

**STRYCHNOS ALKOLOİTLERİNİN TEMEL YAPISI
OLAN AZOCİNO[4,3-*b*] İNDOL İSKELETİNİN
SENTEZİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR
Recep YILMAZ
Yüksek Lisans Tezi
KİMYA ANABİLİM DALI
Danışman: Yrd. Doç. Dr. Nesimi ULUDAĞ**

2016

T.C

NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**STRYCHNOS ALKOLOİTLERİNİN TEMEL YAPISI
OLAN AZOCİNO[4,3-*b*] İNDOL İSKELETİNİN
SENTEZİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**

Recep YILMAZ

KİMYA ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN: YRD. DOÇ. DR. NESİMİ ULUDAĞ

TEKİRDAĞ-2016

Her hakkı saklıdır

Yrd. Doç. Dr. Nesimi ULUDAĞ danışmanlığında, Recep YILMAZ tarafından hazırlanan ‘Strychnos alkoloitlerinin temel yapısı olan Azocino[4,3-*b*] indol iskeletinin sentezi üzerine çalışmalar’ isimli bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Üye: Doç. Dr. Temine ŞABUDAK

İmza:

Üye: Yrd. Doç. Dr. Nesimi ULUDAĞ

İmza:

Üye: Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kemal GÜMÜŞ

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu adına

Fatih KONUKCU

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

STRYCHNOS ALKOLOİTLERİNİN TEMEL YAPISI OLAN AZOCİNO[4,3-*b*] İNDOL İSKELETİNİN SENTEZİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

Recep YILMAZ

Namık Kemal Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Nesimi ULUDAĞ

Alkaloitlerin varlığı M.Ö. 3000'lerde dahi biliniyordu. İlk olarak 1805 yılında izole edilmesi alkaloit kimyasının miladı sayılmaktadır. Günümüzde spektroskopik yöntemlerin ve saflaştırma tekniklerin gelişmesine paralel olarak çok sayıda alkaloitin yapısı aydınlatılmıştır. Birçok hastalığın tedavisinde kullanılabileceği saptanmıştır. Bu hastalıklar arasında çağımızın vebasası olarak adlandırılan kanser, HIV, tüberküloz, astım, sinir sistemi hastalıkları gibi birçok hastalık vardır. Alkaloitler ilaç sanayi dışında boya sanayi, gıda sanayi ve zehir bilimi (toksikoloji) konusunda da büyük önem taşımaktadır. Alkaloitlerin birçoğu önemli farmakolojik özellikler taşımaktadır. Alkaloitlerin bulunduğu bitkilerin nadir olması ve alkaloidlerin bitkilerde çok az bulunması nedeniyle sentetik olarak sentezlenmelerini zorunlu hale getirmiştir. Bu çalışmada Strychnos Alkaloitlerinin temel yapısını oluşturan azocino[4,3-*b*] indol iskeletinin sentezi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Strychnos alkaloitleri toksikoloji açısından önemli olmaları, gösterdikleri anti HIV ve anti tümör etkileri nedeniyle özellikle AIDS ilaçları başta olmak üzere ağrı kesici, pıhtılaşmayı önleyici, tansiyon düşürücü, astım etkilerini yok edici sinirsel hastalık ilaçlarında ve medikal uyuşturucularda aktif madde olarak kullanılır. Azocino[4,3-*b*] indol iskeletinin sentezi üzerine yapılan litaretür çalışmalarına rastlanmaktadır. Ancak molekül yapısının karmaşıklığı sentez basamaklarını uzatmaktadır. Sentez basamaklarının azalması toplam verimi olumlu yönde etkilemektedir. Bu çalışmadaki sentez planına göre farklı ve yeni bir yöntemle azocino[4,3-*b*] indol iskeleti sentezlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Azocino [4,3-*b*] indol, karbazol, strychnos, alkaloit.

2016, 46 sayfa

ABSTRACT

MSc Thesis

THE BASIC STRUCTURE OF THE SKELETON OF STRYCHNOS AZOCINO [4,3-*b*] INDOLE ALKALOIDS STUDIES ON THE SYNTHESIS

Recep YILMAZ

Namık Kemal University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervizor : Assist. Prof. Dr. Nesimi ULUDAĞ

The presence of alkaloids in the 3000's was known even before Christ. Isolation of morphine in 1805 is considered the beginning of alkaloid chemistry. Today, in parallel with the development of spectroscopic methods and purification techniques it has been found in many alkaloids structure. It has been found to be useful in the treatment of many diseases. Among these, the greatest disease of our age cancer, HIV, tuberculosis, asthma, there are many diseases, such as diseases of the nervous system. Alkaloids paint industry outside of the pharmaceutical chemistry, it is of great importance in the food industry and the science of toxicology. Many alkaloids have important pharmacological properties. The rarity of the plant that contains the alkaloid and the presence of alkaloids in plants is much less enforce them synthetically synthesized. In this study, Strychnos azocino[4,3-*b*] indole studies on the synthesis of indole alkaloids skeleton forming the basic structure in made. Strychnos alkaloids skeleton, anti-HIV, particularly AIDS drugs for their anti-tumor effects including analgesics, anti-clotting drug used. Further lowering blood pressure, asthma therapeutic and medical drug used as active ingredient. . Azocino[4,3-*b*] indole are found titerature review on the synthesis on indole skeleton. However, the complexity of molecular structure lengthens the synthesis step. Reduction of synthesis steps positive effect overall yield. According to the synthesis scheme of this study, a different new method azocino[4,3-*b*] indole skeleton was synthesized.

Keywords : Azocino [4,3-*b*] indol, karbazol, strychnos, alkaloid.

2016, 46 pages

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİL DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ ve KURAMSAL TEMELLER	3
2.1. Alkoloitlerin Genel Özellikleri.....	3
2.2. Alkoloitlerin Sınıflandırılması.....	5
2.2.1. Kinolin Alkoloitler.....	5
2.2.3. İzokinolin.....	5
2.2.4. Piperidin Alkoloitler.....	7
2.2.5. Tropan Alkoloitler.....	7
2.2.6. Steroidal Alkoloitler.....	8
2.2.7. Muskarin Alkoloitler.....	9
2.2.8. Pürin Alkoloitler.....	10
2.2.9. İndolizin Alkoloitler.....	11
2.2.10. İndol Alkoloitler.....	12
2.2.10.1. İndolil Aminler.....	14
2.2.10.2. Harman Tip İndol Alkoloitler.....	14
2.2.10.3. Elliptisin Tipi Alkoloitler.....	15
2.2.10.4. Ergot Tipi Alkoloitler.....	16
2.2.10.5. Rauwolfia İndol Alkoloitler.....	16
2.2.10.6 Açıl İndol Tipi Alkoloitler.....	17

2.2.10.7 Dimerik Tip İndol Alkoloitler.....	18
2.2.10.8. Oksindol Tipi İndol Alkoloitler.....	19
2.2.10.9. Kantinon Tipi İndol Alkoloitler.....	19
2.2.10.10. İbogamin Tipi İndol Alkoloitler.....	20
2.2.10.11. Aspidosperma Tip Alkoloitler.....	20
2.2.10.12. Strychnos Türü Alkoloitler.....	21
2.3. Strychnos Alkaloitleri ve Deethylasycarpidone Sentezi Üzerine Çalışmalar.....	21
2.3.1. 1-metil-15-hidroksi-20-deetildasikarpidon Sentezi Üzerine Çalışma.....	23
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	25
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	25
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	25
3.3. Azakino[4,3- <i>b</i>]indol Ana İskeleti Üzerine Sentez Çalışma Şeması.....	26
3.3.1. N-(2,3-dihydrospiro[2,3,4,9-carbazole-1,2'-[1,3]dithiolane]-4(9H) ylidine)2,2-diethoxyethana amine (2) Sentezi	27
3.3.2. (2,2-Diethoxyethyl)-{2,3,4,9-tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'(1,2)dithiolan]-yl} amine (3) Sentezi	27
3.3.3. N-(Diethoxycarbonyl)-N-(2,2-diethoxyethyl)-{2,3,4,9-tetrahydrospiro[1H-carbazole- 1,2'-(1,3)dithiolan]-4-yl} amine (4) Sentezi.....	28
3.3.4. Ethyl-2-oxoethyl- {2,3,4,9-tetrahydrospiro[carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan]-4- yl} carbamate (5) Sentezi.....	28
3.3.5. Ethyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-4-yl(2-oxoethyl) carbamate (6) Sentezi.....	29
3.3.6. 2-Ethoxycarbonyl-4-hydroxy-1,2,3,4,5,7-hexahydro-1,5-methanoazocino[4,3- <i>b</i>]indole- 6-one (7) Sentezi.....	29

4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	30
4.1. N-(2,3-dihydrospiro[2,3,4,9-carbazole-1,2'-[1,3]dithiolane]-4(9H)ylidene) 2,2 diethoxyethana amine (2) Bileşiğinin Spektrumları.....	30
4.2. (2,2-Diethoxyethyl)-{2,3,4,9-tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'(1,2)dithiolan]-yl} Amine (3) Bileşiğinin Spektrumları.....	33
4.3. N-(Diethoxycarbonyl)-N-(2,2-diethoxyethyl-{2,3,4,9-tetrahydrospiro[1H-carbazole -1,2'-(1,3)dithiolan]-4-yl}) amine (4) Bileşiğinin Spektrumları.....	35
4.4. Ethyl-2-oxoethyl-{2,3,4,9-tetrahydrospiro[carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan]-4-yl} carbamate (5) Bileşiğinin Spektrumları.....	37
4.5. Ethyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-4-yl(2-oxoethyl)carbamate (6) Bileşiğinin Spektrumları.....	39
4.6. 2-Ethoxycarbonyl-4-hydroxy-1,2,3,4,5,7-hexahydro-1,5-methanoazocino [4,3- <i>b</i>]indole-6-one (7) Bileşiğinin Spektrumları.....	41
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	43
6. KAYNAKLAR	44

ÖZGEÇMİŞ

TEŞEKKÜR

ŞEKİL DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1 Azocino [4,3- <i>b</i>] indol.....	1
Şekil 1.2 Sentezin ana basamakları.....	1
Şekil 1.3 Ulein	2
Şekil 1.4 Dasikarpidon.....	2
Şekil 2.1 Atropin.....	4
Şekil 2.2 Muskarin.....	4
Şekil 2.3 Efedrin.....	4
Şekil 2.4 Solanidin.....	4
Şekil 2.5 Kinin.....	5
Şekil 2.6 Morfin.....	6
Şekil 2.7 Eroin.....	6
Şekil 2.8 Sitisin.....	7
Şekil 2.9 2-propil piperidin.....	7
Şekil 2.10 Asetilkolin.....	8
Şekil 2.11 Tropan.....	8
Şekil 2.12 Müsimol.....	10
Şekil 2.13 Muskarin.....	10
Şekil 2.14 İbotenik asit.....	10
Şekil 2.15 Kafein.....	11
Şekil 2.16 Teobrobin.....	11
Şekil 2.17 Savinsonin.....	12
Şekil 2.18 İndol Alkaloitlerinin Çeşitleri.....	13
Şekil 2.19 Psilobisibin.....	14
Şekil 2.20 Serotonin.....	14
Şekil 2.21 Harmalin.....	15
Şekil 2.22 Harman.....	15

Şekil 2.23 Harmin.....	15
Şekil 2.24 Olivasin.....	16
Şekil 2.25 Elliptisin.....	16
Şekil 2.26 Yohimbin.....	17
Şekil 2.27 Rezerpin.....	17
Şekil 2.28 Tabernemotanin(a) Dregamine(b)	18
Şekil 2.29 Perivin(c), Vobasine(d)	18
Şekil 2.30 Folicanthine.....	18
Şekil 2.31 Rhynchophylline.....	19
Şekil 2.32 Vinkamin.....	19
Şekil 2.33 Catharantine.....	20
Şekil 2.34 Aspidospermidin.....	20
Şekil 2.35 Striknin.....	21
Şekil 2.36 Ulein.....	21
Şekil 2.37 Ulein alkaloiti sentez şeması.....	22
Şekil 2.38 1-metil-15-hidroksi-20-deetildasikarpidon.....	23
Şekil 3.1. 2-Etoksikarbonil-4-hidroksi-1,2,3,4,5,7-hekzahidro-1,5-metanazocino [4,3- <i>b</i>]indol-6-on(7) sentez şeması.....	25
Şekil 4.1. 2 nolu Bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu.....	29
Şekil 4.2. 2 nolu Bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu.....	30
Şekil 4.3. 2 nolu Bileşiğinin FT-IR Spekturumu.....	31
Şekil 4.4. 3 nolu Bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu.....	32
Şekil 4.5. 3 nolu Bileşiğin FT-IR Spekturumu.....	33
Şekil 4.6. 4 nolu Bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu.....	34
Şekil 4.7. 4 nolu Bileşiğin FT-IR Spekturumu.....	35
Şekil 4.8. 5 nolu Bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu.....	36
Şekil 4.9. 5 nolu Bileşiğin FT-IR Spekturumu.....	37
Şekil 4.10. 6 nolu Bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu.....	38
Şekil 4.11. 6 nolu Bileşiğin FT-IR Spekturumu.....	39

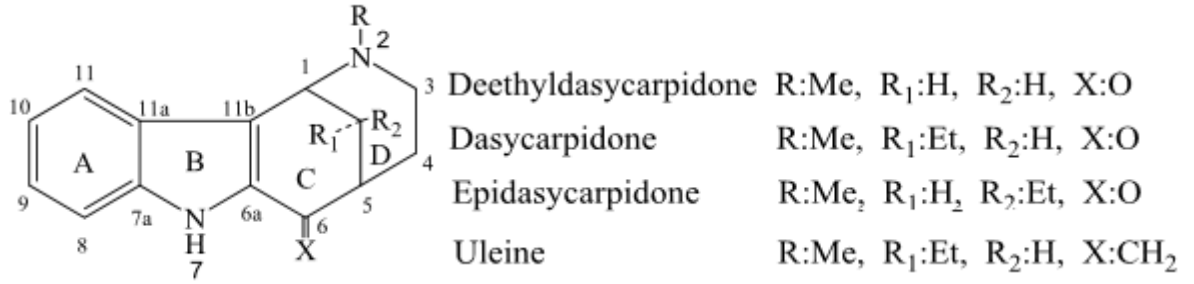
Şekil 4.12. 7 nolu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu.....	40
Şekil 4.13. 7 nolu Bileşiğın FT-IR Spekturumu.....	41

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

δ	Kimyasal kayma
d	Dublet
dd	Duble dublet
ddd	Triple dublet
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
Hz	Hertz
IR	İnfrared (Kızıl ötesi)
J	Yarılma sabiti
λ	Dalga boyu
m	Multiplet
MHz	Megahertz
MS	Kütle spektroskopisi
ν	Frekans
nm	Nanometre
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
t	Triplet
TLC	İnce tabaka kromatografisi
UV	Ultraviyole (Mor ötesi)

1.GİRİŞ

Alkaloitlerin büyük bir kısmını oluşturan indol tipi alkaloitlerin sentezi üzerine birçok yeni ve farklı yöntem bulunmaktadır. Bu sentezle asıl ulaşılmak istenen, 1 pozisyonuna aminoasetaldehyd dietilasetali bağlamak, ardından HCl ile aldehite yükseltgenmesi ve son basamakta molekülün aldehit ucunu 5 pozisyonuna bağlanması ile azocino [4,3-*b*] indol ana iskeletinin sentezlenmesidir.



Şekil 1.1 Azacino [4,3-*b*] indol

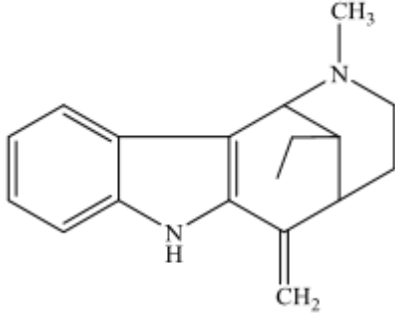
Alkaloitlerin alt sınıflarından biri olan indol alkaloitlerin çeşitlerinden biri de strychnos alkaloitleridir. Birçok strychnos alkaloitlerin temel yapısını tetrasiklik azocino[4,3-*b*] indol iskeleti oluşturur. Bu iskelete sahip olan strychnos alkaloitlerin türevlerinin olan sentezi daha önceden birkaç kez denenmiştir.

Alkaloitler ikincil bitki metabolitleri sınıfındadır ve genellikle halkalı yapı içerisinde bir ya da daha fazla azot atomu içeren ve bitki metabolizmasında aminoasitlerden türeyen bazı doğal organik ürünler olarak bilinirler. Alkaloit kelimesi Arapça al-gali adlı bitkiden türemiş olup bu bitki ilk kez sodanın izole edildiği bitkidir.

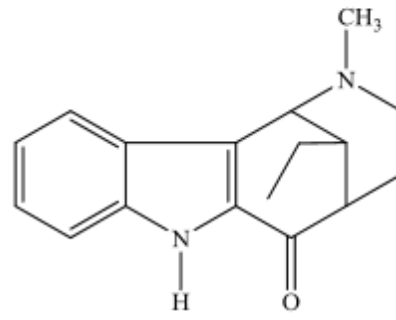
Alkaloitlerin tatları acıdır, kendilerine has keskin kokuları vardır. Alkaloitler canlılar ve insanlar üzerinde önemli fizyolojik etkilere sahiptirler. Üç yüze yakın bitki familyasının türlerinde on binden fazla alkaloit keşfedilmiştir (Armstrong 1998).

Alkaloitler karmaşık molekül yapılarına sahip, önemli farmakolojik özellikleri olan, organik çözücülerde çözünen suda çözünmeyen, birçoğu kristal yapıda olan doğal bileşiklerdir.

Azocino [4,3-*b*] indol ana iskeleti daha basit ve daha pratik bir yöntemle sentezlenmesi, sinir sistemi üzerinde etkili olan dasikarpidon, ulein gibi dört halkalı tubifolidin gibi beş halkalı bileşiklerin sentezlenmesinde hem kolaylık sağlar hem de verimi artırır.



Şekil 1.3 Ulein



Şekil 1.4 Dasikarpidon

2.1 KAYNAK ÖZETLERİ VE KURAMSAL TEMELLER

2.1. Alkaloidlerin Genel Özellikleri

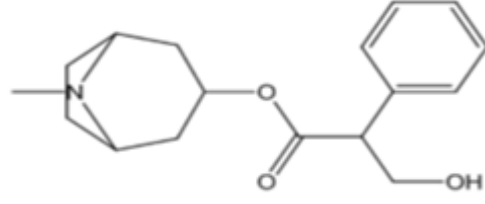
Alkaloidler, heterosiklik yapı içerisinde azot atomu içeren önemli farmakolojik özellikleri olan, çoğunluğu bitki kökenli doğal organik ürünlerdir (Pelletier 1970). İnsanlar ve hayvanlar üzerinde çok kuvvetli fizyolojik etkilere sahiptirler. Bu özelliklerinden dolayı tıpta önemi oldukça fazladır.

Alkaloidlerin birçoğu benzer fiziksel özelliklere sahiptir. Genel olarak kesin bir erime noktasına sahip katı kristal formundadırlar. Bitkilerden izole edilirler. Sentetik olarak üretilirler. Birçoğu aynı zamanda kiral bir merkeze sahiptir. Örneğin, bir izomerin fizyolojik etkisi varken diğerinin olmayabilir.

Alkaloidler oluşturdukları etkiler nedeniyle yüzyıllar boyunca insanlar tarafından kullanılmış, bitki ve hayvanlar aleminin tamamının bir parçası olan ve canlı organizmalar tarafından ikincil metabolik ürün olarak üretilen kompleks yapılardır. Alkaloidler tatları acı, bazik karakterli olup, bu bileşiklerin canlıların sinir sistemi üzerinde belirgin etkileri vardır. Alkaloidler kolay izole edilebilirler.

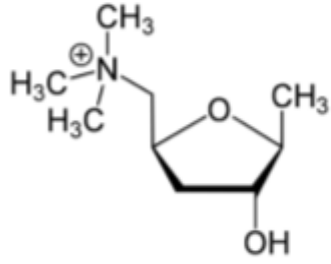
Alkaloidler suda ihmal edilebilir düzeyde, yani çok az miktarda çözünürler. Buna karşın organik çözücüler olan benzen, kloroform, eter gibi çözücülerde çözünmeye yatkındırlar. Ayrıca alkaloidler asitler ile tuz oluştururlar ve bu tuzlar suda çözünmeye yatkındırlar. Bu tuzlar organik çözücülerde çözünmezler. Alkaloidler tuz formunda iken baz ile muamele edilerek serbest hale geçmeye yatkındırlar.

Birçoğu kristal yapıda olan (kotin ve nikotin sıvıdır), renksiz katılar olup (Berberin ve Sanguinarin renkli), çoğu optikçe aktiftir. Alkaloidler yapılarında bir veya daha fazla azot atomu içerirler. Büyük bir çoğunlukla azot atomu heterosiklik halkada yer alır (Nikotin, atropin, morfin, uleine). Bu tür alkaloidler Gerçek Alkaloid olarak isimlendirilir (Aniszewski 2007).

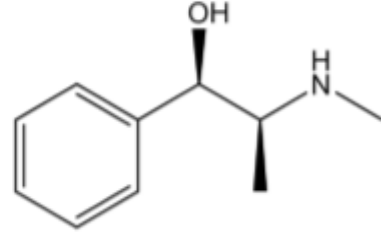


Şekil 2.1 Atropin

Efedrin (Şekil 2.3), muskarin (Şekil 2.2) ve kolsisinde olduğu gibi azot atomu halka dışında yer alan amino alkaloidlere ise protoalkaloitler denir.

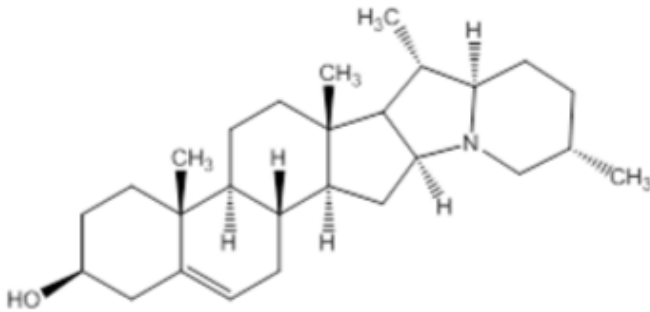


Şekil 2.2 Muskarin



Şekil 2.3 Efedrin

Diğer bir alkaloid sınıfı ise Psödoalkaloitlerdir. Bu alkaloidlerin temel karbon iskeleti, aminoasit sentez ya da yıkımında yer alan basamaklardan türevlenebilir. Bu alkaloidlerin en önemli özelliği yapılarında genellikle terpen ya da steroidal kısımların bulunmasıdır.



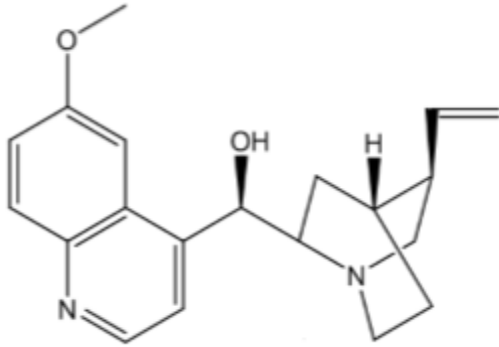
Şekil 2.4 Solanidin

2.2. Alkaloitlerin Sınıflandırılması

Alkaloitlerin sınıflandırılmasında kullanılan, yöntemler alkaloitlerin biyolojik dağılımları, fizyolojik etkileri ve kimyasal yapılarına dayanmaktadır (Pelletier 1970). Biyolojik dağılımlarına göre alkaloitler, izole edildikleri bitkinin kökenine göre sınıflandırılır. Fizyolojik etkilerine göre sınıflandırmada hayvanlar ve insanlar üzerindeki etkileri dikkate alınır. Kimyasal sınıflandırmalarda ise alkaloitlerin içerdikleri halka sistemleri dikkate alınır.

2.2.1. Kinolin Alkaloitler

Tek azot atomu içeren ikili karbon halkası içerir. Kinolin alkaloitlere örnek olarak, kahve familyasından bir Güney Amerika bitkisi olan *Cinchona ledgeriana*'nin kabuğunda bulunan kinin (Şekil 2.5) verilebilir. Daha sonra bu maddelerin alkaloit formunda olduğu bulunmuştur. Kininin en önemli özelliği sıtma hastalığının tedavisinde kullanılmasıdır. Sıtma hastalığının tedavisinde kullanılmasının sebebi hastalığa sebep olan ajanı yok etmesidir. Yani hem hastayı kurtarmaya hem de hastalığın yayılmasını önlediği için oldukça büyük önem taşımaktadır.

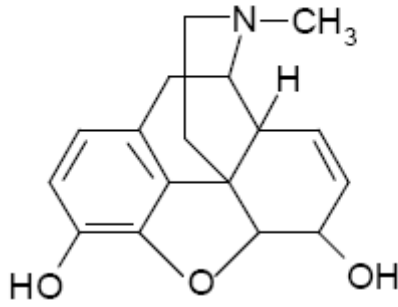


Şekil 2.5 Kinin

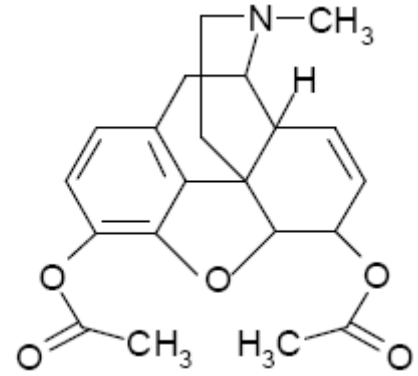
2.2.2 İzokinolin Alkaloitler

Bir tanesi azot atomu ihtiva eden toplam iki tane karbon halkası içerirler. Bu sınıf alkaloitler narkotik etkilere sahip Papaveraceae familyasını kapsar. Morfin (Şekil 2.6), kodein, gibi yüksek bağımlılık yapan bu alkaloitlerin narkotik etkileri ağrı kesici ve uyku

verici özellikler kazandırır. Morfin, eroin (Şekil 2.7) elde etmek için asetillenir. Menispermaceae bitki sınıfının bir üyesi olan yaban üzümünün kabuk ve gövdesi (*Chondodendron tomentosum*), ölümcül bir ok zehri olan D-tübokurorin izokinolin alkaloidinin kaynağıdır. Güney Amerika yerlileri oklarını zehirli hale getirebilmek için bu bitkinin ekstraktı ile kaplardı. D-tübokurorin neuromuscular sistemdeki asetilkolin reseptörlerini etkisiz hale getirir. Bu nedenle kalp ve solunum sistemini de içine alan kaslarda gevşemeye ve felce neden olur (Iwasa 2001). Bu nedenle D-tubocurarine açık kalp ameliyatlarında kalp kaslarını gevşetmek için kullanılır. Aynı zamanda tetanos toksinin vücutta kontrolsüz kasılmalar meydana getiren spastik felcinin tedavisinde de kullanılır (Armstrong 1998).



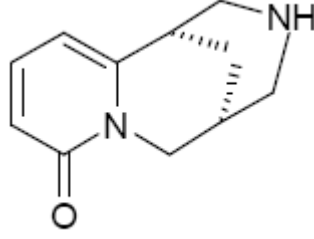
Şekil 2.6 Morfin



Şekil 2.7 Eroin

2.2.3. Kinolizidin Tipi Alkaloidler

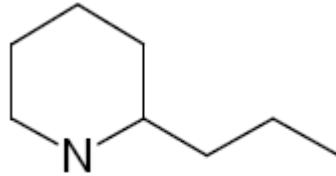
Ana yapıda bir tane azot içeren iki karbon halkası bulunur. Bu tür alkaloidler genellikle baklagillerde (Fabacea) bulunur. Kaktüs fasulyesi olarak bilinen çöl bitkisinin parlak kırmızı tohumları sitisin (Şekil 2.8) içerir. Bitkinin adı “mescal bean” olmasına rağmen bu bitki meskalin alkaloidini içermez. Peyotun yaygın kullanımından önce bazı Güney Amerika kabileleri mescal bean’i hayal görmeyi sağlayan dansları için yerlerdi. "Red Bean Dance". Sitisin halusilasyon görmeye neden olmaz ama hayali bir transa geçirir. Erythrina (mercan) türlerinin parlak kırmızı tohumları kurar benzeri etki gösteren bazı alkaloidler içerir. Erythrina’nın birçok türü nöromusküler sistemdeki asetilkolin reseptörlerini bloke ederek felç ve ölüme neden olan eritroidin ve benzer alkaloidleri içerir. Mercan ağaçları genellikle kakao ve kahve ağaçlarının altında gölgelik yerde yetişirler.



Şekil 2.8 Sitisin

2.2.4. Piperidin Alkaloitler

Bu tür alkaloitler tek bir karbon halkası ve bu halka içerisinde bir tek azot atomu içerirler. Bu sınıf birçok zehirli bitki türlerini içerir. Bunlara örnek olarak zehirli baldıran otu (*Conium maculatum*) ve tütün (*Nicotiana tabacum*) verilebilir. Baldıran otunda felce, nefes darlığına ve ölüme neden olan alkaloit coniin'dir (2-propilpiperidin)(şekil2.9). Tek halkalı bu bileşik bitki içerisinde oktanoik asitten sentezlenir. Milattan önce 399 yılında ünlü filozof Socrates halk düşmanı olarak yargılanıp ölüme mahkum edildiğinde, baldıran otu kökü ekstratı verilerek idam edilmiştir (Armstrong 1998).

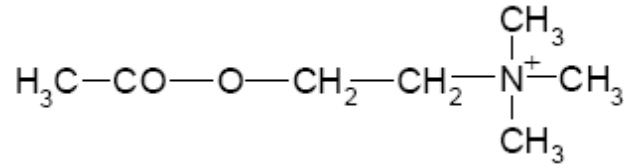


Şekil 2.9 2-propil piperidin

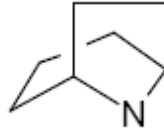
2.2.5. Tropan Alkaloitler

Metillenmiş bir azot atomu içerirler. Atropin, hyoscyamine ve skopolamin bu sınıfa ait bazı etkili alkaloitlerdir. Bu alkaloitler erkek ve kadınların davranışlarını etkileyen ve birçok

vücut fonksiyonun direkt olarak kontrol eden, beyin ve omurilikteki sinir hücrelerini içeren merkezi sinir sistemine ve de kalp atışı, solunum ve kan dolaşımı gibi olayları kontrol eden otonom sinir sistemine etki ederler. Otonom sinir sistemine etkisine bir örnek olarak, atropinin göz bebeklerini büyütmesi verilebilir. İtalyan kadınlar bunu güzellik ve gizem verici bir araç olarak görmüşlerdir. İtalyanca güzel kadın anlamına gelen “belledonna” kelimesi bu bitkinin isminden gelmektedir (Atropa belladonna). Türkiye’de bu bitki “güzel avrat otu” olarak bilinir. Bu nedenle atropin göz bebeklerini büyütmek için göz damlası olarak kullanılır. Tropan alkaloidlerin hücreler üzerindeki etkileri karmaşıktır ve moleküler yapılarıyla özelliklerde yapının sonunda bulunan metillenmiş azot atomu ile ilgilidir. Bu kimyasal yapı beyindeki sinirlerde ve kaslardaki sinyal alışverişini sağlayan nöroiletken asetilkolinde (Şekil 2.10) de bulunur. Tropan alkaloidlerin anestetik etkisi asetilkoline benzer yapısından dolayı sinirler tarafından sinaptik bölgede asetilkolin olarak algılanması ve böylece sinirsel sinyallerin durdurulması ile alakalıdır. İlginç bir not olarak coca bitkisinin (Erythroxylum coca) yapraklarından elde edilen ve en meşhur tropan alkaloid (Şekil 2.11) olan kokainin deri altına veya kas içine enjekte edilerek lokal anestetik madde olarak kullanılması verilebilir (Armstrong 1998).



Şekil 2.10 Asetilkolin



Şekil 2.11 Tropan

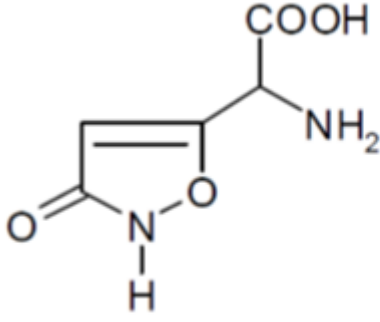
2.2.6 Steroidal Alkaloidler

Bir tane azot atomu içeren iki karbon halkası ve buna bağlı olarak dört karbon halkasından oluşmuş steroid yapısı içerirler. Steroidal alkaloidler, steroid çekirdeği ya da

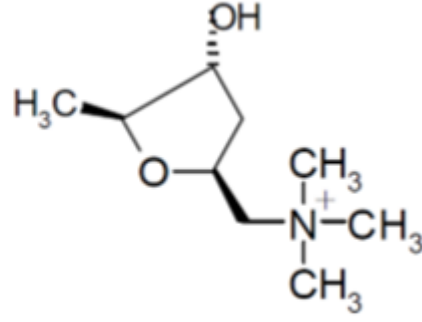
steroid iskeleti denilen tetrasiklik (4 halkalı) triterpen bileşikleri içerirler. Bazı steroidal alkaloidler şeker molekülüne içerirler ve bu tür alkaloidler “alkaloidal glikozitler” olarak incelenirler (Şeker+Steroidal alkaloid). Patlıcangiller familyasındaki (Solanaceae) bazı solanum (köpeküzümü) türleri kompleks olarak alkaloidal glikozitler içerirler. Buna örnek olarak solanin verilebilir. Zambakgiller familyasının (Liliaceae) bazı türlerinde de benzer alkaloidlere rastlanılır. Bazı steroidal alkaloidler ölümcül mide ve bağırsak iltihaplanmalarına (gastroenteritis) neden olabilecek kadar çok toksiktir. Patates solanum familyasına ait bir bitkidir ve bitkinin yaprakları, gövdesi, kökteki filizleri ve patates üzerindeki yeşil yüzeyler toksik solanin içerir. Yeşil patates pişirildiği zaman bile bu toksik alkaloid imha olmaz bu nedenle patatesler dikkatli soyulmalıdır (Armstrong 1998).

2.2.7. Muskarin Alkaloidler

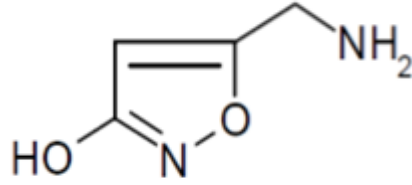
Heterosiklik halkada oksijen ve azot ihtiva eden alkaloidlerdir. Bu tür alkaloidler arasında bir aminoasit olan ibotenik asitten türeyen müsimol ve gruba adını veren muskarin (Şekil 2.13) vardır. Müsimol (Şekil 2.12) fly agaric (*Amanita muscaria*) denilen mantar türünde bulunur. *Amanita*, *Amanitaceae* familyasından şapkalı mantar cinsi. Bu cinsin en bilinen üyeleri beyaz benekli kırmızı şapkalı ve halüsinojen bir mantar olan *Amanita muscaria* ve en tehlikeli zehirli mantarlardan olan *Amanita phalloides* ve *Amanita virosadır*. Türün bazı üyeleri zehirliken bazı üyeleri de yenilebilmektedir. Cinsin genel özellikleri, beyaz sporlar ve başlangıçta mantarı kaplayan bir zardır. Bitkinin adı sineklere karşı olan toksik etkisinden kaynaklanır. İbotenik asit (Şekil 2.14) ve müsimolün farmakolojik etkileri üzerine yapılan çalışmalar müsimolün ibotenik asitten beş kez daha aktif olduğunu göstermiştir. Mantarın fiziksel ve zihinsel etkileri kişiden kişiye büyük değişiklik gösterir. Mantarı yedikten 15 dakika ile 1 saat sonra kol ve bacaklarda seğirme, titreme ve hafif kramplar olur. Bir süre sonra ayaklar hissizleşir. Bazen karın ağrısı, kusma ve diyare görülebilir. Bu etkiler 10-15 saat sonra derin bir uyku ile son bulur. Kişi uyandıığında genellikle hiçbir şey anımsamaz.



Şekil 2.12 Müsimol



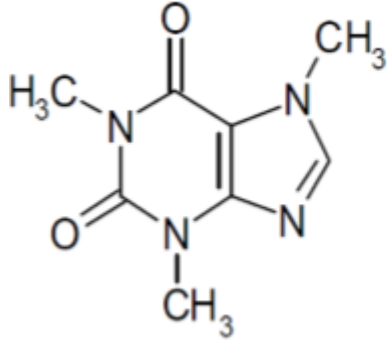
Şekil 2.13 Muskarin



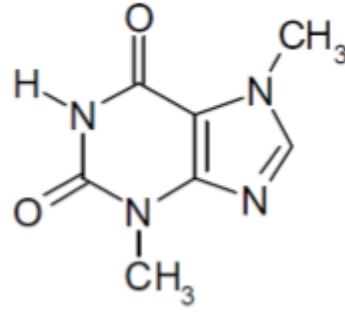
Şekil 2.14 İbotenik asit

2.2.8. Purin Alkaloitler

Dört tane azot atomu içeren iki halkalı bileşiklerdir. Purin alkaloitler yapısal olarak DNA, RNA ve ATP de bulunan adenine büyük benzerlik gösterirler. En bilinen purin alkaloitler kafein (Şekil 2.15), ve buna yapısal olarak çok benzeyen teobromindir (Şekil 2.16).Kafein, çay, kahve, kakao, kola gibi içecek olarak kullanılan birçok bitki de doğal olarak bulunur. Theobrominin ana kaynağı ise kakao tohumlarıdır (Theobromacacao). Kahve dünyanın tüm tropikal bölgelerinde yetişmesine rağmen aslında Etiyopya dağlarına özgü küçük bodur bir ağaçtır. Kahve ilk olarak Arabistan dolaylarında kavrulmuş ve içecek olarak kullanılmıştır.



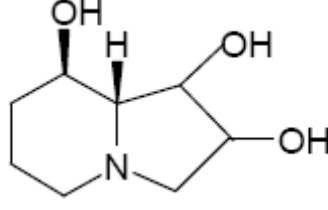
Şekil 2.15 Kafein



Şekil 2.16 Teobrobin

2.2.9. İndolizin Alkaloitler

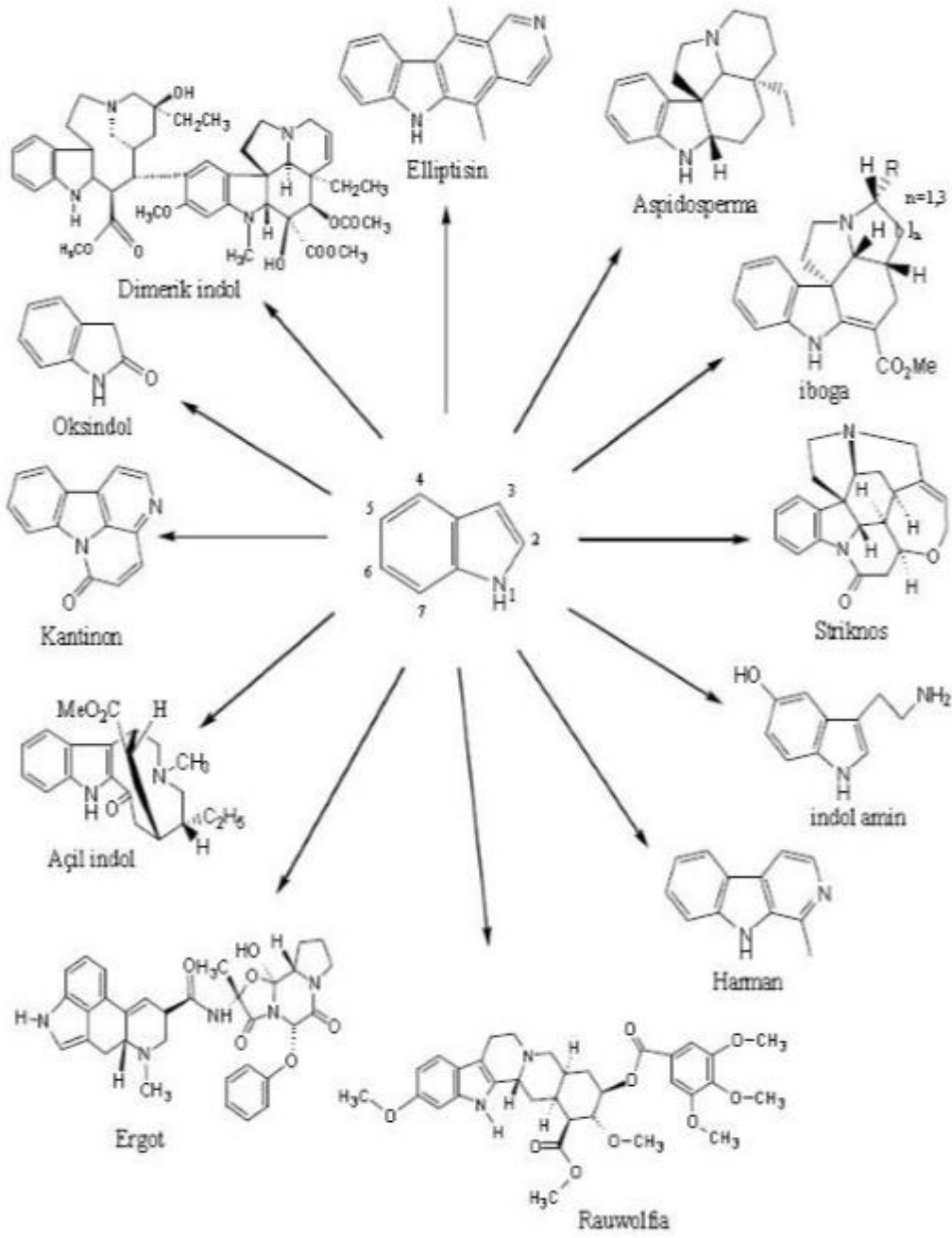
Bir indol halkası içeren iki halkalı bileşiklerdir. Daha önce anlatılan bazı alkaloit türlerinden farklı olarak indolizidin alkaloitler doğada çok fazla bulunmazlar. En çok bilinen örnekler olarak Avustralya'ya özgü baklagiller familyasından ve sevgili bezelyesi (Swainsona) denilen bitkiden elde edilen svainsonin ve svainsonin-N-oksit verilebilir. Ayrıca sığırlar ve atlar gibi otlak hayvanları üzerindeki etkilerinden dolayı yabancı zehirli ot diye adlandırılan bir kısım Oxytropis ve Astragalus sınıfı bitkilerde de bulunur. Bu otların tüketimi zaman içerisinde loseizm adı verilen ölümcül bir hastalığa neden olur. Hücresel olarak loseizmin nedeni oldukça karmaşıktır. Svainsonin alkaloitler, mannosidas enzimini inhibe eder. Buda mannoz şekerinin sinir hücrelerinde toplanmasına neden olur ve beyin dokusunda telafisi mümkün olmayan hasarlar oluşturur. Bu olay hayati önem taşıyan bu enzimin eksikliği nedeni ile oluşan Mannosidosis adı verilen durumla büyük benzerlik göstermektedir. Mannosidosis lizozomal depolanma hastalığı denilen bir genetik düzensizliktir. Mannoz'un parçalanması için gerekli olan enzim mannosidazın eksikliği nedeni ile merkezi sinir sistemindeki hücrelerin stoplazmik boşlukları mannoz ile dolar. Normalde enzimatik parçalanma lizozomlarda meydana gelir. Mannosidosis gibi lizozomal depolanma hastalıkları çekingen genler nedeni ile meydana gelir ve doğumdan sonraki birkaç yılda felç ve ölümlere neden olur (Armstrong 1998).



Şekil 2.17 Savinsonin

2.2.10. İndol Alkaloitler

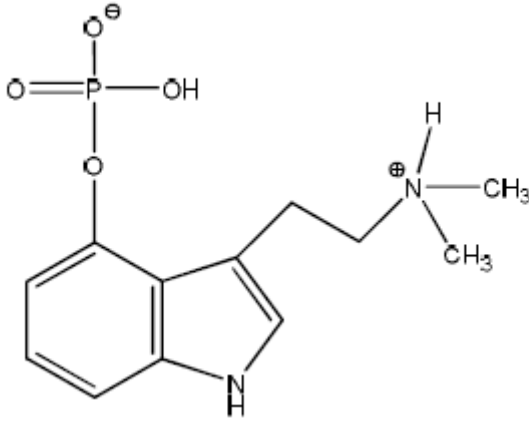
İndol alkaloitler kimyasal yapıları ve farmakolojik etkileri ile dikkat çeken önemli bir alkaloit grubudur. Bilinen indol alkaloitlerden eczacılıkta kullanılanların sayısı oldukça fazladır. İndol çekirdeği birçok doğal ürünün yapısında mevcuttur. Rauwolfia, Aspidosperma, Strychnos ve Vinka bitki türlerinde değişik yapısal şekillerde indol alkaloitlere sıkça rastlanır. Alkaloitlerin geniş bir grubunu oluşturan indol alkaloitler, indol çekirdeğinin dışındaki yapılarının farklılıklarından dolayı alt gruplara ayrılırlar. İndol Alkaloitleri on iki alt gruba ayrılır (Seigler 2002). Bu alkaloitler doğada çok fazla bulunmazlar. En önemli üyeleri Striknos alkaloitlerindedir. Striknos alkaloitleri, Loganiaceae familyasında yer alan, anavatanı Güneydoğu Asya olan ve her mevsim yeşil kalan bir ağacın tohumlarından elde edilen bir alkaloit grubudur. Merkezi sinir sistemi üzerine olan etkisi nedeniyle gerek tedavi açısından gerekse zehir bilimi açısından büyük önem taşır. Strychnos tipi alkaloitler üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde bu alkaloitlerin merkezi sinir sistemi üzerine olan etkilerine ek olarak antitümör, antioksidan ve anti-HIV etkileri gösterdiği saptanmıştır. (Kametani ve Suziki 1970). Bunun dışında da birçok ilacın yapısında da kullanıldıklarından dolayı sentetik olarak elde edilmeleri ilaç sanayii ve tıp dünyası için oldukça önemlidir (Rubiralta ve diğ. 1994).



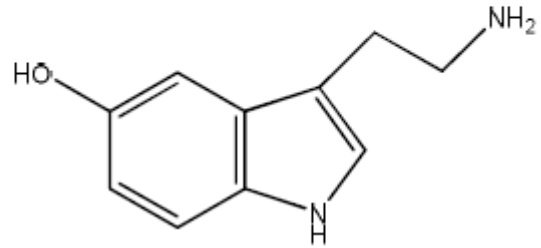
Şekil 2.18 İndol Alkaloitlerinin Çeşitleri

2.2.10.1. İndolil Aminler

Serotonin (Şekil 2.20), temel aminoasitlerden birisi olan triptofandan türetilen, kanda, sinir hücrelerinde ve bazı dokularda bulunan, sinir hücreleri arasındaki sinyal alışverişini düzenleyen sinir iletici bir monoamindir. Kanın pıhtılaşmasında büyük etkiye sahiptir. Düzenli kalp atışlarına, vücut ısısının düzenlenmesine, bellek işlevlerine, uykuya geçişe, yeme bozukluklarına kadar birçok bedensel, duygusal-davranışsal süreçte etkilidir. Serotonin, depresyon, kaygı bozuklukları, şiddet davranışları, şizofreni, alkol bağımlılığı, oburluk, mevsime bağlı duygusal bozukluk, migren gibi birçok rahatsızlıkta önemli bir rol oynar. Ayrıca vücudun biyolojik saatini düzenleyen melatoninin de öncüsüdür. Psilosibin (Şekil 2.19), Psilocybe semilanceata mantarından izole edile ilk fosforlu indol bileşiğidir. Kimyasal yapısı, beyin tarafından salgılanan serotonin maddesine çok benzer. Psilosibin, vücutta psilosine dönüşür ve merkezi sinir sistemi üzerine etki eder. Halüsinojen etki yapan psilosibinin bağımlılık yaratıcı etkisi yoktur.



Şekil 2.19 Psilobisibin

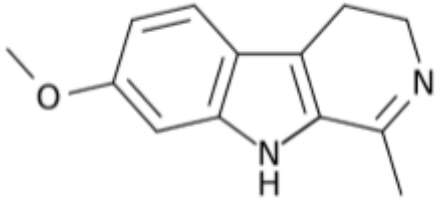


Şekil 2.20 Serotonin

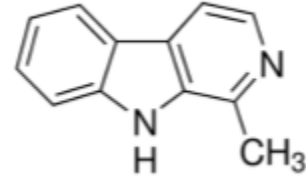
2.2.10.2. Harman Tipi Alkaloitler

En önemlileri eczacılıkta kullanılan harman (Şekil 2.22), harmin (Şekil 2.23) ve harmalin'dir (Şekil 2.21). Harman alkaloitinin mutajenik özellikler gösterdiği ve bunun yanı sıra topoizomerez-I enzimini inhibe ettiği bilinmektedir. Harmin alkaloiti üzerinde yapılan çalışmalarda ise önemli anti tümör aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Peganum harmala

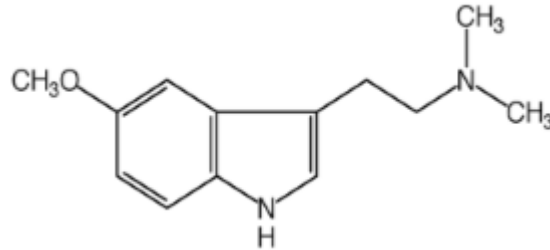
Nitrariaceae familyasından Afrika, Asya ve Amerika'nın sıcak bölgelerinde yetişen bir bitki türüdür. Üzerlik, tek tek beyaz çiçekli, çok dallı bir bitkidir. 35 cm kadar boyunda, çok yıllık, otsu bir step bitkisidir. Çiçekleri yeşilimsi beyaz renktedir. Meyvesi basık küre şeklinde bir kapsüldür. Harman alkaloidleri, β -karbolin türevi bileşiklerdir. Bu alkaloidler, eskiden beri çeşitli tedavilerde kullanılan peganum harmala bitkisinin tohumlarından elde edilir. Harman, harmin ve harmalin, bu sınıfın en önemli bileşikleridir. Eskiden zehirlenmelere, yılan sokmalarına karşı panzehir olarak kullanılırken günümüzde merkezi sinir sistemi uyarıcısı olarak kullanılır. Son yıllardaki araştırmalar, harman, harmin ve türevlerinin güçlü anti-HIV etkisine de sahip olduğunu göstermiştir (Kusurkar ve Goswami 2004).



Şekil 2.21 Harmalin



Şekil 2.22 Harman

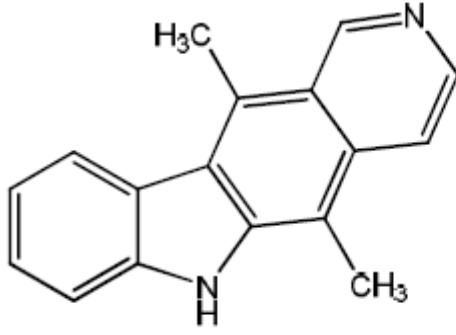


Şekil 2.23 Harmin

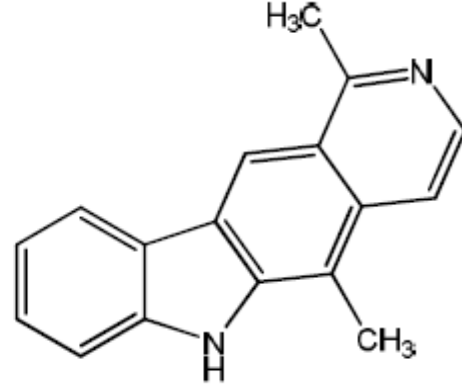
2.2.10.3. Elliptisin Tipi Alkaloidler

Polisiklik moleküllerin büyük bir kısmı DNA moleküllerinde bulunan boşluklara bağlanabilmektedir. Böyle moleküllerden bazıları güçlü anti-kanser ajanları olup klinik olarak pek çok kanser türüne karşı kemoterapide kullanılır. Bu tür bileşiklerden ilginç iki grubu olivasin (Şekil 2.24) ve elliptisin (Şekil 2.25) oluşturmaktadır. Sitotoksitenin bazı mekanizmaları ve anti tümör aktivitelerine ilişkin henüz kapsamlı bilgiler edinilememiştir.

Ancak pek çok deneysel çalışma olivasin ve elliptisin komplekslerinin boyut, biçim ve düzlemsel yapılarının DNA'daki boşluklara yerleşmesinde önemli bir rolü olduğuna işaret etmektedir (Carvalho ve Laks 2001).



Şekil 2.24 Olivasin



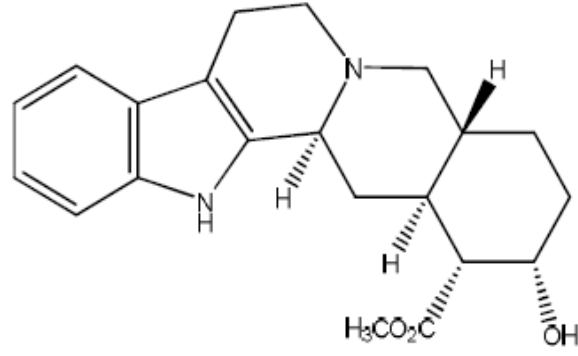
Şekil 2.25 Elliptisin

2.2.10.4. Ergot Tipi Alkaloitler

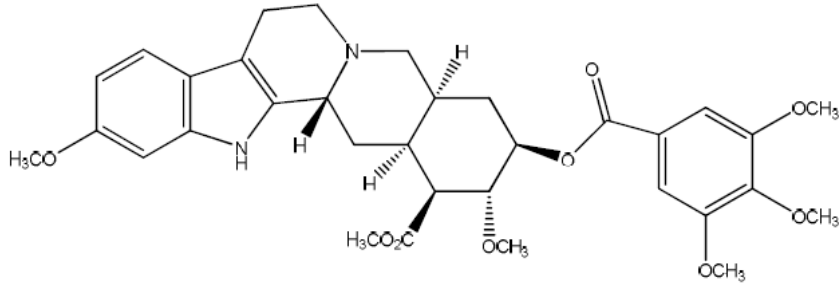
Ergot alkaloidleri, kan damarlarının çapını daraltarak kanamaları kontrol altına almayı sağlayan ve rahim kaslarının kasılmalarını azaltan bileşiklerdir. Aşırı kullanımda, sempatik sinir sisteminde sinir uçlarını felç ederek, ergotizme yol açar. Çavdar üzerinde yaşayan *Claviceps purpurea* cinsi mantarlarda bulunan ergot alkaloidlerinden kaynaklanan bu hastalık önce halisinyasyonlara, zaman içinde de el ve ayaklara giden kanın engellenmesiyle kangrene sebep olur. Ergometrin, ergotoksin ve ergotamin bileşikleri, ergot tipi alkaloid sınıfında yer alırlar.

2.2.10.5. Rauwolfia İndol Alkaloitleri

Bu grup alkaloidleri içerisinde sinir sistemi üzerine sedatif ve hipnotik etkisi olan, ayrıca hipertansiyon, epilepsi, uykusuzluk, kolera, yüksek ates, bas dönmesi ve bas ağrılarının tedavisinde kullanılan rezerpin (Şekil 2.27) ve afrodisyak etkisi olan yohimbin (Şekil 2.26) en önemlilerindedir.



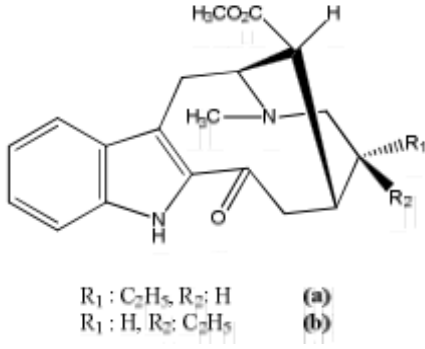
Şekil 2.26 Yohimbin



Şekil 2.27 Rezerpin

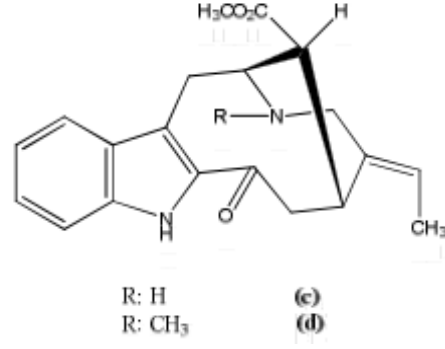
2.2.10.6. Açıl İndol Tipi Alkaloitler

Apocynaceae familyası bitkilerinden *Ervatamia* , *Tabernaemontana* , *Voacanya* , *Peschiera* , *Gabunia* , *Ochrosia* ve *Vinca* cinslerinden izole edilen bu tip alkaloitlerden en önemlileri tabernemontanin (a) ile stereoizomeri dregamine (b) ve perivin (c) ile stereoizomeri vobasine (d) alkaloitleridir.



Şekil 2.28 Tabernemontanin(a)

Dregamine(b)

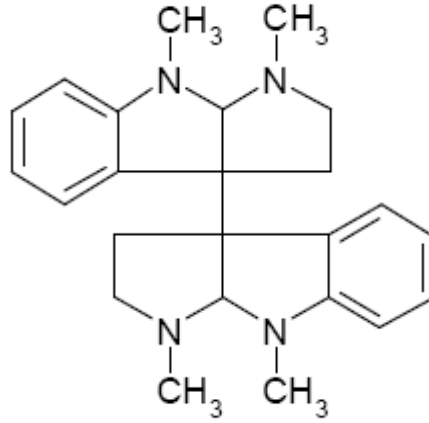


Şekil 2.29 Perivin(c)

Vobasine(d)

2.2.10.7. Dimerik Tip İndol Alkoloitler

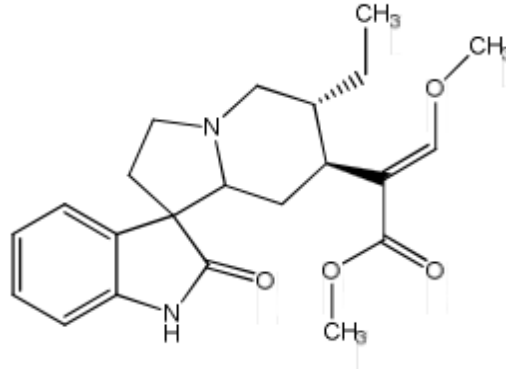
Dimerik yapılar genellikle iki indol, iki dihidroindol, bir indol ile bir dihidroindol ya da bir indol ile bir indolin yapısındaki moleküllerin C-C veya C-N bağlarıyla birbirlerine bağlanmasıyla oluşmuşlardır. En önemlileri vincarosea'dan izole edilen ve kemoterapide kullanılan leurocristine ve folicanthine (Şekil 2.30) bileşiğidir.



Şekil 2.30 Folicanthine

2.2.10.8. Oksindol Tipi Alkaloitler

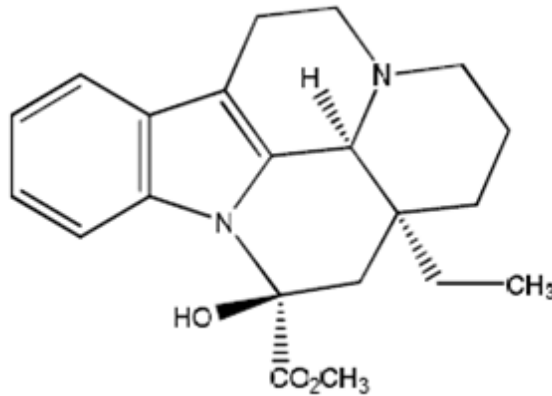
Mitraphylline, lokal anestetik etkiye sahiptir. Kan basıncı düşüşünü uyararak kalp ritmini hızlandırır (Dongmo ve diğer 2003). Gelsemine, mitraphylline ve rhynchophylline (Şekil 2.31) bileşikleri bu grup alkaloitlerin en önemlileridir. Bu ismi oksindolden türedikleri için almışlardır.



Şekil 2.31 Rhynchophylline

2.2.10.9. Kantonon Tipi Alkaloitler

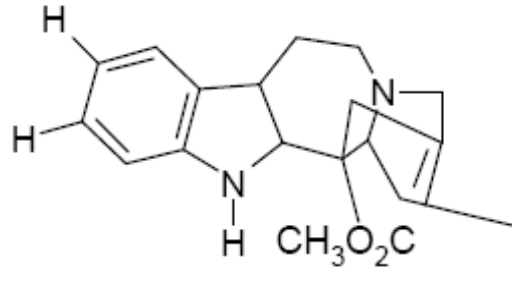
İlaç biliminde çok geniş kullanım alanına sahip alkaloitlerdir. Pervane çiçeği de denen *Vinca minor* L.(Apocynaceae) bitkisinden izole edilir. Vinkamin (Şekil 2.32) bu grubun en önemli alkaloitidir.



Şekil 2.32 Vinkamin

2.2.10.10. İbogamin Tip İndol Alkaloitler

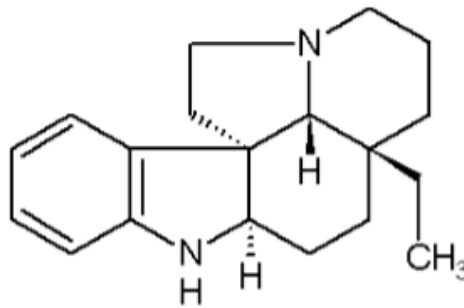
Bazı alkaloitlerin sentezi ve tıp kimyası için önemli ara ürünleri oluşturan izoküniklidin yapısından türeyen alkaloitlerdir. Bu alkaloitler indol çekirdeğine bir izoküniklidin yapısının bağlanmasıyla oluşur. Bazı uyuşturucu ve alkol kullanma isteğini azalttığı rapor edilmiştir. En önemlileri hipogami, ibogaine, tabernantine ve catharantine (Şekil 2. 33) bileşikleridir.



Şekil 2.33 Catharantine

2.2.10.11. Aspidosperma Tip Alkaloitler

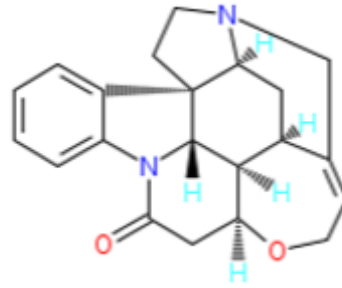
Batı Hint yasemini bitki türlerinden izole edilen aspidosperma alkaloitlerinin sayısı 250'yi aşmaktadır. Aspidosperma ve aspidospermin (Şekil 2.34) bileşikleri yapısal olarak en basit olanlarıdır. Dört asimetrik karbona ve pentasiklik halka sistemine sahiptir. Nefes darlığı, astım ve amfizem ilaçlarında kullanılır.



Şekil 2.34 Aspidospermidin

2.2.10.12 Strychnos Türü Alkaloidler

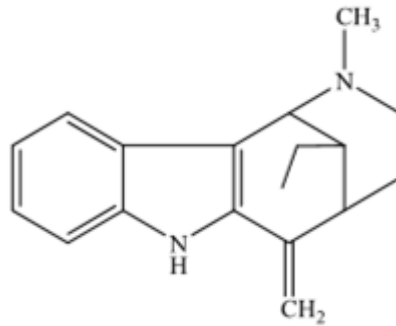
Strychnos alkaloidler, hem tedavi edici hem de merkezi sinir sistemini uyarıcı etkisi sebebiyle zehir bilimi için çok önemlidir. Anavatanı Güneydoğu Asya'dır. Loganiaceae bitki familyasında yer alan ağaçlardan izole edilen alkaloid türüdür. En önemli üyesi Striknin'dir (Şekil 2.35). Striknin acı, kokusuz ve beyaz kristallere sahiptir.



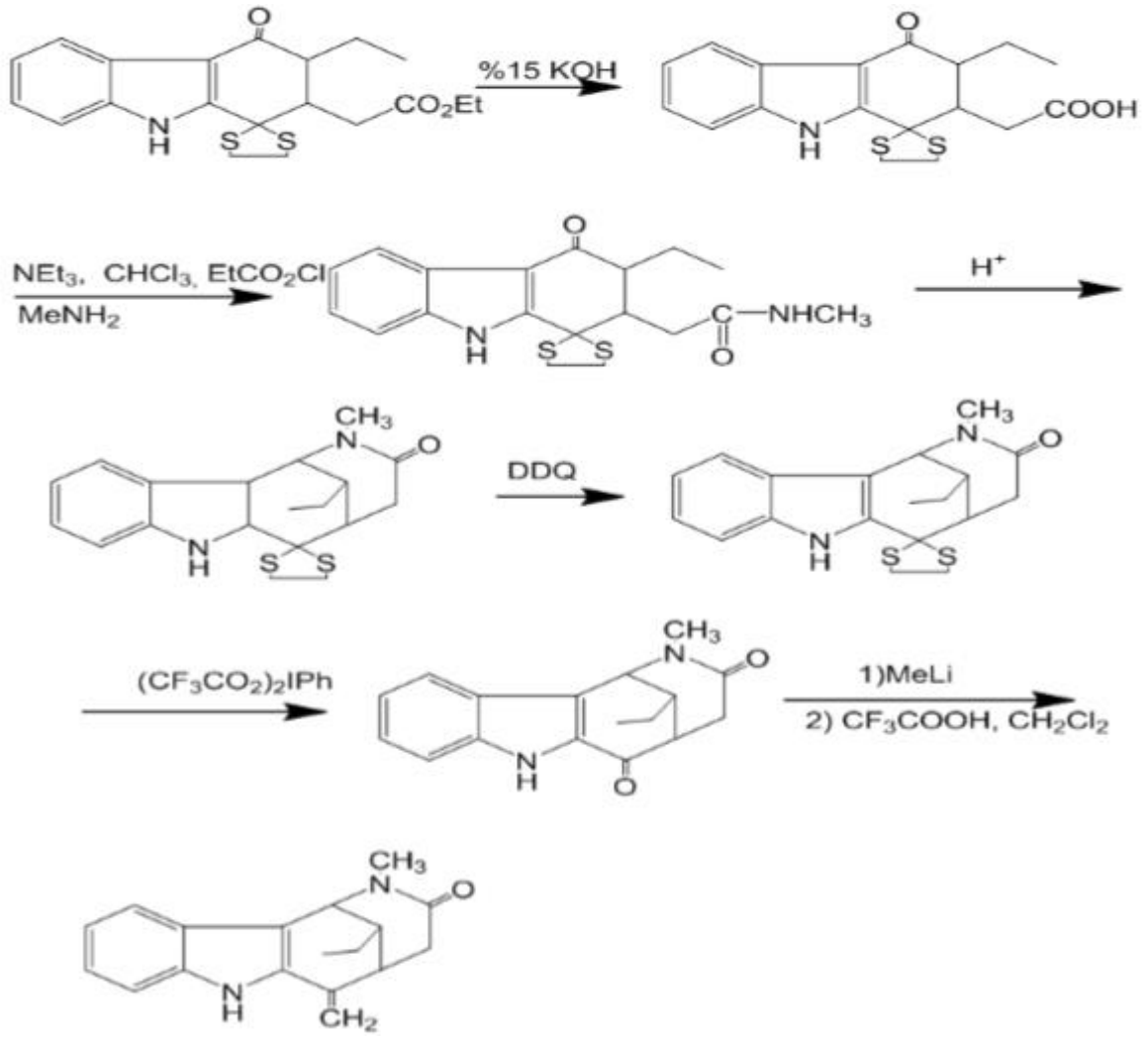
Şekil 2.35 Striknin

2.3. Strychnos Alkaloidleri ve Deethylasycarpidone Sentezi Üzerine Çalışmalar

Patir ve Uludag (2009) yaptıkları çalışmada uleine (Şekil 2.36) alkaloidinin sentezi için yeni bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu çalışmadaki en önemli basamak asit halkalaşması şeklinde bilinen D halkasının oluşum basamağıdır.



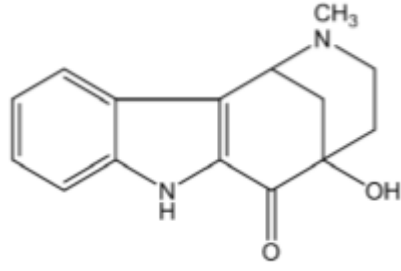
Şekil 2.36 Ulein



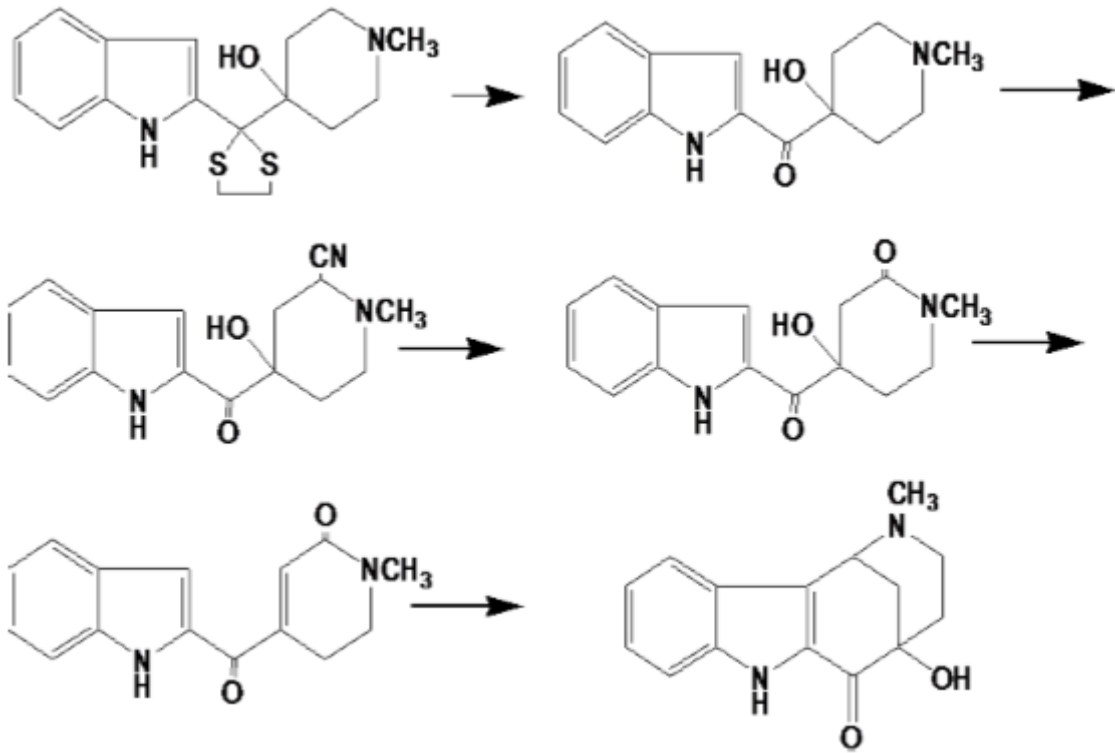
Şekil 2.37 Uleïn alkaloidi sentez şeması (Patır ve Uludağ 2009 Tetrahedron)

2.3.1. 1-metil-15-hidroksi-20-deetildasikarpidon Sentezi Üzerine Çalışma

Rubiralta ve ark. (1989) yaptıkları çalışmada Polonovski reaksiyonunu kullanarak elde ettikleri maddeyi asit halkalaşmasıyla bağlayarak 1-metil-15-hidroksi-20-deetildasikarpidon (Şekil 2.37) sentezlemişlerdir.



Şekil 2.38 1-metil-15-hidroksi-20-deetildasikarpidon



Şekil 2.39 1-metil-15-hidroksi-20-deetildasikarpidon'un Sentez Şeması

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

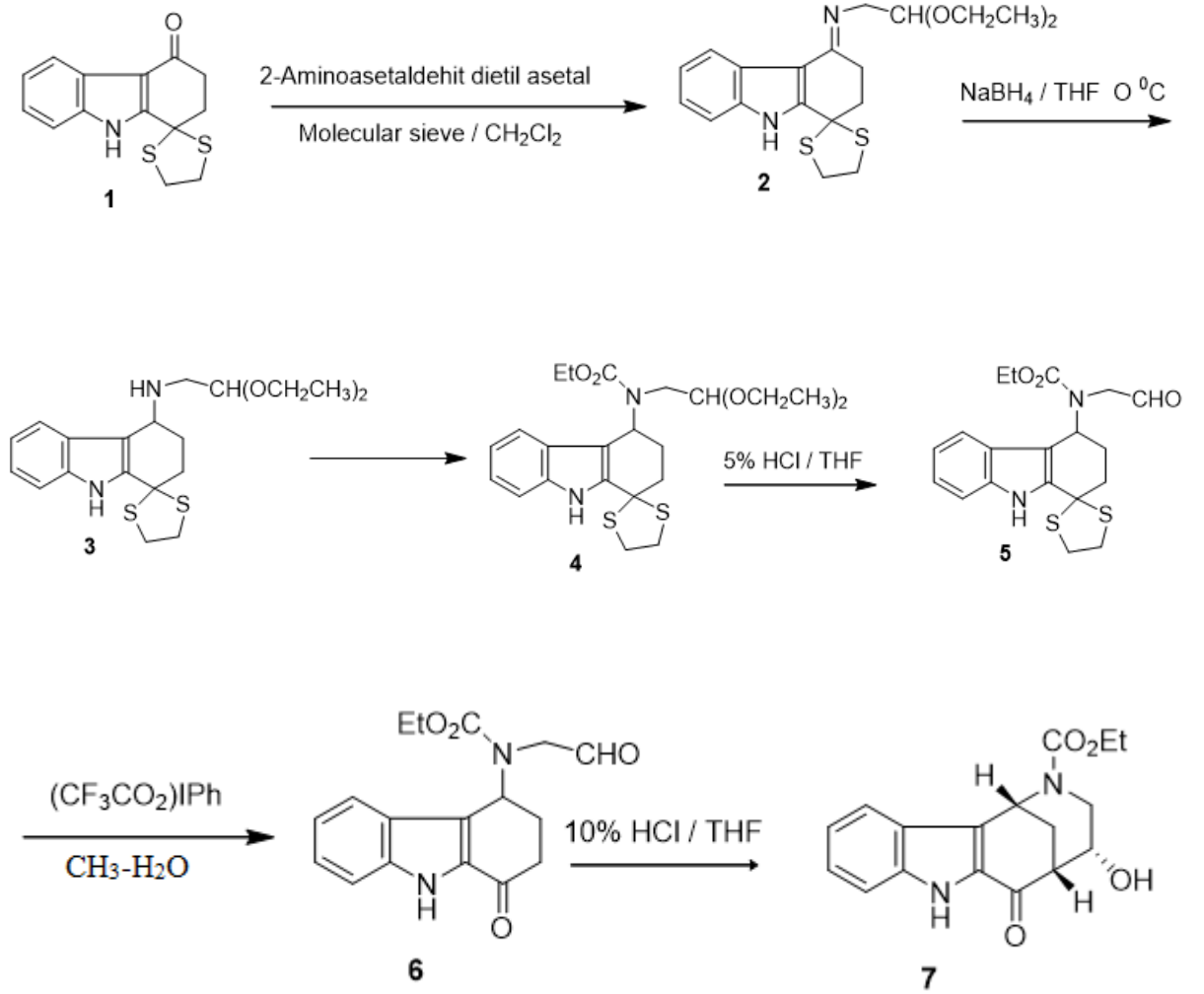
1,2,3,4-tetrahidro-karbazol başlangıç bileşiği olarak kullanılmıştır. Kullanılan diğer kimyasallar: Tetrahidrofuran, periyodik asit, metanol, dikloro metan, sodyum karbonat, sikloheksan kloroform, çinkotriFlorometansülfonat, 1,2 etanditiyol, sodyum hidroksit, 2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4 benzokinon, etil asetat, aminoasetaldehitdimetilasetal, meleküler sieves, petrol eteri, sodyum bor hidrür, asetonitril, potasyum karbonat, hidroklorik asit bistrifloroasetoksiyodobenzen, benzen, dietileter, aminoasetalaldehitdietilasetal, etilkloro format, silika jel (kolon kromatografisi için), TLC içinde Silica gel 60 F254 kullanıldı.

3.2. Kullanılan Cihazlar

¹H-¹³C-NMR spektrumları, 400 MHz'de Bruker 400 cihazı kullanılarak kaydedildi. ¹H-¹³C spektrumları 25⁰C'de CDCl₃ çözücülerinden faydanılarak ölçüldü. Kimyasal kaymalar, milyon başına kısımlar olarak ifade edilir ve bağlama sabitleri Hz cinsinden verilmiştir. IR spektrumları için Mattson 1000 FT-IR cihazı kullanıldı. Kütle spektrumları Agilent 5973 modeli MS ile kaydedildi. Erime noktası tayini için Elektro termal IA 9000 kullanıldı. Maddelerin Rf değerleri Desega Minuvis UV lambası kullanılarak ölçüldü.

3.3 Azakino[4,3-b]indol Ana İskeleti Üzerine Sentez Çalışma Şeması

7 nolu bileşiğin sentezlenmesi için aşağıdaki basamaklar takip edilmiştir. Bu metoda göre hedef bileşiğe ulaşmak için karbazolden yola çıkılarak 1 nolu bileşikten 7 nolu bileşiğe ulaşılmıştır. Son basamakta D halkasını oluşumunu sağlayacak halka kapatma işlemi başarı ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.1. 2-Etoksikarbonil-4-hidroksi-1,2,3,4,5,7-hekzahidro-1,5-metanazocino[4,3-*b*] indol-

6-on (7) sentez şeması

3.3.1.N-(2,3-dihydrospiro[2,3,4,9-carbazole-1,2'-[1,3]dithiolane]-4(9H)ylidene)2,2-diethoxyethane amine (2) Sentezi

5 g (18,2 mmol) 1 bileşiği, 5,4 mL(36,90mmol) 2-aminoasetaldehid dietilasetal ve 10 g moleküler sieves 150 mL diklorometan oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Karışım cam huniden süzgeç kağıdı yardımıyla süzöldü. Organik çözücü uçuruldu. Kalıntı dietilelerden kristallendirildi.(5,9 g verim %84), Rf:0,78 (Etilasetat) E.N=185-187⁰C IRvmax 3209, 2953, 2916, 2886, 1626, 1569, 1456, 1329, 1238, 1026, 791 cm⁻¹; ¹H NMR: δ 1.28 (t, J=7.4 Hz, 6H), 2.71 (t, J=6.75 Hz, 2H), 2.84 (t, J=6.86 Hz, 2H), 3.20-3.35 (m, 4H, -SCH₂CH₂-), 3.51(d, J=5.45 Hz 2H), 3.70 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.71 (t, J=5.76Hz, 1H), 7.02-7.10 (t, J=7.45 Hz, 1H), 7.14-7.21 (t, J=7.13 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.05 Hz, 1H), 7.42 (d, 7.80 Hz, 1H), 8.60 (bs, NH-indol); ¹³C NMR: δ 17.45, 17.51, 34.15, 26.52, 41.53, 42.68, 53.13, 61.47, 63.10, 63.22, 64.25, 108.35, 111.01, 117.65, 119.50, 121.65, 127.20, 132.53, 135.10, 173.42. Hesaplanan C₂₀H₂₆N₂O₂S₂: C, 61.51; H, 6.71; N,7.17. Bulunan: C, 61.45; H, 6.64; N, 7.83.

3.3.2. (2,2-Diethoxyethyl)-{2,3,4,9-tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'(1,2)dithiolan]-yl}amine (3) Sentezi

İmin 2 (4,0 g, 10,25 mmol) buz banyosunda metanol-tetrahidrofuranda (1:1) çözüldü. Daha sonra NaBH₄ 1,5 gramlık (41 mmol) kısımlar halinde eklendi. Buz banyosu kaldırıldı ve 12 saat azot atmosferi altında karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Etil asetatta çözünen bir kalıntı oluştu. Karışım %10'luk 100 mL NaOH ile yıkandı ve çözücü uçuruldu. Kalıntıya CH₂Cl₂ ile kolon yapıldı. Açık sarı yağimsı ürün elde edildi.(3,13 g verim %78), Rf:0,90 (Etilasetat) IRvmax 3318, 2975, 2942, 2863, 1440, 1381, 1286, 1253, 1101, 1075, 931, 738 cm⁻¹; ¹H NMR: δ 1,26 (t, J=7.30 Hz, 6H), 1.86-2.15 (m, 4H), 2.43 (brs, 1H, NH), 2.68 (d, J=5.72 Hz, 2H), 3.28-3.39 (m, 4H, -SCH₂CH₂S-), 3.50 (dq, J=9.10, 7.4 Hz, 2H), 3.62 (dq, J=9.10, 7.40 Hz, 2H), 4.24 (t, J=9.10 Hz, 1H), 5.18 (t, J=7.68 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.71 (d, J=7.60 Hz, 1H), 9.10 (bs, NH-indol). ¹³C NMR: δ 15.1, 15.6, 26.8, 37.2, 37.4, 41.3, 50.8, 58.2, 64.3, 65.6, 68.1, 112.3, 112.79, 120.38, 121.20, 126.12, 127.02, 129.31, 135.15, 138.41. Hesaplanan: C₂₀H₂₈N₂O₂S₂ C, 61.19; H, 7.18; N, 7.13 Bulunan: C, 61.25; H, 7.12; N, 7.18.

3.3.3. N-(Diethoxycarbonyl)-N-(2,2-diethoxyethyl-{2,3,4,9-tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan]-4-yl}amine (4) Sentezi

3 bileşiği (3,0 g, 7,65 mmol), etilkloroformat (1,5mL, 15,3 mmol), K₂CO₃ (2,1 g, 15,3 mmol) ve 100 mL asetonitril içinde oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Çözücü uçuruldu. Daha sonra %10'luk NaOH ve etilasetatla ekstrakte edildi. Organik faz susuz MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Ham ürün kloroform:aseton (2:1) ile kolon yapılarak katı ürün oluştu. Dietilerden kristallendirildi. (3,12 g, verim %88) Rf:0,88 (Etilasetat) E.N 140-142 °C ; IR_{vmax} 3240, 2965, 2952, 2867, 1620, 1451, 1420, 1378, 1326, 1241, 1100, 1032, 961, 779 cm⁻¹; ¹H NMR : δ 1.22 (t, J= 7.10 Hz, 6H), 1.29 ve 1.36 (2t, J= 7.25 ve 7.45 Hz, 3H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.38-2.75 (m, 2H), 3.21 ve 3.32 (2s, 2H, two rotamers), 3.41-3.52 (m, 4H, -SCH₂CH₂S-), 3.61-3.75 (m, 4H), 4.10 (m, 2H), 4.30 ve 4.71 (2t, two rotamers, J= 5.34 ve 5.01 Hz, 1H), 5.21 ve 6.12 (2t, two rotamers, J= 7.10 ve 7.50 Hz, 1H), 7.01-7.1 (t, J= 7.71 Hz, 1H), 7.15-7.20 (t, J= 7.21 Hz, 1H), 7.31 (d, J= 8.12 Hz, 1H), 7.46 (d, J= 7.84 Hz, 1H), 8.1 (bs, 1H, NH- indol); ¹³C NMR: δ 13.8, 15.6, 15.9, 24.6, 35.2, 35.7, 42.1, 48.3, 49.2, 61.4, 63.7, 68.3, 68.6, 107.1, 107.2, 112.6, 118.1, 119.2, 122.4, 127.34, 136.1, 156.8, 235.8. Hesaplanan: C₂₃H₃₂N₂O₄S₂: C, 59.45; H, 6.94; N, 6.02. Bulunan: C, 59.39; H, 6.59; N, 6.08.

3.3.4. Ethyl-2-oxoethyl-{2,3,4,9-tetrahydrospiro[carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan]-4-yl}carbamate (5) Sentezi

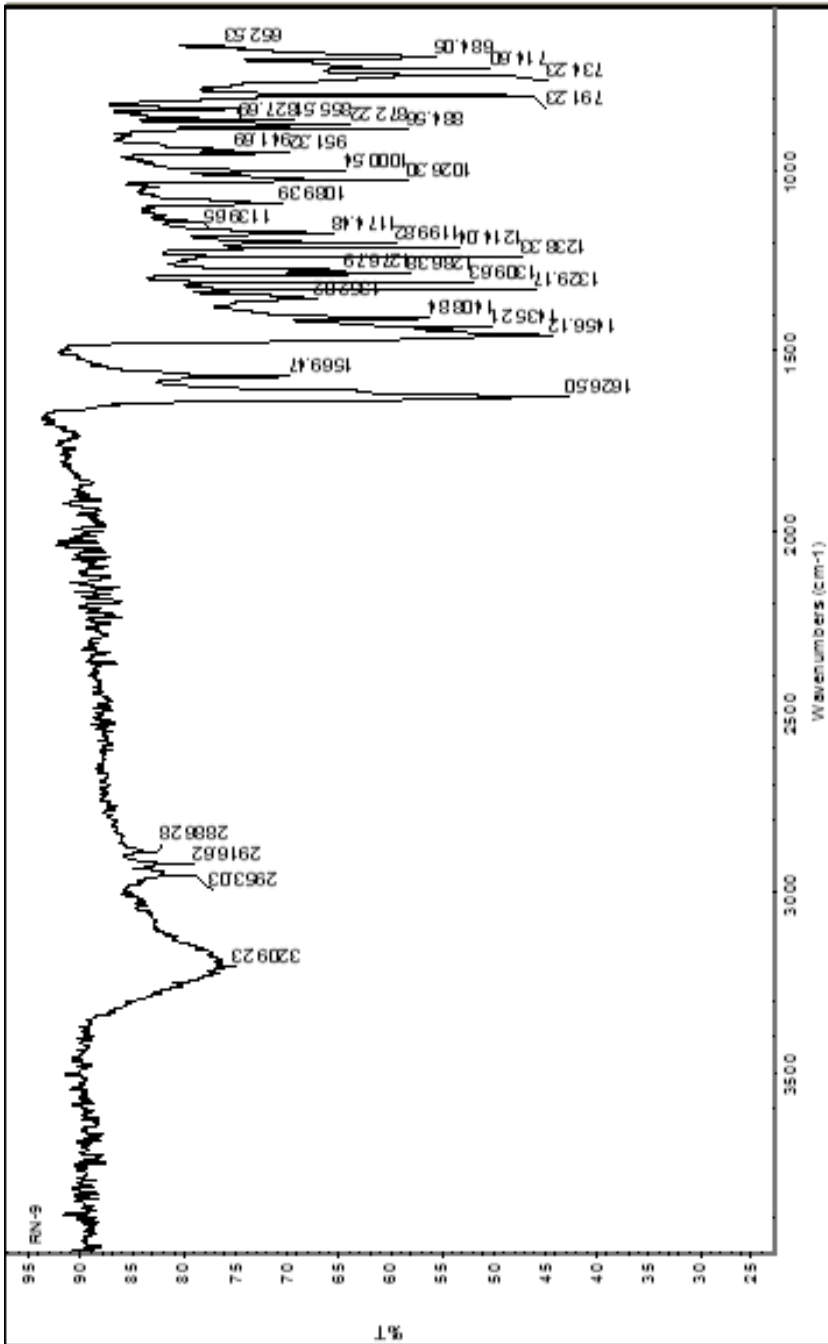
4 bileşiği (3 g, 6,5 mmol) 50 mL THF'de çözüldü ve üzerine %5'lik (50mL) eklendi. Elde edilen karışım oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldı. Sonra CH₂Cl₂'la ekstrakte edildi. Organik faz susuz MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü uçuruldu. Kalıntıya etilasetat-n-hekzan (1:1) ile kolon yapıldı. Son kalıntı petrol eterinden kristallendirildi. (2,3 g verim %91) Rf: 0.82 (CH₂Cl₂) E.N 157-159 °C; IR_{vmax} 3291, 2925, 2834, 2720, 1731, 1620 cm⁻¹; ¹H NMR : δ 1.25 (t, J= 7.21 Hz, 3H), 1.93-2.36 (m, 4H), 3.34-3.41 (m, 4H, -SCH₂CH₂S-), 3.51 and 3.92, 3.95, 4.27 (4d, 2H, two rotamers), 4.42 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 1H) 7.39 (d, J = 8.35 Hz, 1H), 7.58 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 9.27 and 9.38 (2s, 1H, two rotamers, aldehyde), 11.13 and 11.67 (2s, 1H, two rotomers, NH-indol); ¹³C NMR: : δ 14.3, 38.6, 39.1, 43.5, 50.2, 51.7 ve 51.9 (CH), 57.3 ve 57.5 (CH₂), 63.1, 67.4, 109.4, 112.7, 119.5, 120.1, 122.3, 124.3, 133.4, 138.9, 154.1 ve 154.7 (CO), 197.3 (CHO). Hesaplanan: C₁₉H₂₂N₂O₃S₂: C, 58.44; H, 5.68; N, 7.18. Bulunan: C, 58.39; H, 5.71; N, 7.23.

3.3.5. Ethyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-4-yl(2-oxoethyl)carbamate (6) Sentezi

5 bileşiği (2,0 g, 5,2 mmol) 40 mL asetonitril-su (8:2) çözülür. Sonra azot atmosferi altında 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı NaHCO₃ (30 mL) ve etilasetat (50mL) seyreltildi. Organik tabaka etilasetatla (50 mL) ekstrakte edildi. Organik kısımlar tekrar NaHCO₃ ile yıkandı. Susuz MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve süzüldü. Vakum altında tüm uçucu bileşenler uzaklaştırıldı. Kalıntıya dikolorometan-etilasetat (1:1) kolon yapıldı. Daha sonra vakum altında tüm uçucu bileşikler uçuruldu. Son kalıntı eter-n-hekzandan kristallendirildi.(1,38 g verim %86) Rf: 0.88 (CH₂Cl₂) E.N 137-138 °C; IR_{v_max} 3185, 2926, 1732, 1654, 1624 cm⁻¹; ¹H NMR : δ 1.22 (t, J= 7.4 Hz, 3H), 2.11-2.18 (m, 1H), 2.39-2.76 (m, 3H), 3.81 ve 3.96, 3.99, 4.16 (4d, 2H, two rotamers), 4.21 (m, 2H), 5.02 ve 5.63 (2t, two rotamers, J=7.51 ve 7.36 Hz, 1H), 6.97-7.06 (m, 1H), 7.12-7.29 (m, 2H), 7.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 9.44 ve 9.48 (2s, 1H, two rotamers, aldehyde), 11.67 (2s, 1H, two rotamers, NH-indol); ¹³C NMR:14.3, 22.7, 32.2, 54.6 ve 54.9 (CH), 57.1 ve 57.6 (CH₂), 62.7, 112.6, 120.7, 121.4, 124.6, 125.3, 128.7, 131.3, 138.2, 155.8 (CO), 191.7 (CO), 198.8 (CHO). Hesaplanan: C₁₇H₁₈N₂O₄: C, 64.95; H, 5.77; N, 8.9. Bulunan: C, 64.93; H, 5.71; N, 9.3.

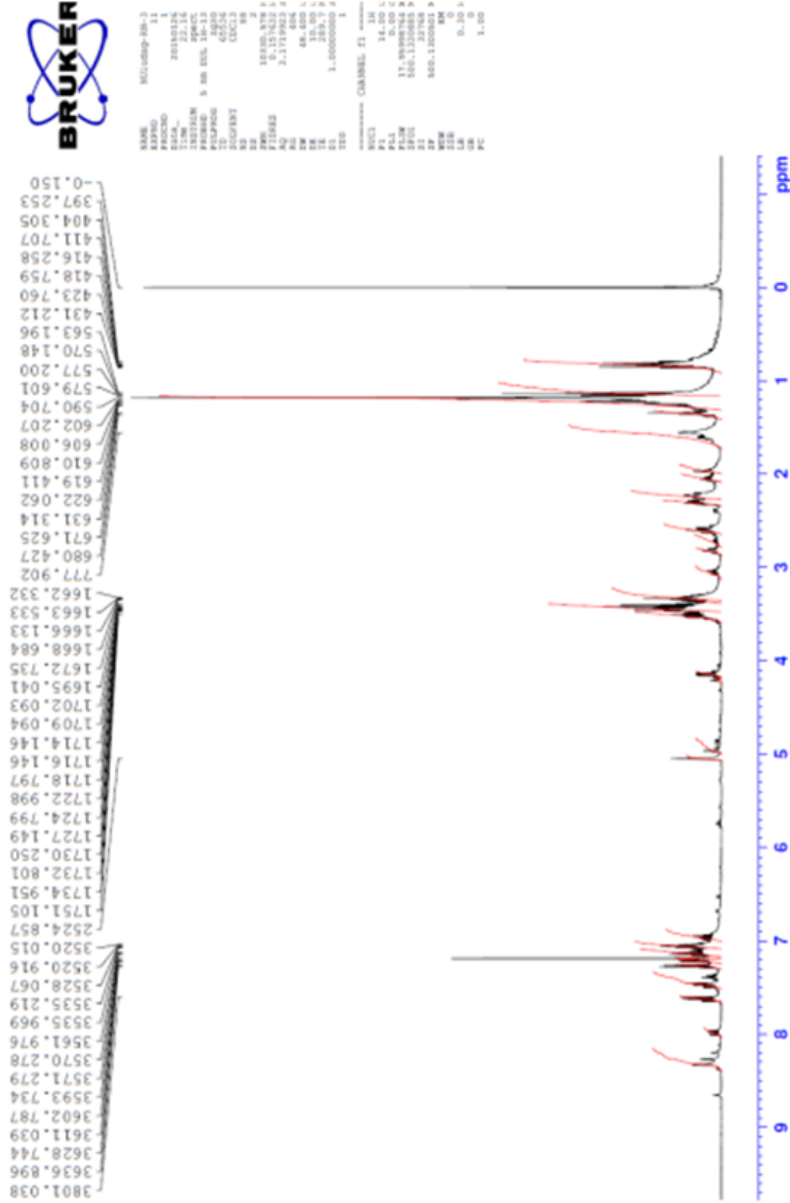
3.3.6. 2-Ethoxycarbonyl-4-hydroxy-1,2,3,4,5,7-hexahydro-1,5-methanoazocino[4,3-b]indole-6-one (7) Sentezi

6 bileşiği (1 g, 3,2 mmol), 30 mL tetrahidrofuran ve %10'luk 50 mL HCl içinde çözüldü. Sonra azot atmosferi altında 4 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve süzüldü. Vakum altında tüm uçucu bileşenler uzaklaştırıldı. Kalıntıya kloroform ile kolon yapıldı. Son kalıntı petrol eterinden kristallendirildi.(0,85 g verim %85) Rf: 0.88 (CH₂Cl₂) E.N 185-187 °C; ; IR_{v_max} 3340 (OH), 3170 (NH), 2920, 1653 (C=O, ketone), 1625 (C=O, amid) cm⁻¹; ¹H NMR : □ 1.12 (t, J= 7.8 Hz, 3H), 2.41 (dd, J = 12.1 and 3.0 Hz 1H), 2.54 (dd, J= 12.1 ve 3.0 Hz, 1H), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.84 (t, J=12.0 Hz, 1H), 3.36 (brs, 1H, O-H), 2.78-3.95 (m, 2H), 4.12-4.19 (m, 1H, two rotamers), 4.29 ve 4.36 (2dd, J=13.4 ve 6.0 Hz, 1H), 5.31 ve 5.58 (2brs, 1H, two rotamers), 7.10 (d, J=8.9 Hz, 1H) 7.18-7.40 (m, 1H), 7.46 (1H, J = 8.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 10.67(brs,1H,NH-indol);¹³CNMR: δ 15.1, 47.2, 49.3, 50.7, 52.9, 63.3, 67.1 ve 67.4, 110.8, 122.1, 123.1, 123.9, 125.2, 127.8, 130.1, 139.7, 160.1 (C=O amid), 194.3 (C=O). Hesaplanan: C₁₇H₁₈N₂O₄: C, 64.95; H, 5.77; N, 8.9. Bulunan: C, 64.99; H, 5.70; N, 8.50.

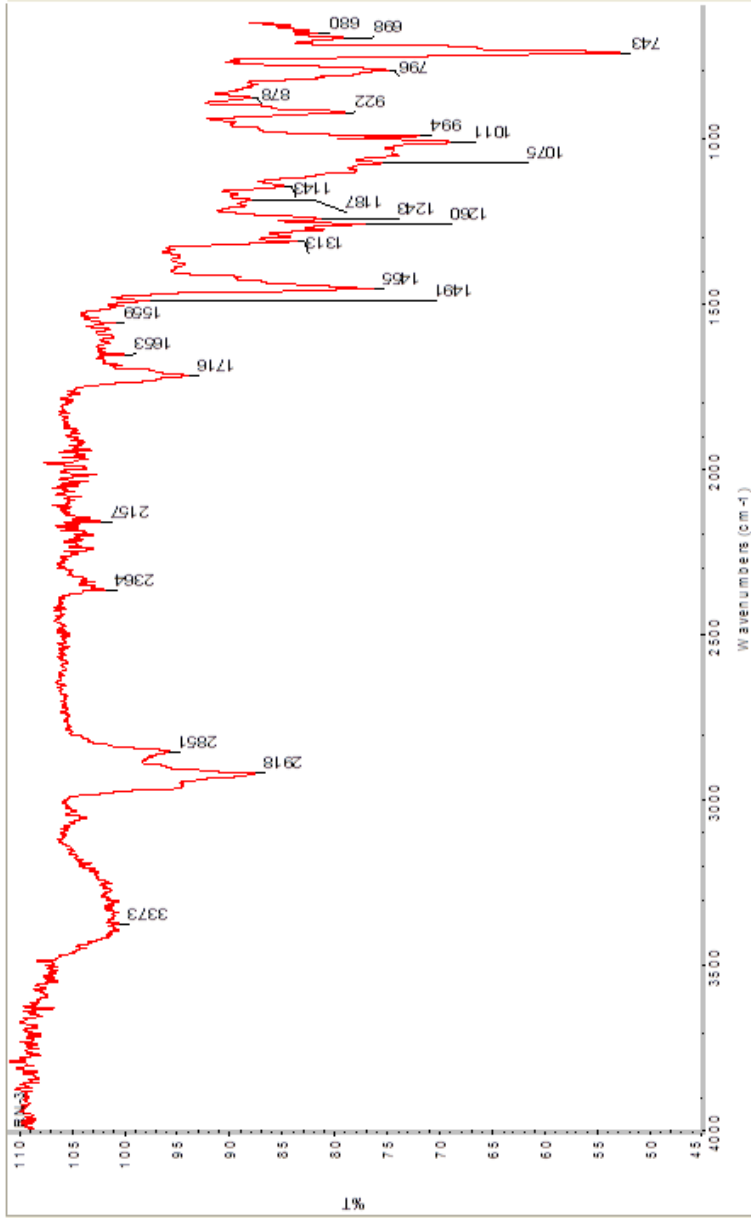


Şekil 4.3. N-(2,3-dihydrospiro[2,3,4,9-carbazole-1,2'-[1,3]dithiolane]-4(9H)-ylidene)2,2-diethoxyethane amine (**2**) Bileşğinin FT-IR spekturumu

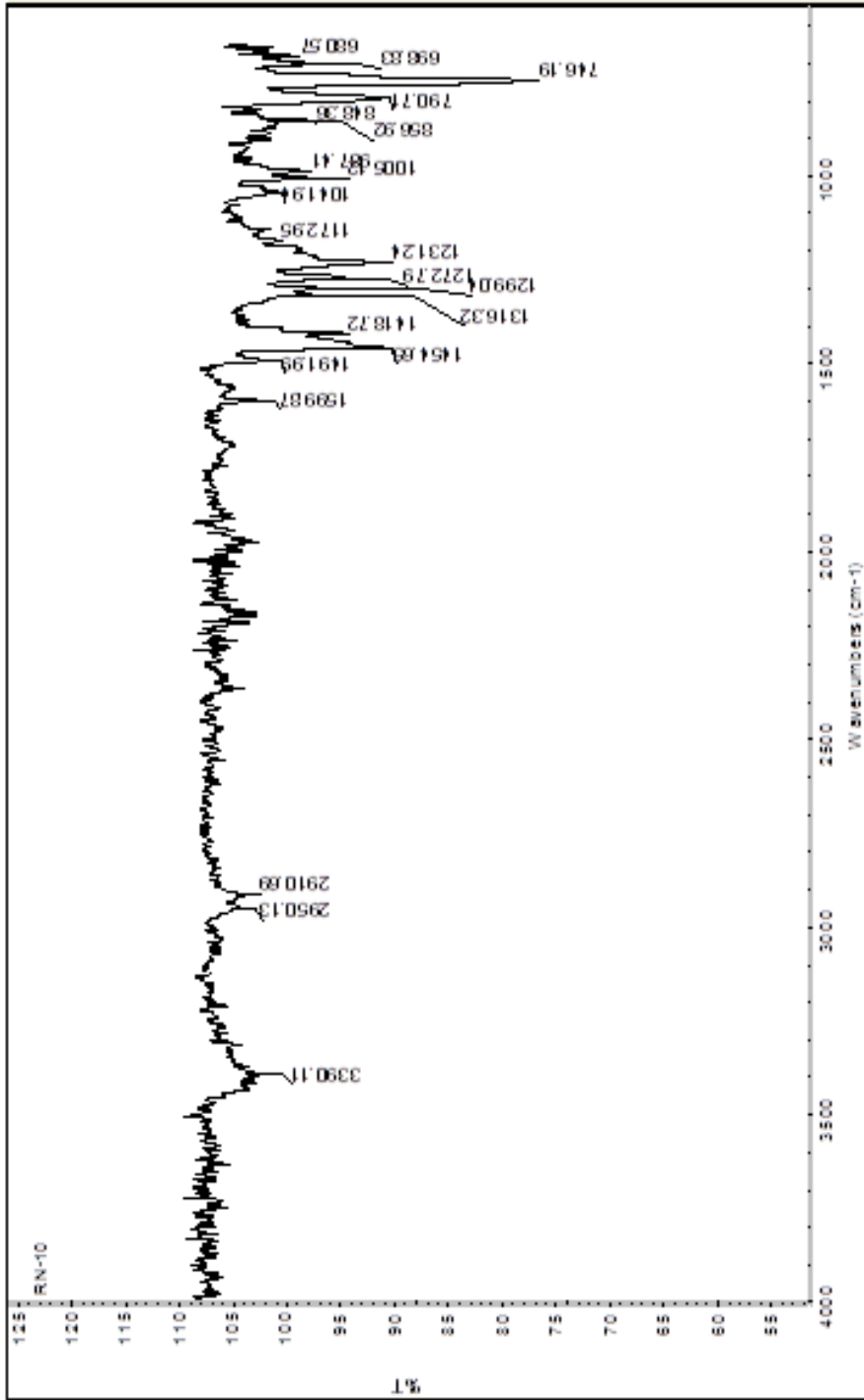
4.2.(2,2-Diethoxyethyl)-{2,3,4,9-tetthydrospiro[1H-carbazole-1,2'(1,2)dithiolan]-yl}amine (3) Bileşğinin Spektrumları



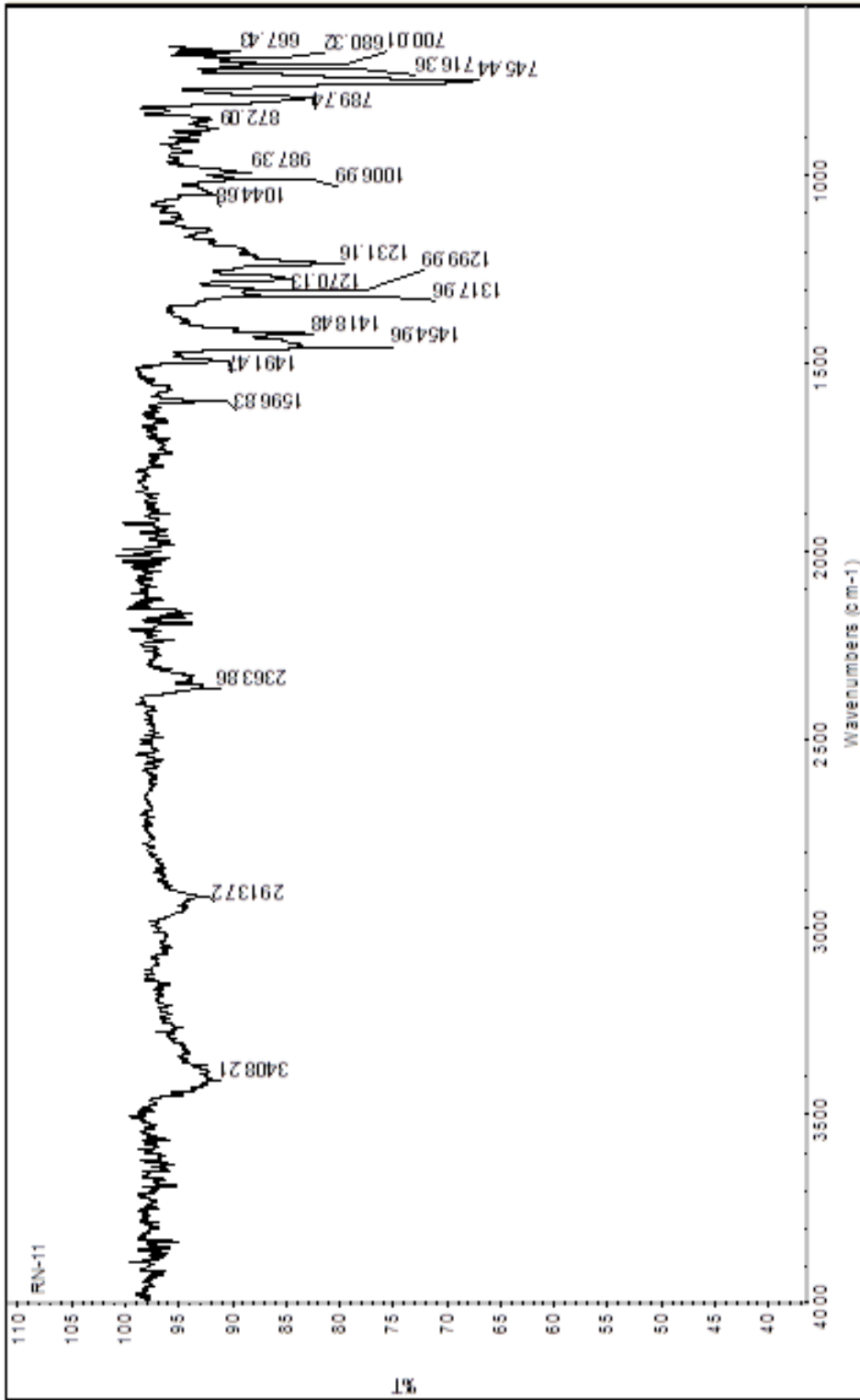
Şekil 4.4. (2,2-Diethoxyethyl)-{2,3,4,9-tetthydrospiro[1H-carbazole-1,2'(1,2)dithiolan]-yl}amine (3) Bileşğinin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.5. (2,2-Diethoxyethyl)-{2,3,4,9-tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'(1,2)dithiolan]-yl}amine (3) Bileşiğinin FT-IR spekturumu



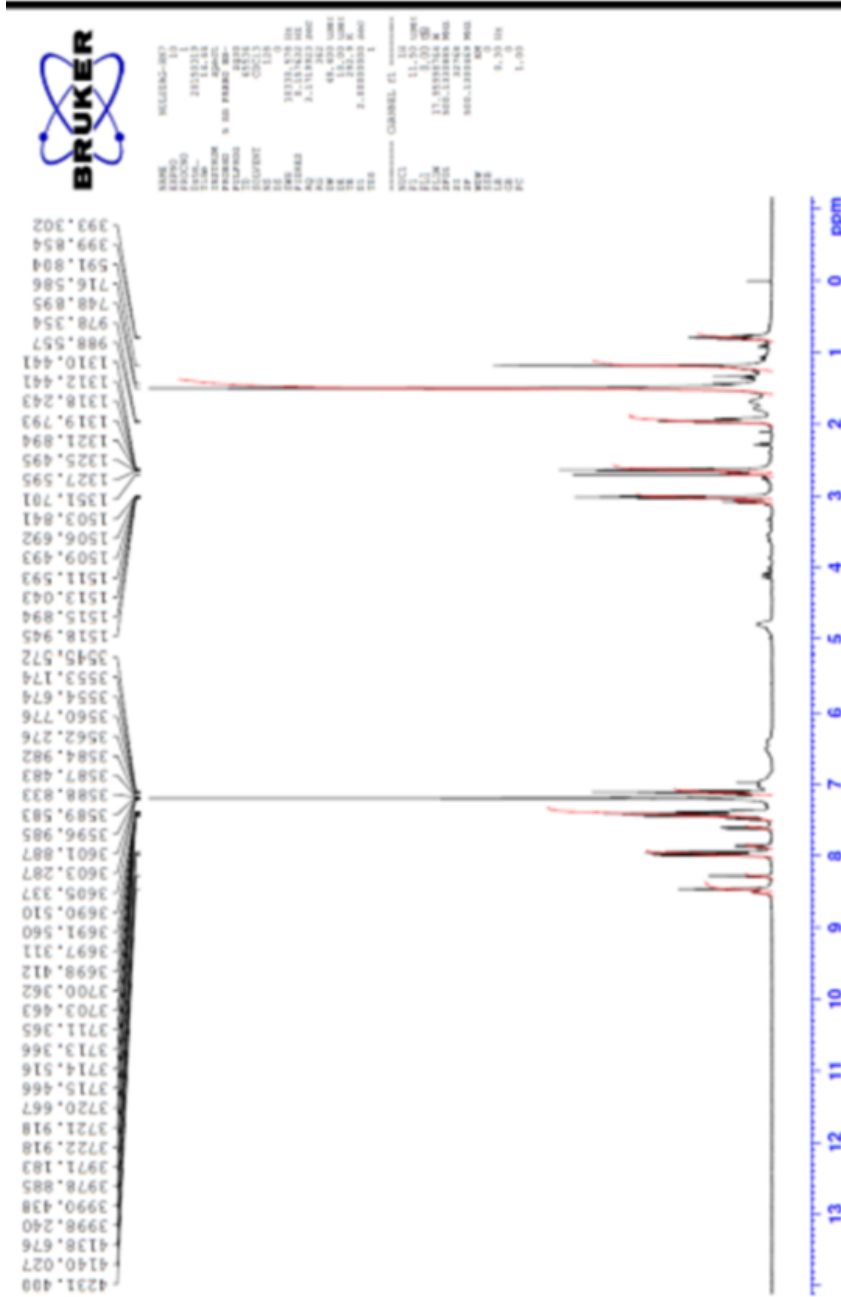
Şekil 4.7. N-(Diethoxycarbonyl)-N-(2,2-diethoxyethyl)-{2,3,4,9-tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan]-4-yl}amine (**4**) Bileşiğinin FT-IR spekturumu



Şekil 4.9. Ethyl-2-oxoethyl-{2,3,4,9-tetrahydrospiro[carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan]-4-yl}carbamate (5) Bileşiğinin FT-IR spekturumu

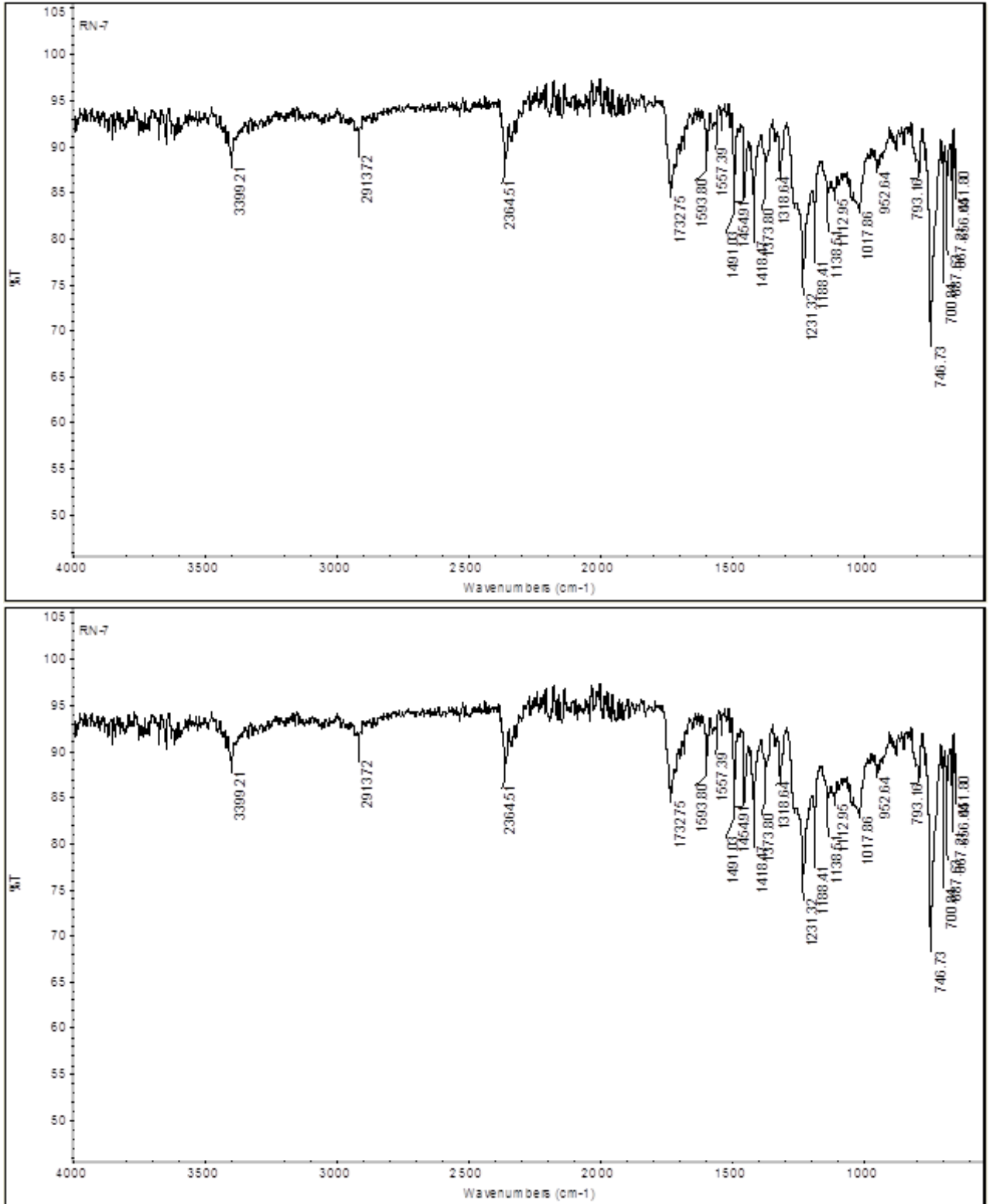
4.5.Ethyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-4-yl(2-oxoethyl)carbamate (6)

Bileşğinin Spektrumları



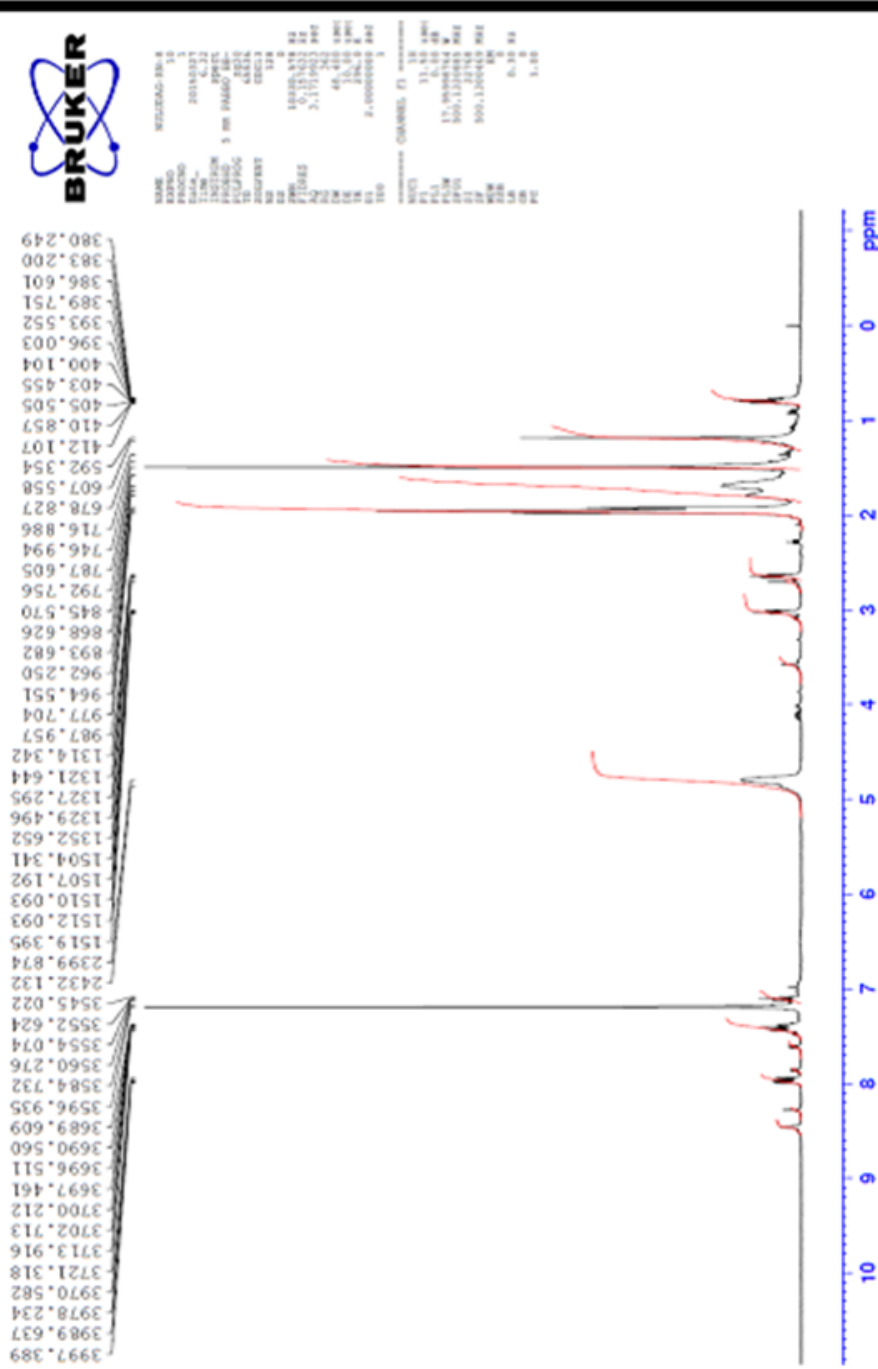
Şekil 4.10. Ethyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-4-yl(2-oxoethyl)carbamate (6)

Bileşğinin ¹H NMR spektrumu

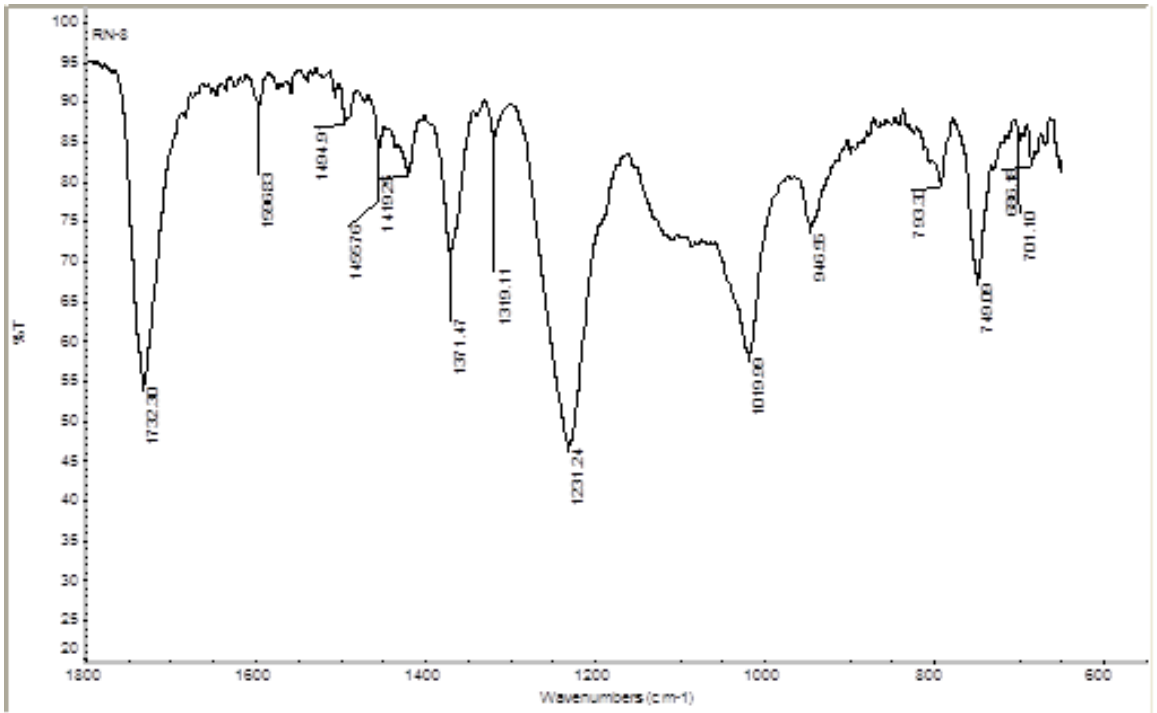
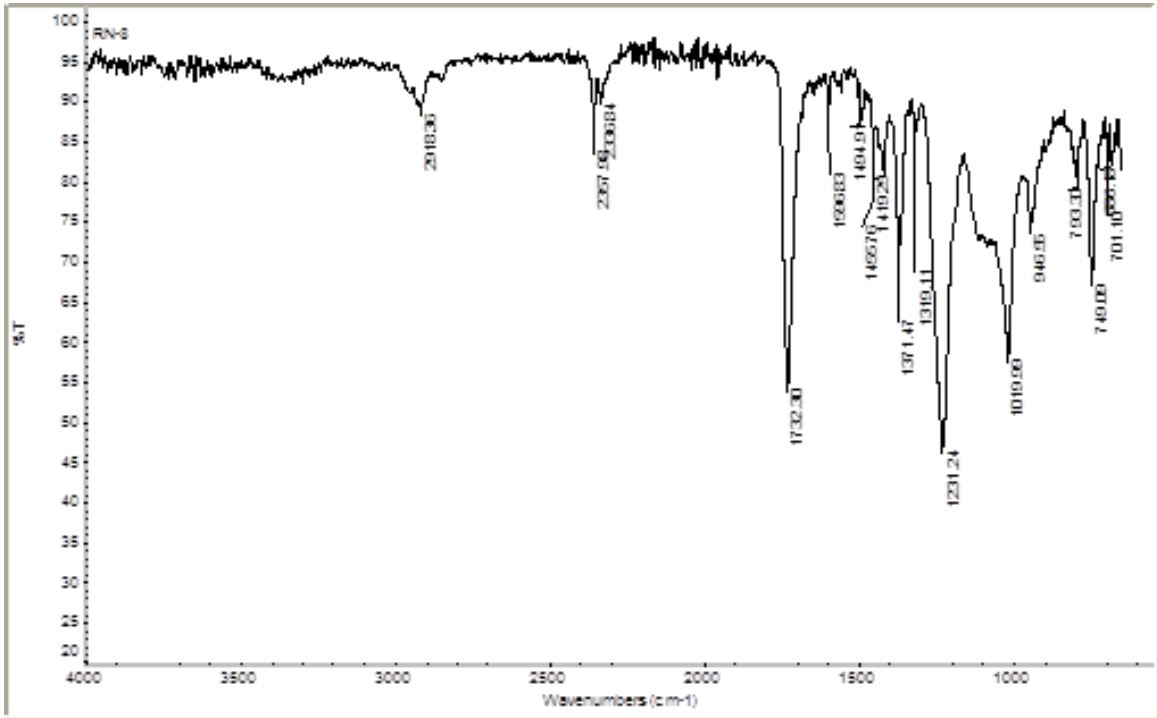


Şekil 4.11. Ethyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-4-yl(2-oxoethyl)carbamate (6)
Bileşiminin FT-IR spekturumu

4.6. 2-Ethoxycarbonyl-4-hydroxy-1,2,3,4,5,7-hexahydro-1,5-methanoazocino[4,3-*b*]indole-6-one (7) Bileşğinin Spektrumları



Şekil 4.12. 2-Ethoxycarbonyl-4-hydroxy-1,2,3,4,5,7-hexahydro-1,5-methanoazocino[4,3-*b*]indole-6-one (7) Bileşğinin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.13. 2-Ethoxycarbonyl-4-hydroxy-1,2,3,4,5,7-hexahydro-1,5-methanoazocino[4,3-b]indole-6-one (7) Bileşiğinin FT-IR spektrumu

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Yapılan bu çalışmada 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole bileşiğinden **1** ön maddesi sentezlendi. **1** bileşiğinin **1** pozisyonuna gerekli gruplar bağlanarak azocino[4,3-*b*] indol yapısı sentezlendikten sonra 1,5-methanoazocino[4,3-*b*]-6-on indol bileşiğinin sentezi hedeflendi.

Labaratuvarında bu doğrultuda çalışmalar yapılarak sentez basamaklarını azaltmak ve verimi artırmak hedeflenmiştir.

Reaksiyon şemasında görüldüğü üzere **1** numaralı bileşikten yola çıkılarak 2-aminoasetaldehit dietilasetal kullanılarak **2** numaralı (imin) bileşiğe, daha sonra NaBH₄ ile indirgenerek iminden **3** numaralı (amin) bileşik elde edilir.

Bu çalışmadaki temel basamaklardan biri olan aminden(4) aldehide(5) dönüşüm basamağı %5'lik HCl çözeltisi ile yapılır.

Son basamakta %10'luk HCl çözeltisi ile halka kapanması sağlanmıştır.

Sentez basamaklarına bakıldığında 1. basamakta %84, 2. basamakta %78, 3. basamakta %88, 4. basamakta %91, 5. basamakta %86 ve 6. basamakta %85 gibi yüksek verimlerle çalışma gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmadaki en önemli yenilik aldehit grubu oluşumu ve halka kapanmasının HCl gibi basit ve ucuz bir bileşikle gerçekleştirilmiş olmasıdır.

Aldehit bileşiğinin, IR_{v_{max}} 2834 cm⁻¹ soğurma pikinden ve ¹H NMR δ 9.28'deki kimyasal kayma pikinden oluştuğu gözlenmiştir. Halka kapanması aşaması ise ¹H NMR spektrum sonuçlarına bakılarak δ 4.36'daki dublet pikine bakılarak anlaşılmıştır. Böylece HCl yardımı ile halka kapama işleminin başarılı olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada verimin %78 ile %91 arasında değişen oranlarda yüksek olması, sentez basamaklarının kısaltılmış olması, aldehit oluşumunun ve halka kapama işleminin HCl gibi basit bir bileşikle yapılması birçok önemli ilaçta etken madde olarak kullanılan alkaloidlerin daha ucuz, daha pratik ve daha basit yoldan elde edilmesine katkı sağlamıştır.

6. KAYNAKLAR

- Aniszewski T (2007). Alkaloids - secrets of life: Alkaloid chemistry, biological significance, applications and ecological role. Amsterdam-Oxford: Elsevier Science.
- Armstrong W.P (1998). Major Types Of Chemical Compounds In Plants & Animals, Wayne's Word Index. Noteworthy Plants Trivia. Lemnaceae Biology 101. Botany Search, Volume 7, Number 3.
- Carvalho ACM ve Laks B (2001). Investigation of geometry and some electronic properties of AZA analogues of the ellipticine and olivacine derivatives. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 539, 273-278.
- Cho WJ, Kim EK, Park Y, Kim TS, Kim DD, Lee ES (2002). Molecular Modeling of 3-Arylisoquinoline Antitumor Agents Active Against A- 549. A Comparative Molecular Field Analysis Study. 10, 2953-2961, Republic of Korea.
- Dalton LK, 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
- Dongmo AB, Kamanyi A, Dzikouk G, Nkeh C, Tan P.V, Nguelefack T, ve diğer (2003). Anti-inflammatory and analgesic properties of the stem bark extract of *Mitragyna ciliata* (Rubiaceae) Aubrév. & Pellegr. *Journal of Ethnopharmacology*, 84, 17-21
- Iwasa K, Moriyasu M, Tachibana Y, Hye-Sook K, Wateya Y, Wiegrebe W, Bastow F.K, Kozuka M, Kuo-Hsiung L, Cosentino L.M (2001). Simple Isoquinoline and Benzyloisoquinoline Alkaloids as Potential Antimicrobial, Antimalarial, Cytotoxic, and Anti-HIV Agents. Volume 9, 2871-2884, University of North Carolina, USA.
- Kametani T, Suzuki T (1971). Syntheses of heterocyclic compounds. CCCXCIV. Total syntheses of(±)-dasycarpidone and (±)-3-epidasycarpidone. Formal total syntheses of(±)-uleine and (±)-3-epiuleine. , *J. Org. Chem.* Vol: 36, No: 9, 1297-1298.
- Kusurkar R.S, Goswami SK (2004). Efficient one-pot synthesis of anti-HIV and anti-tumour β-carbolines. *Tetrahedron*, 60, 5315-5318.
- Patır S, Uludag N (2009). A novel synthetic route for the total synthesis of (±) - uleine, *Tetrahedron*, 65, 115-118.
- Pelletier SW, (Ed.) (1970). *Chemistry of the alkaloids*. New York: Van Nostrand Reinhold Company.
- Rubiralta M, Torrens A, Reig I, Grierson DS, Husson HP (1989). Synthetic applications of 2-(1,3-dithian-2-yl)indoles. A new synthetic approach to Strychnos alkaloids, *Heterocycles*, 29, 2121-2133.
- Saxton JE (1998). Alkaloids of the aspidospermine group. G. A. Cordell (Ed.), *The Alkaloids içinde (2-197)*. New York: Academic Press.

Seigler DS (2002). Plant secondary metabolism (2.Baskı). USA: Kluwer Academic Publishers.

ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Bulgaristan'da doğdu. İlk ve ortaöğretimini tamamladıktan sonra Dumlupınar Üniversitesi Kimya bölümünü bitirdi. Yüksek Lisansını Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Ana Bilim Dalı'nda tamamladı. Namık Kemal Üniversitesi BAP projesinde çalıştı.

TEŞEKKÜR

Tüm eğitim boyunca her türlü maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme minnettarlığımı sunarım.

Yüksek lisans süresince desteğini bir an olsun esirgemeyen değerli kardeşim Ahmet YILMAZ 'a saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgisini ve deneyimini benden hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Nesimi ULUDAĞ' a saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

Laboratuar çalışmalarımda bana sağladığı katkılarından ve deneyimlerini paylaştığından dolayı sayın hocam Oktay ASUTAY'a teşekkür ederim.