

**PRİDOKARBAZOL ALKALOİTLERİNİN
SENTEZİ İÇİN YENİ BİR SENTETİK YAKLAŞIM**

Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Adil Çağdaş BİLİCİ

Haziran, 2008

İZMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

ADİL ÇAĞDAŞ BİLİCİ tarafından **DOÇ. DR. MUSTAFA YAVUZ ERGÜN** yönetiminde hazırlanan **“PRİDOKARBAZOL ALKALOİTLERİNİN SENTEZİ İÇİN YENİ BİR SENTETİK YAKLAŞIM”** başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

Danışman

.....

Jüri Üyesi

.....

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Cahit HELVACI

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamın her aőaması boyunca bilgisini, yardım ve desteğini esirgemeyen tez danıőmanım Sayın Doç. Dr. Mustafa Yavuz ERGÜN' e sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

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

Bu çalışmada bana destek olan organik kimya bölümündeki tüm arkadaşlarıma da çok teşekkür ederim.

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

Adil aędaő BİLİCİ

A NEW SYNTHETIC APPROACH TO SYNTHESIS OF PYRIDOCARBAZOLES ALKALOIDS

ABSTRACT

In this study a new pyridocarbazole derivative was tried to synthesize by using two different synthesis methods.

In the first synthetic pathway D-type synthetic strategy was used. So, ethyl 4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-9*H*-carbazole-3-carboxylate which was synthesized previously was used as a starting compound to construct a new precursor compound 11-methyl-2-tosyl-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahydro-6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole-5-one for the synthesis of 6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole derivatives.

In the second synthetic pathway B-type synthetic strategy was used. So, p-amino acetophenone was used as a starting compound to synthesize a key product aminoisoquinoline derivative for the synthesis new 6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole derivatives via Japp-Klingemann reaction.

So in this study we tried to synthesize two new precursor compounds for the synthesis of antitumor active pyridocarbazole derivatives via two different synthetic pathways.

Synthesized compounds were purified by using column chromatography and their structures were identified by using IR and ¹H NMR spectroscopic techniques.

Keywords: Alkaloids, Pyridocarbazole, ellipticine, olivacine, isoquinoline.

PRİDOKARBAZOL ALKALOİTLERİNİN SENTEZİ İÇİN YENİ BİR SENTETİK YAKLAŞIM

ÖZ

Bu çalışmada iki farklı sentez planı kullanılarak yeni pridokarbazol türevleri sentezlenmeye çalışılmıştır.

Birinci sentez planında D-tipi sentez stratejisi izlenmiştir. Bu yöntemde daha önceden sentezlenen etil 4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9*H*-karbazol-3-karboksilat başlangıç maddesinden yola çıkılarak, 6*H*-pirido[4,3-*b*] karbazol türevleri için yeni öncü bileşik olan 11-metil-2-tosil-1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahidro-6*H*-pirido[4,3-*b*]karbazole-5-on sentezlenmeye çalışılmıştır.

İkinci sentez planında ise B-tipi sentez stratejisi izlenmiştir. Bu yöntemde p-amino asetofenon başlangıç bileşiğinden yola çıkılarak Japp-Klingemann reaksiyonuyla elde edilecek yeni 6*H*-pirido[4,3-*b*]karbazol türevleri sentezlemek için anahtar bileşik olan aminoizokinolin türevleri sentezlenmeye çalışılmıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada anti tümör aktifliğe sahip piridokarbazol türevleri için iki farklı sentez stratejisi uygulanarak iki farklı öncü bileşik sentezlenmeye çalışılmıştır.

Sentezlenen maddeler kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılmış, yapıları IR ve ¹H-NMR gibi spektroskopik teknikler kullanılarak aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Alkaloidler, Pridokarbazol, elliptisin, olivasin, izokinolin.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
YÜKSEK LİSANS TEZ SONUÇ FORMU	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ABSTRACT.....	iv
ÖZ	v
BÖLÜM BİR – GİRİŞ	1
1.1 Alkaloidler	2
1.1.1 Alkaloidlerin Tanımı ve Özellikleri.....	2
1.1.2 Alkaloidlerin Tarihsel Gelişimi	3
1.1.3 Alkaloidlerin Bitkilerden İzolasyonu ve Saflaştırılması.....	7
1.1.4 Alkaloidlerin Adlandırılması	9
1.1.5 Alkaloidlerin Sınıflandırılması	10
1.1.5.1 Biyogenetik Sınıflandırma	10
1.1.5.2 Farmakolojik Sınıflandırma	12
1.1.5.3 Taksonomik Sınıflandırma	13
1.1.5.4 Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırma	14
BÖLÜM İKİ - ELLİPTİSİN TİPİ ALKALOİTLER	22
2.1 Elliptisin Tipi Alkaloidler	22
2.2 Elliptisin ve Türevlerinin Antitümör Aktifliği.....	23
2.3 Elliptisin ve Türevlerinin Antitümör Aktifliğinin Mekanizması	23
2.4 Elliptisin ve Türevlerinin Sentezi	25
2.4.1 B Tipi Sentez.....	27
2.4.2 C Tipi Sentez.....	28
2.4.3 B+C Tipi Sentez.....	29
2.4.4 D Tipi Sentez	30

BÖLÜM ÜÇ - DENEYSEL KISIM.....32

3.1 Kullanılan Cihazlar	32
3.2 Çalışmanın Genel Şeması ve Sentez Planı.....	32
3.2.1 D- Tipi Genel Sentez Şeması.....	34
3.2.2 B- Tipi Genel Sentez Şeması	35
3.3 Deneyler.....	36
3.3.1 4-Metil-3-Hidroksimetil-1-Okso-1,2,3,4,-Tetrahidro-9H-Karbazol (2) Bileşiğinin Sentezi	36
3.3.2 4-Metil-1,2,3,4,Tetrahidro-9H-Karbazol-3-Karbaldehit (3) Bileşiğinin Sentezi	37
3.3.3 4-Metil-1,2,3,4,-Tetrahidro-9H-Karbazol-3-Karbaldehidilen etanol amin (4) Bileşiğinin Sentezi.....	38
3.3.4 (4-Metil-1,2,3,4,-Tetrahidro-9H-Karbazol-3-il) Metilamin Etanol (5) Bileşiğinin Sentezi.....	39
3.3.5 N,O-Ditosil(4-Metil-1,2,3,4,-Tetrahidro-9H-Karbazol-3-il) Metilamino Etanol (6) Bileşiğinin Sentezi	40
3.3.6 N,O-Ditosyl(4-Metil-1-okso-1,2,3,4,-Tetrahidro-9H-Karbazol-3-il) Metilamino Etanol (7) Bileşiğinin Sentezi	41
3.3.7 4'-Asetilasetanilid (10) Bileşiğinin Sentezi	42
3.3.8 4'-(N- 2,2-dimetoksietil iminoetil)asetanilid (11) Bileşiğinin Sentezi	43
3.3.9 4'-(N- 2,2-dimetoksietil aminoetil)asetanilid (12) Bileşiğinin Sentezi	44
3.3.10 4'- [N- (2,2- dimetoksietil)-N-tosil aminoetil]asetanilid (13) Bileşiğinin Sentezi	45

BÖLÜM DÖRT - DENEYSEL BULGULAR46

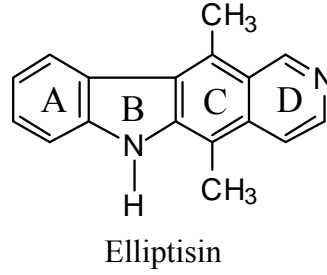
4.1 D-Tipi sentez bileşiklerin IR, ¹ H NMR ve kütle spektrumları	46
4.2 B-Tipi Sentez Bileşiklerinin IR ve ¹ H NMR Spektrumları	52
4.3 Tartışmalar ve Yorum	55

BÖLÜM BEŞ - SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
KAYNAKLAR	59

BÖLÜM BİR

GİRİŞ

Alkaloitler ne oldukları tam olarak bilinmeseler de yarattıkları etkiler nedeniyle yüzyıllar boyunca insanlar tarafından kullanılmış, 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 yapılara duyulan ilgi 1805’ de *Sertüner* ile başlamış olsa da günümüzde binlerce kişinin çalıştığı 10000 den fazla yayının bulunduğu hızla büyüyen bir alan halini almıştır.



İlk olarak 1969 yılında *Apocynaceae* bitki familyasının bir üyesi olan *Ochrasia elliptica* bitkisinden izole edilen, pridokarbazol alkaloitlerinin bir üyesi olan tetrahedral yapıya sahip elliptisin alkaloiti; başta kan kanseri olmak üzere, göğüs ve böbrek kanserine, beyin tümörlerine karşı oldukça yüksek etkinlik göstermesinin yanı sıra, düşük sitotoksik etkiye sahip olması nedeniyle ve son zamanlarda gösterdiği anti HIV etkisiyle önemli bir araştırma konusu olmuştur. Sahip olduğu bu etkilerden dolayı elliptisin alkaloitinin sayısız türevi farklı yöntemlerle sentezlenmeye çalışılmıştır.

1.1 Alkaloitler

1.1.1 Alkaloitlerin Tanımı ve Özellikleri

1819 da W.Meissner'in, incelediği bazı yapıların alkali benzeri özellikler göstermesi üzerine kullandığı alkaloit terimi için tam ve kesin bir tanım yapmak oldukça güçtür.

Eğer böyle bir tanım yapmak isteseydik kesin olan tek şey çok uzun bir istisna listesine sahip olacağımızdır. Bu yüzden literatürde yaklaşık 200 yıllık bir geçmişe sahip olan alkaloitlerin zaman içerisinde değişmiş çok fazla tanımı bulunmaktadır.

S.W.Pelletier'in 1983 te yapmış olduğu tanıma göre alkaloitler azot atomu içeren, halkalı, negatif oksidasyon basamağına sahip olan ve canlı organizmalarda sınırlı olarak bir dağılıma sahip bileşikler olarak adlandırılabilir (Pelletier 1983).

Bu tanıma ek olarak Witerstein ve Tier'e göre alkaloitlerin bazı önemli özellikleri aşağıdaki gibi sıralanabilir (Winterstein ve Tier 1910):

- 1- Az ya da çok toksik etkiye sahiptirler ve merkezi sinir sistemine etkide bulunurlar.
- 2- Kimyasal yapım süreçlerinde temel görevlere sahiptirler.
- 3- Azot içeren heterosiklik bir yapıya sahiptirler.
- 4- Aminoasit veya türevlerinden sentezlenebilirler.
- 5- Doğada sınırlı bir dağılıma sahiptirler.

Bu özelliklerinin yanı sıra, genelde keskin bir kokuya ve acı bir tada sahiptirler. Çoğunlukla renksiz, katı, kristal yapıdadırlar. Sıvı halde bulunan alkaloitler haricinde genelde suda çözünmezler. Belirli bir erime noktasına sahiptirler ve genellikle bazik yapıdadırlar. Ancak tüm bunların yanında bazik olmayan, amorf yapıda, berberin gibi sarı, betanin gibi kırmızı renkli ve nikotin ve koniinin gibi sıvı halde bulunan alkaloitler de bulunmaktadır.

Hemen hemen bütün alkaloidler bir kiral merkeze sahiptirler. Çoğunluğu polarize ışığın titreşim düzlemini sola çeviren levo formunda olmasına rağmen koni in gibi dekstro (sağa çeviren) olanları da vardır. Sonuç olarak izomerlerden bir tanesi fizyolojik etki gösterirken diğ erinin göstermemesi söz konusu olabilir. Bu da sentez basamağında seçimli reaksiyonları ön plana çıkarmaktadır.

Alkaloid miktarı bitkilerde genellikle yaprak (nikotin) ve köklerinde (ravelfinin, punarnavin) yüksek miktarlarda bulunurken kabuklarında ve tohumlarında (striknin, nibidin) daha az miktarlarda rastlanmaktadır.

Hayatımızın temel bir parçası olan alkaloidler birçok bilim dalı için araştırma konusudur. Her ne kadar biyoloji, tıp ve kimya birbirinden ayrı bilimler olsalar da, alkaloid üzerine yapılan çalışmalar sonunda, alkaloidlerin doğada hayati öneme sahip oldukları ortak paydasında buluşmuşlardır.

1.1.2 Alkaloidlerin Tarihsel Gelişimi

Alkaloidler aslında insanlık tarihinin başlangıcından beri biyolojik aktiviteleri olduğu çok iyi bilinen ancak isimlendirilemeyen maddelerdir. Tarihsel süreç boyunca insanlığın kültürel, ekonomik, ticari, askeri, dini, siyasi ve hemen her yönden etkilenmesine neden olmuştur. İlk çağlardan itibaren şamanizmde, hastalıkların tedavisinde bitkisel ilaçlar olarak, kabileler arasındaki savaşlarda, avcılıkta zehirli oklar ve toksik silahlar olarak, ticarete takas edilecek mal olarak kullanılmışlardır.

Mitolojide Homer, Odisey'den bahsederken Nepenthes adlı şarap bazlı afyon içerikli içkiden bahsetmiştir. Bu içki daha sonra da, Hassan Sabah'ın da kullanacağı gibi, askerlere cesaret vermesi ve askerlerin korkularını yenmeleri için içirilmiştir.



Şekil 1.1 Haşhaşlı ekmek.



Şekil 1.2 Haşhaş bitkisi.

Neolitik dönemde (M.Ö 3000–2500) İsviçre yakınlarındaki sulak alanlarda ve göllerin yakınlarından ne için kullanıldığı halen bilinmese de afyon tohumlarına rastlanmıştır. Bronz devrinde (M.Ö 2700–1400) Minos medeniyetine ait kalıntılarda haşhaş tanrısına ait oluşum ve kalıntılar bulunmuştur.



Şekil 1.3 Haşhaş tanrıçası.

Ekonomik anlamda 1.yy.da (M.S 81- 96) Roma imparatorluğu döneminde bastırılan ve 2. yy.da Frigyalıların bastırdıkları bronz paralarda haşhaş resmi bulunmaktadır. 1773 yılında Çin inanılmaz boyutlarda haşhaş ithal etmeye başlamış, ipek ve çay ile takas edilen temel madde olmuştur. 1820 yılında Çin hükümetinin haşhaş içimini yasaklaması üzerine haşhaş karaborsada inanılmaz boyutlara ulaşmıştır. Çin hükümetinin 1939 yılında 4 milyon sterlin değerindeki 20000 sap haşhaşa el koyması, Birleşik Krallık'ın Çin'in güney batı kıyılarını bombalamasıyla sonuçlanmış ve 1842'de Çin hükümeti haşhaşa karşı kapitülasyon uygulamaya başlamış ve haşhaş savaşını başlatmıştır.(Fairbank 1978, Abegg 1966)



Şekil 1.4 Roma İmparatorluğuna ait paralar.

Mısır'da bulunan milattan önce 550 yılına ait Hearst'ın saç bakım kürü olarak hazırladığı papirüslerinde bal ve yağ ile çavdarmahmuzuna (ergot alkaloitlerinden bir tür) rastlanmıştır. Bunun yanı sıra 17 yy. modern çağın başlangıcına kadar haşhaş hemen hemen bütün kültürlerde ağrı kesici olarak kullanılmıştır.

Ancak hastalık olarak da çok fazla kayba neden olduğu bilinmektedir. Yunan filozof Sokrates M.Ö 399 yılında koniini içeren baldıran otundan zehirlenerek ölmüştür. 1040 yılında İskoçya kralı I.Duncan güzelavrat otundan ölmüştür. 17. yy.da 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. Bu durumdan dolayı İngiltere'ye cumhuriyeti getiren dönemin önde gelen protestanı Oliver Cromwell de dahil olmak üzere birçok Protestan tedaviyi reddetmiş ve büyük oranda sıtmadan ölümler gerçekleşmiştir. 2001 de Etiyopya'da ölümlere neden olan, 1926 da bile 11000 kişinin ölümüyle sonuçlanan çavdarmahmuz hastalığı (ergotism) esas olarak 12. yy da ortaya çıkmış ve rahipler tarafından bitkisel ilaçlarla tedavi edilebilmiştir. Ancak modern anlamda çavdarmahmuz hastalığı 1853 de tanımlanabilmiştir.

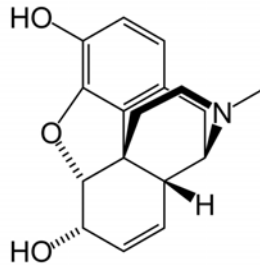


Şekil 1.5 Baldıran otu .

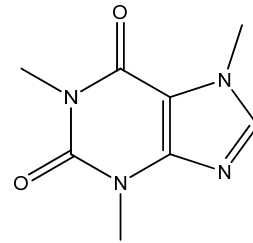


Şekil 1.6 Yabani kinin bitkisi.

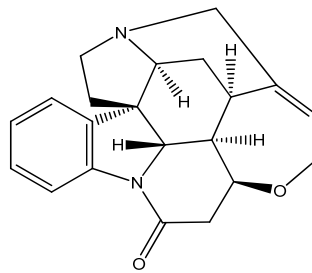
Alkaloit kimyasının başlangıcı, ilk olarak 1805 yılında bir eczacı asistanı olan Friedrich Sertüner 'in morfini izole etmesiyle başlamıştır (Conn, 1981, Sneader, 1990). 1810 yılında Gomes' in bir alkoliği kınakına bitkisinin kabuğu ile tedavi etmesi üzerine; 1820 yılında P.J.Pelletier ve J.B Chaventou kınakına bitkisinden kinin ve sinkonin alkaloitlerini Sertüner'in yöntemiyle izole etmeyi başarmışlar ve devam eden çalışmalarında iki düzineden fazla alkaloiti izole etmişlerdir.



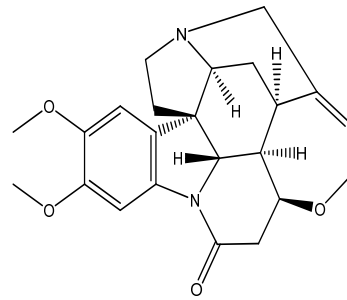
Morfin



Nikotin



Brüsün



Striknin

Yapılan bu çalışmalar alkaloit kimyasında bir mihenk taşı olmuş ve alkaloitlerle ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. 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 salisin 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.

Günümüzde uyuşturucu madde kapsamında bulunan ekstazi 1912 yılında geliştirilmiştir. 1932 yılında ise tıpta ve eczacılıkta çığır açan ve ilk antibiyotik olan penisilin İskoç biyokimyacı Alexander Fleming tarafından keşfedilmiştir.

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 ve Saflaştırılması

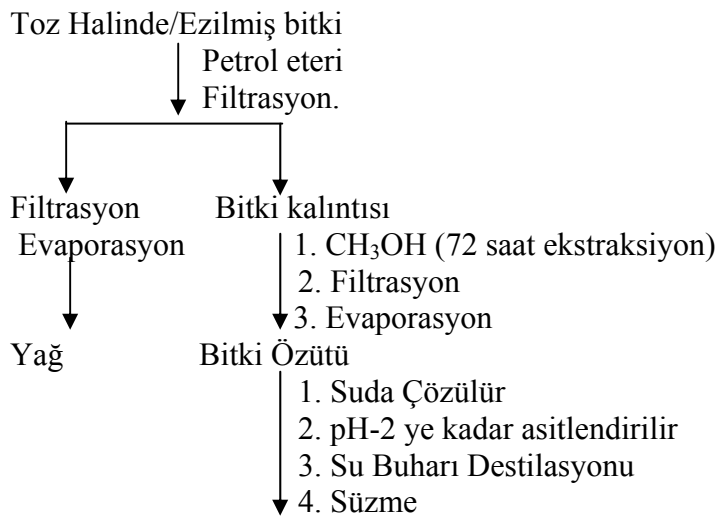
Alkaloitler bitkilerden izolasyonu her zaman için zor olmuştur. Yapısal olarak tek tip maddeler olmamaları, kompleks yapılar olmaları ve birden fazla fonksiyonel grubu bir arada bulundurmaları nedeniyle ayırma ve saflaştırma işlemleri oldukça güçtür.

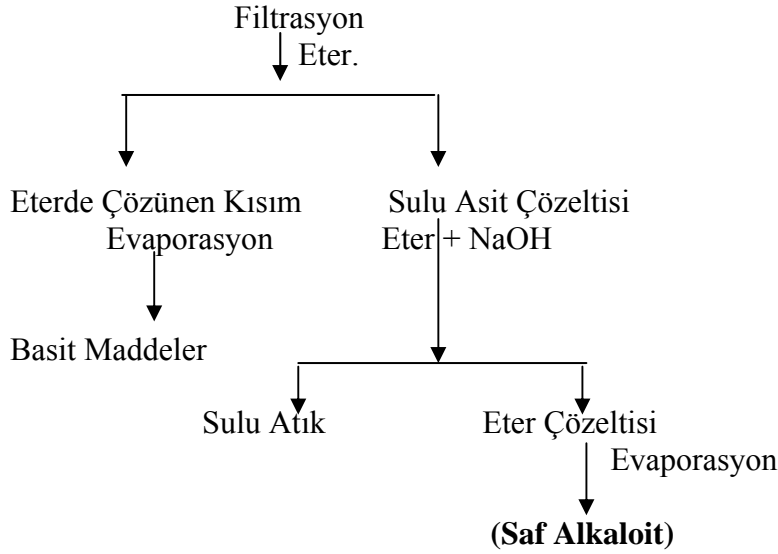
Çoğunlukla bazik olmalarına rağmen, nötr ve çok az miktarda da olsa asidik yapıda olanları da vardır. Bu nedenden dolayı bu maddelerin çözünürlükleri seçilen çözücülerle doğrudan ilişkilidir. Başka bir deyişle alkaloidleri doğal kaynaklarından izole etmek için genel bir tarif bulunmamaktadır. Ancak genel anlamda bir izolasyon yöntemi belirtmek istersek şu yolu izleyebiliriz.

Alkaloidlerin Tespiti: Bir bitkiden ayırma işlemini gerçekleştirmeden önce o bitkide alkaloid olup olmadığı tespit edilmelidir. Bunun için ise alkaloid reaktifi olarak bilinen reaktiflerle testler uygulanabilir.

- i. Mayer Testi (krem- açık sarı)
- ii. Marquis Testi (derişik HCHO, değişik renkler)
- iii. Erdmann Testi (derişik HNO₃ değişik renkler)
- iv. Hager Testi (sarı renk)
- v. Frohdes Testi

Alkaloidlerin Ekstraksiyonu: Alkaloidin ekstrakte edileceği bitki kurutulur, ufalanarak toz haline getirilir ve kaynayan metanol ile muamele edilir. Çözücü desitle edilerek kalan kısım inorganik asitle muamele edilerek çözünür tuzları şeklinde ayrılırlar. Elde edilen sulu çözelti alkaloidlerin tuzlarını ve çözünen safsızlıkları ihtiva eder. Sulu çözelti NaOH ile bazik hale getirilerek alkaloidler uygun çözücü ile ekstrakte edilir ve safsızlıklardan uzaklaştırılmış olurlar. Ekstraksiyonun akış şeması aşağıdaki gibidir.





Şekil 1.7 Alkaloidlerin Ayrılması: Bitkiden elde edilen alkaloid karışımından istenilen alkaloidin ayrılması için fraksiyonlu kristallendirme, iyon değişim modelleri ve kromatografik yöntemler uygulanır.

1.1.4 Alkaloidlerin Adlandırılması

Alkaloidlerin sistematik bir adlandırmaları yoktur. Bunun nedenini alkaloidlerin tarihsel süreci ve kompleks yapılar olmalarından kaynaklandığını söyleyebiliriz. Öyle ki 19. yy. da izole edilen ilk alkaloidin sistematik olarak adlandırılması mümkün değildi çünkü zaten yapısı bilinmiyordu. Böyle bir durumda sonradan çok önemli hale gelecek olmasına rağmen adlandırılması önemsenmemiştir. Devam eden süreçte, ta ki yapısal olarak aydınlatılana kadar farklı şekillerde adlandırmışlardır. Moleküllerin yapılarının aydınlatılmasından sonraki süreçte ise yapıların kompleks yapılar oluşu sistematik adlandırmayı engellemiştir. Her ne kadar tek halkalı yapılar için bu büyük bir sorun olmasa da büyük moleküller için inanılmaz zorluklar teşkil etmektedir. Örnek olarak kızkalbi (dicentra) bitkisinden izole edilen ve (+)-Ochotensine olarak adlandırılan alkaloid IUPAC'a göre sistematik olarak adlandırılmak istenseydi adı (+)-3',4',6,8-tetrahidro-7'-metoksi-2'-metil-6-metilidenespiro-(7H-indeno(4,5-d)-(1,3)dioksol-7,1'(2'H)-izokinolin)-6'-ol olurdu. Bu yüzden sistematik bir adlandırma yöntemi olmasa da adlandırma için birkaç yöntem bulunmaktadır.

1- Bulunduğu Kaynağa Göre: Alkaloidler izole edildikleri bitki familyasına göre adlandırılmışlardır. Örnek olarak papavarin, punarnavin, efedrin verilebilir.

2- Fizyolojik Etkilerine Göre: Bazı alkaloitler fizyolojik etkilerine göre adlandırılmışlardır. Örnek olarak rüyaların tanrısı anlamına gelen morfin ve kusmak anlamına gelen emetin verilebilir.

3- Keşfeden Kişiyeye ve Keşfedilen Bölgeye Göre: Bazı alkaloitlerin adlandırılması keşfeden kişiye ya da keşfeden kişinin vermek istediği ada göre isimlendirilmiştir. Örnek olarak pelletierin grup alkaloitler P.J. Pelletier tarafından bulunduğu için tasmanın alkaloitü çoğunlukla Tazmanyaya bölgesinde bulunduğu için sorrelin alkaloitü sorrel gölü yakınlarında olduğu için bu şekilde adlandırılmıştır.

Bunların yanında alkaloitlerin adlandırmaları genellikle -in ekiyle biter ki bu alkaloitlerin birer amin olduğunu belirtir. Ayrıca alkaloitlerin adlandırmalarında epi-, izo-, neo- ve psödo- gibi ön ekler kullanılmaktadır.

1.1.5 Alkaloitlerin Sınıflandırılması

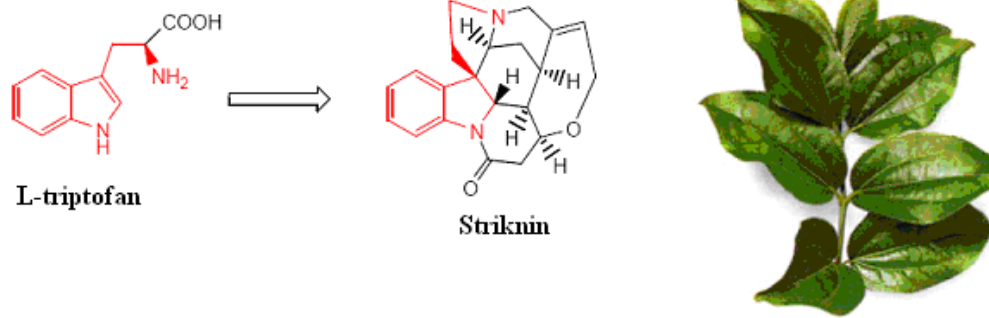
Günümüzde şimdiye kadar bitkilerden, hayvansal organizmalardan ve funguslardan izole edilen alkaloitlerin sayısı 10000'den fazladır. Bu kadar çok bileşik ve çeşitlilik içeren bir grup ile baş edebilmek için alt sınıflandırmalar yapılması gereklidir. Bu yüzden birçok alanda çalışma konusu olan alkaloitler için şimdiye kadar çeşitli alt sınıflandırmalar yapılmıştır. Bunlardan temel olanları şunlardır:

- 1- Biyogenetik Sınıflandırma
- 2- Farmakolojik Sınıflandırma
- 3- Taksanomik Sınıflandırma
- 4- Kimyasal Sınıflandırma

1.1.5.1 Biyogenetik Sınıflandırma

1963'de Alkaloitler biyogenetik açıdan incelenerek 3 alt grupta toplanmışlardır.

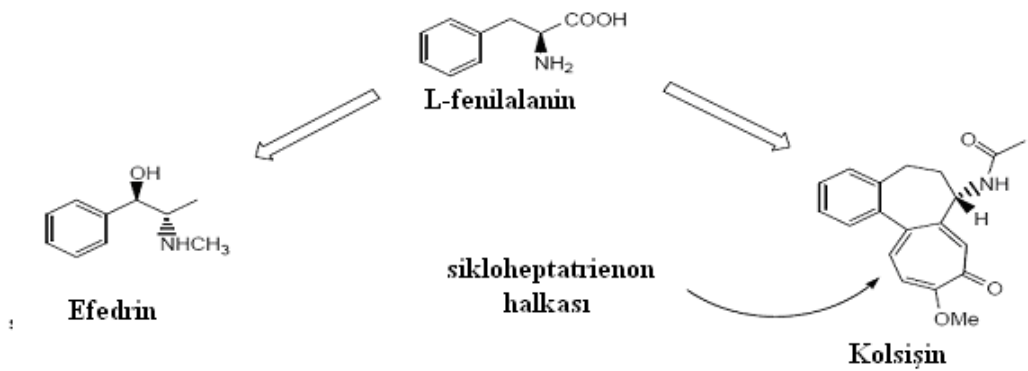
i. Gerçek Alkaloitler: Bu tür alkaloitler aminoasit türevidir ve azot içeren heterosiklik halkalı yapılardır. Ör: Atropin, Morfin



Şekil 1.8 Gerçek alkaloidlerin oluşumlarına örnek.

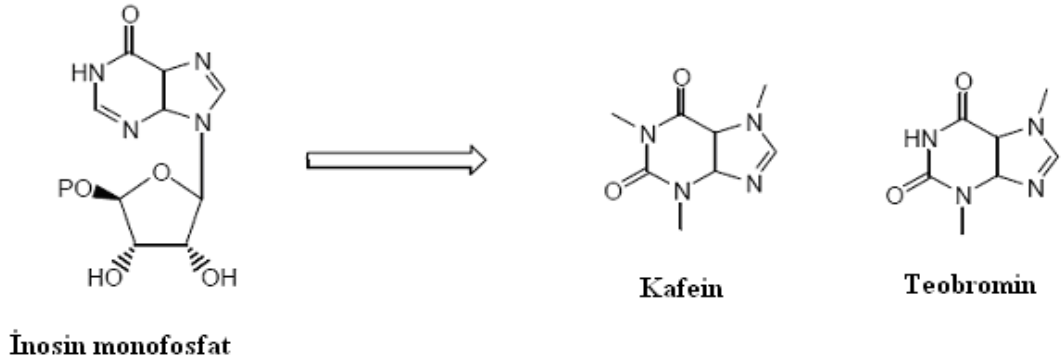
ii. Protoalkaloitler: Bu tür alkaloidler amino asit türevleri olan ancak azot içeren heterosiklik halka içermeyen yapılardır. Ör: Mescaline, Ephedrine

Bu alkaloidler, heterosiklik halka buldurmeyen ve azot içeren aminoasit türevleridir.



Şekil 1.9 Protoalkaloitlerin oluşumuna örnek.

iii. Psödoalkaloitler: Bu tür alkaloitler azot içeren heterosiklik bir halka içermelerine rağmen aminoasit türevi olmayan alkaloitlerdir. Ör: Kafein



Şekil 1.10.Pseudo alkaloitlerin oluşumuna örnek.

1.1.5.2 Farmakolojik Sınıflandırma

Bu sınıflandırma alkaloitlerin sahip oldukları farmakolojik etkilere göre yapılmıştır.

- i. Analjesik ve narkotik alkaloitler. Ör: Morfin, Kodein
- ii. Merkezi uyarıcı alkaloitler. Ör: Kafein, Strikinin
- iii. Anti-Astım alkaloitleri. Ör: Efedrin
- iv. Anti-Hipertansif alkaloitler. Ör: Reserpin
- v. Düz kas gevşetici alkaloitler. Ör: Atropin, Papaverin
- vi. İskelet kası gevşetici alkaloitler. Ör: d-tubocurarin

1.1.5.3 Taksanomik Sınıflandırma

Bu sınıflandırma alkaloidlerin kimyasal yapılarından ve diğer özelliklerinden bağımsız olarak sadece ait oldukları bitki ve hayvan familyasına göre yapılmıştır.

- Dogbane Botanik Familyası Alkaloidleri (Apocynaceae)
- Aster (yıldız çiçeği) Botanik Familyası (Asteraceae) Alkaloidleri
- Logan Botanik Familyası (Loganiaceae) Alkaloidleri
- Poppy (haşhaş) Botanik Familyası (Papaveraceae) Alkaloidleri
- Citrus (turunçgil) Botanik Familyası (Rutaceae) Alkaloidleri
- Nightshade Botanik Familyası (Solanaceae) Alkaloidleri
- Coca (koka) Botanik Familyası (Erythroxylaceae) Alkaloidleri
- Borage (hodan) Botanik Familyası (Boraginaceae) Alkaloidleri
- Legume (baklagiller) Botanik Familyası (Fabaceae) Alkaloidleri
- Monseed Botanik Familyası (Menispermaceae) Alkaloidleri
- Berberry (sarı çalı) Botanik Familyası (Berberidaceae) Alkaloidleri
- Buttercup (dügün çiçeği) Botanik Familyası (Ranunculaceae) Alkaloidleri
- Lavanta Botanik Familyası (Liliaceae) Alkaloidleri
- Kahve Botanik Familyası (Rubiaceae) Alkaloidleri
- Amaryllis (nergis zambağı) Botanik Familyası (Amaryllidaceae) Alkaloidleri
- Oleaster (iğde) Botanik Familyası (Elaeagnaceae) Alkaloidleri
- Caltrop Botanik Familyası (Zygophyllaceae) Alkaloidleri
- Mantar Alkaloidleri
- Moss (yosun) Alkaloidleri
- Fungi ve Bakteri Alkaloidleri
- Hayvansal Alkaloidler

1.1.5.4 Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırma

Genel olarak en çok kabul edilen bu sınıflandırma halka yapısına dayanır ve iki grupta incelenebilir.

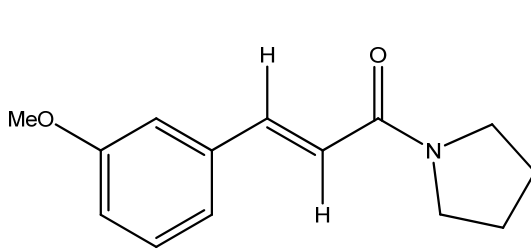
i- Heterosiklik olmayan Alkaloitler:

Bu gruptaki alkaloitler heterosiklik halkaya sahip olmayan yapılardır. Örnek olarak Hordinin (*Hordeum vulgare*), Efedrin (*Ephedra Gerardiana*) Genateceae verilebilir.

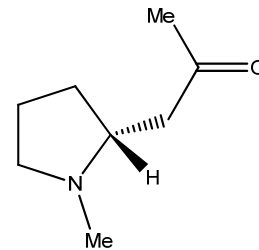
ii- Heterosiklik yapıda olan alkaloitler:

Bu gruptaki alkaloitler kendi içinde alt sınıflara ayrılırlar. (Pelletier, 1970).

a. Pirolidin Alkaloitleri: N-açılmış pirolidin türevlerinin yanında higrin gibi alkillenmiş birkaç bileşik bu grupta yer alır. Sentetik olarak bu gruptaki tüm alkaloitler ornitin amino asitinden türetilmişlerdir.

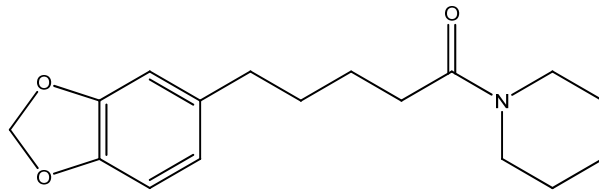


3-metoksisinamik

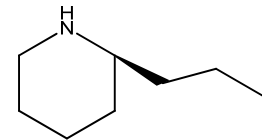


Higrin

b. Piperidin Alkaloitleri: Piperidin alkaloitleri azot atomunun 6'lı halkanın içinde yer aldığı yapılar olarak tanımlanabilir.

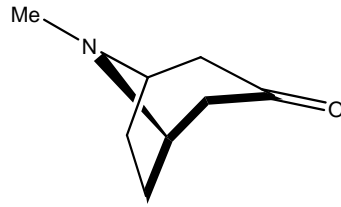


Piperidin



Koniin

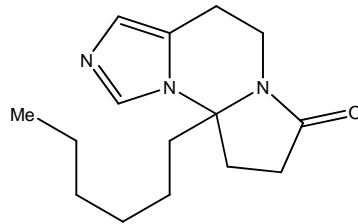
c. Tropan Alkaloitleri: Bu grup, azotlu bisiklik yapılar olan tropinon ve Ψ -pelletierin türevlerinden oluşmaktadır. Tropinon halka sistemi farmakolojik olarak oldukça fazla kullanılan bir alkaloid çeşididir.



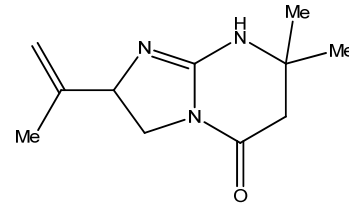
Tropinon

 Ψ -pelletierin

d. Histamin, İmidazol ve Guanidin Alkaloitleri: Alkaloid gruplandırması içerisinde ufak bir gruptur. 5'li ve 6'lı halkalar içerisinde 2 azot atomu içeren yapılardır.

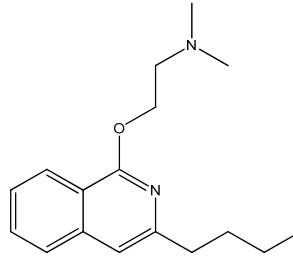


Glochidin

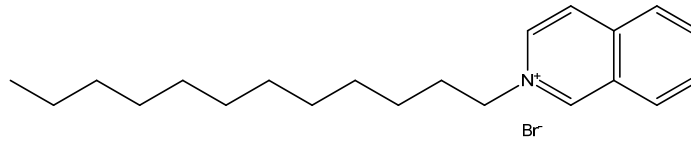


Alchornin

e. İzokinolein Alkaloitleri: İlk olarak 1885 yılında Hoogewerf ve Van Dorp tarafından kömür katranından elde edilen izokinolin, 1200 den fazla türeviyle en büyük alkaloid sınıflarından birisini oluşturmaktadır. Günümüzde izokinolin türevlerinin anestetik (dimethisoquin), anti-hipertansiyon ajanı olarak (quinapril, quinapirilat, and debrisoquine), anti-fungan, antiseptik ajan olarak (2,2'Hexadecamethylenediisoquinolinium dichloride), dezenfektan olarak (N-laurylisoquinolinium bromide), kas gevşetici, damar açıcı olarak (papaverine) farmakolojik kullanımları oldukça yaygındır. Ayrıca çok popüler olan morfin de bu grubun bir üyesidir.

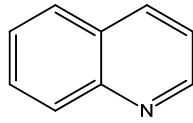


Dietilizokin

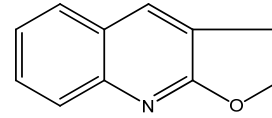


N-lorilizokinoliyum brom

f. Kinolin Alkaloitleri: Toplamda 150 kadar üyesi bulunan bu grup, kinolin bileşiği ve türevlerinden oluşmaktadır.

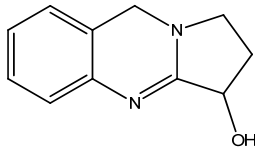


Kinolin

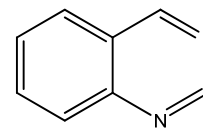


Frokinolin

g. Kinazolin Alkaloitleri: Bu grup, bitişik benzen ve pirimidin halkasından oluşan kinazolin ve türevlerini içerir.

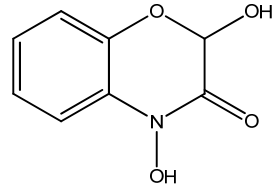


Vasicine



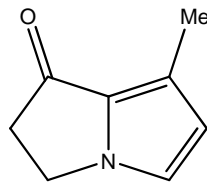
Kinalozin

h. Benzoksazin ve Benzoksazol Alkaloitleri: Biyosentetik olarak antranilik asit türevlerinden sentezlenirler. Hemen hemen tüm bitkilerde bulunan DİBOA (3,4-dihidro-2,4-dihidroxy-1,4-bezoxazine-3(2H)-one) bu grubun önemli bir üyesidir.

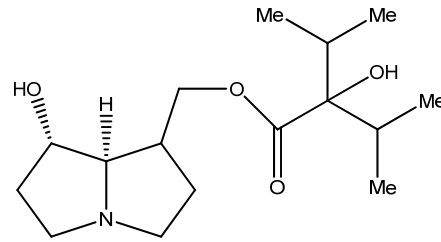


DIBOA

i. Pirolizidin Alkaloitleri: Günümüzde 400 kadar üyesi bulunan bu grup toksik etkiye sahip olmasıyla ün salmış durumdadır.

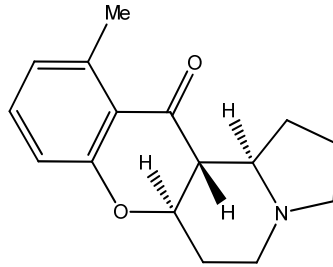


Danaidon

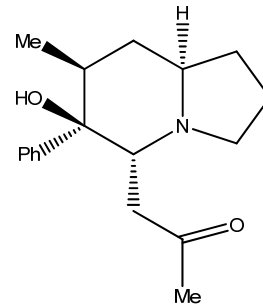


Lycopsamin

j. İndolizidin Alkaloitleri: Temel olarak indolizidin halkası içeren yapılardır. Biyosentetik olarak L-lizin amino asidinden türetilebilir.

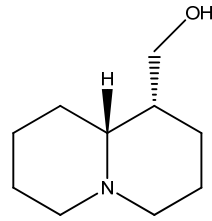


Elaocarpin

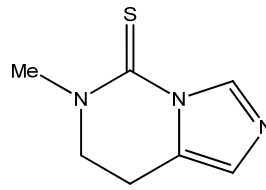


Crepidamin

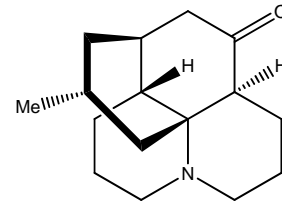
k. Kinolizidin Alkaloitleri: Bu grubun temel iskeletini kinolizidin halkası oluşturur. Çok farklı etkilere sahip olan bu grup alkaloitler biyosentetik olarak indolizin alkaloitleri gibi L-lizin amino asidinden türetilirler. Lupin (acıbakla), nuphar, kurdayağı (lycopodium), betalains alkaloitleri bu grubun önemli üyeleridir.



Lupin



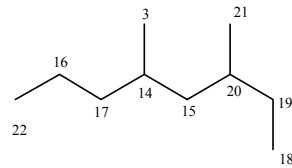
Zapotin



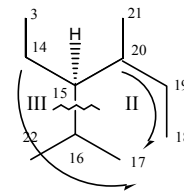
(-)-Lycopodin

1. İndol Alkaloitleri: Temel iskeletini heterosiklik indol yapısının oluşturduğu alkaloit sınıfıdır. Biyosentetik öncüsü triptofandır. 1500 den fazla türeviyle en büyük alkaloit sınıfıdır. Çok geniş kullanım alanları olan bu sınıf, kendi içerisinde alt gruplara ayrılmıştır.

İndol Alkaloitinin Sınıflandırılması

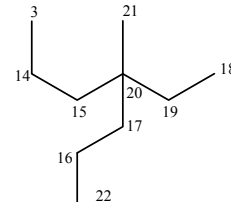


Tip III iskeleti



Tip I iskeleti

(sekologanın alt iskeleti)



Tip II iskeleti

Şekil 1.11 İndol tipi alkaloitlerinin alt iskeletleri.

I.tip indol alkaloitleri sekologanın ile triptaminden türemişlerdir. Bu alkaloitlere striknos (striknin) ve rauwolfia (reserpin) alkaloitleri verilebilir.

II. tip indol alkaloitleri, triptamin ve sekologanın iskeletinden türediklerinden dolayı I. tip alkaloit sınıfına benzer, fakat bu sınıfta sekologanın iskeletindeki C₁₅-C₁₆ bağı kopar ve yeni bağı C₁₇-C₂₀ arasında oluşur. Bu sınıf, aspidosperma ve hunteria tip alkaloitleri kapsar.

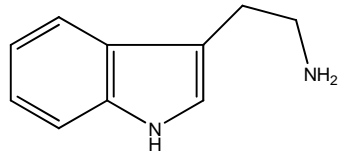
III. tip indol alkaloidleri, gerçekte iboga tip alkaloidlerinin melez karışımlarıdır. Bu alkaloidlerde sekologanin C₁₅ pozisyonundan kopar ve yeni bağ C₁₄-C₁₇ arasında oluşur (ör: ervatamin).

IV. tip alkaloidler, 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.

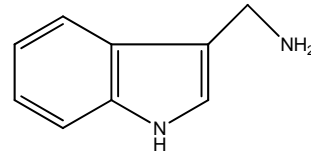
V. tip alkaloidler ise bis-indol alkaloidleridir. Bunlar dimerik indol alkaloidleridir ve indolün her iki yarısı da farklı tip alkaloid sınıfına ait olabilir (ör: voacamin).

İndol Alkaloidlerinin Alt Grupları (Battersby 1963, Pelletier 1970, Marion 1952,

- Basit İndol Alkaloidleri.....Triptamin, Gramin

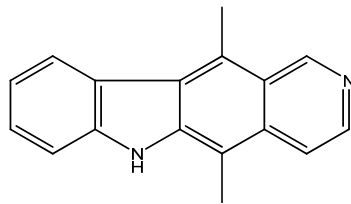


Triptamin

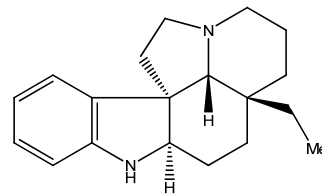


Gramin

- Karbazol Yapısına Sahip İndol Alkaloidleri.....Elliptisin, (+)-Aspidospermin

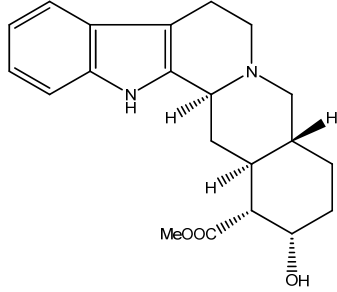


Elliptisin

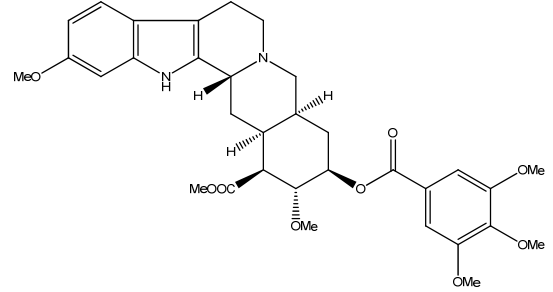


Aspidospermin

- B- Karbolin Yapısına Sahip İndol Alkaloitleri.....(+)-Yohimbin, (-)- Reserpin

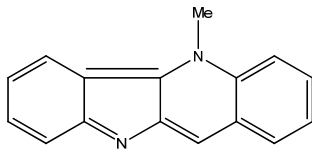


(+)-Yohimbin

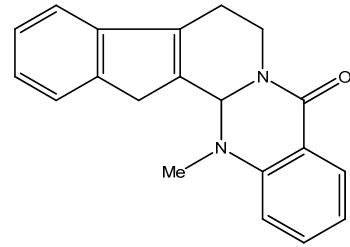


(-)-Reserpin

- γ - Karbonil Yapısına Sahip İndol Alkaloitleri.....Cryptolepin
- Evodiamin Tipi İndol Alkaloitleri.....Evodiamin

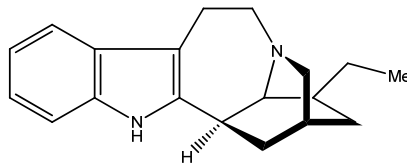


Cryptolepin

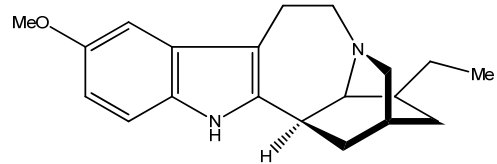


Evodiamin

- İboga Tipi İndol Alkaloitleri.....İbogamin, (-)-Voacangin

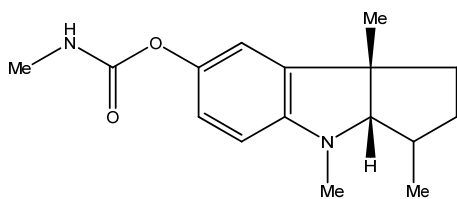


İbogamin

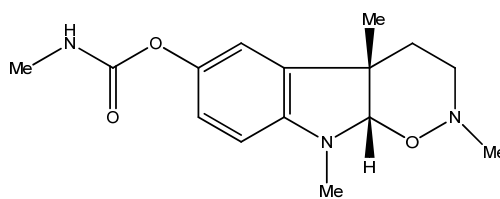


Voacangin

- Pirolo-İndol Yapısına Sahip İndol Alkaloitleri....(-)-Geneserin, Eserin

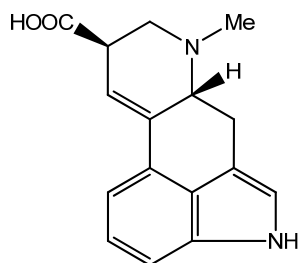


Eserin

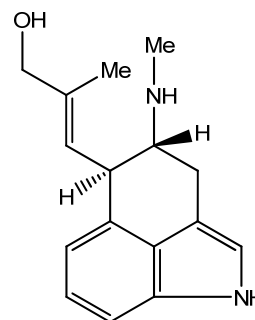


Geneserin

- Ergot Tipi İndol Alkaloitleri.....(+)-Liserjik asit, Chanoclavin

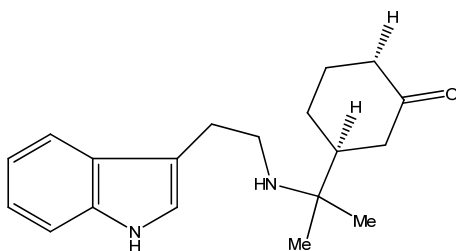


Liserjik Asit

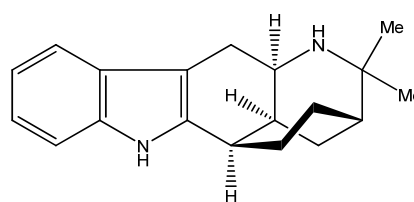


Chanoclavin

- Aristotelia Tipi İndol Alkaloitleri.....Aristotelin, Fruticosinin



(+)-Fruticosinin



(+)-Aristotelin

BÖLÜM İKİ

ELLİPTİSİN TİPİ ALKALOİTLER

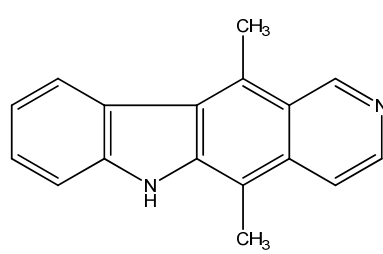
2.1 Elliptisin Alkaloiti

Ellipticine alkaloiti (5,11-dimetilprido[4,3-b]carbazole) ilk defa 1959 yılında Apocynaceae bitki familyasına ait olan *Ochrosia Elliptica* bitkisinin yapraklarından izole edilmiştir (Goodwin, Smith ve Horning 1959). 424 cins ve 1500 den fazla türü olan bu familyaya ait bitkiler genellikle yağmur ormanları, tropik ve astropikal bölgelerde yetişmektedir.

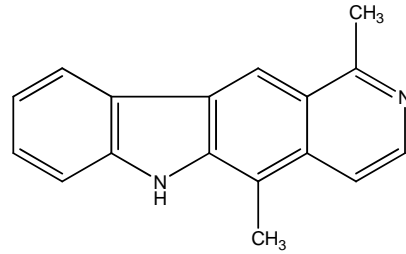


Şekil 2.1 *Ochrosia elliptica* bitkisi.

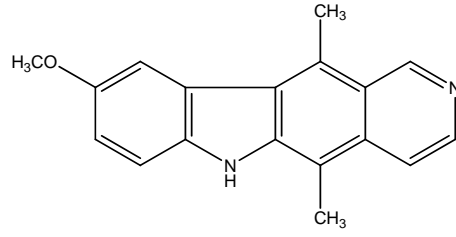
Elliptisin alkaloitinin izole edilmesinin ardından elliptisin türevleri Apocynaceae familyasına ait *Aspidosperma*, *Tabernaemontana* ve *Strychnos* gibi cinslerinden izole edilmiştir. Elliptisin türü alkaloitlerin en önemli türevleri elliptisin, olivasin, 9-metoksielliptisin ve elliptisinyum türevleridir.



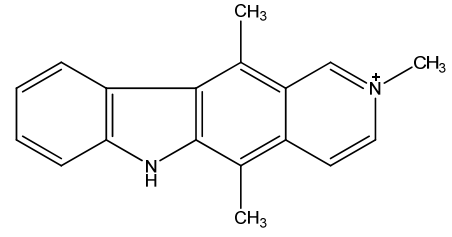
Elliptisin



Olivasin



9-metoksielliptisin



Elliptisinium

2.2 Elliptisin Alkaloitlerinin 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 anti kanser ajanlar için potansiyel bir risk faktörü olarak görülen gen mutasyonuna neden olmamaları, sınırlı toksik yan etkilere neden olmaları ve kan zehirlenmesi oluşturmamaları olduğu söylenebilir. (Asche, ve ark., 2004)

Elliptisinin anti-tümör 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 ark. 1975; Reinhold & Bruni, 1976; Lallemand ve ark. 1978)

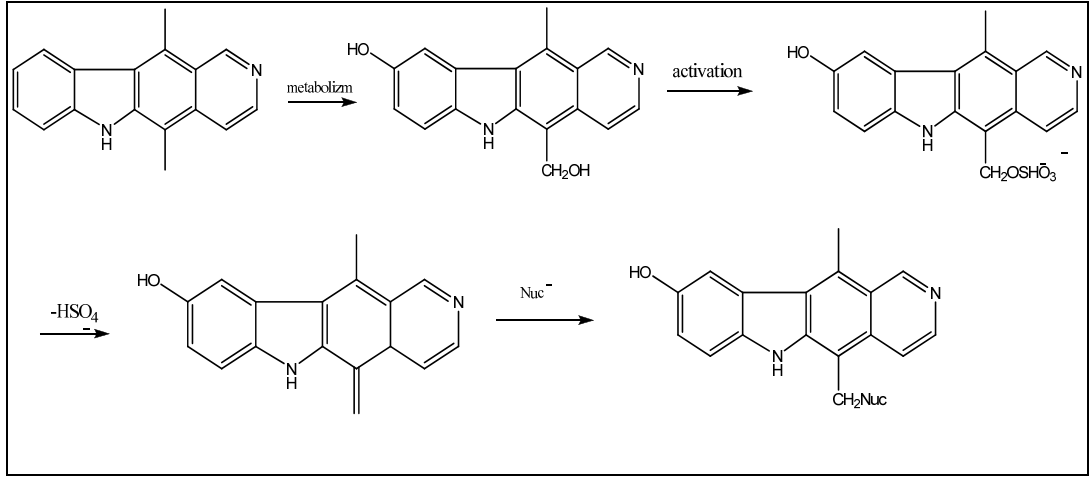
2.3 Elliptisin ve Türevlerinin Antitümör Aktifliğinin Mekanizması

Elliptisin alkaloidlerinin antitümör aktifliğinin ispatlanmasından sonra elliptisin ve türevlerinin antitümör etkileri üzerine yapılan çalışmalar hız kazanmıştır (Dalton ve ark., 1967). Bu çalışmalar olumlu sonuçlar klinik çalışmalardan ileri gidememiştir. Bunun nedeni elliptisin ve türevlerinin antitümör aktiflik mekanizmasının tam olarak aydınlatılamamasından kaynaklanmaktadır.

Her ne kadar anti tümör etkinlik mekanizmaları tam olarak aydınlatılamasa da sitotoksik ve anti kanser mekanizmalarının 1)DNA'ya eklenme (4 halkalı düzlemsel yapının DNA baz çiftleri arasına yerleşmesi), 2) topoizomerez II nin inhibisyonu 3) makromoleküllerin kovalent alkilasyonu ve 4) sitotoksik serbest radikallerin

oluşumu sonucu gelişen DNA kırılmaları olduğu düşünülmektedir. (Cordell ve Suffness, 1985, Ross, W.E., 1985, Pommier ve ark, 1985, Multon ve ark. 1989)

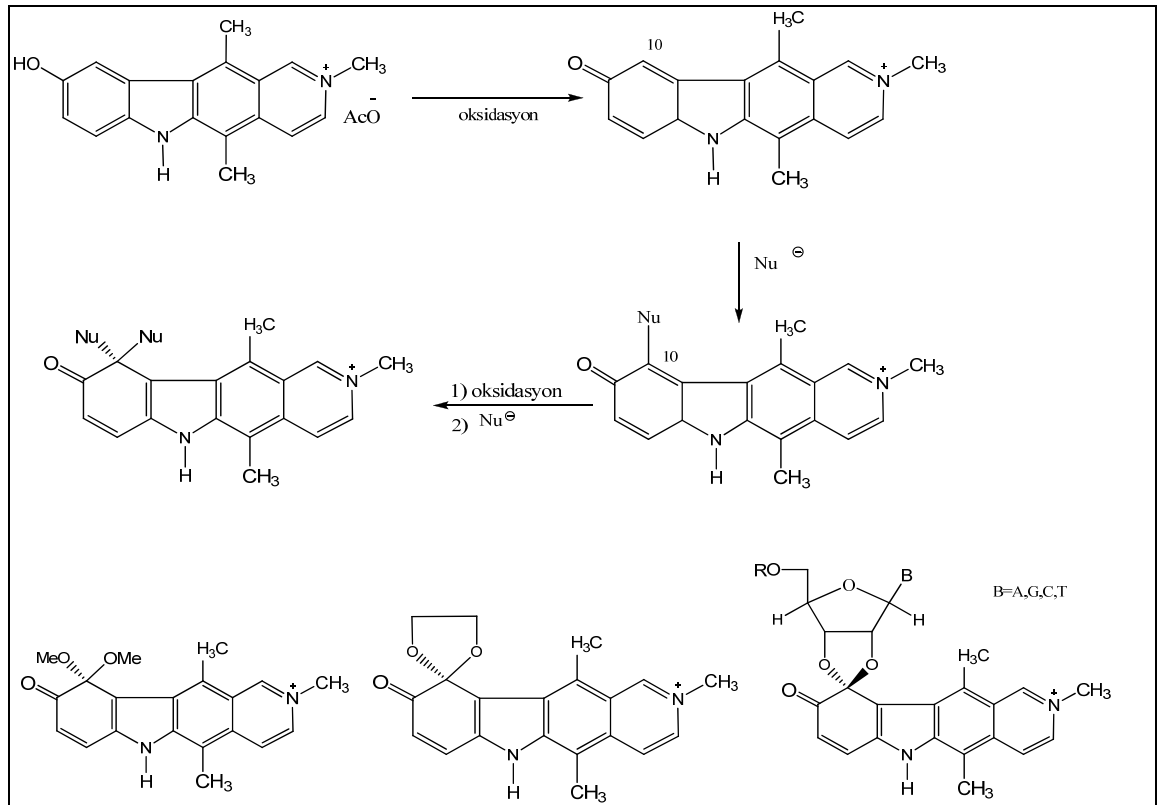
Archer ve arkadaşları elliptisin ve türevleri için genel olarak şöyle bir mekanizma önermişlerdir(Archer, 1987). Buna göre elliptisinin C- 5 metil grubu enzimatik olarak hidroksillenerek sülfat veya fosfat esterlerine dönüştürler. Daha sonra ise DNA, topoizomeraz II enzimi gibi hücrel nükleofillerle S_N1 ve S_N2 reaksiyonları vererek kovalent bağ oluştururlar. Benzer mekanizma beyin tümörlerinin tedavisinde kullanılan lucanthone ve hycanthone için de söz konusudur.



Şekil 2.2 Archer ve arkadaşları tarafından elliptisin alkaloidinin anti tümör etkinlik mekanizması üzerine yaptıkları bir öneri.

Yapılan bir başka çalışmada ise 13- hidroksielectiptisinlerin daha etkili ve daha kısa sürede etki ediyor olmaları bu hipotezi desteklemektedir.(Stirbova, 2007)

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

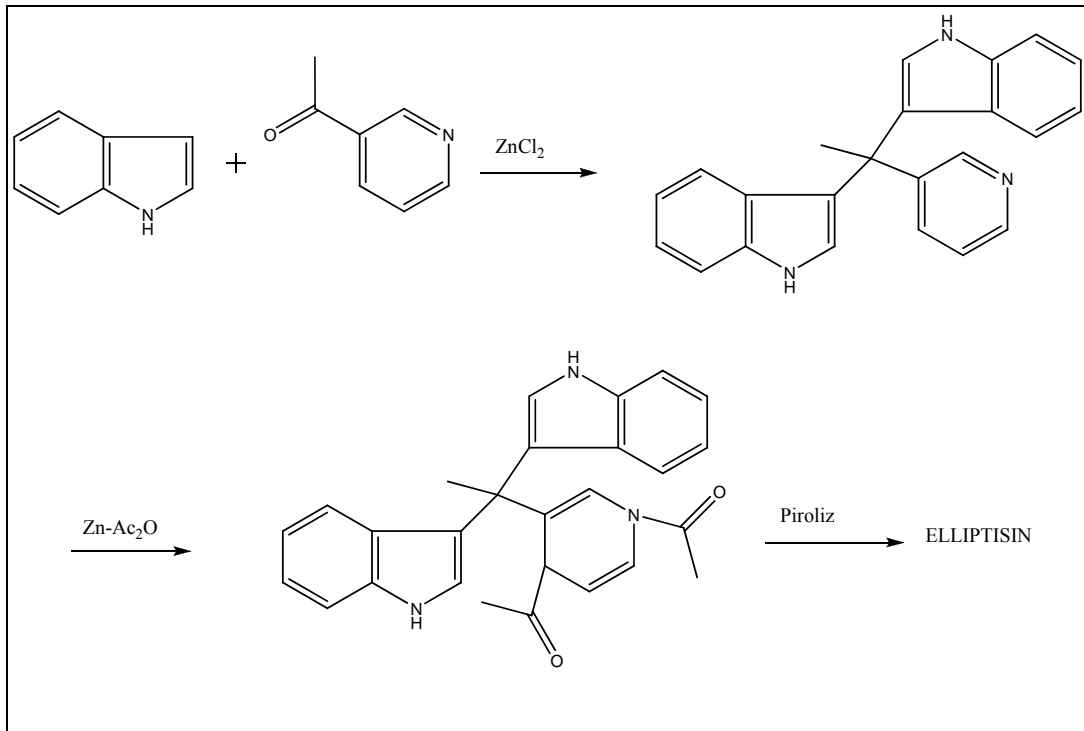


Şekil 2.3 Kansal ve Potier tarafından elliptisin alkaloidinin anti tümör etkinlik mekanizması üzerine yaptıkları bir öneri.

2.4 Elliptisin Türevlerinin Sentezi

Elliptisin, önce *Ochrosia elliptica* (Goodwin ve çalışma grubu, 1959) daha sonra da *Ochrosia acuminata* (Lin ve çalışma grubu, 1985) 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 çalışma grubu, 1959), elliptisin ve türevlerinin sentetik olarak elde edilmesi yoluna gidilmiştir.

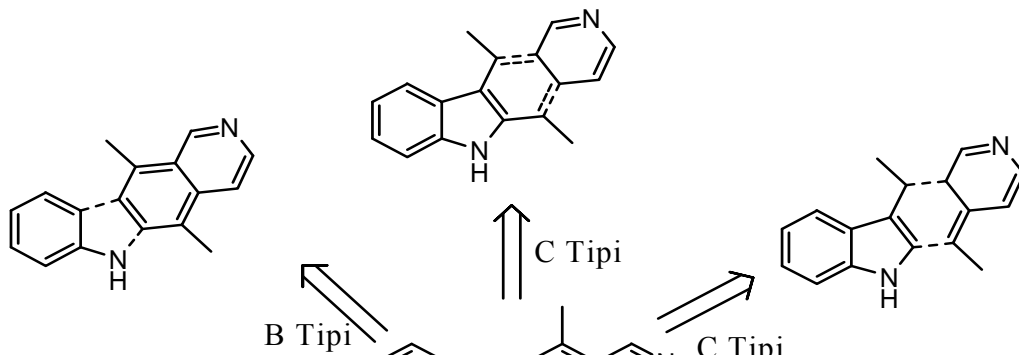
Elliptisin alkaloidinin yapısının tam olarak aydınlatılmasından (Woodwad ve çalışma grubu, 1959) sonra elliptisinin ilk sentez çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada indol ile 3-asetilpridin kondenzasyon tepkimesine sokulduktan sonra oluşan ürün çinko klorür ve asetik anhidrit varlığında indirgenir. Elde edilene maddenin pirolizi ile elliptisin elde edilmiştir.



Şekil 2.4 Elliptisinin ilk sentezi.

Elliptisin ve türevlerinin antitümör aktivitesinin kanıtlanmasından sonra elliptisin iskelet yapısının sentezlenmesi ve geliştirilmesi için birçok yeni sentez stratejileri üretilmiştir. Bu sentez stratejileri Sainsbury'nin son halkaya bağlı olarak oluşturduğu sınıflandırmayla adlandırılır. (Sainsbury, 1977)

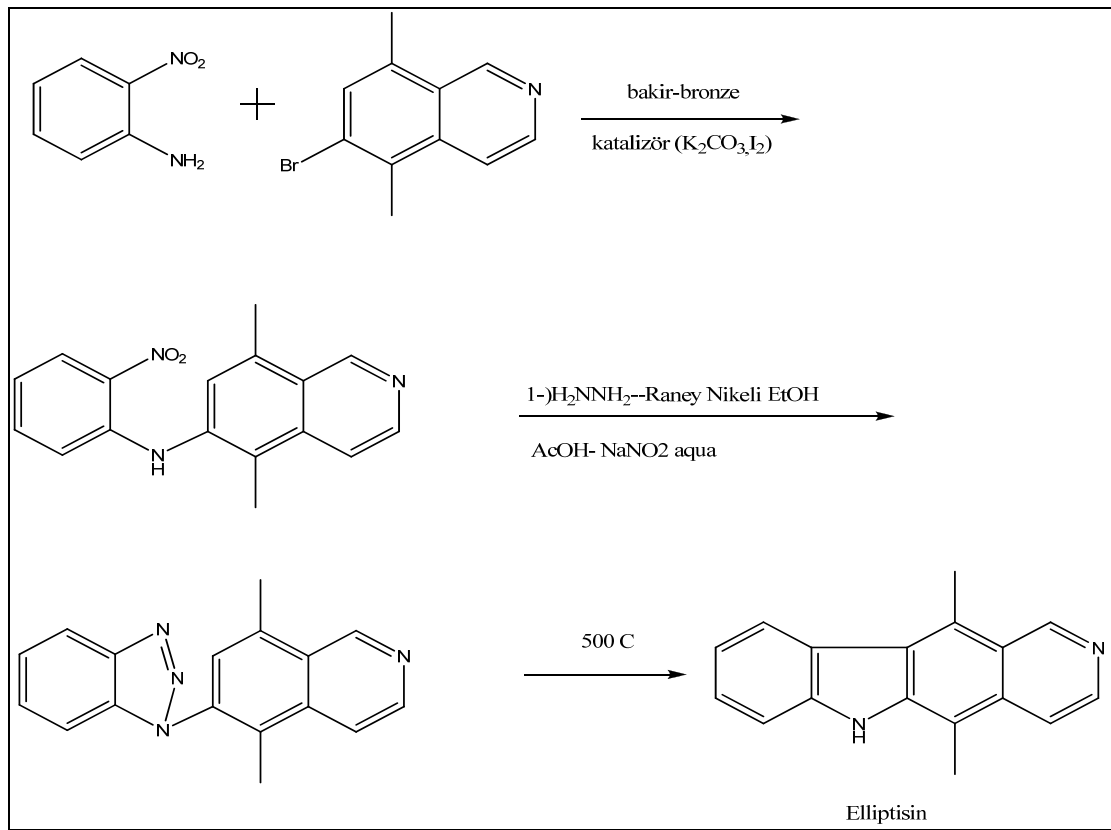
- B – Tipi Sentez
- C – Tipi Sentez
- B + C – Tipi Sentez
- D – Tipi Sentez



Şekil 2.5 Elliptisinin halka oluşumuna dayalı sentez tipleri.

2.4.1 B Tipi Sentez

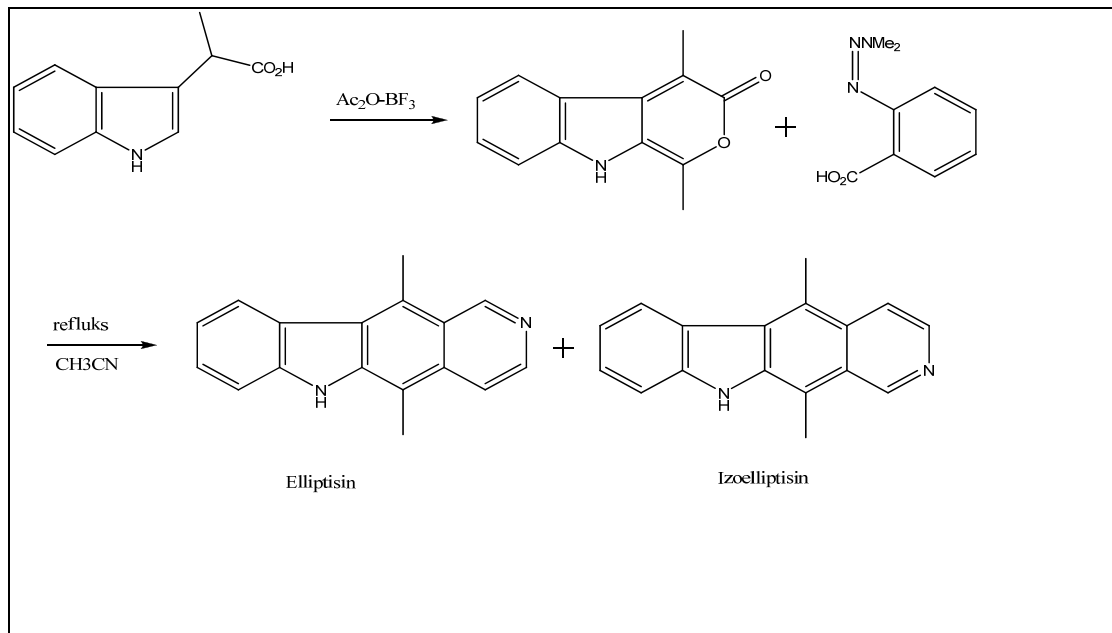
Miller ve çalışma grubu, önemli bir ara ürün olan benzotriazol halkasını kullanarak elliptisin ve türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Bunun için ilk olarak 6-bromo- 5,8-dimetil izokinolin bileşiğinin nitroanilin ile Goldberg yöntemiyle bağlanması sonucu diarilamin bileşiği oluşturulur. Nitro grubunun hidrazin hidrat ve Raney nikeli ile indirgenmesin ardında diazolama işlemi gerçekleştirilerek benzotriazol oluşturulur. Prolitik bozunmayla veya metonolde fotoliz yöntemiyle elliptisin elde edilir (Miller ve Stowell, 1983).



Şekil 2.6 Elliptisinin B tipi sentezi.

2.4.2 C Tipi Sentez

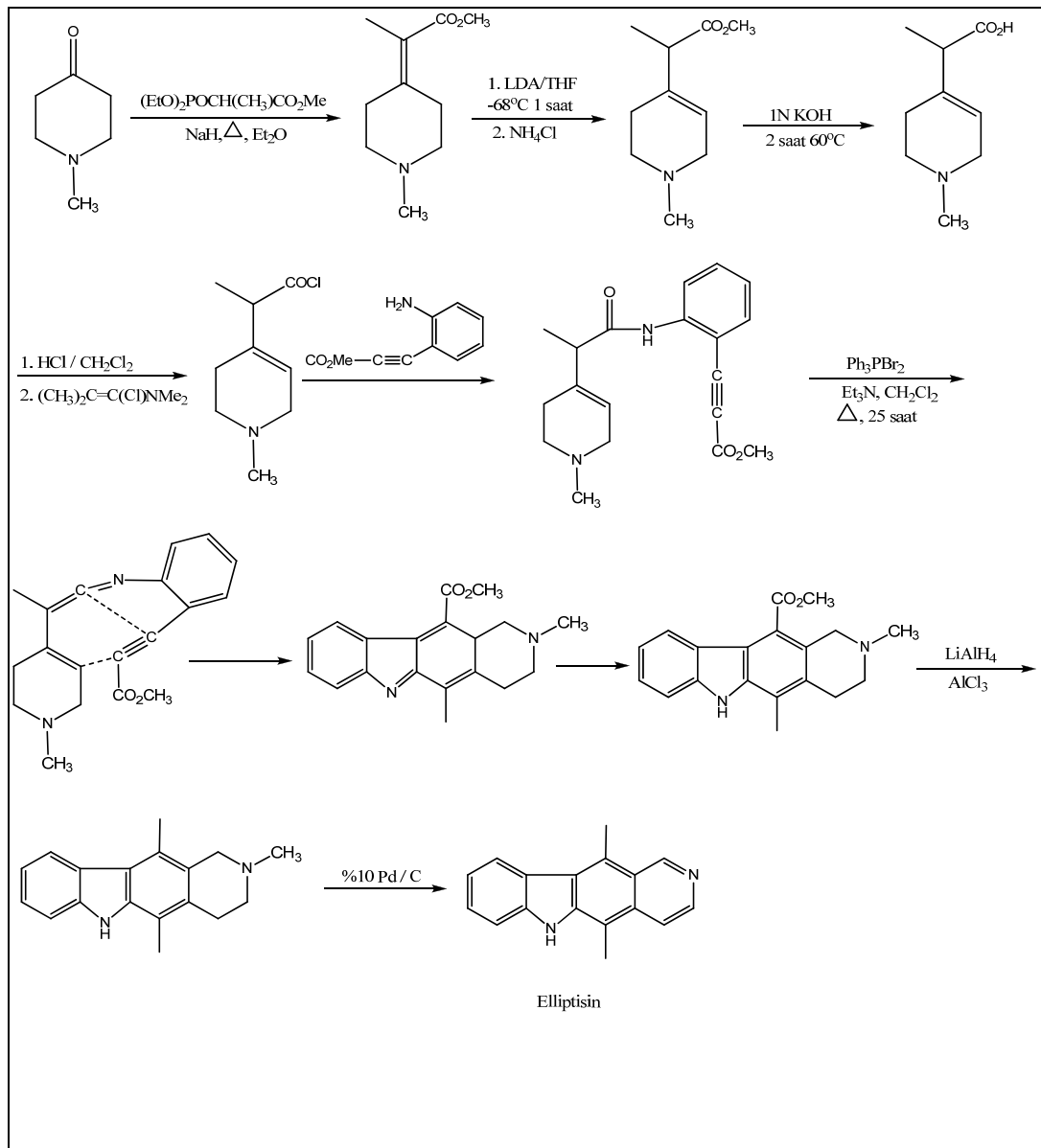
Yapılan bir C-tipi sentez çalışmasında pirano(3,4-*b*)indol-3-on bileşiğinin arinlerle Diels-Alder reaksiyonu sonucu elliptisin sentezi gerçekleştirilmiştir. Buna göre α -metilindol-3-asetik asitin $BF_3 \cdot Et_2O$ içerisindeki Ac_2O ile reaksiyonu sonucu dimetil pirano(3,4-*b*)indol-3-on lakton bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen lakton bileşiğinin 3-(3,3-dimetil-triazen-1-il)pidin-4-karboksilik asit molekülü ile Diels-Alder reaksiyonu sonucu elliptisin ve eşit miktarda izoelliptisin elde edilmiştir (Moody ve May, 1984).



Şekil 2.7 Elliptisinin C tipi sentezi.

2.4.3 B+C Tipi Sentez

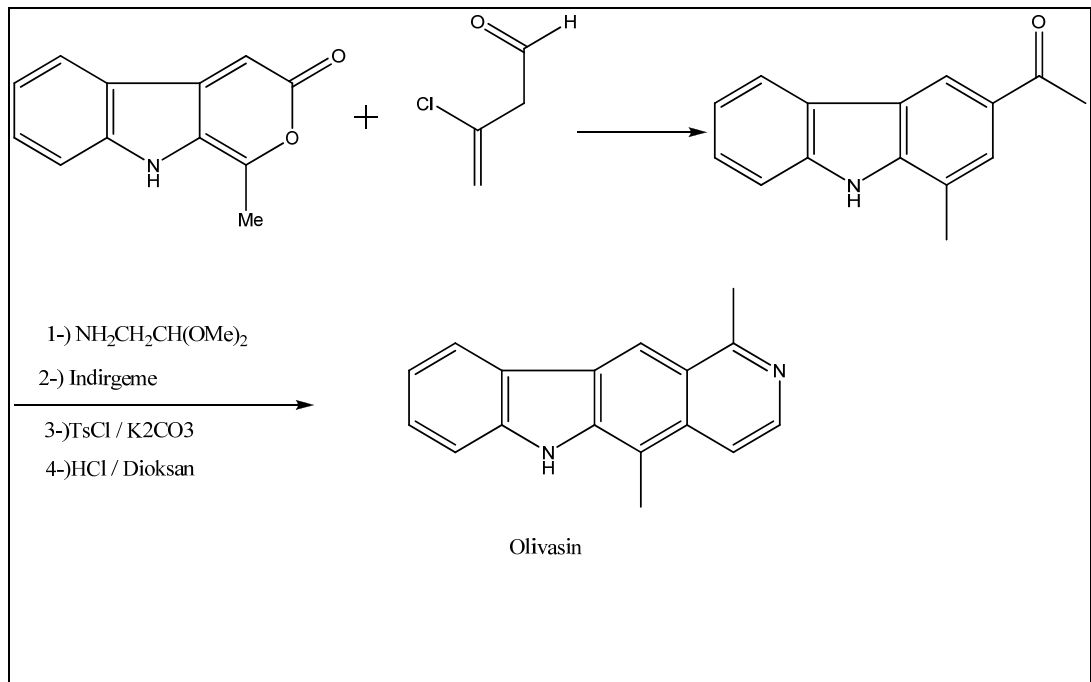
Differding ve Ghosez yaptıkları çalışmada, piperidon bileşiğinden Emmons-Wadsworth reaksiyonu ile doymamış ester bileşiğini elde etmişlerdir. Bu ester bileşiği, tetrahidro piperidin ara bileşiği üzerinden ayrılma ve sabunlaşma reaksiyonu ile karboksilik asit bileşiğine dönüştürüldükten sonra asit klorür elde edilmiştir. Asit klorür bileşiği ile anilin türevinin açılmesi ile amit bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra trifenilfosfindibrom ile vinil-keten-imin yapısı oluşturulmuştur. Vinil-keten-imin 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 2.8 Elliptisinin B+C tipi sentezi.

2.4.4 D Tipi Sentez

Narasimhan ve Gokhale yaptıkları çalışmada 1-metilpirano(3,4-b)indol-3-on bileşiğinin 3-klorobut-3-enal ile halkalaşma reaksiyonu sonucunda 3-formil karbazol bileşiğini sentezlemişlerdir. Elde edilen karbazol geliştirilmiş Saxton ve Cranwell sentez metodu ile olivasin yüksek verimle sentezlenmiştir (Narasimhan ve Gokhale, 1985).



Şekil 2.9 Elliptisinin D tipi sentezi.

BÖLÜM ÜÇ

DENEYSEL KISIM

3.1 Kullanılan Cihazlar

Deneysel çalışmalar sonucu elde edilen ürünlerin yapısını aydınlatmak için IR, ¹H-NMR ve kütle spektrumları alınmış ve her bir bileşiğin erime noktası saptanmıştır. Bu amaçla bileşiklerin erime noktaları, elektrotermal dijital erime noktası cihazı (Gallenkamp) ile ölçülmüştür. IR spektrumları, Perkin Elmer marka FT -IR spektrometresinde ve Hitachi 270- 30 IR spektrometresinde çekilmiştir. ¹H NMR spektrumları Furier transform Bruker WH - 400 NMR spektrometresinde tetrametilsilan standart kabul edilerek elde edilmiştir. Kütle spektrumları, Mikromass UK Platform II LC-MS spektrometresi ile saptanmıştır.

3.2 Çalışmanın Genel Şeması ve Sentez Planı

Bu çalışmada antitümör aktif 6*H*-prido[4,3-*b*]karbazol alkaloidlerinin sentezi için D-tipi ve B-tipi sentez stratejileri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalarda hedef sentez stratejilerine yenilik katmak ve değişik 6*H*-prido[4,3-*b*]karbazol alkaloidlerinin sentezi için uygun anahtar bileşikler olmuştur. Literatürde D-tipi sentez planına göre yapılan çalışmalarda 6*H*-prido[4,3-*b*]karbazol alkaloidlerinin sentezi genellikle aromatik bir yapı olan karbazol iskeleti üzerinden gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada ise üçüncü halkanın alifatik olduğu tetrahidrokarbazol yapısı üzerinden reaksiyonlar yürütülerek değişik 6*H*-prido[4,3-*b*]karbazol alkaloidlerinin sentezine imkân verecek anahtar bileşiğin sentezi hedeflenmiştir. Literatürde bu strateji ile çok az çalışma yapılmıştır. (Ergun Y. Ve ark. 2004) Ayrıca bu çalışmada B-tipi sentez stratejisi de geliştirilmeye çalışılmıştır. Literatürdeki B-tipi sentez çalışmaları incelendiğinde, 6-amino izokinolin bileşiğinden Fisher-indol senteziyle (Aragon ve ark. 2007), 6-amino izokinolin bileşiğinin 1,3-sikloheksadion ile kondensasyonu ve 6-halo izokinolin türevinin anilin türevleri ile reaksiyonu ile antitümör aktif 6*H*-prido[4,3-*b*]karbazol

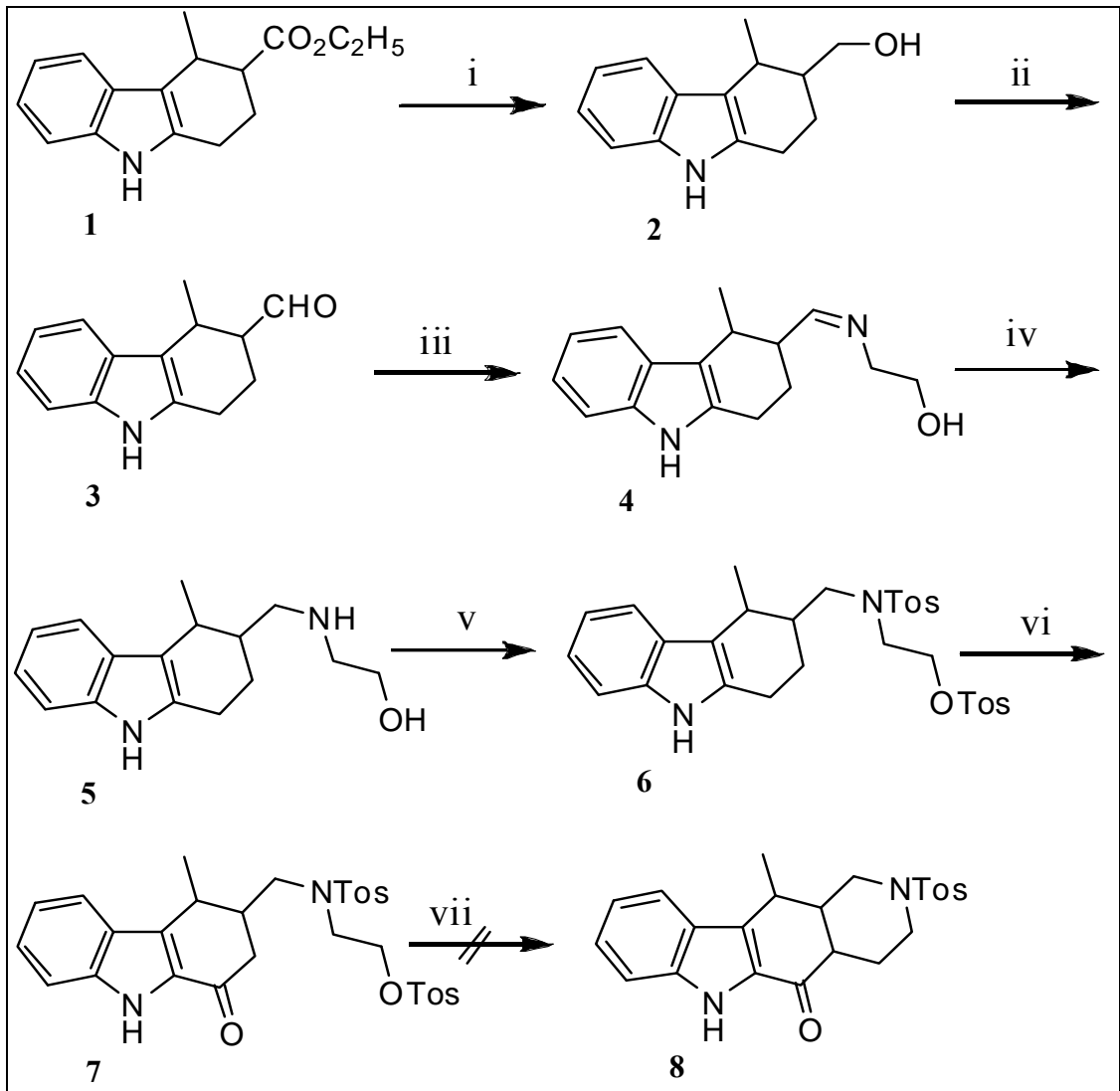
alkaloitlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada ise öncelikle yeni amino izokinolin türevinin sentezi gerçekleştirilip daha sonra ilk kez bu izokinolin türevinden Jap-Klingemann yöntemi kullanılarak 6*H*-prido[4,3-*b*]karbazol alkaloitlerinin sentezi gerçekleştirilmeye çalışılmıştır.

Bu amaçla öncelikle bir pridokarbazol türevi olan **8** bileşiği D-tipi sentez planına göre sentezlenmeye çalışıldı. Bunun için daha önce sentezlenen tetrahidrokarbazol ester (**1**) bileşiği başlangıç maddesi olarak kullanıldı (Ergün, Patır ve Okay, 2003). **1** bileşiği lityum alüminyum hidrür ile indirgenmesi sonucu **2** bileşiği elde edildi. **2** bileşiği PCC ile yükseltgenerek aldehit **3** oluşturuldu. Elde edilen yağmsı aldehitin **3** benzen içerisinde p-toluen sulfonik asit varlığında etanol amin ile etkileştirilmesi sonucu karbazol imin alkol **4** elde edildi. Karbazol imin alkol **4** izole edilmeden sodyum borhidrür ile indirgenerek amin alkol **5** bileşiği sentezlendi. **5** bileşiğinin pridin içerisinde p-toluen sulfonil klorür etkileştirilmesi sonucu **6** bileşiği elde edildi. **6** bileşiği dioksan içerisinde taze süblime edilmiş selenyum oksit ile yükseltgenmesi sonucu **7** bileşiği elde edildi. Son basamakta ise sentezlenen **7** bileşiği sodyum hidrür veya sodyum siyanür ile etkileştirilerek tetrasiklik yapıdaki **8** bileşiği elde edilmeye çalışıldı ancak tetrasiklik yapının oluşturulması ile ilgili bu çalışmalar başarısızlıkla sonuçlandı.

Bu çalışmada ayrıca B tipi sentez stratejisi doğrultusunda farklı elliptisin türevleri elde edebilmek için çalışmalar yapılmıştır. Öncelikle amino izokinolin türevi **15** bileşiği ana hedef olmuştur. **15** bileşiği elde edildikten sonra B tipi sentez stratejisinde literatürde şimdiye kadar uygulanmamış Jap-Klingemann reaksiyonu ile antitümör aktifliğe sahip olan pridokarbazol alkaloit elliptisin ve türevlerinin sentezi amaçlandı. Bunun için 4-aminoasetofenon (**9**) bileşiği başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. **9** bileşiği asetik anhidrit ile açillenerek **10** bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen **10** bileşiği benzen içerisinde amino asetaldehit dimetilasetal ile reaksiyona sokularak imin **11** bileşiği elde edildi. **11** bileşiği sodyum borhidrür ile indirgenerek amin **12** sentezlenmiştir. **12** bileşiğinin pridin varlığında p-toluen sulfonil klorür ile tosillenmesi sonucunda **13** bileşiği elde edildi. Daha sonra **13** bileşiği hidroklorik asit varlığında dioksan içerisinde kaynatılarak aromatik elektrofilik reaksiyonu sonucu

halkalaşma ve hidroliz reaksiyonu sonucu dihidro aminoizokinolin **14** bileşiği elde edilmesi amaçlandı ancak istenilen ürün bir çok defa şartlar değiştirilerek tekrarlanmasına rağmen elde edilemedi. Eğer **14** bileşiği elde edilebilseydi aromatikleşme ve Jap-Klingemann reaksiyonunun uygulanması sonucu pridokarbazol alkaloiti olan çeşitli elliptisin ve türevleri sentezlenebilecekti.

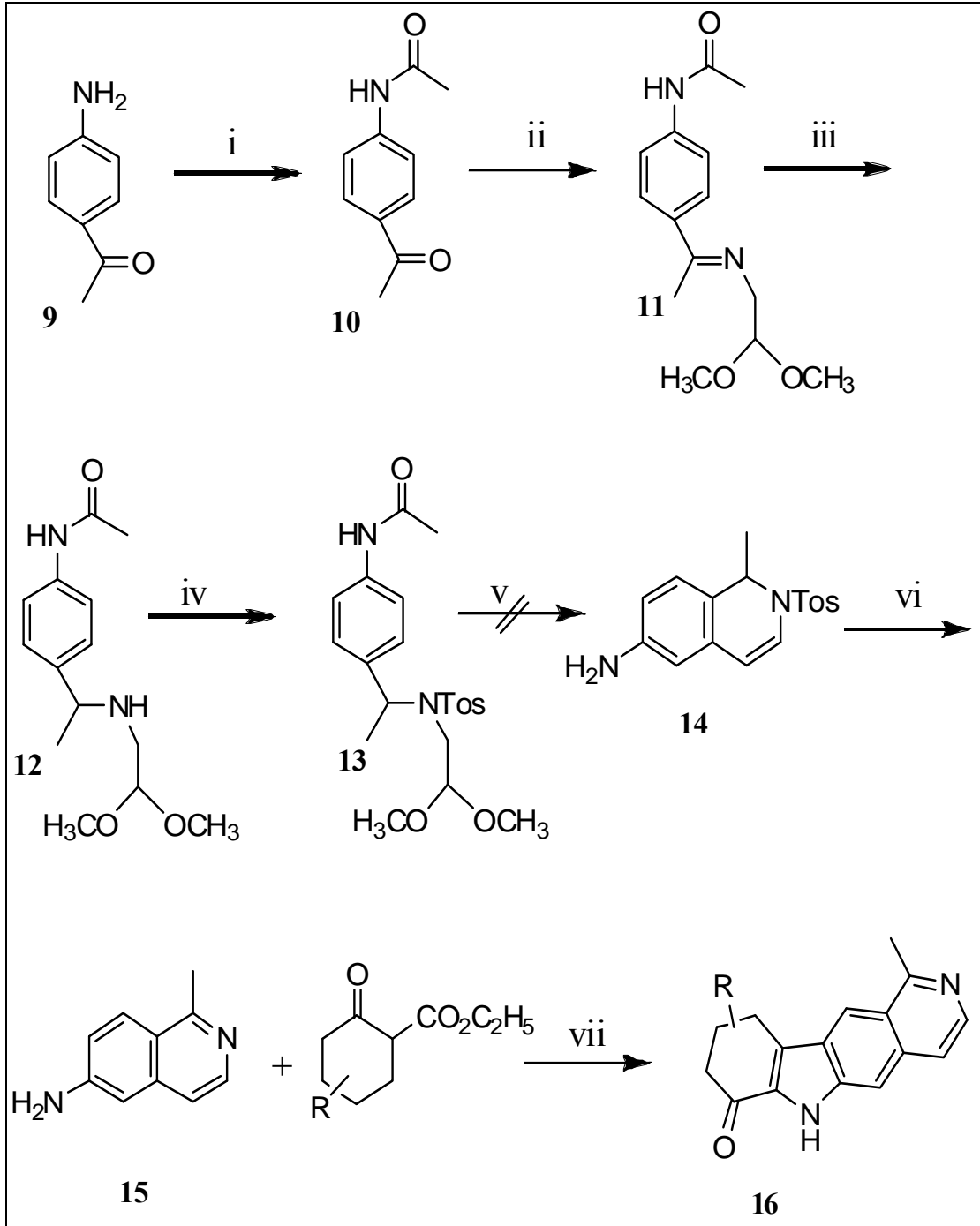
3.2.1 D- Tipi Genel Sentez Şeması



Şekil 3.1 D tipi sentez çalışmasının genel sentez planı

Reaktifler ve şartlar i) LiAlH_4 , THF, N_2 , 6 s. reflux (%70) ii) CH_2Cl_2 , PCC, moleküler sieve, 6 s. (%55) iii) Amin alkol, p-toluen sülfonik asit, benzen 6 s. reflux (%92) iv) NaBH_4 , etanol 4 s. (%80) v) Pridin, p-toluen sülfonil klorür 12 s. (%90) vi) SeO_2 , dioksan, reflux, 12 s. (%18).

3.2.2 B-Tipi Genel Sentez Şeması



Reaktifler ve şartlar: i) HCl, CH₃COONa, Ac₂O, (%90); ii) Aminoasetaldehit, reflux 2 s. (%60); iii) EtOH, NaBH₄ 4 s. (%70); iv) Pridin, p-toluen sülfonil klorür 6 s. (%20); v) HCl, dioksan, reflüks 6 s.; vi) Pd/C decalin; vii) Jap-Klingemann Reaksiyonu.

3.3 Deneyler

3.3.1 4-Metil-3-Hidroksimetil-1-Okso-1,2,3,4,-Tetrahidro-9H-Karbazol (2) Bileşiminin Sentezi

1 gram (3,89 mmol) **1** bileşiği kuru tetrahidrofuran (THF) içerisinde çözüldü ve 50 ml kuru THF deki 0.21gram (5,84 mmol) g LiAlH₄ içeren çözeltiye azot atmosferi altında damla damla eklendi. Daha sonra 5 saat süreyle azot atmosferde geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım 0°C ye soğutuldu ve LiAlH₄ ün fazlası su ile bozunduruldu. Karışıma 100 ml su eklendi ve etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı ve madde yağ şeklinde elde edildi. (0,585 gram, % 70 verim).

IR (KBr) : 3399 cm⁻¹ (NH), 2927 cm⁻¹ (CH).

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1,03 (d, 3H, J= 7,80 Hz, CH₃), 1,74-1,77 (m,1H, CH) 1,89-1,93 (m, 1H, CH), 2,06-2,09 (m, 2H, CH₂), 2,66-2,71 (m, 1H, CH), 3,13-3,16 (m, 1H, CH), 3,43-3,50 (m, 2H, CH₂), 5,74 (s, 1H, OH), 6,91 (t, 2H, J= 7,20 Hz, ArH), 6,97 (t, 2H, J= 7,20 Hz, ArH), 7,23 (d, 1H, J= 7,60 Hz, ArH), 7,36 (d, 1H, J= 7,60 Hz, ArH), 10,55 (s, 1H, NH).

3.3.2 4-Metil-1,2,3,4-Tetrahidro-9H-Karbazol-3-Karbaldehit (3) Bileşiminin Sentezi

1 gram (4,65 mmol) 2 bileşiği diklorometanda çözüldü ve 50 ml diklorometan içerisindeki 1,5 gram (6,98 mmol) piridinyum klorokromat (PCC) ve 1 gram moleküler sieve (5A°) çözeltisine azot atmosferi altında damla damla eklendi ve oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözelti süzgeç kâğıdından süzüldü. Madde diklorometan ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutulup çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün kristallendirilmeye çalışıldı ancak sarı yağimsı maddenin kristal halde elde edilmeye çalışıldıkça yapısının bozunduğu gözlemlendi. Bu nedenle madde elde edilir edilmez bir sonraki basamakta kullanıldı (0,544 gram , %55 verim).

IR (KBr) : 3319 cm⁻¹ (NH), 2928 cm⁻¹ (CH), 1665 cm⁻¹ (C=O).

3.3.3 4-Metil-1,2,3,4,-Tetrahidro-9H-Karbazol-3-Karbaldehidilen etanol amin

(4) Bileşiminin Sentezi

1 gram (4,69 mmol) **3** bileşiği, 0,1 gram p-toluen sulfonik asit ve 0,29 gram(4,69 mmol) 2-aminoetanol bileşiği benzende çözülerek 6 saat süreyle Dean Stark başlığı altında kaynatıldı. Çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı. Elde edilen imin ürün kristallendirilemediği için doğrudan bir sonraki basamakta kullanıldı (1,10 gram, %92 verim).

3.3.4 (4-Metil-1,2,3,4,-Tetrahidro-9H-Karbazol-3-il)Metilamin Etanol (5)

Bileşiminin Sentezi

1 gram (3,91 mmol) 4 bileşiği 50 ml etanol içerisinde çözülerek 0°C ye soğutuldu. Daha sonra üzerine parça parça 0,72 gram (19,5 mmol) NaBH₄ 10 dakikada parça parça eklendi ve karışım 4 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışıma kloroform eklendi ve sırasıyla %10 luk NaHCO₃ , %10 luk HCl ve doygun NaCl çözeltileri ile yıkandı. Organik faz susuz MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürünün silikajel üzerinden etil asetat/n- hekzan (1:1) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi yapıldı. Organik çözücüler uzaklaştırıldı ve ürün eterden kristallendirildi (0,79 gram , %80 verim).

Erime noktası	: 164°C
IR (KBr)	: 3312- 3100 cm ⁻¹ (NH, OH, NH), 2919 cm ⁻¹ (CH)
¹ H NMR (CDCl ₃)	: δ1.06 (d, 3H, J=6.90 Hz, CHCH ₃), 1,58-1,74 (m, 1H, CH), 1,80-1,81 (m, 1H, CH), 1,89-1,94 (m, 1H, CH), 2,51-2,54 (m, 2H, CH ₂), 2,60-2,64 (m, 2H, CH ₂), 2,69-2,71 (m, 2H, CH ₂), 3,11 (t, 1H, J=6,20 Hz, CH), 3,34 (bs, 1H, NH), 3,50 (t, 2H, J=5,69 Hz, CH ₂), 3,51 (s, 1H, OH), 6,91 (t, 1H, J=7,02 Hz, ArH) 6,97 (t, 1H, J=7,40 Hz, ArH), 7,25 (d, 1H, J=7,88 Hz, ArH), 7,37 (d, 1H, J=7,58 Hz, ArH), 10,56 (s, 1H, NH)

3.3.5 *N,O-Ditosil(4-Metil-1,2,3,4,-Tetrahidro-9H-Karbazol-3-il)Metilamino Etanol* (6) *Bileşiminin Sentezi*

1 gram (3,90 mmol) **5** bileşiği tuz buz banyosu altında pridinde çözülür. Daha sonra üzerine 1.63 gram (8,58 mmol) p-toluen sülfonil klorür 10 dakika içerisinde parça parça eklendikten sonra tuz buz banyosu kaldırılarak oda sıcaklığında 12 saat karıştırılır. Elde edilen karışım asitlendirilerek kloroform ile ekstraksiyon işlemi gerçekleştirilir. Organik susuz MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürünün silikajel üzerinden etil asetat/n- hegzan (1:1) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi yapıldı. Organik çözücüler uzaklaştırıldı ve ürün metanolden kristallendirildi (1.97 gram, %90 verim).

Erime noktası	: 159°C
IR (KBr)	: 3395 cm ⁻¹ (NH), 2879- 2949 cm ⁻¹ (CH), 1155-1175 cm ⁻¹ (C=S), 979 cm ⁻¹ (S=O)
¹ H NMR (CDCl ₃)	: δ 1,17 (d, 3H, J=6,88 Hz, CH ₃), 1,72-1,81 (m, 1H, CH), 1,91-1,94 (m, 1H, CH), 2,09-2,10 (m,1H, CH ₂), 2,36 (s, 3H, ArCH ₃), 2,47 (s, 3H, ArCH ₃), 2,77-2,79 (m, 2H, CH ₂), 3,01-3,06 (m, 2H, CH ₂), 3,19-3,28 (m, 2H, CH ₂), 3,38-3,45 (m, 1H, CH), 4,14- 4,26 (m, 2H, CH ₂), 7,08- 7,16 (m, 4H, 4xArH), 7,32 (d,1H, J=8,00 Hz, ArH), 7,35 (d, 2H, J=7,28 Hz, 2xArH), 7,46 (d, 1H, J=7,52 Hz, ArH), 7,66(d, 2H, J=8,24 Hz, 2xArH), 7,70 (d, 2H, J=8,24 Hz, 2xArH),10,67 (s, 1H, NH)

3.3.6 *N,O-Ditosil(4-Metil-1-okso-1,2,3,4,-Tetrahidro-9H-Karbazol-3-il)Metilamino Etanol (7) Bileşiminin Sentezi*

1 gram (1,76 mmol) **6** maddesi dioksanda çözülür ve üstüne yeni süblime edilmiş 0,4 gram (3,52 mmol) selenyum oksit eklenerek azot atmosferinde geri soğutucu altında 20 saat karıştırılarak kaynatılır. Reaksiyon olduktan sonra çözelti direk olarak süzülerek çözücüsü evaporatörden uzaklaştırılır. Madde etanolden kristallendirilir (0,16 gram, verim % 16).

IR (KBr) : 3365 cm^{-1} (NH), 2922 cm^{-1} (CH), 1646 cm^{-1} (C=O)
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.25 (d, 3H, CH_3), 1.27-1.33 (m, 2H, 2xCH), 2.34 (s, 3H, CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3), 2.43-2.46 (m, 2H, CH_2), 3.56 (t, 2H, $J=5.2$ Hz, $\text{NTosCH}_2\text{CH}_2\text{OTos}$), 4.20 (t, 2H $J=5.2$ Hz, $\text{NTosCH}_2\text{CH}_2\text{OTos}$), 4.25 (d, 2H $J=1.2$ Hz, CHCH_2NTos) 7.21-7.75 (m, 11H, ArH), 8.16 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, ArH), 9.15 (s, 1H, NH).

3.3.7 4'-Asetilasetanilid (10) Bileşiminin Sentezi

0,27 gram (20 mmol) **9** bileşiği bir beherde 50 ml su ve 2 ml hidroklorik asit çözülür. Üzerine 2,1 gram (20 mmol) asetanhidrit eklenir ve çözününceye kadar karıştırılır ve hemen 3,2 gram (20 mmol) kristal sodyum asetatın 10 ml sudaki çözeltisine dökülür. Hızla karıştırılarak buzda soğutulur. Madde süzülür, su ile yıkanır ve kurutulur (0,32gram, %90).

Erime noktası : 156°C

IR (KBr) : 3295 (NH) cm^{-1} , 1674 cm^{-1} (C=O)

^1H NMR (CDCl_3) : δ 2,21 (s, 3H, COCH_3), 2,57 (s, 1H, COCH_3), 7,62 (d, 2H, $J=8,80$ Hz, 2xArH) 7,67 (s, 1H, NH), 7,92 (d, 2H, $J=8,80$ Hz, 2xArH)

3.3.8 4'-(N- 2,2-dimetoksietil iminoetil)asetanilid (11) Bileşiğinin Sentezi

2 gram (11,3 mmol) **10** bileşiği ve 5,93 gram (56,5 mmol) aminoasetaldehit dimetil asetal bir balonda karıştırılır. Reaksiyon karışımı 100 °C de, argon atmosferinde 2 saat geri soğutucu altında karıştırılır. Ortamdaki aminoasetaldehit dimetil asetalin fazlasını ve reaksiyon sonucu oluşan suyu ortamdan azeotrop olarak uzaklaştırmak için karışıma toluen eklenerek evaporatörde çekilir. Bu işlem maddenin ortamdaki aminoasetaldehit dimetil asetalin fazlasından ve sudan iyice kurtulmak için en az 3 kez tekrarlanır. Oluşan ürün benzen /n- heksan ile kristallendirildi (1,76 gram, %60).

Erime noktası : 165- 166°C

IR (KBr) : 3302 cm⁻¹ (NH), 2932 cm⁻¹ (CH), 1668 cm⁻¹ (C=O),
1636 cm⁻¹ (C=N)

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2,16 (s, 3H, COCH₃), 2,22 (s, 3H, -N=C-CH₃), 3,46 (s, 6H, 2 x OCH₃), 3,61 (d, 2H, J=5,20 Hz, CHCH₂), 4,77 (t, 1H, J= 5,60 Hz, CHCH₂), 7,51 (d, 2H, J= 8,80 Hz, 2x ArH), 7,74 (d, 2H, J= 8,80 Hz, 2x ArH), 8,07 (bs, 1H, NH)

¹H NMR analizinde bulunan diğer pikler bize analizini yaptığımız bileşiğin saf olmadığını göstermektedir. Maddenin tamamen reaksiyona girmediyini saptanmıştır. İlgili pikler aşağıda belirtilmiştir.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2,17 (s, 3H, COCH₃), 2,56 (s, 3H, HNCOCH₃), 7,62 (d, 2H, J= 8,40 Hz, 2x ArH), 7,77 (bs, 1H,NH), 7,91 (d, 2H, J= 8,40 Hz, 2x ArH).

3.3.9 4'-(N- 2,2-dimetoksietil aminoetil)asetanilid (12) Bileşığının Sentezi

2 gram (7,6 mmol) **11** bileşığı 100 ml etanol içerisinde çözülerek buz banyosunda soğutulur ve çözeltiliye 1,85 gram (50 mmol) NaBH₄, parça parça verilerek karışım 3 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımına sodyum bikarbonat eklenir ve kloroform ile ekstrakte edilir. Organik faz sodyum klorür ile yıkandıktan sonra susuz magnezyum sülfat ile kurutulur. Çözücüsü evaporatörden uzaklaştırılan 12 imin bileşığı kristallenmediği için doğrudan diğer reaksiyon basamağında kullanılır (1,71 gram %85).

3.3.10 4'- [N- (2,2- dimetoksietil)-N-tosil aminoetil]asetanilid (13) Bileşığının Sentezi

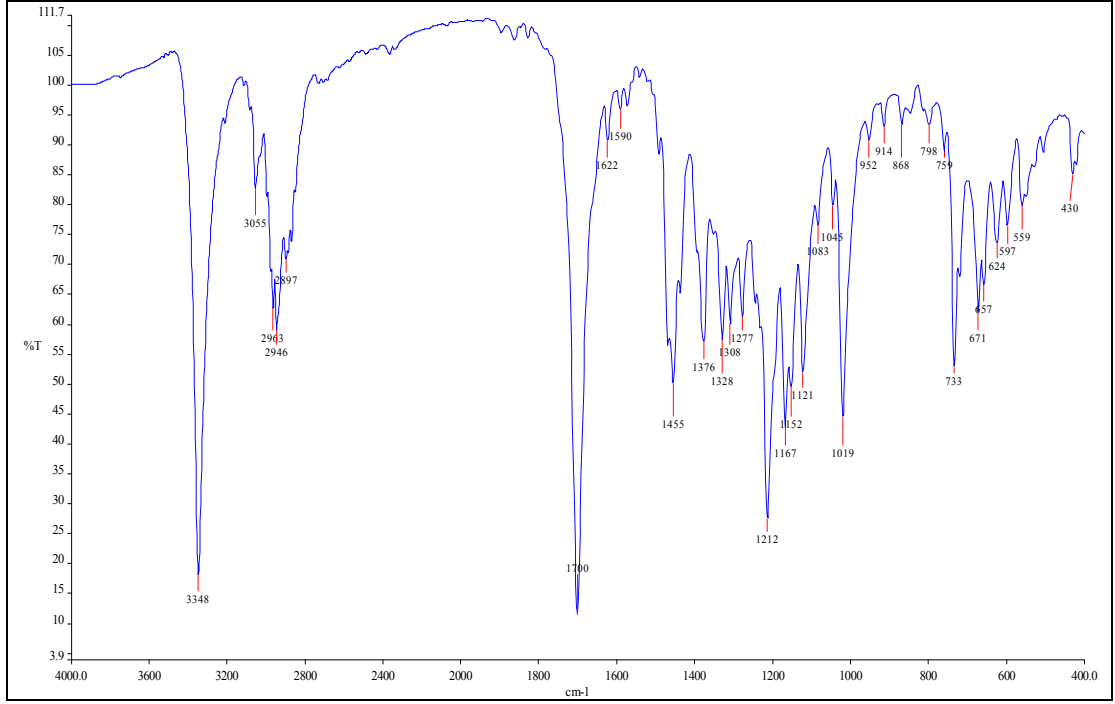
2 gram (7,57 mmol) **12** imin bileşığının üzerine 2,88 gram (15,14 mmol) p- toluen sülfonil klorür eklenir. Karışımın üzerine çözünürlüğü sağlamak üzere 5 ml pridin ilave edilir. Karışım 48 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon sonrası oluşan karışıma sodyum bikarbonat çözeltisi ilave edilerek kloroform ile ekstrakte edilir. Organik faz asitlendirildikten sonra tekrar doygun sodyum klorür ile yıkanır ve susuz magnezyum sülfat ile kurutulur. Çözücü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra oluşan yağimsı madde etil asetat/n- hekzan çözücü karışımı ile kolondan geçirildi (0,43 gram,%14).

Erime noktası	:164°C
IR (KBr)	: 3318 cm ⁻¹ (NH), 2936 cm ⁻¹ (CH), 1668 cm ⁻¹ (CO)
¹ H NMR (CDCl ₃)	: δ 1,43 (d, 3H, J=6,80 Hz, CHCH ₃), 2,13 (s, 3H, COCH ₃), 2,44 (s, 3H, ArCH ₃), 3,09 (dd, 2H, J=6,0 Hz, CHCH ₂), 3,14 (s, 3H, OCH ₃), 3,28 (s, 3H, OCH ₃), 4,26 (t, 1H, J=5,20 Hz, CH ₂ CH), 5,08 (q, 1H, J=14,40 Hz, ArCH), 7,09 (d, 2H, J=8,40 Hz, 2x ArH), 7,30 (d, 2H, J=8,40 Hz, 2x ArH), 7,41 (d, 2H, J=8,40 Hz, 2x ArH), 7,60 (s, 1H, 7,60), 7,74 (d, 2H, J=8,40 Hz, 2x ArH)

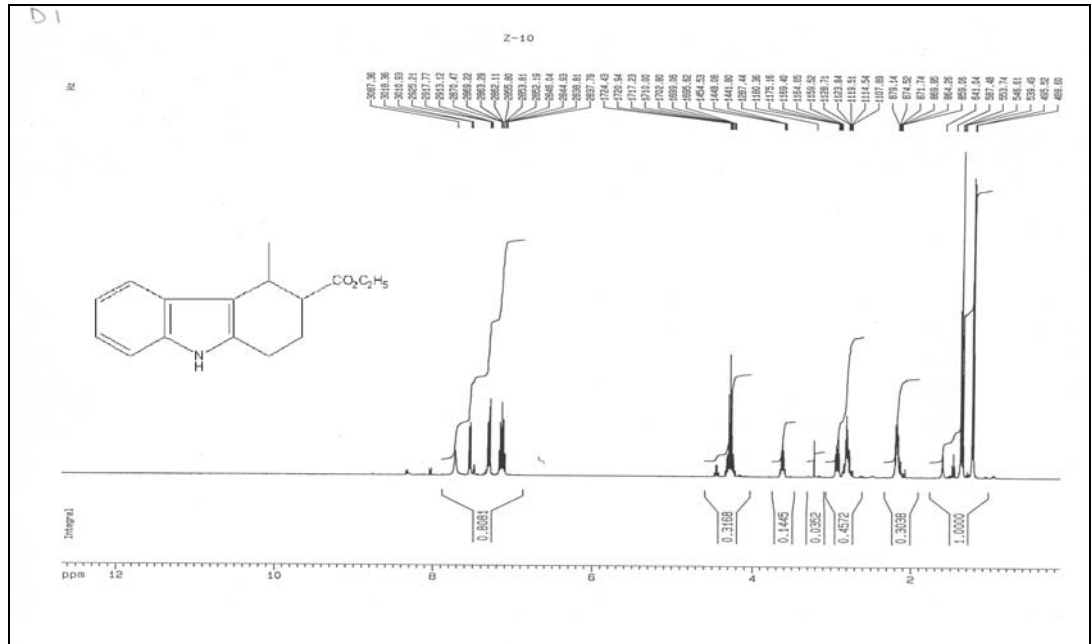
BÖLÜM DÖRT

DENEYSEL BULGULAR

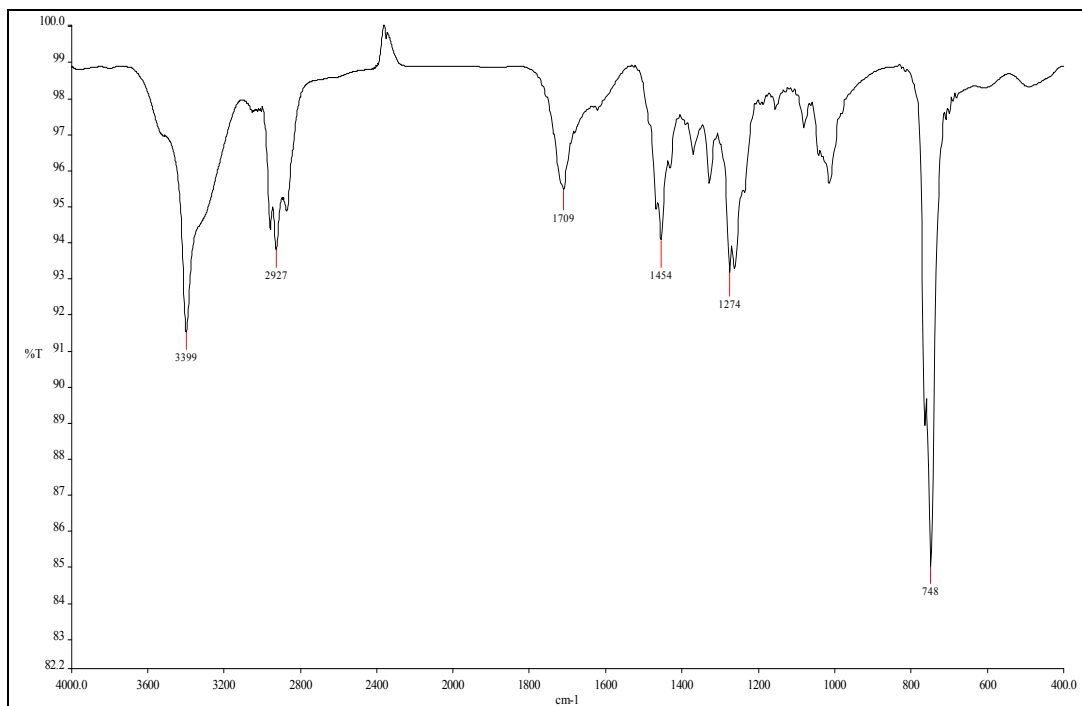
4.1 D-Tipi sentez bileşiklerin IR, ¹H NMR ve kütle spektrumları



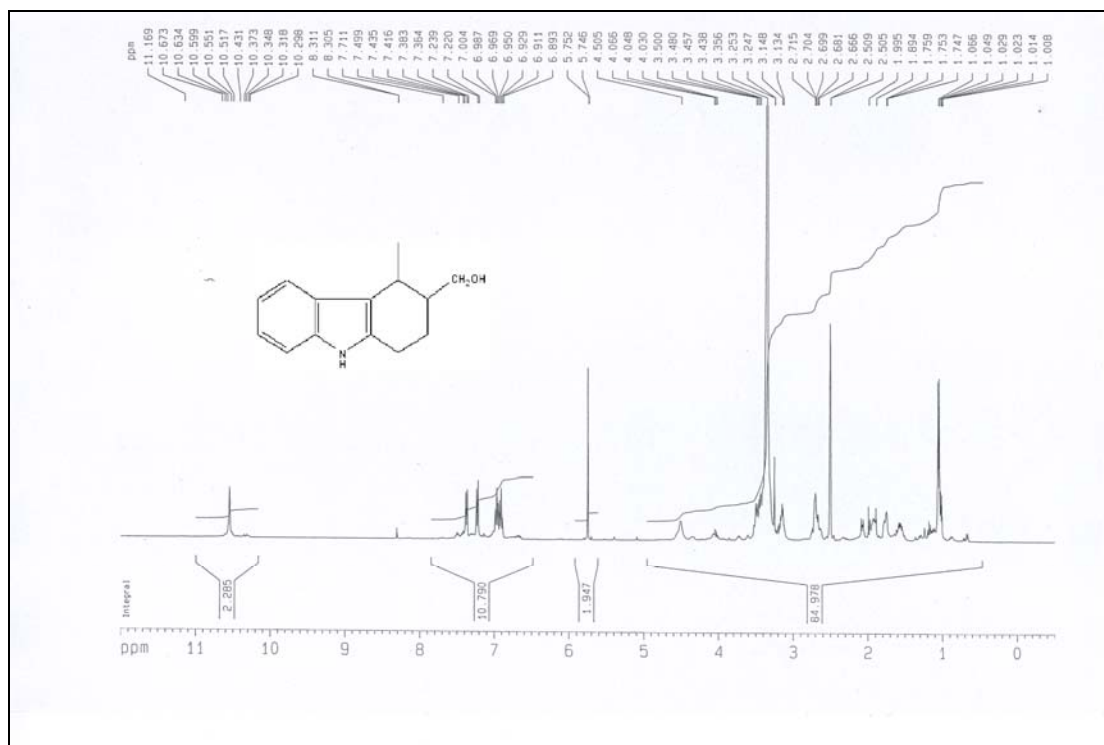
Şekil 4.1 Başlangıç maddesinin IR spektrumu.



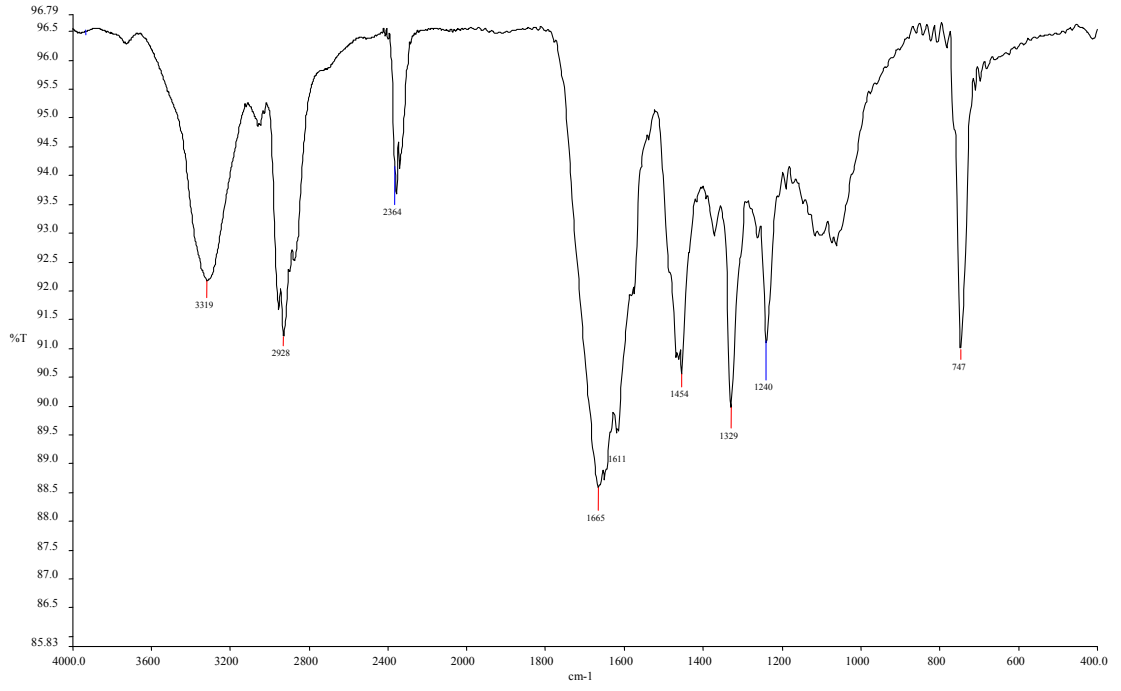
Şekil 4.2 Başlangıç maddesinin NMR spektrumu.



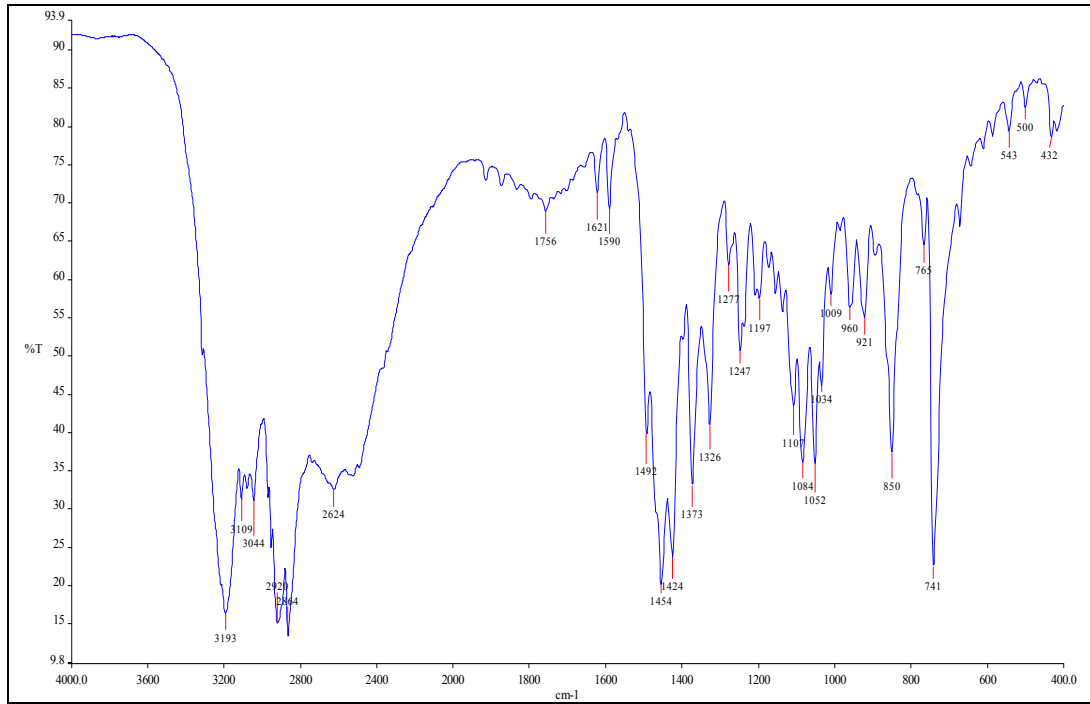
Şekil 4 3 Bileşik 2 nin IR spektrumu.



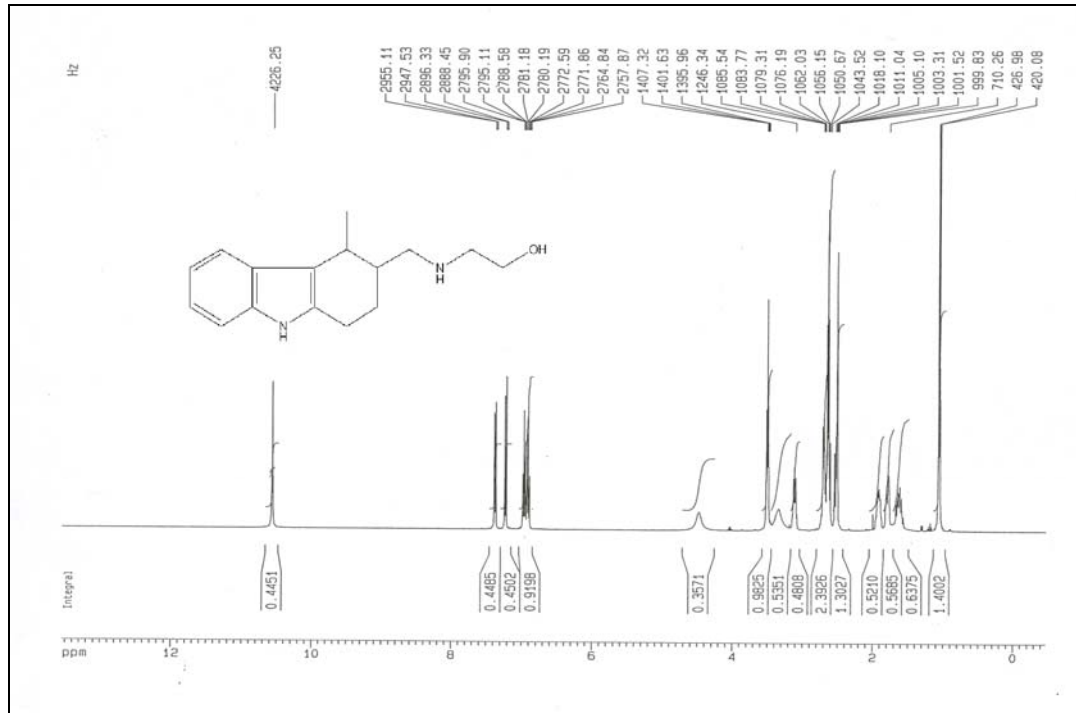
Şekil 4.4 Bileşik 2 nin NMR spektrumu.



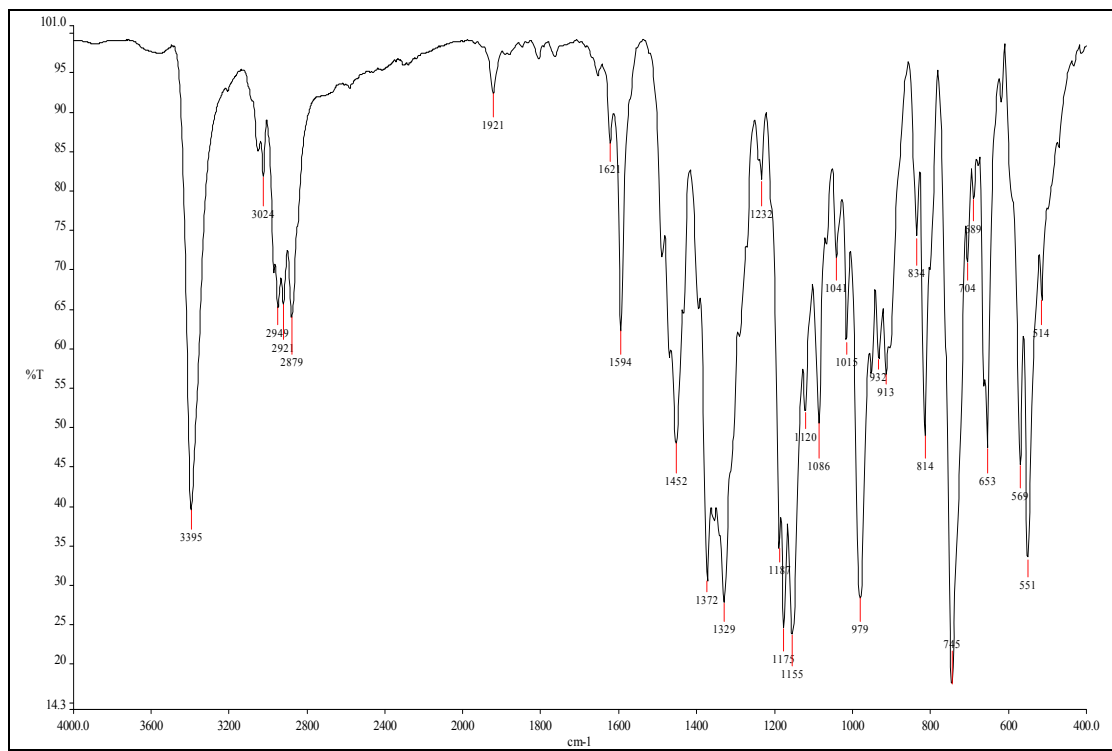
Şekil 4.5 Bileşik 3 ün IR spektrumu.



Şekil 4.6 Bileşik 5 ün IR spektrumu.



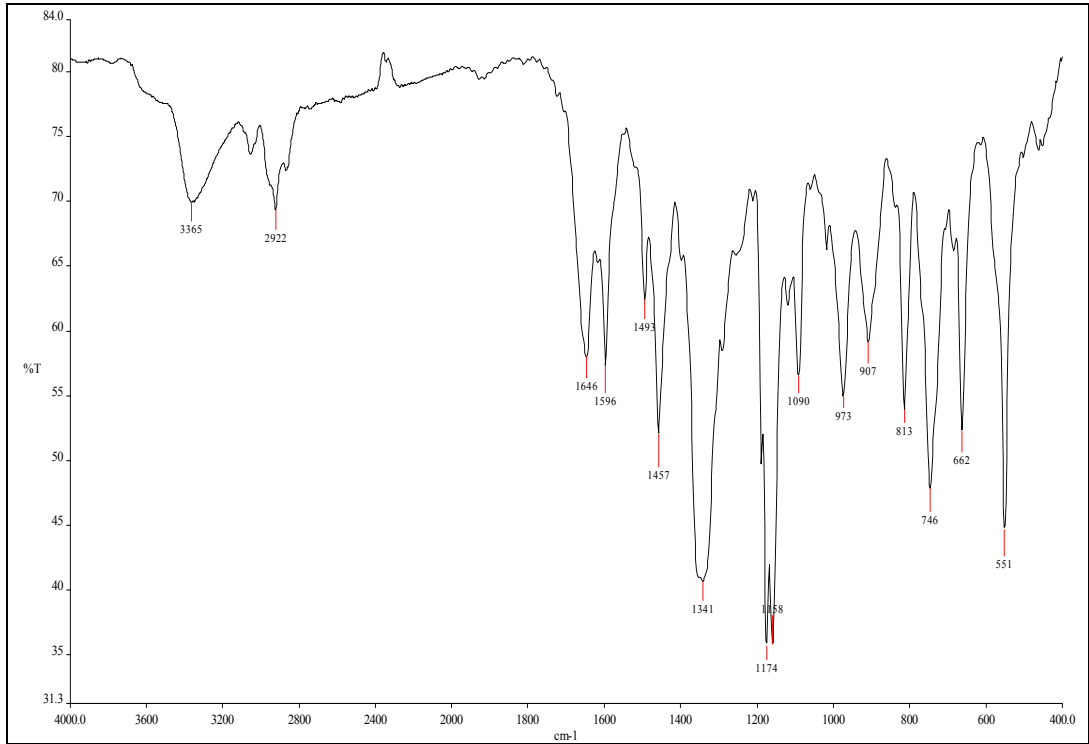
Şekil 4.7 Bileşik 5 in NMR spektrumu.



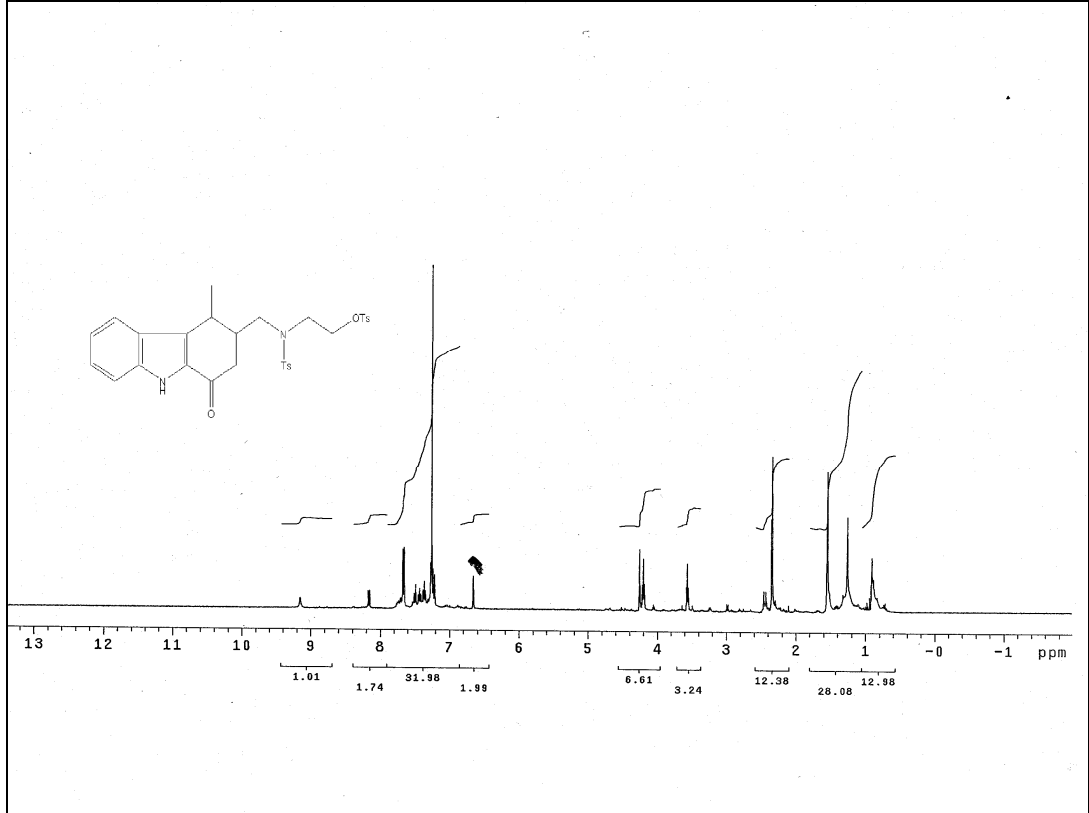
Şekil 4.8 Bileşik 6 in IR spektrumu.



Şekil 4.9 Bileşik 6 in NMR spektrumu.

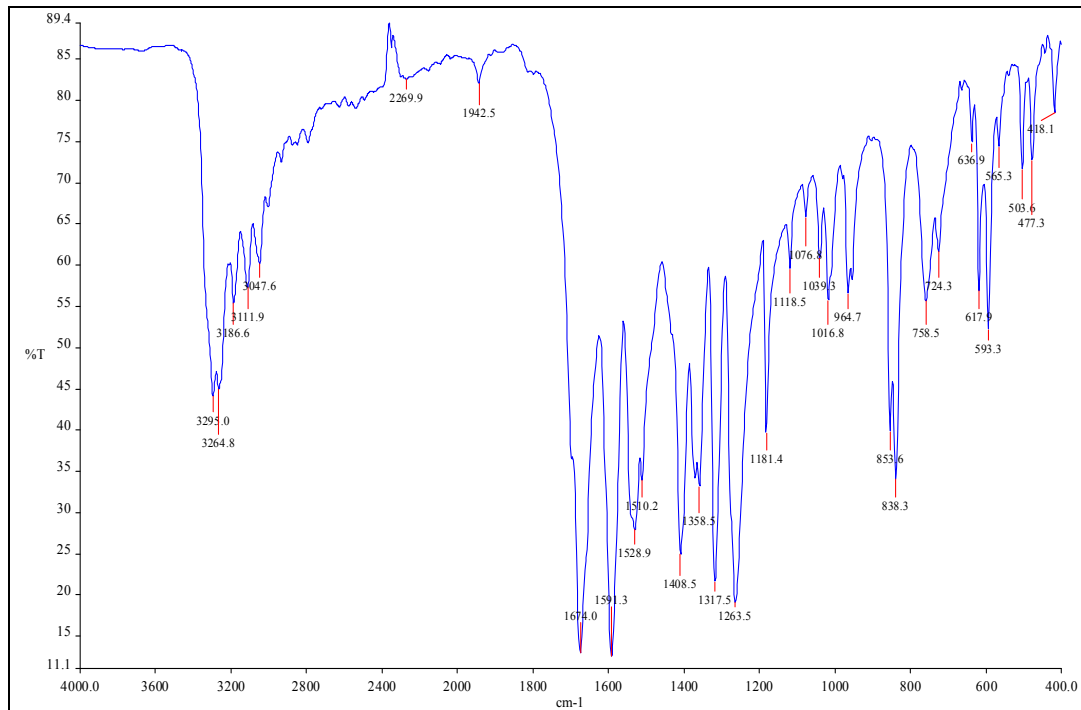


Şekil 4.10 Bileşik 7'nin IR spektrumu.

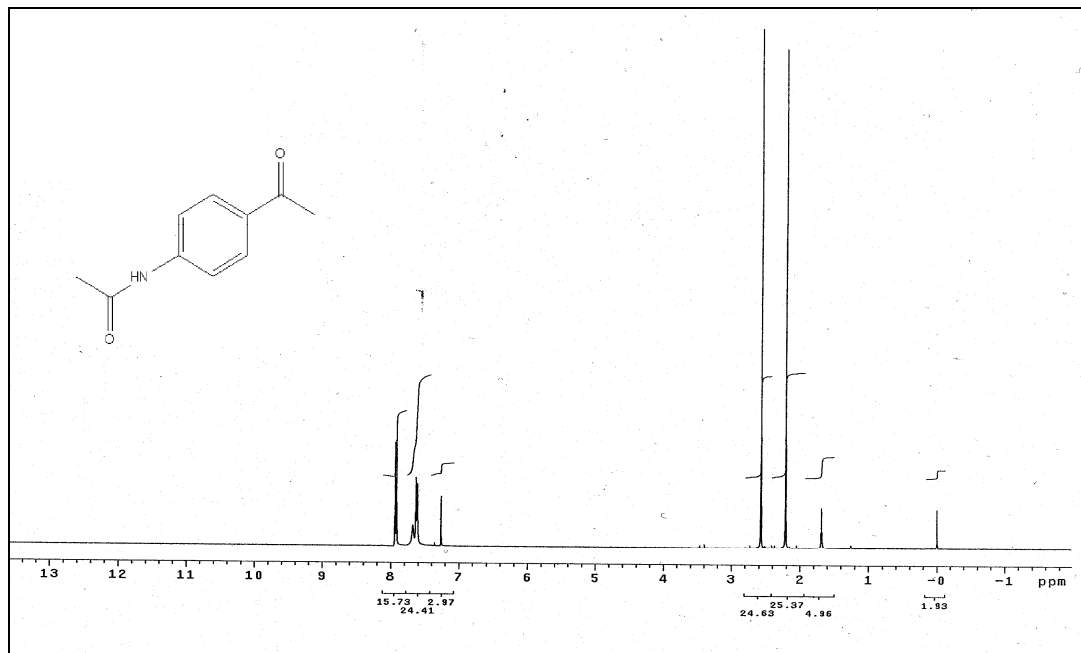


Şekil 4.11 Bileşik 7'nin NMR spektrumu.

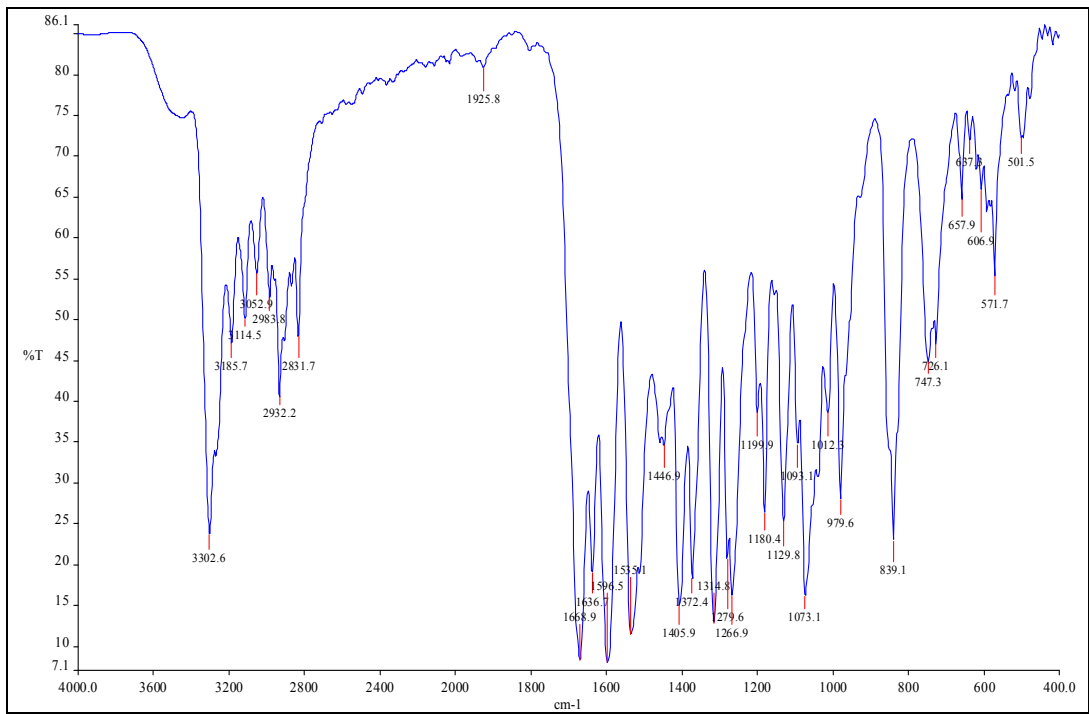
4.2 B-Tipi Sentez Bileşiklerinin IR ve ^1H NMR Spektrumları



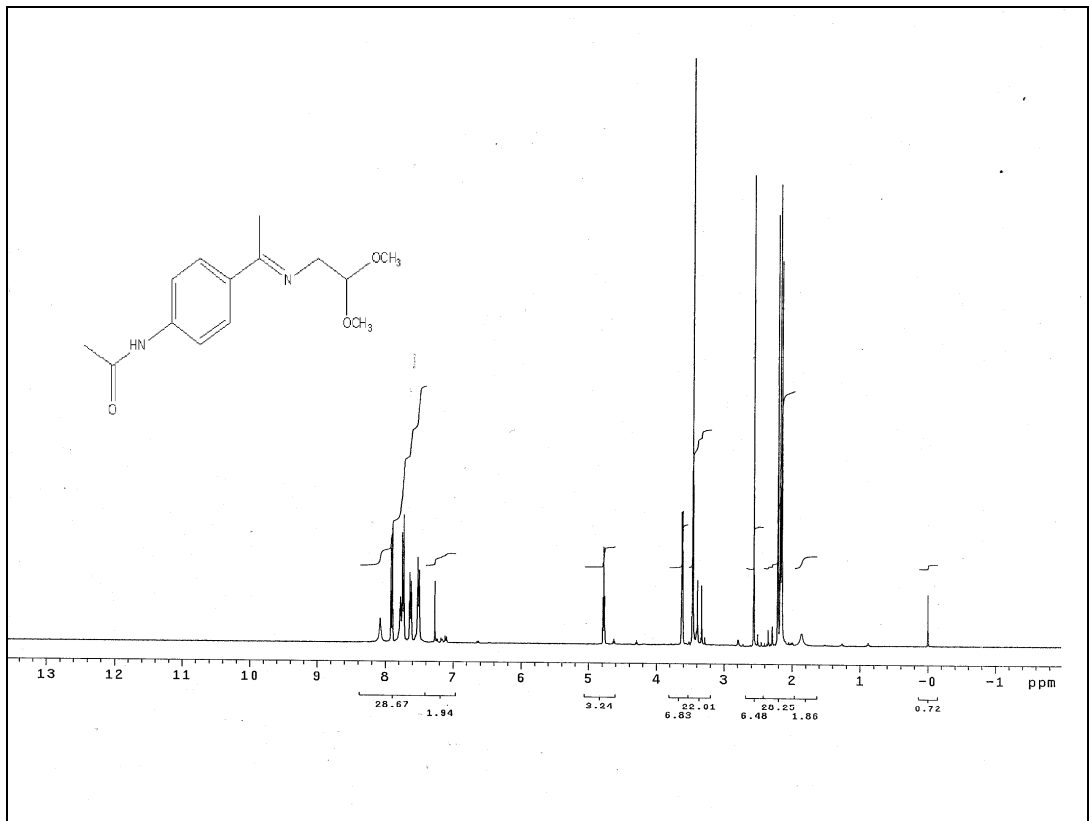
Şekil 4.12 Bileşik 10 un IR spektrumu .



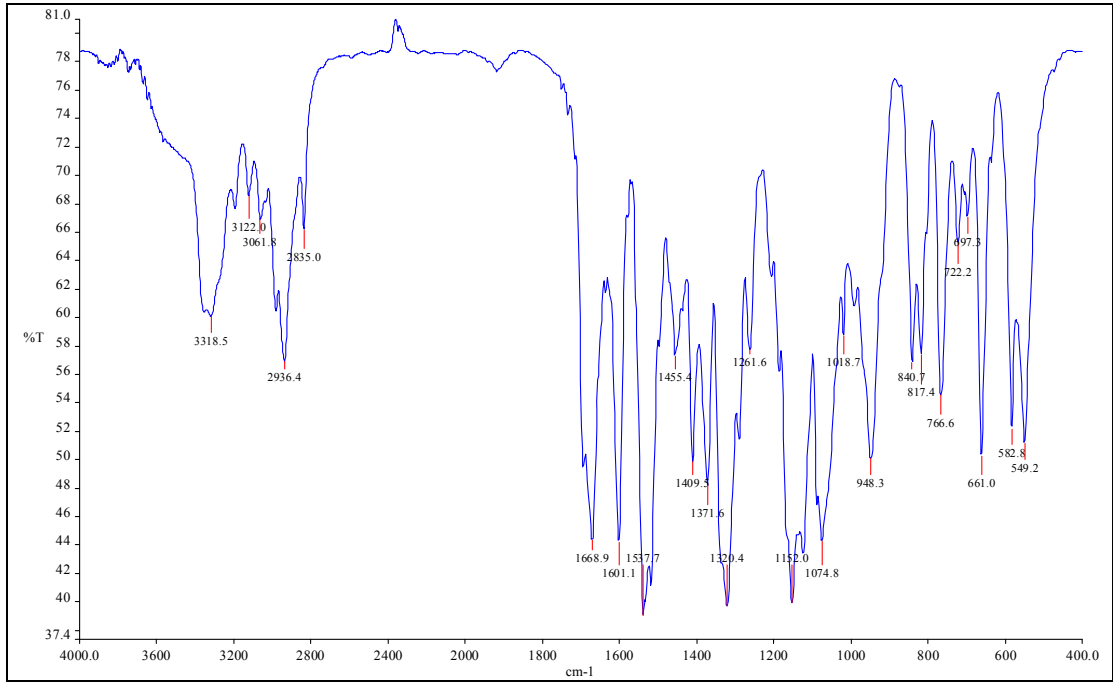
Şekil 4.13 Bileşik 10 un NMR spektrumu.



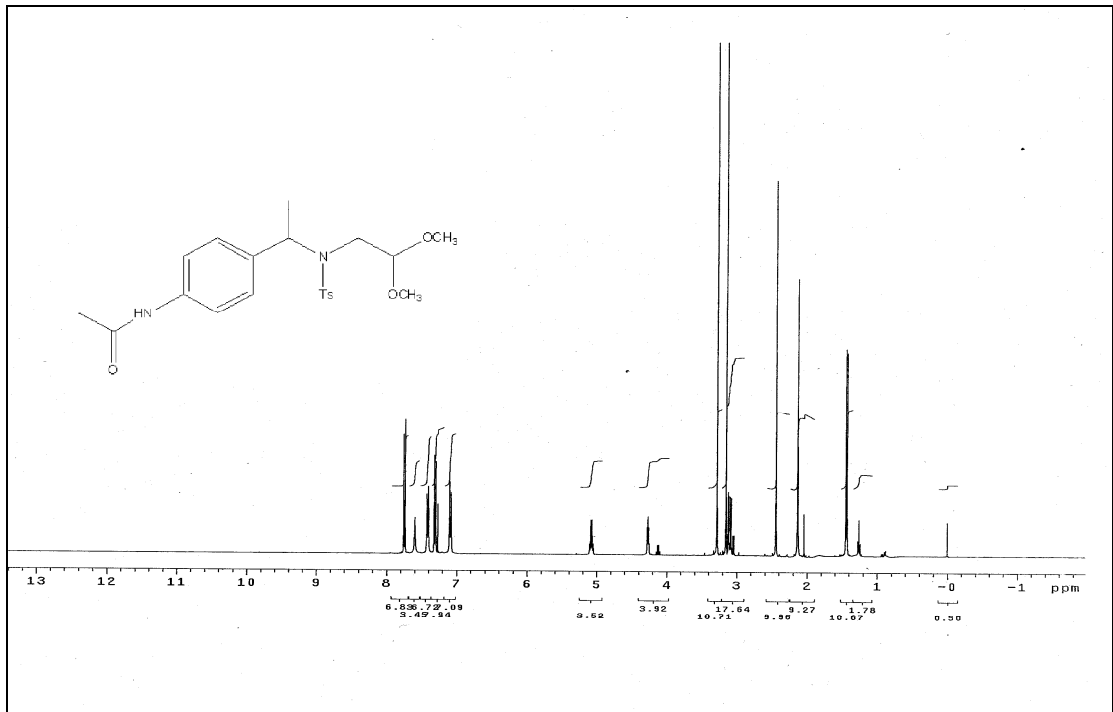
Şekil 4.14 Bileşik 11 in IR spektrumu.



Şekil 4.15 Bileşik 11 in NMR spektrumu.



Şekil 4.16 Bileşik 13 ün IR spektrumu .



Şekil 4.17 Bileşik 13 ün NMR spektrumu .

4.3 Tartışmalar ve Yorum

Pridokarbazol alkaloitlerinin sentezi ile ilgili sentez stratejileri incelendiğinde halka oluşumuna göre B Tipi, C Tipi, D tipi ve B+C Tipi olmak üzere dört ana grupta sınıflandırılmıştır. Yapılan bu çalışmada, antitümör aktifliğe sahip pridokarbazol alkaloitlerin farklı türevleri B ve D tipi olmak üzere iki farklı sentez stratejisi kullanılarak elde edilmeye çalışılmıştır. Yapılan iki çalışmada da pridokarbazol alkaloitlerinin çok farklı ve sayısız türevinin elde edilebileceği anahtar bileşikler sentezlenmeye çalışılmıştır.

D tipi sentez planına göre, yapılan tüm diğer çalışmalardan farklı olarak, elde edilmek istenen yapı aromatik yapılar üzerinden değil, alifatik bir yapı üzerinden sentezlenmeye çalışılmıştır. Bu sentez stratejisi ile elde edilmek istenen bileşik, Archer ve arkadaşlarının 1987'de oluşturduğu ve Stribova ve arkadaşlarının 2007'de desteklediği hipoteze göre; elliptisin alkaloitlerinin antitümör aktivite gösterdiği beş konumundan rahatlıkla türevlendirilebilecek öncü bileşik olan **7** sentezlenmeye çalışılmıştır. Bu bileşiğin sentezi daha önceden sentezlenmiş olan karbazol esterinden yola çıkılarak yapılmıştır. Karbazol esterinin LiAlH_4 ile indirgenmesi sonucu **2** bileşiği elde edilmiştir. **2** bileşiğinin IR ve ^1H NMR spektrum verileri karşılaştırma amaçlı Şekil 4.1 ve Şekil 4.2 de verilen başlangıç tetrahidrokarbazol ester maddesinin IR ve ^1H NMR spektrum verileri ile karşılaştırıldığında ester yapısının alkole çevrildiği görülmektedir. Bunu daha açık bir şekilde belirtmek gerekirse, başlangıç maddesinin IR spektrumundaki 1700 cm^{-1} deki ester karbonil bandı, alkole ait IR spektrumunda görülmemektedir. Ayrıca başlangıç bileşiğine ait NMR spektrumunda bulunan etil grubuna ait 4,27 ppm deki kuartet ve 1,36 ppm deki triplet piklerin kaybolarak, alkole ait NMR spektrumunda 5,74 ppm deki $-\text{OH}$ pikinin gözlemlenmesi, başlangıç maddemiz olan ester bileşiğinin alkole indirgendiğini net bir biçimde ortaya koymaktadır. Bileşik yağ olduğu için madde saf olarak elde edilememiştir. Elde edilen alkol **2** bileşiği pridinyum klorokromat (PCC) ile yükseltgenerek **3** bileşiği sentezlenmiştir. Elde edilen **3** bileşiğinin amin alkol ile tepkimesi sonucu ortaya çıkan imin alkol **4** NaBH_4 ile indirgenmesi sonucu **5** bileşiği elde edilmiştir. **3** ve **4** bileşikleri de yağimsı olduğu için tam olarak saflandırılmamış

ve sağlıklı bir şekilde ^1H NMR spektrumları alınamamıştır. Daha sonra **5** bileşiğinin p-toluen sulfoniklorür ile etkileştirilerek tosillenmesi sonucu **6** bileşiği sentezlenmiştir. Sentez stratejimizin kilit noktası olan ve dördüncü halkanın kapanmasını sağlayacak olan **6** bileşiğinin 1 konumundan oksidasyonu sonucu **7** bileşiğinin sentezi için farklı oksidasyon deneyleri yapılmıştır. Periyodik asit ile yapılan oksidasyon çalışmalarında reaksiyonun ilerlediği ince tabaka kromatografisi ile tespit edilmiş ancak madde hiçbir şekilde saf olarak elde edilememiştir. Selenyum dioksit ile gerçekleştirilen oksidasyon reaksiyonları nispeten daha iyi sonuç vermiştir ve tetrahidrokarbazolon **7** bileşiği elde edilmiştir. **7** bileşiğinin IR spektrum verileri incelendiğinde 1646 cm^{-1} de C=O bandının olması bize oksidasyon reaksiyonunun gerçekleştiğini kanıtlamaktadır. **7** bileşiğinin ^1H NMR spektrum verileri incelendiğinde maddenin tam olarak saf bir şekilde elde edilemediği anlaşılmaktadır. Ancak alifatik CH sinyallerindeki azalış oksidasyonun gerçekleştiğini kanıtlamaktadır. **7** bileşiğinden bazik ortamda D-halkası oluşturulması ile **8** bileşiğinin sentezi ile ilgili denemelerinde reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile izlendiğinde bir değişim olduğu gözlenmiş, ancak maddenin izolasyonu ve karakterizasyonu için yapılan çalışmalardan bir sonuç alınamamıştır.

B tipi sentez planına göre yapılan çalışmada ise, elde edilmek istenilen anahtar bileşik **14** Jap-Klingemann reaksiyonu uygulanarak Kansal ve Potier'in hipotezine göre, elliptisin alkaloidlerinin antitümör aktivite gösterdiği **9** ve **10** konumlarından türevlendirilmiş bileşikler elde edilmesini sağlayacaktır. Bunun dışında şu ana kadar türevlendirilmemiş **7** ve **8** konumlarının türevlendirilebilmesi için önemli bir adım atılmış olacaktır. Bu bileşiğin sentezi p-amino asetofenon bileşiğinden yol açılmıştır. p-amino asetofenonun açillenmesi ile **10** elde edilmiştir. Elde edilen **10** bileşiği amino asetaldehit dimetilasetal ile reaksiyona sokularak **11** imin bileşiği elde edilmiştir. **11** bileşiğe ait ^1H NMR spektrum verileri incelendiğinde **10** bileşiğinin tam olarak **11** bileşiğine dönüştürülemediği görülmektedir. Bileşik **11**'e ait ^1H NMR spektrumu incelendiğinde **10** ve **11** bileşiklerine ait sinyallerin bir arada bulunduğu saptanmıştır. Sonrasında elimizdeki imin **11** NaBH_4 ile indirgenerek **12** bileşiği saf bir şekilde sentezlemiştir. Elimizdeki aminin **12** pridin varlığında p-toluen sülfoniklorür ile tosillenmesi sonucunda **13** bileşiği elde edildi. Bizim için kilit bileşik olan

14 bir çok defa farklı deney şartlarında **13** bileşiğinin hidroklorik asit varlığında dioksan içerisinde kaynatılarak aromatik elektrofilik reaksiyonu sonucu halkalaşma ve hidroliz reaksiyonu ile elde edilmek istenmiş, ancak istenilen sonuca ulaşamamıştır. Eğer **14** bileşiği sağlıklı bir şekilde edilebilseydi Jap-Klingemann reaksiyonu ile değişik *6H*-pidokarbazollerin sentezlenebileceği bir anahtar bileşik elde edilecekti. Ancak **14** bileşiği sağlıklı bir şekilde elde edilemediğinden B-tipi sentez çalışmamız bu aşamada durmuştur.

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

BÖLÜM BEŞ

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışmada, her iki sentez planı ile bu konudaki diğer çalışmalar da göz önünde bulundurulduğunda çok farklı prido [4,3-*b*] karbazol türevlerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Ancak her iki sentez stratejisinde de farklı sorunlardan dolayı istenilen bileşikler sentezlenememiştir.

D tipi sentez stratejisinde karşılaşılan en büyük sorun karbazol yapısının halka kapanmasını sağlayacak oksidasyon basamağı olmuştur. Oksidasyon basamağı için periodik asit ve selenyum oksit ile farklı denemeler yapılmıştır. Son olarak yeni süblime edilmiş selenyum oksit ile yaptığımız çalışmanın sonuçları bize reaksiyonun gerçekleştiğini gösteren veriler sunmuştur. İlerleyen çalışmalarımızda bu basamakta ortaya çıkan düşük verim sorunu ve kristallendirmede yaşanan zorluklar nedeniyle sentez stratejisinin geliştirilmesi için farklı reaktiflerle oksidasyon basamağı tekrar denenecektir. Örneğin alillik pozisyonların *tert*-bütil hidro peroksit ile oksidasyonu denenebilir (Chidambaram ve Chandrasekaran, 1987).

B tipi sentez stratejisinde ise karşılaşılan temel sorun izokinolin halkasının oluşturulmasıdır. Bu basamakta halka kapanmasının literatürde var olan örnekler göz önünde bulundurularak sterik engellemeler nedeniyle gerçekleşmediğini söyleyebiliriz. Jackson A. H. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da bizim çalışmamıza benzer bir durum ortaya çıkmıştır (Jackson, A. H., Jenkins, R. P., Shannon, P.V.R, 1977). Bu sentez çalışması için de değişik yöntemler bulunup aromatik elektrofilik substitüsyon tepkimesi ile halka oluşumu ve amino izokinolin sentezi gerçekleştirilmeye çalışılacaktır.

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

KAYNAKLAR

Abegg, F., (1966). *Vom reich der mitte zu Mao Tse-Tung*, Luzern: Verlag Bucher AG

Conn, E.E., (Ed). (1981). *The biochemistry of plants comprehensive treatise vol. 7 secondary plant products*. London: Academic pres.

Friedly, G.L., Alkaloids, (09.1996), *hypnosis online*, 5.Nisan 2008
<http://www.friedli.com/herbs/phytochem/alkaloids/alkaloid1.html>

Friedly, G.L., Alkaloids, (09.1996), *hypnosis online*, 5.Nisan 2008
<http://www.friedli.com/herbs/phytochem/alkaloids/alkaloid1.html>

Alkaloids, (b.t.) *Ain Shams University*, 28 Mart 2008,
<http://pharm.shams.edu.eg/departments/pharmacognosy/e-learning/3/Alkaloids.pdf>

Alkaloids (b.t), 2 Şubat 2008, <http://www.bookrags.com/research/alkaloids-woc/>

Alkaloid (b.t.) *Wikimedia Foundation, Inc.*, 3 Mart 2008,
<http://en.wikipedia.org/wiki/Alkaloid>

Alkaloids (b.t.), *Virginia Commonwealth University*, 8Nisan 2008,
<http://www.people.vcu.edu/~asnedden/alkaloids.htm>

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

Archer, S., Ross, B.S (1987), 3-13.Synthesis and biological properties of some 6H-pyrido[4,3-b]carbazoles. *J. Med. Chem.*, 30, 1204.

Chidambaran, N. ve Chandrasekaran, S. (1987), tert- Butyl hydroperoxide-pyridinium dichromate a convenient reagent system for allylic and benzylic oxidation, *J.Org.Chem.*, 52, 5048-5051

Chronology (b.t.), *eNotes.com, Inc*, 8 Ocak 2008, <http://www.enotes.com/drugs-substances-resources/chronology>

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

Differing, E., ve Ghosez, L., (1977), Intramolecular diels-alder cycloadditions of vinylketenimines. A convergent route to carbazoles and pyridocarbazole alkaloids, *Tetrahedron letters*, 24, 1647.

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.

Douc-Rasy, S., Riou, J.F., Ahomadegbe J.C. ve Riou G., (1988), ATP-independent DNA topoisomerase II as potential drug target in trypanosomes, *Biology Cell*,) 64, (145–156)

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., (2004), *Anovel synthesis towards ellipticine and its derivatives, synthesis a new precursor compound synthetic commun.* 34.3,435-442

Fairbank, K., (Ed). (1978). *The Chambridge history of China*. Chambridge University Pres

- Gülle, S. (2007). *Antitümör Aktifliğe Sahip Elliptisin Türevlerinin Sentezi ve Spektroskopik Çalışmaları* (yüksek lisans tezi), Dokuz Eylül Üniversitesi.
- Goodwin, S., Smith, A. F. ve Horning, E. C., (1959). Alkaloids of *Ochrasia elliptica* Labill. *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 1903-1908.
- Hesse, M. (2002). *Alkaloids – Nature’s curse or blessing* (1. Baskı). Germany : Wiley-VCH.
- Indole molecule files*, (b.t.), *lycaenum synaesthesia*. 6 Nisan 2006, <http://users.lycaenum.org/~desoxy/indolemols.html>
- 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
- Kucklaender, U., Albert, A., Frank, W., ve Asche, C., (2004), Synthesis, antitumor activity and structure-activity relationships of 5H- Benzo[b]carbazoles. *Bioorganic & medicinal Chemistry* 13- 819- 837
- 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
- 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.
- Multon, E., Riou, J.F., Lefevre, D. Ahomadegbe, J.C., ve Riou, G. (1989). *Topoisomerase II-mediated DNA cleavage activity induced by ellipticines on the human tumor cell line N417*. *Biochem Pharmacol.* 38,2077

- Narasimhan, N.S., ve Gokhale, S.M., (1985), A new efficient synthesis of pyridocarbazoles, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, 86.
- O'Hagan, D., (2000), Pyrrole, pyrrolidine, pyridine, piperidine and tropane alkaloids, *Nat.Prod.Rep.* (17), 435-446 <http://www.rsc.org/ej/NP/2000/a707613d.pdf>
- Pelletier, S. W. (Ed.). (1970). *Chemistry of alkaloids*. New York: Van Nostrand Reinhold Company.
- Pelletier, S. W.,(Ed.). (1983). *Alkaloids, chemical and biological perspectives*. New York: John Wiley & Sons.
- Poljakova J., Frei E., Gomez E.J., Aimova D., Eckschlager T., Hrabeta J., ve diğer.,(2006),DNA adduct formation by the anticancer drug ellipticine in human leukemia HL-60 and CCRF-CEM cells *Cancer Letters*, 252, 270-279.
- Pommier, Y., Ronald Schwartz, E., Leonard, A., Zwelling, F ve Kurt Kohn, W., (1985),Effects of DNA Intercalating Agents on Topoisomerase II Induced DNA Strand Cleavage in Isolated Mammalian Cell Nuclei, *Biochemistry*, 24, 6406.
- 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). DNA topoisomerases as targets for cancer therapy, *Biochem. Pharmacol* 34,4191.
- Sainsbury, M., (1977), The Synthesis of 6H-Pyrido[4,3-b]carbazoles, *Synthesis*, 437

Sneader, W., (1990). Chronology of drug introductions in comprehensive medicinal chemical compounds. Oxford: Pergaman Pres

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 Newyork: Academic Press

The Ergot Alkaloids, (b.t.) *Virginia Commonwealth University*, 6 Subat 2008, <http://www.people.vcu.edu/~asnedden/The%20Ergot%20Alkaloids.pdf>

Upadhyay, A., (b.t.), *Phytochemistry of alkaloids, Digital Millennium Copyright Act* 3 Mart 2008, <http://www.scribd.com/doc/22110/Alkaloids-Avnish>

Winterstein, E. ve Tier, G (1910). *Die alkaloide eine monographie dernaturlichen base*. Berlin: Borntranger.

Woodward, R. B., Iacobucci, G. A., ve Hochstein, F. A.(1959), The Synthesis Of Ellipticine, *J. Am. Chem. Soc.*, .81, 4434-4435

Aragon, P.J., Yapı, A.D., Pinguet, F., Chezal, J.M., Teulade, J.C. ve Blanche Y., (2007), Synthesis and biological evaluation of indoloquinolines and pyridocarbazoles: A new example of unexpected photoreduction accompanying photocyclization, *Chem.Pharm.Bull*, 55, 1349-1355.