

**YENİ BİR YÖNTEMLE STRYCHNOS
ALKALOİTLERİNİN TEMELİNİ OLUŞTURAN AZAKİNO[4,3-B]
İNDOL ANA İSKELETİNİN SENTEZİ VE YENİ BİR YÖNTEMLE
DEETHYLDASYCARPİDONUN TOPLAM SENTEZİ ÜZERİNE**

ÇALIŞMALAR

Medet YAKUP

Yüksek Lisans Tezi

KİMYA ANABİLİM DALI

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Nesimi ULUDAĞ

2014

T.C
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**YENİ BİR YÖNTEMLE STRYCHNOS ALKALOİTLERİNİN TEMELİNİ
OLUŞTURAN AZAKİNO[4,3-B] İNDOL ANA İSKELETİNİN SENTEZİ
VE YENİ BİR YÖNTEMLE DEETHYLDASYCARPİDONUN TOPLAM
SENTEZİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**

Medet YAKUP

KİMYA ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN: YRD. DOÇ. DR. NESİMİ ULUDAĞ

TEKİRDAĞ-2014

Her hakkı saklıdır

Yrd. Doç. Dr. Nesimi ULUDAĞ danışmanlığında, Medet YAKUP tarafından hazırlanan ‘Yeni Bir Yöntemle Strychnos Alkaloitlerinin temelini oluşturan azakino[4,3-b] indol iskeletinin sentezi ve yeni bir yöntemle deethylasycarpidonun toplam 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: Yrd. Doç. Dr. Nesimi ULUDAĞ

İmza:

Üye: Doç. Dr. Nuriye AKBAY

İmza :

Üye: Yrd. Doç. Dr. Oktay ASUTAY

İmza :

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu adına

Prof. Dr. Fatih KONUKCU

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

YENİ BİR YÖNTEMLE STRYCHNOS ALKALOİTLERİNİN TEMELİNİ OLUSTURAN
AZAKİNO[4,3-B] İNDOL İSKELETİNİN SENTEZİ VE YENİ BİR YÖNTEMLE
DEETHYLDASYCARPIDONUN TOPLAM SENTEZİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

Medet YAKUP

Namık Kemal Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Nesimi ULUDAĞ

1805 yılında F.W. Serturmer isimli Alman bilim adamının morfini izole etmesi alkaloid kimyasının miladı olarak kabul edilir. O yıldan günümüze kadar olan süreçte indol alkaloidlerinin yapısının belirlenmesi ve sentezlenmesi konusunda, özellikle son yıllarda büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Örneğin **Strychnos** türü indol alkaloidleri olan (±)Dasycarpidone, (±)Uleine, (±)Isodaasycarpidone, (±)Epiisodaasycarpidone ve (±)Epiuleine sentezi üzerine farklı yöntemlerle çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Strychnos tipi alkaloidler Güney Asya'da bulunan *Loganiaceae* familyasında yer alan bitkilerin tohumlarından elde edilen alkaloidlerdir. Bu alkaloidler merkezi sinir sistemi üzerine uyarıcı etkileri sebebi ile gerek tedavi açısından gerekse zehir bilimi (toksikoloji) açısından büyük önem taşımaktadırlar. Gösterdikleri antitümör ve anti HIV etkileri nedeniyle özellikle kanser ve AIDS ilaçları başta olmak üzere, ağrı kesicilerde, pıhtılaşmayı önleyen ve kan basıncını düşüren ilaçlarda, astım, öksürük ve tüberküloz tedavisinde, sinirsel hastalık ilaçlarında ve medikal uyuşturucularda aktif madde olarak kullanılırlar. Bunların dışında gıda sanayii ve tarım alanında da birçok kullanım amacı vardır. Genel olarak alkaloidler önemli farmakolojik özellikler taşırlar. Karmaşık molekül yapılarına sahip olmalarından dolayı sentetik olarak elde edilmeleri oldukça önemlidir. Özellikle bu bileşiklerin önemli biyolojik aktivite göstermelerinden dolayı, sentezlenmelerine ve sentez verimlerinin artırılmasına yönelik çalışmalara gerek duyulmaktadır. Dolayısıyla farklı yöntemlerle sentezlenen alkaloidlerin literatüre kazandırılması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada strchynos alkaloidlerinin temelini oluşturan azakino[4,3-b]indol ana iskeletinin ve deethylasycarpidone bileşiğinin farklı ve daha kısa bir yöntemle sentezlenmesi hedeflenmektedir. Bu sentez planına göre (±)ulein, (±)dasycarpidone gibi doğal ürünlerin sentezinin kısa bir yöntemle başarılması sağlanacaktır. Deethylasycarpidone üzerine bugüne kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde sentezinin sınırlı sayıda yöntem ile gerçekleştirildiği anlaşılmaktadır. Sentetik organik kimyada sentez yöntemlerinin geliştirilmesi, reaksiyon basamak sayısının azaltılması, reaksiyon veriminin artmasında önemli bir etkidir.

Anahtar Kelimeler : Karbazol, Azakino [4,3-b]indol, deetildasikarpidon, ulein, dasikarpidon

2014, 59 sayfa

ABSTRACT

MSc Thesis

THE SYNTHESIS OF AZACINO [4,3-B]INDOLE SKELETON THAT FORMS A BASIS FOR STRYCHNOS ALKALOIDS WITH A NEW METHOD AND STUDIES ON TOTAL SYNTHESIS OF DEETHYLDASYCARPIDONE WITH A NEW METHOD

Medet YAKUP

Namık Kemal University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervizor : Assist. Prof. Dr. Nesimi ULUDAĞ

The isolation of morphine by the German scientist F. W. Serturmer in 1805 is known the beginning of the alkaloid chemistry. The huge developments are reported especially in the recent years on the syntheses and the structure determinations of the indole alkaloids, until today. For example, different strategies are improved on the syntheses of the strychnos type indole alkaloids such as (±)Dasycarpidone, (±)Uleine, (±)Isodaasycarpidone, (±)Epiisodasycarpidone and (±)Epiuleine. The strychnos type alkaloids are the alkaloids extracted from the seeds of the plants taking place in the Loganiaceae family in South Asia. They have great importance due to their toxicological effects and their stimulant effects on the central nerve system. They are used as the active materials especially in the production of cancer, HIV, blood pressure reducing and nerve system diseases drugs, and in the treatment of cough and tuberculosis. On the other hand, they are extensively used in agriculture and food industry. In general, alkaloids have important pharmacological properties. Their synthetic productions are highly important, since they have highly complex molecular structures. The investigations made on their syntheses and increasing their syntheses yields are highly necessary, since they have important biological activities. So, it is highly important to report the alkaloids synthesized using different methods. In this study, it is aimed to synthesize the azacino[4,3-b]indole main skeleton, forming the basis of strychnos alkaloids, and deethylasycarpidone compound by using a different and shorter method. According to the syntheses plan, the syntheses of the natural products such as (±)Uleine and (±)Dasycarpidone are going to be achieved by using a short method. When the investigations made on deethylasycarpidone are searched, it has been understood that its synthesis is achieved by the limited number of methods. In synthetic organic chemistry, the improvement of the syntheses methods and the reduction of the number of the reaction steps are important factors on increasing the yields of the reactions. So, it is aimed to gain power of the investigation to be made to the present literature.

Keywords : Carbazole, Azacino [4,3-b]indole, deethylasycarpidone, uleine, dasycarpidone

2014, 59 pages

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİL DİZİNİ	vi
SİMGELER DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ ve KURAMSAL TEMELLER	3
2.1. Alkaloitlerin Genel Özellikleri.....	3
2.2. Alkaloitlerin Sınıflandırılması.....	5
2.2.1. Piperidin alkaloitleri.....	5
2.2.2. İzokinolin alkaloitleri.....	6
2.2.3. Kinolin alkaloitleri.....	7
2.2.4. İndol alkaloitleri.....	7
2.2.4.1. Rauwolfia indol alkaloitleri.....	10
2.2.4.2. İndol aminler.....	10
2.2.4.3. Harman tipi alkaloitler.....	11
2.2.4.4. Elliptisin tipi indol alkaloitler.....	12
2.2.4.5. Oksindol tipi indol alkaloitler.....	13
2.2.4.6. İbogamin tipi indol alkaloitler.....	13
2.2.4.7. Açıl indol tipi alkaloitler.....	14
2.2.4.8. Kantonon tipi indol alkaloitler.....	15
2.2.4.9. Aspidosperma tipi indol alkaloitler.....	16
2.2.4.10. Dimerik tipi indol alkaloitler.....	16
2.2.4.11. Ergot tipi indol alkaloitler.....	17
2.2.4.12. Strychnos tipi indol alkaloitler.....	17
2.2.5. Tropan alkaloitler	17
2.2.6. Steroidel alkaloitler	18
2.2.7. Muskarin alkaloitler	19
2.2.8. Purin alkaloitler	20
2.2.9. İndolizin alkaloitler	21
2.2.10. Kinolizidin alkaloitler	22

2.3.Strychnos Alkaloitleri ve Deetildasikarpidon Sentezi Üzerine Çalışmalar.....	22
2.3.1. Ulain alkaloitinin total sentezi üzerine çalışma.....	22
2.3.2. 1-metil-15-hidroksi-20-deetildasikarpidon Sentezi üzerine çalışma.....	24
2.3.3. 20-deetil-4-demetildasikarpidon Sentezi.....	26
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	27
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	27
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	27
3.3. 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-6-yl)asetonitril (10) Sentez Şeması.....	28
3.4. Azakino [4,3- <i>b</i>]indole Ana İskeleti Üzerine Sentez Çalışma Şeması.....	29
3.4.1. 2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-1-on (2) sentezi.....	31
3.4.2. 9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-1-on (3) sentezi.....	31
3.4.3. Etil-9-metil-1-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-2-karboksilat (4) sentezi.....	31
3.4.4.Etil-2-(siyano metil)-9-metil-1-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-2-karboksilat (5) sentezi.....	32
3.4.5. 2-(9-metil-1-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-2-yl) asetonitril (6) sentezi.....	32
3.4.6. 2-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro spiro[Karbazol-1,2'-[1,3]ditiyol]-2-yl) asetonitril (7) sentezi.....	33
3.4.7. 2-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro spiro[Karbazol-1,2'-[1,3]ditiyol]-2-yl) etanamin (8) sentezi.....	33
4. ARAŞTIRMA BULGULAR.....	34
4.1. 2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-one (2) Bileşiğinin Spektrumları.....	34
4.2. 9-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-one Bileşiğinin Spektrumları.....	37
4.3. Ethyl 9-methyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazole-2-carboxylate Bileşiğinin Spektrumları.....	40
4.4. Ethyl 2-(cyanomethyl)-9-methyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazole-2-carboxy late Bileşiğinin Spektrumları.....	43
4.5. 2-(9-methyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-2-yl)acetone nitrile Bileşiğinin Spektrumları.....	45
4.6. 2-(9-methyl-2,3,4,9-tetrahydrospiro[carbazole-1,2'-[1,3]dithiolane]-2-yl) aceto nitrile (Şekil 3.2(7)) Bileşiğinin Spektrumları.....	48
4.7. 2-(9-methyl-2,3,4,9-tetrahydrospiro[carbazole-1,2'-[1,3]dithiolane]-2yl) ethanamine (8) Bileşiğinin Spektrumları.....	51
4.8. 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> - karbozol-6-yl) acetone nitril (10) Bileşiğinin Spektrumları.....	53
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	55

6. KAYNAKLAR.....	56
ÖZGEÇMİŞ	
TEŞEKKÜR	

ŞEKİL DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1 : Azakino[4,3-b]indol	1
Şekil 1.2 : Sentez yönteminin ana basamakları.....	1
Şekil 1.3: Ulein.....	2
Şekil 1.4: Dasikarpidon.....	2
Şekil 2.1: Nikotin.....	3
Şekil 2.2: Ulein.....	3
Şekil 2.3: Muskarin.....	4
Şekil 2.4 : Efedrin.....	4
Şekil 2.5 : Solanidin.....	4
Şekil 2.6: Kokain.....	5
Şekil 2.7 : Kodein.....	6
Şekil 2.8 : Morfin.....	6
Şekil 2.9 : Kinin.....	7
Şekil 2.10 : İndol alkaloidlerinin çeşitleri.....	9
Şekil 2.11 : Rauwolfia serpentina.....	10
Şekil 2.12: Peganum harmala.....	11
Şekil 2.13: Harmalin.....	11
Şekil 2.14 : Harman.....	12
Şekil 2.15 : Harmin.....	12
Şekil 2.16 : Elliptisin.....	12
Şekil 2.17 : Olivasin.....	12
Şekil 2.18 : Gelsemin.....	13
Şekil 2.19 : Mitrafilin.....	13
Şekil 2.20 : Tabernenthe iboga.....	14
Şekil 2.21 : İbogain.....	14
Şekil 2.22 : Ervatamiya.....	14
Şekil 2.23 : Dregamine.....	14
Şekil 2.24 : Pervine.....	15
Şekil 2.25 : Pervane çiçeği ve vinkamin alkaloidi.....	15
Şekil 2.26 : Batı hint yasemini.....	16
Şekil 2.27 : Aspidospermidin.....	16

Şekil 2.28 : Antropin.....	18
Şekil 2.29 : Asetilkolin.....	18
Şekil 2.30 : Amanitamuskaria	20
Şekil 2.31 : İboneik asit.....	20
Şekil 2.32 : Müsimol.....	20
Şekil 2.33 : Muskarin.....	20
Şekil 2.34 : Kafein.....	21
Şekil 2.35 : Teobrobin.....	21
Şekil 2.36 : Ulein	22
Şekil 2.37 : Ulein alkaloiti sentez şeması.....	23
Şekil 2.38 : 1-metil-15-hidroksi-20-deetildasikarpidon.....	24
Şekil 2.39 :1-metil-15-hidroksi-20-deetildasikarpidon sentez şeması.....	25
Şekil 3.1: 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> - karbozol-6-yl)asetonitril sentez şeması.....	28
Şekil 3.2 : 2-(9-methyl-2,3,4,9-tetrahydrospiro[carbazole-1,2'-[1,3]dithiolane]-2-yl) ethan amine sentez şeması.....	30
Şekil 4.1 : 2 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spekturumu.....	34
Şekil 4.2 : 2 nolu bileşiğin FTIR Spekturumu.....	35
Şekil 4.3 : 2 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR Spekturumu.....	36
Şekil 4.4 : 3 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spekturumu.....	37
Şekil 4.5 : 3 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR Spekturumu.....	38
Şekil 4.6 : 3 nolu bileşiğin FTIR Spekturumu.....	39
Şekil 4.7 : 4 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spekturumu.....	40
Şekil 4.8 : 4 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR Spekturumu.....	41
Şekil 4.9 : 4 nolu bileşiğin FTIR Spekturumu.....	42
Şekil 4.10 : 5 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spekturumu.....	43
Şekil 4.11 : 5 nolu bileşiğin FTIR Spekturumu.....	44
Şekil 4.12 : 6 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spekturumu.....	45
Şekil 4.13 : 6 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR Spekturumu.....	46
Şekil 4.14 : 6 nolu bileşiğin FTIR Spekturumu.....	47
Şekil 4.15 : 7 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spekturumu.....	48
Şekil 4.16 : 7 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR Spekturumu.....	49
Şekil 4.17 : 7 nolu bileşiğin FTIR Spekturumu.....	50
Şekil 4.18 : 8 nolu bileşiğin ¹³ C-NMR Spekturumu.....	51
Şekil 4.19 : 8 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spekturumu.....	52

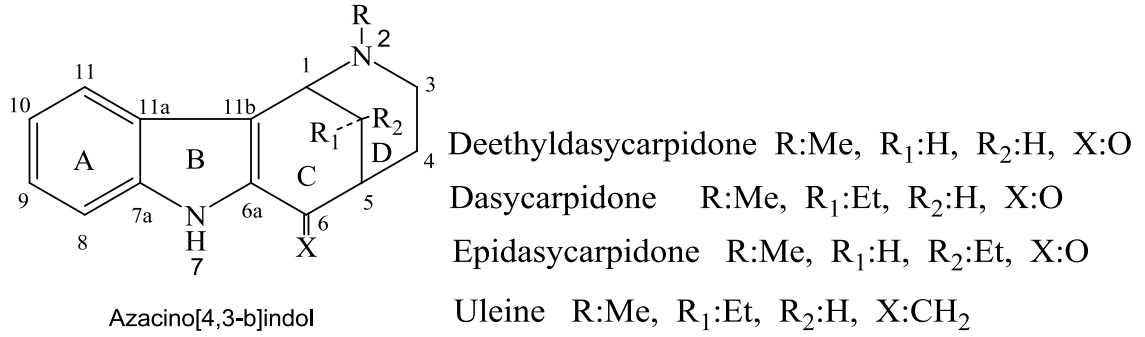
Şekil 4.20 : 10 nolu bileşiğin FTIR Spekturumu.....	53
Şekil 4.21 : 10 nolu bileşiğin ¹ H NMR Spekturumu.....	54

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

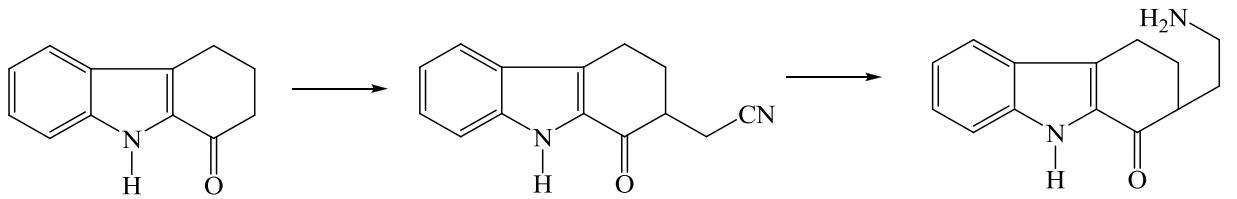
δ	Kimyasal kayma
d	Dublet
dd	Duble dublet
ddd	Triple dublet
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopis
Hz	Hertz
IR	İnfrared (Kızıl ötesi)
J	Yarılma sabiti
λ	Dalga boyu
m	Multiplet
MHz	Megahertz
MS	Kütle spektroskopisi
ν	Frekans
nm	Nanometre
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
ppm	Per part million
t	Triplet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

1.GİRİŞ

İndol alkaloitlerinin sentezi üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde birçok farklı yaklaşımın olduğu görülmektedir. Bu sentezin asıl amacı, 2-iodoasetonitrilin, 2,3,4,9-tetrahidrokarbazolun iki pozisyonuna bağlanması ve oluşan yapıdaki siyano grubunun indirgenmesi (Şekil 1.2.) ile azakino[4,3-b]indol (Şekil 1.1.)ana iskeletinin sentezidir. Buda hem zaman ve maliyet açısından kazanım hem de verimin arttırılması açısından oldukça önemlidir.

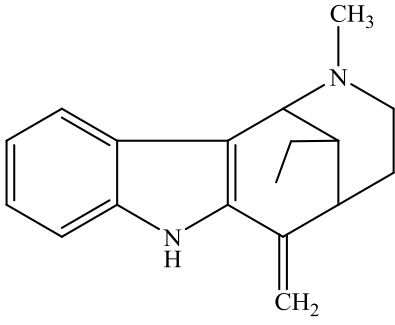


Şekil 1.1 Azakino[4,3-b] indol

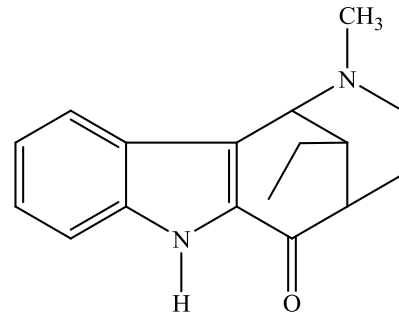


Şekil 1.2 Sentez yönteminin ana basamakları

Ayrıca bu yöntem gerek diğer indol alkaloitlerinin sentezlenmesinde gerekse endüstriyel bazda ilaç hammaddelerinin maliyetlerinin azaltılmasında ve sentez verimlerinin artırılması açısından da oldukça büyük bir öneme sahiptir. Bu sentezin gerçekleştirilmesiyle öncelikle ulein(Şekil 1.3.), dasikarpidon (Şekil 1.4.) ve beşli halka içeren tubifolidinin sentezlenmesinde kolaylık sağlayabilir. Sinir sistemi üzerinde etkili olduklarından bu sentezler oldukça ilgi çekicidirler.



Şekil 1.3 Ulein



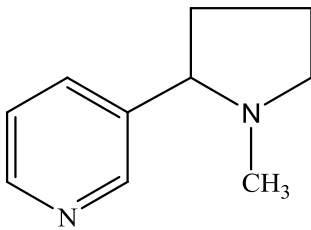
Şekil 1.4 Dasikarpidon

2.KAYNAK ÖZETLERİ ve KURAMSAL TEMELLER

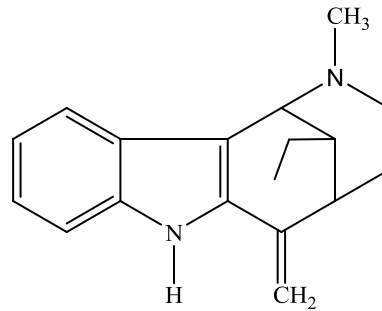
2.1.Alkaloitlerin Genel Özellikleri

Alkaloitler 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.

Alkaloitler tatları acı, bazik karakterli olup, bu bileşiklerin canlıların sinir sistemi üzerinde belirgin etkileri vardır. Biyolojik aktiviteye sahip ve ilk olarak saf halde izole edilmiş bileşimlerin birçoğu alkaloitlerdir. Bunun nedeni alkaloitlerin kolay izole edilebilmesidir. Bitkilerden ekstraksiyonu için uygulanan metotların detayları değişik olsa da bu metotların hepsi alkaloitli bileşiklerin üç ana karakteristik özelliğine dayanır. Öncelikle alkaloitler suda önemsenmeyecek kadar az miktarda çözünürler fakat benzen, kloroform, eter gibi organik çözücülerde çözünmeye yatkındırlar, ayrıca alkaloitler asitler ile tuz oluştururlar ve bu tuzlar suda çözünmeye yatkındırlar fakat organik çözücülerde çözünmezler, üçüncü olarak alkaloitler tuz formunda iken baz ile muamele edilerek kolayca serbest hale geçirilebilirler.Birçoğu kristal yapıda olan (*kotin* ve *nikotin* (Şekil 2.1) sıvıdır), renksiz katılar olup (*Berberin* ve *Sanguinarin* renkli), çoğu optikçe aktif ve birden fazla asimetric merkeze sahiptirler.Alkaloitler yapılarında bir veya daha fazla azot atomu içerirler. Büyük bir çoğunlukla azot atomu heterosiklik halkada yer alır. (*Nikotin*, *atropin*, *morfin*, *uleine* (Şekil 2.2)) Bu tür alkaloitler **Gerçek Alkaloit** olarak isimlendirilir. (Aniszewski 2007)

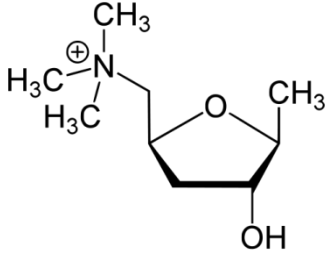


Şekil 2.1 Nikotin

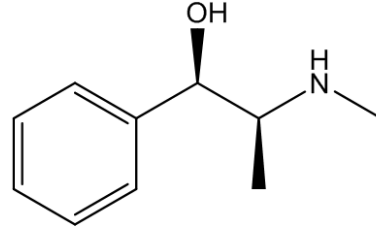


Şekil 2.2 Ulein

Efedrin (Şekil 2.4), muskarin (Şekil 2.3) ve kolsisinde olduğu gibi azot atomu halka dışında yer alan amino alkaloidlere ise protoalkaloitler denir.

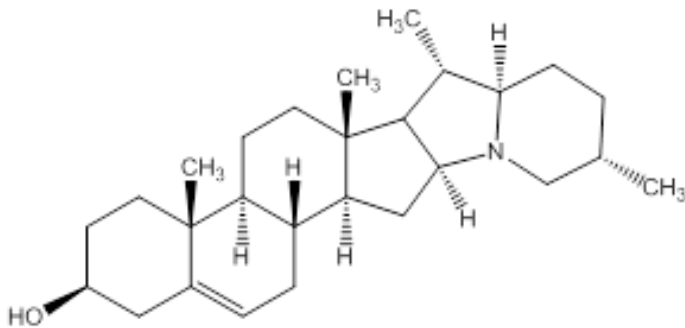


Şekil 2.3 Muskarin



Şekil 2.4 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.



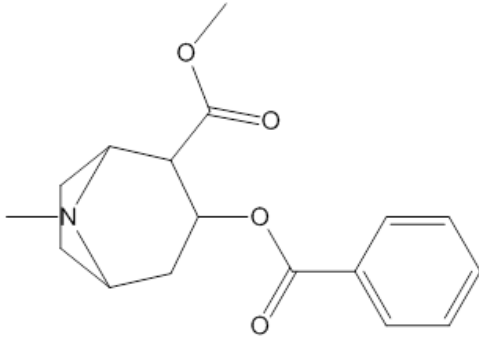
Şekil 2.5 Solanidin

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. Piperidin alkaloitleri

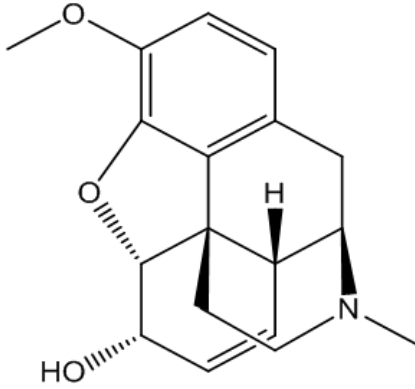
Bu sınıf birçok zehirli bitki türlerini içerir. Bunlara örnek olarak zehirli baldıran otu (*Conium maculatum*) ve tütün (*Nicotiana tabacum*) verilebilir. Baldıran otunda felce, nefes darlığına ve ölüme neden olan alkaloit coniin (2-propilpiperidin) dir. Tek halkalı bu bileşik bitki içerisinde oktanoik 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).



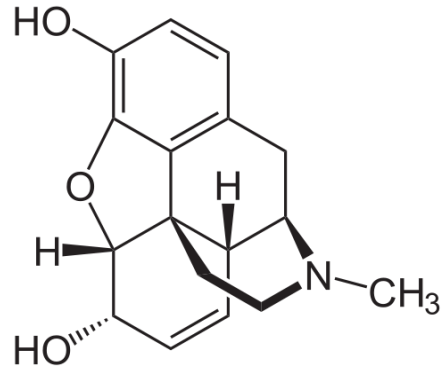
Şekil 2.6 Kokain

2.2.2. İzokinolin alkaloidleri

Bir tanesi azot atomu ihtiva eden toplam iki tane karbon halkası içerirler. Bu sınıf alkaloidler narkotik etkilere sahip *Papaveraceae* familyasını kapsar. Morfin(Şekil 8), kodein(Şekil 7), gibi yüksek bağımlılık yapan bu alkaloidlerin narkotik etkileri ağrı kesici ve uyku verici özellikler kazandırır. *Menispermaceae* bitki sınıfının bir üyesi olan yaban üzümünün kabuk ve gövdesi (*Chondodendron tomentosum*), ölümcül bir ok zehri olan D-tübokurorinizo kinolin alkaloidinin kaynağıdır. Güney Amerika yerlileri oklarını zehirli hale getirebilmek için bu bitkinin ekstratı ile kaplarılardı. *D-tübokurorin neuromuscular* sistemdeki asetilkolin reseptörlerini etkisiz hale getirir. Bu nedenle kalp ve solunum sistemini de içine alan kaslarda gevşemeye ve felce neden olur. 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).



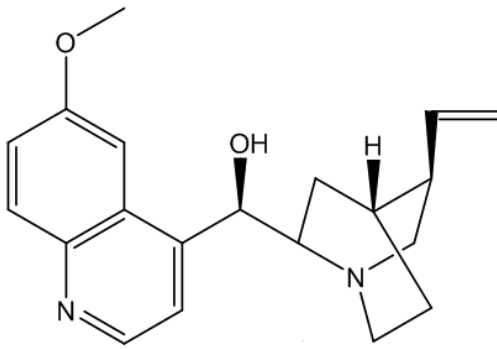
Şekil 2.7 Kodein



Şekil 2.8 Morfin

2.2.3. Kinolin alkaloidleri

Kinoleinden türeyen alkaloidler kına kına (*Quinquina*) adlı bitkinin alkaloidleri tarafından temsil edilirler. Bu alkaloidlerin en önemlisi *Kinin* (Şekil 2.9) dir. Çok eski zamanlardan beri Güney Amerika yerlileri tarafından bu bitkinin etkileri biliniyordu. 1811 de Gomes bu bitkinin aktif maddelerini izole etmeyi başarmıştır. Daha sonra bu maddelerin alkaloid 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.



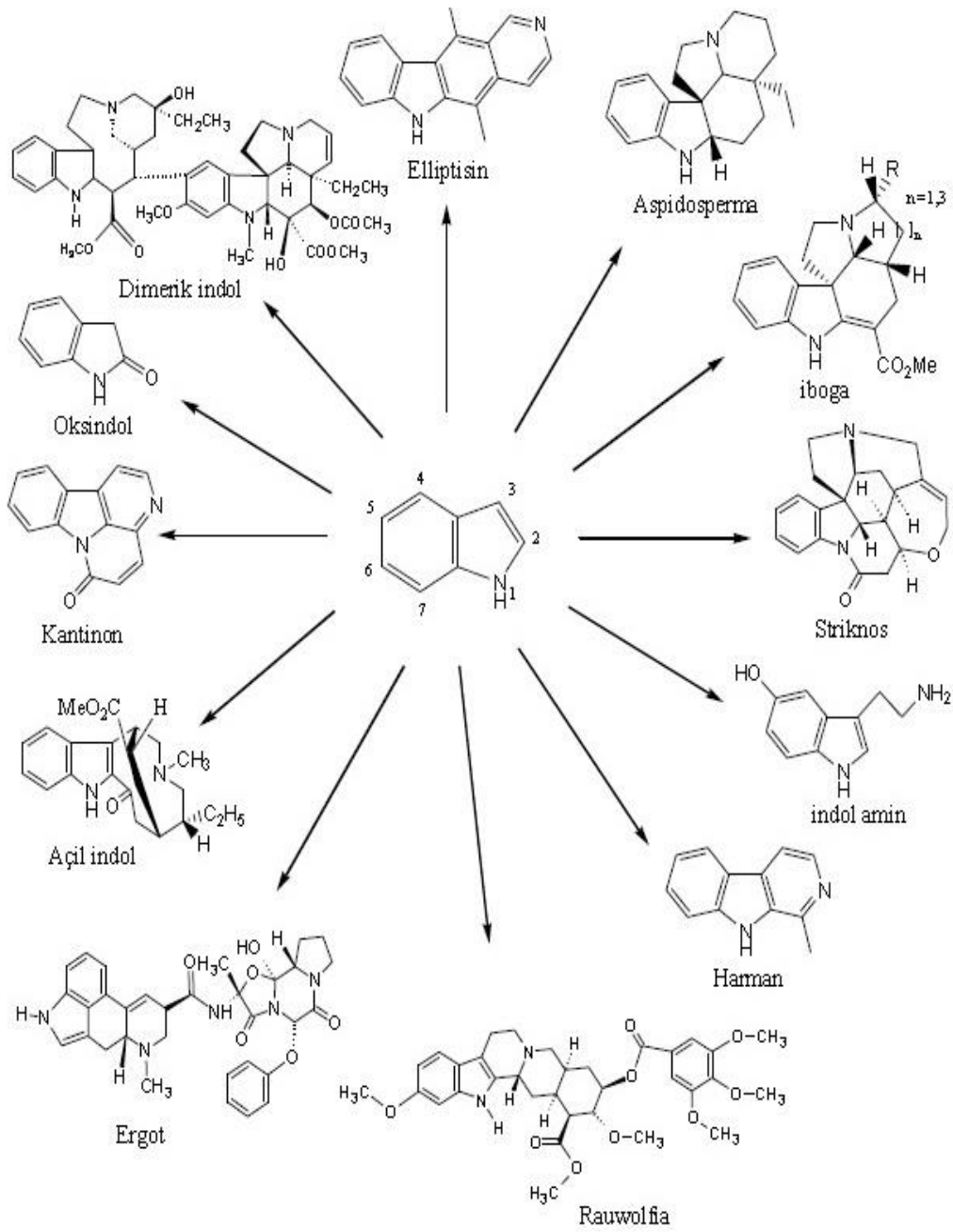
Şekil 2.9 Kinin

2.2.4. İndol alkaloidleri

İndol alkaloidleri kimyasal yapıları ve farmakolojik etkileri ile dikkat çeken önemli bir alkaloid grubudur. *Rauwolfia*, *aspidosperma*, *striknos* ve *vinka* bitki türlerinde farklı indol alkaloidleri bulunmaktadır. 4100 den fazla indol alkaloidi bilinmektedir. (Seigler 2002)

İndol halkasına bağlı grupların çeşitlilik göstermesiyle *Rauwolfia* İndol Alkaloidleri, Ergot Alkaloidleri, *Striknos* Alkaloidleri, İndol Aminler, Harman Tipi İndol Alkaloidleri,

Dimerik İndol Alkaloitleri, İboga İndol Alkaloitleri, Oksindol Tipi Alkaloitler, Kantonon Tipi İndol Alkaloitleri, Açıl İndol Alkaloitleri Elliptisin Alkaloitleri, Aspidosperma Tipi İndol Alkaloitleri olmak üzere on iki alt gruba ayrılır. 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 **antiHIV** 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 2.10 İndol Alkaloitlerinin Çeşitleri

2.2.4.1. Rauwolfia indol alkaloidleri

Rauwolfia serpentina(Şekil 2.11), *R. vomitoria*, *R. tetraphylla*; Asya ve Amerikada rastlanan ağaçların köklerinde rastlanan bir alkaloid türüdür. Rauwolfia' ların total alkaloidleri içinde en çok bulunan *rezerpin* olmasına rağmen ihtiyaca yetmezliği görülmüş ve 1956 yılında Woodward ve daha sonra da Velluz bu bileşiği sentetik yolla elde etmeyi başarmışlardır. Bu sentez tabii elde etme yolundan daha enteresandır. Zira aynı yollarla sentetik birçok türevde hazırlamak mümkün olabilmektedir. Bu alkaloidler kompleks bir siklizasyon gösteren indol halkasından türemektedir.



Şekil 2.11 *Rauwolfia Serpentina*

2.2.4.2. . Indol aminler

Serotonin, 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 bağılı duygusal bozukluk, migren gibi birçok rahatsızlıkta önemli bir rol oynar. Ayrıca vücudun biyolojik saatini düzenleyen melatoninin de öncülüdür. *Psilosibin*, *Psilocybe semilanceata* mantarından izole edile ilk fosforlu indol bileşimidir. 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.

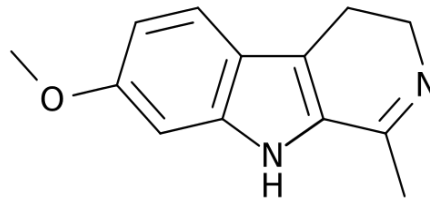
2.2.4.3. Harman tipi alkaloidler

Peganum harmala (Şekil 2.12) *Nitrariaceae* familyasından Afrika, Asya ve Amerika'nın sıcak bölgelerinde yetişen bir bitki türü. Türkiye'de halk arasında nazardan korunmak için kurusunu yakarak çıkan dumanı nazardan korumak istedikleri kişinin üzerine üflerler. 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.

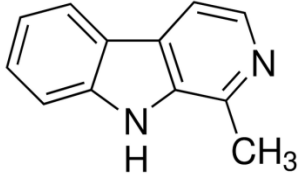
Harman alkaloidleri, β -karbolin türevi bileşiklerdir. Bu alkaloidler, eskiden beri çeşitli tedavilerde kullanılan *peganum harmala* bitkisinin tohumlarından elde edilir. *Harman* (Şekil 2.14), *harmin* (Şekil 2.15) ve *harmalin* (Şekil 2.13), bu sınıfın en önemli bileşikleridir. Eskiden zehirlenmelere, 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).



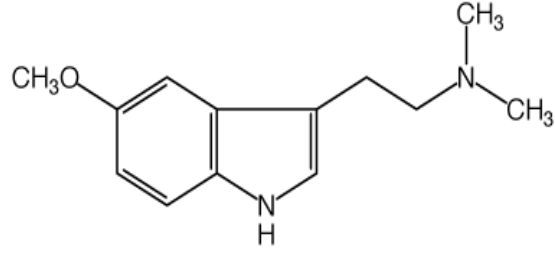
Şekil 2. 12 Peganum Harmala



Şekil 2.13 Harmalin



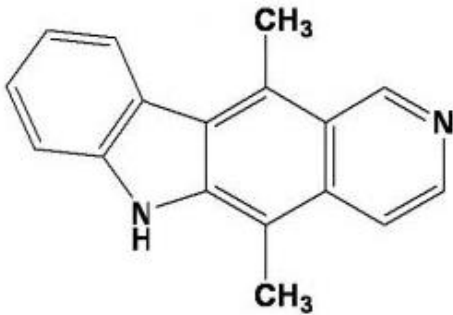
Şekil 2.14 Harman



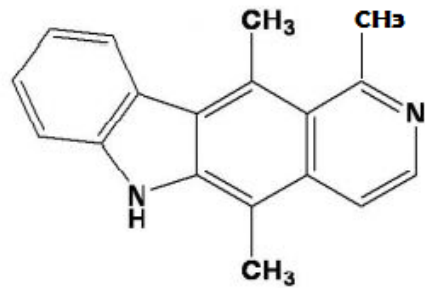
Şekil 2.15 Harmin

2.2.4.4. . Elliptisin tipi indol alkaloidler

Elliptisin ve türevlerinin antitümör aktiflikleri 1980'li yıllarda keşfedilmiştir. Yapılan çalışmalarda *elliptisin* bileşiğinin özellikle kan kanserine, çeşitli türevlerinin de başta kan kanseri olmak üzere göğüs ve böbrek kanserine, beyin tümörlerine karşı etkili oldukları saptanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda birçok *elliptisin* türevinin antitümör aktiflikleri saptanmıştır (Dalton, 1967; Poljakova ve diğer.2007).Bu grup alkaloidlere en iyi örnek *elliptisin* (Şekil 2.16) ve *olivasin* (Şekil 2.17) dir.



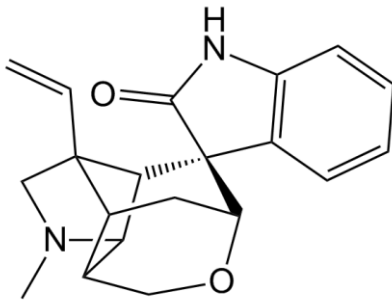
Şekil 2.16 Elliptisin



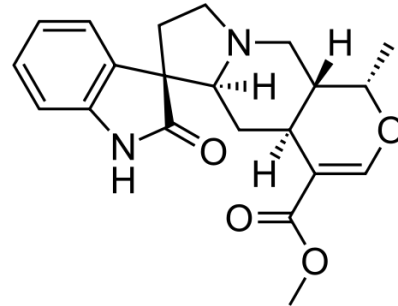
Şekil 2.17 Olivasin

2.2.4.5. Oksindol tipi indol alkaloidler

Bu grup alkaloidler, laktam halkasına sahip oksindolden türemişlerdir. Merkezi sinir sistemi uyarıcısı olan *gelsemin*(Şekil 2.18) ve lokal anestetik etkiye sahip *mitrafillin* (Şekil 2.19), bu grup alkaloidlerin en önemlilerindedir.



Şekil 2.18 Gelsemin



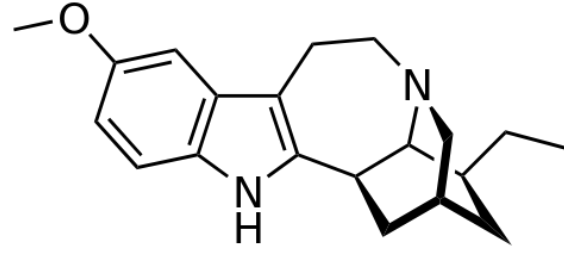
Şekil 2.19 Mitrafillin

2.2.4.6. Ibogamin tipi indol alkaloidler

İzoküniklidin yapısının indol yapısına bağlanması ile oluşan alkaloidlerdir. Bu alkaloidler ismini Afrika'da yerlilerin açlık ve uykuya karşı kullandıkları *Apocynaceae* familyası bitkilerinden olan *tabernanthe iboga* (Şekil 2.20) isimli bodur ağaçlardan almıştır. Alkaloidler bu bitkinin köklerinden izole edilir. Merkezi sinir sistemi üzerinde etkilidir. Aşırı dozu solunum durmasına yol açar. Depresyon ve uyuşturucu bağımlılığı tedavisinde kullanılan ilaçların yapısında aktif madde olarak kullanılırlar. En önemlileri hipogami, ibogain (Şekil 2.21), tabernantine ve catharantine bileşikleridir.



Şekil 2.20 *Tabernanthe iboga*



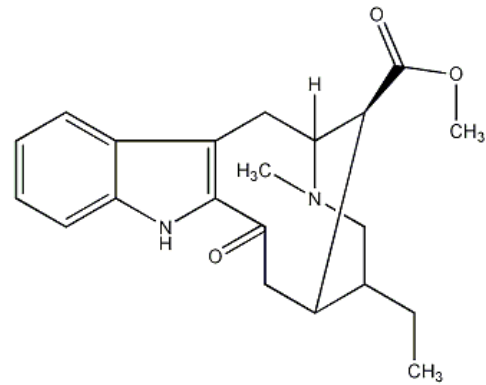
Şekil 2.21 *Ibogaine*

2.2.4.7. Açıl indol tipi alkaloidler

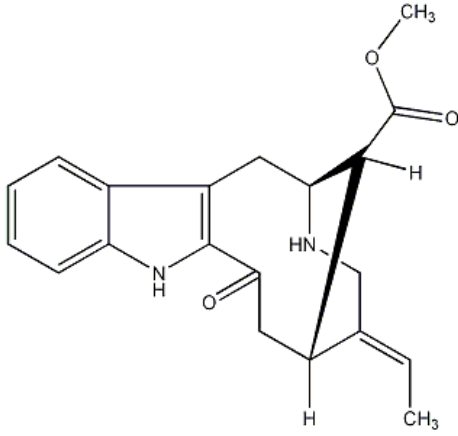
Apocynaceae familyasındaki bitkilerden *ervatamiya* (Şekil 2.22), *tabernaemontana*, *voacanya*, *peschiera*, *gabunia*, *ochrosia* ve *vinca* türlerinden izole edilen bu tip alkaloidlerden önemli olanları *tabernaemontani* ile stereoizomeri *dregamine* (Şekil 2.23) ve *perivine* (Şekil 2.24) ile stereoizomeri *vabasine* alkaloidleridir.



Şekil 2.22 *Ervatamiya*



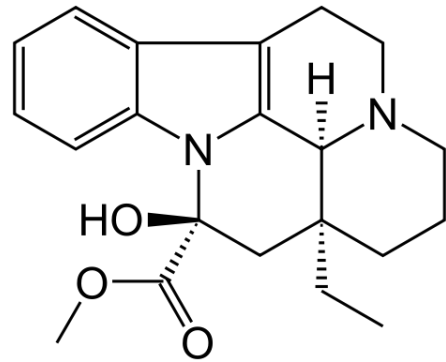
Şekil 2.23 *Dregamine*



Şekil 2.24 Pervine

2.2.4.8. Kantinon tipi indol alkaloitler

Farmakolojide geniş bir kullanım alanı olan *vinkamin* (Şekil 2.25), bu grubun en önemli alkaloitlerindendir. Pervane çiçeğinden elde edilebilen bu alkaloit kalp-damar sistemi hastalıklarında damarlarda meydana getirdiği genişleme sonucunda tansiyonun düşürülmesinde etkili olması ile ön plana çıkmaktadır.



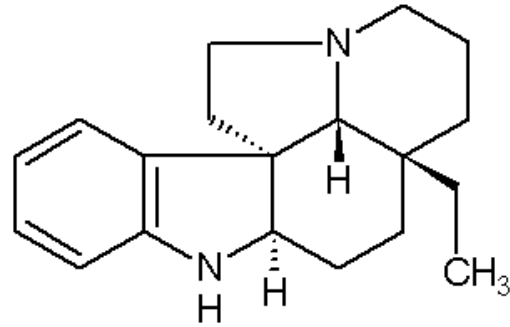
Şekil 2.25 Pervane çiçeği ve *Vinkamin* alkaloit

2.2.4.9. Aspidosperma tipi indol alkaloitler

Aspidosperma alkaloitleri 250'nin üzerinde üyesi bulunan ve *Apocynaceae* bitki ailesinin türlerinden izole edilen indol sınıfı bileşiklerdir (Saxton, 1998). Yapısal olarak en basitaspidosperma alkaloitleri, *aspidospermindir* (Şekil 2.27). Bu bileşikler, pentasiklik halka yapıları ve dört asimetrik karbon atomuna sahip olmaları ile tanınmaktadır. Aspidosperma alkaloitleri tıpta nefes darlığı tedavisinde, özellikle de anfizem ve astım ilaçlarının bileşiminde kullanılır.



Şekil 2.26 Batı Hint Yasemini



Şekil 2.27 Aspidospermidin

2.2.4.10. Dimerik tip indol alkaloitler

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 edilenve kemoterapide kullanılan *leurocristine* ve *folicanthine*'dir.

2.2.4.11. Ergot tipi indol alkaloidler

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.

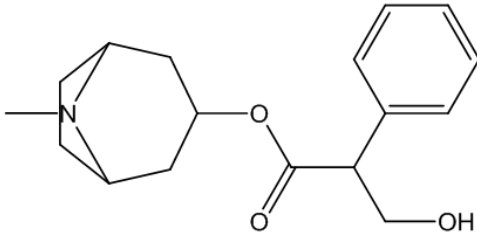
2.2.4.12. Strychnos türü indol alkaloidler

Striknos tipi alkaloidler, Loganiaceae familyasında yer alan, ana vatanı güneydoğu Asya olan ve her mevsim yeşil kalan bir ağacın tohumlarından elde edilen alkaloid grubudur. Merkez sinir sistemi üzerindeki uyarıcı etkisi nedeniyle gerek tedavi gerekse zehir bilimi (toksikoloji) bakımından büyük önem taşır. Striknin, *strychnos nux-vomica* bitkisinin tohumlarından elde edilen tatlı acı kokusuz, beyaz kristallere sahip olan alkaloidlerdir (Choi, Sohn, Kim ve Oh, 2004). Strikninin tedaviye ilişkin uygulama alanları oldukça fazladır. Çok az dozlarda (yirmi dört saatte 1-5 mg arasında) verildiği zaman insan vücudunda çeşitli iyileştirici etkileri görülür. Değişik kökenli felçlerin tedavisinde, yüksek tansiyonla birlikte görülen kalp zayıflıklarında, uyku ilacı zehirlenmelerinde yaygın olarak kullanılır. Striknin ağızdan veya enfeksiyon yoluyla alınır alınmaz hemen kana geçer. Doz aşımında ise 20 dakika içinde merkezi sinir sistemi, strikninin etkisi altında kalmaya başlar. Sırt sertleşir, kaslarda seğirme görülür ve kusma meydana gelir. Çok kusma ve yorgun düşme sebebiyle can kaybına bile neden olabilir.

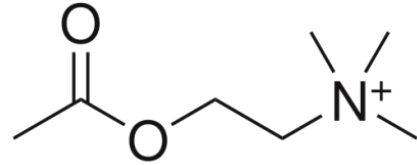
2.2.5. Tropan alkaloidler

Metillenmiş bir azot atomu içerirler. Atropin, hyoscyamine ve skopolamin bu sınıfa ait bazı etkili alkaloidlerdir. Bu alkaloidler 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 (Şekil 2.28) 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 büyütme 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 2.29) 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 olan kokainin deri altına veya kas içine enjekte edilerek lokal anestetik madde olarak kullanılması verilebilir (Armstrong 1998).



Şekil 2.28 Antropin



Şekil 2.29 Asetilkolin

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 tetra siklik (4 halkalı) triterpen bileşikler içerirler. Bazı steroidal alkaloidler seker molekülü içerirler ve bu tür alkaloidler “alkaloidal glikozitler” olarak incelenirler (Seker+Steroidal alkaloid). Patlıcangiller familyasındaki (*Solanaceae*) bazı solanum (köpeküzümü) türleri kompleks olarak alkaloidal glikozitler içerirler. Buna örnek

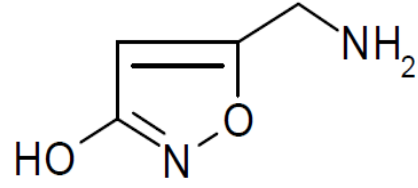
olarak solanin verilebilir. Zambakgiller familyasının (*Liliaceae*) bazı türlerinde de benzer alkaloidler rastlanılır. Bazı steroidal alkaloidler ölümcül mide ve bağırsak iltihaplanmalarına (gastroenteritis) neden olabilecek kadar çok toksiktir. Patates *solanum* familyasına ait bir bitkidir ve bitkinin 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

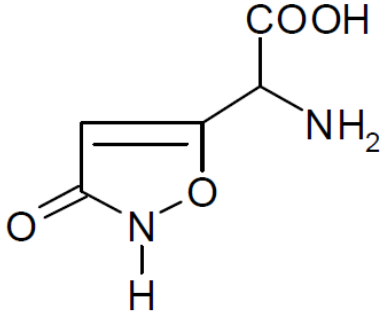
Heterosiklik halkada oksijen ve azot ihtiva eden alkaloidlerdir. Bu tür alkaloidler arasında bir aminoasit olan ibotenik asitten (**Şekil 2.31**) türeyen *müsimol* (**Şekil 2.32**) ve gruba adını veren *muskarin* (**Şekil 2.33**) vardır. Musimol fly agaric (*Amanita muscaria*) (**Şekil 2.30**) denilen 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 virosa*dır. 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. Zaten *muscaria* kelimesi Latince sinek anlamına gelir. İngilizce “fly agaric”, Fransızca “amanite tue-mouche” ve Almanca “fliegenpilz” denilmesi bu bitkinin sinek öldürücü olarak kullanılmasından kaynaklanır. İbotenik asit ve musimolün farmakolojik etkileri üzerine yapılan çalışmalar musimolün 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. Mutluluk duygusu, dans etme arzusu ve renkli hayaller baslar. Eşyalar çok büyük veya çok küçük görülür. İngiliz yazar Lewis Carroll’un “Alis Harikalar Diyarında” adlı eserini, *Amanita muscaria*’nın bu etkilerini okuduktan sonra yazdığı ileri sürülmektedir. Bazen karın ağrısı, kusma ve diyare görülebilir. Bu etkiler 10-15 saat sonra derin bir uyku ile son bulur. Kişi uyandığında genellikle hiçbir şey anımsamaz (Mat 1997).



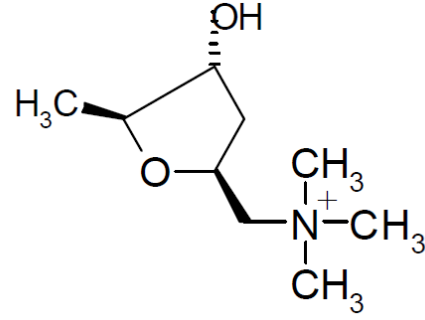
Şekil 2.30 *Amanita muscaria*



Şekil 2.31 İboneik Asit



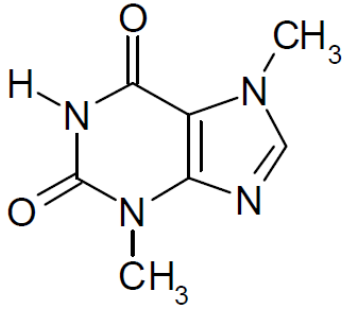
Şekil 2.32 Müsimol



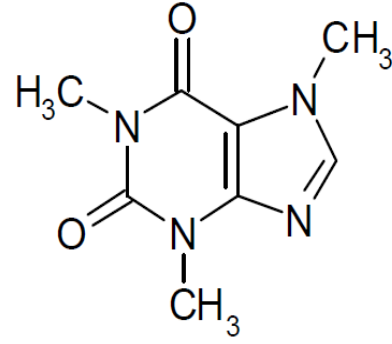
Şekil 2.33 Muskarin

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 2.34), ve buna yapısal olarak çok benzeyen *teobromindir*. (Şekil 2.35).*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 2.34 Kafein



Şekil 2.35 Teobrobin

2.2.9. Indolizidin alkaloidler

Bir indol halkası içeren iki halkalı bileşiklerdir. Daha önce anlatılan bazı alkaloid türlerinden farklı olarak indolizidin alkaloidler 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 alkaloidler, mannosidaz enzimini inhibe eder. Bu da 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).

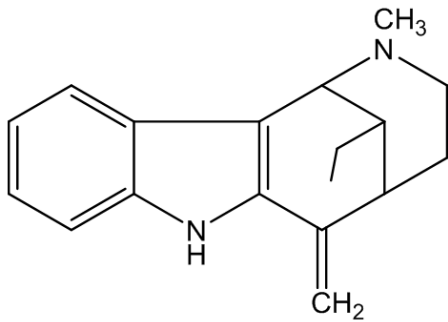
2.2.10. Kinolizidin alkaloidler

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 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 halüsinasyon görmeye neden olmaz ama hayali bir transa geçirir. *Erythrina*(mercan) türlerinin parlak kırmızı tohumları kurar benzeri etki gösteren bazı alkaloidler içerir. *Erythrina*’nin 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.

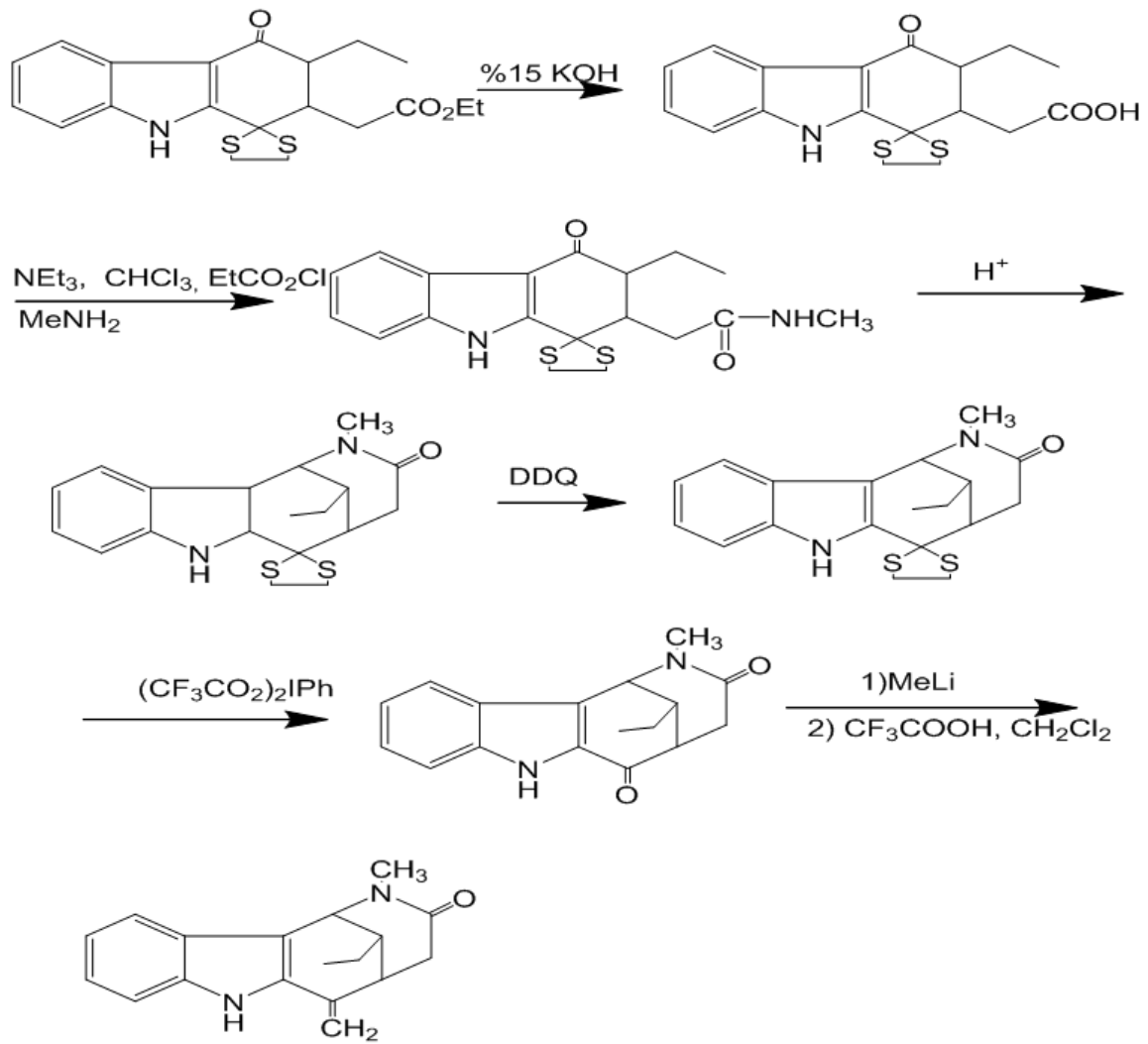
2.3.Strychnos Alkaloidleri ve Deetildasikarpidon Sentezi Üzerine Yapılan Çalışmalar

2.3.1. Ulein alkaloidinin total sentezi üzerine çalışma

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.



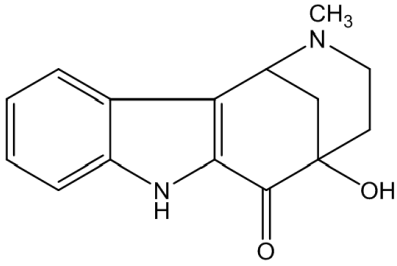
Şekil 2.36 Ulein



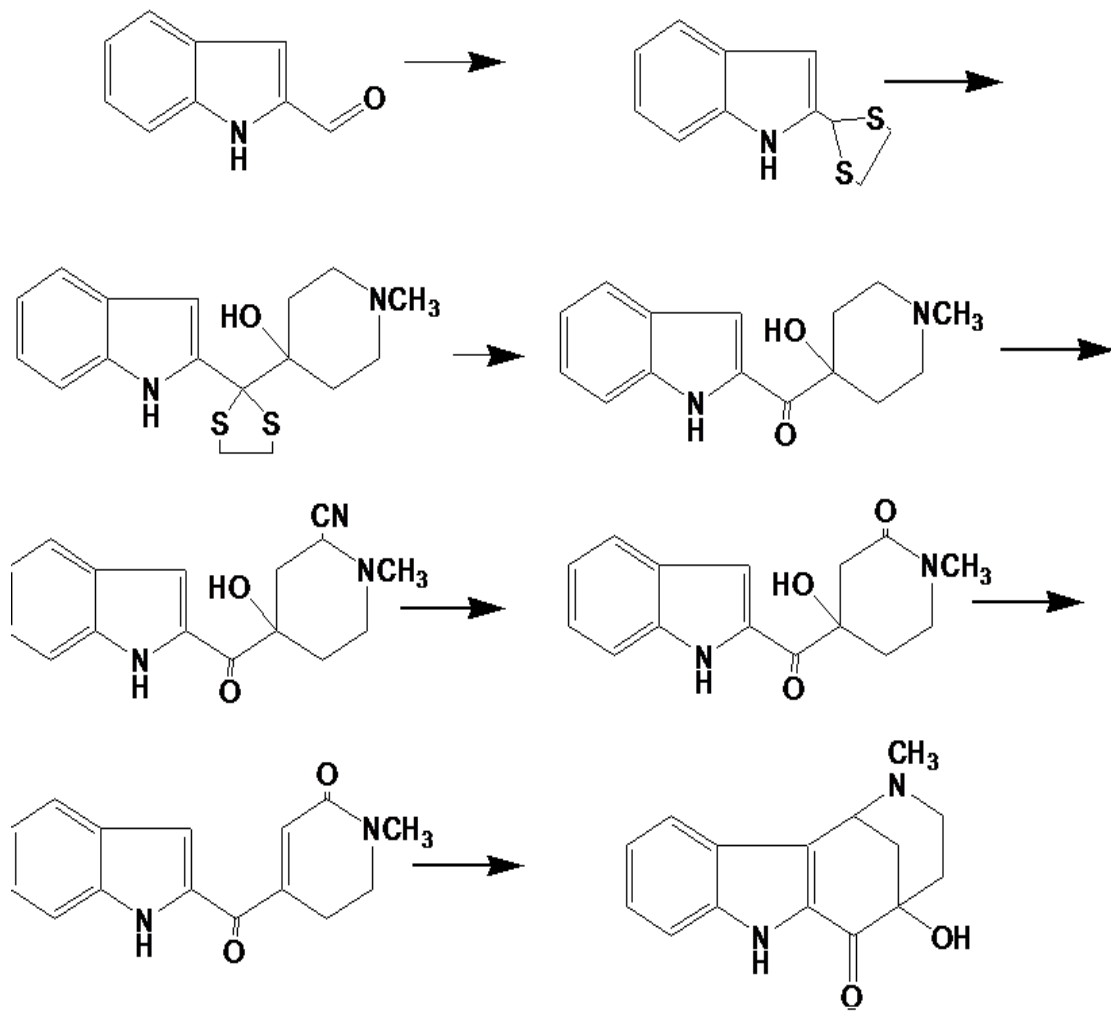
Şekil 2.37 Uleïn alkaloidi sentez şeması (Patır ve Uludağ, (2009, Tetrahedron))

2.3.2. 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 2.38) sentezlemişlerdir.



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



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

2.3.3. 20-deethyl-4-demethyldasycarpidone Sentezi

Bosch ve diğ. (1982) yapmış oldukları çalışmada 2-cyano-1,2,3,6-tetrahydropyridine'den çıkarak indol üzerinden (\pm)dasycarpidone, (\pm)uleine, (\pm)isodasycarpidone ve (\pm)deethylasycarpidone'un temel yapısı olan tetrasiklik yapıyı oluşturarak bu ürünlerin sentezlerini gerçekleştirmişlerdir. 2-siyano-1,2,3,6-tetrahydropyridine, sodyumborhidrid ile piridinyum tuzunun indirgenmesi sonucu hazırlanmıştır. Bunun sonucunda 2-cyano-1,2,3,6-tetrahydropyridine'den yola çıkılarak deethylasycarpidone'nin sentezi başarılıdır. Buna benzer şekilde 20-deethyl-4-demethyldasycarpidone'de elde edilmiştir.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

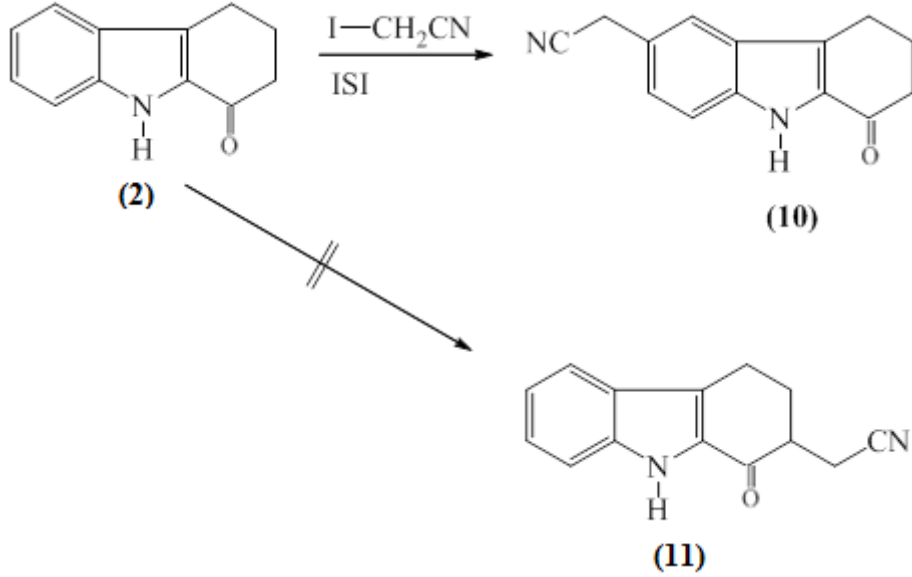
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sentez için başlangıç maddesi olarak 1,2,3,4-tetrahydro-carbazole kullanılmıştır. Kullanılan diğer kimyasallar: Periyodik asit, metanol, tetrahidrofuran, sodyum karbonat, kloroform, sodyum sülfat, etilasetat, sikloheksan, potasyum hidrür, dietil okzalat, diklorometan, hidroklorik asit, n-heksan, dietileter, çinko trifleyt, sodyum hidroksit, magnezyum sülfat, 1,2 etandiol, potasyum hidroksit, sezyum karbonat, metil iyodür, iyodoasetonitril, ter-bütanol, metanol, izopropil alkol, metan sülfonat, kobalt(II)klorür, sodyum bor hidrür, amonyak, aseton, 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 spektrometre üzerinde kaydedildi. ¹H-¹³C spektrumları 25⁰C ' de CDCl₃ ve DMSO-d₆ çözücüleri kullanılarak ölçüldü. Kimyasal kaymalar, milyon başına kısımlar olarak ifade edilir ve bağlama sabitleri Hz cinsinden verilmektedir. IR spektrumları için Mattson 1000 FT-IR spektrometresi kullanıldı. Kütle spektrumları Agilent 5973 modeli GS-MS ile ölçülmüştür. Erime noktası tayini için Elektro termal IA 9000 kullanıldı. Maddelerin R_f değerleri Desega Minuvis UV lambası kullanılarak tayin edilmiştir.

3.3. 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H- karbozol-6-yl) acetonitril (10) Sentez Şeması



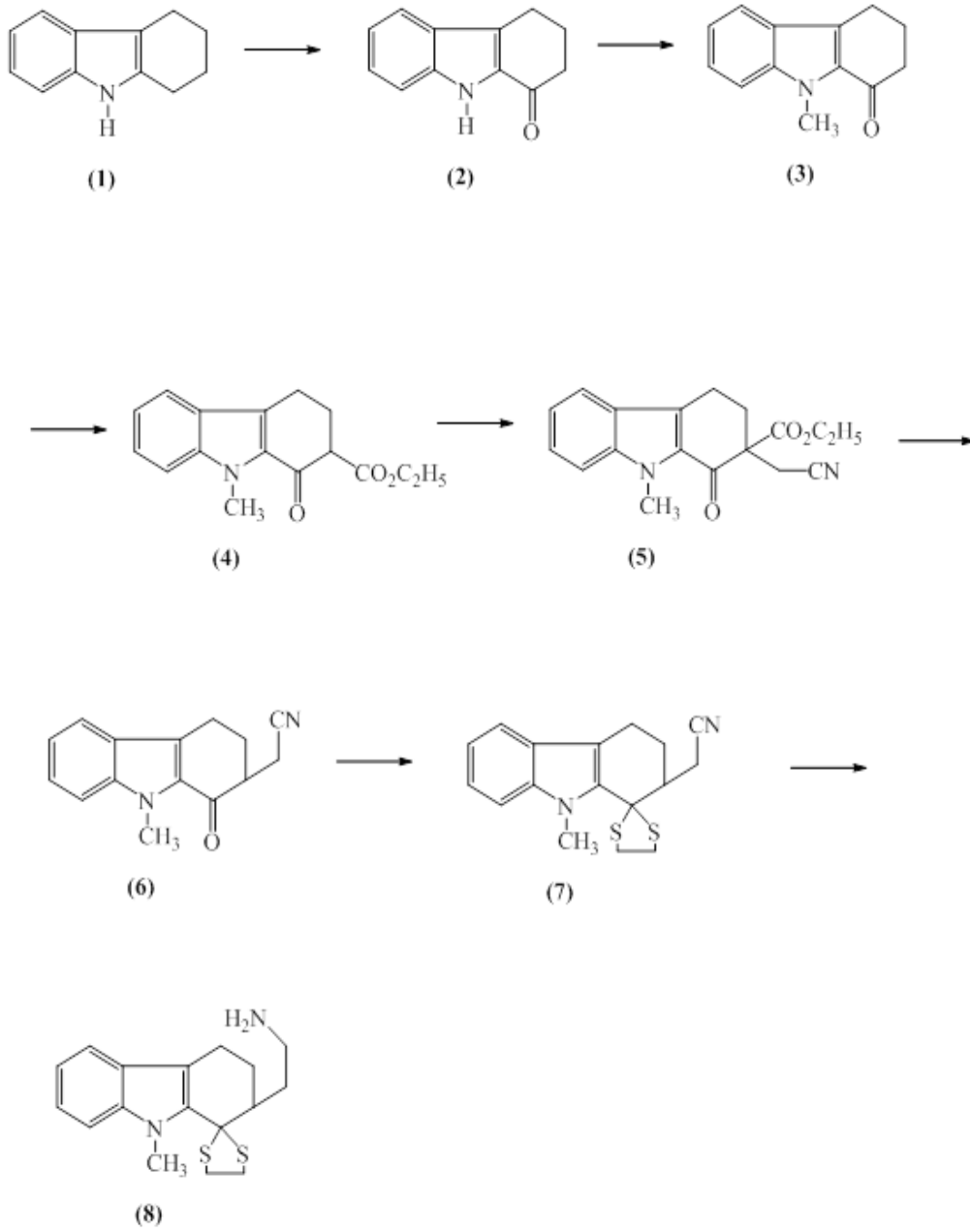
Şekil 3.1 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H- karbozol-6-yl) acetonitril Sentez Şeması

3.3.1. 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1H- karbozol-6-yl) acetonitril (10) Sentezi

2 no lu madde 0.68 g (3.70 mmol) THF de çözüldü. Üzerine CsCO₃ (4.20 mmol) ve 2-İodoasetonitril (4.20 mmol) ilave edildi. Karışıma ter-ButOH (50 ml) eklenerek oda sıcaklığında 2 saat, 70 °C de 15 saat karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon balonunda alkol ve THF uzaklaştırıldı. Karışım %15 lık HCl üzerine döküldü ve organik kısım etilasetat fazına alındı. Diklorometan ile kolon yapıldı. Siklohegzan-metanol (1:1) ile çöktürüldü. (%78), R_f:0.69 (CH₂Cl₂), E.N.=121°C¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.1 (d, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 2.98 (t, 2H, J=6.05 Hz), 2.68 (t, 2H, J=6.20 Hz), 2.28-2.22 (m, 2H) IR: 2963 (CH), 1667 (C=O)

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

8 numaralı bileşiğin (Şekil 3.2.) sentezlenmesi için aşağıdaki basamaklar takip edilmiştir. Bu yöntemde hedef bileşiğe ulaşmak için karbazolden yola çıkılmıştır. Yapılan çalışmalarda görülmüştür ki 2 no'lu bileşikten 11 nolu bileşik direkt olarak sentezlenememiştir. (Şekil 3.1.) Deneysel sonuçlara göre siyano grubu azakino [4,3-b] indol iskeletine beklendiği gibi 5 pozisyonundan değil 10 pozisyonundan bağlanmıştır ve Şekil 5.3.1 deki 10 nolu bileşik sentezlenmiştir. Bu sebepten ötürü gerekli ara basamaklar uygulanmıştır. Son basamakta ise D halkasının oluşmasını sağlayacak halka kapatma basamağı gerçekleştirilememiştir.



Şekil 3.2 2-(9-methyl-2,3,4,9-tetrahydrospiro[carbazole-1,2'-[1,3]dithiolane]-2-yl)ethanamine sentez şeması

3.4.1. 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-one (2) Sentezi

Carbozole 10 g.(58,5 mmol) THF içerisinde çözüldü. Daha sonra buz banyosunda 0⁰ C 'ye kadar soğutuldu. İstenilen sıcaklığa gelindiğinde, üzerine Periyodik asit (117mmol) metanol-su (1:1)(200 ml) karışımında ilave edildi. 2,5 saat buz banyosunda 2 saat de oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra metanol uzaklaştırıldı. % 10 ' luk Na₂CO₃ ve kloroform ile ekstraksiyon yapıldı. Kloroform fazında kalan maddeye % 5 'lik Na₂SO₃ ilave edilerek tekrar ekstarkte edildi ve kloroformlu faz alındı. Kloroform da buharlaştırıldıktan sonra etilasetat ile kolon kromatografisi ile saflaştırma yapıldı. Etil asetat uzaklaştırılarak siklohegzan ile çöktürüldü.(7,98 g %78) R_f=0,24 (CH₂Cl₂) E.N.=140⁰ C, 1-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ9.21 (1H, NH), 8.01 (s, 1H), 7.67- 7.56 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.31-2.17 (m, 2H), 13-C NMR(CDCl₃, 100 MHz): δ192 (C=O), 138.70, 134.76, 132.25, 131.26, 129.86, 128.85, 120.28, 114.98, 41.14, 25.05, 21.46

3.4.2 9-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-one (3) Sentezi

2 no'lu bileşik 5 g. (27,02mmol) THF de çözüldü. Üzerine 50 ml aseton ilave edildi. Karışıma KOH (81 mmol) eklenerek -5 °C ye kadar soğutuldu. -5 °C de CH₃I (79mmol) ilave edildi. Daha sonra karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. İki saatin sonunda 6N HCl ilave edildi. Reaksiyon kabındaki aseton uzaklaştırıldı ve karışım kloroform (kloroform + %5 HCl) fazına alındı. Diklorometan ile kolon yapıldı. Madde buzdolabında 24 saat bekletildikten sonra kristallendi. (3.92 %79), R_f:0.75 (CH₂Cl₂), E.N.=90 °C, IR (potassium bromide): γ 2936, 1648 cm⁻¹; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.18-2,20 (2H, m),2.65 (2H, d, J= 5.75 Hz), 2.98 (2H, d, J= 5.56 Hz), 4.04 (3H, s, NCH₃), 7.31-7.39 (2H,m), 7.63 (1H, d, J= 7.95 Hz), 7.84 (1H, d, J= 7.97 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 193 (carbonyl carbons), 138.47, 134.58, 130.37, 129.14, 127.12, 124.67, 119.97, 112.23, 39.95, 31.60, 24.74, 21.81.

3.4.3. Ethyl 9-methyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole-2-carboxylate (4) Sentezi

%35 lik 6 g KH (52 mmol) çözeltisi 150 ml dietilkarbonatta çözüldü ve karışım buz banyosunda 0 °C ye kadar soğutuldu. Daha sonra 3 no lu bileşik 5g. (25.1 mmol) 100 ml dietilkarbonatta çözümlenerek karışımın üzerine ilave edildi. Buz banyosunda bir saat karıştırıldıktan sonra 150 °C ye kadar ısıtıldı. Isı altında 1,5 saat daha karıştırıldı. Karışımın

üzerine buzlu su ilave edildi. Organik kısım etilasetat fazına alındı. Çözücü uzaklaştırıldı ve hegzan – etilasetat (2:1) ile çöktürüldü. (%82), R_f:0.70 (hegzan-etilasetat 2:1), E.N.:116°C

IR (KBR): ν 2963 2925, 1722, 1657 cm⁻¹; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.3 (3H, t, *J*= 7.10 Hz), 2.39-2.45 (1H,m), 2.43 (1H, dt, *J*= 5.6, 10.5 Hz),2.55-2.63 (1H, m), 2.94-3.0 (1H, m), 3.14 (1H, dt, *J*= 5.3, 10.7 Hz), 3.61-3.65 (1H, m), 4.04 (3H, s, NCH₃), 4.25 (2H, q, *J*= 7.2 Hz), 7.13-7.16 (1H, m), 7.32 (1H, d, *J*= 8.50 Hz), 7.42-7.39 (1H, m), 7.62 (1H, d, *J*= 8.05Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 187.37, 170.57, 140.13, 129.78, 129.11, 127.29, 124.53, 121.55, 120.45, 110.36, 61.27, 55.39, 31.55, 28.17, 20.21, 14.30.

3.4.4. Ethyl 2-(cyanomethyl)-9-methyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole-2-carboxylate (5) Sentezi

4 no lu madde 1 g. (3.70 mmol) THF de çözüldü. Üzerine CsCO₃ (4.20 mmol) ve 2-İodoasetonitril (4.20 mmol) ilave edildi. Karışıma ter-ButOH (50 ml) eklenerek oda sıcaklığında 2 saat, 70 °C de 15 saat karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon balonunda alkol ve THF uzaklaştırıldı. Karışım %15 lık HCl üzerine döküldü ve organik kısım etilasetat fazına alındı. Diklorometan ile kolon yapıldı. Siklohegzan-metanol (1:1) ile çöktürüldü. (%78), R_f:0.65 (CH₂Cl₂), E.N.=130 °CIR (KBR): ν 2966 2925, 2242, 1727, 1662 cm⁻¹; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.18 (3H, t, *J*= 7.54 Hz), 2.79 (2H, dt, *J*= 13.5 4.6 Hz), 3.10 (2H, s), 2.93-3.25 (2H, 2H), 4.05 (3H, s, NCH₃), 4.18 (2H, q, *J*= 7.54 Hz), 7.6 (1H, d, *J*= 8.2 Hz), 7.35 (1H, d, *J*= 8.4, Hz), 7.39-7.48 (1H, m), 7.65 (1H, d, *J*= 8.10 Hz).

3.4.5. 2-(9-methyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)acetonitrile (6) Sentezi

5 no lu madde 3.00 g (9.7 mmol) balona alındı. Üzerine 200 ml 0.5M KOH (1:5 su – izopropil alkol) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldı. Beş saatin sonunda reaksiyon balonundaki karışım soğuk su üzerine döküldü. Organik kısım eter ile ekstrakte edildi. Kolon yapıldı (CH₂Cl₂). Çözücü uzaklaştırıldı ve N-hegzan – Etilasetat (1:1) ile çöktürüldü. (% 83), R_f: 0.81 (EtAc), E.N.=138 °CIR (KBR): ν 2929 2835, 2246, 1656 cm⁻¹; ¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ 2.02 (1H,dd, *J*= 12.7, 5.0 Hz), 2.38-2.28 (1H,m), 2.78-2.90 (2H,m), 2.96 (1H,ddd, *J*= 15.8, 10.1, 4.9 Hz), 3.03-3.18 (2H,m), 3.96 (3H,s, NCH₃), 7.13(1H,t, *J*= 7.3 Hz), 7.39(1H,dd, *J*= 7.80 , 1.4 Hz), 7.52(1H,d, *J*= 8.5 Hz), 7.68 (1H, d, *J*= 8.0 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO): δ 190.53, 140.04, 129.52, 129.35, 127.29, 124.41, 121.79, 120.59, 120.01, 111.29, 44.42, 31.77, 30.33, 20.88, 17.85

3.4.6. 2-(9-methyl-2,3,4,9-tetrahydrospiro[carbazole-1,2'-[1,3]dithiolane]-2-yl)acetonitrile (7) Sentezi

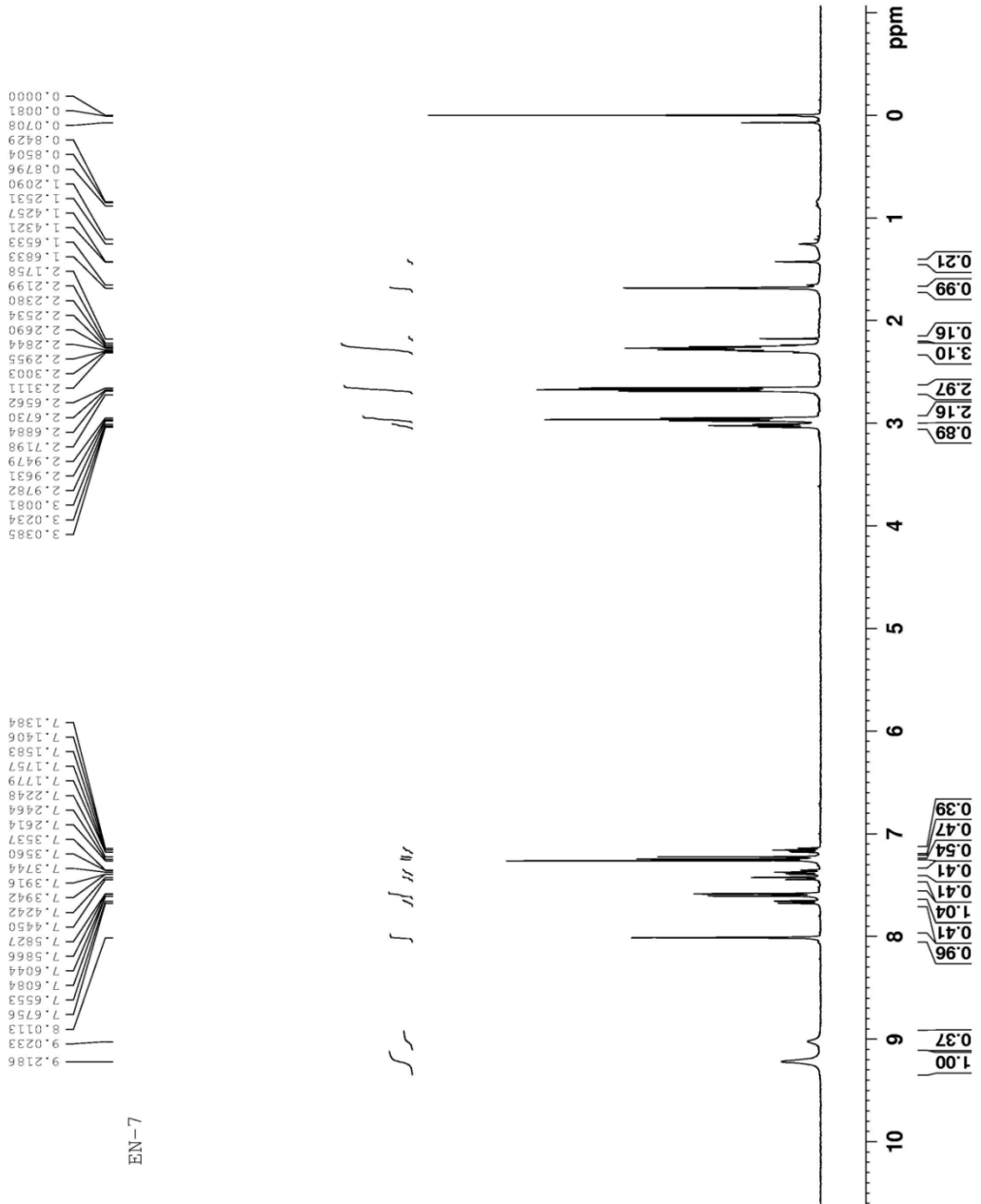
6no lu madde 0.3 g (1.26 mmol) reaksiyon balonuna konuldu. Üzerine etan -1,2-ditiyol (3.23 mmol) ilave edildi. Daha sonra karışıma klorofom içinde çözülmüş olan çinko triflate metan sulfonat (1.52 mmol) eklendi. Karışım geri soğutucu altında 22 saat kaynatıldı. Reaksiyon balonundaki karışım %10 luk HCl üzerine döküldü. Organik faz ekstrakte edildi ve %10 luk NaOH üzerine döküldü. Kloroform ile organik faz alındı. MgSO₄ ile kurutuldu. Kolon yapıldı (CH₂Cl₂). Siklohegzan-EtAc (1:1) ile çöktürüldü. (%88), R_f:0.92 (EtAc), E.N.= 180 °C, IR (KBR): ν 2917 ,2848, 2246, 1457, 733 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.85-1.90-1.85 (2H, m), 2.27-2.33 (1H, m), 2.49 (2H, d, J = 12.1 Hz), 2.80 (2H, dd, , J = 16.20, 7.23 Hz), 3.02-3.08 (2H, m), 3.26-3.29 (2H, m), 4.17 (3H, s, NCH₃), 7.15-7.19 (1H, t, , J = 7.8 Hz), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.65 (1H, d, J = 8.1 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 141.42, 130.07, 127.62, 127.32, 125.46, 121.12, 120.43, 118.7, 110.54, 67.6, 44.86, 35.91,

3.4.7. 2-(9-methyl-2,3,4,9-tetrahydrospiro[carbazole-1,2'-[1,3]dithiolane]-2-yl)ethanamine (8) Sentezi

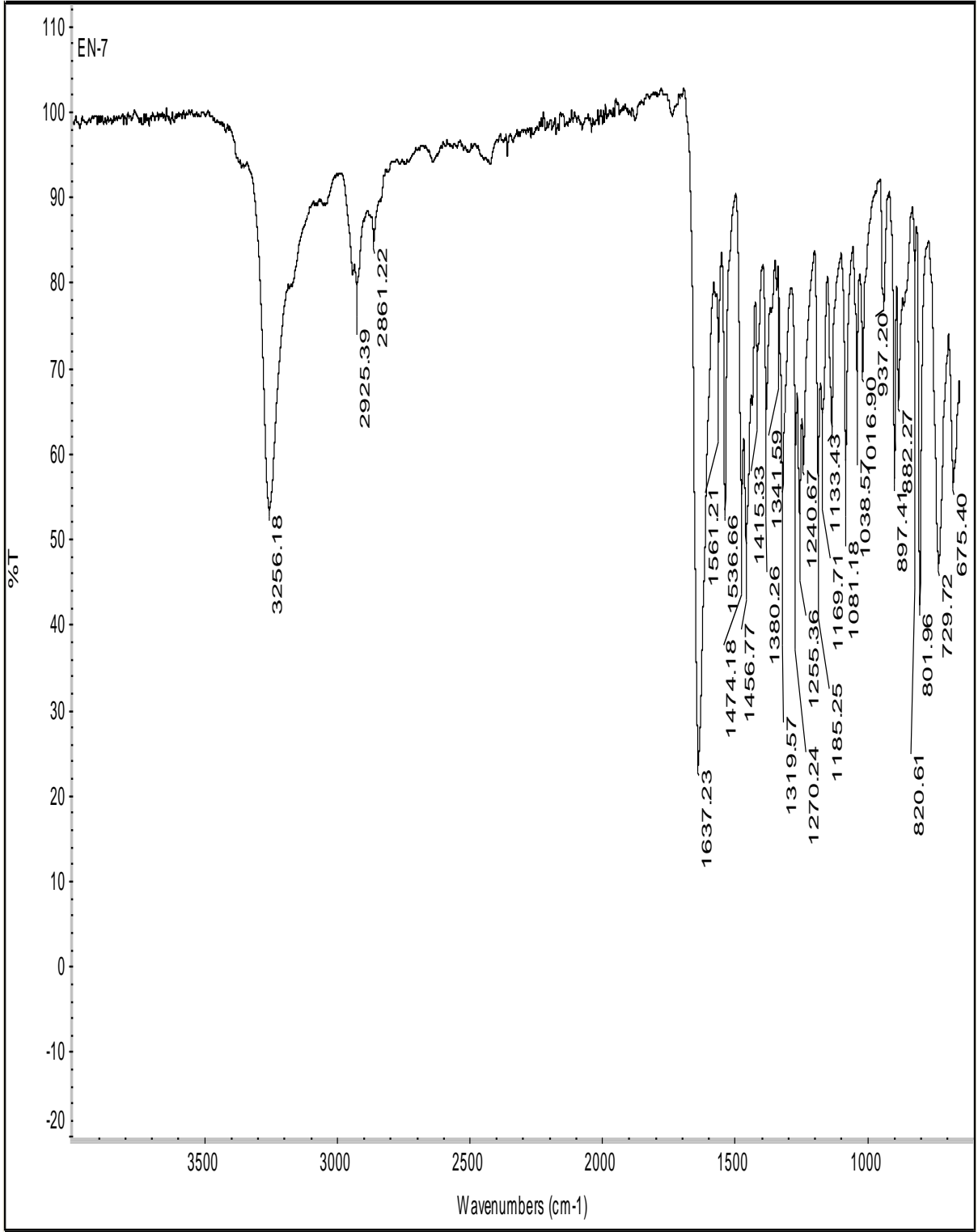
7 no lu madde 0.3 g (0.98 mmol) reaksiyon balonuna alındı ve üzerine CoCl₂ 0.12g (0.96 mmol) ilave edildi. Karışım buz banyosunda 0 °C ye kadar soğutulduktan sonra karışıma NaBH₄ (4.80 mmol) ilave edildi. 3 saat karıştırıldı. Daha sonra karışıma HCl (2M, 25 ml) ilave edildi. 1 saat daha karıştırıldı. Karışıma daha sonra 2M NH₃ ilave edildi. Organik kısım CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Çözücü uzaklaştırıldı. MgSO₄ ile kurutuldu. Yağimsı bir madde elde edildi. Elde edilen yağimsı madde kloroformda çözüldü. Çözeltiye trietilamin ilave edildi ve 20 saat da sıcaklığında karıştırıldı. Karışım % 10 luk NaOH üzerine döküldü. Kloroform ile organik faz alındı. Çözücü uzaklaştırıldı. EtAc-Siklohegzan (1:1) ile çöktürüldü. (%81). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.20 (s, 1H, 7.44-7.42 d, 1H), 7.31-7.15 (m, 2H), 7.09-7.05 (m, 1H), 5.52 (2H, NH₂) 3.59-3.36 (m, 4H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.28 (t, 1H), 1.94-1.85 (m, 4H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) : δ 138.9, 137.2, 127.6, 121.7, 119.8, 118.8, 109.6, 108.5, 69.7, 49.4, 40.4, 37.5, 37.0, 33.8, 33.6, 24.6, 22.01.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

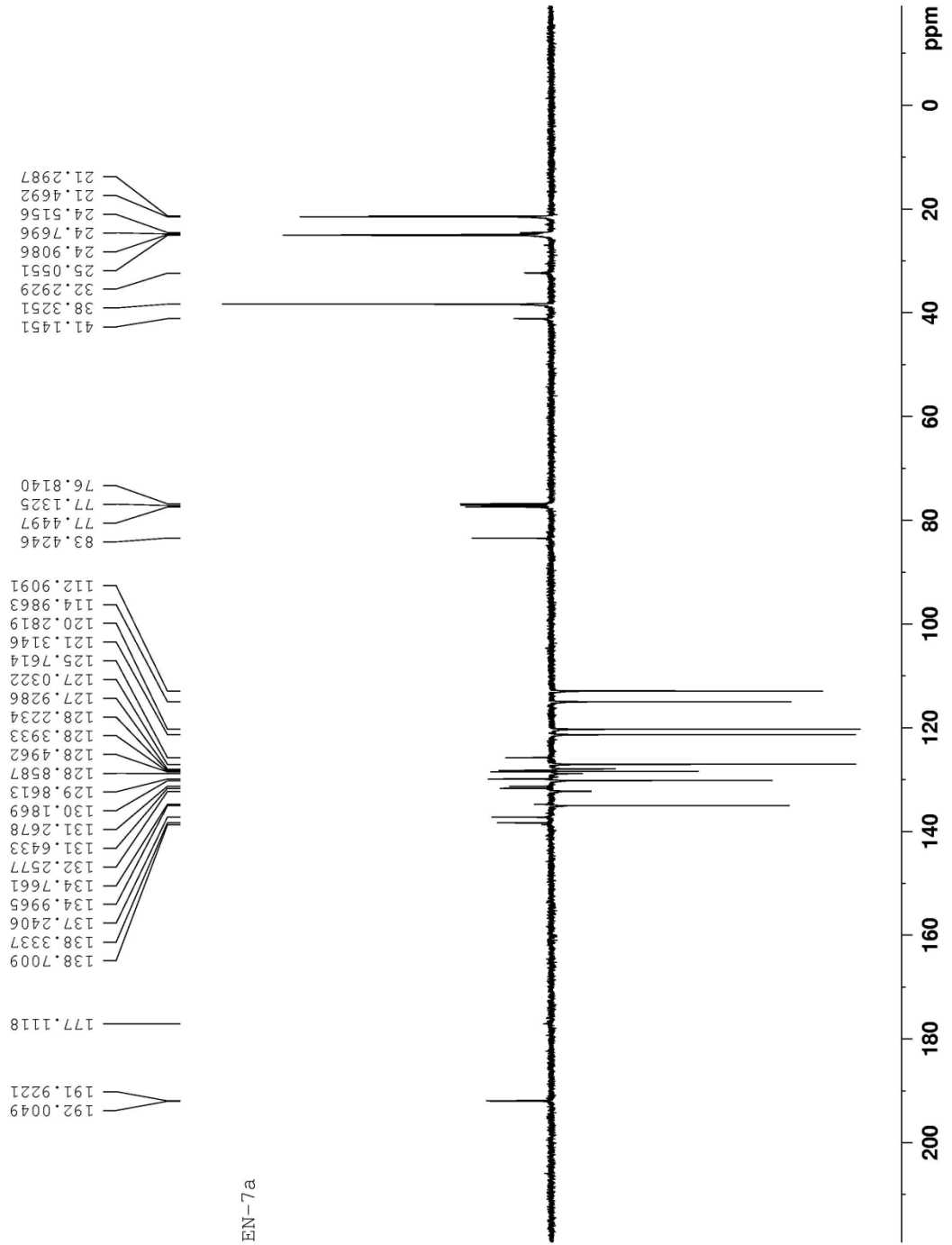
4.1. 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-one (2) Bileşiğinin Spektrumları



Şekil 4.1. 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-one (2) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

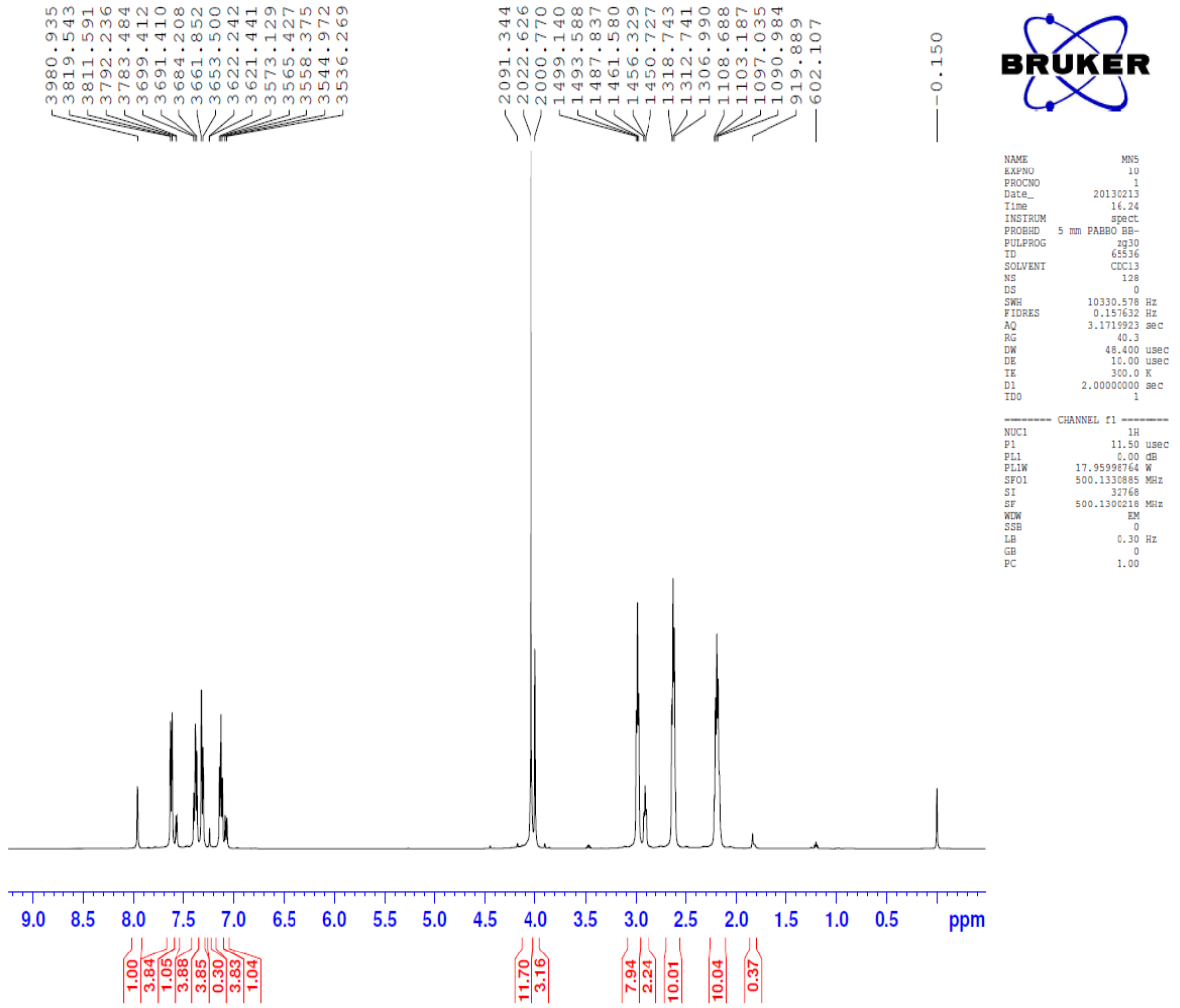


Şekil 4.2. 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-one (2) bileşğinin FTIR spektrumu

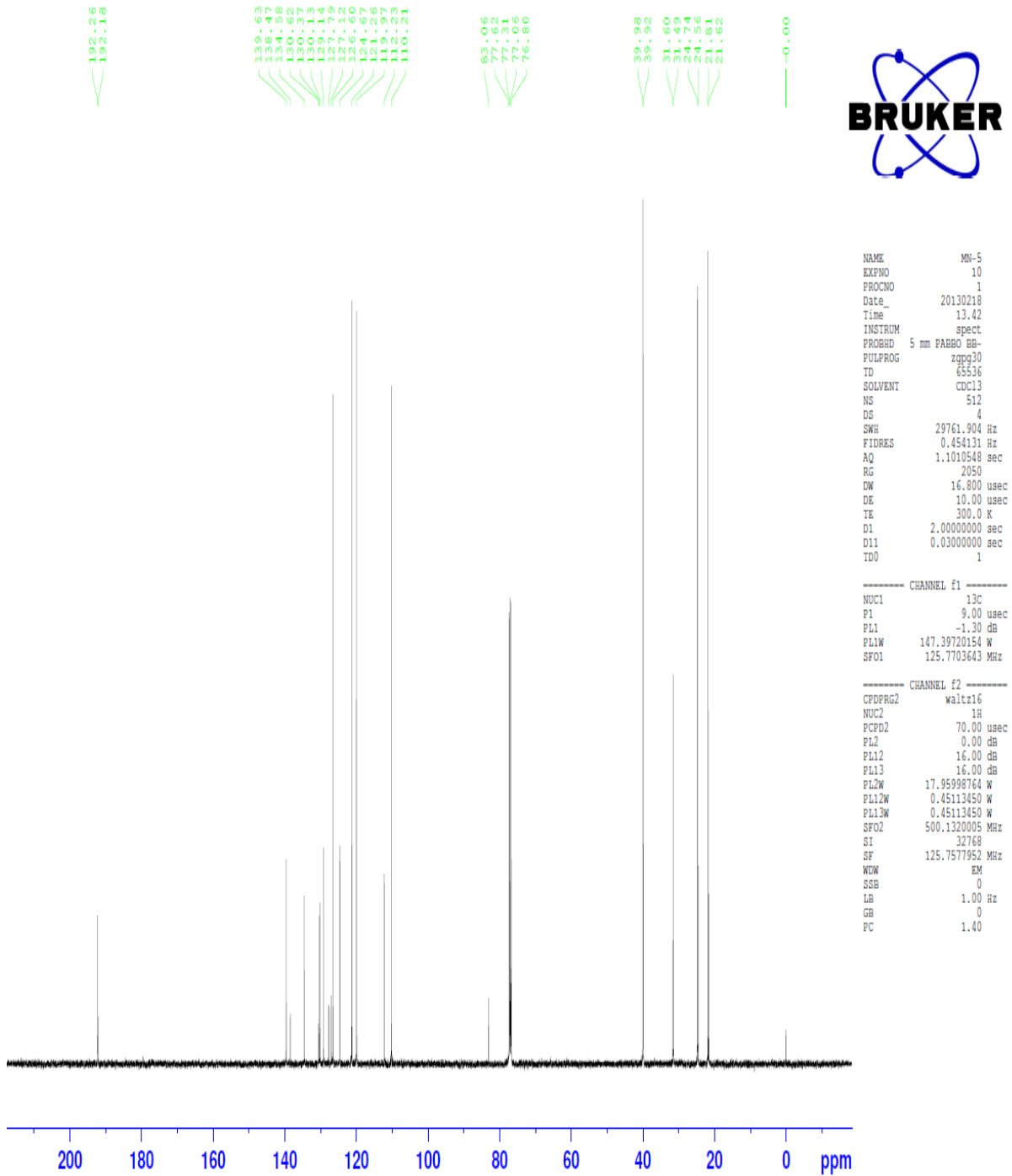


Şekil 4.3. 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-one (2) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

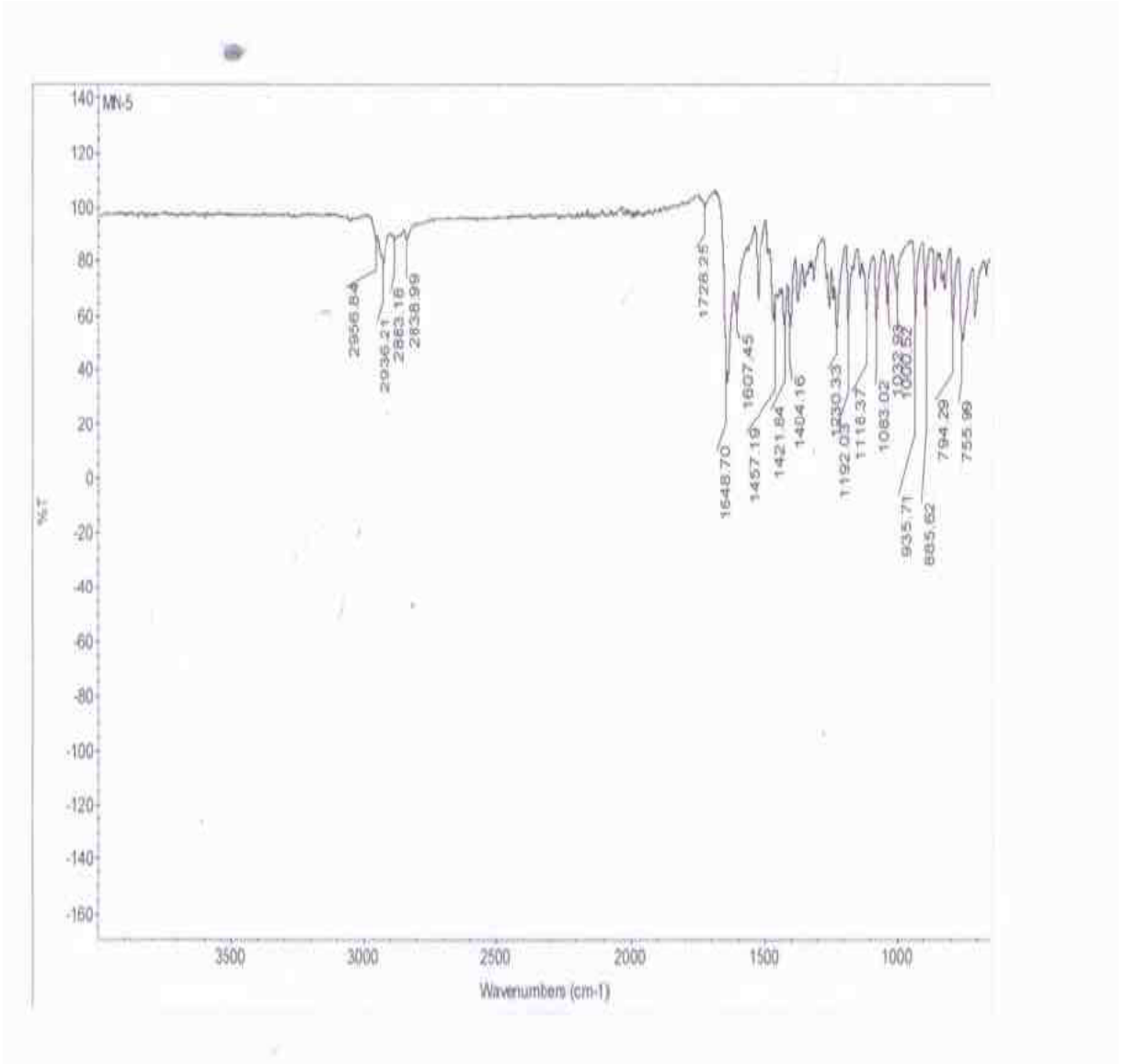
4.2. 9-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-one (3) Bileşiminin Spektrumları



Şekil 4.4 9-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-one(3) bileşiminin ^1H NMR spektrumu

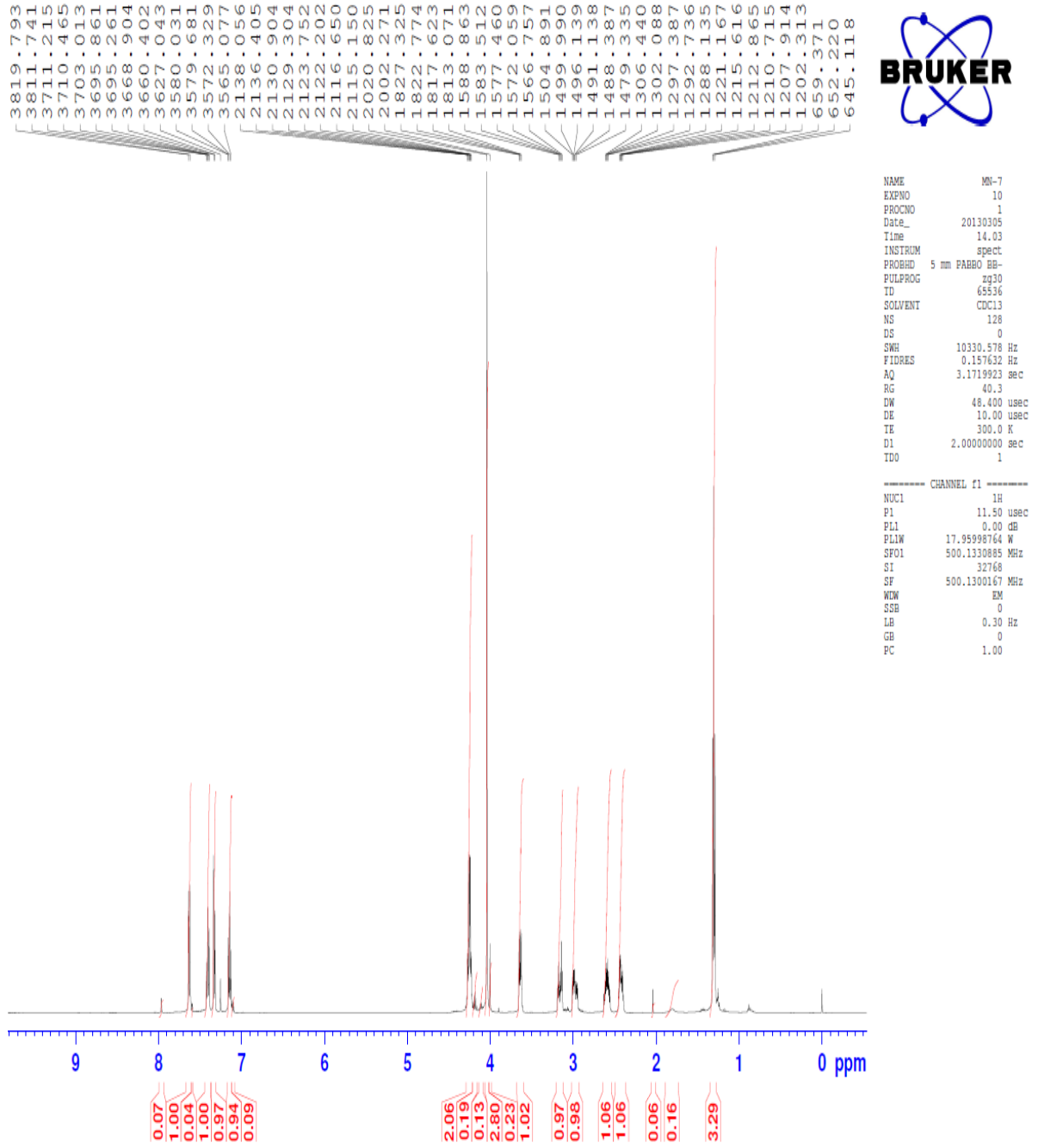


Şekil 4.5. 9-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-one (3) bileşiğinin bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

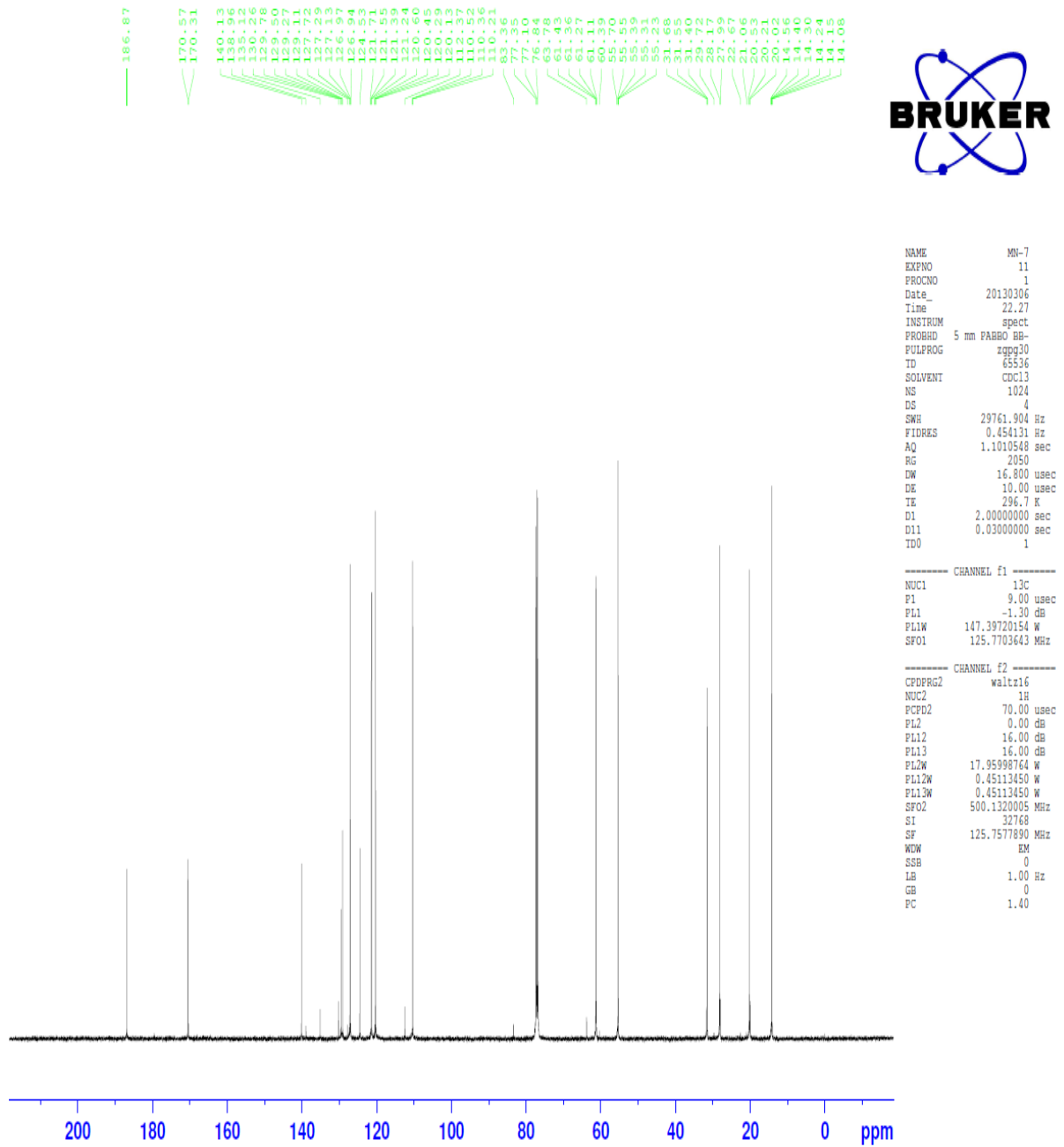


Şekil 4.6. 9-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-one (3) bileşiğinin FTIR spektrumu

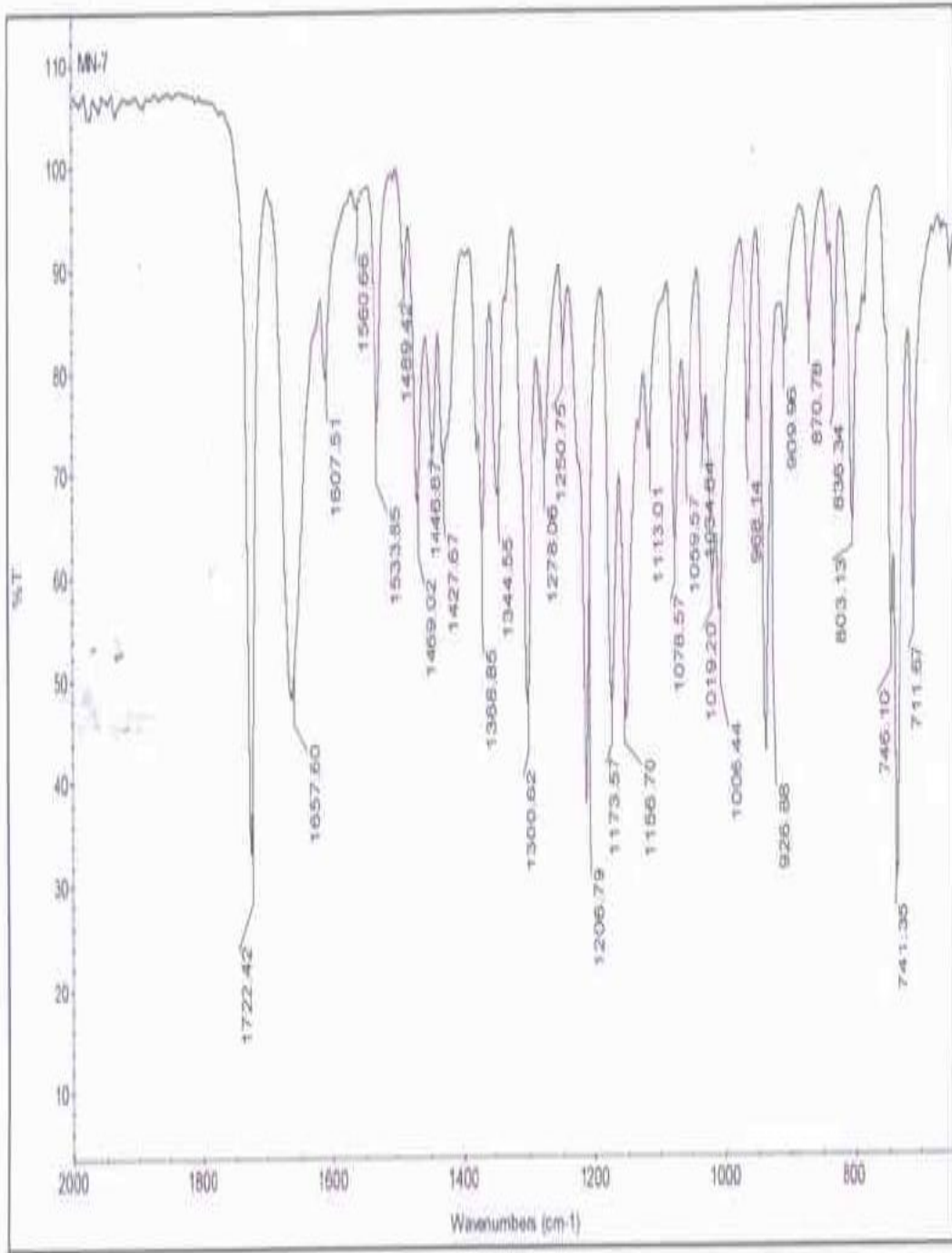
4.3. Ethyl 9-methyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole-2-carboxylate (4) Bileşiğinin Spektrumları



Şekil 4.7. Ethyl 9-methyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole-2-carboxylate (4) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

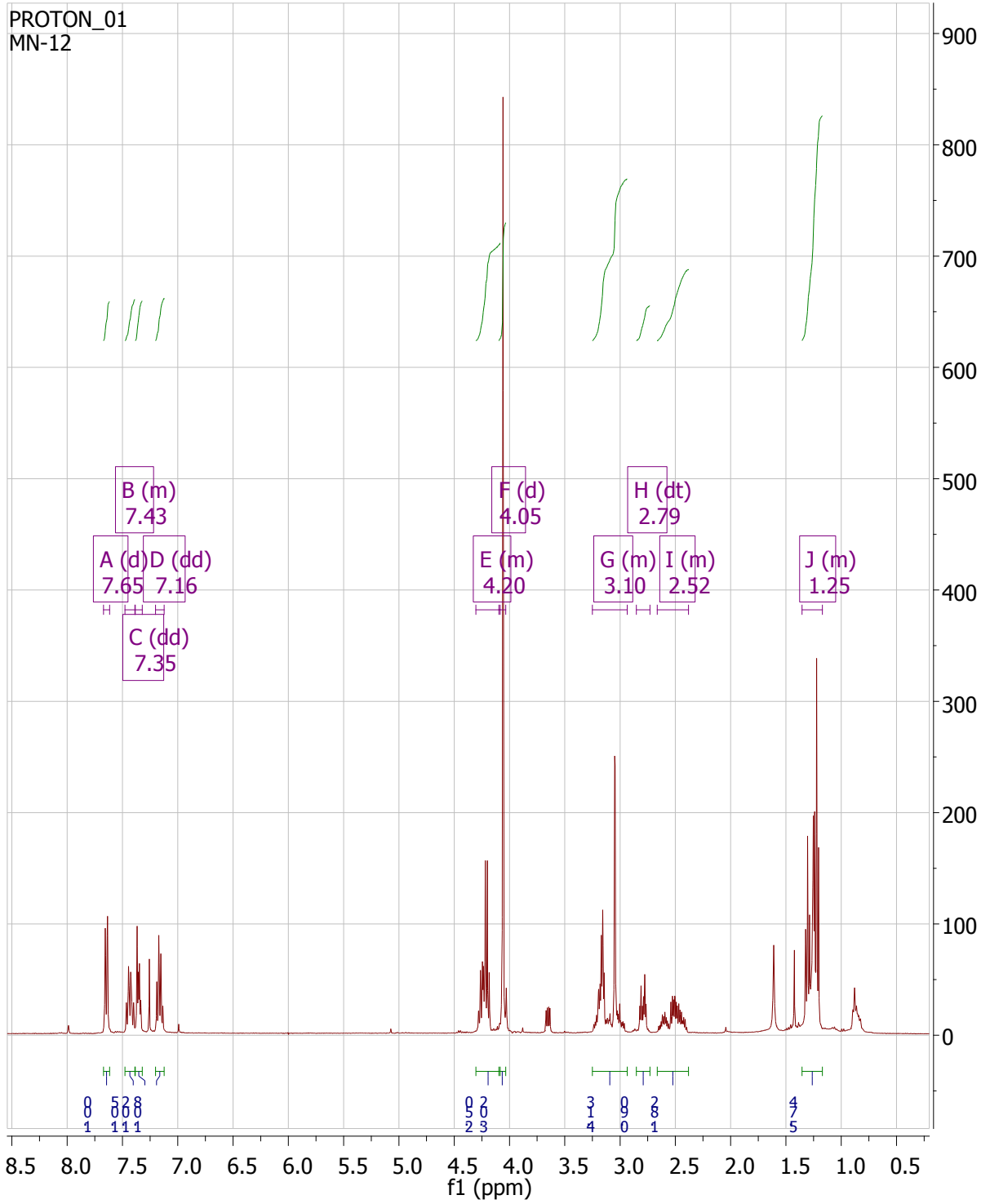


Şekil 4.8. Ethyl 9-methyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole-2-carboxylate (4) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

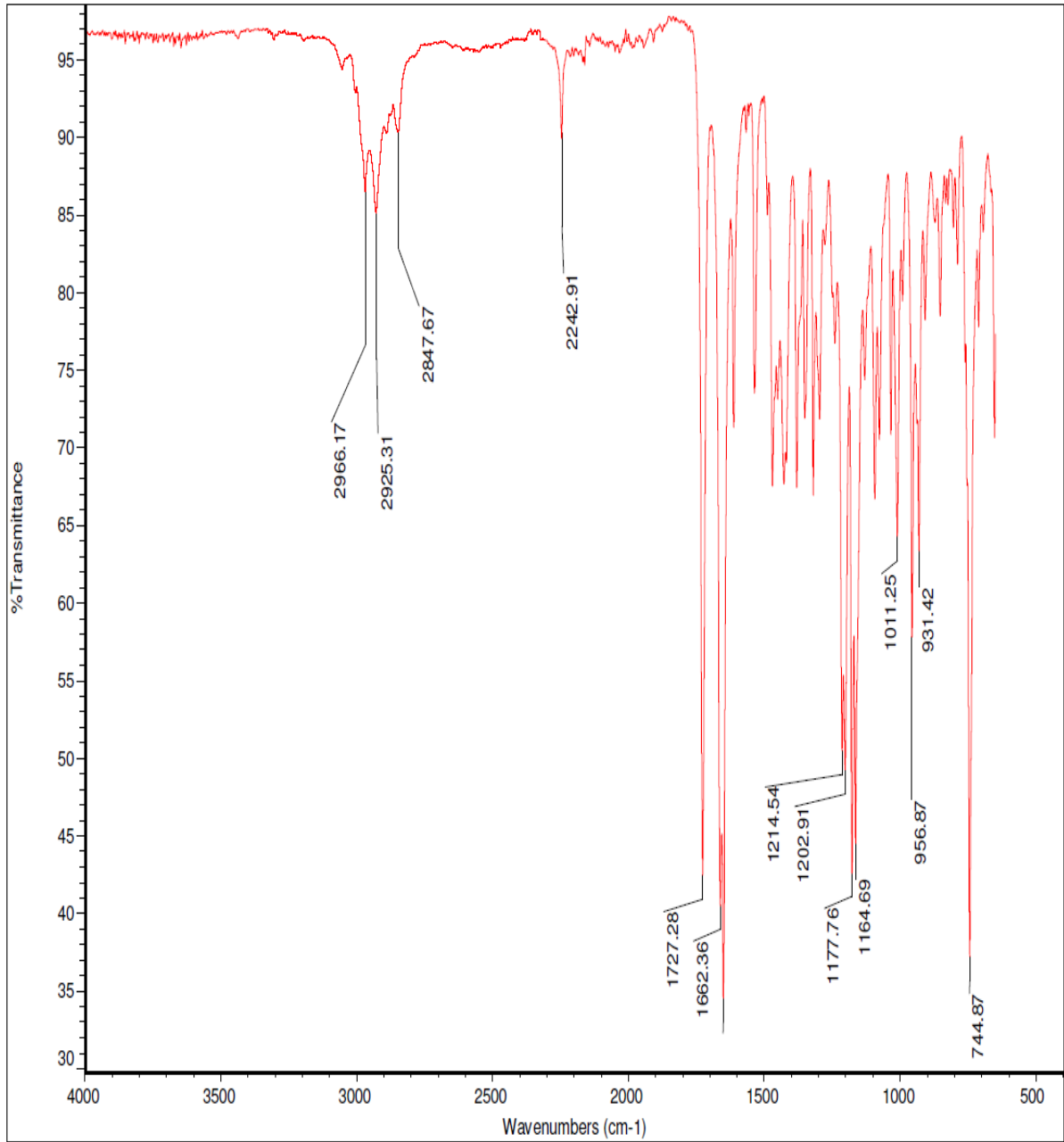


Şekil 4.9. Ethyl 9-methyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole-2-carboxylate (4) bileşiğinin bileşiğin FTIR spektrumu

4.4. Ethyl 2-(cyanomethyl)-9-methyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole-2-carboxylate (5) Bileşiminin Spektrumları

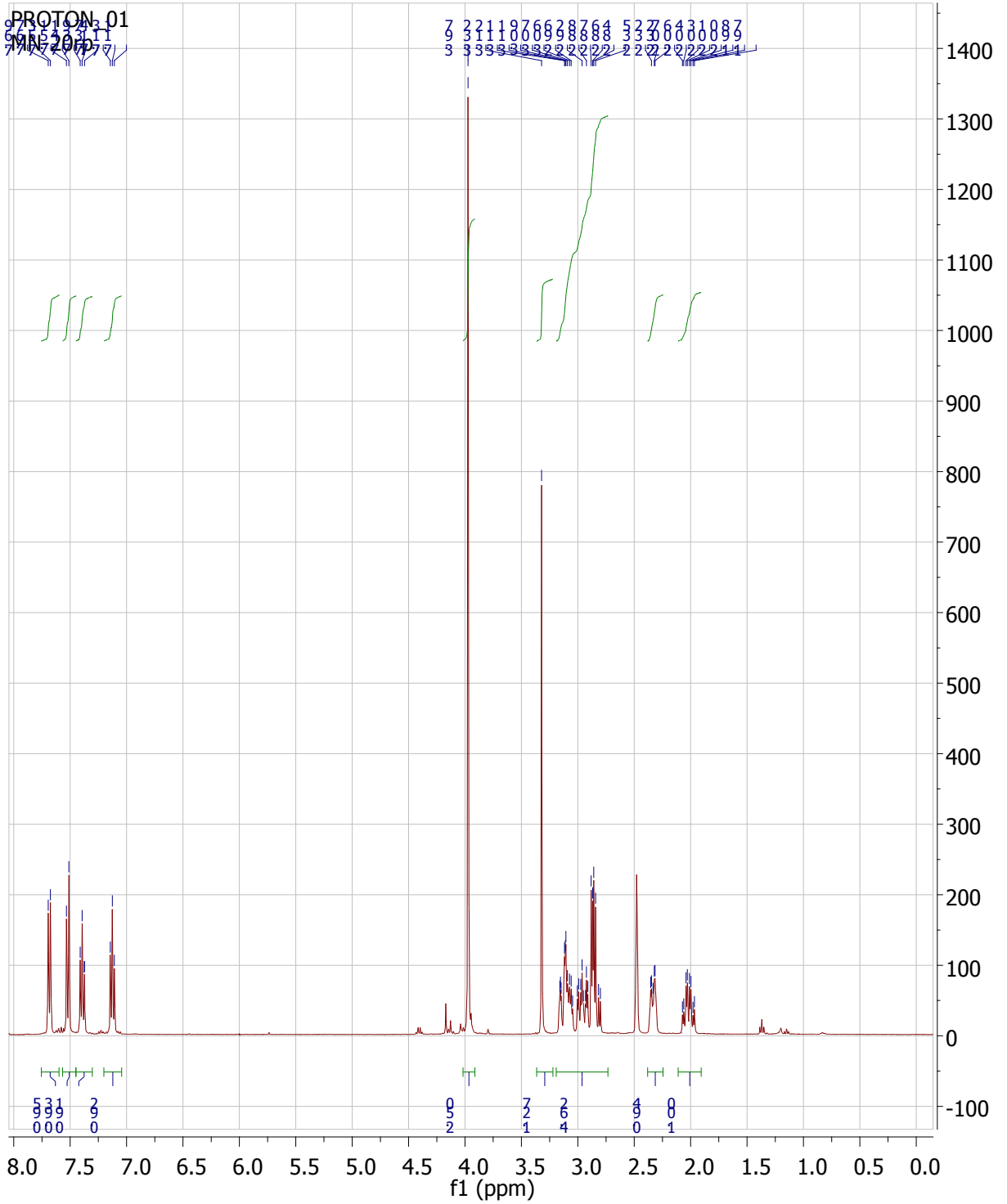


Şekil 4.10. Ethyl 2-(cyanomethyl)-9-methyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole-2-carboxylate (5) bileşiminin ^1H NMR spektrumu

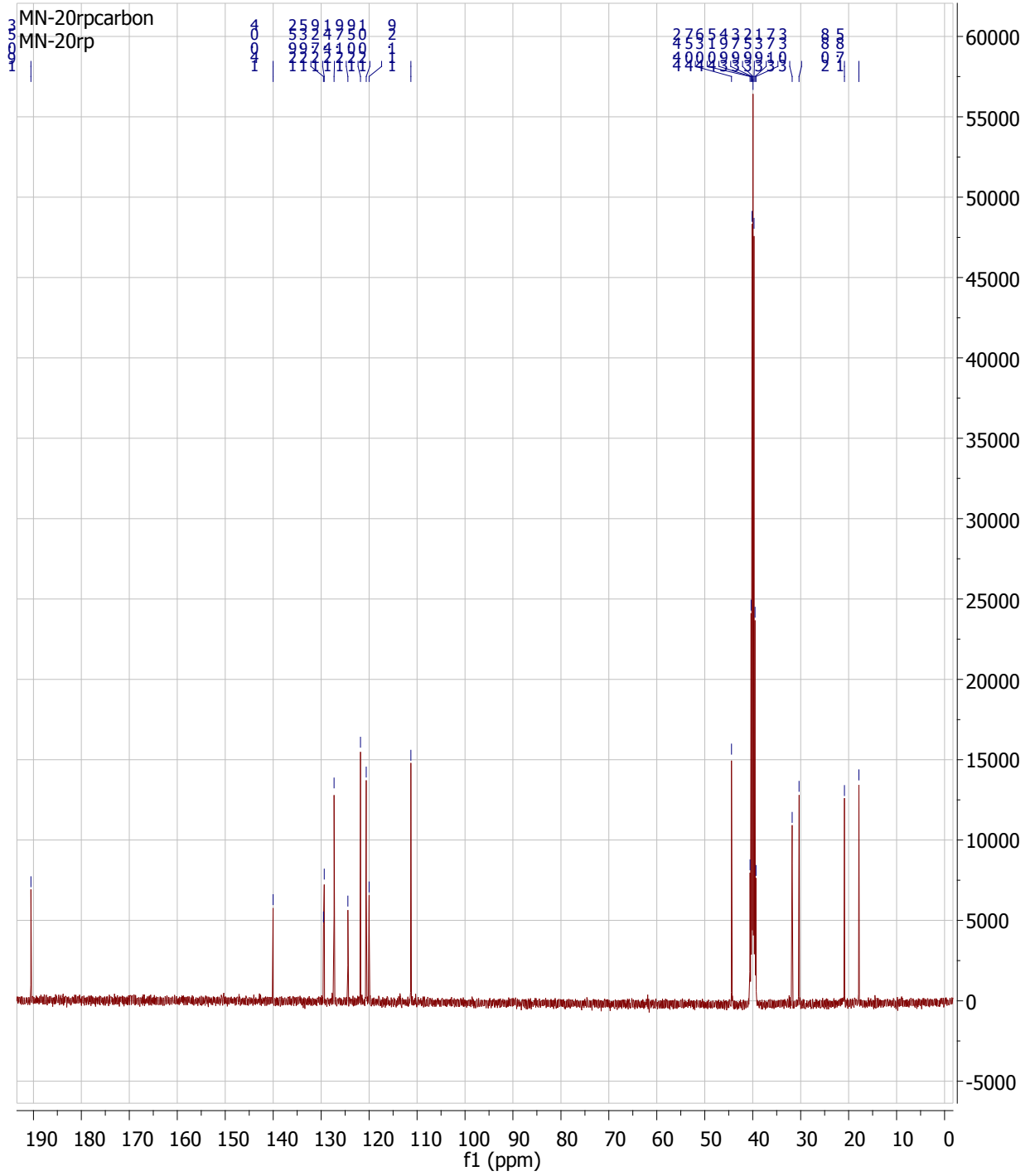


Şekil 4.11. Ethyl 2-(cyanomethyl)-9-methyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole-2-carboxylate (5) bileşğinin FTIR spektrumu

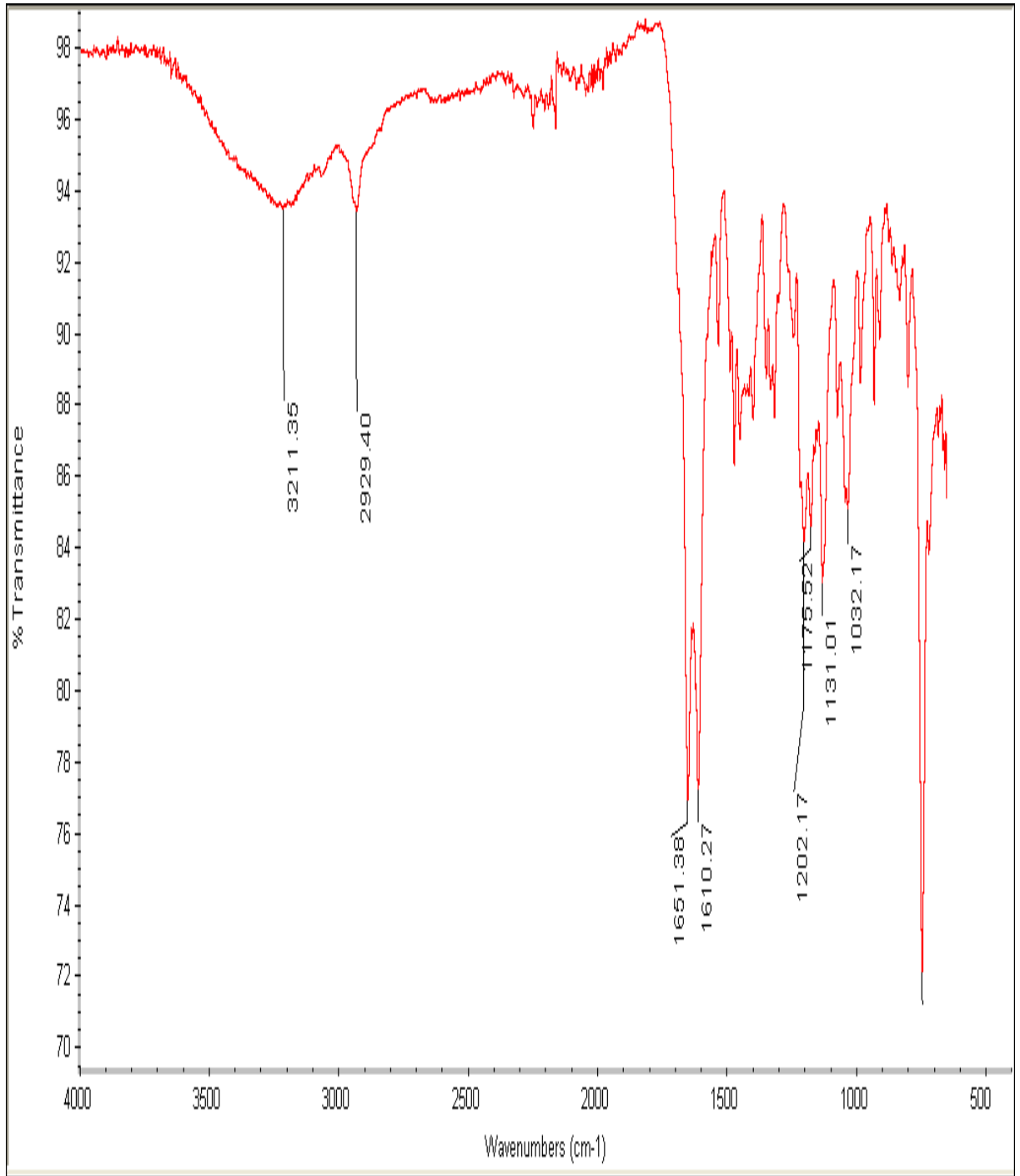
4.5. 2-(9-methyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)acetonitrile (6) Bileşiğın Spektrumları



Şekil 4.12. 2-(9-methyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl) acetonitrile (6) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.13. 2-(9-methyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)acetonitrile (6) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



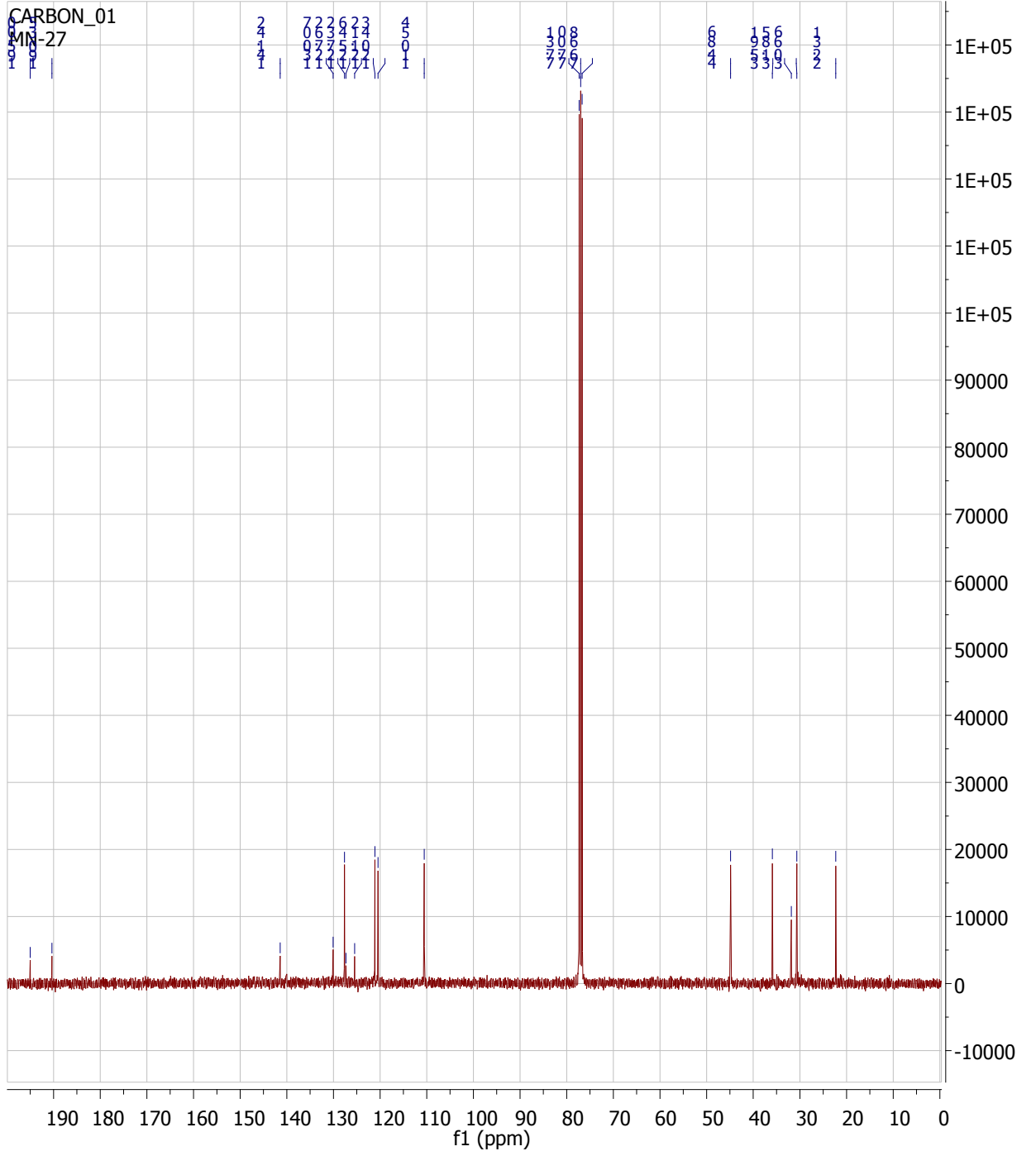
Şekil 4.14. 2-(9-methyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)acetonitrile (6) bileşğinin FTIR spektrumu

4.6. 2-(9-methyl-2,3,4,9-tetrahydrospiro[carbazole-1,2'-[1,3]dithiolane]-2-yl) aceto nitrile

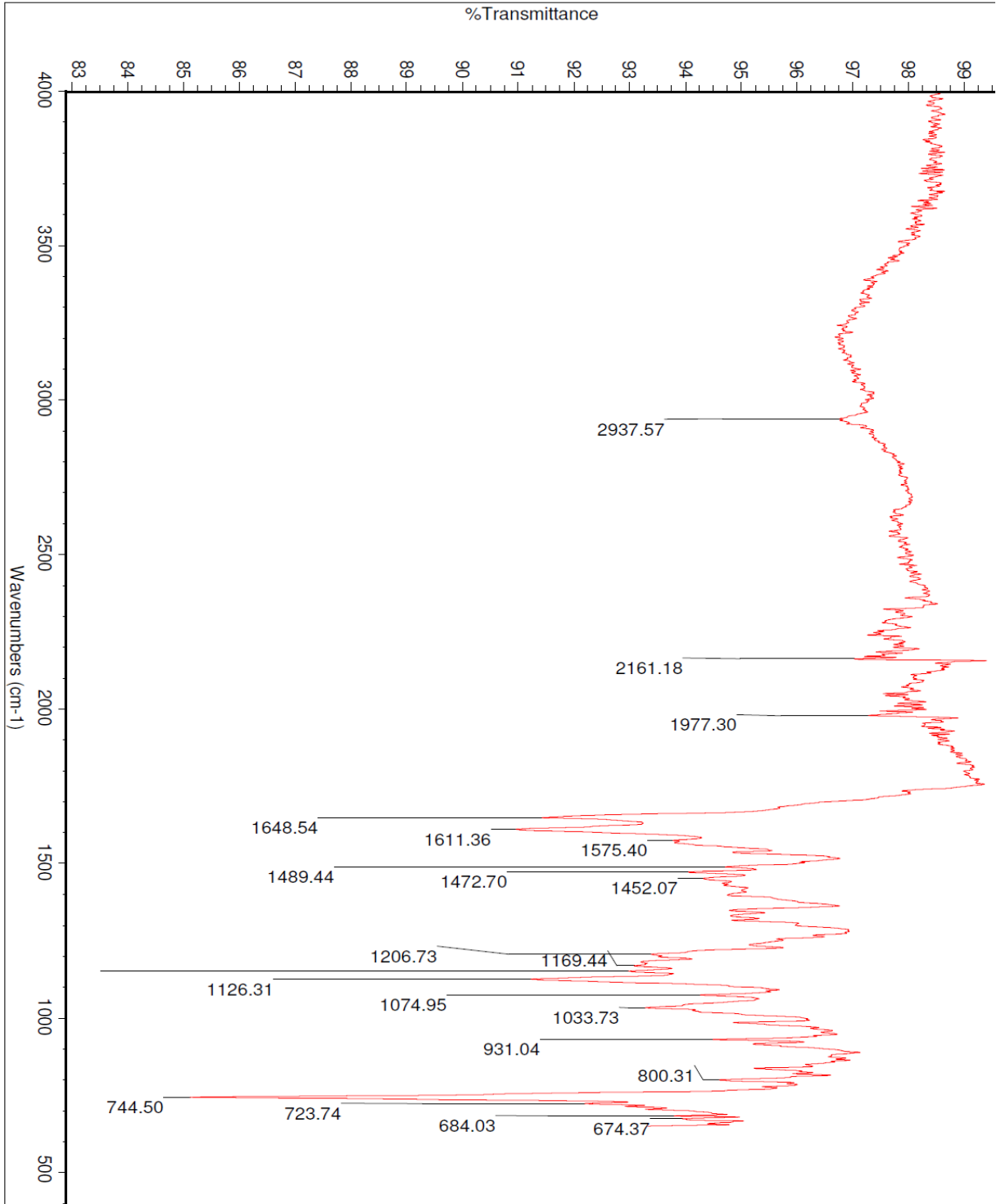
(7) Bileşinin Spektrumları



Şekil 4.15. 2-(9-methyl-2,3,4,9-tetrahydrospiro[carbazole-1,2'-[1,3]dithiolane]-2-yl)aceto nitrile (7) bileşinin ¹H NMR spektrumu



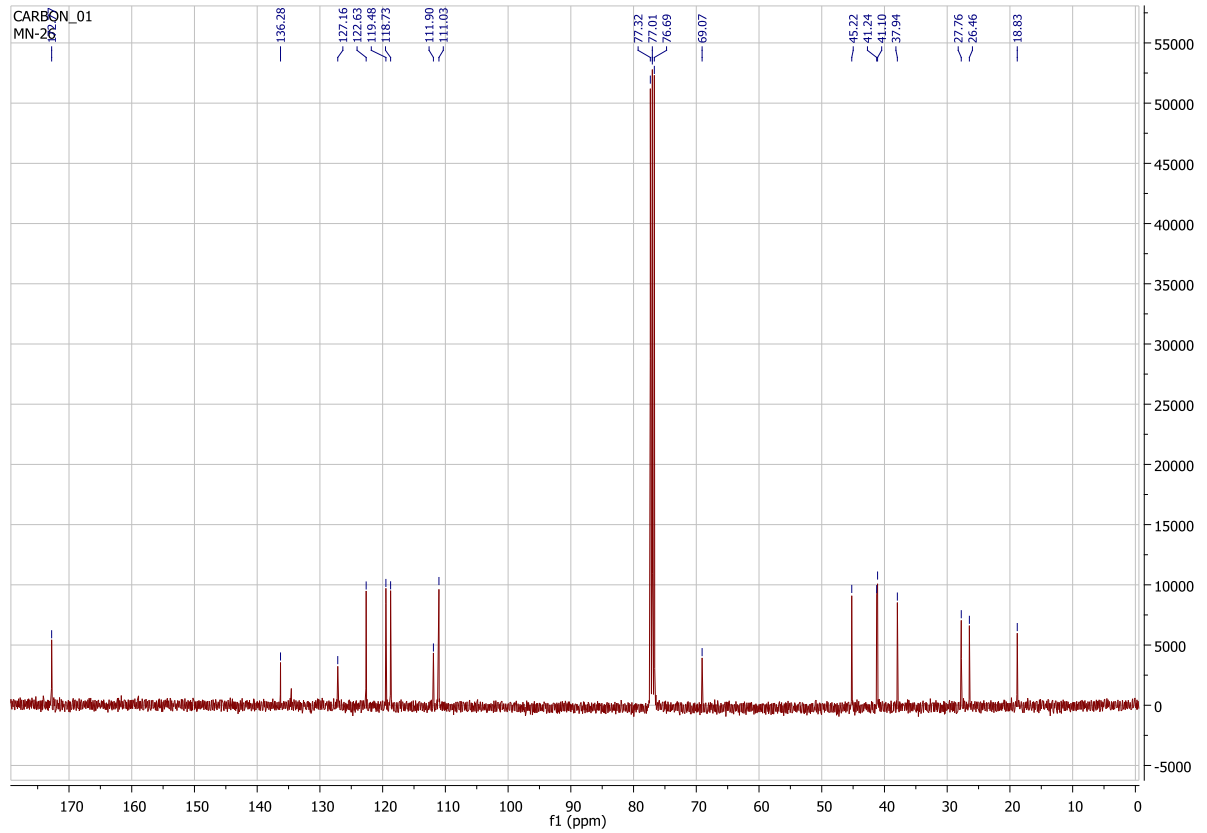
Şekil 4.16. 2-(9-methyl-2,3,4,9-tetrahydrospiro[carbazole-1,2'-[1,3]dithiolane]-2-yl)acetonitrile (7) bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu



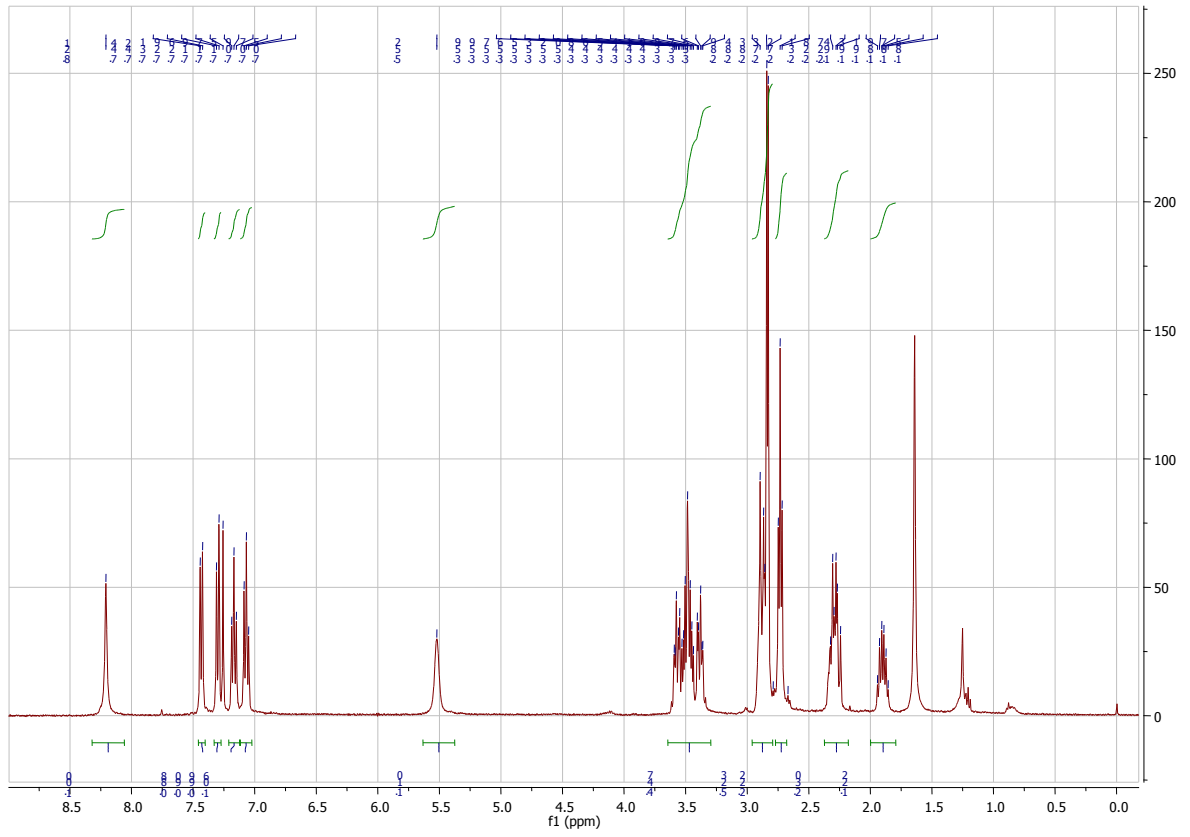
Şekil 4.17. 2-(9-methyl-2,3,4,9-tetrahydrospiro[carbazole-1,2'-[1,3]dithiolane]-2-yl)acetonitrile (7) bileşiminin FTIR spektrumu

4.7. 2-(9-methyl-2,3,4,9-tetrahydrospiro[carbazole-1,2'-[1,3]dithiolane]-2yl) ethanamine

(8) Bileşğinin Spektrumları

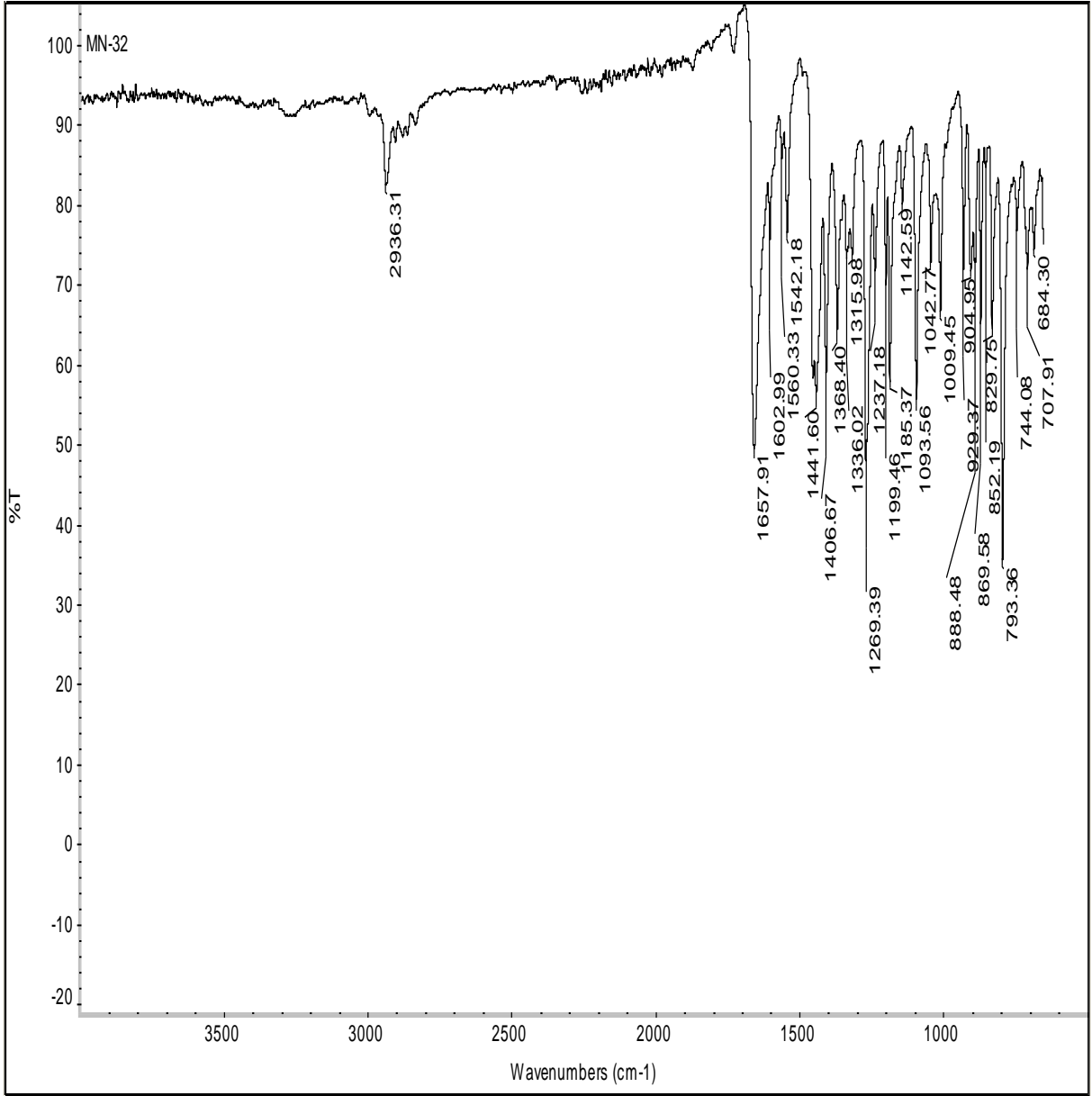


Şekil 4.18. 2-(9-methyl-2,3,4,9-tetrahydrospiro[carbazole-1,2'-[1,3]dithiolane]-2yl) ethanamine (8) bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu

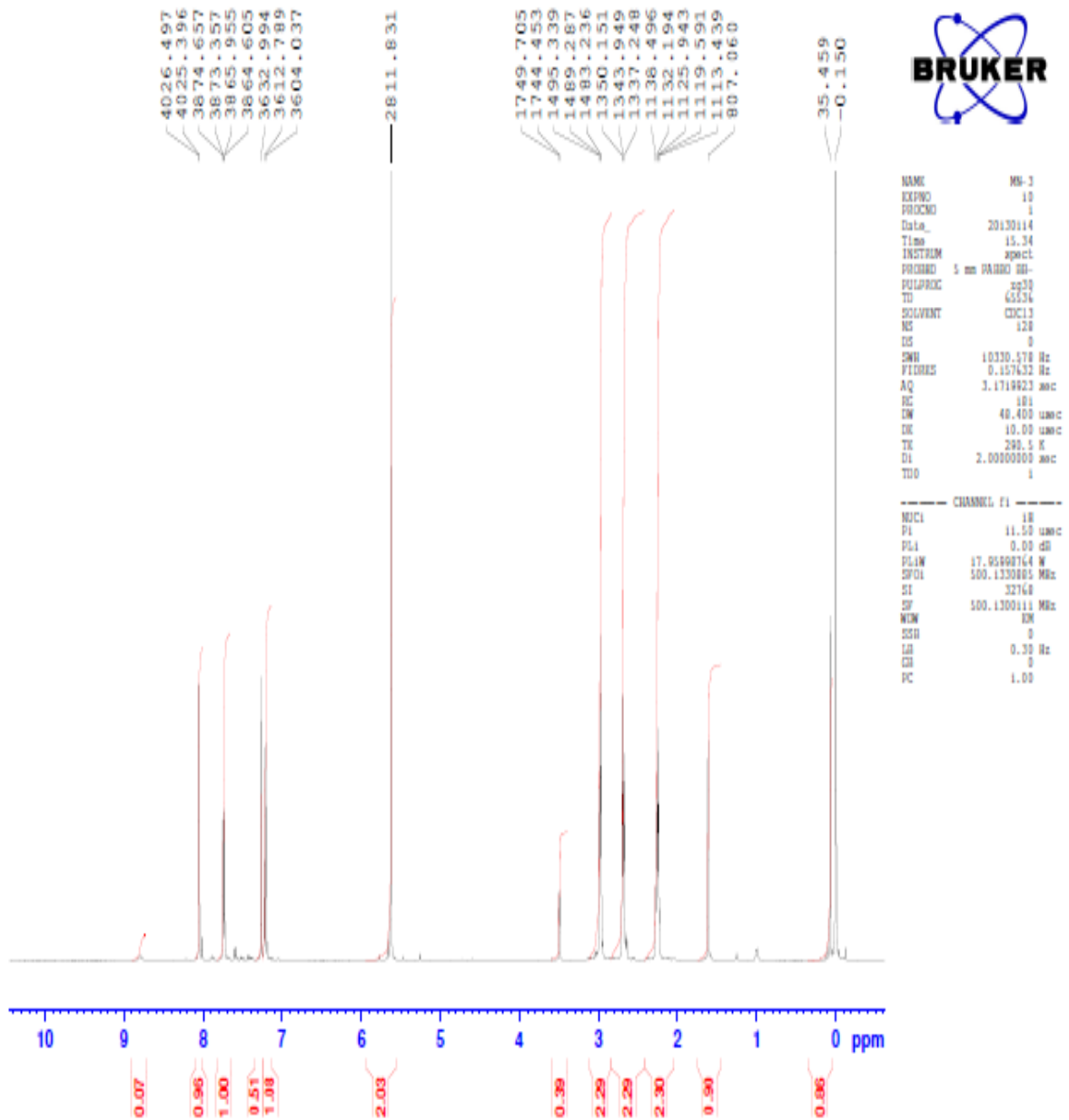


Şekil 4.19 2-(9-methyl-2,3,4,9-tetrahydrospiro[carbazole-1,2'-[1,3]dithiolane]-2-yl)ethanamine (8) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

4.8. 2-(2,3,4,9-tetrahydro-1H- karbozol-6-yl) acetonitril (10) Bileşğinin Spektrumları



Şekil 4.20 2-(2,3,4,9-tetrahydro-1H- karbozol-6-yl) acetonitril (10) bileşğinin FTIR spektrumu



Şekil 4.21. 2-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- karbozol-6-yl) acetonitril (10) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Yapılan bu çalışmada karbazol bileşiminden çıkılarak, bu bileşimin α - pozisyonuna gerekli olan grupları bağlayarak azakino [4,3-b]indol yapısı sentezlendikten sonra 20-deethylasycarpidon sentezi hedeflendi. Sentez aşamasında azakino [4,3-b]indol yapısına ulaşılamadı.

Laboratuvarında azakino[4,3-b]indol ana halkası ve deetildasikarpidon sentezi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Çalışmanın hedefi sentez basamak sayısını azaltmak ve buna bağlı olarak verimin artırılmasını sağlamaktır. Bu hedef büyük ölçüde gerçekleştirilmiştir.

Yapılan planlamada hedef bileşimin sentezinin basamak sayısı daha azdır fakat yapılan deneylerde siyano grubu 2,3,4,9-tetrahidro1-*H*karbazol ün 5 pozisyonuna değil 10 pozisyonuna bağlanmıştır. Bu bağlanma literatüre yeni bir madde sentezi kazandırmış olmamıza rağmen hedef bileşimin sentez basamak sayısını arttırmamıza neden olmuştur.

Bu çalışmada siyano grubunun bağlanma basamağı iki madde ile denenmiştir. Bunlar iyodoaseto nitril ve kloroaseto nitrildir. İyodoasetonitril ile daha iyi sonuçlar elde edildiğinden dolayı bu madde tercih edilmiştir.

Yapılan laboratuvar çalışmaları sonucunda son basamakta halka kapanmasıyla deetildasikarpidonun sentezi hedeflenmiştir. Son basamakta elde edilen maddenin analiz spektrumları incelendiğinde halkanın kapanmadığı tespit edilmiştir. Bu sebepten ötürü çalışma hedeflenenden bir basamak önce sonlandırılmıştır.

Çalışma genel olarak hedeflendiği gibi yüksek verimle ilerlemiştir. Zorlanılan kısımlar ise sentez maddelerinin saflaştırılması ve çöktürülmesi olarak gösterilebilir.

Bu çalışmada verimin yüksek olması, zaman ve maliyet açısından tasarruf edilmesi birçok hayati ilaçta etken madde olarak kullanılan alkaloidlerin sentezinde yöntemin tercih sebebi olmasını sağlayacaktır.

6. KAYNAKLAR

- Akdağ, R. ; Ergun, Y. 2007. , A new synthetic route to the synthesis of nordasycarpidone derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* ,44, 863-866.
- Ban, Y. ; Yoshida, K. ; Goto, J. ; Oishi, T. ; Takeda, E. 1983, A synthetic road to the forest of strychnos, aspidosperma, schizogyane and eburnamine alkaloids by way of the bovel photoisomerization, *Tetrahedron*, 39, 3657-3784.
- Castells, J. ; Troin, Y. ; Diez, A. ; Rubiralta, M. ; Grierson, D. S. ; Husson, H. P. 1991, Synthesis and reactivity of 2-(1,3-dithian-2-yl)indoles. IV. Influence of the N,N-diethylcarbamoyl indole protecting group *Tetrahedron*, 47, 7911-7924.
- Diez, A. ; Castells, J. ; Forns, P. ; Rubiralta, M. 1994, Synthetic Applications of 2-(1,3-dithian-2-yl)indoles. IV. New Synthesis of the tetracyclic ABDE Ring System of Strychnos Alkaloids. , *Tetrahedron Vol: 50, No:22*, 6585-6602.
- Feliz, M. ; Bosch, J. ; Mauleon, D. ; Amat, M. 1982; Domingo, A. , Synthetic Applications of 2-Cyano-1,2,3,6-tetra hydro-pyridines. Improved Synthesis of the Fundamental Tetracyclic Framework of Dasycarpidone *J. Org. Chem.*, 47, 2435-2440.
- Grierson, D. S. ; Harris, M. ; Husson, H. P. 1980, Synthesis and chemistry of 5,6-dihydropyridinium salt adducts. Synthons for general electrophilic and nucleophilic substitution of the piperidine ring system. , *J. Am. Chem. Soc.* , 102, 1064-1082.
- Hokelek, T. ; Uludağ, N. ; Patır S. 2006, 4-Ethyl-6,6-ethylenedithio-2-(2-methoxyethyl)-7-metoxymethylene, 2, 3, 4, 5, 6, 7-hexahydro-1,5-methano azakino[4,3-b]indole-3-one. *Acta. Cryst.* , E62, 791-792.
- Ishikura, M. ; Takahashi N. ; Takahashi, H. ; Yanada, K. 2005, Studies on the Preparation of 1,5-Methanoazocinoindole Based on Indolylborate. , *Heterocycles*, 66, 45-50.
- Jackson, A. ; Willson, N. D. V. ; Gaskell, A. J. ; Joule, J. A. 1969; *ibid*, 2738-2753.
- Jiricek, J. ; Blechert, S. 2004, Enantioselective Synthesis of (-)-Gilbertine via a Cationic Cascade Cyclization. , *J. Am. Chem. Soc.* , 126, 3534-3538.
- 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.
- L.J. Dolby and H. Biere 1968, The total synthesis of (±)-dasycarpidone and (±) epidasycarpidone. , *J. Amer. Chem. Soc.* 90, 2699-2700.
- Patır, S. ; Ertürk, E. 2011, An Entry to the Azocino[4,3-b]indole Framework through a Dehydrogenative Activation of 1, 2, 3, 4-Tetrahydrocarbazoles Mediated by DDQ: Formal Synthesis of (±) - Uleine. , *J. Org. Chem.* , 76, 335-338.
- Patır, S. ; Uludağ, N. 2009, A novel synthetic route for the total synthesis of (±) - uleine, *Tetrahedron*, 65, 115-118.
- Patır, S. ; Uludağ, N. 2007, Studies on the synthesis of the azocino[4,3-b]indole framework and related compounds. , *J. Heterocyclic*, 44, 1317 – 1322.

- Rubiralta, M. ; Torrens, A. ; Reig, I. ; Grierson, D. S. ; Husson, H. P. 1989, Synthetic applications of 2-(1,3-dithian-2-yl)indoles. A new synthetic approach to Strychnos alkaloids. , *Heterocycles*, 29, 2121-2133.
- Sirasani, G. ; Paul, T. ; Dougherty, W, Jr. ; Kassel, S. ; Andrade, R. B. , 2010, Concise Total Syntheses of (±) Strychnine and (±) Akuammicine. , *J. Org. Chem.* ,75, 3529-3532.
- Tanaka, K. ; Kobayashi, T. ; Mori, H. ; Katsumura, S. 2004, Development of Highly Stereoselective Asymmetric 6 π -Azoelectrocyclization of Conformationally Flexible Linear 1-Azatrienenes. From Determination of Multifunctional Chiral Amines, 7-Alkyl cis-1-Amino-2-indanols, to Application as a New Synthetic Strategy: Formal Synthesis of 20-Epiuleine. , *J. Org. Chem.* , 69, 5906 – 5925.
- Tasber, E. S. ; Garbaccio, R. M. 2003, Thermodynamic equilibration of dihydropyridone enolates: application to the total synthesis of (+/-)-epiuleine. , *Tetrahedron Lett.* ,44, 9185 – 9188.
- Zhang, H. ; Boonsombat, J. ; Pawda, A. 2007, Total Synthesis of (±) Strychnine via a [4 + 2] Cycloaddition/Rearrangement Cascade. , *Org. Lett.* , 9, 279-282.

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında İstanbul’ da doğdu. İlk ve ortaöğretimini tamamladıktan sonra Marmara Üniversitesi Kimya Öğretmenliği bölümünü bitirdi. Yüksek Lisansını Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Ana Bilim Dalı'nda tamamladı. TÜBİTAK 1002 ve Namık Kemal Üniversitesi BAP olmak üzere iki farklı projede çalıştı. Halen Bilfen Liseleri Çamlıca Kampüsünde Kimya Öğretmeni olarak çalışmaktadır.

TEŞEKKÜR

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

102T503 nolu proje için sağladığı maddi destekten ötürü TÜBİTAK' a teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarında bana sağladığı katkılarından dolayı saygıdeğer arkadaşım Mustafa ŞANDA' ya teşekkür ederim.

Tez yazım sürecinde gösterdikleri anlayıştan ötürü başta Bilfen Liseleri Kimya Bölüm Başkanı Ruhsar BAYMAN olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez yazım aşamasında benden yardımını esirgemeyen ve manevi desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Yeşim ÖZYER YAKUP 'a çok teşekkür ederim.

Değerli katkılarından dolayı Sn. Aslı AKDENİZ' e teşekkür ederim.

Medet YAKUP