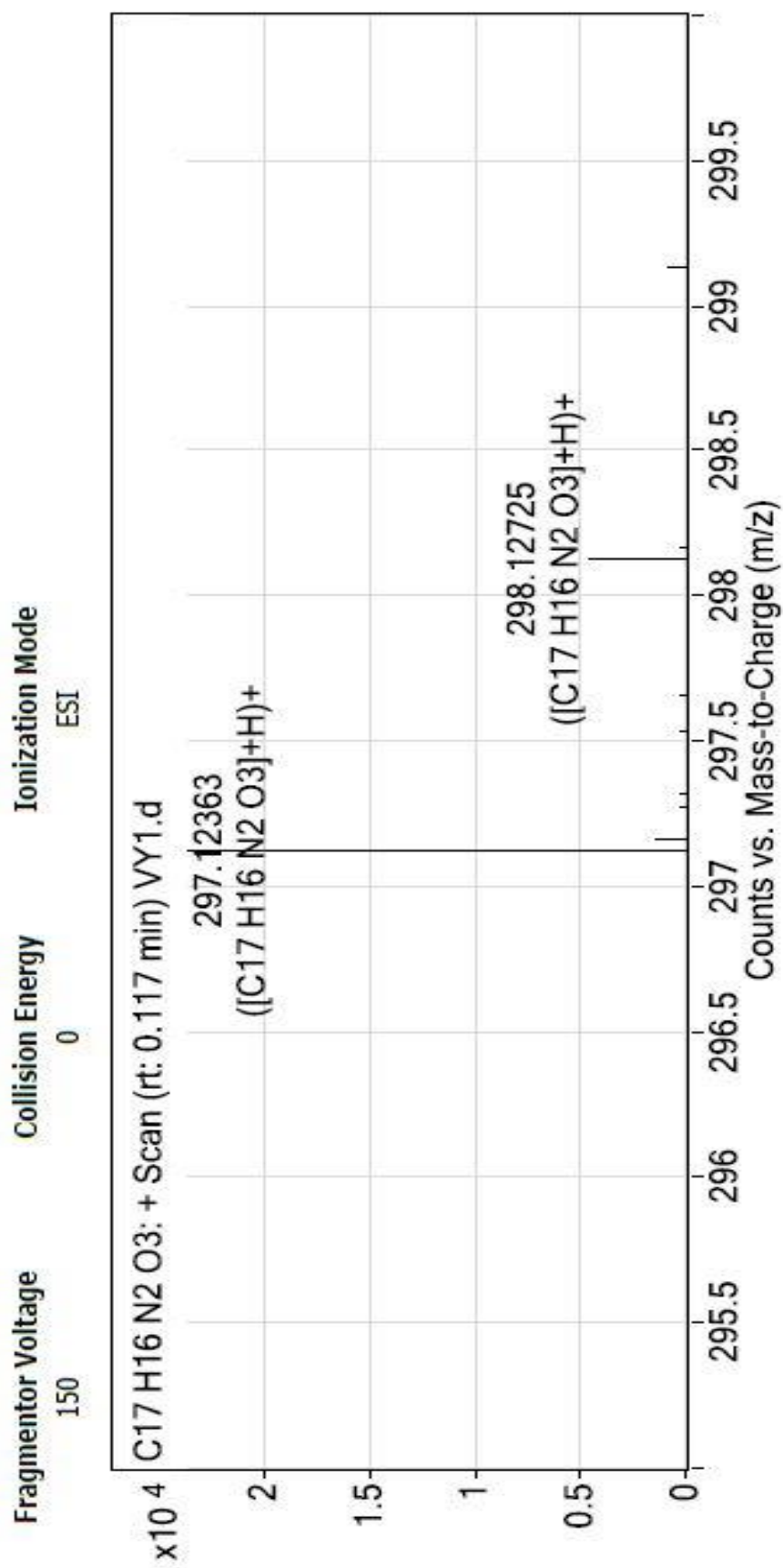


Şekil 3.21 Metil 3-(siyanometil)-9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-karboksilat (21) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



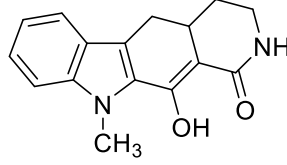
Şekil 3.22 Metil 3-(siyanometil)-9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-karboksilat (21) Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu

User Spectra



Şekil 3.23 Metil 3-(siyanometil)-9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-karboksilat (21) Bileşiğinin HR-MS Spektrumu

3.1.9 11-hidroksi-10-metil-2,3,4,4a,5,10-heksahidro-1H-pirido[3,4-b]karbazol-1-on
(22) Bileşiminin Yapısal Verileri

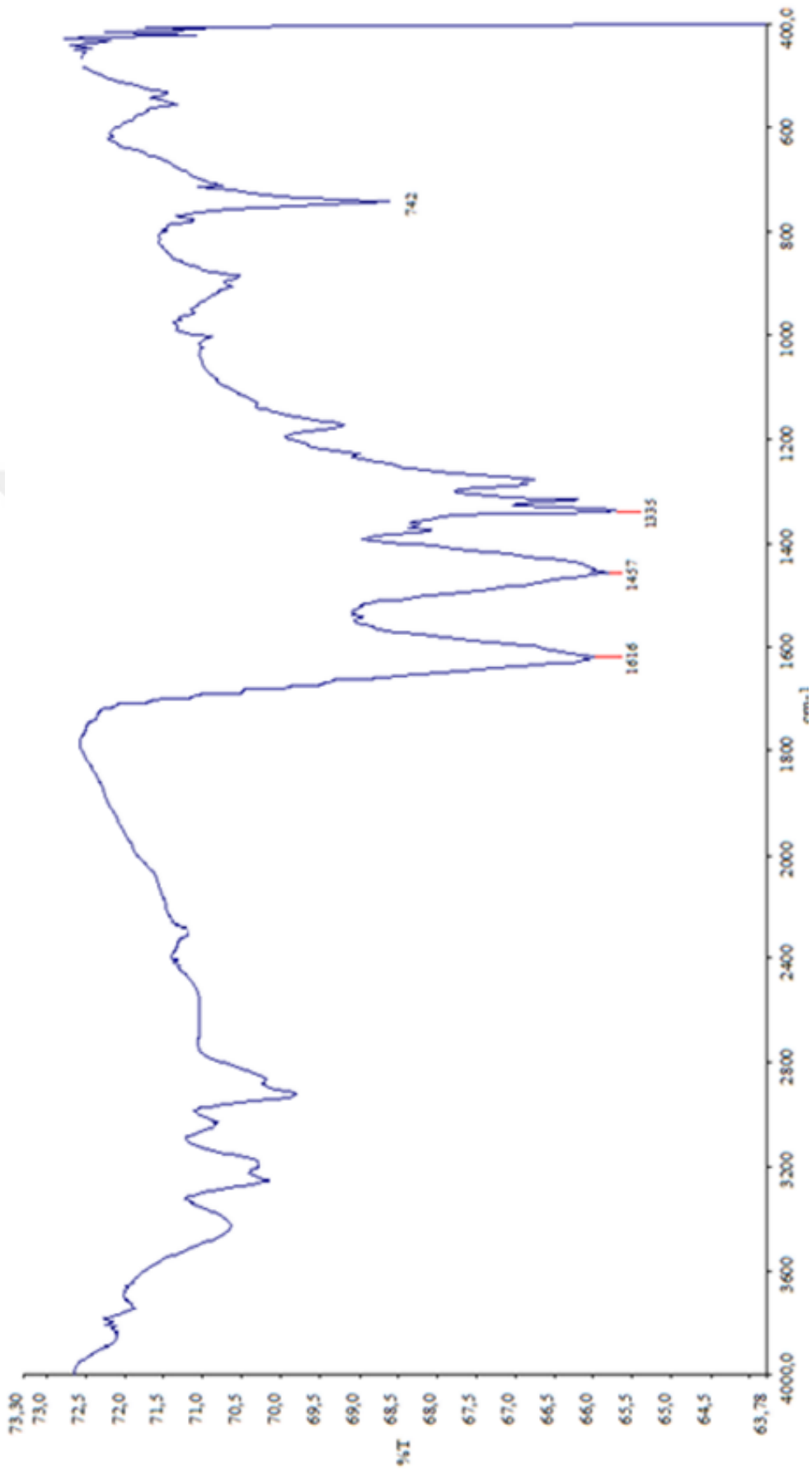


Şekil 3.24 (22) bileşiği

EN: 245 °C

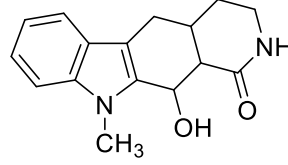
IR (KBr, cm⁻¹): 3360 (OH), 3220 (NH), 1616 (C = O, laktam) (Şekil 3.25).

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1.55-1.67 (m, 1H, CH), 1.95-2.05 (m, 1H, CH), 2.28-2.40 (m, 1H, CH), 2.80-2.92 (m, 1H, CH), 2.95-3.05 (m, 1H, CH), 3.10-3.25 (m, 2H, CH), 3.87 (s, 3H, NCH₃), 6.99 (t, 1H, J= 7.6 Hz, ArH), 7.15 (t, 1H, J= 8 Hz, ArH), 7.38 (d, 1H, J= 8 Hz, ArH), 7.46 (d, 1H, J= 7.6 Hz, ArH), 7.82 (s, 1H, NH), 16.14 (s, 1H, enol OH) (Şekil 3.26).



Şekil 3.25 11-hidroksi-10-metil-2,3,4,4a,5,10-heksahidro-1H-pirido[3,4-b]karbazol-1-on (22) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

3.1.10 11-hidroksi-10-metil-2,3,4,4a,5,10,11,11a-oktahidro-1H-pirido[3,4-b]karbazol-1-on (23) Bileşığının Yapısal Verileri



Şekil 3.27 (23) bileşığı

EN: 234 °C

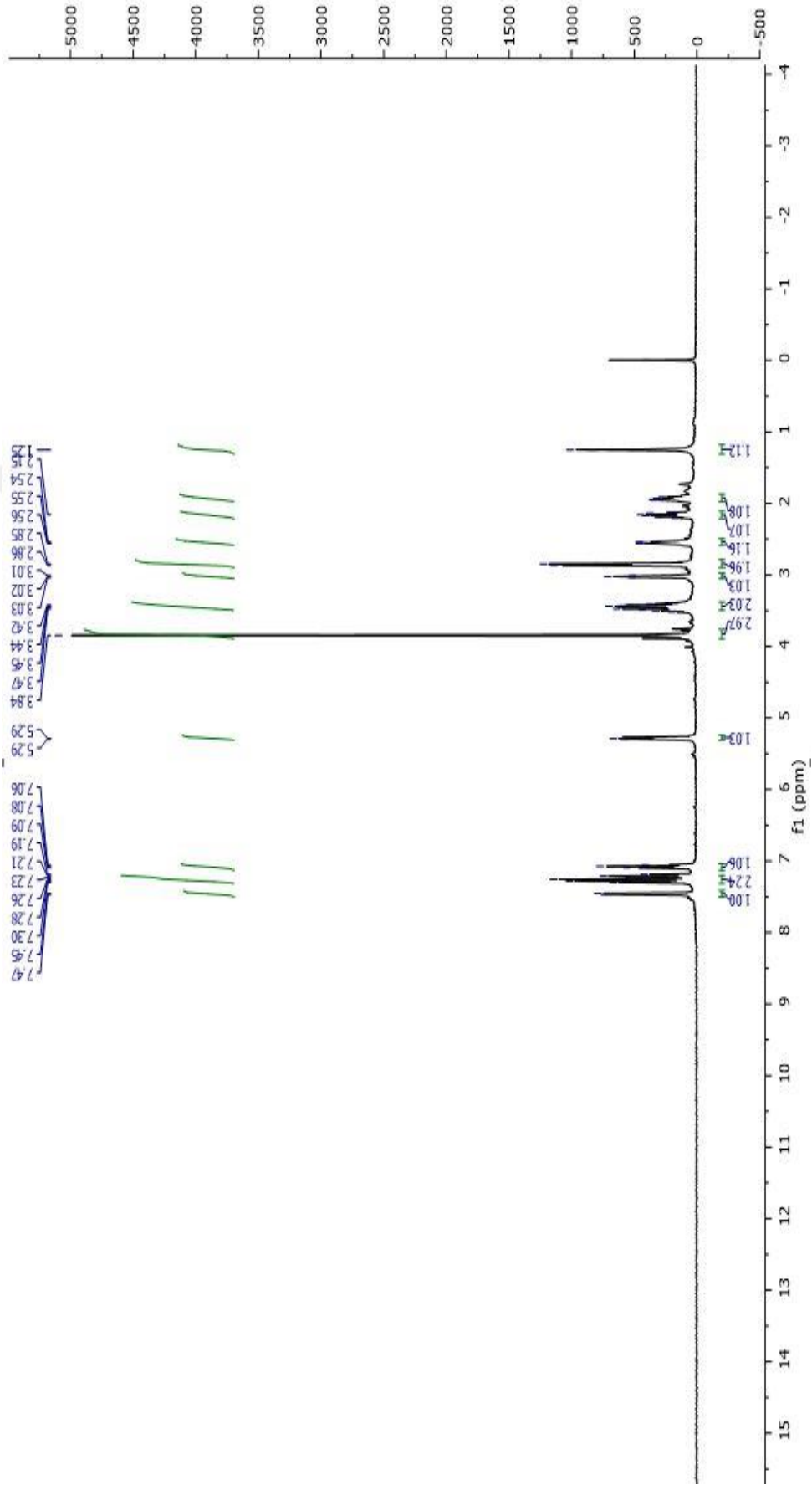
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.82-1.89 (m, 1H, CH), 2.12-2.17 (m, 1H, CH), 2.53 (s, 1H, CH), 2.83-2.85 (m, 2H, CH₂), 2.96-3.04 (m, 1H, CH), 3.38-3.43 (m, 2H, CH₂), 3.82 (s, 3H, N-CH₃), 5.28 (t, 1H, J=6.4 Hz, CH), 5.63 (d, 1H, J=8.0 Hz, OH), 6.50 (bs, 1H, NH), 7.05-7.08 (t, 1H, ArH, J= 14.4 Hz), 7.19-7.29 (m, 2H, ArH), 7.44-7.46 (d, 1H, ArH, J=7.6 Hz) (Şekil 3.28).

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ 1.91-1.96 (m, 1H, CH), 2.12-2.21 (m, 1H, CH), 2.53-2.56 (m, 1H, CH), 2.85 (d, 2H, CH₂, J= 4 Hz), 3.01-3.03 (t, 1H, CH, J= 4 Hz), 3.39-3.52 (m, 2H, CH₂), 3.84 (s, 3H, N-CH₃), 5.29 (t, 1H, J=5.6 Hz, CH), 7.06-7.09 (t, 1H, ArH, J= 8 Hz), 7.19-7.30 (m, 2H, ArH), 7.45-7.47 (d, 1H, ArH, J= 8 Hz) (Şekil 3.29).

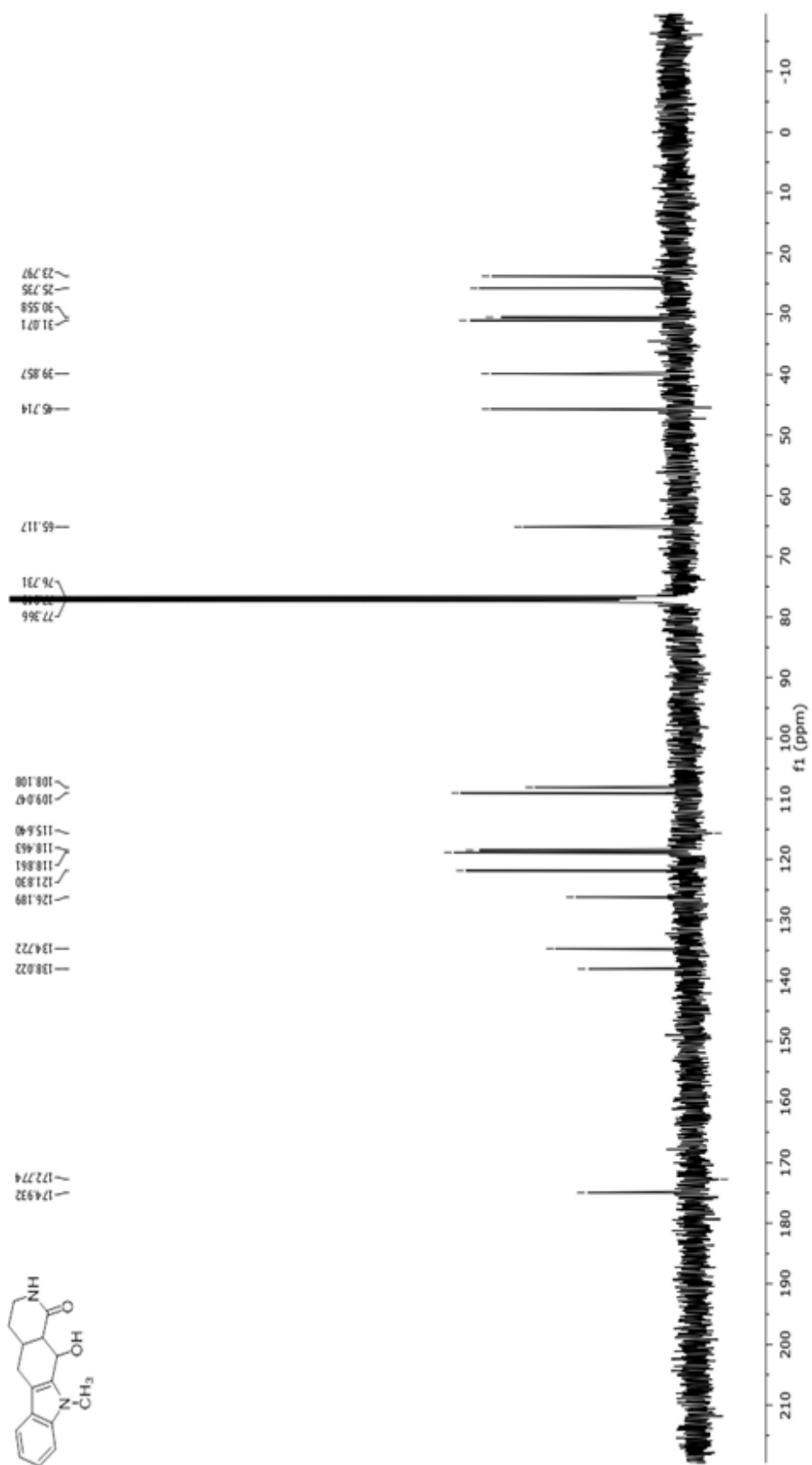
¹³C NMR (100 MHz, CHCl₃): δ 174.932 (laktam karbonil karbonu), 138.022-108.108 (8 tane aromatik bölge karbon piki), 77.366-76.731 (CHCl₃ karbon piki), 65.117 (OH'a bağlı CH karbonu), 45.714-23.797 (6 tane alifatik bölge karbon piki) (Şekil 3.30).

Kütle spektrumu: (Şekil 3.31)

Formül	İyon Türleri	Bulunan Kütle	Hesaplanan Kütle
C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂	C ₁₆ H ₁₉ N ₂ O ₂	270,13786	270,13683

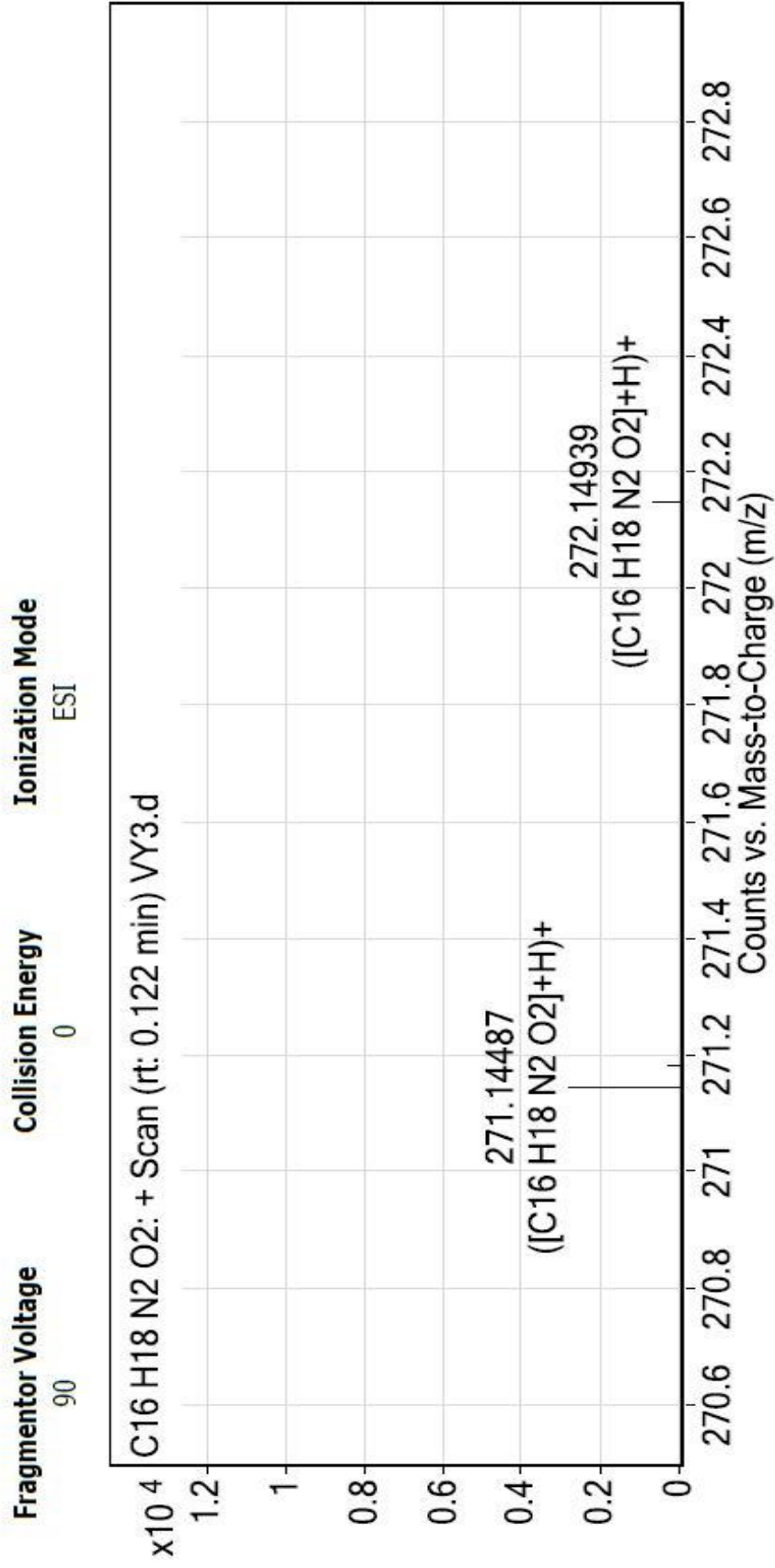


Şekil 3.29 11-hidroksi-10-metil-2,3,4,4a,5,10,11,11a-oktahidro-1H-pirido[3,4-b]karbazol-1-on (23) Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

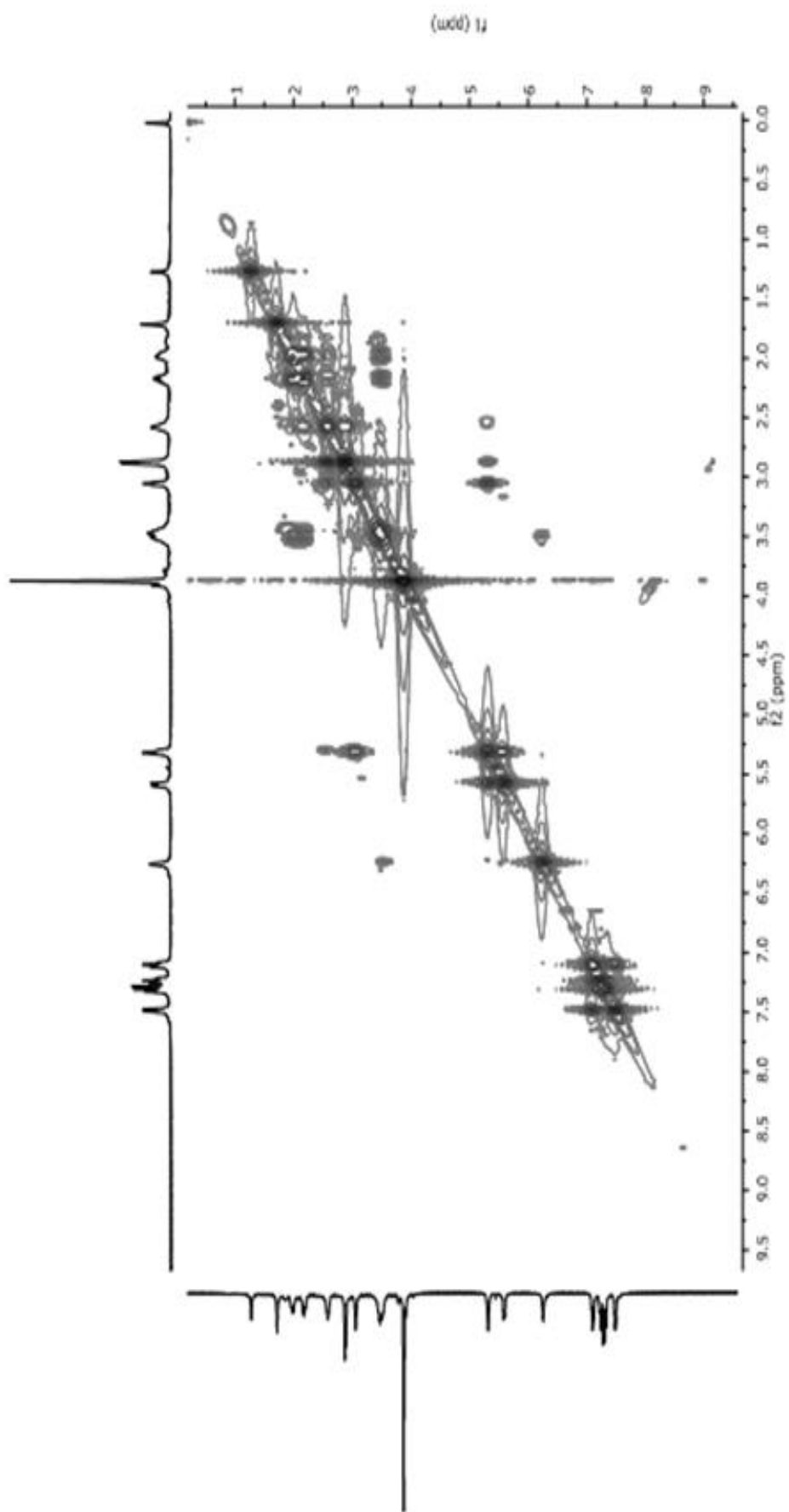


Şekil 3.30 11-hidroksi-10-metil-2,3,4,4a,5,10,11,11a-oktahidro-1H-pirido[3,4-b]kardazol-1-on (23) Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

User Spectra



Şekil 3.31 11-hidroksi-10-metil-2,3,4,4a,5,10,11,11a-oktahidro-1H-pirido[3,4-b]karbazol-1-on (23) Bileşiğinin HR-MS Spektrumu

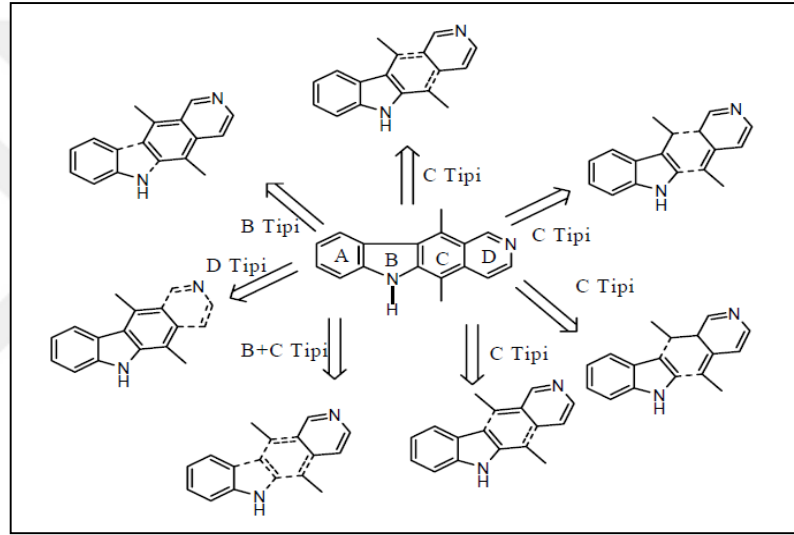


Şekil 3.32 11-hidroksi-10-metil-2,3,4,4a,5,10,11,11a-oktahidro-1H-pirido[3,4-b]karbazol-1-on (23) Bileşiğinin COSY Spektrumu

BÖLÜM 4

DEĞERLENDİRME

Literatürde D halkası piridokarbazol alkaloidleri aromatik elektrofilik yer değiştirme reaksiyonu ile oluşturulmuştur. Bu çalışmada D halkası bir 1-okso tetrahidrokarbazol türevi üzerinden gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucu son basamakta karbonil grubu üzerinden nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu ile oluşturulan önemli bir anahtar bileşik sentezlenmiştir.



Şekil 4.1 Elliptisin türevlerinin sentez stratejisi

Bu çalışmada yeni elliptisin türevlerini sentezlemek için gerekli olan yeni anahtar bileşiğin sentezi için üç farklı sentez planı denenmiştir.

1. sentez planında etil 4-okso sikloheksan-1-karboksilat **1** bileşiğinden başlanarak fenilhidrazin ile fischer indol reaksiyonu sonucunda **2** bileşiği elde edilmiştir (Y. Ergün, 2004). **2** bileşiği periyodik asit ile reaksiyona girerek oksolama işlemi gerçekleştirilmiş ve **3** bileşiği elde edilmiştir (Y. Ergün, 2009). **3** bileşiğinin sodyum hidrit ve dietil okzalat ile etkileşmesi sonucu enol yapısındaki **4** bileşiği sentezlenmiştir. **4** bileşiğinin öncelikle metansülfonil klorür ile etkileşmesi ve sonrasında da Çinko-Asetik asit karışımıyla reaksiyonu sonucu mesilasyon işlemi

gerçekleşmiş ve **5** bileşiği elde edilmiştir. **5** bileşiğinin potasyum hidroksit ile etkileşmesi sonucu diester hidrolizi gerçekleşmiş ve **6** bileşiği elde edilmiştir.

2. sentez planında ise 2-sikloheksen-1-on **8** bileşiğinin metil siyanoasetat ile Michael katılması sonucu **9** bileşiği sentezlenmiştir (Y. Yoshimura, 2006). **9** bileşiğinin LiCl ile reaksiyonu sonucu **10** bileşiği elde edilmiştir (T. A. Reekie, 2012). **10** bileşiğinin fenilhidrazin ile fischer indol reaksiyonu sonucunda **11** bileşiği elde edilmiştir (Uludag N, Serdaroglu G, 2018). **11** bileşiğinin DDQ oksidasyonu sonucu **12** bileşiği elde edilmiştir (Y. Ergün, 2012). **12** bileşiğinin metil iyodür ile N-metilasyon reaksiyonu gerçekleşip **13** bileşiği elde edilmiştir

3. sentez planında ise daha önceki sentez planından elde edilen **2** numaralı bileşiğin LiAlH₄ ile alkole indirgenmesi sonucu **16** numaralı bileşik elde edilmiştir (L.J. Dolby, 1973). **16** numaralı bileşiğin p-toluensülfonil klorür ile tosilleme işlemi sonucunda **17** bileşiği elde edilmiştir (L.J. Dolby, 1973). **17** bileşiğinin NaCN ile SN₂ tepkimesi sonucunda **18** bileşiği sentezlenmiştir (L.J. Dolby, 1973). **18** bileşiğinin DDQ oksidasyonu gerçekleştirmesi ile **19** bileşiği elde edilmiştir (L.J. Dolby, 1973). **19** bileşiğinin metil iyodür ile N-metilasyon tepkimesi sonucu **20** bileşiği oluşmuştur (Diaz, Villacampa, Lopez-Calahorra ve Velasco, 2002). **20** bileşiğinin KH varlığında dimetil karbonat ile tepkimesi sonucu yapının 2 konumuna metil ester yapısı takıldı ve **21** bileşiği elde edilmiştir. **21** bileşiğinin yüksek basınç altında 48 saat hidrojenlenmesiyle halka kapanma reaksiyonu gerçekleşmiş ve enol yapısındaki **22** bileşiği elde edilmiştir. **21** bileşiğinin yüksek basınç altında 120 saat boyunca reaksiyona girmesiyle enol yapısı da indirgenerek **23** bileşiği sentezlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları, FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve HRMS gibi spektroskopik tekniklerle aydınlatılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin her biri, yapılarında indol ve tetrahidrokarbazol gibi temel yapılar ve üzerlerinde fonksiyonel gruplar içerdiklerinden biyolojik aktivlik açısından potansiyel bileşiklerdir. Aynı zamanda oktahidro-1H-pirido[3,4-b]karbazol yapısındaki **23** bileşiği hem C ve D halkasının alifatik yapıda olduğu elliptisin türevi hem de yeni elliptisin ve türevlerinin sentezine olanak sağlayabilecek önemli bir anahtar bileşik olarak karşımızda durmaktadır.

KAYNAKLAR

- Aniszewski, T. (2007). *Alkaloids–Secret of Life* (1. Baskı). United Kingdom: Elsevier.
- Archer, S., Ross, B. S., Pica-Mattoccia, L. ve Cioli, D. (1987). Synthesis and biological properties of some 6H-pyrido [4, 3-b] carbazoles. *Journal of medicinal chemistry*, 30(7), 1204-1210.
- Arévalo-García, E. B. ve Colmenares, J. C. Q. (2008). A short synthesis of (+)-hygrine. *Tetrahedron Letters*, 49(25), 3995-3996.
- Asche, C. ve Demeunynck, M. (2007). Antitumor carbazoles. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 7(2), 247-267.
- Bergman, J., ve Carlsson, R. (1977). Synthesis of the indole alkaloid ellipticine. *Tetrahedron Letters*, 18(52), 4663-4666.
- Besselièvre, R. ve Husson, H. P. (1981). Syntheses in the ellipticine-olivacine series: a possible biogenetic model. *Tetrahedron*, 37, 241-246.
- Bhat, S. V., Bhat, S. V., Nagasampagi, B. A. ve Sivakumar, M. (2005). *Chemistry of natural products*. United Kingdom: Alpha Science Int'l Ltd..
- Claeson, U. P., Malmfors, T., Wikman, G. ve Bruhn, J. G. (2000). Adhatoda vasica: a critical review of ethnopharmacological and toxicological data. *Journal of Ethnopharmacology*, 72(1-2), 1-20.
- 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.

- Darchen, F., Scherman, D. ve Henry, J. P. (1989). Reserpine binding to chromaffin granules suggests the existence of two conformations of the monoamine transporter. *Biochemistry*, 28(4), 1692-1697.
- Das, K. C., Chakraborty, D. P. ve Bose, P. K. (1965). Antifungal activity of some constituents of *Murraya koenigii* Spreng. *Experientia*, 21(6), 340-340.
- Díaz, J. L., Villacampa, B., López-Calahorra, F. ve Velasco, D. (2002). Synthesis of polyconjugated carbazolyl-oxazolones by a tandem hydrozirconation-Erlenmeyer reaction. Study of their hyperpolarizability values. *Tetrahedron letters*, 43(24), 4333-4337.
- Differding, E. ve Ghosez, L. (1985). Intramolecular diels-alder cycloadditions of vinylketenimines. A convergent route to carbazoles and pyridocarbazole alkaloids. *Tetrahedron letters*, 26(13), 1647-1650.
- Dolby, L. J. ve Nelson, S. J. (1973). Model studies of the synthesis of echitamine and related indole alkaloids. II. *The Journal of organic chemistry*, 38(16), 2882-2887.
- Ebadi, M. (2007). *Pharmacodynamic Basis of Herbal Medicine* (2.Baskı). United State of America: CRC Press Taylor ve Francis Group.
- Ergün, Y., Patir, S. ve Okay, G. (2004). A novel synthesis towards ellipticine and its derivatives. Synthesis of a new precursor compound. *Synthetic communications*, 34(3), 435-442.
- 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?. *Biochemistry*, 52(24), 4127-4137.

- Gocmenturk, M., Dimici, N., Akdag, R., Gundogdu, C., Okay, G. ve Ergun, Y. (2012). Synthesis of Tetrahydrocarbazole Derivatives of the Indol Alkaloids. *Asian journal of chemistry*, 24(6), 2493-2496.
- 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., ve diğeri. (1980). A synthesis, DNA intercalation and antitumor activity of 9-hidroxy-11-demethylellipticine and some derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 15, 503-510.
- Guggisberg, A. ve Hesse, M. (2009). *Alkaloids*. 21 Haziran 2010, <http://www.scribd.com/doc/16523775/Alkaloids>
- Gülle, S. (2007). *Antitümör aktifiğe sahip elliptisin türevlerinin sentezi ve spektroskopik çalışmaları*. Doktora Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.
- Hesse, M. (2002). Alkaloids–Nature’s Curse or Blessing? *Angewandte Chemical International Edition*, 42(40), 4852-4854.
- Hirata, K., Ito, C., Furukawa, H., Itoigawa, M., Cosentino, L. M. ve Lee, K. H. (1999). Substituted 7H-pyrido [4, 3-c] carbazoles with potent anti-HIV activity. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 9(2), 119-122.
- Hökelek, T., Dal, H., Tercan, B., Göçmentürk, M. ve Ergün, Y. (2009). Ethyl 1-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahydro-9H-carbazole-3-carboxylate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 65(7), 1702-1703.
- Huston, M. ve Levinson, M. (2006). Are one or two dangerous? Quinine and quinidine exposure in toddlers. *The Journal of emergency medicine*, 31(4), 395-401.

- Majik, M. S. ve Tilve, S. G. (2010). Syntheses of (–)-hygrine and (–)-norhygrine via Wacker oxidation. *Tetrahedron Letters*, 51(21), 2900-2902.
- Manske, R. H. ve Kulka, M. (1950). Synthesis of Some Pyridocarbazoles. *Journal of the American Chemical Society*, 72(11), 4997-4999.
- Miller, R. B. ve Stowell, J. G. (1983). Total synthesis of ellipticine and 9-methoxyellipticine via benzotriazole intermediates. *The Journal of Organic Chemistry*, 48(6), 886-888.
- Miller, C. M. ve McCarthy, F. O. (2012). Isolation, biological activity and synthesis of the natural product ellipticine and related pyridocarbazoles. *RSC advances*, 2(24), 8883-8918.
- Nahar, L. ve Sarker, S. D. (2019). *Chemistry for pharmacy students: general, organic and natural product chemistry*. United State of America: John Wiley & Sons.
- Nirmala, M. J., Samundeeswari, A. ve Sankar, P. D. (2011). Natural plant resources in anti-cancer therapy-A review. *Res Plant Biol*, 1(3), 1-14.
- Pelletier, S. W. (Ed.). (1970). *Chemistry of the Alkaloids*. United State of America: Van Nostrand Reinhold.
- Prakash, A. S., Pereira, T. N., Reilly, P. E. ve Seawright, A. A. (1999). Pyrrolizidine alkaloids in human diet. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 443(1-2), 53-67.
- Reekie, T. A., Banwell, M. G. ve Willis, A. C. (2012). A Raney-cobalt-mediated tandem reductive cyclization route to the 1, 5-methanoazocino [4, 3-b] indole framework of the uleine and Strychnos alkaloids. *The Journal of organic chemistry*, 77(23), 10773-10781.

Rizk, A. F. (1990). *Naturally occurring pyrrolizidine alkaloids*. United State of America: CRC press.

Saturnino, C., Buonerba, M., Boatto, G., Pascale, M., Moltedo, O., De Napoli, L., ve diğeri. (2003). Synthesis and preliminary biological evaluation of a new pyridocarbazole derivative covalently linked to a thymidine nucleoside as a potential targeted antitumoral agent. I. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 51(8), 971-974.

Seigler, D. S. (2002). *Plant secondary metabolism* (2. Baskı). United State of America: Kluwer Academic Publishers.

Stillwell, R. N. (1964). *Total synthesis of ellipticine and 5-norellipticine*. Doktora Tezi, Harvard University, Cambridge.

Uludağ, N., Serdaroğlu, G. ve Yinanc, A. (2018). A novel synthesis of octahydropyrido [3, 2-c] carbazole framework of aspidospermidine alkaloids and a combined computational, FT-IR, NMR, NBO, NLO, FMO, MEP study of the cis-4a-Ethyl-1-(2hydroxyethyl)-2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11c-octahydro-1H-pyrido [3, 2-c] carbazole. *Journal of Molecular Structure*, 1161, 152-168.

Woodward, R. B., Iacobucci, G. A. ve Hochstein, I. A. (1959). The synthesis of ellipticine. *Journal of the American Chemical Society*, 81(16), 4434-4435.

Xu, X., Zhong, Y., Xing, Q., Gao, Z., Gou, J. ve Yu, B. (2020). Ytterbium-Catalyzed Intramolecular [3+ 2] Cycloaddition based on Furan Dearomatization to Construct Fused Triazoles. *Organic letters*, 22(13), 5176-5181.