

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ASPİDOSPERMA ALKALOİTLERİNİN TEMEL**  
**İSKELETİNİN SENTEZİ İÇİN GEREKLİ ARA**  
**ÜRÜNLERİN SENTEZİ**

**Gündüz TAŞKIRAN**

**Temmuz, 2010**

**İZMİR**

**ASPİDOSPERMA ALKALOİTLERİNİN TEMEL  
İSKELETİNİN SENTEZİ İÇİN GEREKLİ ARA  
ÜRÜNLERİN SENTEZİ**

**Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**

**Doktora Tezi**

**Kimya Anabilim Dalı**

**Gündüz TAŞKIRAN**

**Temmuz, 2010**

**İZMİR**

## DOKTORA TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

**GÜNDÜZ TAŞKIRAN**, tarafından **DOÇ. DR . M.YAVUZ ERGÜN** yönetiminde hazırlanan **“ASPİDOSPERMA ALKALOİTLERİNİN TEMEL İSKELETİNİN SENTEZİ İÇİN GEREKLİ ARA ÜRÜNLERİN SENTEZİ”** başlıklı tez tarafımdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

.....  
Doç. Dr. M. Yavuz ERGÜN

Yönetici

.....  
Prof. Dr. Serap ALP

Tez İzleme Komite Üyesi

.....  
Yard. Doç.Dr.Muhittin AYGÜN

Tez İzleme Komite Üyesi

.....  
Prof. Dr. Gürol OKAY

Jüri Üyesi

.....  
Prof. Dr. Hüseyin ANIL

Jüri Üyesi

.....  
Prof. Dr. Mustafa SABUNCU

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım süresince gerek bilgi ve birikimiyle gerekse hoşgörölü tutumuyla her konuda yardımlarını esirgemeyen değerli danışmanım Sayın M.Yavuz ERGÜN' e teşekkür ederim.

Tez izleme etkinlikleri boyunca yapmış olduğu olumlu katkılardan dolayı Sayın Prof. Dr. Serap ALP' e, teşvik edici tutumu ve yapıcı eleştirilerinden dolayı Sayın Yard. Doç. Dr. Muhittin AYGÜN' e teşekkür ederim.

Deneyisel çalışmalarımı yürütmemde her türlü olanağı sağlayan laboratuvar arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine 2007.KB.FEN.30 numaralı proje kapsamında vermiş oldukları maddi destekten dolayı teşekkür ederim.

Sınırsız ve koşulsuz sevgileri ile hep yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Gündüz TAŞKIRAN

# ASPİDOSPERMA ALKALOİTLERİNİN TEMEL İSKELETİNİN SENTEZİ İÇİN GEREKLİ ARA ÜRÜNLERİN SENTEZİ

## ÖZ

Apocynaceae bitki familyasından izole edilen ancak yıllık üretimi doğal koşullarla sınırlı olan *Aspidosperma* alkaloidleri genellikle kompleks pentasiklik iskeletiyle indol alkaloidlerinin en büyük gruplarından biridir. Öte yandan bunların çoğu biyolojik aktif özelliklere sahiptir. *Aspidosperma* alkaloidleri yapısal karmaşıklıkları ve ilginç biyolojik aktiviteleri nedeniyle uzun zamandır sentetik çalışmaların hedefi olmuştur.

Bu çalışmada, temel *Aspidosperma* iskeletinin sentezi için prido [3,2-c] karbazol türevlerinin birkaç öncülü sentezlendi. Bu amaç için iki farklı plan kullanıldı. İlk plan 6 basamaktan oluşmaktadır fakat ikincisi sadece 3 basamağa sahiptir. Her iki planda işlevseldir. Farklı ara ürünler oluşturuldu ve bunlardan 6 sı ilk kez sentezlendi; bunlardan biri, 3-(4-okso-9-tosil-1,2,3,4-tetrahidro-9*H*-karbazol-3-il)propannitril, halkalaşma ve sonra katalitik hidrojenleme ile prido [3,2-c] karbazol türevlerine kolaylıkla dönüşebilir.

Sentezlenen bileşikler kromatografik yöntemler kullanılarak saflaştırıldı ve yapıları FT-IR ve <sup>1</sup>H-NMR kullanarak aydınlatıldı.

**Anahtar sözcükler:** *Aspidosperma* alkaloidleri, prido [3,2-c] karbazoller

# SYNTHESIS OF INTERMEDIATES FOR THE CORE STRUCTURE OF ASPIDOSPERMA ALKALOIDS

## ABSTRACT

The Aspidosperma alkaloids, which are isolated from the Apocynaceae plant family but whose yearly production is restricted by natural conditions, are one of the largest groups of indole alkaloids usually with complex pentacyclic skeletons. On the other hand many of them have biological active properties. The Aspidosperma alkaloids have long been the target of synthetic studies due to their structural complexity and interesting biological activities

In this study, several precursors of pyrido [3,2-*c*] carbazole derivatives were synthesized for the synthesis of basic aspidosperma skeleton. Two different schemes were used for this aim. First scheme has six steps but the second one has only three steps. Both of schemes are functional. Different intermediates were created and six of which were synthesized for the first time, one of which, 3-(4-oxo-9-tosyl-1,2,3,4-tetrahydro-9*H*-carbazol-3-yl)propanenitrile, can be easily transformed to pyrido [3,2-*c*] carbazole derivatives by cyclization and then catalytic hydrogenation.

Synthesized compounds were purified by using chromatographic methods and their structures were illuminated by using FT-IR and <sup>1</sup>H-NMR.

**Key words:** Aspidosperma alkaloids, pyrido [3,2-*c*] carbazoles.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

DOKTORA TEZİ SINAVI SONUÇ FORMU.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZ.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi

## **BÖLÜM BİR - GİRİŞ.....1**

1.1 Alkaloitlerin Tanımı ve Genel Özellikleri.....	1
1.2 Alkaloitlerin Tarihçesi.....	3
1.3 Alkaloitlerin Bitkilerden İzolasyonu ve Saflaştırılması.....	6
1.4 Alkaloitlerin Adlandırılması.....	8
1.4.1 Elde Edildikleri Kaynaklara Göre.....	9
1.4.1.1 Organizmanın Yaygın Adına Göre.....	9
1.4.1.2 Organizmanın Tür Adına Göre.....	9
1.4.1.3 Organizmanın Cins Adına Göre.....	9
1.4.2 Keşfedenlerin Ya da Önemli Şahsiyetlerin Anısına Göre Verilen Adlar.....	9
1.4.3 Buldukları Yere Göre.....	10
1.4.4 Fizyolojik Etkilerine Göre.....	10
1.5 Alkaloitlerin Sınıflandırılması.....	10
1.5.1 Biyogenetik Sınıflandırma.....	10
1.5.1.1 Gerçek Alkaloitler.....	10
1.5.1.2 Protoalkaloitler.....	11
1.5.1.3 Psödoalkaloitler.....	11
1.5.2 Farmakolojik Sınıflandırma.....	12
1.5.3 Taksonomik Sınıflandırma.....	13
1.5.3.1 Dogbane Bitki Familyası(Apocynaceae).....	13
1.5.3.2 Aster Bitki Familyası(Asteraceae).....	13

1.5.3.3 Logan Bitki Familyası(Loganiaceae).....	13
1.5.3.4 Poppy Bitki Familyası(Papaveraceae).....	14
1.5.3.5 Citrus Bitki Familyası(Rutaceae).....	14
1.5.3.6 Nightshade Bitki Familyası(Solanaceae).....	14
1.5.3.7 Coca Bitki Familyası(Erythroxylaceae).....	15
1.5.3.8 Borage Bitki Familyası(Boraginaceae).....	15
1.5.3.9 Legume Bitki Familyası(Fabaceae).....	15
1.5.3.10 Monseed Bitki Familyası(Menispermaceae).....	16
1.5.3.11 Berberry Bitki Familyası(Berberidaceae).....	16
1.5.3.12 Buttercup Bitki Familyası(Ranunculaceae).....	16
1.5.3.13 Lily Bitki Familyası(Liliaceae).....	16
1.5.3.14 Coffee Bitki Familyası(Rubiaceae).....	17
1.5.3.15 Amaryllis Bitki Familyası(Amaryllidaceae).....	17
1.5.3.16 Oleaster Bitki Familyası(Elaeagnaceae).....	17
1.5.3.17 Caltrop Bitki Familyası(Zygophyllaceae).....	17
1.5.3.18 Mantarlar.....	18
1.5.3.19 Yosun Türleri.....	18
1.5.3.20 Fungus ve Bakteriler.....	19
1.5.3.21 Hayvansal Organizmalar.....	19
1.5.4 Kimyasal Sınıflandırma.....	20
1.5.4.1 Heterosiklik Olmayan Alkaloitler.....	20
1.5.4.2 Heterosiklik Alkaloitler.....	20
1.5.4.2.1 Prolidin Alkaloitleri.....	20
1.5.4.2.2 Piridin-Piperidin Alkaloitleri.....	21
1.5.4.2.3 Tropan Alkaloitleri.....	22
1.5.4.2.4 Histamin, İmidazol ve Guanidin Alkaloitleri.....	24
1.5.4.2.5 Kinolin Alkaloitleri.....	25
1.5.4.2.6 İzokinolein Alkaloitleri.....	26
1.5.4.2.7 Kinazolin Alkaloitleri.....	28
1.5.4.2.8 Benzoksazin ve Benzoksazol Alkaloitleri.....	30
1.5.4.2.9 Prolizidin Alkaloitleri.....	31
1.5.4.2.10 İndolizidin Alkaloitleri.....	32



1.5.4.2.11 Kinolizidin alkaloitleri.....	33
1.5.4.2.12 İndol Alkaloitleri.....	34
1.6 İndol Alkaloitlerinin Sınıflandırılması.....	34
1.6.1 İndolil Aminler.....	36
1.6.2 Harman Tipi İndol Alkaloitleri.....	36
1.6.3 Elliptisin Tipi İndol Alkaloitleri.....	37
1.6.4 Rauwolfia Türü İndol Alkaloitleri.....	37
1.6.5 Oksindol Tipi İndol Alkaloitleri.....	38
1.6.6 İbogamin Tipi İndol Alkaloitleri.....	39
1.6.7 Açıl İndol Tipi İndol Alkaloitleri.....	40
1.6.8 Kantonon Tipi İndol Alkaloitleri.....	40
1.6.9 Dimerik Tip İndol Alkaloitleri.....	41
1.6.10 Striknos Türü İndol Alkaloitleri.....	42
1.6.11 Aspidosperma Türü İndol Alkaloitleri.....	42

## **BÖLÜM İKİ - ASPİDOSPERMA VE ASPİDOSPERMA TÜREVİ ALKALOİTLERİN SENTEZİNE YÖNELİK ÇALIŞMALAR.....44**

2.1 Önemli Sentez Çalışmalarına Örnekler.....	44
---	----

## **BÖLÜM ÜÇ - DENEYSEL KISIM.....51**

3.1 Çalışmanın Genel Şeması ve Sentez Planları.....	51
3.2 Deneyler.....	53
3.2.1 2-(1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-3-il)asetik asit (2) bileşiğinin sentezi.....	53
3.2.2 2-(1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-3-il)etanol (3) bileşiğinin sentezi.....	53
3.2.3 2-(1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-3-il)etil-4-metilbensülfonat (4) bileşiğinin sentezi.....	54
3.2.4 3-(1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-3-il)propannitril (5) bileşiğinin sentezi.....	55

3.2.5 3-(4-okso-1,2,3,4-tetrahidro-9 <i>H</i> -karbazol-3-il)propannitril (6) bileşığının sentezi.....	55
3.2.6 3-(4-okso-9-tosil-1,2,3,4-tetrahidro-9 <i>H</i> -karbazol-3-il)propannitril (7) bileşığının sentezi.....	56
3.2.7 Etil-4-okso-1,2,3,4-tetrahidro-9-metoksimetil-karbazol-3-karboksilat (9) bileşığının sentezi.....	57
3.2.8 Etil-3-(siyanoetil)-4-okso-1,2,3,4-tetrahidro-9-metoksimetilkarbazol-3-karboksilat (10) bileşığının sentezi.....	58
3.2.9 3-(4-okso-1,2,3,4-tetrahidro-9 <i>H</i> -karbazol-3-il)propanoik asit (11) bileşığının sentezi.....	58
<b>BÖLÜM DÖRT - DENEYSSEL BULGULAR.....</b>	<b>60</b>
4.1 Kullanılan Cihazlar ve Kromatografik Malzemeler.....	60
4.2 Sentezlenen Bileşiklerin IR ve <sup>1</sup> H NMR Spektrumları.....	60
<b>BÖLÜM BEŞ - SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>70</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>72</b>

## BÖLÜM BİR

### GİRİŞ

#### 1.1 Alkaloitlerin Tanımı ve Genel Özellikleri

Alkaloitlerin tüm bilim insanlarınca kabul edilen net bir tanımının yapılması oldukça zordur. Şüphesiz bunun pek çok nedeni olabilir. Bu nedenlerin başında alkaloitlerin yapısal olarak çok geniş bir spektruma yayılması, kimyasal yapı açısından benzerlik taşımalarına rağmen değişik fizyolojik etkiler gösterebilmeleri, elde edildikleri kaynakların farklı biyolojik düzeyde (çiçekli bitkiler, yosunlar, hayvanlar, bakteriler, mantarlar gibi) olması gelir.

Her ne kadar üzerinde uzlaşmış bir tanım yapılamasa da alkaloitlerin kullanım alanlarına özgü tariflerinin yapılması mümkündür. Fakat geçmişten günümüze bazı temel yaklaşımlardan da söz etmemiz gerekir. Alkaloit terimi ilk kez 1819 yılında Alman eczacı W.Meissner tarafından alkali benzeri madde olarak tanımlandı (Hesse, M., çev., 2002). Winterstein ve Trier tarafından yapılan modern anlamda ilk tanımda ise alkaloitler için “bitkisel ya da hayvansal kökenli bazik özellikte azot atomu içeren maddelerdir” yaklaşımı benimsendi (Fattorusso ve Tagliatela-Scafati, 2008). Şüphesiz bu tanımların doğru olan yanları vardır ancak her birinin tek başına terimin anlamını tam olarak karşıladığı söylenemez.

Biyologlara göre alkaloitler saf ve olağanüstü doğal ürünlerdir. Bu alanda çalışanlar açısından alkaloitler yapılarında azot atomu bulunduran, bazı farmakolojik etkilere sahip çoğu zaman tıp ve ekoloji alanlarında kullanılan biyolojik aktif heterosiklik bileşiklerdir. Biyologlar için belki de en önemli nokta böyle maddelerin bitkisel ya da hayvansal organizmalarda oluşumu ve canlılar üzerinde yarattığı etkilerdir (Aniszewski, 2007).

Sağlık bilimciler açısından alkaloit terimi bitkisel ya da hayvansal kökenli, genellikle karmaşık yapıya ve yüksek molekül kütleli azotlu maddelerin bir grubudur.

Sonuç olarak tıp bilimi alkaloitlerin yarattığı yoğun fizyolojik etki üzerinde durmaktadır ve tedavi edici ilaçlar olarak tıp alanında kullanımını önemsemektedir. Ancak alkaloitlerin göz ardı edilmemesi gereken toksik etkileri de bu alanda çalışan araştırmacıların üzerinde durdukları önemli noktalardan biridir (Aniszewski, 2007).

Kimyagerler ise alkaloitlerin güçlü fizyolojik aktiviteye sahip çoğu zaman toksik, bazik özellikteki kompleks azotlu heterosiklik bileşiklerin bir grubu olduğunu belirtmektedirler. Fakat bu aşamada her azot içeren bileşiğin bir alkaloit olup olmadığı tartışma konusu olmuştur. İlerleyen süreçte kimya alanında çalışanlar alkaloitleri biyogenik, azot atomu içeren ve çoğunlukla N-heterosiklik bileşikler olarak tanımlamışlardır. Aslında bu tanımda amino asitlerin, peptitlerin, nükleozitlerin, amino şekerlerin ve antibiyotiklerin alkaloit olarak düşünülmediği vurgulanmıştır (Aniszewski, 2007).

Biyoloji, tıp ve kimya farklı araştırma alanlarıdır. Alkaloit tanımı konusunda önemli farklılıklar olması doğal kabul edilebilir. Ancak dikkat edilecek olursa tanımların ana hatları benzer kavramlara vurgu yapmaktadır. Bilim insanları bu bileşiklerin biyoloji, tıp ve kimya açısından hayati öneme sahip olduğunu fark etmişlerdir.

Sonuç olarak alkaloitlerle ilgili vurgulanması gereken temel özellikleri şöyle sıralayabiliriz:

- Doğal bileşikler sınıfında yer alırlar.
- Çoğu karmaşık moleküler yapıya sahiptir.
- Yapılarında en az bir tane ama çoğu zaman birden çok sayıda azot atomu içerirler.
- Heterosiklik yapıda olabilecekleri gibi heterosiklik yapıda olmayan alkaloitler de vardır.
- Çoğu optikçe aktiftirler ve yapılarında birden çok asimetric merkezleri vardır.
- Canlı organizmalar tarafından üretilirler.
- Merkezi sinir sistemi üzerinde etkilidirler.

- Çok küçük miktarlarda bile biyolojik etkiler yaratabilirler.
- Bazıları, özellikle hayvansal organizmalar için toksik özelliktedirler.
- Büyük bir kısmı ilaç olarak tedavi edici özelliğe sahiptir.
- Bitkilerin ve bazı amfibik canlıların genellikle savunma sistemlerinin bir parçasıdır.
- Yeryüzüne dağılımları geniş bir alanda olup miktar açısından oldukça sınırlı düzeyde bulunurlar. Bu nedenle laboratuvar ortamında sentezlerine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır.

## 1.2 Alkaloitlerin Tarihçesi

İnsanlık çok uzun zamandır hastalıklara çare bulmak amacıyla bitkilerden yararlanmaktadır. Ancak bu çalışmaların temeli eczacılık, kimya, biyoloji ve tıp bilimlerinin ortaya çıkışıyla somut bir zemine yerleşmiştir. Bu zemin geliştikçe yalnız bitkiler değil diğer canlı ve cansız varlıklarda her açıdan incelenmeye başlanmış, böylece neden-sonuç ilişkisi ile yapılan çalışmalar anlam kazanmıştır.

Tedavi amaçlı olarak kullanılan bitkilerin bu etkilerinin önemli bir kısmı içerdikleri alkaloitlerden kaynaklanmaktadır. Fakat bitkiler yalnızca ilaç olarak değil zehir olarak da kullanılmışlardır. Söz konusu etkinin sorumlusu çoğu zaman yine alkaloitlerdir.

Alkaloit içeren bitki özütleri sağlık alanında kullanımlarının yanı sıra büyü ve iksir yapımında da kullanılmışlardır. Eski çağlarda halusinojenik etkili bazı alkaloitler maalesef bu amaca hizmet etmişlerdir.

Alkaloitlerle ilgili bilinen en eski metinler M.Ö. 2700 yılında *Ephedra chinensis* bitkisinden hazırlanan özütlerin tedavi amaçlı kullanımı ile ilgilidir. Bu bitki efedrin alkaloidini yoğun bir şekilde içermektedir. M.Ö. 1600'lü yıllara ait olduğu belirtilen Ebers papirüslerinde ise eski Mısır'da 80 civarında tıbbi değeri olan bitki ya da ilaçtan bahsedilmiştir (Guggisberg ve Hesse, 2009).

Bitki, alkaloid ve zehir olgularının bir arada bulunduğu belki de en acı örneklerden biri büyük Antik Yunan filozofu Sokrates'in M.Ö. 399 yılında baldıran zehiri içirilerek idam edilmesidir. Bu zehirin içeriğinde koniin alkaloidi vardır.

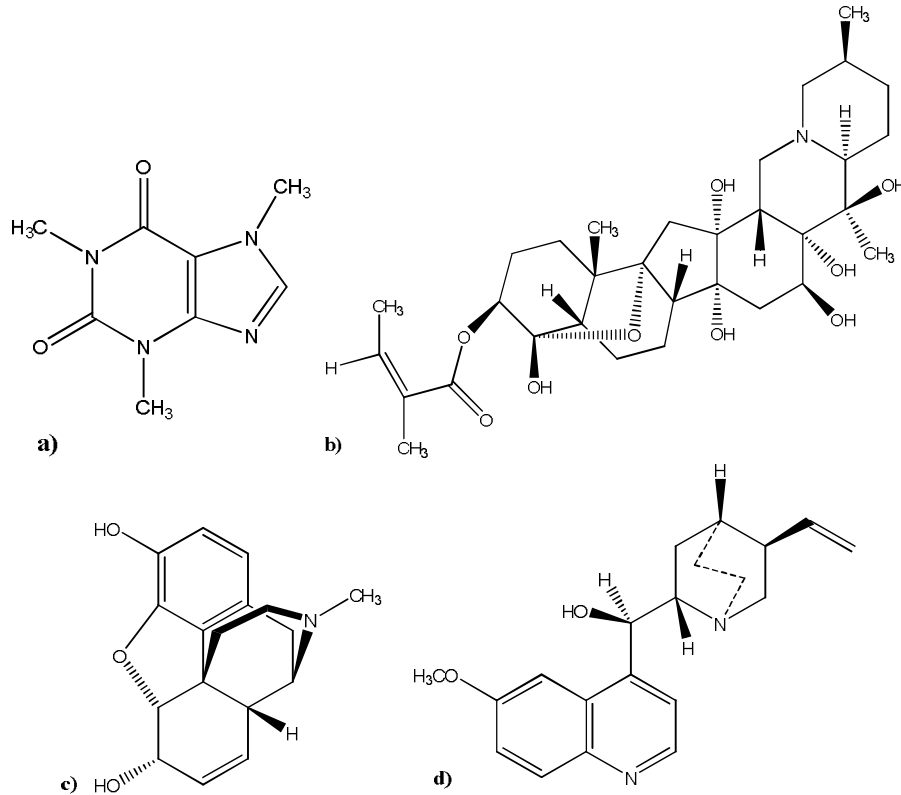
Yeniçağ ve sonrasında başta Avrupa olmak üzere dünyanın birçok bölgesinde sıtma hastalığının öldürücü etkisi hüküm sürmekteydi. Kına kına bitkisinin kabuklarının bu hastalığın tedavisinde kullanılması, tıp tarihinin dönem noktalarından biri olmuştur. Sıtma tedavisinde etkili olan kinin alkaloidi 1820 yılında ilk kez bu bitkinin kabuklarından Pierre Joseph Pelletier ve Joseph Bienaimé Caventou tarafından izole edilmiştir.



Şekil 1.1 a) Baldıran otu(*Conium maculatum*) b)kına kına ağacı(*Cinchona officinalis*) c) kına kına ağacı kabukları

P. J. Pelletier ve J. B. Caventou 1817 ile 1821 yılları arasında brüsin, febrifuge, kafein ve veratrin gibi diğer bazı alkaloidlerin izolasyonunu da başardı.

Modern anlamda alkaloid kimyasının başlangıcı, Friedrich Wilhelm Adam Sertürner'in afyon bitkisinden(*Papaver somniferum*) morfini izole ederek kristallendirdiği 1805 yılı olarak kabul edilir.



Şekil 1.2 Bazı alkaloitlerin kimyasal yapıları: a)kafein b)veratrin c)morfin d)kinin

Morfin günümüzde ameliyat sonrası ağrıları ve kanser gibi bazı hastalıklardan kaynaklanan kronikleşmiş ağrıları dindirmek için kullanılmaktadır. Aslında eroin de ağrı kesici olarak geliştirilmiştir. Hatta geçmişte eczanelerde bağımlılık yapmayan ağrı kesici olarak pazarlanmış fakat bir süre sonra narkotik etkiye sahip olduğu belirlenerek kullanımı yasaklanmıştır.

Tablo 1.1 İyi bilinen bazı alkaloitlerin izolasyon, yapı aydınlatma ve sentez tarihi verileri (Guggisberg ve Hesse, 2009).

Alkaloit	Kaynağı	Saf alkaloitin izolasyonu	Yapısının aydınlatılması	Konfigürasyonunun belirlenmesi	Sentezi
Morfin	<i>Papaver somniferum</i>	1805	1925	1955	1952
Emetin	<i>Psychotria ipecacuanha</i>	1817	1948	1959	1950
Striknin	<i>Strychnos nux-vomica</i>	1818	1946	1956	1954
Atropin	<i>Atropa belladonna</i>	1819	1901	1933	1903
Kinin	<i>Cinchona kabuklarından</i>	1820	1907	1950	1944
Koniin	<i>Conium maculatum</i>	1827	1881	1932	1886

Binlerce yıldır kullanılmalarına rağmen alkaloidlerin doğal kaynaklardan izolasyonu, yapılarının aydınlatılması yirminci yüzyılın ilk yıllarından itibaren mümkün olmuştur. Özellikle kromatografik ayırma yöntemleri başta olmak üzere diğer ayırma yöntemlerinde yaşanan gelişmeler, ultraviyole cihazının kullanılması, infrared spektroskopisinin gelişmesi, başta  $^1\text{H-NMR}$  olmak üzere  $^{13}\text{C-NMR}$ ,  $^{15}\text{N-NMR}$ , 2D-NMR gibi nükleer manyetik rezonans türlerinin ortaya çıkması, kütle spektroskopisi alanında yaşanan değişimler alkaloidlerle ilgili bilgilerin hızla artmasını sağlamıştır. Çeşitli kaynaklarda yapısı aydınlatılan alkaloidlerin sayısı 6000-10000 arasında belirtilmektedir. Yaklaşık 200 yıllık bir süreç içerisinde gelinen bu nokta alkaloidlerin ne kadar önemli bileşikler olduğunu ortaya koymaktadır (Hesse, M., çev., 2002).

Günümüz, alkaloid kimyası açısından son derece büyük gelişmelerin yaşandığı bir dönemdir. *Catharanthus roseus* bitkisinden izole edilen vinkristin, *Taxus brevifolia* bitkisinden izole edilen taxol(taksol) kanser tedavisinde kullanılan önemli ilaçlardır. Yapıları aydınlatılan bu ilaçların çözünürlükleri yüksek, sentetik türevlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar her geçen gün hız kazanmaktadır (Sarker ve Nahar, 2007).

### 1.3 Alkaloidlerin Bitkilerden İzolasyonu ve Saflaştırılması

Alkaloidler açısından en zengin kaynaklar bitkilerdir. Bitkilerden alkaloidlerin yüksek verimlilikle izolasyonu ve saflaştırılması oldukça zordur. Çünkü bitkiler yalnız alkaloid değil sayısız doğal bileşiğin de birincil kaynağıdır. Ayrıca alkaloidler yapısal olarak oldukça karmaşık moleküllerdir. Birden çok fonksiyonel grup içerebildikleri gibi çok farklı tipte halkasal sistemleri de bünyelerinde barındırabilirler. Ancak alkaloidlerin ya da tuzlarının çözünürlüklerinin diğer organik bileşiklerden farklı olması bitkisel kaynaklardan izolasyonlarını kolaylaştırıcı bir faktördür.

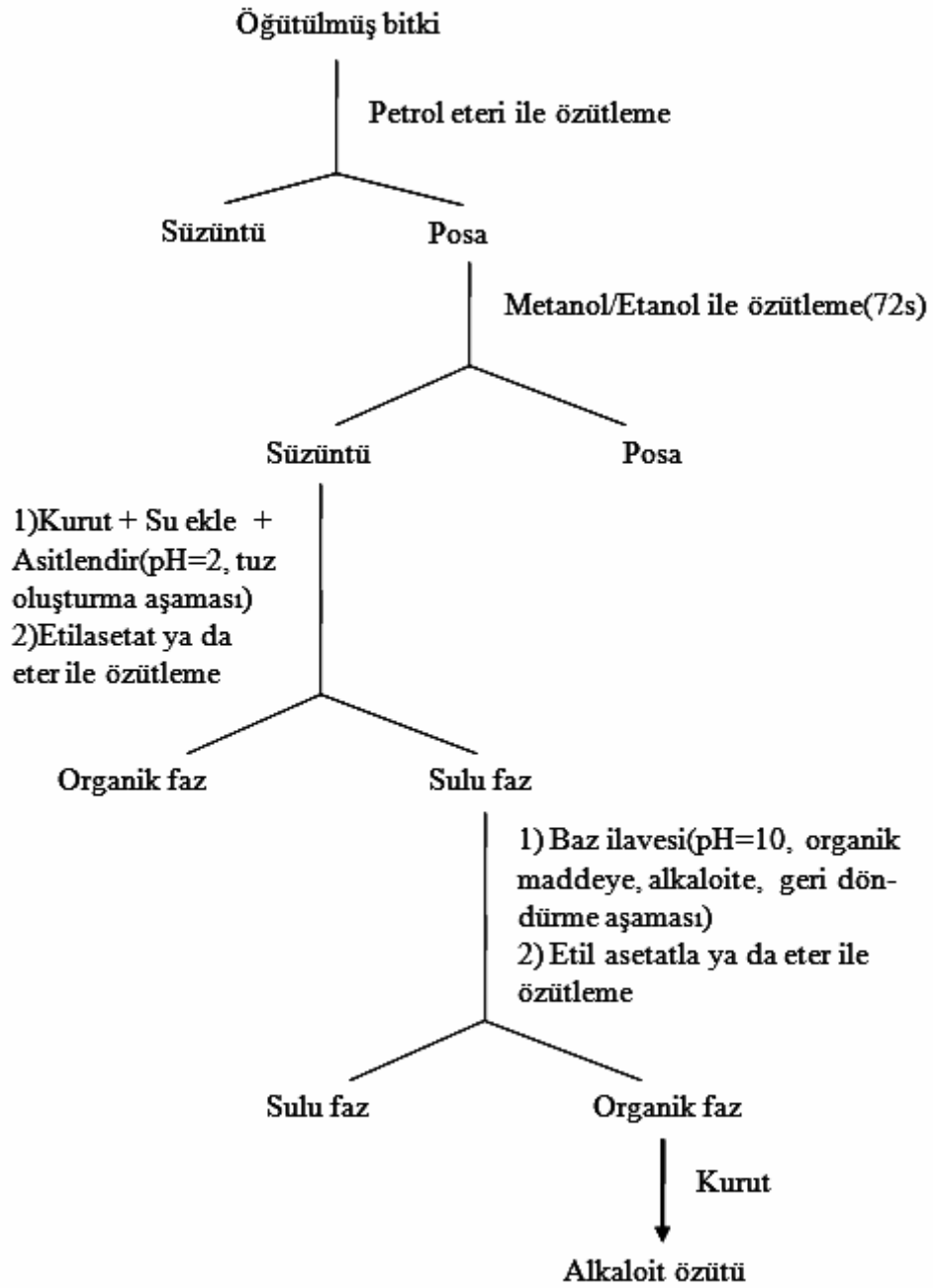
Bir bitkinin alkaloidler yönünden incelenmesinde ilk yapılması gereken alkaloid içerip içermediğinin tespitidir. Kalitatif amaçlı olarak Mayer, Wagner, Dragendorff,



Hager, Frohde belirteçlerinden biri ya da birkaçı kullanılabilir. Bu belirteçler alkaloidlerin amorf ya da kristaller halinde ve renkli olarak çökmesini sağlar. Kullanılan belirteçlerin alkaloidlerle oluşturduğu, kendilerine özgü renkleri vardır. Ancak kafein gibi bazı alkaloidler böyle çökeltiler oluşturmayabilir.

İkinci yapılması gereken ise incelenecek bitkinin serin kuru ve mümkünse ışık almayan bir ortamda kurutulmasıdır. Daha sonra bitki öğütülerek toz haline getirilir. Toz haline getirilmiş bitkisel materyali yağlarından arındırabilmek için petrol eteri ile özütlenmesi gerekir. Posa metanol ya da etanol içinde uzunca bir süre bekletilir. Oluşan koyu renkli sıvı kısım selüloz ve diğer çözünmeyen maddelerden ayrılır. Vakumlanarak döner buharlaştırıcıda kuruluğa getirilir. Su ilave edilir. Karışım pH= 2 değerine ulaşıncaya kadar asitlendirilir. Bazik olmayan moleküllerin uzaklaştırılabilmesi için etil asetat ya da eterle özütleme yapılır. Sulu kısım pH=10 değerine ulaşıncaya kadar baz ilavesi gerçekleştirilir ve etil asetat ya da eterle yeniden özütlenir. Organik faz döner buharlaştırıcıda vakumlanır. Böylece alkaloid içeriği bitkiden izole edilmiş olur. Sonraki basamakta ise kromatografik tekniklerle ayırma ve saflaştırma işlemleri yapılır (Bhat, Nagasampagi ve Sivakumar, 2006).

Şüphesiz her bitki kendine özgü nitelikler taşır. Dolayısıyla bitkilerden alkaloidlerin izolasyonu burada belirtildiği gibi her zaman kolay olmayabilir. Çoğu zaman özütleme, kromatografi gibi kimyasal yöntemlerin birkaç kez aynı ya da farklı çözücü sistemleri ile tekrarı gerekir. Her zaman için kullanılacak yöntem ve kimyasallar titizlikle belirlenmelidir.



Şekil 1.3 Elde edilen alkaloit özütü kromatografik yöntemlerle ayırma ve saflaştırma işlemine tabi tutulur.

#### 1.4 Alkaloitlerin Adlandırılması

Pek çok doğal bileşik sınıfında olduğu gibi alkaloitler için de sistematik bir adlandırma yoktur. Oldukça fazla sayıda ve farklı tipte iskelet sistemlerinin olması bu durumun temel nedenidir. Ancak verilen adların sonuna genellikle -in eki alırlar.

### **1.4.1 Elde Edildikleri Kaynaklara Göre**

Alkaloitler genellikle bitkilerden, bazı hayvansal organizmalardan, bakterilerden, mantarlardan, yosunlardan elde edilmektedir.

#### **1.4.1.1 Organizmanın Yaygın Adına Göre**

*Claviceps purpurea* çavdar benzeri tahıllarda parazit olarak yaşayan ilkel bir mantar türüdür. Yaygın adı ergot olarak bilinen bu parazit türünün temel alkaloiti ergotamin'dir.

#### **1.4.1.2 Organizmanın Tür Adına Göre**

Sistemik adı *Erythroxylum coca* olarak bilinen bitkiden narkotik etkiye sahip kokain alkaloiti elde edilir.

#### **1.4.1.3 Organizmanın Cins Adına göre**

Atropin, *Atropa belladonna* bitkisinde bulunan alkaloitlerdendir.

### **1.4.2 Keşfedenlerin Ya da Önemli Şahsiyetlerin Anısına Göre Verilen Adlar**

Fransız diplomat Jean Nicot de Villemain Portekiz de büyük elçilik yaptığı sırada tütün tohumlarını Brezilya'dan Paris'e göndererek ilerleyen yıllarda adının nikotin alkaloitine verilmesine neden olmuştur.

Pelletierin grubu alkaloitler(pelletierin, psödopelletierin gibi) adını bu alkaloiti ilk kez izole eden Pierre Joseph Pelletier' den almıştır.

### **1.4.3 Bulduklara Yere Göre**

Tasmanın alkaloidini içeren *Aristolochia pedunculata* bitkisi yerkürenin Tazmanya ve civarındaki bölgelerinde yetişmektedir.

### **1.4.4 Fizyolojik Etkilerine Göre**

Morfin adını mitolojik rüya tanrısı Morfeus'tan alır. Emetin ise Yunanca kökenli bir sözcük olup (emetikos) emetik yani kusturucu bir etkiye sahiptir.

Alkaloidlerin adlandırılmasında dikkatleri çeken bir diğer nokta ise bazı alkaloidlerin izo-, neo- ve psödo- ön ekleri almasıdır.

## **1.5 Alkaloidlerin Sınıflandırılması**

Sayıları 10000'leri aşan alkaloidleri daha iyi inceleyebilmek için tüm organik bileşiklerde olduğu gibi belirli kriterlere göre sınıflandırma yapmak oldukça faydalıdır.

### **1.5.1 Biyogenetik Sınıflandırma**

Bu sınıflandırma türü alkaloidlerin canlı organizmada sentezlenirken biyolojik açıdan dayandığı temel yapı taşlarına ya da metabolik oluşum sürecindeki bileşiklerin öncüllerine göre yapılan bir sınıflandırmadır.

#### **1.5.1.1 Gerçek Alkaloidler**

Gerçek alkaloidler aminoasit türevi olup yapılarında azotlu heterosiklik bir halka bulunur. Gerçek alkaloidlerin primer öncülleri L-ornitin, L-lizin, L-fenilalanin/L-trozin, L-triptofan ve L-histidin gibi aminoasitlerdir (Aniszewski, 2007).

Genel olarak Őu özellikleri taşırlar:

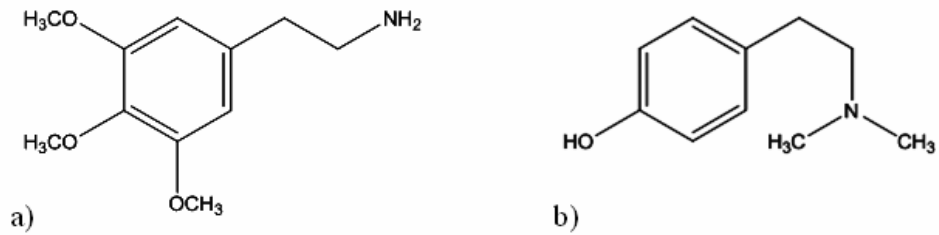
- 1) Keskin tatları vardır. Genellikle acıdırlar.
- 2) Nikotin hariç beyaz renkli kristaller halinde bulunurlar. Nikotin kahverenkli bir alkaloid olup, sıvı haldedir.
- 3) Suda çözümlü tuzlar halindedirler.
- 4) Bitkilerin yapısında serbest, tuz ya da N-oksidleri halinde bulunabilirler.
- 5) Sınırlı sayıda tür ve familyada bulunurlar.
- 6) Çoğu düşük dozlarda bile biyolojik aktif özelliktedir.

Böyle alkaloidler yapısal olarak, amino asitlerin dekarboksilasyonu ile elde edilmiş birimlerin, azot içermeyen parçalarla oluşturdukları bileşiklerdir.

Gerçek alkaloidlere kokain, kinin, dopamin ve morfin ve gibi örnekler verilebilir.

#### 1.5.1.2 Protoalkaloitler

Amino alkaloidler olarak da adlandırılırlar. Bu tür alkaloidler L-tirozin ve L-triptofan türevidirler. Protoalkaloitlerde azot atomu halkasal sistemin dışındadır. Tüm alkaloidlerin küçük bir kısmını oluştururlar. Meskalin ve hordenin bu grupta yer alan alkaloidlere örnek olarak gösterilebilir.

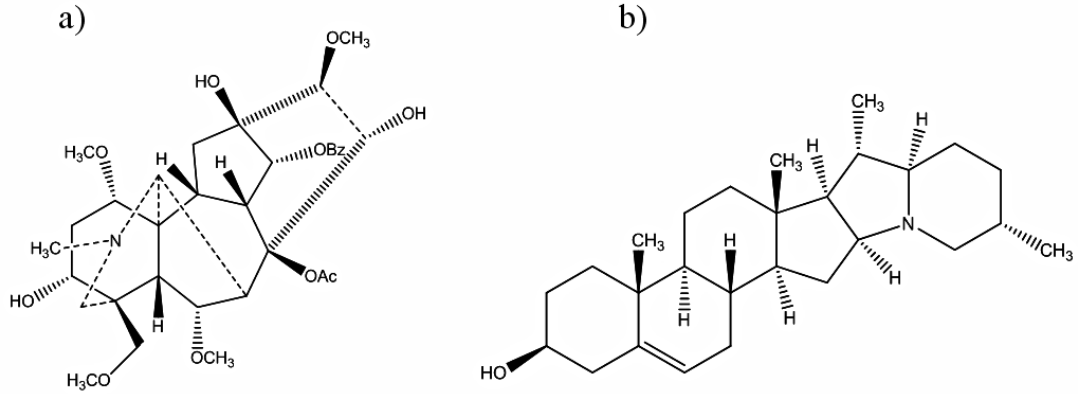


Şekil 1.4 Bazı protoalkaloitler a)meskalin b) hordenin

#### 1.5.1.3 Psödoalkaloitler

Psödoalkaloitlerin temel karbon iskeleti aminoasit sentezi ya da yıkımında yer alan basamaklardan türevlenebilir.

Ancak bu alkaloidlerin asıl önemli özelliği genellikle yapılarında terpen ya da steroidal kısımların olmasıdır.



Şekil 1.5 Akonitin(a) ve solanidin (b) nor-diterpenoit ve steroidal iskelete sahip psödoalkaloitlere örnektir.

### 1.5.2 Farmakolojik Sınıflandırma

Farmakoloji genel olarak ilaç bilimi olarak tanımlanabilir. Dolayısıyla bu tip sınıflandırma farmakoloji, tıp ve kimya alanında çalışanların kullandığı bir sınıflandırma türüdür.

Son yıllarda doğal kaynaklardan izole edilen farmakolojik özellikteki alkaloidlerinin etki mekanizması belirlenerek sahip oldukları özelliklerin daha da geliştirilmesi ya da insan için toksik özelliklerinin giderilmesine yönelik yarı sentetik çalışmalar hız kazanmıştır. Özellikle kanser tedavisinde, daha özgül kemoterapik ajanların geliştirilmesi bu yolla mümkün olmuştur.

- i. Narkotik analjezik ve hipnotik etkili alkaloidler. Örnek: Morfin, kodein...
- ii. Merkezi sinir sistemini uyarıcı alkaloidler. Örnek: Kafein, striknin...
- iii. Antitüssif ve kardiyak etkili alkaloidler. Örnek: Noskapin, efedrin...
- iv. Anti-hipertansif alkaloidler. Örnek: Rezerpin...
- v. Midriatik alkaloidler. Örnek: Atropin...
- vi. Miyotik alkaloidler. Ör: Pilocarpin...
- vii. Düz kas gevşetici alkaloidler. Ör: Papaverin...
- viii. İskelet kası gevşetici alkaloidler. Ör: d-tubokurarin...

- ix. Anti-neoplastik alkaloidler. Ör: Vinkristin, vinblastin ...
- x. Antimikrobiyal. Ör: Berberin...

Çoğu zaman bir alkaloid birden çok farmakolojik etkiye sahiptir. Bazen arzu edilen bir etkiye eşlik eden yan etkiler de görülebilir. Bu nedenle kullanımları, alanında uzman kişilerce düzenlenmelidir.

### ***1.5.3 Taksonomik Sınıflandırma***

Alkaloidi içeren canlı organizmanın biyolojik açıdan hangi familya, cins ya da türe ait olduğunu gösteren sınıflandırma biçimidir.

#### ***1.5.3.1 Dogbane Bitki Familyası(Apocynaceae)***

Dogbane bitki familyası alkaloidlerce zengindir. Bu familya yeryüzünde özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde dağılmıştır. Dogbane familyası bilinen 424 cins ve 1500 türü ile büyük bir familyadır

#### ***1.5.3.2 Aster Bitki Familyası(Asteraceae)***

Damarlı bitkiler arasında en büyük bitki familyalarından biridir. 12 alt familya, 1620 cins ve 22750' den daha fazla türüyle oldukça büyük bir familyadır.

Jacobine, usaramine, apigenin, doronine bu bitki familyasından elde edilen alkaloidlerden bazılarıdır.

#### ***1.5.3.3 Logan Bitki Familyası(Loganiaceae)***

Logan bitki familyası L-Tirozin türevi alkaloidler içeren türler açısından zengindir. Loganiaceae familyası, 13 cins ve 400 den fazla türden oluşmaktadır. Logan bitki cinsi(*Styrchnos* L.) özellikle striknin, brüsin ve kürar gibi toksik etkili alkaloidler yönünde zengindir.

Bu cins önemli biyolojik aktiviteye ve güçlü tedavi edici etkilere sahip alkaloidleri barındırır.

#### 1.5.3.4 Poppy Bitki Familyası(*Papaveraceae*)

Poppy familyası 26 cins ve yaklaşık 250 tür ile çiçekli bitkiler arasında önemli bir yer tutar. Bu familya kuzey yarım kürenin subtropikal ve ılıman bölgelerine dağılmıştır. Ülkemizde 5 cins ve 50 kadar türü bulunmaktadır.

Poppy bitki familyası(*Papaveraceae*), morfin, kodein, thebanine, papaverin, narkotin, narsein, isoboldine ve salsolinol gibi L-tirozin türevi alkaloidler içerir (Aniszewski, 2007).

Opium poppy (*Papaver somniferum L.*) bitki özünden afyon elde edilir. Bu bitki familyası önemli narkotik etkilerinin yanı sıra, güçlü biyolojik ve tedavi edici etkileriyle de bilinirler.

#### 1.5.3.5 Citrus Bitki Familyası(*Rutaceae*)

Citrus bitki familyası 150 den fazla cins ve 900'ün üzerinde türden oluşmaktadır. Yerküre üzerinde tropik ve subtropik tüm bölgelerde yetişmektedir. Pek çok tür hem antranilik asit hem de L-histidin türevi alkaloidler içerir (Aniszewski, 2007). Kinolin alkaloidlerinin önemli bir kısmı bu bitki familyasından elde edilebilmektedir.

#### 1.5.3.6 Nightshade Bitki Familyası (*Solanaceae*)

Solanaceae bitki familyası alkaloid yönünden zengin bir familya olup bütün kıtalara dağılmış 90 cins ve 2500 den fazla türüyle tanınır. Bu familyaya ait bitki türleri özellikle tropik ve sub-tropik bölgelerde yetişirler.

Hiyosiyamin, hiyosin(skopolamin) ve kuskohigrin Nightshade(*Atropa L.= it üzümü*) cinsinde bulunan alkaloidlerdendir.



### 1.5.3.7 Coca Bitki Familyası(*Erythroxylaceae*)

Coca bitki familyası(*Erythroxylaceae* L.) tropik bölgelere dağılmıştır. Peru ve Bolivya gibi bazı Güney Amerika ülkelerinde yaklaşık 5000 yıldır bilinen *Erythroxylum coca* bitkisi içerdiği alkaloidlerle oldukça değerlidir.



Şekil 1.6 *Erythroxylaceae coca* (a) ve *Erythroxylaceae novogranatense* (b) bitkileri. Bu bitkilerin yaprakları alkaloidlerce zengindir.

Pek çok L-ornitin türevi alkaloid bu bitki familyasının 3 türünde yoğun bir şekilde bulunur. *E.coca* ve *E. truxilense*, *E. novogranatense* türleri ; kokain, ekgonin, sinnamil kokain,  $\alpha$ -truksillin, truksillin, metil ekgonin, tropin, higrin, higrilin ve kuskohigrin alkaloidlerini içerir.

### 1.5.3.8 Borage Bitki Familyası(*Boraginaceae*)

Borage bitki familyası 148 cins ve yaklaşık 2700 türden oluşmaktadır. İndisin-N-oksit, europin ve ilamine bu familyadan elde edilen alkaloidlerden bazılarıdır.

### 1.5.3.9 Legume Bitki Familyası(*Fabaceae*)

Bu bitki familyası nemli tropik, subtropik, ılıman ve sub-arktik bölgelerde yayılım gösteren 650 cins ve 18000 türü ile en büyük 3. bitki familyasıdır. L-ornitin, L-lizin ve L-triptofan türevi alkaloidleri bünyesinde barındırır. Senecionine, lupinin,

spartein, lupanin, angustifoline, epilupinin, anagyrine bu alkaloidlerden bazılarıdır. (Aniszewski, 2007).

#### *1.5.3.10 Monseed Bitki Familyası(Menispermaceae):*

Monseed bitki familyası yaklaşık 70 cins ve 450 tür ile büyük bir familyadır. Bu familya L-trozin türevi alkaloidler içerir. Kızılderililer tarafından ok zehiri olarak kullanılan kürar, ateş düşürücü ve ağrı kesici özelliği olan tetrandrin bu familyada yer alan alkaloidlerden bazılarıdır.

#### *1.5.3.11 Berberry Bitki Familyası(Berberidaceae)*

15 cins, 570 türden oluşan bir familyadır. Berberin, berbamin, hidroksi akantin bu familyanın içerdiği alkaloidlerden bazılarıdır.

#### *1.5.3.12 Buttercup Bitki Familyası(Ranunculaceae)*

Yerkürenin ılıman bölgelerinde yetişmektedir. Bu familyadaki bitkiler hem L-tirozin hem de terpenoid alkaloidler üretir. 50 cins ve yaklaşık 2000 tür içeren bu bitki familyası berberin ve hidrastin gibi tirozin türevi alkaloidler, akonitin ve sinomontanine gibi terpenoid alkaloidler sentezleyebilmektedir (Aniszewski, 2007).

#### *1.5.3.13 Lily Bitki Familyası(Liliaceae)*

Lily bitki familyası 250 cins ve yaklaşık 3500 türden oluşmaktadır. Ülkemizde 44 cins ve 430 türün varlığı bilinmektedir. L-tirozin türevi ya da steroidal alkaloidler bu familyada sıklıkla görülen alkaloid türleridir.

Kolşisin, jervin, siklopamin, protoveratrin A ve B alkaloidleri bu alkaloidlerden bazılarıdır.

#### 1.5.3.14 *Coffee Bitki Familyası(Rubiaceae)*

Rubiaceae bitki familyası 500 cins ve 6000 civarında türden oluşmaktadır. Ülkemizde 10 cins ve 170 türü bilinmektedir. Tropik ve subtropik bölgelerde yayılım gösterir.

Kinin, emetin, striknin ve harman alkaloidleri bu familyada yer alan bitkilerce sentezlenebilmektedir (Raffauf, 1996).

#### 1.5.3.15 *Amaryllis Bitki Familyası(Amaryllidaceae)*

Bu bitki familyası 85 cins ve 860'ın üzerinde türden oluşur. Büyük ölçüde tropikal ve subtropikal bölgelere dağılmış haldedir (Jin, 2003).

Haemanthamine, Haemanthidine, galanthine, maritidine, lycorine, pancracine gibi biyolojik aktif alkaloidler bu familyadaki bitkiler tarafından üretilmektedir.

#### 1.5.3.16 *Oleaster Bitki Familyası(Elaeagnaceae)*

Oleaster bitki familyası 3 cins ve 45 türden oluşan küçük bir familyadır. Yeryüzünün özellikle kuzey yarım küreden tropiklere kadar olan bölümünde çoğunlukla Güney Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika bölgelerinde bulunur (Raffauf, 1996).

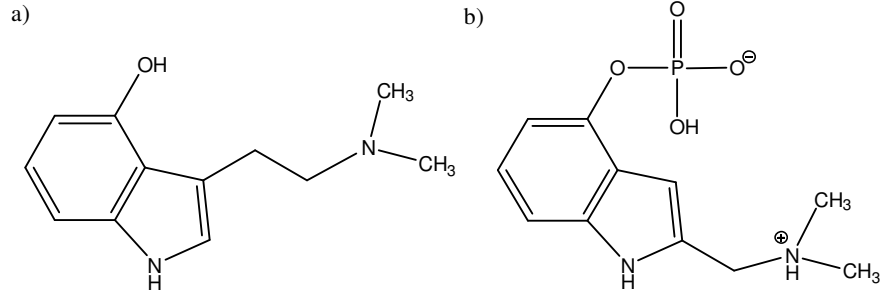
Harman, harmin, harmol, dihidroharman, tetrahydroharman, tetrahydroharmol, N-metil tetrahydroharmol gibi alkaloidleri içerirler (Bekker ve Glushenkova, 2001).

#### 1.5.3.17 *Caltrop Bitki Familyası(Zygophyllaceae)*

Yaklaşık 22 cins ve 285 tür içerir. Yerkürenin tropik, subtropik, ılıman bölgelerinde ve kurak alanlarında dağılmışlardır. Elaeagnaceae familyasında olduğu gibi  $\beta$ -karbolin indol alkaloidlerince zengindirler.

### 1.5.3.18 Mantarlar

Alkaloitler diğer botanik familyalarda da oluşur. Özellikle mantarlardan elde edilen psilosin ve psilosibin halusinojenik etkileri ile bilinen alkaloitlerdir.



Şekil 1.7 Halusinojenik mantar alkaloitlerinden a)psilosin b)psilosibin

Kimyasal yapıları incelendiğinde her iki alkaloitin indol çekirdeği içerdiği, psilosibin'in ise alkaloitlerde çok nadir bulunan fosfor atomunu da barındırdığı görülmektedir.

### 1.5.3.19 Yosun Türleri

*Huperzia serrata* 1000 yıldan uzun zamandır burkulma, yara, çürük, incinme, şiş, miyastenia gravis(ağır kas zayıflığı), şizofreni, gibi pek çok hastalık için geleneksel Çin tıbbında kullanılmaktaydı. Bu etkilerin bir kısmı Hüperzin-A adlı seskiterpen iskeletine sahip bir alkaloitten kaynaklandığı belirlenmiştir. Günümüzde Hüperzin-A Alzheimer hastalığının semptomatik tedavisinde kullanılmaktadır (Ma, Tan, Zhu, Gang, ve Xiao, 2007). Likopodin, sernuin, sedamin bu grupta yer alan diğer alkaloitlerden bazılarıdır.



Şekil 1.8 Alkaloit içeren kara yosunlarına bazı örnekler a) *Lycopodium cernuum* b)*Sedum acre*

### 1.5.3.20 Fungus ve Bakteriler

*Aspergillus*, *Rhizopus*, *Penicillium* ve *Claviceps* fungusları parazitik ergolin ve ergotamin alkaloidleri üretebilmektedir. Asterrenin, terretinin, terretrem A ve terretrem B bu cinslerden izole edilen diğer alkaloidlerden bazılarıdır (Aniszewski, 2007).

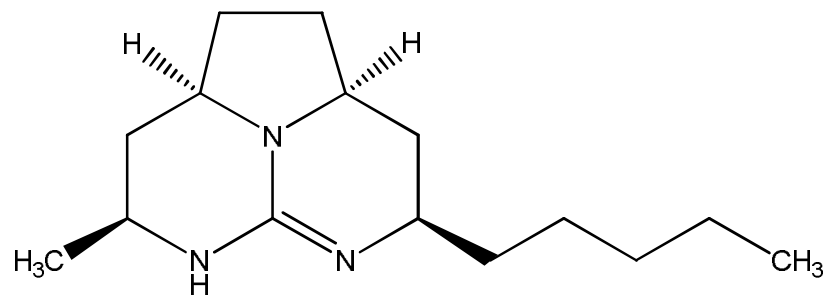
*Claviceps purpurea*(çavdar mahmuzu) türü çavdar ve benzeri tahıllarda parazit halinde yaşar. Parazit canlıyı içeren tahılların unundan yapılan yiyecekler ergotizm adı verilen hastalığa neden olmaktadır.

### 1.5.3.21 Hayvansal Organizmalar

Bitkilerdeki kadar yaygın olmasa da hayvansal organizmalarda da alkaloid varlığına rastlanmıştır. Özellikle kırkayaklılar, semenderler, bazı kurbağa cinsleri, balık ve süngerlerde biyolojik açıdan değerli alkaloid türleri belirlenmiştir.

Batrachotoxinler, pumiliotoxinler, histrionicotoxinler bazı kurbağa türlerinde belirlenmiş son derece zehirli alkaloidlerdir.

*Monanchora unguifera* başta olmak üzere bazı deniz süngerleri üzerinde yapılan çalışmalarda elde edilen polisiklik guanidin alkaloidlerinin anti viral, anti-HIV, antikanser etkili olduğu belirlenmiştir (Hua, Peng, Fronczek, Kelly, ve Hamann, 2004).



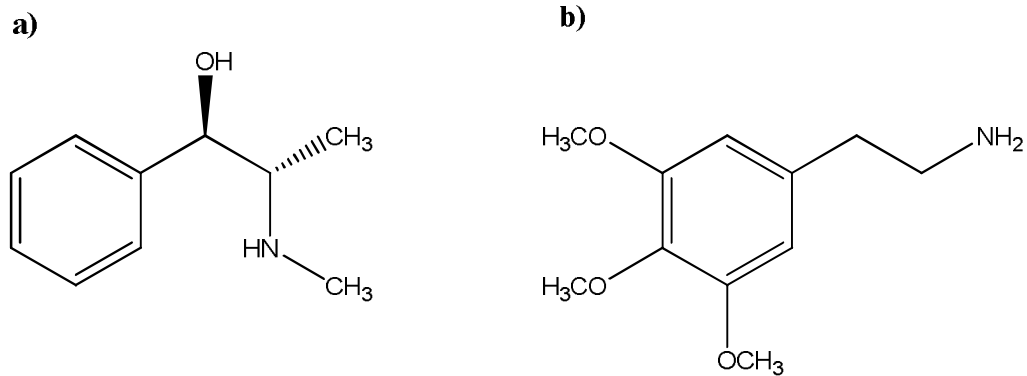
Şekil 1.9 *Monanchora unguifera* süngerinden izole edilen biyolojik aktif özellikteki Batzelladine K alkaloidi.

### 1.5.4 Kimyasal Sınıflandırma

Alkaloitler genellikle bir heterosiklik halka sisteminde azot atomu içeren oldukça karmaşık yapılu moleküllerdir. Ancak alkaloitlerin kimyasal olarak sınıflandırmasında da bilim insanları arasında tam bir uzlaşma söz konusu değildir.

#### 1.5.4.1 Heterosiklik Olmayan Alkaloitler

Bu sınıfa ait alkaloitlerin heterosiklik bir halka sistemi yoktur. Azot atomu halkasal sistemin dışındadır. *Hordeum vulgare* L. bitkisinin köklerinde yoğun bir şekilde bulunan hordenin, biyolojik etkisi ve asimetric karbonlarıyla tanınan efedrin bu grubun en iyi bilinen örneklerindedir.



Şekil 1.10 Efedrin(a) iki asimetric karbonuyla optikçe aktif 6 izomere sahiptir. Meskalin (b) bilinen ilk halusinojendir.

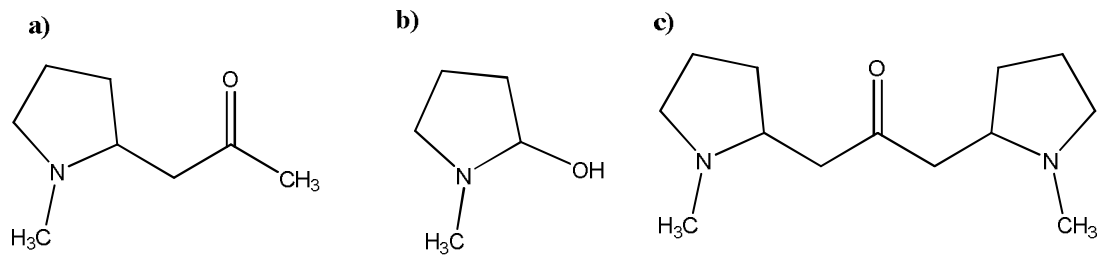
#### 1.5.4.2 Heterosiklik Alkaloitler

Bu gruptaki alkaloitler sahip oldukları heterosiklik halkanın özelliklerine göre kendi içinde sınıflara ayrılırlar

**1.5.4.2.1 Pirolidin Alkaloitleri.** Pirolidin halkası azot atomu içeren beş üyeli bir halka olup amino asit ve proteinler başta olmak üzere doğal bileşiklerin yapısında sıkça görülür. Bu halkayı içeren bileşiklerin çoğu biyolojik ve farmakolojik aktiviteye sahiptir.

80 civarında pirolidin alkaloidi bilinmektedir.

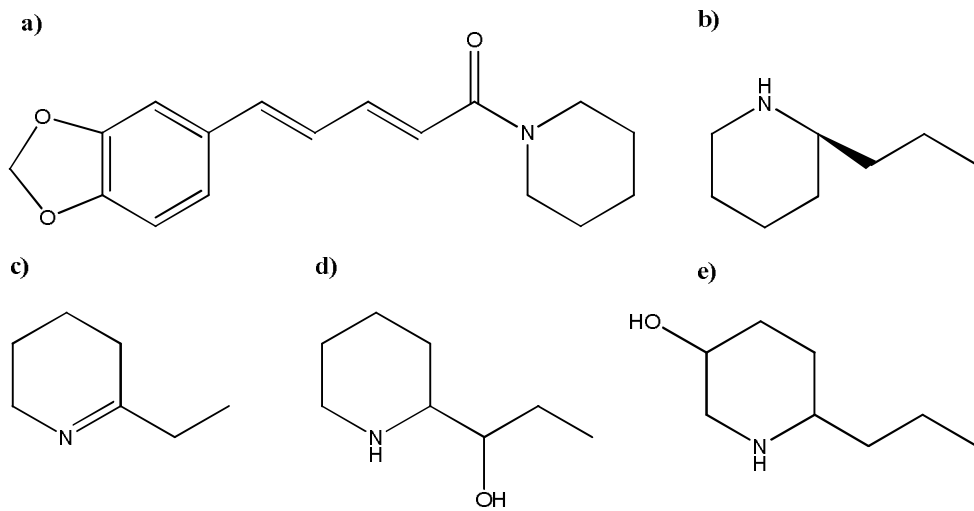
Higrin, higrolin ve kuskohigrin pirolidin alkaloidlerinden bazılarıdır. Kuskohigrin iki özdeş asimetric merkeziyle optikçe inaktiftir. Kimyasal yapıları incelenecek olursa higrin'in bir tersiyer amino keton, higrolin'in bunun alkolü, kuskohigrin'in ise bir diamino keton olduğu görülür.



Şekil 1.11 Higrin(a), higrolin(b), kuskohigrin(c) alkaloidlerinin kimyasal yapıları

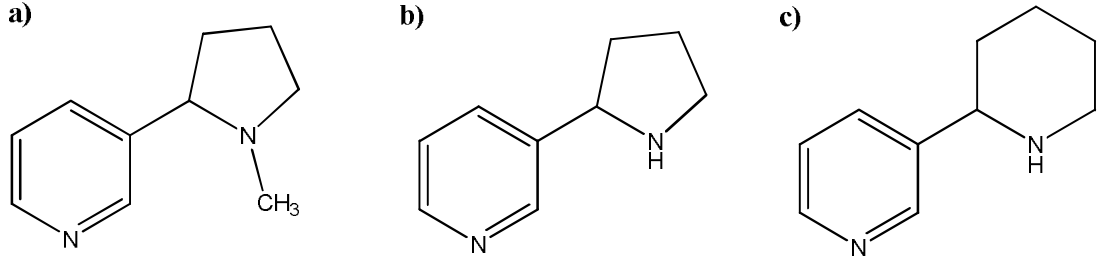
Higrin, sayısız farmakolojik bileşiğin hazırlanmasında kullanılan hiyosiyamin ve skopolamin bileşiklerinin öncülüdür (Arévalo-García ve Colmenares, 2008).

**1.5.4.2.2 Piridin-Piperidin Alkaloidleri.** Piperidin 6 üyeli doymuş, piridin ise doymamış heterosiklik, özellikteki halkalardır. *Piper nigrum* L. bitkisinden izole edilen piperin, baldıran zehirinde bulunan koniin, piperidin alkaloidlerinin en iyi bilinen örneklerindendir.



Şekil 1.12 Piperidin alkaloidlerine örnekler: Piperin(a), koniin(b), konisein(c), konhidrin(d), psödokonhidrin(e)

Koniin bir tür nörotoksin olup periferik sinir sistemini bozarak etkisini gösterir. Koniin asimetrik ikinci karbonundan dolayı optikçe aktiftir.

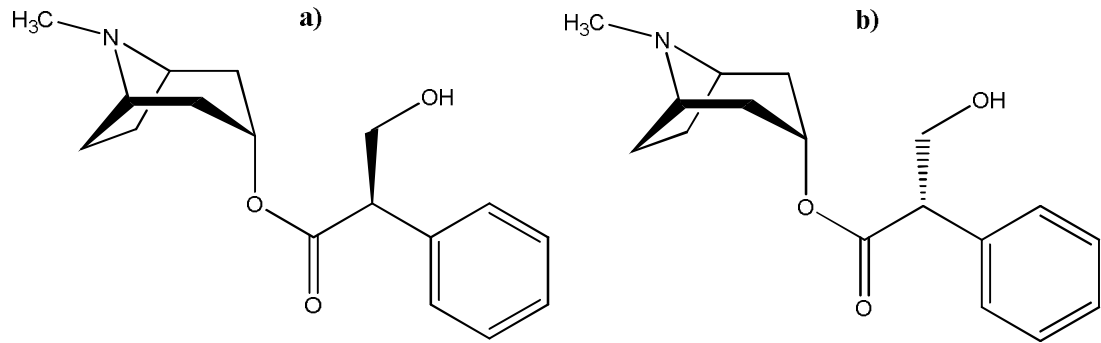


Şekil 1.13 Nikotin(a), nornikotin(b), anabazin(c) yapılarında piridin halkası barındırır.

Nikotin alkaloidi de, optikçe aktiftir. Doğal nikotin levorotatory formundadır. Anabazin ise yapısında hem piridin hem de piperidin halkasını içerir.

*1.5.4.2.3 Tropan Alkaloidleri.* Yapılarında tropan halkası içeren alkaloidlerdir. Tropan alkaloidleri önemli biyolojik özellikleri, halusinojenik karakteristikleri ve farmakolojik araştırmalar açısından pek çok bilim insanının ilgisini çekmiştir (Majik ve Tilve, 2010).

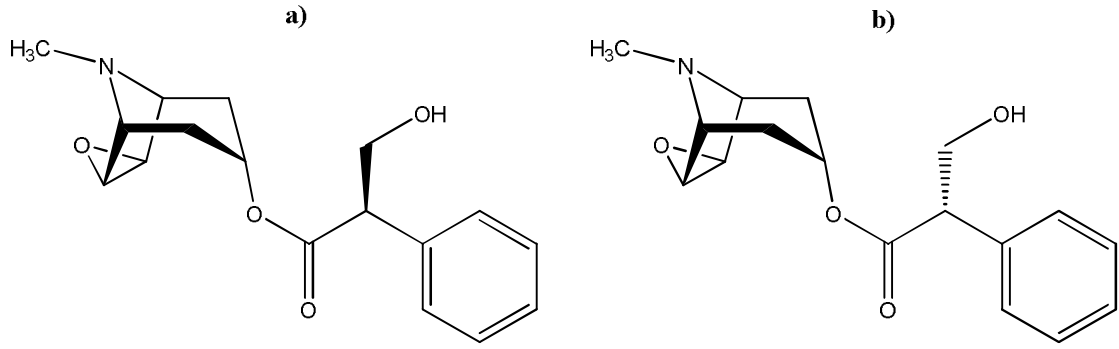
Bu sınıftaki alkaloidlere atropin, hiyosiyamin ve skopolamin örnek verilebilir.



Şekil 1.14 Hiyosiyamin'in yalnızca bir asimetrik karbonu vardır. L-hiyosiyamin (b) fizyolojik aktif olan izomeridir.

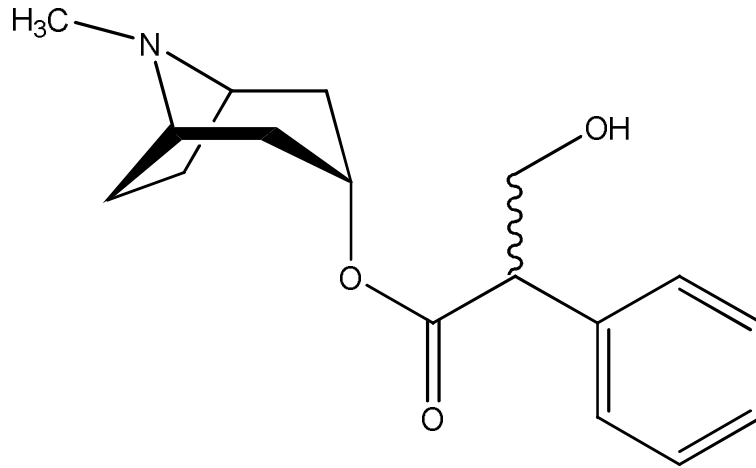
Hiyosiyamin yüksek dozda serebral kortekse etki ederek uyarır.





Şekil 1.15 Hiyosin olarak da bilinen skopolamin' in iki izomeri vardır. D-skopolamin (a), L-skopolamin (b)

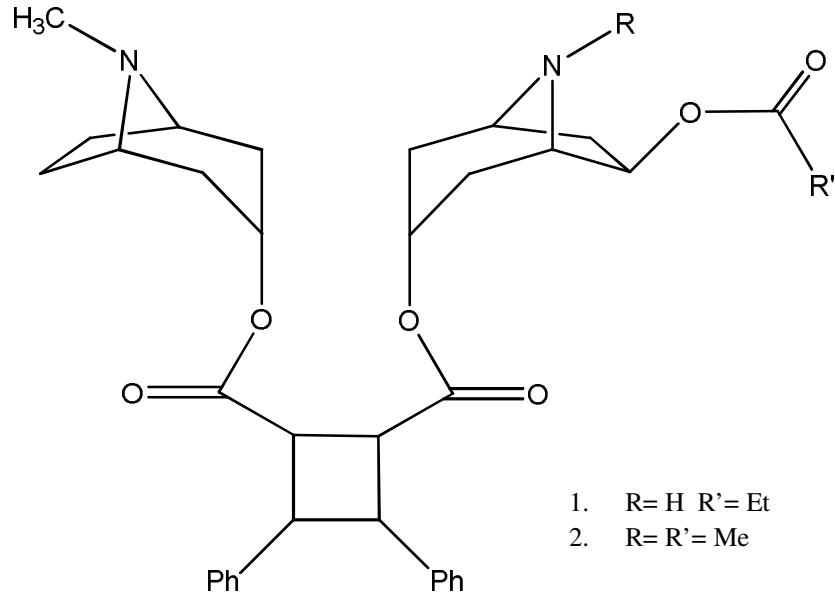
Skopolamin düşük dozda motor depresan etki gösterir. Fakat yüksek dozda derin uyku halinin ortaya çıkmasına neden olur. Bu nedenle anestezi etkisi olan bir alkaloiddir.



Şekil 1.16 Atropin, hiyosiyamin alkaloidinin rasemik karışımıdır.

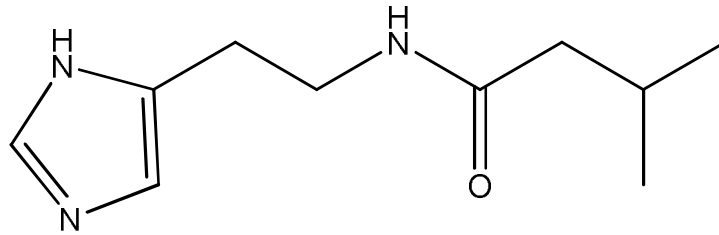
Atropin tıpta göz bebeğinin büyütülmesi için, ayrıca anestezi öncesi üst solunum yollarında salgıların azaltılması için kullanılır.

Dimerik yapıda tropan alkaloidleri çok sık rastlanan alkaloid türleri değildir. *Erythroxylum mooni*, bitkisinin yapraklarından dimerik tropan alkaloidleri izole edilmiştir. Bu alkaloidlerin geniş bir antifungal etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (O'Hagan, 2000).



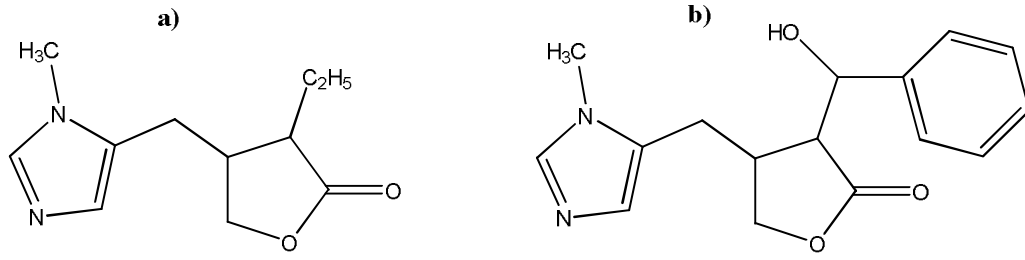
Şekil 1.17 *Erythroxylum mooni* bitkisinden izole edilen iki dimerik tropan alkaloidinin yapısı

1.5.4.2.4 *Histamin, İmidazol ve Guanidin Alkaloidleri.* Histamin, histidin amino asidinin dekarboksilasyon ürünüdür. Canlı organizmalarda dekarboksilasyon, enzimatik olarak gerçekleşir. Bu grupta yer alan dolichotheline, *Dolichothele sphaerica* bitkisinden elde edilen bir alkaloidtir (Dewick, 2009).



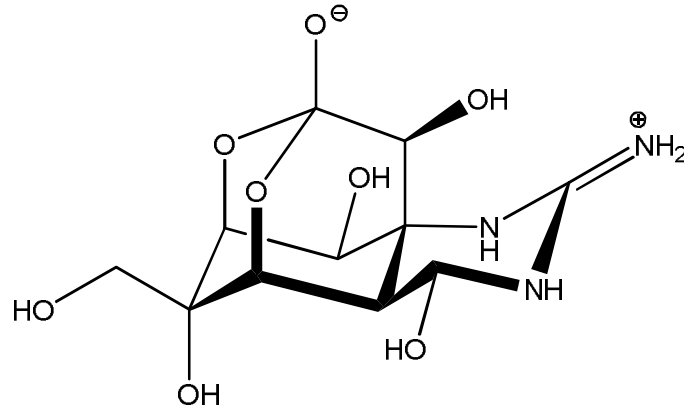
Şekil 1.18 Dolichotheline alkaloidinin kimyasal yapısı

Pilokarpin ve pilosin imidazol alkaloidleridir. Yapıları incelendiğinde imidazol halkasının yanı sıra lakton varlığı dikkati çekmektedir.



Şekil 1.19 Pilocarpin(a) ve pilosin(b) imidazol alkaloidleridir.

Tetrodotoxin, deniz canlılarından elde edilmiş nörotoksik bir alkaloiddir.

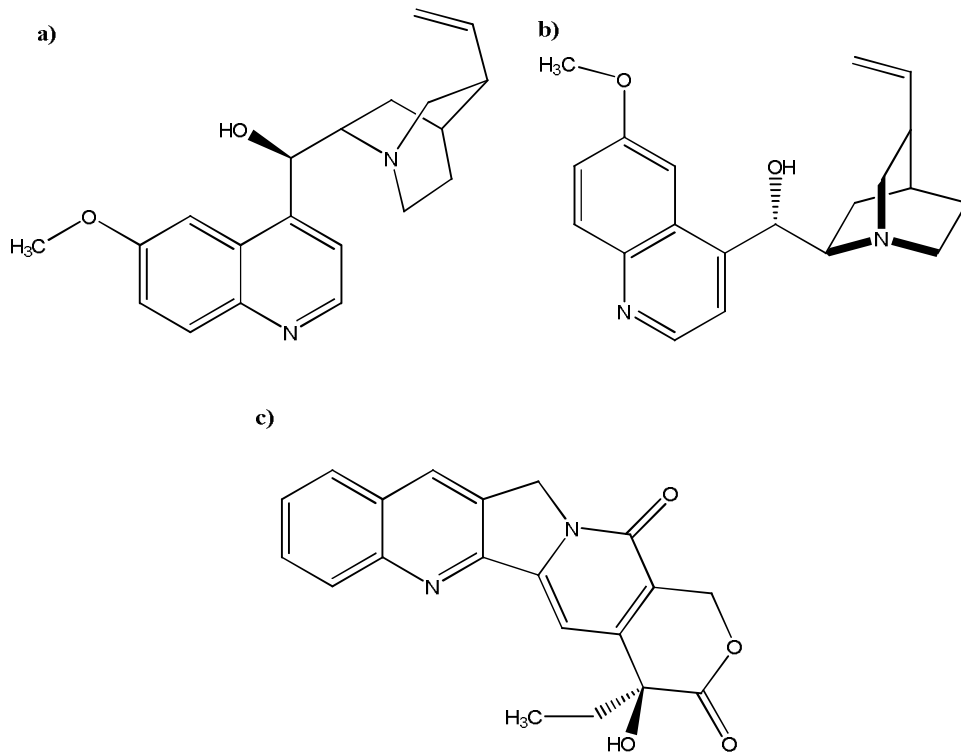


Şekil 1.20 Tetrodotoxin bir guanidin alkaloidi olup henüz insanlar üzerinde denenmiş başarılı bir antidotu yoktur.

*1.5.4.2.5 Kinolin Alkaloidleri.* Kinolin, ilk kez 1834 yılında kömür katranından elde edilmiştir.

Kinolin halkasını içeren alkaloidlerden bazıları kinin, kinidin, kamfotesin dir. Kinin ve kinidin birbirinin optik izomeridir.

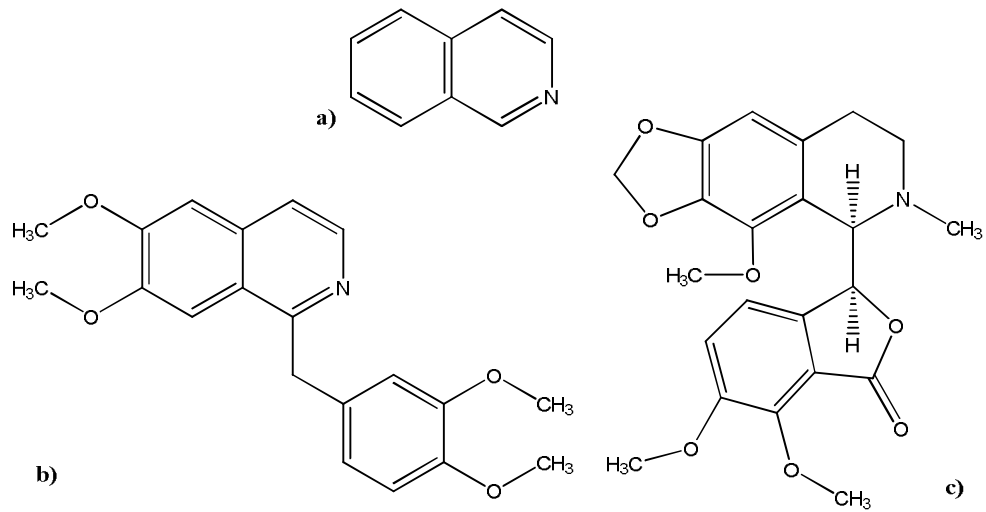
Günümüzde yapılan bilimsel araştırmalar kinin ve kinidin alkaloidleri içeren ilaçların, özellikle iki yaş altındaki çocukların tedavisinde toksik etki gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Kullanılacak dozun hastanın yaşına uygunluğu son derece önemlidir (Huston ve Levinson, 2006).



Şekil 1.21 Kinin(a) ve kinidin(b) çok uzun yıllar sıtma ve yüksek ateşe karşı en etkili ilaçlar olarak kullanılmıştır. Kamfotesin(c) ilk kez *Camptotheca acuminata* Decne bitkisinden izole edilmiştir.

Kamfotesin, pentasiklik bir iskelete sahiptir. İskeletin  $\alpha$ -hidroksi lakton halkasında bir asimetrik merkezi vardır. Bu alkaloid DNA topoizomeras-I enzimini inhibe ederek sitotoksik etki göstermektedir. Kamfotesin ve türevlerinin düzlemsel yapısının bu etkiye yol açan en önemli faktör olduğu düşünülmektedir. Ancak sudaki çözünürlüğünün düşük ve yan etkisinin çok olması olumsuz yanlarındandır. Son yıllarda farklı türevlerinin sentezi ile ilgili çalışmalar artmıştır. Günümüzde kamfotesin'in yarı sentetik ve suda çözünebilen türevleri olan ironotekan ve topotekan çeşitli kanser türlerinde tedavi amaçlı kullanılmaktadır (Fattorusso ve Tagliatela-Scafati, 2008).

**1.5.4.2.6 İzokinolein Alkaloidleri.** İzokinolein çekirdeği içeren alkaloidler iki grupta ele alınabilir. Papaverin, narkotin, kotarnin, narcine ve diğer bazı alkaloidler opium grubunu oluştururken hidrastis grubu hidrastin, berberin ve kanadin alkaloidlerini içerir (Ebadi, 2007).



Şekil 1.22 İzokinolein yapısı (a). Papaverin(b), narkotin(c) opium grubunda yer alan izokinolein alkaloidleridir.

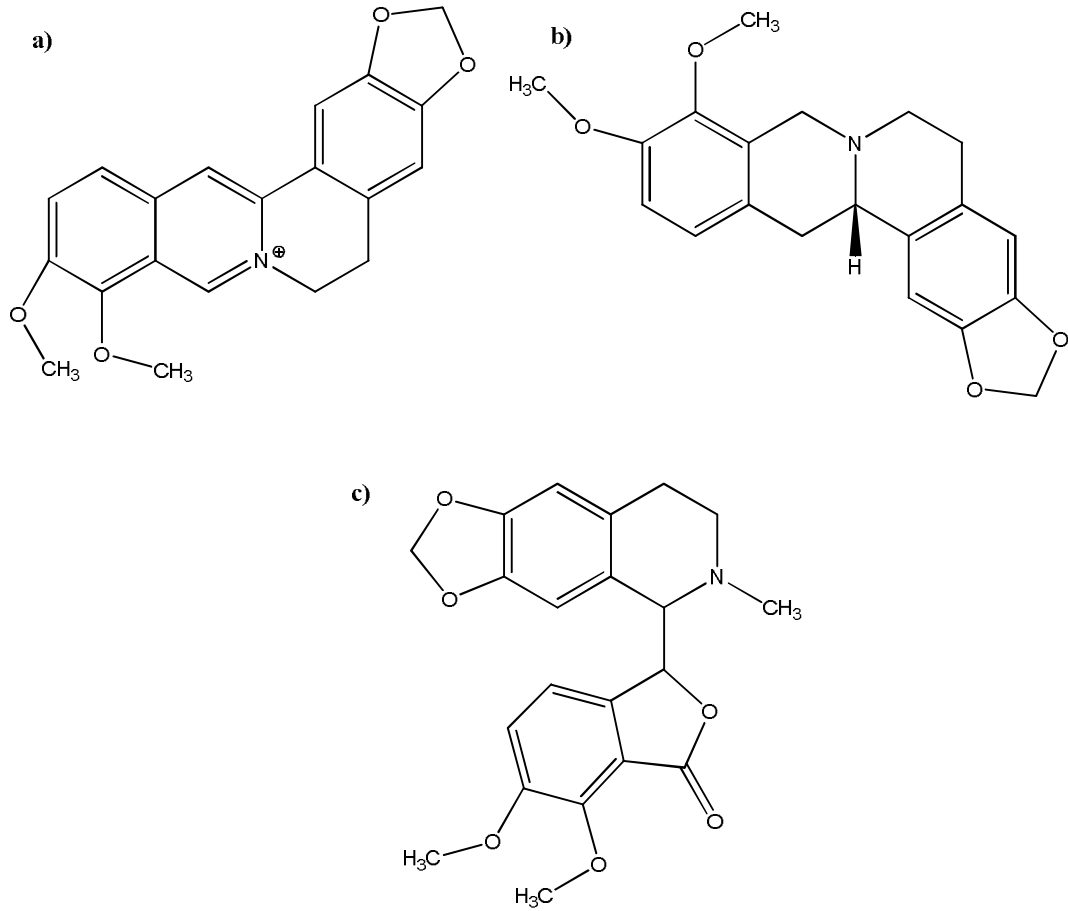
Narkotin' in (noskapin olarak da bilinir) yapısındaki lakton halkası oldukça kararsızdır ve bazik ortamda kolaylıkla açılır. Tıpta öksürük dindirici ve sedatif olarak kullanılır. Zayıf anti-kanser etkisi olduğu bilinmektedir. Son yıllarda bu etkiyi geliştirebilmek için çeşitli sentetik türevleri geliştirilmiştir (Verma ve diğer., 2006).

Kotarnin, narkotin'in oksidasyonu sonucu elde edilebilir.

Berberin'in kimyasal yapısı incelendiğinde pentasiklik bir halka sistemi, kuarterner azot atomu ve eter bağları dikkati çeker.

Berberin geçmişten günümüze yün, ahşap ve deri boyamacılığında, mast hücrelerindeki heparin' in boyanarak belirlenmesinde kullanılmıştır. Şeker hastalığı, kardiyovasküler rahatsızlıklar başta olmak üzere diyare ve enflamasyonlara karşı etkili olduğu belirlenmiştir (Liu ve diğer., 2010).

Kanadin antioksidan özelliğinin yanı sıra düşük toksisitesi ile araştırmacıların ilgisini çeken bir alkaloidtir (Correché ve diğer., 2008).

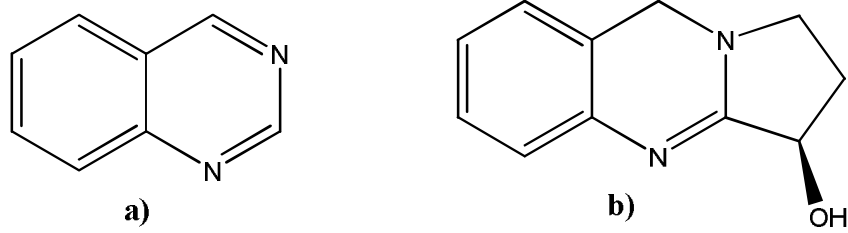


Şekil 1.23 Berberin(a) antineoplastik etkisiyle birçok kanser türü üzerinde etkilidir. Kanadin(b) ve hidrastin(c) alkaloidlerinin kimyasal yapıları.

*1.5.4.2.7 Kinazolin Alkaloidleri.* Yapılarında kinazolin halka sistemini içeren alkaloidlerdir. Bu sistem birbirine kaynaşık benzen ve pirimidin halkalarından oluşur.

Kinazolin halkası içeren alkaloidler nispeten küçük bir sınıfı oluşturmaktadır. 140 dan fazla kinazolin alkaloidi bilinmektedir. Kinazolin alkaloidlerinin en önemli özelliklerinden biri hem bitkiler hemde hayvanlar aleminde bulunabilmesidir. Hayvanlar aleminde, özellikle deniz ve okyanus canlılarında kinazolin alkaloidleri belirlenmiştir (D'yakonov ve Telezhenetskaya, 1997).

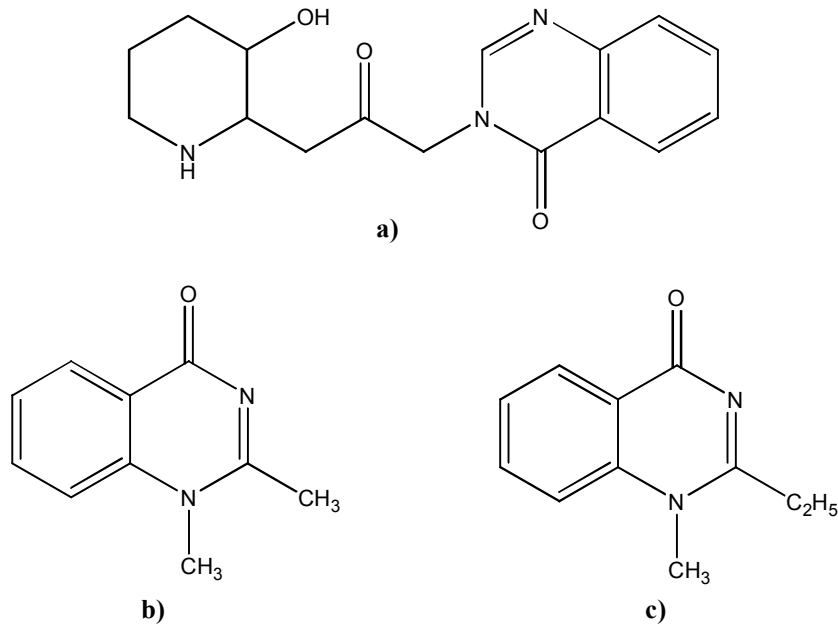
Bu grupta yer alan alkaloidlere pegamin(vasisin), glomerin, homoglomerin, febrifugin örnek verilebilir.



Şekil 1.24 Kinazolin(1,3-diazanaftalen) halkası(a) ve vasisin(b) alkaloidinin yapısı.

Vasisin bronş açıcı özelliğinin yanı sıra vücutta prostaglandin salınımını aracılığıyla önemli bir döl yatağı uyarıcısı ve abortif(düşüğe karşı etkili) etkiye sahiptir (Claeson, Malmfors, Wikman, ve Bruhn, 2000).

Febrifugin yaklaşık 2000 yıldan uzun bir zamandır Çin'de sıtma hastalığının geleneksel tedavisinde kullanılan *Dichroa febrifuga* Lour bitkisinde bulunan bir alkaloidtir (Jiang ve diğer., 2005). Günümüzde febrifugin analoglarının farmakolojik etkileri üzerine araştırmalar hız kazanmıştır.



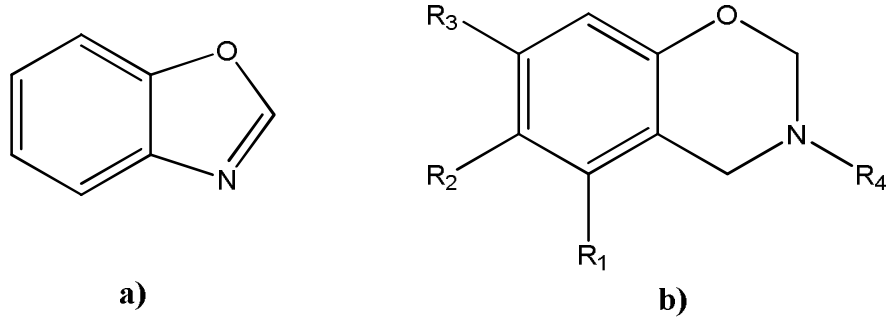
Şekil 1.25 Febrifugin(a) kinazolon halkası taşıyan 2-alkil piperidin türevi bir alkaloidtir. Glomerin(b) ve homoglomerin(c) alkaloidlerinin kimyasal yapıları.

Glomerin ve homoglomerin *Glomeris marginata* kırkayaklısından, izole edilmiştir.



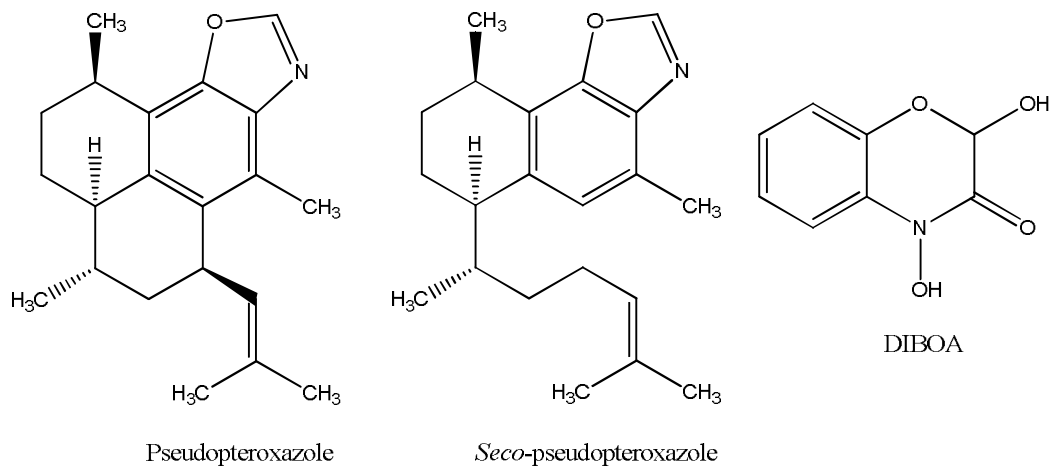
Şekil 1.26 *Glomeris marginata* kırkayaklısı.

#### 1.5.4.2.8 Benzoksazin ve Benzoksazol Alkaloitleri.



Şekil 1.27 Benzoksazol(a) ve benzoksazin(b) halkasal yapıları

Pseudopteroxazole, *seco*-pseudopteroxazole benzoksazol diterpen alkaloitlerdir. Bazı deniz canlılarından elde edilebilen bu alkaloitler antitüberküloz etkisi göstermektedir(El Sayed ve diğer., 2000).



Şekil 1.28 Bazı benzoksazol ve benzoksazin alkaloitlerinin kimyasal yapıları

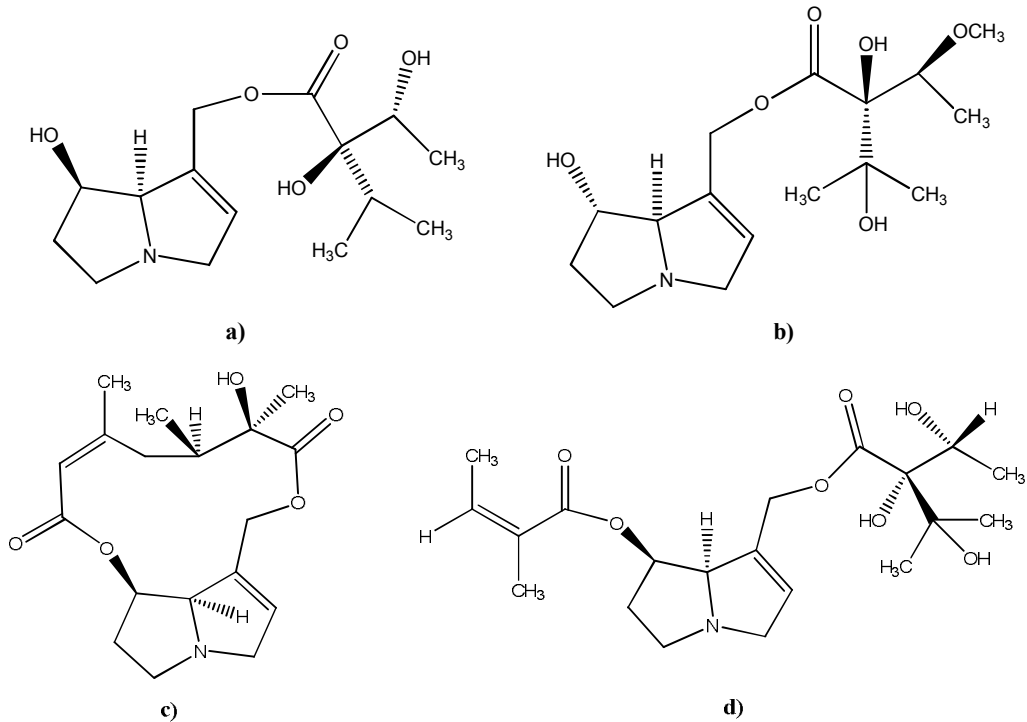


Pek çok bitkide bulunan DİBOA (3,4-dihidro-2,4-dihidroksi-1,4-benzoksazin-3(2H)-on) ve türevleri aslında bitkinin savunma sisteminin bir parçasıdır.

*1.5.4.2.9 Pirolizidin Alkaloidleri.* Kimyasal açıdan pirolizidin alkaloidleri genellikle bir köprübaşı azot atomuyla kaynaşmış iki pentasiklik halkanın oluşturduğu bisiklik organik bileşiklerdir.

Pirolizidin alkaloidleri bitkilerde yaygın olarak bulunur. Örneğin tüm çiçekli bitkilerin %3'ünden fazlasında bu alkaloidlerden vardır. İnsanlar ve hayvanlar için genellikle toksik özelliktedir. Öte yandan toksik özelliklerinin kimyasal yapılarıyla da yakından ilişkisi vardır. Örneğin diester ve siklik diester pirolizidin alkaloidleri hepatotoksik özelliktedir. (Rizk, 1990; Prakash, Pereira, Reilly, ve Seawright, 1999).

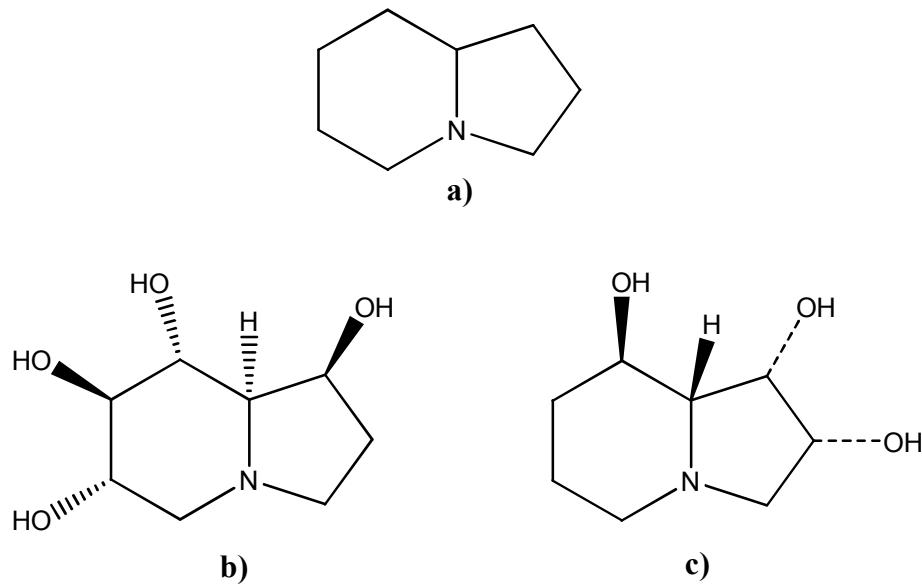
Echimidine, lycopsamine, europin, doronine bu grupta yer alan alkaloidlerden bazılarıdır. Yapıları incelendiğinde monoester ve diester özellikleri dikkat çekmektedir.



Şekil 1.29 Bazı pirolizidin alkaloidlerinin kimyasal yapısı: lycopsamine(a), europin(b), doronine(c), echimidine(d).

1.5.4.2.10 *İndolizidin Alkaloitleri*. İndolizidin çekirdeği bir azot atomu içeren penta ve hekzasiklik iki halkanın kaynaşması ile oluşur.

Swainsonine alkaloiti kanser tedavisinde immünomodülatör olarak kullanılabilir. Kemoterapik ajanların ve radyasyon tedavisinin toksik etkilerine karşı kemik iliği hücrelerini ve hematopoietik sistemi koruyucu özelliği umut vaat etmektedir. Kemik iliğinde hücre sayısını arttırarak yüksek doz kemotereapi ve radyasyon tedavisinin supresif etkilerini giderdiği düşünülmektedir (Oredipe ve diğer., 2003).



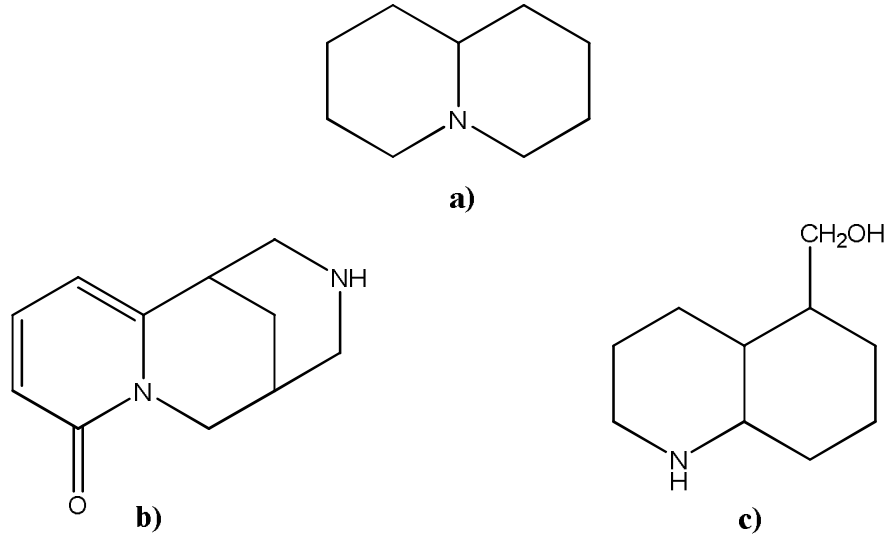
Şekil 1.30 İndolizidin çekirdeği(a), kastanospermin(b) ve swainsonine(c) alkaloitlerinin kimyasal yapıları

Kastanospermin önemli fizyolojik etkileri olan polihidroksi indolizidin alkaloitidir.

İlk kez *Castanospermum australe* bitkisinden izole edilen kastanospermin bazı glikozidazlara karşı güçlü inhibitör olarak etki göstermesinin yanı sıra, AIDS, kanser, diabet ve viral enfeksiyonların tedavisinde önemli bir potansiyele sahiptir. Ayrıca antiinflamatuvar ve immünoşüpresif etki gösterir. Bütün bu fizyolojik etkilerine rağmen kastanospermin insan hücreleri için de toksik özellik taşımaktadır. Günümüzde kastanospermin alkaloitinin söz konusu toksik etkilerini en aza indirebilmek ve tedavi edici etkilerini ön plana çıkarabilmek için türevlerinin

sentezine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır (Machan, Davis, Liawruangrath, ve Pyne, 2008; Gravier-Pelletier, Maton, Bertho, ve Le Merrer, 2003).

*1.5.4.2.11 Kinolizidin alkaloidleri.* Kinolizidin alkaloidleri genellikle bisiklik alkol, trisiklik piridon ya da tetrasiklik halde bulunurlar.

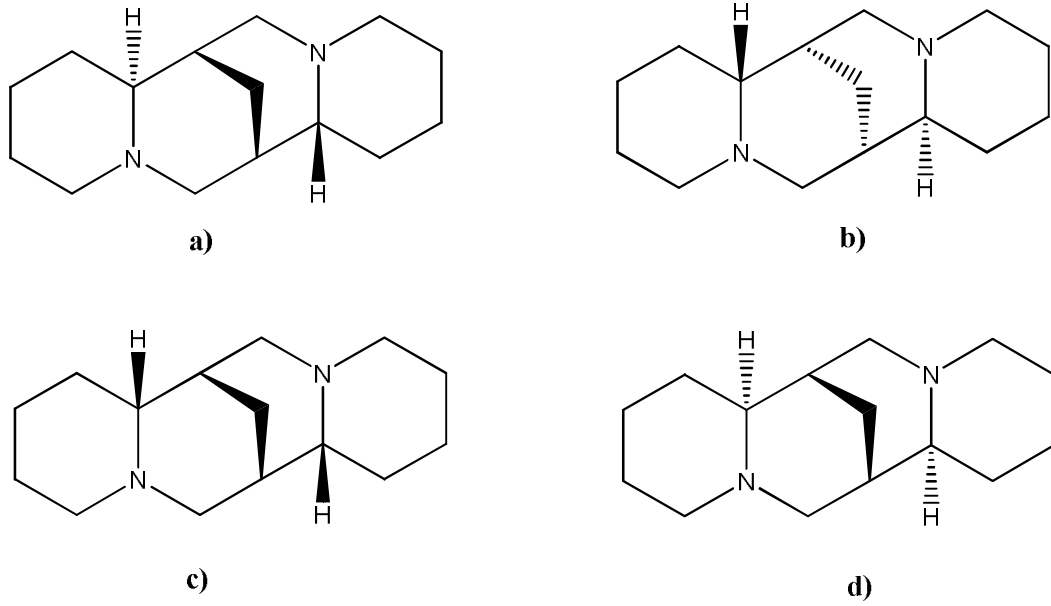


Şekil 1.31 Kinolizidin çekirdeği(a), cytosine(b) ve lupinin(c) alkaloidlerinin kimyasal yapısı

Cytisine insanlar ve hayvanlar için oldukça toksik özelliktedir. Tüketilmesi halinde bulantı, kusma ve kasılma gibi etkiler görülebilir. Hatta solunum yetmezliğine bağlı ölüm gerçekleşebilir.

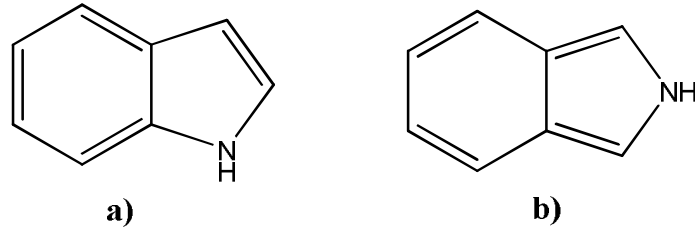
Lupinin, cytosine kadar olmasa bile toksik özellikte bir alkaloidtir.

Tetrasiklik yapıdaki spartein alkaloidi toksik etkisinin yanı sıra anti-hipertansif, anti-piretik(ateş düşürücü) ve antiinflamatuvar özellikler taşır (Flores-Soto, Bañuelos-Pineda, Orozco-Suárez, Schliebs, ve Beas-Zárate, 2006).



Şekil 1.32 Spartein izomerleri: (-)-spartein(a), (+)-spartein(b), α-izosparteın(c), β-izosparteın(d)

**1.5.4.2.12 İndol Alkaloitleri.** İndol çekirdeği bir pirol halkası ve bir benzen molekülünün oluşturduğu pek çok doğal bileşiğin yapısında bulunan önemli aromatik heterosiklik organik bir moleküldür.



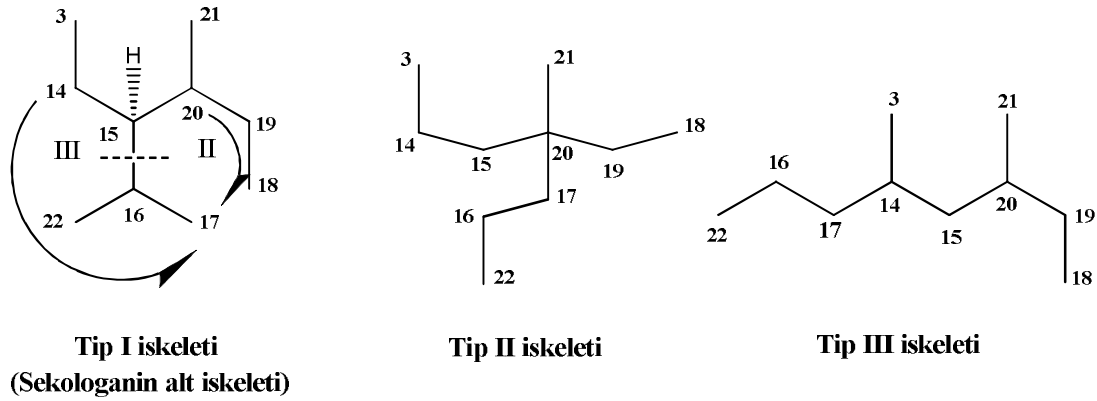
Şekil 1.33 Pirol halkasında yer alan azotun konumuna göre iki indol iskeleti vardır. Bunlar indol(a) ve izoindol(b) iskeletleridir. Doğada indol, izoindol' e göre daha yaygın olarak bulunur.

İndol alkaloitleri ise yapılarında indol çekirdeğini içeren alkaloit sınıfıdır. 4100 den fazla indol alkaloiti bilinmektedir (Seigler, 2002).

## 1.6 İndol Alkaloitlerinin Sınıflandırılması

İndol alkaloitleri, alkaloit sınıfları arasında en büyük gruplardan birini oluşturur. Fizyolojik etkileri açısından bu grupta yer alan alkaloitler özel bir öneme sahiptirler. İndol alkaloitlerini gerek biyokimyasal kökenleri bakımından, gerek elde edildikleri

bitkisel ya da hayvansal orjinleri bakımından sınıflandırmak mümkündür. Ancak iskelet sistemi göz önünde bulundurularak yapılan sınıflandırma sentez çalışmalarına yönelik daha somut bilgiler vermektedir.



Şekil 1.34 Bazı indol alkaloidi iskelet tipleri.

**I.tip** indol alkaloidleri sekologanın ile triptaminden türemişlerdir. Bu alkaloidlere striknin ve rezerpin alkaloidleri örnek verilebilir.

**II.tip** indol alkaloidleri, triptamin ve sekologanın iskeletinden türedikleri için I.tip indol alkaloid sınıfına benzer, fakat bu sınıfta sekologanın iskeletindeki C<sub>15</sub>-C<sub>16</sub> bağı kopar ve C<sub>17</sub>-C<sub>20</sub> arasında yeni bir bağ oluşur. Aspidosperma ve hunteria tip alkaloidleri II.tip indol alkaloidlerine örnektir.

**III.tip** indol alkaloidleri, gerçekte iboga tip alkaloidlerinin melezidir. Bu alkaloidlerde sekologanın C<sub>15</sub> pozisyonundan kopar ve yeni bağ C<sub>14</sub>-C<sub>17</sub> arasında oluşur(ör: ervatamin).

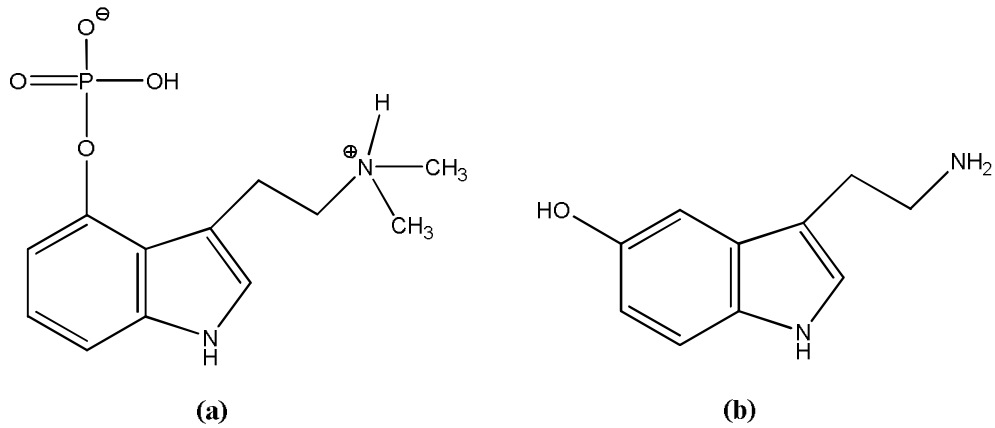
**IV.tip** indol alkaloidleri, karbazoller ve izoprenoid olmayan triptofan alkaloidlerini kapsar. N,N-dimetil triptamin(DMT), harman, harmin, 4-fosforil-DMT(psilosibin), 5-hidroksi triptamin(serotonin), bu sınıfta yer alan alkaloidlerdir.

**V.tip** indol alkaloidler ise bis-indol alkaloidleridir (ör: voacamin). Bunlar dimerik indol alkaloidleridir ve dimeri oluşturan birimlerin her biri farklı tip indol alkaloidi olabilir (Bilici, 2008).

Alkaloitlerin geniş bir grubunu oluşturan indol alkaloitleri, indol çekirdeğinin dışındaki yapılarının farklılıklarından dolayı alt gruplara ayrılırlar.

### 1.6.1 İndolil Aminler

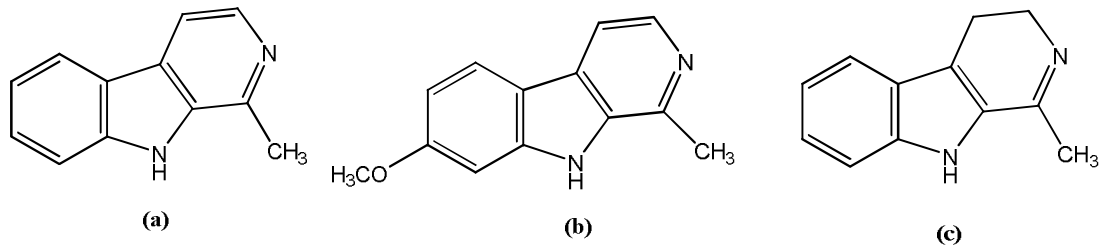
Bu grup indol alkaloitlerine halusinojenik etkisi olan psilosibin ile depresyon oluşumu üzerinde etkisi olan serotonin örnek verilebilir.



Şekil 1.35 Psilosibin(a) ve serotonin' in(b) kimyasal yapısı.

### 1.6.2 Harman Tipi İndol Alkaloitleri

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

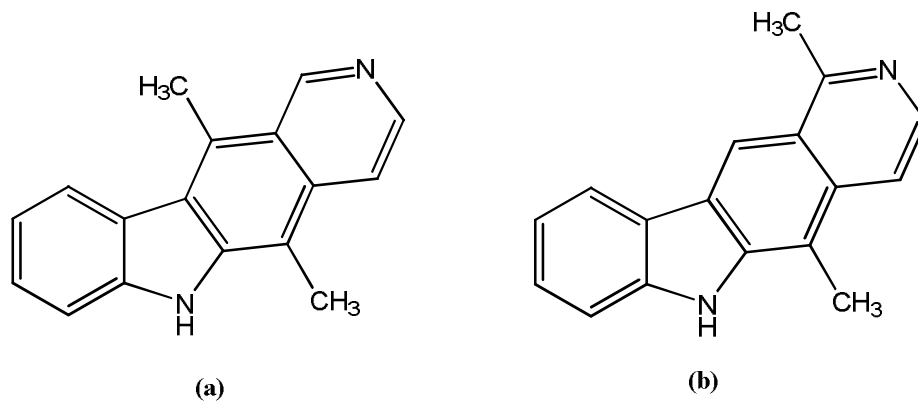


Şekil 1.36 Harman(a), harmin(b) ve harmalin(c) alkaloitlerinin kimyasal yapısı

Son yıllardaki araştırmalar, harman, harmin ve bunların türevlerinin güçlü anti-HIV etkisine de sahip olduğunu göstermiştir (Kusurkar ve Goswami, 2004).

### 1.6.3 Elliptisin Tipi İndol Alkaloitleri

Polisiklik moleküllerin büyük bir kısmı DNA moleküllerinde bulunan boşluklara bağlanabilmektedir. Böyle moleküllerden bazıları güçlü anti-kanser ajanları olup klinik olarak pek çok kanser türüne karşı kemoterapide kullanılır. Bu tür bileşiklerden ilginç iki grubu olivasin ve elliptisin oluşturmaktadır.

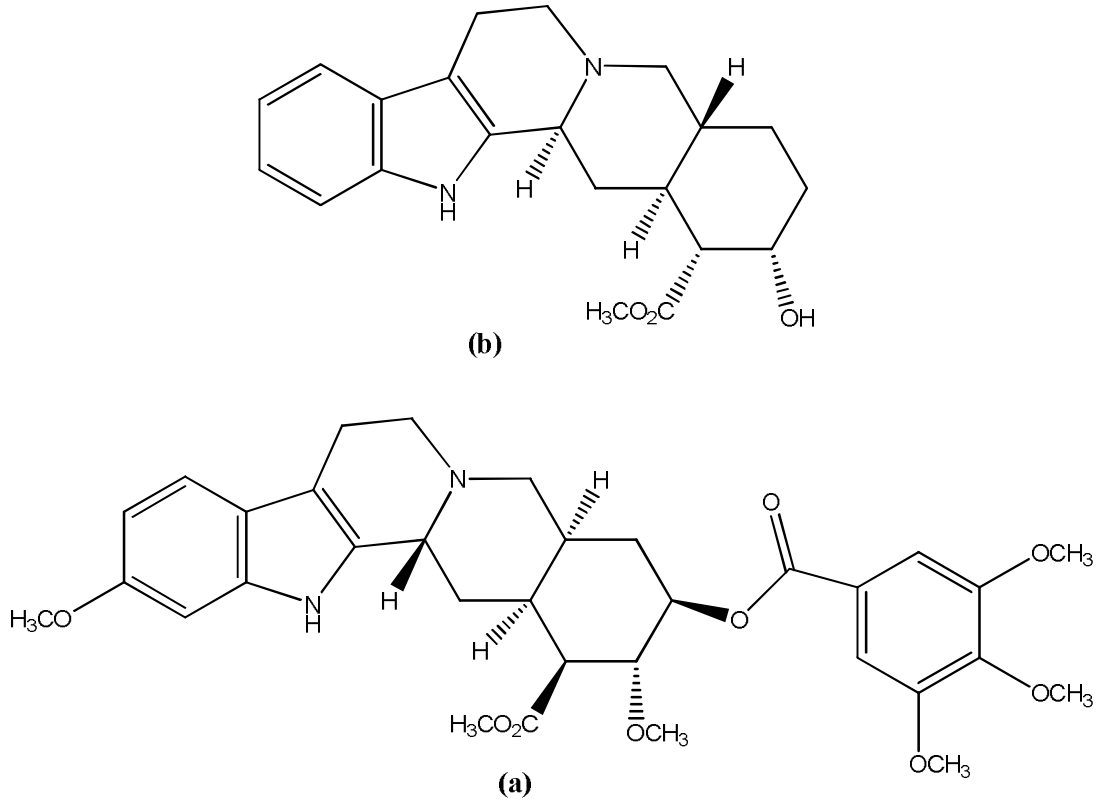


Şekil 1.37 Olivasin(a) ve elliptisin(b) alkaloitlerinin kimyasal yapısı.

Sitotoksitenin bazı mekanizmaları ve anti tümör aktivitelerine ilişkin henüz kapsamlı bilgiler edinilememiştir. Ancak pek çok deneysel çalışma olivasin ve elliptisin komplekslerinin boyut, biçim ve düzlemsel yapılarının DNA'daki boşluklara yerleşmesinde önemli bir rolü olduğuna işaret etmektedir (Carvalho ve Laks, 2001).

### 1.6.4 Rauwolfia Türü İndol Alkaloitleri

Bu grup alkaloitleri içerisinde sinir sistemi üzerine sedatif ve hipnotik etkisi olan, ayrıca hipertansiyon, epilepsi, uykusuzluk, kolera, yüksek ateş, baş dönmesi ve baş ağrılarının tedavisinde kullanılan rezerpin ve afrodisyak etkisi olan yohimbin en önemlilerindedir.



Şekil 1.38 Rezerpin(a) ve yohimbin(b) alkaloidlerinin kimyasal yapısı.

Rezerpin geleneksel tedavide yüzyıllardır kullanılan bir alkaloiddir. İlk kez 1952 yılında *Rauwolfia serpentina* bitkisinin köklerinden izole edilmiştir.

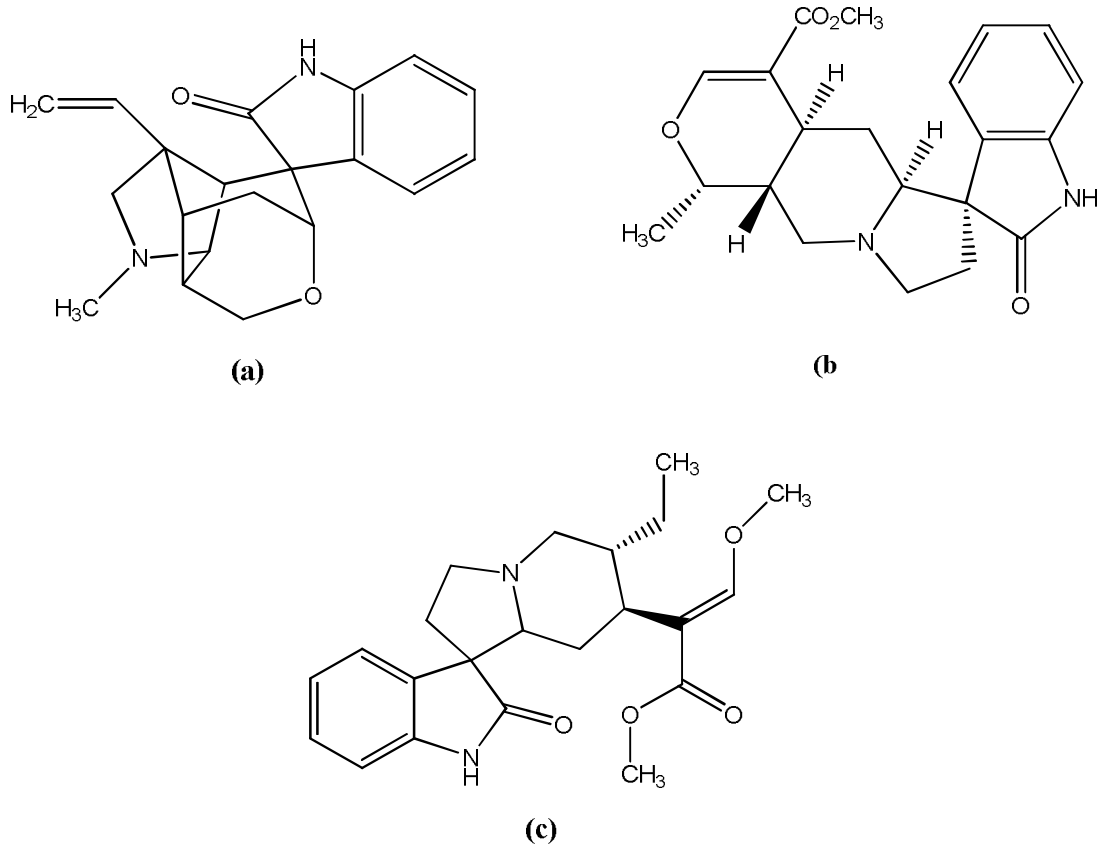
Biyolojik özelliklerinin yanı sıra kompleks moleküler yapısı ve çok sayıda asimetrik merkezinin varlığı sentezine yönelik bazı yaklaşımların hız kazanmasına neden olmuştur. İlk kez Woodward ve arkadaşları tarafından geliştirilen total sentezi doğal bileşiklerin sentezine yönelik çalışmalar açısından bir dönüm noktasıdır (Varchi ve diğer., 2005).

### 1.6.5 Oksindol Tipi İndol Alkaloidleri

Bu grup alkaloidler oksindolden türemişlerdir. Gelsemine, mitraphylline ve rhynchophylline bu grup alkaloidlerin en önemlilerindedir.

Mitraphylline, lokal anestetik etkiye sahiptir. Kan basıncı düşüşünü uyararak kalp ritmini hızlandırır (Dongmo ve diğer., 2003).

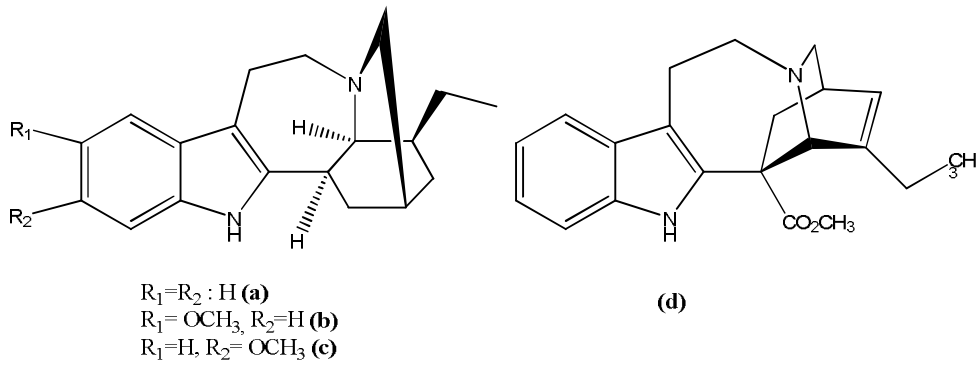




Şekil 1.39 Gelsemine(a), mitraphylline(b) ve rhynchophylline(c) alkaloitlerin kimyasal yapıları.

### 1.6.6 İbogamin Tipi İndol Alkaloitleri

Bu grup alkaloitlerden indol çekirdeğine bir izoküniklidin yapısı bağlanmıştır. İzoküniklidinler bazı alkaloidlerin sentezi ve tıp kimyası açısından değerli ara ürünlerdir.

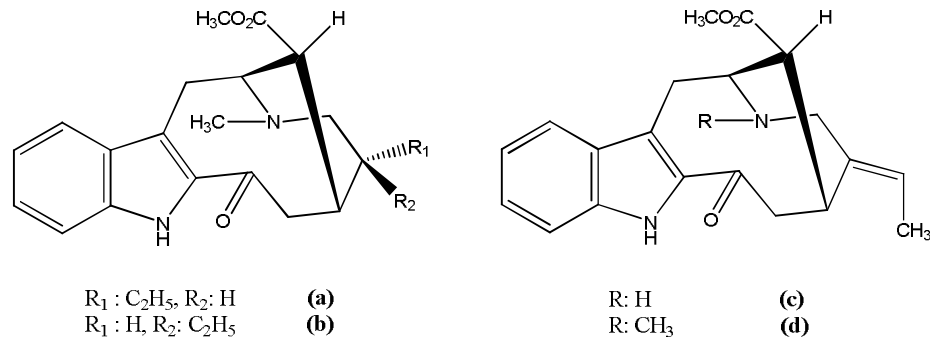


Şekil 1.40 İbogamin tipi alkaloitlere en iyi örnekler ibogamin (a), ibogain (b), tebernantin (c) ve katarantin (d) bileşikleridir.

Son yıllarda ibogain'in alkol ve bazı uyuşturucuları kullanma isteğini azalttığını gösteren deneysel bulgular da tespit edilmiştir (Nakano, Tsugawa, Takahashi, Okuyama, ve Fujita, 2006).

### 1.6.7 Açıl İndol Tipi İndol Alkaloitleri

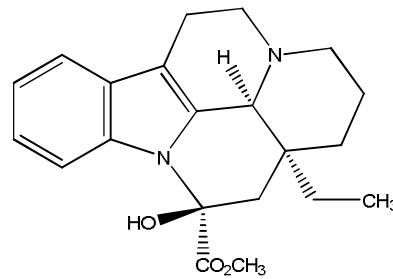
Apocynaceae familyası bitkilerinden *Ervatamia*, *Tabernaemontana*, *Voacanya*, *Peschiera*, *Gabunia*, *Ochrosia* ve *Vinca* cinslerinden izole edilen bu tip alkaloitlerden en önemlileri tabernemontanin (**a**) ile stereoizomeri dregamine (**b**) ve perivin (**c**) ile stereoizomeri vobasine (**d**)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



Şekil 1.41 Bazı açıl indol tipi alkaloitler.

### 1.6.8 Kantonon Tipi İndol Alkaloitleri

Farmakolojide geniş bir kullanım alanı olan vinkamin bu grubun en önemli alkaloitlerindedir. *Vinca minor* L.(Apocynaceae) bitkisinden izole edilen temel alkaloittir.



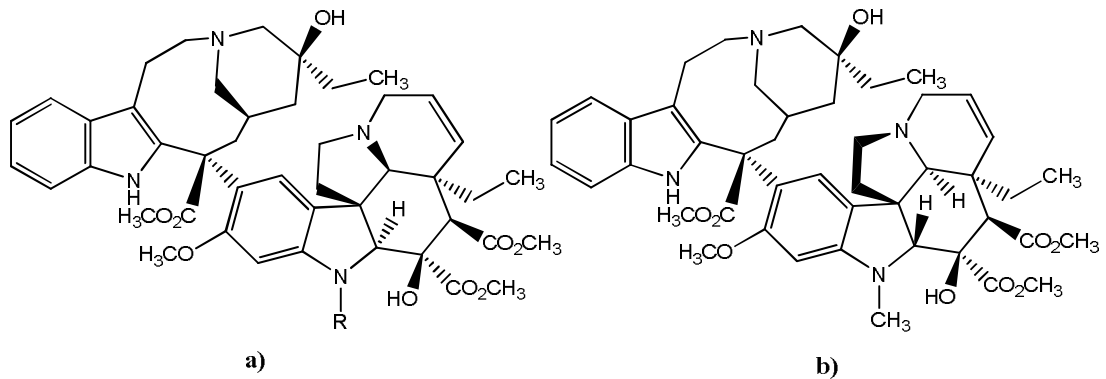
Şekil 1.42 *Vinca minor* L. bitkisi ve vinkamin alkaloitinin kimyasal yapısı.

### 1.6.9 Dimerik Tip İndol Alkaloitleri

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 *Catharanthus roseus*'dan izole edilen ve kemoterapide de kullanılan vinkristin ile vinblastin, kalabas-kürar grubundan C-dihidrotoksiferin, *Calycanthus floridus*'dan izole edilen folicanthine, *Geissospermum vellosi*'den izole edilen geissospermine, *Rauwolfia serpentina*'dan izole edilen serpentinin alkaloitleridir (Pelletier, 1970).



Şekil 1.43 *Catharanthus roseus*(Pervane çiçeği).



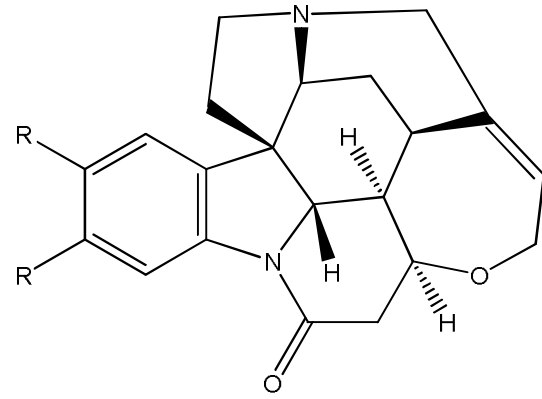
Şekil 1.44 Dimerik indol alkaloitlerinden vinkristin(a) ve vinblastin(b) halen akut ve kronik lösemi türlerinin tedavisinde kullanılmaktadır.

### 1.6.10 Striknos Türü İndol Alkaloitleri

Loganiaceae bitki familyasının *Strychnos* cinslerinden izole edilen alkaloid grubudur. *Strychnos* cinsleri Güney Amerika, Afrika ve Güney Asya'da yayılım gösteren tırmanıcı çalılar ve küçük ağaçlıklardır.



a)



R= H (b)

R= OCH<sub>3</sub> (c)

Şekil 1.45 *Strychnos nux-vomica*(a) bitkisi, striknin(b) ve brüsin(c) alkaloidlerinin kimyasal yapısı.

Striknin, *Strychnos nux-vomica* L. bitkisinin tohumlarından elde edilen beyaz, kokusuz, acı tatlı kristallere sahip bir alkaloiddir. Merkezi sinir sistemi üzerine etki etmesinden dolayı, uyku ilacı ile olan zehirlenmelerde, narkozların açılmasında, idrar tutamama hallerinde etkin madde olarak kullanılır. Ancak yüksek miktarda alınması halinde can kaybına yol açmaktadır. Günümüzde özellikle sıçanlara karşı pestisit olarak kullanılmaktadır (Gülle, 2007).

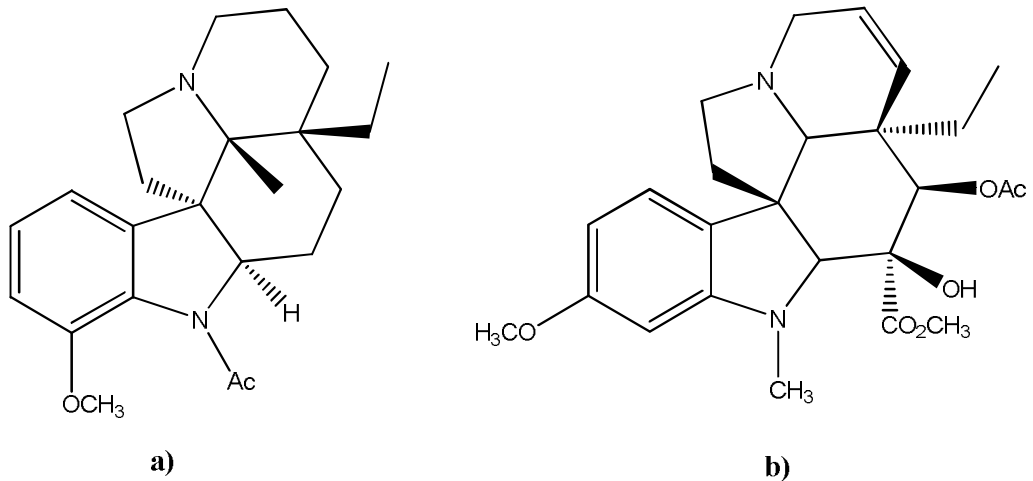
### 1.6.11 *Aspidosperma* Türü İndol Alkaloitleri

*Aspidosperma* alkaloidleri, 250'nin üzerinde üyesi, pentasiklik halka sistemi ile indol alkaloidleri arasında en büyük gruptan birini oluşturur (Gnecco ve diğer., 2003). Bu alkaloidler Apocynaceae bitki familyasından *Aspidosperma*, *Vallesia*, *Kopsia*, *Vinca*, *Pleiocarpa* ve *Hunteria* cinslerinde geniş bir dağılım göstermiştir (Pelletier, 1970).



Şekil 1.46 *Aspidosperma quebracho-blanco* bitkisi.

Halka sisteminde yer alan karbon atomlarına farklı grupların bağlanarak hem kristal özelliklerinin değişim göstermesi hem de biyolojik etkilerinin geniş bir spektruma yayılması böyle indol alkaloidlerinin sentezine yönelik çalışmaların artmasına neden olmuştur. *Aspidospermin* ve *vindolin* bu alkaloidleri temsil eden en iyi örneklerdendir.



Şekil 1.47 *Aspidospermin*(a) ve *vindolin*(b) alkaloidlerinin kimyasal yapısı

*Vindolin* fonksiyonel yapısı ile pentasiklik *Aspidosperma* alkaloididir. Anti kanser etkisine sahip *vinblastin* ve *vinkristin* alkaloidlerinin biyosentetik ve sentetik öncülü olması açısından tıbbi önemi vardır.

## BÖLÜM İKİ

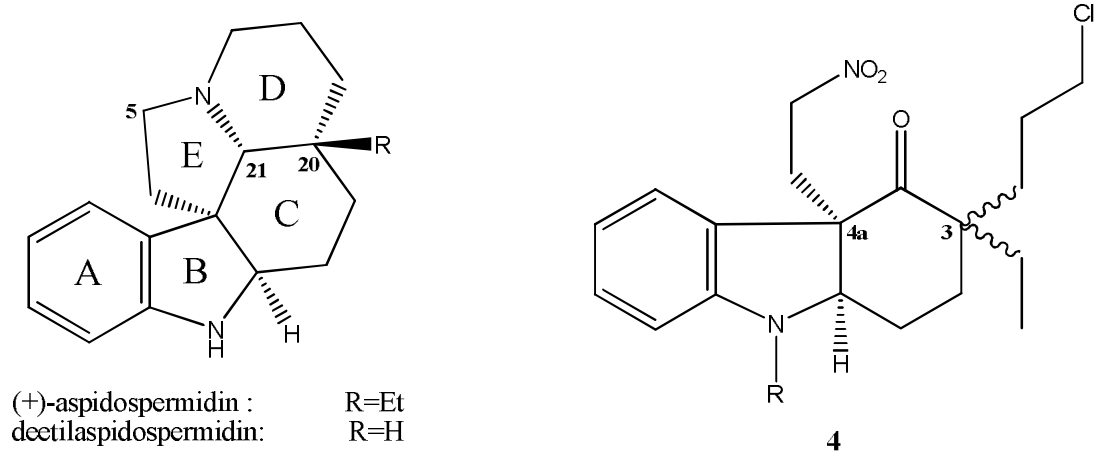
### ASPİDOSPERMA VE ASPİDOSPERMA TÜREVİ ALKALOİTLERİN SENTEZİNE YÖNELİK ÇALIŞMALAR

Aspidosperma alkaloidlerinin sentezi için yapılan çalışmaların ana hedefi genellikle bu alkaloidlerin pentasiklik iskeletinin en az basamakta oluşturulmasına yöneliktir. Deneysel sürecin kolaylığı, uygulanabilirliği, ürün verimliliği, bu tür alkaloidlerin sentezinde dikkat edilen diğer noktalardandır.

#### 2.1 Önemli Sentez Çalışmalarına Örnekler

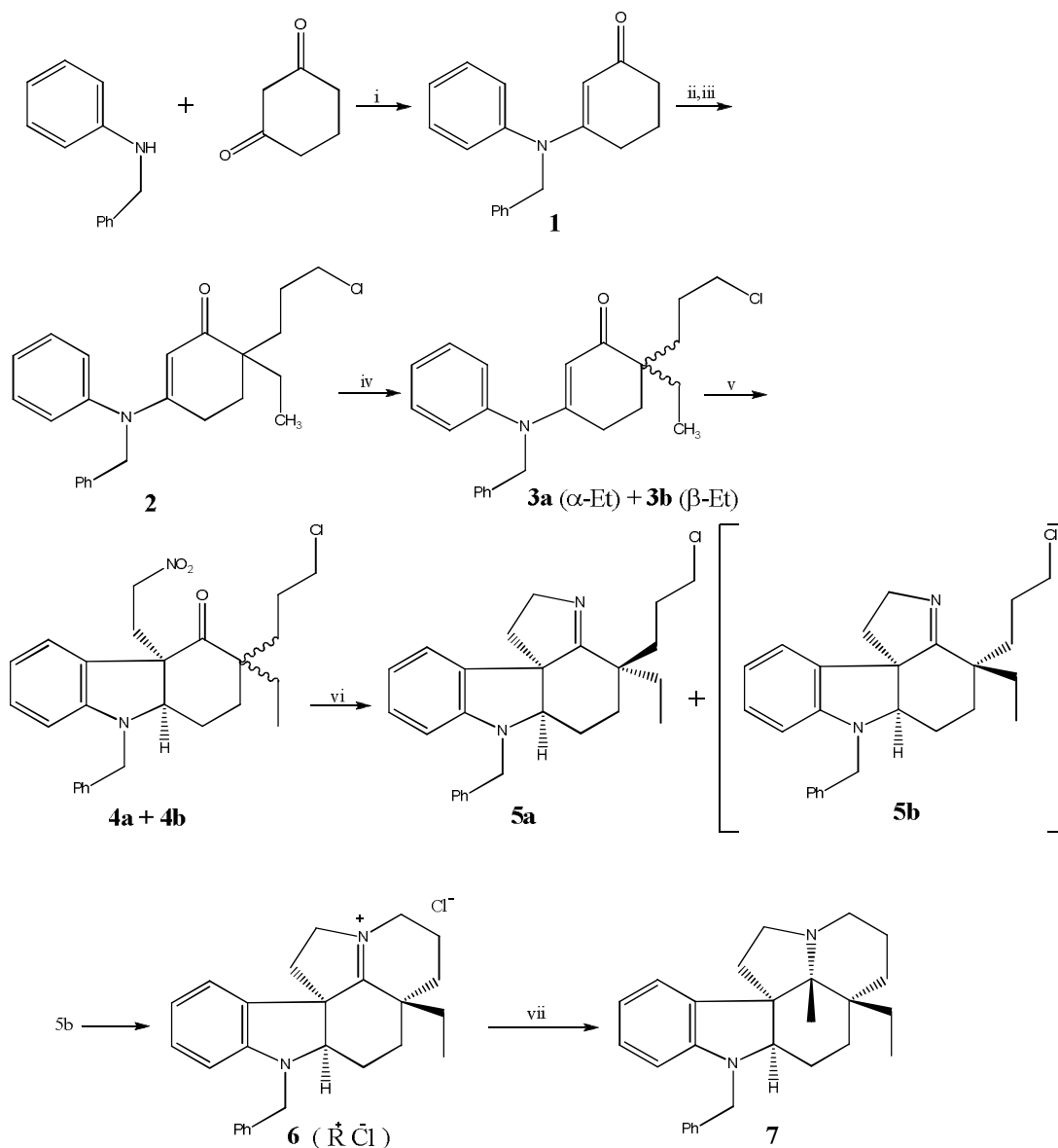
Geçmişten günümüze çok sayıda aspidosperma türevi alkaloid sentezlenmiştir. Bu bölümde yapılan çalışmalardan stratejik açıdan önemli kabul edilen bazıları irdelenmiştir.

Gramain ve arkadaşlarının ( $\pm$ ) *N*-benzil aspidospermidin sentezine yönelik çalışmaları incelendiğinde C-20 kuaterner karbon atomunun sentez planlarının odağında yer aldığı görülür (Benchekroun-Mounir, Dugat ve Gramain, 1992).



Şekil 2.1 Gramain ve arkadaşlarının sentez stratejisinde C-3 ve C-4a atomları.

Bu kuaterner karbon atomunu içeren **4** ara ürününü sentez sürecinin başlarında oluşturarak, intramoleküler halkalaşma yoluyla D ve E halkalarını C-3 ve C-4a atomları üzerinden sentezlemeyi başardıkları görülmektedir.

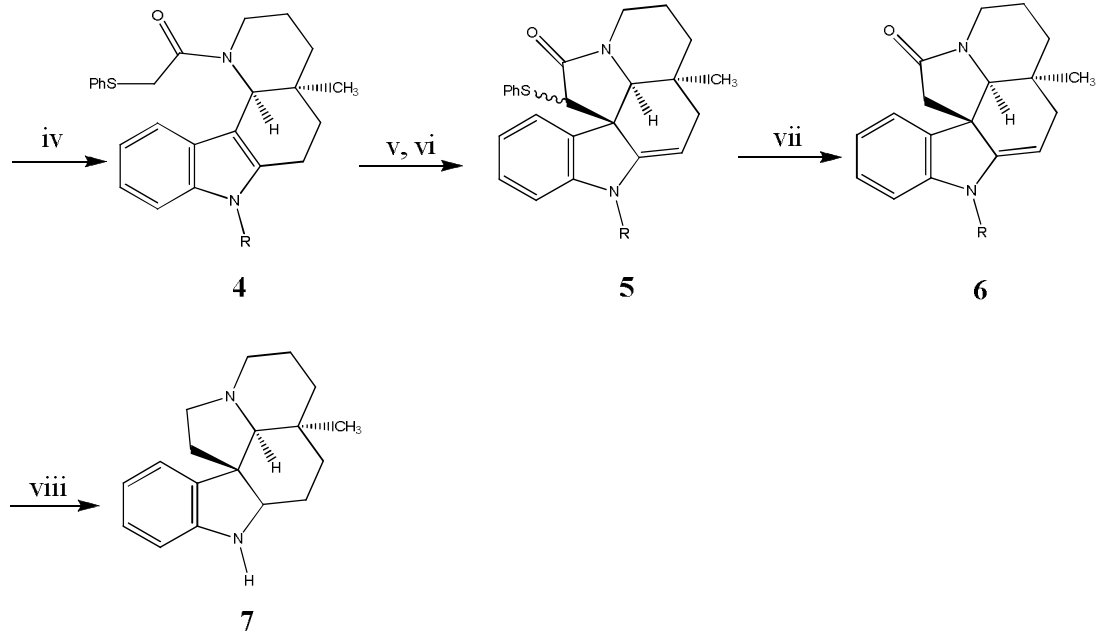


Şekil 2.2 Reaktifler ve koşullar: i) toluen,  $\Delta$ , 15s; ii) LDA,  $C_2H_5I$ , THF,  $-78^\circ C$ ; iii) LDA,  $I(CH_2)_3Cl$ , THF,  $-78^\circ C$ ; iv) hn, benzen, argon, 0,5s; v) LDA, nitroetilen, THF,  $-78^\circ C$ ; vi)  $HCOONH_4$ , %10 Pd/C, MeOH,  $65^\circ C$ , 15s; vii)  $H_2$ , %5 Pt/ $Al_2O_3$ , EtOH, 3atm., oda sıcaklığı, 48s.

Sentez planında önemli noktalardan biri oluşan stereoizomerlerin ayrıldığı **6** ürünü ile ilgilidir. Burada **5a** ve **5b** ürünlerinden yalnızca **5b** doğal stereokimyasal yapıya sahiptir ve kendiliğinden pentasiklik iminyum tuzunu **6** oluşturur. Ürünün katalitik hidrojenlenmesiyle **7** bileşiğinin sentezlendiği görülür. Öte yandan **5a** bileşiği üzerinden bir halkalaşma tepkimesi gerçekleşmez.





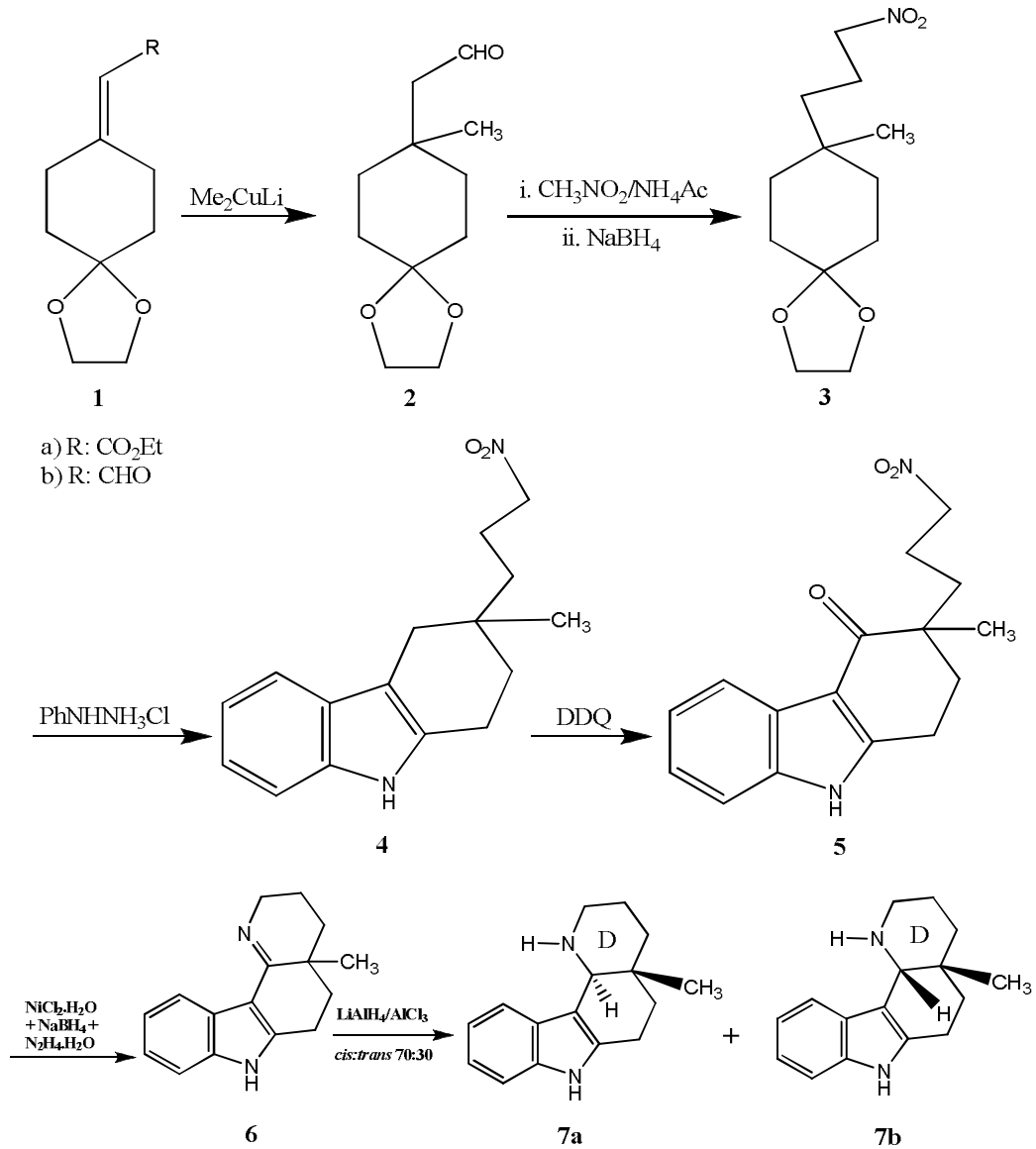


Şekil 2.4b Reaktif ve koşullar: (iv) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0<sup>0</sup>C, 10dak.; (v) NaIO<sub>4</sub>, THF/MeOH/H<sub>2</sub>O, 24s; (vi) TFAA, 0<sup>0</sup>C, sonra 1s PhCl ile geri soğutucu altında ısıtma; (vii) Ra-Ni, DMF, 20<sup>0</sup>C, 10dak.; (viii) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 20<sup>0</sup>C, 24s.

Bu sentez planında **2** ürünün asitle etkileşimi sonucu imin ara ürünü(**3**) üzerinden hedeflenen cis CD halka oluşumu(**4**) sağlanmıştır. **4** ve **6** ürünleri muhtemel izomerlerden yalnızca birini içermektedir.

Desmaele ve d'Angelo'nun yapmış olduğu çalışmalarda bir diğer önemli nokta da oktahidropirido [3,2-c] karbazol türevi üzerinden pentasiklik molekül yapısına ulaşılmasıdır.

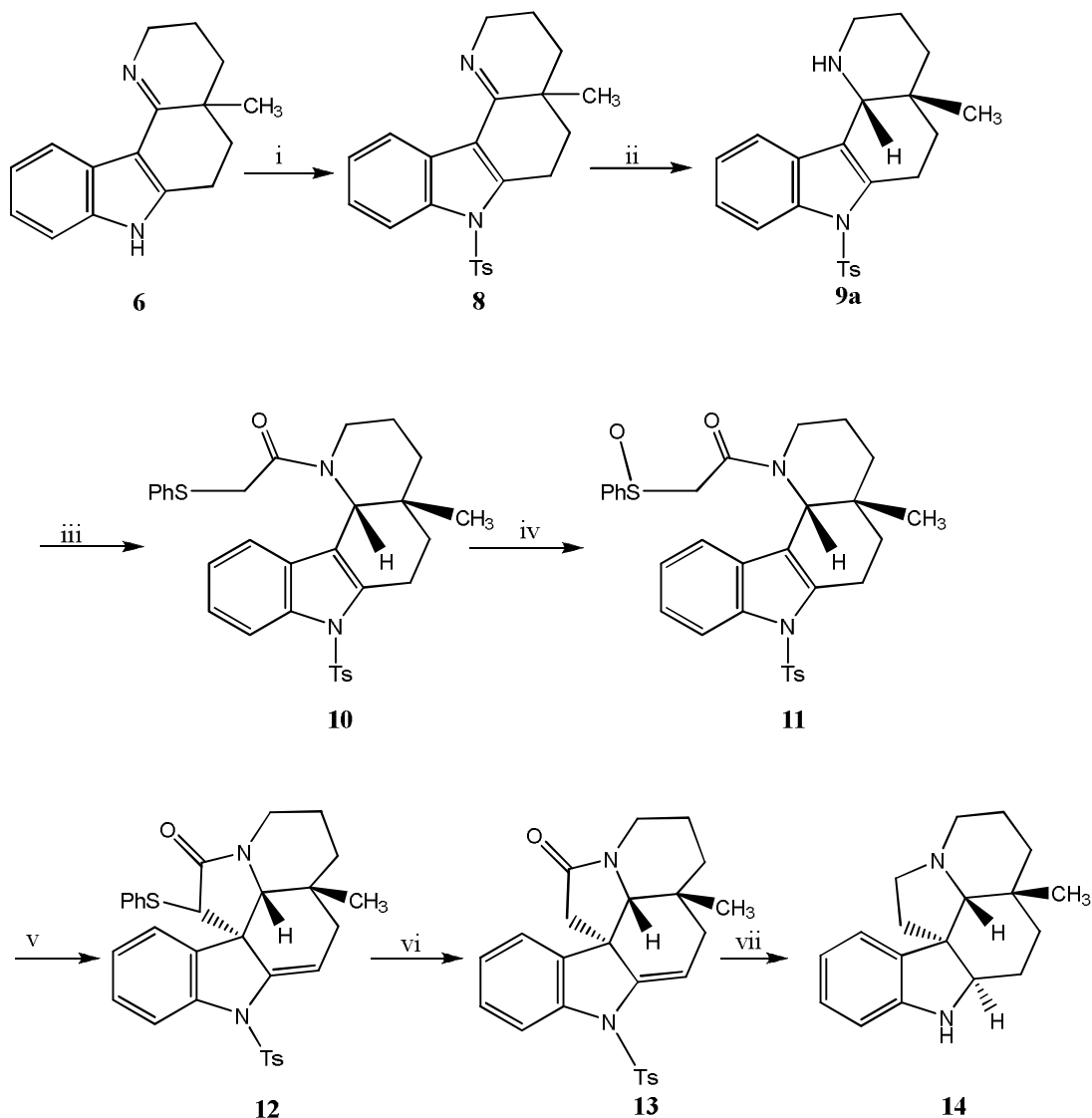
Urrutia ve Rodriguez (1998, 1999)'in sentez planı incelendiğinde Desmaele ve d'Angelo'nun sentez planına benzer özellikler taşıdığı görülür. Her iki planda da D halkasının benzer ara ürünler üzerinden sentezi hedeflenmiştir. Ancak Urrutia ve Rodriguez'in çalışmasında C-21 atomunun oksidasyonu sonradan gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.5 A. Urrutia ve J. G. Rodriguez'in Aspidospermidin ve türevleri için öngördüğü tetrasiklik halka yapısının sentezi.

**6** bileşiğinin stereoselektif indirgenmesi farklı hidrid bileşikleri, lewis asit katalizörleri ve çözücü sistemleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Böylece farklı oranlarda cis:trans ürünleri içeren karışımlar oluşturulmuştur. Bu bileşikler arasında LiAlH<sub>4</sub>-AlCl<sub>3</sub> kompleksi ile toluen:THF(30:1) çözücü sisteminde cis oranı en yüksek ürünler elde edilmiştir.

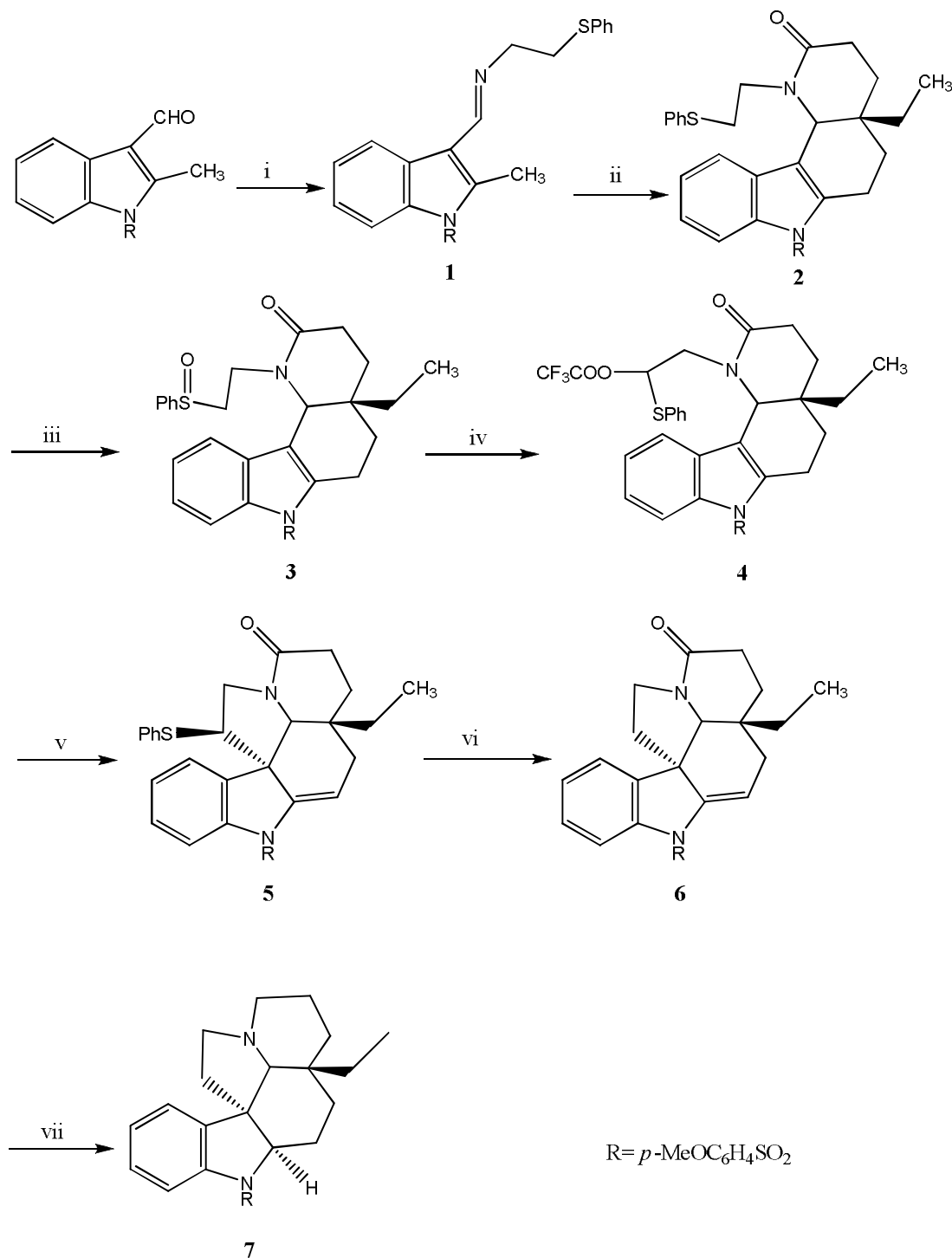
Urrutia ve Rodriguez, sonraki denemelerinde **6** ürününden yola çıkarak (±)-18 Noraspidospermidin'nin stereoselektif sentezini başarmışlardır.



Şekil 2.6 Reaktifler ve koşullar: (i) TsCl, NaOH,  $\text{Bu}_4\text{NH}_4^+\text{T}^-$ ; (ii)  $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ , toluen/THF(30:1); (iii)  $\text{PhSCH}_2\text{COCl}$ ; (v) TFAA, klorobenzen; (vi) Raney nikeli; (vii)  $\text{LiAlH}_4$ .

Gallagher, Magnus, ve Huffman'ın (1983) aspidoşpermidin sentezine yönelik olarak yapmış olduğu çalışmalarda termal elektrosiklik halka kapanmasına dayalı farklı bir strateji ortaya konmuştur.

Söz konusu planda diğer planlarda olduğu gibi imin oluşumu görülür. Ancak bu imin yapısı halkasal sistemin bir parçası olmadığı gibi C ve D halkalarının tek basamakta sentezlenmesinde de rol oynar. **2** bileşiğinin sentezi sırasında yan ürün oluşumu söz konusudur. Oluşan **3** ürünü ise diastereomer karışımı halindedir.



Şekil 7.7 Reaktif ve koşullar: (i) 2-(feniltiyo)etilamin; (ii) karışık anhidrit(4-etilpent-4-enoik asit),  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ ,  $140^\circ\text{C}$ , 2,75s; (iii) MCPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (iv) TFAA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 10dak.; (v)  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ ,  $130^\circ\text{C}$ , 2,5s; (vi) Raney nikeli,  $\text{EtOH}$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 1s; (vii)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{THF}$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 48s.

## BÖLÜM ÜÇ

### DENEYSEL KISIM

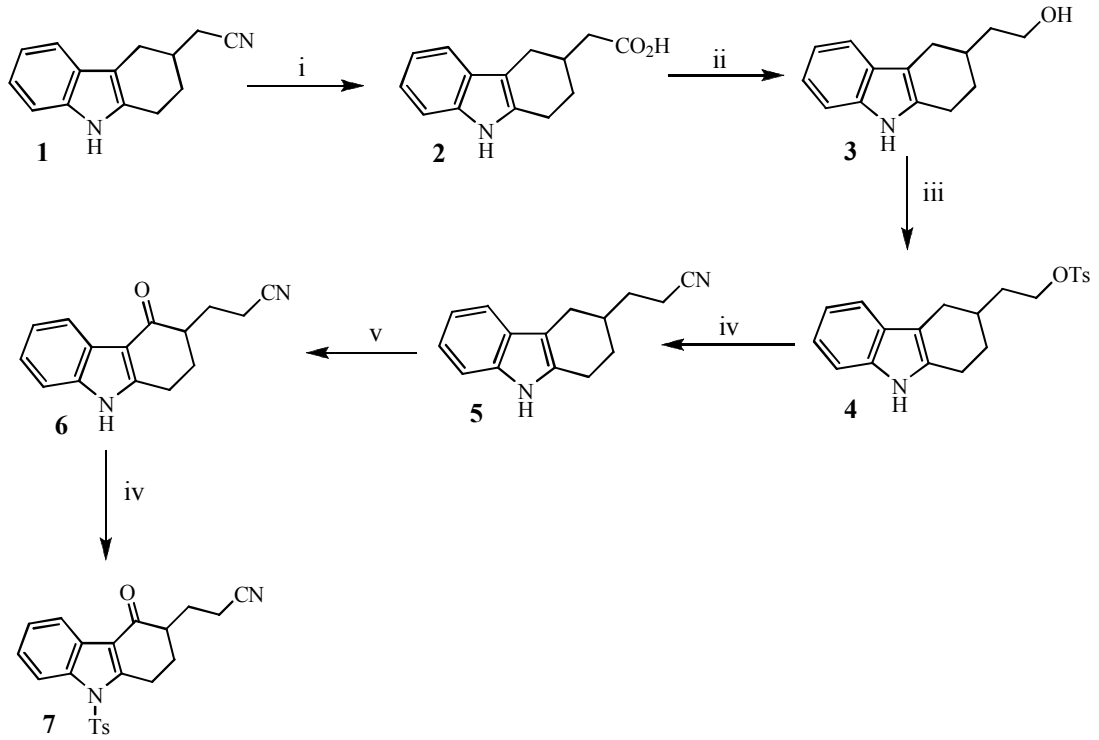
#### 3.1 Çalışmanın Genel Şeması ve Sentez Planları

Bu çalışmada *Aspidosperma* alkaloidlerinin temel iskeletinin sentezinde anahtar rolü oynayan pirido [3,2-*c*] karbazol türevlerinin oluşturulması için gerekli öncüllerin sentezi yapılmıştır. Farklı ara ürünler üzerinden ilerleyen 2 sentez planı önerilmiştir.

I.Sentez planında, karbazolon (**1**) bileşiğinden başlayarak pirido[3,2-*c*] karbazol için ara bileşik olan öncü **7** bileşiğinin sentezi gerçekleştirildi. **1** bileşiğinin bazik ortamda hidrolizi sonucu asit (**2**) elde edildi. Asit türevi (**2**) lityum alüminyum hidrürle alkole (**3**) indirildi. Alkol (**3**), *p*-toluen sülfonil klorür ile sülfonat ester türevine (**4**) dönüştürüldü. Bileşik **4**'ün DMSO içinde NaCN ile reaksiyonundan **5** bileşiği elde edildi. %90 lık THF-H<sub>2</sub>O çözücü sistemi içinde, 4 konumunun seçici olarak 2,3-dikloro-5,6-disiyano-*p*-benzokinon (DDQ) ile oksidasyonundan bileşik **6** elde edildi. Bu bileşiğin azot atomu, faz transfer katalizörü tetrabutil amonyum hidrojen sülfat(TBAHS) ve sodyum hidroksit (%50) kullanılarak *p*-toluen sülfonil klorür ile korundu. Böylece bileşik **7** sentezlendi.

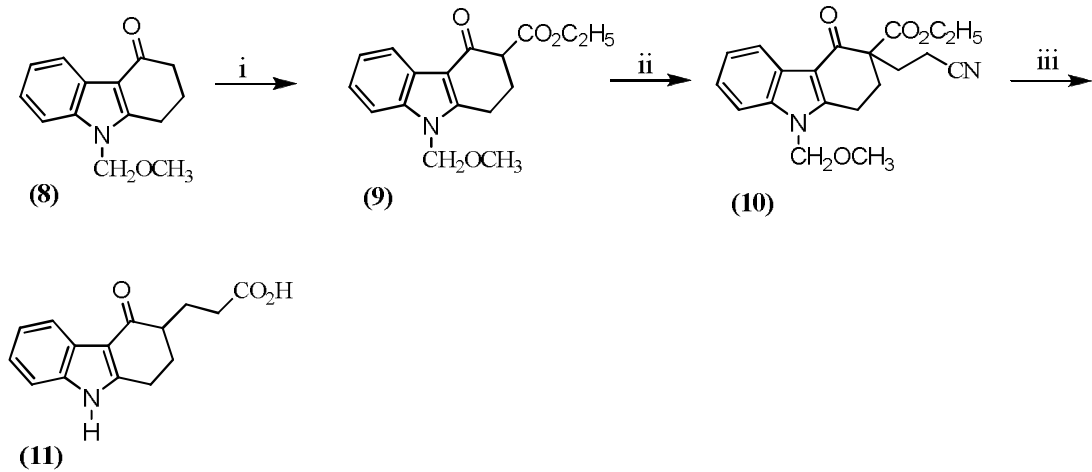
II.Sentez planında alternatif olarak, **11** ara ürünü, azot atomu metoksimetil grubuyla korunmuş olan 4-okso tetrahidrokarbazol (**8**) den yola çıkılarak sentezlendi. Bileşik **8** in KH varlığında dietil karbonatla kaynatılmasıyla **9** bileşiği sentezlendi. Bu bileşiğin akrilonitril ve NaOEt ile reaksiyonundan elde edilen bileşik **10**'un dioksan varlığında derişik HCl ile hidrolizi sonucu metoksi metil grubunun uzaklaşması ve dekarboksilasyon ile **11** bileşiği elde edildi.

### I.Sentez Planı



Şekil 3.1 Reaktifler ve koşullar: i) NaOH (20%), metanol-su, THF, geri soğutucu altında ısıtma, 12s; ii) LiAlH<sub>4</sub>, THF, geri soğutucu altında ısıtma, 5s; iii) p-TsCl, piridin, karıştırma, 18s; iv) NaCN, DMSO, karıştırma, 18s; v) DDQ, THF (90%), N<sub>2</sub>, 0°C, karıştırma, 5s; vi) TBAHS, p-TsCl, NaOH (40%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, karıştırma, 2s.

### II.Sentez Planı



Şekil 3.2 II.Sentez planı için reaktifler ve koşullar: i) KH, dietil karbonat, geri soğutucu altında ısıtma, 1s; ii) NaOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, akrilonitril, gece boyunca karıştırma; iii) derişik HCl, dioksan, geri soğutucu altında ısıtma, 8s.

## 3.2 Deneyleler

### 3.2.1 2-(1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-3-il)asetik asit (2) bileşğinin sentezi

1g(4,76mmol) nitril türevi(1) 2mL THF de çözüldü ve 20mL sodium hidroksit çözültisi(methanol-su) ilave edildi. Karışım 12 saat geri soğutucu altında ısıtıldıktan sonra oda sıcaklığına kadar soğutulularak 150mL suya döküldü. Daha sonra derişik HCl ile asitlendirildi. Elde edilen karışım dietil eterle özütlendi. Organik faz ayrılarak susuz magnezyum sülfatla kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra sonra 0,86g(%79 verimle) bileşik 2 elde edildi.

- Erime noktası: 97-98°C

- TLC-R<sub>f</sub>: 0,70 (etil asetat)

- IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3397 (NH), 3300 (OH-geiş band), 1698 (karboksilli asit C=O).

- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  1,50-1,60 (m, 1H, CH), 1,94-1,98 (m, 1H, CH), 2,18-2,22 (m, 1H, CH), 2,24-2,31 (m, 1H, CH), 2,34 (d, 2H,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2,71 (d, 2H,  $J = 4,8$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2,79 (dd, 1H,  $J = 14,8$  ve 4,8 Hz, CH), 6,89 (t, 1H,  $J = 8$  Hz, ArH), 6,96 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz, ArH), 7,22 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, ArH), 7,29 (d, 1H,  $J = 8$  Hz, ArH), 10,59 (s, 1H, NH), 12,07 (s, 1H, OH).

### 3.2.2 2-(1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-3-il)etanol (3) bileşğinin sentezi

0,34g(8,94mmol) lityum alüminyum hidrür 0°C deki 15mL tetrahidrofuran(THF) da çözülerak karıştırıldı. 15mL tetrahidrofuranda 0,5g(2,18mmol) asit türevinin(2) bir çözültisi hazırlanarak damla damla ilave edildi. Karışım 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Lityum alüminyum hidrür'ün aşırısı su ile bozunduruldu. Reaksiyon karışımı etil asetat ile özütlenerek organik faz susuz magnezyum sülfatla kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcıda

vakumlanarak uzaklaştırıldı. Bileşik **3** sarı renkli yağimsı bir madde olarak elde edildi.

- IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3401 (NH), 3299 (OH).

- TLC- $R_f$ : 0,65 (etil asetat)

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,58-1,65 (m, 1H, CH), 1,70-1,76 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,96-2,06 (m, 2H, CH ve OH), 2,33-2,40 (m, 1H, CH), 2,65-2,72 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,92 (dd, 2H,  $J = 15,2$  ve  $4,4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3,81 (t, 2H,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7,16-7,27 (m, 3H, ArH), 7,54 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz, ArH), 7,91 (s, 1H, NH).

### 3.2.3 2-(1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-3-il)etil-4-metilbensülfonat (**4**) bileşğinin sentezi

0,47g(2,18mmol) **3** bileşği 10mL piridin içinde çözümlenerek soğutuldu. 0,47g(2,46mmol) p-toluen sülfonil klorür 10mL piridin içinde çözümlenip soğutulduktan sonra karışan **3** bileşğine ilave edildi. 18 saat süre ile karışmaya bırakıldı. Daha sonra 200mL su içine döküldü ve etil asetat ile özütlendi. Organik faz susuz  $\text{MgSO}_4$  ile kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcıda vakumlanarak uzaklaştırıldı. Elde edilen madde metanolde yeniden kristallendirilerek 0,35g(%43) bileşik **4** sentezlendi.

- Erime noktası: 108-109°C

- TLC- $R_f$ : 0,75 (diklorometan)

- IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3436 (NH), 1356 ve 1170 (S=O).

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  1,35-1,45 (m, 1H, CH), 1,61-1,82 (m, 4H, 2x  $\text{CH}_2$ ), 2,09 (dd, 1H,  $J = 14,4$  ve  $8,8$  Hz, CH), 2,36 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 2,56 (dd, 1H, CH,  $J = 10,0$  ve  $3,6$  Hz, CH), 2,59-2,64 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,16 (t, 2H,  $J = 5,6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6,90 (t, 1H,  $J = 8,0$  Hz, ArH), 6,96 (t, 1H,  $J = 6,8$  Hz, ArH), 7,21 (d, 2H,  $J = 8,4$



Hz, ArH), 7,42 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz, ArH), 7,79 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz, ArH), 10,56 (s, 1H, NH).

### 3.2.4 3-(1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-3-il)propannitril (5) bileşiğinin sentezi

2g(5,40mmol) tosil türevi(4) 30mL N,N-dimetilformamit(DMF) içinde çözüldükten sonra 1,33g(27mmol) sodyum siyanür ilave edildi. Madde 50<sup>0</sup>C de 18 saat karıştırıldı. Daha sonra soğutulurak 150mL suya döküldü. Di etil eter ile özütlenerek organik faz ayrıldı. Organik faz susuz MgSO<sub>4</sub> ile kurutulurak çözücüsü uzaklaştırıldı. Reaksiyon ürünü(5), sarı renkli yağimsı halde elde edildi.

- TLC-R<sub>f</sub>= 0,73 (diklorometan)

- IR (KBr,  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3397 (NH), 2244 (CN).

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,41-1,51 (m, 1H, CH), 1,57-1,68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,76-1,84 (m, 1H, CH), 1,89-1,97 (m, 1H, CH), 2,21 (dd, 1H,  $J = 14,8$  ve  $9,6$  Hz, CH), 2,49 (t, 2H,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2,73-2,81 (m, 3H, CH ve CH<sub>2</sub>), 6,99 (t, 1H,  $J = 6,8$  Hz, ArH), 7,05 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz, ArH), 7,32 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz, ArH), 7,38 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, ArH), 10,58 (s, 1H, NH).

### 3.2.5 3-(4-okso-1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-3-il)propannitril (6) bileşiğinin sentezi

2g(8,92mmol) 5 bileşiği 0-5<sup>0</sup>C sıcaklıktaki 30mL THF:H<sub>2</sub>O/9:1 çözücü sisteminde çözüldü. 4,05g(17,83mmol) 2,3-dikloro-5,6-disiyano-*p*-benzokinon 20mL Tetrahidrofuran(THF) de çözüldü ve inert atmosferde 5 bileşiğini içeren karışıma damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı soğukta iyice karıştırıldıktan sonra 5 saat de oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra karışıma 400mL %10'luk NaOH eklenerek etil asetat ile iki kez özütlendi. Organik faz susuz MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcıda vakumlanarak uzaklaştırıldı. Madde silikajel kolonda

etil asetat kullanılarak saflaştırıldı. Çözücü vakumlanarak uzaklaştırıldı. 1,15g(%54 verimle) **6** bileşiği elde edildi.

- TLC-R<sub>f</sub>: 0,70 (etil asetat)

- Erime Noktası: 221-222°C.

- IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3183 (NH), 2239 (CN), 1612(C=O).

- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  1,73-1,81 (m, 1H, CH), 1,92-2,01 (m, 1H, CH), 2,17-2,25 (m, 1H, CH), 2,27-2,32 (m, 1H, CH), 2,52-2,58 (m, 1H, CH), 2,69 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,05-3,08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,15-7,22 (m, 2H, ArH), 7,44 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz, ArH), 8,00 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz, ArH), 11,90 (s, 1H, NH).

### 3.2.6 3-(4-okso-9-tosil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-3-il)propannitril (7) *bileşiğinin sentezi*

0°C de 0,75g(3,15mmol) **6** bileşiği 20mL kloroformda çözüldü sonra 2mL %40lık NaOH çözeltisi ve 100mg tetrabutylamonyum hidrojen sülfat(TBAHS) ilave edilerek karıştırıldı. 0,90g (4,72mmol) *p*-toluen sülfonil klorür ilave edildi. Madde 2 saat 0°C de karıştırıldıktan sonra 20mL %10luk hidroklorik asit çözeltisi ile özütlendi. Organik faz susuz MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcıda vakumlanarak uzaklaştırıldı. Madde metanolde yeniden kristallendirilerek 0,81g(%65 verimle) **7** bileşiği elde edildi.

- TLC-R<sub>f</sub>: 0,63 (diklorometan)

- Erime noktası: 135-136°C.

- IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2931(CH), 2245 (CN), 1668 (C=O), 1363 ve 1169 (S=O).

•  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,73-1,82 (m, 1H, CH), 1,95-2,06 (m, 1H, CH), 2,19-2,25 (m, 1H, CH), 2,26-2,35 (m, 1H, CH), 2,38 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2,52-2,63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,64-2,73 (m, 1H, CH), 3,15-3,24 (m, 1H, CH), 3,57 (dt, 1H,  $J = 18.8$  ve 4,8 Hz, CH), 7,27 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz, ArH), 7,31-7,37 (m, 2H, ArH), 7,74 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz, ArH), 8,12-8,18 (m, 2H, ArH).

### 3.2.7 Etil-4-okso-1,2,3,4-tetrahidro-9-metoksimetil-karbazol-3-karboksilat (9) bileşiğinin sentezi

25mL dietil karbonat'a 1,18g(10mmol) KH(mineral yağında %35 dispers halde) ilave edilerek 0<sup>0</sup>C de karıştırıldı. Bu karışıma yine 25mL dietil karbonatta hazırlanan 1,15g(5mmol) **8** bileşiğinin çözeltisi damla damla ilave edildi. Karışım 150<sup>0</sup>C sıcaklıkta 1saat geri soğutucu altında kaynatıldı ve reaksiyon karışımı 100mL buzlu suya döküldü. Sulu faz 3 kez diklorometan ile özütlendi. Organik fazlar birleştirilerek susuz MgSO<sub>4</sub> ile kurutulup süzüldü. Çözücü döner buharlaştırıcıda vakumlanarak uzaklaştırıldı. Kalan kısım etil asetat/n-heksan(1:1) çözücü sistemi ve silikajelle hazırlanmış kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Çözücü uzaklaştırılarak kalan madde metanolde yeniden kristallendirildi. 1,2g **9** bileşiği %79 verimle elde edildi.

• TLC-R<sub>f</sub>: 0,53 (etil asetat:n-heksan/1:1)

• Erime noktası: 85-86<sup>0</sup>C

• IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2939 (CH), 1726 (C=O), 1657 (C=O)

•  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  1,20 (t, 3H,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>), 2,35-2,41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,02-3,19(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,22 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,65 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz, CH), 4,14 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>2</sub>), 5,56 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>O), 7,20-7,29 (m, 2H, ArH), 7,64 (d, 1H,  $J = 6,8$  Hz, ArH), 7,98 (d, 1H,  $J = 6,8$  Hz, ArH).

### 3.2.8 Etil-3-(siyanoetil)-4-okso-1,2,3,4-tetrahidro-9-metoksimetilkarbazol-3-karboksilat (10) bileşiğinin sentezi

25mL mutlak etanolde 0,2g metalik sodyum çözülerek 0<sup>0</sup>C' ye kadar soğutuldu. 1g(3,3mmol) bileşik **9**, 20mL mutlak etanol-tetrahidrofuran(1:1) karışımında çözüldü. Azot atmosferi altında damla damla ilave edildi. 0<sup>0</sup>C de 30dakika karıştırıldıktan sonra 0,23g(3,3mmol) akrilonitril ilave edildi. Daha sonra oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Reaksiyon karışımı %5'lik 50mL hidroklorik asit çözeltisine döküldü ve etil asetatla özütlendi. Çözücü döner buharlaştırıcıda vakumlanarak uzaklaştırıldı. Kalan madde silikajel kolonda etil asetat-heksan(1:1) yardımıyla saflaştırıldı. Çözücü uzaklaştırılarak kalan madde eterde yeniden kristallendirildi. 0,72g **10** bileşiği %61 verimle elde edildi.

- TLC-R<sub>f</sub>: 0,46 (etil asetat:n-heksan/1:1)

- Erime noktası: 97-98<sup>0</sup>C

- IR (KBr,  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 2954 (CH), 2248 (CN), 1714 (C=O), 1647 (C=O)

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,20 (t, 3H,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>), 2,24-2,40 (m, 3H, CH ve CH<sub>2</sub>), 2,60-2,64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,73-2,79 (m, 1H, CH), 3,05-3,11 (m, 1H, CH), 3,18-3,24 (m, 1H, CH), 3,31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,17 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>2</sub>), 5,44 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>O), 7,30-7,33 (m, 2H, ArH), 7,44-7,47 (m, 1H, ArH), 8,21-8,24 (m, 1H, ArH).

### 3.2.9 3-(4-okso-1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-3-il)propanoik asit (11) bileşiğinin sentezi

1g(2,8mmol) bileşik **10** 20mL dioksan içinde çözüldü.10mL derişik hidroklorik asitle 8saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon karışımı suya döküldü ve etil asetat ile özütlendi. Çözücü vakumlanarak döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı.

Kalan kısım eterde yeniden kristallendirildi. %15 verimle 110mg bileşik **11** elde edildi.

•TLC-R<sub>f</sub>: 0,66 (etil asetat)

•Erime noktası: 260-261°C

•IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3250(NH), 2958 (CH), 1711 (C=O), 1625 (C=O)

•<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  1,59-1,68 (m, 1H, CH), 1,83-1,93 (m, 1H, CH), 1,97-2,12 (m, 1H, CH), 2,17-2,24 (m, 1H, CH), 2,30-2,44 (m, 3H, CH ve CH<sub>2</sub>), 2,92-3,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,09-7,16 (m, 2H, ArH), 7,36 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz, ArH), 7,93 (d, 1H,  $J = 6,4$  Hz, ArH), 11,77 (s, 1H, NH), 11,98 (bs, 1H, OH).

## BÖLÜM DÖRT

### DENEYSEL BULGULAR

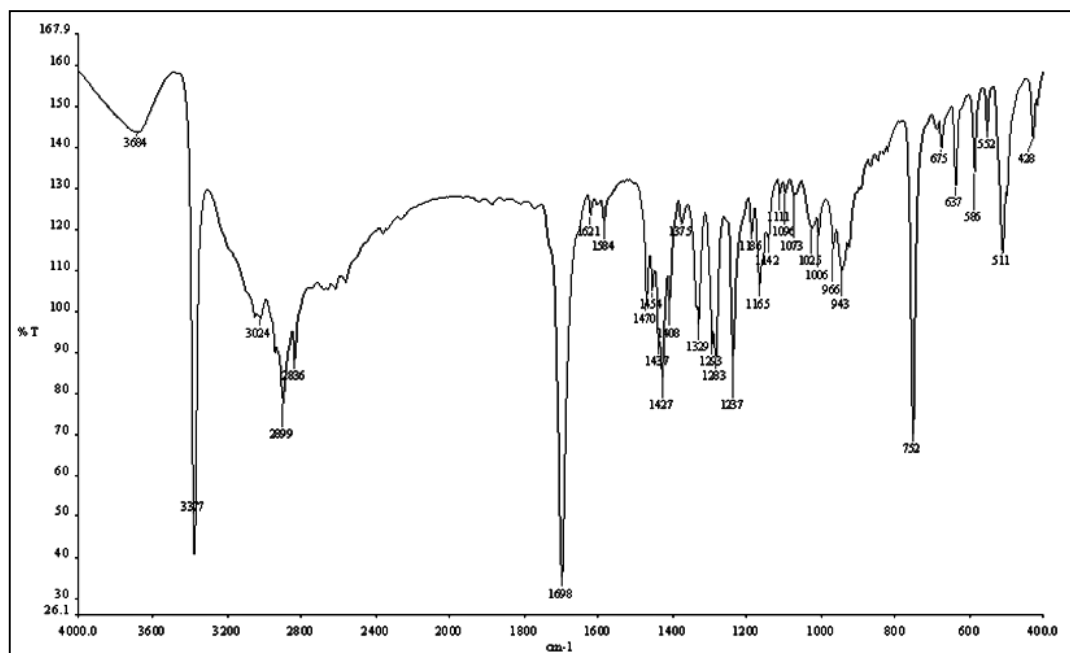
#### 4.1 Kullanılan Cihazlar ve Kromatografik Malzemeler

Deneysel çalışmalar sonucunda elde edilen ürünlerin belirlenmesi ve izolasyonlarında analitik ve preparatif amaçlı silikajel 60 HF-254(Merck), kolon dolgu maddesi olarak da 70-230mesh silikajel(0,063-0,2mm, Merck) kullanılmıştır.

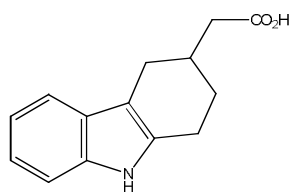
Ürünlerin yapılarını aydınlatmak için IR ve  $^1\text{H}$ -NMR spektrumları alınmıştır. Bileşiklerin erime noktaları, elektrotermal dijital erime noktası cihazı (Gallenkamp) ile ölçülmüştür. IR spektrumları, Perkin Elmer marka FT - IR spektrometresinde alınmıştır.  $^1\text{H}$  NMR spektrumları Fourier transform Bruker WH-400 NMR spektrometresinde tetrametilsilan standart kabul edilerek belirlenmiştir.

#### 4.2 Sentezlenen Bileşiklerin IR ve $^1\text{H}$ NMR Spektrumları

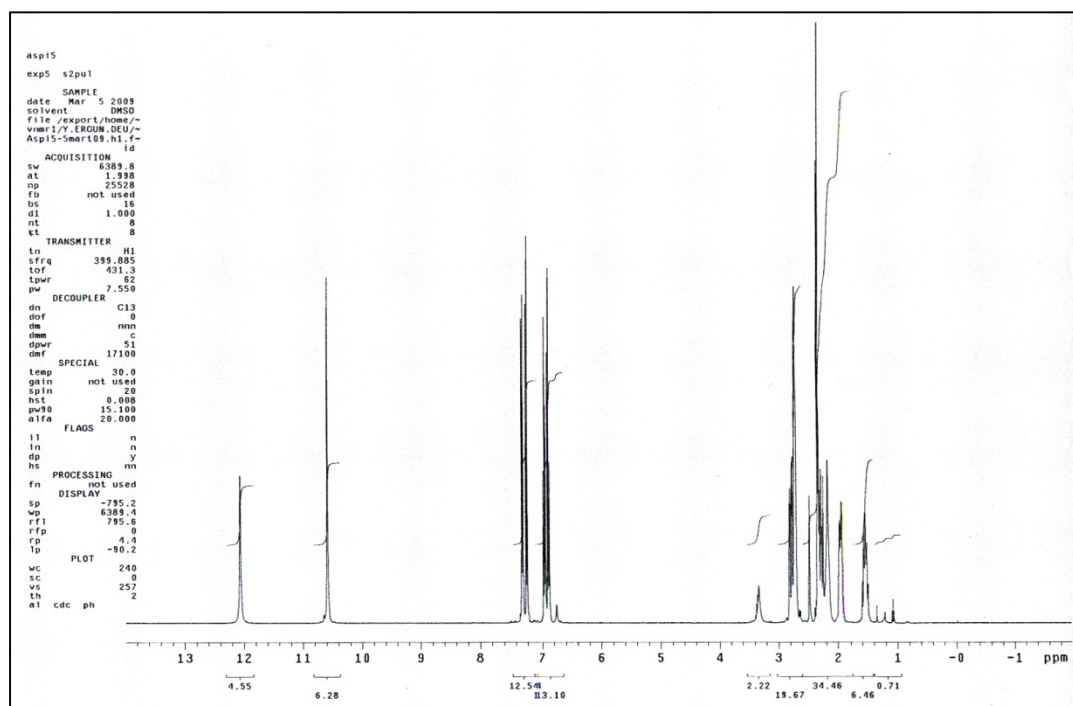
Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapılarını aydınlatmak için alınan IR ve  $^1\text{H}$  NMR spektrumları “Deneyler” başlığı altında irdelenmiştir. Her bir bileşiğe ait ölçüm değerleri belirtilmiştir.



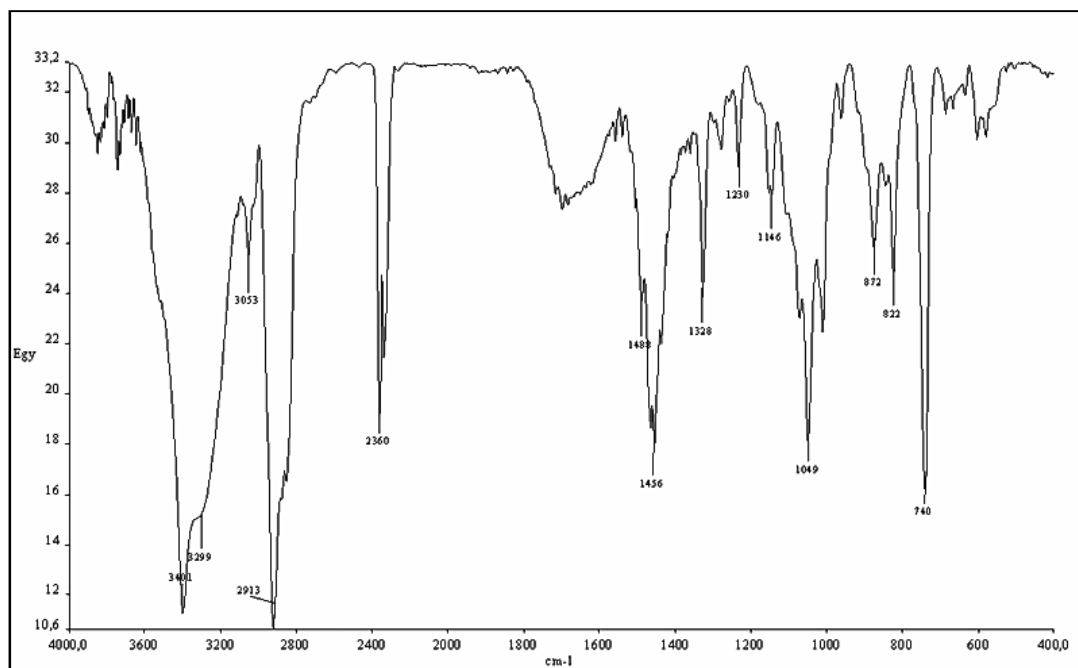
Şekil 4.1 Bileşik-2 nin IR spektrumu



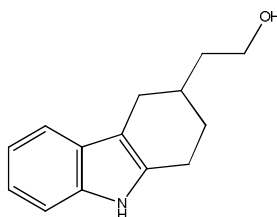
2-(1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-3-il)asetik asit (2)



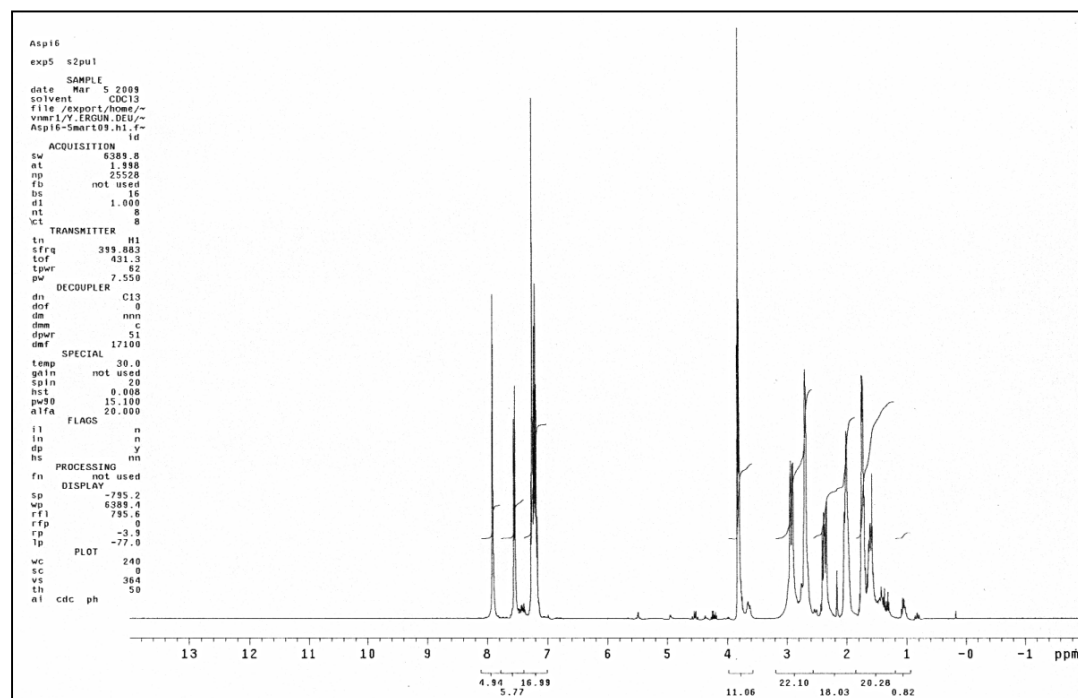
Şekil 4.2 Bileşik-2'nin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



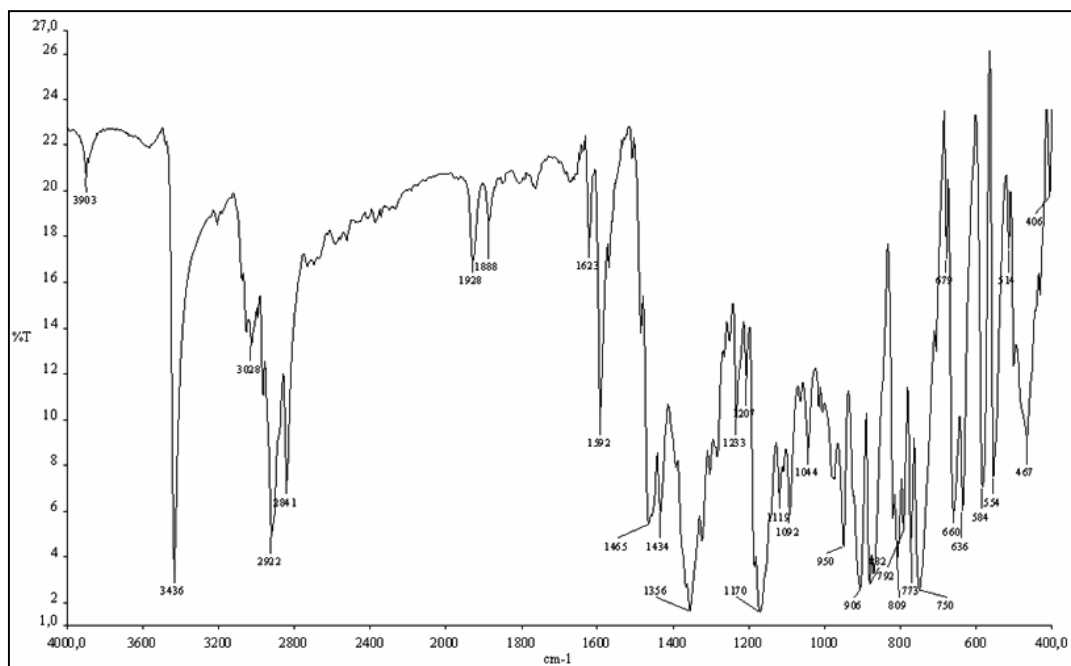
Şekil 4.3 Bileşik-3'ün IR spektrumu



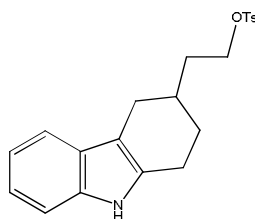
2-(1,2,3,4-tetrahydro-9H-karbazol-3-il)etanol (3)

Şekil 4.4 Bileşik-3'ün <sup>1</sup>H NMR spektrumu

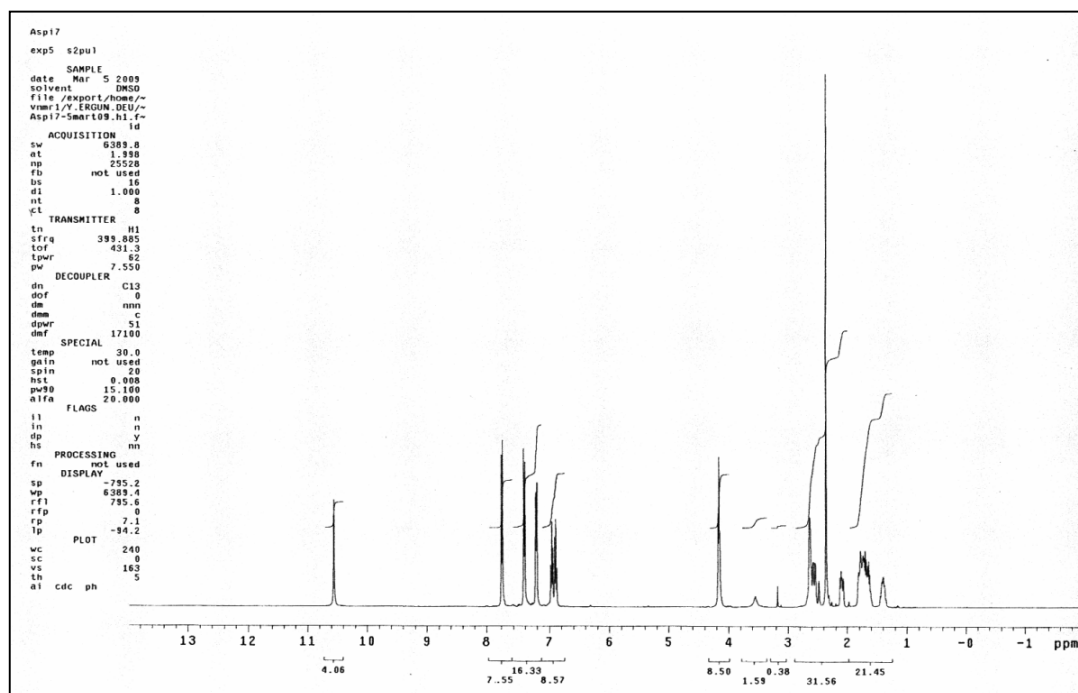


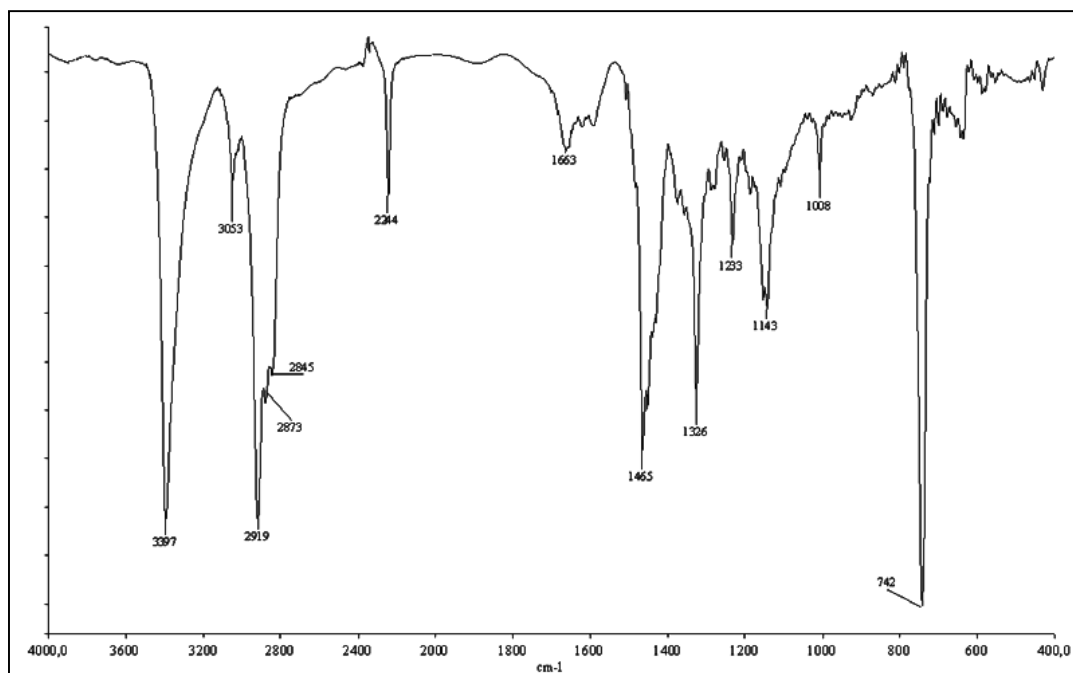


Şekil 4.5 Bileşik-4'ün IR spektrumu

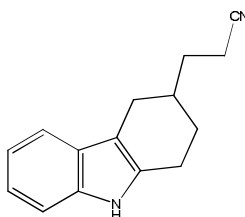


2-(1,2,3,4-tetrahydro-9H-karbazol-3-il)etil 4-metilbensensülfonat (4)

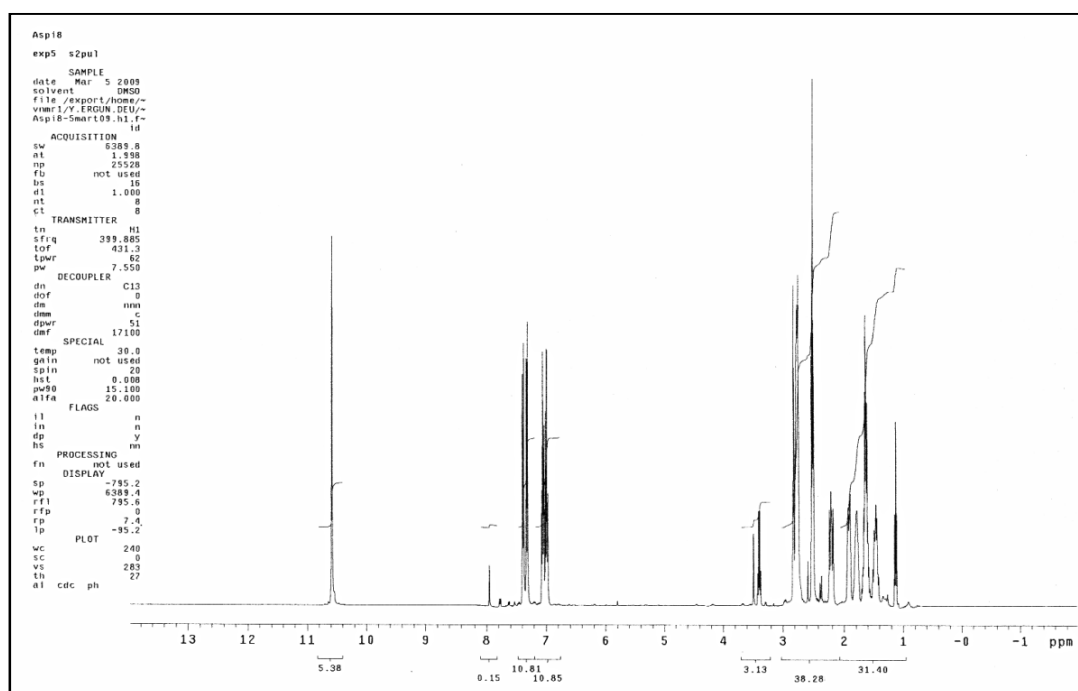
Şekil 4.6 Bileşik-4'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

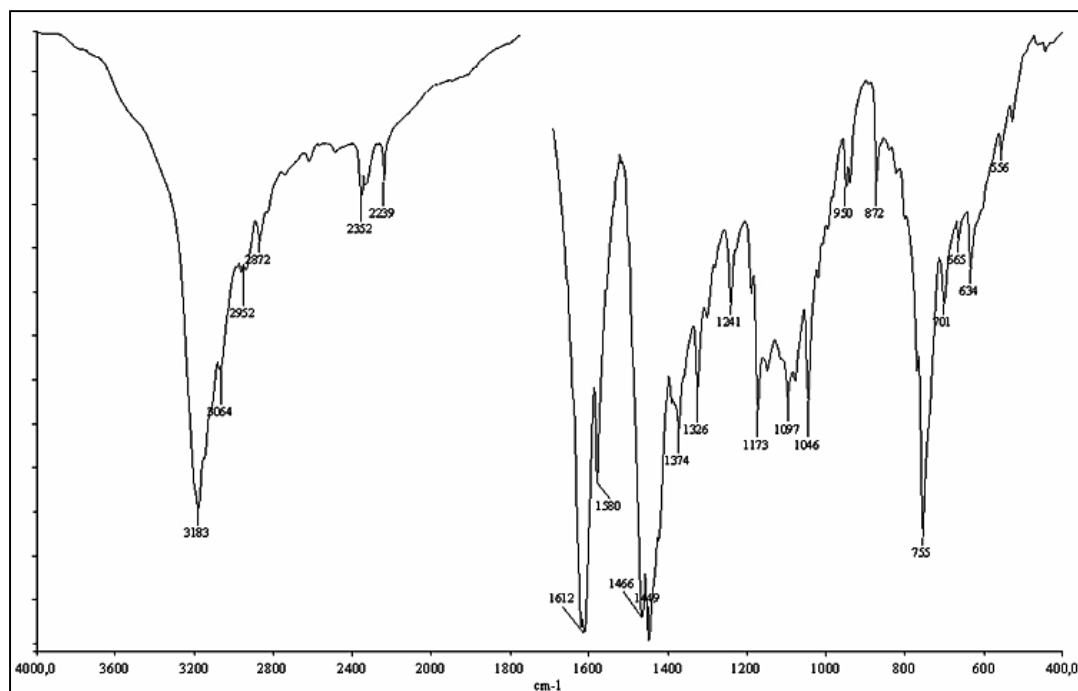


Şekil 4.7 Bileşik-5'in IR spektrumu

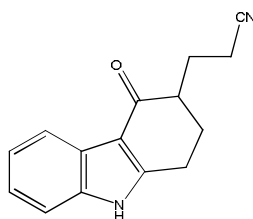


3-(1,2,3,4-tetrahydro-9H-karbazol-3-il)propannitril (5)

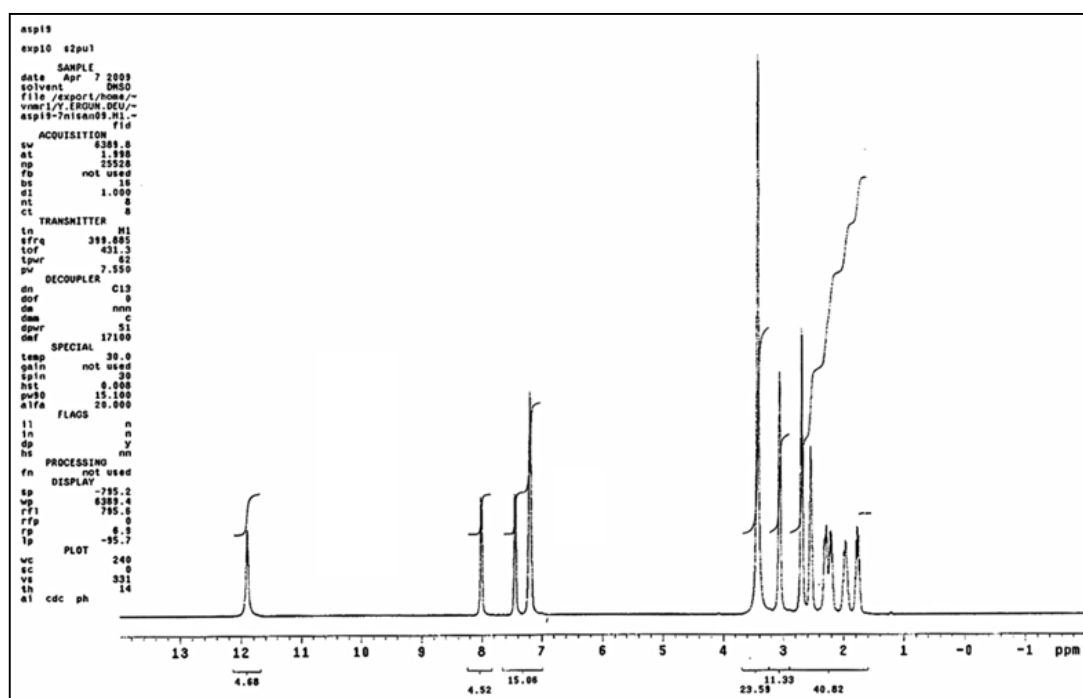
Şekil 4.8 Bileşik-5'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



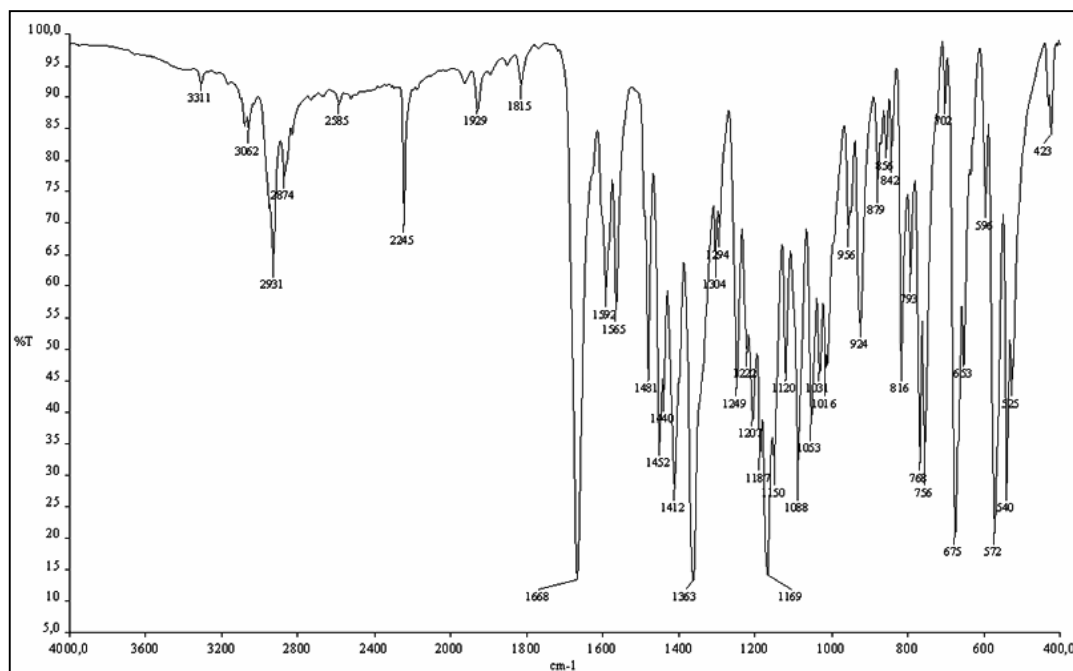
Şekil 4.9 Bileşik-6'nın IR spektrumu



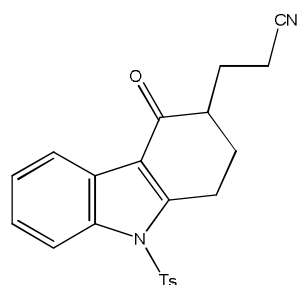
3-(4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-9H-karbazol-3-il)propannitril (6)



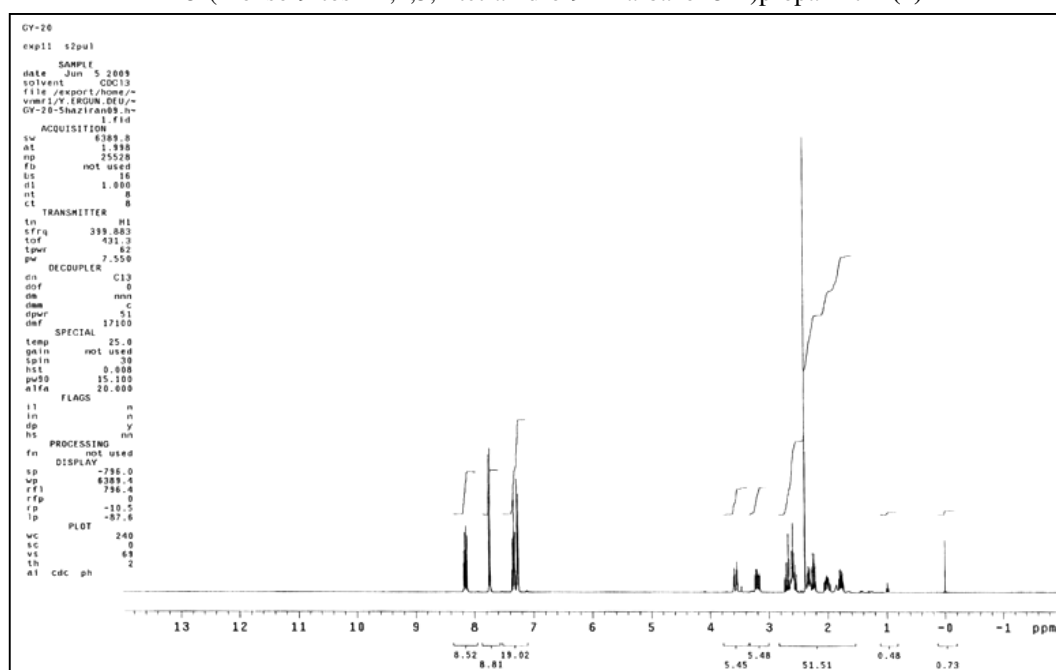
Şekil 4.10 Bileşik-6'nın  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

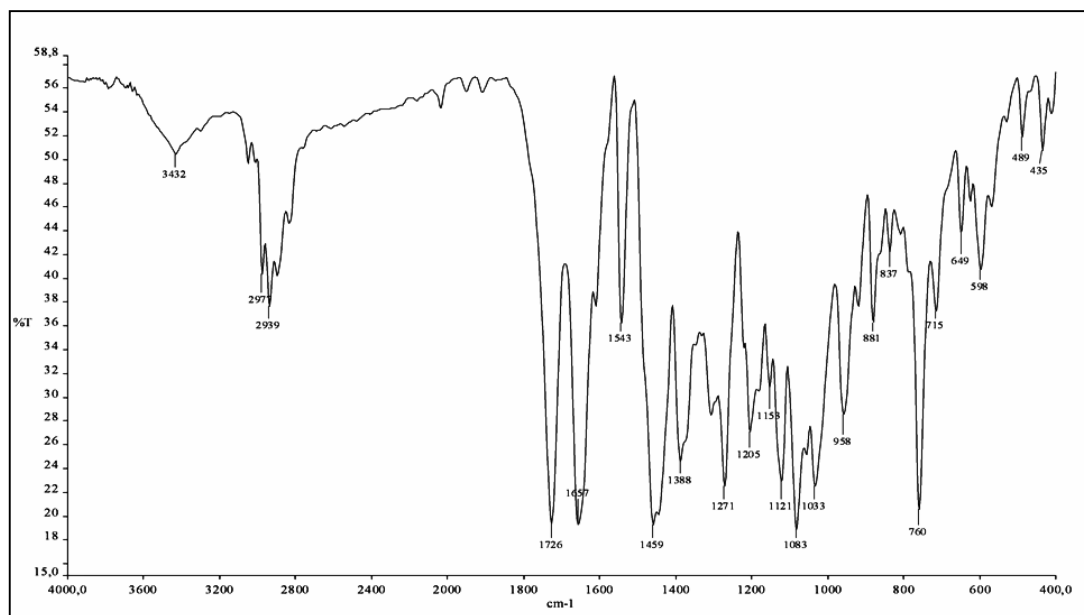


Şekil 4.11 Bileşik-7'nin IR spektrumu

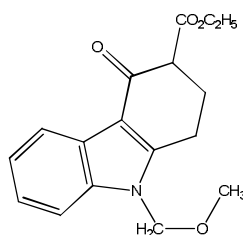


3-(4-okso-9-tosil-1,2,3,4-tetrahydro-9H-karbazol-3-il)propanitril (7)

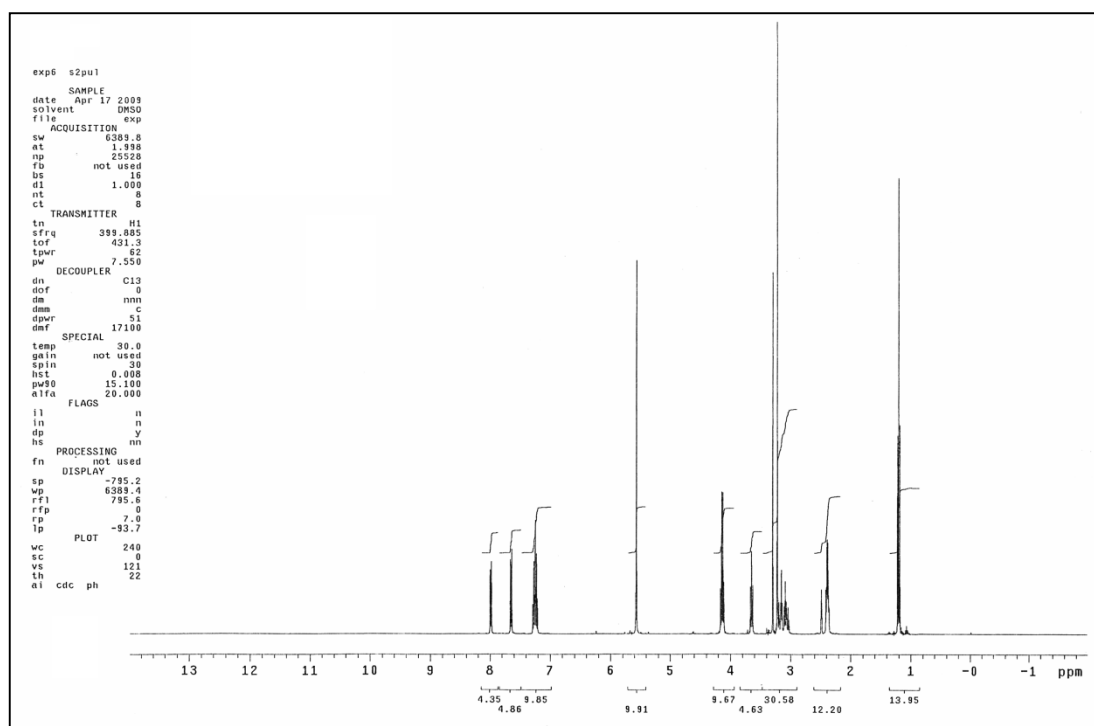
Şekil 4.12 Bileşik-7'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



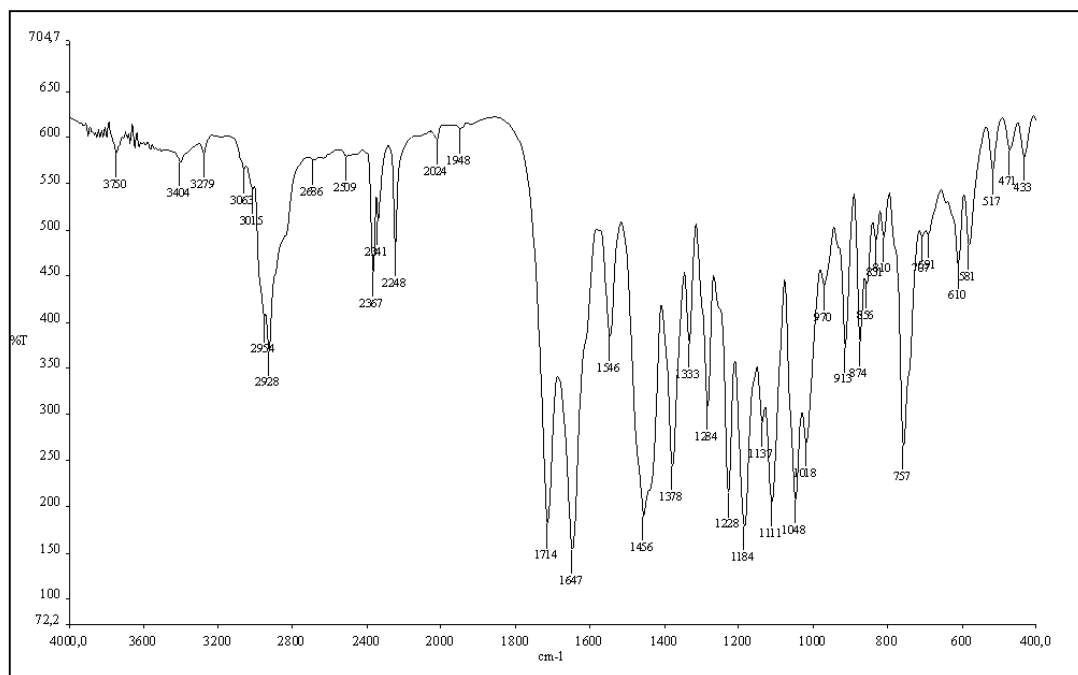
Şekil 4.13 Bileşik-9'un IR spektrumu



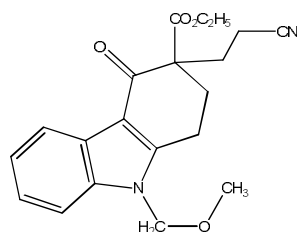
Etil-4-okso-1,2,3,4-tetrahidro-9-metoksimetil-karbazol-3-karboksilat (9)



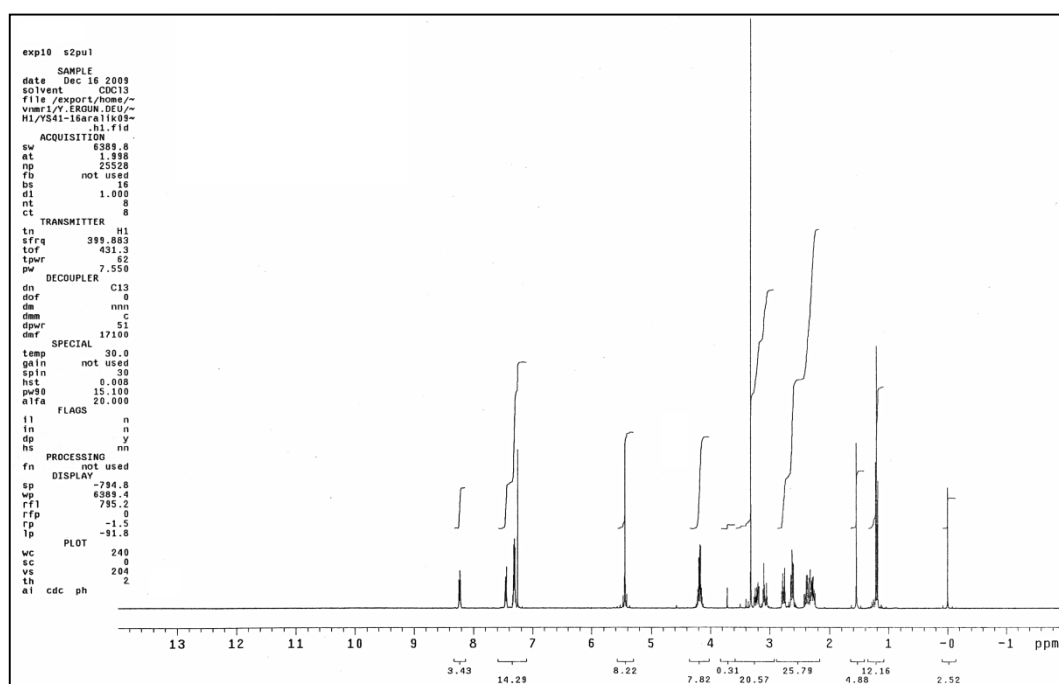
Şekil 4.14 Bileşik-9'un 1H NMR spektrumu

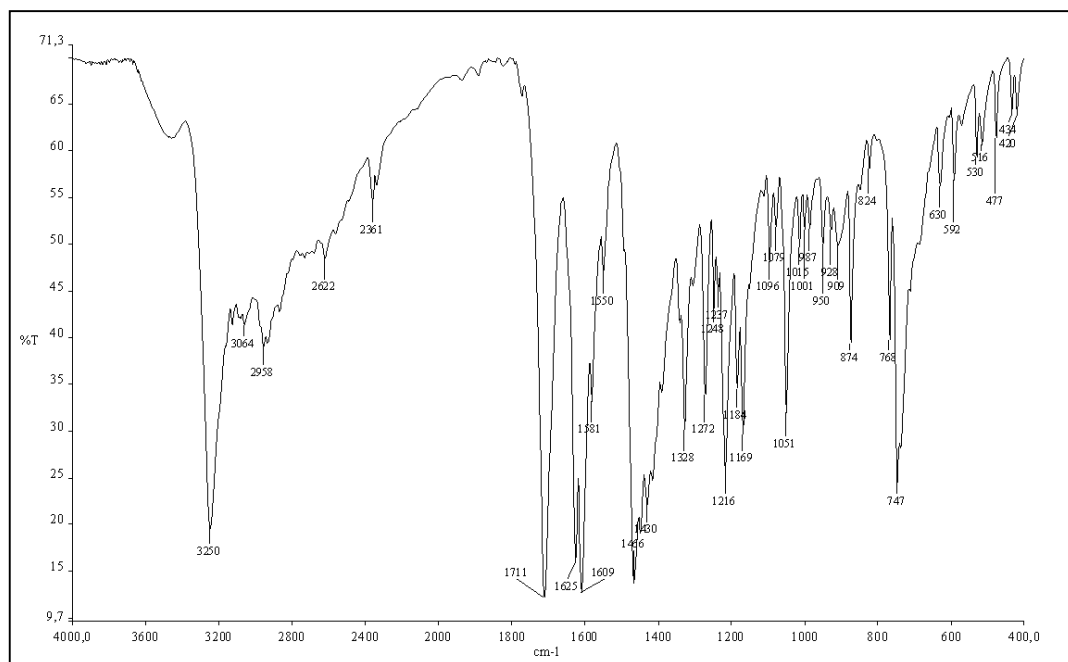


Şekil 4.15 Bileşik-10'un IR spektrumu

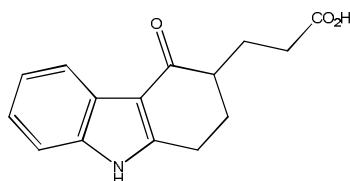


Etil-3-(siyanoetil)-4-okso-1,2,3,4-tetrahidro-9-metoksimetilkarbazol-3-karboksilat (10)

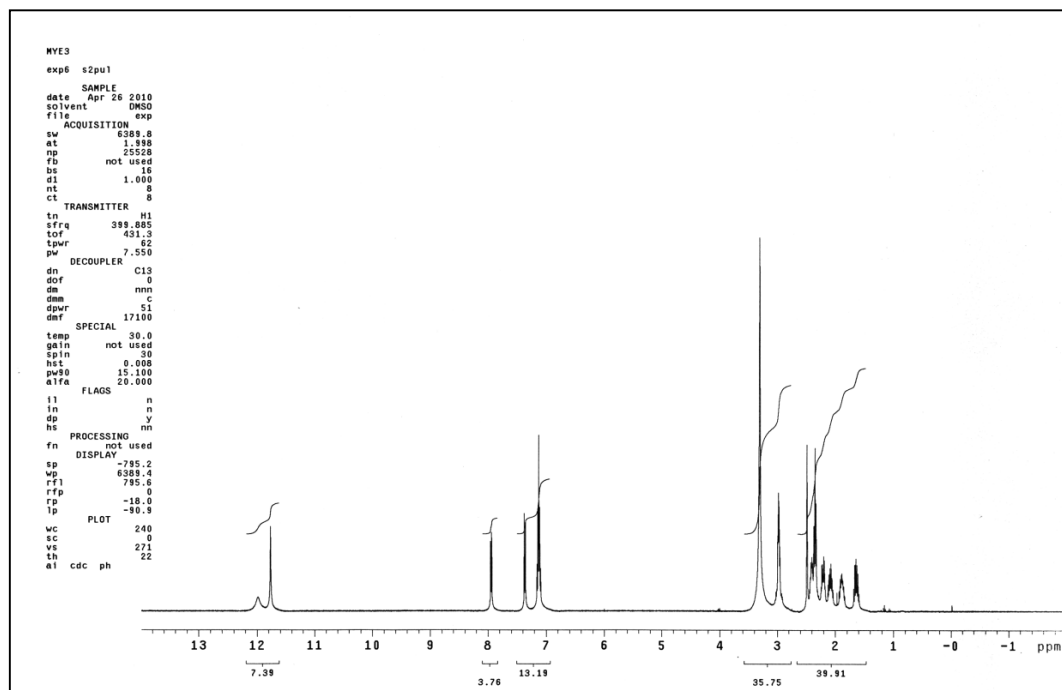
Şekil 4.16 Bileşik-10'un  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 4.17 Bileşik-11'in IR spektrumu



3-(4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-9H-karbazol-3-il)propanoik asit (11)



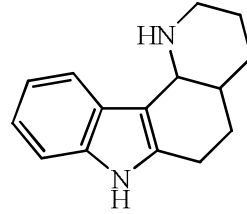
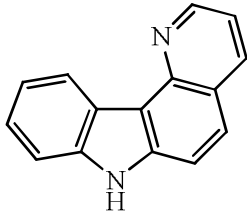
Şekil 4.18 Bileşik-11'in 1H NMR spektrumu

## BÖLÜM BEŞ

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Piridin halkasının karbazol ile kaynaşık halka sisteminde oluşturduğu bileşikler piridokarbazoller olarak adlandırılır. Piridokarbazol bileşiklerin yapısı incelendiğinde karbazolün a, b ve c pozisyonları ile piridin 2,3 ve 3,4 pozisyonlarının birleşmesi sonucu 12 izomerik piridokarbazol yapısı ortaya çıkmaktadır. Bunlardan altısı kinolin, diğer altı tanesi ise izokinolin serisini oluşturmaktadır. Piridokarbazol türevlerinin yapılan çalışmalar sonucunda önemli anti tümör ve anti-HIV etkileri ortaya konulmuştur (Tylińska, Jasztold-Howorko, Mastalarz, Szczaurska-Nowak, ve Wietrzyk, 2008; Hirata ve diğer., 1999)

Piridokarbazol izomerlerinden 7*H*-pirido[3,2-*c*]karbazol yapısının C ve D halkalarının doymuş hali olan oktahidro pirido[3,2-*c*]karbazol yapısı, aspidosperma alkaloitlerinin temel iskeletini oluşturmaktadır.



7*H*-pirido[3,2-*c*]karbazol 2,3,4,4a,5,6,7,11c-oktahidro-1*H*-pirido[3,2-*c*]karbazol

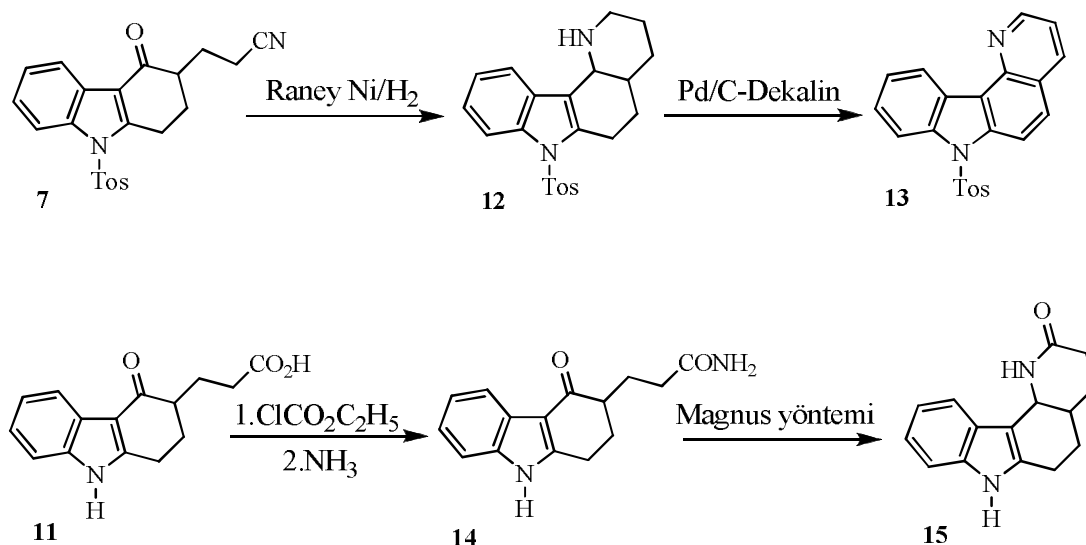
Şekil 5.1 Önemli piridokarbazol yapılarına örnekler.

Bu çalışmada aspidosperma alkaloitlerinin temel iskeletini oluşturan oktahidro pirido[3,2-*c*]karbazol ana iskelet yapısının sentezi için yeni türevler oluşturulmuştur. İki ayrı sentez planı uygulanmıştır. I. sentez planında (Şekil 3.1) nitril tetrahidro karbazolon **7** bileşiği, II. sentez planında (Şekil 3.2) asit tetrahidrokarbazolon **11** bileşiği elde edilmiştir. Ayrıca literatürde tetrahidrokarbazolon türevlerinin sentezi ve önemli biyolojik aktivite çalışmaları bulunmaktadır. Bu çalışmada da muhtemel biyolojik aktiviteye sahip yeni tetrahidro karbazolon yapıları sentezlenmiştir. Sentez



planları doğrultusunda elde edilen bütün bileşiklerin yapıları IR ve  $^1\text{H}$  NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır.

Sentezlenen **7** ve **11** bileşikleri, hem oktahidro pirido[3,2-*c*]karbazol yapısının hem de tamamen aromatik yapıdaki pirido[3,2-*c*]karbazol türevlerinin sentezini kolaylaştırabilecek ara ürünlerdir.



Şekil 5.2 Pirido[3,2-*c*]karbazol ve oktahidro pirido[3,2-*c*]karbazol türevlerinin sentezi için öneriler.

Literatüre göre **7** bileşiği katalitik indirgenme sonucu aspodosperma alkaloidlerinin temel yapısını içeren oktahidro pirido[3,2-*c*]karbazol **12** bileşiğine dönüştürülebilir (Desmaele ve d'Angelo, 1990). **12** bileşiğinin aromatikleştirilmesi ile 7*H*-pirido[3,2-*c*]karbazol **13** bileşiğini elde etmek mümkündür (Hewlins, Oliveira-Campos ve Shannon, 1984). Ayrıca **11** bileşiği, amit **14** türevine dönüştürüldükten sonra Magnus yöntemi ile oktahidro pirido[3,2-*c*]karbazol türevi **15** elde edilebilir (Magnus, Sear, Kim, ve Vicker, 1992; Desmaele ve d'Angelo, 1990).

## KAYNAKLAR

Aniszewski, T. (2007). *Alkaloids – Secret of Life*. U.K: Elsevier

Apocynaceae, (b.t). 17 Mayıs 2010,

<http://tr.wikipedia.org/wiki/Apocynaceae#%20Taksonomisi>

Arévalo-García, E. B. ve Colmenares, J. C. Q. (2008). A short synthesis of (+)-hygrine. *Tetrahedron Letters*, 49, 3995-3996.

Asteraceae, (b.t). 17 Mayıs 2010, <http://en.wikipedia.org/wiki/Asteraceae>

Atropin, (b.t). 01 Haziran 2010, <http://tr.wikipedia.org/wiki/Atropin#Tan.C4.B1m>.

Bekker, N. P, ve Glushenkova, A.I. (2001). Components of certain species of the Elaeagnaceae family. *Chemistry of Natural Compounds*, 37 (2), 97-116.

Benchekroun-Mounir, N., Dugat, D. ve Gramain, J. (1992). A short synthesis of ( $\pm$ ) *N*-benzyl aspidospermidine. *Tetrahedron Letters*, 33 (28), 4001-4004.

Berberine, (b.t). 19 Haziran 2010, <http://en.wikipedia.org/wiki/Berberine>

Berberidaceae, (b.t). 03 Haziran 2010, <http://en.wikipedia.org/wiki/Berberidaceae>

Bhat, S. V., Nagasampagi, B. A, ve Sivakumar, M. (2006). *Chemistry of natural products* (2.Baskı). India: Narosa Publishing House.

Bilici, A. Ç. (2008). *Pridokarbazol alkaloitlerinin sentezi için yeni bir sentetik yaklaşım* (yüksek lisans tezi), Dokuz Eylül Üniversitesi.

Boraginaceae, (b.t). 23 Mayıs 2010,

<http://www.britannica.com/EBchecked/topic/73797/Boraginaceae>

Carvalho, A. C. M. ve Laks, B. (2001). Investigation of geometry and some electronic properties of AZA analogues of the ellipticine and olivacine derivatives. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 539, 273-278.

Claeson, U. P., Malmfors, T., Wikman, G. ve Bruhn, J. G. (2000). Adhatoda vasica: A critical review of ethnopharmacological and toxicological data. *Journal of Ethnopharmacology*, 72, 1-20.

Coniine, (b.t). 01 Haziran 2010,  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Coniine#Pharmacology%29>

Correché, E. R., Andujar, S. A., Kurdelas, R. R., Gómez Lechón, M. J., Freile, M. L. ve Enriz, R. D. (2008). Antioxidant and cytotoxic activities of canadine: Biological effects and structural aspects. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 3641-3651.

Coca, (b.t). 17 Mayıs 2010,  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Coca#Pharmacological\\_aspects](http://en.wikipedia.org/wiki/Coca#Pharmacological_aspects)

Desmaele, D. ve d'Angelo, J. (1990). A new strategy for the enantioselective synthesis of aspidosperma alkaloids: II-Achievement of the pentacyclic system. *Tetrahedron Letters* 31 (6), 883-886.

Dewick, P.M. (2009). *Medicinal natural products a biosynthetic approach* (3.Baskı). Great Britain: John Wiley & Sons, Ltd.

Dongmo, A. B., Kamanyi, A., Dzikouk, G., Nkeh, C., Tan, P. V., Nguenefack, T., ve diğ. (2003). Anti-inflammatory and analgesic properties of the stem bark extract of *Mitragyna ciliata* (Rubiaceae) Aubrév. & Pellegr. *Journal of Ethnopharmacology*, 84, 17-21.

- D'yakonov, A. L. ve Telezhenetskaya, M. V. (1997). Quinazoline alkaloids in nature. *Chemistry of Natural Compounds*, 33 (3) 221-267.
- Ebadi, M. (2007). *Pharmacodynamic basis of herbal medicine* (2.Baskı). USA: CRC Press Taylor & Francis Group.
- El Sayed, K. A., Bartyzel, P., Shen, X., Perry, T. L., Zjawiony, J. K. ve Hamann, M. T. (2000). Marine natural products as antituberculosis agents. *Tetrahedron*, 56, 949-953.
- Fattorusso, E. ve Taglialatela-Scafati, O. (Ed.). (2008). *Modern alkaloids structure, isolation, aynthesis and biology*. Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Flores-Soto, M. E., Bañuelos-Pineda., Orozco-Suárez, S., Schliebs, R. ve Beas-Zárate, C. (2006). Neuronal damage and changes in the expression of muscarinic acetylcholine receptor subtypes in the neonatal rat cerebral cortical upon exposure to sparteine, a quinolizidine alkaloid. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 24, 401-410.
- Gallagher, T., Magnus, P. ve Huffman, J. C. (1983). Pentacyclic systems for indole alkaloids. Formation of the C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub> bond. Two synthesis of (±)-aspidospermidine. *Journal of the American Chemical Society*, 105, 4750-4757.
- Gelincikgiller, (b.t) 17 Mayıs 2010, <http://tr.wikipedia.org/wiki/Papaveraceae>
- Gnecco, D., Vázquez, E., Galindo, A., Terán, J. L., Orea, L., Bernès, S., ve diğeri. (2003). Synthesis of an aspidosperma alkaloid precursor: synthesis of (+)-aspidospermidine. *Arkivoc*, 9, 185-192.
- Gravier-Pelletier, C., Maton W., Bertho, G. ve Le Merrer, Y. (2003). Synthesis and glycosidase inhibitory activity of enantiopure polyhydroxylated octahydroindoles

and decahydroquinolines, analogs to castanospermine. *Tetrahedron*, 59, 8721-8730.

Guggisberg, A. ve Hesse, M. (17 Haziran 2009). *Alkaloids*. 21 Haziran 2010, <http://www.scribd.com/doc/16523775/Alkaloids>.

Gülle, S. (2007). *Antitümör aktifliğine sahip elliptisin türevlerinin sentezi ve spektroskopik çalışmaları* (yüksek lisans tezi), Dokuz Eylül Üniversitesi.

Hesse, M. (2002). *Alkaloids Nature's Curse or Blessing?* (A. Beard, Çev.). Switzerland: Verlag Helvetica Chimica Acta. (2000)

Hewlins, M. J. E., Oliveira-Campos, A. M. ve Shannon P. V. R. (1984). Synthetic approaches to ellipticines and other derivatives and analogues of 6H-pyrido[4,3-b]carbazole. *Synthesis* 1984, 289-302.

Hirata, K., Ito, C., Furukawa, H., Itoigawa, M., Cosentino, L. M. ve Lee, K. (1999). Substituted 7H-pyrido[4,3-c]carbazoles with potent anti-HIV activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 9, 119-122.

Hua, H., Peng, J., Fronczek, F. R., Kelly, M. ve Hamann, M. T. (2004). Crystallographic and NMR studies of antiinfective tricyclic guanidine alkaloids from the sponge *Monanchora unguifera*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 6461-6464.

Huston, M, ve Levinson, M. (2006). Are one or two dangerous? Quinine and quinidine exposure in toddlers. *The Journal of Emergency Medicine*, 31 (4), 395-401.

Jin, Z. (2003). Amaryllidaceae and Sceletium alkaloids. *Natural Product Report*, 20, 606-614.

Jiang, S., Zeng, Q., Gettayacamin, M., Tungtaeng, A., Wannaying, S., Lim, A., ve diğer. (2005). Antimalarial Activities and Therapeutic Properties of Febrifugine Analogs. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49 (3), 1169-1176.

Kökboyasıgiller, (b.t). 03 Haziran 2010, <http://tr.wikipedia.org/wiki/Rubiaceae>.

Kusurkar, R. S. ve Goswami, S. K. (2004). Efficient one-pot synthesis of anti-HIV and anti-tumour  $\beta$ -carboline. *Tetrahedron*, 60, 5315-5318.

Liu, L., Cheung, S. C. K., Lan, L., Ho, S. K. S., Xu, H., Chan, J. C. N., ve diğer. (2010). Berberine modulates insulin signaling transduction in insulin-resistant cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 317, 148–153.

Loganiaceae, (b.t). 17 Mayıs 2010,  
<http://www.britannica.com/EBchecked/topic/346139/Loganiaceae>.

Ma, X., Tan, C., Zhu, D., Gang, D. R. ve Xiao, P. (2007). Huperzine A from *Huperzia* species-An ethnopharmacological review. *Journal of Ethnopharmacology*, 113, 15-34.

Machan, T., Davis, A. S., Liawruangrath, B. ve Pyne S. G. (2008). Synthesis of castanospermine. *Tetrahedron*, 64, 2725-2732.

Magnus, P., Sear, N. L., Kim, C. S. ve Vicker, N. (1992). Studies on the synthesis of strychnos alkaloids. A new entry into the azocino[4,3-b]indole core structure and related studies. *Journal of Organic Chemistry*, 57 (1), 70-78.

Majik, M. S. ve Tilve, S. G. (2010). Syntheses of (-)-hygrine and (-)-norhygrine via Wacker oxidation. *Tetrahedron Letters*, 51, 2900-2902.

Nakano, H., Tsugawa, N., Takahashi, K., Okuyama, Y. ve Fujita, R. (2006). An efficient synthetic methodology of chiral isoquinuclidines by the enantioselective

Diels–Alder reaction of 1,2-dihydropyridines using chiral cationic palladium–phosphinooxazolidine catalyst. *Tetrahedron*, 62, 10879-10887.

O'Hagan, D. (2000). Pyrrole, pyrrolidine, pyridine, piperidine and tropane alkaloids. *Natural Product Report*, 17, 435–446.

Oredipe, O.E, Furbert-Harris, P. M., Green, W. R., White, S. L., Olden, K., Laniyan, I. ve diğer. (2003). Swainsonine stimulates bone marrow cell proliferation and differentiation in different strains of inbred mice. *Pharmacological Research*, 47, 69-74.

Pathcangiller, (b.t). 17 Mayıs 2010, <http://tr.wikipedia.org/wiki/Solanaceae>

Pelletier, S. W. (Ed.). (1970). *Chemistry of the alkaloids*. New York: Van Nostrand Reinhold Company.

Prakash, A. S., Pereira, T. N., Reilly, P. E. B. ve Seawright, A. A. (1999). Pyrrolizidine alkaloids in human diet. *Mutation Research*, 443, 53-67.

Pyrrolidine, Tropane, Piperidine and Polyketide Alkaloids, (b.t). 03 Haziran 2010, <http://www.life.illinois.edu/ib/425/lecture29.html>

Raffauf, R. F. (1996). *Plant alkaloids a guide to their discovery and distribution*. U.S.A: The Howarth Press, Inc.

Rizk, A. M. (Ed.). (1990). *Naturally occurring pyrrolizidine alkaloids*. USA: CRC Press, Inc.

Sarker, S. D. ve Nahar, L. (2007). *Chemistry for Pharmacy Students General, Organic and Natural Product Chemistry*. England: John Wiley & Sons Ltd.

Seigler, D. S. (2002). *Plant secondary metabolism* (2.Baskı). USA: Kluwer Academic Publishers.

Tylińska, B., Jasztold-Howorko, R., Mastalarz, H., Szczaurka-Nowak, K. ve Wietrzyk, J. (2008). Synthesis and anticancer activity of new 1-substituted-6H-pyrido[4,3-b]carbazole derivatives. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 341, 351-356.

Urrutia, A. ve Rodriguez, J. G. (1998). Stereoselective preparation of the ABCD tetracycle of the 20-methyl analogue of aspidospermidine and related alkaloids. *Tetrahedron Letters*, 39, 4143-4146.

Urrutia, A. ve Rodriguez, J. G. (1999). Synthesis of aspidospermidine alkaloids from 1,2,3,4-tetrahydrocarbazole: Total stereoselective synthesis of (±)-18-noraspidospermidine. *Tetrahedron Letters*, 55, 11095-11108.

Varchi, G., Battaglia, A., Samori, C., Baldelli, E., Danieli, B., Fontana, G., ve diğer. (2005). Synthesis of Deserpidine from Reserpine. *Journal of Natural Products*, 68 (11), 1629-1631.

Verma, A. K., Bansal, S., Singh, J., Tiwari, R. K., Sankar, V. K., Tandon, V., ve diğer. (2006). Synthesis and in vitro cytotoxicity of haloderivatives of noscapine. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 6733-6736.

Zambakgiller, (b.t). 03 Haziran 2010, <http://tr.wikipedia.org/wiki/Liliaceae>.

Zygophyllaceae, (b.t). 03 Haziran 2010, <http://en.wikipedia.org/wiki/Zygophyllaceae>