

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ TETRAHİDROKARBAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ ÜZERİNE
ÇALIŞMALAR**

Mustafa GÖÇMENTÜRK

**Haziran, 2010
İZMİR**

**YENİ TETRAHİDROKARBAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ ÜZERİNE
ÇALIŞMALAR**

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

Mustafa GÖÇMENTÜRK

**Haziran, 2010
İZMİR**

YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

MUSTAFA GÖÇMENTÜRK, tarafından **DOÇ. DR. M. YAVUZ ERGÜN** yönetiminde hazırlanan “**YENİ TETRAHİDROKARBAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

.....
Doç. Dr. M. Yavuz ERGÜN

Yönetici

.....
.....
Jüri Üyesi

.....
.....
Jüri Üyesi

.....
Prof. Dr. Mustafa SABUNCU

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŐEKKÖRLER

Yüksek lisans eğitimin süresince yakın ilgisini esirgemeyen, bilimsel çalışmanın yöntem ve ilkelerini öğretmesinin yanı sıra, kendisinden insan olarak da çok şey öğrendiğim değerli danışman hocam, Doç. Dr. M. Yavuz ERGÜN'e en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında her türlü katkılarından ve yardımlarından dolayı Prof. Dr. Serap Alp'e çok teşekkür ederim.

Bu çalışmada bana destek olan organik kimya bölümündeki başta Araş. Gör. Cevher GÜNDOĞDU ve Sibel GÜLLE olmak üzere tüm hocalarım ve tüm arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca sürekli yanımda olan ve beni her konuda destekleyen aileme sonsuz teşekkürler.

Mustafa GÖÇMENTÖRK

STUDIES ON THE SYNTHESIS OF NEW TETRAHYDROCARBAZOLE DERIVATIVES

ABSTRACT

Ellipticine and Olivacine alkaloids, which have antitumor activity, are important alkaloids in pyrido[4,3-*b*]carbazole structure. These two compounds isolated from *Ochrosia elliptica* in quite lower yields. For this reason, synthesis of these compounds and their derivatives in laboratory came into question for chemists. Generally, these compounds have been obtained in the laboratory by consecutive synthesis steps starting from carbazole or tetrahydrocarbazole derivatives.

In this study, 4-hydroxy-2-methyl-1,2,3,4,4a,6,11,11a-octahydro-5*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole-5-one, which is a pyridocarbazole derivative, was synthesized via D type synthesis plan. So, ethyl 2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazole-3-carboxylate which was synthesized earlier was used as a starting compound. The ellipticine derivative was synthesized by consecutive synthesis steps to form the forth cycle of this compound. Ethyl 9-methyl-1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazole-3-carboxylate was also synthesized as a midproduct to synthesize new derivatives and its crystalline structure was exposed.

Synthesized compounds were purified by using chromatographic methods and their structures were identified by using FT-IR and ¹H-NMR.

Key words: Tetrahydrocarbazole, ellipticine, olivacine.

YENİ TETRAHİDROKARBAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

ÖZ

Elliptisin ve Olivasin antitümör aktifliğe sahip prido[4,3-*b*]karbazol yapısındaki önemli alkaloidlerdir. Bu iki bileşiğin *Ochrasia elliptica* bitkisinden izolasyonu oldukça düşük verimlerde gerçekleşmektedir. Bu nedenle bu iki bileşik ve türevlerinin laboratuvarında sentezlenerek elde edilmesi oldukça önem kazanmıştır. Laboratuvarında sentezleri genellikle trisiklik yapıdaki karbazol veya tetrahidrokarbazol türevlerinden yola çıkılarak bir dizi reaksiyon sonucunda gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada bir pridokarbazol türevi olan 4-hidroksi-2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 6, 11,11a-oktahidro-5*H*-prido[4,3-*b*]karbazol-5-on, D tipi sentez planına göre sentezlenmeye çalışılmıştır. Bunun için daha önce sentezlenen etil 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karboksilat bileşiği başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Ardışık sentez basamakları ile dördüncü halkanın oluşumu sağlanarak elliptisin türevi sentezlenmeye çalışılmıştır. Ayrıca etil 9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karboksilat bileşiği yeni türevlerin sentezlenmesine imkan sağlayacak bir ara ürün olarak sentezlenmiş ve kristal yapısı aydınlatılmıştır.

Sentezlenen maddelerin kromatografik yöntemlerle saflaştırılması yapılmış ve yapıları FT-IR ve ¹H-NMR ile aydınlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: Tetrahidrokarbazol, elliptisin, olivasin.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ SONUÇ FORMU.....	ii
TEŞEKKÜRLER	iii
ABSTRACT	iv
ÖZ	v
BÖLÜM BİR - GİRİŞ.....	1
1.1 Alkaloidler	2
1.1.1 Alkaloidlerin Tanımı ve Özellikleri	2
1.1.2 Alkaloid Kimyasının Tarihi ve Gelişimi.....	3
1.1.3 Alkaloidlerin Bitkilerden İzolasyonu.....	5
1.1.4 Alkaloidlerin Farmakolojik Etkileri	5
1.1.5 Alkaloidlerin Sınıflandırılması	6
1.2 İndol Alkaloidleri	7
1.2.1 Elliptisin Alkaloidleri.....	8
1.2.1.1 Elliptisin ve Türevlerinin Antitümör Aktifliği.....	9
1.2.1.2 Elliptisin ve Türevlerinin Antitümör Aktiflik Mekanizmaları	10
1.2.1.3 Elliptisin ve Türevlerinin Sentezi.....	12
1.2.1.3.1 B Tipi Sentez	14
1.2.1.3.2 C Tipi Sentez.....	15
1.2.1.3.3 B+C Tipi Sentez	15
1.2.1.3.4 D Tipi Sentez.....	16

1.2.2 Karbazol Alkaloitleri	17
1.2.2.1 Karbazol Alkaloitlerinin Antitümör Aktifliği	18
1.2.2.2 Karbazol Alkaloitlerinin Sentezi	18
1.2.3 Murraya Alkaloitleri.....	19
1.2.3.1 Murraya Alkaloitlerinin Antitümör Aktifliği.....	20
1.2.3.2 Murraya Alkaloitlerinin Sentezi	21
1.3 Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler.....	24
1.3.1 Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT-IR)	24
1.3.2 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR).....	25
1.3.3 X Işını Kırınımı.....	26
BÖLÜM İKİ – DENEYSEL KISIM.....	27
2.1 Çalışmanın Genel Şeması ve Sentez Planı.....	27
2.1.1 Sentez Planı-1	28
2.1.2 Sentez Planı-2	28
2.2 Deneysel Kısım	29
2.2.1 2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-karboksilik asit sentezi (2).....	29
2.2.2 <i>N</i> -(2, 2 –dimetoksietil)– <i>N</i> -metil-2, 3, 4, 9–tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-karboksamit (3a).....	30
2.2.3 <i>N</i> -(2,2-dimetoksietil)metil(2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-ilmetil)amin (4a)	31
2.2.4 <i>N</i> -(2,2-dimetoksietil)-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-karboksamit (3b).....	32
2.2.5 (2,2-dimetoksietil)(2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-ilmetil)amin (4b) ..	33

2.2.6 <i>N</i> -(2,2-dimetoksietil)-4-metil- <i>N</i> -(2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3- ilmetil) benzensülfonamit (5).....	34
2.2.7 <i>N</i> -(2,2-dimetoksietil)-4-metil- <i>N</i> -[(1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3- il) metil] benzensülfonamit (6b).....	35
2.2.8 Etil 1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-karboksilat (9)	36
2.2.9 Etil 9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -karbazol-3-karboksilat (10)	37

BÖLÜM ÜÇ - DENEYSEL BULGULAR 38

3.1 Kullanılan Cihazlar 38

3.2 Deneysel Bulgular 38

BÖLÜM DÖRT – TARTIŞMA VE SONUÇ 49

KAYNAKLAR 50

BÖLÜM BİR

GİRİŞ

Alkaloitler yarattıkları fizyolojik etkiler nedeniyle yüzyıllar boyunca insanlar tarafından farklı alanlarda kullanılmıştır. Bitki ve hayvanlar aleminin tamamının bir parçası olan ve canlı organizmalar tarafından ikincil metabolik ürün olarak üretilen kompleks yapılardır. Genellikle heterosiklik yapıda azot atomu içeren, önemli farmakolojik etkilere sahip olan bu bileşiklere duyulan ilgi 1805 yılında Serturmer ile başlamış olsa da günümüzde binlerce kişinin çalışmalarıyla devam etmektedir (Henry, 1949).

Tetrahidrokarbazol alkaloitleri; başta kan kanseri olmak üzere, göğüs ve böbrek kanserine, beyin tümörlerine karşı oldukça yüksek aktiflik göstermesinin yanı sıra düşük toksik etkiye sahip olması ve son zamanlarda aydınlatılan anti-HIV etkisiyle önemli bir araştırma konusu olmuştur. Sahip olduğu bu etkilerden dolayı tetrahidrokarbazol alkaloitlerinin sayısız türevi farklı yöntemlerle sentezlenmeye çalışılmıştır.

1.1 Alkaloitler

1.1.1 Alkaloitlerin Tanımı ve Özellikleri

Alkaloitler genellikle bitkilerden izole edilen, yapısında azot temelli bir hetero atom içeren, bununla birlikte karmaşık molekül yapılarına ve önemli farmakolojik aktifliğe sahip doğal bileşiklerdir (Pelletier, 1970).

Birçoğu halen gizemini koruyan bu bileşikler bitkilerin tohum, kök, gövde ve yapraklarında bulunur. Her birinin farklı fizyolojik etkileri vardır.

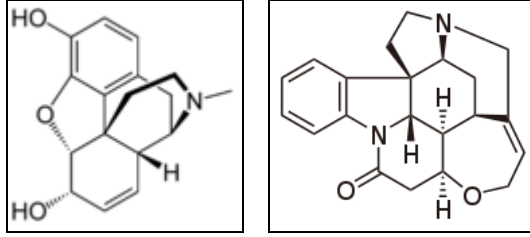
19. yüzyıl başlarına kadar alkaloitlerin izolasyonu ve analizi gerçekleştirilememiştir. Kromatografi ve kütle spektroskopisi gibi analitik ayırma tekniklerinin gelişmesiyle birlikte alkaloitlerin kimyasal yapıları aydınlatılabilmıştır. İlk alkaloitlerin izole edilmesinden bu yana binlerce alkaloit tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır.

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

Bitkilerin neden alkaloit ürettikleri konusu tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunun için çeşitli teoriler vardır. Bir öneriye göre, bitkideki metabolik reaksiyonların yan ürünleri olarak ortaya çıkmaktadırlar. Ayrıca alkaloitlerin böcek ve hayvanlara karşı savunma amaçlı salgılandığı düşünülmektedir. Bitkilerin sıkça kullandığı bir kimyasal deposu olarak tanımlanırlar. Büyük olasılıkla bütün bu teorilerin geçerlilikleri vardır.

Alkaloit olarak bir bileşik kimyasal, farmakolojik ve bitkisel özelliklerine göre sınıflandırılır.

Morfin(opium poppy), nikotin (tobacco), kinin (cinchona ark) ve strikinin (strychnos nux-vomica) buna örnektir.



Şekil 1.1 Morfin ve strikinin

1.1.2 Alkaloitlerin Tarihsel Gelişimi

Alkaloitler tarihsel süreç boyunca insanlığın kültürel, ekonomik, ticari, askeri, dini, siyasi ve hemen her yönden etkilenmesine neden olmuştur. İlk çağlardan itibaren hastalıkların tedavisinde bitkisel ilaçlar olarak, kabileler arasındaki savaşlarda, avcılıkta zehirli oklar ve toksik silahlar olarak, ticarete takas edilecek mal olarak kullanılmışlardır.

Tarih boyunca insanlar alkaloitlerin fizyolojik etkilerinden yararlanmışlardır. Yunan filozof Sokrates M.Ö 399 yılında koniin içeren baldıran otundan zehirlenerek ölmüştür. 1040 yılında İskoçya kralı I.Duncan *Atropa belladonna* bitkisinin zehiri olan atropinden ölmüştür. 17. yüzyılda Avrupa’da ortaya çıkan sıtma salgını 1633’ de Kuzey Afrika’dan getirilen kınakına bitkisinin kabuğuyla tedavi edilmiştir ve adı Katolik ilacı olarak (Jesuit ilacı) yayılmıştır. Alkaloit kimyasının başlangıcı, ilk olarak 1805 yılında bir eczacı asistanı olan Friedrich Sertüner ‘in morfini izole etmesiyle başlamıştır (Pelletier, 1970). 1810 yılında Gomes’ in bir alkoliği kınakına bitkisinin kabuğu ile tedavi etmesi üzerine; 1820 yılında P.J.Pelletier ve J.B Chaventou kınakına bitkisinden kinin ve sinkonin alkaloitlerini Sertüner’in yöntemiyle izole etmeyi başarmışlar ve devam eden çalışmalarında iki düzineden fazla alkaloiti izole etmişlerdir.

1827’de çaydan tein, 1828’de ise tütünden oldukça zehirli bir madde olan nikotin izole edilmiştir. 1829’da daha sonra çığır açacak olan aspirinin ham maddesi

salisinin izolesi gerçekleştirilmiştir. 1832’de günümüzde hala ağrı kesici ve öksürük giderici ilaçların temel bileşiği olan kodeinin izolesi gerçekleştirilmiştir. 1860 yılında Alman kimyager Albert Niemann kokaini koka bitkisinin yapraklarında izole etmeyi başarmıştır. 1887’de amfetamin ilk defa sentezlenmiştir.

Yüzyıllar boyunca bilinmesine ve kullanılmalarına rağmen alkaloitlerin izole edilmesi ve alkaloit kimyasının oluşması 19. yüzyılı bulmuştur. Analiz edilmeleri ve saflaştırma işlemleri ise kromatografik yöntemlerin, IR, NMR ve kütle spektroskopisi gibi analiz tekniklerinin gelişmesi ile 20. yüzyılın ortalarında hız kazanmıştır.

Günümüzde ise alkaloitler özellikle gösterdikleri antitümör ve anti-HIV etkileri başta olmak üzere kanser ilaçlarında, AIDS ilaçlarında, ağrı kesicilerde, pıhtılaşmayı önleyici ve kan basıncını düşürücü ilaçlarda, astım, öksürük ve tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlarda, yatıştırıcılarda ve sinirsel hastalıklarda kullanılan ilaçlarda, medikal uyuşturucularda hemen hemen tüm ilaç sektöründe aktif madde olarak kullanılmaktadır.

1.1.3 Alkaloitlerin Bitkilerden İzolasyonu

En erken izole edilen biyolojik aktiviteye sahip saf bileşiklerin çoğu, izolasyon sürecinin kolaylığı nedeniyle alkaloitlerdir. Bitki dokularında bulunan alkaloitler, yapılarındaki azottan dolayı bazik özellik gösterdiklerinden, ya sulu asit çözeltileriyle muamele edilerek çözünür tuzlara dönüştürülürler yada önce alkolle işleme sokulup sonra yağ, mum ve reçinelerle birlikte çözülüp asitlendirilirler. Alkaloitleri çözeltilerden ayırmak için, genellikle alümina ve silika gibi katıların adsorpsiyon niteliklerinin değişik olmasına dayanan kromatografi metotlarına başvurulur. Ayrıca tuzlarının kristallendirme şartlarının değiştirilmesiyle de alkaloitler birbirinden ayrılabilir.

1.1.4 Alkaloitlerin Farmakolojik Etkileri

Alkaloitler, tedavi amaçlı kullanılan en etkin bitkisel kökenli maddeler sınıfına girer. Bu maddeler, doğrudan sinir sistemini etkiler (Battersby, 1961). Bazıları salgı sistemini uyarırken, bazıları da *uterus* ve *intestinum* kaslarının kasılmalarını destekler. İlaç bilimciler, elde edilen sentetik alkaloitlerde faydalı özelliklerin devam ettirilmesi ve istenmeyen özelliklerin bertaraf edilmesi amacıyla yönelik çalışmalar yapmaktadırlar. Alkaloit içerikli ve çok etkili bitkilerin önemli bir bölümü ancak uzmanlarca kullanılabilir, konuya yabancı olanlarca kullanılmaları tehlikelidir; çünkü onlar çok etkili zehirlerdir. Ancak bir laboratuvar ortamında kullanıma elverişli hale getirildikten sonra iyileştirici etkilerinden rahatlıkla yararlanılabilir.

Alkaloitlerin çoğu, büyük ve küçükbaş hayvanlar ile insanda zehirlenmelere yol açar. Örneğin *Cotalaria* ve *Heliaoropium* türlerinde bulunan bir alkaloit sürekli alındığında karaciğer sirozuna neden olur. Çavdarmahmuzu olarak bilinen ve tahıl tohumlarında rastlanan bir tür mantarın ürettiği alkaloit, ergotizm hastalığının nedenidir.

Cezayir menekşesinde bulunan vinzamin alkaloiti, beynin daha fazla kan ve oksijenle beslenmesini sağlar. Şahtere otunun içerdiği fumarin alkaloiti ise safra

salgılarını düzenler. Kinidin alkaloitlerinden kinkona, kalp atışlarını düzenleyen bir kalp uyarıcısıdır. Nikotin, sitisin ve koniin ise solunum uyarıcı olarak kullanılır.

Ancak baldırandan elde edilen ve zehirli olan koniin fazla kullanıldığında teneffüs yollarını felç ederek ölüme yol açar. Uygun dozda verilen atropin de solunum uyarıcı bir alkaloittir, ancak beyinde yan etkilerinin olduğu ifade edilmektedir. Kan damarlarını büzücü etkisi olan alkaloitlerden ergonovin, doğumdan sonra dölyatağı kanamalarını azaltmak için kullanılır. Efedrin bilhassa nezle, soğuk algınlığı, saman nezlesi ve bronşiyal astım gibi hastalıklarda çok sık kullanılan ilaçların bileşiminde bulunur.

Alkaloitlerin alınma miktarları da önemlidir. Az miktarı ilaç olarak fayda sağlayan alkaloitlerin çoğunun aşırı miktarları öldürücüdür. Mesela strikninin az miktarı solunum ve dolaşım sistemleri üzerinde uyarıcı etki gösterip kişiye ferahlık sağlarken, çok miktarı solunum felci ve dolayısıyla ölüme sebep olur.

1.1.5 Alkaloitlerin Sınıflandırılması

Alkaloitlerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmasında, bileşiklerindeki halkalar ve bunlara bağlı gruplar göz önüne alınır. En basitleri, bir azot ile dört karbon atomundan oluşan beş üyeli pirol halkasının türevi olan bileşiklerdir. Daha karmaşık yapılar, halka sistemlerine, sayısına ve moleküldeki azot atomlarının sayısına göre önemli değişiklikler gösterir (Pelletier, 1970).

Alkaloitler, çeşitliliği ve geniş dağılımları nedeniyle, zaman içinde gelişerek oturan bu systemsiz gruplandırma ile tanımlanır olmuşlardır.

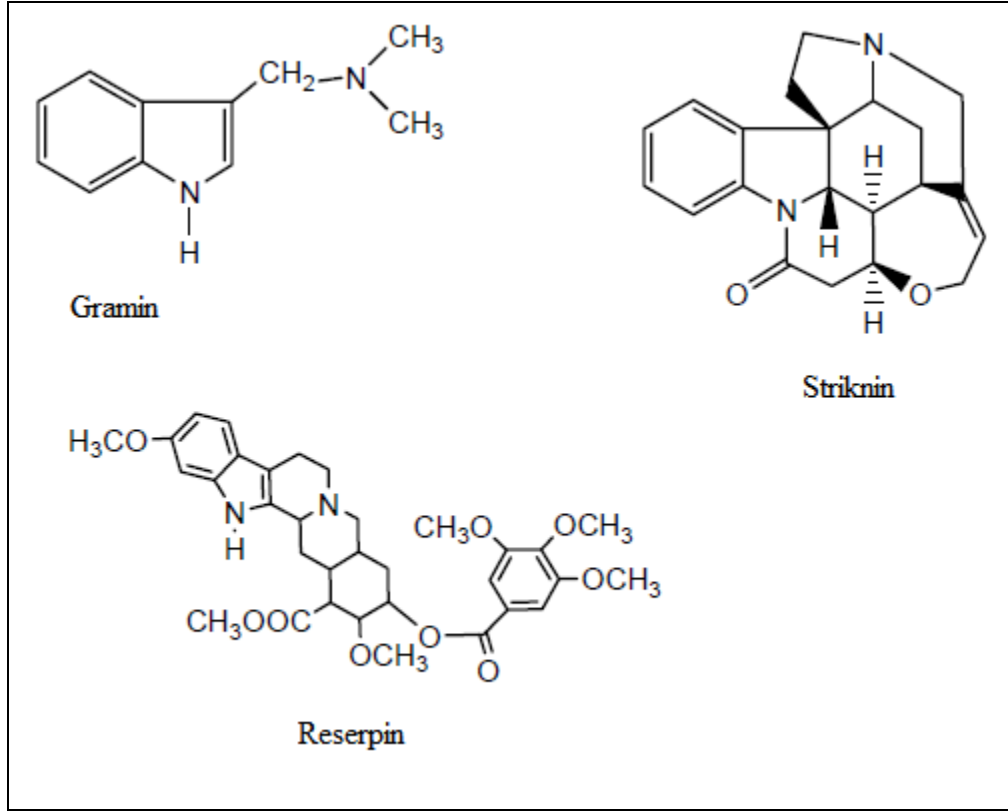
- Benzodiyazepinler
- β – Laktamlar
- Ergot alkaloitleri
- Piperidin ve pirolidin alkaloitleri
- İzokinolin grubu alkaloitler

- Mesembrin alkaloidleri
- Kinolin grubu alkaloidler
- İpekak alkaloidleri
- İndol alkaloidleri

1.2 İndol Alkaloidleri

Triptofan molekülünden türeyen gramin bazının öncü madde olduğu bu alkaloidler, genellikle 2 halkalı indol grubu içerirler. Bunlar nispeten basit yapıları graminde oldukça karmaşık yapıları striknin ve reserpine kadar değişir. Gramin, klorofil taşımayan arpa yapraklarından elde edilebilir. Striknin, çok acı, oldukça zehirli bir bileşiktir ve *Strychnos nux-vocima* tohumlarından çıkarılır. Striknin, merkezi sinir sistemini uyarır ve ilaç olarak düşük dozda merkezi sinir sistemi depresyonlarında kullanılmaktadır. Reserpin, yerel tıpta yüzyıllardır yılan kökünden (*Rauwolfia serpentina*) elde edilir ve tıpta yatıştırıcı ve kan basıncını düşürmede kullanılmaktadır (Şekil 1.2).

İndol alkaloidleri kendi arasında yapılarına göre; harman, elliptisin, sarpagin, aspidosperma, striknos, ibogomin, eburnamin, rauvalfa tipi şeklinde sınıflandırılır (Pelletier, 1970).



Şekil 1.2 Bazı önemli indol alkaloitleri

1.2.1 Elliptisin Alkaloitleri

Tetrasiklik yapıdaki pridokarbazol alkaloitlerinin elliptisin, reserpin gibi farmakolojik etki gösteren çok çeşitli türevleri bulunmaktadır.

Elliptisin tipi alkaloitlerin en önemlileri elliptisin ve olivasindir. Elliptisin tipi alkaloitler *Ochrosia elliptica* adı verilen, yaprak dökmeyen ve tropik bölgelerde yetişen bitkiden izole edilir.



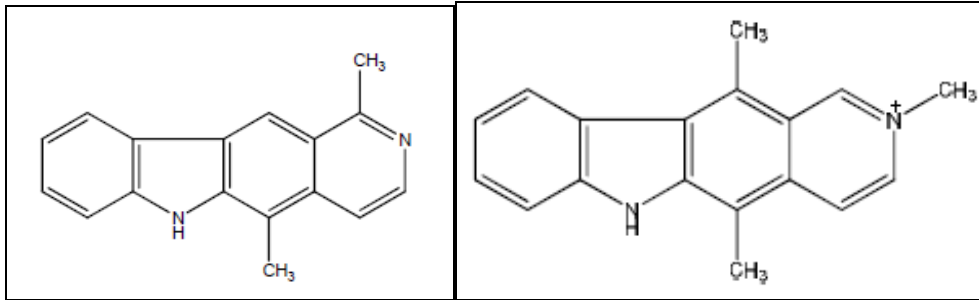
Şekil 1.3 *Ochrosia elliptica*

Ochrosia elliptica Avusturalya, Madagaskar ve Hawaii gibi daha birçok Pasifik adalarında bulunmaktadır. Elliptisin ve türevlerinin antitümör aktiflikleri ortaya çıktıktan sonra bu bileşiklerin sentezi oldukça önem kazanmıştır.

Bu bileşik öncelikle *Ochrosia elliptica*'dan ekstraksiyon, kromatografi gibi yöntemlerle izole edilmiş fakat verim çok düşük olmuştur. Elliptisin % 0,004 , metoksi elliptisin % 0,007 verimlerde elde edilmiştir (Goodwin ve diğer., 1959).

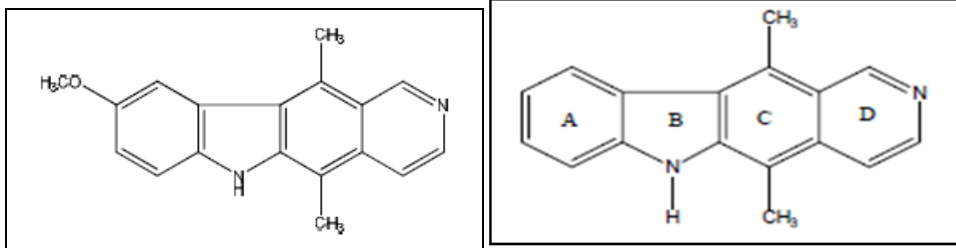
Elde edilen düşük verimler sonucu elliptisinin laboratuvar sentezi önem kazanmıştır. Çeşitli sentetik çalışmalar farklı yollardan elliptisin sentezlerini ortaya çıkartmıştır.

Elliptisin alkaloidinin izole edilmesinin ardından elliptisin türevleri *Apocynaceae* familyasına ait *Aspidosperma*, *Tabernaemontana* ve *Strychnos* gibi cinslerinden izole edilmiştir. Elliptisin türü alkaloidlerin en önemli türevleri elliptisin, olivasin, 9-metoksielliptisin ve elliptisinyum türevleridir.



Olivasin

Elliptisinyum tuzu



9-metoksi elliptisin

Elliptisin

Şekil 1.4 Bazı önemli elliptisin tipi alkaloidler

1.2.1.1 Elliptisin ve Türevlerinin Antitümör Aktifliği

Bitkisel bir alkaloid olan elliptisin ve türevleriyle ilgilenilmesinin temel nedeninin antitümör, anti-HIV aktifliği göstererek başta göğüs kanseri olmak üzere böbrek kanseri, beyin tümörleri ve lösemi tedavisinde etkili sonuçlar vermesinin yanı sıra antikanser ajanlar için potansiyel bir risk faktörü olarak görülen gen mutasyonuna neden olmamaları, sınırlı toksik yan etkilere neden olmaları ve kan zehirlenmesi oluşturmamaları olduğu söylenebilir.

Elliptisinin antitümör aktifliğinden ilk olarak 1967'de Avustralyalı bilim adamı Dalton ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda sacroma-180, Adenocarcinoma 755, leukaemia L- 1210 gibi hayvansal tümörlere karşı aktivite göstermesi üzerine bahsedilmiştir (Reinhold ve diğer., 1975; Reinhold ve Bruni, 1976; Lallemand ve diğer., 1978).

1.2.1.2 Elliptisin ve Türevlerinin Antitümör Aktiflik Mekanizmaları

Elliptisin ve diğer iki doğal türevi olan 9-metoksi elliptisin ve olivasin antikanser ilaç olarak aktiflik gösterme potansiyeline sahiptir. Elliptisin ilk olarak 1959'da yeşil yapraklı bir ağaç olan *Ochrosia elliptica Labill.*'den izole edilmiştir fakat biyolojik aktifliği 1967 yılında keşfedilmiştir. Bu tarihten sonra dizaynı, sentezi ve yapı-aktiflik ilişkisi laboratuvar çalışmalarında önem kazanmıştır.

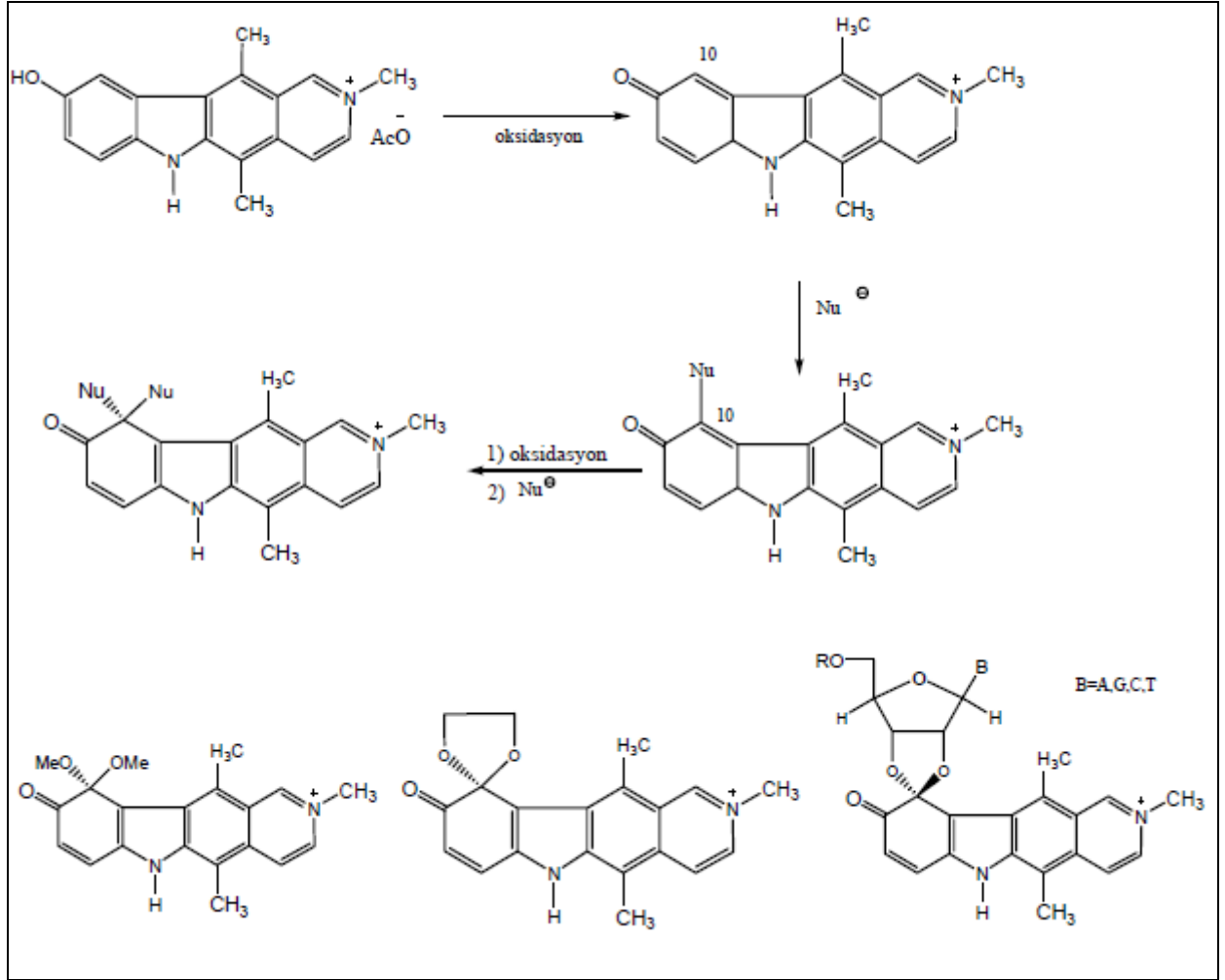
Elliptisin ve türevlerinin sitotoksikite mekanizması ve antikanser aktivitesi karmaşık olmasına rağmen;

- 1) DNA'ya eklenme,
- 2) Topoizomeraz II'nin inhibisyonu,
- 3) Makromoleküllerin kovalent alkilasyonu,
- 4) Sitotoksik serbest radikallerin oluşumu sonucu gelişen DNA kırılmaları şeklinde ön görülmektedir.

Dalton ve çalışma arkadaşları, 1967'de elliptisin ve 9-metoksi elliptisinin antitümör aktifliklerini saptamışlardır. Daha sonra birçok grup tarafından bu prido[4,3-b] karbazol sınıfına ait türevler sentezlenmeye çalışılmıştır. Elliptisin ve türevlerinin DNA'ya olan yüksek ilgisi ve DNA yapısına eklenmeleri, antitümör aktifliklerinden ileri gelmektedir.

Elliptisin ve türevlerinin oksitleyici koşullarda DNA ve RNA gibi yapılarla reaksiyona girerek oluşturdukları yapıların, elliptisin ve türevlerinin 10 pozisyonuna bağlı yapılar olduğu saptanmıştır (Kansal ve Potier, 1986).

9-hidroksi elliptisin veya onun kuaterner amonyum türevi hidrojen peroksit ile kolayca oksitlenerek iminokinon türevlerini oluştururlar. Bu iminokinon türevleri, 10 pozisyonuna eklenebilecek bir çok nükleofil türü için (aminoasitler, tiol türevleri, alkoller, aminler, nükleozidler...) mükemmel elektrofillerdir. Bunlardan biri de ribonükleozidlerdir. Bunun için, 9-hidroksi elliptisin kolayca oksitlenerek imino kinona dönüşür. İminokinon nükleofilik eklenme ve protonun yer değiştirmesiyle tekrar fenolik türeve dönüşür. Yapı tekrar oksitlenerek oluşan yeni iminokinon türevine ikinci nükleofilik eklenme sonucu yeni ürünler elde edilir. Glikol eklenmesi durumu oldukça ilgi çekicidir. Çünkü cis 1,2- glikol grubu, RNA'yı oluşturan nükleozid ve ribonükleozidlerin riboz biriminde bulunur.

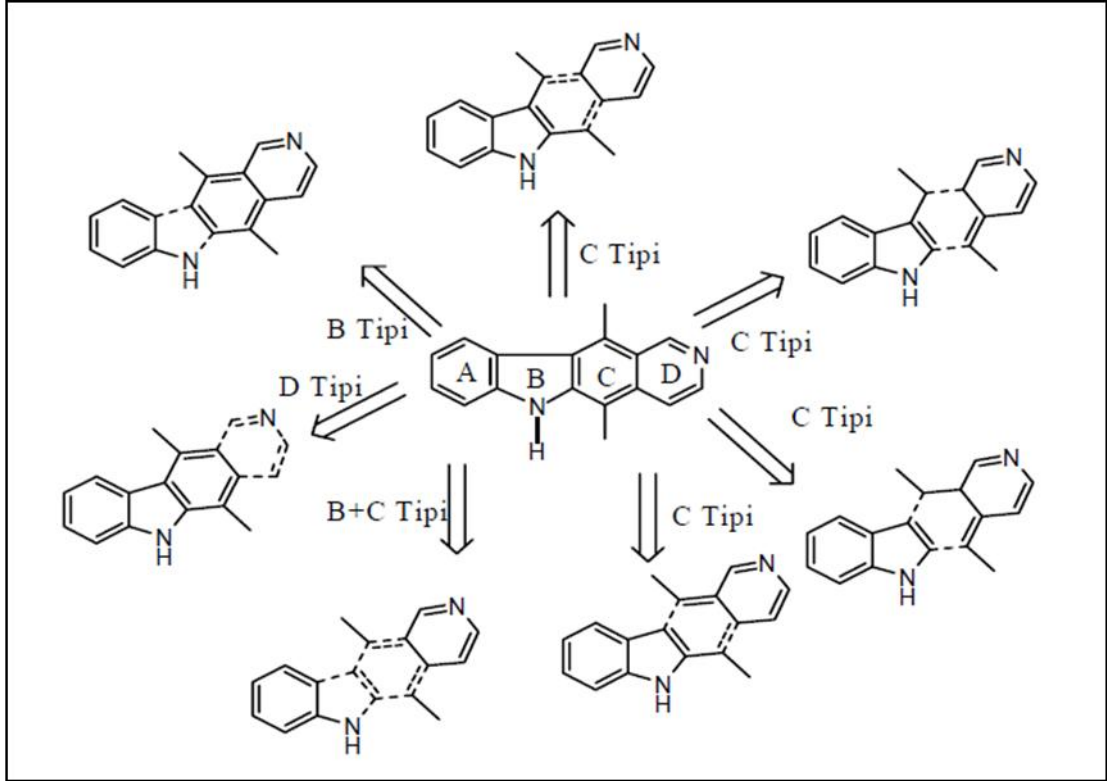


Şekil 1.5 Elliptisin ve türevlerinin aktiflik mekanizması ile ilgili görüşler

1.2.1.3 Elliptisin ve Türevlerinin Sentezi

Elliptisin, önce *Ochrosia elliptica* (Goodwin ve diğer., 1959) daha sonrada *Ochrosia acuminata* ve *Bleekeria vitiensis* (Suffness ve Dauros, 1980) bitkilerinden izole edilmiş doğal bir alkaloidtir. *Ochrosia elliptica* bitkisinden ekstraksiyon ve kromatografi yöntemleriyle elde edilen elliptisinin verimi %0,004 ve metoksi elliptisinin verimi %0,007 olduğundan (Goodwin ve diğer, 1959), elliptisin ve türevlerinin sentetik olarak elde edilmesi yoluna gidilmiştir.

6-*H*-prido[4,3-*b*]karbazol sisteminin sentezinde en son kapanan halkaya göre 4 tip sınıflandırma söz konusudur (B, C, B+C ve D tipi).



Şekil 1.6 Elliptisin halka oluşumuna dayalı sentez tipleri

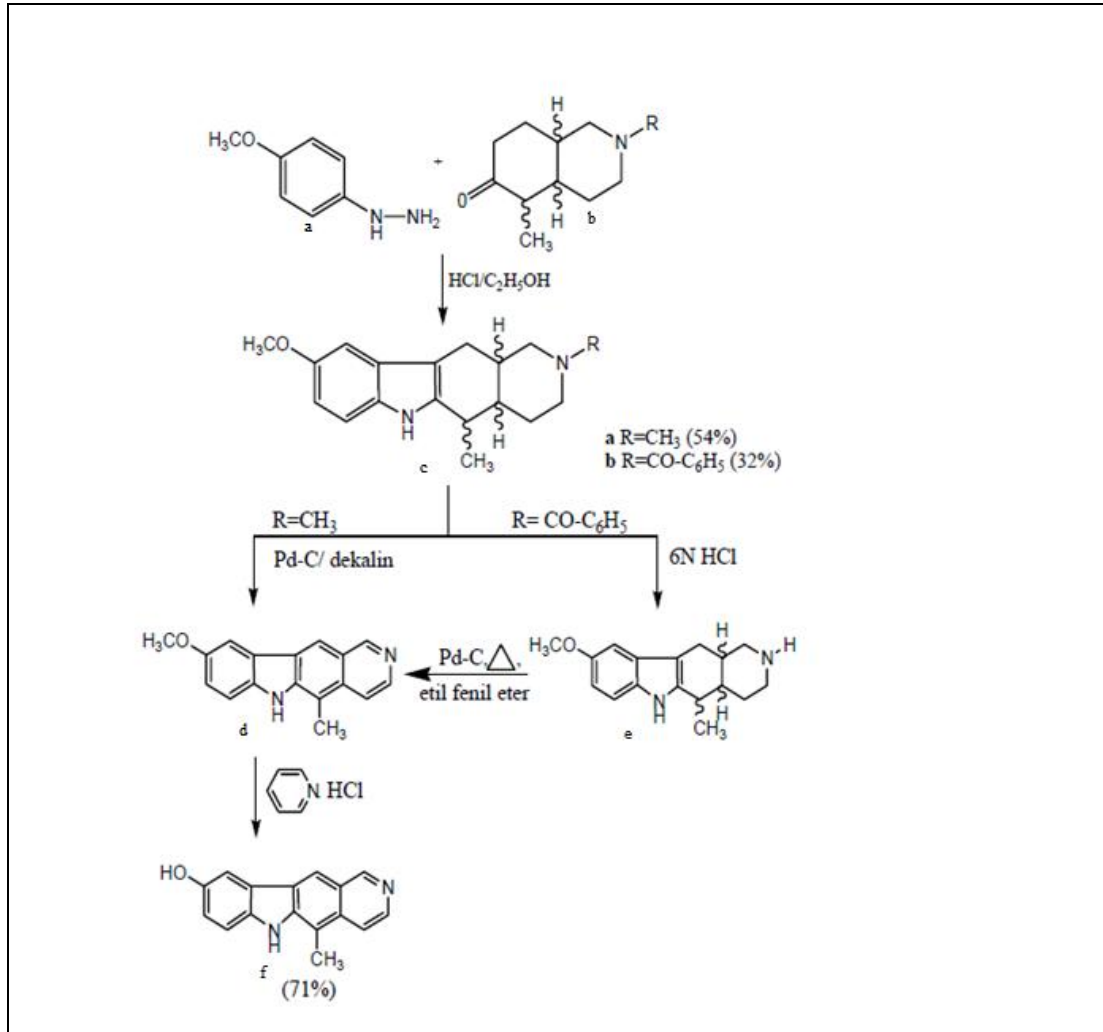
B tipi sentezde, aril hidrazonların Fischer halkalanması, diarilamin ve türevlerinin oksidatif halkalanması, vic-triazollerin termal veya fotokimyasal halkalanmasından yararlanır.

C tipi yaklaşımlar, genel olarak 2 grupta incelenebilir.

- 1) İndolil piridil metan ve süstitüe olefinlerin termal ve fotokimyasal halkalanması
- 2)İndol halkasında bulunan uygun bir elektrofilik veya nükleofilik merkez vasıtasıyla sağlanan halka kapanmaları.

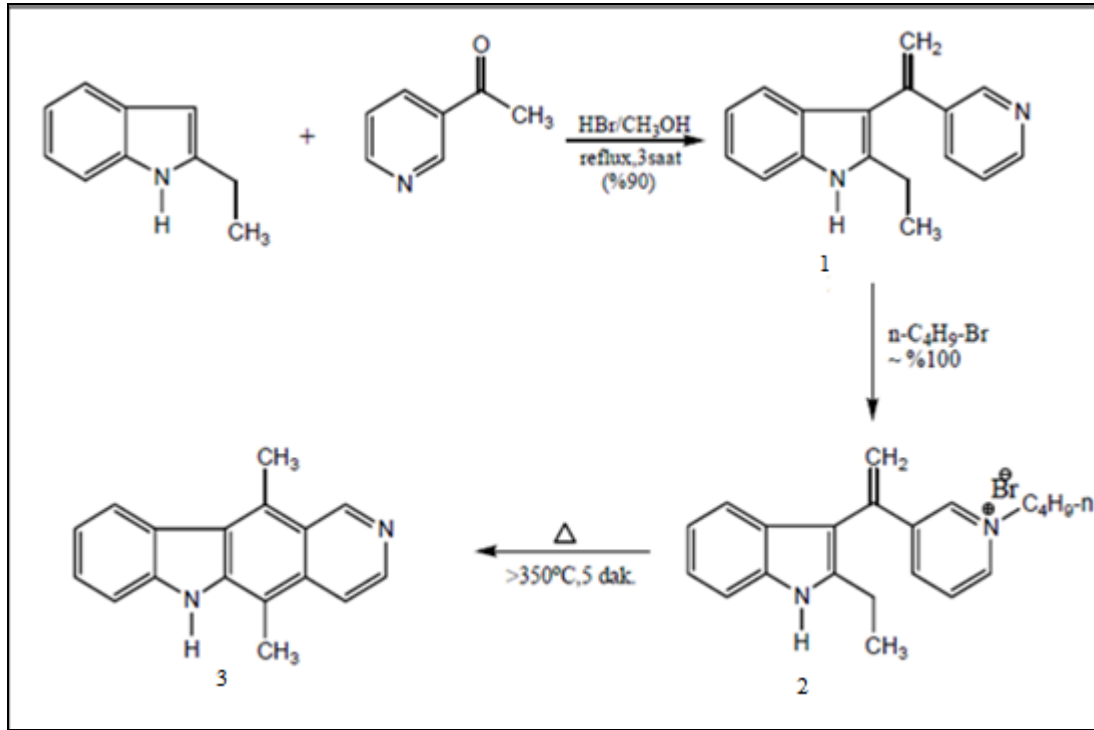
D tipi sentez, karbazolün 2- veya 3- pozisyonunda bulunan uygun bir süstitüentin Bischler-Napieralski veya Pomeranz-Fritsch reaksiyonu ile piridin halkasının tamamlanmasına dayanır.

1.2.1.3.1 B Tipi Sentez. Gouyette ve çalışma grubu, Stillwell ve Woodward 'ın sentez planını modifiye ederek, 11- demetil türevleri (d) ve (f)'yi elde etmişlerdir (Gouyette, 1980). Bunun için 4-metoksi fenil hidrazinle cis- ve trans- oktahidroizo kinolonların doymuş etanol / HCl çözeltisinde Borsche – Drechsel halkalanması sonucu tetrahidrokarbazol (c) elde edilmiştir. (c-b)'nin N- debenzoilasyonunu, Pd-C ile aromatikleştirme izlemiştir ve % 10 un üzerinde bir verimle (d) elde edilmiştir. (c-a)'nın N- dealkilasyonu ve Pd-C ile dehidrojenasyonu sonunda da yine % 10 'un üzerinde bir verimle (d) elde edilmiştir. Metoksi türevlerinin (d), piridinyum klorür ile demetilasyonu sonucunda iyi bir verimle 9- hidroksi-11-demetil elliptisin (f) elde edilmiştir.



Şekil 1.7 B Tipi sentez planı

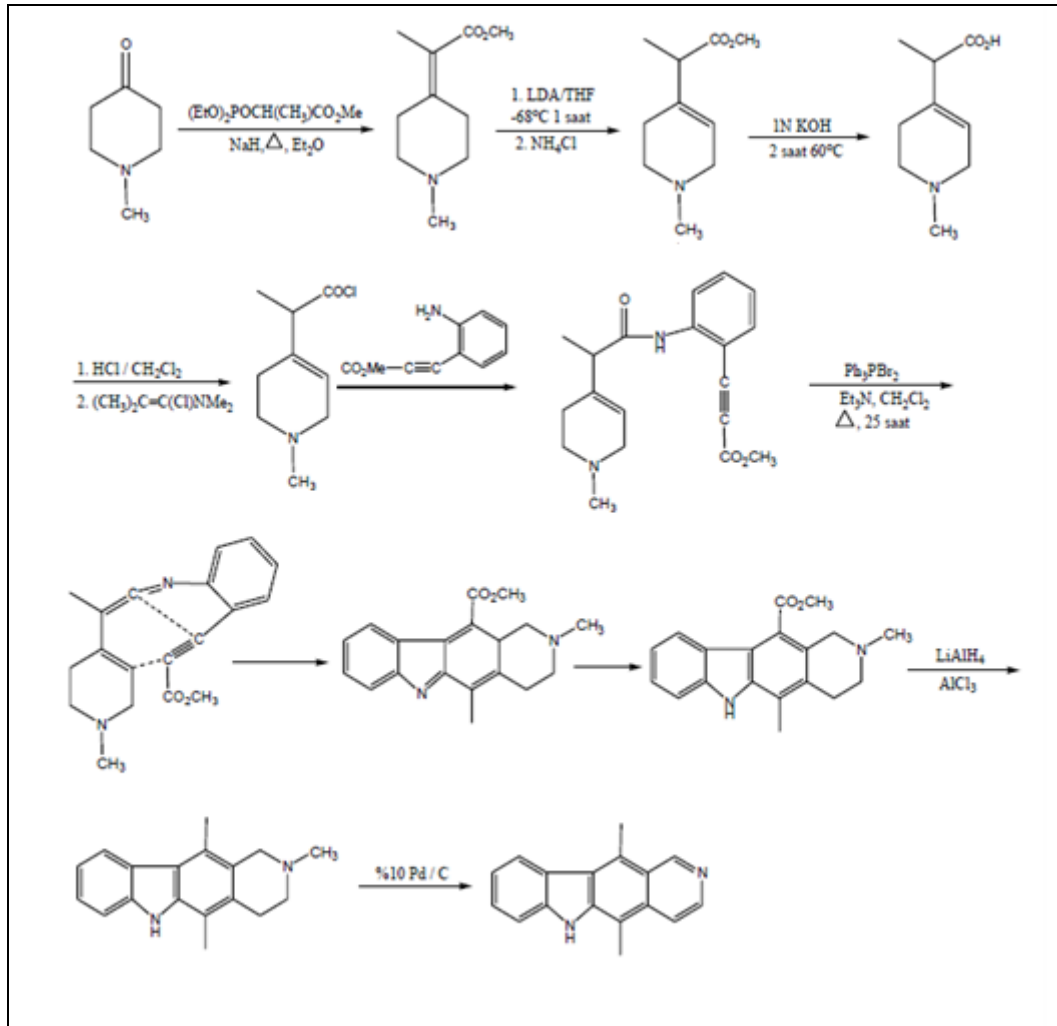
1.2.1.3.2 C Tipi Sentez. Woodward'ın orijinal sentez yaklaşımı, Bergman tarafından geliştirilerek elliptisinin C tipi sentezi gerçekleştirilmiştir. 2-etil indolün 3-asetil piridin ile HBr/CH₃OH karışımında 3 saat geri soğutucu altında kaynatılması sonucu %90 verimle 1 bileşiği elde edilmiş, bu bileşiğin piridin halkasının N-alkilasyonundan 2 tuzu elde edilmiştir. 2 bileşiğinin hızlı ısıtılması sonucu %72 verimle elliptisin oluşmuştur.



Şekil 1.8 C Tipi sentez

1.2.1.3.3 B+C Tipi Sentez. Differding ve Ghosez yaptıkları çalışmada, piperidon bileşiğinden Emmons-Wadsworth reaksiyonu ile doymamış ester bileşiğini elde etmişlerdir. Bu ester bileşiği, tetrahidro piperidin ara bileşiği üzerinden ayrılma ve sabunlaşma reaksiyonu ile karboksilik asit bileşiğine dönüştürüldükten sonra asit klorür elde edilmiştir. Asit klorür bileşiği ile anilin türevinin açillenmesi ile amit bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra trifenilfosfindibrom ile vinil-keten-imin yapısı oluşturulmuştur. Vinil-ketenimin yapısından molekül içi Diels-Alder tepkimesi ile tetrasiklik yapı oluşmuştur. Tetrasiklik yapısındaki bileşiğin keto-enol tautomerisi sonucu oluşan bileşiğin indirgemesi ile tetrahidro elliptisin bileşiği elde edilmiştir.

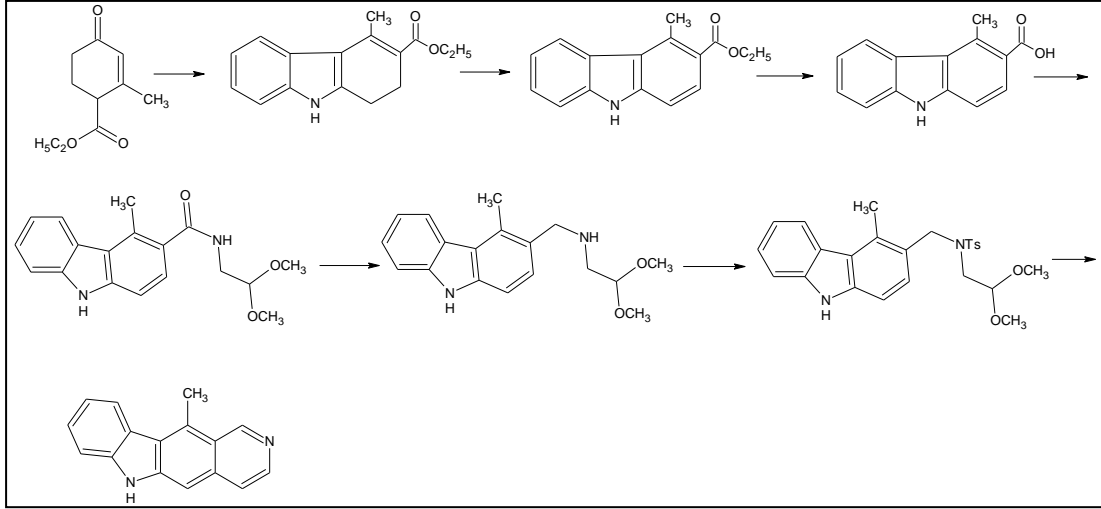
Tetrahidro elliptisin bileşiğinin aromatikleştirilmesi sonucu elliptisin, %5,4 verimle elde edilmiştir (Differding ve Ghosez, 1985).



Şekil 1.9 B+C Tipi sentez

1.2.1.3.4 D Tipi Sentez. D halkası oluşumuna yönelik yapılan çalışmalardan bir tanesi de 5-demetil elliptisin sentezidir. Bu çalışmada başlangı bileşiği olarak Hagemann esteri kullanılmıştır. Bu bileşiğin fenilhidrazin hidroklorür ile reaksiyonu sonucu etil tetrahidro-4-metilkarbazol-3-karboksilat bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşiğin Pd/C ile aromatikleştirilmesi sonucu etil dihidro-4-metil karbazol-3-karboksilat elde edilmiştir. Bu bileşiğin potasyum hidroksit ile hidrolizi sonucu 4-metil-9H-karbazol-3-karboksilik asit elde edilmiştir. Bu bileşiğinin 2-aminoasetaldehit dimetilasetal ile reaksiyonu sonucu 3-[N-(2,2-dimetoksietil)]-4-metil-9H-karbazol-3-karboksamit, onun lityum alüminyum hidrür ile indirgenmesi sonucu 3-[N-(2,2-dimetoksietil)aminometil]-4-metilkarbazol elde edilmiştir. Elde

edilen bileşik p-toluen sülfonil klorür yardımıyla tosillenerek 3-[N-(2,2-dimetoksietil)-N-tosilaminometil]-4-metilkarbazol bileşiği elde edilmiştir. Son basamakta 3-[N-(2,2-dimetoksietil)-N-tosilaminometil]-4-metilkarbazol bileşiğinin HCl ile kaynatılması sonucu D halka oluşumu sağlanmış ve 11-metil-6H-prido[4,3-b]karbazol (5-demetil elliptisin) % 5 toplam verimle elde edilmiştir (Ergün, 1998).



Şekil 1.10 D Tipi sentez

1.2.2 Karbazol Alkaloitleri

Karbazol ilk olarak Graebe ve Glazer tarafından 1872 yılında kömür katranından izole edilmiştir. 1965 yılında Chakraborty ve arkadaşları *Murraya koenigii*'den murrayanın izolasyonunu başarmış ve bunun antibiyotik özelliklerini tanımlamışlardır. Murrayanın izole edilen ilk doğal karbazol alkaloiti olarak tanımlanmıştır. Bu zamandan sonra karbazol alkaloitlerinin ilgi çekici yapısal özellikleri ve biyolojik faaliyetleri birçok kimyager ve biyologların dikkatini bu yöne çekmiştir.

Birçok karbazol alkaloiti Turunçgiller ailesinin *Murraya*, *Glycosmis* ve *Clausena* cinslerinden izole edilmiştir. *Murraya* cinsi zengin karbazol alkaloit kaynağı olarak bilinir. Mavi-yeşil alg olan *Hyella caespitosa*, *Aspergillus* türleri, *Actinomadura* türleri ve *Didemnum granatum* diğer önemli karbazol kaynaklarıdır.

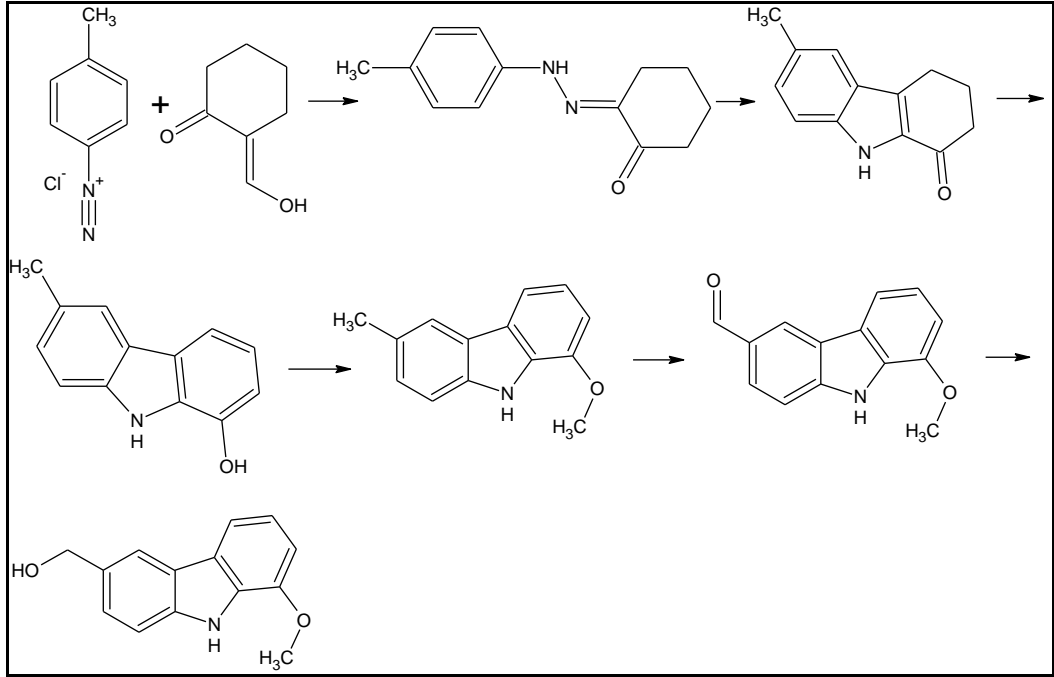
Karbazol alkaloidleri türevlerinin oluşumu hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. İzole edilen karbazol alkaloidlerinin yapısal özellikleri hakkında yapılan karşılaştırmalar en çok biyosentezde önemli bir anahtar bileşik olan 3-metil karbazol sayesinde yapılmıştır. Öte yandan 2-metil karbazol trisiklik karbazollerin izolasyonu için biyogenetik öncülük teşkil eder. Birçok durumda karbazol çekirdeği açık bir doğal biyogenetik öncü değildir.

1.2.2.1 Karbazol Alkaloidlerinin Antitümör Aktifliği

Karbazol alkaloidlerinin antitümör aktifliği hakkında yapılan bir çalışmada farklı karbazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu türevlerden okside edilmemiş türev olan 9-formil-3 metil karbazolün farelerde melanoma B16 ve adrimycin dirençli P388 lösemi hücrelerine karşı zayıf sitotoksikite gösterdiği saptanmıştır. 9-hidroksi pozisyonuna sahip türevlerin ise farelerde incelendiğinde yüksek antitümör aktifliği gösterdiği ifade edilmiştir. (Guillanneau ve diğer, 1999)

1.2.2.2 Karbazol Alkaloidlerinin Sentezi

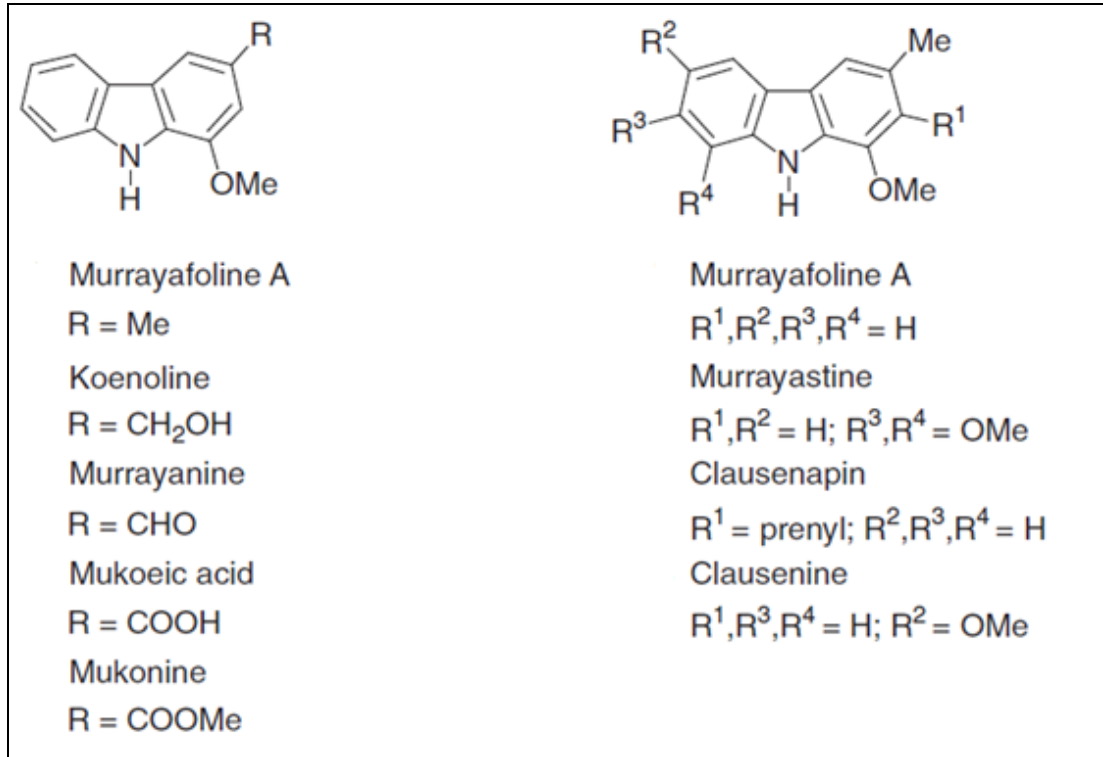
Chakraborty ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada karbazol alkaloid türevlerinden olan mukolidin ve mukolin'in sentezlerini başarmışlardır. Bu sentez Fischer indol reaksiyonu ile başlamıştır. Toluendiazonyum klorür ve 2-hidroksimetliensikloheksanon reaksiyonu sonucu 1-oksetetrahidrokarbazol oluşmuştur. Pd/C varlığında 180 °C'de su çıkışı ile aromatikleşme sağlanmış ve son basamakta DDQ oksidasyonu ile mukolidin elde edilmiştir. NaBH₄ kullanılarak mukolidin mukoline dönüştürülmüştür.



Şekil 1.11 (8-metoksi-9H-karbazol-3-il)methanol'un toplam sentezi

1.2.3 Murraya Alkaloitleri

Güney Asya'da yetişen Turunçgiller ailesine ait Murraya bitkisinden izole edilen 1-oksijenli alkaloitlerin en önemlilerindedir. Bu ağacın kabuk ve yapraklarından izole edilen özütler lokal anesteziye, ödem, romatizma, egzama tedavisinde kullanılmaktadır. Murrayafolin A, Tayvan'da toplanan *M. Euchrestifolia* bitkisinin etanolik kök kabuğundan izole edilmiştir. Son zamanlarda Cuong ve arkadaşları Kuzey Vietnam'da toplanan *Glycosmis stenocarpa* Guillaumin bitkisinden aynı alkaloiti izole etmişlerdir.



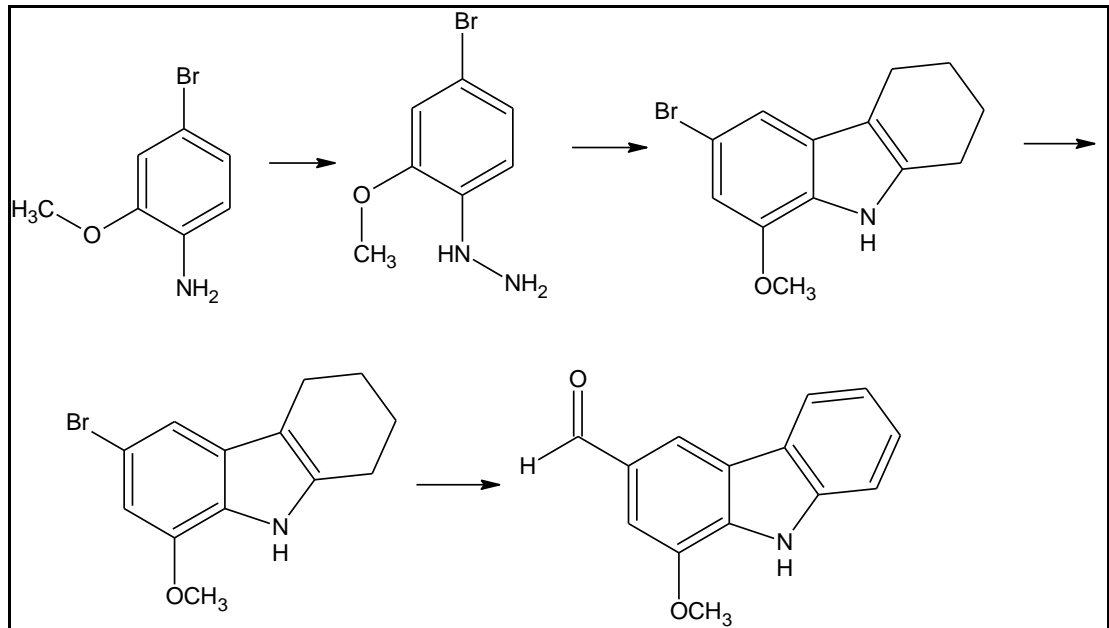
Şekil 1.12 Bazı önemli murraya alkaloidleri

1.2.3.1 Murraya Alkaloidlerinin Antitümör Aktifliği

Yapılan bir çalışmada murraya koenigii bitkisinden izole edilen 10 çeşit murraya alkaloidinin insan lösemi hücre hattı HL-60 üzerindeki büyüme etkisi incelenmiştir. Üç murraya alkaloidi mahanine, pyrayafoline-D ve murrayafolin alkaloidleri HL-60 hücrelerine karşı önemli sitotoksikite göstermiştir. Çekirdek ve kromatinleri ayrılan apoptotik hücrelerin bu üç alkaloid ile tedavisi sonucu zamana karşı boyanma hızının artışta olduğu gözlenmiştir. Ayrıca her alkaloid mitokondrial membran potansiyelinin kaybına sebep olmuştur.

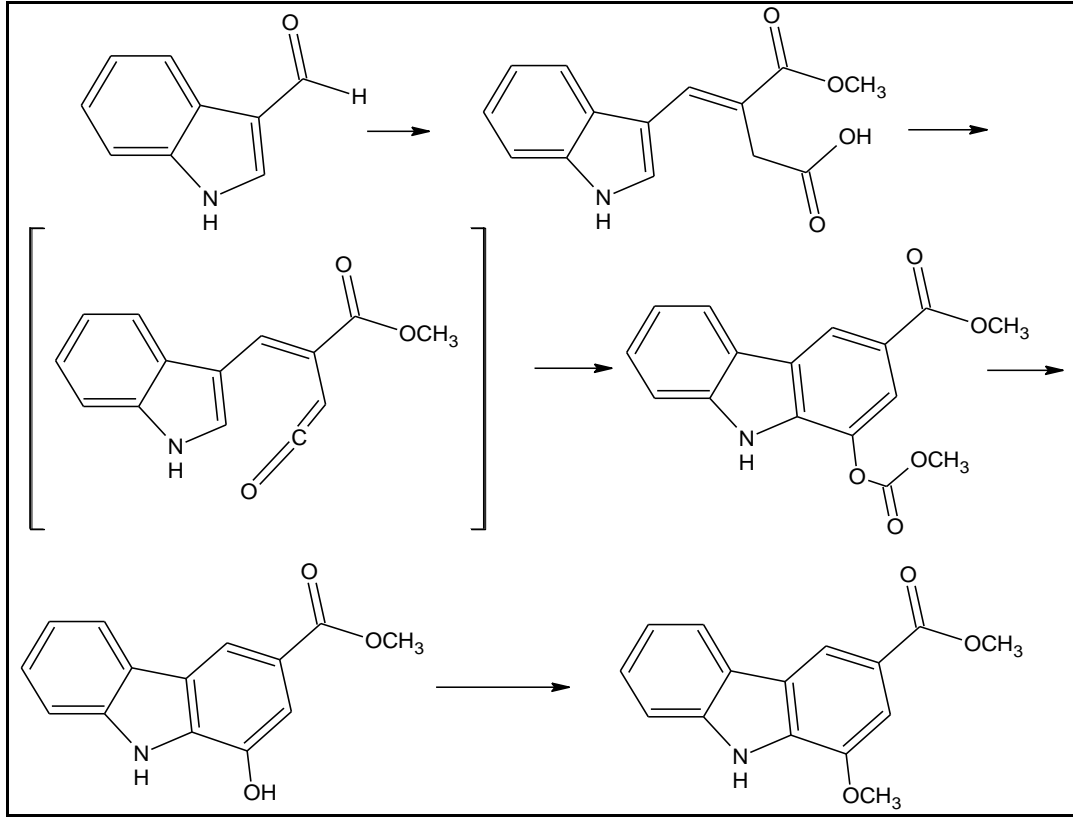
1.2.3.2 Murraya Alkaloitlerinin Sentezi

Crum ve Sprague yaptıkları çalışmayla bir Murraya alkaloiti olan Murrayanin'in toplam sentezini gerçekleştirmiştir. Bu sentezde metoksianilin, 4-bromo-2-metoksi fenil hidrazine çevrilir. Bu basamakta diazotlama ve SnCl_2 ile redüksiyon yapılmıştır. Elde edilen bu hidrazin sikloheksanon ile asetik asit varlığında geri soğutucu altında kaynatılarak 3-bromo-1-metoksi-5,6,7,8-tetrahidrokarbazol % 50 verimle sentezlenmiştir. Son basamakta tetrahidrokarbazolün kloranil ile dehidroenasyonu ve N-metil formanilid ile formilasyonu sonucu % 14 verimle Murrayanin sentezlenmiştir.



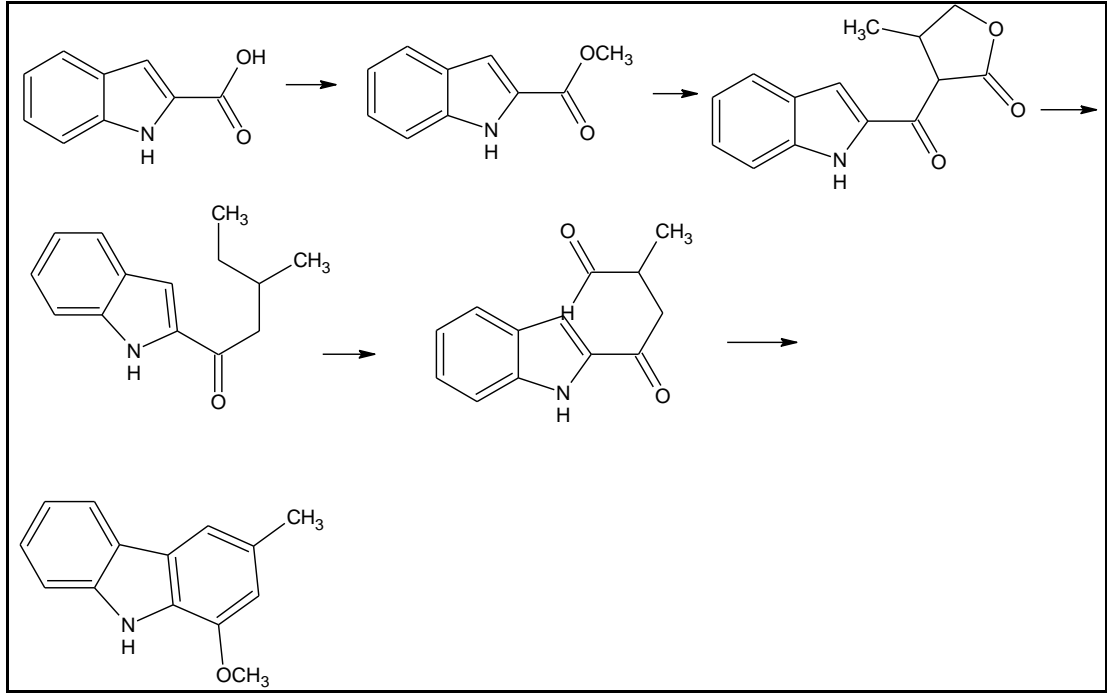
Şekil 1.13 Murrayanin'in toplam sentezi

Brenno ve çalışma grubu 3-formil indol'den başladıkları reaksiyonu dimetil süksinat ve sodyum metoksit kullanarak monoasit oluşturmuşlardır. Anahtar basamak olan halkalama basamağında bir keten ara ürünü oluşturan 1,6 elektrosiklik reaksiyonu gerçekleştirmişlerdir. Monoasit bu anahtar basamakta Stabbe kondenzasyonu ile halkalanır. Tek basamaklık bir reaksiyon ile ürün etil kloroformiyat ve trietilaminle reaksiyon sonucu aromatik türeve dönüştürülmüştür. Aromatik türevin deasetilasyonundan sonra hidroksi türevinin metillenmesi Mukonin'i vermiştir.



Şekil 1.14 Mukonin'in toplam sentezi

Moody ve çalışma grubu indol-2-karboksilik asidi başlangıç maddesi olarak kullanıp 1-oksijenli karbazollerin yeni sentez yolunu belirlemiştir. Bu metodla murrayofolin A'nın sentezi beş basamakta % 25 toplam verimle gerçekleşmiştir. Sentezin anahtar basamağı indol esterleri ile 4-metil bütirolaktondan lakton oluşumu için meydana gelen Claisen kondenzasyonu basamağıdır. Bileşik hidroliz ve dekarboksilasyondan sonra okside edilmiş ve aldehit Lewis asidi varlığında PCC ile halkalanarak murrayofolin A'yı oluşturmuştur.



Şekil 1.15 Murrayanin A'nın toplam sentezi

1.3 Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler

Sentez planları doğrultusunda gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucu sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapılarının aydınlatılabilmesi için çok çeşitli teknikler mevcuttur. FT-IR, ¹H-NMR ve X ışını kırınımı yapı aydınlatmada kullanılan etkin yöntemlerden bazılarıdır.

1.3.1 Fourier Transform Infrared(FT-IR) Spektroskopisi

İnfrared (IR) spektroskopisi değişik fonksiyonel grupların bulunup bulunmadığının belirlenmesinde kullanılır. IR spektroskopisi moleküllerin yada atomların elektromanyetik ışınla etkileşmesine dayanır.

İnfrared spektrometresi bir IR ışın demetini örnek içinden geçirerek ve örnekten çıkan ışını bir karşılaştırma ışınıyla karşılaştırılarak çalışır. Spektrometre, sonuçları absorbansa karşılık frekans yada dalga boyu olarak gösteren bir grafik olarak çizer.

Bir IR soğurma bandının (ya da pikin) yeri cm⁻¹ olarak ölçülen ve frekans ile ilgili birim cinsinden olan dalga sayısı (ν̄) yada mikrometre olarak ölçülen dalga boyuyla (λ) belirtilir. Dalga sayısı ışın demetinin her santimetresinde dalganın titreşim sayısıdır ve dalga boyu bu titreşimlerin iki tepesi arası uzaklıktır.

Buna göre ;

$$\bar{\nu} = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \quad \text{şeklinde ifade edilir.}$$

Burada; ν̄ = cm⁻¹ cinsinden absorpsiyon pikin dalga sayısı

k = metre başına Newton (N/m) cinsinden bağın kuvvet sabiti

c = cm/sn cinsinden ışık hızı

μ = kilogram cinsinden indirgenmiş kütedir.

1.3.2 Nükleer Manyetik Rezonans(NMR) Spektroskopisi

Nükleer manyetik rezonans(NMR) spektroskopisi, moleküllerdeki atomların elektromanyetik ışımının belli bir bölgesini soğurmaları olayının gözlenmesine dayanır. Mor ötesi ve kırmızı ötesi spektrumları, moleküllerin, sırasıyla mor ötesi ve kırmızı ötesi ışımalarını soğurarak elektronik ve titreşme düzeylerinin uyarılmasıyla ortaya çıktığı gibi, NMR spektrumları da bazı atom çekirdekleri tarafından elektromanyetik ışımının radyo dalgaları bölgesinin soğurulması sonucu ortaya çıkar. Hem atom numaraları ve hem de atom kütle numaraları çift olanlar hariç bütün atom çekirdekleri, küçük bir mıknatıs olarak davranırlar, yani manyetik momentleri vardır. Manyetik alan yokluğunda çekirdekler yani manyetik momentleri her yönde yönelirler. Güçlü bir manyetik alanda ise çekirdekler alanla aynı veya zıt yönde yönelirler; bu yönelmeler, sırasıyla düşük ve yüksek enerji düzeylerine karşılık gelirler. Düşük enerji düzeyinde bulunan çekirdeklerin sayısı, yüksek enerji düzeyinde bulunanlardan biraz daha fazladır.

Düşük enerji düzeyine karşılık gelen durumda rf ışması soğurulursa çekirdeklerden bir kısmı daha yüksek enerji düzeyine geçerler ve yüksek enerjili durumdan tekrar düşük enerjili duruma dönerler, bu olaylar sırasıyla soğurma ve durulma olarak bilinir. Soğurulan radyo frekans ışımının frekansı, uygulanan manyetik alan şiddetiyle orantılıdır. Sonuçta, dinamik bir denge kurulur ve buna çekirdeğin manyetik rezonansı denir; karşılık gelen soğurma bandı bir sinyal olarak (kısaca NMR piki) kaydedilir. Bir NMR spektrumu dört tür bilgi verir: (i) Piklerin sayısı, moleküldeki değişik türdeki çekirdekleri belirtir. (ii) Piklerin yerleri çekirdeğin türünü ve kimyasal çevresini gösterir. (iii) Piklerin bağıl alanları her tür çekirdeğin bağıl sayısını belirtir. (iv) Piklerin yarıлма durumu, hangi çekirdeklerin birbirinden etkilendiğini gösterir.

1.3.3 X Işını Kırınımı

X ışınları, yüksek enerjili elektronların yavaşlamasıyla veya atomun iç orbitallerindeki elektronların elektronik geçişleriyle oluşturulan kısa dalga boyulu elektromanyetik ışınlardır. X ışınlarının dalga boyu aralığı yaklaşık 10^{-5} Å'dan 100 Å'ya kadardır. Ancak klasik X ışınları spektroskopisi yaklaşık 0,1 Å ile 25 Å arasındaki bölgeyi kapsar.

Röntgen tüpünde ısıtılan katottan salınan elektronlar, katot ile anot arasındaki yüksek elektrik alanında ivmelendirilirler. Anoda ulaşan elektronlar, anot materyalinde frenlenirler ve bu sırada enerjilerini Röntgen ışınması (x-ışınması) şeklinde salarlar. Elektronlar anoda çarpınca enerjilerinin % 98-99 kadarını ısı enerjisine, % 1-2 kadarını X-ışınlarına dönüştürür.

X-ışınlarının bir kristalden kırınımı ilk olarak Von Laue tarafından keşfedilmiştir. Bir X-ışını demetinin bir kristal ağ içerisinden geçirilmesi durumunda, atomların her biri bir kırınım merkezi oluşturur. Kristalden geçen ışınlar fotoğraf plağı üzerine düşürülürse, bu durumda kristal yapıya özgü ve X-ışınlarının dalga boylarına bağlı karakteristik bir kırınım deseni oluşur.

Laue kırınım desenlerinden yararlanarak maddenin yapısı hakkında önemli bilgiler elde edilebilir. Dalgaboyları bilinen X-ışınları kristalografisinde kullanıldığı gibi, yapısı bilinen bir kristalin yardımıyla X-ışınlarının niteliklerini belirlemek mümkün olur.

1912 yılında Von Laue tarafından keşfedildikten sonra, X ışınları kırınımı bugüne kadar endüstri ve bilime çok önemli bilgi akışı sağlamıştır. Örneğin; kristal malzemelerin atomlarının geometrik düzeni ve aralarındaki mesafe hakkındaki bilgilerin çoğu doğrudan kırınım çalışmalarıyla tayin edilmiştir. Ayrıca bu tür çalışmalar metallerin, polimerik malzemelerin ve diğer katıların fiziksel özelliklerinin çok daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmuşlardır. X ışınları kırınımı son zamanlarda stereoidler, vitaminler ve antibiyotikler gibi karmaşık doğal maddelerin yapılarının aydınlatılmasında çok önemli rol oynamaktadır.

BÖLÜM İKİ

DENEYSEL KISIM

2.1 Çalışmanın Genel Şeması ve Sentez Planı

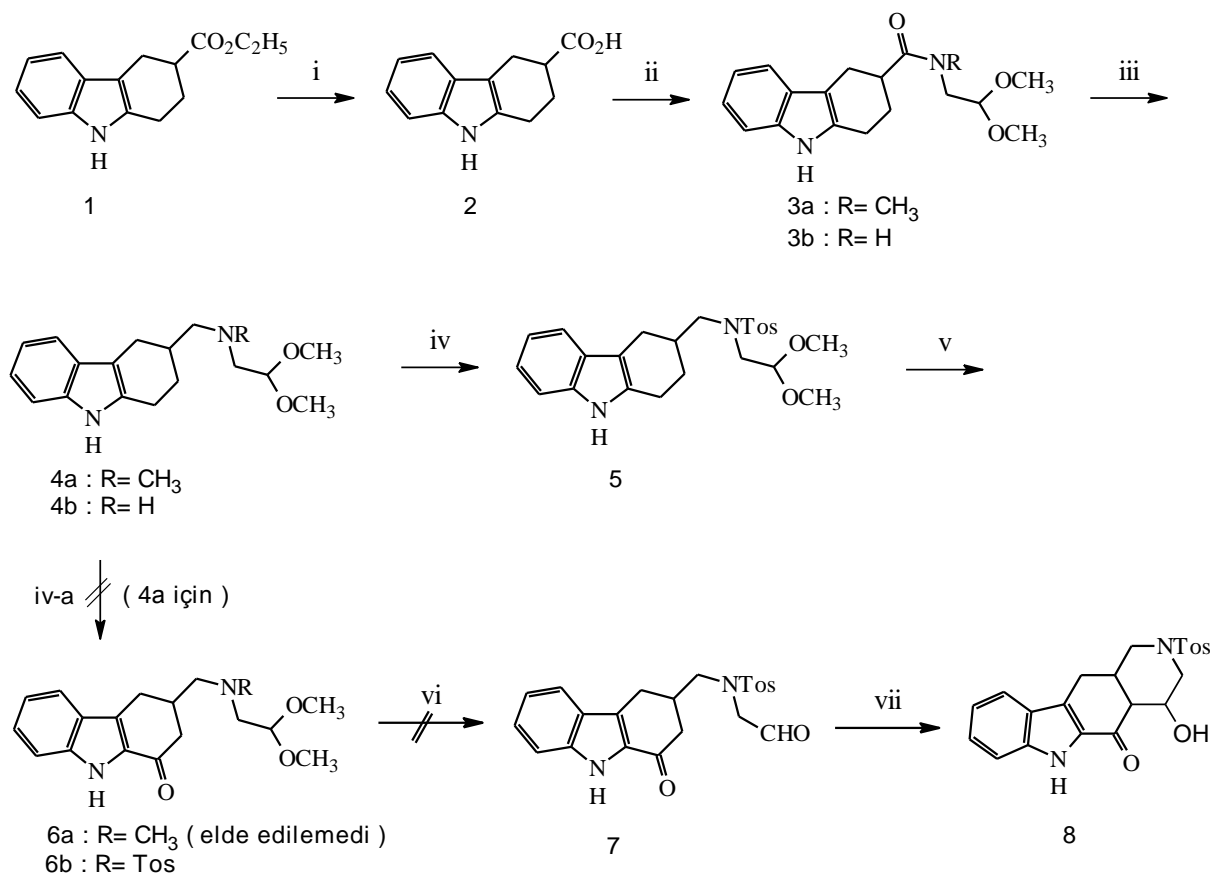
Bu çalışmada başlangıç bileşiği olarak seçilen tetrahidrokarbazol ester (1) bileşiğinin literatüre göre bazik ortamda hidrolizi sonucu asit (2) bileşiği elde edildi(Ergün ve diğer, 2004). Asit (2) bileşiği N-metil asetal ile etkileştirilerek (3a) bileşiği elde edildi. (3a) bileşiğinin LiAlH_4 ile indirgenmesi sonucu (4a) bileşiği elde edildi. (4a) bileşiğinin 1 pozisyonunun periyodik asit ile yükseltgenme tepkimesi olumlu sonuç vermedi ve (6a) bileşiği elde edilemedi (sentez planı 1).

Alternatif olarak tetrahidrokarbazol amit (3b) bileşiği literatüre göre sentezlendi(Ergün ve diğer, 2004). Bunun için öncelikle tetrahidrokarbazol ester (1) bileşiği sodyum hidroksit ile hidroliz edilerek tetrahidrokarbazol asit (2) bileşiği elde edildi. (2) bileşiğinin etil kloroformiyat eşliğinde amino asetal ile etkileştirilmesi sonucu amit (3b) bileşiği elde edildi. Elde edilen amit (3b) bileşiği LiAlH_4 ile THF içerisinde etkileştirilerek amin (4b) bileşiği elde edildi. Amin (4b) bileşiğinin piridin içerisinde p-toluen sülfonil klorür ile reaksiyona sokulması sonucu sülfonamit (5) bileşiği elde edildi. Daha sonra (5) bileşiğinin 1 pozisyonu periyodik asit ile seçici oksidasyonu sonucu (6b) bileşiği elde edildi. (6b) bileşiği $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 'de bor tribromür ile etkileştirilerek asetal grubunun aldehite dönüştürülmesi deneyi sonucunda istenilen sonuç (7) saf olarak elde edilemedi ve yapısı aydınlatılamadı (sentez planı 1)

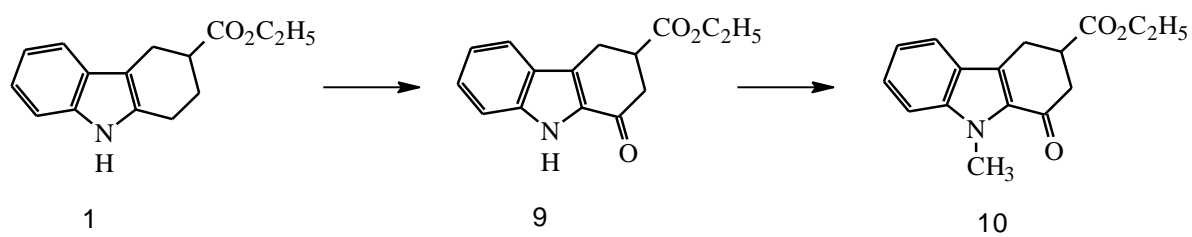
Bir diğer çalışmada ise özellikle karbazol grubu içeren Murraya alkaloidlerinin değişik türevlerinin elde edilebileceği bir ara bileşik sentezlendi. Bu çalışmada (sentez planı 2) tetrahidrokarbazol ester (1) bileşiğinin 1 pozisyonu periyodik asit ile oksitlenerek (9) bileşiği literatüre göre sentezlendi(Ergün ve diğer, 2004). Ayrıca (9) bileşiği tek kristal haline getirilerek yapısı X-ray analizi ile aydınlatıldı(Hökelek ve diğer, 2009). (9) bileşiğinin bazik ortamda faz transfer katalizörü varlığında metil

iyodür ile etkileştirilmesi sonucunda N-metil karbazolon ester (10) bileşiği elde edildi.

2.1.1 Sentez Planı-1



2.1.2 Sentez Planı-2



2.2 Deneyleler

2.2.1 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilik asit (2)

Etil 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat(1) (20 g; 82,2 mmol) , 100 mL %35'lik NaOH çözeltisi ve 100 mL mutlak etanol 500 mL'lik bir balona konuldu. Karışım geri soğutucu altında magnetik karıştırıcı yardımıyla 3 saat karıştırılarak kaynatıldı. Reaksiyon bittikten sonra oluşan ürün soğuk suya döküldü ve 100 mL % 50'lik HCl ile asitlendirildi. Ürün bir ayırma hunisi yardımıyla etil asetat fazına alındı. Ayrılan etil asetat fazı susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Etil asetat evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen soluk pembe katı n-hegzanla yıkanarak süzüldü(Ergün ve diğer, 2004).

Verim : 16,44 g (%92,9)

e.n : 193-198,5 °C

IR (KBr), ν_{\max} : 3382 cm⁻¹ (indol N-H), 3100 cm⁻¹ (OH geniş band), 3000-2600 cm⁻¹ (alifatik C-H), 1700 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-400 MHz) = 1,82-1,92 (m, 1H, CH), 2,15-2,20 (m, 1H, CH), 2,69-2,82 (m, 4H, 2x CH₂), 2,89 (dd, 1H, CH), 6,92 (t, 1H, H_J=7,53 Hz, ArH), 6,99 (t, 1H, H_J= 7,09 Hz, ArH), 7,24 (d, 1H, H_J= 7,87 Hz, ArH), 7,35 (d, 1H, H_J= 7,64 Hz, ArH), 10,68 (s, 1H, N-H), 12,27 (s, 1H, OH)

2.2.2 N-(2,2-dimetoksietil)-N-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3- karboksamid (3a)

2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilik asit (7,4 g; 34 mmol) 250 mL'lik bir balona konuldu. 150 mL diklorometan ve 17 mL trietilamin ilave edildi. Karışım magnetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılarak buz banyosunda 0 °C'ye soğutuldu. Soğuma sağlanınca 4,2 mL etilkloroformiyat damlatma hunisi yardımıyla damla damla eklendi. Karışım 2 saat boyunca buz banyosunda karıştıktan sonra N-metil aminoasetaldehit dimetil asetal (4,05 g; 34 mmol) eklendi ve karışım 18 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra bir ayırma hunisi yardımıyla karışım kloroform fazına alındı ve 50 mL %10'luk HCl ve 50 mL %10'luk Na₂CO₃ ile yıkandı. Kloroform fazı susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Kloroform evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra soluk kırmızı yağimsı ürün elde edildi.

Verim: 4,94 g (% 47,5)

e.n : (ürün yağimsı)

IR (KBr) ν_{\max} : 3302 cm⁻¹ (indol N-H), 3000-2800 cm⁻¹ (alifatik C-H), 1699 cm⁻¹ ve 1629 cm⁻¹ (tersiyer amit C=O)

¹H-NMR (CDCl₃-400 MHz) = 2,80-3,12 (m, 5H, CH, CH₂), 3,18 (s, 3H, -NCH₃), 3,30-3,36 (m, 2H, CH₂), 3,38 (d, 2H, H_J= 3,6 Hz, -NCH₂), 3,42 (s, 3H, OCH₃), 3,43 (s, 3H, OCH₃), 4,54 (t, 1H, H_J= 5,6 Hz, CH(OCH₃)₂), 7,01-7,11 (m, 2H, ArH), 7,23 (d, 1H, H_J= 7,6 Hz, ArH), 7,41 (d, 1H, H_J= 7,6 Hz, ArH), 7,94 (s, 1H, -NH)

2.2.3 *N*-(2,2-dimetoksietil)metil(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-ilmetil)amin (4a)

N-(2,2-dimetoksietil)-*N*-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karboksamit (3 g; 9,5 mmol) ve 200 mL THF, 500 mL'lik bir balona konuldu ve magnetik karıştırıcı yardımıyla buz banyosunda karıştırılarak 0 °C'ye soğutuldu. Üzerine yavaşça ve parça parça LiAlH₄ (4,3 g; 113 mmol) ilave edildi. Karışım geri soğutucuya takılarak azot (N₂) atmosferi altında 5 saat kaynatılarak karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra karışım buz banyosunda soğutuldu ve üzerine yavaşça su ilave edildi. Soğuyan karışım bir ayırma hunisi yardımıyla etil asetat fazına alındı. Ayrılan etil asetat fazı susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Etil asetat evaporatörde uzaklaştırıldı. Yağimsı ürün elde edildi.

Verim: 1,4 g (% 49)

e.n : (ürün yağimsı)

IR (KBr) ν_{\max} : 3334 cm⁻¹ (indol N-H), 3060-2770 cm⁻¹ (alifatik C-H)

¹H-NMR (CDCl₃-400 MHz)= 2,04-2,14 (m, 3H, CH, CH₂), 2,25-2,32 (m, 1H, CH), 2,34 (s, 3H, NCH₃), 2,43 (d, 2H, H_J= 7,2 Hz, CH₂), 2,52-2,63 (m, 2H, CH₂), 2,72-2,82 (m, 2H, CH₂), 2,92 (dd, 1H, H_J= 4,8 Hz ve 15,2 Hz, CH), 3,36 (s, 3H, OCH₃), 3,37 (s, 3H, OCH₃), 4,50 (t, 1H, H_J= 4,8 Hz, CH(OCH₃)₂), 7,02-7,12 (m, 2H, ArH), 7,25 (d, 1H, H_J= 7,6 Hz, ArH), 7,45 (d, 1H, H_J= 7,6 Hz, ArH), 7,70 (s, 1H, -NH)

2.2.4 *N*-(2,2-dimetoksietil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksamit (3b)

2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilik asit (7,4 g; 34 mmol) 250 mL'lik bir balona konuldu. 150 mL diklorometan ve 17 mL trietilamin ilave edildi. Karışım magnetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılarak buz banyosunda 0 °C'ye soğutuldu. Soğuma sağlanınca 4,2 mL etilkloroformiyat damlatma hunisi yardımıyla damla damla eklendi. Karışım 2 saat boyunca buz banyosunda karıştıktan sonra aminoasetaldehit dimetil asetal (3,68 g; 34 mmol) eklendi ve karışım 18 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra bir ayırma hunisi yardımıyla karışım kloroform fazına alındı ve 50 mL %10'luk HCl ve 50 mL %10'luk Na₂CO₃ ile yıkandı. Kloroform fazı susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Kloroform evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra oluşan soluk kırmızı katı dietil eter ile yıkanarak süzüldü(Ergün ve diğer, 2004).

Verim: 4,25 g (% 40,9)

e.n: 161-164 °C

IR (KBr), ν_{\max} : 3313 cm⁻¹ (N-H), 3294 cm⁻¹ (indol N-H), 3110-2850 cm⁻¹ (alifatik C-H), 1619 cm⁻¹ (amit C=O)

¹H-NMR (CDCl₃-400 MHz)= 2,08-2,25 (m, 2H, CH₂), 2,60-2,69 (m, 1H, CH), 2,80-2,85 (m, 2H, CH₂), 2,89-3,04 (m, 2H, CH₂), 3,40 (s, 3H, -OCH₃), 3,41 (s, 3H, -OCH₃), 3,47 (t, 2H, H_J= 5,41 Hz, CH₂CH(OCH₃)₂), 4,42 (t, 1H, H_J= 5,29 Hz, CH(OCH₃)₂), 5,86 (bs, 1H,-NH) 7,06-7,18 (m, 2H, ArH), 7,30 (d, 1H, H_J= 7,73 Hz, ArH), 7,47 (d, 1H, H_J= 7,58 Hz, ArH), 7,86 (s, 1H, -NH)

2.2.5 (2,2-dimetoksietil)(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-ilmetil)amin (4b)

N-(2,2-dimetoksietil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksamit (3 g; 9,9 mmol) ve 200 mL THF, 500 mL'lik bir balona konuldu ve magnetik karıştırıcı yardımıyla buz banyosunda karıştırılarak 0 °C'ye soğutuldu. Üzerine yavaşça ve parça parça LiAlH₄ (4,3 g; 112,9 mmol) ilave edildi. Karışım geri soğutucuya takılarak azot (N₂) atmosferi altında 5 saat kaynatılarak karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra karışım buz banyosunda soğutuldu ve üzerine yavaşça su ilave edildi. Soğuyan karışım bir ayırma hunisi yardımıyla etil asetat fazına alındı. Ayrılan etil asetat fazı susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Etil asetat evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün yağimsı olarak elde edildi.

Verim: 1,66 g (% 58,1)

e.n : (ürün yağimsı)

IR (KBr), ν_{\max} : 3400 cm⁻¹ (N-H), 3315 cm⁻¹ (indol N-H), 3000-2800 cm⁻¹ (alifatik C-H)

¹H-NMR (CDCl₃-400 MHz)= 1,80-1,87 (m, 1H, -CH), 1,90-2,08 (m, 3H, NH, CH₂), 2,24-2,31 (m, 1H, CH), 2,61-2,68 (m, 3H, CH, CH₂), 2,70-2,76 (m, 1H, CH), 2,83 (dd, 1H, H_J=4,4 Hz ve 14,8 Hz), 3,32 (d, 1H, H_J= 3,6 Hz, CH), 3,38 (s,6H, 2x OCH₃), 3,70-3,74 (m, 1H, CH), 4,48 (t, 1H, -CH(OCH₃)₂), 6,98-7,06 (m, 2H, ArH), 7,14 (d, 1H, ArH), 7,38 (d, 1H, H_J= 7,2 Hz, ArH), 8,13 (s, 1H, H_J= 7,2 Hz, -NH)

**2.2.6 N-(2,2-dimetoksietil)- 4 –metil –N -(2 ,3 ,4, 9-tetrahidro-1H-karbazol-3-
ilmetil) benzensülfonamit (5)**

(2,2-dimetoksietil)(2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-ilmetil)amin (1 g; 3,5 mmol), p-toluen sülfonil klorür (1,73 g; 7,7 mmol) ve 5 mL piridin 100 mL'lik ir balona konuldu. Magnetik karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra karışım 20 mL %10'luk HCl çözeltisine dökülerek asitlendirildi. Bir ayırma hunisi yardımıyla kloroform fazına alındı. Ayrılan kloroform fazı susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Kloroform evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra oluşan yağimsı ürün oluşumu gözlemlendi.

Verim: 1,2 g (% 72)

e.n : (ürün yağimsı)

IR (KBr), ν_{\max} : 3394 cm⁻¹ (indol N-H), 3050-2800 cm⁻¹ (alifatik C-H), 1332 cm⁻¹ (-SO₂), 550 cm⁻¹ (C-S)

¹H-NMR (CDCl₃-400 MHz)= 1,83-1,87 (m, 1H, CH), 2,05-2,15 (m, 1H, CH), 2,17-2,35 (m, 2H, CH₂), 2,42 (s, 3H, CH₃), 2,70-2,87 (m, 3H, CH, CH₂), 3,10-3,21 (m, 2H, CH₂), 3,22-3,33 (m, 1H, CH), 3,35 (s, 3H, OCH₃), 3,38 (s, 3H, OCH₃), 3,71-3,77 (m, 1H, CH), 4,56 (dd, 1H, H_J=5,2 Hz ve 6 Hz, -CH(OCH₃)₂), 7,03-7,12 (m, 2H, ArH), 7,26 (d, 1H, H_J= 8 Hz, ArH), 7,30 (d, 2H, H_J= 7,6 Hz, ArH), 7,37 (d, 1H, H_J= 7,6 Hz, ArH), 7,72 (d, 2H, H_J= 8 Hz ArH)

2.2.7 N-(2,2-dimetoksietil)-4-metil-N-[(1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-il)metil]benzensülfonamit (6b)

Periyodik asit (1,03 g; 4,52 mmol) 250 mL'lik bir balona konuldu. 50 mL metanol-su (1:1) çözeltisi ilave edildi ve magnetik karıştırıcı yardımıyla buz banyosunda karıştırılarak 0 °C'ye soğutuldu. N-(2,2-dimetoksietil)- 4 –metil –N -(2,3 ,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-ilmetil) benzensülfonamit (1 g;2,26 mmol) 50 mL metanol-THF (2:1) çözeltisinde çözülerek damlatma hunisi yardımıyla reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Karışım 1 saat buz banyosunda, 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra karışıma etil asetat eklendi. Bir ayırma hunisi yardımıyla 50 mL % 10'luk NaHSO₃ ve 50 mL % 10'luk NaCl ile yıkandı. Etil asetat fazı ayrıldı ve susuz MgSO₄ ile kurutularak süzüldü. Etil asetat evaporatörden uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün metaolden kristallendirildi.

Verim: 0,52 g (% 50)

e.n: 210,8-214,6 °C

IR (KBr), ν_{\max} : 3270 cm⁻¹ (indol N-H), 3065-2800 cm⁻¹ (alifatik C-H), 1643 cm⁻¹ (C=O), 1339 cm⁻¹ (-SO₂)

¹H-NMR (DMSO-400 MHz)= 2,38 (s, 3H, CH₃), 2,48 (t, 1H, CH), 2,50-2,70 (m, 3H, CH, CH₂), 3,07 (dd, 1H, H_J=15,6 Hz ve 4 Hz, COCH), 3,14 (d, 2H, H_J= 4,8 Hz, -NCH₂-), 3,18-3,20 (m, 5H, OCH₃, -CH₂), 3,22 (s, 3H, OCH₃), 4,49 (t, 1H, H_J= 5,2 Hz, CH(OCH₃)₂), 7,06 (t, 1H, H_J= 7,6 Hz, ArH), 7,28 (t, 1H, H_J= 8 Hz, ArH), 7,38 (d, 1H, H_J= 8.8 Hz, ArH), 7,42 (d, 2H, H_J= 8 Hz, ArH), 7,60 (d, 1H, H_J= 8 Hz, ArH), 7,72 (d, 2H, H_J=8 Hz, ArH), 11,56 (s, 1H, -NH)

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

Periyodik asit (9,33 g; 41,1 mmol) 500 mL'lik bir balona konuldu. 150 mL metanol-su (1:1) çözeltisi ilave edildi ve magnetik karıştırıcı yardımıyla buz banyosunda karıştırılarak 0 °C'ye soğutuldu. Etil 2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (5 g; 20,5 mmol) 150 mL metanol-THF (2:1) çözeltisinde çözülerek damlatma hunisi yardımıyla reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Karışım 1 saat buz banyosunda, 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra karışıma etil asetat eklendi. Bir ayırma hunisi yardımıyla 100 mL % 10'luk NaHSO₃ ve 100 mL % 10'luk NaCl ile yıkandı. Etil asetat fazı ayrıldı ve susuz MgSO₄ ile kurutularak süzüldü. Etil asetat evaporatörden uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün metaolden kristallendirildi(Ergün ve diğer, 2004).

Verim: 2.83 g (% 53,5)

e.n: 120-124 °C

IR (KBr) ν_{\max} : 3266 cm⁻¹ (indol N-H), 3080-2800 cm⁻¹ (alifatik C-H), 1725 cm⁻¹ (ester C=O), 1644 cm⁻¹ (keton C=O)

¹H-NMR (CDCl₃-400 MHz) = 1,11 (t, 3H, H_J= 7,13 Hz, CH₃), 2,76-2,78 (m, 2H, CH₂), 3,04-3,11 (m, 1H, CH), 3,14-3,25 (m, 2H, CH₂), 4,04 (q, 2H, H_J= 7,1 Hz, -OCH₂), 7,00 (t, 1H, H_J= 8 Hz, ArH), 7,20 (t, 1H, H_J=8 Hz, ArH), 7,27 (d, 1H, H_J= 8,4 Hz, ArH), 7,51 (d, 1H, H_J= 8,1 Hz, ArH), 9,02 (s, 1H, -NH)

2.2.9 Etil 9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (10)

Etil 1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (1 g; 3,9 mmol), 50 mL aseton, 10 mL metil iyodür ve havanda ezilen potasyum hidroksit (0,97 g; 17,4 mmol) 250 mL'lik bir balona konuldu. Magnetik karıştırıcı yardımıyla 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra 100 mL su eklendi ve 25 mL % 10 'luk HCl ilave edilerek asitlendirildi. Bir ayırma hunisi yardımıyla etil asetat fazına alındı. Ayrılan etil asetat MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Elde edilen katı n-hegzan ile yıkanarak süzüldü.

Verim: 0,4 g (% 38)

e.n : 56-60 °C

IR (KBr) ν_{\max} : 3000-2800 cm⁻¹ (alifatik C-H), 1729 cm⁻¹ (ester C=O), 1662 cm⁻¹ (keton C=O)

¹H-NMR (CDCl₃-400 MHz) = 1,27 (t, 3H, H_J= 7,2 Hz, CH₃), 2,90 (d, 2H, H_J= 6,4 Hz, CH₂), 3,17-3,30 (m, 2H, CH₂), 3,38 (dd, 1H, H_J= 3,2 Hz ve 14,8 Hz, CH), 4,06 (s, 3H, -NCH₃), 4,19 (q, 2H, H_J= 7,2 Hz, OCH₂), 7,16 (t, 1H, H_J= 7,6 Hz, ArH), 7,34 (d, 1H, H_J= 8,8 Hz, ArH), 7,41 (t, 1H, H_J= 8,4 Hz, ArH), 7,66 (d, 1H, H_J= 8 Hz, ArH)

BÖLÜM ÜÇ

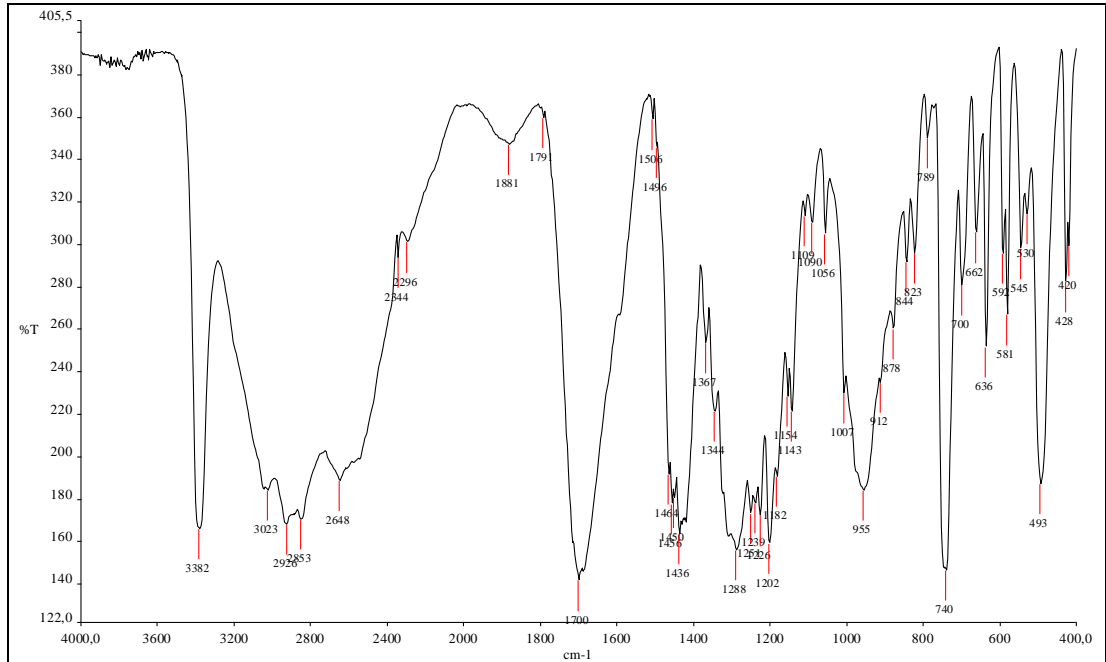
DENEYSEL BULGULAR

3.1 Kullanılan Cihazlar

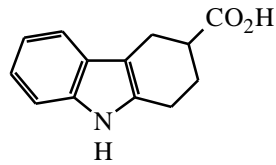
Deneysel çalışmalar sonucunda elde edilen ürünlerin yapılarını aydınlatmak için FT-IR ve ¹H-NMR spektrumları ile birlikte erime noktaları tayin edilmiştir. IR spektrumları, Perkin Elmer FT-IR spektrometresinde çekilmiştir. ¹H-NMR spektrumları ise Fourier transform Bruker WH-400 NMR spektrometresinde tetrametilsilan standart kabul edilerek elde edilmiştir.

3.2 Deneysel Bulgular

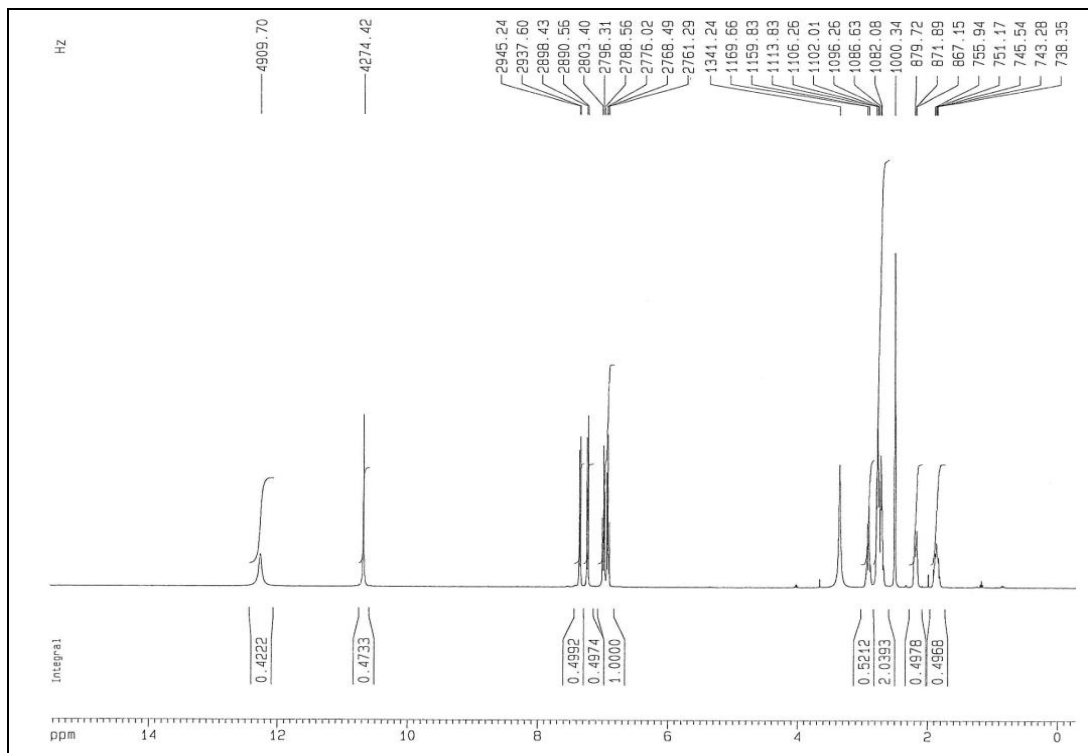
Deneysel çalışmalar sonucunda sentezlenen bileşiklerin IR ve ¹H-NMR spektrumları çekilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. Elde edilen spektrumlar deneysel kısımda yorumlanmıştır.

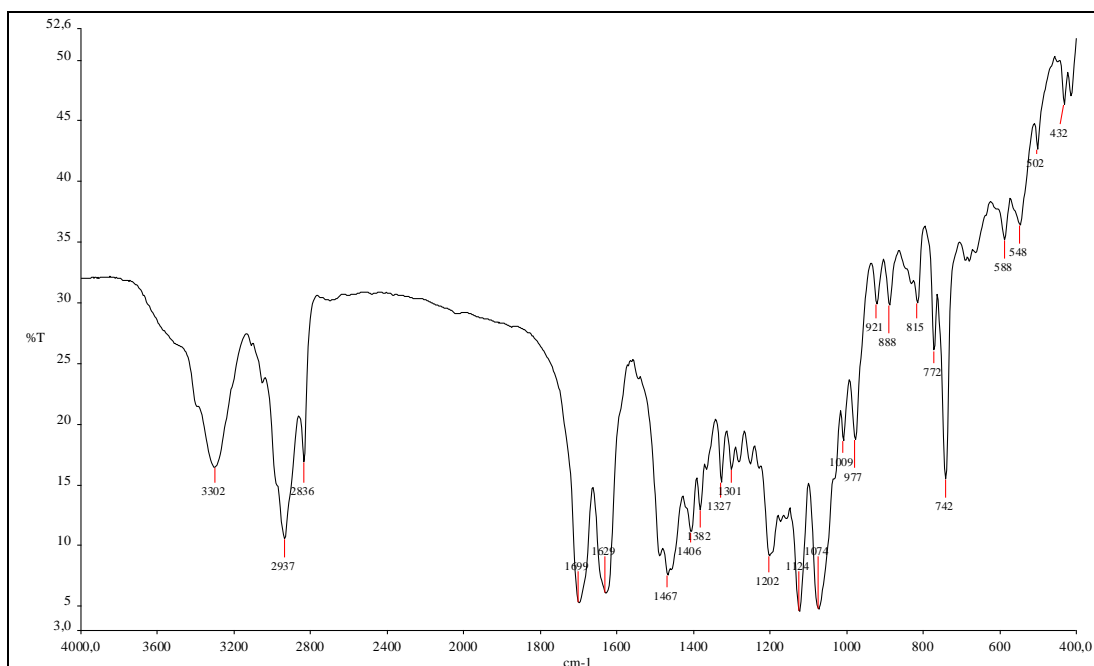


Şekil 3.1 2 bileşiğinin IR spektrumu

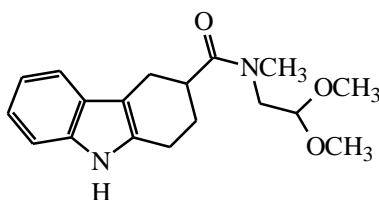


2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilik asit

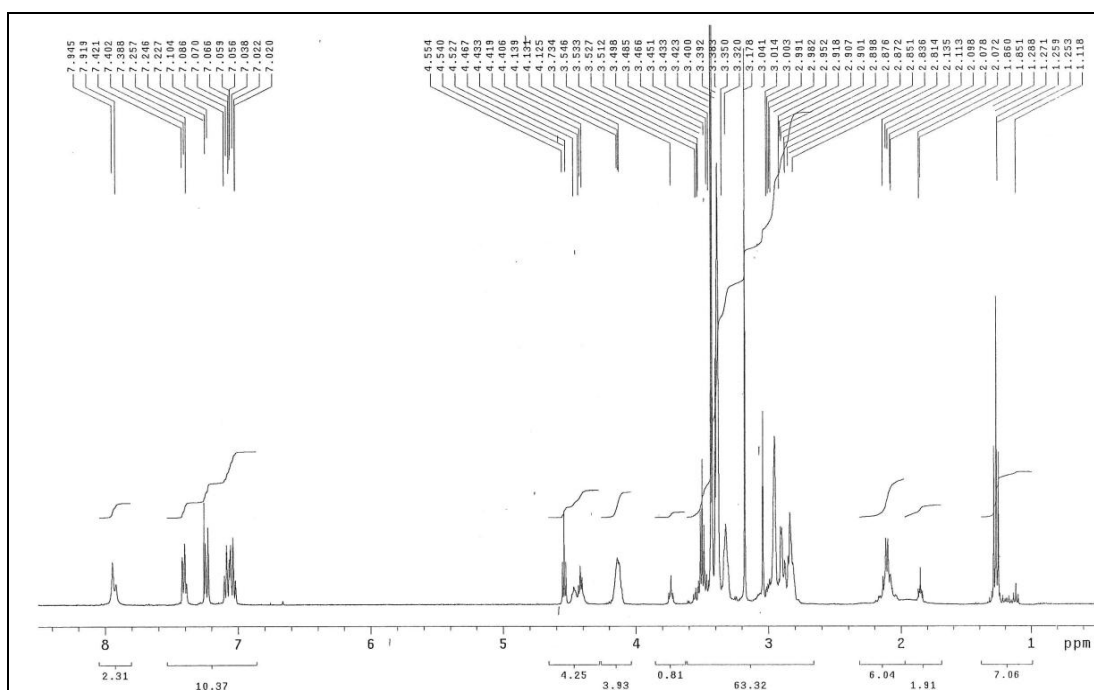
Şekil 3.2 2 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



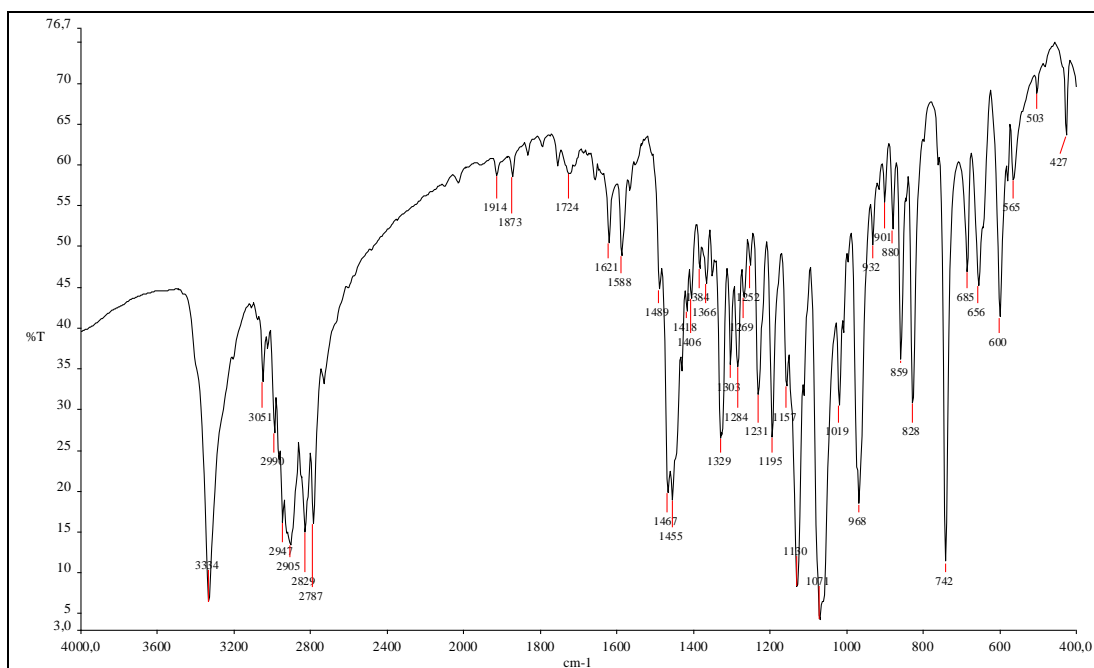
Şekil 3.3 3a bileşiğinin IR spektrumu



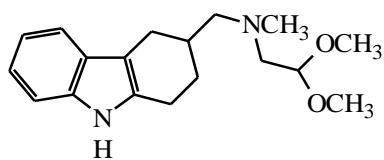
N-(2,2-dimetoksietil)-N-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksamid



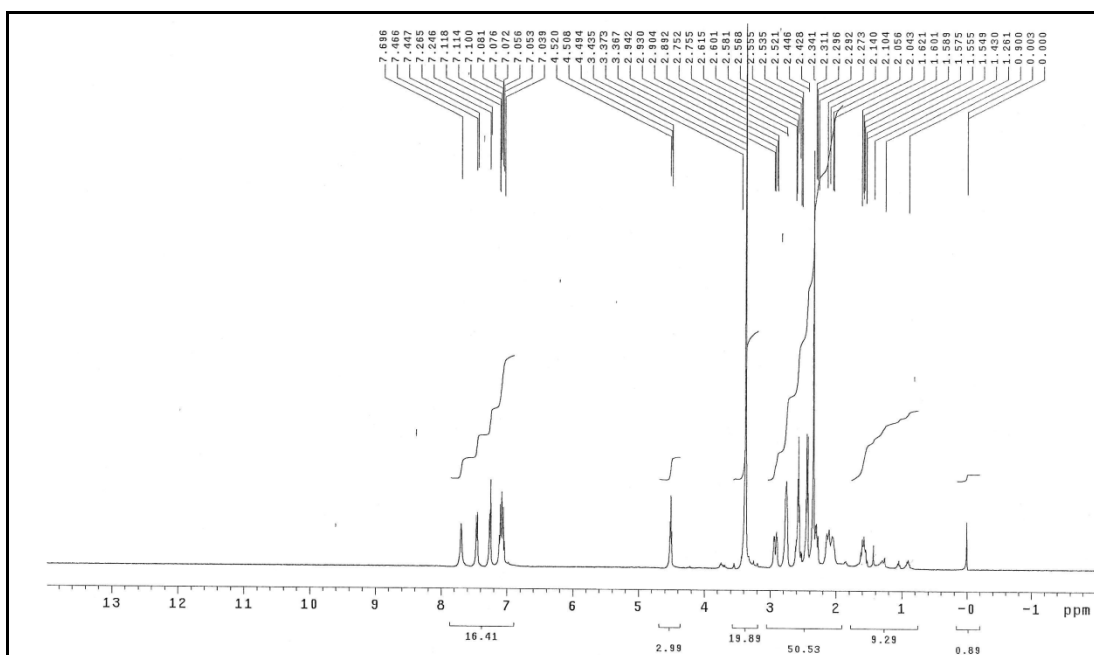
Şekil 3.4 3a bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



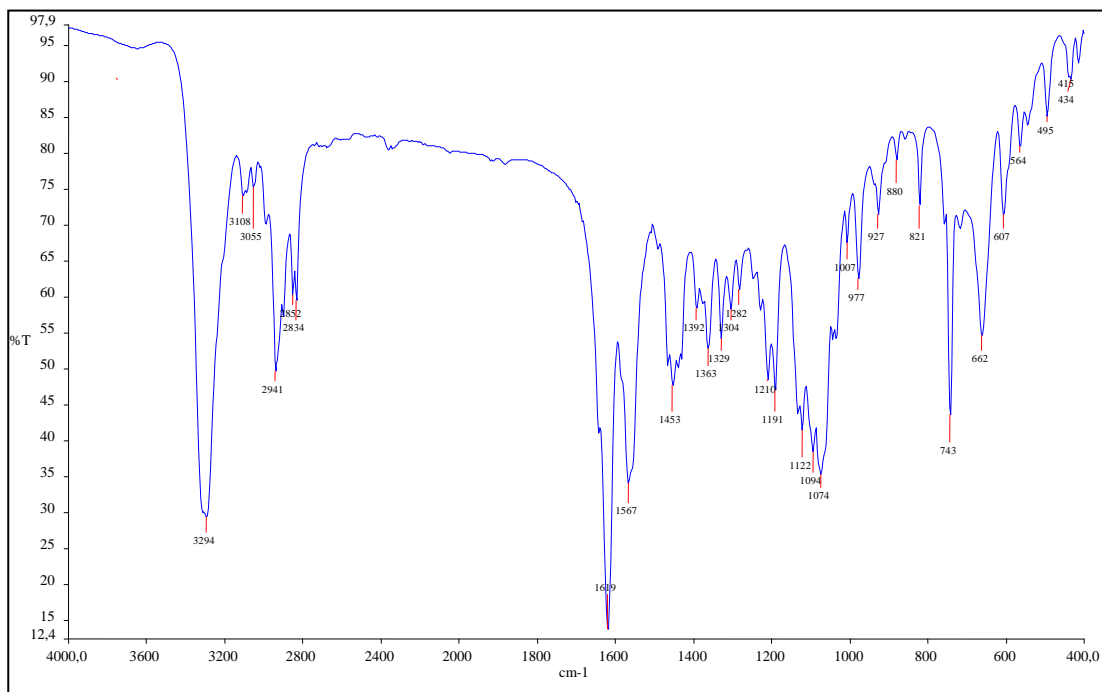
Şekil 3.5 4a bileşiğinin IR spektrumu



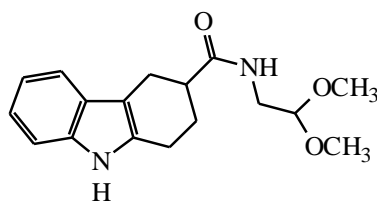
N-(2,2-dimetoksietil)methyl(2,3,4,9-tetrahydro-1H-karbazol-3-iletim)amin



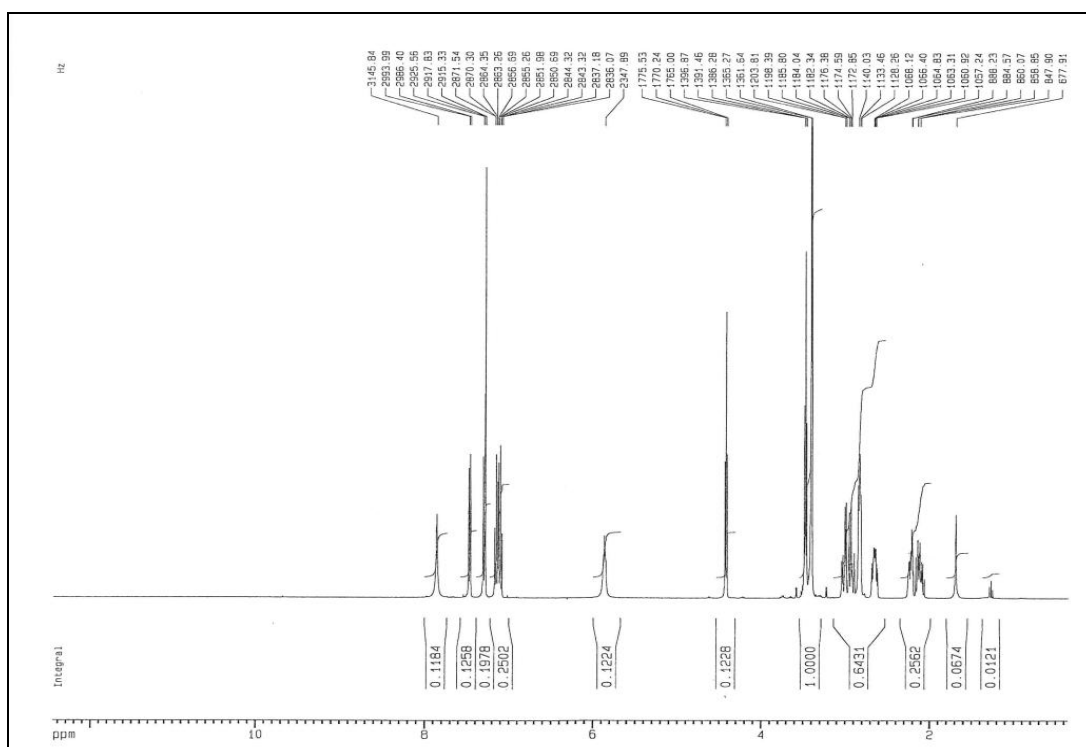
Şekil 3.6 4a bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

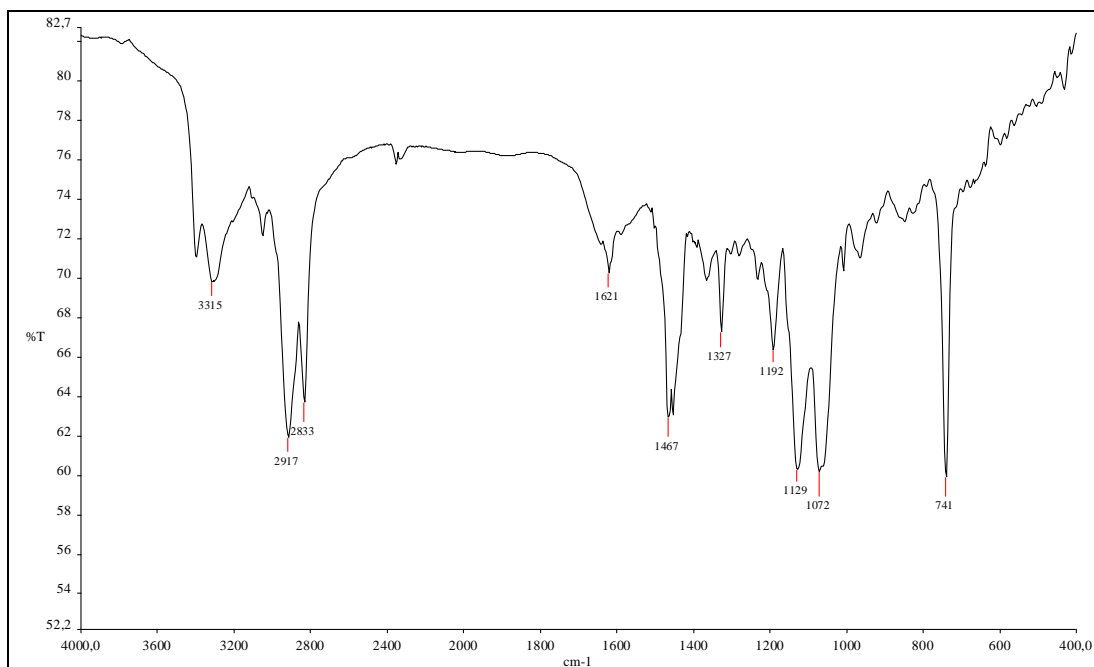


Şekil.3.7. 3b bileşiminin IR spektrumu

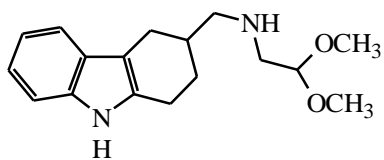


N-(2,2-dimetoksietil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboxamid

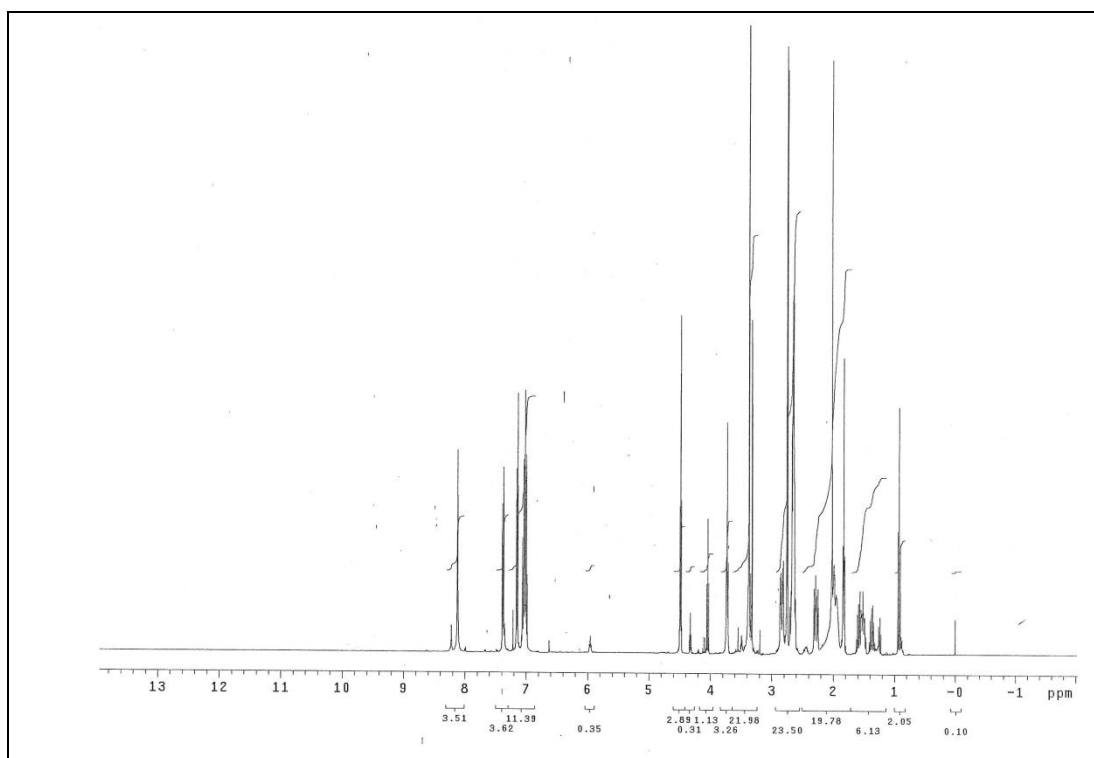
Şekil 3.8 3b bileşiminin ¹H-NMR spektrumu



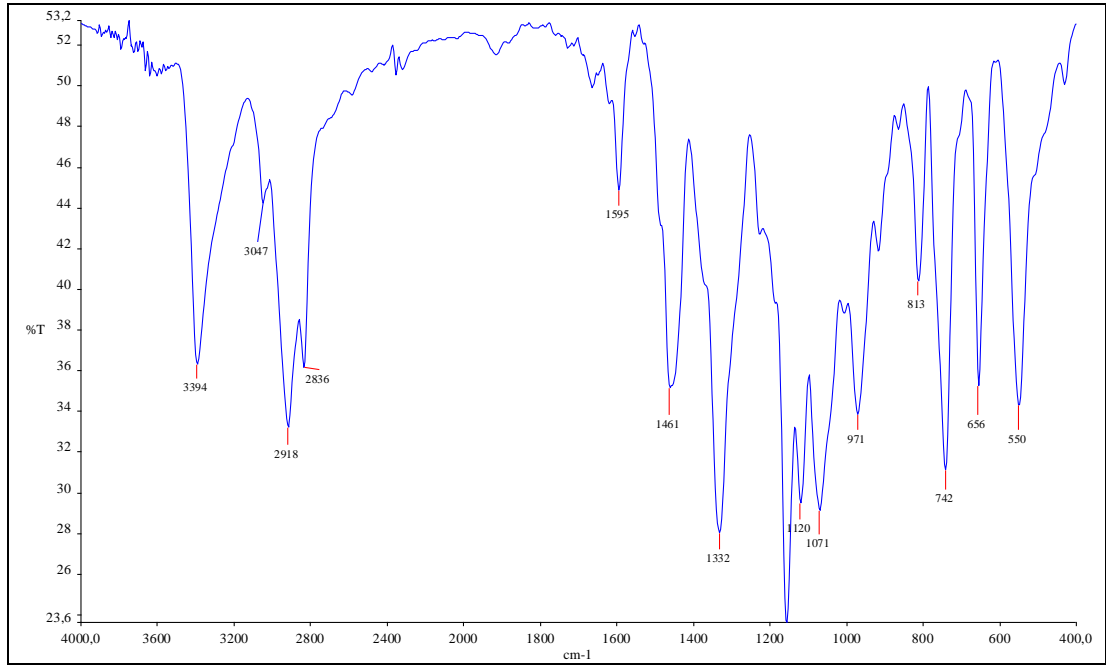
Şekil 3.9 4b bileşiğinin IR spektrumu



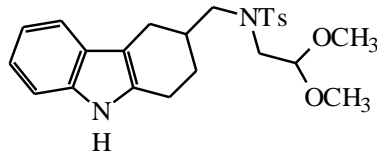
(2,2-dimetoksietil)(2,3,4,9-tetrahydro-1H-karbazol-3-iletimil)amin



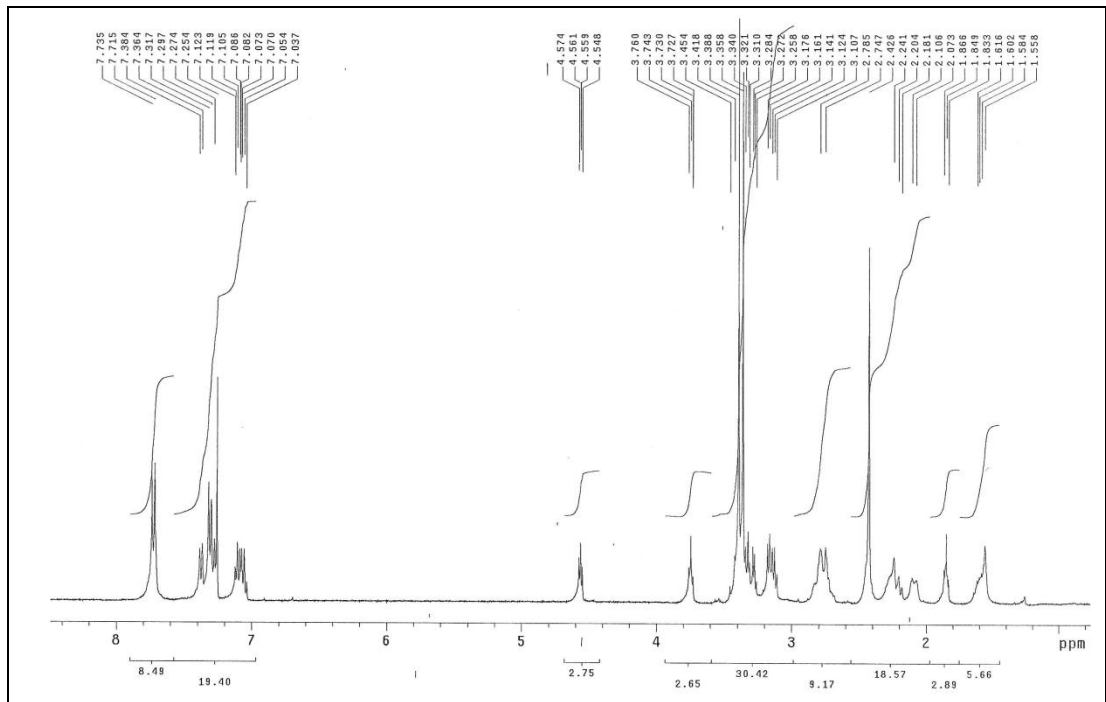
Şekil 3.10 4b bileşiğinin 1H-NMR spektrumu



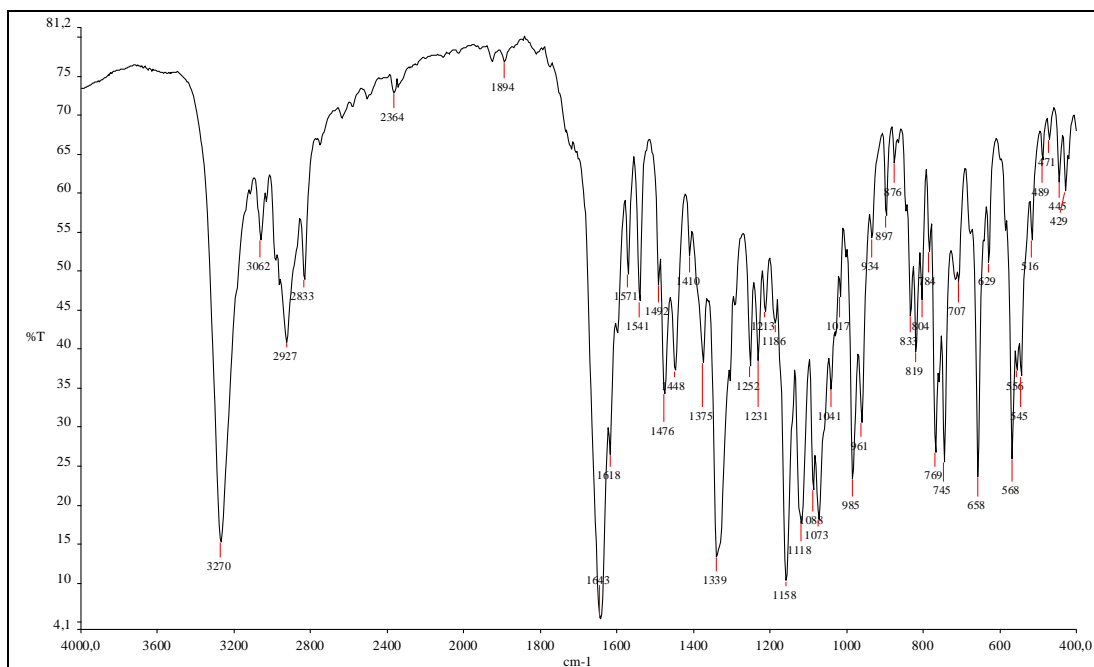
Şekil 3.11 5 bileşiminin IR spektrumu



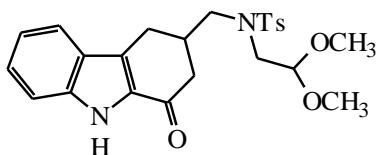
N-(2,2-dimetoksietil)- 4 –metil –N -(2 ,3 ,4 ,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-ilmetil) benzensülfonamit



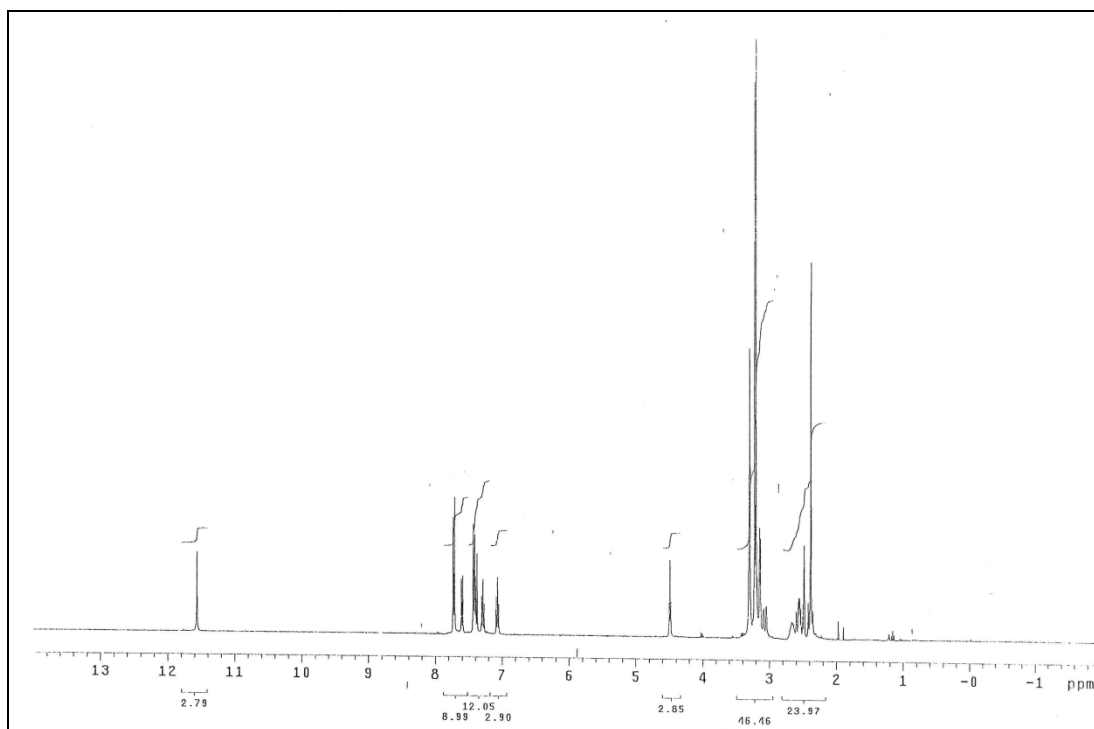
Şekil 3.12 5 bileşiminin ¹H-NMR spektrumu



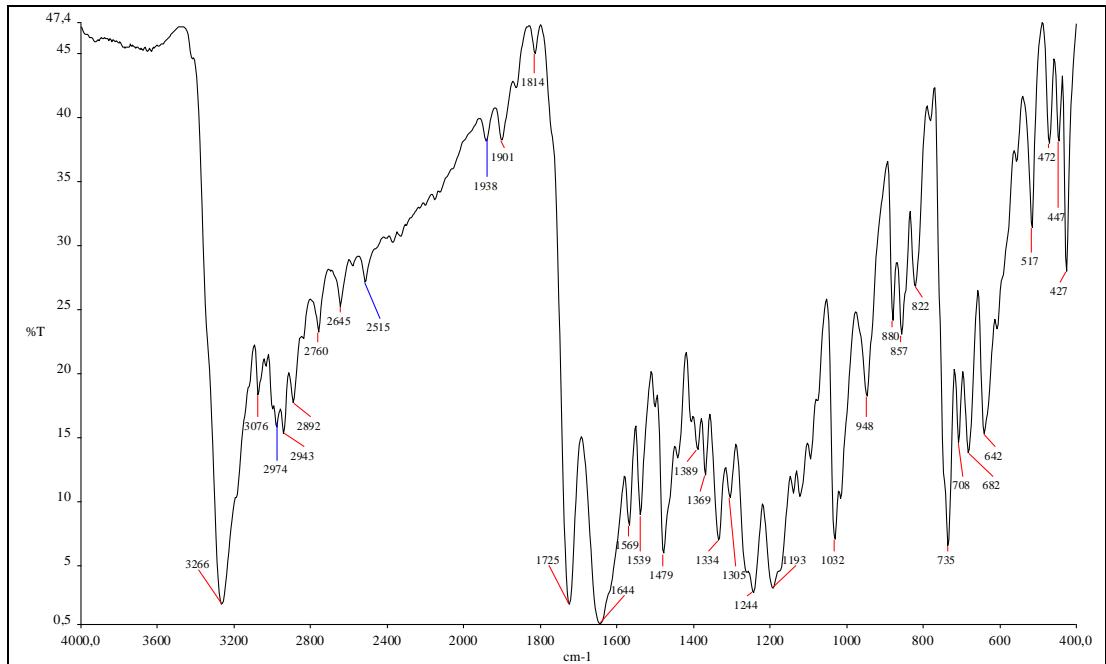
Şekil 3.13 6b bileşiğinin IR spektrumu



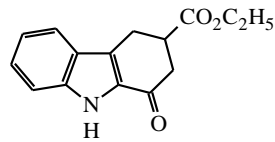
N-(2,2-dimetoksietil)-4-metil-*N*-[(1-okso-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-karbazol-3-il)metil]benzenesülfonamid



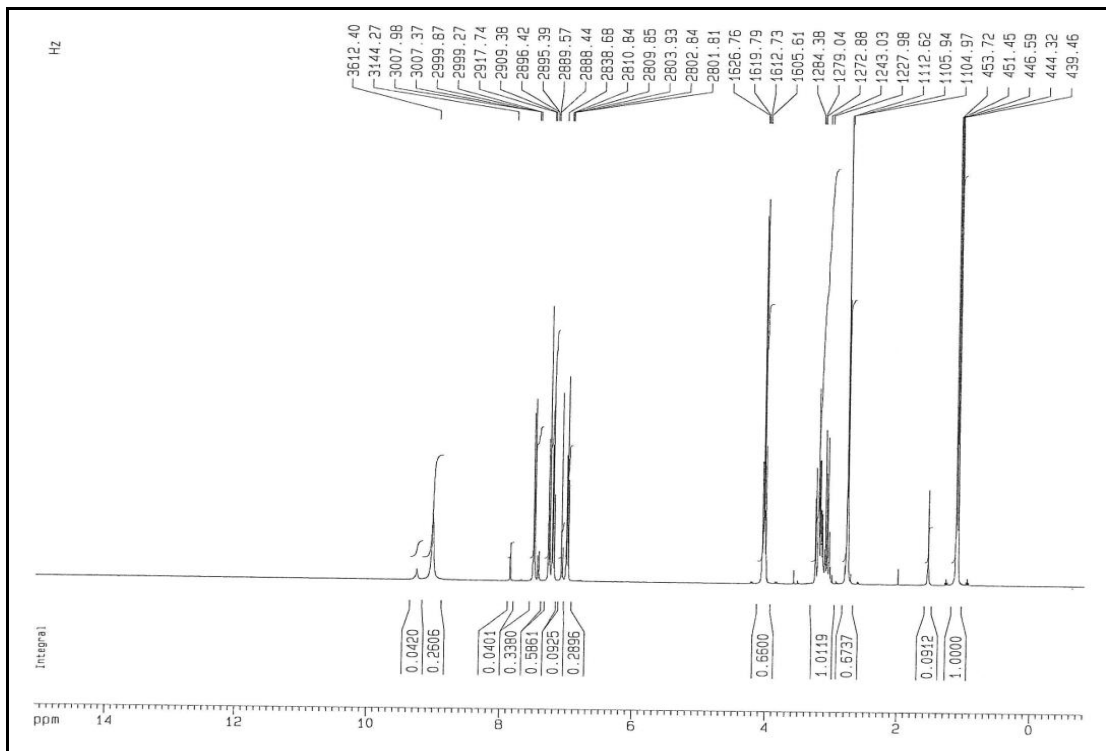
Şekil 3.14 6b bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

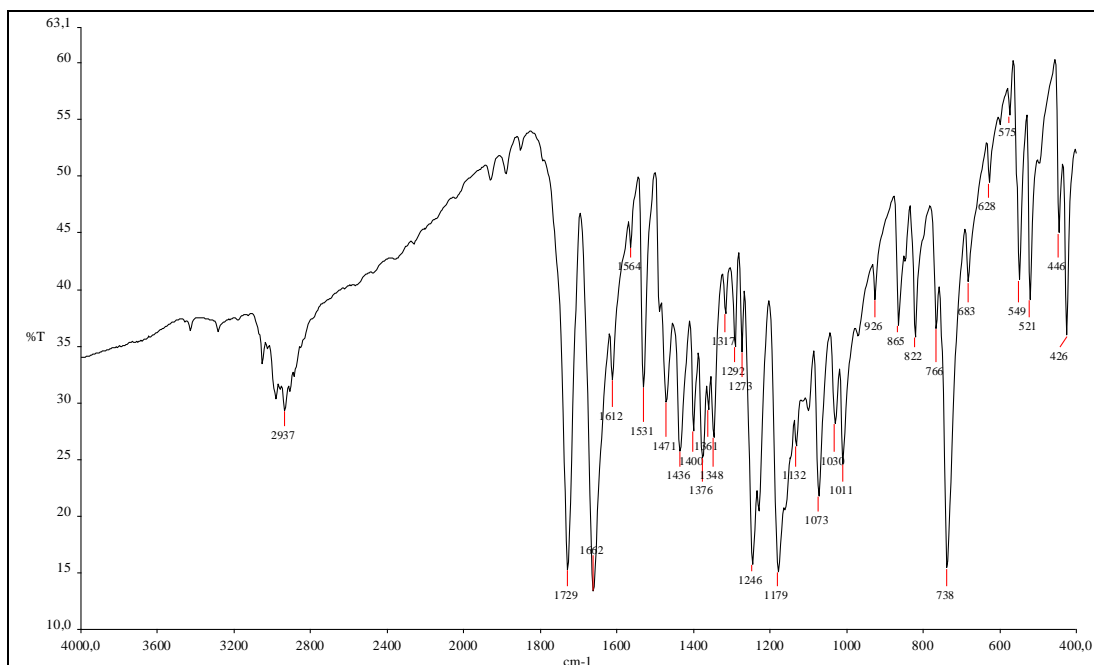


Şekil 3.15 9 bileşiminin IR spektrumu

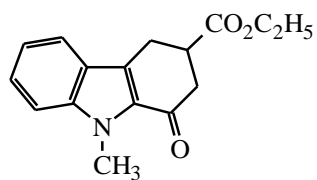


Etil 1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboxilat

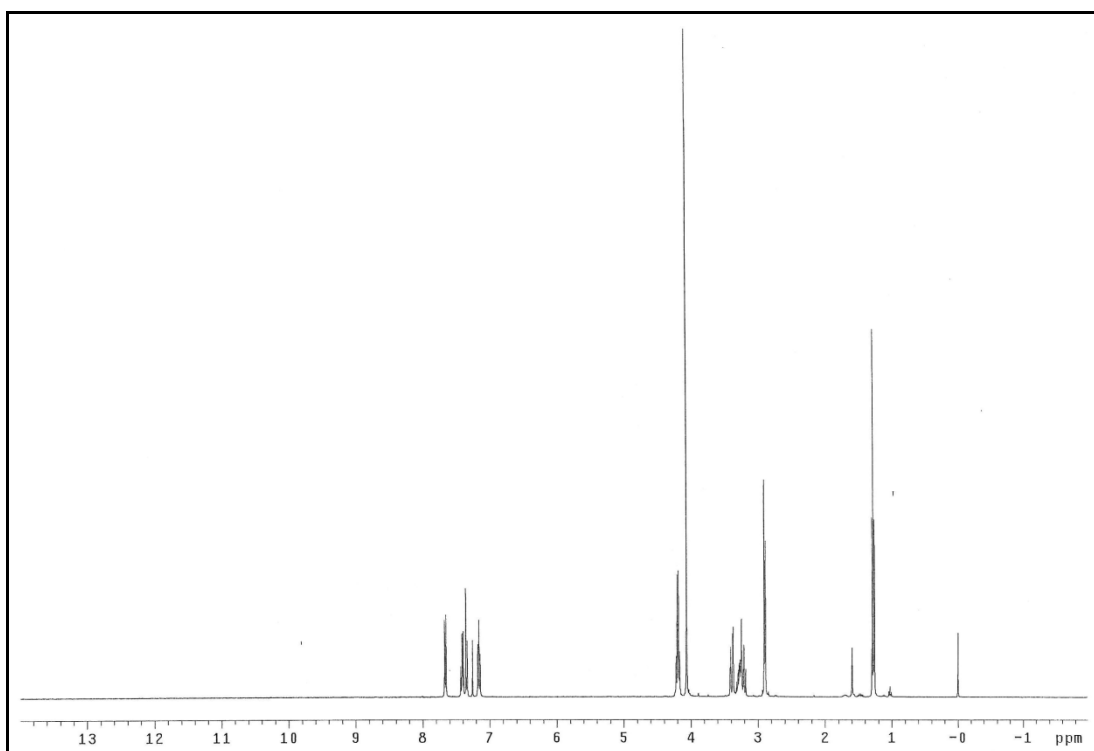
Şekil 3.16 9 bileşiminin ¹H-NMR spektrumu



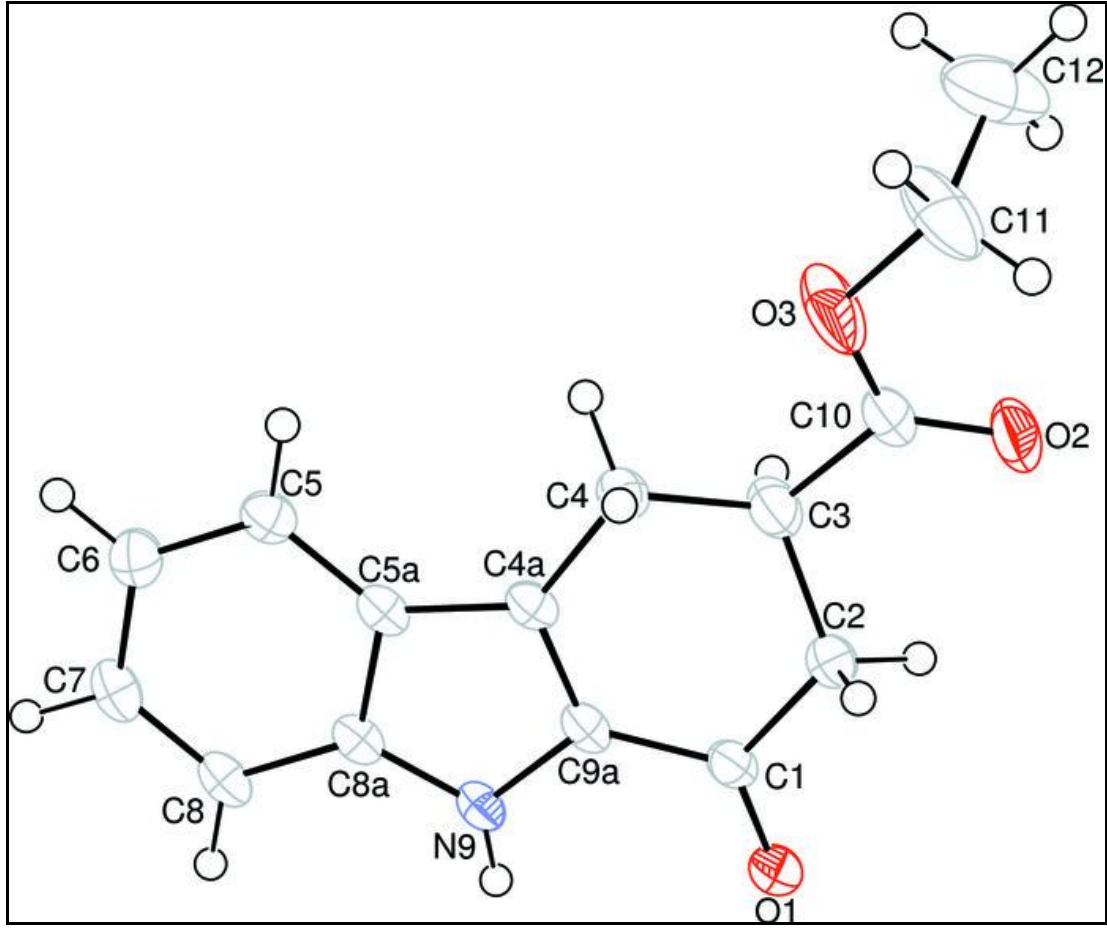
Şekil 3.17 10 bileşiğinin IR spektrumu



Etil 9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-3-karboxilat



Şekil 3.18 10 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 3.19 9 bileşiğinin Ortep diyagramı

(9) bileşiği 3 konumunda etoksi karbonil grubu içeren karbazol iskeletine sahiptir. İndol halka sisteminde benzen ve pirol halkaları yaklaşık olarak eş düzlemdir ve iki düzlem arasındaki dihedral açı $1,95^{\circ}$ dir. Sikloheksanon halkası zarf konformasyonuna sahiptir. Kristal yapıda N-H \cdots O arası kuvvetli hidrojen bağları $R_2^2(10)$ ile molekülleri merkezi simetrik dimer olarak bağlar. Ayrıca zayıf C-H \cdots π etkileşim gözlenmiştir.

BÖLÜM DÖRT

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada hem pridokarbazol hemde karbazol alkaloidlerinin sentezi için gerekli ara ürünler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR ve ¹H-NMR spektroskopisi teknikleri ile aydınlatılmıştır.

Çalışmanın birinci aşamasında(sentez planı 1) bir tetrahidrokarbazol bileşiğinden yola çıkılarak ardışık reaksiyonlar sonucunda oktahidroprido[4,3-b]karbazol yapısı sentezlenmeye çalışılmıştır. Sentez planı dahilinde yapılan çalışmada yeni tetrahidrokarbazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen (6b) bileşiğinin asetal grubunun BBr₃ ile aldehite dönüştürülmesi sonucu (7) bileşiği elde edilememiştir. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi (TLC) ile takip edildiğinde bir değişim olduğu saptanmış ancak elde edilen ürün bir türlü saflaştırılamadığından yapı aydınlatılamamıştır. (7) bileşiği sağlıklı bir şekilde elde edilmiş olsaydı aldol tipi bir kondenzasyon tepkimesi ile oktahidroprido[4,3-b]karbazol yapısını elde etmek mümkün olacaktı.

Yapılan diğer çalışmada(sentez planı 2) ise hem karbazol alkaloidlerinden Murraya ve türevleri hemde pridokarbazol alkaloidlerinin sentezinde etkin olarak kullanılabilen bir tetrahidrokarbazolon türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen (10) bileşiğinin 1 pozisyonundaki karbonil grubunun fonksiyonelliğinden yararlanarak birçok karbazol alkaloidi sentezlenebilir.

Sonuç olarak bu bileşikler hem yeni türevlerin sentezlenmesine olanak sağlayacak olması hemde muhtemel biyolojik aktifliklerinin olması açısından oldukça önemlidir. Literatürde tetrahidrokarbazol ve 1-okso-tetrahidrokarbazol türevleri ile ilgili hem sentez hemde biyolojik aktiflik çalışmaları önemli yer tutmaktadır.

KAYNAKLAR

Aniszewski, T. (2007). *Alkaloids – Secret of Life* (1. Baskı). U.K: Elsevier

Dalton, L.K., Demerac, S., Elmes, B.C., Loder, J.W., Swan, J.M. ve Teitei, T., (1967), Synthesis of the tumour-inhibitory alkaloids, ellipticine, 9-methoxyellipticine, and related pyrido[4,3-*b*]carbazoles, *Australian Journal of Chemistry*, 20(12) 2715 – 2727 60

Differding, E. ve Ghosez, L. (1985). Intramolecular Diels-Alder cycloadditions of vinylketenimines: a convergent route to carbazoles and pyridocarbazole alkaloids. *Tetrahedron Letters*, 26, 1647- 1650.

Ergun, Y., Patir, S., ve Okay, G., (2004), A novel synthesis towards ellipticine and its derivatives, synthesis a new precursor compound, *Synt. Commun.* 34.3,435-442

Ergun, Y., Patir, S. ve Okay, G. (2003). A novel synthetic approach for the synthesis of pyridocarbazole alkaloids. *J. Heterocyclic Chem.*, 40, 1005.

Ergun, Y., Patir, S. ve Okay, G., (1998), Total synthesis of 5-demethyl ellipticine. *J. Heterocyclic Chem.*, 35, 1445.

Fritz, H., Soleymani-Jamorani, M. ve Bats, J.W., (1993), Indol alkaloids. *Liebigds Ann. Chem.*, 705

Gilman, H. (1943). Alkaloids. Organic chemistry an advanced treatise (2nd ed.). içinde(1166-1258). NY : John Wiley & Sons, Inc.

Goodwin, S., Smith, A. F. ve Horning, E. C., (1959). Alkaloids of *Ochrasia elliptica* Labill. *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 1903-1908.

- Gouyette, A., Reynaud, R., Sadet, J., Baillarge, M., Gansser, C., Cros, S., Le Goffic, F., Le Pecq, J.-B., Paoletti, C. & Viel, C. (1980). A synthesis, DNA intercalation and antitumor activity of 9-hidroxy-11-demethylellipticine and some derivatives. *Euro. J. Med. Chem.*, 15, 503-510.
- Guillonneau, C., Pierre, A. ve Charton, Y., (1999), Analogues of the antitumor drug S 16020-2. *J. Med. Chem*, 42, 2191-2203.
- Gülle, S. (2007). *Antitümör Aktifliğe Sahip Elliptisin Türevlerinin Sentezi ve Spektroskopik Çalışmaları* (yüksek lisans tezi), Dokuz Eylül Üniversitesi.
- Henry, T. (1949). *The plant alkaloids*(4th ed.). Philadelphia : Blakeston.
- Hökelek, T. ve Ergun, Y., (2009), Ethyl 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole-3-carboxylate, *Acta Crystallographica Section E*, 1702-1703.
- Jackson, H.A, Jankins, P.R. ve Shannon, P.V.R., (1977), A new approach to the synthesis of ellipticines, *J.C.S.Perkin I*, 1698- 1704.
- Kansal, K.V. ve Potier, P., (1986), The biogenetic, synthetic and biochemical aspects of ellipticine, an antitumor alkaloid. *Tetrahedron.*, 42, 9, 2389-2408.
- Lallemand, J. Y., Lamaitre, P., Beeley, L., Lesca, P., Mansuy, D., (1978) Hydroxylation de l'ellipticine chez le rat: structure des deux principaux métabolites. Synthèse de l'hydroxy-7 ellipticine. *Tetrahedron Letters*, 15, 1261
- Magnus, P., Sear, N.L. ve Kim, C.S., (1984), Studies on the Synthesis of *Strychnos* Alkaloids. A New Entry into the Azocino[4.3-b]indole Core Structure and Related Studies, *Tetrahedron.*, 40, 2795.
- May, C., ve Moody, C.J., (1984), A concise synthesis of the antitumour alkaloid ellipticine, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 926 – 927.

- Miller, R.B., ve Stowell, J.G., (1985), Total synthesis of ellipticine and 9-methoxyellipticine via benzotriazole intermediates, *J. Org. Chem.*,48, 886.
- Pelletier, S. W.,(Ed.). (1983). *Alkaloids, chemical and biological perspectives*. NewYork: John Wiley & Sons.
- Pelletier, W. (Ed.). (1970). *Chemistry of alkaloids*. NY: Van Nostrand Reinhold Co.
- Reinhold, V.N., Bittman, L., Bruni, R., Thrun, K.,Siiveria, D., (1975) The biogenetic, synthetic and biochemical aspects of ellipticine, an antitumor alkaloid, *Proc. Am. Assoc. Cancer Research*, 16, 135.
- Reinhold, V.N., Bruni, R, (1976) Aromatic hydroxylation of ellipticine in rats: lack of an NIH shift , *Biomedical Mass Spektrometry* 3,335 Ross, W.E. (1985). *Biochem. Pharmacol* 34,4191.
- Sainsbury, M., (1977), The Synthesis of 6H-Pyrido[4,3-b]carbazoles, *Synthesis*, 437
- Stiborova M., Rygerova B., Sejbal J., ve Dracinsky M., (2007), An efficient modification of ellipticine synthesis and preparation of 13- hydroxyellipticine, *Tetrahedron Letters*, 48, 6893-6895.
- Suffness, M. ve Cordell, G.A. (1985). *The Alkaloids Vol 25*. sf.89,304 N.Y: Academic Press
- Woodward, R. B., Iacobucci, G. A., ve Hochstein, F. A.(1959), The Synthesis Of Ellipticine, *J. Am. Chem. Soc.*, .81, 4434-4435