

**HEKZAHİDRO-1,5-METANOAZOKİNO
[4,3-*b*] İNDOL YAPISININ SENTEZİ VE
SPEKTROSKOPİK ÇALIŞMALARI**

**Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi
Kimya Bölümü, Organik Kimya Anabilim Dalı**

Resmiye AKDAĞ

**Ocak, 2007
İZMİR**

YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

RESMİYE AKDAĞ, tarafından **Doc. Dr. MUSTAFA YAVUZ ERGÜN** yönetiminde hazırlanan “**HEKZAHİDRO-1,5-METANOAZOKİNO [4,3-*b*] İNDOL YAPISININ SENTEZİ VE SPEKTROSKOPİK ÇALIŞMALARI**” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

.....
Doç. Dr. Mustafa Yavuz ERGÜN
.....

Danışman

.....
.....
Jüri Üyesi

.....
.....
Jüri Üyesi

.....
Prof. Dr. Cahit HELVACI

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŐEKKÖR

Bu çalıőmanın gerçekleőmesinde bana her tŸrlŸ yardımı esirgemeyen, bilimsel destekleri ve katkılarından dolayı Sayın hocam Doç. Dr. Mustafa Yavuz ErgŸn'e sonsuz teőekkŸrlerimi sunarım.

Çalıőmalarım sırasında bana her konuda yardımlarını sakınmayan tŸm arkadaşlarıma ve Kimya BŸlŸmŸ çalıőanlarına teőekkŸr ederim.

Çalıőmalarım esnasında manevi desteğini esirgemeyen aileme teőekkŸr ederim.

Resmiye AKDAĞ

HEKZAHİDRO-1,5-METANOAZOKİNO [4,3-*b*] İNDOL YAPISININ SENTEZİ VE SPEKTROSKOPİK ÇALIŞMALARI

ÖZ

Bu çalışma, tetrasiklik striknos alkaloidleri (Dasikarpidon ve Ulein) ve pentasiklik yapıdaki alkaloidlerin (Tubifulin ve Tubifolidin) temelini oluşturan hekzahidro-1,5-metanoazokino [4,3-*b*] indol yapısının değişik yöntemlerle sentezini kapsamaktadır. Çeşitli siklohekzanon türevlerinden yola çıkılarak trisiklik yapıdaki tetrahidrokarbazol türevi sentezlenip, ardışık reaksiyonlarla tetrasiklik yapı sentezlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar sözcükler: tetrahidrokarbazol, striknos.

SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC STUDIES OF HEXAHYDRO-1,5-METANOAZOCINO [4,3-*b*] INDOLE STRUCTURE

ABSTRACT

In this study, hexahydro-1,5-methanoazocino[4,3-*b*]indole skeleton which is the core structure for the tetracyclic strychnos type alkaloids (dasycarpidone and uleine) and pentacyclic strychnos type alkaloids (tubifoline and tubifolidine) was synthesized by using different methods. First, tetrahydrocarbazole derivatives which are in tricyclic structure were synthesized via a suitable cyclohexenone derivative and attempted to synthesize tetracyclic structure from these derivatives by sequence of reactions.

Keywords: tetrahydrocarbazole, strychnos.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ SONUÇ FORMU.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZ.....	iv
ABSTRACT.....	v

BÖLÜM BİR - GİRİŞ.....1

1.1 Alkaloitler.....	3
1.1.1 Alkaloitler tanımı ve genel özellikleri.....	3
1.1.2 Alkaloitlerin tarihçesi.....	4
1.1.3 Alkaloitlerin sınıflandırılması ve İndol alkaloitleri.....	5

BÖLÜM İKİ - STRİKNOS TİPİ ALKALOİTLER.....6

2.1 Striknos Tipi Alkaloitlere Giriş.....	6
2.2 Striknos Tipi Alkaloitlerin Genel Özellikleri ve Tarihçesi.....	6
2.3 Striknos tipi alkaloitlerin Biyosentezi.....	7
2.4 Striknos tipi alkaloitlerin insanlar üzerine etkileri.....	8
2.5 Tetrasiklik Yapının Oluşması ile İlgili Çalışmalar.....	9
2.5.1 C ₆ -C _{6a} Bağı Oluşumu.....	10
2.5.2 C ₁ -C _{11b} Bağı Oluşumu.....	11
2.5.3 C _{6a} -N ₇ ve C _{11a} -C _{11b} Bağı Oluşumu.....	12
2.5.4 C _{6a} -N ₇ Bağı Oluşumu.....	12
2.5.5 C ₃ -N ₂ Bağı Oluşumu.....	13
2.5.6 C ₁ -N ₂ Bağı Oluşumu.....	14
2.5.7 C ₄ -C ₅ Bağı Oluşumu.....	15

BÖLÜM ÜÇ - DENEYSEL KISIM.....	16
3.1 Çalışma Düzeni.....	16
3.2 Spektral Ölçümler ve Kromatografik Analizler.....	19
3.3 Deneyler.....	20
3.3.1 Metil-siyano-(4-etil-sikloheksanon-3-il) asetat (4) sentezi.....	20
3.3.2 Metil-siyano-(3-etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il) asetat (5) sentezi.....	21
3.3.3 (3-etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il) asetonitril (6) sentezi.....	22
3.3.4 (3-etil-4-okso-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il) asetonitril (7) sentezi.....	23
3.3.5 (3-etil-4-okso-9-benzen sülfonil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il) asetonitril (8) sentezi.....	24
3.3.6 12-Etil-7-benzensülfonil-1,2,3,4,5,6-hekzahidro-1,5-metano-2-azokino [4,3- <i>b</i>] indol sentezi.....	25
3.3.7 (1-okso-3-etil-N-metil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol) (11) sentezi.....	26
3.3.8 Etil (1-okso-3-etil-N-metil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il) karboksilat (12) sentezi.....	26
3.3.9 Etil 2-siyanometilen-(1-okso-3-etil-N-metil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol 2-il) karboksilat (13) sentezi.....	27
BÖLÜM DÖRT DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMALAR.....	28
4.1 Deneysel Bulgular (Sentezlenen Bileşiklerin IR, NMR ve Kütle Spektrumları).....	28
4.2 Tartışmalar ve Yorum.....	37
BÖLÜM BEŞ SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
KAYNAKLAR.....	42

BÖLÜM BİR

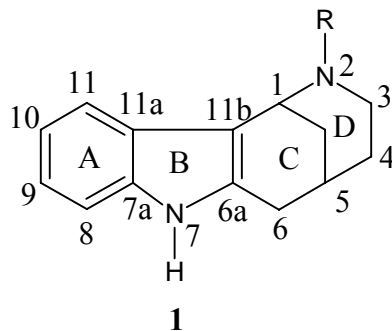
GİRİŞ

Alkaloitler hücre membranından kolaylıkla geçebildikleri için omurgalı hayvanlar üzerinde önemli farmakolojik etkileri olan azot içeren ikincil metabolitlerdir. Azot atomu içeren alkaloitler, genellikle heterosiklik halkanın bir parçası ya da karbon atomuna eklenmiş bir azot içerir (Brossi ve Suffness, 1990).

Tetrasiklik yapıdaki striknos alkaloitleri (dasikarpidon ve ulein) ve pentasiklik yapıdaki striknos alkaloitlerinin (tubifolin ve tubifolidin) sentezini gerçekleştirebilmek için tetrasiklik yapıdaki heksahidro-1,5-metanoazokino [4,3-*b*] indol (1) yapısının sentezi büyük önem taşımaktadır. Bu sebeple heksahidro-1,5-metanoazokino [4,3-*b*] indol (1) yapısının sentezi pek çok araştırmacının ilgisini çekmektedir (Woodward ve ark., 19; Joule, Jackson, Wilson, ve Gaskell, 1969; Dolby ve Biere, 1970; Buchi, Gould ve Naef, 1971; Kametani ve Suziki, 1971; Snieckus ve Wu, 1975; Natsume ve Kitagawa, 1980; Bosch, Feliz, Mauleon, Amat, Domingo, 1982; Bosch, Amat ve Domingo, 1984; Bosch ve Amat, 1985; Bosch ve ark., 1985; Bosch, Amat ve Sanfeliu, 1985; Bosch, Casamitjana, Quirante, Rodriguez ve Bonjoch, 1987; Bosch, Amat, Linares, Salas ve Alvares 1988; Bosch, Bonjoch, Quirante ve Linares, 1988; Bosch, Alvares ve Lavilla, 1989; Bosch, Alvares Casamitjana ve Gracia, 1989; Bosch, Amat ve Linares 1990; Bosch, Alvares, Lavilla, Zulica, ve Bennaser, 1990; Bosch, Bonjoch, Quirante ve Casamitjana, 1992; Bosch, Bonjoch, Quirante, Casamitjana ve Garriga, 1992; Bosch ve Amat, 1992; Overman ve Angle 1985, 1985; Blechert , 1985; Vercauteren, Bideau ve Massoit, 1987; Kraus, Thomas, Bougie ve Chen 1990; Teuber, Tsaklakidis ve Bats, 1992; Magnus, Sear, Kim ve Vicker 1992; Patır ve Götz, 1993, Patır, 1995; Patır, Rosenmund ve Götz, 1996; Fritz, Jamarani, Bats ve Teuber, 1993).

Literatürde yer alan tetrasiklik yapının oluşması için yapılan sentetik çalışmalarda son basamakta; C₆ - C_{6a} arasında (Dolby ve Biere ,1968; Dolby ve ark., 1970; Buchi ve ark., 1971; Kametani ve ark., 1971; Bosch ve ark., 1982; Bosch ve ark., 1985; Bosch ve ark., 1987; Bosch ve ark., 1988; Bosch ve ark., 1989) , C₁-C_{11b}

arasında (Joule ve ark., 1969; Bosch ve ark., 1987; Bosch ve ark., 1988; Bosch ve ark., 1989), C_{11a} – C_{11b} ve C_{6a} – N₇ arasında (Teuber ve ark., 1992) , C_{6a} – N₇ arasında (Bosch ve ark., 1988), C₃ – N₂ arasında (Fritz ve ark., 1993), C₁ – N₂ arasında (Magnus ve ark., 1992; Ergun, Patir ve Okay, 2002), C₄ –C₅ arasında (Patir, 1995, Patir ve ark., 1996) bağ oluşumlarını kapsamaktadır.



Şekil 1.1 Hekzahidro-1,5-metanoazokino[4,3-*b*]indol yapısı

Bu çalışmada, çeşitli sikloheksanon türevlerinden yola çıkılarak üç halkalı (trisiklik) yapıdaki tetrahidrokarbazol türevleri sentezlenip, ardışık reaksiyonlarla dört halkalı (tetrasiklik) yapıdaki hekzahidro-1,5-metanoazokino [4,3-*b*] indol yapısının sentezlenmesi amaçlanmıştır.

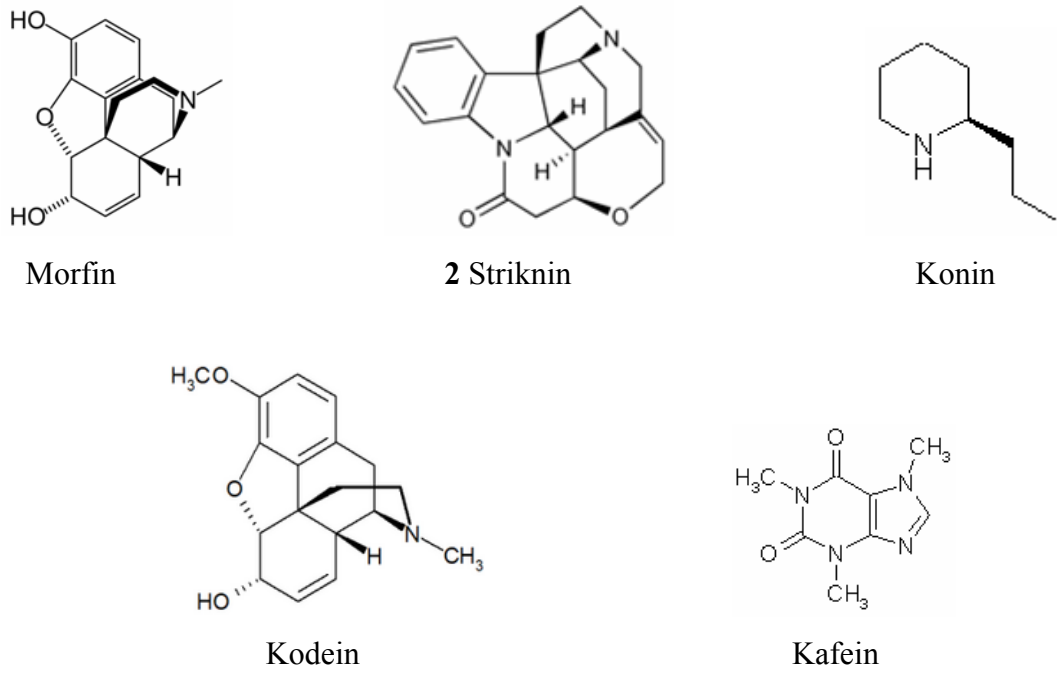
1.1 ALKALOİTLER

1.1.1 Alkaloitlerin Tanımı ve Genel Özellikleri

Alkaloitler, insanlar ve hayvanlar üzerine farmakolojik etkisi olan azotlu organik moleküllerdir. Biyolojik aktivite ile saf olarak ayrılan ilk bileşiklerin çoğu alkaloittir. Bu rahatlıkla ayrılmalarından dolayıdır. Azot genel olarak temel bağları ve bitki tuzlarında bulunan bağları oluşturur. Böylece, alkaloitler sıklıkla su ya da zayıf asit ile ekstrakte edilir ve daha sonra madde kristalinin bazla muamelesi ile geri kazanılır.

Alkaloitler, bitkilerde (kafein, morfin gibi), hayvanlarda (kabuklu deniz hayvanı gibi) ve mantarlarda ikincil metabolit olarak bulunur. Alkaloitler doğal olarak meyve veren bitkilerin çekirdeklerinde olurlar ve küçük sulu ve taneli meyvelerde, ağaç kabuğunda, meyvede, kök ve yapraklarda bulunurlar. Alkaloitler, bazı bitkilerde kendilerine has asitlerle bağlantılı bulunurlar. Alkaloitlerin büyük bir kısmı acıdır, yakıcı bir tatları vardır ve kokusuzdurlar. Genellikle alkaloitler amino asitlerin türevidirler.

Alkaloitlerin çoğu (striknin ve konin gibi) zehirli olmasına rağmen bazıları da ilaçlarda analjezik (ağrı kesici) olarak ya da anestezi (uyuşturucu) olarak özellikle morfin ve kodein kullanılır.



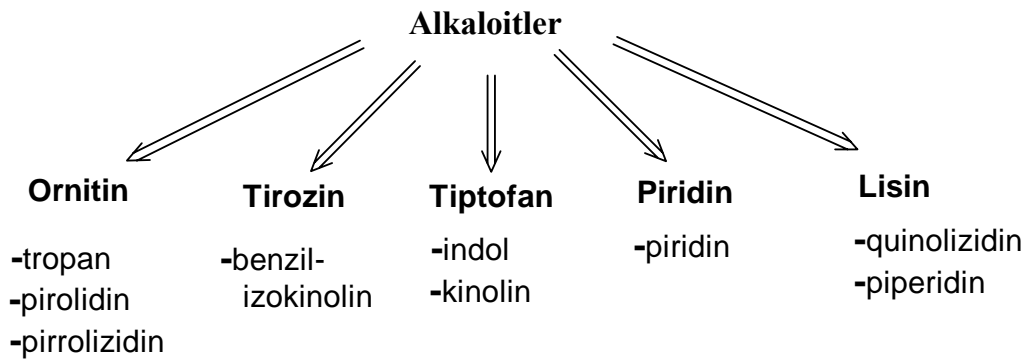
Şekil 1.2 Bazı alkaloit türleri

1.1.2 Alkaloitlerin tarihçesi

Alkaloit kimyası 1805 yılında F.W. Sertürner'in morfini izole etmesi ile başlar (Pelletier, 1970). Gomes 1810 yılında kınakına ağacının kabuklarından cinchonino adlı maddeyi elde etmiştir. P.J. Pelletier ve J.B. Caventou, 1820 yılında Gomes'in elde ettiği cinchonino adlı maddeden kinin ve cinchonine adı verilen iki alkaloit izole etmişlerdir. Bu araştırmacılar ayrıca 1818 yılında striknos nux vomika bitkisinin tohum ve kabuklarından striknin alkaloitini izole etmişlerdir (Woodward ve ark., 1954). Bugüne kadar beş binin üzerinde alkaloit izole edilmiştir ve karakterizasyonu yapılmıştır (Brossi ve ark.,1990).

1.1.3 Alkaloitlerin Sınıflandırılması ve İndol alkaloitleri

Alkaloitlerin sınıflandırılmasında kullanılan yöntemler, onların biyolojik dağılımları, fizyolojik etkinlikleri veya kimyasal yapılarına dayanarak yapılmaktadır (Pelletier, 1970). Biyolojik dağılımları göz önünde tutularak yapılan dağılımda alkaloitlerin doğada buldukları bitkiler dikkate alınır. Fizyolojik etkinliklerine göre yapılan dağılımda ise insan ve hayvanlar üzerinde oluşturdukları etkiler göz önüne alınmaktadır. Kimyasal açıdan sınıflandırıldıklarında ise temel halkalı yapı birimleri dikkate alınır.



İndol alkaloitleri, yapısında bir indol grubu içeren ayrıca kimyasal yapıları ve farmakolojik özellikleri ile dikkati çeken önemli bir alkaloit türüdür. Striknos, Vinca ve Aspidosperma bitki türlerinde farklı şekillerde indol alkaloitlerine rastlanmaktadır.

BÖLÜM İKİ

STRİKNOS TİPİ ALKALOİTLER

2.1 Striknos Tipi Alkaloitlere Giriş

Alkaloitler, bitkilerde özel biyolojik aktivite gösteren azot içeren metabolitlerin en iyisidirler. Şu ana kadar 5000'in üzerinde alkaloit izole ve karakterize edilmiştir. Alkaloitlerin önemli bir bölümü olan indol alkaloitleri, kimyasal yapısı ve farmakolojik özellikleri ile araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Striknos alkaloitlerini de içeren bu tip alkaloitlerin sinir sistemi üzerine etkisinden dolayı bilim adamlarının bu alkaloitler ilgisini çekmektedir.

2.2 Striknos Tipi Alkaloitlerin Genel Özellikleri ve Tarihçesi

Striknin, doğu Hint adalarında küçük bir ağaç olan striknos nux-vomika'nın (Kargabüken bitkisinin) olgunlaşmış çekirdeklerinden elde edilen bir alkaloit ekstraktıdır. Geçmişte striknin bir antiseptik, mide toniği, sirkulatör uyarıcı, merkezi sinir sistemi uyarıcısı ve kabızlıkta rahatlatıcı ilaç olarak kullanılmaktaydı. Striknin günümüzde sınırlı olarak kuş, memeli hayvan ve haşere (böcek) kontrol ajanı olarak kullanılmaktadır. Striknin suda çözünmeyen kristalize bir tozdur ve en çok striknin sülfat tuzu şeklinde bulunup kullanılmaktadır.



Şekil 2.1 Striknos nux vomika bitkisi.

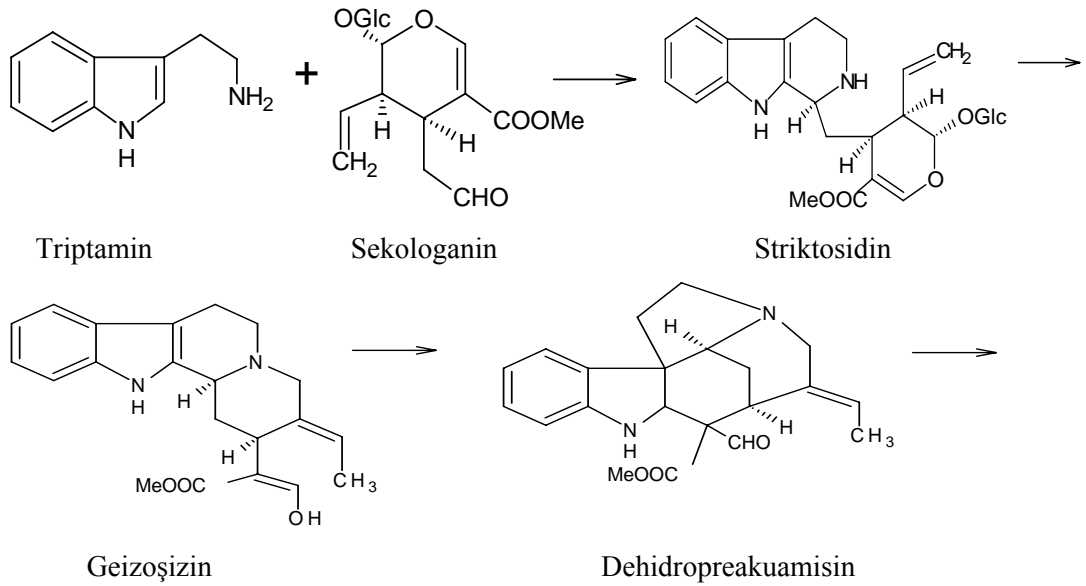
Nux-Vomika, ilk olarak 15 veya 16. yüzyılda Avrupa’da ortaya çıktı. Çekirdekler ilk kez Valerius Cordus tarafından tanımlandı ve Lang-ham’ın sağlık bahçesinde dile getirildi. Başlangıçta onun Avrupa’daki kullanımı hayvanları zehirlemek için eczane zehri olarak sınırlandırıldı.

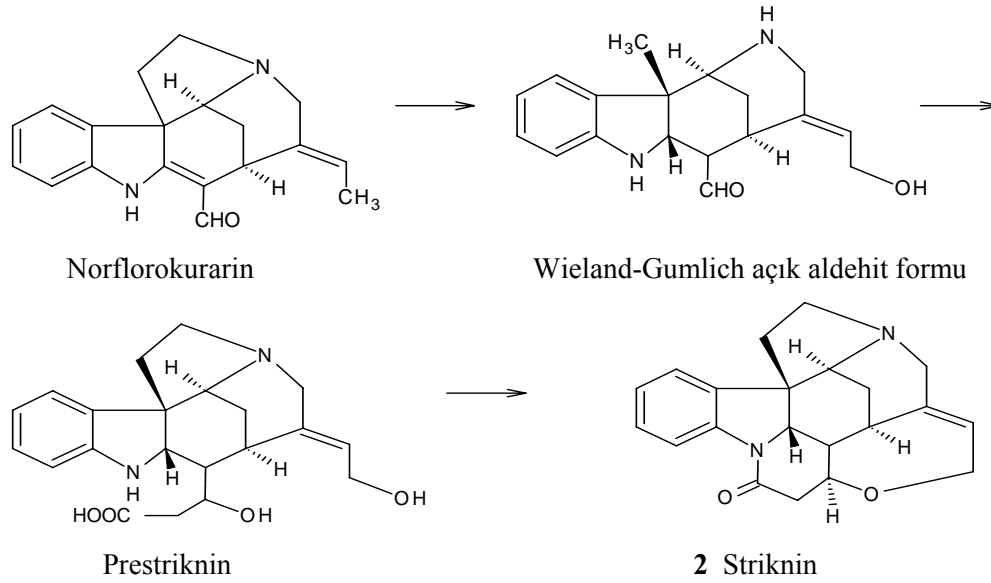
Striknin ilk kez 1818 yılında striknos nux-vomika bitkisinin tohum ve kabuklarından izole edilmiştir ve yaklaşık 20 yıl sonra elementel kompozisyonu Regnault tarafından oluşturulmuştur.

Strikninin tarihi toplu sentezi Woodward tarafından 1954 yılında organik sentezde kilometre taşı oluşturmaktadır.

2.3 Striknos tipi alkaloitlerin biyosentezi

Biosentetik olarak striknos alkaloitleri bir indol amin olan triptamin ya da bir amino asit olan triptofan ile sekologanin den türetilmiştir (Rahman, 1983; Bosch ve ark., 1988; Bosch ve ark., 1990). Bu bileşikler sırayla Striktosidin, Geizoşizin, Dehidropreakuamisin, Norflorokurarin, Wieland-Gumlich açık aldehit formu ve Prestriknin bileşikleri oluşturmaktadır.





Şekil 2.1 Striknos tipi alkaloitlerin biyosentez şeması

2.4 Striknos tipi alkaloitlerin insanlar üzerine etkileri

Striknin, böcek zehiri olarak kemirgen gibi küçük omurgalı hayvanların öldürülmesi için kullanılan oldukça toksik renksiz kristal alkaloitir. Striknos Nux-Vomika ağacının çekirdekleri en çok bilinen kaynağıdır. Striknin dünyadaki en acı maddelerden biridir. 1 ppm'in altındaki konsantrasyonlarda bile algılanabilir bir tadı vardır.

Striknin, bloke eden veya rakip gibi engelleyen, striknine duyarlı glisin reseptörü (GlyR) beyinde ve omur ilikte klorür kanalına bir giriş ligandı gibi davranır.

Striknin zehiri insanlar için nefes alma, yutkunma veya doğrudan göz veya buruna çekmeyle zararlı olabilir. 10 ile 20 dakikadan fazla maruz kalındığında bacak ve boyundan başlayarak vücuttaki her kasta aynı anda küçülme başlayacaktır. Snaplar daha sonra nerdeyse devamlı sarsılma ile tüm vücuttaki kaslara yayılır.

Striknin merkezi sinir sisteminde sinir hücreleri üzerine etki ederek omurilik ve beynin refleks uyarımlarında artışa ve bu nedenle çarpınmalara yol açar. Özellikle solunum kaslarında şekillenen aşırı uyarım ve kasılmalar sonucu görülen solunum

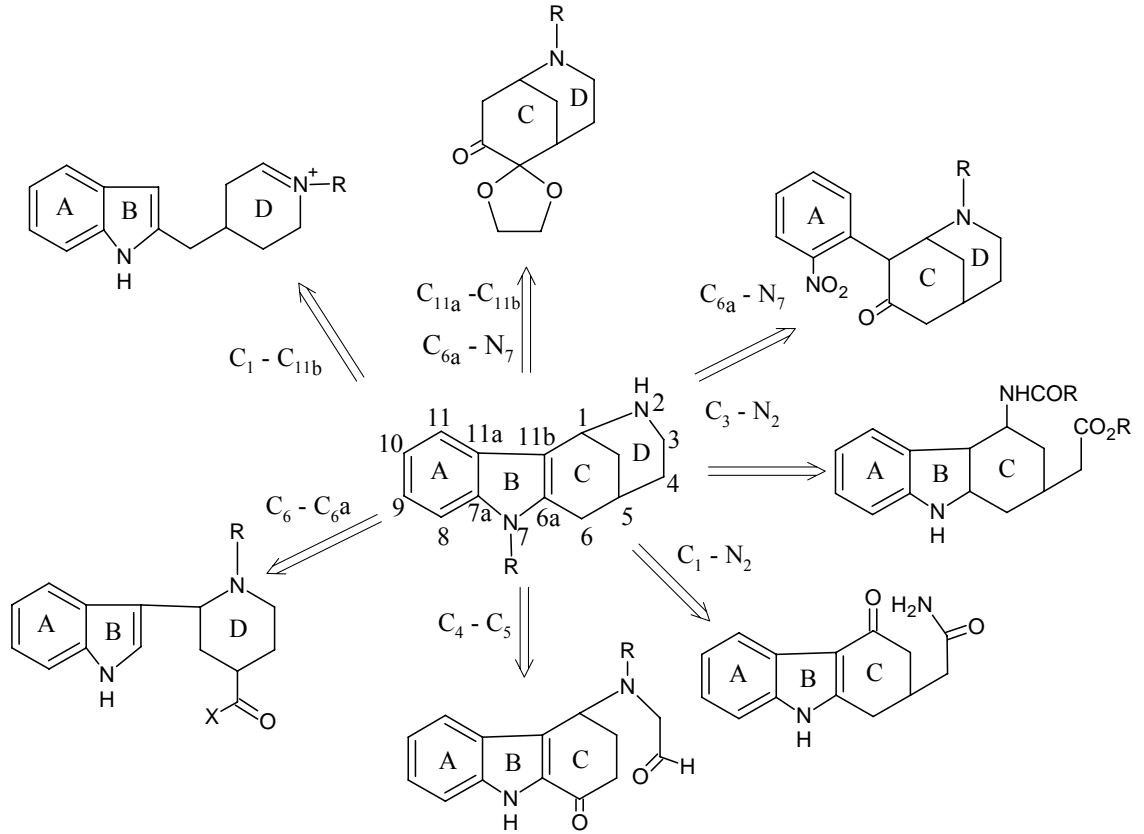
yetmezliği ölüme sebep olabilir. Striknin ağız yolu ile alındıktan sonra sindirim sisteminden emilimi ve vücutta yayılması çok hızlıdır. Vücutta herhangi bir dokuda birikmez ancak karaciğer ve böbrekte daha yüksek yoğunluğa erişebilir.

Zehrin alınmasından kısa süre sonra klinik belirtileri görmek mümkündür. Klinik belirtiler alınan zehrin miktarı ile ilişkili olarak değişiklik gösterebilir. Çok az miktarda bir zehir alımı söz konusu ise gözlenebilen belirtiler huzursuzluk ve kas titremeleridir. İlerleyen zamanlarda titremeler sıklaşarak aralıklı kasılmalar, solunumun hızlanması ve boyun tutulmaları gibi belirtiler görülebilir.

Yüksek miktarda zehir alınması halinde titremeler ile başlayan, aralıklı nöbetler halinde gözlenen kasılma ve çırpınmalar karakteristiktir. Tüm kaslarda kasılma söz konusudur. Özellikle bacaklar ve boyun kasılmış halde yerde yatar. Kasılmalar arasında gevşeme dönemleri olabilir. Bu dönemlerde en hafif uyarıya karşı dahi refleks verir ve tekrar kasılabilir.

2.5 Tetrasiklik Yapının Oluşması ile İlgili Çalışmalar

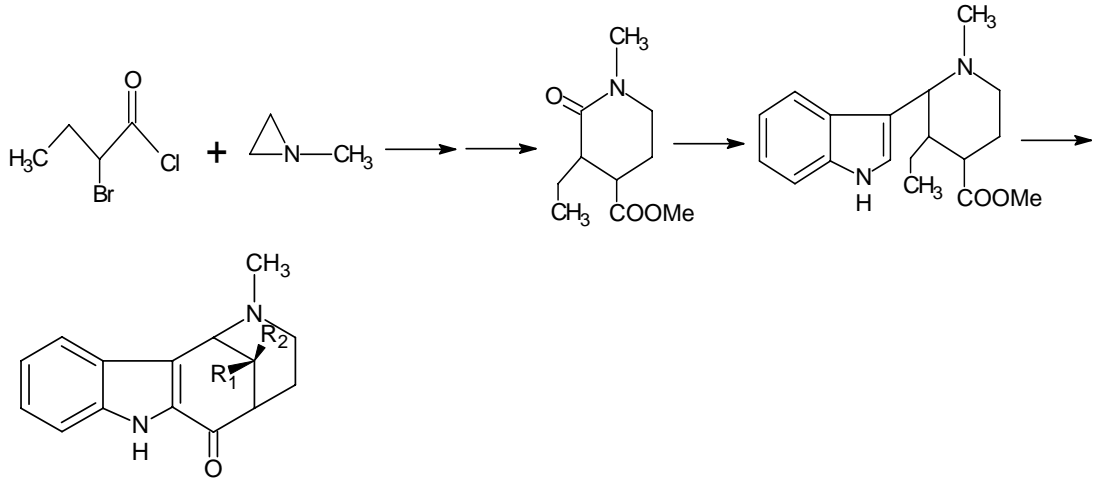
Tetrasiklik yapıdaki striknos alkaloidler (dasikarpidon ve ulein) ve pentasiklik yapıdaki striknos tipi alkaloidler (tubifolin ve tubifolidin) ve daha fazla halka sistemini içeren striknos alkaloidlerinin sentezi için, tetrasiklik yapıdaki heksahidro-1,5-metanoazokino[4,3-*b*]indol yapısının sentezi oldukça büyük önem taşımaktadır. Bu yapının oluşturulabilmesi için değişik stratejiler önerilmiştir. C₆-C_{6a}, C₁-C_{11b}, C_{11a}-C_{11b}, C_{6a}-N₇, C₃-N₂, C₁-N₂, C₄-C₅ bağlarının oluşması yoluyla tetrasiklik yapı sentezlenmiştir.



Şekil 2.2 Tetrasiklik yapı oluşturulabilmesi için öne sürülen stratejilerin şeması

2.5.1 $C_6 - C_{6a}$ Bağı Oluşumu

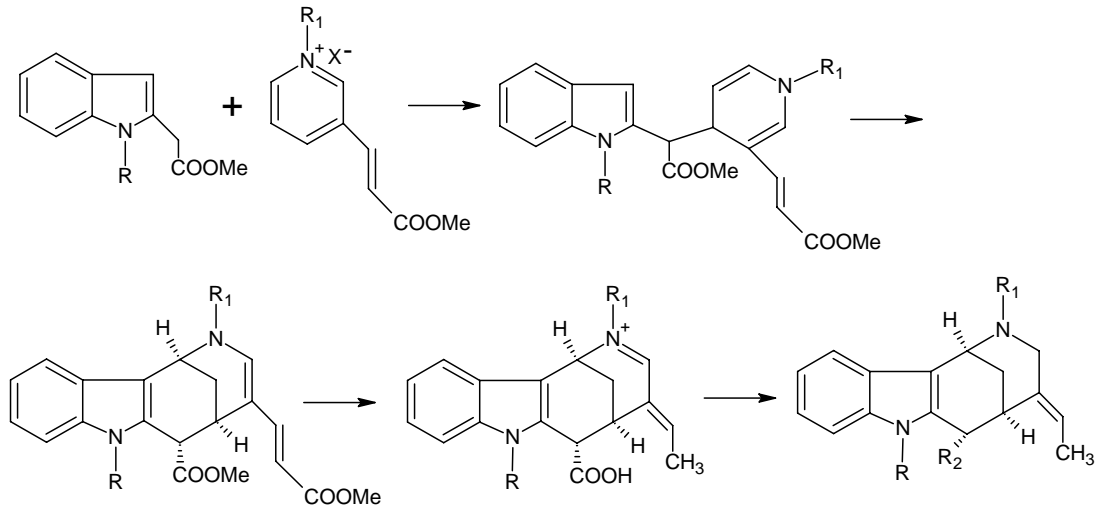
Bu bağı oluşumu ile ilgili Dolby ve çalışma grubu tarafından bir sentez stratejisi geliştirilmiştir (Dolby ve ark., 1968; Dolby ve ark., 1970). Daha sonra bazı araştırmacılar da çeşitli türevlerden yola çıkarak bu stratejiyle tetrasiklik yapıyı sentezlemişlerdir (Kamatani ve ark., 1971; Büchi ve ark., 1971; Bosch ve ark., 1982; Bosch ve ark., 1985; Bosch ve ark., 1988; Bosch ve ark., 1989). Bu stratejide öncelikle indol yapısının 3 pozisyonunda bir sübtitüe piperidin halkası bağlanmasını ve bunu izleyen molekül içi sübtitüsyon reaksiyonuyla indolün 2 pozisyonuna ikinci bir köprünün oluşmasıyla ($C_6 - C_{6a}$ bağı) tetrasiklik yapının sentezini içermektedir. Bu amaçla 2- bromo bütanoil klorür ve N- metil aziridinden başlayan bir dizi reaksiyon sonucu Dolby ve çalışma grubu tarafından tetrasiklik yapı sentezlenmiştir.



Şekil 2.3 C₆-C_{6a} bağı oluşum şeması

2.5.2 C₁-C_{11b} Bağı Oluşumu

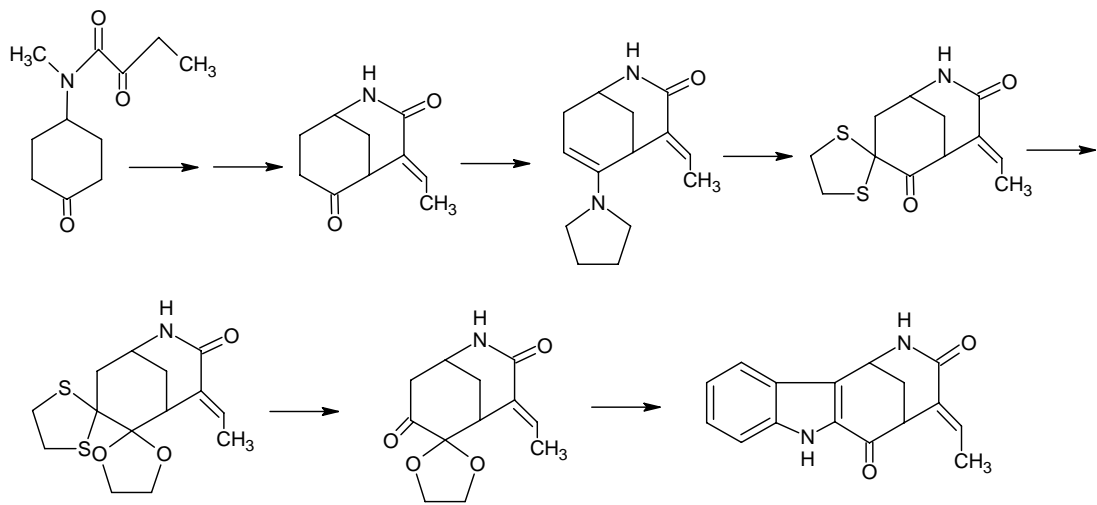
Bosch ve çalışma grubu tarafından sentez stratejisi geliştirilmiştir (Bosch ve ark., 1987). C₁-C_{11b} bağı oluşumu ile ilgili farklı yollarla yapılan çalışmalarda tetrasiklik sentezlenmeye çalışılmıştır (Joule ve ark., 1969; Bosch ve ark., 1988; Bosch ve ark., 1989). Bu strateji N-alkillenmiş piridin tuzları ile 2 sübtitüe indoller kondenzasyon reaksiyonu ile birbirlerine bağlanması ve buradan C₁-C_{11b} bağı oluşumu ile tetrasiklik yapının sentezlenmesini içermektedir (Bosch ve ark., 1987).



Şekil 2.4 C₁-C_{11b} Bağı Oluşum şeması

2.5.3 C_{6a} - N_7 ve C_{11a} - C_{11b} Bağı Oluşumu

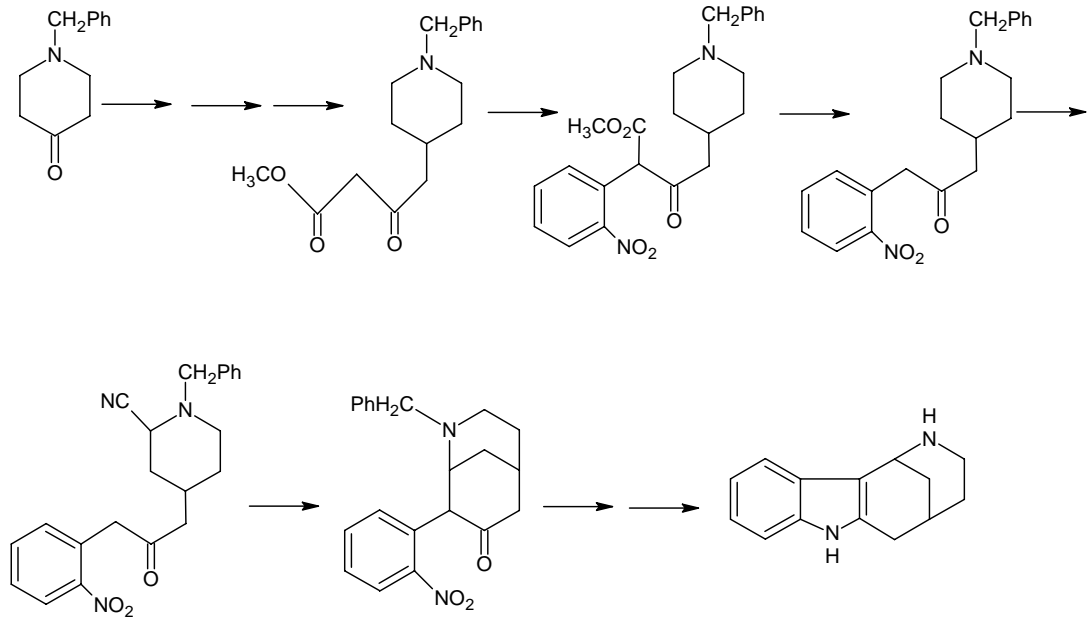
Bu stratejide başarıya ulaşan tek çalışma Teuber ve çalışma grubu tarafından gerçekleştirilmiştir (Teuber ve ark., 1992). Bu stratejide önce C ve D halkalarının sentezi gerçekleştirilir ve daha sonra indolizasyon reaksiyonu ile tetrasiklik yapı elde edilmektedir. Bunun için önce 4- amino sübtitüe sikloheksanon türevlerinden morfan iskeleti sentezlenir, sonra da Fischer indol reaksiyonu ile C_{6a} – N_7 ve C_{11a} – C_{11b} bağları oluşturularak tetrasiklik yapı elde edilir (Teuber ve ark., 1992).



Şekil 2.5 C_{6a} - N_7 ve C_{11a} - C_{11b} Bağı Oluşum şeması

2.5.4 C_{6a} - N_7 Bağı Oluşumu

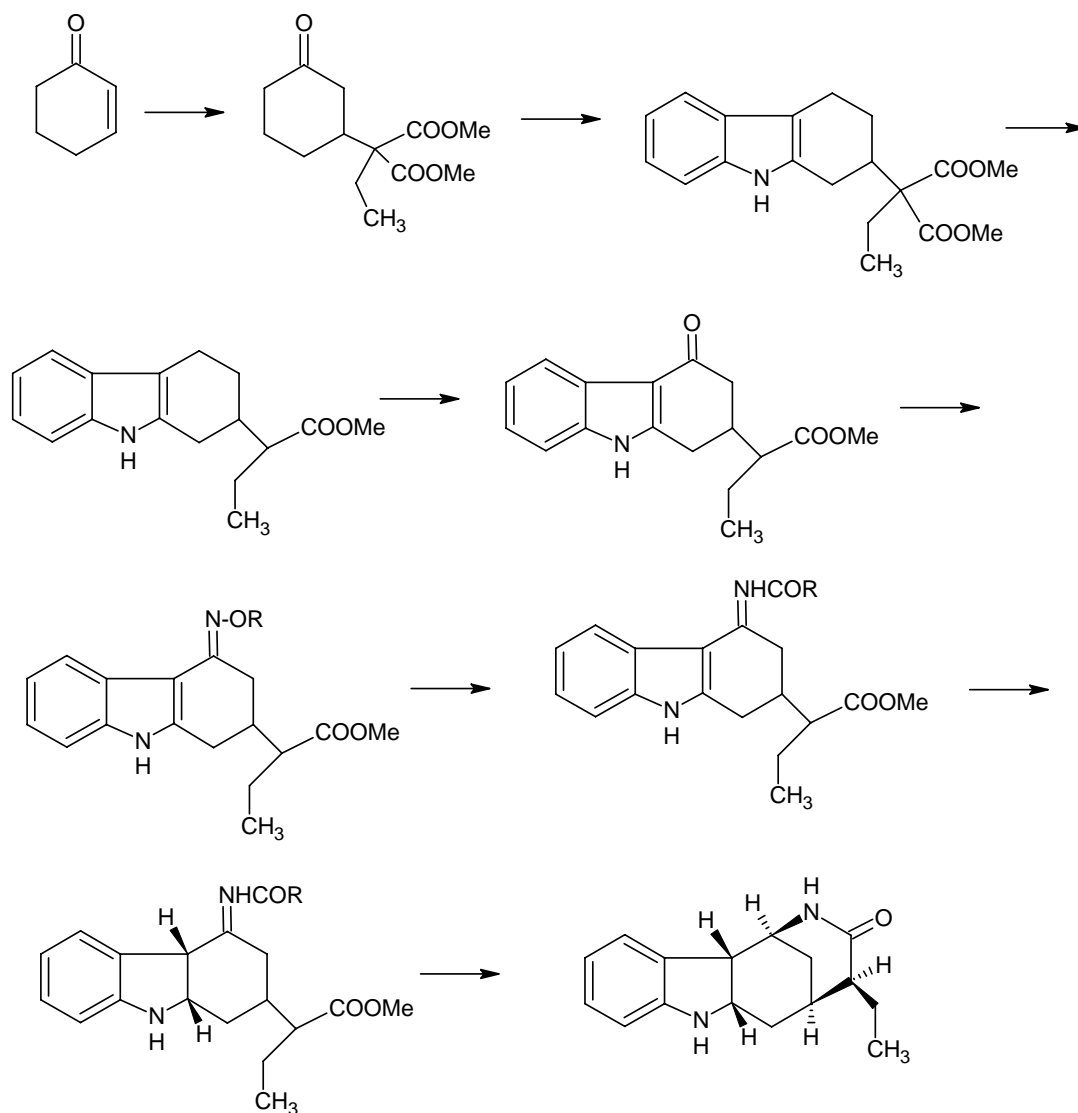
Bu strateji Bosch ve çalışma grubu tarafından gerçekleştirilmiştir (Bosch ve ark. , 1988). Bu strateji sırayla D, A, C ve B halkalarının oluşmasıyla tetrasiklik yapının meydana gelmesini içerir. Bunun için N- alkil sübtitüe 4- piperidondan başlayarak ardışık reaksiyonlardan sonra son basamakta C_{6a} – N_7 bağ oluşumu ile gerçekleşmektedir (Bosch ve ark., 1988).



Şekil 2.6 C_{6a} - N₇ Bağı Oluşum şeması

2.5.5 C₃ - N₂ Bağı Oluşumu

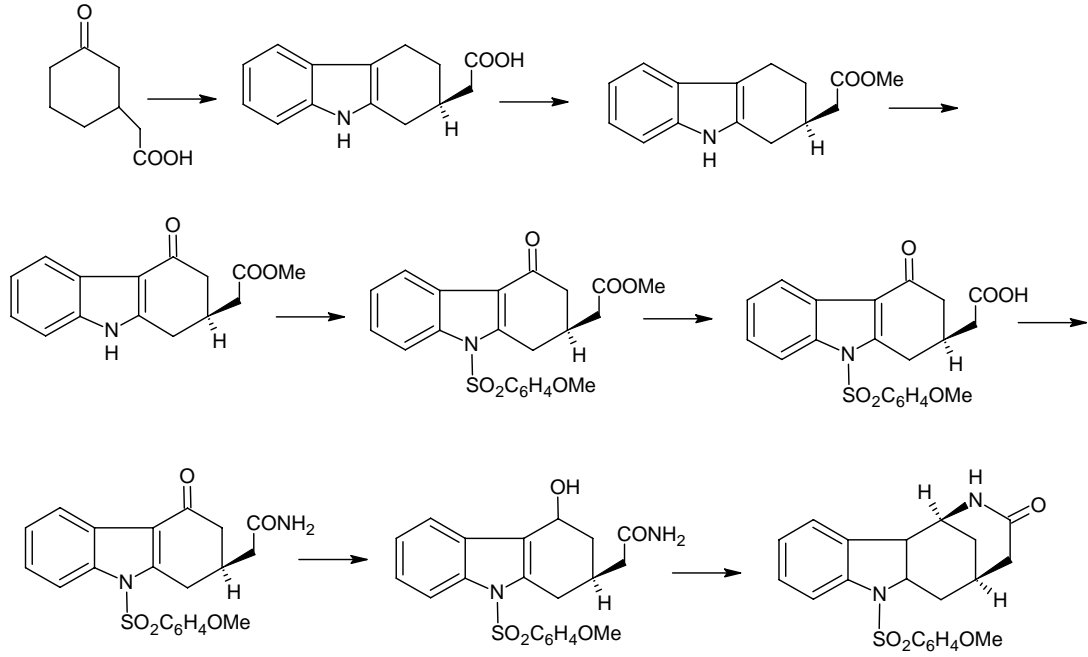
Fritz ve çalışma grubu tarafından bu strateji gerçekleştirilmiştir (Fritz ve ark., 1993). Bu stratejide 2- sikloheksanondan başlayarak son basamakta C₃-N₂ bağının oluşmasıyla tetrasiklik yapının sentezi gerçekleştirilmektedir (Fritz ve ark., 1993).



Şekil 2.7 C₃ - N₂ Bağı Oluşum şeması

2.5.6 C₁- N₂ Bağı Oluşumu

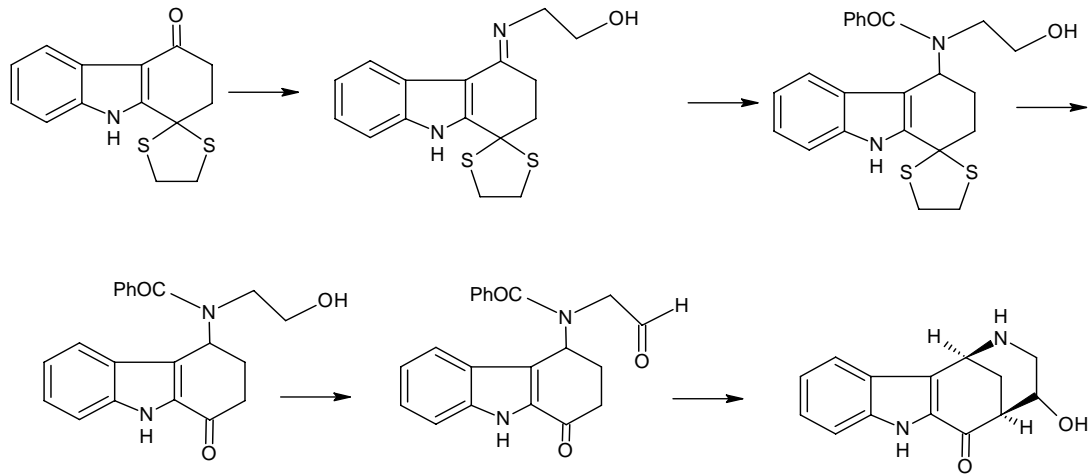
Bu strateji Magnus ve çalışma grubu tarafından yapılmıştır (Magnus ve ark., 1992, Ergun ve ark., 2002). Bu stratejide 3 süstitüe sikloheksanondan yola çıkarak tetrasiklik yapı elde edilir. D halkasının temel alındığı stratejide A, B ve C halkaları Fischer indol reaksiyonuyla oluştuktan sonra, molekül içi halkalaşma reaksiyonu ile C₁-N₂ bağıının oluşmasıyla tetrasiklik yapı meydana gelmektedir.



Şekil 2.8 $\text{C}_1 - \text{N}_2$ Bağı Oluşum şeması

2.5.7 $\text{C}_4 - \text{C}_5$ Bağı Oluşumu

Bu strateji Patır ve çalışma grubu tarafından gerçekleştirilmiştir (Patır ve ark., 1993). Bu stratejide öncelikle tetrahidrokarbazol türevi sentezlenip bu bileşik üzerinden bir dizi reaksiyon sonucu son basamakta gerçekleştirilen molekül içi aldol kondensasyonu ile $\text{C}_4 - \text{C}_5$ bağı oluşturulmasıyla tetrasiklik yapı elde edilir (Patır 1995; Patır ve ark., 1996).



Şekil 2.9 $\text{C}_4 - \text{C}_5$ Bağı Oluşum şeması

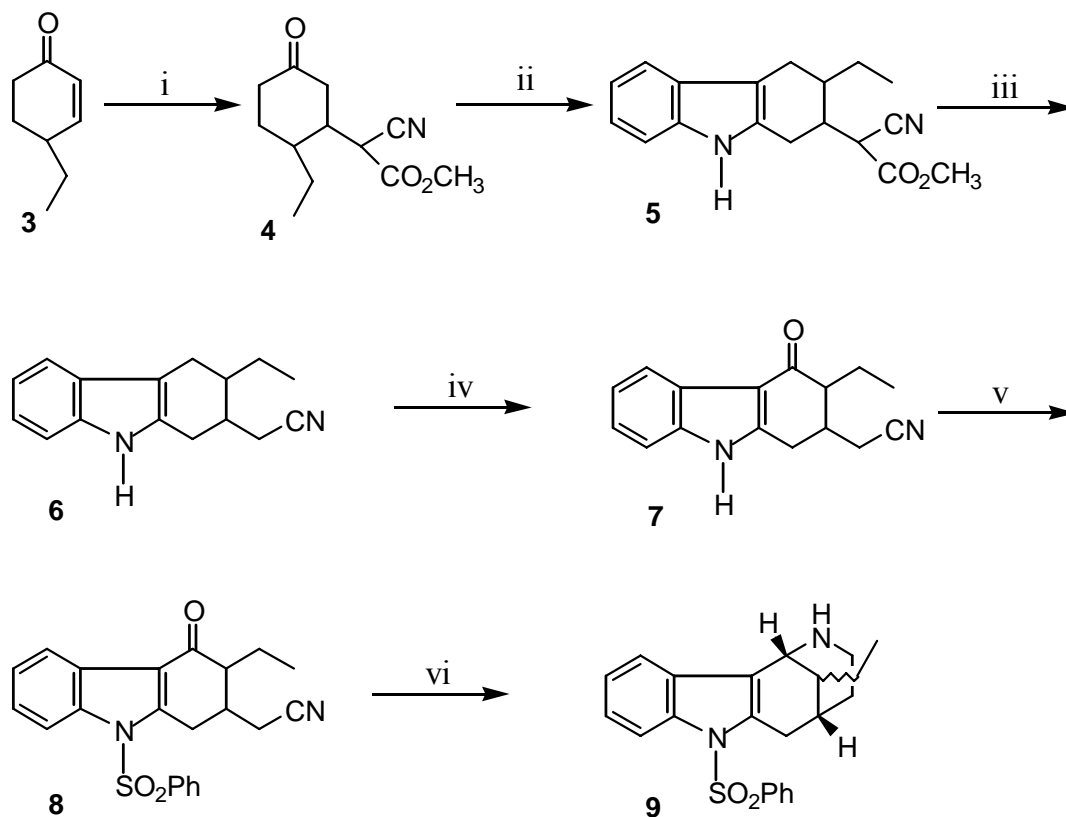
BÖLÜM ÜÇ

DENEYSEL KISIM

3.1 Çalışma Planı

Tetrasiklik yapıdaki striknos alkaloidleri (dasikarpidon ve ulein) ve pentasiklik yapıdaki striknos alkaloidlerinin (tubifolin ve tubifolidin) sentezini gerçekleştirebilmek için tetrasiklik yapıdaki heksahidro-1,5-metanoazokino[4,3-*b*] indol yapısının sentezi büyük önem taşımaktadır. Daha önceki çalışmalarda, çeşitli sikloheksanon türevlerinden yola çıkılarak üç halkalı (trisiklik) yapıdaki tetrahidrokarbazol türevleri sentezlenip son basamakta bir tetrahidrokarbazol amit yapısının halkalaşması sonucu tetrasiklik heksahidro-1,5-metanoazokino[4,3-*b*]indol yapısına ulaşılmaya çalışılmıştır (Magnus ve ark., 1992 ; Ergun ve ark., 2000, 2002, Ergün, 1999, Okay, Patır, Ergün ve Bayraktar, 2002). Bu çalışmalar bizim çalışmamızın da temelini oluşturmaktadır. Ancak bizim çalışmamızda bir tetrahidrokarbazol nitril türevinin katalitik hidrojenlemesi amine indirgenme, imin halka oluşumu ve amine indirgenmesi sonucu D halkasının oluşumu ile tetrasiklik yapının sentezi amaçlanmıştır.

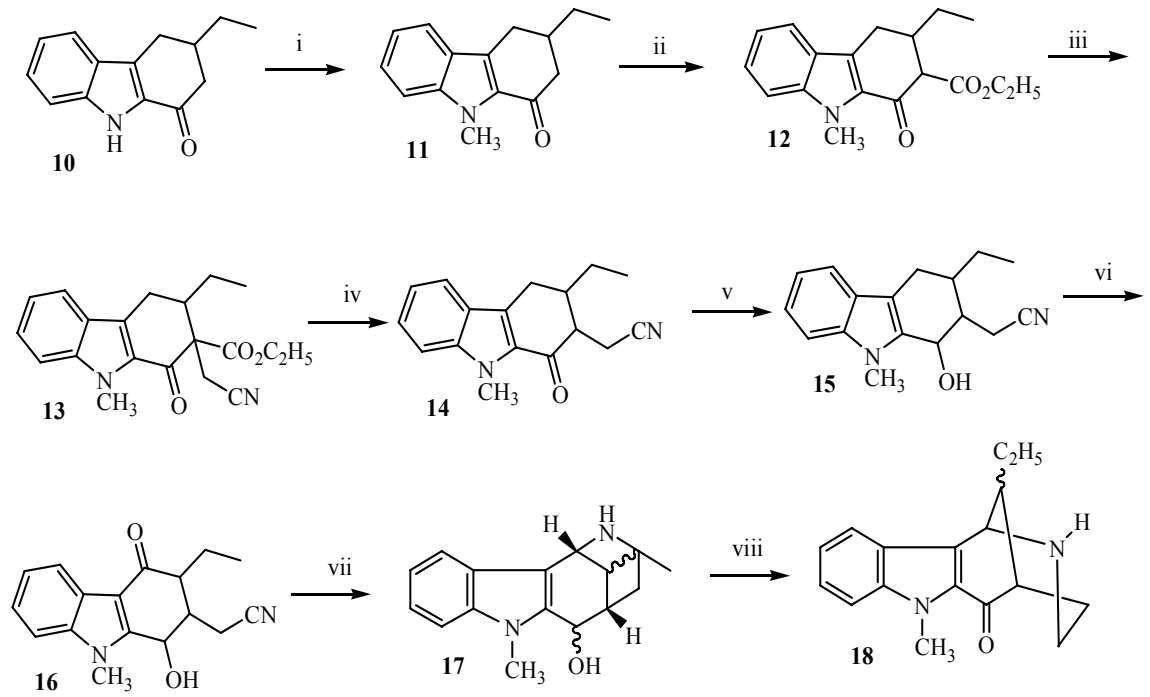
Sentez Planı 1



Şekil 3.1 Sentezi gerçekleştirilen Hekzahidro-1,5-metanoazokino [4,3-*b*] indolün reaksiyon basamakları

i) Metil siyanoasetat, NaOMe/MeOH, 0°C, 15 dak., oda sıc., 16 s, %92; ii) PhNHNH₂, AcOH, N₂, reflux, 6 s, %64; iii) NaCl, DMSO, H₂O, 160°C, 16 s, %55; iv) DDQ, THF(%90), N₂, 0°C, 4 s, %53; v) TBAHS, NaOH (%20), CH₂Cl₂, PhSO₂Cl, 30 dak. 0°C, oda sıc. 2 s, %90; vi) C₂H₅OH, PtO₂, H₂, 5 gün, %37.

Sentez Planı 2



Şekil 3.2 Sentezi planlanan Hekzahidro-1,5-metanoazokino [4,3-*b*] indol için farklı bir sentez planının reaksiyon basamakları

i) KOH, CH₃I, aseton, 15 dak. 0°C, oda sıc. 2 s, %95; ii) dietil karbonat, KH, N₂, 15 dak 0°C, oda sıc. 1,5 s, %70; iii) tertsiyer bütanol, Cs₂CO₃, ICH₂CN, N₂, reflux, 3 s, % 65, iv) NaCl, DMSO, H₂O, 160°C, 16 s; v) NaBH₄, metanol, karıştırma 2 s; vi) DDQ, THF (90%), N₂, karıştırma, 4 s; vii) C₂H₅OH, PtO₂, H₂, 5 gün; viii) MnO₂, diklorometan, oda sıc, 2s, karıştırma

3.2 Spektral Ölçümler ve Kromatografik Analizler

Tüm erime noktaları, özel tüp kullanılarak bir elektrotermal dijital erime noktası cihazı (Gallenkamp) ile ölçüldü ve doğrulanmıştır. IR spektrumları bir Hitachi 270-30IR spektrometresinden alınmıştır. ¹H NMR spektrumları yüksek çözünürlüğe sahip Fourier transform Bruker WH-400 NMR spektrometresinde tetrametilsilan standart kabul edilerek elde edilmiştir. Kütle spektrumları elektron çarpma modelinde direkt ekleme yolu ile 70 eV'lu Mikromass UK Platform II LC-MS spektrometresi ile saptanmıştır. Analitik ve preparatif ince tabaka kromatografisi (TLC) 60 HF-254 (Merck) silikajeli kullanılarak elde edilmiştir. Kolon kromatografisi 70-230 mesh silikajel (0,063-0,2 mm, Merck) ve alüminyum oksit 90 aktif nötral (Merck) kullanılarak elde edilmiştir.

3.3 Deneyler

3.3.1 Metil-siyano-(4-etil-sikloheksanon-3-il) asetat (4) sentezi

Katalitik miktardaki sodyum metoksidin (1 g metalik sodyumun 0°C'deki susuz metanole eklenmesi ile hazırlanır) metanoldeki çözeltisine 8,9 g (89 mmol) metil siyanoasetat eklenir ve karışım 15 dakika 0°C'de karıştırılır. Bu karışıma damla damla 10 g (81 mmol) 4-etil-2-sikloheksen-1-on aynı sıcaklıkta eklenir. Reaksiyon karışımı 16 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Karışım, asetik asit ile asitlendirilir. Sonra su ile seyreltilir. Bileşik eter ile ekstrakte edilir ve susuz magnezyum sülfat ile kurutulur. Çözücü uzaklaştırılır ve kalıntı, silikajel ve etil asetat-hekzan (1:1) kullanılarak kromatografi ile ayrılır. Sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırılır. **4** bileşiği yağimsı olarak elde edilir.

Verim	:16,5 g (%92)
TLC	:R _f 0,43 (etil asetat-hekzan).
IR (KBr)	:2962 (CH), 2250 (CN), 1747 (C=O, ester), 1714 (C=O, keton).
¹ H NMR (CDCl ₃)	: δ 0,96 (t, 3H, J= 7,14 Hz, CH ₂ CH ₃), 1,24-1,40 (m, 1H, CH), 1,43-1,60 (m, 1H, CH), 1,65-1,77 (m, 1H, CH), 1,82-1,95 (m, 1H, CH), 2,10-2,38 (m, 3H, CH ve CH ₂), 2,42-2,56 (m, 2H, CH ₂ CH ₃), 3,85 (s, 3H, OCH ₃), 3,95 (d, 1H, J=3,57 Hz, CHCN).

3.3.2 Metil siyano(3-etil-9H-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)asetat (5) sentezi

5 g (22,4 mmol) 4 nolu bileşik ve 2,54 g (23,4 mmol) fenil hidrazin 250 mL susuz asetik asit içerisinde 6 saat azot atmosferi ve geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatılır ve sonra oda sıcaklığına kadar soğutulur. Reaksiyon karışımı 250 mL soğuk suyun içine boşaltılır ve eter ile ekstrakte edilir. Ekstrakt 100 mL %10'luk hidroklorik asit ve daha sonra 100 mL %10'luk sodyum bikarbonat ile yıkanır. Organik faz susuz magnezyum sülfat ile kurutulur ve çözücü evaporatörde uzaklaştırılır. Kirli ürün etil asetat ve silikajel kullanılarak kromatografi yapılır. Çözücü evaporatörde uzaklaştırılır ve kalıntı metanol-su karışımından kristallendirilir ve 5 numaralı bileşik elde edilir.

Verim	: 4,25 g (%64)
En	: 98°C.
TLC	: R _f 0,56 (etil asetat-hekzan (1:1)).
IR (KBr)	: 3410 (NH), 2960 (CH), 2250 (CN), 1746 (C=O, ester).
¹ H NMR (CDCl ₃)	: δ 1,05 (t, 3H, J= 7,25 Hz, CH ₂ CH ₃), 1,35-1,50 (m, 1H, CH), 1,65-1,76 (m, 1H, CH), 1,80-1,97 (m, 1H, CH), 2,52-2,73 (m, 3H, CH ve CH ₂), 2,80-3,07 (m, 3H, CH ve CH ₂), 3,86 (s, 3H, OCH ₃), 7,09-7,23 (m, 2H, ArH), 7,25-7,32 (m, 1H, ArH), 7,47 (d, 1H, J= 7,57 Hz, ArH), 7,75 (s, 1H, NH).

3.3.3 (3-etil-9H-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il) asetonitril (6) sentezi

2,5 g (8,4 mmol) **5** nolu bileşik, 1,48 g (25,3 mmol) sodyum klorür ve 25 mL dimetil sülfoksitin (DMSO) içinde 0,46 g su karışımı 16 saat 160°C karıştırılır. Sonra karışım 50 mL soğuk suyun içine boşaltılır ve eter ile ekstrakte edilir. Organik faz susuz magnezyum sülfat ile kurutulur ve çözücü evaporatörde vakum uygulanarak uzaklaştırılır. Kalıntı silikajel üzerinde etil asetat kullanılarak kromatografi yapılır. Sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırılır. Ürün, metanolden kristallendirilir ve **6** numaralı bileşik elde edilir.

Verim	: 1,1 g (%55)
En	: 121°C.
TLC	: R _f 0,63 (etil asetat).
IR (KBr)	: 3350 (NH), 2962 (CH), 2254 (C≡N).
¹ H NMR (CDCl ₃)	: δ 1,01 (t, 3H, J= 7,40 Hz, CH ₂ CH ₃), 1,36-1,41 (m, 1H, HCH CH ₃), 1,54-1,60 (m, 1H, HCH CH ₃), 1,84-1,88 (m, 1H, C ₃ H), 2,25-2,30 (m, 1H, C ₂ H), 2,46-2,50 (m, 2H, CH ₂), 2,54 (dd, 1H, J= 16,53 ve 5,85 Hz, C ₄ H), 2,68 (dd, 1H, J= 11,60 ve 5,85 Hz, C ₄ H), 2,83 (dd, 1H, J= 16,18 ve 5,45 Hz, HCHCN), 2,94 (dd, 1H, J= 11,22 ve 5,28 Hz, HCHCN), 7,11-7,24 (m, 2H, ArH), 7,30 (t, 1H, J= 7,99 Hz, ArH), 7,45 (d, 1H, J= 7,57 Hz, ArH), 7,70 (s, 1H, NH).

3.3.4 (3-etil-4-okso-9H-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il) asetonitril (7) sentezi

2,5 g (10,50 mmol) 6 nolu bileşiğin 50 mL %90'lık THF'deki çözeltisine 4,78 g (21,0 mmol) 2,3-dikloro-5,6-disiyano-p-benzokinonun (DDQ) 20 mL THF içindeki çözeltisi damla damla 0°C'de eklenir. Reaksiyon karışımı 4 saat oda sıcaklığında karıştırılır ve daha sonra karışım 250 mL %10'luk sodyum hidroksitine boşaltılır ve etil asetat ile ekstrakte edilir. Organik faz susuz magnezyum sülfat ile kurutulur ve çözücü evaporatörde uzaklaştırılır. Kalıntı silikajel üzerinde etil asetat kullanılarak kromatografi yapılır. Sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırılır. Ürün, eterden kristallendirilir ve 7 numaralı bileşik elde edilir.

Verim	: 1,40 g (%53)
En	: 193°C.
TLC	: Rf 0,60 (etil asetat).
IR (KBr)	: 3220 (NH), 2246 (C≡N), 1621 (C=O).
¹ H NMR (CDCl ₃)	: δ 1,03 (t, 3H, J= 7,16 Hz, CH ₂ CH ₃), 1,74-1,78 (m, 1H, HCHCH ₃), 1,93-2,05 (m, 1H, HCHCH ₃), 2,36-2,41 (m, 1H, C ₂ H), 2,56-2,59 (d, 2H, J= 7,17 Hz, C ₁ H ₂), 2,73-2,77 (m, 1H, C ₃ H), 3,06 (dd, 1H, J= 17,20 ve 5,33 Hz, HCHCN), 3,35 (dd, 1H, J= 17,19 ve 5,01 Hz HCHCN), 7,22-7,33 (m, 2H, ArH), 7,36-7,40 (m, 1H, ArH), 8,20 (d, 1H, J= 8,10 Hz, ArH), 8,53 (s, 1H, NH).

3.3.5 (3-etil-4-okso-9-benzensülfonil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il) asetonitril (8) sentezi

1,5 g (6 mmol) 7 nolu bileşiğin 50 mL diklorometandaki çözeltisi 0°C'ye kadar soğutulur. Sonra 5 mL %20'lik sodyum hidroksit ve 100 mg TBAHS (tetrabütilamonyum hidrojen sülfat) eklenir. Reaksiyon karışımı 30 dakika 0°C'de karıştırılır ve sonra 1,16 g (6,5 mmol) benzen sülfonil klorür eklenir. Karışım oda sıcaklığına ulaştıktan sonra 2 saat karıştırılır. Sonra 50 mL %10'luk hidroklorik asit ile yıkanır ve organik faz susuz magnezyum sülfat ile kurutulur. Çözücü evaporatörde vakum uygulanarak uzaklaştırılır ve son kalıntı silikajel ve etil asetat-hekzan kullanılarak kromatografi yapılır. Çözücü uzaklaştırılır ve yağ şeklinde 8 numaralı bileşik elde edilir.

Verim	: 2,1 g (%90)
En	: 141°C.
Rf	: 0,52 (etil asetat).
yağımsı madde. IR (KBr)	: 2241 (CN), 1619 (C=O).
¹ H NMR (CDCl ₃ - 200 MHz)	: 1,04 (t, 3H, J:7, 25 Hz, CH ₂ CH ₃), 1,24-1,42 (m, 2H, CH ve HCH), 1,68-1,82 (m, 2H, CH ve HCH), 2,15-2,27 (m, 2H, CH ₂), 2,30-2,39 (m, 1H, CH), 3,51 (dd, 1H, J:13,89 ve 5,31 Hz, HCHCN), 7,02-7,89 (m, 9H, ArH).

3.3.6 12-Etil-7-benzensulfonyl-1,2,3,4,5,6-hekzahidro-1,5-metano-2-azokino [4,3-b] indol (9) sentezi

500 mg (1,28 mmol) **8** bileşiminin 40 mL etanoldeki çözeltisi, Parr aparatı kullanılarak 50 mg platin (IV) oksit varlığında 3 atmosfer basınç altında 5 gün oda sıcaklığında hidrojenlendirilir. Katalit, Celite'den filtrasyon ile uzaklaştırılır ve çözücü basınç altında uzaklaştırılır. Sonra, kalıntı nötral alüminyum oksit ve etil asetat-hekzan (1:1) kullanılarak kromatografi yapılır. Çözücü uzaklaştırılır ve sonra ürün eterden kristallendirilir ve **9** bileşiği elde edilir.

Verim	:180 mg (%37)
En	: 202°C.
IR (KBr)	: 3328 (NH);
¹ H NMR (CDCl ₃)	: δ 0,95 (t, 3H, J= 7,19 Hz, CH ₂ CH ₃), 1,29-1,37 (m, 1H, CH), 1,42-1,64 (m, 2H, CH ₂ CH ₃), 1,68-1,80 (m, 1H, CH), 1,83-2,14 (m, 2H, NH ve CH), 2,52- 2,73 (m, 2H, CH ₂), 2,83-2,92 (m, 1H, CH), 3,02-3,19 (m, 2H, CH ₂), 4,88 (t, 1H, J= 6,97 Hz, C ₁ H), 7,12-7,24 (m, 2H, ArH), 7,33-7,40 (m, 1H, ArH), 7,47-7,78 (m, 4H, ArH), 7,83-7,96 (m, 2H, ArH).
MS (70 eV)	: m/z % 381(M+1 ⁺ , 1,1), 380(M ⁺ , 2,3).

3.3.7 (1-okso-3-etil-N-metil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol) (11) sentezi

1,8 g (8,8 mmol) **10** nolu bileşik 0°C'de saf asetonda çözülür ve 1,43g (25,5 mmol) KOH eklenir. 3g (21,16 mmol) CH₃I yavaşça eklenerek karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırılır. Çözücüsü evedaporatörde uzaklaştırılır. Madde kloroformda çözülüp %10'luk HCl ile ekstrakte edilir. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutulur. Çözücüsü vakumda uçurulur. Yağımsı **11** nolu bileşik elde edilir.

Verim : %95
yağımsı madde. IR (KBr) : 1659 (C=O).

3.3.8 Etil (1-okso-3-etil-N-metil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il) karboksilat (12) sentezi

İki boyunlu bir balon içine 50 mL dietil karbonat konur ve 0°C'ye soğutulur. 1 g (9,1 mmol) KH eklenir ve 0,9 g (4,1 mmol) **11** nolu bileşiğin 50 mL dietil karbonattaki çözeltisi, KH'ın dietil karbonattaki çözeltisine N₂ atmosferde damla damla eklenir. Karışım oda sıcaklığına ulaştıktan sonra N₂ atmosferde 1,5 saat reflux edilir. Sonra karışım 50 mL soğuk suyun içine boşaltılır ve diklorometan ile ekstrakte edilir. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutulur. Çözücüsü vakumda uçurulur. Kalıntı silikajel üzerinde etil asetat-hekzan (1:4) kullanılarak kromatografi yapılır. Sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırılır. Yağımsı **12** nolu bileşik elde edilir.

Verim : %70
IR (KBr) : 1658 (C=O, keton), 1737 (C=O, ester)

3.3.9 Etil 2-siyanometilen-(1-okso-3-etil-N-metil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il) karboksilat (13) sentezi

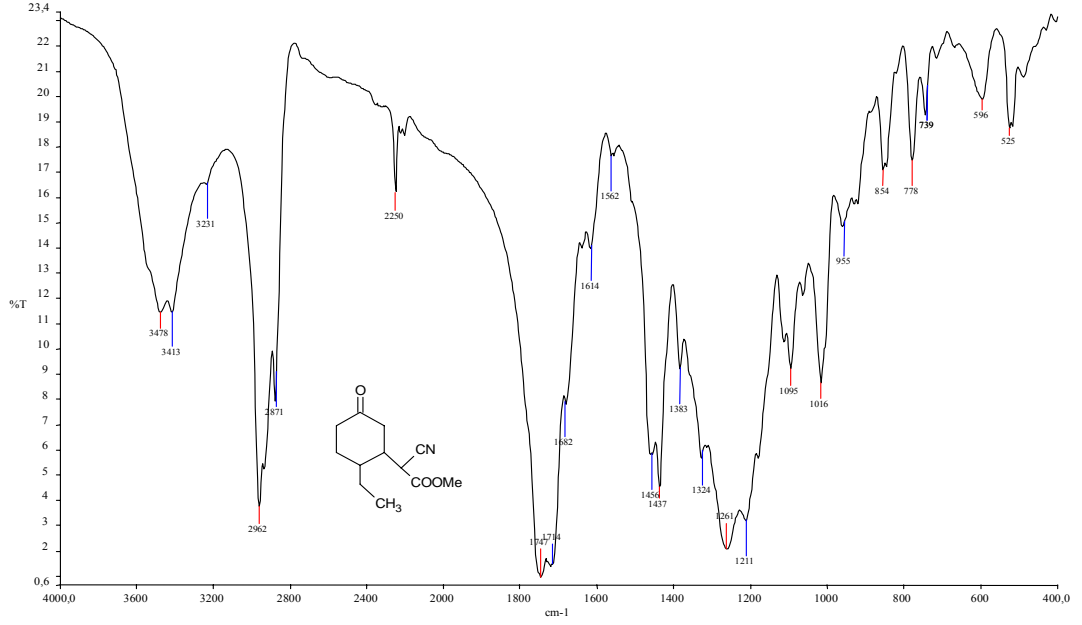
1,2 g (3,2 mmol) **12** nolu bileşik tertsiyer bütanolde çözülür. 2,1 g (6,4 mmol) Cs₂CO₃ eklenir ve üzerine 0,8 g (4,8 mmol) iyot asetonitril (ICH₂CN) de eklenip N₂ atmosferde 3 saat reflux edilir. Karışıma etil asetat eklenip %5'lik HCl ile ekstrakte edilir. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutulur. Çözücüsü vakumda uçurulur. Etil asetat-n Hekzan 1:4 çözücü sisteminde kromatografi yapılır. Madde metanolde kristallendirildi. Kalıntı silikajel üzerinde etil asetat-hekzan (1:4) kullanılarak kromatografi yapılır. Sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırılır. **13** nolu bileşik elde edilir.

Verim	: %65
En	: 122 °C
IR (KBr)	: 2248 (CN), 1651 (C=O, keton), 1731 (C=O, ester)

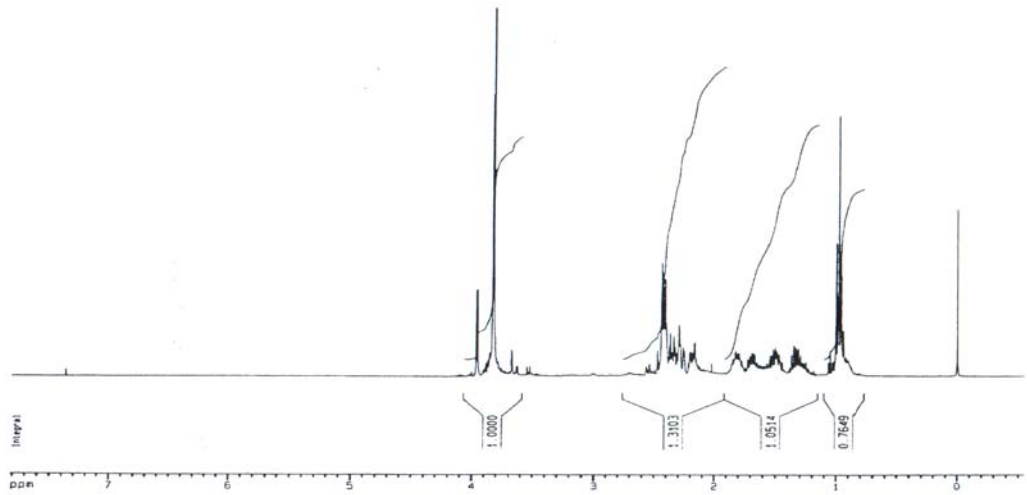
BÖLÜM DÖRT

DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMALAR

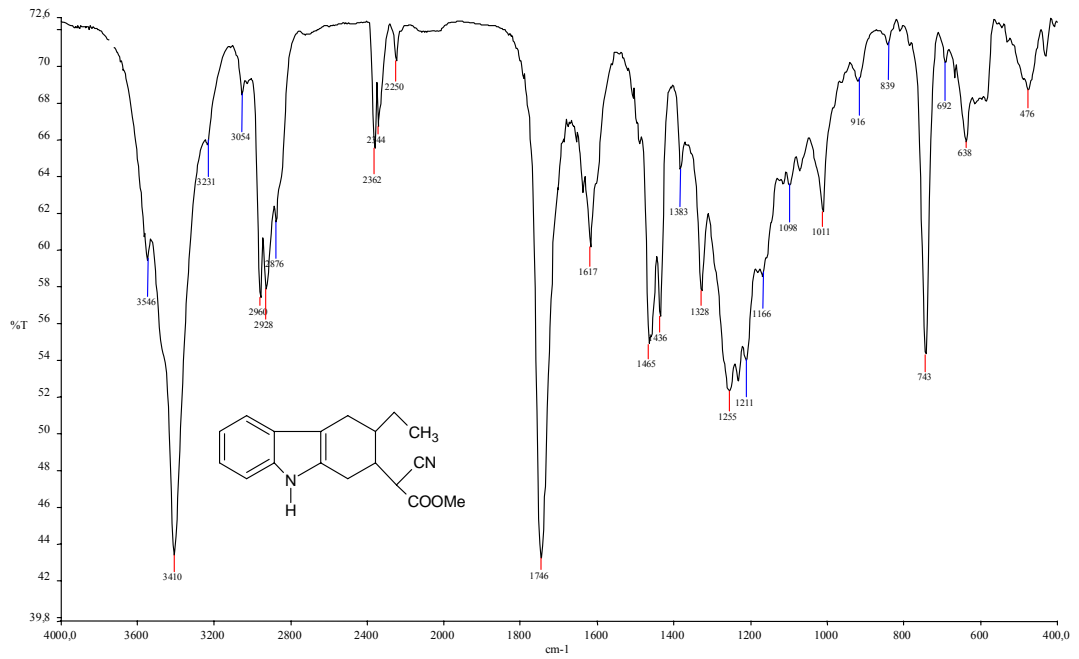
4.1 Deneysel Bulgular (Sentezlenen Bileşiklerin IR, NMR ve Kütle Spektrumları)



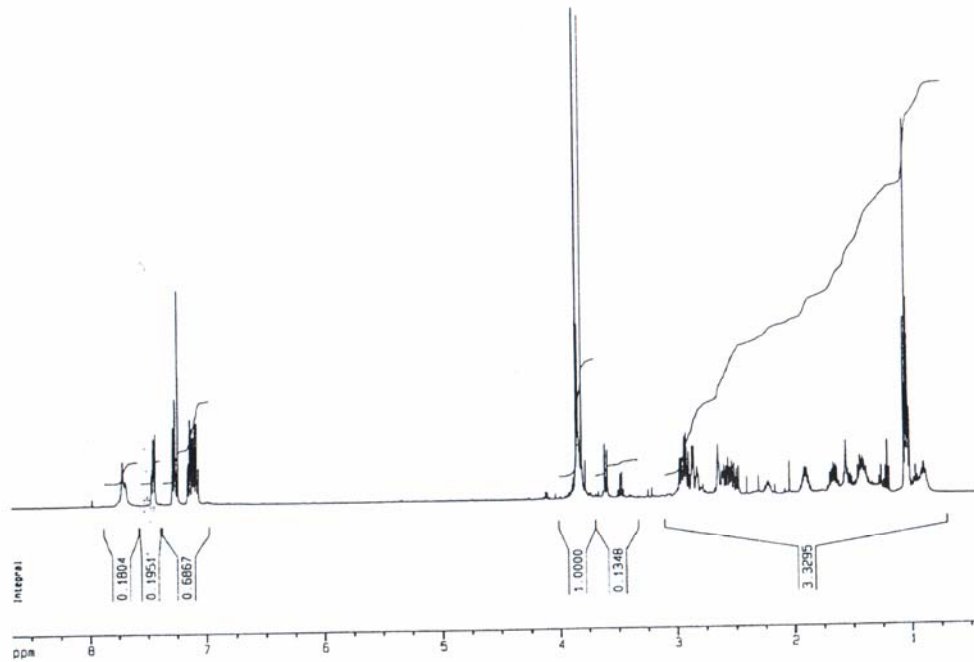
Şekil 4.1 Bileşik 4'ün IR spektrumu

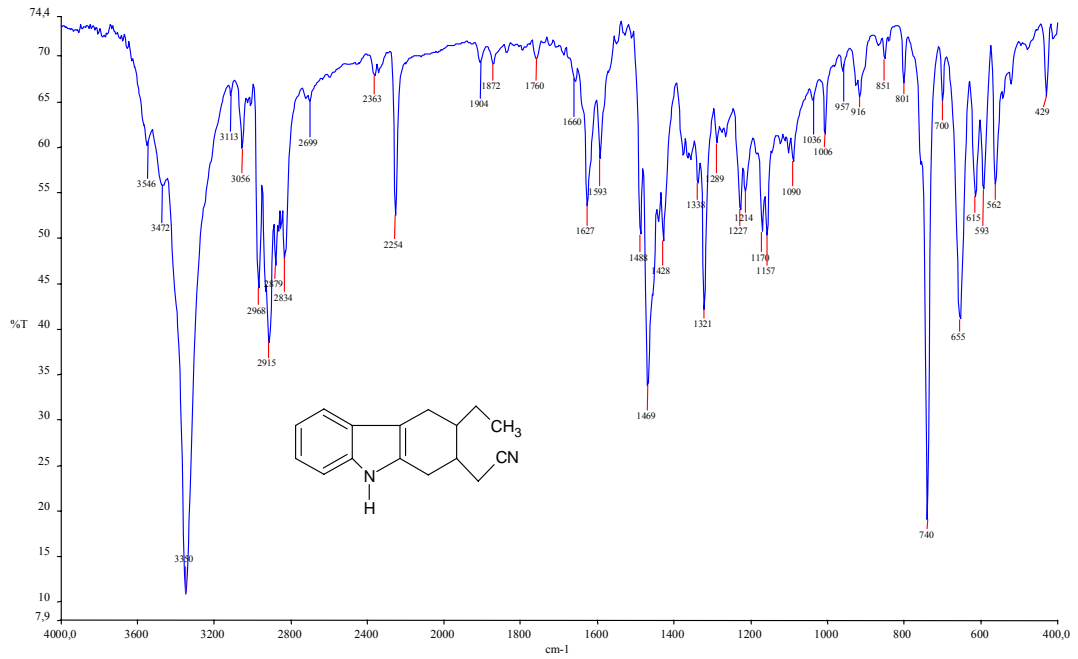


Şekil 4.2 Bileşik 4'ün ¹H NMR spektrumu

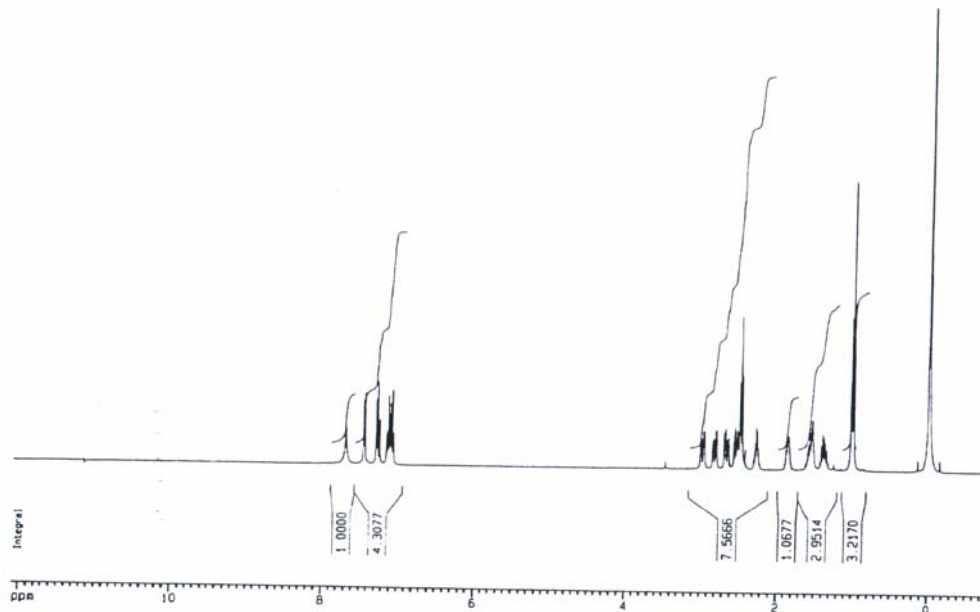


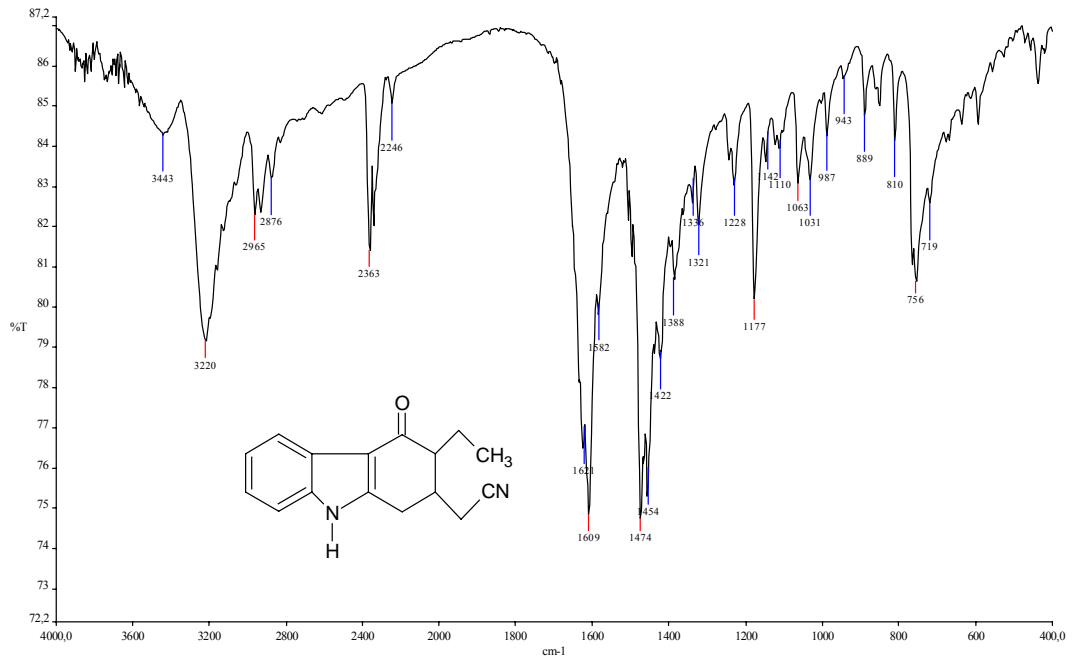
Şekil 4.3 Bileşik 5'in IR spektrumu

Şekil 4.4 Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu

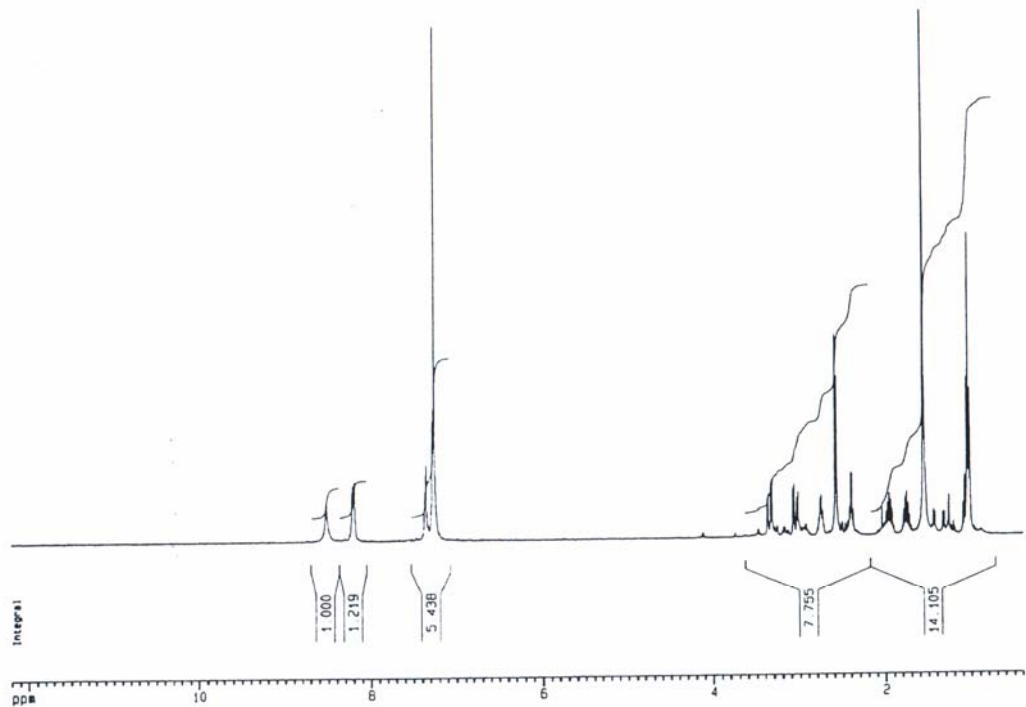


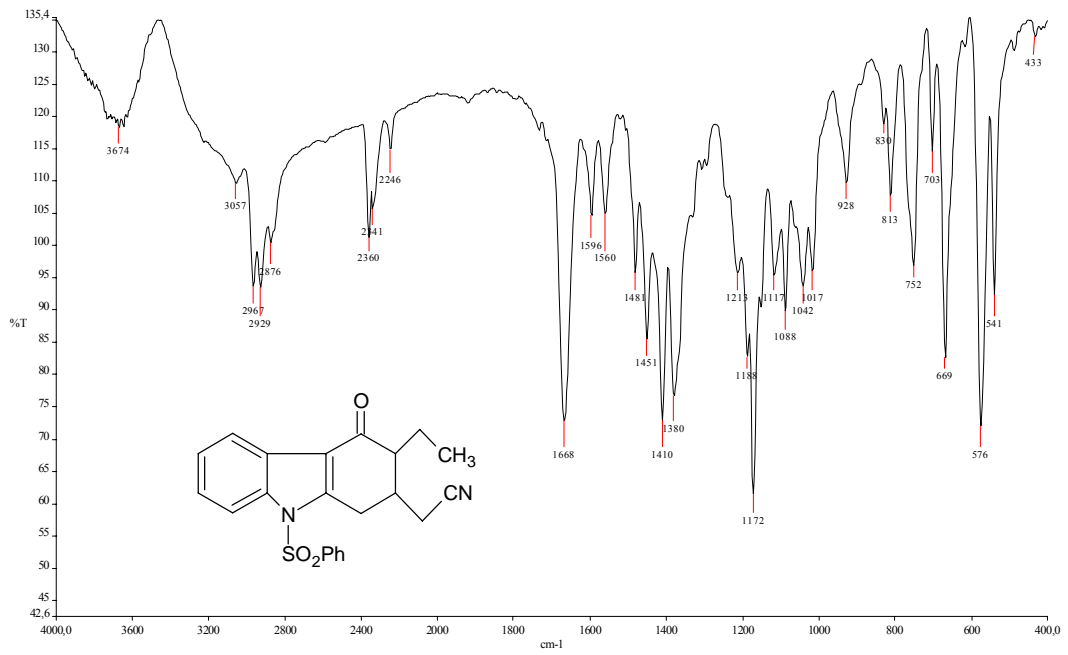
Şekil 4.5 Bileşik 6'nın IR spektrumu

Şekil 4.6 Bileşik 6'nın ¹H NMR spektrumu

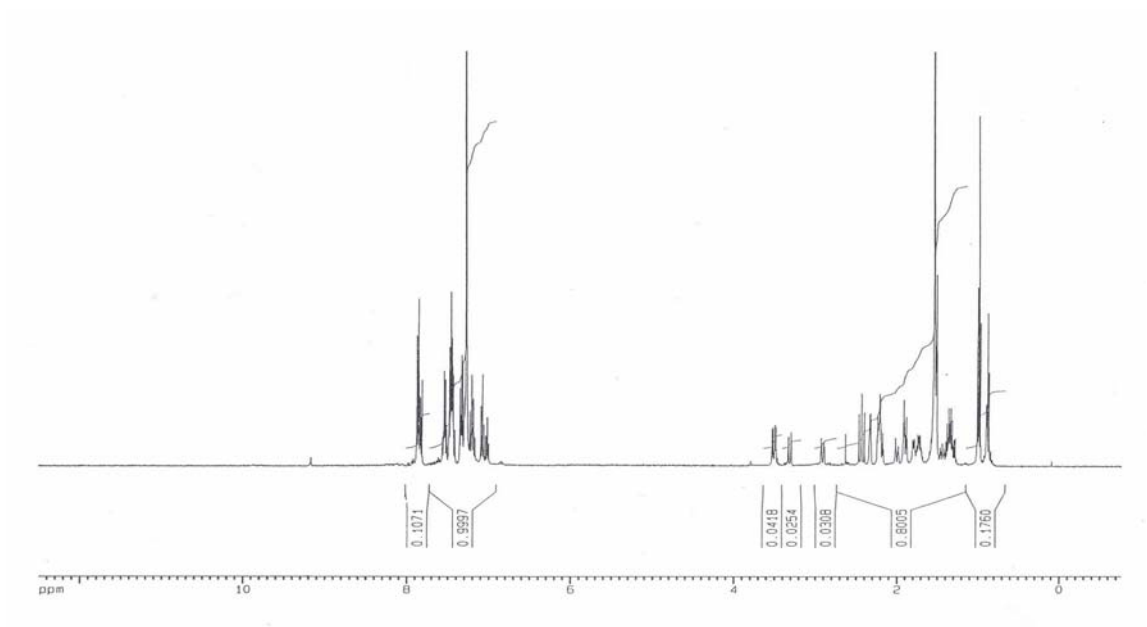


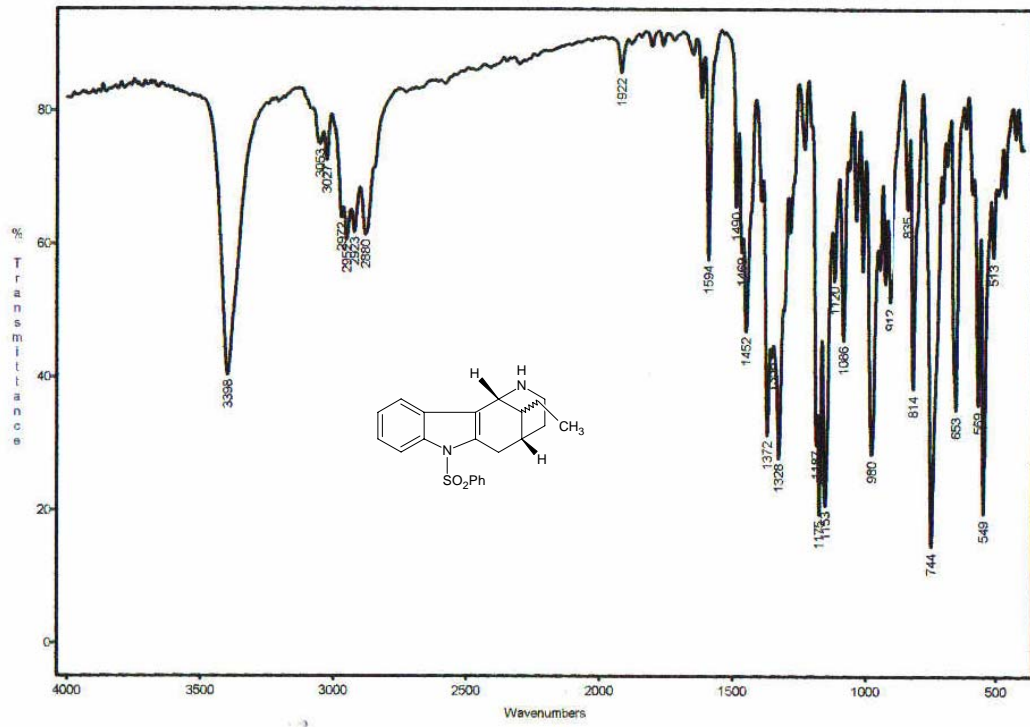
Şekil 4. 7 Bileşik 7'nin IR spektrumu

Şekil 4.8 Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu

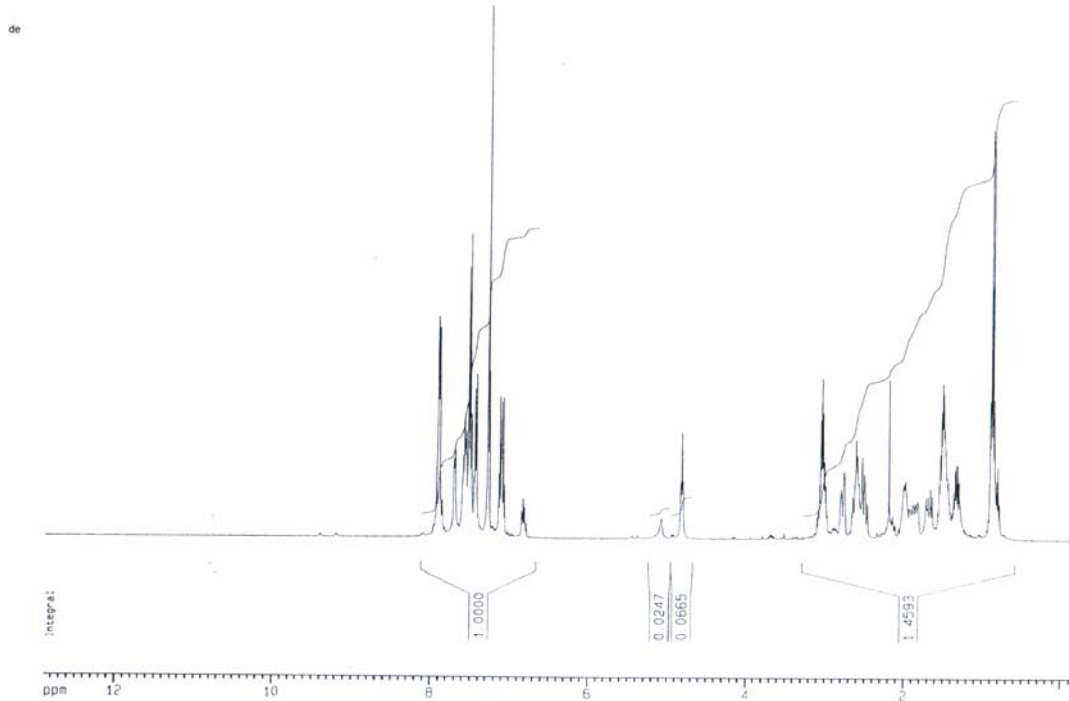


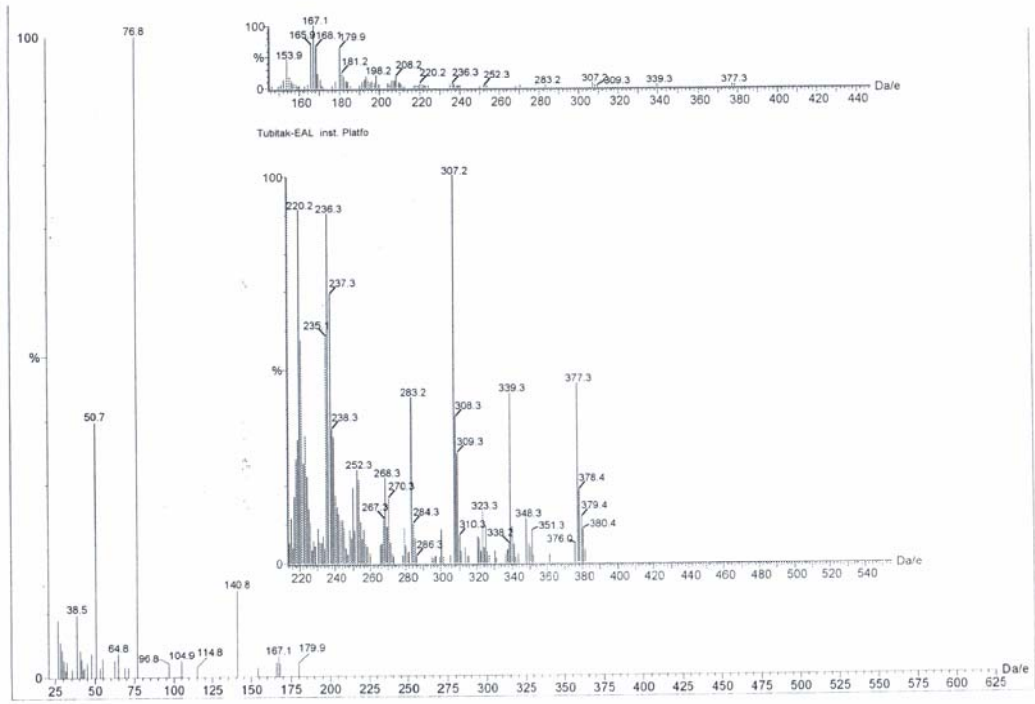
Şekil 4.9 Bileşik 8'in IR spektrumu

Şekil 4.10 Bileşik 8'in ¹H NMR spektrumu

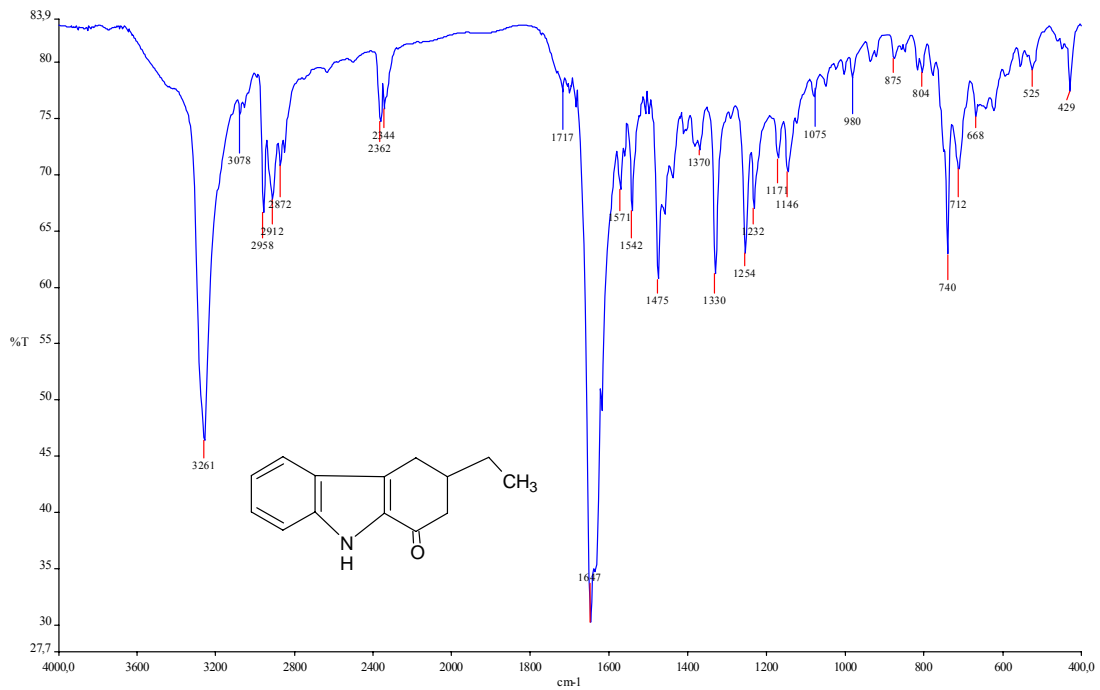


Şekil 4.11 Bileşik 9'un IR spektrumu

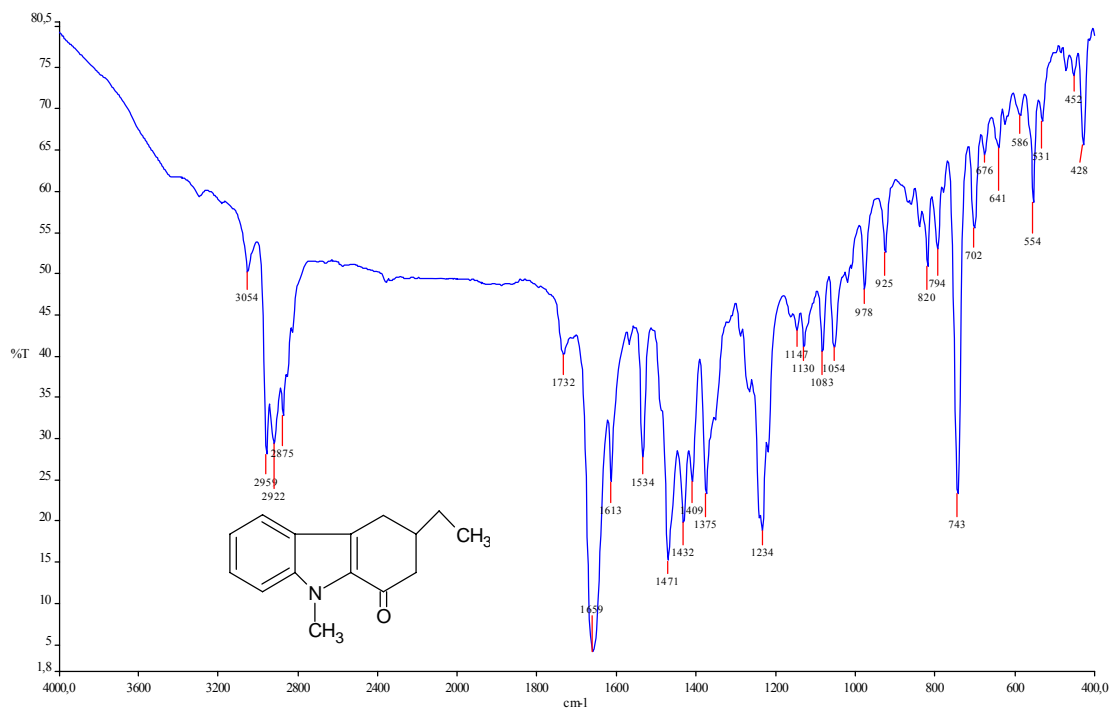
Şekil 4.12 Bileşik 9'un ^1H NMR spektrumu



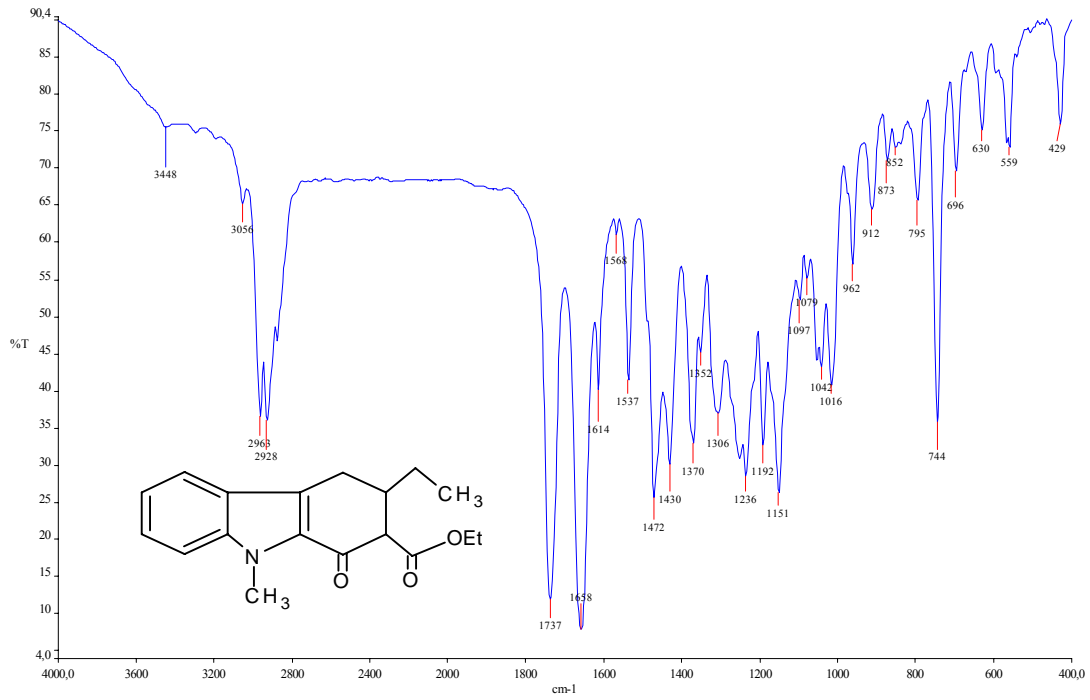
Şekil 4.13 Bileşik 9'un Kütle spektrumu



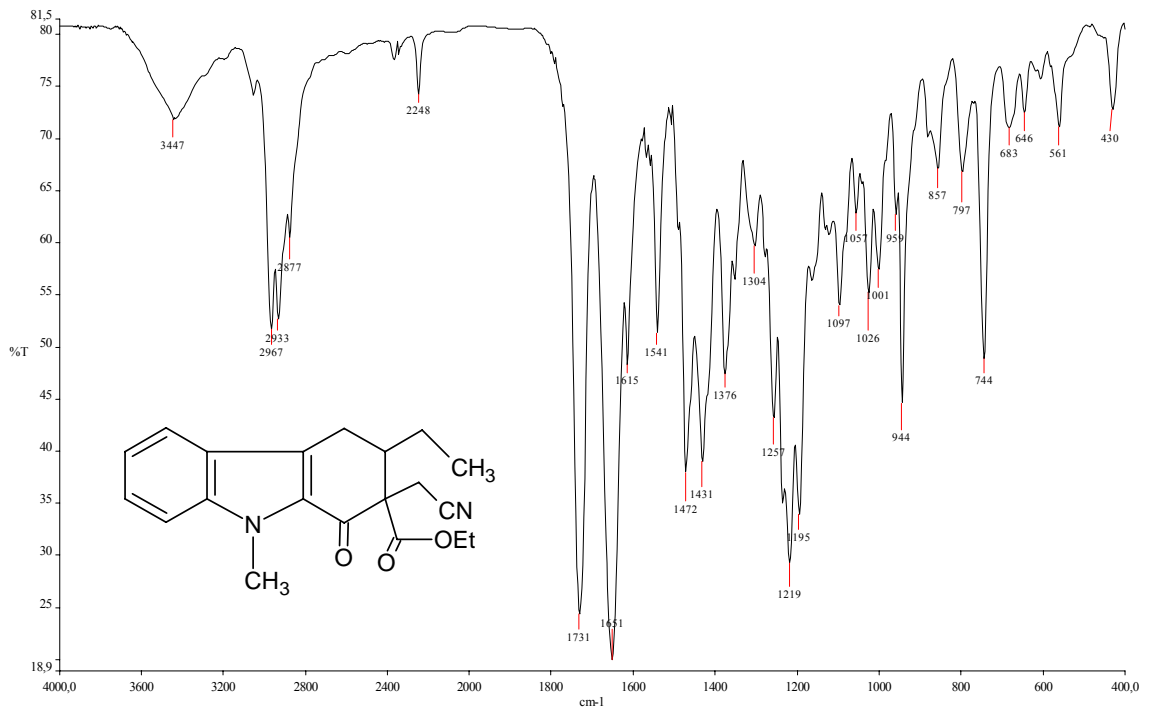
Şekil 4.14 Bileşik 10'un IR spektrumu



Şekil 4.15 Bileşik 11'in IR spektrumu



Şekil 4.16 Bileşik 12'nin IR spektrumu



Şekil 4.17 Bileşik 13'ün IR spektrumu

4.2 Tartışmalar ve Yorum

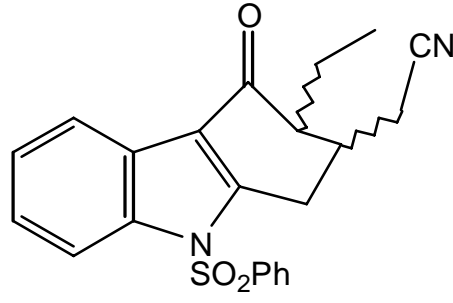
Bu çalışmada, heksahidro-1,5-metanoazokino [4,3-*b*] indol yapısı değişik yöntemler kullanılarak sentezlenmeye çalışılmıştır. Bunun için önce 4-etil siklohekzenon ve metil siyanoasetat kullanılarak Michael reaksiyonu sonucu 3-substitüe siklohekzanon türevi (**4**) elde edilmiştir. Daha sonra Michael reaksiyon sonucu elde edilen **4** bileşiği fenil hidrazin ile asidik ortamda verdiği Fischer-İndol reaksiyonu sonucu tetrahidrokarbazol türevi olan **5** bileşiği elde edilmiştir. Tetrahidrokarbazol türevinin yüksek sıcaklıkta dekarboksilasyon reaksiyonu ile **6** bileşiği elde edilir ve bu bileşiğin 4 pozisyonunun 2,3-dikloro-5,6-disiyano-*p*-benzokinon (DDQ) ile yükseltgenmesi sonucu **7** bileşiğinin sentezi gerçekleşmiştir. Bir sonraki adımda **7** bileşiğinin indol azotu faz transfer katalizörü olarak tetrabütülamonyum hidrojen sülfat (TBAHS) ve benzen sülfonil klorür kullanılarak sülfonamit **8** türevine dönüştürülmüştür. Son basamakta ise, platinyum (IV) oksit varlığında **8** bileşiğin üzerindeki nitril ve keton gruplarının fonksiyonelliğinden yararlanılarak katalitik hidrojenlenme sonucu halka kapanmasıyla tetrasiklik yapı heksahidro-1,5-metanoazokino [4,3-*b*] indol **9** yapısı epimerik karışım olarak elde edilmiştir.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, NMR ve Kütle Spektrumları alınarak aydınlatılmıştır. Spektrumlar deneysel bulgular kısmında, spektrumların yorumları ise deneyler kısmında yer almaktadır. Spektrumlar ve yorumları incelendiğinde spektrumların yapılarla uyumlu olduğu görülmektedir.

Yapılan alternatif çalışmada ise **10** bileşiği başlangıç bileşiği olarak seçilmiştir. Öncelikle **10** bileşiğinin indol azotu metil iyodür kullanılarak korunmuş ve **11** bileşiği elde edilmiştir. **11** bileşiğinin karbonil grubuna α - konumunun asitliğinden yararlanılarak potasyum hidrür ve dietil karbonat ile etkileştirilerek α - konumu acillendirilerek **12** bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra **12** bileşiğindeki iki karbonil grubu arasındaki protonun asitliğinden yararlanılarak sezyum karbonat ve iyot asetonitril ile etkileştirilerek **13** bileşiği elde edilmiştir. **13** bileşiğinin yüksek sıcaklıkta dekarboksilasyonu sonucu **14** bileşiği elde edilmeye çalışılmış ancak

madde tam olarak saflaştırılarak elde edilememiştir. Bu nedenle sentez planı 2 deki çalışma bu basamakta durdurulmuştur. Bu sentez planındaki maddelerin sadece IR spektrumları alınmıştır ve yapılarla uyum içerisinde olduğu görülmüştür. Spektrumlar deneysel bulgular kısmında, spektrumların yorumları ise deneyler kısmında yer almaktadır. Dekarboksilasyon sonucu elde edilecek **14** bileşiği için literatürde daha ılımlı yöntem bulunmuş ve çalışmalar bu yönde sürdürülecektir

Literatürde tetrasiklik heksahidro-1,5-metanoazokino [4,3-*b*] indol yapısının sentezine yönelik çalışmalar incelendiğinde son basamakta halka kapanması genellikle bir amit türevi üzerinden asidik ve bazik koşullarda gerçekleştirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise bir nitril grubunun katalitik indirgenmesi ve hemen ardından kendiliğinden aynı molekül üzerindeki keton grubu ile imin oluşumu ile halka kapanması daha sonra ise oluşan iminin katalitik ortamda indirgenerek tetrasiklik amin bileşiği olan heksahidro-1,5-metanoazokino [4,3-*b*] indol yapısının sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentez altı basamakta yaklaşık toplam %6 verimle gerçekleştirilmiştir. Literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında, sentez stratejisine ait basamak sayısı kısa sayılabilecek durumdadır. Ancak toplam verim nispeten düşük olarak kalmıştır. Bunun nedeni **4**, **5**, **6**, **7** ve **8** numaralı bileşiklerin açık yapılarına bakıldığında her birinde iki kiral merkez olduğunda tepkimeler enantiomer karışım içeren moleküllerle gerçekleştirilmiştir. Bu durum özellikle **8** bileşiğinden katalitik indirgenme sonucu halka oluşumu reaksiyonu ile **9** bileşiğinin elde edilmesi sırasında verim açısından sorun yaratmıştır. Burada **8** bileşiğinin 2 konumundaki asetonitril grubunun ve okso-tetrahidrokarbazol grubunun birbirlerine olan yönelmeleri etkilidir. Katalitik indirgenme ile nitril grubu amin grubuna dönüşecektir ve uygun yönelmedeki grup karbonil grubu ile etkileşerek tetrasiklik yapıyı verecektir Bu nedenle özellikle son basamakta verim oldukça düşük gerçekleşmiş ve bu da sentez planının toplam veriminin düşük çıkmasını sağlamıştır.



8

Şekil 4.13 (3-etil-4-okso-9-benzensulfonil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il) asetonitril (8) yapısı

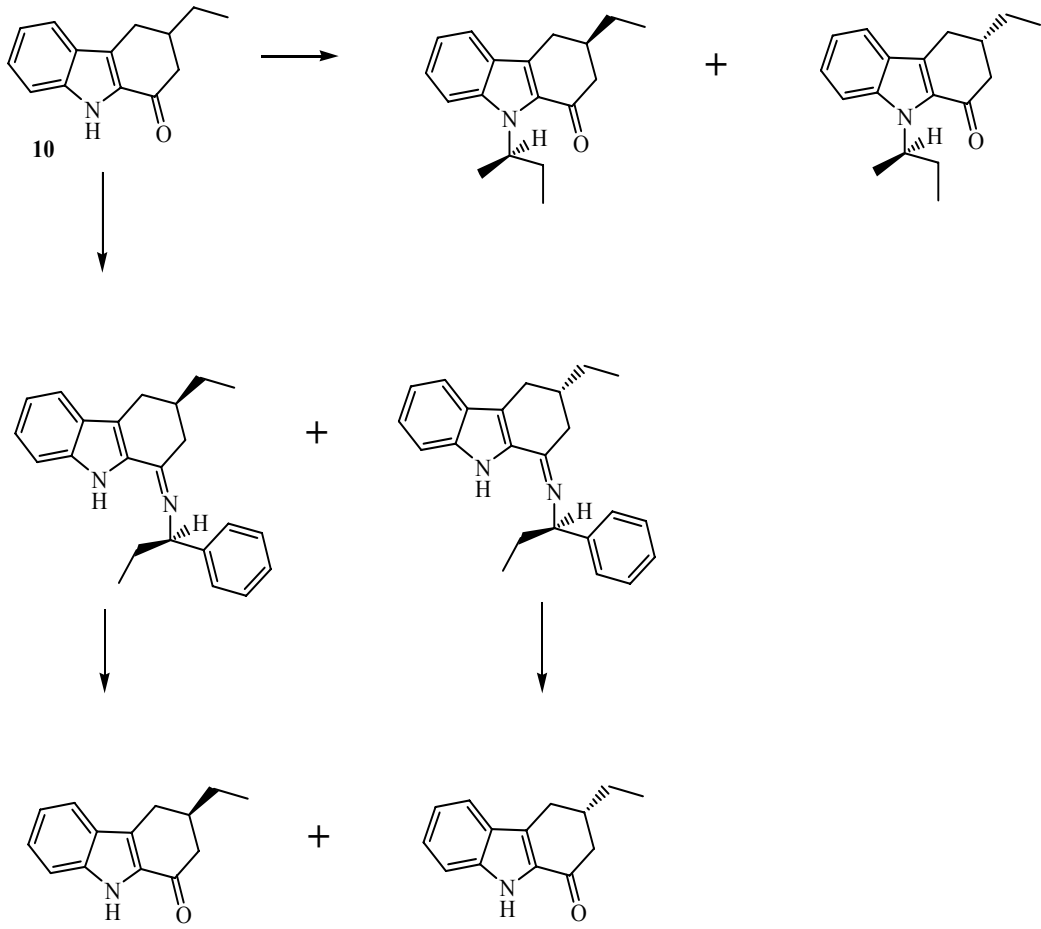
Diğer sentez planında ise **11**, **12** ve **13** numaralı bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar devam ettirilerek tetrasiklik yapının sentezi gerçekleştirilecektir.

BÖLÜM BEŞ

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışmalarda elde edilen bileşiklerle ilgili IR, NMR ve Kütle spektrumlarından alınan bilgiler ışığında tetrasiklik yapıdaki heksahidro-1,5-metanoazokino [4,3-*b*] indol yapısının sentezi başarıyla gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada heksahidro-1,5-metanoazokino [4,3-*b*] indol yapısındaki **9** bileşiği epimerik karışım olarak elde edilmiştir. Hem planlanan sentezin toplam veriminin yüksek olması hem de bileşiğin saf bir enantiomerini elde etmek için başlangıç bileşiklerinin de amaca uygun seçilmesi gerekir veya ara basamaklarda stereoselektif tepkimeler yapılmalıdır. Ancak öncelikle yeni yöntemin ve sentez stratejisinin olgunlaştırılması önemlidir. Sonuç olarak bu çalışmada sentez stratejisi başarılı bir şekilde uygulanmış ve tetrasiklik heksahidro-1,5-metanoazokino [4,3-*b*] indol yapısının sentezi gerçekleştirilmiştir.

Diğer sentez planındaki çalışmada **11**, **12** ve **13** bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Yapılacak çalışmalarla bu sentez planındaki tepkimeler yapılarak tetrasiklik yapının sentezi gerçekleştirilecektir. Bu sentez planı bize asimetric sentezler yapılarak tetrasiklik yapının saf enantiomerlerin eldesi için daha iyi fikirler vermektedir. Örneğin **10** bileşiğinin indol azotu kiral bir yapı ile korunursa 3 pozisyonundaki kiral merkezden oluşan enantiomer karışımları ayırarak yolumuza devam edip tetrasiklik yapıya daha sağlıklı bir şekilde ulaşabiliriz. Ayrıca bileşik **10** kiral aminle etkileştirilerek imin enantiomerlerin ayrılması ve uygun olan türevden yola çıkılarak tetrasiklik heksahidro-1,5-metanoazokino [4,3-*b*] indol yapısının sentezi düşünülmektedir.



Şekil 5.1 Enantiomerlerin ayrılması için öneri planı

Bu çalışmada **4** bileşiğine kadar başarılı bir şekilde gelinmiştir. Bu sentez planı stereoselektif bir sentez için bize oldukça iyi fikirler sunmaktadır. Burada öncelikle bileşik **1** kiral aminle imin oluşturularak enantiomerlerine ayrılabilir.

KAYNAKLAR

Alkaloid (b.t.) <http://en.wikipedia.org/wiki/Alkaloid>.

Amat M., Linares A. & Bosch J. (1990). A New Synthetic Entry to Pentacyclic Strychnos Alkaloids – Total Synthesis of (+/-)-Tubifolidine, (+/-) Tubifoline, and (+/-) 19,20-Dihydroakuammicine. *J. Org. Chem.*, 55, 6299-6312.

Bartlett, P., D. & Woods, G.,F. (1940). Some Reactions of Δ^2 -Cyclohexenone, Including the Synthesis of Bicyclo(2,2,2)-octanedione-2,6. *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 2933-2938.

Blechert, S. (1985). A New Polonovski Rearrangement of the Uleine Skeleton, *Liebigs Ann. Chem.*, 2073.

Bonjoch J., Casamitjana N., Gracia J. & Bosch J. (1991). A Stereoselective Total Synthesis of Dascarpidan Alkaloids: (+/-)-Dascarpidone, (+/-)-Dascarpidol and Nordascarpidone, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1687.

Bonjoch J. & Sole D. (2000). Synthesis of Strychnine, *Chem. Rev*, 100, 3455-3482.

Bosch, J., Feliz, M., Mauleon, D., Amat, M. & Domingo, A. (1982). Synthetic Applications of 2-cyano-1,2,3,6-tetrahydropyridines. Improved Synthesis of the Fundamental Tetracyclic Framework of Dascarpidone *J. Org. Chem.*, 47, 2435-2440.

Bosch, J., Amat, M. & Domingo, A. (1984). Rearrangement Under Alkaline Conditions of Compounds Related to Tetracyclic Strychnos Indol Alkaloids, *Heterocycles*, 22, 561-564.

- Bosch, J., Amat, M. & Sanfeliu, E. (1985). Studies on the Synthesis of Pentacyclic Strychnos Indole Alkaloids. Photocyclization of n-chloroacetyl-1,2,3,4,5,6- hexahydro -1,5- methanoazocino [4,3-b] indole Derivatives, *Tetrahedron*, *41*, 2557-2566.
- Bosch, J. & Amat, M. (1985). A New Synthetic Entry to Pentacyclic Strychnos Alkaloids, *Tetrahedron Lett.*, *26*, 4951-4954.
- Bosch, J., Rubiralta, M., Domingo, A., Bolos, J., Linares, A., Minguillon, C., Amat, M. & Bonjoch, J. (1985). Synthetic Applications of 2-cyano-1,2,3,6-tetrahydropyridines. 2. Synthesis of Isodasycarpidone and Related Systems, the Ervitsine Skeleton and its Benzo Analog *J. Org. Chem.*, *50*, 1516.
- Bosch, J., Casamitjana N., Quirante, J., Rodrigez, M. & Bonjoch, J. (1987). Functionalized 2-azabicyclo[3.3.1]nonanes. 6. Studies directed to the synthesis of pentacyclic Strychnos indole alkaloids, *J. Org. Chem.*, *52*, 267-275.
- Bosch, J., Alvares, M. & Lavilla, R. (1989). Addition of Indoles to N-Alkylpyridinium Salts. Synthesis of (Dihydropyridyl) Indoles, *Heterocycles*, *29*, 237-242.
- Bosch, J., Amat, M., Linares, A., Salas, M. L. & Alvares, M. (1988). A New Strategy for the Synthesis of Pentacyclic Strychnos Alkaloids: Synthesis of (+/-)-Tubifolidine, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 420.
- Bosch, J., Bonjoch, J., Quirante, J. & Linares, A. (1988). Synthesis of 2-(4-Piperidylmethyl) Indoles – Intermediates for the Synthesis of Strychnos Alkaloids, *Heterocycles*, *27*, 2883.
- Bosch, J., Amat, M. & Linares, A. (1990). A New Synthetic Entry to Pentacyclic *Strychnos* Alkaloids . Total Synthesis of (±)-Tubifolidine, (±)-

- Tubifoline and (\pm)-19,20-Dihydroakuammicine., *J. Org. Chem.*, *55*, 6299.
- Bosch, J., Alvares, M., Casamitjana, N. & Gracia, J. (1989). Stereocontrolled Access to Dascarpidan-type Compounds and Formal Total Synthesis of Strychnos Indol Alkaloids of the Strychnan-type, *Tetrahedron Lett.*, *30*, 5659-5662.
- Bosch, J., Alvares, M., Lavilla, R., Zulica, E. & Bennaser, M. L. (1990). General Method for the Synthesis of Bridged Indole Alkaloids. Nucleophilic Addition of Indole Acetic Ester Enolates to N-alkylpyridinium Salts, *J. Org. Chem.*, *55*, 1156-1168.
- Bosch, J., Bonjoch, J., Quirante, J., Casamitjana, N. & Garriga, C. (1992). Studies on the Synthesis of 8-alkyl-8-aryl-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ones. A Short Synthetic Route to Functionalized 8-alkyl Derivatives, *Tetrahedron*, *48*, 3131.
- Bosch, J., Bonjoch, J., Casamitjana, N. & Gracia, J. (1992). Studies on the Synthesis of Strychnos Indol Alkaloids. An Efficient Stereocontrolled Synthetic Route to 2,4,8- and 2,8,9-trisubstituted 2-Azabicyclo[3.3.1] Nonan-7-ones *Tetrahedron Lett.*, *33*, 2055-2058.
- Bosch, J. & Amat, M. (1992). Studies on the Synthesis of Pentacyclic Strychnos Indole Alkaloids. Closure of the E ring by Pummerer Cyclization *J. Org. Chem.*, *57*, 5792-5796.
- Brossi, A. & Suffness, M. (1990). The Alkaloids. Antitumor Bisindole Alkaloids from *Catharanthus Roseus* (L.), *The Alkaloids*, Academic Press, 37.
- Büchi, G., Gould, S. J. & Naef, F. (1971). Stereospecific Syntheses of Uleine and Epiuleine, *J. Am. Chem. Soc.*, *93*, 2492.

- Dolby, L. L. & Biere, H. (1968). Stereospecific Synthesis of Uleine and Epiuleine, *J. Am. Chem. Soc.*, 8, 2699.
- Dolby, L. L. & Biere, H. (1970). The Total Synthesis of (+-)-Dasycarpidone, (+-)- Epidasycarpidone, and (+-)-Epiuleine *J. Am. Chem.*, 35, 38433845.
- Ergün Y. (1999). Tetrasiklik Strychnos Alkaloitlerinin Sentezi Üzerine Çalışmalar (Doktora Tezi). Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Ergun Y., Bayraktar N., Patir S. ve Okay G. (2000). Intermediates for the Synthesis of Indole Alkaloids. Synthesis of Tetrahydrocarbazole Derivatives, *J. Heterocyclic Chem.*, 37, 11.
- Ergun Y., Patir S. & Okay G. (2002). Synthesis of the Azocino [4,3-*b*] indole Core Structure for the Synthesis of Strychnos Alkaloids, *J. Heterocyclic Chem.*, 39, 315.
- Feliz M., Bosch J., Mauleon D., Amat M. & Domingo A. (1982). Synthetic Applications of 2-cyano-1,2,3,6-tetrahydropyridines. Improved Synthesis of the Fundamental Tetracyclic Framework of Dasycarpidone *J. Org. Chem.*, 47, 2435-2440.
- Fritz, H., Jamarani, M. S., Bats, J. W. & Teuber, H. J. (1993). Synthese des Azocino [4,3-*b*] indol-Grundgerüstedes von Strychnos-Alkaloiden, *Liebigs Ann. Chem.*, 705-710.
- Haris M., Besselievre R., Giersion D. S. & Husson H. P. (1981). 2-cyano Δ^3 Piperidines III: Total Synthesis of (+-) 20-Epiuleine, *Tetrahedron Lett.*, 22, 331-334.

- Joule, J. A., Jackson, A., Wilson, N. D. V. & Gaskell, A. J. (1969). Cyclic Allylamine/Enamine Systems. Part 1. The Synthesis of (\pm)-Dasycarpidone, (\pm)-3-Epidasycarpidone, (\pm)-Uleine, and (\pm)-3-Epiuleine, *J. Chem. Soc.*, 2738-2747.
- Kaburagi Y., Tokuyama H. & Fukuama T. (2004). Total Synthesis of (-)-Strychnine *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 10246-10247.
- 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.*, 36, 1291-1293.
- Kraus, G. A., Thomas, P. J., Bougie, D. & Chen, L. (1990). Synthesis of a Pentacyclic Precursor to the Strychnos Alkaloids *J. Org. Chem.*, 55, 1624-1627.
- Magnus, P., Sear, N. L., Kim, C. S. & Vicker, N. (1992). Studies on the synthesis of Strychnos alkaloids. A New Entry in to the Azocino[4,3-b]indole Core Structure and related studies *J. Org. Chem.*, 57, 70-78.
- Martin S. F., Clark C.W., Ito M. & Mortimore M. (1996). A Biomimetic Approach to the *Strychnos* Alkaloids. A Novel, Concise Synthesis of (\pm)-Akuammicine and a Route to (\pm)-Strychnine *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 9804-9805.
- Mounir N.B., Dugat D., Gramain J. G. & Husson H. P. (1993). Stereocontrolled Formation of Octahydro-1H-pyrrolo[2,3-d]carbazoles by Reductive Cyclization: Total Synthesis of (+-)-N-benzylaspidospermidine *J. Org. Chem.*, 58, 6457-6465.

- Natsume, M. & Kitagawa, Y. (1980). A Stereoselective Synthesis of dl-3-Epiuleine *Tetrahedron Lett.*, 21, 839-840.
- Ohshima T., Xu Y, Takita R. & Shibasaki M. (2004). Enantioselective Total Synthesis of (-)-Strychnine: Development of a Highly Practical Catalytic Asymmetric Carbon–Carbon bond Formation and Domino Cyclization *Tetrahedron* 60, 9569-9588.
- Okay G., Patır S., Ergün Y. Ve Bayraktar N. (2002). Tetrasiklik Strychnos Türü İndol Alkaloitlerinin temel İskeletinin Sentezi. Tübitak-TBAG-1616 Araştırma Projesi.
- Overman, L. E. & Angle, S. R. (1985). Synthesis Applications of Cationic Aza-Cope Rearrangements. Stereocontrolled Synthesis of Hexahydro-1H-pyrrolo[2,3-d]carbazoles *J. Org. Chem.*, 50, 4021-4028.
- Patır, S. & Götz, P. H. (1993). Indole alkaloids. II: Synthesis of 4-amino-tetrahydrocarbazol-1-one Derivatives, *Liebigs Ann. Chem.*, 1323
- Patır, S. (1995). A New Synthetic Route to the Azocino[4,3-b]indole Core Structure *Liebigs Ann. Chem.*, 1561-1562.
- Patır, S., Rosenmund, P. & Götz, P. H. (1996). A New Synthetic Route to the Tetracyclic Framework of Strychnos Alkaloids Via Intramolecular Aldol Reaction, *Heterocycles*, 43, 15-22.
- Pelletier, S. W. (1970). Chemistry of the Alkaloids, Chapter I, 1-10.
- Rajnikant, Dinesh & Kamni, (2005). Weak C–H...O hydrogen bonds in alkaloids: An overview, *Bull. Mater. Sci.*, Vol. 28, No. 3, 187–198.
- Robinson B. (1963). The Fischer Indole Synthesis, *Chem. Rev.*, 63, 373.

Snieckus, V. & Wu, A. (1975). A New Synthesis of A Stemmafenine Model
Tetrahedron Lett., 25, 2057-2060.

Striknin zehirlenmesi (b.t.). [http://www.petkütüphanesi.org/yazi/striknin zehirlenmesi](http://www.petkütüphanesi.org/yazi/striknin_zehirlenmesi).

Teuber, H. J., Tsaklakidis, C. & Bats, J. W. (1992). Recent Progress in the Chemistry of Indole Alkaloids and Mould Metabolites, *Liebigs Ann. Chem.*, 461.

Uludag N., Uyar T. & Patir S. (2003). Synthesis of Dascarpidone Skeleton, *Org. Prep. Proced. Int.*, 35, 397-400.

Vercauteren, J., Bideau, A. & Massoit G. (1987). A Model for the Construction of Rings I to V of Strychnine *Tetrahedron Lett.*, 28, 1267.

Woodward, R. B., Cava, M. P., Ollis, W. D., Hunger, A., Daeiker, H. U. & Schenker, K. (1963). The Total Synthesis of Strychnine, *Tetrahedron*, 19, 247- 288.