

**ANTİTÜMÖR AKTİFLİĞE SAHİP ELLİPTİSİN
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
SPEKTROSKOPİK ÇALIŞMALARI**

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

Sibel GÜLLE

**Ocak, 2007
İZMİR**

YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

Sibel GÜLLE tarafından Doç. Dr. Mustafa Yavuz ERGÜN yönetiminde hazırlanan “ANTİTÜMÖR AKTİFLİĞE SAHİP ELLİPTİSİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE SPEKTROSKOPİK ÇALIŞMALARI” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Mustafa Yavuz ERGÜN

Danışman

Prof. Dr. Serap ALP

Jüri Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Muhittin AYGÜN

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Cahit HELVACI

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŐEKKÖR

Tez çalıőmamın her aőaması boyunca yardım ve desteğini esirgemeyen tez danıőmanım Sayın Doç. Dr. Mustafa Yavuz ERGÖN' e sonsuz teőekkÖrlerimi sunarım.

Çalıőmalarım sırasında her tÖrlÖ katkılarından ve yardımlarından dolayı organik kimya bÖlÖmündeki tÖm arkadaşlarıma da çok teőekkÖr ederim.

TÖm yaőamım boyunca sÖrekli yanımda olan ve beni her konuda destekleyen aileme de sonsuz teőekkÖrler.

Sibel GÖLLE

SYNTHESIS OF ELLIPTICINE DERIVATIVES WHICH SHOW ANTITUMOR ACTIVITY AND SPECTROSCOPIC STUDIES

ABSTRACT

In this study, 11-Methyl-6*H*-pyrido [4,3-*b*] carbazole (5-Demethyl Ellipticine) , which is a pyrido carbazole derivative , was synthesized via D type synthesis plan. So, 4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-9*H*-carbazole-3-carboxylic acid 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.

Synthesized compounds were purified by using chromatographic methods and their structures were identified by using IR, ¹H NMR and mass spectra.

Keywords: Pyridocarbazole, ellipticine.

ANTİTÜMÖR AKTİFLİĞE SAHİP ELLİPTİSİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE SPEKTROSKOPİK ÇALIŞMALARI

ÖZ

Bu çalışmada bir pridokarbazol türevi olan 11-metil-6*H*-prido[4,3-*b*]karbazol bileşiği (5-demetil elliptisin), D tipi sentez planına göre sentezlenmeye çalışılmıştır. Bunun için, daha önceden sentezlenen 4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9*H*-karbazol-3-karboksilik asit bileşiği başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Ardışık sentez basamakları ile dördüncü halkanın oluşumu sağlanarak elliptisin türevi sentezlenmeye çalışılmıştır.

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

Anahtar sözcükler: pridokarbazol, elliptisin.

İÇERİK

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

BÖLÜM BİR - GİRİŞ.....1

1.1 Alkaloitler.....	2
1.1.1 Alkaloitlerin Tanımı ve Özellikleri	2
1.1.2 Alkaloitlerin Tarihsel Gelişimi.....	4
1.1.3 Alkaloitlerin Bitkilerden İzolasyonu	5
1.1.4 Alkaloitlerin Bitki ve Hayvanlardaki Faaliyetleri	5
1.1.5 Alkaloitlerin Farmakolojik Etkileri	7
1.1.6 Alkaloitlerin Sınıflandırılması.....	8
1.1.6.1 Biyogenetik sınıflandırma.....	8
1.1.6.1.1 Gerçek Alkaloitler.....	8
1.1.6.1.2 Protoalkaloitler.....	8
1.1.6.1.3 Psödoalkaloitler	9
1.1.6.2 Kimyasal ve Kemotaksonomik Sınıflandırma.....	9
1.2 İndol Alkaloitleri	9
1.2.1 İndol Alkaloitlerinin Sınıflandırılması	10

BÖLÜM İKİ - ELLİPTİSİN TİPİ ALKALOİTLER.....12

2.1 Elliptisin tipi alkaloitler.....	12
2.1.1 Elliptisin ve Türevlerinin Antitümör Aktifliği	13
2.1.2 Elliptisin ve Türevlerinin Antitümör Aktifliğinin Mekanizması.....	15

2.1.3 Elliptisin ve Türevlerinin Sentezi.....	16
2.1.3.1 B Tipi Sentez.....	18
2.1.3.2 C Tipi Sentez.....	19
2.1.3.3 B+C Tipi Sentez.....	20
2.1.3.4 D Tipi Sentez.....	21
BÖLÜM ÜÇ - DENEYSEL KISIM.....	23
3.1 Kullanılan Cihazlar.....	23
3.1.1 Çalışmanın genel şeması ve sentez planı.....	23
3.2 Deneyler.....	25
3.2.1 4-Metil-9 <i>H</i> -karbazol-3-karboksilik asit (51) bileşiğinin sentezi.....	25
3.2.2 3-[N-(2-metoksikarbonilmetil)-karboksamid]- 4 -metil-9 <i>H</i> -karbazol (52) bileşiğinin sentezi.....	26
3.2.3 3-[N-(2-hidroksietil)-aminometil]-4-metil-9 <i>H</i> -karbazol (53) bileşiğinin sentezi.....	27
3.2.4 3-[N-(2-metoksi karbonil metil) - karboksamid] - 4- metil-1,2,3,4 - tetra hidro-9 <i>H</i> - karbazol (54) bileşiğinin sentezi.....	28
3.2.5 3-[N-(2-hidroksietil)-aminometil]-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9 <i>H</i> -karbazol (55) bileşiğinin sentezi.....	29
3.2.6 3-[N-(2-karbaldehitmetilen) - aminometil] -4- metil-9 <i>H</i> -karbazol (56) bileşiğinin sentezi	30
3.2.7 11-metil-6 <i>H</i> -prido [4,3- <i>b</i>] karbazol (5-demetil elliptisin) (57) bileşiğinin sentezi.....	31
BÖLÜM DÖRT - DENEYSEL BULGULAR.....	32
4.1 Sentezlenen bileşiklerin IR, ¹ H-NMR ve kütle spektrumları.....	32
4.2 Tartışmalar ve Yorum.....	42

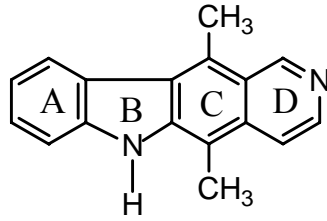
BÖLÜM BEŞ - SONUÇ VE ÖNERİLER.....44

KAYNAKLAR.....45

BÖLÜM BİR

GİRİŞ

Alkaloitler, heterosiklik yapıda azot atomu içeren, önemli farmakolojik özelliklere sahip olan, çoğunlukla bitki kökenli doğal organik ürünlerdir (Pelletier, 1970). Pridokarbazol yapısındaki elliptisin alkaloiti, *Ochrasia elliptica* bitkilerinin köklerinden elde edilen kültürlerden elde edilmiştir.



1. Elliptisin

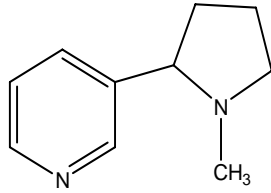
Şekil 1.1 Elliptisinin yapısı

Elliptisin ve türevlerinin antitümör aktiflikleri 1980’li yıllarda keşfedilmiştir. Yapılan çalışmalarda elliptisin bileşiğinin özellikle kan kanserine, çeşitli türevlerinin de başta kan kanseri olmak üzere göğüs ve böbrek kanserine, beyin tümörlerine karşı etkili oldukları saptanmıştır. Bu çalışmalardan sonra pridokarbazol alkaloitlerinin sentezi organik kimyacıların ilgisini çekmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda birçok elliptisin türevi sentezlenmiş ve antitümör aktiflikleri saptanmıştır.

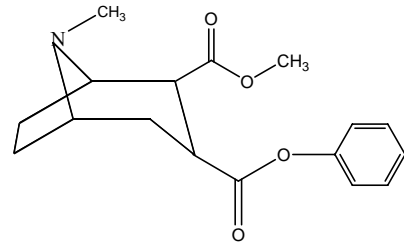
1.1 Alkaloitler

1.1.1 Alkaloitlerin Tanımı ve Özellikleri

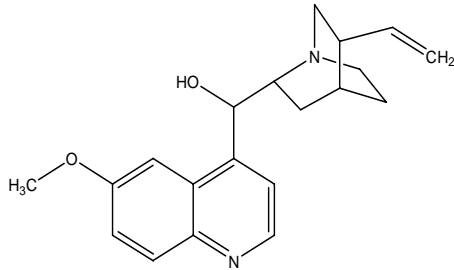
Alkaloitler, genellikle bitkilerde bulunan, insan ve hayvanlar tarafından alındıklarında belli fizyolojik etkileri olan ve kimyasal yapılarında en az bir azot atomu içeren karmaşık yapıları doğal organik bileşiklerdir. En çok bilinen alkaloitlere örnek olarak morfin, nikotin, striknin, kafein, kokain, efedrin ve kinin verilebilir.



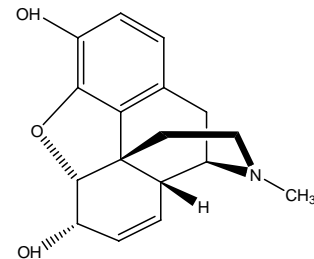
2. Nikotin



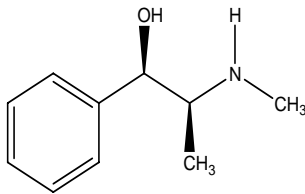
3. Kokain



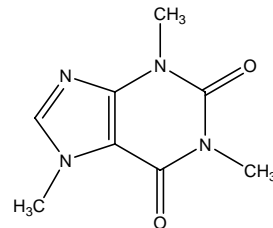
4. Kinin



5. Morfin



6. Efedrin



7. Kafein

Şekil 1.2 Bazı önemli alkaloitler

Tam bir tarifini yapmak mümkün olmamakla beraber, alkaloitler genellikle şu özelliklere sahiptirler:

1. Bitkisel kaynaklıdır (çok azı hayvani kaynaklıdır).
2. Zayıf baz özelliğindedirler. Bundan dolayı, amonyak benzeri bir karakter göstererek asitlerle tuz oluştururlar.
3. Azot içerirler.
4. İnsan ve hayvanlarda bazı fizyolojik etkileri vardır.

Bitkilerin kabuk, kök, yaprak ve meyvelerinin özütlenmesinden çoğu kez, alkaloitler denilen ve azot içeren bileşikler elde edilir. Bunlara alkaloit denmesinin nedeni, baz gibi davranan bileşikler olmaları, yani asitlerle tepkimeye girerek çoğu kez suda çözünebilen tuz vermeleridir. Az sayıda da olsa, bazı alkaloitlerin azotu primer amin veya kuarterner amonyum grubu halinde bulunabilir.

Alkaloitlerin çoğu sistematik adları yerine kökenlerine göre isimlendirilmişlerdir. Genellikle, izole edildikleri bitkiden türetilen bir isme sahiptirler. Örneğin striknin alkaloiti, *strychnos* (karabüken) bitkisinin tohumlarından elde edilir. Bazı alkaloitlere ilginç adlar da verilmiştir. Afyon alkaloiti olan morfinin adı eski Yunan rüya tanrısı Morpheus'tan gelir. Tütün alkaloiti olan nikotin, adını tütün tohumlarını Fransa'ya ilk getiren eski bir Fransız elçisi Nicot'tan almıştır. Adlarının sonunda genellikle -in eki vardır. Bu ek, alkaloitlerin birer amin olduğunu belirtir.

Alkaloit sınıfı bileşiklerin çoğu renksiz, kristal yapıda, uçucu olmayan katılar olmasına rağmen, kontin ve nikotin gibi çok azı da sıvı haldedir ve bazıları da berberinde olduğu gibi renklidir (sarı renkli). Alkaloitler suda çözünmezler, fakat organik çözücülerde çözünürler. Bir kısmı hariç (koniin, papaverin) alkaloitlerin çoğu optikçe aktiftir. Genel olarak tatları acıdır, kokusuzdurlar ve fizyolojik aktivitelerinden söz edilir. Alkaloitlerin çoğu tedavi edici özelliklere sahiptir ve ilaçlar için büyük önem taşırlar, fakat aynı zamanda kuvvetli zehirdirler (Baker ve ark., 1961).

1.1.2 Alkaloitlerin Tarihsel Gelişimi

Alkaloitler, telaffuz edilen fizyolojik ve medikal özelliklerinden dolayı insanların büyük ilgisini çekmiştir. Uygarlığın başlangıcından beri alkaloit içeren bitki ekstratları tüm kültürlerde iksir, ilaç, sıcak içkiler, yara lapası ve zehir olarak kullanılırdı. Yunan filozof Sokrates M.Ö 399 yılında koniini içeren baldıran otundan zehirlenerek öldü. Cleopatra'nın (M.Ö 69-30) çocuklarını büyötmek için kullandığı atropin içeren bitki ekstratları onların ölümüne sebep oldu.

Saf olarak elde edilen ilk alkaloit, 1805'de Sertürner tarafından afyondan izole edilen morfindir (Pelletier, 1970). 1819'da Meissner, bazik karakterlerinden dolayı azot içeren bitki kökenli maddeleri alkali benzeri (alkalimsi) anlamına gelen "alkaloit" olarak isimlendirildi. 1910 yılında Winterstein ve Trier tarafından yapılan ilk modern tanımlama, bu maddeleri, bitki ve hayvan kökenli, azot içeren bazik bileşikler olarak tarif eder.

1820 yılında iki ünlü Fransız bilim adamı Pelletier ve Caventou kınakına kabuğundan kinin alkaloitini elde ettiler. Zehirli bir alkaloit türevi olan kinin, yaygın olarak sıtma ilaçlarında kullanılır (Baker ve ark., 1961). 1940'larda sentetik sıtma ilaçların bulunmasıyla kinine olan talep azalmasına rağmen bu maddenin tıp tarihine ve modern tıbbın gelişmesine olumlu katkıları olmuştur. Kinin günümüzde, falciparum malaryasında ve soğuk algınlığı ilaçlarının bileşiminde yer alır.

Pirolizidin alkaloitleri, antitümör belirteçleridir ve kanserden dolayı tahrip olan kısımlara etkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır (Mclean, 1970). Pirolizidin alkaloitlerinin birkaçının hem erkekler hem de hayvanların akciğer ve karaciğerlerindeki ciddi tahribatlara neden olduğu bulunmuştur (Sharma, 1985).

Kinazolin türevlerinin parazitlere karşı etkili olduğu bulunmuştur (Berg ve Lucas, 1961). Bu alkaloitler, aynı zamanda ağrı kesici, pıhtılaşmayı önleyici ve kan basıncını düşürücü etkilere sahiptir (Babita, 1994; Bergman ve ark., 1986).

Alkaloitler, astım, öksürük ve tüberküloz tedavisi için kullanılır (Thappa ve ark., 1996). Merkezi sinir sisteminde çeşitli farmakolojik etkilere neden olur. En iyi bilinen örnek, nefesle çekildiğinde artan kalp atış hızı ve kan basıncına neden olan kokaindir (Byke ve Vandyke, 1997). Karpain de böyle bir maddedir. Bir çeşit kalp zehiri olarak bilinir, nabız sıklığını azaltır ve merkezi sinir sistemini zayıflatır (Joshi ve ark., 1996; Rajnikant, 1988).

Günümüzde, çay, kakao ve kahvedeki kafein, sigaradaki nikotin gibi uyarıcılar tüm dünyada tüketilmektedir. Bugüne kadar halisünasyon azaltıcı, uyuşturucu, ağrı kesici özellikli alkaloitler, medikal amaçlı saf bileşikler (ör: morfin, atropin, kinin) olarak kullanıldı. Bazıları (ör: kokain) yasal olmayan ilaçlar olarak kötü amaçlı kullanılsa da modern sentetik ilaçlar için model bileşikler olarak hizmet etti. Bazı alkaloitler ise, herhangi bir tedavi amaçlı kullanım için aşırı zehirlidirler (ör: koniinin ve striknin).

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 ya da 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 Bitki ve Hayvanlardaki Faaliyetleri

Pek çok alkaloitin hayvanlar üzerinde belirgin fizyolojik etkileri vardır. Bu etkinin niteliği ve şiddeti alkaloitten alkaloite değişir. Merkezi sinir sistemini uyaran, kan basıncını değiştiren, felce neden olan, ağrı kesici ve sakinleştirici özelliği olan

alkaloitler bulunmaktadır. Bir kısmı tıpta ilaç olarak kullanılmaktadır. Pek çoğu yeteri dozda alındıklarında zehir etkisi yapar ki, bu doz bazı alkaloitler için çok küçüktür. Örneğin tütün yapraklarından elde edilen sulu nikotin ekstratı, oldukça zehirli olduğundan dolayı zararlı böceklerle mücadelede kullanılmaktadır.

Yenidünya kunduzu ve bir çörel (semender) dışında hayvanlarda rastlanmayan alkaloitler, genellikle çiçekli bitkilerde, daha seyrek olarak da çiçeksiz bitkilerde bulunur. Alkaloitler, bitkilerin tüm kısımlarında bulunabildiği gibi, bitkinin türüne bağlı olarak diğer organları alkaloit içermemesine rağmen, sadece belirli bir kısmında da toplanabilirler (ör: ağaç kabuğu, kökler, yapraklar ve meyvelerde). Patatesin yeşil kısımları zehirli solanin alkaloitini içermesine rağmen, yenilebilen yumru kökleri alkaloit içermez. En yüksek alkaloit miktarı; bitkilerin yaprak ve köklerinde, en azı da bitki kabuklarında, tohum ve saplarında bulunur.

Alkaloitin toplandığı organ, her zaman onun sentezlendiği alan değildir. Örneğin nikotin, tütünün köklerinde üretilir ama yer değiştirerek yapraklarda birikir.

Benzer yapıdaki alkaloitler genellikle aynı bitkide birlikte bulunur. Örneğin haşhaştan 20 alkaloit izole edilmiştir (Sawhney, 2003). Aynı bitki ailesinin farklı türlerinin, aynı veya yapısal olarak ilişkili alkaloitler içerebileceğini de dikkate almak gerekir. Karmaşık alkaloitler genellikle bir bitki ailesinin bir türünde bulunurken basit alkaloitler genellikle farklı bitkilerde bulunur.

Bitkilerde alkaloit miktarı değişkendir. Bu da bitkilerin botanik türünden, coğrafi yerinden, iklim şartlarından, sene içerisindeki durumundan, kültür yetiştirilmesinden, büyüme safhası ve yaşından, toplama ve kurutulma usullerinden, kurutulduktan sonraki muhafaza tarzından ileri gelmektedir.

1.1.5 Alkaloitlerin Farmakolojik Etkileri

Alkaloitler, tedavi amaçlı kullanılan en etkin bitkisel kökenli maddeler sınıfına girer. Bu maddeler, doğrudan sinir sistemini etkiler. Bazıları salgı sistemini uyarırken, bazıları da dölyatağı ve bağırsak 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 zehirlere sahiptir. 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 *Crotalaria* ve *Helianthum* 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, beyin 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 koniinin ise solunum uyarıcı olarak kullanılır. Ancak baldırandan elde edilen ve zehirli olan koniinin fazla kullanıldığında tenefüs 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.

1.1.6 Alkaloitlerin Sınıflandırılması

Eczacılar, alkaloitleri farmakolojik etkilerine göre sınıflandırırken kimyacılar ise içerdikleri heterosiklik sistemlere göre sınıflandırmışlardır. 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. 1950'lerde de biyogenetik açıdan incelenerek sınıflandırılmalarına başlanmıştır. Bu sınıflandırmaya göre alkaloitler 3 grupta toplanmıştır.

1.1.6.1 Biyogenetik Sınıflandırma

1.1.6.1.1 Gerçek Alkaloitler. Biyogenetik bir aminden meydana gelen bir amino asidin dekarboksilasyonu ile oluşanlardır. Fenilalaninden oluşan izokinolinler, triptofandan oluşan indolik alkaloitler, ornitinden oluşan higrin, tropan, ekgonin grubu alkaloitler, histidinden oluşan pilokarbin grubu alkaloitler, nikotinik asit ve antranilik asitten oluşan akridin ve furanokinolin alkaloitleri gibi birçok alkaloitler bu gruba girer.

1.1.6.1.2 Protoalkaloitler. Alkaloit benzeri şekilde tanımlanabilen bu grup maddeler de aminoasitlerden veya biyogenetik aminlerden oluşur, fakat triptofandan sentezlenenler dışında kalanlar heterosiklik sistem içermezler. Bitkilerdeki doğal üyeleri arasında biyogenetik aminlerin kendileri ve metillenme türevleri ile betainler de yer alır.

1.1.6.1.3 Psödoalkaloitler. Azotlu bazik bileşikler olan alkaloit benzeri maddeler arasında yer alanlar mono-, di- ve tri-terpenler veya steroller, asetattan türeyen alifatik poliketo asitler gibi bileşiklerdir.

Bu gruplara sokulmuş olan maddeleri pratik kullanıma uygunluğu, pratikteki yararları açısından değil de biyogenetik durumları ve biyosentez mekanizmaları açısından ele aldığımızda gerçek alkaloitler ile diğer gruplar arasındaki gerçek biyolojik farkları görebiliriz.

1.1.6.2 Kimyasal ve Kemotaksonomik Sınıflandırma

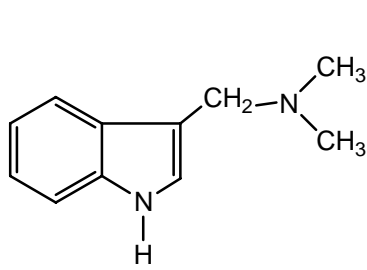
Alkaloitler, çeşitliliği ve geniş dağılımları nedeniyle, zaman içinde gelişerek oturan bu sistemsiz gruplandırma ile tanımlanır olmuşlardır.

- Benzodiyazepinler
- β – Laktamlar
- Ergot alkaloitleri
- Piperidin ve pirolidin alkaloitleri
- İzokinolin grubu alkaloitler
- Mesembrin alkaloitleri
- Kinolin grubu alkaloitler
- İpekak alkaloitleri
- İndol alkaloitleri

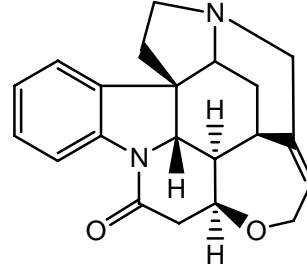
1.2 İndol Alkaloitleri

Triptofan molekülünden türeyen gramin bazının öncü madde olduğu bu alkaloitler, genellikle 2 halkalı indol grubu içerirler. Bunlar nispeten basit yapılı graminden oldukça karmaşık yapılı striknin ve reserpine kadar değişir. Gramin, klorofil taşımayan arpa yapraklarından elde edilebilir. Striknin, çok acı, oldukça zehirli bir bileşiktir ve strychnos nuxvomica tohumlarından çıkarılır. Striknin, merkezi sinir sistemini uyarır ve ilaç olarak düşük dozda merkezi sinir sistemi

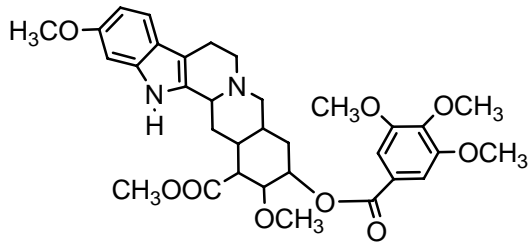
depresyonlarında kullanılmaktadır. Reserpin, yerel tıpta yüzyıllardır yılan kökünden (*Rauwolfia serpentina*) elde edilir ve tıpta yatıştırıcı ve kan basıncını düşürmede kullanılmaktadır.



8. Gramin



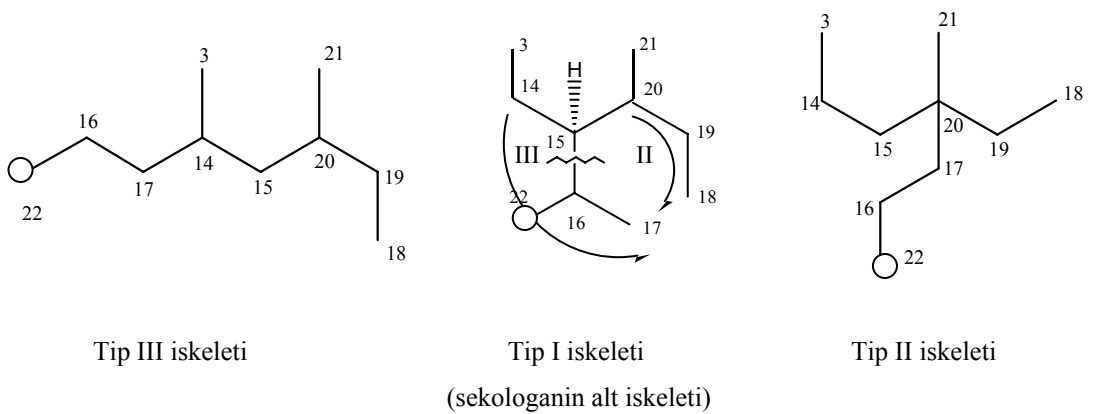
9. Striknin



10. Reserpin

Şekil 1.3 Bazı indol alkaloitleri

1.2.1 İndol Alkaloitlerinin Sınıflandırılması



Tip III iskeleti

Tip I iskeleti
(sekologanın alt iskeleti)

Tip II iskeleti

Şekil 1.4 İndol tipi alkaloitlerinin alt iskeletleri

I.tip indol alkaloidleri sekologanin ile triptaminden türemişlerdir. Bu alkaloidlere striknos (striknin) ve rauwolfia (reserpin) alkaloidleri verilebilir.

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

III. tip indol alkaloidleri, gerçekte iboga tip alkaloidlerinin melez karışımlarıdır. Bu alkaloidlerde sekologanin C₁₅ pozisyonundan kopar ve yeni bağı 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: voacamine).

BÖLÜM İKİ

ELLİPTİSİN TİPİ ALKALOİTLER

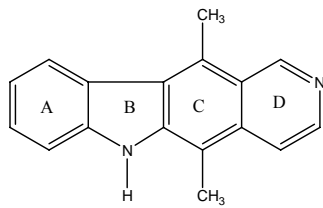
2.1 Elliptisin tipi Alkaloitler

Elliptisin, bitkilerde doğal olarak bulunan, düzlemsel yapıya sahip olan ve antitümör özelliği gösteren bileşikleridir. İlk olarak *Ochrasia elliptica* adı verilen ve her mevsim yeşil kalabilen tropik bir ağacın yapraklarından izole edilmiştir. Bu bitki bazı Pasifik adalarında yetişmektedir.

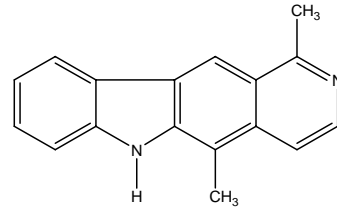


Şekil 2.1 *Ochrasia elliptica* bitkisi

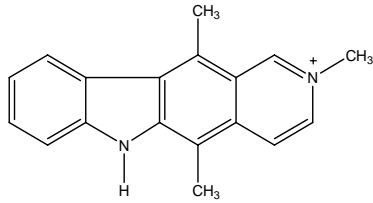
Elliptisin tipi alkaloitlerden en önemlileri elliptisin ve olivasindir. Ayrıca elliptisinyum ve izoelliptisin, elliptisin türevleridir.



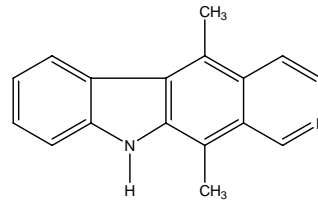
11. elliptisin



12. olivasin



13. elliptisinyum



14. izoelliptisin

Şekil 2.2 Elliptisin ve bazı türevleri

2.1.1 Elliptisin ve Türevlerinin Antitümör Aktifliği

Elliptisin, Apocyanaceae bitkilerinden (*Ochrosia borbonica*, *Excavatia coccinea*) izole edilen, bazı türevleri önemli antitümör ve anti-HIV aktifliği gösteren alkaloidlerdir. Elliptisin ve suda daha çözünebilir olan türevleri (9-hidroksi elliptisin, 9-hidroksi-N² – metil elliptisinyum, 9-kloro-N² – metil elliptisinyum ve 9-metoksi-N² – metil elliptisinyum) , göğüs kanseri, böbrek kanseri, beyin tümörleri ve lösemnin tedavisi için umut verici sonuçlar sergilemektedir. Klinik amaçlar için elliptisin ve türevlerine olan ilginin temel nedeni, farklı kanser türlerine karşı etkililiği, oldukça sınırlı toksik yan etkileri ve kan zehirlenmesi oluşturmamalarıdır. Bununla birlikte, elliptisinlerin gen mutasyonuna neden olmaları, bu anti kanser ajanlar için potansiyel bir risk faktörü olarak değerlendirilmelidir.

Elliptisinler, tam etki mekanizmaları henüz açıklanmamış hücre öldürücülerdir. Sitotoksik ve anti kanser etki 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.

Elliptisinin antitümör aktifliği, ilk kez 1967'de Dalton ve çalışma grubu tarafından rapor edilmiştir. Daha sonra elliptisin ve türevlerinin antitümör aktifliklerini kıyaslayan bir çok sistematik çalışma yapılmıştır (Gutrié ve ark., 1975, Hayat ve ark., 1974, Gouyette ve ark., 1980). Elliptisin ve türevlerinin antitümör aktifliklerinin tam mekanizması henüz anlaşılammışsa da bu özelliklerinin DNA'nın tek veya çift ipliklerinde kırılmalara neden olup DNA'ya eklenmelerinden dolayı olduğu düşünülmektedir (Sinha, Jain, 1994). Paoletti ve çalışma grubu, elliptisin türevlerinin 9 pozisyonunda kolayca oksitlenebilecek bir H atomu veya – OH grubuna dönüşebilecek bir grubun olması gerektiğini savunmuşlardır (Paoletti ve ark.,1983). Bu çalışmada, 9-hidroksi elliptisin ve türevlerinin hidrojen bağları yaparak DNA'ya bağlanma yeteneğinin daha fazla olduğu görülmüştür. Aynı çalışma grubu, 1-alkil amino -9-metoksi elliptisin serisi hazırlayarak, bu serinin çok yüksek antitümör aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuşlardır (Paoletti ve ark., 1988).

DHE (N-2-(dietyl amino etil)-9-hidroksi elliptisinyum klorür) Avrupa'da göğüs kanseri tedavisi denemelerinde kullanılan bir ajandır. NMHE (N-2-metil -9-hidroksi elliptisin) , ileri düzeydeki 57 göğüs kanserli hastaya uygulanmış ve 12 ay sonunda hastalardan 2'sinde tam gerileme, 7'sinde ise %50 nin üzerinde gerileme gözlenmiştir.

1997 yılında R. Devraj ve M. Cushman'ın 9-süstitüe elliptisinlerin farklı kanser hücrelerindeki seçici sitoksisitesi üzerine yaptıkları çalışmalarında, bir çok elliptisin bileşiği sentezlemişler, bu bileşikler arasında 9-hidroksi metil elliptisin bileşiğinin kanserli hücrelerin büyümesini engellediği ve hücre ölümlerine neden olduğu ispatlanmıştır.

Elliptisin, DNA ve DNA tamir enzimi olan topoizomeraz II ile kompleks oluşturur. Bu kompleks, çift sarmallı DNA üzerinde kırıklara ve daha sonra da hücre ölümüne neden olur. Ayrıca elliptisin ve 9-hidroksi elliptisin, bir çok kanser türüne neden olan p53 proteininin fosforilasyonunu olumsuz etkiler (Stiborová, 2001).

2003 yılında M. Stiborová ve çalışma grubu, fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarda, elliptisinin enzimatik olarak aktive edildikten sonra DNA'ya kovalent olarak bağlandığını bulmuşlardır. Sitokrom p450 enzimleri (CYP ler) elliptisin ve türevlerini oksitleyerek daha etkili metabolitlere dönüştürür ve bu metabolitler DNA'ya kovalent bağlarla bağlanarak DNA eklentileri oluştururlar.

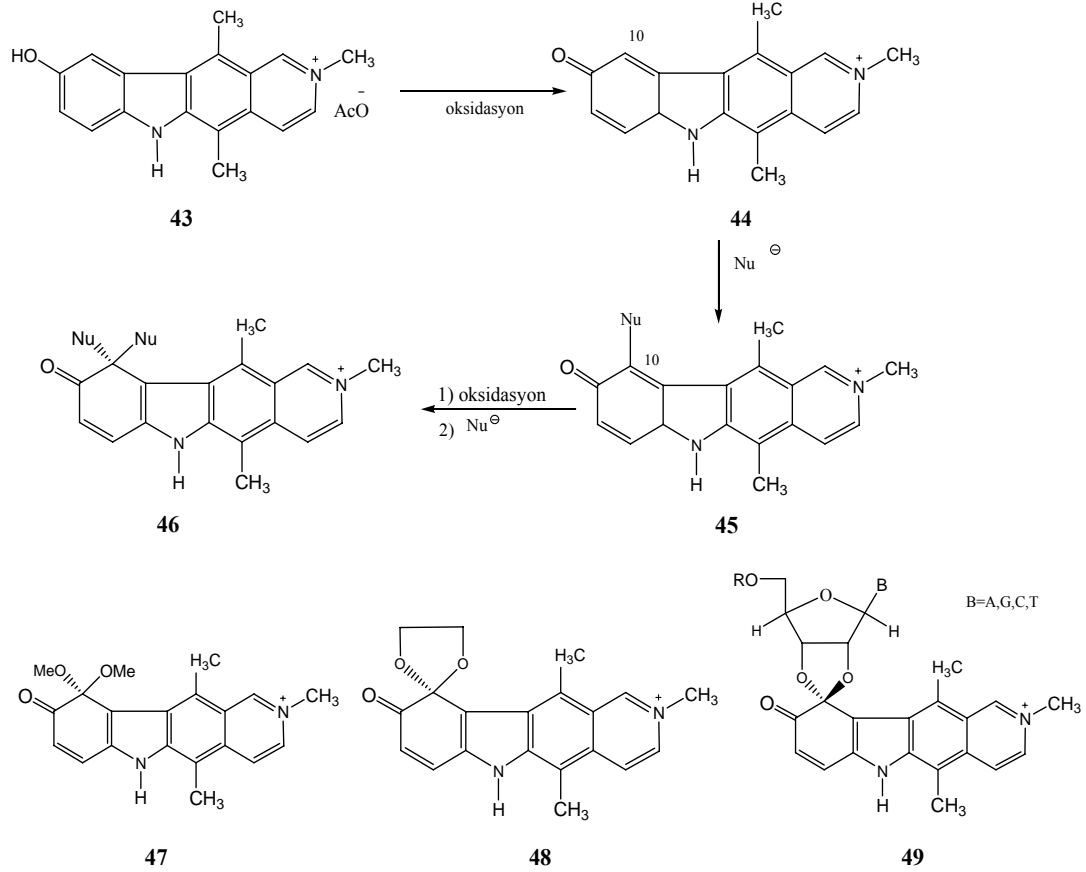
1990 yılında, ön klinik çalışmalarda kardiovasküler toksiklenme ve kan hücrelerinin parçalanması olayları gözleendiğinden ana bileşik elliptisinin kullanımı durduruldu. İlgi, 9-süstitüe türevlere kaydırıldı (9-metoksi ve hidroksi elliptisin ve elliptisinyum dahil). 9-metoksi ve 9-hidroksi elliptisinler klinik denemelerde sınırlı aktivite gösterdiler. Elliptisinyum faz II klinik tedavilerde umut verici sonuçlar göstermesine rağmen elliptisin ailesinin hiçbir üyesi Birleşmiş Milletlerde klinik uygulamalarda kullanılmamıştır. Fakat, etki mekanizmaları ve tümörlerdeki aktiviteleri daha iyi anlaşılırsa, elliptisin ailesi üyeleri klinik olarak yararlı anti kanser ilaçlar olarak kullanılabilirler (Gribble,1990 ; Sainsbury, 1990).

2.1.2 Elliptisin ve Türevlerinin Antitümör Aktifliğinin Mekanizması

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 kuarterner amonyum türevi hidrojen peroksit ile kolayca oksitlenerek 44 gibi 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 kinon 44 e dönüşür. 44, nükleofilik eklenmeyle 45'e dönüşür. Bu yapı, protonun yer değiştirmesiyle tekrar fenolik türeve dönüşür. Yapı tekrar oksitlenerek oluşan yeni iminokinon türevine ikinci nükleofilik eklenme sonucu 47 ve 48 gibi yapılar elde edilir. Glikol eklenmesi durumu oldukça ilgi çekicidir. Çünkü cis 1,2-glikol grubu, RNA'yı oluşturan nükleozid ve ribonükleozidlerin riboz biriminde bulunur.

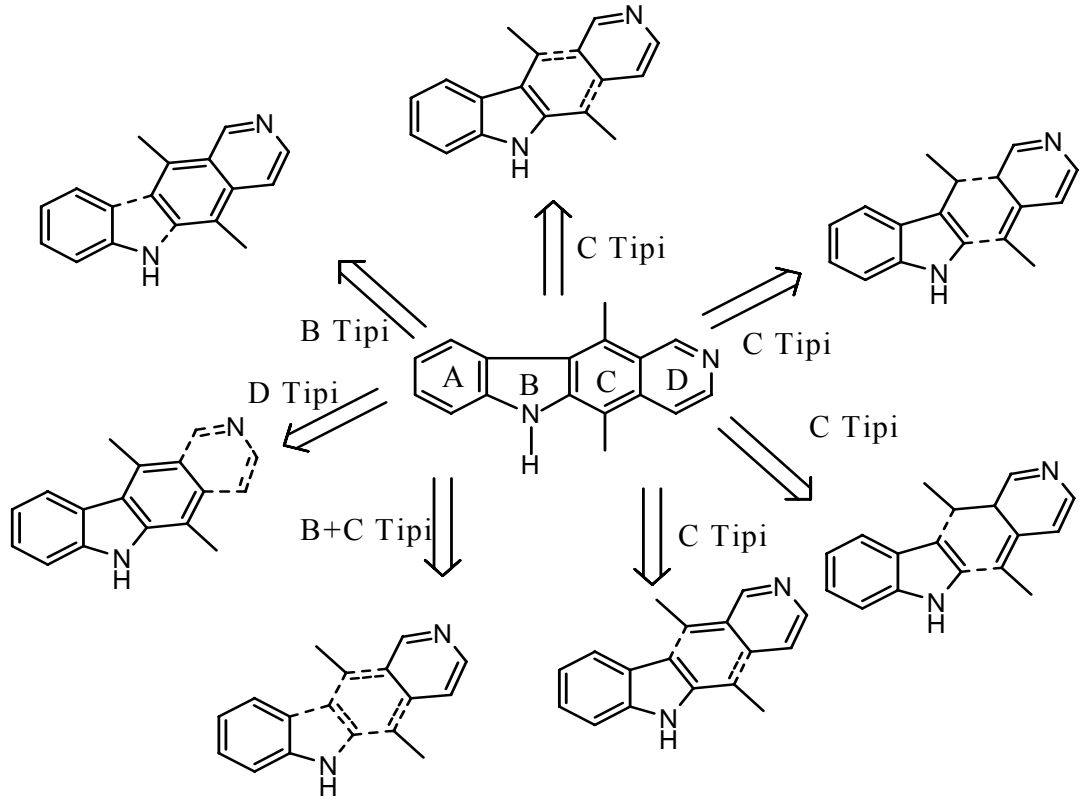


Şekil 2.5 Elliptisin ve türevlerinin aktiflik mekanizması ile ilgili görüşler

2.1.3 Elliptisin ve türevlerinin sentezi

Elliptisin, önce *Ochrosia elliptica* (Goodwin ve çalışma grubu,1959) daha sonra da *Ochrosia acuminata* (Lin ve çalışma grubu,1985) ve *Blekeria 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.

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



Şekil 2.3 Elliptisinin 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.

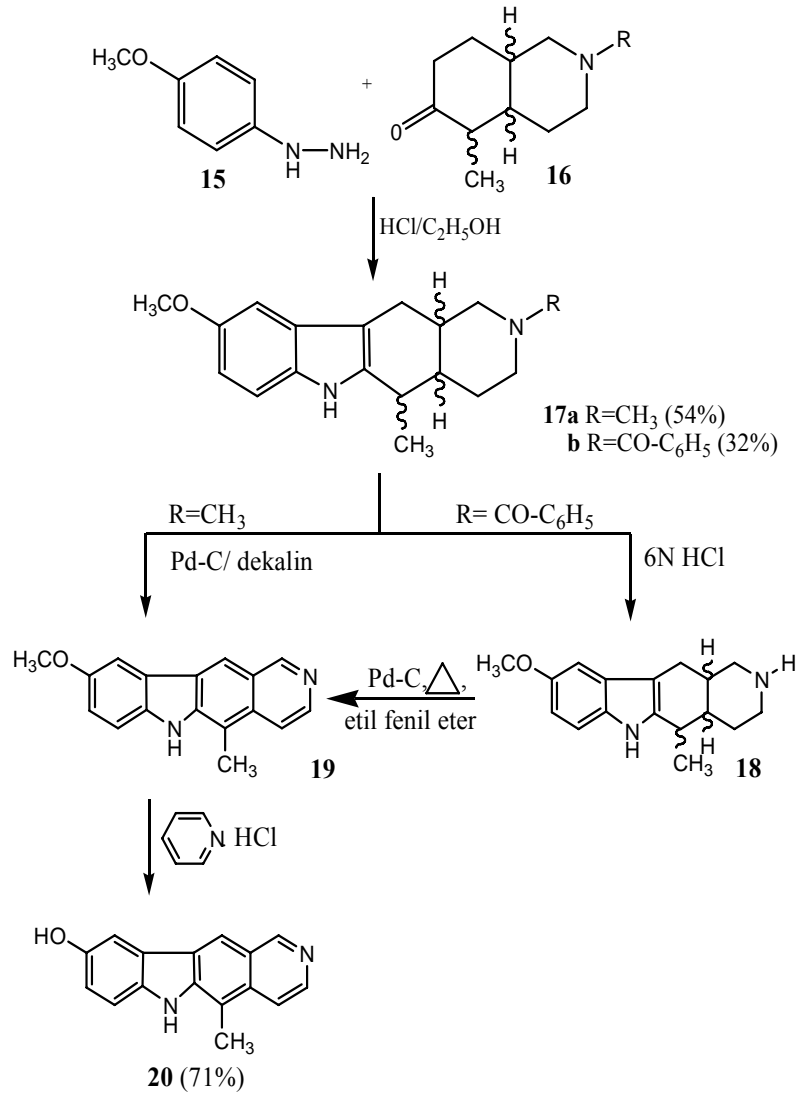
1) İndolil piridil metan ve süstitüe olefinlerin termal ve fotokimyasal halkalanması

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.

2.1.3.1 B tipi sentez

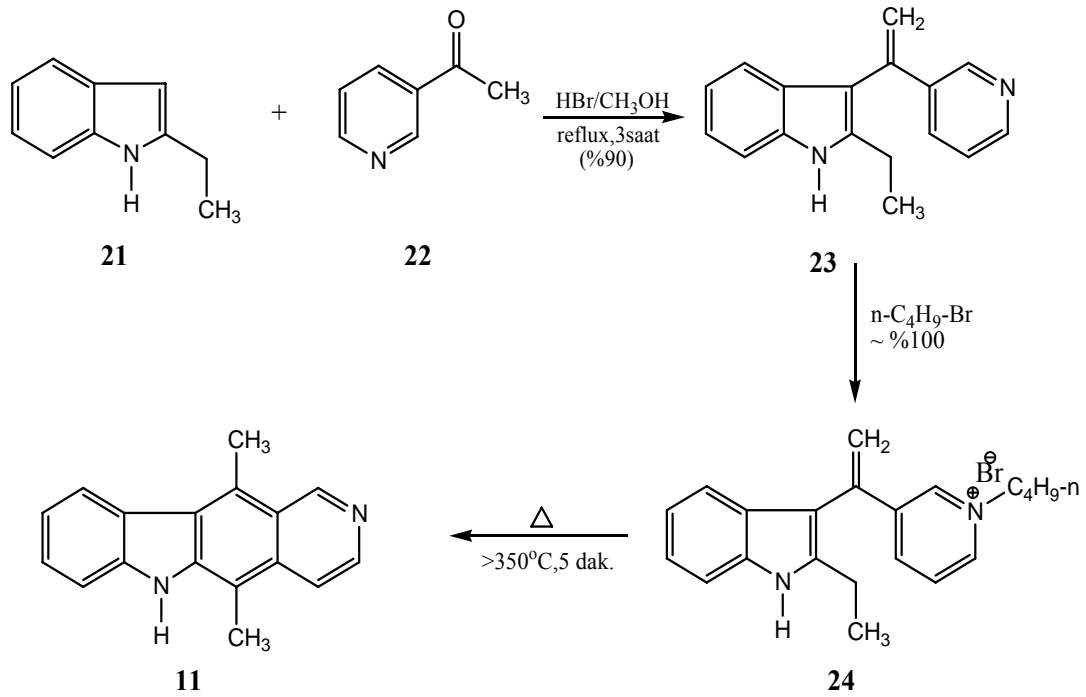
Gouyette ve çalışma grubu, Stillwell ve Woodward 'ın sentez planını modifiye ederek, 11- demetil türevleri (19) ve (20) yi elde etmişlerdir (Gouyette, 1980). Bunun için 4-metoksi fenil hidrazinle cis- ve trans- oktahidroizokinolonların doymuş etanol / HCl çözeltisinde Borsche – Drechsel halkalanması sonucu tetrahidrokarbazol (17) elde edilmiştir. (17b) nin N- debenzoilasyonunu, Pd-C ile aromatikleştirme izlemiş ve % 10 un üzerinde bir verimle (19) elde edilmiştir. (17a) nın N- dealkilasyonu ve Pd-C ile dehidrojenasyonu sonunda da yine %10 un üzerinde bir verimle (19) elde edilmiştir. Metoksi türevlerinin (19), piridinyum klorür ile demetilasyonu sonucunda iyi bir verimle 9- hidroksi-11-demetil elliptisin (20) elde edilmiştir.



Şekil 2.4 B tipi sentez planı

2.1.3.2 C tipi sentez

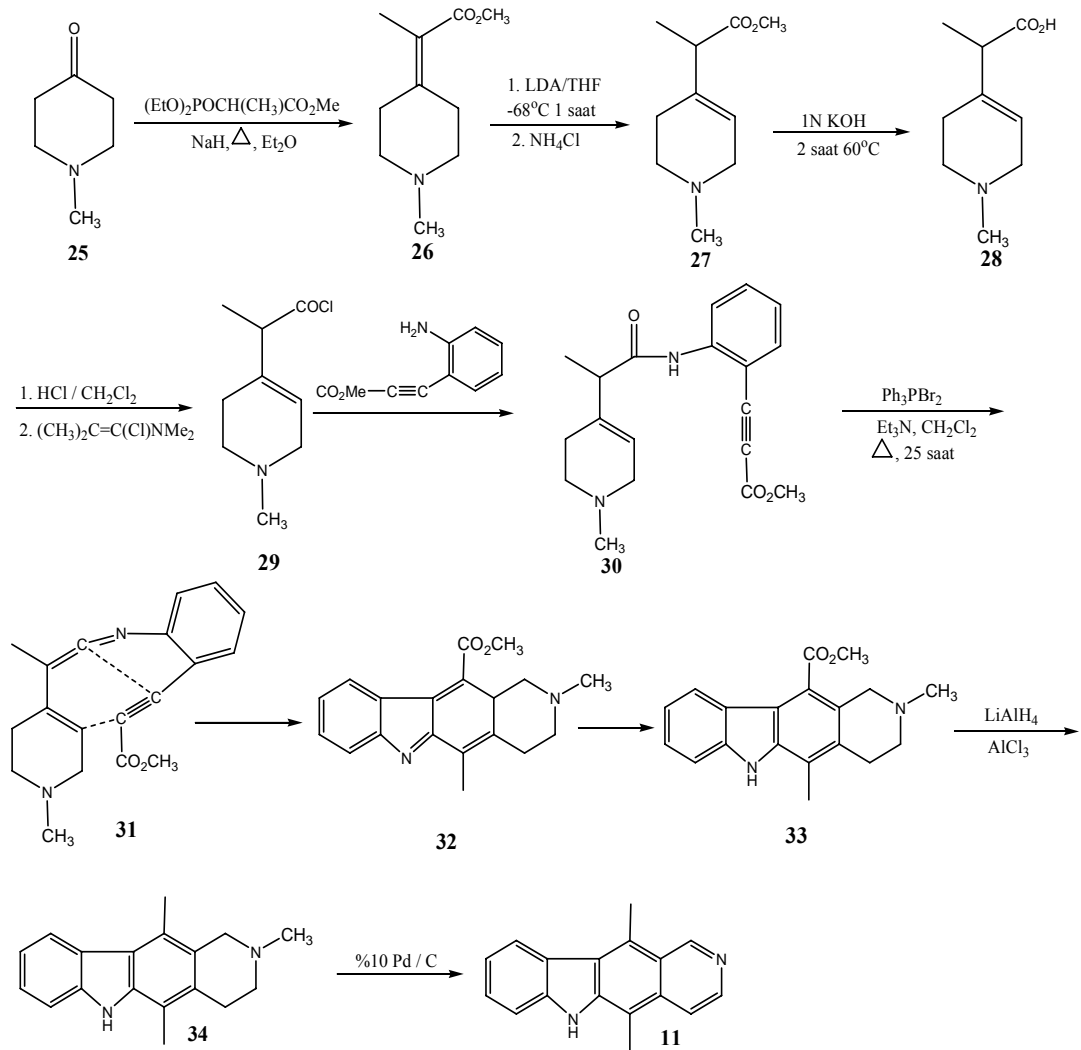
Woodward'ın orijinal sentez yaklaşımı, Bergman tarafından geliştirilerek elliptisinin C tipi sentezi gerçekleştirilmiştir. 2-etil indolün 3-asetil piridin ile HBr/CH₃OH karışımında 3 saat reflux edilmesi sonucu %90 verimle 23 bileşiği elde edilmiş, bu bileşiğin piridin halkasının N-alkilasyonundan 24 tuzu elde edilmiştir. 24 bileşiğinin hızlı ısıtılması sonucu %72 verimle elliptisin (11) oluşmuştur.



Şekil 2.5 C tipi sentez

2.1.3.3 B + C tipi sentez

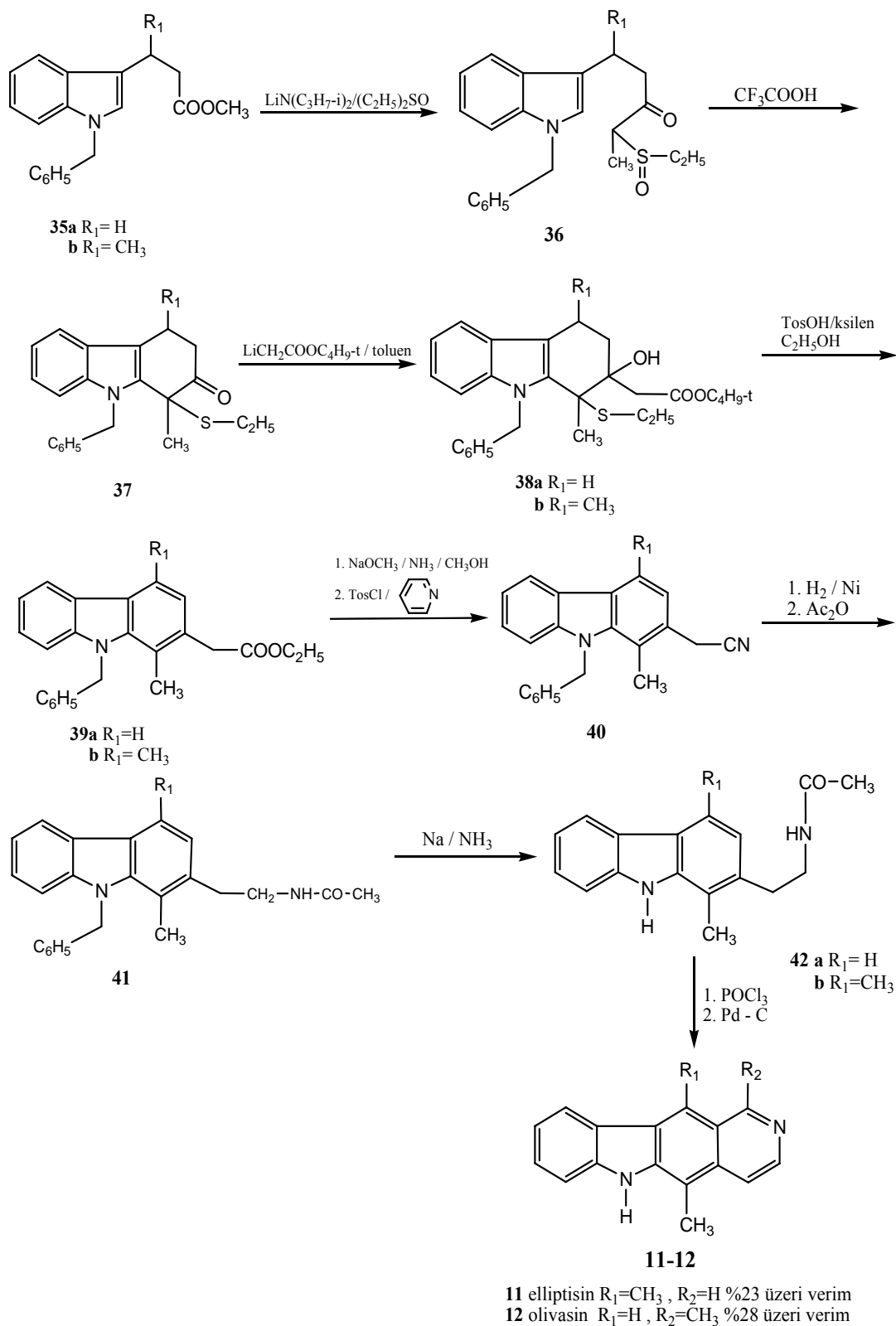
Differding ve Ghosez yaptıkları çalışmada, piperidon (25) bileşiğinden Emmons-Wadsworth reaksiyonu ile doymamış ester (26) bileşiğini elde etmişlerdir. Bu ester bileşiği, 27 ara bileşiği üzerinden ayrılma ve sabunlaşma reaksiyonu ile karboksilik asit (28) bileşiğine dönüştürüldükten sonra asit klorür (29) elde edilmiştir. Asit klorür (29) bileşiği ile anilinın açılmesi ile amit (30) bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra trifenil fosfindibrom ile vinil-keten-imin (31) yapısı oluşturulmuştur. Vinil-keten-imin (31) yapısından molekül içi Diels-Alder tepkimesi ile 32 bileşiği oluşmuştur. 32 bileşiğinden keto-enol tautomerisi sonucu 33 bileşiği oluştuğundan sonra indirgeme ile tetra hidro elliptisin (34) bileşiği elde edilmiştir. Tetra hidro elliptisin (34) bileşiğinin aromatikleştirilmesi sonucu elliptisin, %5,4 verimle elde edilmiştir (Differding ve Ghosez, 1985).



Şekil 2.6 B+C tipi sentez

2.1.3.4 D tipi sentez

D tipi sentezde, Oikawa ve Yonemitsu, asit katalizli halka kapanmasını (Pummerer reaksiyonu), elliptisin ve olivasin sentezine uygulamışlardır. Tetrahidrokarbazol (38a) ksilen/etanolda p-toluen sülfonik asit ile ısıtılması sonucu karbazol 39a elde edilmiştir. Yüksek verimlerle onu takip eden basamaklardan, karbazol 42a oluşturulmuştur. Bir sonraki adımda ise, indol 35a dan elde edilen karbazol 42a, %28 üzeri verimle olivasine, indol 35b den elde edilen karbazol 42 ise %23 üzeri verimle elliptisine dönüştürülmüştür.



Şekil 2.7 D tipi sentez

BÖLÜM ÜÇ

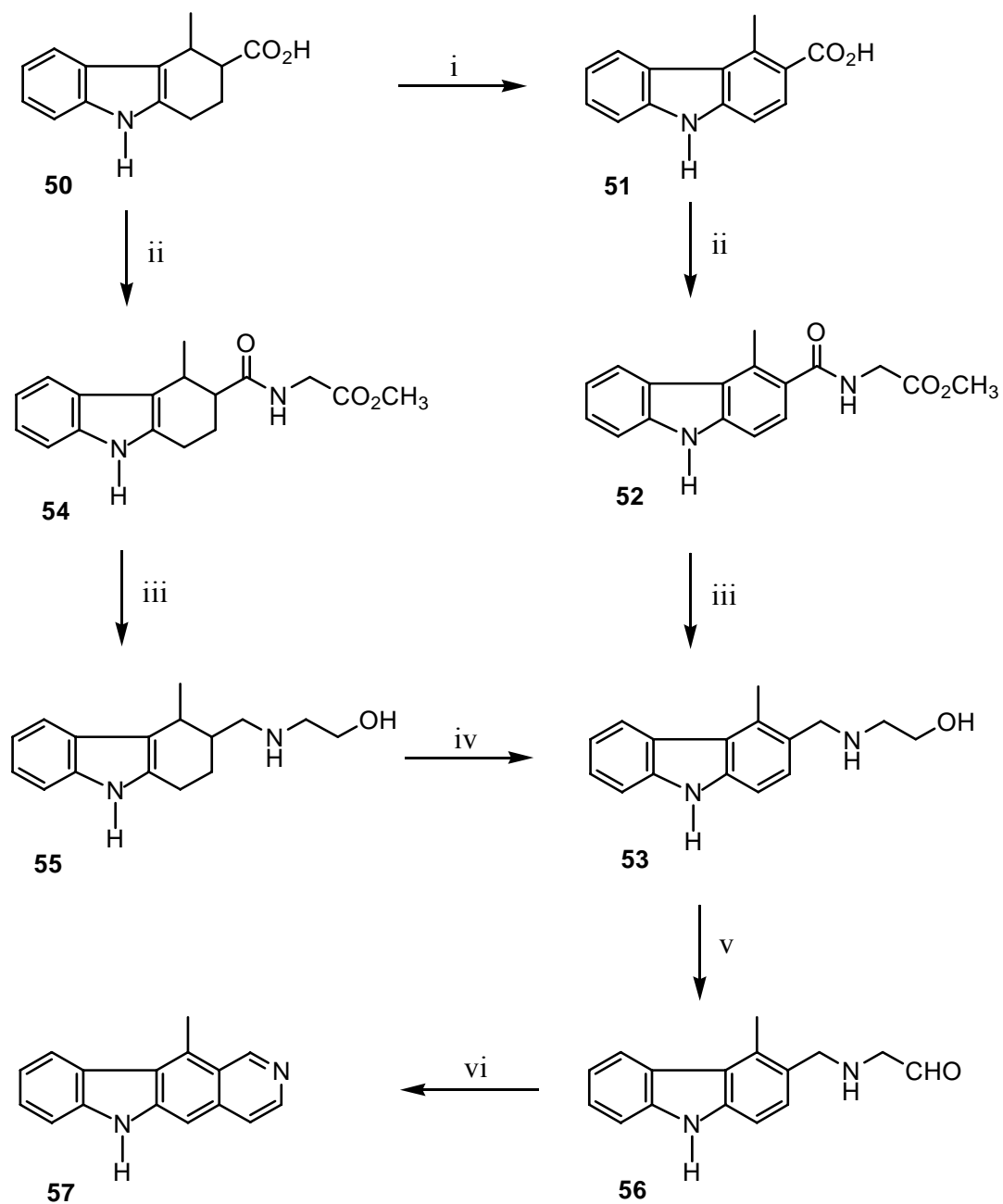
DENEYSEL KISIM

3.1 Kullanılan Cihazlar

DeneySEL çalışmalar sonucu elde edilen ürünlerin yapısını aydınlatmak için IR, ¹H-NMR ve kütle spektrumları alınmış ve her bir bileşğin 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.

3.1.1 Çalışmanın Genel Şeması ve Sentez Planı

Bu çalışmada bir pridokarbazol türevi olan 57 bileşği D tipi sentez planına göre sentezlenmeye çalışıldı. Bunun için daha önce sentezlenen tetrahidrokarbazol (**50**) bileşği başlangıç maddesi olarak kullanıldı (Ergün, Patır ve Okay, 2003). **50** bileşği etil kloroformat ve metil glisinat hidroklorür ile etkileştirilerek amid **54** elde edildi. Amid **54** ün lityum alüminyum hidrür ile indirgenmesi sonucu tetrahidrokarbazol **55** sentezlendi. Bileşik **55** in kloranil ile dehidrojenasyonu sonucu bileşik **53** elde edildi. Karbazol amin alkol **53** ün PCC varlığında yükseltgenmesi sonucu aldehit **56** yağimsı olarak elde edildi. **56** bileşği saflaştırılmaya çalışıldıkça zamanla bozunduğu fark edildi ve elde edilir edilmez bir sonraki basamakta kullanıldı. **56** bileşğinin asidik ortamda halka kapanması ve Pd/C ile dehidrojenasyonu sonucu bir pridokarbazol türevi olan bileşik **57** sentezlendi.



Şekil 3.1 Tez çalışmasının sentez planı

i) Pd/C, dekalın, N₂, 6 s, reflux, %70; ii) Etil kloroformat, 2 s, 0°C, NH₂CH₂CO₂CH₃.HCl, 12 s, oda sic. %72; iii) LiAlH₄, THF, N₂, 5 s, reflux %67; iv) Kloranil, CH₃OH, 6 s, reflux, %64; v) PCC, CH₂Cl₂, 8 s, %78; vi) 6N HCl, dioksan, N₂, reflux, 3 s, Pd/C, dekalın, N₂, 4 s, reflux %54.

3.2 Deneyler

3.2.1 4-Metil-9H-karbazol-3-karboksilik asit (51) bileşiğinin sentezi

2,5 gram (10,9 mmol) **50** bileşiği, 50 mg Pd/C ve 50 ml dekalin bir balona konuldu ve balona geri soğutucu takıldı. Karışım, azot atmosferi altında bir magnetik karıştırıcı yardımıyla 6 saat karıştırılarak kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı sıcak olarak süzgeç kağıdından süzüldü. Süzüntü soğumaya bırakıldı ve beyaz renkte katı **51** bileşiği elde edildi. Elde edilen katı, eterden tekrar kristallendirildi (1,72 gram, %70 verim).

Erime noktası	: 228°C
TLC	: Rf 0.42 (etil asetat)
IR (KBr)	: 3381 cm ⁻¹ (indol NH), 2967 cm ⁻¹ (alifatik CH), 1661 cm ⁻¹ (karboksilli asit C=O)
¹ H-NMR (CDCl ₃)	: δ 3.22 (s, 3H, ArCH ₃), 7.20-7.53 (m, 4H, ArH), 8.08 (d, 1H, J= 8.59 Hz, Ar), 8.28 (d, 1H, J= 8.59 Hz, ArH), 10.15 (s, 1H, NH), 13.3 (s, 1H, OH)

3.2.2 3-[N-(2-metoksikarbonilmetil)-karboksamid]-4-metil-9H-karbazol (52) bileşiminin sentezi

2 g **51** bileşiği (8,88 mmol) kuru kloroformda çözüldü. Bu çözeltiliye 2,69 g (26,64 mmol) trietil amin eklendi ve 0°C ye soğutuldu. Daha sonra 0,96 g (8,88 mmol) etilkloroformat damla damla ilave edildi ve karışım 2 saat boyunca karıştırıldı. 1,11 g (8,88 mmol) metil glisinat hidroklorür parça parça reaksiyon ortamına eklendi ve 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışıma kloroform eklendi ve sırasıyla %10 luk HCl ve %10 luk NaHCO₃ çözeltileri ile yıkandı. Organik faz 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 eterden kristallendirildi (1,9 gram, %72 verim).

Erime noktası	: 182°C
TLC	: Rf 0,74 (etil asetat)
IR (KBr)	: 3408 cm ⁻¹ (NH), 3278 cm ⁻¹ (NH), 2960 cm ⁻¹ (CH), 1743 cm ⁻¹ (C=O, ester), 1739 cm ⁻¹ (C=O, amid)
¹ H-NMR (CDCl ₃)	: δ 3.00 (s, 3H, ArCH ₃), 3.82 (s, 3H, OCH ₃), 4.30 (d, 2H, J= 5.33 Hz, NHCH ₂ CO ₂ CH ₃), 6.33 (bs, 1H, NH), 7.22-7.31 (m, 2H, ArH), 7.43-7.52 (m, 3H, ArH), 8.22 (d, 1H, J= 7.55 Hz, ArH), 8.32 (s, 1H, NH)

3.2.3 3-[N-(2-hidroksietil)-aminometil]-4-metil-9H-karbazol (53) bileşiğinin sentezi

1 g (3,38 mmol) **52** bileşiği kuru tetrahidrofur (THF) içerisinde çözüldü ve 50 ml kuru THF deki 1 g LiAlH_4 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 LiAlH_4 ün fazlası su ile bozunduruldu. Karışıma 100 ml su eklendi ve etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz susuz MgSO_4 ile kurutuldu ve çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün eterden kristallendirildi (0,575 gram, % 67 verim).

53 bileşiği, **55** bileşiğinin aromatikleştirilmesiyle de elde edildi. Bunun için 1 gram **55** bileşiği (3,88 mmol) ve 1,9 gram (7,76 mmol) kloranil, metanol içerisinde 6 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı ve kalıntı kloroformda çözüldü. %10 luk NaHCO_3 çözeltisi ile yıkandı. Organik faz, susuz MgSO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün, etil asetat - n hegzan (1:1) çözücü karışımı kullanılarak silikajel kolondan geçirildi. Çözücüsü uzaklaştırıldı ve ürün eterden kristallendirildi (0,63 gram, % 64 verim).

Erime noktası	: 161°C
TLC	: R_f 0.32 (etil asetat)
IR (KBr)	: $3398 - 3232 \text{ cm}^{-1}$ (NH,OH, NH), 2910 cm^{-1} (CH)
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	: δ 2.15 (bs, 2H, NH ve OH, D_2O ile gözükmüyor), 2.88 (s, 3H, ArCH_3), 2.89 (t, 2H, $J= 5.41 \text{ Hz}$, CH_2), 3.67-3.71 (t, 2H, $J= 5.27 \text{ Hz}$, CH_2), 4.00 (s, 2H, CH_2), 7.19-7.38 (m, 2H, ArH), 7.39-7.45 (m, 3H, ArH), 8.13 (s, 1H, NH), 8.24 (d, 1H, $J= 7.94 \text{ Hz}$, ArH)

3.2.4 3-[N-(2-metoksi karbonil metil)-karboksamid] -4-metil-1,2,3,4 - tetrahidro-9H -karbazol (54) bileşiminin sentezi

2 g **50** (8,73 mmol) bileşiği kuru kloroformda çözüldü. Üzerine 2,64 g (26,19 mmol) trietilamin eklenerek karışım 0°C ye soğutuldu. Daha sonra damla damla 0,94 g (8,73 mmol) etil kloroformat eklendi ve karışım 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımına 1,09 g (8,73 mmol) metil glisinat hidroklorür parça parça eklendi ve bu karışım, oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra %10 luk HCl ve %10 luk NaHCO₃ çözeltileriyle yıkama yapıldı. Organik faz, susuz MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün etil asetat – n hegzan çözücü karışımı ile silikajel kolondan geçirildi. Organik çözücüler uzaklaştırıldıktan sonra ürün eterden kristallendirildi (1,83 gram, %70 verim).

Erime noktası	: 151°C
TLC	: Rf 0.60 (etil asetat)
IR (KBr)	: 3355 cm ⁻¹ (NH), 1758 cm ⁻¹ (C=O, ester), 1634 cm ⁻¹ (C=O, amid)
¹ H NMR (CDCl ₃)	: δ 1.27 (d, 3H, J= 6.93 Hz, CH ₃), 2.07-2.25 (m, 2H, CH ₂), 2.70-2.86 (m, 3H, CH ve CH ₂), 3.42-3.53 (m, 1H, CH), 3.80 (s, 3H,OCH ₃) , 4.10 (d, 1H, J = 18.25 ve 5.21 Hz, HNHCHCO ₂ CH ₃), 4.17 (d, 1H, J= 18.22 ve 5.38 Hz, HNHCHCO ₂ CH ₃), 6.18 (t, 1H, J=4.85 Hz, NH), 7.06-7.14 (m, 2H, ArH), 7.29 (d, 1H, J=7.50 Hz, ArH), 7.51 (d, 1H, J= 7.43 Hz, ArH), 7.87 (s, 1H, NH)

3.2.5 3-[N-(2-hidroksi etil) - amino metil]-4-metil-1,2,3,4 - tetra hidro-9H-karbazol (55) bileşğinin sentezi

1 gram (3,33 mmol) **54** bileşği kuru THF içinde çözüldü ve 1 gram LiAlH₄ ün 50 ml kuru THF deki çözeltilisine azot atmosferi altında damla damla eklendi ve 5 saat boyunca azot atmosferde geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım 0°C ye soğutuldu ve LiAlH₄ ün fazlası su ile bozunduruldu. 100 ml su eklendi ve etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutulup çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün eterden kristallendirildi (0,61 gram, %71 verim).

Erime noktası	: 164°C
IR (KBr)	: 3312-3100 cm ⁻¹ (NH, OH, NH), 2919 cm ⁻¹ (CH)
¹ H NMR (CDCl ₃)	: δ 1.05 (d, 3H, J= 6.92 Hz, CHCH ₃), 1.58-1.69 (m, 1H, CH), 1.74-1.78 (m, 1H, CH), 1.86-1.97 (m, 1H, CH), 2.49 (t, 1H, J= 1.73 Hz, CH), 2.56 (dd, 1H, J= 11.56 ve 7.08 Hz, CH), 2.62-2.73 (m, 4H, 2xCH ₂), 2.94 (bs, 2H, OH ve NH, D ₂ O ile çalkalandığında kayboluyor), 3.08-3.14 (m, 1H, CH), 3.58 (t, 2H, J= 5.3 Hz, CH ₂), 6.85-6.97 (m, 2H, ArH), 7.17(d, 1H, J=7.73 Hz, ArH), 7.33 (d, 1H, J= 7.51 Hz, ArH), 7.67 (s, 1H,ArH), 9.90 (s, 1H, NH)

3.2.6 3-[N-(2-karbaldehitmetilen) - aminometil] -4- metil-9H-karbazol (56) bileşğinin sentezi

1,5 gram (5,9 mmol) **53** bileşğii diklorometanda çözüldü ve 50 ml diklorometan içerisindeki 2,8 gram (12,98 mmol) piridinyum klorokromat (PCC) çözeltilisine azot atmosferi altında damla damla eklendi ve oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücüsü uzaklaştırıldı ve kalıntı etil asetatta çözümlenerek nötral Al₂O₃ üzerinden süzöldü. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra sarı yağimsı madde elde edildi. Madde kristal halde elde edilmeye çalışıldıkça yapının bozunduğı gözlemlendi. Bu nedenle madde elde edilir edilmez bir sonraki basamakta kullanıldı (1,16 gram, %78 verim).

IR (KBr) : 3393 ve 3328 cm⁻¹ (2xNH), 1648 cm⁻¹ (CO)

3.2.7 11-Metil-6H-prido[4,3-b]karbazol (5-Demetil Elliptisin) (57) bileşiğinin sentezi

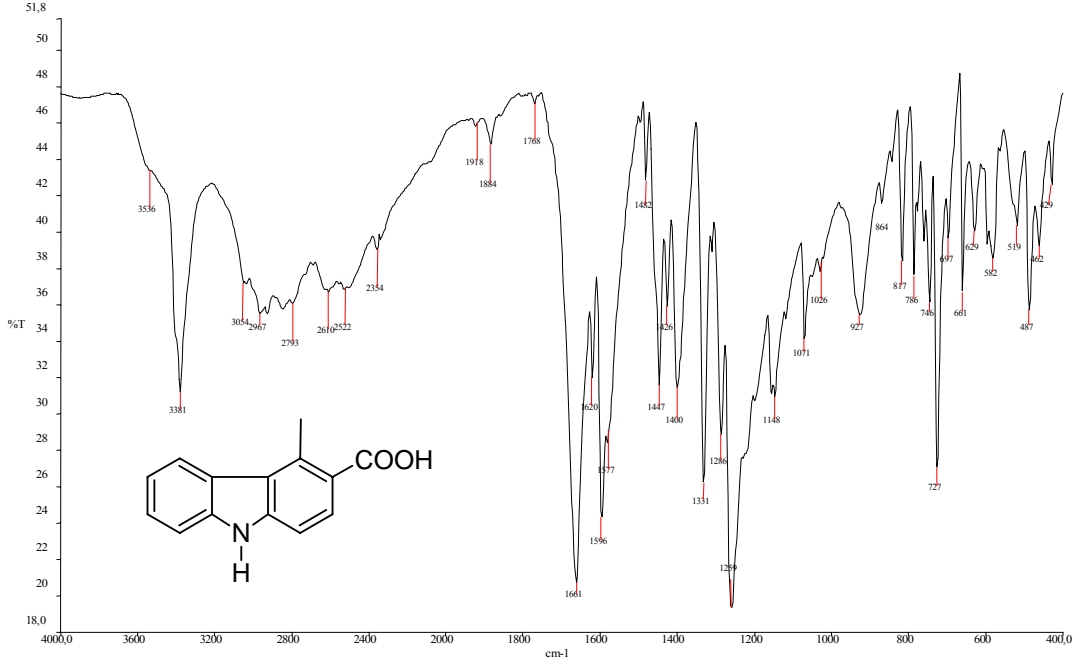
1 gram 56 bileşiği (3,97 mmol) 25 ml dioksan içerisinde çözüldü ve bu çözeltiye 2 ml 6N HCl çözeltisi eklendi. Karışım, azot atmosferde geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra 50 ml CHCl₃ eklendi ve karışım, Na₂CO₃ ile yıkandı. Organik faz susuz MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı. Kalan katı kısma 20 ml dekalin ve 25 mg Pd/C eklendi ve azot atmosferde geri soğutucu altında 4 saat karıştırılarak kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra katalizörden kurtulmak için karışım sıcak olarak süzgeç kağıdından süzüldü ve soğumaya bırakıldı. Çöken sarı toz madde ayrıldı ve eterden kristallendirildi (0,497 gram, %54 verim).

Erime noktası	: 280°C
IR (KBr)	: 3427 cm ⁻¹ (NH)
¹ H-NMR (d6-DMSO)	: δ 2.90 (s, 3H, ArCH ₃), 7.02 (d, 1H, J= 8.11 Hz, ArH), 7.23 (d, 1H, J = 8.05 Hz, ArH), 7.95 (t, 1H, J = 7.95 Hz, ArH), 8.20-8.27 (m, 1H, ArH), 8.28-8.40 (m, 2H, ArH), 8.55 (d, 1H, J= 7.85 Hz, ArH), 9.10 (d, 1H, J= 8.20 Hz, ArH), 10.97(s, 1H, NH)
MS(70 eV)	: m/z % 233(M+1 ⁺ , 1.9), 232(M ⁺ , 18.2), 231(28.2), 203(24.6), 176(22.3), 115(18.4), 88(100)

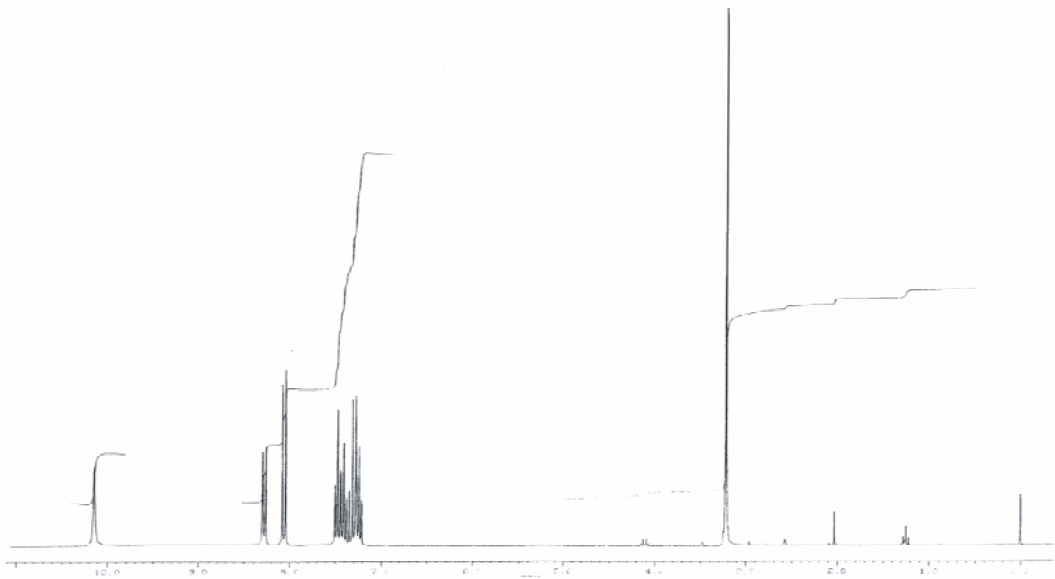
BÖLÜM DÖRT

DENEYSEL BULGULAR

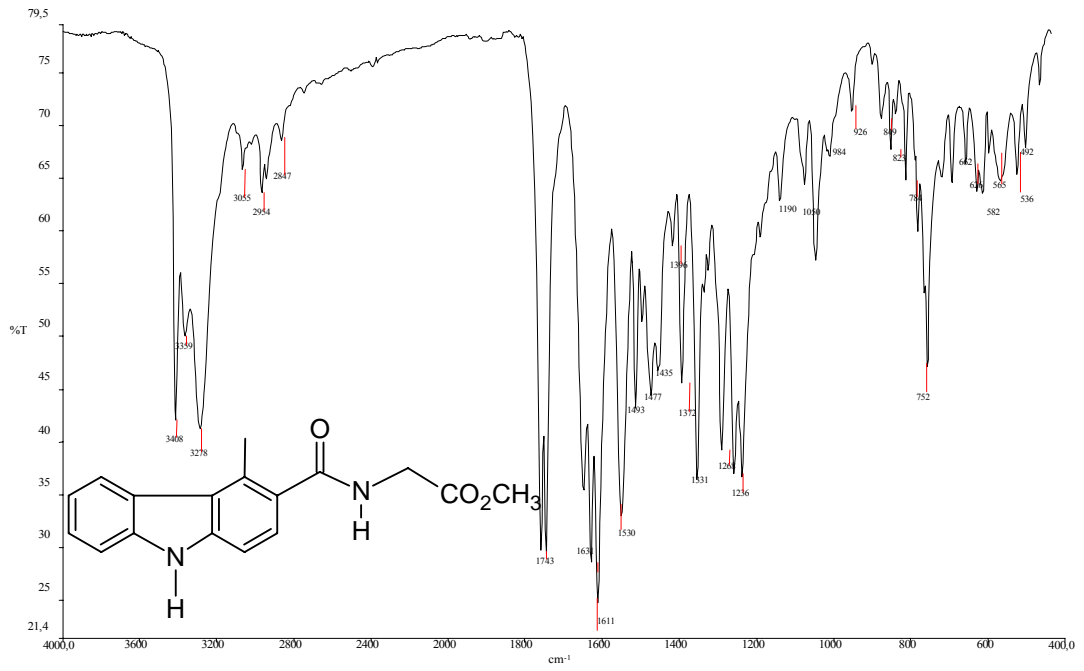
4.1 Sentezlenen bileşiklerin IR, ¹H NMR ve kütle spektrumları



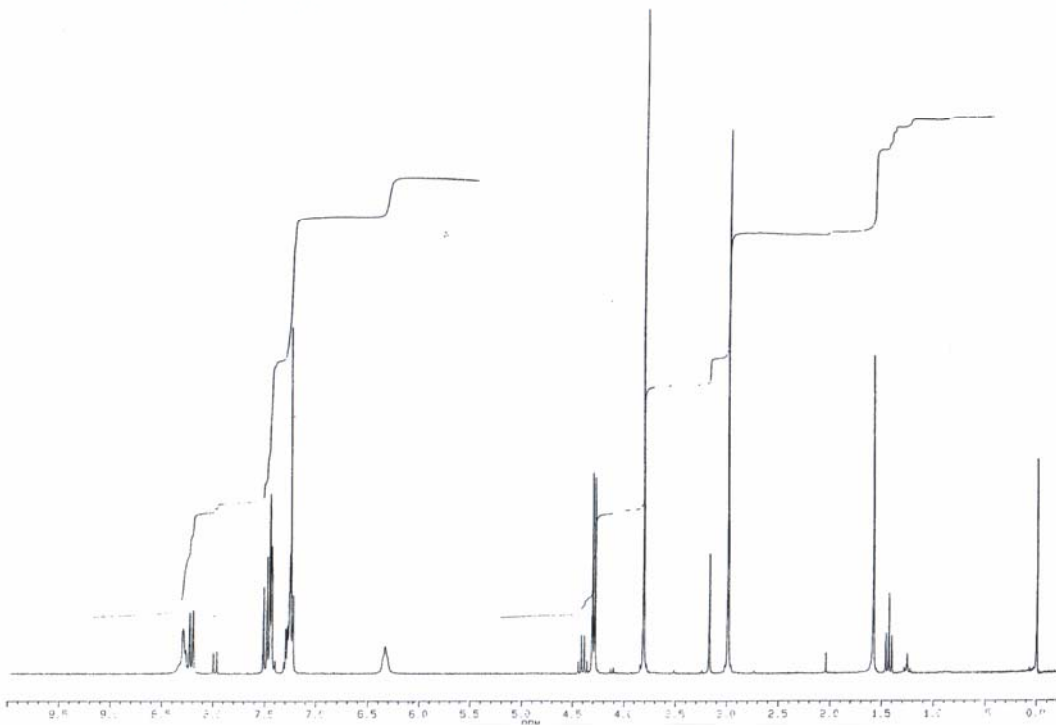
Şekil 4.1 Bileşik 51 in IR spektrumu



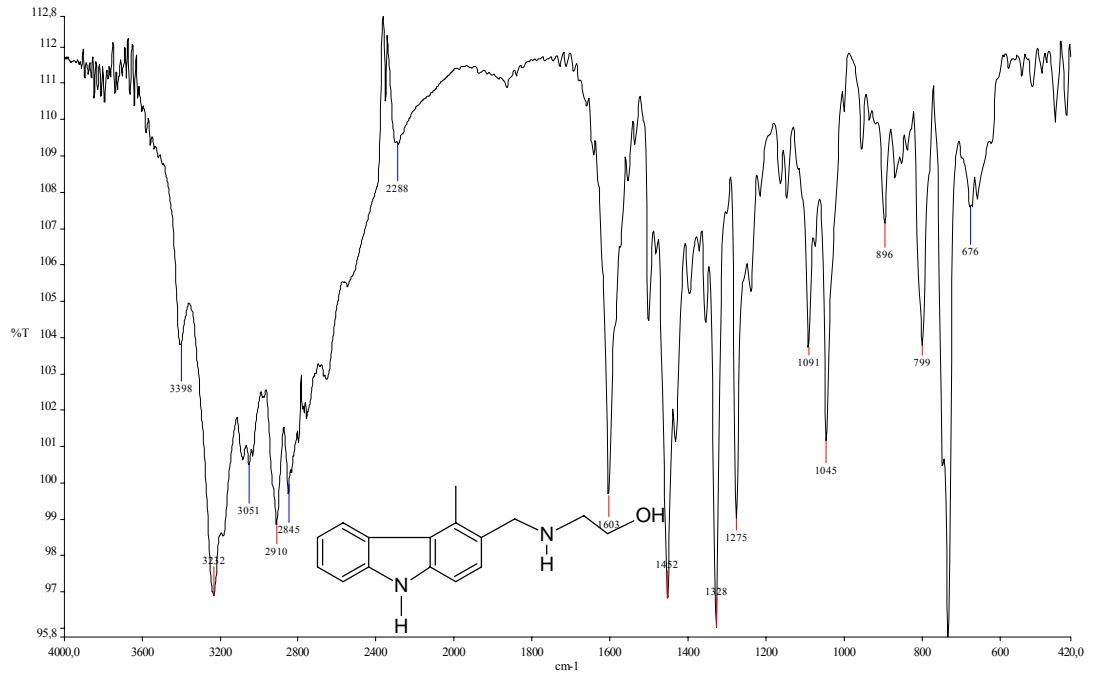
Şekil 4.2 Bileşik 51 in ¹H-NMR spektrumu



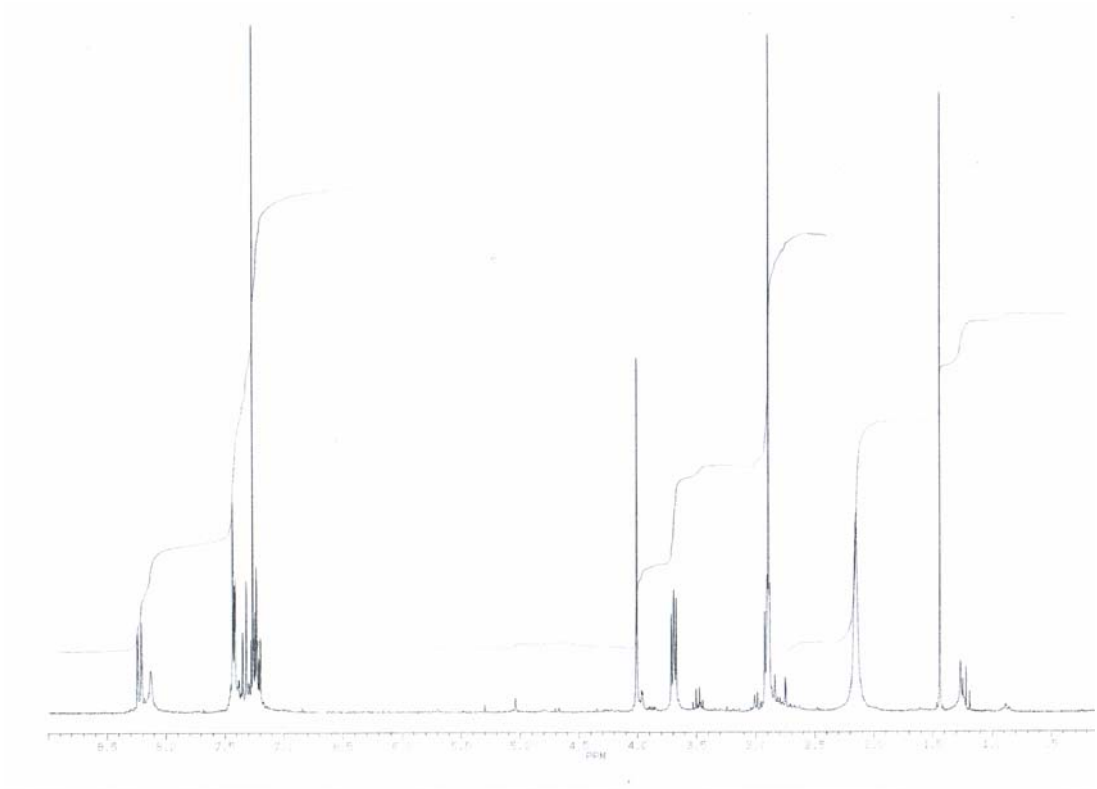
Şekil 4.3 Bileşik 52 nin IR spektrumu



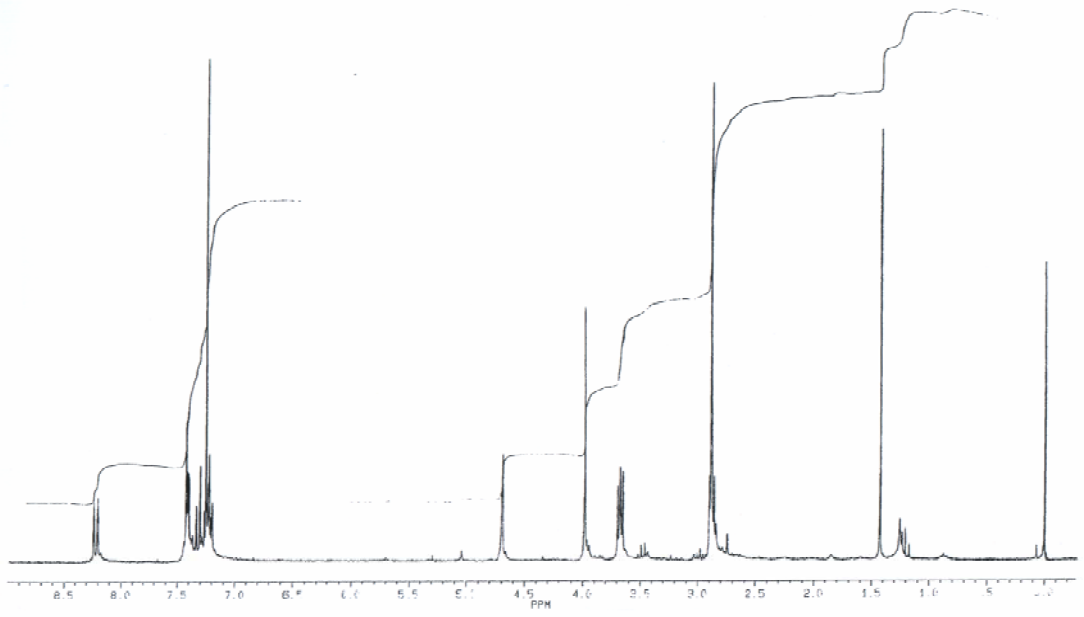
Şekil 4.4 Bileşik 52 nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



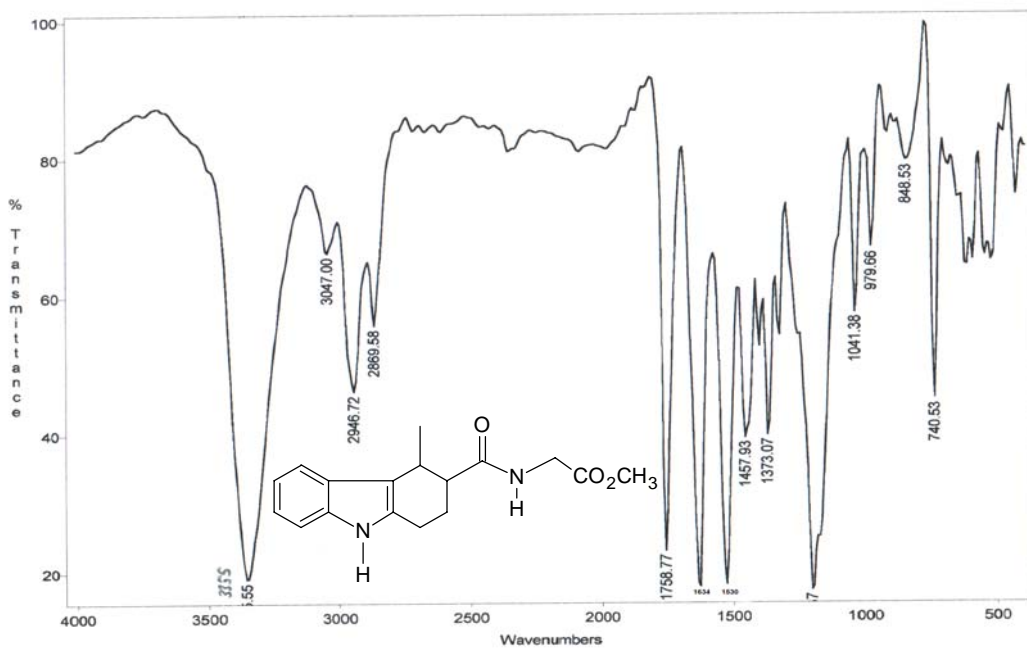
Şekil 4.5 Bileşik 53 ün IR spektrumu



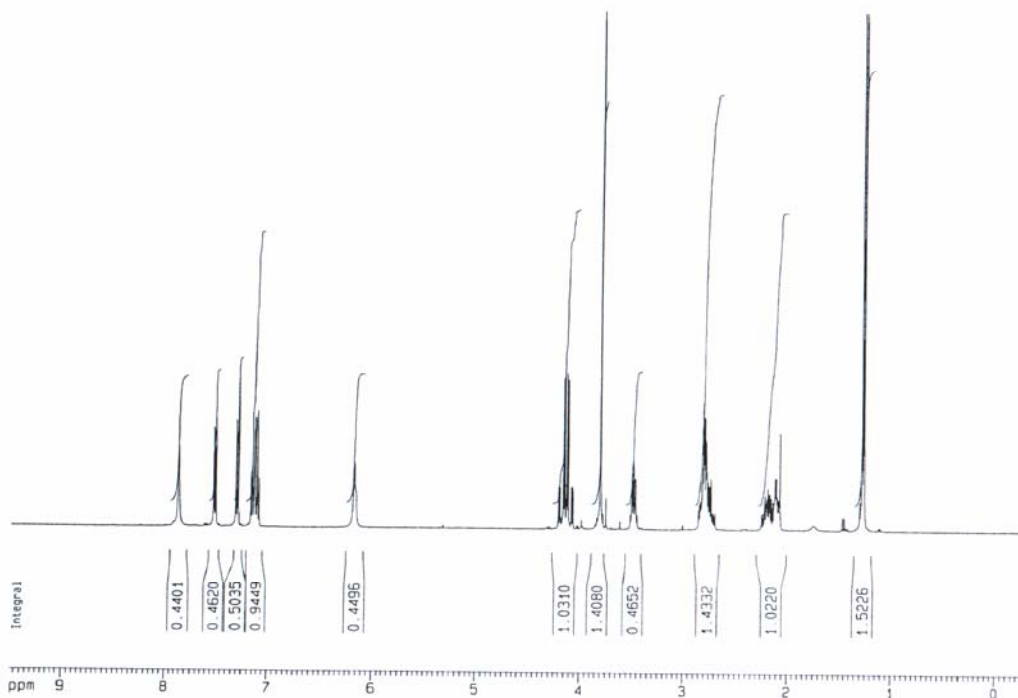
Şekil 4.6 Bileşik 53 ün ¹H-NMR spektrumu

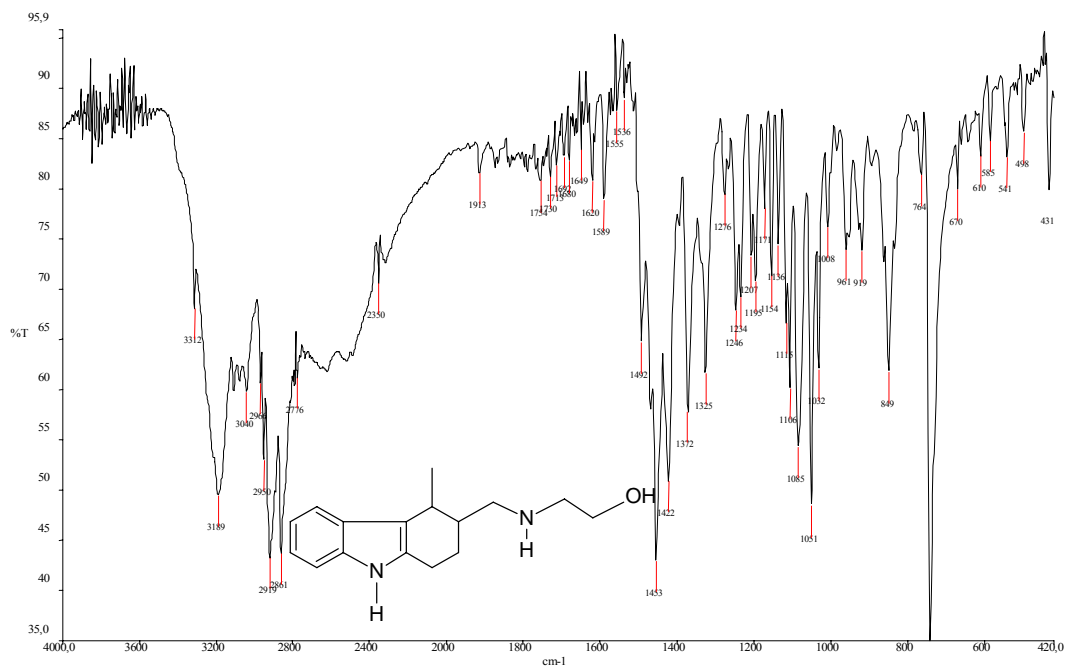


Şekil 4.7 Bileşik 53 ün $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) spektrumu

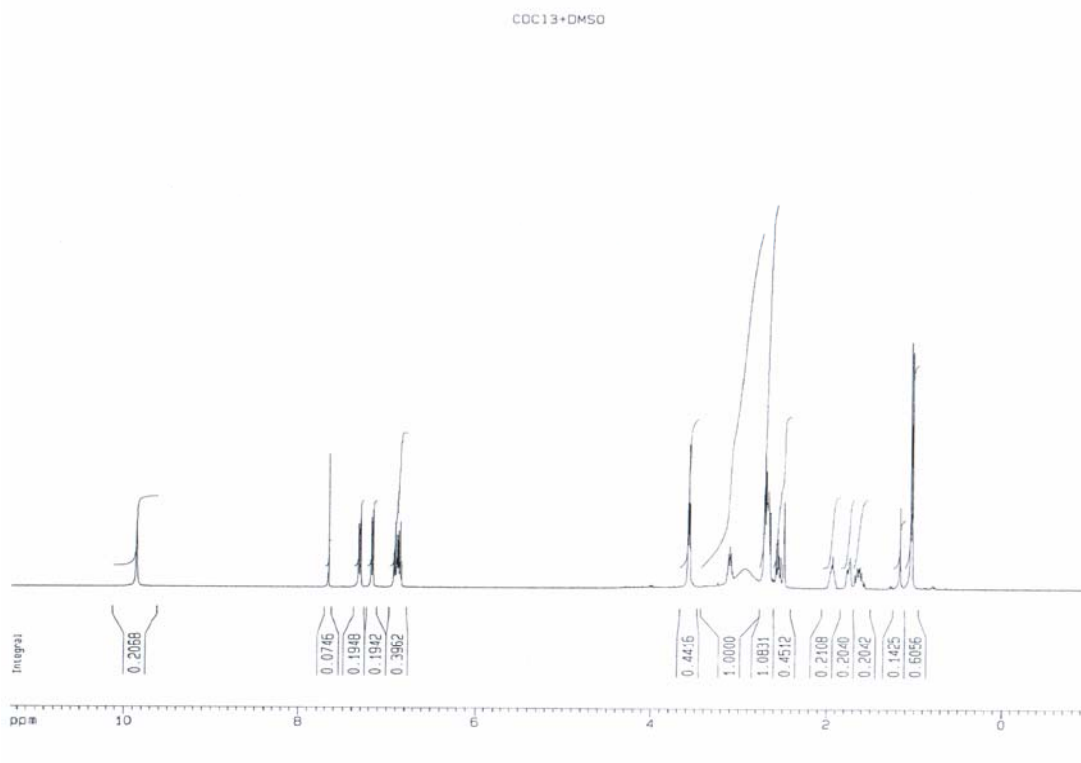


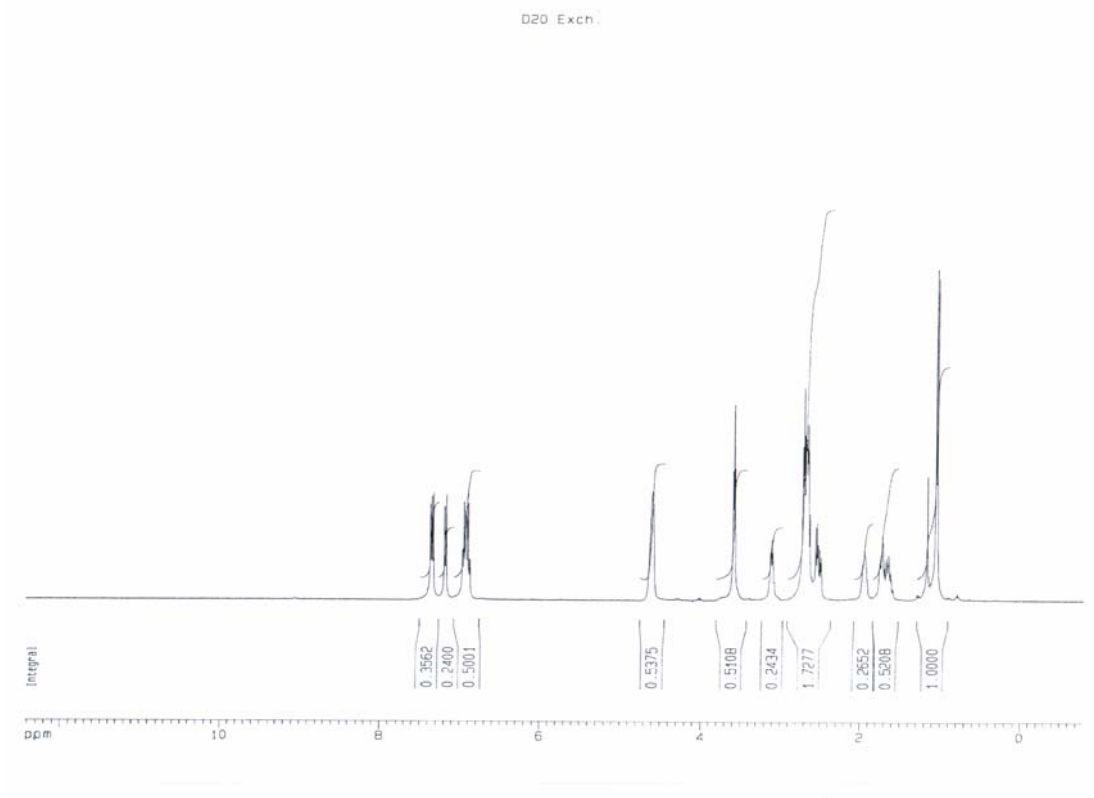
Şekil 4.8 Bileşik 54 ün IR spektrumu

Şekil 4.9 Bileşik 54 ün ¹H-NMR spektrumu

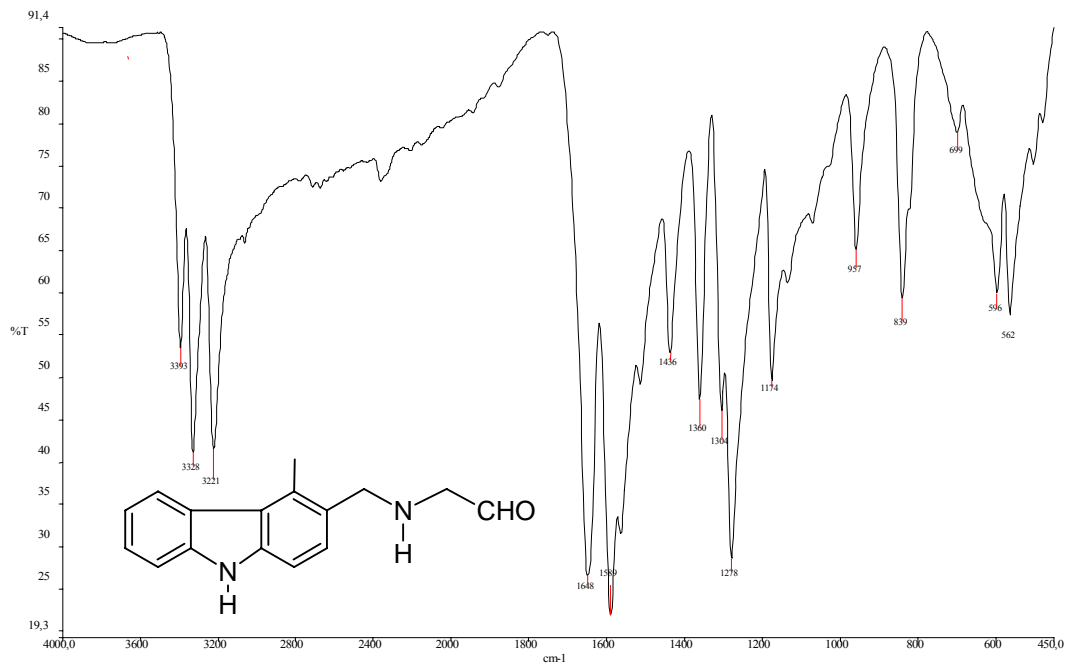


Şekil 4.10 Bileşik 55 in IR spektrumu

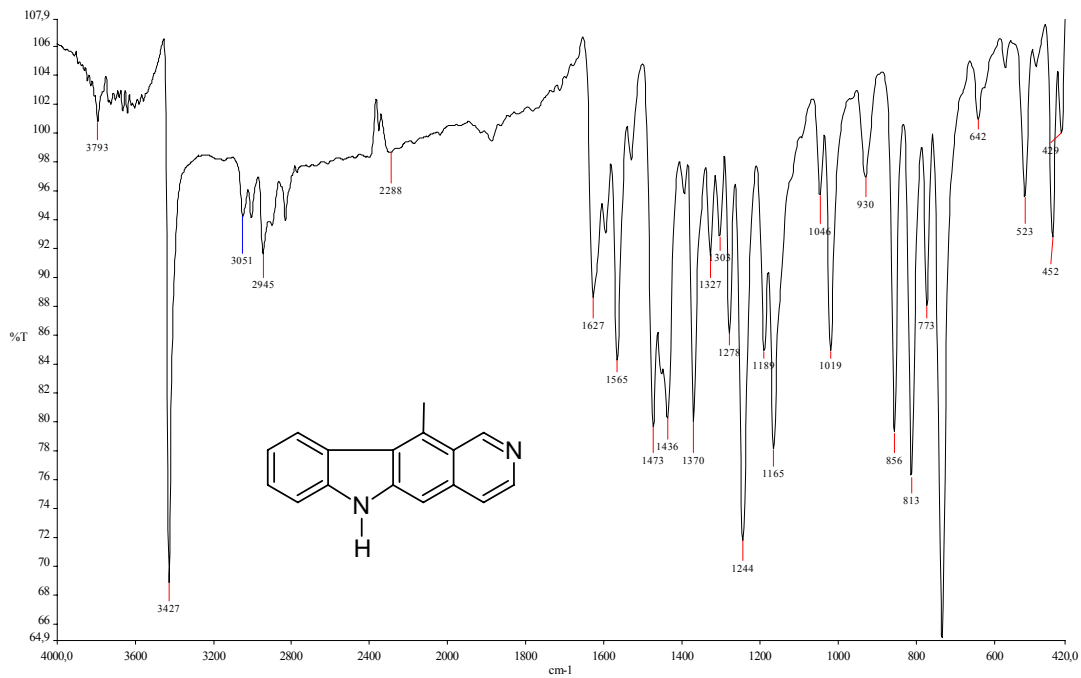
Şekil 4.11 Bileşik 55 in ^1H -NMR spektrumu



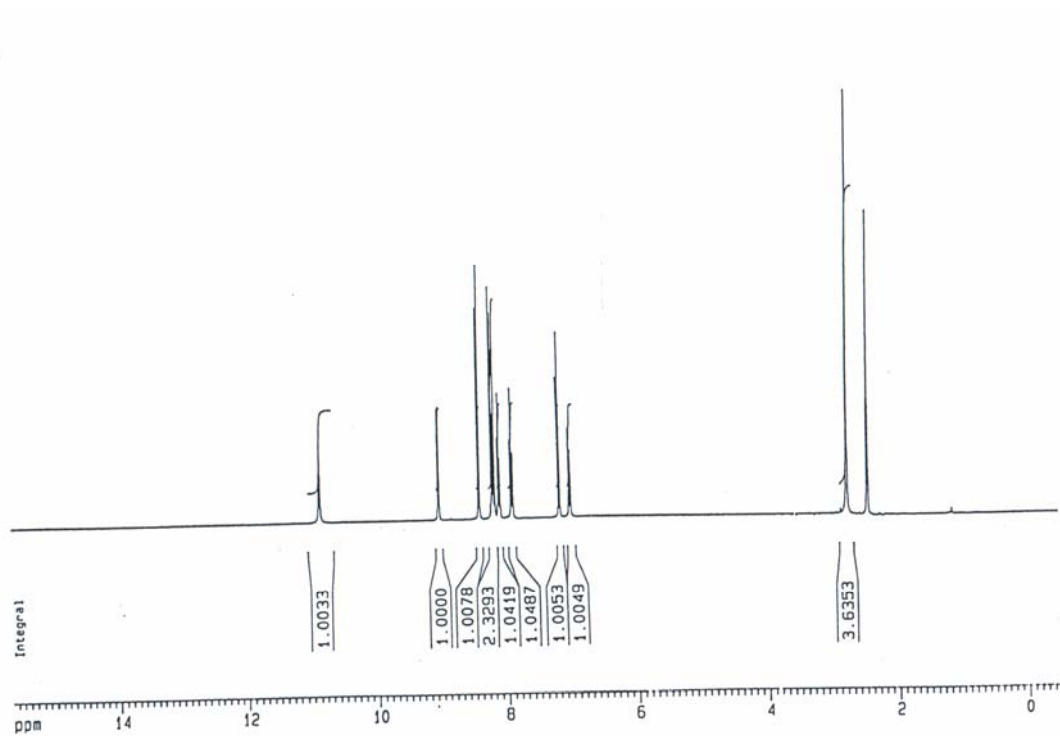
Şekil 4.12 Bileşik 55 in $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) spektrumu



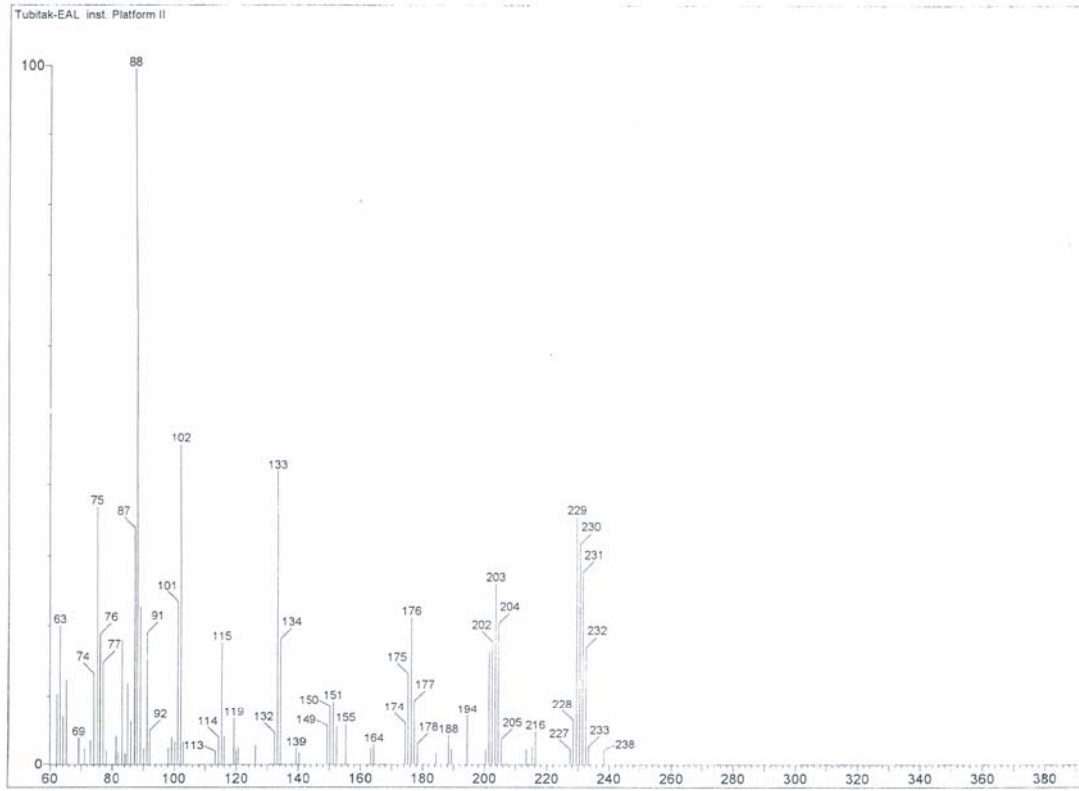
Şekil 4.13 Bileşik 56'nın IR spektrumu



Şekil 4.14 Bileşik 57 nin IR spektrumu



Şekil 4.15 Bileşik 57 nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4.16 Bileşik 57 nin kütle spektrumu

4.2 Tartışmalar ve Yorum

Bu çalışmada, antitümör aktifliğe sahip pridokarbazol alkaloidlerin bir türevi olan 11-metil-6*H*-prido [4,3-*b*] karbazol (5-demetil elliptisin) bileşiği değişik yöntemler kullanılarak D tipi sentez planına göre sentezlenmeye çalışılmıştır. Pridokarbazol alkaloidlerinin sentezi ile ilgili sentez stratejileri incelendiğinde halka oluşumunu göre B Tipi, C Tipi, D tipi ve B+C Tipi olmak üzere dört ana grupta sınıflandırılmıştır. Burada uygun bir sentez planı ile D tipi sentez stratejisine sentez basamak sayısı ve sentez toplam verimi açısından katkı sağlayabilecek çalışmalar yapılmıştır. Bunun için öncelikle sentez planında yer alan karbazol amin alkol **53** bileşiği hedef molekül olarak seçilmiştir. Bu bileşiğin sentezi için alternatif iki yol izlenmiştir. Birincisinde tetrahidrokarbazol asit **50** bileşiği Pd/C ile dekalin içerisinde etkileştirilerek karbazol asit **51** bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra **51** bileşiğinin amit türevine dönüştürülmesi sonucu elde edilen karbazol amit **52** bileşiğinin LiAlH₄ ile indirgenmesi sonucu karbazol amin alkol **53** bileşiği elde edilmiştir. Diğer yöntemde ise tetrahidrokarbazol asit **50** bileşiği önce amit türevine dönüştürülerek amit **54** bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra amit **54** bileşiğinin LiAlH₄ ile indirgenmesi sonucu elde edilen tetrahidrokarbazol amin alkol **55** bileşiği kloranil ile aromatikleştirilerek karbazol amin alkol **53** bileşiği elde edilmiştir. Her iki yolda üç sentez basamağı içermekte ve bileşik **53** ün sentezine kadar olan toplam verimde birinci yolda %33,77 değerinde ise %31,8'dir. Daha sonra elde edilen karbazol amin alkol **53** bileşiği pridinyum klorokromat (PCC) ile diklorometan içerisinde oda sıcaklığında etkileştirilerek amin aldehit **56** bileşiği sarı yağimsı madde olarak elde edildi. Bileşik **56** saflaştırılmaya çalışıldıkça maddenin bozunduğu saptandı ve daha sonra elde edilir edilmez bir sonraki tepkimede kullanıldı. Bir sonraki adımda **56** bileşiğinin 6N HCl varlığında aromatik elektrofilik süstitüsyonu sonucu oluşan tetrasiklik yapının Pd/C ile aromatikleştirilmesi sonucu antitümör aktifliğe sahip pridokarbazol alkaloidlerin bir türevi olan 11-metil-6*H*-prido [4,3-*b*] karbazol (**57**) bileşiği elde edilmiştir.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, NMR ve kütle spektrumları alınarak aydınlatılmıştır. Spektrumlar deneysel bulgular kısmında, spektrumların

yorumları ise deneyler kısmında yer almaktadır. Spektrumlar ve yorumları incelendiğinde spektrumların yapılarla uyumlu olduğu gör÷lmektedir.

BÖLÜM BEŞ

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışmalarda elde edilen bileşiklerle ilgili IR, NMR ve kütle spektrumlarından alınan bilgiler ışığında antitümör aktifliğe sahip pridokarbazol alkaloidlerin bir türevi olan 11-metil-6*H*-prido [4,3-*b*] karbazol (**57**) bileşiğinin sentezi beş basamakta birinci yoldan %14,22 diğer yoldan %13,4 toplam verimle başarı ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada karbazol amin aldehit **56** bileşiğinin saflaştırılması sırasında güçlükler yaşanmış ve madde sağlıklı bir şekilde saflaştırılamamıştır. Bunun nedeni molekülde hem aldehit grubu hem de sekonder amin yapısının bulunması moleküller arasında bir amin ile aldehit grubunun verdiği iminleşme etkileşmesi olabilir. Bileşik **56** elde edilir edilmez hemen IR spektrumu alınarak alkol grubunun aldehite yükseltgendiği saptanmıştır. Bu sorunu gidermek için amit türevini hazırlarken kullandığımız metil glisinat bileşiği yerine metil N-metil glisinat türevi kullanılabilir. Ya da amin alkol **53** bileşiğindeki amin grubunun seçimli olarak benzen sülfonil klorür kullanılarak sülfonamid bileşiğine dönüştürüldükten sonra aldehite yükseltgenebilirler. Çalışmalarımız bu yönde devam ettirilecektir.

KAYNAKLAR

- Alkaloidler*, (b.t.). 3 Mart 2006, <http://bitkiterapi.tripod.com/terkipleri.htm>
- Alkaloitler*, (b.t.). 11 Ocak 2006, <http://www.saglikansiklopedisi.com/Alkaloitler>
- Babita, M. (1994). Chemistry of natural products (Ph D Thesis). Regional Research Laboratory, Jammu Tawi.
- Baker, B. R., Koehler, R., Goodman, L. & De Graw, J. (1961) *Org. Chem.* 26, 1156.
- Berg, S. S. & Lucas, J. M. S. (1961). 6-(*m*-Amidinophenyldiazoamino)-4-amino-1,2-dimethylquinazolinium Chloride Hydrochloride : a new drug active against *Babesia canis*. *Nature*, 189, 64.
- Bergman, J., Brynolf, A., Elman, B. & Vuorinen, E. (1986). Synthesis of quinazolines. *Tetrahedron*, 42, 3697-3706.
- Bergman, J. & Goodnewardena, H. (1980). A Reinvestigation of Stillwell's Synthesis of 6H-pyrido [4,3-*b*]-carbazoles. *Acta Chemica Scandinavica B34*, 763-766.
- Byke, R. & Vandyke, C. (1977) *Cocaine*. Peterson, R. C. & Stillman, R. C. (Eds.). Washington D.C ; US. Government Printing Office.
- Differding, E. & Ghosez, L. (1985). Intramolecular Diels-Alder cycloadditions of vinylketenimines: a convergent route to carbazoles and pyridocarbazole alkaloids. *Tetrahedron Letters*, 26, 1647-1650.
- Ergün, Y. (1994). Antitümör etkisi bilinen elliptisinin toplam sentezi (yüksek lisans tezi) , Hacettepe Üniversitesi.

- Ergun, Y., Patir, S. & Okay, G. (2003). A novel synthetic approach for the synthesis of pyridocarbazole alkaloids. *J. Heterocyclic Chem.*, 40, 1005.
- Goodwin, S., Smith, A. F. & 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-demethylellypticine and some derivatives. *Euro. J. Med. Chem.*, 15, 503-510.
- Hewlins, M. J. E., Oliveira-Campos, A. M. F., Shannon, P. V. R. (1984). Synthetic approaches to ellypticines and other derivatives and analogues of 6H - pyrido [4,3-*b*] carbazole. *Synthesis*, 4, 289-302.
- Indole molecule files*, (b.t.). 6 Nisan 2006,
<http://users.lycaem.org/~desoxy/indolemols.html>
- İlaç ve Zehir*, (b.t.). 29 Mayıs 2006, <http://www.genbilim.com/content/view/989/75>
- Joshi, B. S., Desai, H. K., Pelletier, S. W. & Newton, M. G. (1992). Crystal and molecular structure of delsoline. *Journal of crystallographic and spectroscopic research*, 22, 477-483.
- Kemotaksonomi -karşılaştırmalı fitokimya ve biyokimya*, (b.t.). 12 Temmuz 2006,
<http://science.ankara.edu.tr/~duygu/KEMOTAXONZmb.htm>
- Mclean, E. (1970). The toxic actions of pyrrolizidine (*Senecio*) alkaloids. *Pharm. Rev.*, 22, 429-483.
- Oikawa, Y., Yonemitsu, O. (1976). New synthesis of pyrido [4,3-*b*] carbazoles olivacine and ellypticine. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 13, 1479-1484.

Pelletier, S. W. (Ed.). (1970). *Chemistry of the Alkaloids*, New York; Van Nostrand.

Potier, P. (1986). Contribution of an organic chemist to the resolution of some biological problems: consequences. *Pure&Appl. Chem.*, 58, 737-744.

Rajnikant (1988). Determination of crystal and molecular structure of some medicinally important compounds by X-ray crystallographic techniques (Ph D Thesis). University of Jammu, Jammu Tawi.

Sawhney, A. (2003). Three-dimensional structure elucidation of some nitrogen containing molecules using crystallographic and computational techniques (Ph D Thesis). University of Jammu, Jammu Tawi.

Sharma, S. D.(1985). X-ray analysis of crystal structure of some organic compounds (Ph D Thesis). University of Jammu, Jammu Tawi.

Szabò, L., F. (2004). Reaction mechanism and chemotaxonomy in formation of type II and type III indole alkaloids derived from secologanin. 18 th conference on Physical Organic Chemistry, Symposium 1, İstanbul.

Şifalı Bitkiler, (b.t.). 17 Aralık 2005,

<http://www.doktordoga.com/default.asp?BOOKID=7&PageID=211>

Thappa, R. K., Agarwal, S. G., Dhar, K. L., Gupta, V. K. & Goswami, K. N. (1996). Two pyrroloquinazolines from *Adhatoda vasica*. *Phytochemistry*, 42, 1485-1488.