

23169

(7) ULEİNİN TOTAL SENTEZİNE GİRİŞ

Zülbiye ÖNAL (Kökbudak)
Kimyager

Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne
Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi
Olarak Sunulmuştur.

Şubat – 1992

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Erciyes Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Bu çalışma, jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

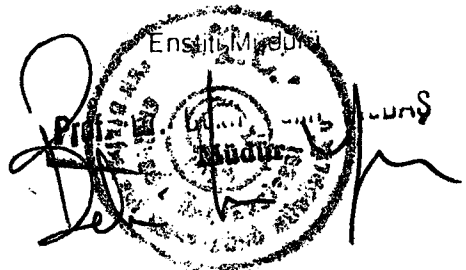
9 / 3 / 1992

Başkan : Prof. Dr. Mehmet Doğan Mustafa
Üye : Prof. Dr. Yunus AKSAMUR (E)
Üye : Doç. Dr. Mustafa Kepez Altın

ONAY

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim
üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

20 / 03 / 1992



ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Zülbiye Önal
Ana Adı : Ayşe
Baba Adı : Yaşar
Doğum Yeri ve Tarihi : 1969, Hacılar / KAYSERİ

Zülbiye Önal, 1969 yılında Kayseri'nin Hacılar ilçesinde doğdu. Hacılar Merkez İlkokul'unu 1978 yılında bitirdi. 1981 yılında Kayseri Aydınlikevler Orta Okulu'ndan, 1984 yılında aynı okulun lise kısmından mezun oldu. Yüksek öğrenimini Kayseri'de, Erciyes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünde, 1989 yılında tamamladı. 1990 yılında, aynı üniversitenin Kimya bölümünde araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladı. Halen bu görevde çalışmaktadır.

TEŐEKKÖR

Bana bu çalıőmayı veren ve çalıőmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Hocam Doç.Dr. Mustafa KEPEZ'e ve gÖrüşlerinden yararlandığım Yrd. Doç.Dr.Süleyman PATIR'a içten teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, araőtırmalarımda bana yardımcı olan kıymetli eşime de, teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Bu çalışma (7) Uleinin total sentezi olarak planlanan çalışmanın, girişini oluşturan bir bölümdür.

Indol Alkaloidlerinin bir örneği olan (7) Ulein, kalp atışlarını düzenleyici olarak kullanılan önemli bir alkaloiddir. Günümüzde "Eburneum" bitkisinden ekstrakte edilerek elde edilmektedir.

(7) Uleinin total sentezini gerçekleştirme çalışmalarımızın bu bölümünde, 4. Etilsikloheksanol'un yükseltgenmesinden elde edilen 4-Etilsikloheksanon ile azot atmosferinde, Fenilhidrazin hidroklorür'den "Fischer-Indol" reaksiyonu mekanizmasına göre, 3-Etil-1, 2, 3, 4 - tetrahidrokarbazol elde edildi. Üç halkalı bir bileşik olan bu üründen, periyot asidi ile yükseltgeme reaksiyonu sonunda, 3-Etil-1-oxo- 1, 2, 3, 4 - tetrahidrokarbazol elde edildi.

Summary

This study planned as the Total Synthesis of (±) Ulein constitutes the introductory section.

(±) Ulein a sample of Indole Alcohols is an important alcoholoid used as the arranger of heart pulses today. It is obtained from Eburneum by extracting.

In this part of the study of total synthesis of (±) Ulein, 3-Ethyl - 1, 2, 3, 4-tetrahydro carbazol has been obtained from Phenylhydrazinium hydrochloride in the atmosphere of nitrogen and 4-Ethyl-cyclohexanon which has been received from oxidated 4-Ethyl-cyclohexanol according to the mechanism of Fischer-Indole reaction. As a result of periodate acid and oxidation reaction, 3-Ethyl-1-oxo- 1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazol has been obtained from this ~~tricyclic~~ compound.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY	II
ÖZGEÇMİŞ	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
SUMMARY	VI
İÇİNDEKİLER	VII
I- GİRİŞ	1
I.1. Alkaloidlerin Tanımı ve Yapısı	1
I.2. Alkaloidlerin Özellikleri ve Etkileri	2
I.3. Alkaloidlerin Sınıflandırılması	3
I.3.1. Fenilalkilaminler	3
I.3.2. Pirrolizidin, Pirrol, Piridin ve Piperidin Alkaloidleri	4
I.3.3. Tropa Alkaloidleri	4
I.3.4. Kinolizidin Alkaloidleri	5
I.3.5. İzokinolin Alkaloidleri	5
I.3.6. Morfin Alkaloidleri	6
I.3.7. Fenantro-kinolizidin ve Fenantro-İndolizidin Alkaloidleri	7
I.3.8. İpeka Alkaloidleri	7
I.3.9. Eritrin Alkaloidleri	8
I.3.10. Amerillidasen Alkaloidleri	9
I.3.11. Colchicum Alkaloidleri	9

I.3.12. Cinchona Alkaloidleri	9
I.3.13. Kinolin ve Akridin Alkaloidleri	10
I.3.14. Kinazolin Alkaloidleri	10
I.3.15. Terpen Alkaloidleri	11
I.3.16. Lycopodium Alkaloidleri	11
I.3.17. İmidazol Alkaloidleri	12
I.3.18. Spermidin, Spermin ve Homaspermidin Alkaloidleri	12
I.3.19. İndol Alkaloidleri	12
a) İndolaminler	13
b) Harman Alkaloidleri	13
c) Eliptisin Alkaloidleri	14
d) Mutterkorn Alkaloidleri	14
e) Rauwolfia Alkaloidleri	14
f) Oksindol Alkaloidleri	15
g) Monoterpenoid Alkaloidleri	15
I.3.20. Muscarin Alkaloidleri	16
I.4. Alkaloidlerle ilgili olarak son yıllarda yapılan çalışmalar	17
II. ARAŞTIRMANIN AMACI	24
III. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	26
IV. BULGULAR	33
V. TARTIŞMA VE SONUÇ	35
VI. KAYNAKLAR	37

I- GİRİŞ

I.1. ALKALOİDLERİN TANIMI ve YAPISI

Alkaloidler çoğunlukla bitkilerin hücre özsuyunda, nadiren serbest olarak, çoğunlukla tuzları halinde bulunur. Hayvansal kaynaktan da 50 kadar alkaloid isole edilmiştir. (1)

Alkaloidler, yüzyıllardan beri insanlığın kullanımındadır. Eski Yunanlılar ve Romalılar'ın çeşitli rahatsızlıklara karşı iyileştirici unsur, zehirlenmeler içinde yokedici unsur olarak kullandıkları bitkilerde etkin maddeler alkaloidlerdir. 1805'de Alman eczacısı Friederich Wilhelm Sertürner opium üzerindeki çalışmaları sırasında kristalize bir madde elde etti. "Morphinum" adı verilen bu madde, o güne kadar bilinenlerin aksine bazik bir reaksiyon gösteriyordu. Sertürne'nin bulguları bitkilerdeki kimyasal araştırmalara yeni bir çığır açtı. Böylece başka bazik maddeler de elde edildi. Bütün bu maddelere alkaliye benzer anlamında "alkaloidler" adı verildi. Sonradan bu bazik özelliğin moleküldeki azottan ileri geldiği anlaşıldı ve alkaloidler; yapılarında azot bulunduran ve bazik özellik gösteren maddeler olarak tanımlandı.

Alkaloidlerde azot, primer sekunder ve tersiyer amirler, bazan da kuarterner amonyum tuzları halinde bulunup, çoğunlukla da halka yapısındadır. Azot atomunu halka dışında bulunduran alkaloidler de vardır. Alifatik zincir yapısında azot bulunduran alkaloidler amin sınıfı bileşiklerden sayılırlar.

Alkaloidlerin azotlu halkaları genellikle beşli veya altılı halka yapısındadırlar. Pirrol, pirrolidin, piridin ve piperidin v.b. halka yapıları bazen tek bağla, bazen kondense olarak birarada bulunurlar ve böylece değişik alkaloid sınıflarını oluştururlar.

Alkaloidlerin adlandırılmaları genel olarak kaynak adının veya yapının ya da bulan kişinin adının veya verdiği adının sonuna "in" takısı getirilerek yapılır. Bazen fizyolojik etkisine göre adlandırılır.

1.2- ALKALOİDLERİN ÖZELLİKLERİ ve ETKİLERİ

Alkaloidler çok az miktarlarıyla bile kuvvetli fizyolojik ve farmakodinamik aktivite gösteren bileşiklerdir. Bitkilerde çoğunlukla mineral ya da organik asitlerin tuzu halinde, bazan da tanen ile birleşmiş olarak bulunurlar. Molekül yapısında oksijen atomu bulundurmayan alkaloidler büyük bir çoğunlukla uçucu sıvı halinde ve su buharı ile sürüklenebilen özellikte, kuvvetli kokulu bileşiklerdir. (Ör: konin, nikotin, spartein v.b.) Yapılarında oksijen bulduran alkaloidler, katı kristaliz yapıli bileşiklerdir. (ör: kinin, kafein, morfin v.b.) Bununla beraber molekülünde oksijen buldurduğu halde, sıvı olarak bulunan alkaloidler de vardır. (ör: pilokarpin, arekolin v.b.) Ekserisi acı lezzette ve renksiz, bazıları da renklidir. (ör: beriberin sarı renklidir). D ve L yapı şekillerindedirler ve bunlardan L yapıli olanların fizyolojik etkileri daha fazladır. Bazı şeklinde suda az, organik çözücülerde çok çözümler.

Alkaloidler genellikle stabil maddelerdir. N-oksit yapısında olanların tekabül ettikleri alkaloidlere göre daha az toksit ve daha az alışkanlık yapıcı oldukları tespit edilmiştir.

Alkaloidlerin bazıları santral sinir sistemine tesir ederler. Bunların bir kısmı santral sinir sistemi depresörü (ör: Morfin, Skapolamin) ve bir kısmı da eksitanıdır (ör: Strikinin, Kafein). Bazı alkaloidler otonom sinir sistemine tesir ederler. Bunlar arasında, sempatomimetrik (efedrin, hordenin) sempatotolitik (atropin) olanları vardır.

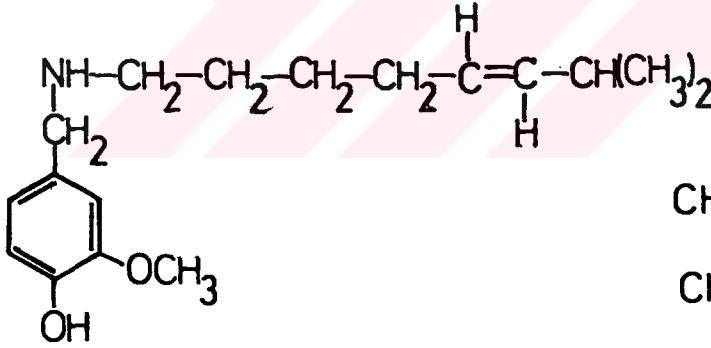
Alkaloidlerin bir kısmı da kalp ve dolaşım sistemine etki ederler. Bunlar arasında hipotansör (Yohimbin), hipertansör (ephedrin) olanlar vardır. Ayrıca lokal anestezik (kokain), kürarizan, antispazmodik (papaverin) alkaloidler de vardır. Bazı tip kanserlerin tedavisinde de alkaloidlerden faydalanılmaktadır (Vinkristin). Kalp atışlarını düzenleyici olarak kullanılanları da vardır. (Ulein). %12'lik çözeltileri burun damlası olarak, yağda ve suda emülsiyon tarzında hazırlanan pomatlar nezle v.b. hastalıklarda burun salgısını azaltmak amacıyla kullanılırlar. Bazıları öksürük ilaçlarında da kullanılmaktadır. Meskalin alkaloidi yorgunluğa ve açlığa karşı, ayrıca melankoli hastalığına karşı kullanılmaktadır. Kolşisinden elde edilen Semen colchicin romatizma tedavisinde ve Kolşisin de bazı tümörlerin tedavi-

sinde kullanılmaktadır. Pelletlerin alkaloidi tenyalara karşı kullanılır. Febrifugin sıtma tedavisinde ateş düşürücü olarak, Labelin klorhidrat enjektabl preparatları biçiminde solunum uyarıcısı olarak kullanılır. Narkoz sırasında boğulma olaylarında ve yeni doğan bebeklerin nefes alma güçlüklerine karşı olarak kullanılan alkaloidler vardır. Kürar alkaloidlerinin kan basıncını düşüren etkileri vardır. [2]

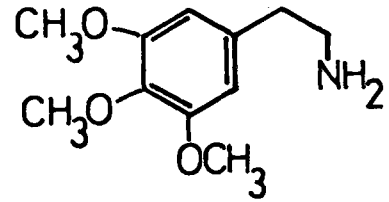
1.3- ALKALOİDLERİN SINIFLANDIRILMASI

Alkaloidlerin sınıflandırılmaları kimyasal yapılarına göre yapılmaktadır. Her bir sınıf genellikle yapıyı oluşturan halkanın ismi ile adlandırılmaktadır. Sınıflandırmada geçen birkaç isim ise bu alkaloidlerin elde edildikleri bitkisel veya hayvansal kaynağın adından türetilmektedir. İncelediğimiz birçok kaynakta sınıflandırma değişik şekillerde yapılmıştır. Bizim bu çalışmamızda total sentezini gerçekleştirmek istediğimiz Ulein bir Indol alkaloididir. Burada yapılacak sınıflandırmada diğer grublar kısaca verilirken indol alkaloidleri daha geniş olarak açıklanacaktır.

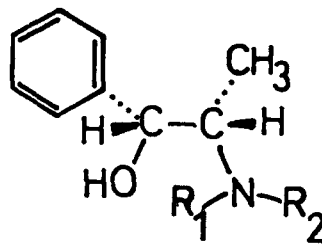
1- Fenilalkilaminler: Bu sınıfa benzilaminin çeşitli türevleri dahildir. Örneğin Capsaicin, Mescaline gibi. En önemlileri ise Genus Ephedra bitkisinden isole edilen Ephedrin ve bunun çeşitli türevleridir. [3]



Capsaicin



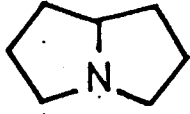
Mescaline



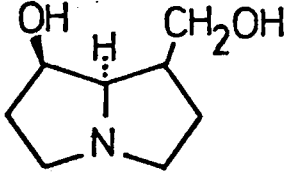
(-) Ephedrin ($R_1=H$, $R_2=CH_3$)

(-) Norephedrin ($R_1=R_2=H$)

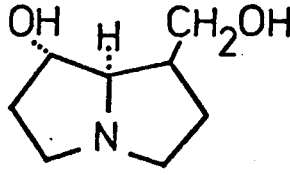
2- Pirrolizidin, Pirrol, Piridin ve Piperidin Alkaloidleri:



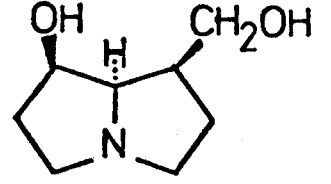
şeklindeki pirrolizidin halka yapısına çeşitli grupların bağlanmasıyla ortaya çıkan pirrolizidin alkaloidlerine Retronecin, Heliotridin ve Platynecin birkaç örnektir.[4]



Retronecin

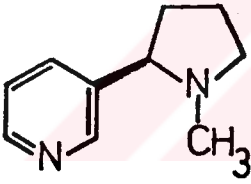


Heliotridin

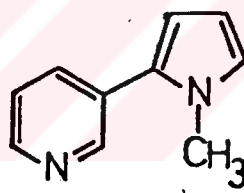


Platynecin

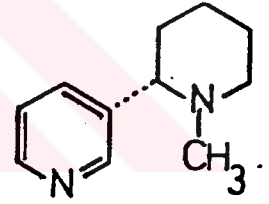
Pirrol, piperidin ve piridin alkaloidlerinde yalnız başlarına pirrol, piperidin veya piridin halkaları bulunabileceği gibi (ör: (+) Coniin, Arecolin) bu halkaların ikisinin birbirine tek bağla bağlanmış olarak ya da kondense halde bağlanmış olmaları da mümkündür. (Ör: (-) Nicotin, Nicotyrin, (-) Anabasin v.b.)



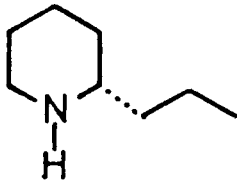
(-) Nicotin



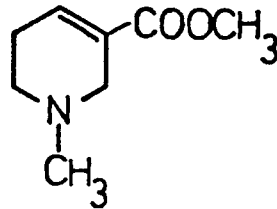
Nicotyrin



(-) Anabasin

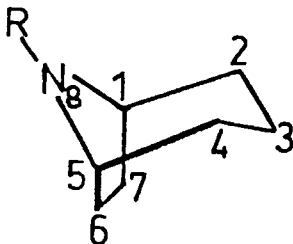


(+) Coniin



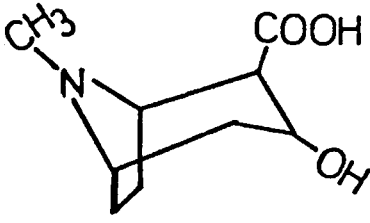
Arecolin

3- Tropa Alkaloidleri:

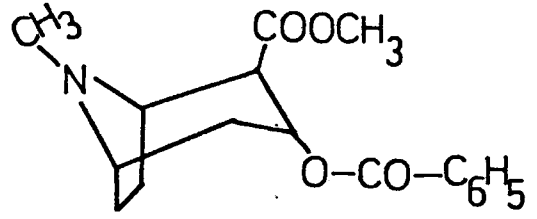


halka yapısında çeşitli alkil, açil, hidroksil ve karbonil gruplarının değişik konumlarda bağlanmasıyla bu alkaloidlerin çeşitli örnekleri ortaya çıkmaktadır

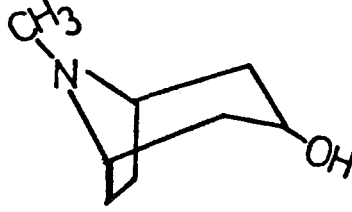
(Ör: Ecgonin, Cocain, Pseudotropin)



Ecgonin

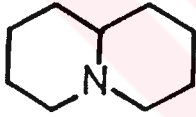


Cocain

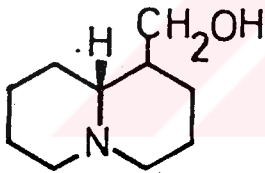


Pseudotropin

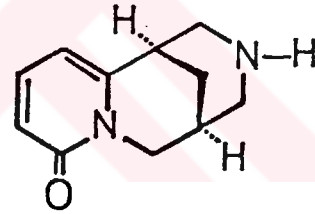
4- Kinolizidin alkaloidleri:



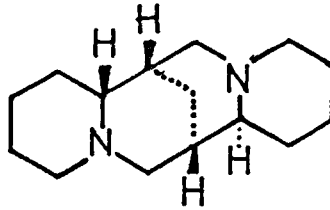
halka yapısını bulunduran ve bu halka yapısına çeşitli grupların veya ek halkaların kondense olmasıyla teşekkül eden alkaloidlerdir [5]. (Örnekler: (-) Lupinin, (-) Cytisin, (-) Spartein v.b.)



(-) Lupinin



(-) Cytisin

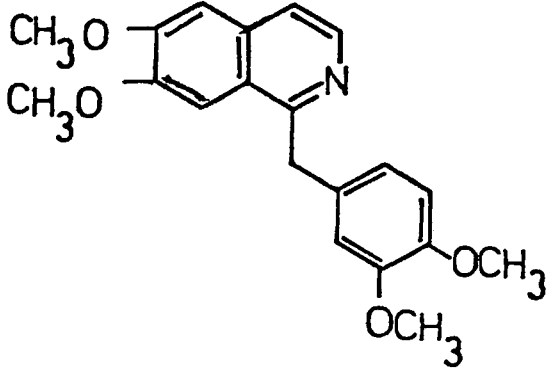


(-) Spartein

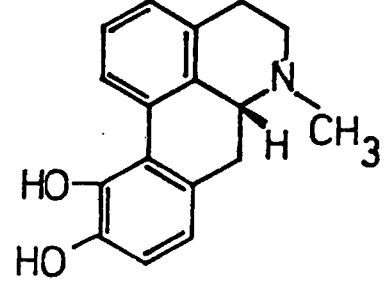
5- İsokinolin Alkaloidleri:

İsokinolin alkaloidleri 25-30 alt grupta incelenebilen ve isokinolin halkasına benzil grubunun, naftalin halkasının, ftalit grubunun bağlanması veya kondense olmalarıyla oluşan alkaloidlerdir. [6]

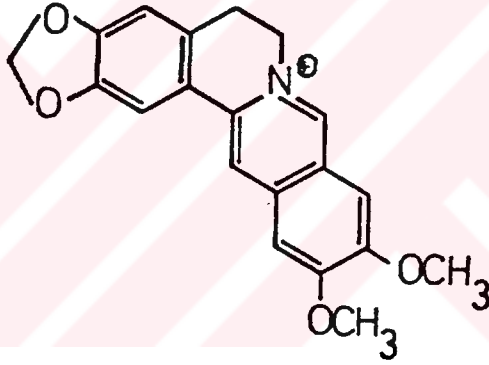
(Örnekler: Papaverin, (-) Apomorphin, Berberin v.b.).



Papaverin

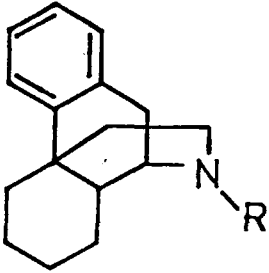


(-) Apomorphin



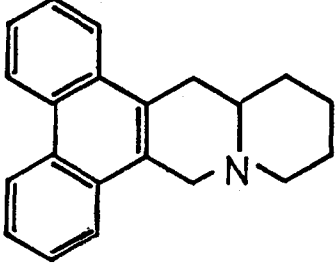
Berberin

6- Morfin Alkaloidleri:

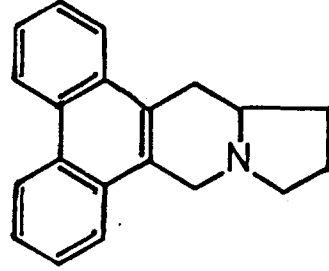


Yandaki yapıya çeşitli durumlarda hidroksil, alkoksil ve alkil gruplarının bağlanmasıyla birçok çeşitleri oluşur. Çoğunda ayrıca oksijen köprüsüyle beşli bir halka daha bulunmaktadır. [7] (Örnekler: Morphin, Codein, Neopin v.b.)

7- Fenantro-kinolizidin ve Fenantro-indolizidin Alkaloidleri:

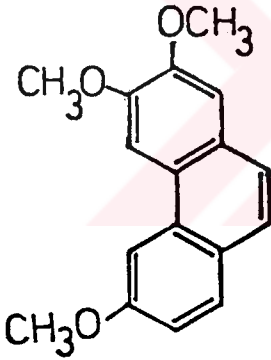


Fenantro-kinolizidin
halka yapısı

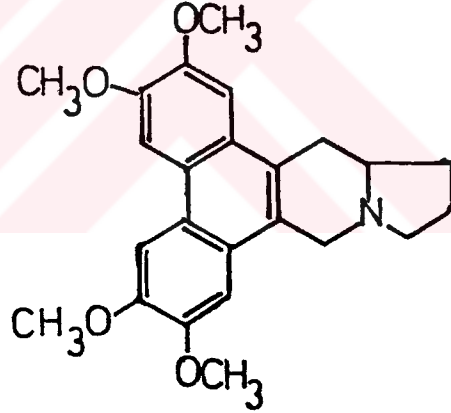


Fenantro-Indolizidin
halka yapısı

Yukarıdaki halka yapılarında çeşitli durumlarda ve sayıda hidroksil ve alkoksil gruplarının bağlanmasıyla meydana gelen bu grubun alkaloidler çeşidi en az alkaloidler sınıfıdır. [8] (Örnekler: Cryptopleurin, Tylophorin v.b.)

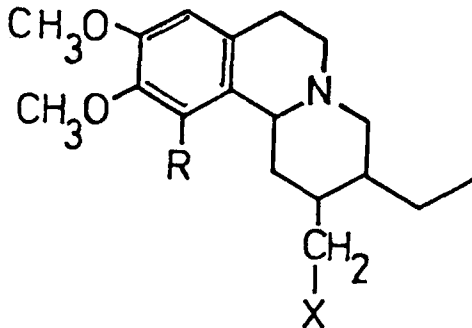


Cryptopleurin

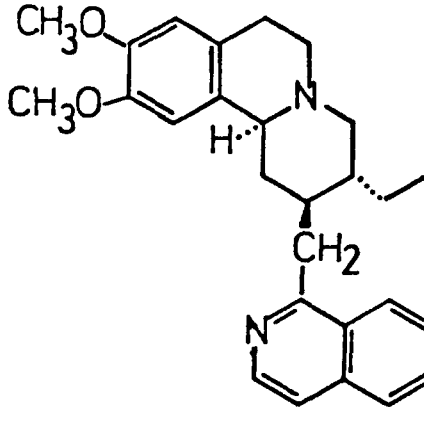


Tylophorin

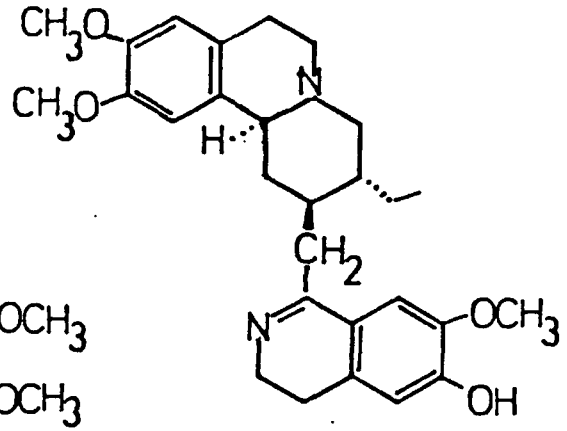
8- İpeka Alkaloidleri:



Temel yapısı yandaki gibi olan ipeka alkaloidlerinde X ile gösterilen uca çoğu kez isokinolin halkası bağlanmaktadır. [9] (Örnekler: Emetamin, (+) Psychotrin v.b.)

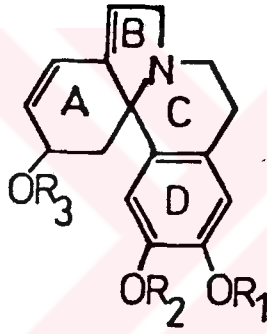


Emetamin



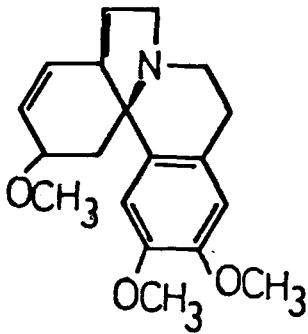
(+) Psychotrin

9- Eritrin Alkaloidleri:

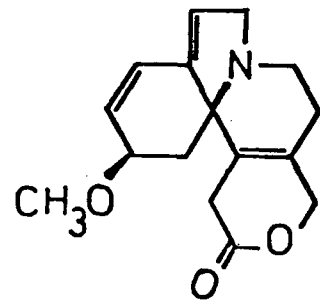


D halkası bazı örneklerde şekildeki gibi benzoid halkası, bazı örneklerde ise altılı bir lakton halkasıdır.

(Örnekler: Erysotrin, β -Erythroidin v.b.)

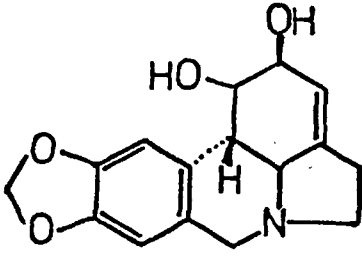


Erysotrin

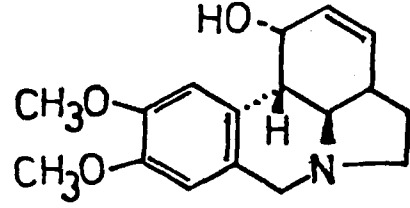
 β -Erythroidin

10- Amarillidasen Alkaloidleri:

Kloroformda kolay çözünmemesi nedeniyle diğer alkaloidlerden kolayca ayrılabilen bu sınıf alkaloidlerde, birbirine yakın yapıda altı çeşit halka yapısında tür vardır. [10] (Örnekler: (-) Lycorin, (-) Pluviin v.b.)

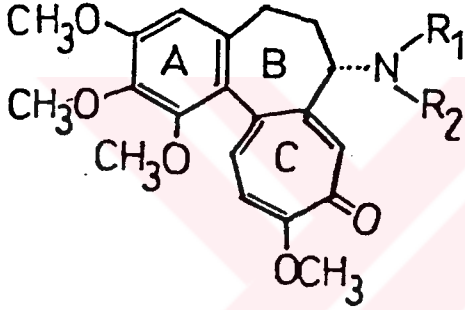


(-) Lycorin



(-) Pluviin

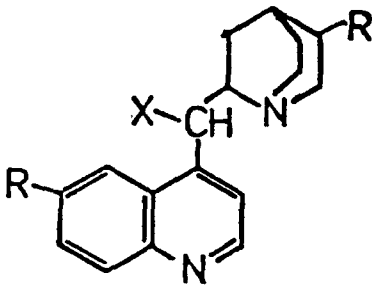
11- Colchicum Alkaloidleri



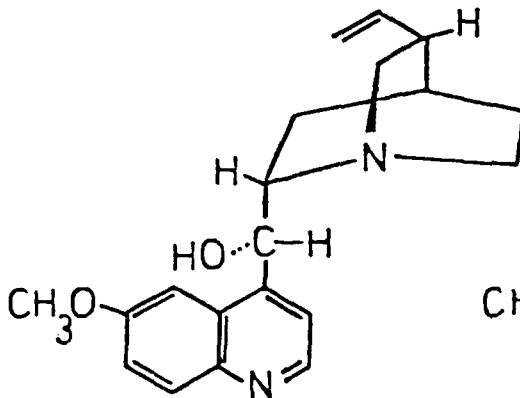
Bu sınıf alkaloidlerin bazı örnekleri kanser tedavisinde kullanılmıştır. C halkasının dördü ve beşli iki halka oluşturduğu örnekleri de vardır. [11]

(Örnekler: Colchicin, β -Lumicolchicin)

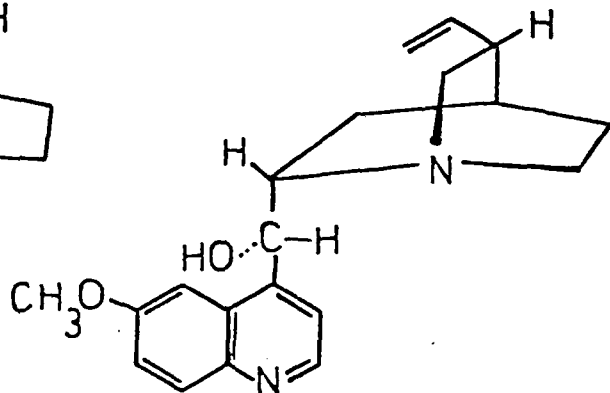
12- Cinchona Alkaloidleri



Sıtmaya karşı etkili olan kininin yer aldığı bu grup alkaloidler üzerinde en çok alkaloid grubu olup, sentezleri de ilk başarılı bileşiklerdendirler [12]. (Ör: Chinin, Cinchonidin v.b.)



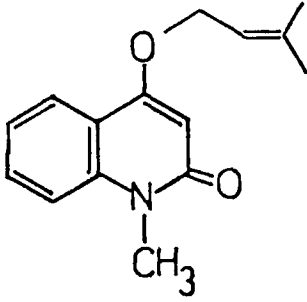
Chinin



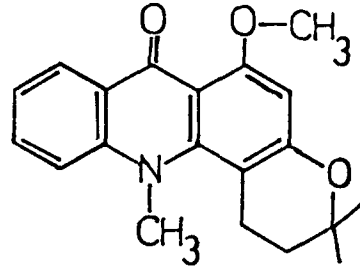
Cinchonidin

13- Kinolin ve Akridin Alkaloidleri:

Örnekler: Ravenin, Acronycin v.b.



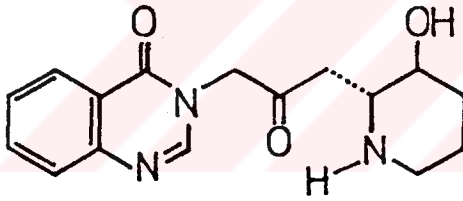
Ravenin



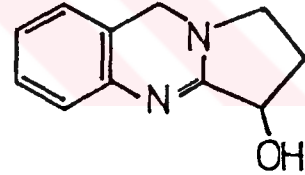
Acronycin

14- Kinazolin Alkaloidleri:

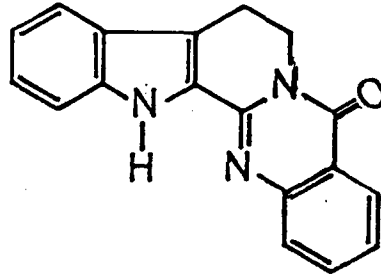
Üç grub halinde sözkonusudurlar. [13] a) Sübstitüe 4- oksokinazolin yapısında olanlar (ör: Febrifugin), b) Pirrolidino kinazolin yapısında olanlar (ör: Vasicin) c) β -Karbazolo kinazolin yapısında olanlar (ör: Rutaecarpin)



Febrifugin



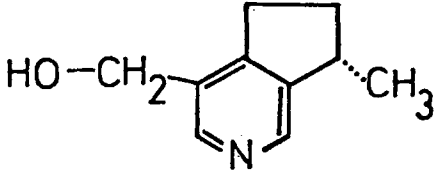
Vasicin



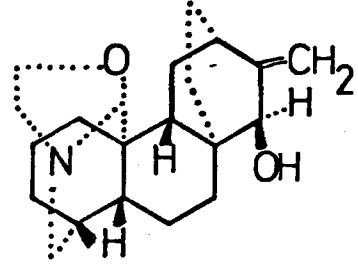
Rutaecarpin

15- Terpen Alkaloidleri:

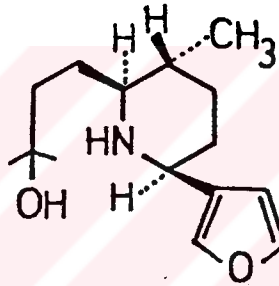
Monoterpen alkaloidleri (ör: Tecostidin), Seskiterpen alkaloidleri (ör: Nupharamin) ve Diterpen alkaloidleri (ör: Atisin) şeklinde üç alt grub halindedirler. [14]



Tecostidin

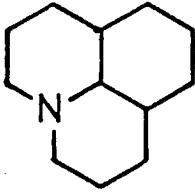


Atisin

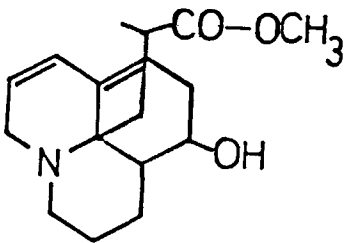


Nupharamin

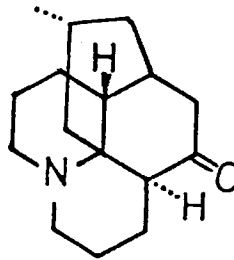
16- Lycopodium Alkaloidleri:



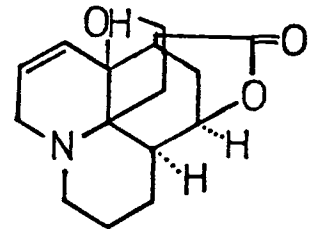
şeklindeki perhidroyulolidin halka yapısını esas iskelet yapı olarak bulunduran bileşiklerdir. Bazı örneklerde bu halka yapısının modifiye olmuş hali bulunmaktadır. (Örnekler: Lyconnotin, Annotin, Lycopodin v.b.)



Lyconnotin



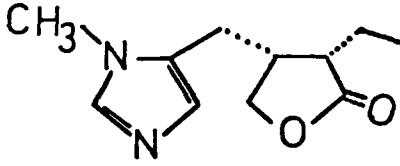
Lycopodin



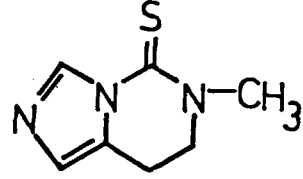
Annotin

17- İmidazol Alkaloidleri:

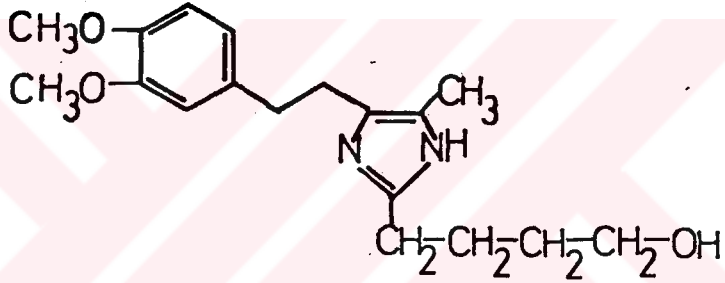
İmidazol halka yapısını bulunduran bu bileşikler genellikle bir başka halka yapısını da ya tek bağla bağlanmış halde veya kondense durumda bulundurlar [15] (Örnekler: (+) Pilocarpin, (+) Zapotidin, Cypholophin v.b.)



(+) Pilocarpin

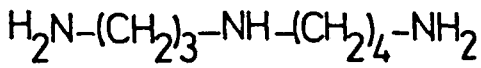


Zapotidin

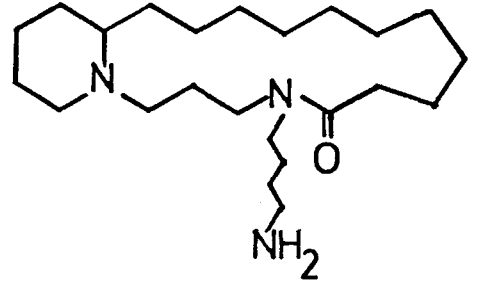


Cypholophin

18- Spermidin, Spermin ve Homospermidin Alkaloidleri:



Spermidin



Oncinotin

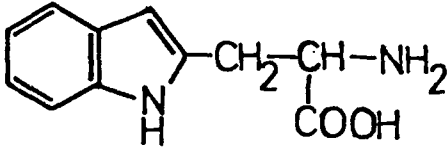
19- İndol Alkaloidleri:

İndol alkaloidleri kimyasal yapıları ile olduğu kadar, farmakolojik etkileriyle de ilgi çeken bir gruptur. Bin kadar çeşidi bilinen indol alkaloidleri eczacılıkta çok kullanılan bileşiklerdir. Yapılarında indol veya izoindol hal-

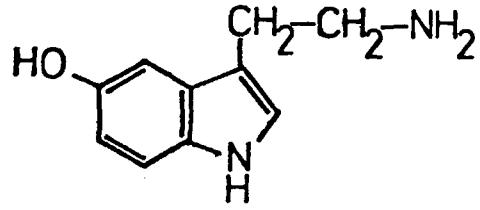
kaları bulunmakta ise de indol halkasını bulunduranları doğal bileşikler olarak daha önemli ve yaygındır. [16]

İndol alkaloidleri taşıdıkları diğer gruplara göre alt gruplara ayrılırlar:

a) İndolaminler: Örneklerinden olan triptofan ve serotonine hayvansal dokuda, örneğin beyin dokusunda ve bazı bitkilerde rastlanılmıştır.

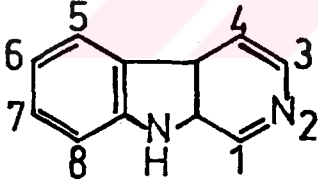


Triptofan

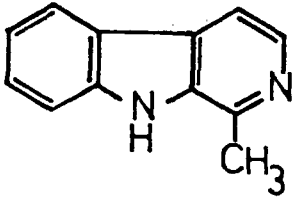


Serotonin

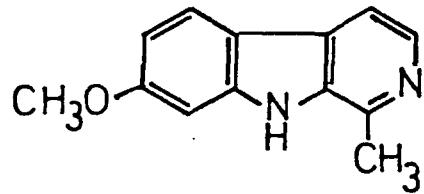
b) Harman Alkaloidleri: Bu grubu alkaloidler indoleye bağlı olarak azotlu ve altı bir halka daha bulunduran β -karbolin yapısındaki bileşiklerdir. Harman, 1-metil- β -karbolindir.

 β -Karbolin

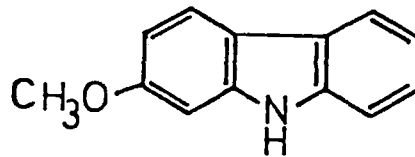
β -karbolin yapısında 3-4 veya 1-2 ve 3-4'teki çifte bağların hidrojenlenmesiyle ve 7. konumda $-\text{CH}_3$ ya da $-\text{OCH}_3$ gruplarının yer almasıyla değişik harman alkaloidleri oluşur. (Örnek: Harmin, Harmalin.)



Harman



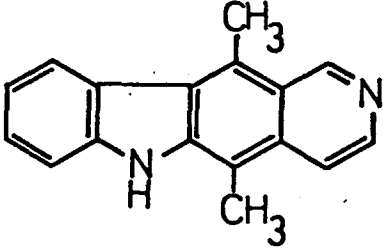
Harmalin



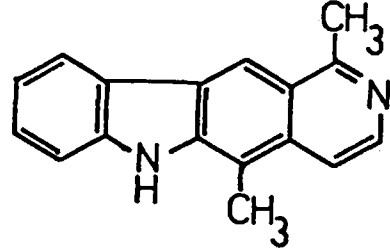
Harmin

c) Elliptisin Alkaloidleri:

Bu grup alkaloidlerin tipik iki örneği, elliptisin ve olivasindir. Bu grup alkaloidlerde indol halkası izokinolin ile kondense olmuş durumdadır.

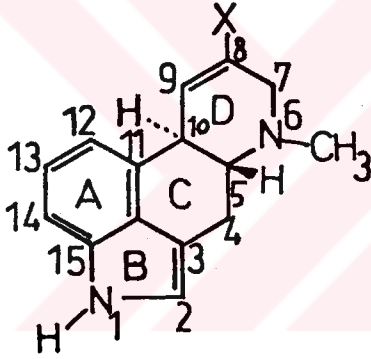


Elliptisin



Olivasin

d) Mutterkorn Alkaloidleri:

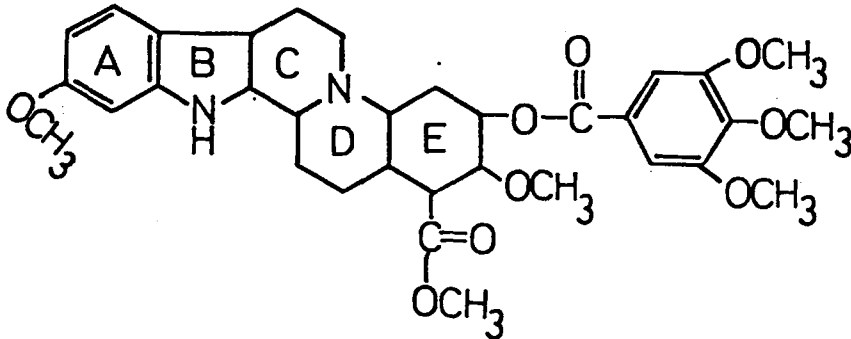


Chanoclavine

Formül yapısında x olarak metil (Ag-roclavin), karboksil (Paspal asidi), amid (Ergin) grubları bulunabilmektedir. Bazı örneklerinde 6 ve 7 numaralı atomlar arasında bağ yoktur. Yani D halkası oluşmamıştır. (Ör: Chanoclavine)

e) Rauwolfia Alkaloidleri:

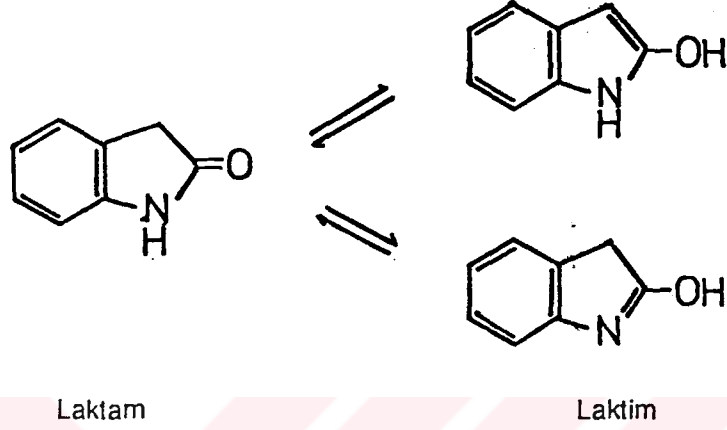
Himalayalarda yetişen bazı bitki türlerinin kökünde bu alkaloidler bulunmaktadır. Bu alkaloidlerden bazıları hipertansiyon kontrolünde, epilepside, kolerada, ateşli hallerde, baş dönmesine karşı kullanılmaktadır. Etken madde rezerpindir.



Rezerpin

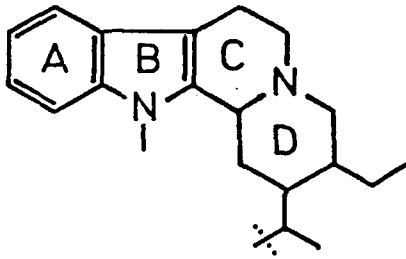
f) Oksindol Alkaloidleri:

İndol halkasına, bir keton grubu katılmasıyla oluşan halka sistemini taşıyan alkaloidler bu gruba girer. Oksindol halkasının iki tautomeri vardır:

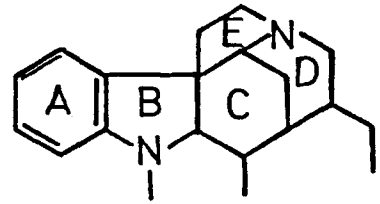


g) Monoterpenoid Alkaloidleri:

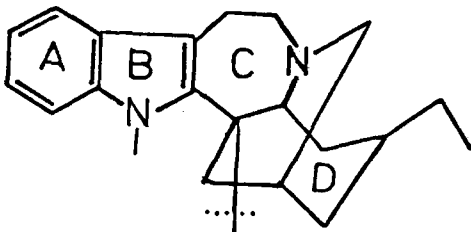
Bazı örneklerinde dört halka, çoğunluk örneklerde ise beş halka vardır. Yohimban, Strychnos, İboga ve Aspidosperma iskelet yapısında bileşiklerdir.



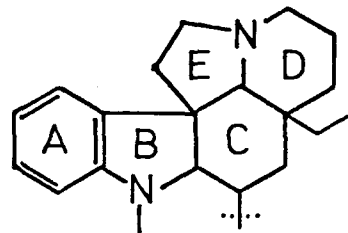
Yahimban



Strychnos iskeleti



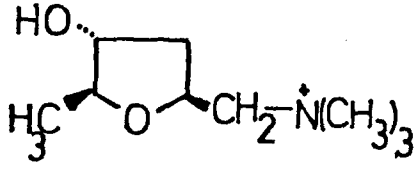
İboga İskeleti



Aspidosperma iskeleti

Bazı strychnos iskeleti bulunduran alkaloidlerde E halkası bulunmamaktadır. Bu grup alkaloidler farmakolojik olarak çok etkili maddelerdir. Çok az miktarlarda bile sinir sistemi, omurilik ve kan dolaşımında, solunum sisteminde etkilidirler.

20- Muscarin Alkaloidleri:



(+) Muscarin

Tetrahidrofuran halka yapısını bulunduran bu alkaloid çeşidi, mantarların bulundurduğu tesirli maddelerden biridir ve eser miktarda bulunmaktadır.

1.4. ALKALOİDLERLE İLGİLİ OLARAK

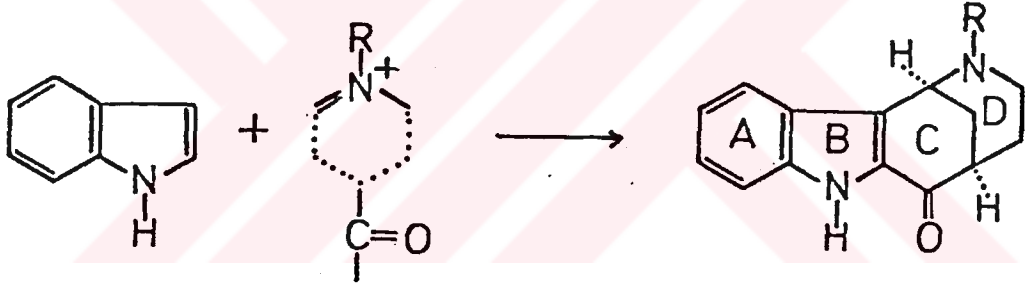
SON YILLARDA YAPILAN ÇALIŞMALAR

Yukarıda ifade edildiği gibi alkaloidlerin çeşitli tesirlerinden yararlanma çalışmaları insanlığın ilk yıllarından itibaren yapılagelmiştir. Yapıları bilinmeden çeşitli bitkilerde çeşitli etkileriyle farkedilen alkaloidler çeşitli amaçlarla kullanılmıştır. Daha sonraki yıllarda bitkilerin hangi kısımlarında buldukları ve bitki yapısında beraberce buldukları diğer bileşiklerden (terpen, hidrokarbon v.s.) nasıl ayrılacakları hakkında çalışmalar yapılmıştır. Uzun bir zaman alkaloid elde edilmişinde genel olarak bitkisel kaynağa, biraz da hayvansal kaynağa bağlı kalınmıştır. Bu kaynaklardan alkaloid elde edilmesi fevkalâde güç ve yorucu iştir. Zira kaynaklarda bulunan alkaloidler hem çok az miktarda bulunmakta ve hem de beraberinde bulunduğu diğer maddelerden saflaştırılması zor olmaktadır. Oysa ki alkaloidin saf olarak elde edilebilmeleri kullanılma yerlerinde dozaj ayarlamaları bakımından önemlidir. Ayrıca yapılarının aydınlatılması çalışmalarında da saf örnekleri gereklidir.

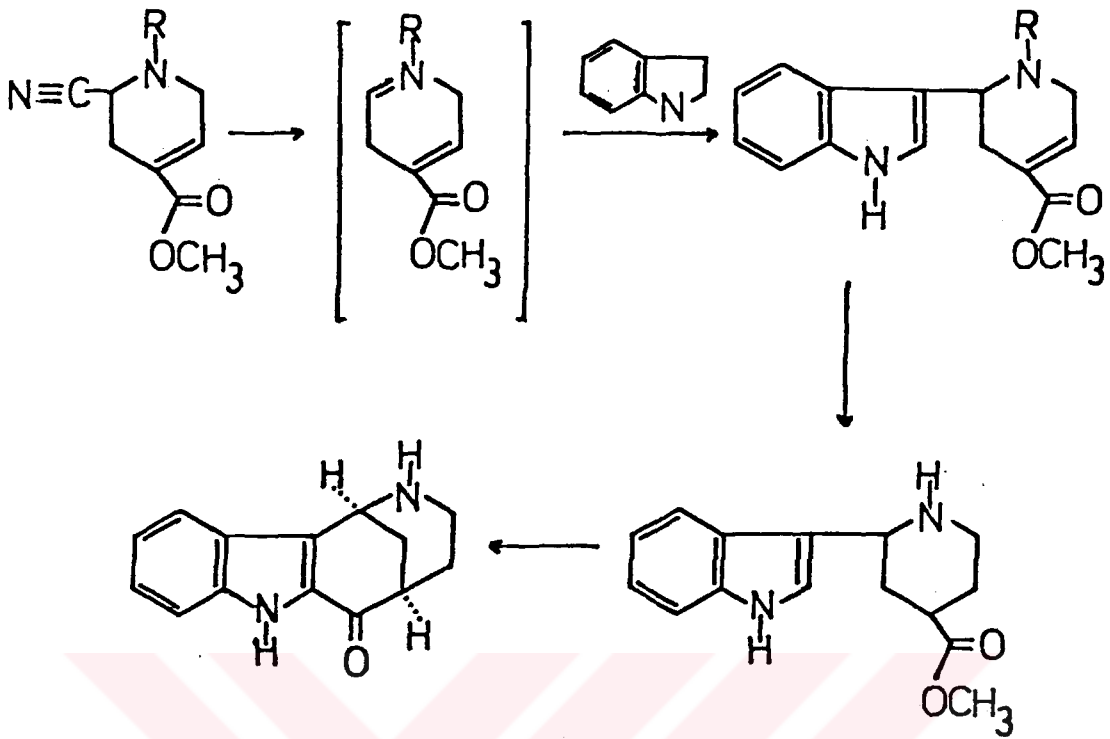
Son yıllarda alkaloidlerin saf olarak ve gerekli miktarlarda sentezi laboratuvarında gerçekleştirilmeye başlanmıştır. Bir alkaloidin basit bir başlangıç maddesinden itibaren sentezi "total sentez" olarak tanımlanmaktadır. Literatürde yer almış total sentezlerden bazıları: Eugster ve arkadaşları, 5-Dimetilaminometil-2, 3-dihidro-2-metil-3-oksufuran maddesinden başlayarak (7) muscarin örneklerini sentez etmişlerdir. [17-18] Uskokoviç, Grethe ve arkadaşları meroquinen maddesinden çıkarak Kinkona alkaloid örneklerini elde etmişlerdir. [19] Indol ve o-toluidinden başlanarak fruticosonine sentez edilmiştir. [20] Dolby ve arkadaşları cephalotaxine'yi rasemik formda elde etmişlerdir. [21] Kametani ve arkadaşları ile

Orito ve arkadaşları Benz [d] - indenol [1, 2-b] azeşines maddesini elde etmişlerdir.^[22] 1978'de Corey, metiltiometileter maddesinden başlayarak rasemik maytansinoidin total sentezini yapmışlardır.^[23] Aynı zamanda Meyers değişik bir yoldan aynı maddeyi elde etmiştir.^[24] Schöpf ve arkadaşları aynı alkaloidi daha başka yoldan, daha iyi bir verimle elde etmişlerdir.^[25] Kato ve arkadaşları tropolon maddesini kullanarak acetamino colchicine'ni elde etmişlerdir.^[26] Evans ve arkadaşları da rasemik colchicine'yi sentez etmişlerdir.^[27] (7) Pancracine'nin total sentezi Larry E. Overman ve Jaechal Shim tarafından yapılmıştır.^[28]

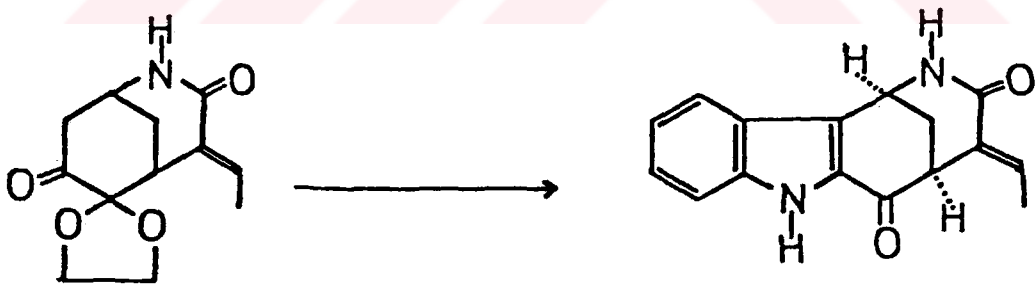
İndol alkaloidleri ile ilgili olarak birçok total sentez çalışması yapılmıştır. Bu grup çalışmalarda başarılması gereken iki adım, D halkasının ve E halkasının oluşturulmalarıdır. D halkasının oluşturulmasına ait ve literatürde yer alan birçok sentez aşağıdaki şekilde gösterilebilir:



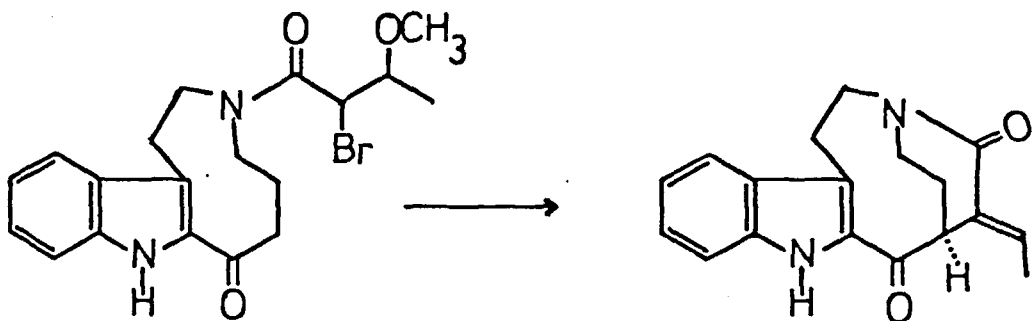
Yukarıda görüldüğü gibi C ve D halkaları indol halkasına piridin veya piperidin ile bir imenyum iyonunun saldırısı ile oluşmaktadır. Buna örnek olarak (+) -20-Desetil-4-demetil desicarpidonun sentezine ait aşağıdaki reaksiyon şemasını yazabiliriz.^[29]



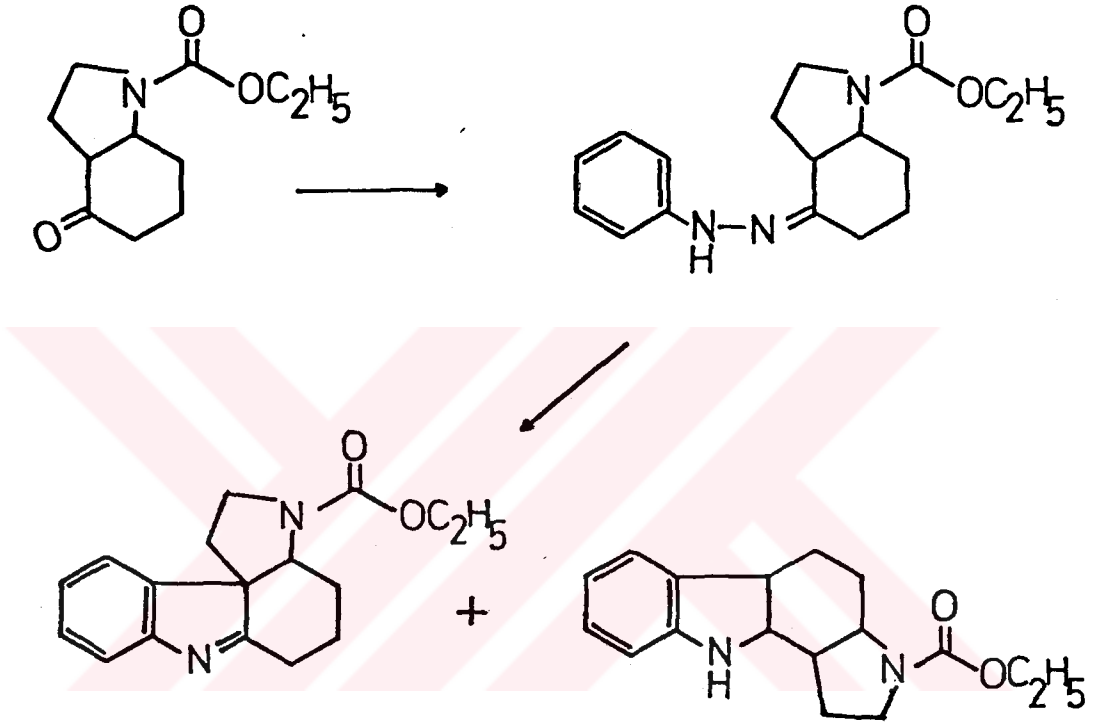
D- halkasının oluşturulmasında H.J.Teuber ve C.Tsaklakidis'in uyguladıkları yöntem ise Fischer-Indol sentezidir. Adı geçen araştırmacılar ikili bir halka yapısının indol ile kondensasyonunu başarmışlardır.



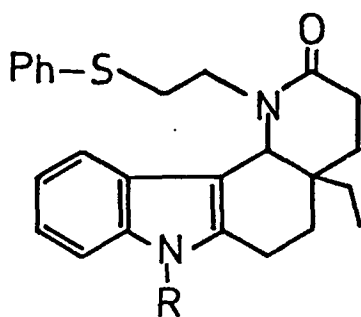
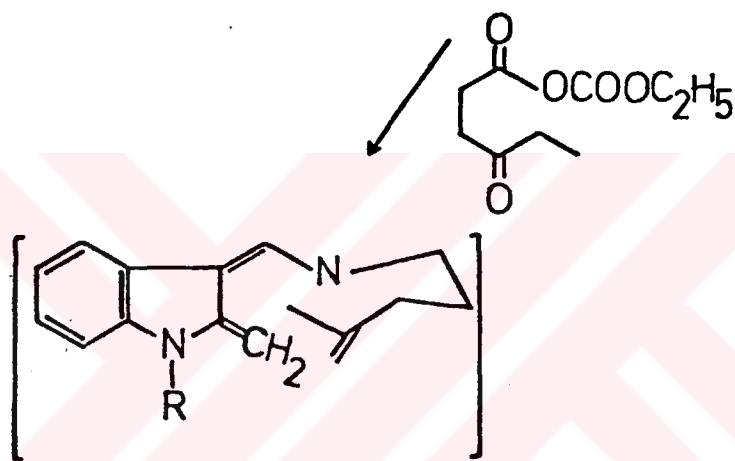
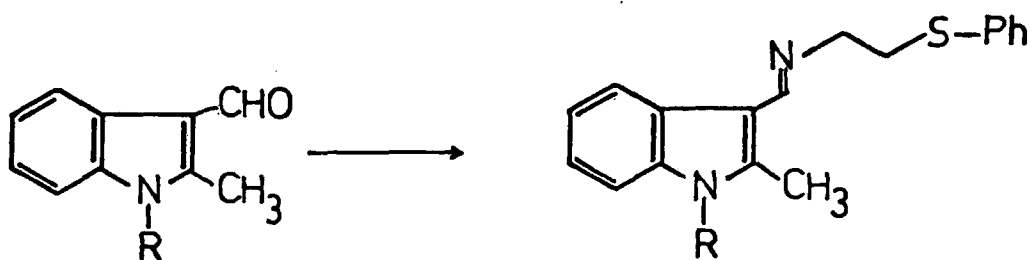
J.Harley ve Mason da intramoleküler halkalaşma ile dörtlü bir halka sistemini oluşturmuşlardır.



Dört halkalı indoleninlerin H.Fritz ve G.Rubach tarafından sentezinde halka kapanmasıyla indol halka yapısı da ortaya çıkmaktadır.^[30] Oxoperhidroindol bileşiğinin fenil hidrazonu oluşturulup, bu hidrazon asetik asit ile ısıtılarak Fischer-Indol sentezine göre Indolenin yanında %7-9 verimle indol bileşiği olarak asıl ürün ele geçiyor.

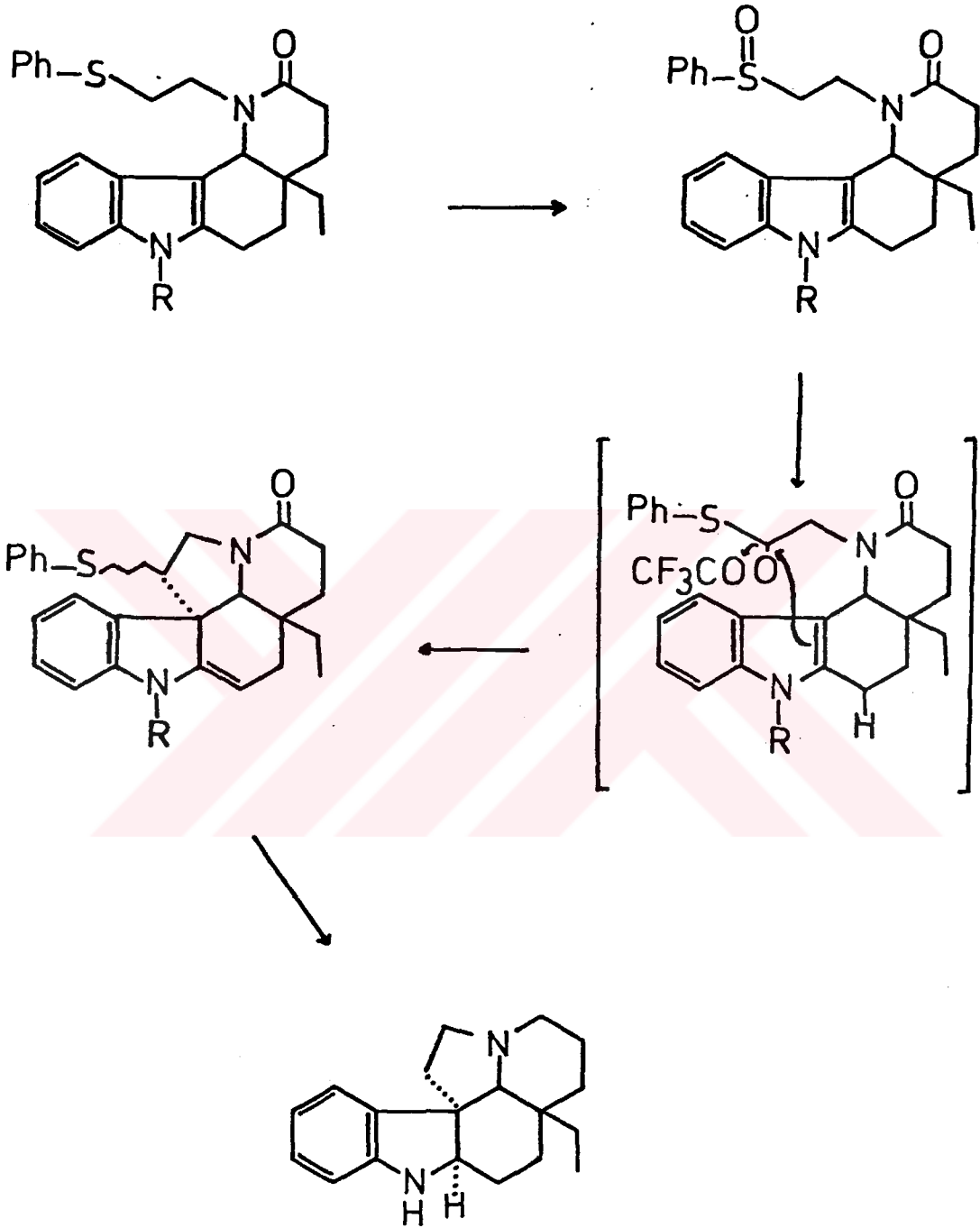


Aspidospermidinlerin sentezinde T.Gallagher ve P.Magnus tarafından E halkasının oluşumu sağlanmıştır.^[31] Bu sentezin başlangıç maddesi 3-formil-2-metil indol'dür. Bu bileşiğin 2-feniltioetilamin ile kondensasyon sonucu verdiği ürünün karışık anhidrit ile reaksiyonundan dört halkalı tetrahidrokarbazol bileşiğini elde edip, bunun CH_2Cl_2 / NaHCO_3 ortamında m-klorbenzoik asit ile reaksiyonu sonucu sulfoksid bileşiği ve sulfoksid bileşiğinin TFAA ile 0°C da reaksiyonundan isole edilemeyen bir ara ürün üzerinden klorbenzenli ortamda halka kapanması ile E halkası oluşturulmuştur.



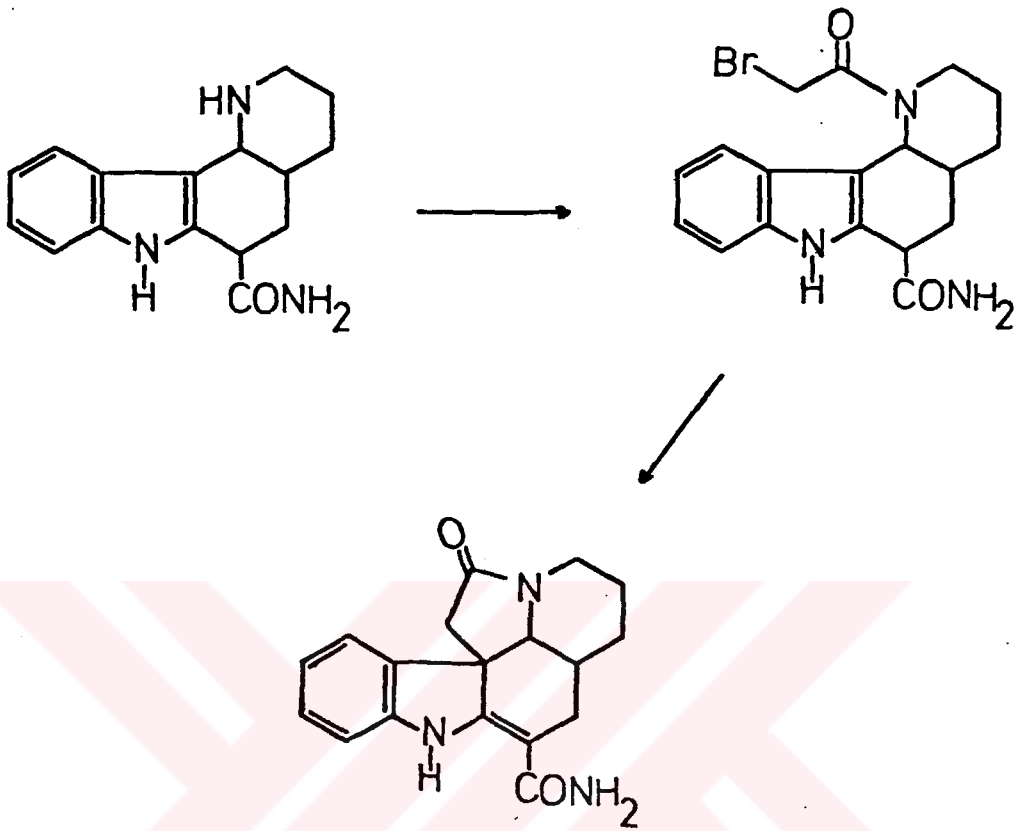
Ph = Fenil

R = $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$

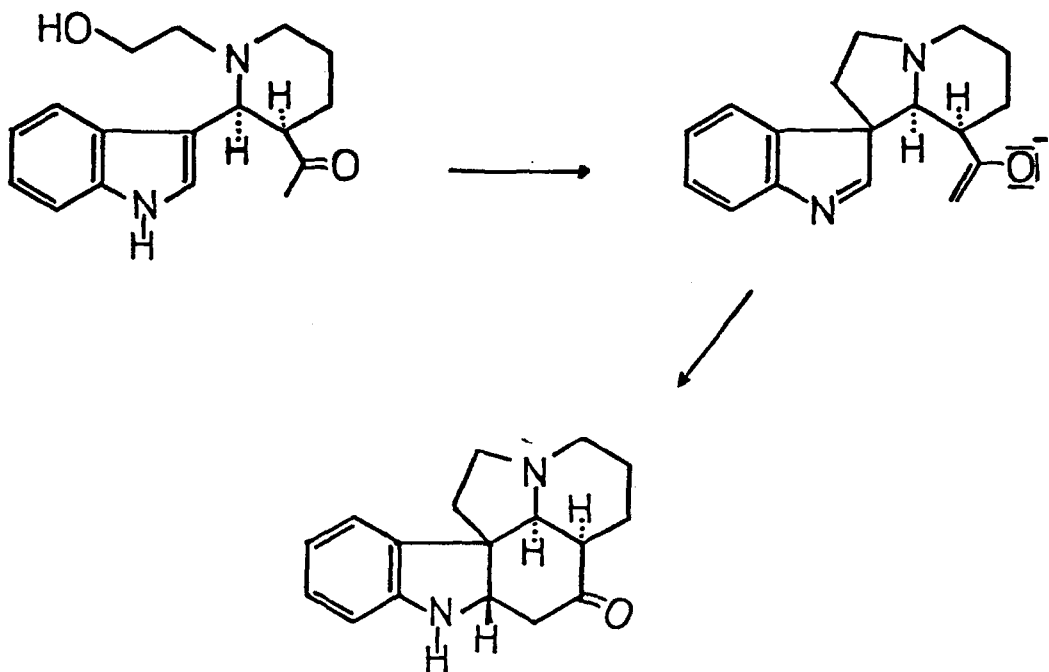


(7) Aspidospermidin

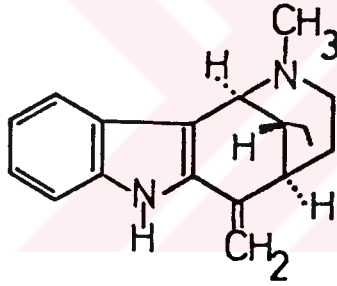
Dört halkalı bir tetrahidrokarbazol bileşiğinden P.Potier ve arkadaşlarının çalışmaları sonunda beşinci halkanın oluşması aşağıdaki şemaya göre mümkün olmuştur.



M.Natsume tarafından da iki adımda iki halka kapanması şeklinde bir reaksiyon ile D ve E halkaları birbiri arasına oluşturulmuştur.^[32]



II. ARAŞTIRMANIN AMACI



Alkaloidlerle ilgili olarak son yıllarda yapılan çalışmalara paralel olarak, biz de bu çalışmamızda, (7) Uleinin, total sentezini gerçekleştirmeyi amaçladık. Yaptığımız literatür araştırması sonucu, sözkonusu alkaloidin, total sentezi ile ilgili olarak, literatürde, hiç bir çalışma yer almamıştır. Biz de bu çalışmamızda günümüze kadar, total sentezi hakkında hiç bir çalışma yapılmamış olan (7) Uleinin total sentezini gerçekleştirmeyi amaçladık. Bu amaçla, 4-Etilsikloheksanonun, fenilhidrazinhidroklorürle, reaksiyonun-

dan Fischer-Indol sentezine göre 3-Etil-1,2,3,4- tetrahidrokarbazol, 3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol'un periyodik asit ile oksidasyonundan, 3-Etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol elde edilmesi ve okso grubunun Witting reaksiyonu ile metiliden grubuna dönüştürülmesi düşünülmüştür. Daha sonra 3-Etil-1-metiliden-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol bileşiğinin DDQ ile (2,3-Dikloro-5,6-Disiyano-1,4-Benzokinon) oksidasyonundan, 3-Etil-1-metiliden-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol bileşiği elde edilerek, burada oluşturulacak oksim yapısı üzerinden asetillendirme, indirgeme ve nihayet halka kapanması ile dördüncü halkanın oluşturulması planlanmıştır. Total sentezin gerçekleştirilmesi, uzun zamana ihtiyaç gösterdiğinden yüksek Lisans çalışması olarak, uzun zamana ihtiyaç gösterecektir. Yüksek lisans çalışması olarak, zamanımızın sınırlı süresinde, sentezlerini gerçekleştirebildiğimiz, bu bölümü "(7) Uleinin Total Sentezine Giriş"

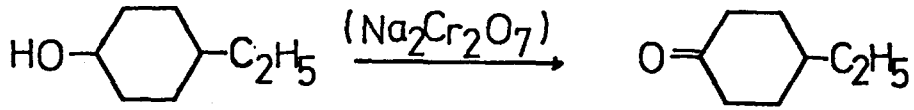
başığı ile ifade etmiş bulunuyoruz.

Yukarıda formül yapısı gösterilen (7) Ulein günümüzde, Ebur Neum bitkisinden ekstrakte edilerek kazanılmaktadır. Formül yapısını açıklama çalışmaları da bu şekilde kazanılan ürün üzerinde yürütülmüştür. (7) Ulein, kalp atışları düzenleyicisi olarak ilaçlara katılmaktadır. Uygulamada böyle önemli bir yeri olan, bu alkaloidin, total sentez ile kazanılması, uygulamada sağlayacağı kolaylıklar bakımından, iyi bir sonuç olacaktır.



III. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

(7) Ulein'in total sentezi için, başlangıç maddesi olarak 4-Etilsikloheksanon ve fenilhidrazinhidroklorür maddeleri alındı. 4-Etilsikloheksanon, literatürde yer alan bir maddedir. 4-Etilsikloheksanolun sodyumbikromat ile asetik asitli ortamda oksidasyonu sonucu elde edilmektedir. 4-Etilsikloheksanonun kendisi, 4-Etilsikloheksanole göre pahalı bir madde olduğu için, biz de çalışmamızda önce, 4-Etilsikloheksanon maddesini sentezlemeyi düşündük. 4-Etilsikloheksanonun elde edilişi bulgular kısmında verilmiştir.

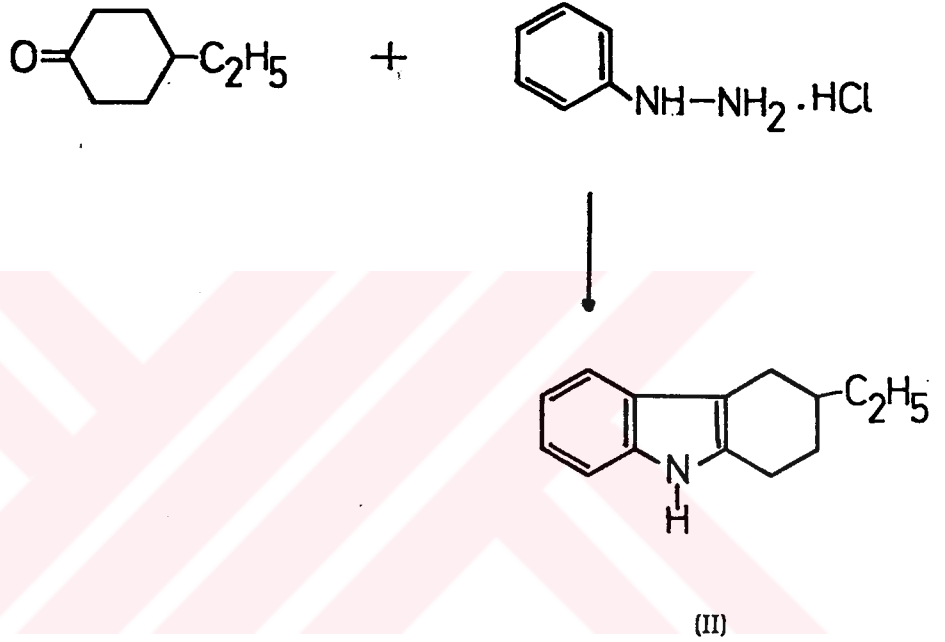


(1)

Bilindiği gibi, kimyasal reaksiyonları belirleyen en önemli etkenler; sıcaklık, zaman, konsantrasyon, kullanılan çözücü ve reaksiyona giren maddelerin yapısıdır. Çalışmamızda her bir reaksiyon için bu etkenler gözönüne alınmış ve uygun reaksiyon şartları bulunmaya çalışılmıştır. Reaksiyonların gidişi ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir. Çeşitli çözücüler denenerek, zaman, sıcaklık ayarlamaları yapılmış ve sonuca ulaşılmıştır.

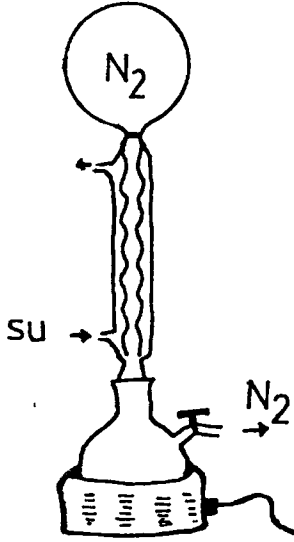
3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol eldesi:

4-Etilsikloheksanon maddesi elde edildikten sonra, ikinci basamakta, 4-Etilsikloheksanonun, fenilhidrazinhidroklorür ile reaksiyonundan Fischer-Indol sentezine göre 3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol bileşiği elde edildi.



Bu ürünün, elde edilmesi için, 4-Etilsikloheksanon ve fenilhidrazinhidroklorürün etanoldeki çözeltisinin, geri soğutucu ile azot atmosferi altında kaynatılmasında,değişik zaman aralıklarında, deneme çalışmaları yapıldı. Reaksiyonun gidişi, ince tabaka kromatografisi ile takib edildi ve en uygun zaman aralığı bulundu. Böylece, geri soğutucu ve azot atmosferi altında, üç saat kaynatma ile en iyi sonuç elde edildi.

Burada kaynatma işleminin azot atmosferi altında yapılmasının nedeni, sıcakta ve ortamda hava bulunması takdirinde, tetrahidrokarbazollerin yanında, karbazoleninlerin de oluşmasıdır. Ayrıca çifte bağlara komşu karbon atomlarının oksitlenerek, peroksitleri oluşturması da, azot atmosferinin kullanılma sebeplerindendir. Bilindiği gibi azot atmosferi altında gerçekleştirilen çalışmalarda, reaksiyon düzeneği bir azot gazı tübüne bağlanmalı ve reaksiyon süresince azot gazı geçirilmelidir. Biz bu reaksiyonun gerçekleştirilmesinde değişik bir uygulama yaptık ve daha az azot gazı ile çalışarak neticeye ulaştık



Bunun için yandaki reaksiyon düzeneğinde, gerisoğutucunun üst ucuna, azot ile doldurulmuş lastik balon tespit edildi. Daha sonra alt çıkış musluğundan içerinin havası tamamıyla boşaltıldı. Daha sonra kaynatma işlemine başlandı. Sızdırmaz reaksiyon düzeneğinde kaynatma işlemi sürdürüldü ve reaksiyon gerçekleştirildi.

Elde edilen ürünün, İnce Tabaka Kromatografisine bakıldı.

Saf bir madde olduğu anlaşılan ürünün, elementel analiz, IR ve NMR spektrumları alındı.

3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol'un IR ve NMR Spektrumlarını, (Sayfa 3f):

IR Spektrumu: Potasyum bromür'de (100 mg KBr + 2 mg örnek) disk halinde basılan maddenin, Shimadzu 435 V-04 model ile alındı. Spektrumun fonksiyonel grup bölgesinde ν , 3400, 3100, 2900, 1590-1480-1380-1330'da tipik şiddetli pikler ile 1700 cm^{-1} 'de zayıf bir pik olduğu görülmektedir. Karbonile ait olduğu düşünülebilecek, 1700 cm^{-1} 'deki pikin şiddetinin çok düşük olması, çıkış maddesinden kalan safsızlıkla açıklanabilir.

Karakteristik piklerden 3400 cm^{-1} 'deki çok şiddetli ve keskin pik, N-H grubunun mevcudiyetini, tereddütsüz göstermektedir. 3100 cm^{-1} aromatik C-H ve 2900 cm^{-1} alifatik C-H gerilmesine ait pikler olup, maddemizde hem aromatik halka hem de alifatik grub vermektedir. Yine 1590-1330 arasındaki 4 pik ise aromatik halka için karakteristiktir.

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu: Varian 60 MHz ile CDCl_3 çözeltisi içinde, Frankfurt Goethe Üniversitesinde çekilen spektrumda, $\delta = 1-1.5, 2.10 - 3.30, 7-8$ ve 11.20 ppm'lerde pikler görülmüştür.

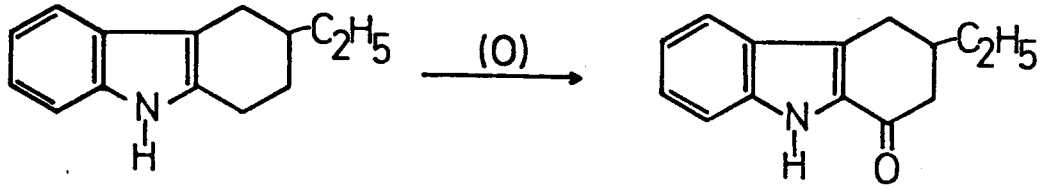
$\delta = 1$ ppm'de etil grubundaki ($-\text{CH}_3$), üç yarımla gösteren pik vermiştir.
 $\delta = 1.5$ ppm'de etil grubundaki ($-\text{CH}_2$), sekiz yarımla gösteren pik vermiştir.
 $\delta = 2.10-3.30$ ppm arasında sırası ile etil grubunun bağlı olduğu halkadaki

(-CH₂, -CH, -CH₂)'ler görülmektedir. $\delta = 7-8$ ppm arasında aromatik halkaya ait pikteki yarılmalar ve integrasyon şiddetleri ve bunların oranları, aromatik halkaya elektronegatif atom olan azotun bağlılığını ve halkada da, dört tane proton olduğunu göstermektedir. Bunların muhtemel şiddetleri de 2:1:1 oranında görülmektedir ve formülümüzle uyushmaktadır. $\delta = 11,20$ ppm'de ise (-NH) grubunun piki görülmektedir.

Böylece IR ve NMR spektrumlarından, bileşiminin öngörülen formüle uygun olduğu görülmektedir.

3-Etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol eldesi:

Daha önce anlatıldığı gibi 3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol bileşiği, elde edildikten sonra, III. basamağa geçildi. Üçüncü basamakta oksidasyon için periyodik asit kullanılmıştır. Periyodik asitin, metanol + su karışımı içerisinde çözülmesiyle elde edilen karışıma, 3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol'un metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Bu esnada buz banyosu ile soğutma yaparak, sıcaklığın 0°C'yi geçmemesi sağlandı. Oda sıcaklığında iki saat karıştırıldı. Elde edilen ürün soğuk su ve metanolle yıkandı. Metanolden kristallendirildi.



(III)

Bu maddenin de İnce Tabaka Kromatografisine bakıldı. IR ve NMR spektrumları alındı. Elementel analizi yapıldı.

3-Etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol'un IR ve NMR Spektrumları (Sayfa 32):

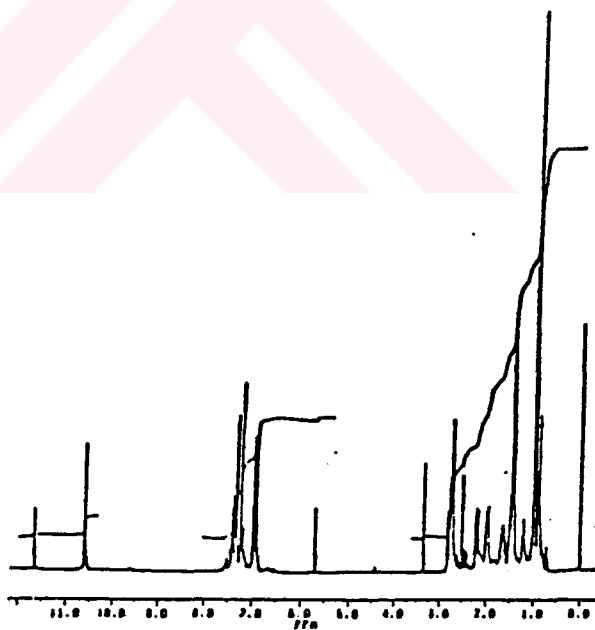
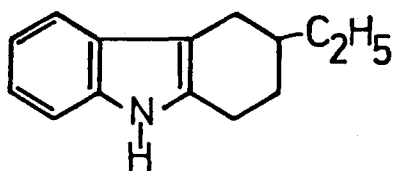
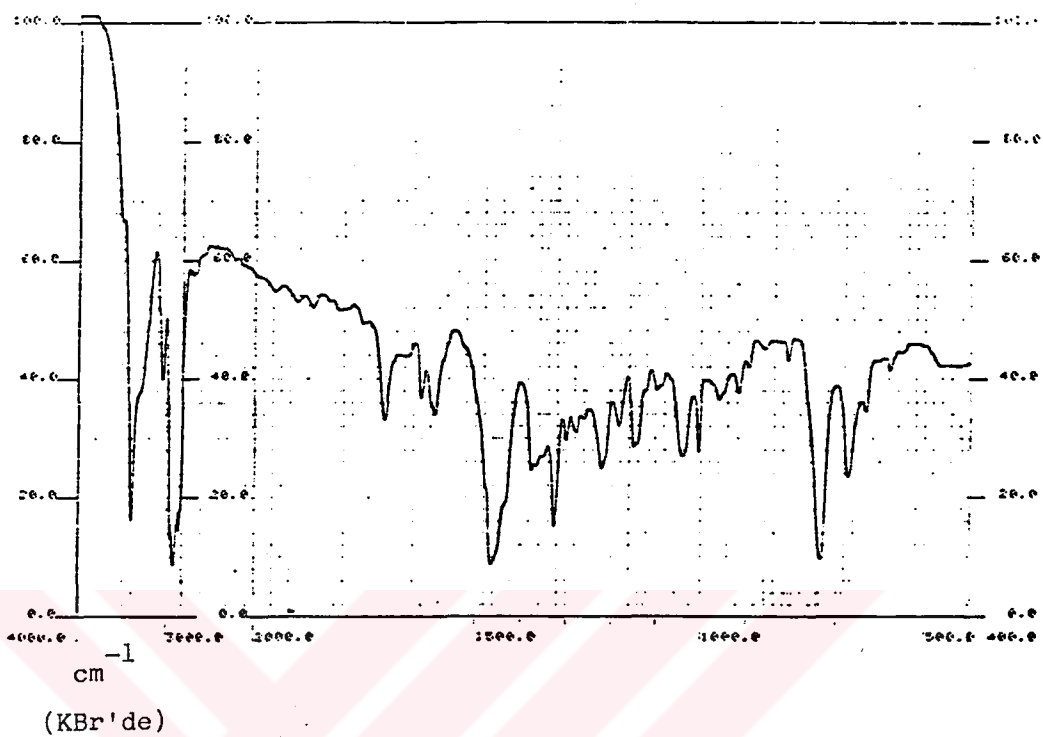
IR Spektrumu: KBr'de (100 mg KBr + 2mg örnek) disk halinde basılan maddenin, Shimatzu 435V-04 model ile IR spekturumu alındı. Fonksiyonel grub bölgesinde ν , 3250, 3000, 2900, 1660, 1540-1480-1380-1330 cm⁻¹ 'de çok şiddetli ve keskin pik (>C=O) karbonil grubuna aittir.

3250 cm^{-1} 'de ise, N-H grubuna ait keskin pik vardır. Alifatik C-H gerilmesi 2900 cm^{-1} 'de, aromatik C-H gerilmesi ise 2900 cm^{-1} 'de görülmekte ve bu durum maddemizde aromatik halka ile alifatik grupların varlığını göstermektedir. 1540-1330 cm^{-1} arasında görülen 4 pik, aromatik halkaya aittir.

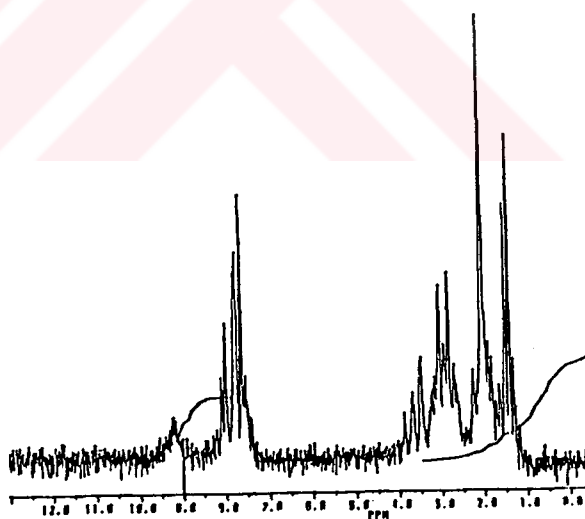
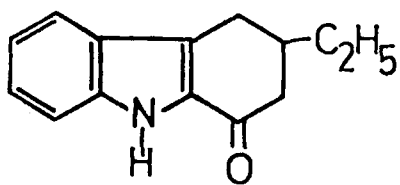
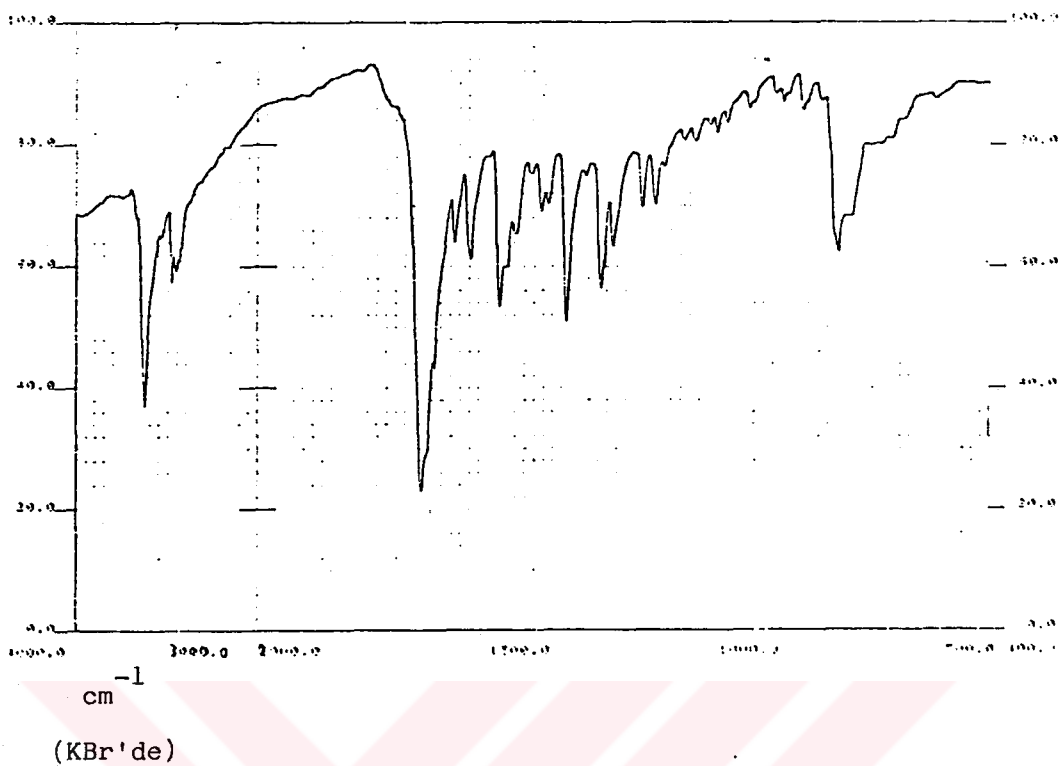
$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu: Bruker 80 AC MHz FT, ile CDCl_3 çözeltisi içinde, Ankara Orta Doğu Teknik Üniversitesinde çekilen spektrumda $\delta = 1.50 - 2$, 2- 3.80, 7 - 8.10, 9.50 ppm'lerde pikler görülmektedir.

Etil grubundaki ($-\text{CH}_3$), $\delta = 1.40$ ppm'de üç yarıma gösteren pik vermiştir. $\delta = 2$ ppm'de ise etil grubundaki ($-\text{CH}_2$) 8 yarıma göstermiş ve $\delta = 3-3.80$ ppm arasında sıra ile etil grubunun bağlı olduğu halkadaki ($-\text{CH}_2$, $-\text{CH}$, $-\text{CH}_2$)'ler pik vermiştir. $\delta = 7-8.10$ ppm arasındaki pik, aromatik halkaya aittir. İntegrasyon şiddetleri, bunların oranları ve yarılmalar, aromatik halkaya elektronegatif atom olan azotun bağlılığını ve halkada bulunan dört protonu gösterir. İntegrasyon şiddetleri 2:1:1 oranındadır. $\delta = 0.50$ ppm'de ise ($-\text{NH}$) grubu görülmektedir.

Bu verilere göre, maddenin bizim öngördüğümüz yapıda olduğu anlaşılmaktadır.



(CDCl₃ 'de)



(CDCl₃ 'de)

IV- BULGULAR

Kullanılan Madde ve Cihazlar:

Çalışmalarımızda kullanılan kimyasal maddeler, Merk, Fluka, Sigma gibi firmaların analitik saflıkta maddeleri olup; benzen, alkol gibi çözücüler ise laboratuvarında saflaştırılarak kullanılmıştır.

Takdim edilen bileşiklerin karbon, hidrojen, azot ve oksijen gibi elementel analizleri, "Johann Wolfgang Goethe-Universitesinde (Frankfurt'ta), ¹H-NMR spektrumları ise"Ankara'da Orta Doğu Teknik Üniversitesi ve Johann Wolfgang Goethe-Üniversitesinde, IR spektrumları da fakültemiz kimya bölümünde alınmıştır. Spektroskopik bulgular aşağıda firma, model ve seri numaraları verilmiş cihazlarda gerçekleştirilmiştir.

IR : Shimadzu 435 V-04

¹H-NMR : Varian 60 MHz ve Bruker 80 AC MHz FT, Standart
TMS δ = ppm.

EN : BÜCHI-510

4-Etilsikloheksanon (I): 59,6 (0,2 mol) sodyumbikromat ısıtılarak 100 ml. asetik asit içerisinde çözüldü ve 15°C ye kadar soğutuldu. Bu çözeltiye 30 ml. benzen içerisinde çözülmüş 51,28 g. (0,41 mol) 4-Etilsikloheksanol damla damla katıldı. Bu esnada buz banyosunda soğutma uygulandı. Katma işlemi süresince karışım sıcaklığının 60°C nin üzerine çıkmamasına dikkat edildi. Katma işlemi bittikten sonra yarım saat süre ile 60°C civarında beklendi. Bu esnada çözeltinin rengi oluşan Cr⁺³ tuzu dolayısıyla, yeşile döndü. Yeşil renkli çözelti 200 ml su ile seyreltildi. Organik faz CH₂Cl₂ ile çalkalana-

rak alındı. CH_2Cl_2 'li faz susuz MgSO_4 ile kurutuldu. CH_2Cl_2 uzaklaştırıldıktan sonra ürün vakumda destile edildi. $\text{Kn}=115^\circ\text{C} / 10 \text{ mmHg}$. (192 - 194 $^\circ\text{C}/760 \text{ mm Hg}$. Aldrich Katalog No: 12938-0)

3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol (II): 5g. (39.6 mmol) 4-Etilsikloheksanonun 20 ml. etanoldeki çözeltisi ile 5,72 gr (39,6 mmol) fenilhidrazin-hidroklorürün etanoldeki çözeltisi karıştırıldı. Azot atmosferinde ve geri soğutucu altında üç saat kaynatıldı. Etanol rotavaporda atıldı. Kalıntı benzenle çözündürüldü ve benzenli çözelti Al_2O_3 ile doldurulmuş kolon kromatografisinden geçirildi. (Koşturucu benzen). Daha sonra benzen rotavapor da atıldı. Ürünün az bir kısmı analiz için etanolden kristallendirildi. $\text{En} = 59^\circ$, Verim 6,1 g. (Teorinin %78'i).

IR (KBr) cm^{-1} : 3400 (N-H), 3100 (Ar. C-H), 2900 (Alif. C-H),
1590-1330 (Aromatik halka iskelet titreşimi)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1-1,5 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2,10-3,30 (Doymuş halkadaki $-\text{CH}_2$ 'ler), 7-8 (Aromatik halka), 11,20 (-NH).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}$ (199,29)

	C	H	N
Hesaplanan	84,37	8,59	7,02
Bulunan	84,62	8,32	6,98

3-Etil-1-okso-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol (III) : 5.92 g. (26 mmol) periyodik asit 20 ml su+ 30 ml metanol içinde çözündürüldü ve 0°C 'ye kadar soğutuldu. Bu çözeltiliye yavaş yavaş ve damla damla olarak 5 g (25mmol) 3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol'un 20 ml metanoldeki çözeltisi katıldı. Bu ilave esnasında sıcaklığın 0°C civarında kalması sağlanır. Daha sonra iki saat süre ile oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan çökelti süzülerek alındı. Su ile, daha sonra soğuk metanolla yıkandı. Metanolden kristallendirildi. $\text{En} = 151-152^\circ\text{C}$, Verim 4,2 g. (Teorinin %79'u).

IR (KBr) cm^{-1} : 3250 (N-H), 3000 (Ar. C-H), 2900 (Alif.C-H),
1540-1330 (Aromatik halka iskelet titreşimi).
1660 (Karbonil Grubu)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 1,40-2 ($-\text{CH}_2 - \text{CH}_3$), 3-3,80 (Doymuş halkadaki $-\text{CH}_2$ 'ler), 7-8,10 (Aromatik halka), 9,50 (-NH).

$C_{14}H_{15}NO$ (213,27)

	C	H	N
Hesaplanan	78,84	7,08	6,56
Bulunan	78,69	6,92	6,56

V- TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda (7) Uleinin, total sentezi için giriş basamağını teşkil edecek, iki basamak gerçekleştirildi.

Biz literatürde yer alan 4-Etilsikloheksanon maddesinden başlayarak, deneysel çalışmalar kısmında geçen, ikinci basamağı gerçekleştirdik. Burada 4-Etilsikloheksanona, fenilhidrazinhidroklorürün etkisi ile, (Fischer Indol reaksiyonu), halka kapanması sonucu, 3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazolu elde ettik. Sonuçların incelenmesinde akla gelecek, husus, reaksiyonun ikinci kademesinde oluştuğunu ileri sürdüğümüz, 3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol bileşiğinin, halka kapanması olmayan, fenilhidrazon yapısında bir bileşik olmayıp, II nolu formülde gösterdiğimiz formül yapısında olduğunu, elementel analiz, sonucu, bize kesin olarak göstermektedir. Zira IR ve NMR verilerinde fenilhidrazon türevi, ya da karbazol yapısı için yakın veriler elde edilir ve tartışmaya açık olabilir. Ancak 3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol yapısında tek azot atomu olduğu halde, fenilhidrazon yapısı düşünüldüğü takdirde iki azot atomu olacaktır. Bu da elementel analiz sonucu elde edilen bilgilerde, değişiklik olması gerektiğini gösterir. Yani yapıda bulunan azot yüzdeleri farklı olacak ve fenilhidrazon yapısındaki azot yüzdesi II nolu bileşikteki azot yüzdesinden fazla çıkacaktır. Bu da bizi maddenin fenilhidrazon olmadığı fikrine götürür.

Daha sonra yapılan üçüncü basamakta ise, halka kapanması sonucu elde edilen 3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol bileşiğinin periyodik asit ile oksidasyonu gerçekleştirildi. Formül yapısında görüldüğü üzere oksitleme reaksiyonu, 3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol bileşiğinin, 1 nolu karbon atomu üzerinde gerçekleştirilmiştir. Kullanılan oksidasyon araçlarının etkinliğine göre, çeşitli oksidasyon reaksiyonlarının oluşabileceği bilinmektedir. Biz çalışmamızda, periyodik asit kullanarak amacımıza ulaştık.

Böylece elde edilen 3-Etil-1-oxo-1,2,3,4-tetra hidrokarbazol bileşiminin yapısı da yine çekilen çeşitli spektrumlar ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır.

Çalışmalarımızın devamı bu madde üzerinden yürüyecektir. Bu araştırmanın amacında belirtildiği gibi, 3-Etil-1-oxo-1,2,3,-tetrahidrokarbazol bileşiği üzerinde, dördüncü halkanın oluşturulması ile Ulein Sentezinin gerçekleştirilmesi düşünülmektedir.



VI- KAYNAKLAR

- [1] Ullmanns Encyklopadie der technischen Chemie, Cilt 7, Sayfa 145-149.
- [2] Prof.Dr.Metin Tanker, Prof.Dr.Nevin Tanker: Farmakognozi. Ankara Ün. Yayınları, No: 65.
- [3] H.Rapoport, N.Naumann, E.R.Bissel, R.M.Bonner: The Preparation of Some Dihydro Ketones in the Morphine series By oppenauer oxidation. J.Org. Chem. (1950), 115, 1103.
- [4] L.B.Bull, C.C.J. Culvenor, A.T.Dick: The Pyrrolizidine Alkaloids. Nort Holland Publishing Co., Amsterdam, 1968.
- [5] R.Kojima, S.Fukushima, A.Ueno, Y.Saiki: Antitumor Activity of Leguminosae Plants Constituents I. Antitumor Activity of Constituents of Sophora subprostrata. Chem.Pharm.Bull. (1970), 18, 2555.
- [6] M.Shamma: The isoquinoline Alkaloids. Academic Press, New York and Verlag Chemie GmbH, Weinheim / Bergstr 1972.
- [7] K.W.Bentley: The Chemistry of the Morphin Alkaloids. Clarendon Press, Oxford 1954.
- [8] M.Shamma: The Simple Tetrahydroisoquinolines [7, s.31-82].
- [9] H.T.Openshaw, N.Whittaker: A New Synthesis of 3-Substituted 1,2,3,4,6,7-Hexahydro-9,10-di-Methoxy-2-oxo-11bH- benzo [a] quinolizines. J.Chem.Soc. (1963), 1449-1461.
- [10] T.Kametani: The Chemistry of the isoquinoline Alkaloids. Hirokawa Publ.Ca.,y Inc. Tokyo; Elsevier Publ. Ca, Amsterdam USW.1969.
- [11] J.W.Cook, J.D.Loudon: Chemistry of Some Heartwood Constituents of Conifers and Their Physiological and Taxonomic Significance. [1, Vol.II, s.261 bis 329].
- [12] G.A.Swan: An Introduction to the Alkaloids. Blackwell Scientific Publication, Oxford and Edinburgh 1967.
- [13] B.R.Baker, F.J. McEvay: An Antimalarial Alkaloid From Hydrangea. XXIII. Synthesis By the Pyridine Approach. II. J.Org. Chem. (1955) 20, 136.
- [14] W.C.Wildman, J.Le Men, K.Wiesner : W.I.Taylor, A.R. Battersby: Cyclopentanoid Terpene Derivatives, s.239-278. Marcel Dekker, Inc., New York, 1969.
- [15] B.R.Baker, F.J.Mc.Evay: An Antimalarial Alkaloid From Hydrangea. XXIII. Synthesis By the Pyridine Approach. II, J.Org.Chem (1955), 20, 136.
- [16] Prof.Dr.Metin Tanker, Prof.Dr.Nevin Tanker: Farmakognozi. Ankara Ün.Yayınları, No: 65.
- [17] C.H.Eugster: Synthese des d, L-Muscarins (Kurze Mitteilung). Helv. Chim.Acta. (1957), 40, 2462.

- [18] C.H.Eugster, F. Hafliger, R.Denss, and E. Girad: Synthese der Racemate Von Muscaron, Muscarin und epi-Muscarin (Trennung der rasemischen Muscarin-isomeren). *Helv. Chim.Acta.* (1958), 41,205.
- [19] G.Grethe and M.R.Uskokovic: *Indoles; Monoterpenoid indole Alkaloids.* (J.E. Saxton, ed.), P.729.Wiley, New York, 1983.
- [20] N.Chaichit, B.M.Gatehouse, I.R.C. Bick, M.A. Hai, and N.W. Preston: Synthesis and X-Ray Crytal Structure of Fruticosonine, a Novel indole Alkaloid from a New Zealand Aristotelia SP. (Elaeocarpaceae). *J.Chem.Soc.Chem-Commun* (1979), 874.
- [21] L.J. Dolby, S.J.Nelson, and D.Senkovich: Studies of the Synthesis of Cephalotaxine. *J.Org. Chem.* (1972), 37, 3691.
- [22] T.Kametani, M.S. Premila, S.Hirata, H.Seto, H.Nemoto, and K.Fukumoto: Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. Part DCXXXVIII.¹ Simple Synthesis of Benz [d] indeno [1,2-b] azepine from 1-Benzoyl-3,4-dihydroisoquinoline. *Can.J.Chem.* (1975), 53, 3824.
- [23] E.J. Corey, L.O. Weigel, D.Floyd ve M.G.Bock: Total Synthesis of (+) -N-Methylmaysenin¹. *J.Am.Chem.Sos.* (1978), 2916.
- [24] A.J.Meyers, P.J.Reider, and A.L. Campbell: Total Synthesis of (+) Maytansinol The Common Precursorto the Maytansinoids. *J.Am.Chem.Soc.* (1980) 102, 6597.
- [25] C.Schöpf: Die synthese Von Naturstoffen, insbesondere von Alkaloiden, unter Physiologischen Bedingungen und ihre Bedeutungk für die Frage der Entstehung einiger pflanzlicher Naturstoffe in der zelle." *Angew. Chem.* (1937), 50, 779, 797.
- [26] M.Kato, F.Kido, M.D.Wu ve A.Yoshikoshi: Synthetic Study of Colchicine. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* (1974), 47, 1516.
- [27] D.A. Evans, S.P. Tanis, and D.J. Hart: A Convergent Total Synthesis of (+) - Colchine and (+) Desacetamidoisocolchicine. *J.Am. Chem.Soc.* (1981), 103, 5813.
- [28] Larry E. Overman vek Jaechal Shim: First Total Synthesis of Amaryllidaceae Alkaloids of the 5, 11-Methanomorphanthnidine Type. An Efficient Total Synthesis of (+) - Pancracine. *J. Org.Chem.* (1991), 56, 5005-5007.
- [29] J.Bosch, M.Feliz, D.Maulson, M.Amat.U.A.Domongo: Synthetic Applications of 2-Cyano-1,2,3,6-tetrahydropyridines. Improved Synthesis of the Fundamental Tetracyclic Framework of Dasycaipidone.¹ *J. Org. Chem.* (1982), 47, 2435.
- [30] H.Fritz, U.G.Rubach: P.Substit. Triphenyl-Phosphin- [p-nitrophenyl]-imine.*Liebigs Ann.Chem.* (1968), 715, 13.
- [31] T.Gallagher U.P. Magnus: Indole-2,3- quinodimethan Route to Aspidosperma Alkaloids: Synthesis of dL- Aspidospermidine. *J.Am.Chem.Soc.* (1982), 104, 1140.
- [32] M.Natsume, I.Utsunomiya, K.Yamaquch: A new Synthetic Method For the Framework of Aspidosperma Alkaloids Using Singlet Oxygen Chemistry. U.S-1. Sakai-Tetrahedron, (1985), 41, 2115.