

**B KARBOLIN ALKALOİTLER İÇİN
ARA ÜRÜNLERİN SENTEZİ**

Mustafa KARABOYACI

**Yüksek Lisans Tezi
KİMYA ANA BİLİM DALI
İSPARTA 2004**

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

β KARBOLİN ALKALOİTLER İÇİN ARA ÜRÜNLERİN
SENTEZİ

MUSTAFA KARABOYACI

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ISPARTA, 2004

İÇİNDEKİLER**Sayfa**

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
SEKİLLER DİZİNİ.....	v
1. GİRİŞ.....	1
2. ALKALOİTLER HAKKINDA GENEL BİLGİ.....	3
2.1. Heterosiklik Yapı İçerisinde Azot Atomu İçeren Alkaloitler.....	4
2.1.1. Piridin Piperidin Sinifi Alkaloitler.....	4
2.1.2. Tropan Alkaloitler.....	5
2.1.3. Izokinolin alkaloitler.....	6
2.1.4. Quinolizidine Alkaloitler.....	7
2.1.5. Indolizidin Alkaloitler.....	8
2.1.6. Kinolin Alkaloitler.....	9
2.1.7. Steroidal Alkaloitler.....	9
2.1.8. Purin Alkaloitler.....	11
2.1.9. Muskarin alkaloitler.....	11
2.1.10. Indol Alkaloitler.....	12
2.1.10.1. Indolil Aminler.....	13
2.1.10.2. Harman Tipi Alkaloitler.....	13
2.1.10.3. Ellipticine Tipi Indol Alkaloitler.....	13
2.1.10.4. Rauwolfia Türü Indol Alkaloitler.....	14
2.1.10.5. Oksindol Tipi Indol Alkaloitler.....	14
2.1.10.6. Ibogamin Tipi Indol Alkaloitler.....	15
2.1.10.7. Açıl Indol Tipi Alkaloitler.....	15
2.1.10.8. Kantonon Tipi Indol Alkaloitler.....	15
2.1.10.9. Aspidosperma Tipi Indol Alkaloitler.....	16
2.1.10.10. Dimerik Tip Indol Alkaloitler.....	16
2.1.10.11. Strychnos Türü Indol Alkaloitler.....	17
2.2. Heterosiklik Azot Atomu İçermeyen Alkaloitler.....	17

2.2.1. Ephedrin Alkaloitler.....	17
2.2.2. Kapsaysin Alkaloitler.....	18
2.3. Beta Karbolinler.....	19
2.4. Indollerle Ilgili Sentetik alısmalar.....	22
3. DENEYSEL BÖLÜM.....	24
3.1. Kullanılan Malzemeler.....	24
3 2. 3-Etil Indolün Sentez alısması.....	25
3.2.4. Bütanal fenilhidrazonun sentezi.....	25
3.2.5. 3-etil indol Eldesi.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTISMA VE SONUÇ.....	31
6. KAYNAKLAR.....	33

ÖZET

Bu çalışmada biyolojik olarak önemli etkilere sahip beta karbolin alkaloidlerin sentezi için ara ürünler sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda beta karbolin yapısına geçiş için ara basamak olacak 3-etil indol'ün ucuz ve basit moleküllerden başlayarak sentezlenmesi planlanmıştır. Sentez, süstitüe indollerin sentezi için uygun bir yöntem olan Fisher Indol sentezi yöntemi ile yapılmış olup fenil hidrazonun 3-etil indol vermek üzere asit katalizli halkalması için çeşitli asitler ve yöntemler denenmiştir. 3-etil indolün literatürde bu yöntem ile sentezi bulunmamaktadır. Ayrıca sentez sonunda karşılaşılan saflastırma probleminin aşılması için denenilen yöntemler, mikrodalga ile yapılan sentez denemeleri ve tüm bu denemelerin sonuçları rapor edilmiştir. Elde edilen bu maddeden yola çıkarak beta karbolin yapısına ve alkaloid sentezine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Alkaloid, beta karbolin, indol sentezi.

ABSTRACT

In this study we planned to synthesize intermediates to get beta carboline alkaloids having effective biological activities. In this way we tried to synthesize 3-ethyl indole as an intermediate from simple and cheap compounds to obtain the beta carboline structure. This synthesis was carried out with a suitable method called the Fisher Indole Synthesis to synthesize substituted indoles. That synthesis was tried for different acids and methods for acid catalyzed cyclization of butenyl phenylhydrazone to give 3-ethyl indole. There is nothing about Synthesis of 3-ethyl indole by this method in the literature. The methods for solving the purification problem of experiment, feasibility of this synthesis with microwave irradiation and all the results of those experiments was reported. And we still study about to synthesize beta carboline structure and the alkaloids with using that compound.

Key Words: Alkaloid, beta carboline, synthesis of indole.

SEKILLER DIZINI**Sayfa**

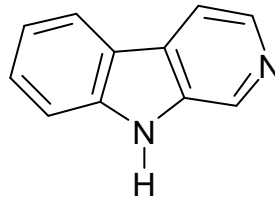
Sekil 3.1. 3-etil indol'ün GC-MS spektrumu.....	28
Sekil 3.2. 3-etil indol'ün IR spektrumu.....	28
Sekil 3.3. 3-etil indole ait H-NMR spektrumu.....	29
Sekil 3.4. 3-etil indole ait H-NMR pikinde etil gruplarının açılımı.....	29
Sekil 3.5. 3-etil indole ait H-NMR pikinde aromatik grupların açılımı.....	30

1. GIRIS

Alkaloitler ikincil bitki metabolitleri sinifindedir ve genellikle halkali yapı içerisinde bir yada daha fazla azot atomu içeren ve bitki metabolizmasında aminoasitlerden türeyen bazik doğal organik ürünler olarak bilinirler. Alkaloit kelimesi Arapça *al-gali* adlı bitkiden türemiş olup bu bitki ilk kez sodanın izole edildiği bitkidir. Alkaloit kimyası 1805 yılında Fransız kimyacı Serturmer tarafından morfinin izole edilmesi ile başlar. Fakat morfinin yapısı ancak 1952 yılında aydınlatılabilmıştır (Hildebrant, 2001).

Alkaloitlerin tatları acidir, kendilerine has keskin kokuları vardır. Alkaloitler canlılar ve insanlar üzerinde önemli fizyolojik etkilere sahiptirler. Üç yüze yakın bitki familyasının türlerinde on binden fazla alkaloit keşfedilmiştir (Armstrong, 1998).

Alkaloitlerin bir sınıfı olan beta karbolin alkaloitler, canlılar üzerinde gösterdiği antibiyotik, antiviral, antitümör, antisitotik ve antidepresif özellikleri nedeniyle büyük ilgi uyandırmıştır. Beta karbolinler indol alkaloitler sınıfı alkaloitlerdir ve yapıca L triptofana benzerler. Harmala türü alkaloitlerin sahip olduğu indol ve pirol halkası içeren düzlemsel trisiklik moleküler yapı β -karbolin yapısı (9H-pyrid-[3,4-b]-indole) olarak bilinir. Beta karbolinler yapıca beyin metabolitleri olan serotonin, melatonin ve monoamin oksidaz inhibitörlerine benzediğinden insanların sinir sistemi üzerinde oldukça etkilidir. Birçoğu antidepresif ilaç olarak kullanılır. Ayrıca yasadışı maddeler sayılan eroin, morfin, afyon gibi uyuşturucu ve keyif verici maddeler de beta karbolin yapısındadır.



Beta karbolin yapısı

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalar beta karbolin yapısındaki bileşiklerin hücre parçalayıcı özelliğinden dolayı kanser tedavisinde kullanılmalarına olanak sağlamıştır. Bu tür bileşiklere örnek olarak oksopropalinleri verebiliriz. Oksopropalinler *Streptomyces sp.* G324' den izole edilmiş olup A, B, D, E ve G olmak üzere dört türü vardır ve lösemi, akciğer kanseri, mide kanseri gibi hastalıkların tedavilerinde kullanılmaktadırlar.

Bu çalışmada insanın hayati fonksiyonları ve hastalıkların tedavisi için çok önemli bileşikler olan oksopropalinlerin sentezinde temel teskil edecek olan ara ürünlerin sentezi amaçlanmıştır.

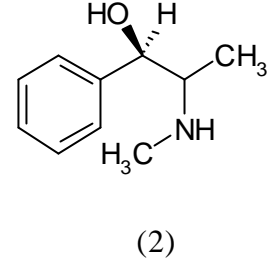
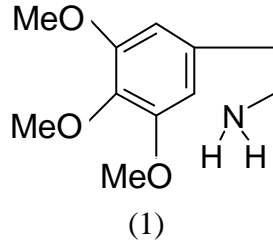
2. ALKALOİTLER HAKKINDA GENEL BILGI

Alkaloitler tatları acı, bazı karakterli, azotlu heterosiklik bileşikler olup, bu bileşiklerin canlıların sinir sistemi üzerinde belirgin etkileri vardır. Biyolojik aktiviteye sahip ve ilk olarak saf halde izole edilmiş bileşimlerin birçoğu alkaloitlerdir. Bunun nedeni alkaloitlerin kolay izole edilebilmesidir. Bitkilerden ekstraksiyonu için uygulanan metotların detayları değişik olsa da bu metotların hepsi alkaloitli bileşiklerin üç ana karakteristik özelliğine dayanır. İlk olarak alkaloitler suda önemsenmeyecek kadar az miktarda çözünürler fakat benzen, kloroform, eter gibi organik çözücülerde çözünmeye yatkındırlar, ikinci olarak alkaloitler asitler ile tuz oluşturlar ve bu tuzlar suda çözünmeye yatkındırlar fakat organik çözücülerde çözünmezler, üçüncü olarak alkaloitler tuz formunda iken baz ile muamele edilerek kolayca serbest hale geçirilebilirler.

Bitkilerde organik asitler, çeşitli tuzlar şeklinde (elma, limon, oksal, kehribar vs.) bulunur. Alkaloitler, bazı tür bitkilerde kendilerine has asitlerle bağlantılı bulunurlar. Akonitli olarak aconitum türlerinde, yılan sütü (*Chelidonium majus L.*) ve beyaz çöplemede (*Veratrum album L.*) kelidonlu, hashas (*Papaver somni-ferum L.*) da mekonlu, kinin ağacı (*Cinchona succirubra Pav.*) kabuklarında kininli vs. bulunurlar. Seyrek dahi olsa kükürt, fosfor vs. gibi inorganik asitlere de rastlanır. Bitkilerin yaşamı üzerindeki rolleri henüz anlaşılamamıştır. Bitki yaralandığında veya hastalandığında alkaloit miktarının hızla arttığı gözlenmiştir. En yüksek alkaloit miktarı; bitkilerin yaprak ve köklerinde, en azı da bitki kabuklarında, tohum ve saplarında bulunur. Alkaloitlerin hemen hepsinde acı, yakıcı bir tat vardır ve kokusuzlardır. Alkaloitler fenolik halkalar veya terpenler (steroidler) içerebilirler ve bitkiler tarafından üretilen kimyasalların büyük bir kısmını kapsarlar. Birçok alkaloit bitki metabolizmasında amino asitlerden türetilir. Binlerce bitki türü için acı tatlı bu alkaloitler, aç otçul hayvanlardan korunmak için süphesiz büyük bir avantaj sağlar.

Alkaloitler genellikle yapılarında azot atomu ile birlikte bir veya daha fazla fenolik ya da indol halkası içerirler. Karbon halkası içerisindeki azotun yeri bitkinin ve alkaloitin türüne göre değişir. Meskalin (1) ve efedrinde (2) olduğu gibi bazı alkaloitlerde azot atomu karbon halkasının içerisinde değildir. Gerçekten de bu

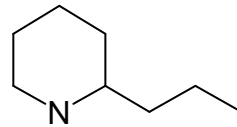
alkaloitlerin etkilerini etkileyen faktör bu azot atomunun konumudur. İnsanlardan daha uzun süredir yeryüzünde varolmalarına rağmen bazı alkaloitler, dopamin, serotonin, asetilkolin gibi insanın merkezi sinir sisteminde bulunan nöroiletkenlerle dikkate değer yapısal benzerlikler gösterirler. Alkaloitlerin insan üzerindeki bu sasirtici etkileri güçlü ağrı kesicilerin ve psikoterapik ilaçların keşfine olanak sağlamıştır.



2.1. Heterosiklik Yapı İçerisinde Azot Atomu İçeren Alkaloitler

2.1.1. Pridin Piperidin Sınıfı Alkaloitler

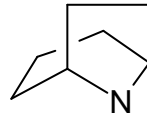
Bu tür alkaloitler tek bir karbon halkası ve bu halka içerisinde bir tek azot atomu içerirler. Bu sınıf birçok zehirli bitki türlerini içerir. Bunlara örnek olarak zehirli baldıran otu (*Conium maculatum*) ve tütün (*Nicotiana tabacum*) verilebilir. Baldıran otunda felce, nefes darlığına ve ölüme neden olan alkaloit coniin (2-propilpiperidin) dir. Tek halkalı bu bileşik bitki içerisinde oktanoik asitten sentezlenir. Milattan önce 399 yılında ünlü filozof Sokrates halk düşmanı olarak yargılanıp ölüme mahkum edildiğinde, baldıran otu kökü ekstraktı verilerek idam edilmiştir (Armstrong, 1998).



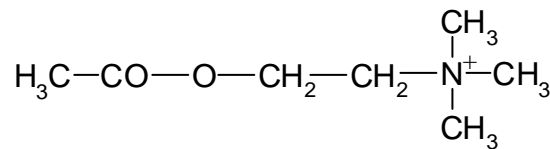
(3) (2-propilpiperidin)

2.1.2. Tropan Alkaloitler

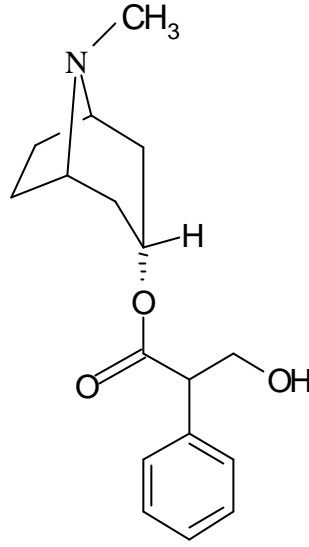
Metillenmiş bir azot atomu içerirler. Atropin (4), hyoscyamine ve skopolamin bu sinifa ait bazı etkili alkaloitlerdir. Bu alkaloitler erkek ve kadınların davranışlarını etkileyen ve birçok vücut fonksiyonun direkt olarak kontrol eden, beyin ve omurilikteki sinir hücrelerini içeren merkezi sinir sistemine ve de kalp atışı, solunum ve kan dolaşımı gibi olayları kontrol eden otonom sinir sistemine etki ederler. Otonom sinir sistemine etkisine bir örnek olarak, atropinin (4) göz bebeklerini büyütmesi verilebilir. İtalyan kadınlar bunu güzellik ve gizem verici bir araç olarak görmüşlerdir. İtalyanca güzel kadın anlamına gelen “belledonna” kelimesi bu bitkinin isminden gelmektedir (*Atropa belladonna*). Türkiye’de bu bitki “güzel avrat otu” olarak bilinir. Bu nedenle atropin göz bebeklerini büyütme için göz damlası olarak kullanılır. Tropan (5) alkaloitlerin hücreler üzerindeki etkileri karmaşıktır ve moleküler yapılarıyla özelliklerde yapının sonunda bulunan metillenmiş azot atomu ile ilgilidir. Bu kimyasal yapı beyindeki sinirlerde ve kaslardaki sinyal alışverişini sağlayan nöroiletken asetilkolinde de bulunur. Tropan alkaloitlerin anestetik etkisi asetilkoline (6) benzer yapısından dolayı sinirler tarafından sinaptik bölgede asetil kolin olarak algılanması ve böylece sinirsel sinyallerin durdurulması ile alakalıdır. İlginç bir not olarak coca bitkisinin (*Erythroxylum coca*) yapraklarından elde edilen ve en meşhur tropan alkaloit olan kokainin deri altına veya kas içine enjekte edilerek lokal anestetik madde olarak kullanılması verilebilir (Armstrong, 1998).



(5)



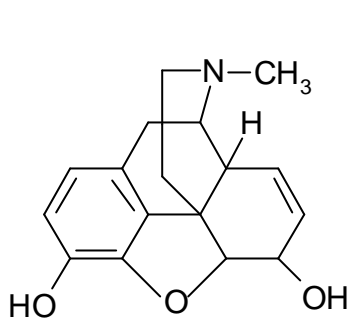
(6)



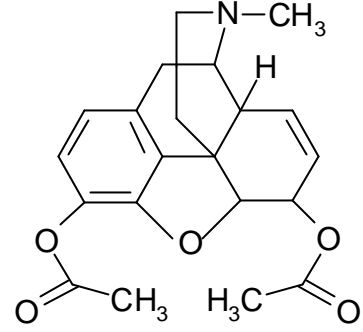
(4)

2.1.3. Izokinolin Alkaloitler

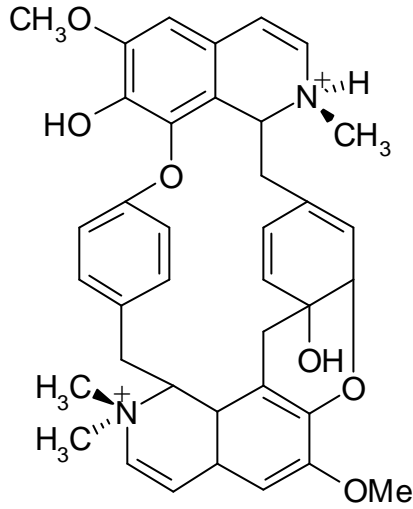
Bir tane azot atomu içeren iki adet karbon halkası içerirler. Bu sınıf hashas gibi bazı narkotik alkaloitlerinde bulunduğu *Papaveraceae* familyasını kapsar. Morfin (7), kodein, tebain gibi yüksek bağımlılık yaratan bu alkaloitlerin narkotik etkileri ağrı kesici ve uyku verici özellikler kazandırır. Bu alkaloitler olgunlaşmış hashas kapsüllerinin süte benzer öz suyundan elde edilirler. Ham afyon öz suyu çizilmiş hashas kapsüllerinden aşağı damlar ve hava ile temasından meydana gelen yükseltgenme ile katılaşır ve siyaha döner. Morfin, eroin (8) elde etmek için asetillenir. *Menispermaceae* bitki sınıfının bir üyesi olan yaban üzümünün kabuk ve gövdesi (*Chondodendron tomentosum*), ölümcül bir ok zehri olan D-tübokurorin (9) izokinolin alkaloitinin kaynağıdır. Güney Amerika yerlileri oklarını zehirli hale getirebilmek için bu bitkinin ekstratı ile kaplardı. D-tübokurorin neuromuskular sistemdeki asetilkolin reseptörlerini etkisiz hale getirir. Bu nedenle kalp ve solunum sistemini de içine alan kaslarda gevsemeye ve felce neden olur. Bu nedenle D-tubocurarine açık kalp ameliyatlarında kalp kaslarını gevsetmek için kullanılır. Aynı zamanda tetanos toksinin vücutta kontrolsüz kasılmalar meydana getiren spastik felcinin tedavisinde de kullanılır (Armstrong, 1998).



(7)



(8)

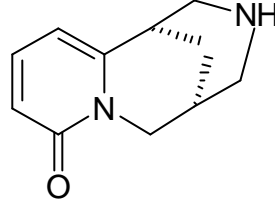


(9)

2.1.4. Kinolizidin Alkaloitler

Ana yapıda bir tane azot içeren iki karbon halkası bulunur. Bu tür alkaloitler genellikle baklagillerde (*Fabacea*) bulunur. Kaktüs fasulyesi olarak bilinen çöl bitkisinin parlak kırmızı tohumları sitisin (10) içerir. Bitkinin adı "mescal bean" olmasına rağmen bu bitki meskalin alkaloitini içermez. Peyotun yaygın kullanımından önce bazı Güney Amerika kabileleri mescal bean'i hayal görmeyi sağlayan dansları için yerlerdi. "Red Bean Dance". Sitisin halusilasyon görmeye neden olmaz ama hayali bir transa geçirir. *Erythrina* (mercan) türlerinin parlak kırmızı tohumları kurar benzeri etki gösteren bazı alkaloitler içerir. *Erythrina*'nin birçok türü nöromusküler sistemdeki asetilkolin reseptörlerini bloke ederek felç ve

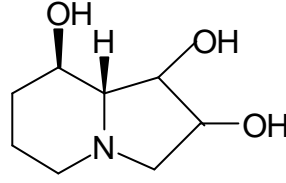
ölüme neden olan eritroidin ve benzer alkaloidleri içerir. Mercan ağaçları genellikle kakao ve kahve ağaçlarının altında gölgelik yerde yetişirler.



(10)

2.1.5. Indolizidin Alkaloidler

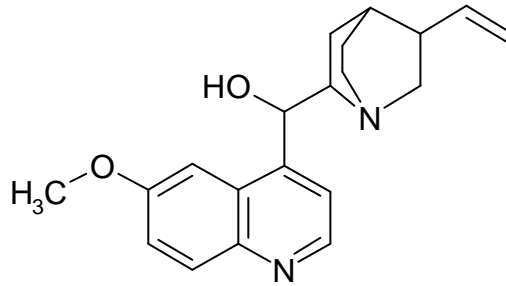
Bir indol halkası içeren iki halkalı bileşiklerdir. Daha önce anlatılan bazı alkaloid türlerinden farklı olarak indolizidin alkaloidler doğada çok fazla bulunmazlar. En çok bilinen örnekler olarak Avustralya'ya özgü baklagiller familyasından ve sevgili bezelyesi (*Swainsona*) denilen bitkiden elde edilen svainsonin (11) ve svainsonin-N-oksit verilebilir. Ayrıca sigırlar ve atlar gibi otlak hayvanları üzerindeki etkilerinden dolayı yabancı zehirli ot diye adlandırılan bir kısım *Oxytropis* ve *Astragalus* sinifi bitkilerde de bulunur. Bu otların tüketimi zaman içerisinde loseizm adı verilen ölümcül bir hastalığa neden olur. Hücresel olarak loseizmin nedeni oldukça karmaşıktır. Svainsonin alkaloidler, mannosidaz enzimini inhibe eder. Buda mannoz şekerinin sinir hücrelerinde toplanmasına neden olur ve beyin dokusunda telafisi mümkün olmayan hasarlar oluşturur. Bu olay hayati önem taşıyan bu enzimin eksikliği nedeni ile oluşan Mannosidosis adı verilen durumla büyük benzerlik göstermektedir. Mannosidosis lizozomal depolanma hastalığı denilen bir genetik düzensizliktir. Mannoz'un parçalanması için gerekli olan enzim mannosidazın eksikliği nedeni ile merkezi sinir sistemindeki hücrelerin stoplazmik boşlukları mannoz ile dolar. Normalde enzimatik parçalanma lizozomlarda meydana gelir. Mannosidosis gibi lizozomal depolanma hastalıkları çekingen genler nedeni ile meydana gelir ve doğumdan sonraki birkaç yılda felç ve ölümlere neden olur (Armstrong, 1998).



(11)

2.1.6. Kinolin Alkaloitler

Tek azot atomu içeren ikili karbon halkası içerir. Kinolin alkaloitlere örnek olarak, kahve familyasından bir Güney Amerika bitkisi olan *Cinchona ledgeriana*'nin kabuğunda bulunan kinin (12) verilebilir. Kinin *Plasmodium vivax* (sitma) türlerine karşı toksik etki gösterir. Sitma mikroorganizmaları kırmızı kan hücrelerine saldırırlar ve burada çoğalırlar, daha sonra hücreyi patlatarak dışarı çıkarlar. Hücrenin patlamasıyla birlikte hastada ateş ve titreme görülür. Sitma şüphesiz dünyanın tropikal bölgelerinde en yaygın görülen hastalıklardan biridir. Bu hastalık dişi anofel (*Anopheles*) sivrisineğinin ısırmasıyla insandan insana aktarılır. 1600'lü yıllarda Jesuit'ler (1534'te İspanyol Ignatius Loyola'nın kurduğu tarikat) Lima 'da (Peru'nun baskenti) bölgesel bir ağaç olan ve quina denilen (*C. officinalis*) ağacın kabuklarından elde edilen ekstratın sitma tedavisine iyi geldiğini göreyerek bunu sitma tedavisinde başarı ile kullanmışlardır. (Armstrong, 1998)

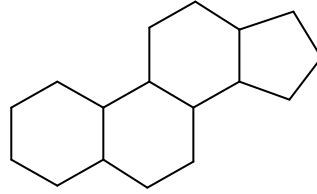


(12)

2.1.7. Steroidal Alkaloitler

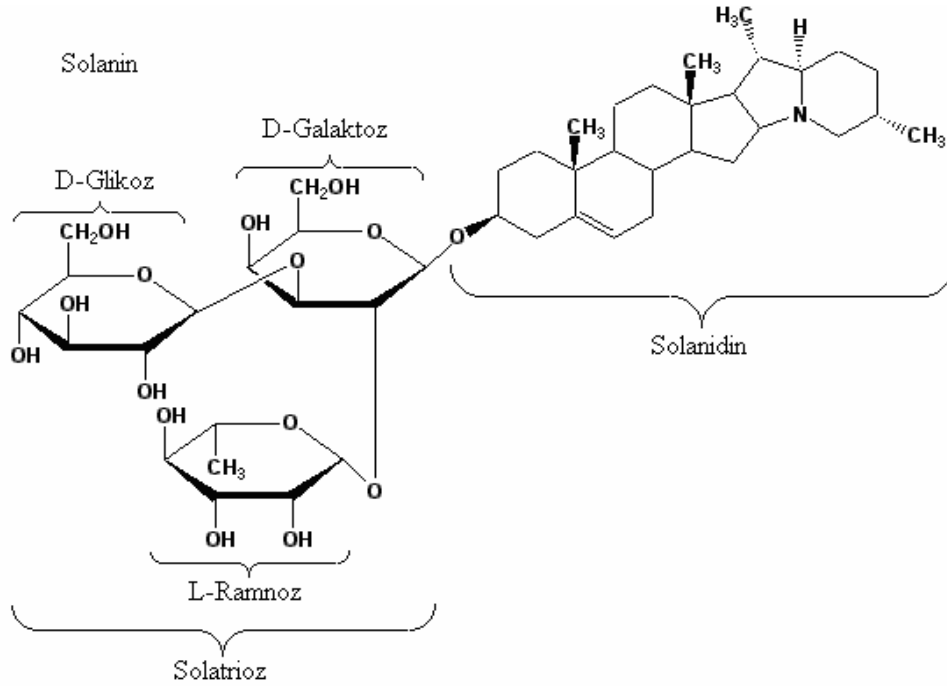
Bir tane azot atomu içeren iki karbon halkası ve buna bağlı olarak dört karbon halkasından oluşmuş steroid yapısı içerirler. Steroidal alkaloitler, steroid çekirdeği

(13) yada steroid iskeleti denilen tetra siklik (4 halkali) triterpen bileşikler içerirler. Bazı steroidal alkaloidler seker molekülü içerirler ve bu tür alkaloidler “alkaloidal glikozitler” olarak incelenirler (Seker+Steroidal alkaloid). Patlicangiller familyasındaki (*Solanaceae*) bazı solanum (köpeküzümü) türleri kompleks olarak alkaloidal glikozitler içerirler. Buna örnek olarak solanin (14) verilebilir. Zambakgiller familyasının (*Liliaceae*) bazı türlerinde de benzer alkaloidlere rastlanılır. Bazı steroidal alkaloidler ölümcül mide ve bağırsak iltihaplanmalarına (gastroenteritis) neden olabilecek kadar çok toksiktir. Patates *solanum* familyasına ait bir bitkidir ve bitkinin yaprakları, gövdesi, kökteki filizleri ve patates üzerindeki yeşil yüzeyler toksik solanin içerir. Yeşil patates pisirildiği zaman bile bu toksik alkaloid imha olmaz bu nedenle patatesler dikkatli soyulmalıdır (Armstrong, 1998).



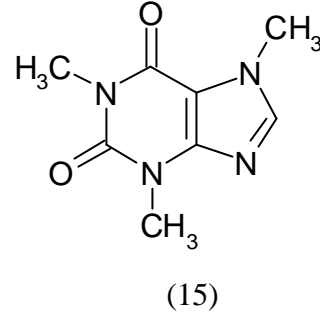
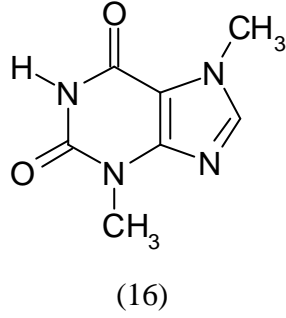
(13)

(14)



2.1.8. Purin Alkaloitler

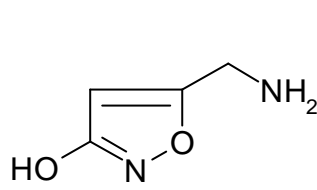
Dört tane azot atomu içeren iki halkali bileşiklerdir. Purin alkaloitler yapısal olarak DNA, RNA ve ATP de bulunan adenine büyük benzerlik gösterirler. En bilinen purin alkaloitler kafein (15) ve buna yapısal olarak çok benzeyen teobromindir (16). Kafein çay, kahve, kakao, kola gibi içecek olarak kullanılan birçok bitki de doğal olarak bulunur. Theobrominin ana kaynağı ise kakao tohumlarıdır (*Theobroma cacao*). Kahve Dünyanın tüm tropikal bölgelerinde yetişmesine rağmen aslında Etyopya dağlarına özgü küçük bodur bir ağaçtır. Kahve ilk olarak Arabistan dolaylarında keşfedilmiş ve içecek olarak kullanılmıştır.



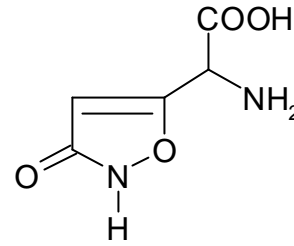
2.1.9. Muskarin Alkaloitler

Oksijen ve azot atomu içeren tek halkali bileşiklerdir. Bu tür alkaloitler arasında bir amino asit olan ibotenik asitten (17) türeyen musimol (18) ve gruba adını veren muskarin (19) vardır. Musimol fly agaric (*Amanita muscaria*) denilen mantar türünde bulunur. Bitkinin adı sineklere karşı olan toksik etkisinden kaynaklanır. Zaten *muscaria* kelimesi Latince sinek anlamına gelir. İngilizce *fly agaric*”, Fransızca *amanite tue-mouche*” ve Almanca *fliegenpilz*” denilmesi bu bitkinin sinek öldürücü olarak kullanılmasından kaynaklanır. İbotenik asit ve musimolün farmakolojik etkileri üzerine yapılan çalışmalar musimolün ibotenik asitten beş kez daha aktif olduğunu göstermiştir. Mantarın fiziksel ve zihinsel etkileri kişiden kişiye

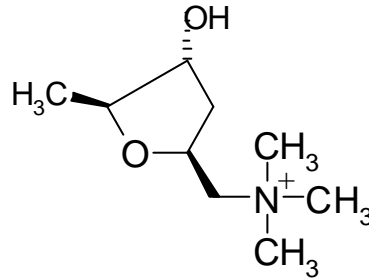
büyük değisiklik gösterir. Mantari yedikten 15 dakika ile 1 saat sonra kol ve bacaklarda segirme, titreme ve hafif kramplar olur. Bir süre sonra ayaklar hissizlesir. Mutluluk duygusu, dans etme arzusu ve renkli hayaller baslar. Eşyalar çok büyük veya çok küçük görülür. İngiliz yazar Lewis Carroll'un "Alis Harikalar Diyarında" adli eserini, *Amanita muscaria*'nin bu etkilerini okuduktan sonra yazdigi ileri sürülmektedir. Bazen karin agrisi, kusma ve diyare görülebilir. Bu etkiler 10-15 saat sonra derin bir uyku ile son bulur. Kisi uyandiginda genellikle hiçbir sey animsamaz (Mat 1997).



(18)



(17)



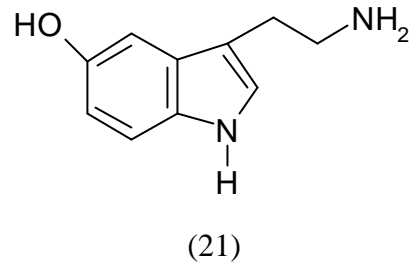
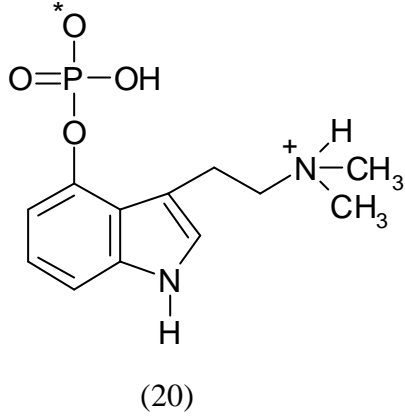
(19)

2.1.10. Indol Alkaloitler

Indol alkaloitler kimyasal yapıları ve farmakolojik etkileri ile dikkat çeken önemli bir alkaloit grubudur. Bilinen indol alkaloitlerden eczacilikta kullanılanların sayısı oldukça fazladır. Indol çekirdeği birçok doğal ürünün yapısında mevcuttur. *Rauwolfia*, *Aspidosperma*, *Strychnos* ve *Vinka* bitki türlerinde değisik yapısal şekillerde indol alkaloitlere sıkça rastlanır. Alkaloitlerin geniş bir grubunu oluşturan indol alkaloitler, indol çekirdeğinin dışındaki yapılarının farklılıklarından dolayı alt gruplara ayrılırlar.

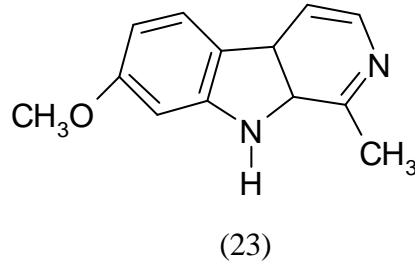
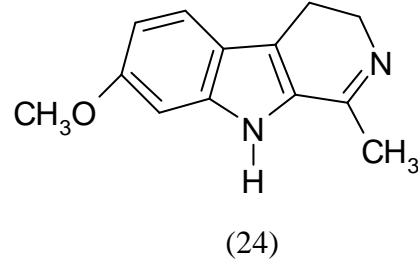
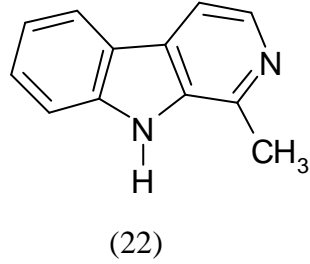
2.1.10.1. Indolil Aminler

Bu grup indol alkaloidlere halusinojik etkisi olan psilocybine (20) ile sinirsel aktivitenin azaltılmasında önemli rol oynayan seratomin (21) örnek verilebilir.



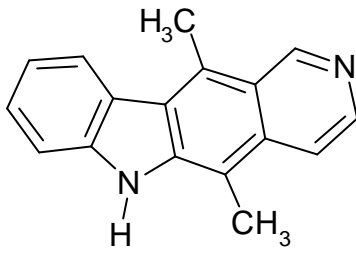
2.1.10.2. Harman Tipi Alkaloidler

En önemlileri eczacılıkta kullanılan harman (22), harmin (23) ve harmaline (24) dir. Bunlardan harmaline bir süre parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmıştır.

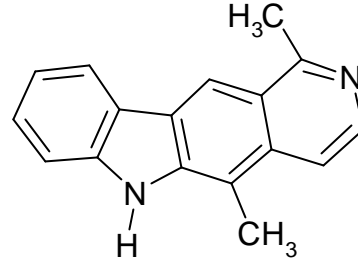


2.1.10.3. Ellipticine Tipi Indol Alkaloidler

Bu grup indol alkaloidlere en iyi örnek antitümör aktiviteleri ile bilinen ellipticine (25) ve olivacine (26) dir.



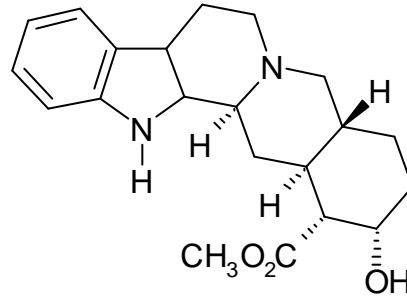
(25)



(26)

2.1.10.4. Rauwolfia Türü Indol Alkaloitler

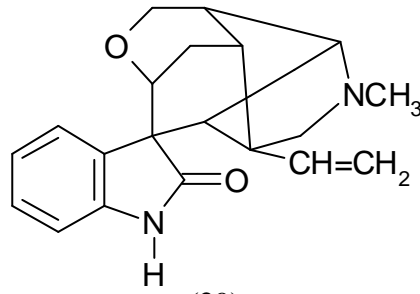
Bu grup alkaloitler içerisinde sinir sistemi üzerinde sedatif ve hipnotik etkisi olan ayrıca hipertansiyon, epilepsi, uykusuzluk, kolera, yüksek ateş, bas dönmesi ve bas ağrılarının tedavisinde kullanılan reserpine ve afrodisyak etkisi olan yohimbin (27) en önemlileridir.



(27)

2.1.10.5. Oksindol Tipi Indol Alkaloitler

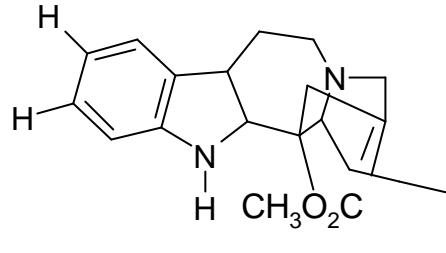
Bu grup alkaloitler oksindolden türemişlerdir. *Gelsemin* (29) *mitrafillin* ve *rhyncophylline* bu grup alkaloitlerin en önemlilerindedir.



(29)

2.1.10.6. Ibogamin Tipi Indol Alkaloitler

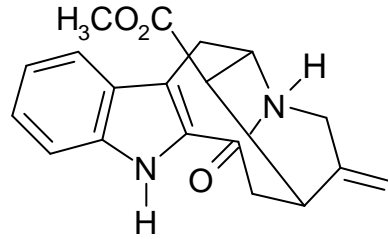
Bu grup indol alkaloitlerde indol çekirdeğine bir izoküniklidin yapısı bağlanmıştır. Afrika’ da yerlilerin açlık ve uykuya karşı kullandıkları *apocynaceae* familyasındaki bitkilerden izole edilmiştir. En önemlileri *hipogami*, *ibogaine*, *tabernantine* ve *catharantine* (30) bileşikleridir.



(30)

2.1.10.7. Açıl Indol Tipi Alkaloitler

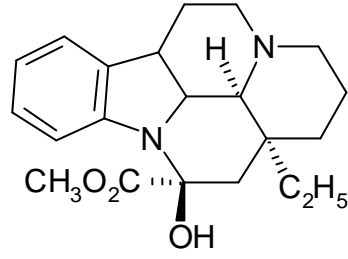
Apocynaceae familyasındaki bitkilerden *ervatamiya*, *tabernaemontana*, *voacanya*, *peschiera*, *gabunia*, *ochrosia* ve *vinca* türlerinden izole edilen bu tip alkaloitlerden en önemlileri *tabernaemontanie* ile stereoizomeri *dregamine* ve *perivine* (31) ile stereoizomeri *vabasine* alkaloitleridir. R=H = (31), R=CH₃= Vabasine



(31)

2.1.10.8. Kantinon Tipi Indol Alkaloitler

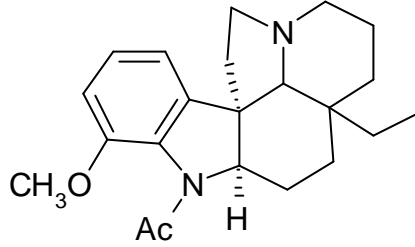
Farmakolojide geniş bir kullanım alanı olan *vincamine* (32) bu grubun en önemli alkaloitlerindedir.



(32)

2.1.10.9. Aspidosperma Tipi Indol Alkaloitler

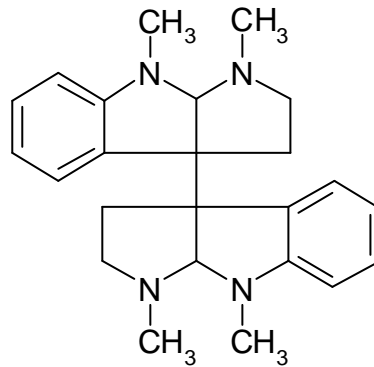
Apocynaceae bitki familyasından *aspidosperma* ve *Vallesia* türlerinde genis bir dagilim gösteren bu alkaloitler içerisinde en önemlileri *aspidospermine* (33) ve *vindoline*dir.



(33)

2.1.10.10. Dimerik Tip Indol Alkaloitler

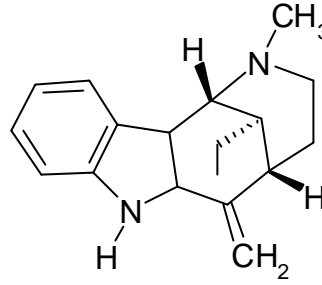
Dimerik yapılar genellikle iki indol, iki dihidroindol, bir indol ile bir dihidroindol ya da bir indol ile bir indolin yapısındaki moleküllerin C-C veya C-N bağlarıyla birbirlerine bağlanmasıyla oluşmuşlardır. En önemlileri *vincarosea*'dan izole edilen ve kemoterapi de kullanılan *leurocristine* ve *folicanthine* (34)' dir.



(34)

2.1.10.11. Strychnos Türü Indol Alkaloitler

Loganiaceae bitki familyasından *Strychnos* türlerinden izole edilen alkaloit grubudur. Güney Amerika, Afrika ve Güney Asya da yayılım gösteren tırmanıcı çalılar ve küçük ağaççiklardır. Güney Amerika'da yetisenler kürar kaynagi olarak, Afrika ve Asya da yetisenler ise solunum uyarici olan strychnine alkaloitinin üretiminde kullanilirlar. Strychnine merkezi sinir sistemi üzerine etki etmesinden dolayı uyku ilaci ile olan zehirlenmelerde, narkozların açılmasında, idrar tutamama hallerinde etkili madde olarak kullanilir. Ayrıca birçok ilacin yapısında da bu alkaloit bulunur. Baska bir örnek olarak da tetrasiklik yapıdaki *ülein* (35) verilebilir.



(35)

2.2. Heterosiklik Yapı İçerisinde Azot Atomu İçermeyen Alkaloitler

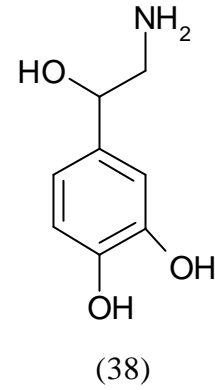
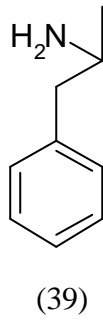
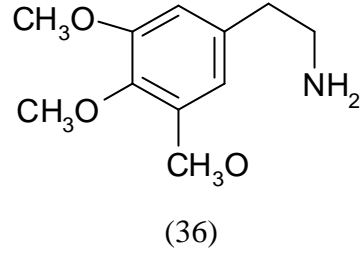
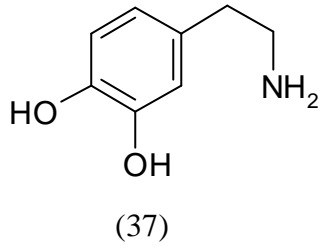
Bu tür alkaloitlerde halka elemanı olarak azot atomu bulunmaz. Azot atomu halkanın hemen yanında yer alır. Örnek olarak *kapsaysin* ve *meskalin* molekülleri verilebilir.

2.2.1. Feniletilamin Yapısında Olan Alkaloitler

Karbon halkasının yanında bir azot atomu ve bir ya da daha fazla karbon halkası içerirler. Bu grup içerisindeki ilginç alkaloitlerden biri peyot kaktüsünden elde edilen (*Lophophora williamsii*) meskalin (36)'dir. Meskalinin moleküler yapısı, beyinde bulunan bir nöroiletken olan dopaminle (37) büyük benzerlik gösterir. Bu yapı aynı zamanda bir nöro hormon olan noradrenalin (38) (norepinephrine) ile ve bir uyarıcı olan amfetamin (39) ile de benzerlik gösterir. Peyot kaktüsünde meskalin, karmaşık bir yol üzerinden trosinden meydana gelir. İnsanlarda buna benzer bir yolla trosinden

önce adrenalinin dimetillenmiş ürünü olan norepineprin ve adrenalin üretirler. Ayrıca dopamin ve L dopa da benzer bir yolla trossinden türetilirler.

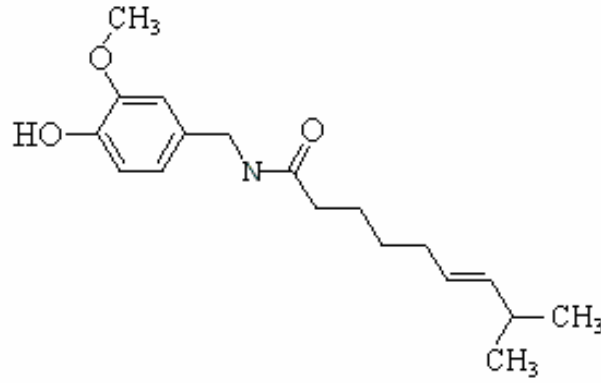
Efedrin olarak adlandırılan diğer bir alkaloidte moleküller olarak meskalin benzer. Alerji ve saman nezlesinde dekonjestan olarak kullanılan ephedrinin ana kaynağı *Ephedra sinica* bitkisinin Çin'de yetişen türüdür. Adrenaline olan moleküller benzerliğinden dolayı ephedrin küçük çocuklarda ve kalp hastalarında kalbin durmasına neden olabilecek güçlü bir kalp uyarıcıdır. Ephedrin ve adrenalinin moleküller yapısına benzer sentetik ilaçlar bugün bronşiyal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadırlar. Ephedrinin bir izomeri olan ve Ephedra türleri içinde bulunan psödoephedrin sentetik olarak elde edilebilir. Ephedrin ile kıyaslandığında psödoephedrin çarpıntı gibi daha hafif kalp semptomlarına neden olur fakat bronşiyal etkide ephedrin kadar etkilidir.



2.2.2. Kapsaysin Alkaloidler

Kapsaysin (40) *Solanaceae* familyasındaki *Capsicum* türü kırmızı biberlerde bulunan ilginç bir alkaloid türüdür. Yeni Dünya'ya özgü bes tür *Capsicum* vardır.

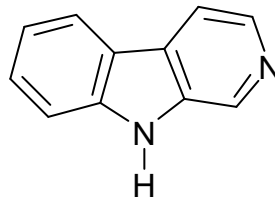
Bunlar *C. pubescens*, *C. baccatum*, *C. annuum*, *C. frutescens* ve *C. Chinense*'dir (Armstrong, 1998). Bu biberlere kuvvetli acilik veren bileşik *kapsaysin* alkaloididir. Çok etkili olan bu alkaloidin milyonda biri bile insan dili tarafından hissedilebilir. Kapsaysin sindirim prosesi süresince parçalanmaz, bu yüzden yenildikten saatler sonra bile yanma hissi verir. Yanma hissini ölçüsü SHU (Scoville Heat Unit) "Wilbur Scoville" adı verilen ve keşfedenin adı ile anılan bir ölçü sistemi ile verilir. Buna göre insan yanma hissini hissetmeyinceye kadar kapsaysin ekstraktı şekerli su ile seyreltilir. Buna göre 0 – 5000 arası hafif acı, 5000 – 20000 arası orta acı, 20000 – 70000 arası acı, 70000 – 300000 arası ise çok acıdır. Saf kapsaysinin SHU su 15000000 16000000 dur. 1 ppm kapsaysin 15 SHU ya karşılık gelir.



(40)

2.3. Beta Karbolinler

Harmala türü alkaloidler indol ve piridin yapısıyla ilişkili olarak düzlemsel trisiklik bir yapıya sahiptirler. Bu trisiklik halka sistemi beta karbolin yapısı (41) olarak bilinir.



(41)

Bitkilerde bulunan beta karbolin alkaloidler psikoterapik etkileri nedeni ile büyük ilgi çekerler (Picada vd., 1997). Memelilerde muhtemelen triptofan türevi indol alkalaminlerin Pictet-Spengler kondenzasyonu ile basit aldehytler veya pürivik asitle kondense olmasından oluşurlar (Ai-Ming Yu vd., 2003).

Beta karbolinler ilk olarak 1841 yılında Akdeniz kıyılarından, Asyanın merkezine kadar olan bölgede yetişen küçük çalimsi bir bitki olan *Peganum Harmala* (üzelik otu) tohumlarından izole edilmişlerdir. Ortadoğu insanları uzun süre üzelik otunu ilaç olarak, Türk ve İran halıları için yegane Kırmızı boya olarak kullanmışlardır. Mısır'lılar ise bu bitkiyi afrodisyak olarak kullanmışlardır.

Beta karbolinler indol alkaloidler sınıfı alkaloidler olup yapıca L triptofana benzer ve biyosentetik olarak L triptofandan türetilirler. Triptofan türevleri merkezi sinir sistemi fonksiyonları için çok önemli olup, nöro iletken serotonin, beyinsel metabolit melatonin, etkili bir halusilasyon aracı olan dimetil triptamin (DMT) ve mono amin oksidaz inhibitörleri (MAOI) bu grupta yer alırlar.

Beta karbolinlerin etki mekanizmasına aydınlatmak için, serotoninle olan ilişkisi incelenebilir. Bir insan beta karbolin aldığı zaman serotonin seviyesi yükselir ve bu yükselme monoamin oksidazın (MAO) etkisinin inhibe edilmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Normal olarak MAO, nöroiletkenler serotonin, dopamine ve epinepherin seviyesini alçaltır. Bu nedenle bu enzimin inhibasyonu beyin kimyasını etkiler.

MAO inhibitörleri tersinir ve tersinmez monoamin oksidaz inhibitörleri olarak (MAOI) iki sınıfa ayrılırlar. Tersinmez monoamin oksidaz inhibitörleri enzime daimi olarak bağlanır ve bu nedenle MAO vücuda alındıktan sonra inhibasyonunun sonlanması 1 – 2 hafta sürer. Bu tür inhibitörler klinik olarak depresyon tedavisinde kullanılırlar. Antidepresan olarak kullanılan *moclobemid* ve beta karbolinler *harmalin* ve *harmalin* gibi tersinir MAOI'leri genellikle 24 saatten daha kısa bir süre etkili olurlar. MAO kullanmanın önemli tehlikeleri vardır. Bir çok MAOI leri yiyeceklerde

bulunan *tyramin* ve diger monoaminlerin kardiyovasküler etkilerini aktive ederler. Bu nedenle MAOI'leri kullanırken bir çok yiyecekten sakınmak gereklidir. Bu yiyeceklerden bazilari, eski peynir, bira, sarap, tavuk cigeri, maya, çok miktarda kahve, turunçgiller, konserve incir, bakla ve çikolatadır. MAOI kullanırken bunlardan kaçınılmaması halinde, MAOI'leri hipertansif krize ve kan basıncında tehlikeli bir artışa neden olabilir.

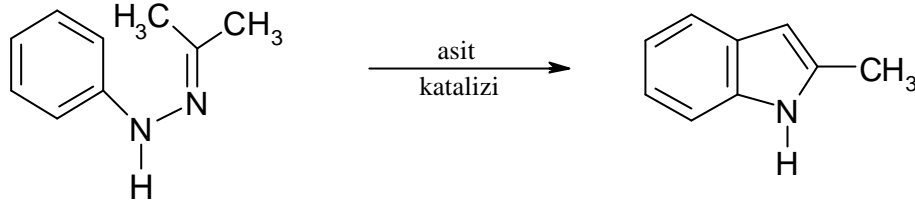
Yüksek dozlarda beta karbolinler veya diger MAOI'leri alınmasının diger bir etkisi de, kuvvetli halisilasyonların görülmesine neden olmaktır. Bu halisilasyonların nedeninin direkt olarak MAO inhibasyonuna bağlı olup olmadığı anlaşılamamıştır, fakat serotonine olan yapısal benzerliğinden dolayı beta karbolinlerin LSD'ye (d-liserjik asit dietilamit) benzer bir şekilde serotonin karsiti olarak etki etmesi muhtemeldir.

Indol sınıfı alkaloidler olan beta karbolinler LSD, Psilocybin, DMT ve Ibogaine gibi bir çok illegal ilaçları kapsarlar. Fakat beta karbolinler ilginçtir ki hiç bir zaman illegal bileşikler sınıfına alınmamıştır. Bununla birlikte beta karbolinler MAO inhibasyonu denilen ve bu grubu diger psikopatik ilaçlardan ayıran essiz bir niteliğe sahiptirler.

Monoamin oksidaz (MAO) insan vücudu tarafından üretilen bir enzim olup çeşitli vücut fonksiyonları düzenleyici olarak etki eder. MAO, norepinephrine, dopamin ve serotonin nöronları içindeki sinir uçlarında nöroiletken miktarını ayarlar. MOA nöroiletkenlere bağlanır ve aşırı miktarda nöroiletken üretildiğinde onları deaktive eder. MOA aynı zamanda yiyeceklerde bulunan bir çok toksinin deaktive edilmesi için kullanılır. Örnek olarak eski peynir, kırmızı sarap, incir, maya gibi birçok yiyecek içine bulunan bir toksin olan tyramin ele alırsak, MOA'nın bulunmadığı ortamda tyramin tüketimi kan basıncında hayati tehlikeye neden olabilecek artışa neden olur.

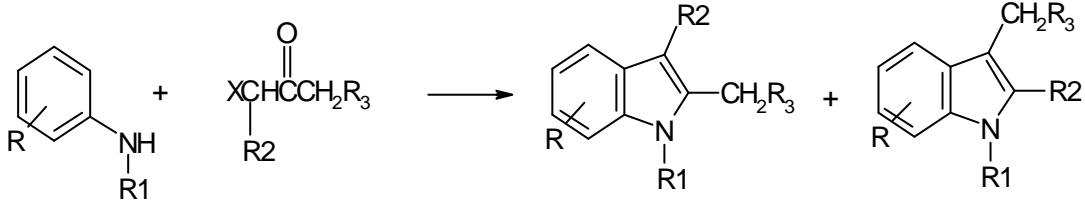
2.4. Indollerle İlgili Sentetik Çalışmalar

Indol sentezi için kullanılan yöntemler, uygun süstitünte sahip bir anilin türevinin halkalastırılması ile pirol halkasının oluşumunu içerir. Fisher indol sentezinde bir aldehitin, ketonun veya ketonik asidin fenil hidrazon türevinin çinko klorür, asetik asit, formik asit, sülfirik asit yada bor triflorür gibi bir asitle muamelesi sonucu oluşurlar.



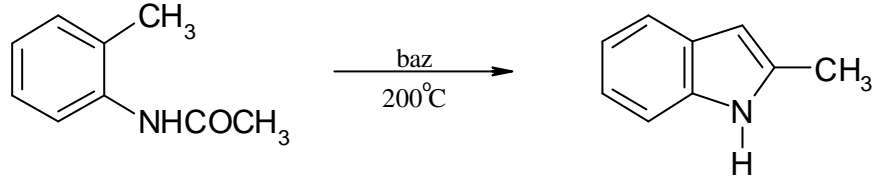
Bu sentez benzen veya pirol halkasında süstitüe indollerin sentezlenmesi için yaygın olarak kullanılır fakat sadece indol sentezi için basarisiz bir yöntemdir.

Bischler indol sentezi, bir arilaminin bir haloketon, hidroksi keton veya anilin keton ile reaksiyona girmesine dayanır.

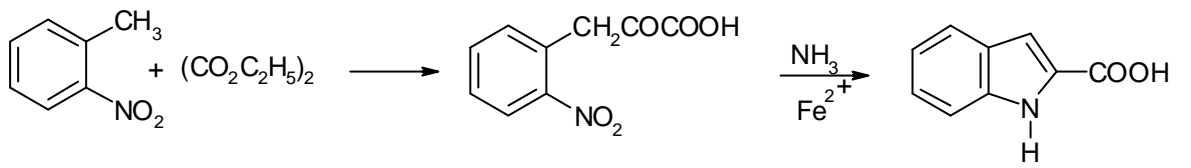


$R=R^1 = H$ veya alkil, $R^2 = R^3 = H$ veya süstitüe alkil veya aril, $X = OH$, halojen veya $NHAr$. Bu reaksiyon triptaminlerin sentezinde çok kullanisli olan anilin ve 2-klorosikloheksanondan çeşitli tetrahidrokarbazoller ve N süstitüe indol 3-asetik asit ve asetamitlerin hazirlanmasında kullanılmistir.

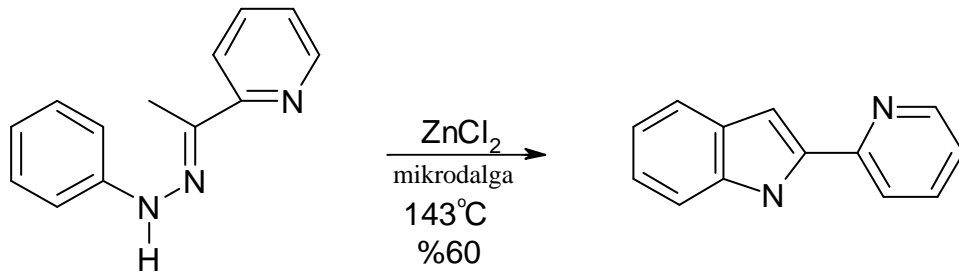
Madelung indol sentezinde, sodyum etoksit gibi güçlü bir bazın varlığında, N-asetillenmiş o-alkilanilinler halkalastırılırlar. Böylece o-asetotoluidid baz ile isitildiğinde iyi bir verimle 2-metilindol oluşturur.



Reissert indol sentezi indol ve benzen halkasından süstitüeli indollerin sentezi için uygun bir yöntemdir. Bu metotta o-nitro toluen ve dietil oksalattan hazırlanan o-nitro pürivik asit, indol-2-karboksilik asit oluşturur.



Bu örneklerin dışında indol ve türevlerinin sentezi için daha birçok metot geliştirilmiştir. Fakat günümüzde geleneksel termal yöntemlere alternatif olarak, bir dakikadan daha az süren reaksiyon zamanı ve yüksek verimlilik sağlaması nedeni ile mikrodalga yöntemi önem kazanmıştır. Fenil hidrazin ve bütan-2-on dan basınçlı bir kapta çözücü olarak su kullanarak mikrodalga isinlaması ile (220 °C 20 dak.) %67 verim ile 2-3-dimetil indol elde edilebilir. Montmorillenit ve çinko klorür kullanarak çözücü kullanmadan mikrodalga isinlaması ile 2-(2-pridil) indol elde etmek mümkündür. Infrared isinlari ile de dogal kil (bentonit) kullanarak fenil hidrazin ve ketonlardan yüksek verimli indol sentezi yapmak mümkündür. Örnek olarak aseton %85 verimle 2-metil indol oluşturur.



3. DENEYSEL BÖLÜM

3.1. Kullanılan Malzemeler

3-Etil indolün sentezlenmesi için asagidaki kimyasal malzemeler kullanilmistir:

1. Fenil hidrazin (Merck)
2. Bütanal (Merck)
3. Asetik asit (Merck)
4. Etil asetat (Carlo Erbaa)
5. Metil Alkol (Merck)
6. Hekzan (Merck)
7. Diklor metan (Merck)
8. Aliminyum klorür (Merck)
9. Çinko klorür
10. Sülfirik asit (Merck)
11. Magnezyum sülfat
12. Metil alkol (Merck)
13. Slikajel (Merck) Kolon kromotografisi için
14. Toluen (Merck)
15. Slikajel 60 F₂₅₄ Aliminyum tabaka ince tabaka kromotografisi için.

Sentez sirasinda ve saflastirma asamasinda asagidaki alet ve malzemelere ihtiyaç duyulmustur:

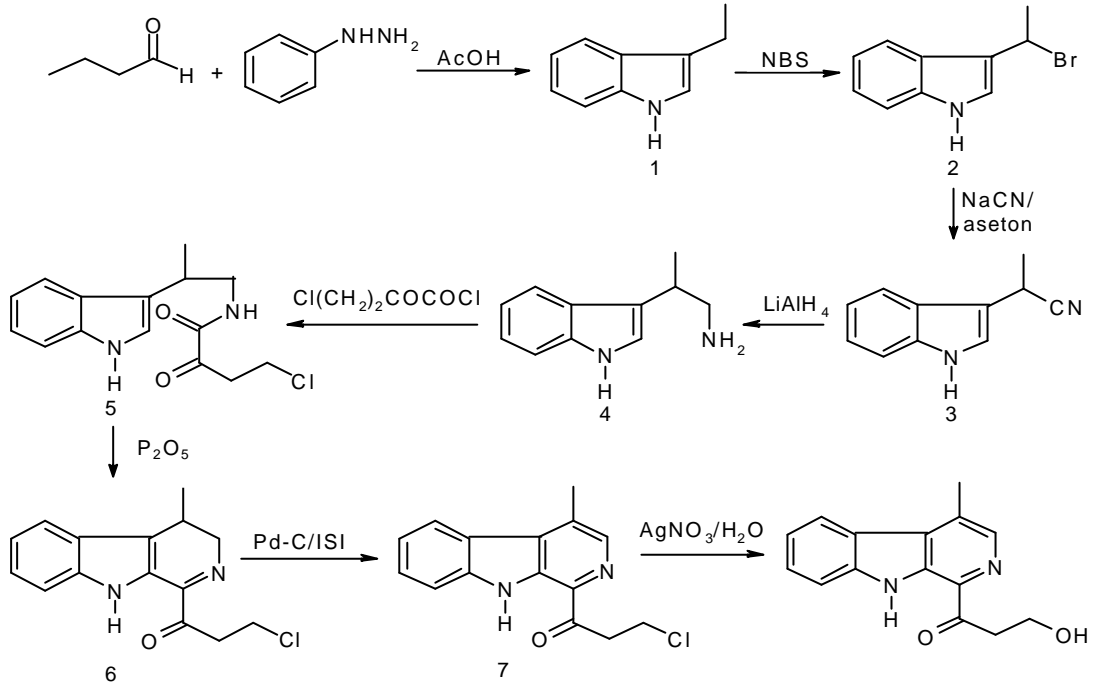
1. 1 L' lik reaksiyon kabi
2. Geri sogutucu
3. Isiticili manyetik karistirici
4. Çesitli ölçülerde cam balonlar
5. Evaporatör
6. Cam kolon (3x100)
7. Ayirma hunisi
8. Vakum pompasi
9. Diger cam laboratuvar malzemeleri

Sentezlenen maddelerin analizi için kullanılan cihazlar:

1. Perkin Elmer BX FTIR IR cihazı
2. Shimadzu GC 17A QP 500 A GS MS cihazı
3. Bruker WH 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ cihazı

3.2. 3-Etil Indolün Sentez Çalışması

Oksopropalin G için planlanan ve aşağıda tüm basamakları görülen sentetik plana uygun olarak ilk önce 3-etil indolün sentezlenmesi gerekmektedir. Bu sentetik plana uygun olarak aşağıdaki basamaklar izlenerek 3-etil indol sentezlenir.

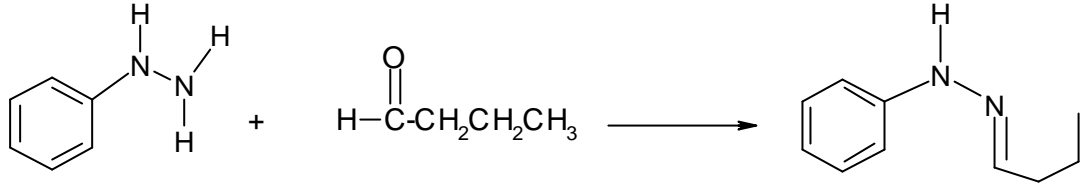


3-etilindol substitüe indollerin sentezi için uygun bir metot olan Fisher Indol sentezi yöntemi ile sentezlendi Buna göre önce bir hidrazon elde edildi daha sonra bu hidrazon asit katalizli olarak indole dönüştürüldü.

3.2.4. Bütanal Fenilhidrazonun Sentezi

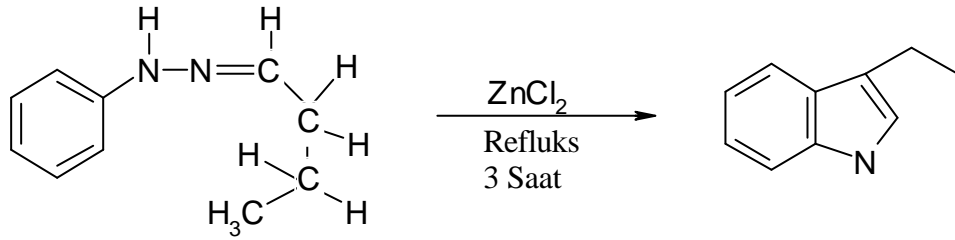
0,50 mol (54,07 g) fenil hidrazin 49,15 mL ve 0,50 mol bütanal (36,05 g) 45,06 mL alınır. Üç boyunlu balonun bir bogazına geri sogutucu takilir diger boyundan fenil

hidrazin balona konulur ve üzerine 250 mL toluen ilave edilerek çözülür. Manyetik karıştırıcı üzerinde karışan bu çözeltiliye 25 mL asetik asit ilave edilir. Diğer boyundaki ayırma hunisinden damla damla bütanal balona ilave edilmeye başlanır. Karışma ekzotermik olduğundan bu işlem yavaş yapılmalıdır. İlave işlemi bittikten sonra karışım ısıtılmaya başlanır. Geri soğutucu altında 3 saat kaynatılır. Reaksiyon sonunda çözücü ve asit vakum destilasyonu ile uzaklaştırılır. Geriye turuncu renkli bir sıvı kalır. Bu sıvı bir sonraki basamak için olduğu gibi kullanılır.



3.2.5. 3-Etil Indol Eldesi

Balon içerisindeki hidrazona 0,25 mol (34,09 g) susuz çinko klorür ilave edilir. Bu karışım üç saat geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon sonunda siyah renkli bir jel elde edilir.



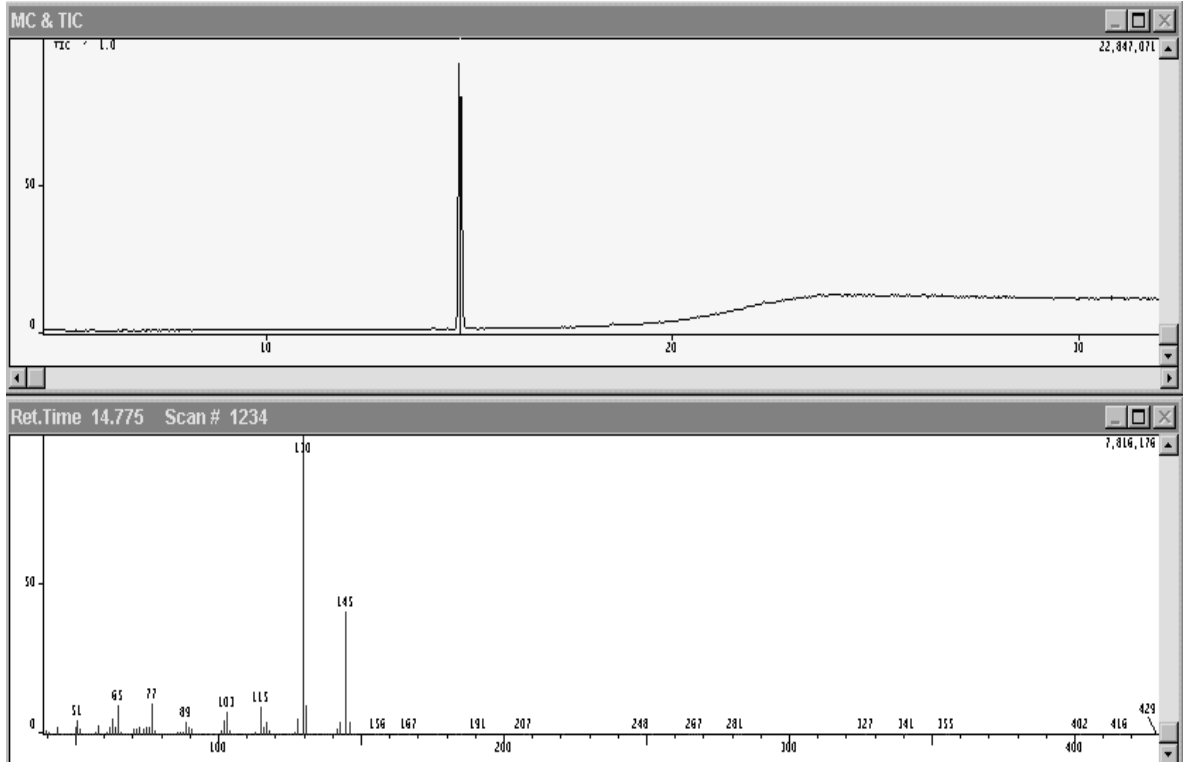
Elde edilen ürün diklor metanda (en az miktarda) çözülür ve süzülür, süzüntü 25/75 v/v diklormetan/hekzan karışımı ile hazırlanmış 3cm çapında 100 cm uzunluğunda silika jel ile doldurulmuş kolondan fraksiyonlanır. $ZnCl_2$ ile yapılan sentezde kolondan ikinci sırada çıkan yağimsi madde 3-etil indol'dür.. Bir Ayırma hunisi yardımı ile dipteki bu faz alınarak adı süzgeç kagidi üzerine dökülür. Süzgeç kagidi yağimsi maddeyi emdikten sonra kagit üzerinde 3-etil indol kristallenir. Bu ince tabakalar kagit üzerinden siyirilerek alınır.

4. BULGULAR

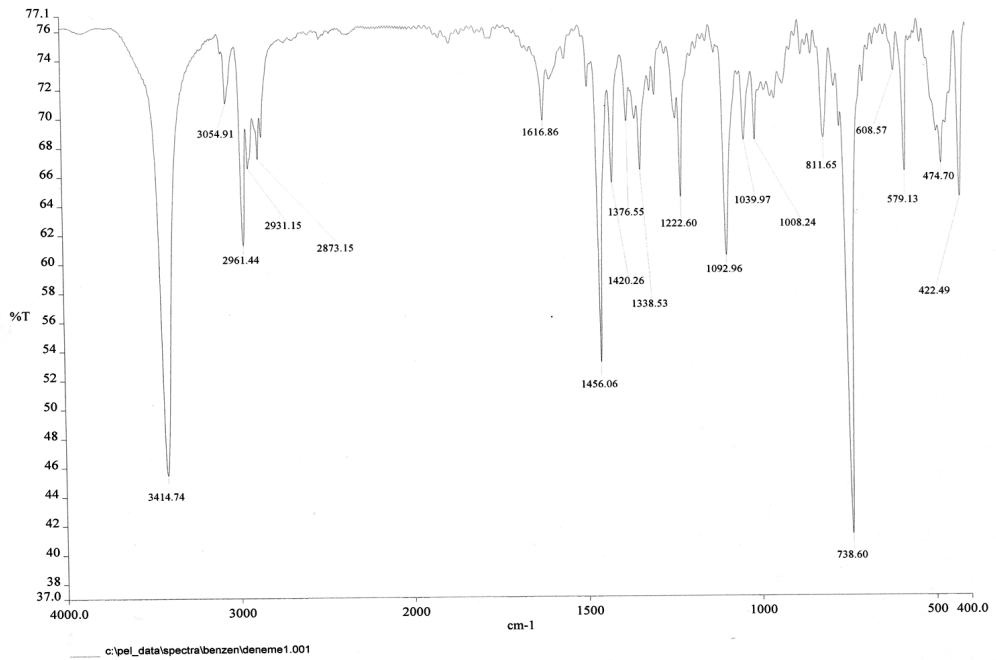
Sentezlenen ürününü kütle spektrumu Shimadzu GC 17A QP 550 A GS MS spektrometresi ile alınmıştır. Burada çekilen kromatogramda 14.775 dakikada toplam oranı %100 olan tek bir pik vardır. Kütle spektrumunda maksimum pik 145 dir. 145, 3-etil indolün kütleleridir ($C_{10}H_{11}N = (10 \times 12) + (11 \times 1) + (14) = 145$). Bunun hemen yanında en keskin ve en fazla olarak görünen 130 piki vardır. Bu 3-etil indolün bir metil kopması ile oluşan parçalanma ürününün kütleleridir. Daha sonra 115' de bir etil grubunun kopması ile oluşan ürünün kütleleri görülmektedir.

Ürünün IR spektrumu Perkin Elmer BX FTIR IR spektrometresi ile çekilmiştir. Bilesinin IR spektrumunda 3414.74'te N-H bağına ait gerilme bandı vardır. 3054.91'de aroma tik C-H gerilme pikleri görülmektedir, 2961.44, 2931.15, 2873.15'de gözlenen pikler alifatik C-H gruplarına ait piklerdir. 738,60 da gözlenen pik 1-2 disüstitüe aroma tik halkaya ait düzlem dışı C-H bükülme pikidir.

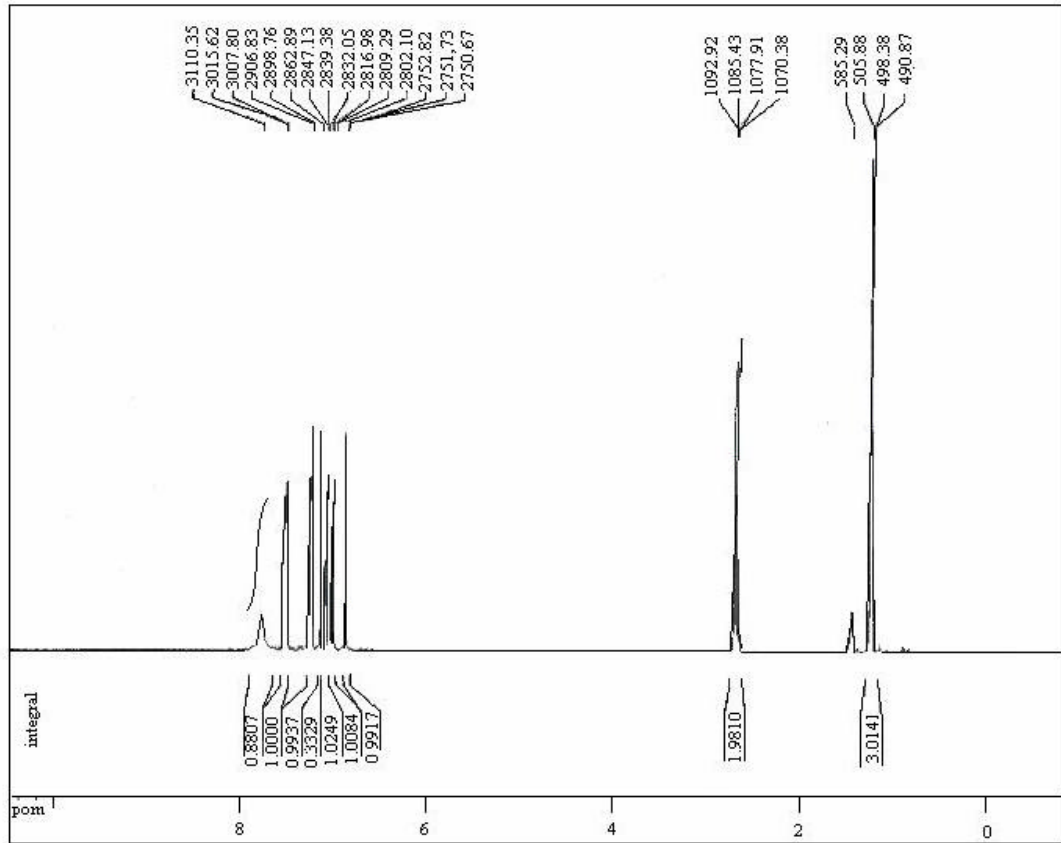
Ürünün 1H -NMR spektrumu Bruker WH 300 MHz 1H -NMR spektrofotometresi ile çekilmiştir. $d(ppm) = 1,2-1,3$ 'de etil grubu üzerindeki CH_2 tarafından 3'e yarılmış triplet CH_3 protonları, $d(ppm) = 2,68-2,75$ 'de etil grubu üzerindeki CH_3 protonları tarafında 4'e yarılmış quartet CH_2 protonları gözlenmektedir. $d(ppm) = 6.85-7,55$ de aromatik halkaya ait pikler gözlenmektedir. Yine $d(ppm) = 7,7-7,82$ arasında görülen yayvan pik indole ait azot atomu üzerinde bulunan protona ait piktir. Bu piklerde yapının 3-etilindol yapısı olduğunu desteklemektedir.



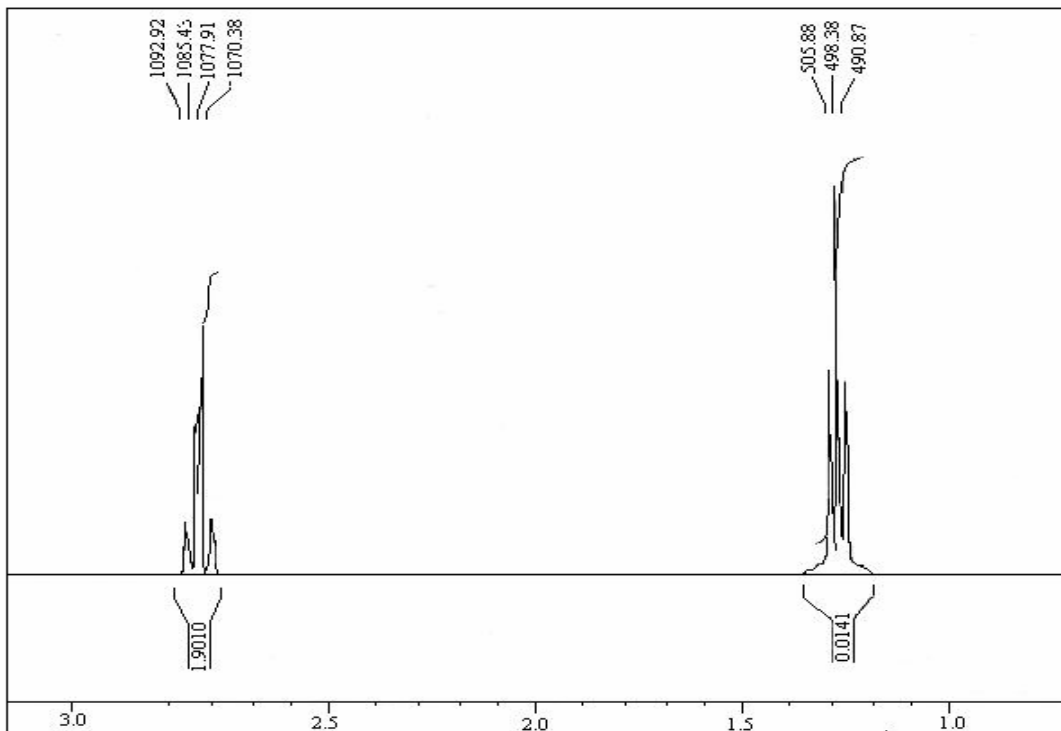
Sekil 3.1. 3-etil indolün kütle spektrumu



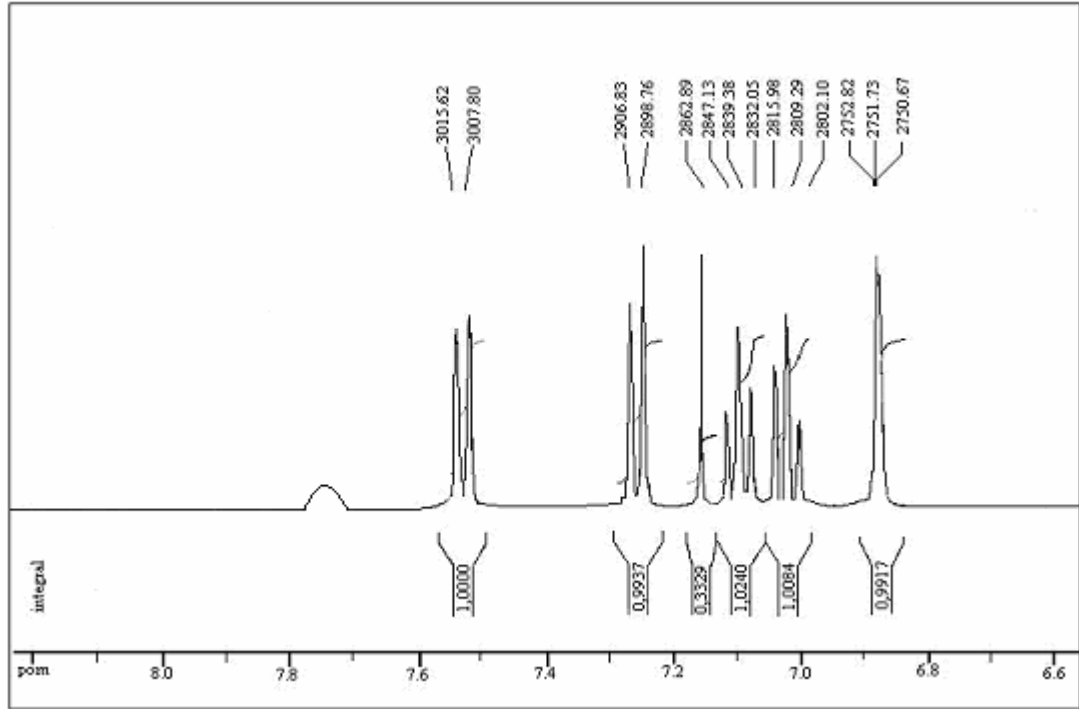
Sekil 3.2. 3-etil indolün IR spektrumu



Sekil 3.3. 3-etil indole ait NMR spektrumu



Sekil 3.4. 3-etil indole ait NMR pikinde etil gruplarının açılımı



Sekil 3.5. 3-etil indole ait NMR pikinde aromatik grupların açılımı.

5. TARTISMA VE SONUÇ

3-Etil indol sentezinde baslica sorun saflastirmadir. Çinko klorürden önce asetik asitle, hidroklorik asitle, Aliminyum klorürle indol sentezi denenmistir. Asetik asit ile yapılan halka kapatma denemesinde halka kapanmaktadır. Bu bileşigin alınan GC-MS spektrumundan görülmektedir fakat verim %40 gibi düşük miktarlardadır ve olusan safsizliklar 3-etil indol ile ayni özelliklere sahipler. Bu nedenle bu maddeler kolondan bile ayni hizda çıkmakta ve ayrılmamaktadırlar. Asetik asit bu sivi hidrazon karisimi içerisinde fenilhidrazin ile reaksiyona girip baska katılma ürünleri olusturuyor olabilir. Nitekim bu şekilde yapılan sentez hekszanda çözülünce beyaz bir kati elde edilmektedir. Fakat bu 3 –etil indol degildir.

Hidroklorik asit ve sülfirik asit ile olan tepkimeler oldukça ekzotermiktir ve bu asitler hidrazon sivisi ile reaksiyona girip tuz olusturmaktadırlar. Kaynatma sonucu madde elde edilse de hem ilk karisimin tehlikesi hem de olusan tuzların verimi düşürmesi nedeni ile alternatif bir metot degildir.

Susuz Aliminyum klorür ile hidrazon sivisinin reaksiyonu da oldukça ekzotermiktir. Alüminyum klorür hidrazon sivisine eklenirken asiri bir isi ortaya çıkmakta bu da siviyi kaynatmaktadır. Bu sirada alüminyum klorür ince toz halinde oldugunda havaya yükselmekte ve solunum açısından tehlike olusturmaktadır. Bu nedenle denenmesi halinde çok dikkatli olunmalıdır. Alüminyum klorür ile yapılan halkalastirmanin verimi %50-60 civarındadır.

Denenen bu kimyasallar içerisinde en ilimli reaksiyon susuz çinko klorür ile olanidir. Hem ilk karisim esnasi ekzotermik degildir hem de olusan safsizliklar kolon kromotografisi ile ayrilabilecek türdendir. Bu nedenle bu halkalasma için en uygun Lewis asiti çinko klorürdür.

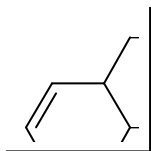
Saflastirma için destilasyon metodu da denenmistir. 20 mm civada 160°C de açık sari renkli bir destilasyon ürünü elde edilmektedir. Bu metotla da 3-etilindol saf olarak elde edilebilir.

Hidrazon olusumu dogrudan fenilhidrazine bütanal katılarak yapılabilir. Bu olay da oldukça ekzotermiktir. Fakat karisim islemi bittikten sonra çözelti isitmaya baslanirsa içindeki su oraninin arttigi gözlenmistir. Bu da karisimi ekzotermik olmasına ragmen reaksiyonun tamamlanmadigini ve isitilmesi gerektiğini gösterir. Bu nedenle direk olarak karistirilan reaktantlar su olusumu bitene kadar isitilmalidir. Daha sonra bu karisima direk olarak çözücü kullanmadan çinko klorür eklenebilir. Böylece çözücü ile reaksiyondan kaynaklanan safsizliklerin önüne geçilmiş olur. Nitekim en son yapılan sentezde bu metot uygulanmistir ve basarili olunmustur.

Hidrazonun mikrodalga isinlamasi ile halkalastirilmesi denenmis bu nedenle 260 W' da 10 dakika isinlanmis fakat çözücü ve katalizör kullanmadan halkalasma saglanamamistir. Fakat 260 W, 5 dakikada sadece asetik ile halkalasma saglanmis fakat asetik asitin daha önce degindigimiz dezavantajlari nedeni ile bu yöntem tercih edilmemistir.

6. KAYNAKLAR

- Armstrong, W.P., 1998. Major Types Of Chemical Compounds In Plants & Animals, Wayne's Word. Index. Noteworthy Plants. Trivia. Lemnaceae Biology 101. Botany Search, Volume 7, Number 3.
- Arnat, M., Hadida, S., Ji, L., Senanayake, C. H., Shinkai, I., Regioselective Synthesis Of 3-Substituted Indoles: 3-Ethylindole, Organic Synthesis, Collective Volume 9 p. 417, Annual Volume 74 p. 248.
- Chen, C., Senanayake, C. H., Bill, J. T., Larsen, R. D., Verhoeven, T.R., Reider, P. J., 1994. Improved Fisher Indole Reaction for the Preparation of N,N, Dimethyltriptamines, J. Org. Chem., 59 , 3738-3741.
- Choshi, T., Kuwada, T., Fukui, M., Matsuya, Y., Sugino, E., Hibino, S., 1999. Total Syntheses of Novel Cytocidal β -Carboline Alkaloids, Oxopropalines D and G, Journal of Antibiotics, 48, 108-113.
- Duan, J. A., Williams, D.I., Che, T.C., Zhou, H. R., and Zhao, X. S., 1999. Tangutorine: A β -Carboline Alkaloid from *Nitraria tangutorum*, Tetrahedron Lett., 40, 2593-2596.
- Gutsche, B., Herderich, M., 1997. High Performance Liquid Chromatography-Electrospray Ionisation – Tandem Mass Spectrometry for The Analysis of 1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline Derivatives, Journal of Chromatography, 767, 101-106
- Kanchanapoom, T., Kasai, R., Chumsri P., Hiraga, Y., Yamasaki, K., 2001. Canthin-6-one and β -Carboline Alkaloids from *Eurycoma harmandia*, Phytochemistry, 56, 383-386.
- Katritzky, A., R., Singh, S., K., 2003. Microwave Assisted Heterocyclic Synthesis, Center for Heterocyclic Compounds, Department of Chemistry, University of Florida Puplication.
- Louis, E. D., Zheng, W., Jurewicz, E. C., Watner, M. A., Chen, J., 2002. Elevation of Blood Carboline Alkaloids in Essential Tremor, Neurology, 59, 1940-1944.
- McKenna D. J., Callaway J.C., Charles S., 1998. The Scientific Investigation of Ayahuasca: A Review of Past and Current Research, The Heffter Review of Psychedelic Research, Volume 1.
- Prinsep, M.R., Blunt, J.W., Munro, M.H., 1991. New Cytotoxic beta-bryozoan Cribricellina Cribraria, Journal of Natural Products, 54, 1068-1076.



- Rashid, A. M., Gustafson, R. K., Cartner, K. L., Pannell, K. L., and Boyd, R. M., 1998. New Nitrogenous Constituents from the South African marine Ascidian *Pseudodistoma* sp. , *Tetrahedron*, 57, 5751-5755.
- Tse, S.Y., Mak, I.T., Dickens, B.F., 1991. Antioxidative Properties of Harmane Beta-, *Biochemical Pharmacology*, 42, 459-464.
- Toshima, K., Okuno, Y., Nakajima, Y., and Matsumura, S., 2002. β -carboline-Carbohydrate Hybrids: Molecular Design Chemical Synthesis and Evaluation of Novel DNA Photocleavers, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett.*, 12, 671-673.
- Tsuda M., Watanabe, D., and Kobayashi, J., 1998. Ma'eganedin A, a New Manzamine Alkaloid from Amphimedon Sponge, *Tetrahedron Lett.* 39, 1207-1210.
- Unger, M., Stöckigt, D., Belder, D., Stöckigt, J., 1997. General Approach for The Analysis of Various Alkaloid Classes Using Capillary Electrophoresis-Mass Spectrometry, *Journal of Chromatography*, 767, 263-276.
- Zhou, T.S., Cai Ye, W., Wang, T. Z., Tao Che, C., Han-Zhou, R., Jun-Xu, R., Shan-Xu, L., 1998. β -Carboline Alkaloids from *Hypodematium Squamulosopilosum*, *Photochemistry*, 49, 1807-1809.

ÖZGEÇMİS

Adi Soyadi : Mustafa KARABOYACI

Dogum Yeri : Aksehir

Dogum Yili : 01.01.1977

Medeni Hali : Bekar

Egitim ve Akademik Durumu

Lise : 1992-1995 Aksehir Selçuklu Lisesi

Lisans : 1996-2001 Süleyman Demirel Ün. Fen Ed. Fak. KIMYA Böl.

Yabancı Dil : İngilizce

İs Deneyimi

2003-2004 : Isparta İplik San. AS. V. Amiri

2004-..... : Isparta İplik San. AS. Boyahane Sefi.