

**DEETHYLDASYCARPIDONE'NİN  
FARKLI BİR YÖNTEMLE  
SENTEZLENMESİ ÜZERİNE  
ÇALIŞMALAR**

**Mustafa ŞANDA  
Yüksek Lisans Tezi  
KİMYA ANABİLİM DALI  
Danışman: Yrd. Doç. Dr. Nesimi  
ULUDAĞ**

**2015**

**T.C**  
**NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**DEETHYLDASYCARPIDONE'NİN FARKLI BİR YÖNTEMLE**  
**SENTEZLENMESİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**

**Mustafa ŞANDA**

**KİMYA ANA BİLİM DALI**

**DANIŞMAN: YRD. DOÇ. DR. NESİMİ ULUDAĞ**

**TEKİRDAĞ-2015**

**Her hakkı saklıdır.**

**Bu tez NKÜ BAP tarafından NKUBAP.00.10.AR.12.15 numaralı proje ve TÜBİTAK tarafından 102T503 numaralı proje ile desteklenmiştir.**

Yrd. Doç. Dr. Nesimi ULUDAĞ danışmanlığında, Mustafa ŞANDA tarafından hazırlanan 'deethyldasycarpidone'nin farklı bir yöntemle sentezlenmesi üzerine çalışmalar' isimli bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Yrd. Doç. Dr. Nesimi ULUDAĞ

*İmza:*

Üye: Doç. Dr. Murat ATEŞ

*İmza :*

Üye: Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kemal GÜMÜŞ

*İmza :*

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu adına

Prof. Dr. Fatih KONUKCU

**Enstitü Müdürü**

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### DEETHYLDASYCARPIDONE'NİN FARKLI BİR YÖNTEMLE SENTEZLENMESİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

**Mustafa ŞANDA**

Namık Kemal Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Nesimi ULUDAĞ

Genel olarak alkaloidler önemli farmakolojik özellikler taşırlar. Karmaşık molekül yapılarına sahip olduklarından sentetik olarak elde edilmeleri oldukça zor ve önemlidir. Bu bileşiklerin önemli biyolojik aktivite göstermeleri nedeniyle, sentezlenmelerine ve sentez verimlerinin artırılmasına yönelik çalışmalara gerek duyulmaktadır. Bu çalışmada strchynos alkaloidlerinin temelini oluşturan azacino[4,3-b]indol ana iskeleti ve deethylasycarpidone bileşiği farklı ve daha kısa bir yöntemle sentezlenmiştir. Bu sentez planına göre ( $\pm$ )ulein, ( $\pm$ )dasycarpidone gibi doğal ürünlerin sentezinin kısa bir yöntemle başarılması sağlanacaktır. Deethylasycarpidone üzerine bu güne kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde sentezinin sınırlı sayıda yöntem ile gerçekleştirildiği anlaşılmaktadır. Sentetik organik kimyada sentez yöntemlerinin geliştirilmesine, reaksiyon basamak sayısının azaltılması, reaksiyon veriminin artmasında önemli bir etkidir. Bu sebepten dolayı yaptığımız çalışma literatüre yenilik kazandırmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Karbazol, Azacino [4,3-b]indol, strchynos alkaloidleri,

deetildasikarpidon, ulein, dasikarpidon

2015, 63 sayfa

## **ABSTRACT**

### **A STUDY ABOUT DEETHYLDASYCAPIDONE IN A DIFFERENT METHOD OF SYNTHESIS**

**Mustafa ŞANDA**

Namık Kemal University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervizor : Assist. Prof. Dr. Nesimi ULUDAĞ

Alkaloids are known to have important pharmacological properties. Due to their complex molecular structure, they are quite difficult to obtain synthetically. Because of the significant biological activity of these compounds, their synthesis and synthesis studies are an important factor in order to increase yields. This forms the basis for the study of alkaloids strchynos azacino [4,3- b] indole and deethylasycarpido. The main idea is to synthesize these compounds by a method which is shorter and different than previously proposed methods. According to the proposed synthesis scheme in this thesis, the synthesis of natural products such as ( ± ) ulein and ( ± ) dasycarpidone can be achieved by a shorter method. So far the work done on Deethylasycarpido is limited, and the method of synthesis is not well understood. Development of synthetic organic chemistry synthesis methods, by reducing the number of reaction steps, could lead to an increase in yield. For this reason, our work has brought innovation to the literature.

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

**2015, 63 pages**

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

<b>ÖZET</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iii</b>
<b>ŞEKİL DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>1</b>
2.1. Alkaloitlerin Genel Özellikleri.....	1
2.2. Alkaloitlerin Sınıflandırılması.....	3
2.2.1. Pridin piperidin sınıfı alkaloitler.....	3
2.2.2. Tropan alkaloitler.....	3
2.2.3. Izokinolin alkaloitler.....	4
2.2.4. Kinolizidin alkaloitler.....	6
2.2.5. Indolizidin alkaloitler.....	6
2.2.6. Kinolin alkaloitler.....	7
2.2.7. Steroidal alkaloitler.....	8
2.2.8. Purin alkaloitler.....	9
2.2.9. Muskarin alkaloitler.....	9
2.2.10. Indol alkaloitler.....	10
2.2.10.1. Indol aminler.....	12
2.2.10.2. Harman tipi alkaloitler.....	13
2.2.10.3. Elliptisin tipi indol alkaloitler.....	13
2.2.10.4. Rauwolfia türü indol alkaloitler.....	14
2.2.10.5. Oksindol tipi indol alkaloitler.....	15
2.2.10.6. Ibogamin tipi indol alkaloitler.....	15
2.2.10.7. Açıl indol tipi alkaloitler.....	16
2.2.10.8. Kantonon tipi indol alkaloitler.....	17
2.2.10.9. Aspidosperma tipi indol alkaloitler.....	17
2.2.10.10. Dimerik tip indol alkaloitler.....	18
2.2.10.11. Ergot tipi indol alkaloitler.....	19

2.2.10.12. Strychnos türü indol alkaloidler.....	21
2.3. Strychnos Alkaloidleri ve Deethylasycarpidone Sentezi Üzerine Çalışmalar.....	22
<b>3. MATERYAL ve YÖNTEM.....</b>	<b>24</b>
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	24
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	24
3.3. Ethyl 2-(1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)acetate' nin sentezi.....	24
3.3.1. 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-one (1) sentezi.....	25
3.3.2.(Z)-ethyl2-hydroxy-2-(1-oxo-3,4-dihydro-1H-carbazol-2(9H)-ylidene)acetate(2) sentezi.....	25
3.3.3.Ethyl 2-(1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)acetate (3) sentezi.....	25
3.4. Deethylasycarpidone sentez şeması.....	26
3.4.1. Ethyl 2-(1-Oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl) acetate (4) sentezi.....	27
3.4.2. Ethyl 2-(2,3,4,9-tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan-2-yl]-2-acetate (5) sentezi.....	27
3.4.3. 2,3,4,9-Tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan-2-yl]-2-acetic Acid (6) sentezi.....	27
3.4.4.N-Methyl{2,3,4,9-tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan]-2-yl}-2-acetamide (7) sentezi.....	28
3.4.5. 2-Methyl-6,6-ethylenedithio-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-2-azocino[4,3- b]indole-3-one (8) sentezi.....	28
3.4.6. 2-Methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-2-azocino[4,3-b]indole-3,6-dione (9) sentezi.....	28
3.4.7. 20-Deethylasycarpidone (10) sentezi.....	29
<b>4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....</b>	<b>30</b>
4.1. 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-one (1) bileşiğinin spektrumları.....	30
4.2.(Z)-ethyl2-hydroxy-2-(1-oxo-3,4-dihydro-1H-carbazol-2(9H)-ylidene)acetate(2) bileşiğinin spektrumları.....	33
4.3. Ethyl 2-(1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)acetate (3) bileşiğinin spektrumları.....	36
4.4. Ethyl 2-(1-Oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl) acetate (4) bileşiğinin spektrumları.....	39
4.5. Ethyl 2-(2,3,4,9-tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan-2-yl]-2-acetate (5) bileşiğinin spektrumları.....	42



4.6. 2,3,4,9-Tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan-2-yl]-2-acetic Acid (6)	
bileşğinin spektrumları.....	45
4.7. N-Methyl{2,3,4,9-tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan]-2-yl}-2-acetamide (7)	
bileşğinin spektrumları.....	48
4.8. 2-Methyl-6,6-ethylenedithio-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-2-azocino[4,3-b]indole-3-one (8) bileşğinin spektrumları.....	50
4.9. 2-Methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-2-azocino[4,3-b]indole-3,6-dione (9)	
bileşğinin spektrumları.....	53
4.10. 20-Deethylasycarpidone (10) bileşğinin spektrumları.....	56
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....</b>	<b>59</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>62</b>

**ÖZGEÇMİŞ**

**TEŞEKKÜR**

## ŞEKİL DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Kokain.....	2
Şekil 2.2. Reserpin.....	2
Şekil 2.3. Muskarin.....	2
Şekil 2.4. Efedrin.....	2
Şekil 2.5. Delfinin.....	3
Şekil 2.6. 2-propilpiperidin.....	3
Şekil 2.7. Atropin.....	4
Şekil 2.8. Asetilkolin.....	4
Şekil 2.9. Tropan.....	4
Şekil 2.10. Morfin.....	5
Şekil 2.11. Eroin.....	5
Şekil 2.12. D-tübokurorin.....	5
Şekil 2.13. Sitisin.....	6
Şekil 2.14. Svainsonin.....	7
Şekil 2.15. Kinin.....	7
Şekil 2.16. Solanin.....	8
Şekil 2.17. Kafein.....	9
Şekil 2.18. Teobromin.....	9
Şekil 2.19. İboneik Asit.....	10
Şekil 2.20. Müsimol.....	10
Şekil 2.21. Muskarin.....	10
Şekil 2.22. 1H-Indol.....	10
Şekil 2.23. Indol alkaloit çeşitleri.....	11
Şekil 2.24. Psilocybe semilanceata.....	12
Şekil 2.25. Psilosibin.....	12
Şekil 2.26. Serotonin.....	12
Şekil 2.27. Peganum Harmala.....	13
Şekil 2.28. Harmalin.....	13
Şekil 2.29. Harman.....	13
Şekil 2.30. Harmin.....	13
Şekil 2.31. Elliptisin.....	14
Şekil 2.32. Rauwolfia Serpentina.....	14
Şekil 2.33. Reserpin.....	15
Şekil 2.34. Gelsemin.....	15
Şekil 2.35. Mitrafilin.....	15
Şekil 2.36. Tabernanthe Iboga.....	16
Şekil 2.37. Ibogain.....	16
Şekil 2.38. Ervatamiya.....	16
Şekil 2.39. Dregamine.....	16
Şekil 2.40. Perivine.....	17
Şekil 2.41. Pervane Çiçeği.....	17

Şekil 2.42. Vinkamin.....	17
Şekil 2.43. Batı Hint Yasemini.....	18
Şekil 2.44. Aspidospermidin.....	18
Şekil 2.45. Aspidospermin.....	18
Şekil 2.46. Vincarosea.....	19
Şekil 2.47. Folicanthine.....	19
Şekil 2.48. Leurocristine.....	19
Şekil 2.49. Çavdar üzerinde yaşayan "Claviceps purpurea" cinsi mantar.....	20
Şekil 2.50. Ergometrin.....	20
Şekil 2.51. Ergotoksin.....	20
Şekil 2.52. Ergotamin.....	20
Şekil 2.53. Strychnos nux-vomica.....	21
Şekil 2.54. Strychnos nux-vomica bitkisinin tohumları.....	21
Şekil 2.55. Stiknin.....	21
Şekil 2.56. Uleine sentez şeması.....	22
Şekil 2.57. 1-metil-15-hidroksi-20- deetildasikarpidon sentez şeması.....	23
Şekil 3.1. Ethyl 2-(1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)acetate (3)nin farklı bir yöntemle sentez şeması.....	24
Şekil 3.2. Deethylasycarpidone sentez şeması.....	26
Şekil 4.1. 1'nolu bileşiğin FTIR spektrumu.....	30
Şekil 4.2. 1'nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	31
Şekil 4.3. 1'nolu bileşiğin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	32
Şekil 4.4. 2'nolu bileşiğin FTIR spektrumu.....	33
Şekil 4.5. 2'nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	34
Şekil 4.6. 2'nolu bileşiğin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	35
Şekil 4.7. 3'nolu bileşiğin FTIR spektrumu.....	36
Şekil 4.8. 3'nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	37
Şekil 4.9. 3'nolu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	38
Şekil 4.10. 4'nolu bileşiğin FTIR spektrumu.....	39
Şekil 4.11. 4'nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	40
Şekil 4.12. 4'nolu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	41
Şekil 4.13. 5'nolu bileşiğin FTIR spektrumu.....	42
Şekil 4.14. 5'nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	43
Şekil 4.15. 5'nolu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	44
Şekil 4.16. 6'nolu bileşiğin FTIR spektrumu.....	45
Şekil 4.17. 6'nolu bileşiğin -NMR spektrumu.....	46
Şekil 4.18. 6'nolu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	47
Şekil 4.19. 7'nolu bileşiğin FTIR spektrumu.....	48
Şekil 4.20. 7'nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	49
Şekil 4.22. 8'nolu bileşiğin FTIR spektrumu.....	50
Şekil 4.23. 8'nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	51
Şekil 4.24. 8'nolu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	52
Şekil 4.25. 9'nolu bileşiğin FTIR spektrumu.....	53
Şekil 4.26. 9'nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	54

Şekil 4.27. 9'nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.....	55
Şekil 4.28. 10'nolu bileşiğin FTIR spektrumu.....	56
Şekil 4.29. 10'nolu bileşiğin $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.....	57
Şekil 4.30. 10'nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.....	58

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

$\delta$	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
$\lambda$	Dalga boyu
m	Multiplet
MHz	Megahertz
MS	Kütle spektroskopisi
$\nu$	Frekans
nm	Nanometre
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
ppm	Per part million
t	Triplet
TLC	İnce tabaka kromatografisi
UV	Ultraviyole (Mor ötesi)
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone

## 1. GİRİŞ

Alkaloitler ikincil bitki metabolitleri sınıfındandır ve genellikle halkalı yapı içerisinde bir ya da daha fazla azot atomu içeren ve bitki metabolizmasında aminoasitlerden türeyen bazik doğal organik ürünler olarak bilinirler. Alkaloit kelimesi Arapça *al-gali* adlı bitkiden türemiş olup bu bitki ilk kez sodanın izole edildiği bitkidir. Alkaloit kimyası 1805 yılında Fransız kimyacı Serturner tarafından morfinin izole edilmesi ile başlar. Fakat morfinin yapısı ancak 1952 yılında aydınlatılabilmektedir (Hildebrant, 2001).

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).

Alkaloitlerin alt sınıflarından biri olan idol 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 türevlerinden biri olan deethylasycarpidone'nin sentezi daha önceden birkaç kez yapılmıştır.

1-metyl-15 hidroxy-20- deethylasycarpidone'nin ilk sentezi polonovski reaksiyonunun modifikasyonu ile 4- hidroxy-indolyl carbonyl-2- piperidin carbonitrilin asidik ortamda halkalaşma yoluyla sentezlenmiştir.

Bizim yöntemimizde ise DDQ(2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone)'lu ortamda halka kapanması ile deethylasycarpidone sentezine dayanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Alkaloitlerin Genel Özellikleri

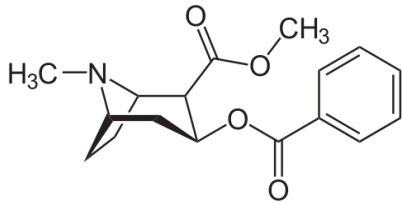
Alkaloit kimyası F.W. Sertürner isimli Alman bilim adamının 1805 yılında morfini izole etmesi ile başlar. Gomes ise 1810 yılında *cinchonino* adını verdiği alkaloiti izole etmeyi başarmıştır. Pelletier ve Caventou isimli bilim insanları 1818 yılında *strychnos nux vomica* bitkisinin tohum ve kabuklarından strychnine alkaloitini izole etmişlerdir. İzole edilen ilk alkaloit morfin, sentezi yapılan ilk alkaloit konin, tedavide kullanılan ilk alkaloit striknindir.

Alkaloitler tatları acı, bazik karakterli, azotlu heterosiklik bileşikler olup, canlıların sinir sistemi üzerinde belirgin etkileri olan bileşiklerdir. Alkaloitler çoğu bitki kökenli olup, hayvanlar ve mantarlardan da elde edilenleri mevcut olan doğal organik bileşiklerdir. Birçok

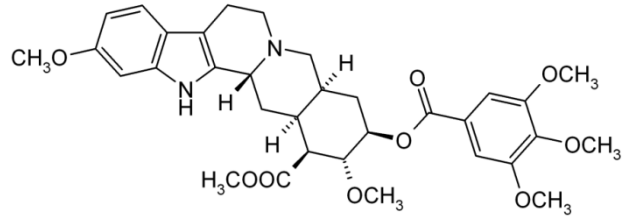
alkaloitin eser miktarları hayvansal organizmanın fizyolojik etkinliği üzerinde güçlü etkiler gösterir. Çok eski dönemlerden beri alkaloit içeren bitkiler uyuşturucu olarak ve çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Bunların bazıları da güçlü zehir özelliği gösterir.

Alkaloitler karmaşık molekül yapılarına sahip, önemli farmakolojik özellikleri olan, organik çözücülerde çözünen suda çözünmeyen, birçoğu kristal yapıda olan (*kotin* ve *nikotin* 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*, *kokain*, *reserpin*) Bu tür alkaloitler Gerçek Alkaloit olarak isimlendirilir.

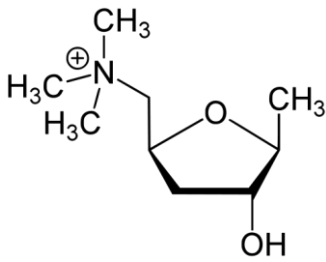


Şekil 2.1. Kokain

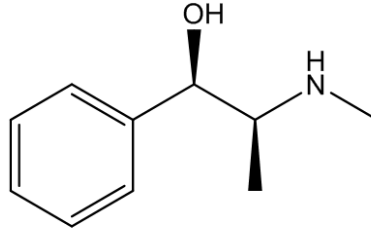


Şekil 2.2. Reserpin

*Efedrin*, *muskarin* ve *kolsisinde* olduğu gibi azot atomu halka dışında yer alan amino alkaloitlere ise protoalkaloitler denir.

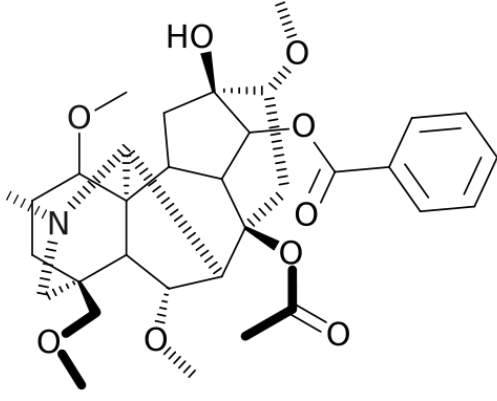


Şekil 2.3. Muskarin



Şekil 2.4. Efedrin

Diğer bir alkaloit sınıfı ise Psödoalkaloitlerdir. Bu alkaloitlerin temel karbon iskeleti, aminoasit sentezi ya da yıkımında yer alan basamaklardan türevlendirilebilir. Bu alkaloitlerin en önemli özelliği yapılarında genellikle terpen ya da steroidal kısımların bulunmasıdır.



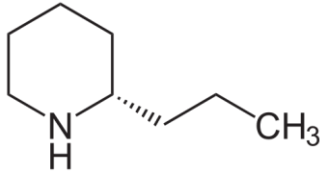
Şekil 2.5. *Delfinin*

## 2.2. Alkaloitlerin Sınıflandırılması

Birçok alkaloid sınıflandırması mevcuttur. Bunlardan biri de heterosiklik yapı içerisinde azot atomu içeren alkaloidler şeklindedir.

### 2.2.1. Pridin piperidin sınıfı alkaloidler

Bu tür alkaloidler 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 alkaloid 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 ekstraktı verilerek idam edilmiştir (Armstrong, 1998).



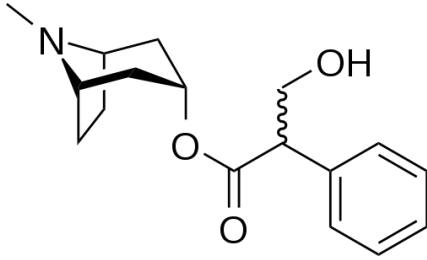
Şekil 2.6. *2-propilpiperidin*

### 2.2.2. Tropan alkaloidler

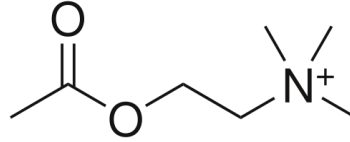
Metillenmiş bir azot atomu içerirler. Atropin , hyoscyamine ve skopolamin bu sınıfa ait bazı etkili alkaloidlerdir. Bu alkaloidler erkek ve kadınların davranışlarını etkileyen ve birçok vücut fonksiyonun direkt olarak kontrol eden, beyin ve omurilikteki sinir hücrelerini içeren merkezi sinir sistemine ve de kalp atisi, solunum ve kan dolaşımı gibi olayları kontrol



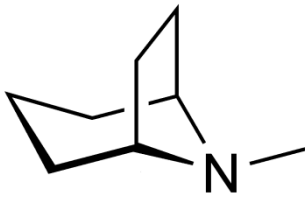
eden otonom sinir sistemine etki ederler. Otonom sinir sistemine etkisine bir örnek olarak, atropinin göz bebeklerini büyütmesi verilebilir. İtalyan kadınlar bunu güzellik ve gizem verici bir araç olarak görmüşlerdir. İtalyanca güzel kadın anlamına gelen “belledonna” kelimesi bu bitkinin isminden gelmektedir (*Atropa belladonna*). Türkiye’de bu bitki “güzel avrat otu” olarak bilinir. Bu nedenle atropin göz bebeklerini 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 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 2.7. Atropin



Şekil 2.8. Asetilkolin

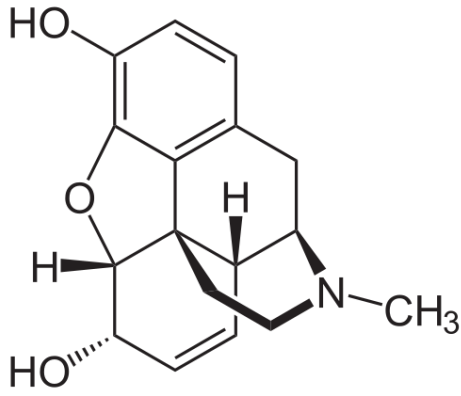


Şekil 2.9. Tropan

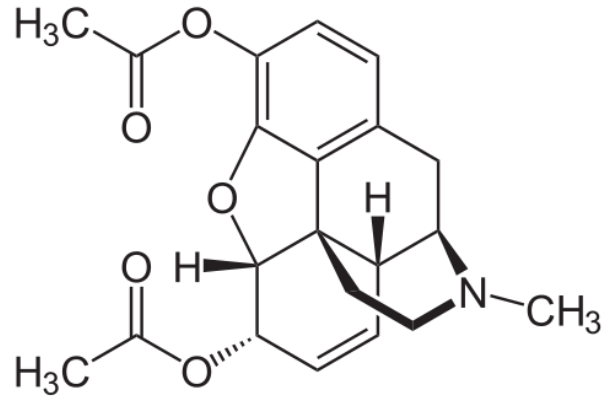
### 2.2.3. Izokinolin alkaloidler

Bir tane azot atomu içeren iki adet karbon halkası içerirler. Bu sınıf haşhaş gibi bazı narkotik alkaloidlerinde bulunduğu *Papaveraceae* familyasını kapsar. Morfin , kodein, tebain gibi yüksek bağımlılık yaratan bu alkaloidlerin narkotik etkileri ağrı kesici ve uyku verici özellikler kazandırır. Bu alkaloidler olgunlaşmış haşhaş kapsüllerinin süte benzer öz suyundan

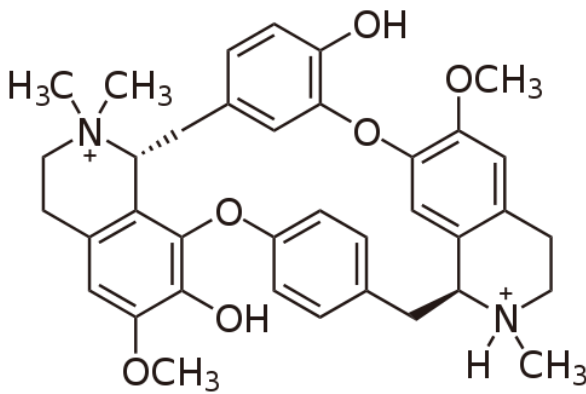
elde edilirler. Ham afyon özsuyu çizilmiş haşhaş kapsüllerinden aşağı damlar ve hava ile temasından meydana gelen yükseltgenme ile katılaştır ve siyaha döner. Morfin, eroin elde etmek için asetillenir. *Menispermaceae* bitki sınıfının bir üyesi olan yaban üzümünün kabuk ve gövdesi (*Chondodendron tomentosum*), ölümcül bir ok zehri olan D-tübokurorin izokinolin alkaloidinin kaynağıdır. Güney Amerika yerlileri oklarını zehirli hale getirebilmek için bu bitkinin ekstraktı ile kaplarlardı. 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-tübokurorin 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 2.10. Morfin



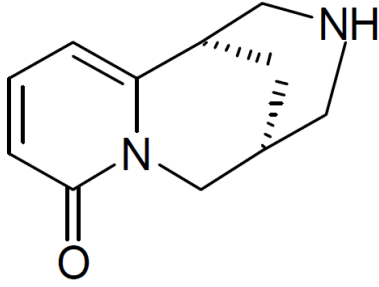
Şekil 2.11. Eroin



Şekil 2.12. D-tübokurorin

#### 2.2.4. 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. Bitkisini 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*’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.

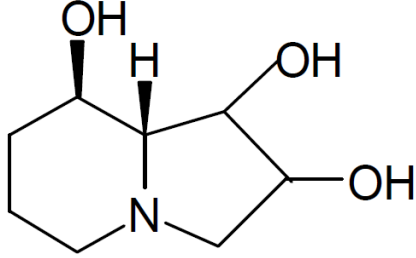


Şekil 2.13. Sitisin

#### 2.2.5. 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, mannosidas enzimini inhibe eder. Bu da mannoz sekerinin sinir hücrelerinde toplanmasına neden olur ve beyin dokusunda tafisi 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 mannosidazin eksikliği nedeni ile merkezi sinir

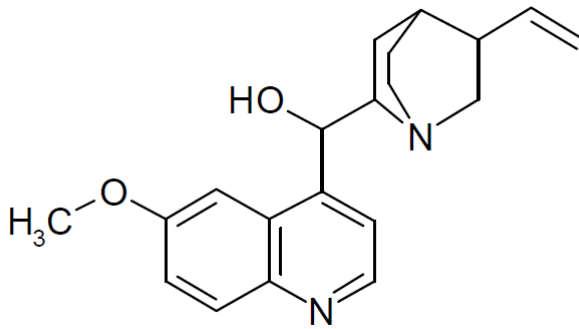
sistemindeki hücrelerin stoplazmik boşlukları mannoz ile dolar. Normalde enzimatik parçalanma lizozomlarda meydana gelir. Mannosidosis gibi lizozomal depolanma hastalıkları çekingen genler nedeni ile meydana gelir ve doğumdan sonraki birkaç yılda felç ve ölümlere neden olur(Armstrong, 1998).



Şekil 2.14. *Svainsonin*

### 2.2.6. Kinolin alkaloidler

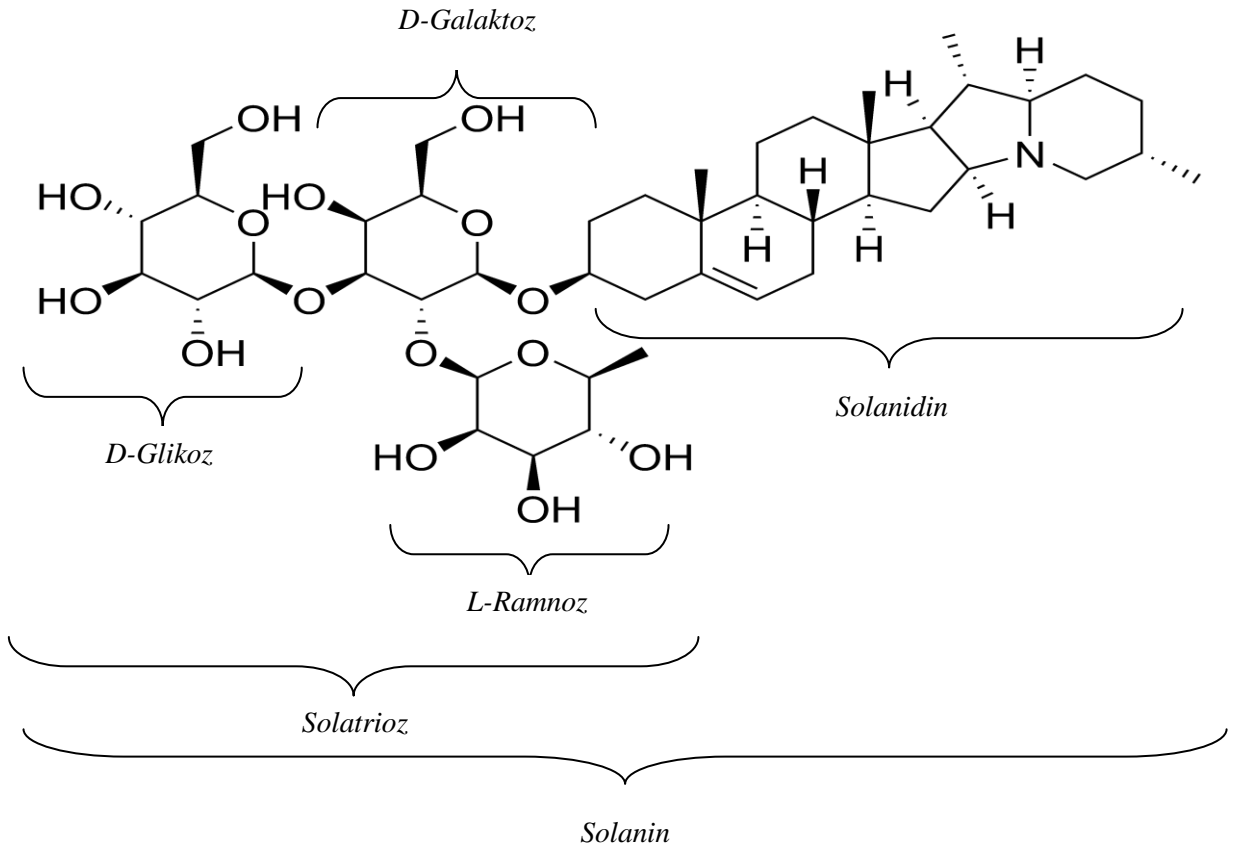
Tek azot atomu içeren ikili karbon halkası içerir. Kinolin alkaloidlere örnek olarak, kahve familyasından bir Güney Amerika bitkisi olan *Cinchona ledgeriana*'nın kabuğunda bulunan kinin verilebilir. Kinin *Plasmodium vivax* (sıtma) türlerine karşı toksik etki gösterir. Sıtma mikroorganizmaları kırmızı kan hücrelerine saldırırlar ve burada çoğalırlar, daha sonra hücreyi patlatarak dışarı çıkarlar. Hücrenin patlamasıyla birlikte hastada ateş ve titreme görülür. Sıtma şüphesiz dünyanın tropikal bölgelerinde en yaygın görülen hastalıklardan biridir. Bu hastalık dışı anofel (*Anopheles*) sivrisineğinin ısırmasıyla insandan insana aktarılır. 1600'lü yıllarda Jesuit'ler (1534'te İspanyol Ignatius Loyola'nin kurduğu tarikat) Lima 'da (Peru'nun başkenti) bölgesel bir ağaç olan ve quina denilen (*C. officinalis*) ağacın kabuklarından elde edilen ekstratın sıtma tedavisine iyi geldiğini görerek bunu sıtma tedavisinde başarı ile kullanmışlardır. (Armstrong, 1998)



Şekil 2.15. *Kinin*

### 2.2.7. Steroidal alkaloitler

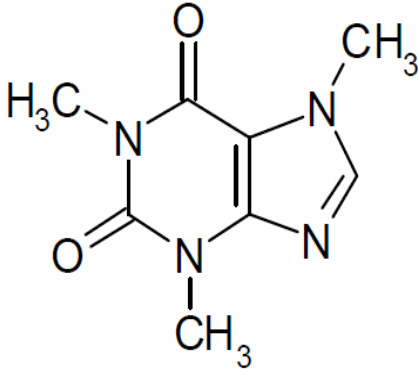
Bir tane azot atomu içeren iki karbon halkası ve buna bağlı olarak dört karbon halkasından oluşmuş steroid yapısı içerirler. Steroidal alkaloitler, steroid çekirdeği yada steroid iskeleti denilen tetra siklik (4 halkalı) triterpen bileşikler içerirler. Bazı steroidal alkaloitler seker molekülü içerirler ve bu tür alkaloitler “alkaloidal glikozitler” olarak incelenirler (Seker+Steroidal alkaloit). Patlıcangiller familyasındaki (*Solanaceae*) bazı solanum (köpeküzümü) türleri kompleks olarak alkaloidal glikozitler içerirler. Buna örnek olarak solanin verilebilir. Zambakgiller familyasının (*Liliaceae*) bazı türlerinde de benzer alkaloitlere rastlanılır. Bazı steroidal alkaloitler 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 alkaloit imha olmaz bu nedenle patatesler dikkatli soyulmalıdır (Armstrong, 1998).



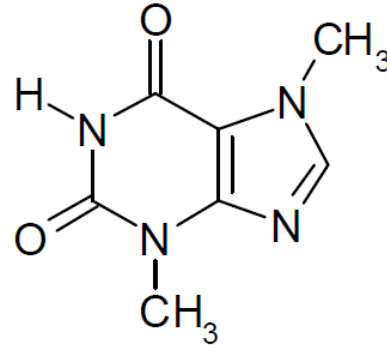
Şekil 2.16. Solanin

### 2.2.8. Purin alkaloidler

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



Şekil 2.17. *Kafein*

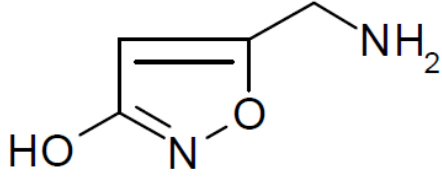


Şekil 2.18. *Teobromin*

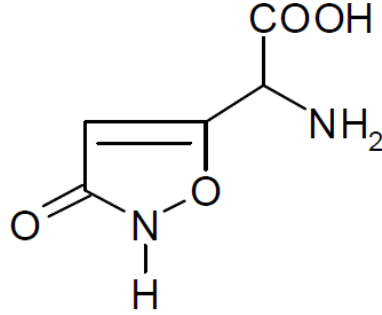
### 2.2.9. Muskarin alkaloidler

Oksijen ve azot atomu içeren tek halkalı bileşiklerdir. Bu tür alkaloidler arasında bir amino asit olan ibotenik asitten türeyen müsimol ve gruba adını veren muskarin vardır. Müsimol fly agaric (*Amanita muscaria*) denilen mantar türünde bulunur. 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 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. 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 karin

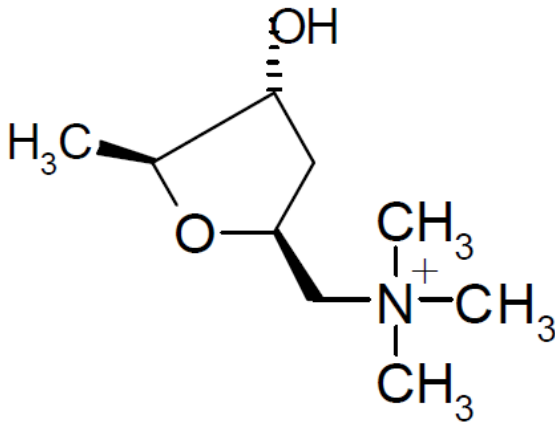
ağrısı, kusma ve diyare görülebilir. Bu etkiler 10-15 saat sonra derin bir uyku ile son bulur. Kişi uyandıığında genellikle hiçbir şey anımsamaz (Mat 1997).



Şekil 2.19. İboneik Asit



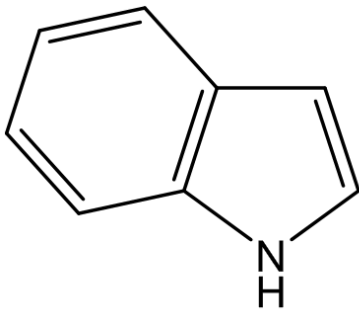
Şekil 2.20. Müsimol



Şekil 2.21. Muskarin

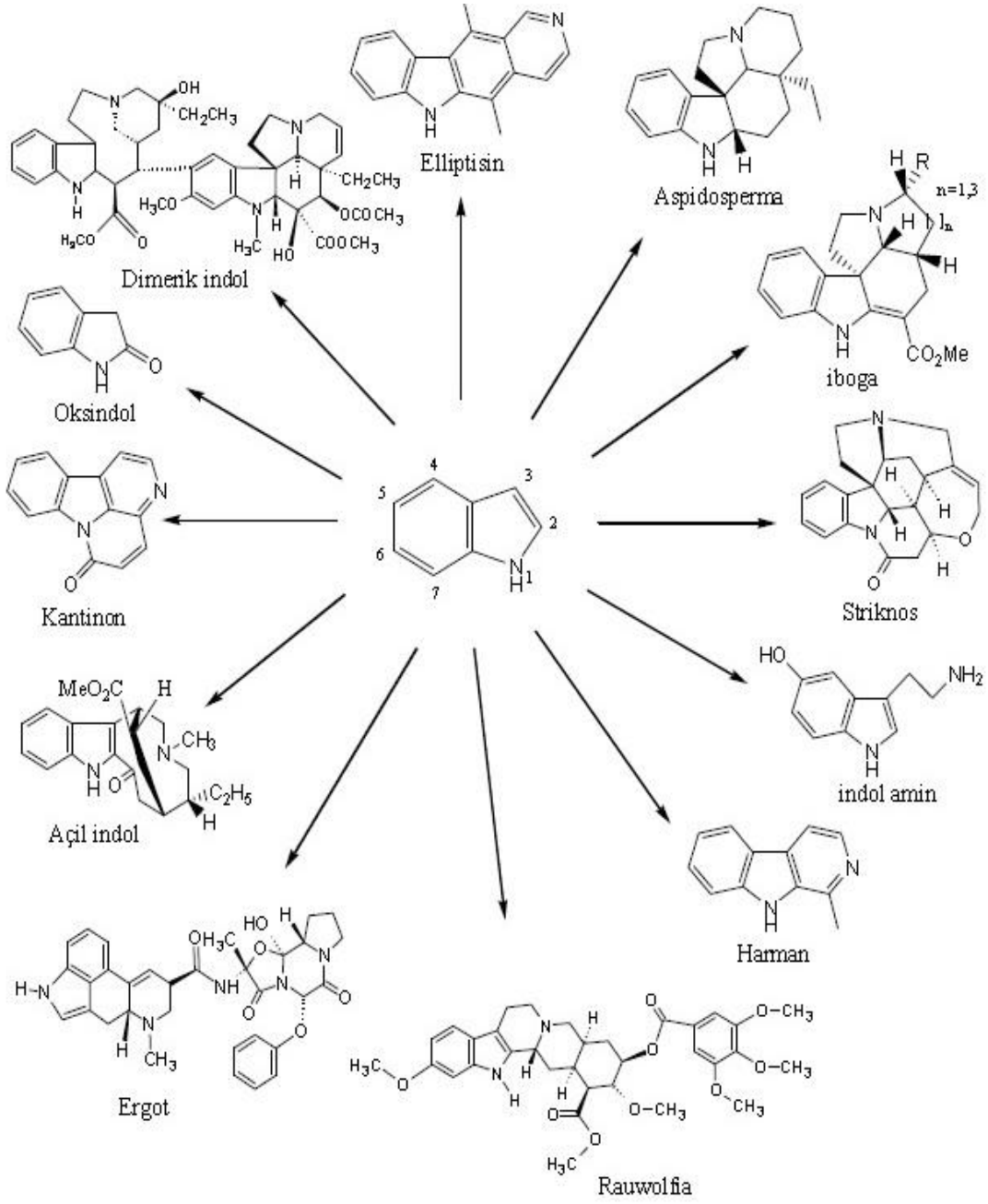
### 2.2.10. Indol alkaloitler

Indol alkaloitleri kimyasal yapıları ve farmakolojik etkileri ile dikkat çeken önemli bir alkaloit grubudur. *Rauwolfia*, *aspidosperma*, *striknos* ve *vinka* bitki türlerinde farklı indol alkaloitleri bulunmaktadır. 4100 den fazla indol alkaloitü bilinmektedir.İndol alkaloitlerinin ana iskeletini oluşturan 1H-İndol bileşiği bir pirol ve bir benzen halkasından oluşur.



Şekil 2.22. 1H-İndol

İndol halkasına bağlı grupların çeşitlilik göstermesiyle alt gruplara ayrılırlar.



Şekil 2.23. İndol alkaloid çeşitleri



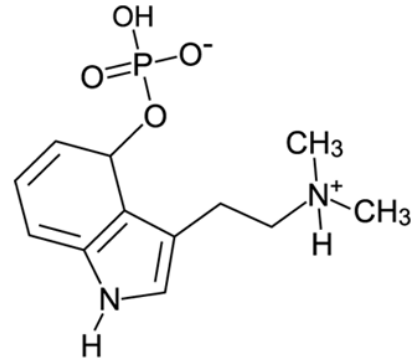
### 2.2.10.1. Indol aminler

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 pıhtılaşmasından düzenli kalp atışlarına, vücut ısısının düzenlenmesine, bellek işlevlerine, uykuya geçişe, yeme bozukluklarına kadar birçok bedensel, duygusal-davranışsal süreçte etkili olan serotonin, depresyon, kaygı bozuklukları, şiddet davranışları, şizofreni, alkol bağımlılığı, oburluk, mevsime bağlı duygusal bozukluk, migren gibi birçok rahatsızlıkta önemli bir rol oynar. Serotonin ayrıca vücudun biyolojik saatini düzenleyen melatoninin de öncülüdür.

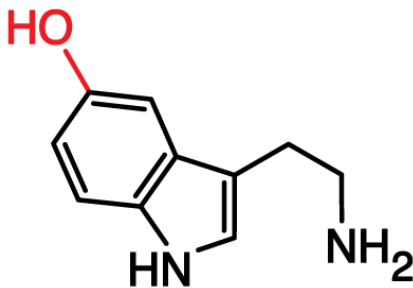
*Psilosibin*, *Psilocybe semilanceata* mantarından izole edile ilk fosforlu indol bileşiğidir. Kimyasal yapısı, beyin tarafından salgılanan serotonin maddesine çok benzer. *Psilosibin*, vücutta psilosine dönüşür ve merkezi sinir sistemi üzerine etki eder. Halüsinojen etki yapan *psilosibinin* bağımlılık yaratıcı etkisi yoktur.



Şekil 2.24. *Psilocybe semilanceata*



Şekil 2.25. *Psilosibin*



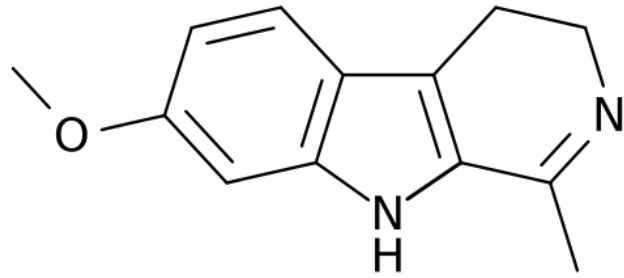
Şekil 2.26. *Serotonin*

### 2.2.10.2. Harman tipi alkaloitler

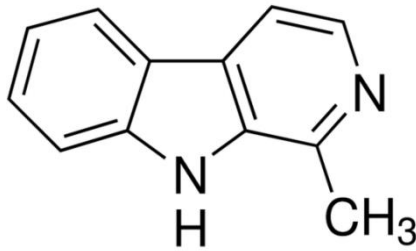
Harman alkaloitleri,  $\beta$ -karbolin türevi bileşiklerdir. Bu alkaloitler, eskiden beri çeşitli tedavilerde kullanılan *peganum harmala* bitkisinin tohumlarından elde edilir. *Harman* ve *harmalin*, bu sınıfın en önemli bileşikleridir. Eskiden zehirlenmelere, yılan sokmalarına karşı panzehir olarak 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).



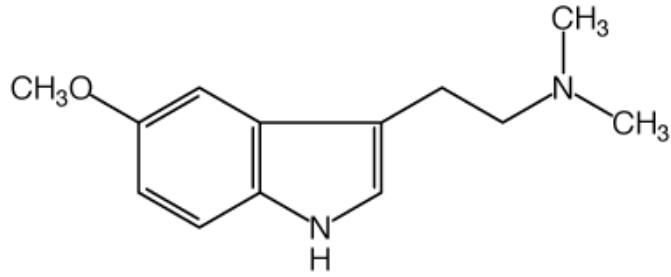
Şekil 2.27. *Peganum Harmala*



Şekil 2.28. *Harmalin*



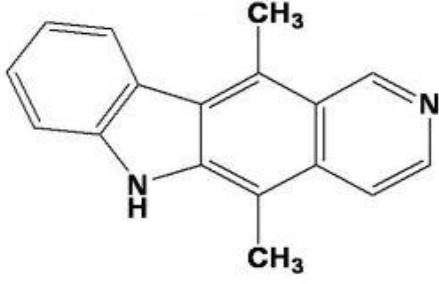
Şekil 2.29. *Harman*



Şekil 2.30. *Harmin*

### 2.2.10.3. Elliptisin tipi indol alkaloitler

*Elliptisin* ve türevlerinin anti tümör 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).



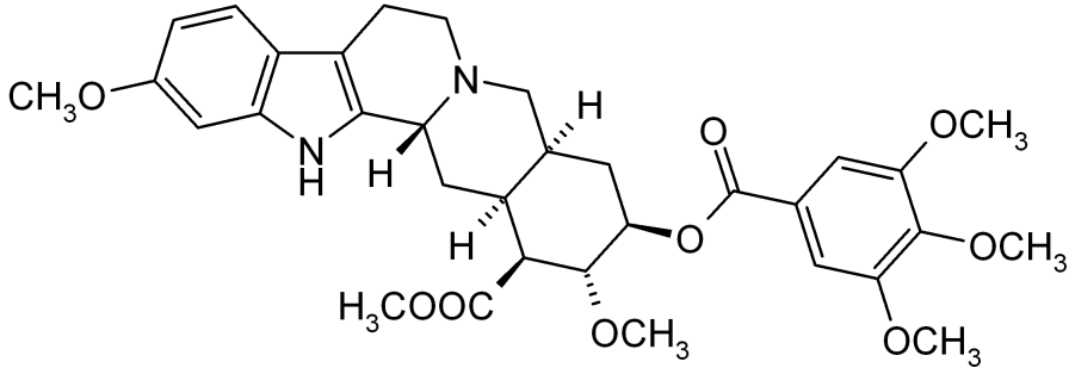
Şekil 2.31. *Elliptisin*

#### 2.2.10.4. *Rauwolfia* türü indol alkaloidler

*Rauwolfia* alkaloidleri, Afrika'da ve Hindistan'da yüzyıllar boyu yılan ısırıklarına karşı panzehir olarak kullanılmıştır. Ayrıca mide ağrıları, ateş, kusma ve baş ağrılarının tedavisinde de bu alkaloidlerden yararlanılmıştır. Asya'da yetişen *Rauwolfia serpentina* bitkisinin köklerinden elde edilen bu alkaloidler, içerdikleri etkili maddeler sayesinde tansiyon düşürücü ve sakinleştirici olarak da kullanılmaktadır. Bu grupta yer alan *reserpin* alkaloidi, sinir sisteminin ileti maddelerinin (adrenalin, serotonin) depolanmasını önleyerek tansiyonu düşürür ve nabızda bir yavaşlama meydana getirir.



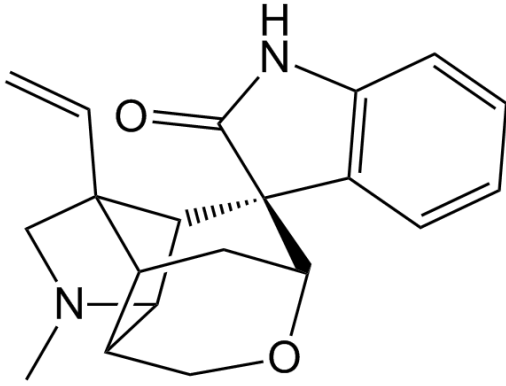
Şekil 2.32. *Rauwolfia Serpentina*



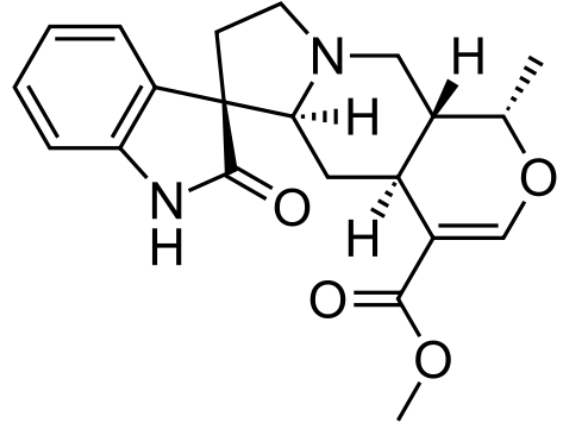
Şekil 2.33. *Reserpin*

#### 2.2.10.5. Oksindol tipi indol alkaloidler

Bu grup alkaloidler, laktam halkasına sahip oksindolden türemişlerdir. Merkezi sinir sistemi uyarıcısı olan *gelsemin* ve lokal anesteziye etkiye sahip *mitrafilin*, bu grup alkaloidlerin en önemlilerindedir.



Şekil 2.34. *Gelsemin*



Şekil 2.35. *Mitrafilin*

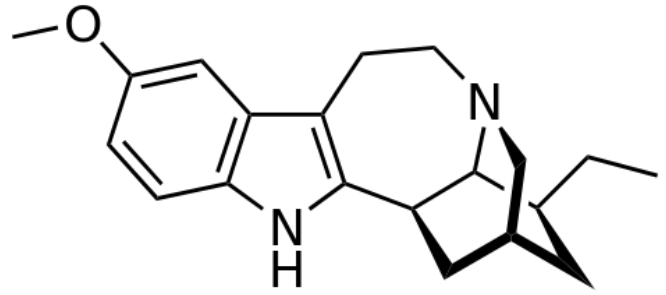
#### 2.2.10.6. Ibogamin tipi indol alkaloidler

Iboga alkaloidleri, indol ile kaynaşık bir izoküniklidin halka sistemine sahiptir. Bu alkaloidler, adını *tabernanthe iboga* isimli bodur ağaçlardan almıştır. Bu ağacın köklerinden izole edilen ekstraktlarda % 6 oranında *ibogain* alkaloidi bulunur. *İbogain*, merkezi sinir sistemi uyarıcısıdır. Büyük dozları, solunumun durmasına ve felce neden olur. Eroin, kokain

ve alkol bağımlılığı tedavisinde kullanılan son derece etkili bir maddedir. İleri düzeyde kendine güven ve aşırı farkındalık hallerine neden olduğundan, depresyon tedavisinde de etkilidir.



Şekil 2.36. *Tabernaemontana iboga*



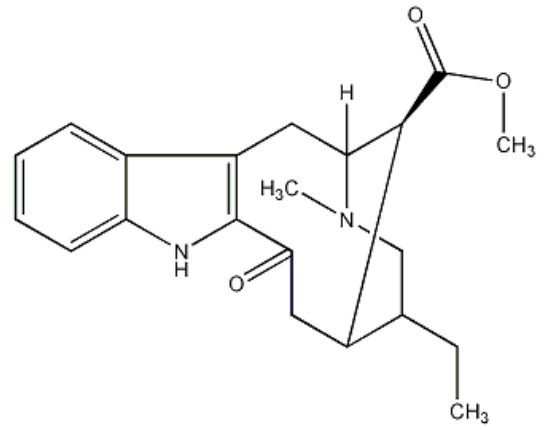
Şekil 2.37. *Ibogain*

#### 2.2.10.7. Açıl indol tipi alkaloidler

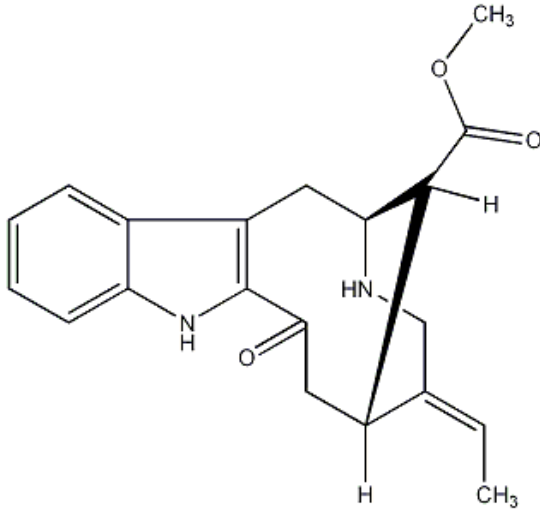
*Apocynaceae* familyasındaki bitkilerden *ervatamiya*, *tabernaemontana*, *voacanya*, *peschiera*, *gabunia*, *ochrosia* ve *vinca* türlerinden izole edilen bu tip alkaloidlerden en önemlileri *tabernaemontanie* ile stereoizomeri *dregamine* ve *perivine* ile stereoizomeri *vabasine* alkaloidleridir.



Şekil 2.38. *Ervatamiya*



Şekil 2.39. *Dregamine*



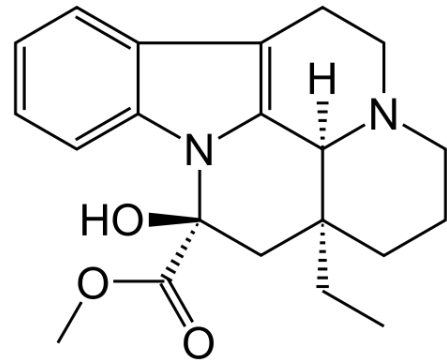
Şekil 2.40. *Perivine*

#### 2.2.10.8. Kantinon tipi indol alkaloitler

Farmakolojide geniş bir kullanım alanı olan *vinkamin*, bu grubun en önemli alkaloitlerindedir. Pervane çiçeğinden elde edilebilen bu alkaloit kalp-damar sistemi hastalıklarında tansiyon düşürücü olarak kullanılır.



Şekil 2.41. *Pervane Çiçeği*



Şekil 2.42. *Vinkamin*

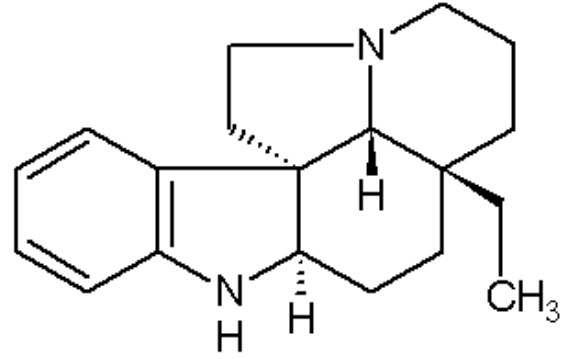
#### 2.2.10.9. Aspidosperma tipi indol alkaloitler

Aspidosperma alkaloitleri 250'nin üzerinde üyesi bulunan ve *Apocynaceae* bitki ailesinin türlerinden ( batı hint yasemini) izole edilen indol sınıfı bileşiklerdir (Saxton, 1998). Yapısal olarak en basit aspidosperma alkaloitleri, *aspidospermidin* ve *aspidospermindir*. Bu bileşikler, pentasiklik halka yapıları ve dört asimetrik karbon atomuna sahip olmaları ile

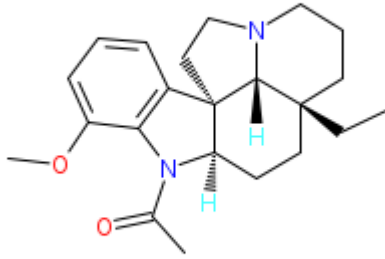
tanınmaktadır. Aspidosperma alkaloidleri tıpta nefes darlığı tedavisinde, özellikle de amfizem ve astım ilaçlarının bileşiminde kullanılır.



Şekil 2.43. Batı Hint Yasemini



Şekil 2.44. Aspidospermidin



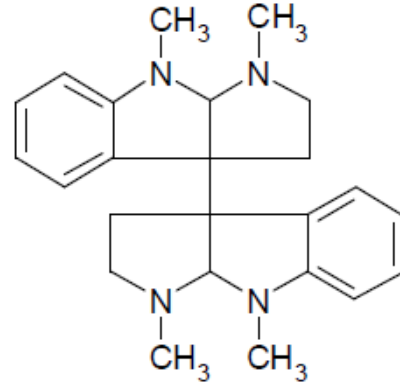
Şekil 2.45. Aspidospermin

#### 2.2.10.10. Dimerik tip indol alkaloidler

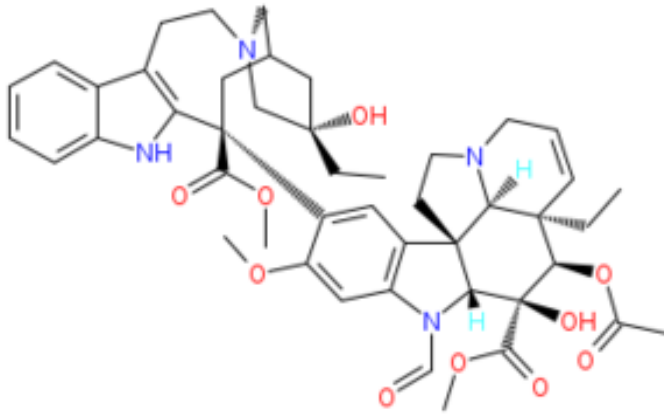
Dimerik yapılar genellikle iki indol, iki dihidroindol, bir indol ile bir dihidroindol ya da bir indol ile bir indolin yapısındaki moleküllerin C-C veya C-N bağlarıyla birbirlerine bağlanmasıyla oluşmuşlardır. En önemlileri *vincarosea*'dan izole edilen ve kemoterapi de kullanılan *leurocristine* ve *folicanthine*'dir.



Şekil 2.46. *Vincarosea*



Şekil 2.47. *Folicanthine*



Şekil 2.48. *Leurocristine*

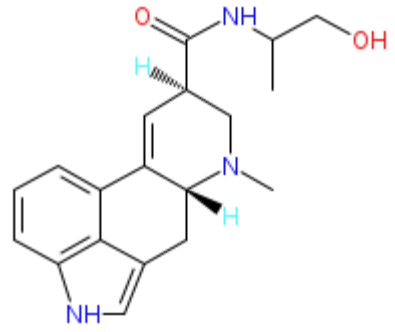
#### 2.2.10.11. Ergot tipi indol alkaloitler

Ergot alkaloitleri, 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* alkaloitlerinden kaynaklanan bu hastalık önce halüsinasyonlara, zaman içinde de el ve ayaklara giden kanın engellenmesiyle kangrene sebep olur. Ergometrin, ergotoksin ve ergotamin bileşikleri, ergot tipi alkaloit sınıfında yer alırlar.

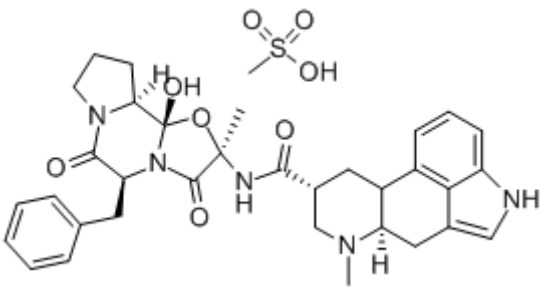




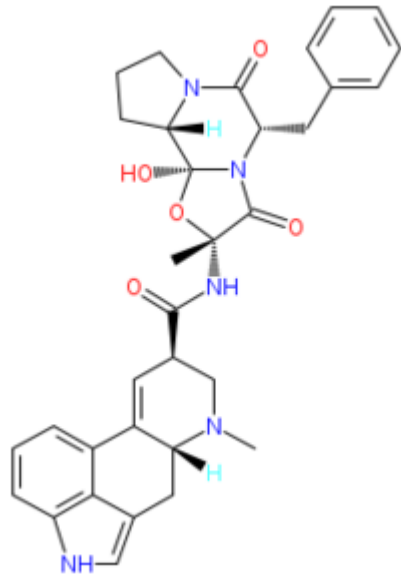
Şekil 2.49. Çavdar üzerinde yaşayan  
"Claviceps purpurea" cinsi mantar



Şekil 2.50. Ergometrin



Şekil 2.51. Ergotoksin



Şekil 2.52. Ergotamin

## 2.2.10.12. Strychnos Türü Indol Alkaloitler

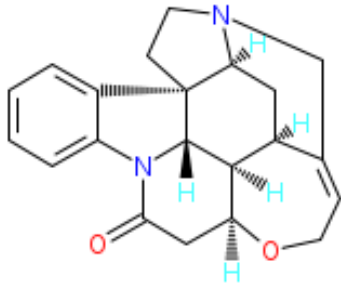
Striknos tipi alkaloitler, Loganiaceae familyasında yer alan, ana vatanı güneydoğu Asya olan ve her mevsim yeşil kalan bir ağacın tohumlarından elde edilen alkaloit grubudur. Merkez sinir sistemi üzerindeki uyarıcı etkisi nedeniyle gerek tedavi gerekse zehir bilimi (toksikoloji) bakımından büyük önem taşır. Striknin, *strychnos nux-vomica* bitkisinin tohumlarından elde edilen tatlı acı, kokusuz, beyaz kristallere sahip olan alkaloitlerdir (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.



Şekil 2.53. *Strychnos nux-vomica*



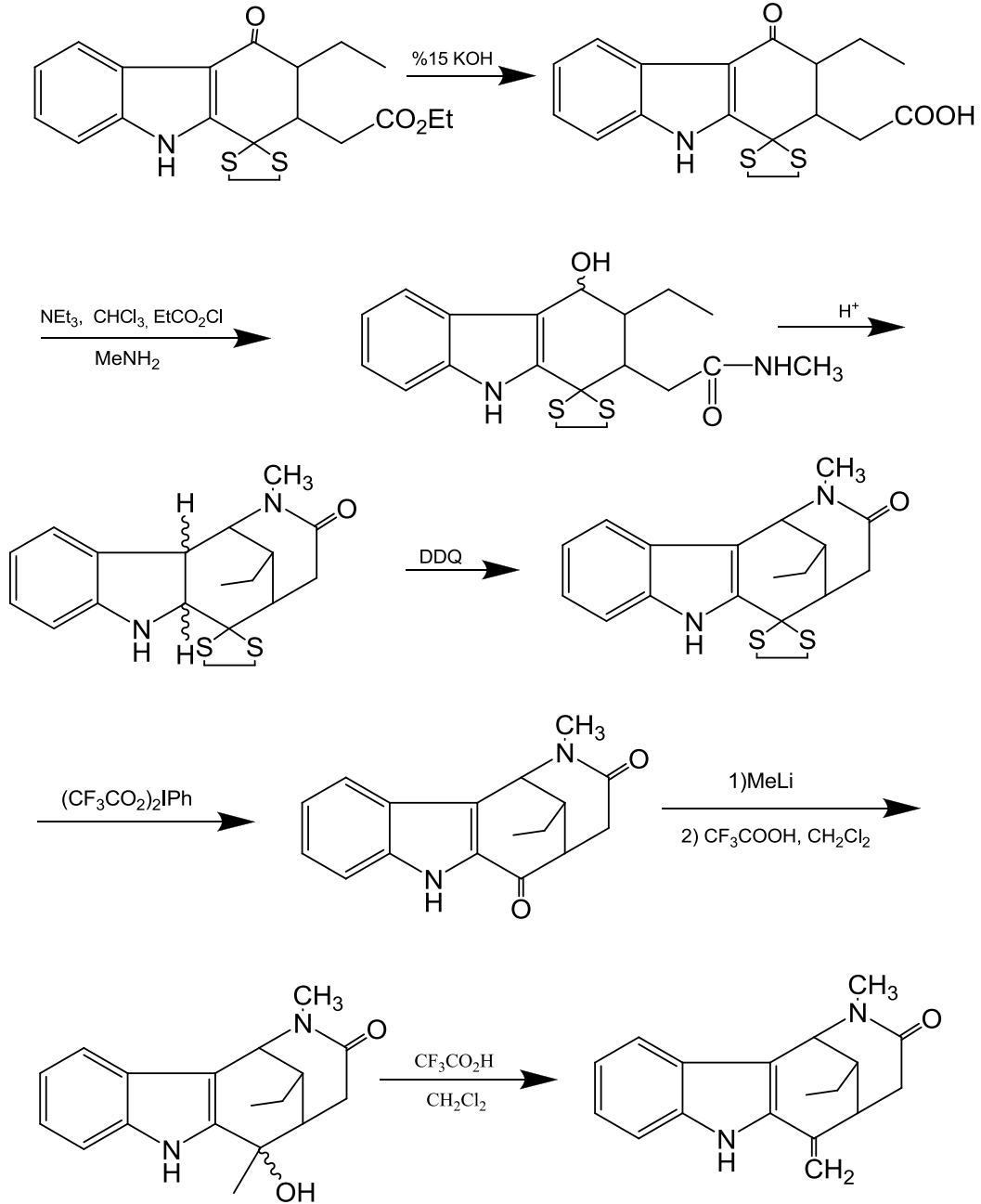
Şekil 2.54. *Strychnos nux-vomica*  
bitkisinin tohumları



Şekil 2.55. *Stiknin*

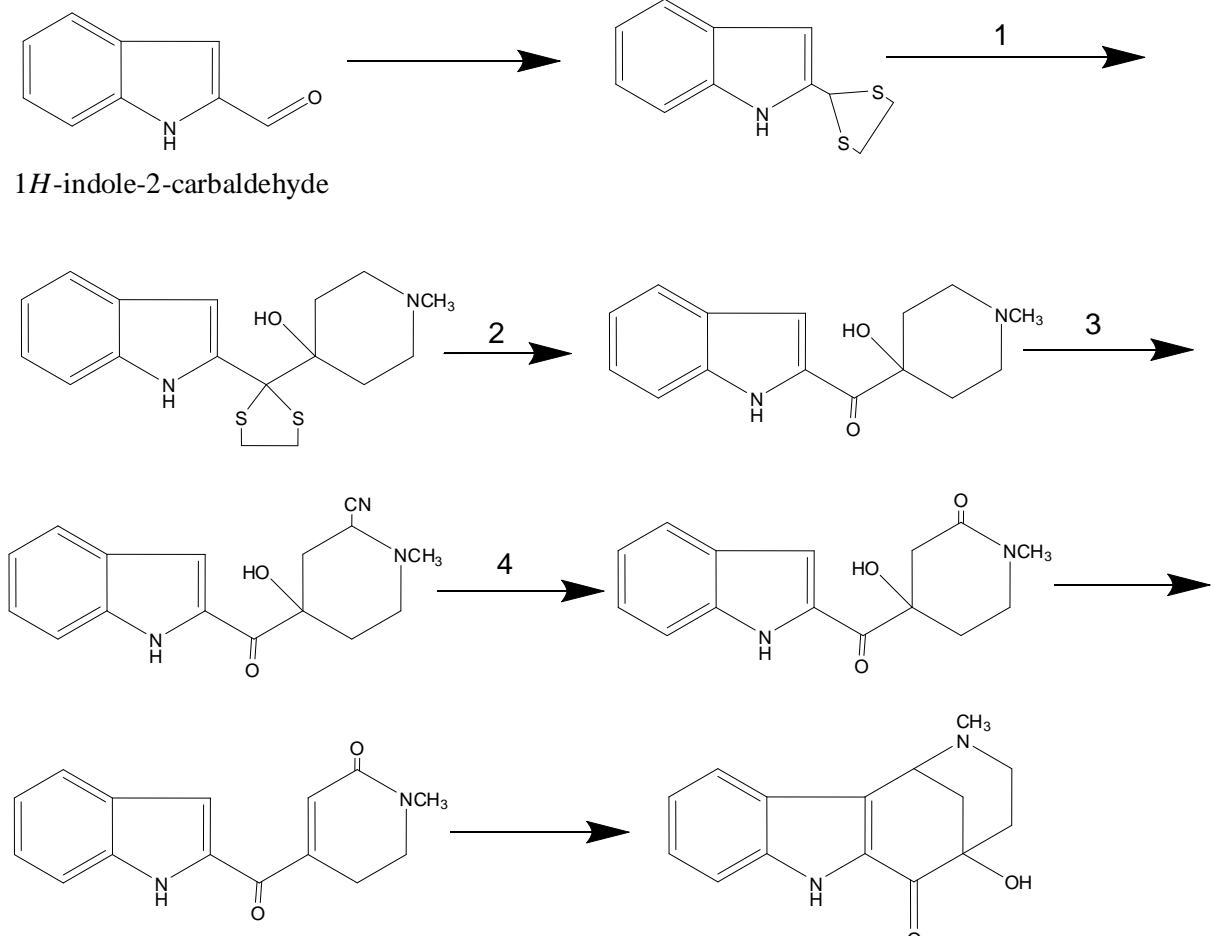
### 2.3. Strychnos Alkaloitleri ve Deethylasycarpidone Sentezi Üzerine Çalışmalar

S.Patır ve N.Uludağ (2009) yaptıkları çalışmada uleine alkaloitinin sentezi için yeni bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu çalışmadaki en önemli basamak asit halkalaşması şeklinde bilinen D halkasının oluşum basamağıdır.



Şekil 2.56. Uleine sentez şeması

Rubiralta ve ark. yaptıkları çalışmada Polonovski reaksiyonunu kullanarak elde ettikleri maddeyi asit halkalaşmasıyla bağlayarak 1-metil-15-hidroksi-20- deetildasikarpidon sentezlemiştir. (Rubiralta ,Torrents ve Palet 1989 )



1) a- n-BuLi,THF, b- 1-metil-4-piperidonol,THF, 2) a-85% MCPBA,CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, b-HCl,THF, 3) MCPBA,TFAA,KCN-H<sub>2</sub>O 4) AcOH

Şekil 2.57. 1-metil-15-hidroksi-20- deetildasikarpidon sentez şeması

### 3. MATERYAL ve YÖNTEM

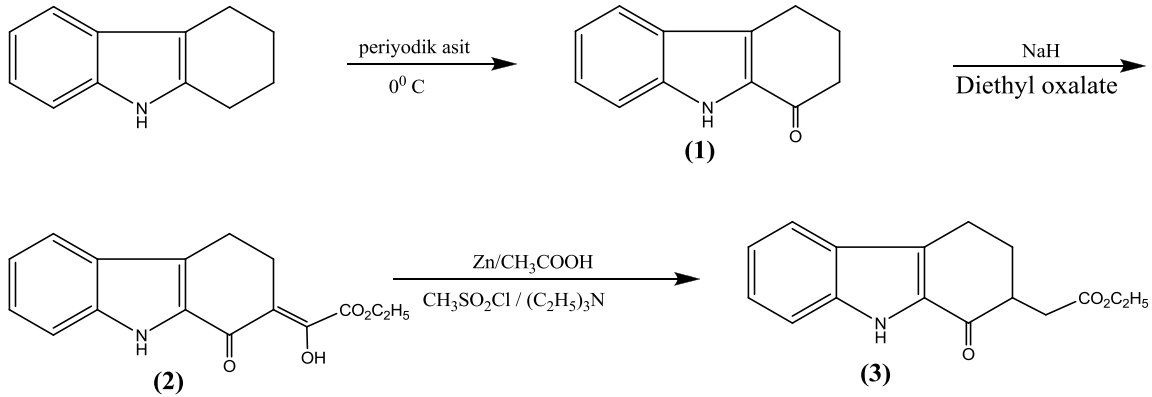
#### 3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deethylasycarpidone sentezi için başlangıç maddesi olarak 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole kullanılmıştır. Kullanılan diğer kimyasallar: Periodic asit, Metanol, Tetrahidrofuran, Sodyum Karbonat, Kloroform, Sodyum Sülfid, Etilasetat, Sikloheksan, Sodyum Hidrür, Diethyloxalate, Diklorometan, Hidroklorik asit, n-Hegzan, Dietiler, Triethylamine, Metanesulfonyl chloride, Çinko katası, Asetikasit, Sodyum Hidroksit, magnezyum sülfat, 1,2 etandiol, triflorometansülfonat, potasyum hidroksit, etilkloroformat, metilamin, 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone(DDQ), 1,4-dioxane, etil bromoasetat, asetonitril, [bis(trifluoroacetoxy)iodo] benzen, sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminumhydride (Red-Al), mangan(IV) oksit, aseton, silica jel (kolon kromatografisi için ), TLC içinde Silica gel 60 F<sub>254</sub> kullanıldı.

#### 3.2. Kullanılan Cihazlar

<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-NMR spektrumları, 400 MHz'de Bruker 400 spektrometre üzerinde kaydedildi. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C spektrumları 25<sup>0</sup>C ' de CDCl<sub>3</sub> ve DMSO-d<sub>6</sub> 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<sub>f</sub> değerleri Desega Minuvis UV lambası kullanılarak tayin edilmiştir.

#### 3.3. Ethyl 2-(1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)acetate' nin sentezi



Şekil 3.1. Ethyl 2-(1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)acetate (3) nin farklı bir yöntemle sentez şeması

### 3.3.1. 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-one (1) sentezi

2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole (58,5 mmol) THF içerisinde çözüldü. Daha sonra 0<sup>0</sup> C'ye kadar soğutuldu. İstenilen sıcaklığa gelindiğinde, üzerine Periyodik asit (117mmol) metanol-su (1:1)(200 ml) karışımında ilave edildi. 2 saat buz banyosunda 2 saat de oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra metanol uzaklaştırıldı. % 10'luk Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve kloroform ile ekstraksiyon yapıldı . Kloroform fazında kalan maddeye % 5'lik Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ilave edilerek tekrar ekstarksiyon yapıldı ve kloroformlu faz alındı. Kloroform da uzaklaştırılarak, etilasetat ile kolon kromatografisi yapıldı. Etil asetat uzaklaştırılarak siklohegzan ile çöktürüldü.(7,98 g %80 verim) E.n. 140<sup>0</sup> C TLC R<sub>f</sub>: 0,24 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> )

### 3.3.2. (Z)-ethyl-2-hydroxy-2-(1-oxo-3,4-dihydro-1H-carbazol-2(9H)-ylidene)acetate(2)

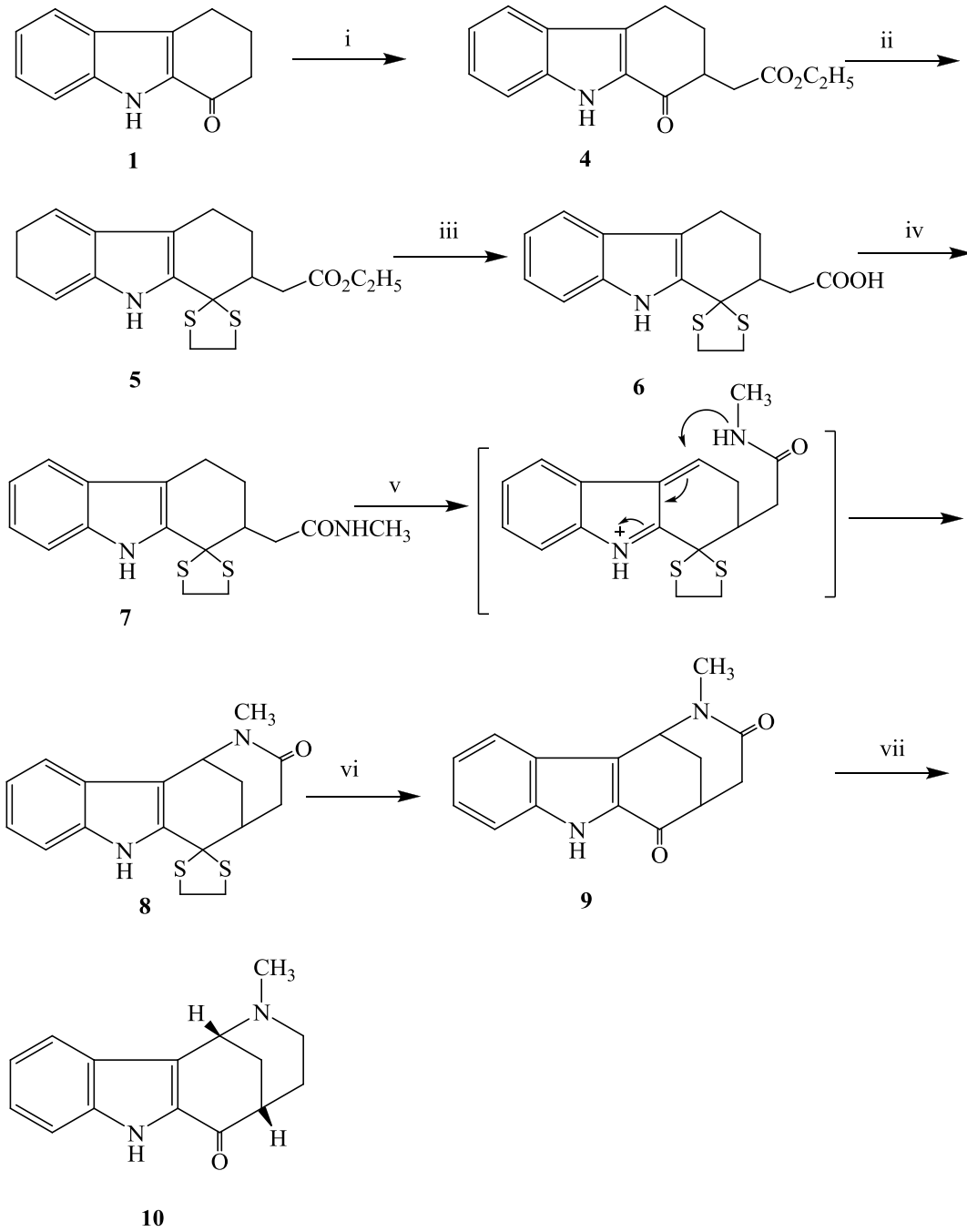
#### sentezi

1 nolu bileşik (54 mmol) THF de çözüldü. Yağ banyosunda 60<sup>0</sup>C ' de ısıtmaya başlandı. Üzerine yavaş yavaş NaH (% 60'lık 108 mmol) ilave edildi. Reaksiyon azot ortamında yürütüldü. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 'de yapılan TLC de tuz oluşumu gözlemlendikten sonra deetilokzalit (76,78 mmol) ilave edildi. Reaksiyon bittikten sonra buz atılarak soğutulan %10'luk HCl içerisine yavaş yavaş ilave edildi. Etilasetat ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Organik faz alındıktan sonra etilasetat uzaklaştırılarak dietileter ile çöktürüldü. (13,09 % 85 verim) E.n.130<sup>0</sup>C

### 3.3.3. Ethyl 2-(1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)acetate (3) sentezi

2 nolu bileşik(28,07 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ' de çözüldü. Buz banyosunda 0<sup>0</sup> C 'ye kadar soğutuldu. Daha sonra üzerine trietilamin (56,14 mmol) ilave edildi. 10 dk sonra metansülfonilklorid (56,14 mmol) ilave edilerek reaksiyon azot atmosferinde sürdürüldü. 2 saat sonra oda sıcaklığında 14 saat boyunca reaksiyon devam ettirildi. Daha sonra çözücü tamamen uzaklaştırıldıktan sonra kalan katı madde THF de çözüldü. 0<sup>0</sup>C de Zn ( 12,5 g) ve asetik asit (20ml) ilave edildi. 1 saat bu sıcaklıkta karışıktan sonra oda sıcaklığında 4 saat boyunca karışmaya bırakıldı. Reaksiyon bittikten sonra % 10'luk NaOH ve etilasetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz alınarak üzerine magnezyumsülfat ilave edildi ve süzüldü. Etilasetat uzaklaştırıldı ve deetileterde çöktürüldü.(5,66 g % 75 verim) E.n. 115-117<sup>0</sup>C. TLC R<sub>f</sub> : 0,77(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> )

### 3.4. Deethylasycarpidone sentez çalışması



i)  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ , NaH ii)  $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ , Zn-Triflate iii)  $\text{KOH}:\text{CH}_3\text{OH}$  (1:1)  
 iv)  $\text{ClCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ , TEA,  $\text{NH}_2\text{CH}_3$  v) DDQ vi)  $(\text{CF}_3\text{CO}_2)\text{IPh}$  vii)  $\text{Rh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ ,  $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$

Şekil 3.2. Deethylasycarpidone sentez şeması

### 3.4.1. Ethyl 2-(1-Oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl) acetate (4) sentezi

20.0 g (107 mmol) **1** nolu bileşik 250 mL 1,4-dioxane çözüldü, çözelti üzerine 8.33 g (107 mmol) sodyum hidrür azar azar ilave edildi, Karışım azot gazı altında oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Daha sonra çözeltinin üzerine 27.04 g (162 mmol)etil bromoasetat eklendi ve 22 saat 100 °C de geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım soğutuldu ve buz ve 250 mL 10% hidroklorik asit eklendi ve etil asetat ile çalkalandı. Organik çözücü susuz magnezyum sülfat ile kurutuldu, çözücü rotary evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra, diklormetanda kolon kromatografisi yapıldı, yağimsı madde dietil eterde kristallendirildi. 23.4 g (% 80 verim ) beyaz katı madde elde edildi. E. n. 115-117 °C. TLC R<sub>f</sub>: 0.77 (etil asetat).

Hesaplanan C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>: C, 70.83; H, 6.32; N, 5.16. Bulunan: C, 70.78; H, 6.35; N, 5.19.

### 3.4. 2. Ethyl 2-(2,3,4,9-tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan-2-yl]-2-acetate (5) sentezi

10.0 g (36.88 mmol) **4** nolu bileşik 250 mL diklormetanda çözüldü, çözelti üzerine 8.70 g (36.88 mmol) zinc trifluoromethanesulfonate ve 8.70 g (92.0) ethandithiyol ilave edildi. Karışım 20 saat geri soğutucu altında kaynatıldı, daha sonra soğutuldu ve 10% potasyum hidroksit ile birkaç kez çalkalandı. Organik faz susuz magnezyum sülfat ile kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldıktan sonra koyu kahve renkli yağimsı madde etil asetat/diklor metan (1:1) ile kolon kromatografisi yapıldı. Yağimsı ürün sikloheksan-dietil eter ile kristallendirildi. 8.4 g (%66 verim) ürün elde edildi, E. n. 135-137 °C. TLC R<sub>f</sub> : 0.56 (dichloromethane).

Hesaplanan C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C, 62.21; H, 6.09; N, 4.03. Bulunan: C, 62.25; H, 6.12; N, 4.07.

### 3.4.3. 2,3,4,9-Tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan-2-yl]-2-acetic Acid (6) sentezi

6.0 g (17.0 mmol) **5** nolu bileşik 50 mL 20% potasyum hidroksit (metanol-su, 1:1) oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Daha sonra çözücü uzaklaştırıldı 50 mL 10% hidroklorik asit ile muamele edildikten sonra diklormetan ile çalkalandı. Organik faz susuz magnezyum sülfat ile kurutuldu ve çözücü rotary evaporatörde uzaklaştırıldı. Yağimsı ürün dietil eterde kristallendirildi 4.30 g, (%78 verim) ürün elde edildi, E. n. 225-227 °C.

Hesaplanan C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C, 60.16; H, 5.36; N, 4.38. Bulunan: C, 60.20; H, 5.32; N, 4.41.



#### **3.4.4. N-Methyl{2,3,4,9-tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan]-2-yl}-2-acetamide (7) sentezi**

4.0 g (13.0 mmol) **6** nolu bileşik 2.93 g(29.0 mmol) trietilamin ve 100 mL kloroformda çözüldü ve tuz –buz banyosu ile-10 °C de 4 saat magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Daha sonra 10 mL 40% methylamine eklendi ve oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım 100 mL soğuk 10% sodyum hidroksit içerisine döküldü ve kloroforma ile çalkalandı. Organik faz susuz magnezyum sülfat ile kurutulduktan sonra kloroform ile kolon kromatografisi yapıldı, dietil eter- *n*-hekzan (1:1) da kristallendirildi, 3.23 g (%76 verim) ürün elde edildi, E. n. 210-212 °C.

Hesaplanan C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>: C, 61.41; H, 6.06; N, 8.43. Bulunan: C, 61.37; H, 6.01; N, 8.48.

#### **3.4.5. 2-Methyl-6,6-ethylenedithio-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-2-azocino[4,3-b]indole-3-one (8) sentezi**

3.0 g (9.0 mmol) **7** nolu bileşik azot gazı atmosferi altında 50 mL tetrahidrofuran da çözüldü. Karışıma 3.07 g (13.0 mmol) DDQ (2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) ilave edildi ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Daha sonra karışım 100 mL 10% sodyum hidroksit içerisine döküldü. Diklormetan ile çalkalandı ve susuz magnezyum sülfat ile kurutulduktan sonra etil asetat/aseton/trietilamin (75:25:7) ile kolon kromatografisi yapıldı.Yağimsı ürün dietileterde kristallandırıldı 2.42 g (%81 verim) ürün elde edildi, E. n. 278-280 °C. TLC R<sub>f</sub> : 0,57 [etil asetat/ aseton/trietilamin (75:25:7)].

Hesaplanan C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>: C, 61.79; H, 5.49; N, 8.48. Bulunan: C, 61.82; H, 5.53; N, 8.43.

#### **3.4.6. 2-Methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-2-azocino[4,3-b]indole-3,6-dione (9) sentezi**

2.0 g (6.0 mmol) **8** nolu bileşik 60 mL asetonitril-su (8:2) karışımında çözüldü, bunun üzerine 3.0 g (7.0 mmol) [bis(trifluoroacetoxy)iido]benzene ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldıktan sonra 10% potasyum hidroksit üzerine döküldü ve etil asetat ile çalkalandı. Organik faz susuz magnezyum sülfat ile kurutulduktan sonra çözücü rotary evaporatörde uzaklaştırıldı. Yağimsı ürün kloroform-aseton (2:1) de kolon kromatografisi yapıldı. Dietil eterde kristallendirildi 1.26 gr 1.26 g (%82 verim) ürün elde edildi. E. n. 145-157 °C. TLC R<sub>f</sub>: 0.46 (ethyl acetate).

Hesaplanan C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 70.85; H, 5.55; N, 11.02. Bulunan: C, 70.81; H, 5.59; N, 11.07.

### 3.4.7. 20-Deethylasycarpidone (10) sentezi

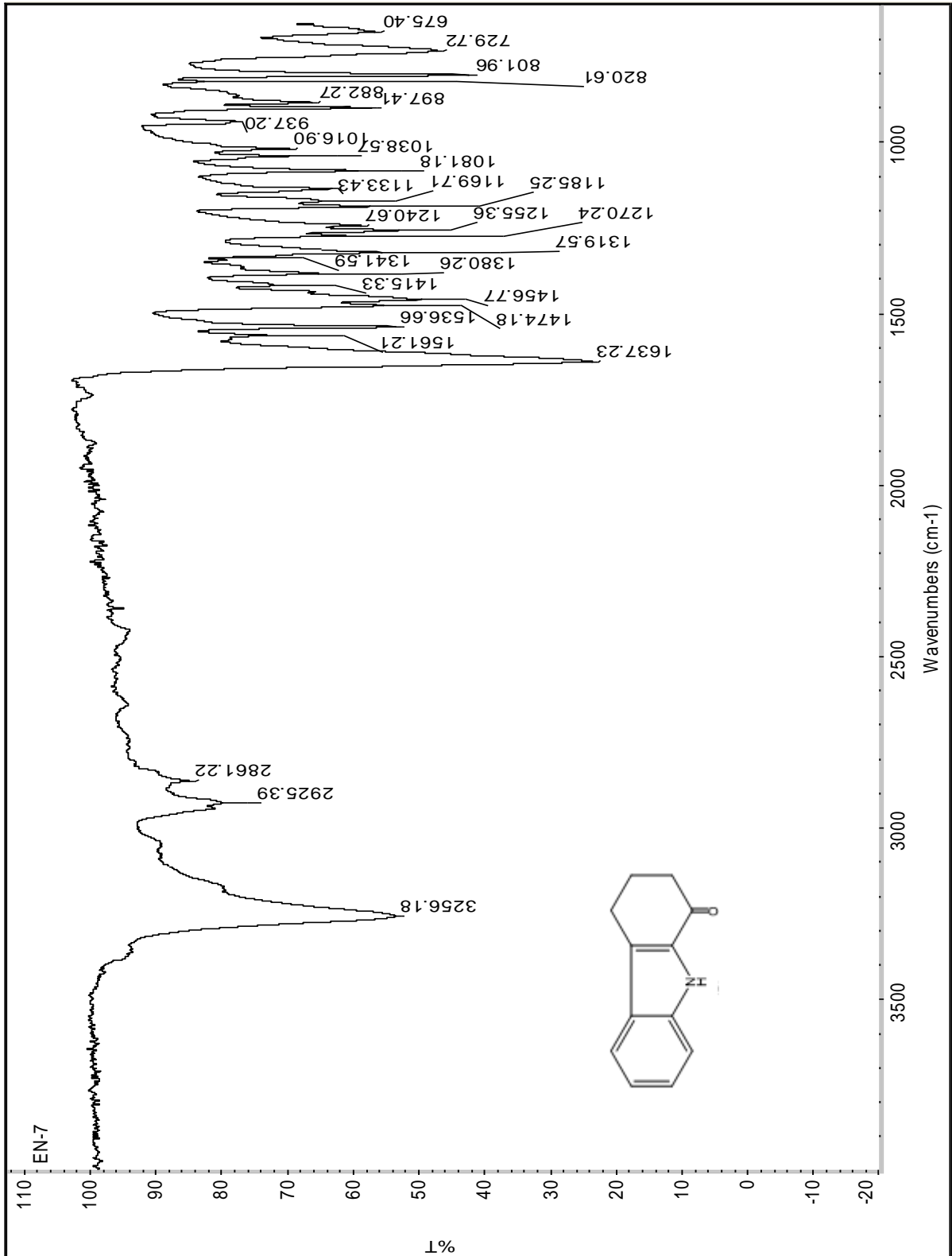
1 g (4.0 mmol) **9** nolu bileşik ve 0.36 g (0.4 mmol) tris(trifenilfosfin) rodyum (I) karbonil hidrit 50 mL tetrahidrofuranda çözüldü daha sonra üzerine 0.10 g (0.4 mmol) difenilsilan eklendi. Karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra 1N HCl ve deetil eter ile çalkalandı. Sulu faz % 15'lik NaOH ile bazikleştirildi ve etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz magnezyum sülfat ile kurtuldu çözücü uçuruldu, yağimsı ürün *n*-hekzanda kristallendirildi. 0.87 g (%92 verim) ürün elde edildi.

E. n. 212-214 °C, TLC  $R_f = 0,21$  (etil asetat)

Hesaplanan  $C_{15}H_{16}N_2O$ : C, 74.97; H, 6.71; N, 11.16. Bulunan: C, 74.93; H, 6.67; N, 11.21.

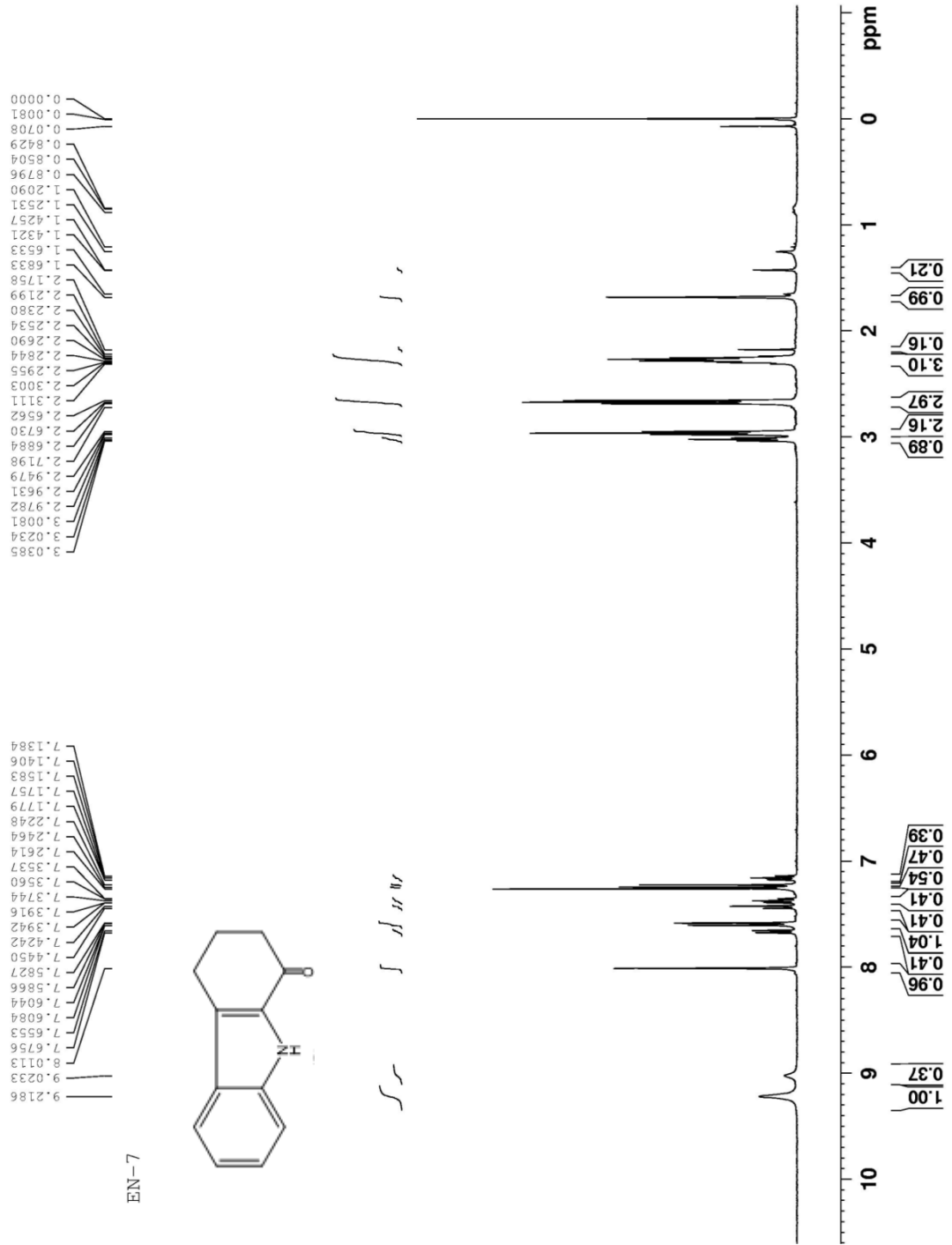
## 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

### 4.1. 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-one (1) bileşiminin spektrumları



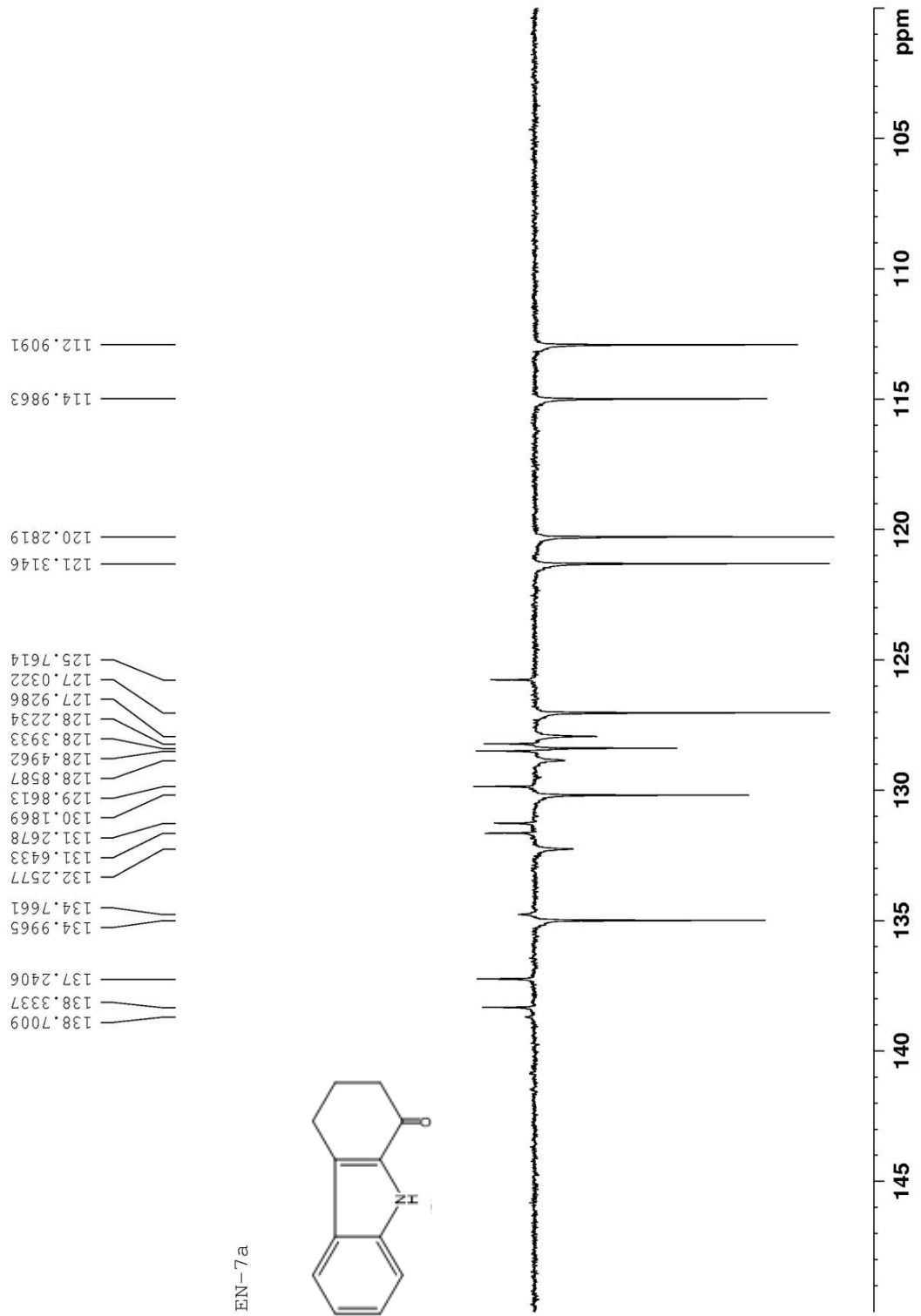
Şekil 4.1. 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-one (1) bileşiminin FTIR spektrumu

IR: 3254, 2971, 1728, 1642 cm<sup>-1</sup>



Şekil 4.2. 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-one (1) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.21-2.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) , 2.65-2.71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.94-3.04( t, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.13-7.26 (m, 2H, aromatik proton), 7.35-7.45 (m, 1H, aromatik proton), 7.58-7.67 (m, 1H, aromatik proton) ( d, 1H, aromatik proton), 8.01 (s, 1H, NH)

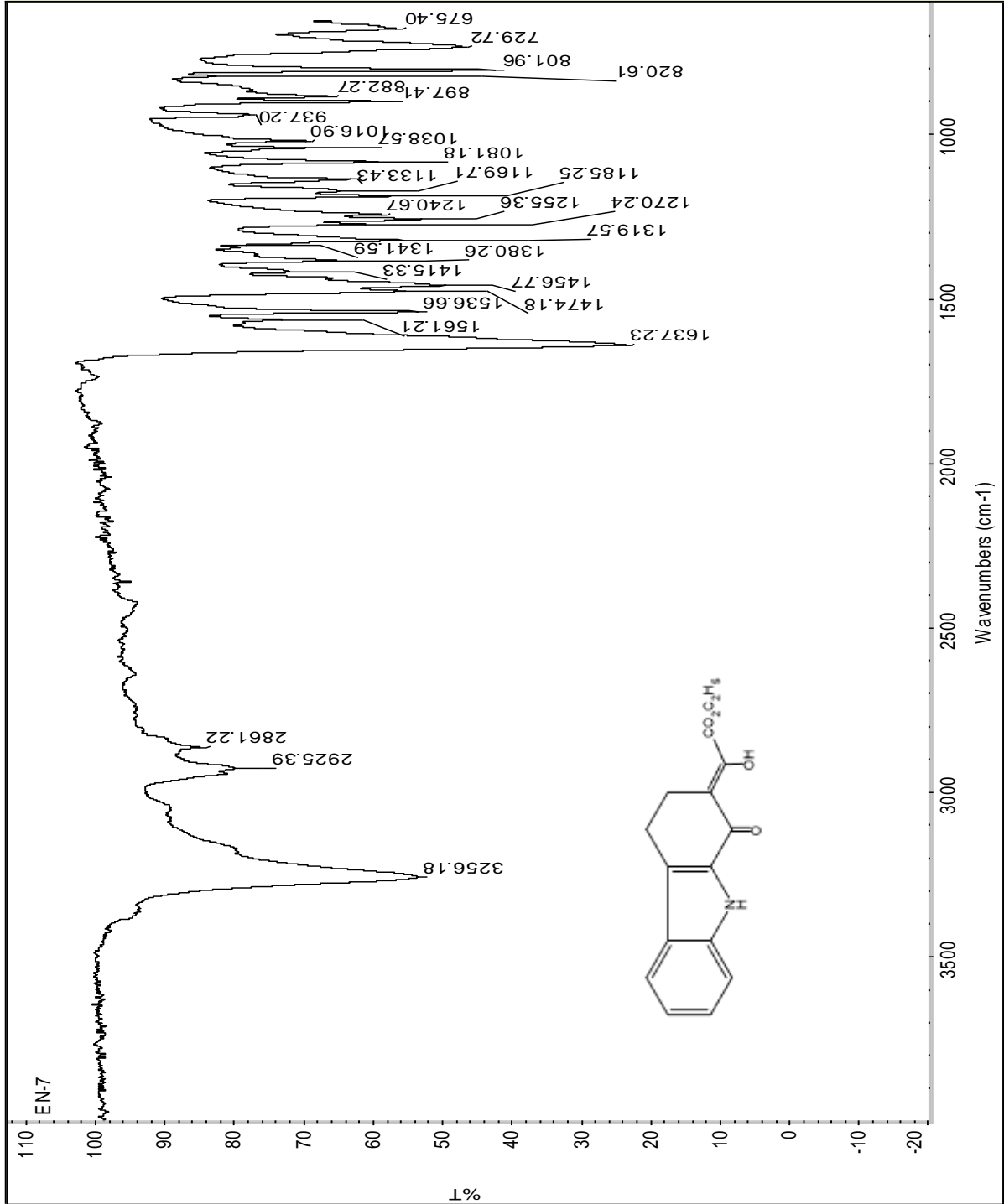


Şekil 4.3. 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-one (1) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

$^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  192, 138, 137, 134, 131, 129,130, 121,38, 25,21.

#### 4.2.(Z)-ethyl2-hydroxy-2-(1-oxo-3,4-dihydro-1H-carbazol-2(9H)-ylidene)acetate(2)

bileşinin spektrumları



Şekil 4.4. (Z)-ethyl2-hydroxy-2-(1-oxo-3,4-dihydro-1H-carbazol-2(9H)-ylidene)acetate(2) bileşinin FTIR spektrumu

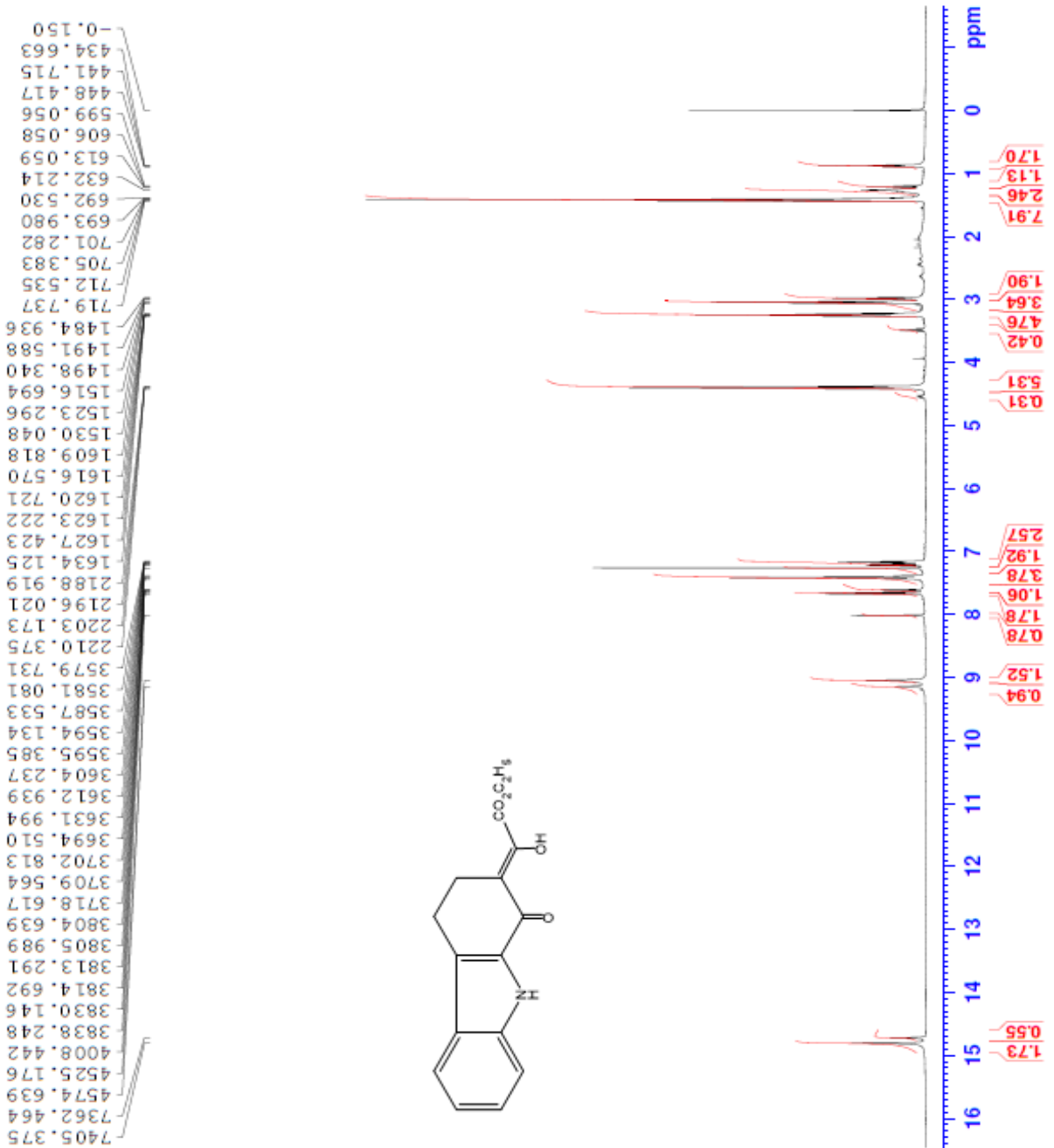
IR: 3284, 2977.59, 2909,82, 1713.58, 1613.40 cm-1



```

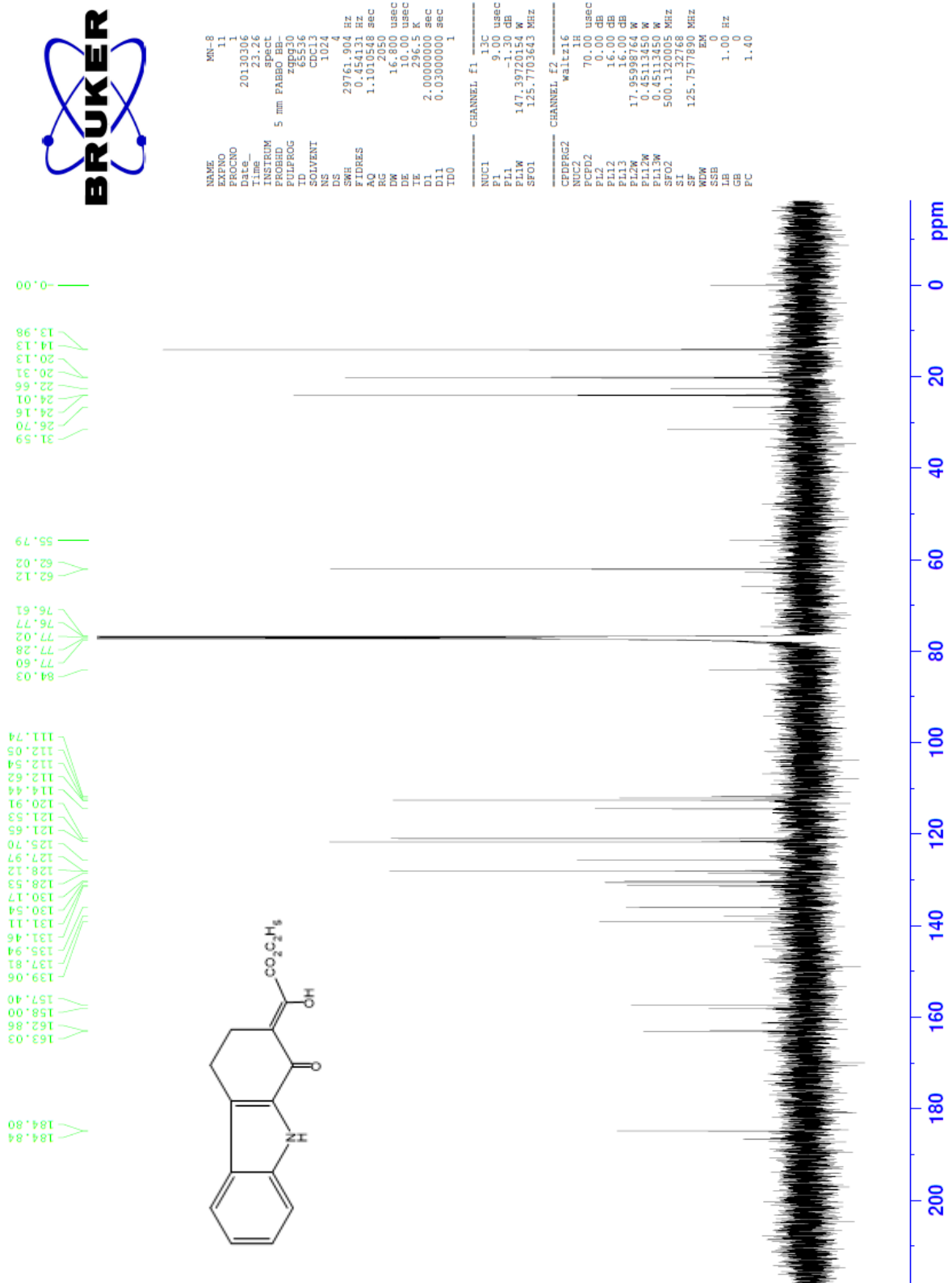
NAME: MR-S
EXPNO: 10
PROCNO: 1
Date_: 20130305
Time: 14.17
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm PABBO BB-
PULPROG: zg30
TD: 65536
SOLVENT: CDCl3
RG: 178
DS: 0
SWH: 10330.578 Hz
FIDRES: 0.157632 Hz
AQ: 3.1719923 sec
RG: 203
DW: 48.400 usec
DE: 10.00 usec
TE: 300.0 K
D1: 2.0000000 sec
TD0: 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1: 1H
P1: 11.50 usec
PL1: 0.00 dB
PL12: 17.9598764 W
SFO1: 500.1300885 MHz
SF: 500.1300119 MHz
WDW: EM
SSB: 0
LB: 0.30 Hz
GB: 0
PC: 1.00
  
```



Şekil 4.5. (Z)-ethyl-2-hydroxy-2-(1-oxo-3,4-dihydro-1H-carbazol-2(9H)-ylidene)acetate(2) bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (t, 2H,  $J=0.86$  Hz), 2.99 (t, 2H,  $J=2.96$  Hz), 3.06 (t, 2H,  $J=3.04$  Hz), 4.40-4.37 (m, 2H), 7.15 (d, 1H,  $J=7.17$  Hz), 7.21 (d, 1H,  $J=7.29$  Hz), 7.40 (d, 1H,  $J=7.42$  Hz), 7.60 (d, 1H,  $J=7.64$  Hz), 9.14 (s, 1H, NH-indol), 14.81 /s, 1H, OH

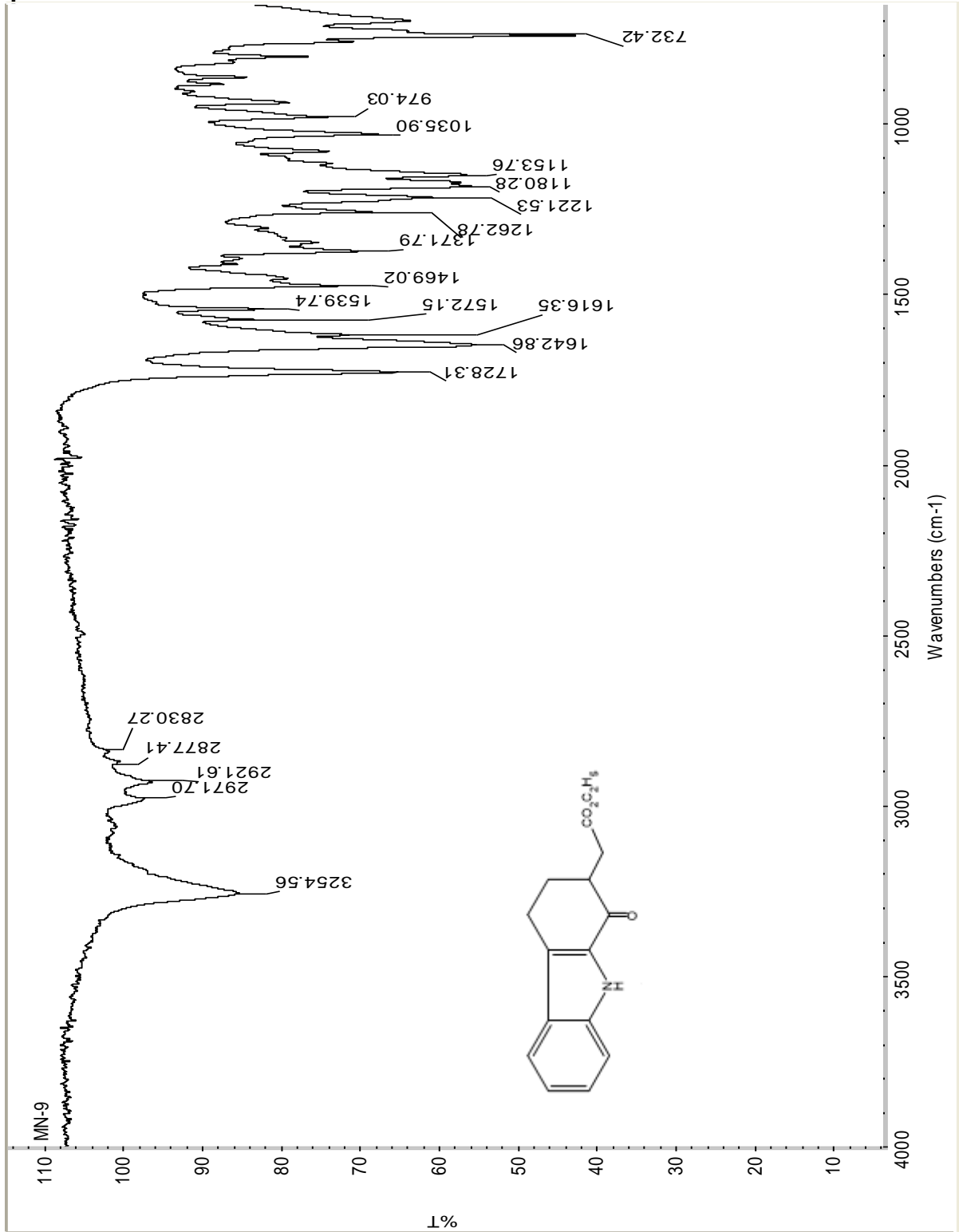


Şekil 4.6. (Z)-ethyl2-hydroxy-2-(1-oxo-3,4-dihydro-1H-carbazol-2(9H)-ylidene)acetate(2) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$  184.34, 163.03, 157.40, 139.06, 135.94, 131.11, 128.53, 125.70, 121.65, 121.53, 114.44, 112.54, 62.12, 31.59, 20.31, 14.13.



### 4.3. Ethyl 2-(1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)acetate (3) bileşğinin spektrumları



Şekil 4.7. Ethyl 2-(1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)acetate (3) bileşğinin FTIR spektrumu

IR: 3254, 2971, 1728, 1642  $\text{cm}^{-1}$



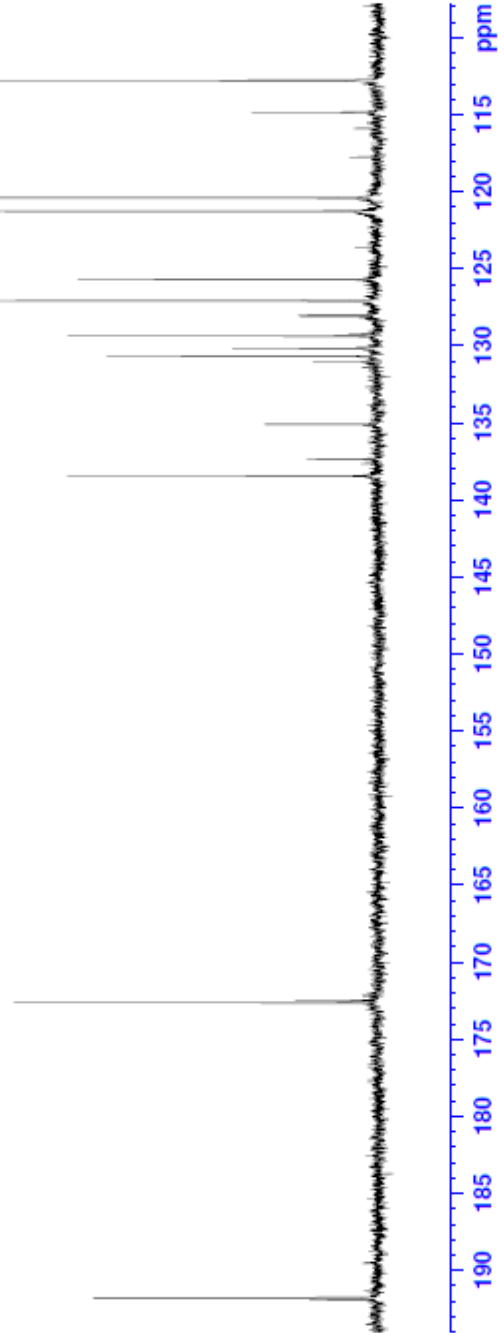
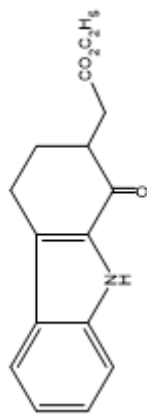


112.79  
114.86  
115.90  
117.76  
120.40  
121.27  
121.27  
123.67  
125.71  
127.08  
128.02  
128.16  
129.21  
129.37  
130.17  
130.69  
131.08  
135.10  
137.35  
138.44

172.63  
172.48  
191.77  
191.90

```

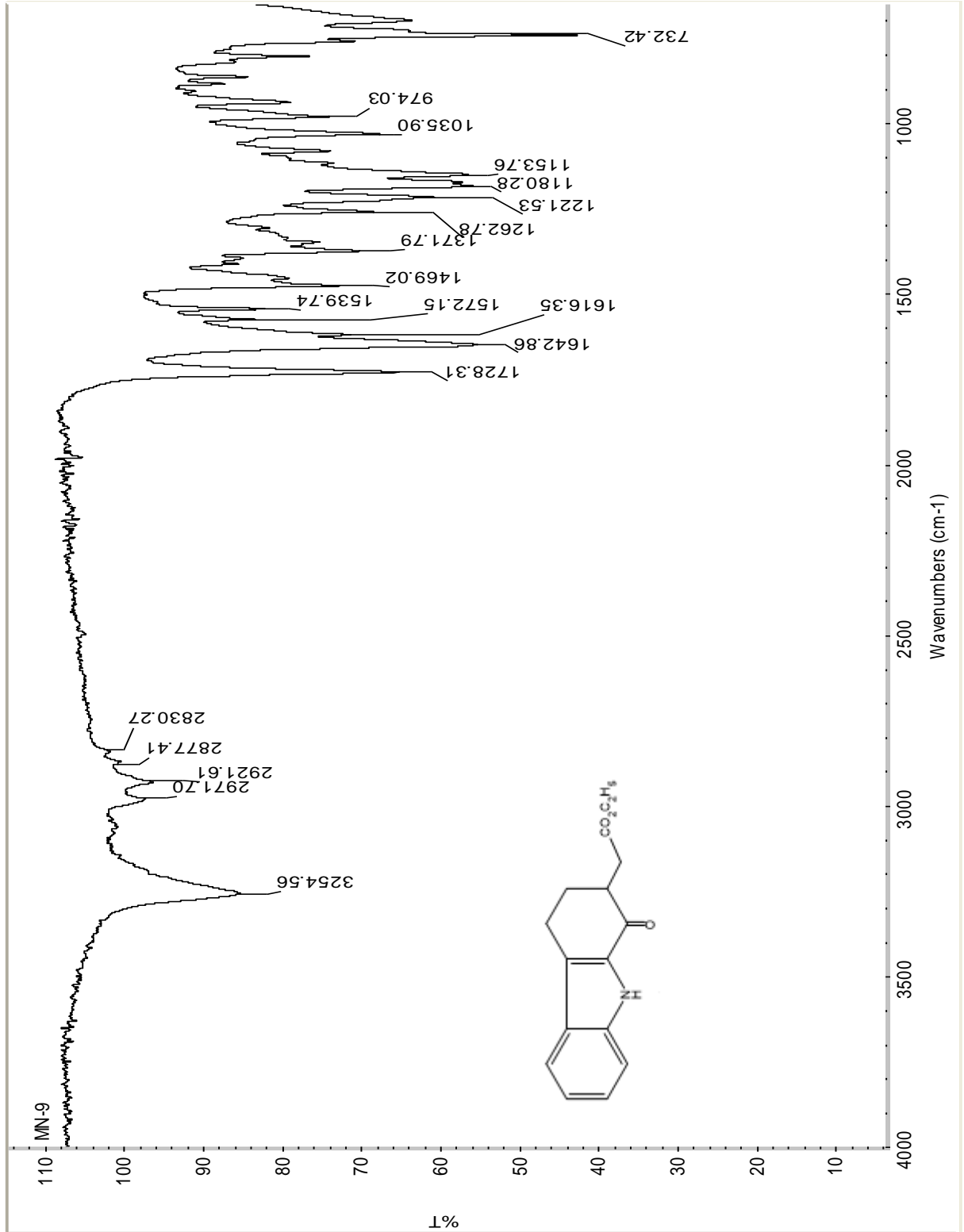
NAME          MN-9
EXPNO         11
PROCNO        1
DELTA         20130307
DELTA2        0.25
TIMESUM       0.25
PROBHD        5 mm PABBO BBL
PULPROG       zgpg30
TD            65536
SOLVENT       CDCl3
NS            1024
DS            4
SHE          29761.904 Hz
FIDRES       0.4513451 Hz
AQ           1.1000000 Sec
RG            768
PC            16.800 USRC
TM            10.00 USRC
TE           296.4 K
D1            2.00000000 Sec
D11           0.03000000 Sec
TD0           1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            9.00 USRC
PL1           -1.30 dB
PL12          147.39720154 W
SFO1          125.7703643 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2      waltz16
NUC2          1H
P2            70.00 USRC
PL2           0.00 dB
PL12         16.00 dB
PL13         16.00 dB
PL14         16.00 dB
PL15         16.00 dB
PL16         17.95998764 W
PL17         0.4513450 W
PL18         0.4513450 W
SFO2          500.1320005 MHz
SI            32768
SF            125.7577890 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
  
```



Şekil 4.9. Ethyl 2-(1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)acetate (3) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

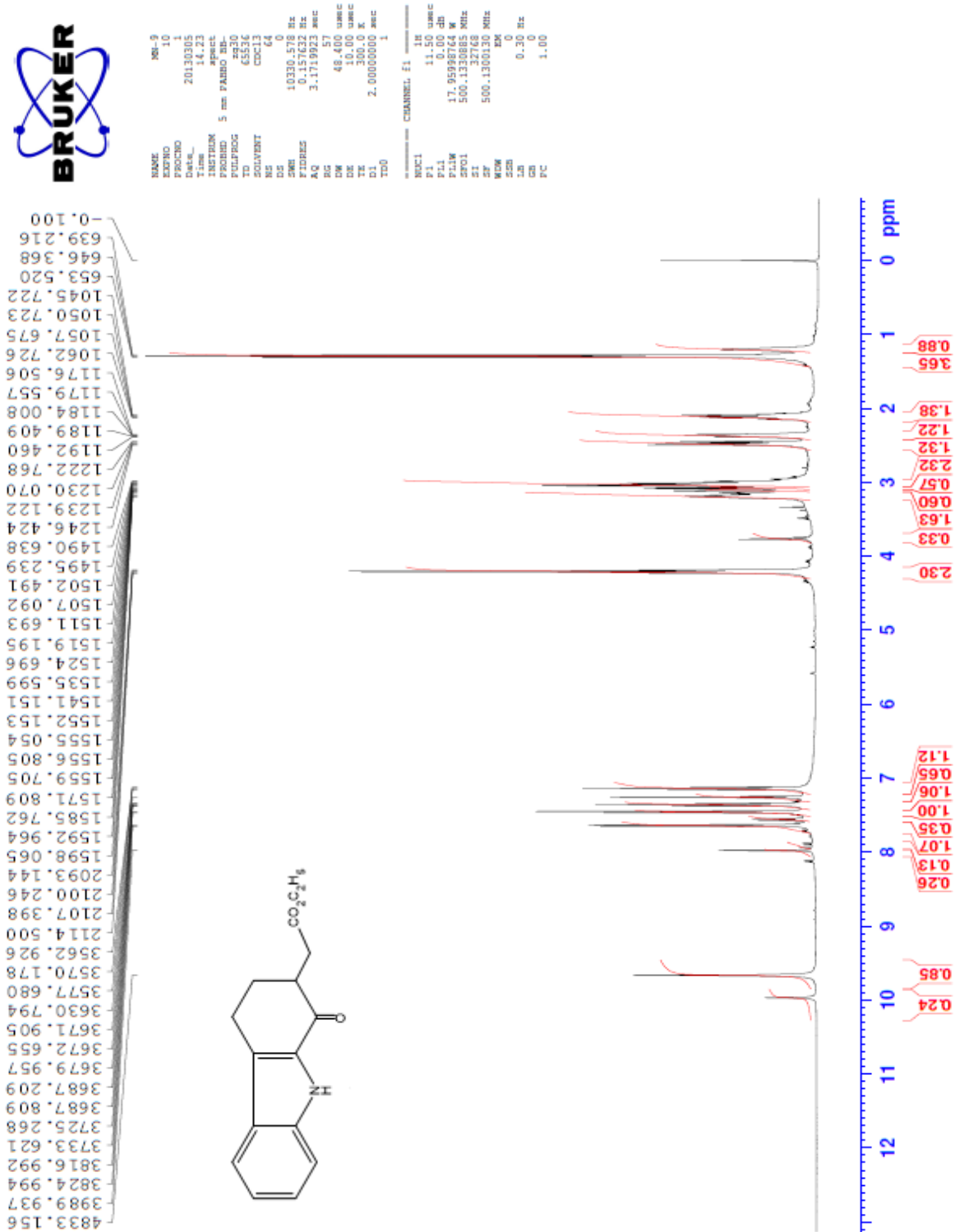
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.27, 21.08, 31.21, 34.74, 44.01, 60.71, 112.79, 120.40, 121.27, 126.16, 127.08, 129.37, 135.02, 138.44, 172.63, 191.90.

#### 4.4. Ethyl 2-(1-Oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl) acetate (4) bileşğinin spektrumları



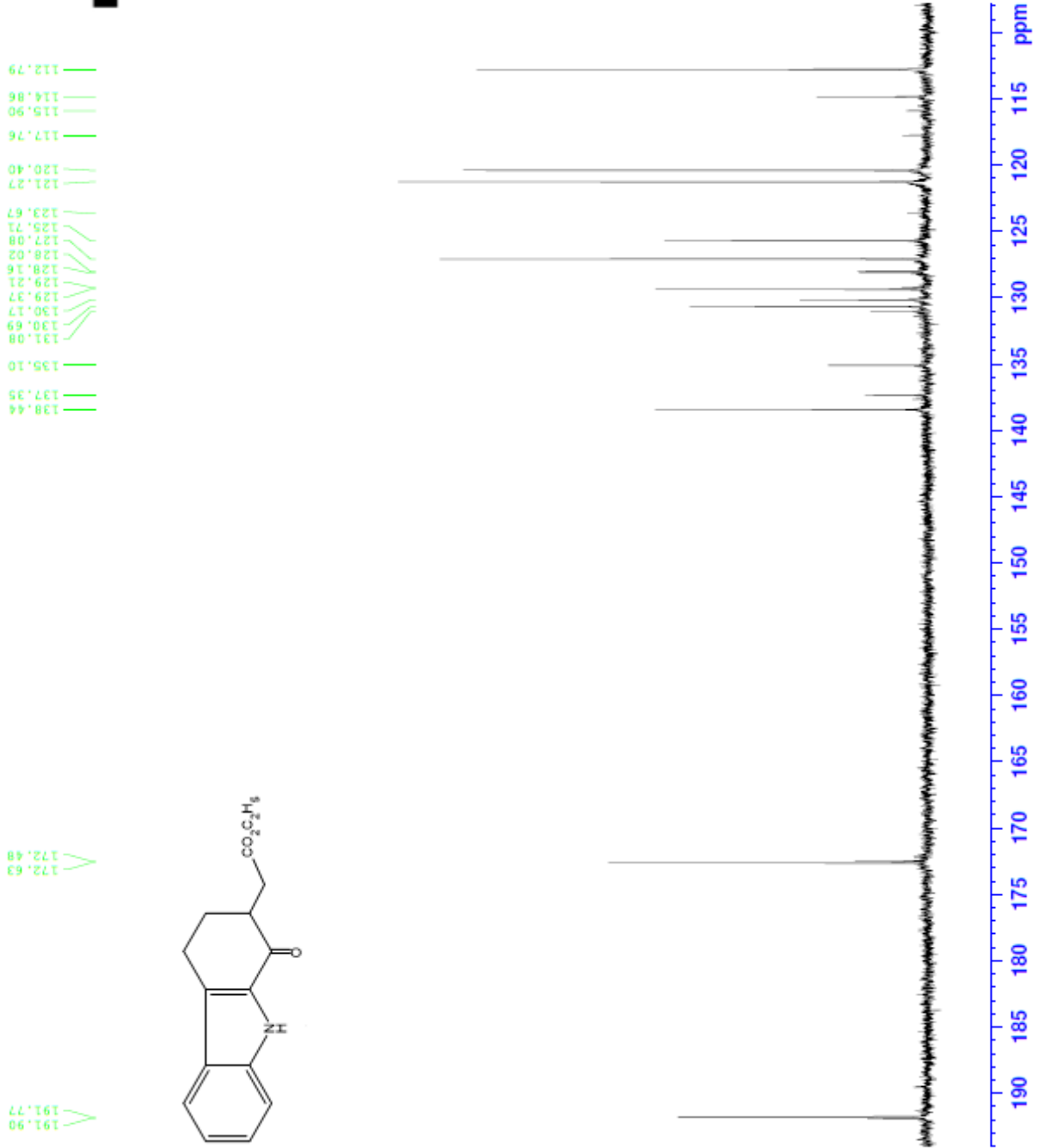
Şekil 4.10. Ethyl 2-(1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)acetate (4) bileşğinin FTIR spektrumu

IR: 3254, 2971, 1728, 1642 cm<sup>-1</sup>



**Şekil 4.11.** Ethyl 2-(1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)acetate (4) bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

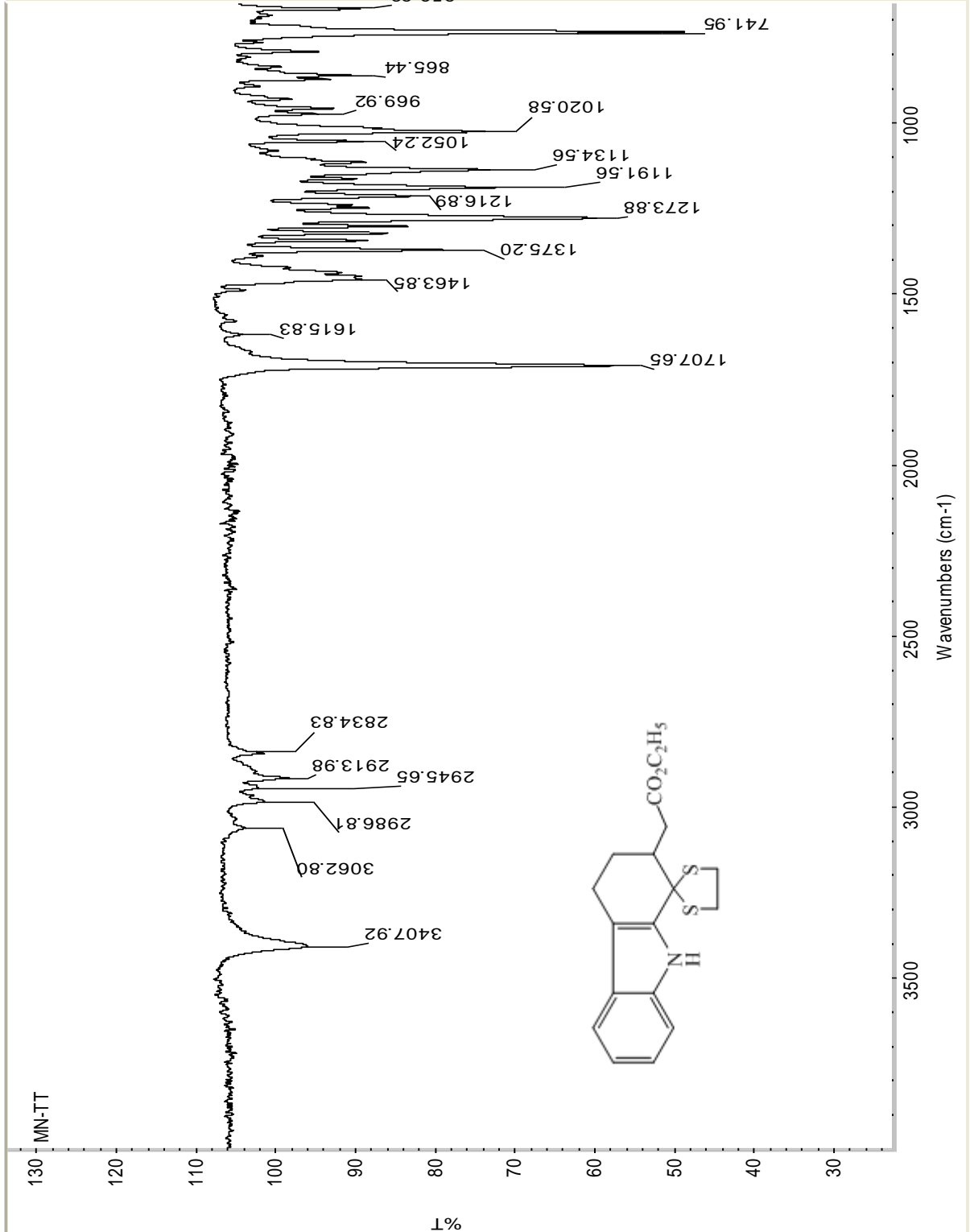
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : $\delta$  1.30 (t,  $J = 7.15$  Hz, 3H), 2.06-2.16 (m, 2H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.45 (dd,  $J = 7.30, 16.35$  Hz, 2H), 3.01-3.04 (q,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 4.18-4.24 (q,  $J = 7.10$  Hz, 2H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.35$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.00$  Hz, 1H), 9.66 (s, 1H, NH-indol)



Şekil 4.12. Ethyl 2-(1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)acetate (4) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.27, 21.08, 31.21, 34.74, 44.01, 60.71, 112.79, 120.40, 121.27, 126.16, 127.08, 129.37, 135.02, 138.44, 172.63, 191.90.

4.5. Ethyl 2-(2,3,4,9-tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan-2-yl]-2-acetate (5) bileşinin spektrumları



Şekil 4.13. Ethyl 2-(2,3,4,9-tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan-2-yl]-2-acetate (5) bileşinin FTIR spektrumu

IR: 3404, 2966, 1725, 1455 cm<sup>-1</sup>

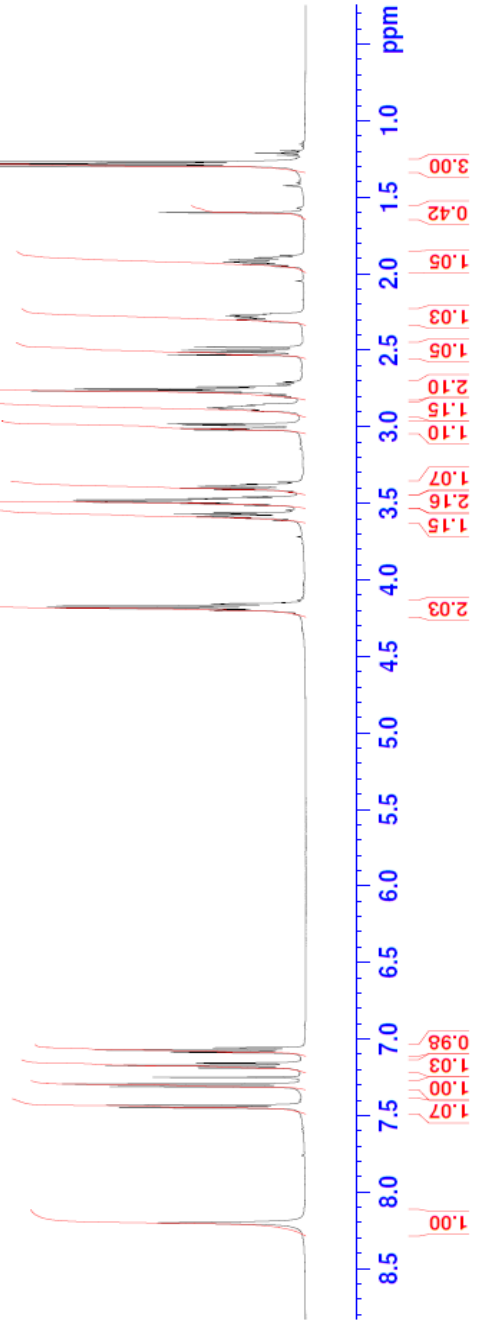
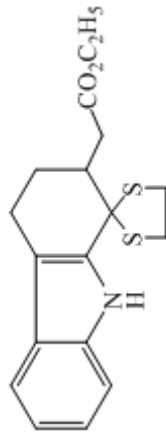






633.665  
 640.767  
 647.968  
 800.258  
 1240.322  
 1249.725  
 1255.876  
 1265.279  
 1369.806  
 1376.658  
 1382.559  
 1388.261  
 1438.624  
 1441.275  
 1490.688  
 1494.989  
 1506.242  
 1510.543  
 1694.441  
 1701.842  
 1705.994  
 1734.151  
 1739.352  
 1740.853  
 1744.854  
 1746.254  
 1751.705  
 1781.263  
 1785.564  
 1793.016  
 2078.290  
 2079.691  
 2085.342  
 2086.792  
 2092.444  
 2093.944  
 2099.496  
 2101.046  
 3529.518  
 3536.769  
 3544.071  
 3544.471  
 3578.980  
 3579.731  
 3586.932  
 3594.084  
 3594.935  
 3625.943  
 3647.798  
 3655.950  
 3717.016  
 3724.868  
 4101.716

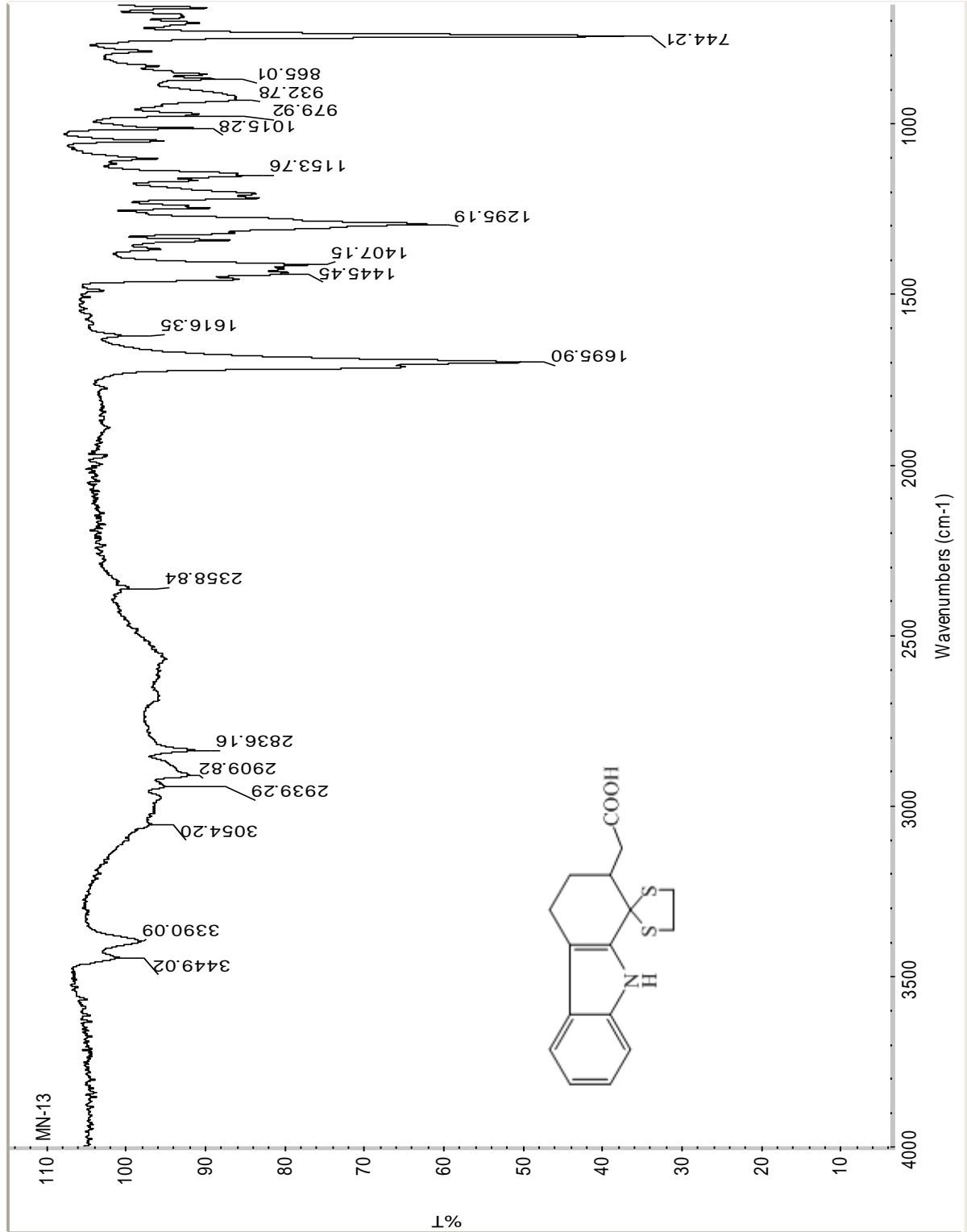
NAME MW-11  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1  
 Date\_ 20130314  
 Time 12.10  
 INSTRUM spect  
 PROBRD 5 mm PABBO BB-  
 PULPROG zgpg30  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 128  
 DS 0  
 SWH 10330.578 Hz  
 FIDRES 0.157632 Hz  
 AQ 3.1719923 sec  
 RG 71.8  
 DW 41.00 usec  
 DE 292.5 K  
 TE 292.5 K  
 D1 2.0000000 sec  
 ID0 1  
 CHANNEL f1  
 NUC1 1H  
 P1 11.50 usec  
 PL1 0.157632 Hz  
 FFLM 17.9598762 W  
 SF01 500.1330885 MHz  
 SI 32768  
 SF 500.1330179 MHz  
 MDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00



Şekil 4.15. Ethyl 2-(2,3,4,9-tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan-2-yl]-2-acetate (5) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

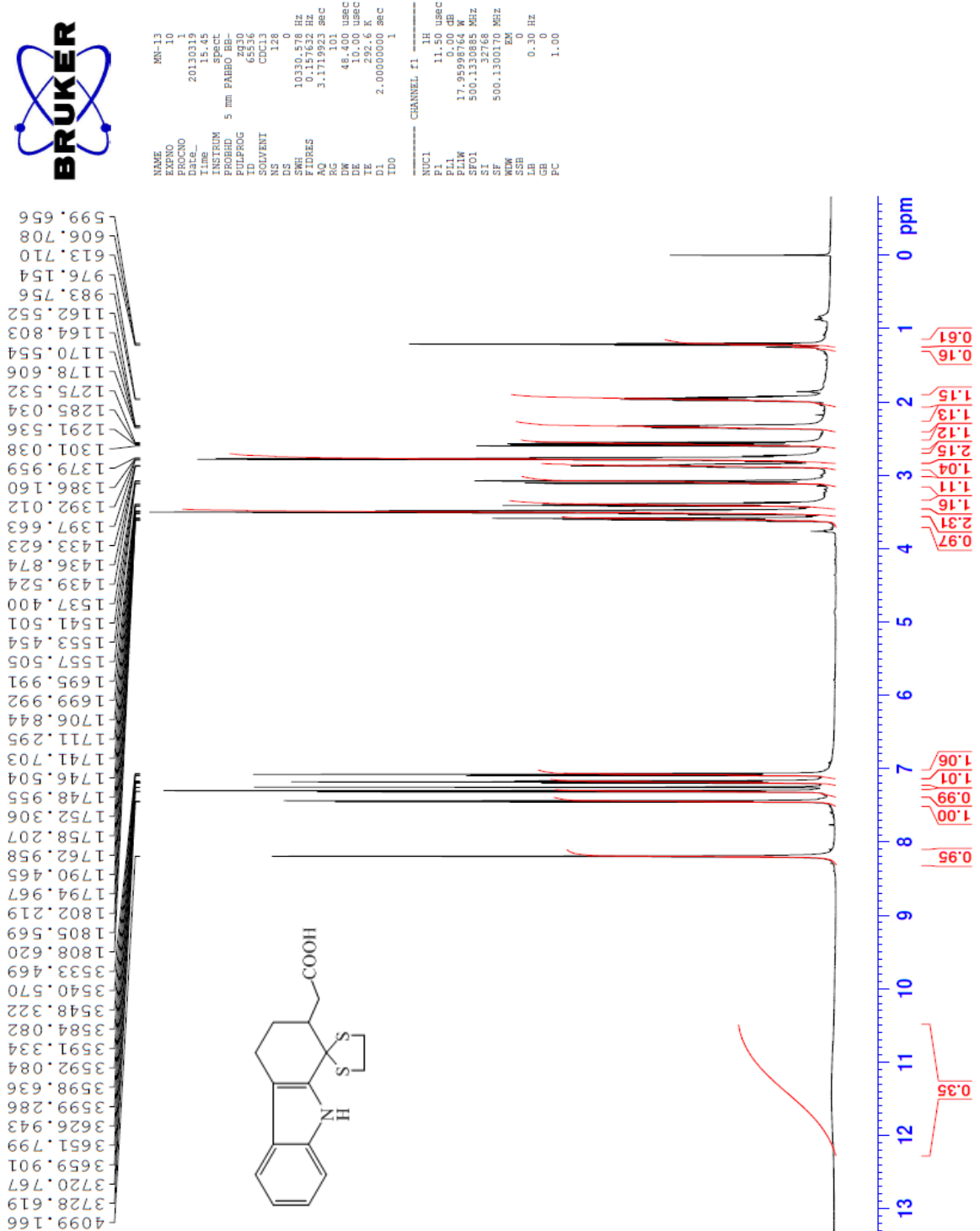
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.28, 13.95, 28.21, 36.27, 41.08, 41.38, 45.03, 60.55, 68.93, 111.06, 111.99, 118.78, 119.52, 122.68, 127.21, 134.49, 136.36, 173.21.

4.6. 2,3,4,9-Tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan-2-yl]-2-acetic Acid (6) bileşinin spektrumları



Şekil 4.16. 2,3,4,9-Tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan-2-yl]-2-acetic Acid (6) bileşinin FTIR spektrumu

IR: 3449, 3390, 2909, 1716, 1695 cm<sup>-1</sup>;



Şekil 4.17. 2,3,4,9-Tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan-2-yl]-2-acetic Acid (6) bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

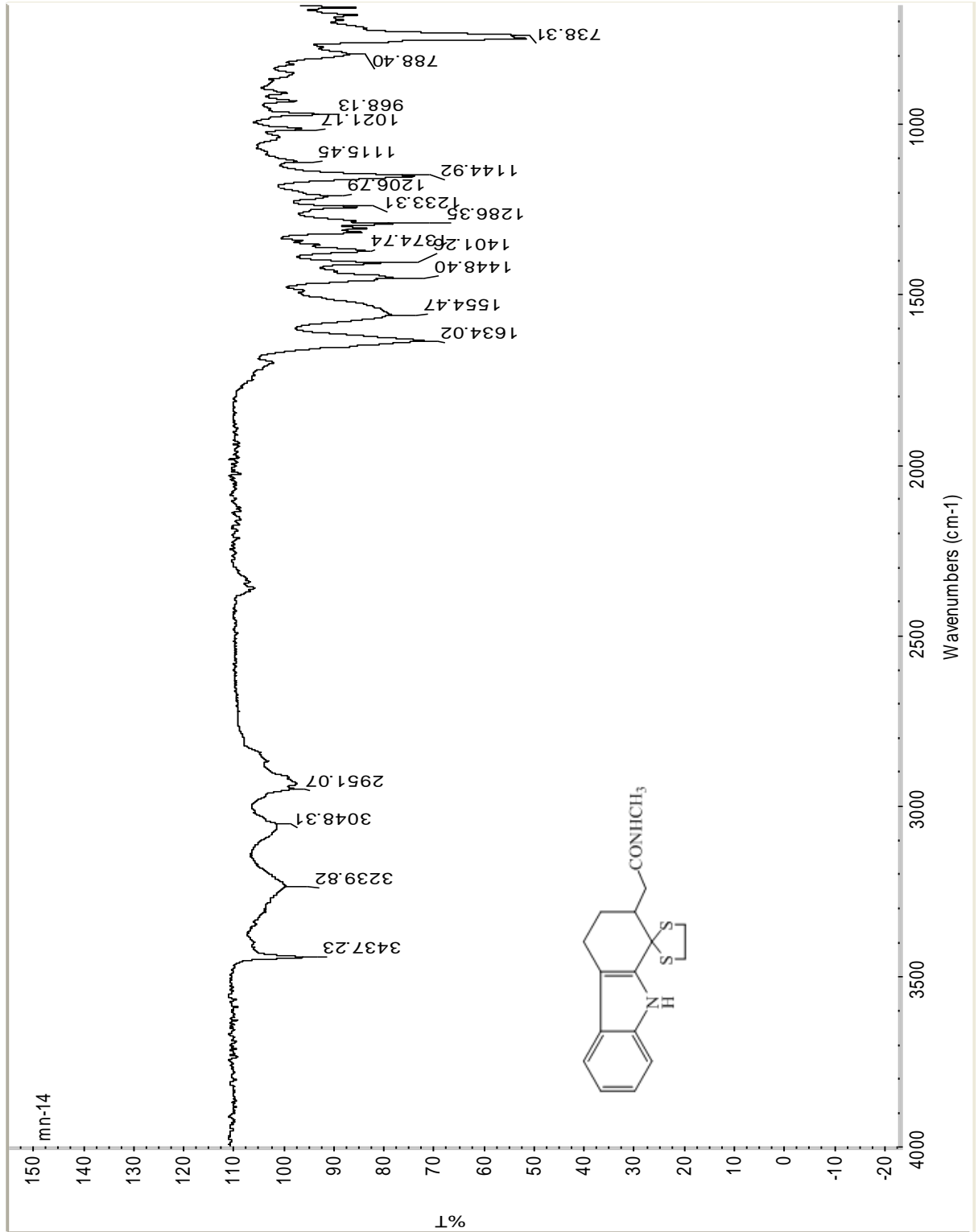
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.91-2.10 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.58 (dd,  $J = 9.5$ , 15.80 Hz, 1H), 2.72-2.80 (m, 2H), 2.83-2.91 (m, 1H), 3.06-3.14 (dd,  $J = 4.05$ , 16.00 Hz, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 1H), 7.04-7.1 (t,  $J = 7.75$  Hz, 1H), 7.16-7.22 (t,  $J = 7.20$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.10$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 7.85$  Hz, 1H), 8.2 (bs, 1H, NH-indol), 11.4 (bs, 1H, OH)



**Şekil 4.18.** 2,3,4,9-Tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan-2-yl]-2-acetic Acid (6) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

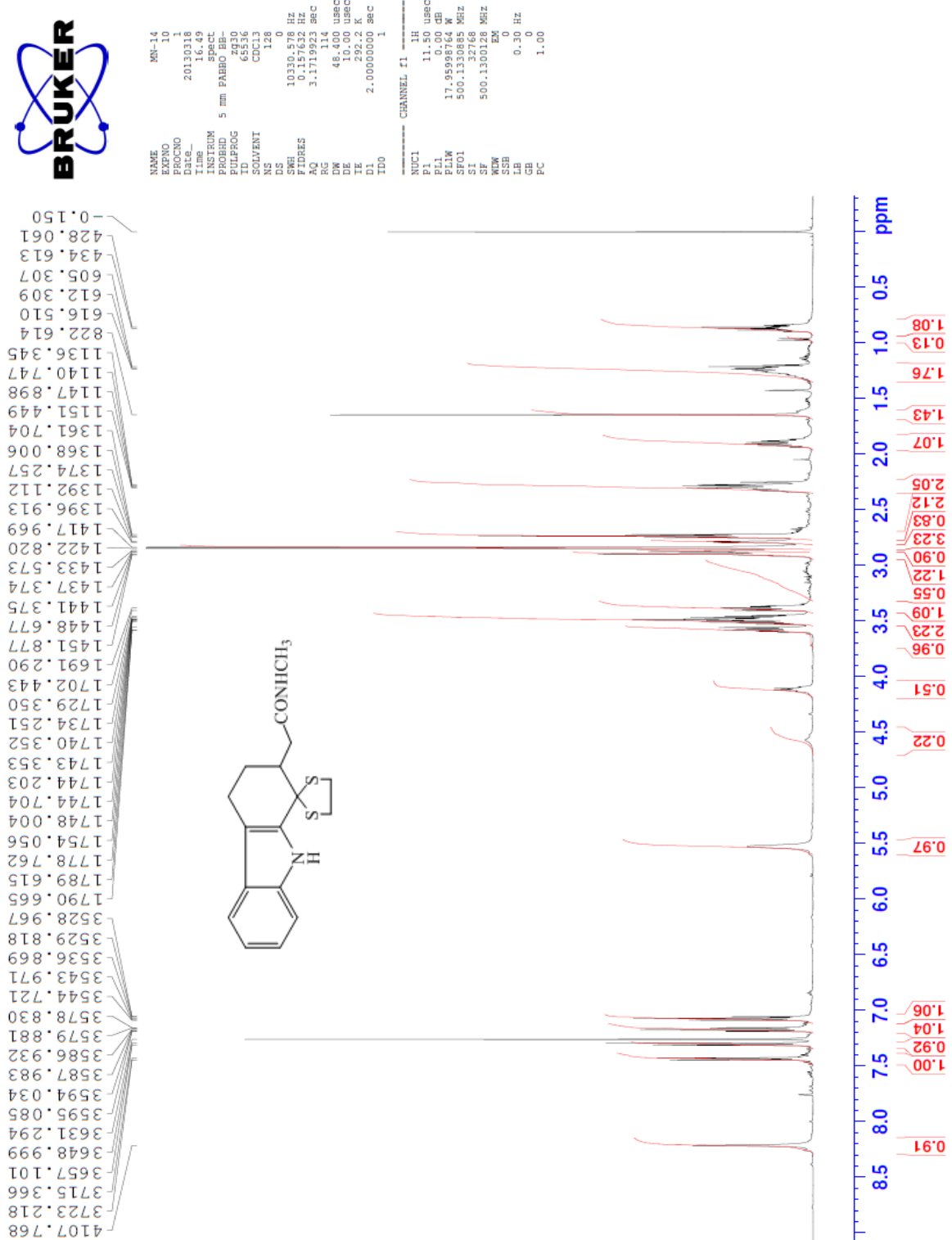
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15.26, 18.93, 23.19, 36.00, 41.13, 41.41, 44.82, 68.83, 111.08, 111.96, 118.81, 119.58, 122.76, 127.17, 136.39, 179.19.

4.7. N-Methyl{2,3,4,9-tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan]-2-yl}-2-acetamide (7) bileşğinin spektrumları



Şekil 4.19. N-Methyl{2,3,4,9-tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan]-2-yl}-2-acetamide (7) bileşğinin FTIR spektrumu

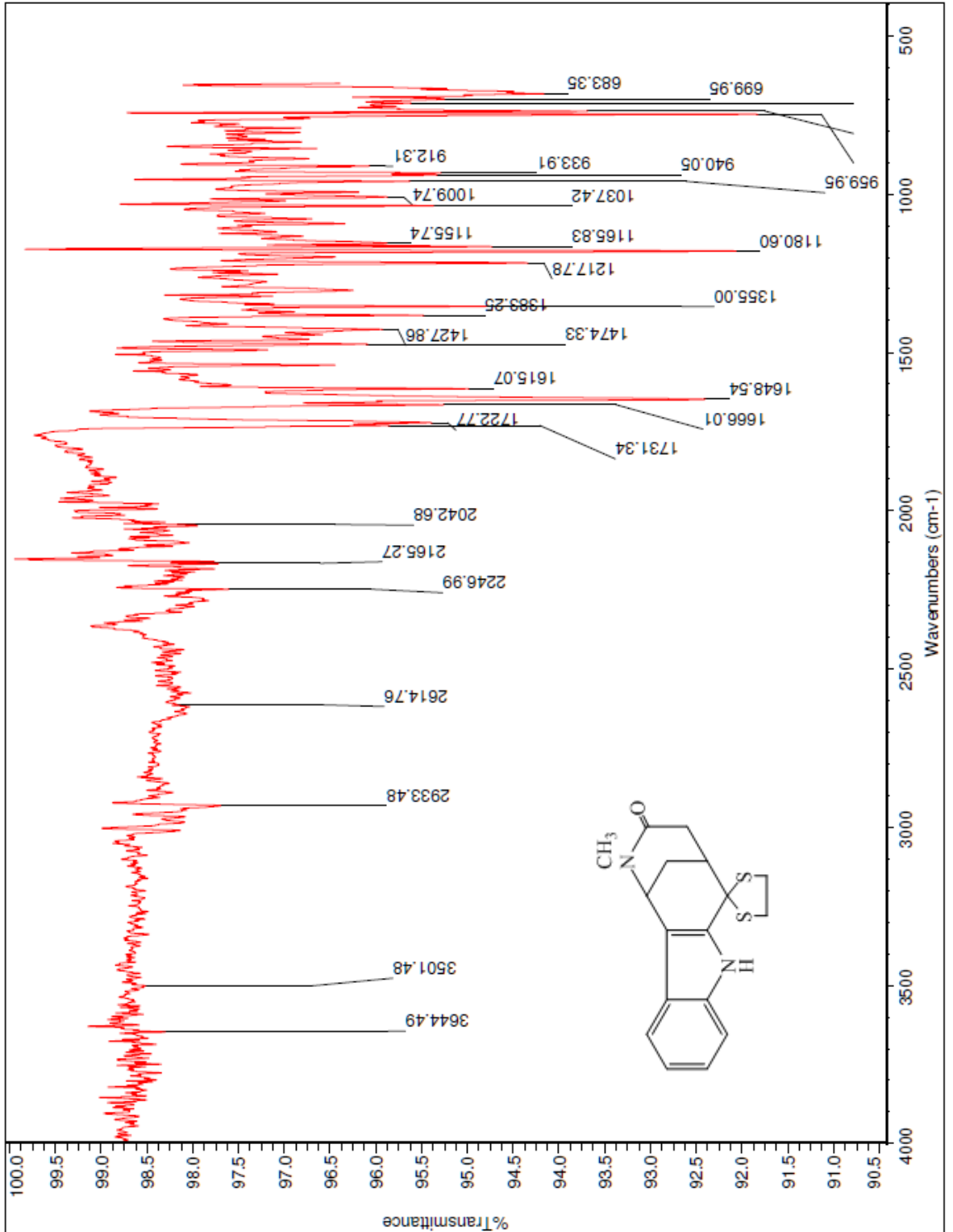
IR: 3437,3239, 2951, 1634 cm<sup>-1</sup>;



**Şekil 4.20.** N-Methyl{2,3,4,9-tetrahydrospiro[1H-carbazole-1,2'-(1,3)dithiolan]-2-yl}-2-acetamide (7) bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

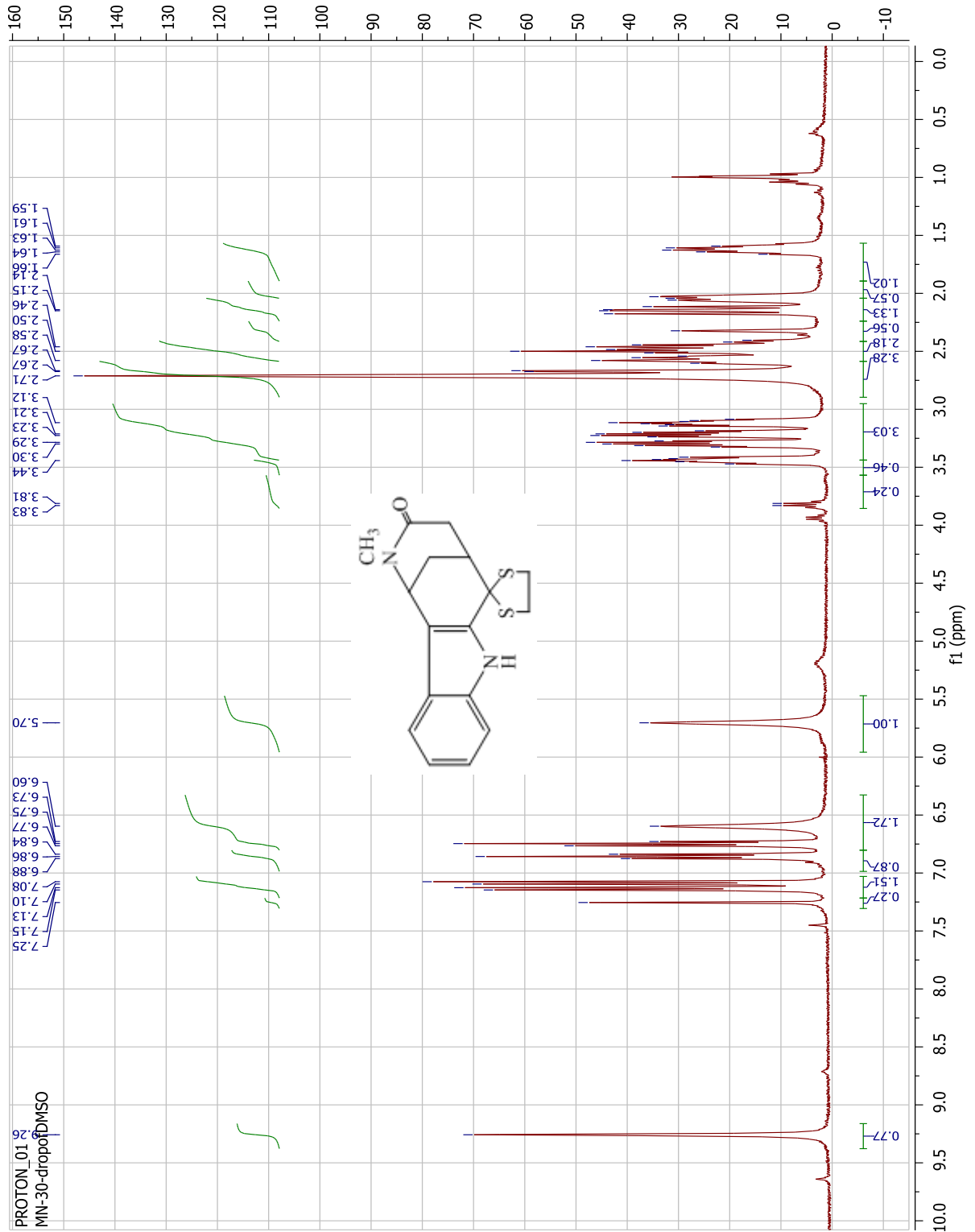
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.80-2.0 (m, 2H), 2.2-2.40 (m, 2H), 2.65-2.80 (t,  $J = 6.10$  Hz, 2H), 2.84 (bs, 3H), 2.89 (d,  $J = 11.15$  Hz, 2H), 3.33-3.61 (m, 4H), 7.03-7.10 (t,  $J = 7.45$  Hz, 1H), 7.14-7.20 (t,  $J = 7.15$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.05$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 7.80$  Hz, 1H), 8.20 (bs, NH-indol).

4.8.2-Methyl-6,6-ethylenedithio-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-2-azocino[4,3-b]indole-3-one (8) bileşğinin spektrumları



Şekil 4.22. 2-Methyl-6,6-ethylenedithio-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-2-azocino[4,3-b]indole-3-one (8) bileşğinin FTIR spektrumu

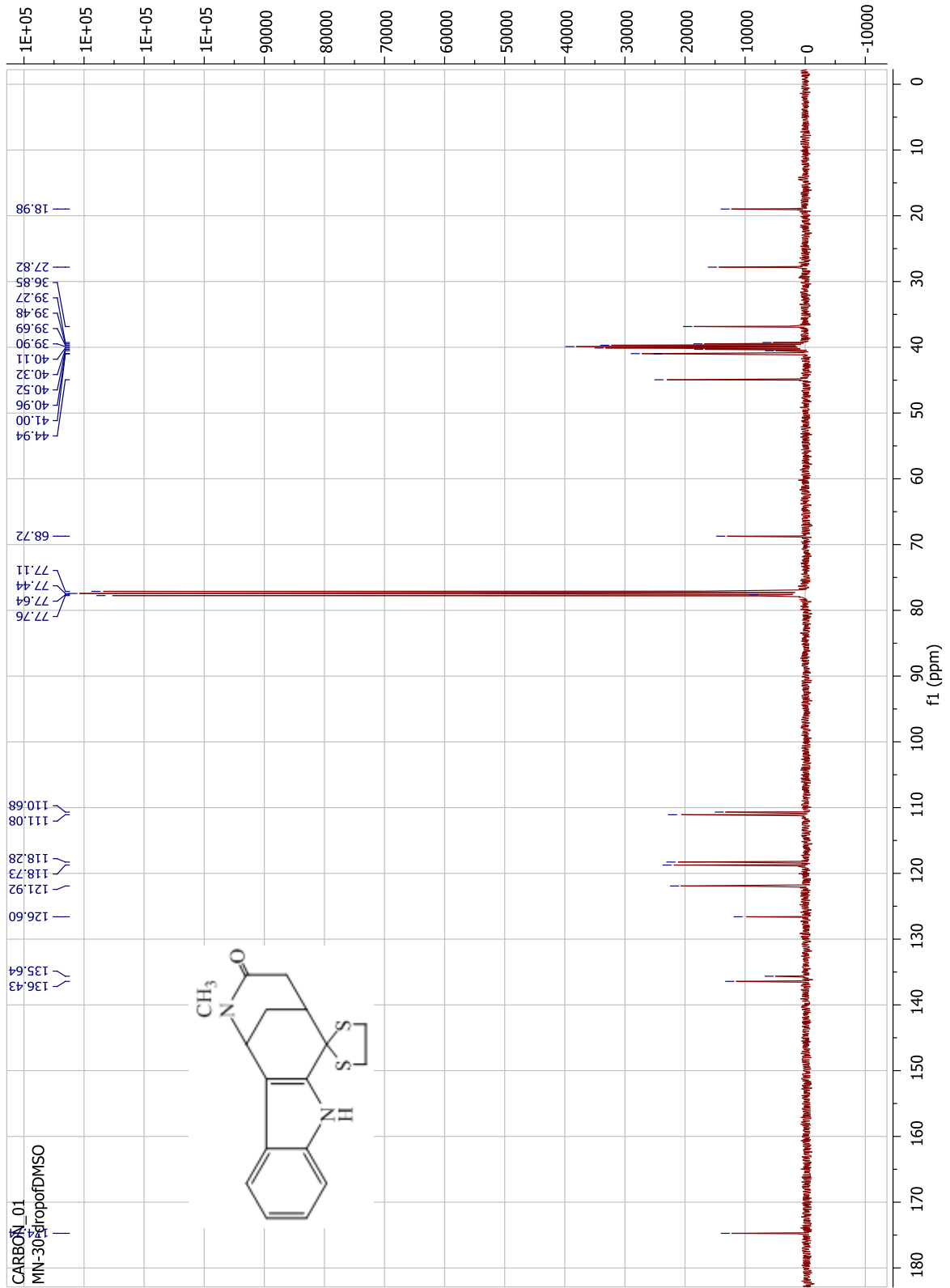
IR: 3290, 2925, 1635  $\text{cm}^{-1}$



**Şekil 4.23.** 2-Methyl-6,6-ethylenedithio-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-2-azocino[4,3-b]indole-3-one (8) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.55 (d, *J* = 12.00 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.2-3.4 (m, 4H), 3.50-3.52 (m, 2H), 3.55 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.53 (bs, 1H), 6.90- 7.01 (t, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.01-7.04 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.78 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H);

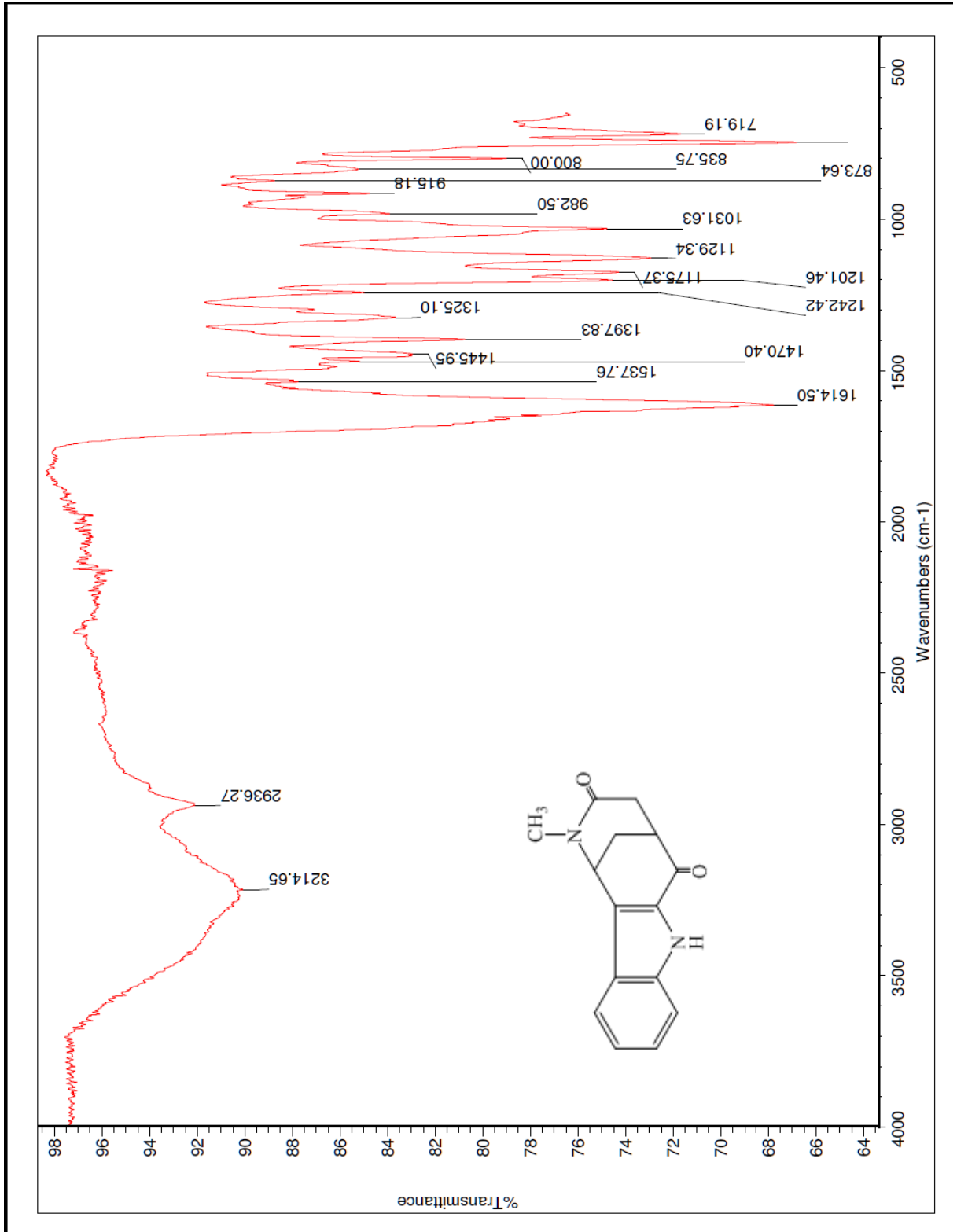




**Şekil 4.24.** 2-Methyl-6,6-ethylenedithio-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-2-azocino[4,3-b]indole-3-one (8) bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

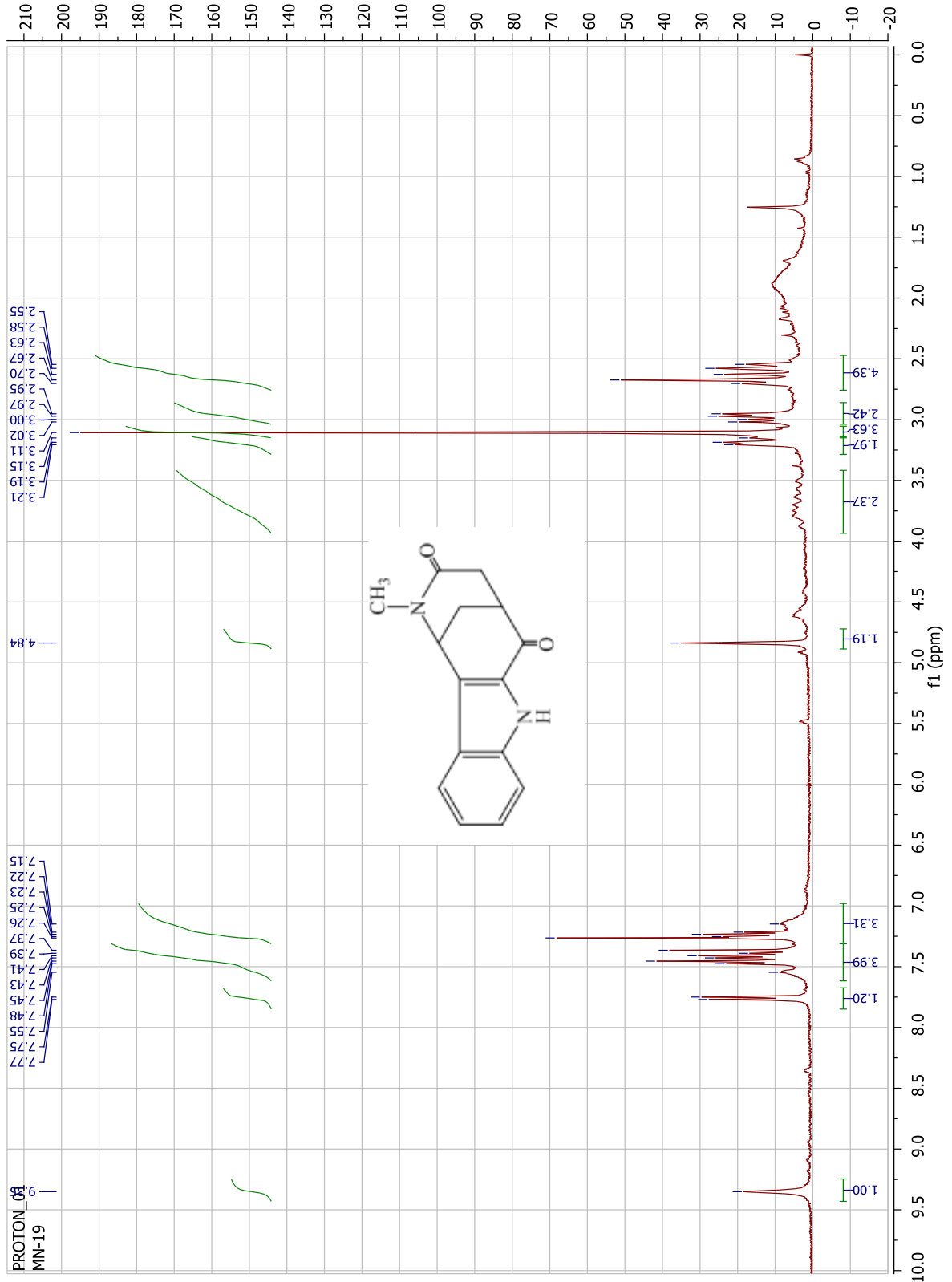
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 32.31, 34.48, 36.47, 40.36, 41.73, 43.54, 49.52, 69.81, 112.01, 113.58, 119.08, 119.74, 122.56, 125.37, 134.28, 136.83, 169.73.

4.9. 2-Methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-2-azocino[4,3-b]indole-3,6-dione (9) bileşinin spektrumları



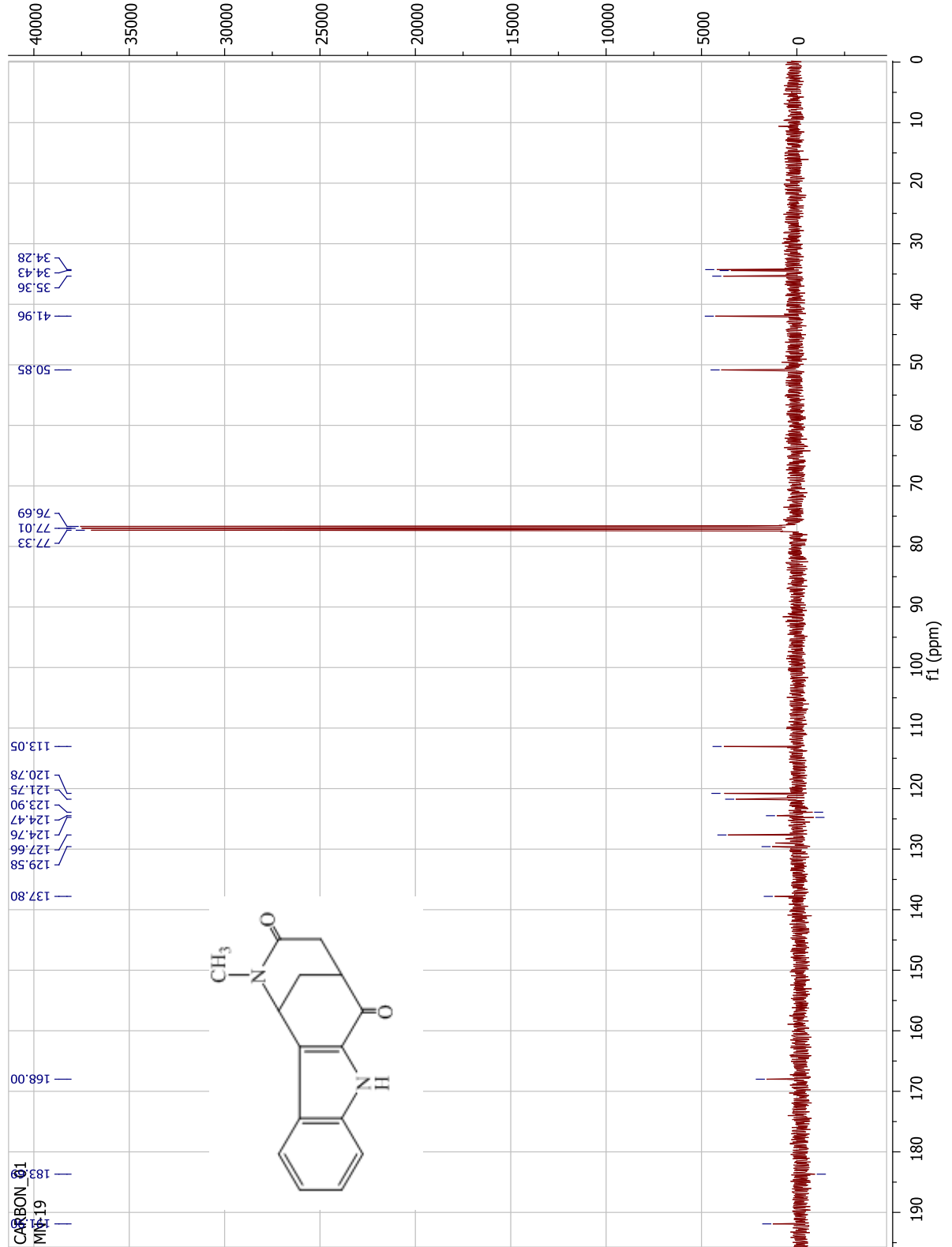
Şekil 4.25. 2-Methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-2-azocino[4,3-b]indole-3,6-dione (9) bileşinin FTIR spektrumu

IR: 3211, 2929, 1651, 1610 cm<sup>-1</sup>



**Şekil 4.26.** 2-Methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-2-azocino[4,3-b]indole-3,6-dione (9) bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

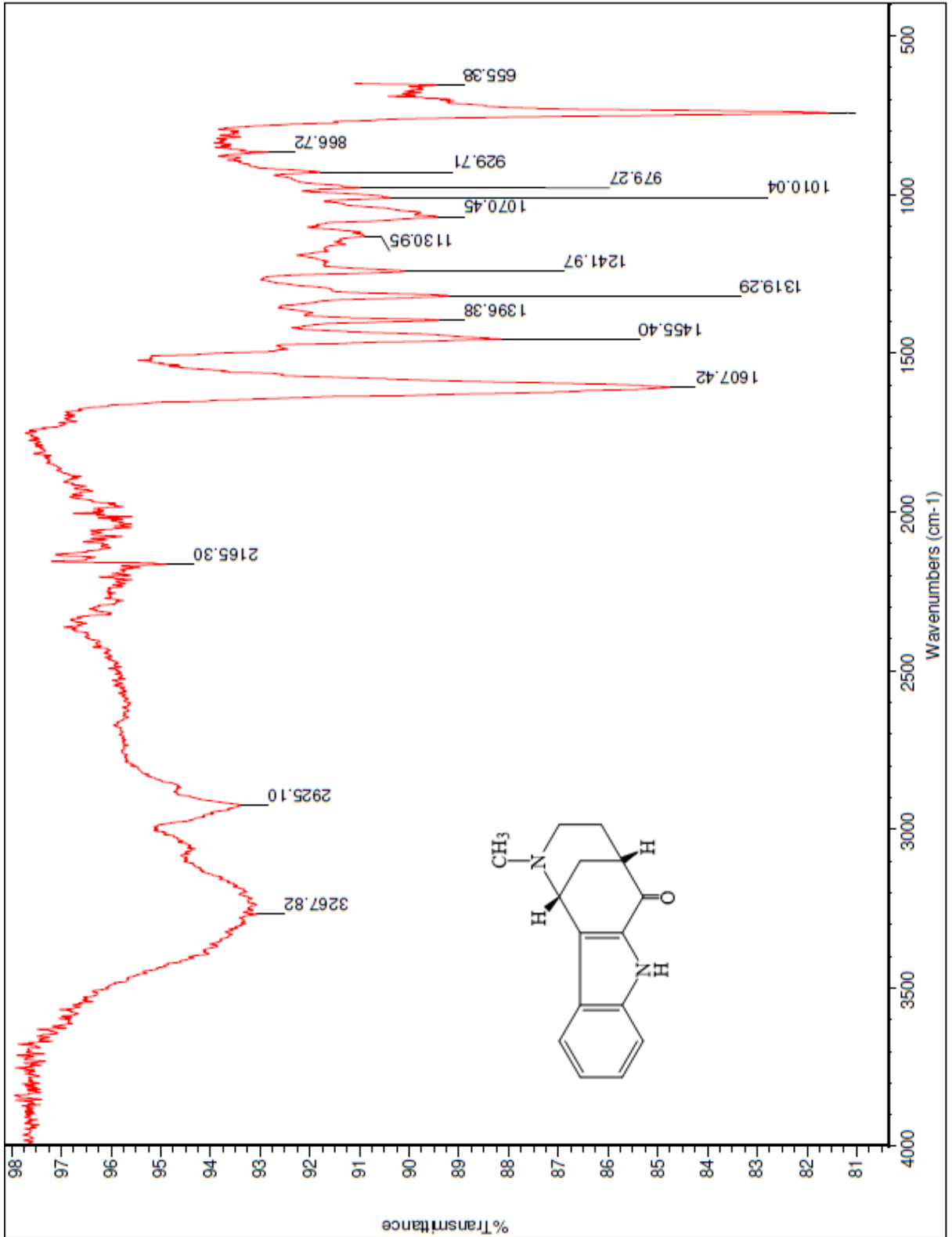
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.50-2.70 (m, 2H), 2.85-2.98 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.19 (d, *J* = 8.02 Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 7.15-7.26 (m, 1H), 7.35-7.50 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.01 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H)



**Şekil 4.27.** 2-Methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-2-azocino[4,3-b]indole-3,6-dione (9) bileşğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

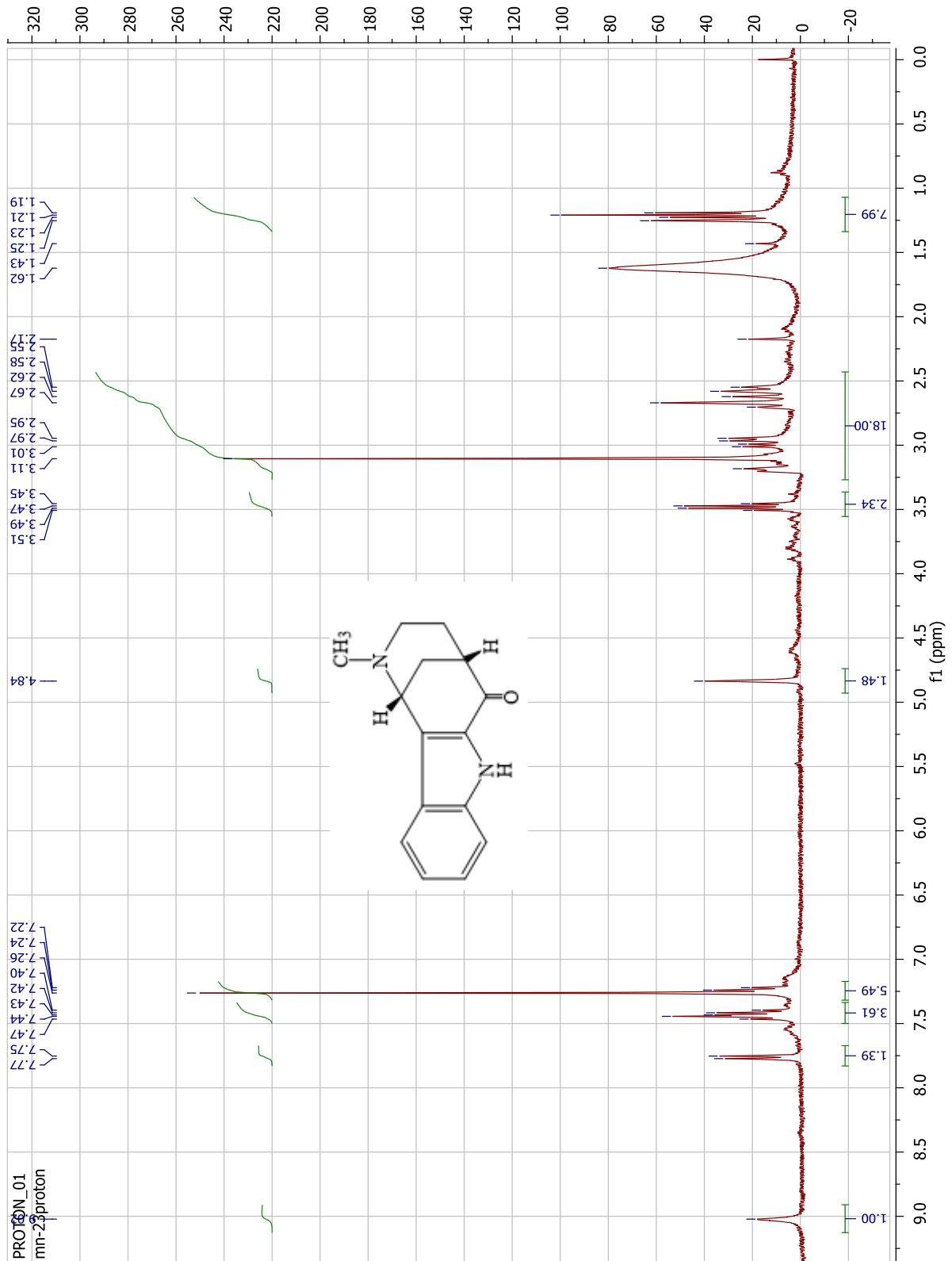
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17.85, 20.88, 34.28, 34.42, 35.56, 41.96, 50.85, 113.05, 120.78, 121.75, 123.90, 124.47, 129.58, 168.0, 191.50.

#### 4.10. 20-Deethylasycarpidone (10) bileşğinin spektrumları



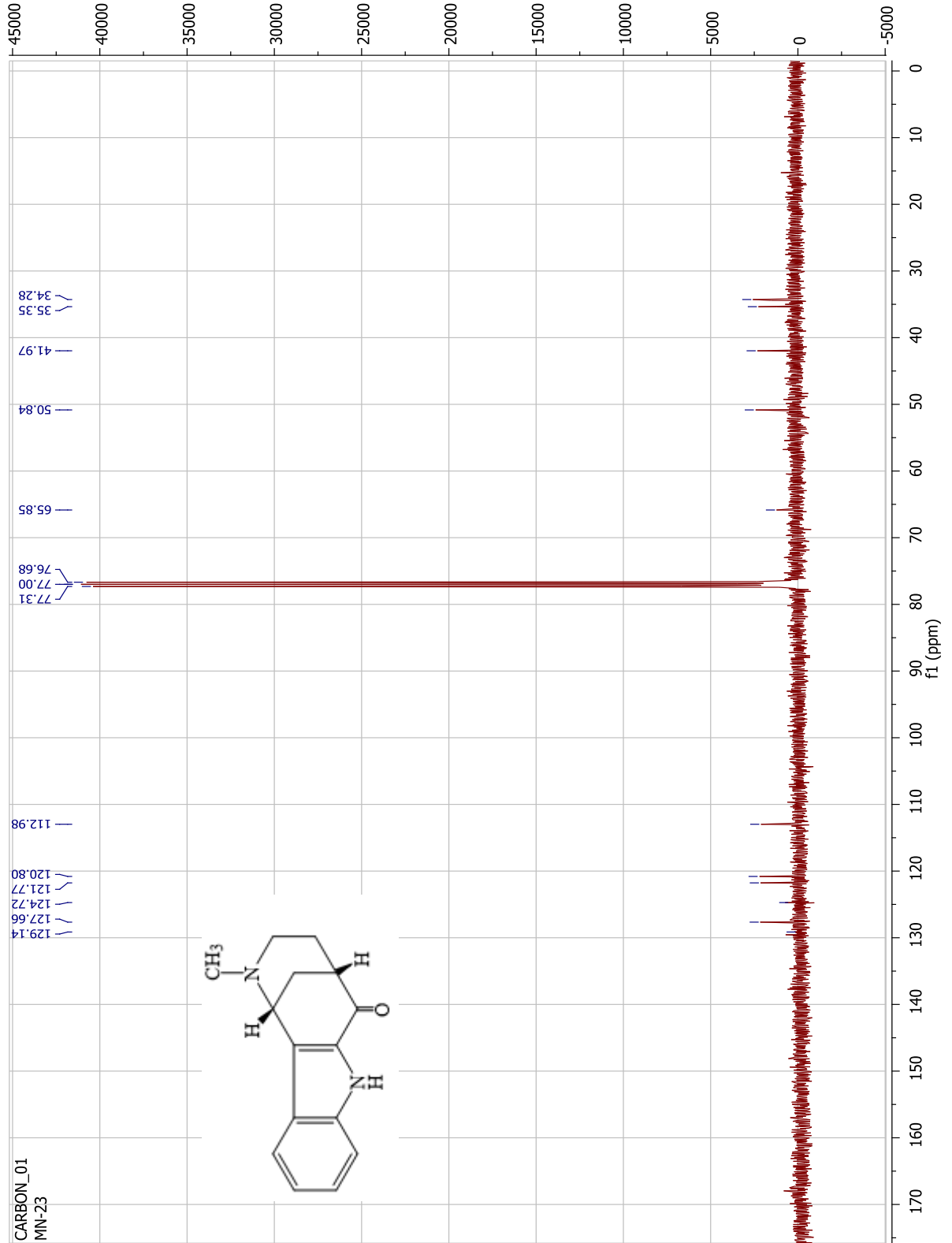
Şekil 4.28. 20-Deethylasycarpidone (10) bileşğinin FTIR spektrumu

IR: 3267, 2925, 1651 cm<sup>-1</sup>



Şekil 4.29. 20-DeethylDasycarpidone (11) bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.19-1.23 (m, 2H), 2.18 (bd,  $J = 10.75$  Hz, 2H), 2.82 (br t,  $J = 12.11$  Hz, 2H), 2.98 (s, 1H), 3.01 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.36 ve 4.83 (2s, 1H), 7.24 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.76 (d,  $J = 7.60$  Hz, 1H), 9.2 (s, 1H, NH- indole)



Şekil 4.30. 20-DeethylDasycarpidone (10) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 28.0, 34.28, 35.35, 41.97, 44.60, 50.84, 65.85, 112.98, 120.80, 121.77, 124.72, 127.66, 129.14, 138.7, 193.5.

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Yapılan bu çalışmada 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole bileşiğinden çıkılarak, bu bileşiğin  $\alpha$ - pozisyonuna gerekli olan grupları bağlayarak azacino[4,3-b]indol yapısı sentezlendikten sonra deethylasycarpidone sentezi hedeflendi ve hedeflenen bileşiğin sentezi gerçekleştirildi.

**Şekil 3.1.** reaksiyon şemasına bakıldığında **3** numaralı bileşiğin; 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-one (**1**) bileşiğinden yola çıkılarak dietil okzalit ve NaH ilavesi ile **2** numaralı bileşiğe, ondan sonra da **2** numaralı bileşiğe trietilamin ve metansülfonil klorid ilavesi ile elde edildiği görülmektedir.

**Şekil 3.2.** reaksiyon şemasına baktığımızda ise; **1** numaralı bileşiğe sadece NaH ve etil bromoasetat eklendiğinde **3** numaralı (**4** numaralı bileşik ile aynı) bileşiğin elde edildiği görülmektedir. **2** numaralı basamağın ortadan kalması ile reaksiyon basamaklarını sayısı bir basamak azalmıştır.

Sentez basamaklarına baktığımızda; 1. basamakta % 80, 2. basamakta %85, 3. basamakta % 75, 4. basamakta %80, 5. basamakta %66, 6. basamakta % 78, 7. basamakta %76, 8. basamakta %81, 9. basamakta %82 ve 10. basamakta % 92'lik bir verim gerçekleşmiştir. 5. basamaktaki verim dışındaki verimlerin oldukça yüksek olduğu görülmektedir. 5. basamakta ise çöktürme ve saflaştırma zorluğundan kaynaklanan bir verim düşüşü gerçekleşmiştir.

Yapılan çalışmada halka kapanması 2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone (DDQ) ile yapılması hedeflenmiştir. **Şekil 4.23** e baktığımızda  $\delta$  4,53' te C-21 pozisyonunda metin hidrojeninin geniş bir dublet proton  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunun da karakteristik pikidir. Bu pik bize DDQ kullanılarak halka kapanmasının gerçekleştiğini göstermektedir.

Yaptığımız bu çalışmada **Şekil 4.29** da ki  $^1\text{H-NMR}$  spektrum sonuçlarına baktığımızda C-21 pozisyonundaki metin protonu için  $\delta$ 4,36 ve  $\delta$ 4,83 de bir tekli bağ karakteristik piktir.

Bu çalışmada verimin yüksek olması ve sentez basamak sayısının kısaltılması birçok önemli ilaçta etken madde olarak kullanılan alkaloidlerin sentezine katkı sağlayacaktır.



## 6. KAYNAKLAR

- Akdağ,R.;Ergun,Y. 2007J.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, schizozygane and eburnamine alkaloids by way of the bovel photoisomerization.,Tetrahedron,39,3657.
- Castells,j.;Troin,Y.;Diez,A.;Rubiralta,M.;Grierson,D.S.;Husson,H.P.1991,Synthesis and reac., Tetrahedron,47,7911-7924tivity of 2-(1,3-dithian-2-yl)indoles. IV. Influence of the N,N-diethylcarbamoyl indole protecting group
- 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.; PatırS.2006,4-Ethyl-6,6-ethylenedithio-2-(2-methoxyethyl)-7-metoxymethylene, 2,3,4,5,6,7-hexahydro-1,5-methano azacino[4,3-b]indole-3-one., Acta. Cryst. ,E62,791
- Ishikura,M.;TakahashiN.;Takahashi,H.;Yanada,K.2005,Studies on the Preparation of 1,5-Methanoazocinoindole Based on Indolyborate.,Heterocycles,66,45-50
- Jackson,A.;Willson,N.D.V.;Gasskel,A.J.;Joule,J.A.1969; ibid,2738
- Jiricek,J.;Blechert,S.2004,Enantioselective Synthesis of (-)-Gilbertine via a Cationic Cascade Cyclization.,J.Am.Chem.Soc.,126,3534-3538
- Jiricek,j;Blechert,S.J.2004 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
- L.J. Dolby and H.Biere1968,The total synthesis of (±)-dasycarpidone and (±)epidasycarpidone., J.Amer.Chem.Soc.90,2699
- 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
- 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
- Schmitt,M.H.;Blechert,S. ,1977, Angew. Chem. Int. Ed.
- Sirasani,G.;Paul,T.;Dougherty,W,Jr.;Kassel,S.;Andrade,R.B.,2010, Concise Total Syntheses of (±)-Strychnine and (±)-Akuammicine.,J.Org.Chem.,75,3529-3532,2010
- Tanaka,K.;Kobayashi,T.;Mori,H.;Katsumura,S.2004,Development of Highly Stereoselective Asymmetric 6π-Azaelectrocyclization of Conformationally Flexible Linear 1-Azatrienes. 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
- Tasber,E.S.;Garbaccio,R.M.2003,Thermodynamic equilibration of dihydropyridone enolates: application to the total synthesis of (+/-)-epiuleine., Tetrahedron Lett.,44,9185
- Zhang,H.;Boonsombat,J.;Pawda,A.2007,Total Synthesis of (±)-Strychnine via a [4 + 2] Cycloaddition/Rearrangement Cascade.,Org.Lett.,9,279-282

## ÖZGEÇMİŞ

1988'de Bursa' 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. "New Route to 20-Deethylasycarpidone by Ring-closure with DDQ., Organic Preparations and Procedures International, 46:551–558, 2014" adlı makalesi yayınlandı.

## **TEŞEKKÜR**

Yüksek lisans eğitimim boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme minnettarlığımı sunarım.

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 numaralı proje için sağladığı maddi destekten ötürü TÜBİTAK' a teşekkür ederim.

NKUBAP.00.10.AR.12.15 numaralı proje için sağladığı destekten ötürü NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ'NE teşekkür ederim.

Laboratuar çalışmalarında bana sağladığı katkılarından ve deneyimlerini paylaştığından dolayı saygıdeğer arkadaşım Medet YAKUP ' a teşekkür ederim.

Laboratuar çalışmalarında beni destekleyen değerli arkadaşlarım İdil GÜLMEDEN ve Nilüfer HAMARAT ' a teşekkür ederim.

Tez yazım aşamasında yardımlarından dolayı değerli arkadaşlarım Kabil Özcan TOZAK ve Semih ARAZ' a teşekkür ederim.