

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OKSİJENLENMİŞ KARBAZOL**  
**TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

**Merve TİKEN**

**Mayıs, 2014**  
**İZMİR**

# **OKSİJENLENMİŞ KARBAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

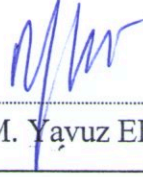
**Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü  
Yüksek Lisans Tezi  
Kimya Anabilim Dalı**

**Merve TİKEN**

**Mayıs, 2014  
İZMİR**

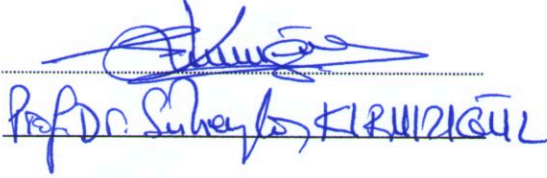
## YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

MERVE TİKEN, tarafından PROF. DR. M. YAVUZ ERGÜN yönetiminde hazırlanan “OKSİJENLENMİŞ KARBAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

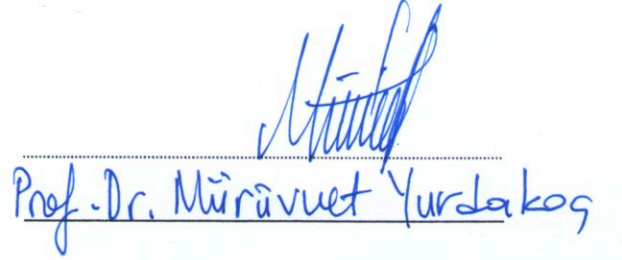


Prof. Dr. M. Yavuz ERGÜN

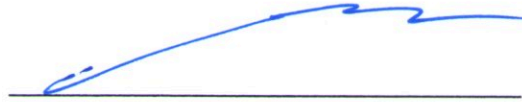
Yönetici



Jüri Üyesi



Jüri Üyesi



Prof. Dr. Ayşe OKUR  
Müdür  
Fen Bilimleri Enstitüsü

## TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca bana her konuda yardımcı olan, tecrübeleriyle yol gösteren, sevgili hocam Prof. Dr. M. Yavuz ERGÜN'e destek ve katkılarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımındaki her süreçte benden yardımlarını esirgemeyen Araş. Gör. Dr. Cevher Gündoğdu Hızlıateş'e, Mustafa Göçmentürk'e, Derya Tatlıdede'ye, Gizem Avtan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde 2013.KB.FEN.033 numaralı proje ile, maddi destek sağlayan Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca yanımda olan, her konuda benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Merve TİKEN

## SYNTHESIS OF OXYGENATED CARBAZOLE DERIVATIVES

### ABSTRACT

The compound, contain nitrogen atom in heterocyclic structure and usually isolated from the plants, which also has a physiologic affect on humans is called alkaloid. After the discovery of biological activities of alkaloids, the interest in alkaloids has been increased and that contributed to the development of organic chemistry.

Carbazole derivatives, which have important biological activities such as anti-HIV and antitumor, have taken the attention of many chemists. Murrayaquinone A is 1,4-quinone carbazole alkaloid derivative that displays cardiogenic activity in guinea pig papillary muscle. Murrayafoline A is a 1-oxygenated carbazole alkaloid derivative which is used for analgesia and eczema treatments. Carvedilol is a 4-oxygenated carbazole derivative which is used for treatments of congestive heart failure and vasodilator in pharmacology market.

In this study, several of cyclohexanone derivatives have been used as initial compound in order to synthesis indoloquinone structures in the first synthesis plan. In the second synthesis plan, murrayafoline A and mukonine derivatives have been attempted to be synthesized. In the third synthesis plan, furo tetrahydrocarbazole compound has been synthesized from the 1-oxo tetrahydrocarbazole derivatives. The structures of synthesized compounds along with synthesis plan have been characterized with FT-IR and <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy.

**Keywords:** Alkaloid, murrayaquinone A, murrayafoline A, carvedilol

# OKSİJENLENMİŞ KARBAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

## ÖZ

Heterosiklik yapıda azot atomu içeren genellikle bitkilerden elde edilen insanlar üzerinde fizyolojik etkiye sahip bileşiklere alkaloid denir. Alkaloidlerin biyolojik aktifliklerinin keşfinden sonra, alkaloidlere olan ilgi zaman geçtikçe artmış, organik kimyanın gelişimine katkıda bulunmuştur.

Anti-HIV, antitümör gibi önemli biyolojik aktifliklere sahip karbazol türevleri birçok kimyacının ilgisini çekmiştir. Murrayakinon A kobayların (Guinea pig) papiller kasında kardiyotonik aktivite gösteren 1,4-kinon karbazol alkaloid türevidir. Murrayafolin A ağrı kesiminde, egzama tedavisinde kullanılan 1-oksijenlenmiş karbazol alkaloid türevidir. Karvedilol damar açıcı ve kalp yetersizliği tedavisi gibi önemli durumlarda kullanılan ticari bir 4-oksijenlenmiş karbazol türevidir.

Bu çalışmada, birinci sentez planında çeşitli sikloheksanon türevlerinden yola çıkılarak indolokinon yapıları sentezlenmeye çalışılmıştır. İkinci sentez planında murrayafolin A ve mukonin türevleri sentezlenmeye çalışılmıştır. Üçüncü sentez planında 1-okso tetrahidrokarbazol türevinden yola çıkılarak furo tetrahidrokarbazol bileşiği sentezlenmiştir. Bu çalışmada, sentez planı doğrultusunda sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR ve <sup>1</sup>H-NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Alkaloid, murrayakinon A, murrayafolin A, karvedilol

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
YÜKSEK LİSANS TEZ SINAV SONUÇ FORMU .....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ABSTRACT .....	iv
ÖZ .....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	xi
TABLolar LİSTESİ .....	xv

### **BÖLÜM BİR – GİRİŞ .....** 1

1.1 Alkaloitler.....	1
1.1.1 Alkaloitlerin Tanımı .....	1
1.1.2 Alkaloitlerin Özellikleri .....	1
1.1.3 Alkaloitlerin Tarihsel Gelişimi .....	2
1.1.4 Alkaloitlerin Sınıflandırılması .....	5
1.2 Karbazol Alkaloitleri .....	5
1.3 Karbazol Alkaloitlerin Sınıflandırılması .....	9
1.3.1 Yüksek Bitkilerden Elde Edilen Karbazol Alkaloitleri .....	9
1.3.1.1 Trisiklik Karbazol Alkaloitleri .....	9
1.3.1.1.1 Karbazol .....	9
1.3.1.1.2 3-metil Karbazol ve Oksijenlenmemiş Türevleri .....	9
1.3.1.1.3 1-oksijenlenmiş Trisiklik Karbazol Alkaloitleri .....	10
1.3.1.1.4 2-oksijenlenmiş Trisiklik Karbazol Alkaloitleri .....	11
1.3.1.1.5 Karbon Halkası Oksijenlenmiş Karbazol Alkaloitleri.....	11
1.3.1.1.6 9-oksijenlenmiş Trisiklik Karbazol Alkaloitleri .....	12
1.3.1.1.7 Karbazol-1,4-kinon Alkaloitleri.....	12
1.3.1.2 Pirano Karbazol Alkaloitleri .....	13
1.3.1.2.1 Pirano[3,2-a]Karbazol Alkaloitleri.....	13
1.3.1.2.2 Siklik Monoterpenoid Pirano[3,2-a]karbazol Alkaloitleri .....	14
1.3.1.2.3 Pirano[2,3-a]karbazol Alkaloitleri .....	14
1.3.1.2.4 Pirano[2,3-b]karbazol Alkaloitleri .....	15

1.3.1.2.5 Pirano[2,3-c]karbazol Alkaloitleri .....	15
1.3.1.2.6 Piranokarbazol-1,4-kinon Alkaloitleri .....	15
1.3.1.3 Bis-Karbazol Alkaloitleri.....	16
1.3.1.4 Karbazollakton Alkaloitleri .....	17
1.3.1.5 Furokarbazol Alkaloitleri.....	17
1.3.1.6 Pirido[4,3-b]karbazol Alkaloitleri.....	18
1.3.1.7 Çeşitli Karbazol Alkaloitler .....	18
1.3.2 Diğer Kaynaklardan İzole Edilen Karbazol Alkaloitler .....	19
1.3.2.1 Trisiklik Karbazol Alkaloitleri.....	19
1.3.2.1.1 3-oksijenlenmiş Trisiklik Karbazol Alkaloitleri .....	19
1.3.2.1.2 3,4-Dioksijenlenmiş Trisiklik Karbazol Alkaloitleri .....	19
1.3.2.1.3 Trisiklik Karbazol-1,4-kinol Alkaloitleri .....	20
1.3.2.1.4 Trisiklik Karbazol-3,4-kinon Alkaloitleri .....	20
1.3.2.2 Benzokarbazol Alkaloitleri .....	20
1.3.2.3 Pirrolo[2,3-c]karbazol Alkaloitleri .....	21
1.3.2.4 İndolo[2,3-a]karbazol Alkaloitleri .....	22
1.3.2.4.1 İndolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol Alkaloitleri.....	22
1.3.2.4.2 2,3-Bis(indol-3-il)maleimid Alkaloitleri.....	22
1.3.2.4.3 Basit İndolo[2,3-a]karbazol Alkaloitleri .....	23
1.3.2.5 İmidazo[4,5-a]pirrolo[3,4-c]karbazol Alkaloitleri.....	23
1.3.2.6 Kinolino[4,3-b]karbazol-1,4-kinon Alkaloitleri .....	24
1.3.2.7 Seskiterpenoid Karbazol Alkaloitleri.....	24
1.3.2.8 Çeşitli Karbazol Alkaloitleri .....	25
1.3.3 Karbazol Alkaloitlerin Elde Edildiği Bitkilerin Farmakolojik Özellikleri ve Kullanımları .....	25
1.3.4 Karbazol Alkaloitlerin Biyolojik ve Farmakolojik Aktiviteleri .....	26
1.3.4.1 Anti-Tümör Aktifliğe Sahip Karbazol Alkaloitler.....	26
1.3.4.2 Antibiyotik Aktifliğe Sahip Karbazol Alkaloitler.....	27
1.3.4.3 Anti-Viral Aktifliğe Sahip Karbazol Alkaloitler .....	27
1.3.4.4 Anti-Enflamatuar Aktifliğe Sahip Karbazol Alkaloitler.....	28
1.3.4.5 Anti-Sıtma Aktifliğe Sahip Karbazol Alkaloitler .....	29
1.3.4.6 Farmakolojik Olarak Aktif Çeşitli Karbazoller .....	29



1.3.5 4-Oksijenlenmiş Karbazol Türevi: Karvedilol .....	32
1.3.6 Literatürde Bulunan Murrayakinon A Sentezleri .....	33
1.3.6.1 Murrayakinon A'nın Palladyum Katalizörlü Sentezi .....	33
1.3.6.2 Murrayakinon A'nın pTSA Katalizörü Varlığında Yeni ve Verimli Sentezi.....	34
1.3.6.3 Murrayakinon A'nın pTSA Katalizörü Varlığında Yeni ve Verimli Sentezi.....	35
1.3.6.4 C-H Arilleşme Halka Kapama Yoluyla Murrayakinon A Sentezi... 37	
1.3.7 Literatürde Bulunan Murrayafolin A Sentezleri.....	38
1.3.7.1 Anyonik [4+2] Halka Eklenmesiyle Bölge Seçimli Murrayafolin A Sentezi.....	38
1.3.7.2 Mikrodalga Koşullarıyla ve Palladyum Katalizörü ile Desteklenmiş Murrayafolin A Sentezi.....	39
1.3.8 Literatürde Bulunan Karvedilol Sentezleri.....	40
1.3.8.1 Aktif Metabolitlerden Karvedilolün Sentezi.....	40
1.3.8.2 Antihipertansiyon İlacı Karvedilolün Sentezi.....	41
<b>BÖLÜM İKİ – MATERYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>42</b>
2.1 Sentez Planı .....	42
2.1.1 Sentez Planı 1 .....	43
2.1.2 Sentez Planı 2 .....	43
2.1.3 Sentez Planı 3 .....	44
2.2 Deneysel Kısım .....	45
2.2.1 3-metil-1H-karbazol-1,4(9H)-dion Sentezi (33).....	45
2.2.2 3-etil-1H-karbazol-1,4(9H)-dion Sentezi (142c).....	45
2.2.3 Etil 4-okso-9-(fenilsülfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (144) ve Etil 4-hidroksi-9-(fenilsülfonil)-9H-karbazol-3-karboksilat (145) Sentezi.....	46
2.2.4 3,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-1-on Sentezi (146) .....	46
2.2.5 3,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-1-ol Sentezi (147).....	47
2.2.6 1-metoksi-3,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol Sentezi (148) .....	47

2.2.7 Etil 1-hidroksi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat Sentezi (150).....	48
2.2.8 (Z)-etil 2-hidroksi-2-(3-metil-1-okso-3,4,-dihidro-1H-karbazol-2-(9H)iliden)asetat Sentezi (152) .....	48
2.2.9 Etil 2-(3-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il)asetat Sentezi (153).....	49
2.2.10 2-(3-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il)asetik Asit Sentezi (154).....	49
2.2.11 4-metil-3,3a,4,5,10,10b-hekzahidro-2H-furo[2,3-a]karbazol-2-on Sentezi (155).....	50

## **BÖLÜM ÜÇ – DENEYSEL BULGULAR..... 51**

3.1 Yapısal Analiz Sonuçları.....	51
3.1.1 33 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....	52
3.1.2 33 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	53
3.1.3 141c Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....	54
3.1.4 141c Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	55
3.1.5 144 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	56
3.1.6 144 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	57
3.1.7 145 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	58
3.1.8 145 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	59
3.1.9 146 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....	60
3.1.10 146 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	61
3.1.11 147 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....	62
3.1.12 147 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	63
3.1.13 148 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	64
3.1.14 150 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	65
3.1.15 152 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	66
3.1.16 152 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	67
3.1.17 153 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	68
3.1.18 153 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	69

3.1.19 154 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.....	70
3.1.20 154 Bileşiminin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	71
3.1.21 155 Bileşiminin FT-IR Spektrumu.....	72
3.1.22 155 Bileşiminin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	73
<b>BÖLÜM DÖRT – TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>74</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>77</b>

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 1.1 Opium tuzu, morfin.....	3
Şekil 1.2 Striknin, brusin.....	3
Şekil 1.3 Kinin, kinkonin .....	3
Şekil 1.4 Tein, nikotin.....	3
Şekil 1.5 Kodein, kokain.....	3
Şekil 1.6 İzokinolin, hidrastin, papaverin .....	4
Şekil 1.7 Amfetamin, safrol, MDMA .....	4
Şekil 1.8 Karbazol.....	6
Şekil 1.9 Murrayanin.....	7
Şekil 1.10 3-metil karbazol, 2-metil karbazol.....	7
Şekil 1.11 3-formil karbazol, 9-karbetoksi-3-metil karbazol, 9-formil-3-metil karbazol .....	10
Şekil 1.12 Murrayafolin A, koenolin, mukoeik asit, mukonin.....	11
Şekil 1.13 2-metoksi-3-metil karbazol, o-metilmukonal .....	11
Şekil 1.14 Glikozolin, 1-formil-3-metoksi-6-metil karbazol.....	12
Şekil 1.15 N-metoksi-3-formil karbazol .....	12
Şekil 1.16 1,4-kinon alkaloit türevleri.....	13
Şekil 1.17 Grinimbin.....	13
Şekil 1.18 Kurrayanin (murrayazolidin, siklomahanimbin), mahanimbin .....	14
Şekil 1.19 Klauszolin A, klauszolin B .....	14
Şekil 1.20 Pirayafolin B, pirayafolin E.....	15
Şekil 1.21 Glikomaurin (östifolin A).....	15
Şekil 1.22 Pirayakinon A, pirayakinon B, pirayakinon C.....	16
Şekil 1.23 Murrafolin A .....	16
Şekil 1.24 Klausamin A, klausamin B, klausamin C .....	17
Şekil 1.25 Furostifolin, östifolin .....	17
Şekil 1.26 Elliptisin, 9-metoksi elliptisin.....	18
Şekil 1.27 2-hidroksi-7-metil-9H-karbazol, klausin V .....	18
Şekil 1.28 Hyellazol, klorohyellazol.....	19
Şekil 1.29 Karbazomisin A, karbazomisin B .....	19

Şekil 1.30 Karbazomisin G, karbazomisin H.....	20
Şekil 1.31 Karkinostatin A.....	20
Şekil 1.32 Purpuron.....	21
Şekil 1.33 70, 71, 72 no'lu bileşikler .....	21
Şekil 1.34 Staurasporin (AM-2282).....	22
Şekil 1.35 Akriyorubin B, akriyorubin C.....	23
Şekil 1.36 5-siyano-6-metoksi-11-metil- indolo[2,3-a]karbazol, 6-siyano-5-metoksi- indolo[2,3-a]karbazol .....	23
Şekil 1.37 Granulatimit, izogranulatimit.....	24
Şekil 1.38 Kaloktriksin A, kaloktriksin B.....	24
Şekil 1.39 Tübingensis A .....	25
Şekil 1.40 1-metil karbazol, 3-kloro karbazol.....	25
Şekil 1.41 Pirido[4,3-b]karbazol türevleri, İndolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol.....	27
Şekil 1.42 Tübingensis A, tübingensis B .....	28
Şekil 1.43 89, 90, 91 no'lu bileşikler .....	28
Şekil 1.44 Grinimbin.....	28
Şekil 1.45 1-etil-8-n-propil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-1-asetik Asit, 6-kloro-1,2,3,4- tetrahidrokarbazol-2-karboksilik asit .....	29
Şekil 1.46 1,4-diasetoksi-3-metil karbazol, 1-hidroksi-3-metil karbazol .....	29
Şekil 1.47 Rimkazol, karvedilol.....	30
Şekil 1.48 Murrayakinon A.....	30
Şekil 1.49 Ramatroban .....	30
Şekil 1.50 Karozastatin .....	31
Şekil 1.51 Kuryam, koenimbin .....	31
Şekil 1.52 Karvedilol .....	32
Şekil 1.53 Murrayakinon A sentezi 1.....	33
Şekil 1.54 Murrayakinon A sentezi 2.....	34
Şekil 1.55 Murrayakinon A sentezi 3 .....	35
Şekil 1.56 Murrayakinon A sentezi 4.....	37
Şekil 1.57 Murrayafolin A sentezi 1 .....	38
Şekil 1.58 Murrayafolin A sentezi 2 .....	39
Şekil 1.59 Karvedilol sentezi 1 .....	40

Şekil 1.60 5'-hidroksikarvedilol .....	41
Şekil 1.61 Karvedilol sentezi 2 .....	41
Şekil 2.1 3-metil-1H-karbazol-1,4(9H)-dion (156b) sentezi.....	45
Şekil 2.2 3-etil-1H-karbazol-1,4(9H)-dion (156c) sentezi.....	45
Şekil 2.3 Etil 4-okso-9-(fenilsülfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (158) ve Etil 4-hidroksi-9-(fenilsülfonil)-9H-karbazol-3-karboksilat (159) sentezi .....	46
Şekil 2.4 3,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-1-on (160) sentezi.....	46
Şekil 2.5 3,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-1-ol (161) sentezi.....	47
Şekil 2.6 1-metoksi-3,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol (162) sentezi .....	47
Şekil 2.7 Etil 1-hidroksi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (164) sentezi	48
Şekil 2.8 (Z)-etil 2-hidroksi-2-(3-metil-1-okso-3,4,-dihidro-1H-karbazol-2-(9H)- iliden)asetat (166) sentezi .....	48
Şekil 2.9 2-(3-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il)asetat (167) sentezi .....	49
Şekil 2.10 2-(3-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il)asetik Asit (168) sentezi.....	49
Şekil 2.11 4-metil-3,3a,4,5,10,10b-hekzahidro-2H-furo[2,3-a]karbazol-2-on (169) sentezi.....	50
Şekil 3.1 33 Bileşiğinin FT-IR spektrumu .....	52
Şekil 3.2 33 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	53
Şekil 3.3 141c Bileşiğinin FT-IR spektrumu .....	54
Şekil 3.4 141c Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	55
Şekil 3.5 144 Bileşiğinin FT-IR spektrumu .....	56
Şekil 3.6 144 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	57
Şekil 3.7 145 Bileşiğinin FT-IR spektrumu .....	58
Şekil 3.8 145 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	59
Şekil 3.9 146 Bileşiğinin FT-IR spektrumu .....	60
Şekil 3.10 146 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	61
Şekil 3.11 147 Bileşiğinin FT-IR spektrumu .....	62
Şekil 3.12 147 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	63
Şekil 3.13 148 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	64

Şekil 3.14 150 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu .....	65
Şekil 3.15 152 Bileşiğinin FT-IR spektrumu .....	66
Şekil 3.16 152 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu .....	67
Şekil 3.17 153 Bileşiğinin FT-IR spektrumu .....	68
Şekil 3.18 153 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu .....	69
Şekil 3.19 154 Bileşiğinin FT-IR spektrumu .....	70
Şekil 3.20 154 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu .....	71
Şekil 3.21 155 Bileşiğinin FT-IR spektrumu .....	72
Şekil 3.22 155 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu .....	73

## TABLULAR LİSTESİ

**Sayfa**

Tablo 1.1 Karbazol alkaloitlerin doğal kaynakları..... 8



# BÖLÜM BİR

## GİRİŞ

Alkaloitler bitkilerden ve bazı canlı organizmalardan elde edilen, kimyasal yollarla da sentezlenebilen, yapılarında azot atomu içeren heterosiklik bileşiklerdir. Elde edildikleri bitkiler yıllar boyunca, halk arasında önemli hastalıkların tedavisinde kullanıldığından, alkaloitler bilim adamlarının ilgisini çeken bir sınıf haline gelmiştir. Bu yüzden bitkilerden izole edilmiş ve kimyasal yollarla sentezlenmeye başlanmıştır.

Çeşitli farmakolojik özellikleri arasında anti-HIV, anti-sıtma, anti-enflamatuar olmasıyla birlikte, damar genişletici özelliğe sahip ve son yıllarda Alzheimer üzerinde çalışmalara başlatılan alkaloit türleri bulunmaktadır.

### 1.1 Alkaloitler

#### 1.1.1 Alkaloitlerin Tanımı

Heterohalkalar organik bileşiklerin en geniş sınıfıdır ve canlı yaşamda önemli bir yere sahiptir (Pozharskii, 1997). Alkaloitler de bitkilerden üretilen ve fizyolojik olarak aktif azot içeren heterosiklik bileşiklerdir. Alkaloit kelimesi 'alkali benzeri' olarak ya da aminler için söylendiği gibi bazik karakterli olarak adlandırılır. Bu bileşikler, bitkilerin kök, gövde ve yaprak gibi çeşitli kısımlarından izole edilir ve birçok farmakolojik etkiye sahiptir. Alkaloit çalışmaları 19. yy.dan itibaren organik kimyanın gelişiminde oldukça etkili olmuştur.

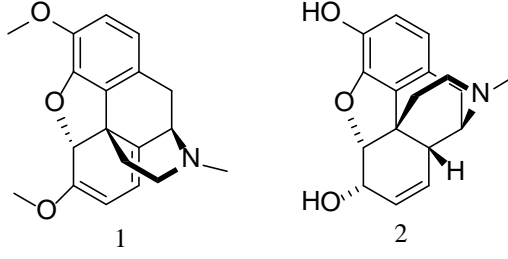
#### 1.1.2 Alkaloitlerin Özellikleri

- Tatları acıdır.
- Erime noktaları kesindir.
- Alkali karakterdedir.
- Sentetik olarak üretilebilir.
- Alkol, eter, kloroform gibi organik çözücülerde çözünür, suda çözünmez.

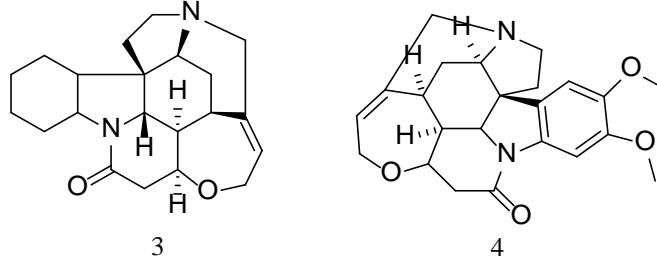
- Tuz formları suda çözünür.
- Farmakolojik olarak kullanılabilen yapılardır.

### ***1.1.3 Alkaloidlerin Tarihsel Gelişimi***

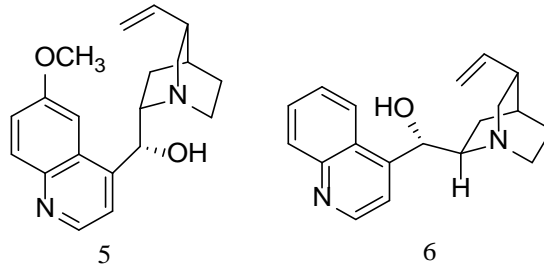
- 1803 yılında, Derosne *Papaver somniferum* bitkisinden opium tuzu adlı kristal tuzu izole etmiştir.
- 1805 yılında, Serturmer morfini saflaştırmış ve özelliklerini teşhis etmiştir.
- 1925’ de morfinin yapısı Robert Robinson tarafından çözülmüştür.
- 1818 yılında, Pelletier ve Caventou striknin, 1819’da brusini ve 1820’de kinin ve kinkonini *Chinchona* (kınakına) bitkisinin kabuğundan izole etmişlerdir.
- 1827’de çaydan tein, 1828’de tütünden nikotin elde edilmiştir.
- 1832’de ağrı kesiciler ve öksürük şuruplarında kullanılan kodein elde edilmiştir.
- 1860 yılında, *coca* bitkisinden kokain izole edilmiştir.
- İsookinolin 1885’de kömür katranından elde edilmiştir.
- 1851’de Alfred P. Durand tarafından *Hydrastis canadensis* bitkisinden hidrastin elde edilmiştir.
- 1848’de Georg Merck tarafından *Opium poppy* bitkisinden papaverin elde edilmiştir.
- 1887’de ilk kez amfetamin sentezlenmiştir.
- Safrol *Sassafras albidum* bitkisinden elde edilmiştir. Amfetamin türevi olan 3,4-metilendioksimetamfetamine (MDMA, ecstasy) dönüşümü sentetik yollarla yapılmıştır.



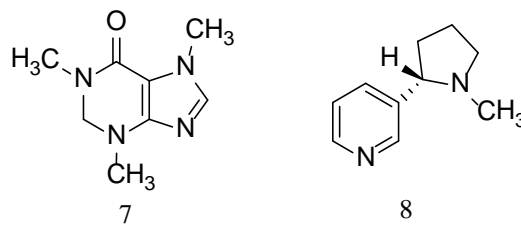
Şekil 1.1 1. Opium tuzu, 2. Morfin



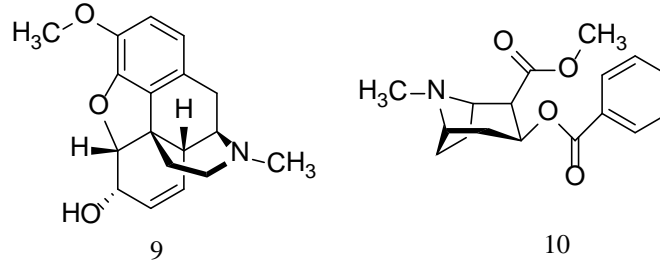
Şekil 1.2 3. Striknin, 4. Brusin



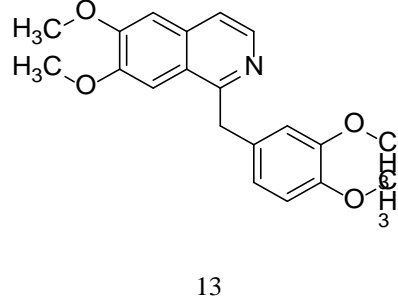
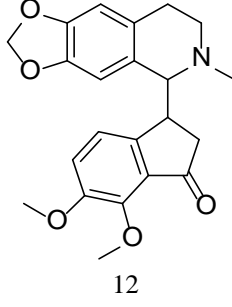
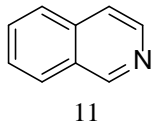
Şekil 1.3 5. Kinin, 6. Kinkonin



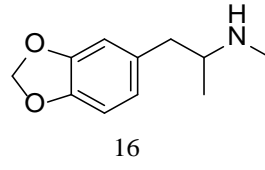
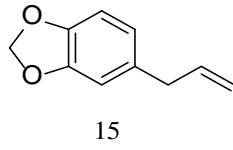
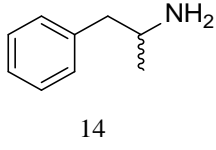
Şekil 1.4 7. Tein, 8. Nikotin



Şekil 1.5 9. Kodein, 10. Kokain



Şekil 1.6 11. İzokinolin, 12. Hidrastin, 13. Papaverin



Şekil 1.7 14. Amfetamin, 15. Safrol, 16. MDMA

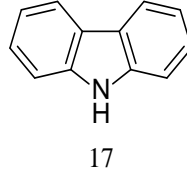
#### ***1.1.4 Alkaloitlerin Sınıflandırılması***

- Benzodiyazepinler
- $\beta$  – Laktamlar
- Ergot alkaloitleri
- Piperidin ve pirolidin alkaloitleri
- İzokinolin grubu alkaloitler
- Mesembrin alkaloitleri
- Kinolin grubu alkaloitler
- İpekak alkaloitleri
- İndol alkaloitleri
  - İndolaminler
  - Harman Alkaloitleri
  - Elliptisin Alkaloitleri
  - Rauwolfia Alkaloitleri
  - Oksindol Alkaloitleri
  - Aspidosperma Alkaloitleri
  - Vinka Alkaloitleri
  - Striknos Alkaloitleri
  - Karbazol Alkaloitleri

#### **1.2 Karbazol Alkaloitleri**

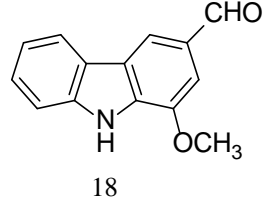
Karbazoller doğada geniş yer kaplar ve antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiinflamatuvar ve antitümör özellikleri içeren çeşitli biyolojik aktifliklere sahiptir (Knölker, 2002; Chakraborty, 1993; Knölker, 2005, 2008). Şiddetli floresans özelliklerinden dolayı, kanser hücrelerinin floresans işaretleyici dizaynlarında ya da lipid tabakaları için uyarılmış duruma proton transfer sağlayan floresans problemlerindeki uygulamalarda karbazoller, floresans sensörlerinin bileşenleri olarak çok önemlidir (Chan, 2004).

Karbazol ilk olarak 1872’de Greabe ve Glazer (Şekil 1.8) tarafından kömür katranından izole edilmiştir (Greabe, 1872). Karbazolün ilk keşfinden sonra, *Murraya koenigii spreng* bitkisinden antimikrobiyal murrayaninin (3-formil-1-metoksi karbazol) (Şekil 1.9) 1965’de Chakraborty ve ark. tarafından ilk kez izole edilmesiyle karbazol kimyasının gelişimi başlamıştır (Chakraborty, 1964-1965; Das, 1965). Murrayanin eldesi doğal olarak elde edilen karbazollerin ilkidir. Daha sonrasında, ilgi çekici yapısal özelliklerinden ve gelecek vaad eden biyolojik aktifliklerinden dolayı kimyagerler ve biyologlar bu alana oldukça fazla ilgi göstermişlerdir. Karbazol kimyasına artan ilgi ile de birçok dergi, yayın ve makale yayımlanmıştır (Husson, 1985; Bhattacharyya, 1987; Knölker, 1992; Bergman, 1990; Moody, 1994; Kawasaki, 1994). Kapil ve ark. bis-karbazol alkaloidlere bölge seçici moleküller yardımıyla ulaşmanın yeni yolunu incelemişlerdir (Kapil, 1971). Chakraborty ve ekibi paladyum katalizörü eşliğinde karbazol sentezi üzerine çalışmalar yapmışlardır (Chakraborty, 1977). *Advances in Heterocyclic Chemistry* dergisinde Joule, (dialkilamino) metil amin türevlerinden karbazol eldesinden bahsetmiştir (Joule, 1984). Pindur karbazollerin diels-alder tepkimelerini anlatan bir çalışma yapmıştır (Pindur, 1990).



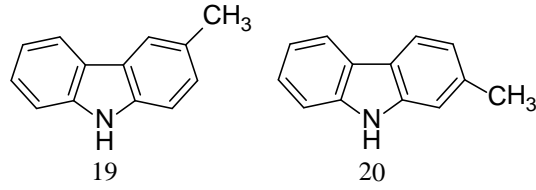
Şekil 1.8 17 Karbazol

Karbazol alkaloidlerin çoğu, Rutaceae ailesine ait olan *Murraya*, *Glycosmis* ve *Clausena* türleri yüksek bitkilerden izole edilirler. *Murraya* türü, karasal bitkiler arasında karbazol alkaloid içeren en zengin türdür. Karbazol alkaloidler birçok farklı *Streptomyces* türünden de izole edilir. İndolkarbazol alkaloidleri mikroorganizmalardan, cıvık mantarlardan ve denizde yaşayan canlılardan elde edilir. Karbazol alkaloidler için doğal kaynaklara mavi-yeşil alg *Hyella caespitosa*, *Aspergillus* türleri, *Actinomadura*, *Didemnum*, *Iotchata* ve insan patojenik mayası *Malassezia furfur* türleri örnek verilebilir. Karbazol ve çeşitli alkil karbazoller kömür katranı, gaz yağı, humuslu toprak gibi çeşitli kaynaklardan da elde edilebilirler.



Şekil 1.9 18 Murrayanın

Yapılan çalışmalarda yüksek bitkilerden elde edilen karbazol alkaloidlerinin biyosentezinde 3-metil karbazolün önemli bir ara ürün olduğu görülmektedir. Diğer bir yandan, 2-metil karbazolün alçak bitkilerden elde edilen trisiklik karbazol alkaloidlerin sentezinde yaygın bir öncü olduğu ortaya çıkmıştır.



Şekil 1.10 19. 3-metil karbazol, 20. 2-metil karbazol

Tablo 1.1 Karbazol alkaloitlerin doğal kaynakları

<p>A. Yüksek Bitkiler</p>	<p><i>Murraya euchrestifolia</i> Hayata  <i>M. koenigii</i> Spreng.  <i>M. siamensis</i> Craib.  <i>Clausena anisata</i> Hook.  <i>C. heptaphylla</i> Wight &amp; Arn.  <i>C. excavata</i> Burm f.  <i>C. indica</i> Oliver  <i>C. lansium</i> (Lour.) Skeels  <i>C. harmandiana</i> Pierre ex. Guillaumin [syn.  <i>C. wampi</i> (Blanco) Oliv.]  <i>G. arborea</i> (Roxb.) DC.  <i>G. parviflora</i> (Sims) Little  <i>G. mauritiana</i> Tanaka  <i>G. montana</i> Pierre  <i>Glycosmis pentaphylla</i> (Retz.) DC. (syn. <i>G. Arborea</i> (Roxb.) DC.  <i>Micromelum ceylanicum</i> Wight  <i>M. hirsutum</i> Oliver  <i>Ekebergia senegalensis</i> Fuss.  <i>Cimicifuga simplex</i> Wormsk. Ex DC.</p>
<p>B. Diğer Kaynaklar  (i) Mikrobiyal Kaynaklar  (schizomycophyta)</p>	<p><i>Streptovercillium ehimense</i>  <i>S. mobaraense</i>  <i>Streptomyces chromofuscus</i> DC 118  <i>S. exfoliates</i> 2419-SVT2  <i>Streptomyces</i> sp.  <i>S. staurosporeus</i> Anaya  <i>Actinomadura madurae</i>  <i>A. melliaura</i>  <i>Arcyria denudata</i>  <i>Aspergillus flavus</i>  <i>A.tubingensis</i>  <i>Nocardia aerocoligenes</i>  <i>Nocardiopsis dassonvillei</i>  <i>Nocardiopsis</i> sp.</p>
<p>(ii) Deniz Kaynakları (cyanophyta)</p>	<p><i>Hyella caespitosa</i> Bron et Flah  <i>Tedania ignis</i>  <i>Nostoc sphaericum</i>  <i>Tolypothrix tjipanasensis</i>  New Zealand Ascidian  Australian Ascidian <i>Didemnum</i> sp.  Marine Sponge <i>Iotrochota</i> sp.  Marine Sponge <i>Dictyodendrilla verongiformis</i></p>
<p>(iii) Diğer Kaynaklar</p>	<p>Bovine urine  <i>Malassezia furfur</i></p>



## 1.3 Karbazol Alkaloitlerin Sınıflandırılması

### 1.3.1 Yüksek Bitkilerden Elde Edilen Karbazol Alkaloitleri

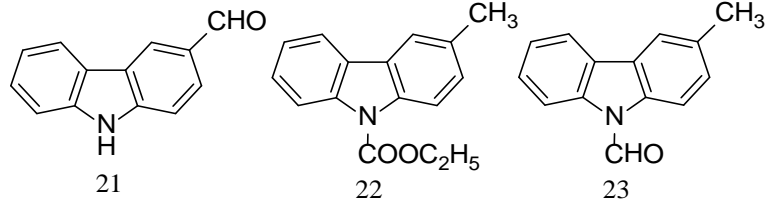
#### 1.3.1.1 Trisiklik Karbazol Alkaloitleri

1.3.1.1.1 *Karbazol*. Karbazol ilk olarak Greabe ve Glaser tarafından 1872’de kömür katranının antrasen fraksiyonundan elde edilmiştir (Greabe, 1872). 1987’de Bhattacharyya ve ark. ilk kez bir bitki kaynağından, *Glycosmis pentaphylla*, karbazol izolasyonunu belgelemiştir (Bhattacharyya, 1987).

1.3.1.1.2 *3-metil Karbazol ve Oksijenlenmemiş Türevleri*. Chakrabarty (Chakrabarty, 1974), Joshi (Joshi, 1972), Connoly ve ark. (Connoly, 1989) farklı *Clausena* türlerinin köklerinden 3-metil karbazolün izolasyonunu belgelemiştir. 1987’de Bhattacharyya ve ark. karbazol ile birlikte, *Glycosmis pentaphylla*’nın kök kabuğundan 3-metil karbazolü elde etmişlerdir (Bhattacharyya, 1987). On yıl sonra, Chakrabarty ve ark. tarafından 3-metil karbazol *M.koenigii*’nin köklerinin kloroform ekstraktından elde edilmiştir (Chakrabarty, 1997). Wu ve ark. *M.euchrestifolia*’nın kök kabuğunun aseton ekstraktından 3-metil karbazolü elde etmişlerdir (Wu, 1985).

1988’de Furukawa ve ark. *M.euchrestifolia*’nın kök kabuğundan 3-formil karbazolün izolasyonunu belgelemiştir (Furukawa, 1988). Üç yıl sonra, McChesney ve El-Ferally metil karbazol-3-karboksilat ile birlikte 3-formil karbazolü *Clausena lansium* köklerinden elde etmişlerdir (McChesney, 1991). 1992’de Bhattacharyya ve ark. *G. Pentaphylla*’dan 3-formil karbazolün izolasyonunu ve yapısal aydınlatmasını belgelemiştir (Bhattacharyya, 1992).

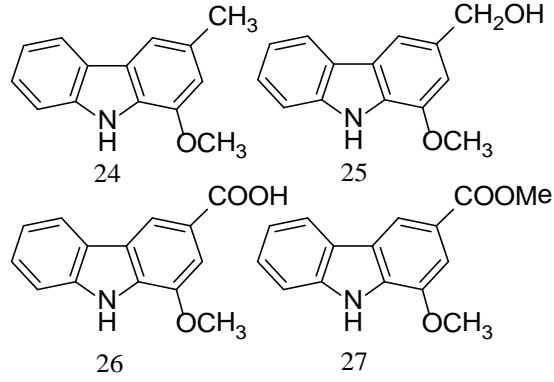
1997’de Chakrabarty ve ark. 9-karbetoksi-3-metil karbazolün ve 9-formil-3-metil karbazolün *m.koenigii* köklerinden izolasyonunu rapor etmişlerdir (Chakrabarty, 1997). 9-formil-3-metil karbazol, fare melanoma B16 hücresine ve adiramisin dirençli P388 fare lösemi hücresine karşı zayıf bir sitotoksik aktivite göstermiştir.



Şekil 1.11 21. 3-formil karbazol, 22. 9-karbetoksi-3-metil karbazol 23. 9-formil-3-metil karbazol

*1.3.1.1.3 1-oksijenlenmiş Trisiklik Karbazol Alkaloitleri.* Güney Asya'da yetişen, *Murraya* (Rutaceae ailesinden) türünden yüksek bitkiler, 1- oksijenlenmiş karbazol alkaloitlerin başlıca kaynağıdır. Yaprakların özü ve ağacın kabuğu, ağrı kesiminde, lokal anestezide, egzama, romatizma ve ödem tedavisinde geleneksel tıpta kullanılmaktadır. Murrayafolin A Tayvan'da yetiştirilen (Wu, 1983; Furukawa, 1985), *M.euchrestifolia*'nın kök kabuğunun etanol ekstraktından elde edilmiştir. Sonrasında, Cuong ve ark. kuzey Vietnam'da yetiştirilen *Glycosmis stenocarpa Guillaumin*'den bu alkaloiti elde etmişlerdir (Cuong, 2004).

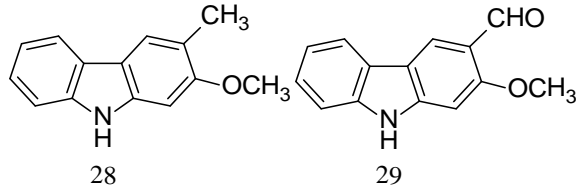
Sitotoksik bir karbazol alkaloit olan koenolin *M.koenigii* yapraklarından izole edilmiştir (Fiebig, 1985). Chakraborty ve ark. murrayanini iki farklı kaynaktan izole etmişlerdir; *M.koenigii* (Chakraborty, 1965) ve *C.heptaphylla* (Bhattacharyya, 1973). Bu alkaloit antimikrobiyal özellikler göstermektedir (Chakraborty, 1993; Knölker, 2005, 2008). Mukoeik asit (Chan, 2004) *M.koenigii Spreng*'in gövde kabuğundan izole edilmiştir (Chowdhury 1969, 1971). Bitkisel bir kaynaktan elde edilen ilk karboksilik asittir. Metil ester türevi olan mukonin de aynı bitkiden izole edilmektedir.



Şekil 1.12 24. Murrayafolin A, 25. Koenolin, 26. Mukoeik asit, 27. Mukonin

*1.3.1.1.4 2-oksijenlenmiş Trisiklik Karbazol Alkaloitleri.* Karbazol alkaloitlerinin çoğu gibi *M.koenigii*'den birçok 2-oksijenlenmiş karbazol alkaloiti de izole edilmiştir. 1985'de, Bhattacharyya ve ark. *M.koenigii* tohumlarının petrol eteri ekstraktından 2-metoksi-3-metil karbazölü izole etmişlerdir (Bhattacharyya 1985).

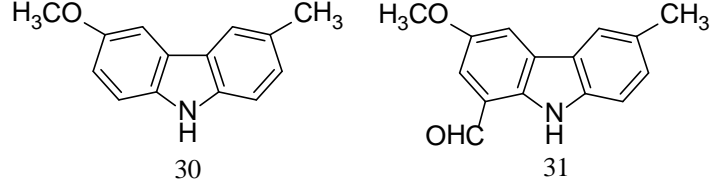
Kongkathip ve ark. doğal bir kaynak olan *C.excavata*'nın kök ve kök saplarından *o*-metilmukonalın izolasyonunu ve ilk kez *o*-metilmukonalın anti-HIV aktivitesi gösterdiğini de rapor etmişlerdir (Kongkathip, 2005).



Şekil 1.13 28. 2-metoksi-3-metil karbazol, 29. *O*-metilmukonal

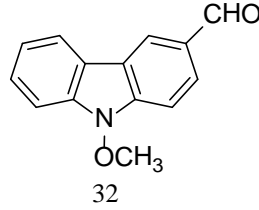
*1.3.1.1.5 Karbon Halkası Oksijenlenmiş Karbazol Alkaloitler.* *G. Pentaphylla*'nın gövde kabuğundan elde edilen glikozolin bu alkaloit sınıfının ilk üyesidir (Chakraborty, 1966, 1969). 1991'de McChesney ve El-Feralı *C.lansium*'un köklerinden glikozolini izole etmiştir (McChesney ve ark., 1991). Bu bitki Tayvan'da geleneksel tıpta bronşit ve sıtma tedavisinde kullanılmaktadır.

2001'de Chowdhury ve ark. *M.koenigii* yapraklarından 1-formil-3-metoksi-6-metil karbazöl izole etmişlerdir (Chowdhury, 2001). Bu karbazöl alkaloid gram pozitif ve negatif bakterilere ve mantarlara karşı inhibitör aktivite göstermektedir.



Şekil 1.14 30. Glikozolin, 31. 1-formil-3-metoksi-6-metil karbazöl

*1.3.1.1.6 9-oksijenlenmiş Trisiklik Karbazöl Alkaloidleri.* Furukawa ve ark. *M.euchrestifolia*'nın kök kabuğundan N-metoksi-3-formil karbazöl izole etmişlerdir (Furukawa, 1988). Bu alkaloid doğal bir kaynaktan elde edilen ilk 9-oksijenlenmiş alkaloiddir.

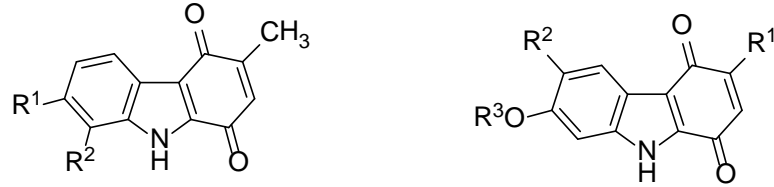


Şekil 1.15 32 N-metoksi-3-formil karbazöl

*1.3.1.1.7 Karbazöl-1,4-kinon Alkaloidleri.* Murraya türünden bitkiler karbazöl-1,4-kinonlar için başlıca doğal kaynaktır. 1983'de Furukawa ve ark. *M.euchrestifolia*'nın kök kabuğundan ilk karbazöl-1,4-kinonu izole etmişlerdir; Murrayakinon B. Sonraki yıllarda, aynı grup aynı bitkinin kök ve gövde kabuğundan murrayakinon A ,C, E, pirayakinon C ve E'yi de izole etmişlerdir (Furukawa, 1983, 1985, 1988). Bu karbazöllerin içinde, murrayakinon A'nın kobayların papiller kasında kardiyotonik aktivite gösterdiği bulunmuştur (Furukawa, 1989). Bu özelliği bulunduktan sonra karbazöl kinonlara ve *M.euchrestifolia* bitkisine ilgi artmıştır.

Wu ve ark. *C.excavata*'nın gövde kabuğundan klausenakinon A'yı izole etmişlerdir. Bu alkaloid, HCT-8, RPMI-7951, ve TE-671 gibi tümör hücrelerinin

büyümesine karşı inhibitör etki göstermektedir (Wu, 1994). Son zamanlarda Chowdhury ve ark. *M.koenigii Spreng*'in gövde kabuğundan iki yeni karbazol olan koeniginekinon A ve B'yi izole etmişlerdir (Chowdhury, 1998).

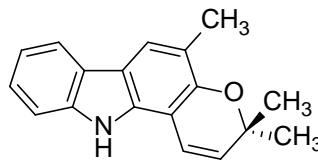


- 33, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H; Murrayakinon A  
 34, R<sup>1</sup>=OMe, R<sup>2</sup>=prenil; Murrayakinon B  
 35, R<sup>1</sup>=OMe, R<sup>2</sup>=geranil; Murrayakinon C  
 36, R<sup>1</sup>=OH, R<sup>2</sup>=geranil; Murrayakinon D  
 37, R<sup>1</sup>=OH, R<sup>2</sup>=prenil; Murrayakinon E  
 38, R<sup>1</sup>=OMe, R<sup>2</sup>=Me, R<sup>3</sup>=H; Klausenakinon A  
 39, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H; Koeniginekinon A  
 40, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=Me, R<sup>2</sup>=OMe; Koeniginekinon B

Şekil 1.16 1,4-kinon Alkaloit Türevleri

### 1.3.1.2 Pirano Karbazol Alkaloitleri

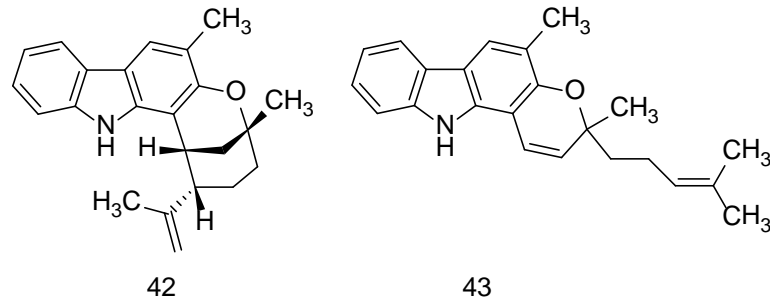
**1.3.1.2.1 Pirano[3,2-*a*]Karbazol Alkaloitleri.** 1964 yılında, Chakraborty ve ark. girinimbini *M.koenigii* gövde kabuğundan izole etmişlerdir (Chakraborty, 1964). Girinimbin doğal bir kaynaktan elde edilen ilk pirano[3,2-*a*]karbazol alkaloitidir. Sonrasında, Joshi ve ark. aynı alkaloiti farklı bir doğal kaynaktan, *C. heptaphylla* köklerinden izole etmişlerdir (Joshi, 1972). Kimyasal ayrıştırma çalışmalarına göre, Chakraborty ve ark. girinimbini piran halkasının ve aromatik metil grubunun karbazol iskeletinin farklı aromatik halkalarına bağlandığını önermişlerdir (Chakraborty, 1964). Beş yıl sonra, Dutta ve Quasim girinimbini yapısında NMR sonuçlarına bağlı olarak, piran halkasının ve aromatik metil grubunun aynı aromatik halkaya bağlı olduğunu savunmuşlardır (Dutta ve ark., 1969). Bu savunma, biyojenetik koşullar ile Joshi ve ark. tarafından da desteklenmiştir (Joshi, 1970, 1972).



41

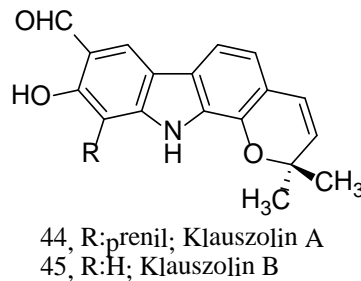
Şekil 1.17 41 Girinimbin

1.3.1.2.2 Siklik Monoterpenoid Pirano[3,2-*a*]karbazol Alkaloitleri. 1969 yılında, Dutta ve ark. *M.koenigii*'den pentasiklik pirano[3,2-*a*]karbazol alkaloit olan kurrayanini izole etmişlerdir ve yapısını aydınlatmışlardır (Dutta, 1969). Bu alkaloit doğada rasemik formda bulunmaktadır. Bir yıl sonra, Chakraborty ve ark. aynı bitkisel kaynağın gövde kabuğundan aynı bileşiğin optikçe aktif formunu izole etmişlerdir ve murrayazolidin olarak adlandırmışlardır (Chakraborty, 1970). 1969 yılında, Kapil ve ark. *M. koenigii* yapraklarından siklomahanimbini rasemik formda izole etmişlerdir (Kapil, 1969). 1974 yılında, Bandaranayake ve ark. tarafından siklomahanimbinden benzen içinde, reflaks ortamında ve iyon değiştirici reçine varlığında ısıtılarak (+,-)-mahanimbini sentezi yapılmıştır (Bandaranayake, 1974).



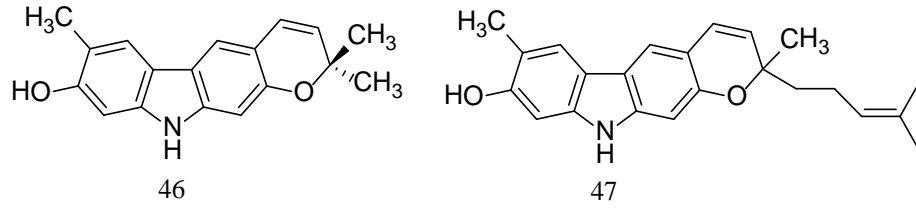
Şekil 1.18 42. Kurrayanin (murrayazolidin, siklomahanimbini), 43. Mahanimbin

1.3.1.2.3 Pirano[2,3-*a*]karbazol Alkaloitleri. 1996 yılında, Ito ve ark. klauszolin A ve B'yi Singapur'da yetişen *C. excavata*'nın gövde kabuğunun aseton ekstraktından izole edilmiştir. Bu alkaloitler, karbazol çekirdeğinin yedi ve sekizinci karbonuna kaynaşık dimetilpiran halkası ile 2,8-dioksijenlenmiş-3-formil karbazol içermektedir (Ito, 1996).



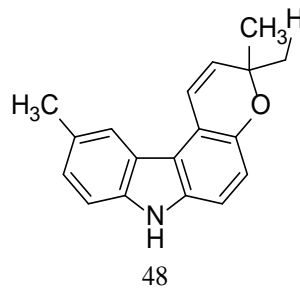
Şekil 1.19 44. Klauszolin A, 45. Klauszolin B

1.3.1.2.4 *Pirano[2,3-b]karbazol Alkaloitleri*. 1991 yılında, Furukawa ve ark. Tayvan'da mayıs aylarında yetişen *M. euchrestifolia*'nın gövde kabuğundan pirayafolin B'yi izole edilmiştir (Furukawa, 1991). Aynı yıl içinde, aynı grup aynı bitki kaynağından başka bir alkaloiti, pirayafolin E'yi izole etmiştir. Pirayafolin E doğada rasemik formda bulunmaktadır (Furukawa, 1991). Bu alkaloitler, doğada bulunan karbazol çekirdeğinin altı ve yedinci karbonuna kaynaşmış dimetil piran halkasına sahip 2,7-dioksijenlenmiş-3-metil karbazol alkaloitlerinin ilk üyeleridir.



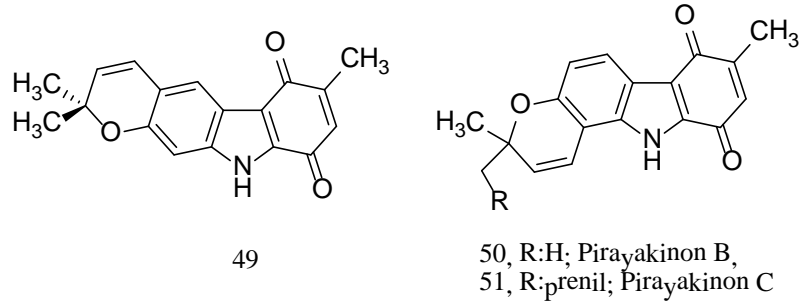
Şekil 1.20 46. Pirayafolin B, 47. Pirayafolin E

1.3.1.2.5 *Pirano[2,3-c]karbazol Alkaloitleri*. 1989 yılında, Reisch ve ark. *G. Mauritiana*'nın gövde kabuğundan gliokomaurini izole etmişlerdir. Bu alkaloit, doğada bulunan karbazol çekirdeğinin beş ve altıncı karbonuyla kaynaşmış dimetil piran halkasına sahip, 6-oksijenlenmiş-3-metil karbazolün ilk örneğidir (Reisch, 1989). Sonraki yıl, Ito ve Furukawa aynı alkaloiti *M. euchrestifolia* kökünden izole etmişlerdir ve östifolin A olarak adlandırmışlardır (Ito, 1990).



Şekil 1.21 48. Glikomaurin (östifolin A)

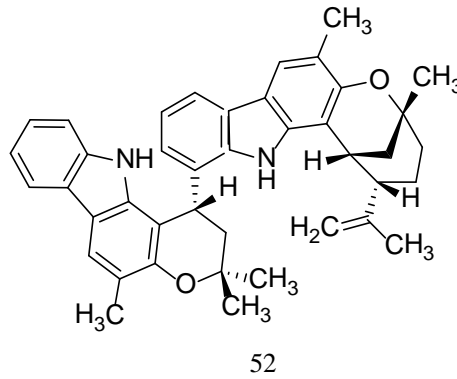
1.3.1.2.6 *Piranokarbazol-1,4-kinon Alkaloitleri*. 1985 yılında, Furukawa ve ark. *M. euchrestifolia* kök kabuğundan pirayakinon A ve B'nin izolasyonunu rapor etmişlerdir (Furukawa, 1985). Üç yıl sonra, aynı kişiler aynı doğal kaynaktan bir piranokarbazol-1,4-kinon alkaloiti olan pirayakinon C'yi de izole etmişlerdir.



Şekil 1.22 49. Pirayakinon A, 50. Pirayakinon B, 51. Pirayakinon C

### 1.3.1.3 Bis-Karbazol Alkaloitleri

Bis- karbazol alkaloitler, yapısal alt birimleri olduğundan monomerik karbazoller olarak bilinmektedir. 1996 yılında, klausenamin A *C. excavata*'dan izole edilinceye kadar, bütün bis-karbazol alkaloitler sadece *Murraya* türü bitkilerden izole edilmiştir. *M. euchrestifolia* bitkisi karbazol alkaloitleri içeren en zengin kaynaktır. Bis-karbazoller de bu bitkinin kök, gövde kabuğunda ve yapraklarında bulunmaktadır. 1983 yılında ilk bis-karbazol alkaloiti olan murrafolin A'yı Furukawa ve ark. *M.euchrestifolia* kök kabuğundan izole etmişlerdir. Murrafolin A, siklomahanimbini sekiz ve on ikinci karbonuna bağlı, dihidroginimbini birimi içermektedir. Bu alkaloit doğada rasemik formda bulunmaktadır (Furukawa 1983, 1993).

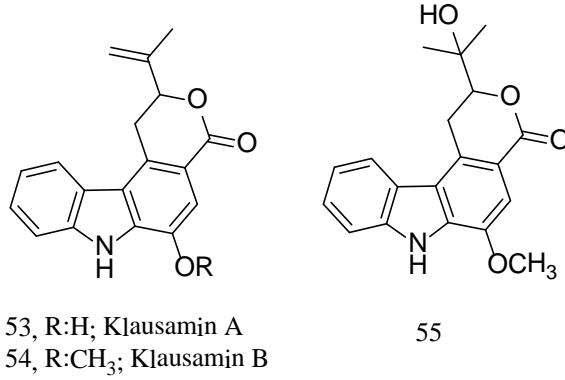


Şekil 1.23 52. Murrafolin A



#### 1.3.1.4 Karbazollakton Alkaloitleri

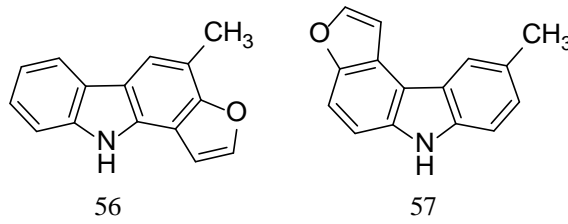
1998'de, Ito ve ark. tarafından klausamin A, B ve C rasemik formda, *C. anisata* dallarından izole edilmiştir (Ito, 1998). Klausamin üç ve dört pozisyonunda altı üyeli lakton bulunan 1-oksijenlenmiş bir karbazol iskeleti içermektedir. Bu grup doğal yollarla lakton parçası bulunan ilk karbazol alkaloiti izole etmişlerdir.



Şekil 1.24 53. Klausamin A, 54. Klausamin B, 55. Klausamin C

#### 1.3.1.5 Furokarbazol Alkaloitleri

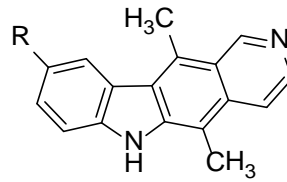
1990 yılında, Ito ve Furukawa *M. euchrestifolia*'nın kök kabuklarından furostifolin ve östifolin D'nin izolasyonunu rapor etmişlerdir. Bu alkaloitler doğal kaynaktan elde edilen ilk furokarbazol alkaloitleridir (Ito, 1990).



Şekil 1.25 56. Furostifolin, 57. Östifolin D

### 1.3.1.6 Pirido[4,3-*b*]karbazol Alkaloitleri

1959 yılında, Goodwin ve ark. *Apocynaceae* ailesinden olan bitkilerin yapraklarından tamamen aromatikleşmiş pirido[4,3-*b*]karbazol alkaloitlerden olan elliptisin ve 9-metoksielliptisini izole etmişlerdir (Goodwin, 1959). Doğal kaynaklardan elliptisin ve benzeri türlerin eldesinden sonra, insan tümör sistemine ve antikanser aktivitesi üzerine genişçe araştırma yapılmış, bu alkaloitlere oldukça fazla ilgi duyulmuştur.

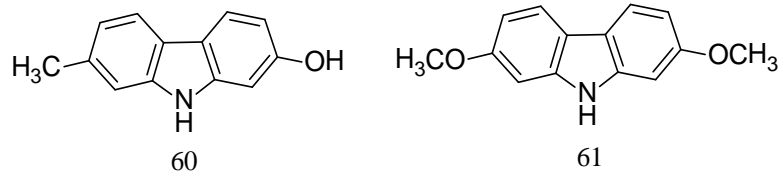


58, R:H; Elliptisin  
59, R:OCH<sub>3</sub>; 9-metoksielliptisin

Şekil 1.26 58. Elliptisin, 59. 9-metoksielliptisin

### 1.3.1.7 Çeşitli Karbazol Alkaloitler

1993 yılında, Kusano ve ark. *Cimicifuga simplex* bitkisinin havaya bakan kısımlarından 2-hidroksi-7-metil-9*H*-karbazölü izole etmişlerdir (Kusano, 1993). Altı yıl sonra, Wu ve ark. *C. excavata* kök kabuğundan klausin V'nin izolasyonunu rapor etmişlerdir (Wu, 1999).

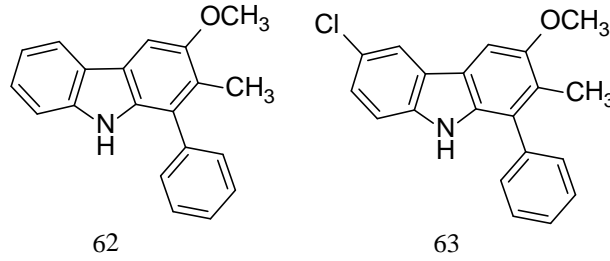


Şekil 1.27 60. 2-hidroksi-7-metil-9*H*-karbazöl, 61. Klausin V

### 1.3.2 Diğer Kaynaklardan İzole Edilen Karbazol Alkaloitler

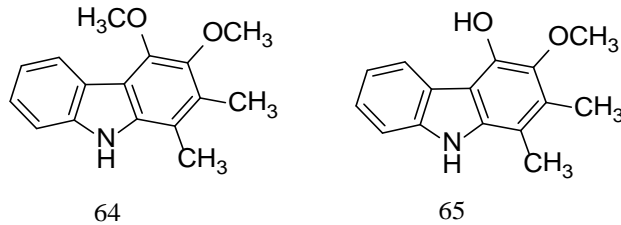
#### 1.3.2.1 Trisiklik Karbazol Alkaloitleri

1.3.2.1.1 3-oksijenlenmiş Trisiklik Karbazol Alkaloitleri. 1960'ların sonlarından beri, 3 pozisyonu oksijenlenmiş birçok karbazol alkaloit çeşitli doğal kaynaklardan izole edilmiştir. Ancak 1979 yılında, Moore ve ark. hyellazol ve klorohyellazol adı verilen iki 3-oksijenlenmiş alkaloiti mavi-yeşil alg olan *Hyella caespitosa*'dan elde etmişlerdir (Moore, 1979). Bu alkaloitler yapısal olarak da karasal bitkilerden elde edilenlere kıyasla farklıdır.



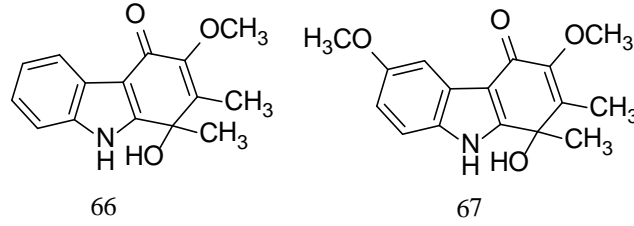
Şekil 1.28 62. Hyellazol, 63. Klorohyellazol

1.3.2.1.2 3,4-Dioksijenlenmiş Trisiklik Karbazol Alkaloitleri. Geniş bir alanda 3,4-dioksijenlenmiş karbazol alkaloitleri, farklı *Streptomyces* türlerinden izole edilmiştir. 1980'de Nakamura ve ark. karbazomisin A ve B'yi *Streptomyces ehimense* bitkisinden izole etmişlerdir (Nakamura, 1980). Bu yapıca eşsiz alkaloitler, biyojenetik olarak triptofan türevidir ve karbazol iskeletli ilk antibiyotiktir (Sakano, 1980; Kaneda, 1981; Yamasaki, 1983).



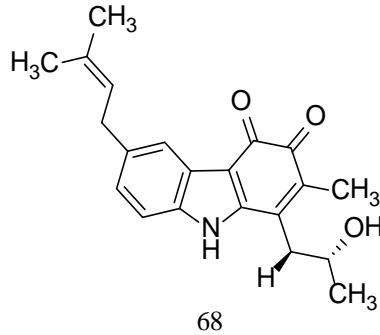
Şekil 1.29 64. Karbazomisin A, 65. Karbazomisin B

1.3.2.1.3 *Trisiklik Karbazol-1,4-kinol Alkaloitleri*. 1988’de Nakamura ve ark. karbazomisin G ve H’yi *Streptoverticillium ehimense*’nin kültür sıvı besisinden izole etmişlerdir. Bu alkaloitler yapısal olarak eşsiz karbazol-1,4-kinol iskeletine sahiptir ve doğada rasemik formda bulunmaktadır. Karbazomisin G bazı türlere karşı anti fungal aktivite göstermektedir (Nakamura, 1988).



Şekil 1.30 66. Karbazomisin G, 67. Karbazomisin H

1.3.2.1.4 *Trisiklik Karbazol-3,4-kinon Alkaloitleri*. Son yıllarda, Seto ve ark. çeşitli *Streptomyces* türünden, daha önce karşılaşılmamış bir seri karbazol-3,4-kinon alkaloiti izole etmişlerdir. İlk karbazol-3,4-kinon alkaloit örneği karkinostatin A, 1993 yılında *Streptomyces exfoliatus* türünden izole edilmiştir. Bu alkaloit potansiyel sinir hücresi koruyucu ve radikal temizleyici aktivite göstermektedir (Seto, 1993).

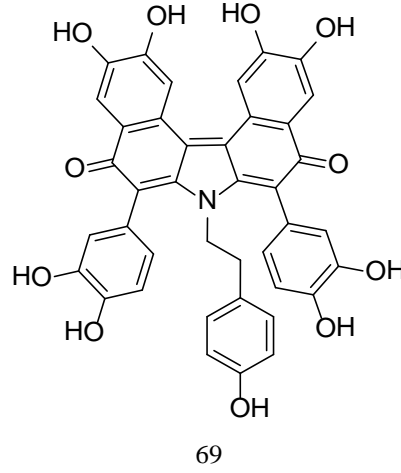


Şekil 1.31 68. Karkinostatin A

### 1.3.2.2 *Benzokarbazol Alkaloitleri*

Geçtiğimiz yıllarda, benzen halka sistemli karbazol alkaloitler doğada özellikle deniz canlılarında bulunmuştur. 1993’de Chan ve ark. yeni bir deniz kaynaklı benzokarbazol alkaloit olan purpuronu *Iotrochota* türünden rasemik formda izole

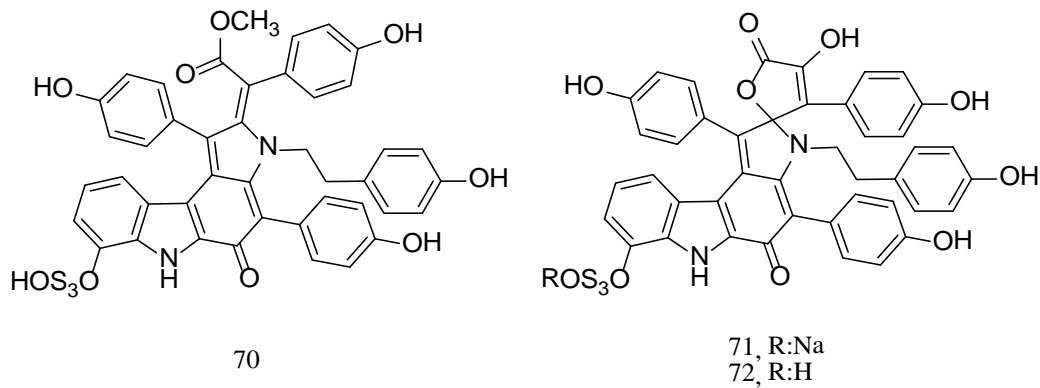
etmişlerdir. Purpuron adından da anlaşıldığı üzere mor renklidir. Bu bileşik ATP-sitrat liyaza karşı inhibitör aktivite göstermektedir (Chan, 1993).



Şekil 1.32 69. Purpuron

### 1.3.2.3 Pirrolo[2,3-c]karbazol Alkaloitleri

Seksenlerin sonlarından itibaren, pirrolokarbazol alkaloitler kondenze heteroarilakrbazollerin yeni sınıfı olmaya başlamıştı. Bu bileşikler geniş biyoaktif özelliklere (antikanser, antidiyabetik, nörotropik, protein kinaz inhibitör etki) sahiptir (Chakrabarty, 1997). 1993 yılında, Seto ve ark. *Dictyodendrilla* koyu yeşil deniz süngerinden yeni pirrolo[2,3-c]karbazol 70, 71 ve 72 alkaloitlerini izole etmişlerdir.



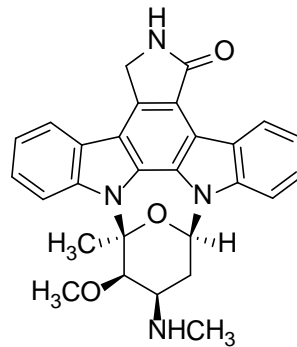
Şekil 1.33 70, 71, 72 Alkaloitleri

### 1.3.2.4 İndolo[2,3-a]karbazol Alkaloitleri

İndolkarbazol ailesi karbazol çekirdeğinin karbon halkasının ve indol halkasının birleşmesine ve konumlanmasına dayanan beş farklı izomerik halka sistemi içermektedir (Knölker, 2002).

*1.3.2.4.1 İndolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol Alkaloitleri.* İndolokarbazol alkaloitlerin içerisinde en geniş sınıfı bu halka sistemi kaplamaktadır. Bu alkaloitler topraktaki organizmalardan, cıvık mantarlardan ve deniz kaynaklı canlılardan izole edilmiştir ve antifungal, antimikrobiyal, antitümör, antihipertansiyon gibi oldukça fazla biyolojik aktifliklere sahiptir.

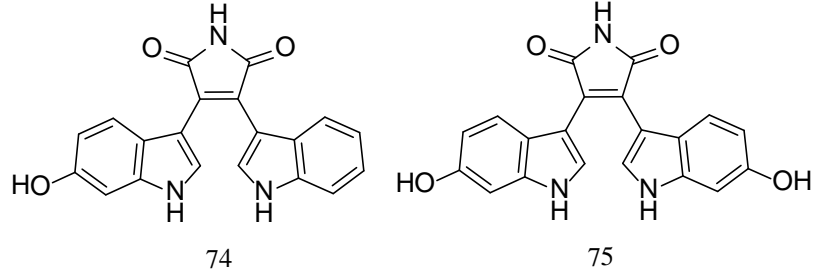
1977’de Omura ve ark. ilk bu türden alkaloiti *Streptomyces staurosporeus* *Awaya*’dan izole etmişlerdir (Omura, 1977). Bu alkaloit başta AM-2282 olarak adlandırılmış, daha sonrasında staurosporin denmiştir (Furusaki, 1978, 1982). Bu bileşik doğada optikçe aktif olarak bulunmaktadır.



73

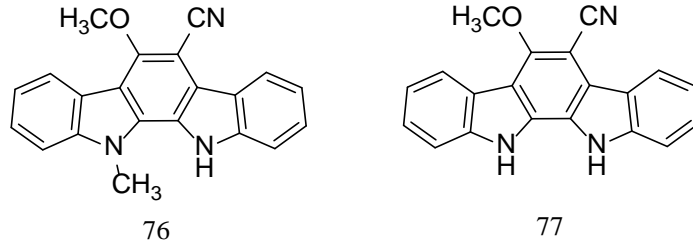
Şekil 1.34 73. Staurosporin (AM-2282)

*1.3.2.4.2 2,3-Bis(indol-3-il)maleimid Alkaloitleri.* 1980’lerin başlarında, Steglich ve ark. biyojenetik olarak yakın ilişkili birçok karbazol alkaloiti *A. denudata*’dan izole etmişlerdir; akriyarubin B ve C bunlardan yalnızca ikisidir. Bu iki tür alkaloit antibiyotik ve antifungal aktiflik göstermektedir (Steglich, 1980, 1981, 1989).



Şekil 1.35 74. Akriyorubin B, 75. Akriyorubin C

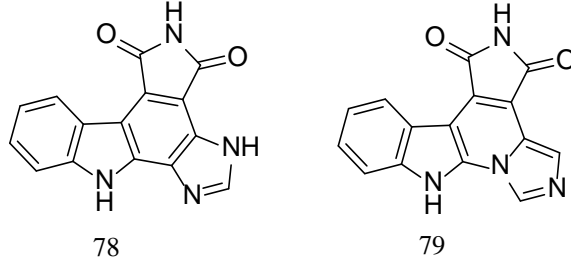
1.3.2.4.3 Basit İndolo[2,3-*a*]karbazol Alkaloitleri. 1990 yılında Moore ve ark. 5-siyano-6-metoksi-11-metil indolo[2,3-*a*]karbazolü yanında az miktarda 6-siyano-5-metoksi-indolo[2,3-*a*]karbazol ile birlikte mavi-yeşil bir alg olan *Nostoc sphaericum* EX-5-1'den izole etmişlerdir (Moore, 1990). Bu türdeki karbazol çekirdeğinin ilk izolasyon örneğidir. Bu alkaloitler uçuk virüsü tip iki karşıtı ve fare ve insan kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktiflik göstermektedir.



Şekil 1.36 76. 5-siyano-6-metoksi-11-metil- indolo[2,3-*a*]karbazol, 77. 6-siyano-5-metoksi-indolo[2,3-*a*]karbazol

#### 1.3.2.5 İmidazo[4,5-*a*]pirrolo[3,4-*c*]karbazol Alkaloitleri

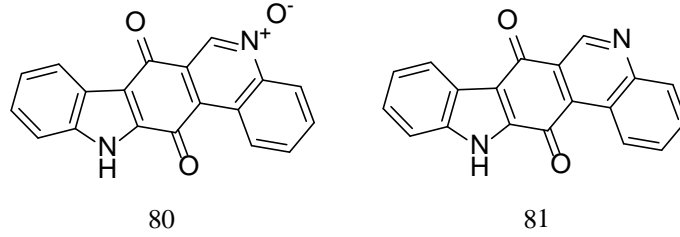
1998 yılında Berlinck ve ark. *Didemnum granulatum* bitkisinin saf metanol ekstraktından iki yeni imidazo[4,5-*a*]pirrolo[3,4-*c*]karbazol türevini izole etmişlerdir. Bunlar granulatimit ve izogranulatimit bileşikleridir (Berlinck, 1998). Bu iki alkaloit yeni bir G2 özel hücre döngüsü kontrol noktası inhibitörlerinin ilk örneğidir.



Şekil 1.37 78. Granulatimit, 79. İzogranulatimit

#### 1.3.2.6 Kinolino[4,3-*b*]karbazol-1,4-kinon Alkaloitleri

1999’da Rickards ve ark. kalotriksin A ve B’nin izolasyonunu *Calothrix* siyanobakterisinin fototropik kültürlerinden rapor etmişlerdir (Rickards, 1999). Bu iki yeni pentasiklik karbazol alkaloit kinolino[4,3-*b*]karbazol-1,4-kinon yapısını içermektedir ve sıtma paraziti *P. falciparum* ve insan HeLa kanser hücresine karşı inhibitör rol oynamaktadır.

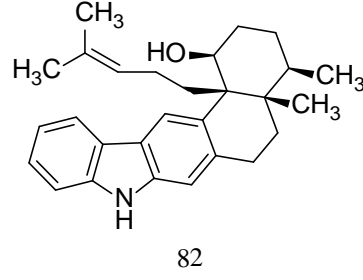


Şekil 1.38 80. Kalotriksin A, 81. Kalotriksin B

#### 1.3.2.7 Seskiterpenoid Karbazol Alkaloitleri

1989 yılında, Gloer ve ark. *Aspergillus tubingensis* mantarının sklerotik kısmının hekzan ekstraktından tübingensin A’yı izole etmişlerdir. Bu bileşik benzersiz 9*H*-oktahidronafito[3,4-*b*]karbazol pentasiklik iskeletine sahiptir. Dahası, bu bileşik tohum zararlısı *Heliothis zea*’ya karşı aktiflik gösterirken, aynı zamanda da invitroda uçuk virüsü tip bire karşı antiviral aktiflik göstermektedir (Gloer, 1989).

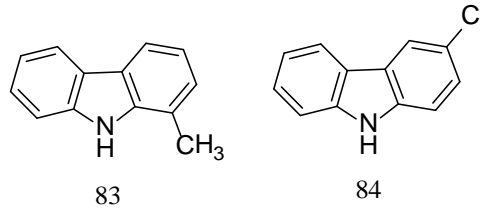




Şekil 1.39 82. Tübingensis A

### 1.3.2.8 Çeşitli Karbazol Alkaloitleri

1991 yılında, Dillman ve Cardellina Bermuda sularında yetişen *Tedania ignis* süngerinden 1-metilkarbazolün izolasyonunu rapor etmişlerdir (Dillman, 1991). Bu 1-metilkarbazolün deniz kaynaklı bir canlıdan ilk izolasyonudur. Bu izolasyondan önce, 1-metilkarbazolün diğer metil karbazol türevleri ile birlikte en çok sigara dumanında bulunduğu sanılıyordu. Bu bileşik insektisit ve antimikrobiyal aktiflik göstermektedir (Chowdhury, 1978). 1983’de, Luk ve ark. 3-klorokarbazölü dişi sığır idrarından izole etmişlerdir (Luk, 1983). Bu bileşik memeli dokusundan elde edilen ilk karbazol örneğidir.



Şekil 1.40 83. 1-metilkarbazol, 84. 3-klorokarbazol

### 1.3.3 Karbazol Alkaloitlerin Elde Edildiği Bitkilerin Farmakolojik Özellikleri ve Kullanımları

*Clausena excavata* Rutaceae ailesinden olan ve Tayland’da yetişen, genel olarak Güney ve Güneydoğu Asya’da yayılmış olan bir bitkidir. Bu bitki grip, sıtma, AIDS, kas ağrıları, yılan ısırığı tedavisinde ve detoksifikasyon ajanı olarak halk arasında kullanılmaktadır. Bitkiden elde edilen bileşikler kumarinler, karbazol alkaloidler, bazı benzenoidler, terpenoidler, flavanoid ve steroidlerdir. *Clausena*

bitkilerinin bileşenlerinin çalışmaları birçok biyoaktif karbazol alkaloidinin izolasyonu ile sonuçlanmıştır. Bütün bileşikler gram(+) ve gram(-) bakterilerine karşı antibakteriyel aktiviteye sahiptir (Wu, 1993, 1994, 1995, 1996; Kongkathip, 2009; He, 2002; Maneerat, 2012).

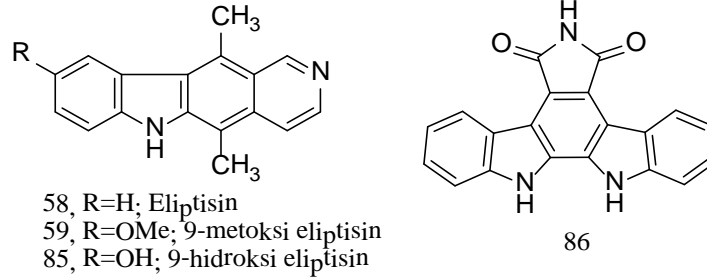
*Murraya koenigii* (L.) Spreng Rutaceae ailesine ait Hindistan'a özgü bir bitkidir. Yaprakları zengin minerallerden, vitamin A ve B'den, karbonhidrat, protein, aminoasit ve alkaloidlerden oluşmaktadır. Bu bitkinin yaprakları köri yaprakları olarak bilinirler ve Güney Hindistan'da yemeklerde önemli bir yere sahiptir. Yağı kozmetik, sabun sektöründe ve aromaterapide kullanılmaktadır. Bitkinin yeşil yaprakları hemoroid, iltihap, darbe, kesik, dizanteri, kusma ve ödem tedavisinde; kökleri genel vücut ağrısı tedavisinde; gövdesi de yılan ısırığı tedavisinde kullanılmaktadır. Kaynatılmış yaprakları hıçkırık ve ses kısıklığına iyi gelmektedir. *M.koenigii*'nin metanol ekstraktının insülin salgısını hem invivo hem de invitroda antidiyabetik testlere maruz bırakıldığında düşürebildiği gözlenmiştir. 2007'de Hintli bir araştırmacı *M.koenigii*'den olan karbazol alkaloidlerin önemli derece antioksidan ve radikal temizleyici özelliğe de sahip olduklarını bulmuştur. Ayrıca antidiyare, antibakteriyel, hepato koruyucu, lösemi hücrelerini öldürücü, antiparazit, antienflamatuar, antihelmintik, bağışıklık sistemi düzenleyici, antidiyabetik, antifungal ve unutkanlık karşıtı aktiviteleri de bulunmaktadır (Tachibana, 2001; Kong, 1986; Rana, 2004; Adebajo, 2004; Rao, 2007; Gupta, 2011; Nakamura, 2012).

### ***1.3.4 Karbazol Alkaloidlerin Biyolojik ve Farmakolojik Aktiviteleri***

#### ***1.3.4.1 Anti-Tümör Aktifliğe Sahip Karbazol Alkaloidler***

Kanser ve ilişkili hastalıklar insan yaşamını tehdit eden önemli hastalıklardandır. Bitki ve hayvanlardan olan çeşitli doğal ürünler kanser yapıcı genler üzerinde etkili bileşikleri içermektedirler. Bu doğal ürünler içerisinde, karbazol alkaloidleri doğal ürünlerin önemli bir sınıfını oluşturmaktadır. Pirido[4,3-b]karbazol ve indolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol alkaloidlerin sentetik ve doğal benzerleri tedavi edici anti-

tümör ajanları olarak kullanılmaktadır (Pindur, 1987, 1992; Gribble, 1990; Gribble, 1988; Prudhomme, 1997, 2000, 2003, 2004).



Şekil 1.41 58, 59, 85. Pirido[4,3-b]karbazol türevleri, 86. İndolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]karbazol

#### 1.3.4.2 Antibiyotik Aktifliğe Sahip Karbazol Alkaloitler

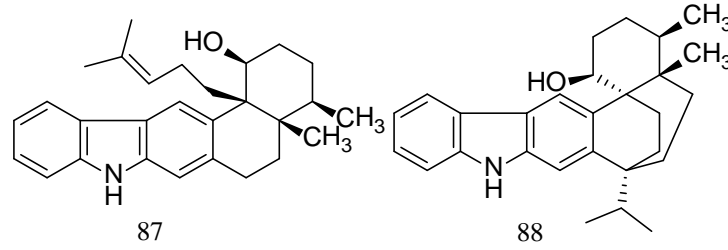
Çeşitli karbazol türevlerinin içinde murrayanın doğal bir kaynaktan izole edilen ilk karbazol alkaloittir ve antimikrobiyal özellikler göstermektedir (Das, 1965). 1978’de Das ve ark. tetrahidrokarbazollerin ve 1-oksijenlenmiş tetrahidrokarbazol türevlerinin böcek öldürücü ve antimikrobiyal özelliklerini araştırmışlardır (Das, 1978). 2003’de Sunthitikawinsakul ve ark. çeşitli 3-metilkarbazol türevlerinin anti-mikrobakteriyel özelliklerini açıklamışlardır.

#### 1.3.4.3 Anti-Viral Aktifliğe Sahip Karbazol Alkaloitler

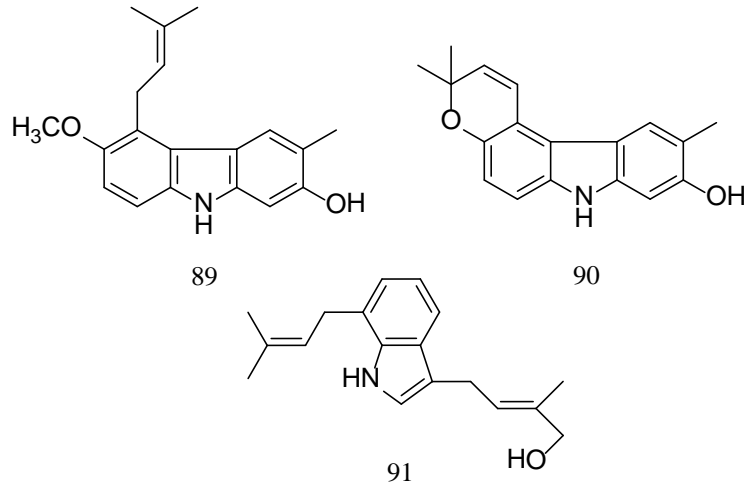
Tübingensis A ve B, tohumlar için zararlı olan *Heliothis zea*’ya karşı aktivite göstermektedir (TePaske, 1989). 2000 yılında, Boyd ve ark. siamenol için ilk kez anti-HIV karbazol alkaloit özelliğini açıklamışlardır (Boyd, 2000; Asres, 2005).

*G.montana*’dan elde edilen üç alkaloitin C8166 hücrelerindeki HIV çoğalmasına karşı inhibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir. 89 ve 90 zayıf etkiye sahipken, 91 (Şekil1.43) karbazol alkaloiti IC<sub>50</sub> ve SI değerleriyle en etkili anti-HIV aktiviteye sahiptir (Wang, 2004).

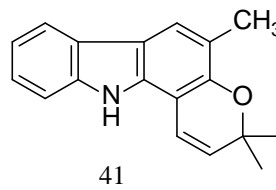
Grinimbin *Epstein Barr* virüsünü inhibe edici özelliğindedir. Güçlü antioksidan etkisi  $\alpha$ -tokoferolle kıyaslanabilir düzeydedir. Aynı zamanda da süperoksit oluşumunu inhibe edici özelliği vardır (Kok, 2012).



Şekil 1.42 87. Tübingensis A, 88. Tübingensis B



Şekil 1.43

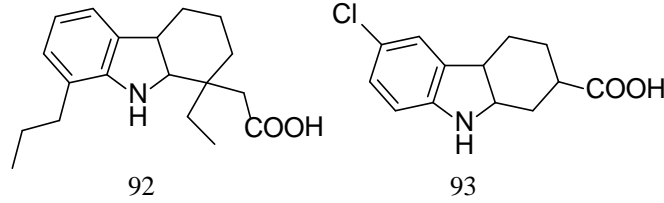


Şekil 1.44 41. Grinimbin

#### 1.3.4.4 Anti-Enflamatuar Aktifliğe Sahip Karbazol Alkaloidler

Karbazollerin anti-enflamatuar etkisi oldukça fazla ilgi çekmiştir. Bazı asidik tetrahidrokarbazoller anti-enflamatuar etki göstermektedir (Asselin, 1976). Bu türevler içerisinde, 1-etil-8-n-propil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-1-asetik asit yeni anti-

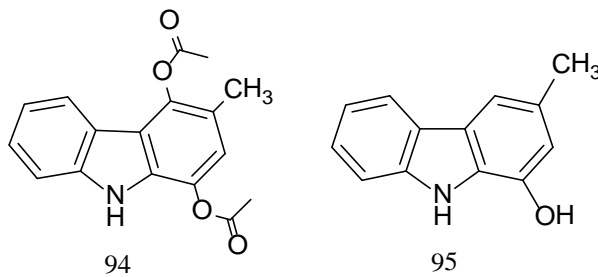
enflamatuar ajan olarak bulunmuştur, 6-kloro-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-karboksilik asit de ilerlemiş gut hastalığında klinik olarak aktiflik göstermektedir (Conney, 1974).



Şekil 1.45 92. 1-etil-8-n-propil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-1-asetik asit, 93. 6-kloro-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-karboksilik asit

#### 1.3.4.5 Anti-Sıtma Aktifliğe Sahip Karbazol Alkaloitler

1998'de Bringmann ve ark. sıtmaya neden olan bakteri karşıtı aktiviteye sahip doğal olarak elde edilen mono ve bis karbazol ile sentetik olarak da elde edilen 1,4-diasetoksi-3-metil karbazolü bulmuşlardır. Bu bileşik, *Plasmodium falciparum*'a karşı doğal olarak elde edilen 1-hidroksi-3-metil karbazolden daha yüksek bir aktiviteye sahiptir (Bringmann, 1995, 1998). 2000 yılında da 2-oksijenlenmiş karbazol alkaloitlerin aynı etkiye sahip olduğu Yenjai ve ark. tarafından rapor edilmiştir (Yenjai, 2000).

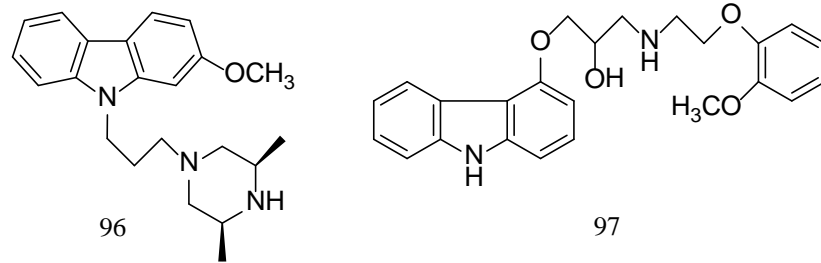


Şekil 1.46 94. 1,4-diasetoksi-3-metil karbazol, 95. 1-hidroksi-3-metil karbazol

#### 1.3.4.6 Farmakolojik Olarak Aktif Çeşitli Karbazoller

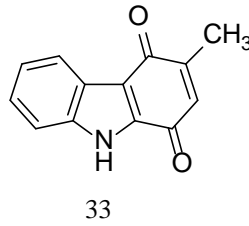
N-alkil amino karbazoller önemli nöbet karşıtı ve idrar söktürücü aktiviteye sahiptir. Rimkazol ateş düşürücü ve sinir yatıştırıcı aktiviteye sahip bir bileşiktir

(Ferris, 1986; Levant, 1991; Gilmore, 2004). 1997’de damar genişletici  $\beta$ -adrenerjik bloklayıcı ajan olan karvedilolün hipertansiyon, kalp yetersizliği ve anjin tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (Feuerstein, 1997).



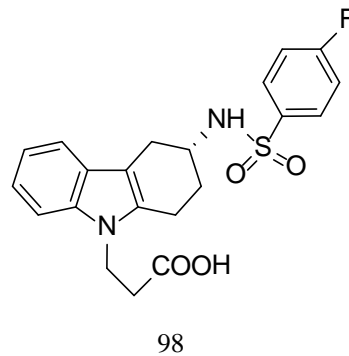
Şekil 1.47 96. Rimkazol, 97. Karvedilol

Murrayakinon A kobayların papiler kasında üç fazlı kas kasıcı cevap üretiminde rol oynamaktadır. Bu cevap reseptör mekanizması yoluyla değil, ATP üretimini içeren bir mekanizma ile gerçekleşmektedir (Takeya, 1989).



Şekil 1.48 33. Murrayakinon A

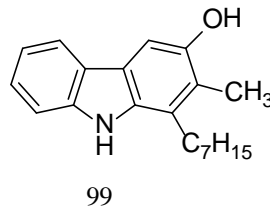
Tromboksan  $A_2$  bronşiyal astım, kan akışının azalmasından oluşan kalp hastalığı ve alerjik burun iltihabı gibi hastalıklara neden olmaktadır. Ramatroban  $TXA_2$ 'ye karşı aktivite göstermektedir (Nagai, 1995; Ishizuka, 2004).



Şekil 1.49 98. Ramatroban

Wu ve ark. *Murraya euchrestifolia*'dan elde edilen doğal karbazol alkaloidlerin kan pulcuğu birikmesine karşı inhibitör aktivite gösterdiğini kanıtlamışlardır (Wu, 1998).

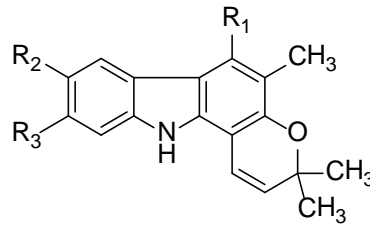
Askorbik asit ve  $Fe^{+2}$  varlığında oluşan serbest radikallerin lipid peroksidasyonu karazostatin tarafından inhibe edilir. Bu bileşik beyin koruyucu ajanlardan (flunarizin ve  $\alpha$ -tokoferol) daha fazla radikal uzaklaştırıcı etkiye sahiptir (Kato, 1993; Iwatsuki, 1993).



Şekil 1.50 99. Karozastatin

Son zamanlarda,  $\gamma$ -sekretaz birlikteliğiyle Alzheimer hastalığının engellenmesi ve hafifletilmesi için bazı N süstitüeli karbazoliloksi asetik asit türevleri incelenmiştir (Narlawar, 2007).

*M.koenigii*'nin gövde kabuğundan izole edilen koenimbin ve kuryam bileşikleri sıçan deneklerinde diyare üzerine çalışılmış ve antidiyare ilaçlarıyla (difenoksilat) karşılaştırılmıştır. Koenimbin ve kuryam doza bağlı antidiyare aktivite göstermiştir. (Mandal, 2009)



Şekil 1.51 100. Kuryam, 101. Koenimbin

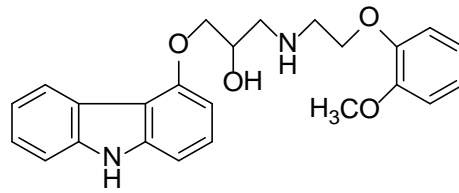
### 1.3.5 4-Oksijenlenmiş Karbazol Türevi: Karvedilol

Karvedilol *Carvil*, *Coreg*, *Dilatrend*, *Eucardic* ve *Carloc* gibi çeşitli ticari isimlerle pazarlanmaktadır. Robert R. Ruffolo, Jr. tarafından keşfedilmiştir.

Karvedilol damar açıcı ve yarışmalı, seçici olmayan  $\beta$ -adrenoseptör karşıtı olarak bilinen, hipertansiyon ve boğaz enfeksiyonu tedavisinde çok etkili bir ilaç olarak kullanılmaktadır (Packer, 2002; Ruffolo, 1992).  $\beta$ -bloklayıcı aktivitesi vücuttaki sinir impulslarına karşı etki gösterir (Deng, 2007; Carlson, 1994). Karvedilol, molekülün oksijen ve amin sonunun her ikisinde de aromatik süstitüent ile bağlı oksizopropanolamin içerir. Yaygın olarak kullanılan  $\beta$ -bloklayıcılardan daha iyi bir antioksidan aktiviteye sahiptir (Nakamura, 2002; Kukin, 1999). Ek olarak, karvedilol kalp yetersizliği tedavisinde kullanılır (Poole-Wilson, 2002). Karvedilol klinik olarak R(+)- ve S(-)-rasemik enantiyomer karışımı şeklinde kullanılır.

$\alpha$ -adrenoseptör kuşatmasından birincil kaynaklı olduğundan, karvedilol damar açıcı olarak da bilinir (Möllendorff, 1986).

$\alpha$  ve  $\beta$  bloklayıcı antihipertansiyon ajanı olan karvedilolün damarlı düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü engelleyici etkisi de bulunmuştur (Sung, 1993; Ohlstein, 1993; Patel, 1995).



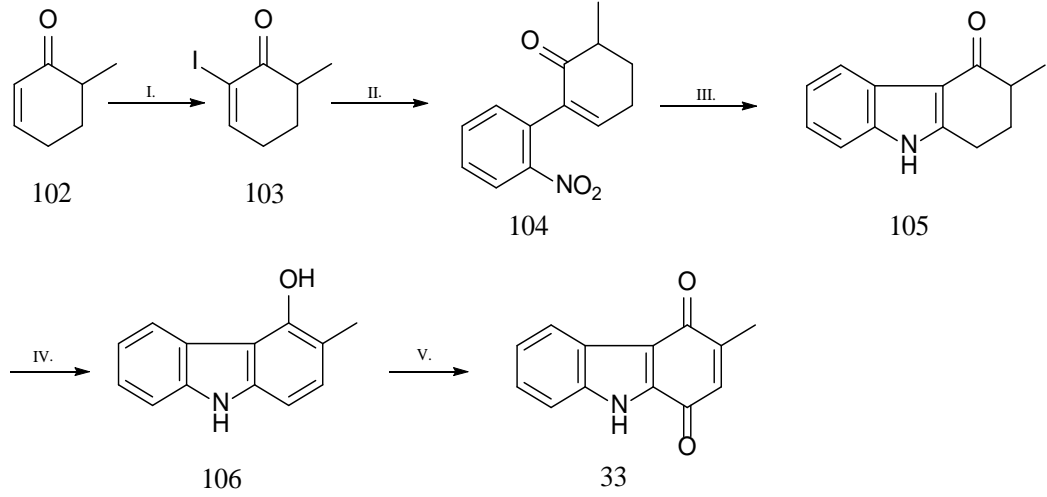
97

Şekil 1.52 97. Karvedilol



### 1.3.6 Literatürde Bulunan Murrayakinon A Sentezleri

#### 1.3.6.1 Murrayakinon A'nın Palladyum Katalizörlü Sentezi

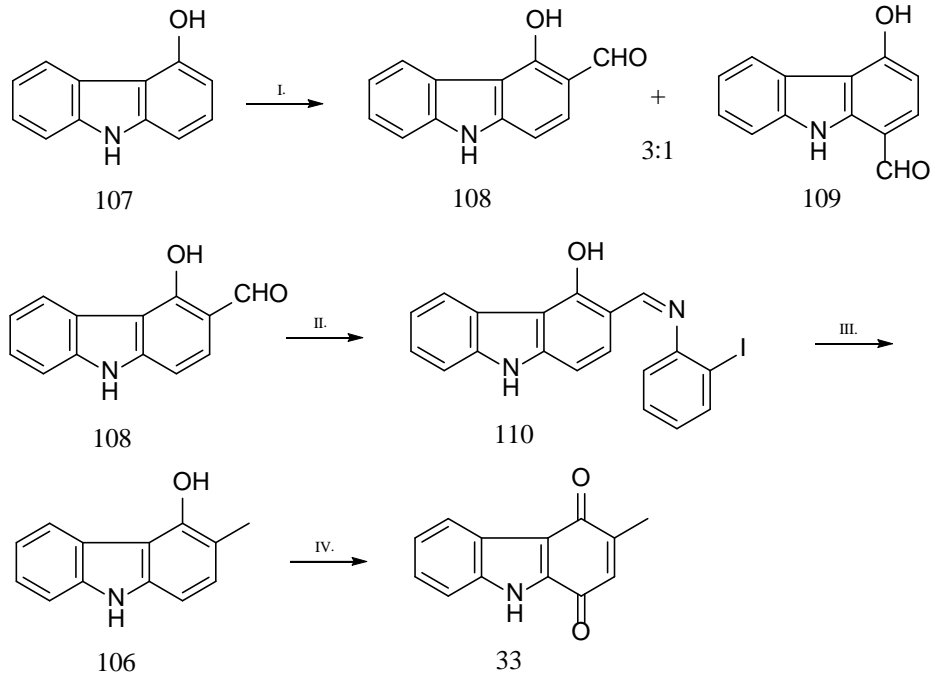


I.  $I_2$ ,  $CCl_4$ , piridin; II. arilstanon,  $PdCl_2(PhCN)_2$ ,  $AsPh_3$ ,  $CuI$ , NMP,  $80^\circ C$ ; III.  $Pd(dba)_2$ , dppp, 1,10-fenantrolin, CO (6 atm), DMF,  $80^\circ C$ ; IV. Pd/C,  $Ph_2O$ ,  $230^\circ C$ , 1,2,4-trimetilbenzen; V. Fremy tuzu

Şekil 1.53 Murrayakinon A sentezi 1

6-metil-2-siklohekzen-1-onun iyotlanması 2-iyodo-6-metil-2-siklohekzanonu vermiştir. Arilstanon ile 103'ün çapraz bağlanması ile halkalaşmış öncül 104 yüksek verimle elde edilmiştir. 104'ün indirgeyici halkalaşması ile sorunsuz bir şekilde yüksek bir verimle karbazolon 105 elde edilmiştir. 1,2,4-trimetilbenzen ve difenileter karışımı içinde % 10'luk Pd/C kullanarak  $230^\circ C$  de karbazolon 105'in dehidrojenasyonu ile 3-metil-4-hidroksikarbazol 106 elde edilmiştir. Görüldüğü üzere, Bringmann ve ark. tarafından 1,2,4-trimetilbenzenin az bir miktarının eklenmesi dehidrojenasyonun gerçekleşmesi için önemlidir. Birkaç karbazol kinon alkaloidi 1- ya da 4-hidroksikarbazol oksidasyonu yoluyla etkili bir şekilde sentezlenmektedir. Örneğin, 4-hidroksi-3-metil karbazol 106'nın oksidasyonunun Fremy's tuzu ( $(KSO_3)_2NO$ ) kullanarak murrayakinon A'yı iyi bir verimde vermesi literatürde yer almaktadır. Murrayakinon A öncüsü 106'nın bulunduğu sentezi dört adımda, 6-metil-2-siklohekzen-1-on dan %38 tam verimle sonlanmıştır (Scott, 2003).

### 1.3.6.2 Murrayakinon A'nın pTSA Katalizörü Varlığında Yeni ve Verimli Sentezi

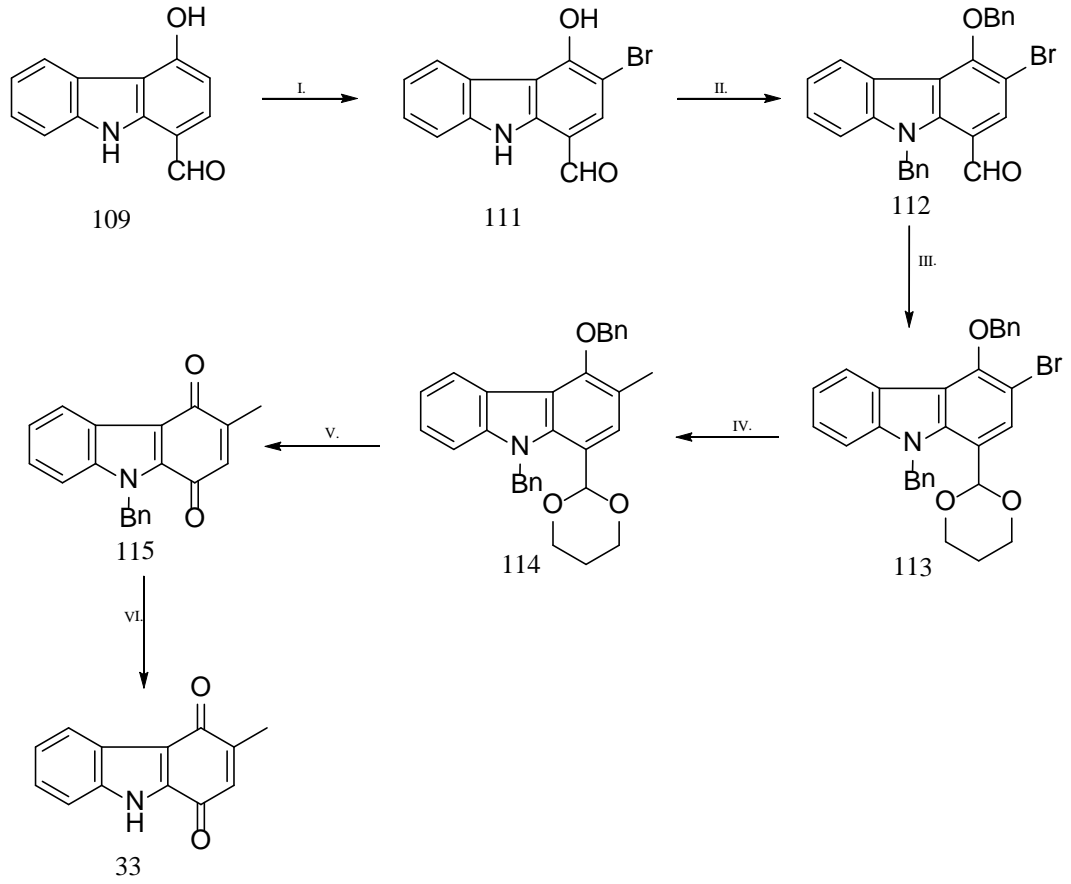


I.  $\text{POCl}_3$ , DMF,  $0^\circ\text{C}$ -rt 3saat, %95; II. o-iyodoanilin, kat pTSA, MeOH, rt, 5 saat, %90;  
III.  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , rt, 3 saat, %80; IV.  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , MeOH, AcOH, TFA,  $50^\circ\text{C}$ , 30 dakika, %80

Şekil 1.54 Murrayakinon A sentezi 2

Sentez, 4-hidroksi karbazolün Vilsmeier-Hacck formillenmesiyle başlamıştır. Ürün olarak da 3:1 oranında orto ve para formillenmiş karbazol elde edilmiştir. 108 bileşiği metanol içinde pTSA'nın katalitik miktarı varlığında o-iyodo anilin kullanarak imin 110'a dönüştürülmüştür. Daha sonra, imin 110 ürün 106'yı elde etmek için sodyum siyano borhidrür kullanılarak indirgenmiştir. Sonuç olarak, iyodo benzen diasetat kullanarak 106 bileşiğinin kinon oluşumu hedef molekül olan murrayakinon A'ya %80 verimle ulaşmayı sağlamıştır (Shrikar, 2012).

### 1.3.6.3 Murrayakinon A'nın pTSA Katalizörü Varlığında Yeni ve Verimli Sentezi



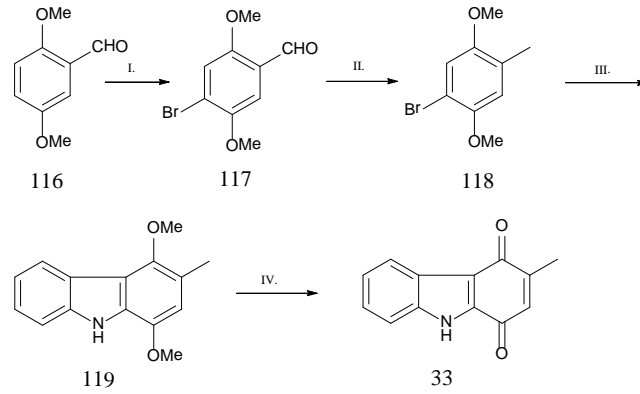
I. NBS, DMF, rt, 2 saat, %90; II. NaH, benzilbromür, DMF, 0°C-rt, 2 saat, %94; III. 1,3-propandiol, kat pTSA, toluen, reflaks, 5 saat, %80; IV. BuLi, -10°C, MeI -40°C, kuru THF, %90; V. borik asit, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MeOH, reflaks, 30 dakika, %75; VI. Pd(OH)<sub>2</sub>, MeOH, H<sub>2</sub>, 3 saat, %70

Şekil 1.55 Murrayakinon A sentezi 3

MurrayakinonA'nın sentezi 4-hidroksi-9H-karbazol-1-karbaldehitten (109) başlamıştır. Bileşik 109 ilk olarak oda sıcaklığında DMF içinde NBS ile işlem görmüştür ve bromlanmış 111 bileşiğini vermiştir. Bileşik 111, benzil bromür ve sodyumhidrür (DMF içinde) ile işleme konduğunda -NH ve -OH grupları korunmuş ve %94 verimle 112 bileşiği elde edilmiştir. Akabinde, bileşik 112 toluen içinde katalitik miktarda pTSA varlığında 1,3-propandiol ile reflaks edilmiş ve %80 verimle ürün 113'ü vermiştir. Bileşik 113-114 dönüşümüne ulaşmak için metal halojen değişim reaksiyonu planlanmıştır. Böylece, 113 bileşiğinin düşük sıcaklıkta iyodometan ve n-bütillityum ile işleme konmasında %90 verimle ürün 114 elde edilmiştir. Daha sonra, -CHO'nun -OH grubuna dönüşümü için asidik ortamda

asetal grup ayrılması için Dakin reaksiyonu planlanmıştır. Bileşik 114'ün katalitik miktarda,  $H_2SO_4$ ,  $H_2O_2$  ve borik asitin metanol içinde işlem görmesiyle %75 verimle kinon 115 elde edilmiştir. Beklenen dönüşümlerle birlikte, yeni gözlem o-benzil grubunun ayrılması ve sonraki oksidasyon adımıdır. Son adımda,  $Pd(OH)_2$  kullanarak N-benzil grubunun ayrılması gerçekleşmiştir. Bu reaksiyon da iyi bir verimle hedef molekül 33'ün oluşumu ile sonuçlanmıştır (Shrikar, 2012).

### 1.3.6.4 C-H Arilleşme Halka Kapama Yoluyla Murrayakinon A Sentezi



I. Bromür (44mmol), 2,5-dimetoksibenzaldehit (40mmol), SnCl<sub>4</sub> (44mmol) DCM içinde, reflaks, 2saat, %41; II. Boran dimetilsülfit (6mmol), 4-bromo-2,5-dimetoksibenzaldehit (2mmol) klorobenzen içinde 0°C, 130°C, 18 saat, %71; III. 2-kloroanilin (0,5mmol), aril bromür (0,5mmol), paladyum aseatat (1mol), sodyum ter-bütoksit (2,5mmol), ter-ter-bütillfosfonyum tetrafloroborat (15mol), toluen (3ml), 160°C, 3 saat, mikrodalga, %69; IV. Boron tribromür (1M, 0,46mmol) DCM içinde, karbazol (0,2mmol) DCM içinde, -78°C, %95

Şekil 1.56 Murrayakinon A sentezi 4

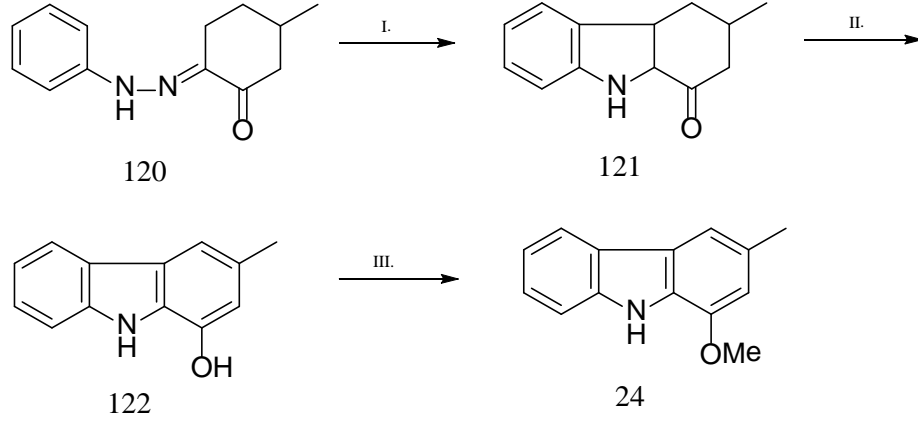
Aril bromür 118, iki adımda; önce 2,5-dimetoksibenzaldehit 116'nın bromlanmasıyla sonra da aldehit 117'nin indirgenmesiyle elde edilmiştir (Wan, 2006). Sevindirici olarak, 118'in 2-kloroanilinle tek adımdaki reaksiyonu toluen içinde, baz olarak sodyum ter-bütoksit kullanarak, mikrodalga ısıtma altında ikili Buchwald-Hartwig/C-H arileşme-halka kapama reaksiyonuna izin vermiştir, ürün de iyi bir verimle elde edilen karbazol 118'dir.

118'in CAN ile 119'a ulaşımı da gümüş nitrat kullanarak oksidasyon deneme çalışması da başarısız olmuştur (Moody, 1988). Moody ve arkadaşlarının yaptığı ve iyi bir verimde elde ettiği 33, bortribromür ile havada uyguladığı çalışma kısmen başarılı olmuştur, %21'den daha fazla olmayan bir verimle 33 izole edilmiştir.

Özet olarak, bu basit iki adımlı yöntem murrayakinon A ve ilişkili olduğu karbazoller için geliştirilmiştir. Bu ikili Buchwald-Hartwig aminleşmesi/C-H aktivasyonu halkalaşması ve BBr<sub>3</sub> ile havada oksidatif metil grubu ayrılmasıyla sonuçlanmıştır. Dimetoksibenzen halkasında metil grubunun olmamasının oksidasyon da başarısız olduğunu da kanıtlamıştır (Bedford, 2012).

### 1.3.7 Literatürde Bulunan Murrayafolin A Sentezi

#### 1.3.7.1 Anyonik [4+2] Halka Eklenmesiyle Bölge Seçimli Murrayafolin A Sentezi

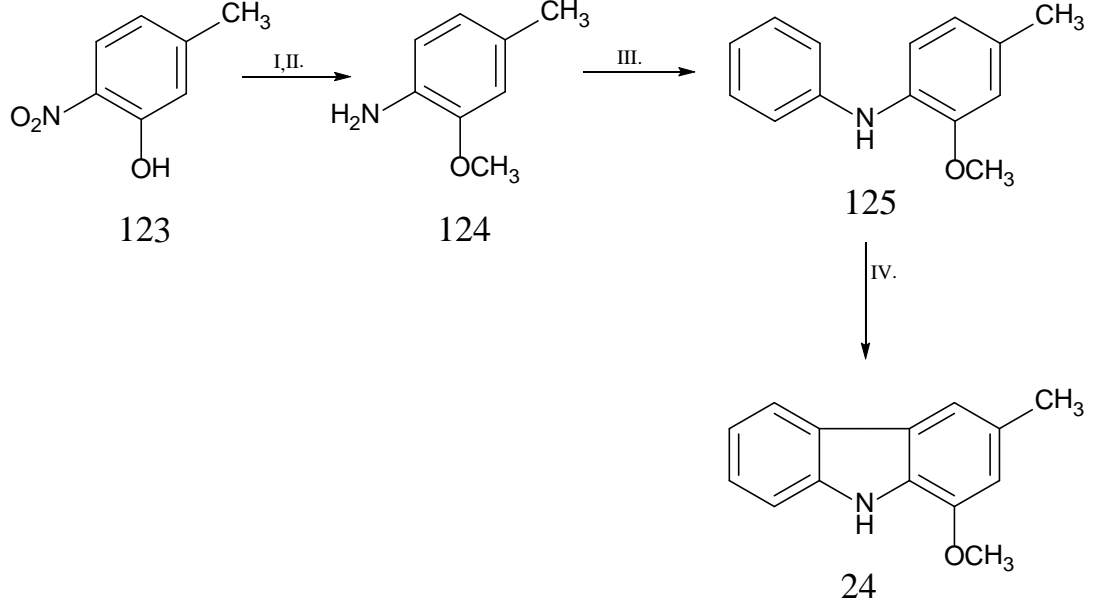


I. HCl, HOAc, %77 II. %10 Pd/C, %45; III. CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, MeOH, %92

Şekil 1.57 Murrayafolin A sentezi 1

Birçok çalışma grubunun kullanmayı tercih ettiği yöntemlerden biri bu çalışmada görülmektedir; Fischer indol sentezi. 120 başlangıç maddesi kullanılarak Fischer indol yöntemiyle 121 bileşiği sentezlenmiştir. 121'in dehidrojenasyonu ile 122 elde edilmiştir, metillenmesiyle de murrayafolin A (24) elde edilmiştir (Mal, 2006).

1.3.7.2 Mikrodalga Koşullarıyla ve Palladyum Katalizörü ile Desteklenmiş Murrayafolin A Sentezi



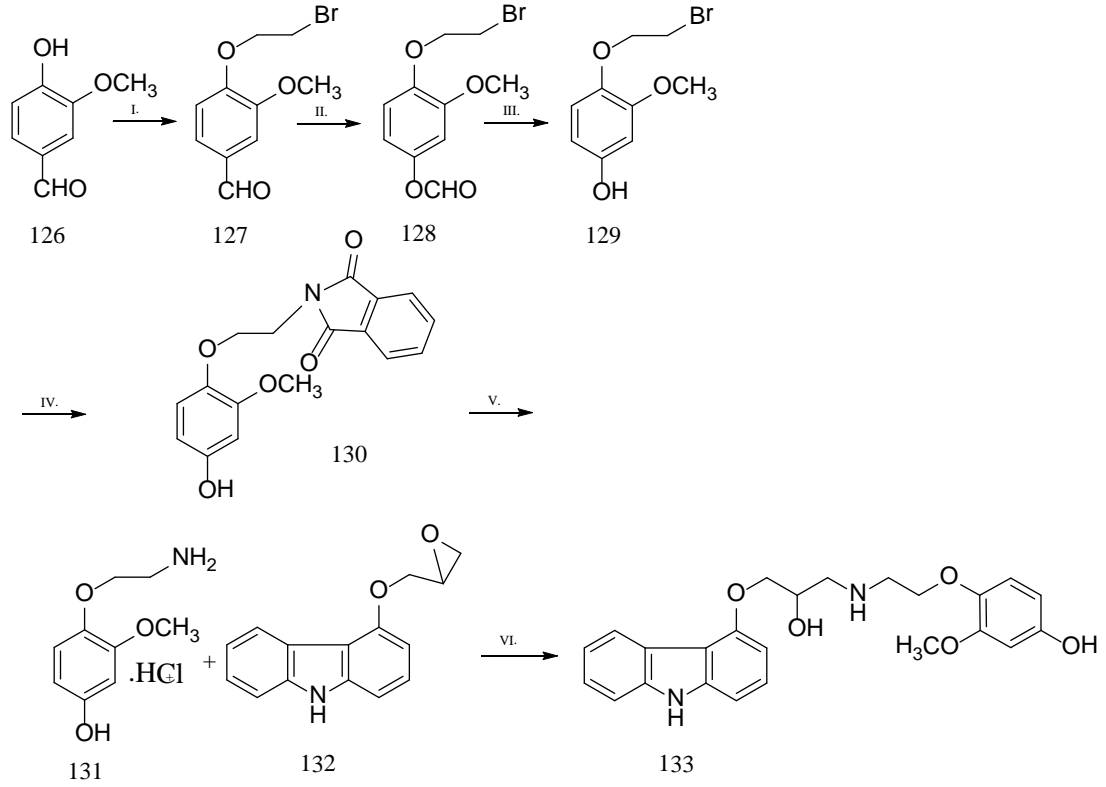
I. KOH, ICH<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub>, toluen, o.s., gece boyu, %97; II. H<sub>2</sub>, %10 Pd/C, o.s., 3 saat, %96; III. PhPb(OAc)<sub>3</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub>, DCM, o.s., 2 saat, %76; IV. Pd(OAc)<sub>2</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub>, DMF, mikrodalga koşulları (100W, 130°C, 60 dakika), %88

Şekil 1.58 Murrayafolin A sentezi 2

Murrayafolin A eldesi için bu yola 2-nitro-5-metil fenol 123 ile başlanmıştır. Diarilamin 125'e üç adımda gelinmiştir; faz transfer katalizörü ile metillenme ve nitro grubunun indirgenmesiyle 124, takibinde de bakır iki asetat katalizörü ile N-arillenmesi ve triasetat ile fenillenmesi Barton koşulları altında 125 elde edilmiştir (Barton, 1991). 125'in mikrodalga ışımada paladyum iki asetat ve bakır iki asetat varlığında %88 verimle murrayafolin A 24'ü verdiği gözlenmiştir (Sridharan, 2009).

### 1.3.8 Literatürde Bulunan Karvedilol Sentezleri

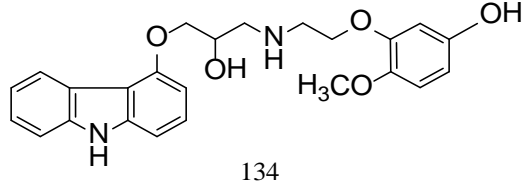
#### 1.3.8.1 Aktif Metabolitlerden Karvedilolün Sentezi



Şekil 1.59 Karvedilol sentezi 1

Senteze vanilin 126'nın fenolik grubuna *o*-alkillemeyle başlanmıştır. 127 %93 verimle elde edilmiştir (Jhy-Chong, 2002). 127'nin formil grubunun oksidasyonu ile %81 verimle 128 elde edilmiştir. 128'in hidroliziyle %75 verimle 129 sentezlenmiştir (Dakin, 1999). 129'un potasyum fitalimitle kondenzasyonu sonucunda 130 izole edilmiştir. 131 bileşiği 130'dan fitalimit uzaklaştırılmasıyla hidroklorür tuzu olarak elde edilmiştir (Alker, 1991). Sonuç olarak da amin hidroklorür 131 bileşiği, oksiran 132'yle tepkimeye sokularak 4'-hidroksikarvedilol 133 bileşiği sentezlenmiştir (Guixer, 2006; Senthilkumar, 2010).

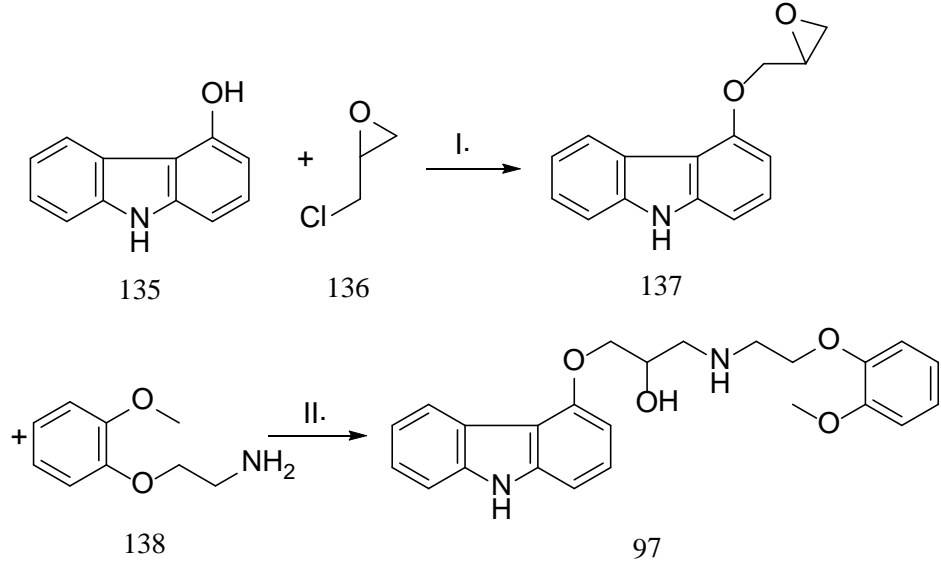




Şekil 1.60 134. 5'-hidroksikarvedilol

İzovanilinle aynı sentez uygulandığında da bu çalışma grubu tarafından 5'-hidroksikarvedilol bileşiği elde edilmiştir.

### 1.3.8.2 Antihipertansiyon İlacı Karvedilolin Sentezi



I. NaOH, DMSO; II. monoglim, etil asetat

Şekil 1.61 Karvedilol sentezi 2

Karvedilol 97, 4-hidroksi karbazol 135 ve epiklorohidrin 136'nın kondenzasyonu ile 137'nin elde edilmesinden; sonrasında da 4-oksiranil-metoksi-9H-karbazol 137 ile 2-(2-(4-metoksi-fenoksi)-etilamin 138'in reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir (Rao, 2010).

## BÖLÜM İKİ

### MATERYAL VE YÖNTEM

#### 2.1 Sentez Planı

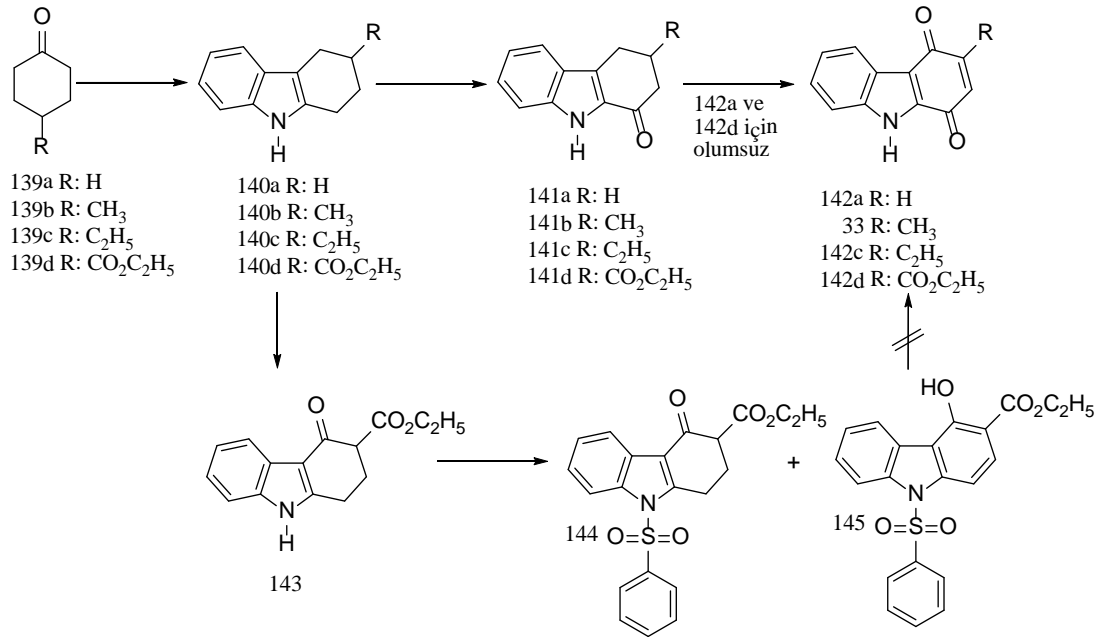
Çalışmamızda ilk olarak çeşitli siklohekzanon (139a-d) türevlerinden yola çıkılarak indolokinon (142a-d, 33) yapıları sentezlenmeye çalışılmıştır (Sentez planı 1).

Bu çalışmada daha sonra, murrayafolin A ve mukonin türevleri sentezlenmeye çalışılmıştır (Sentez planı 2).

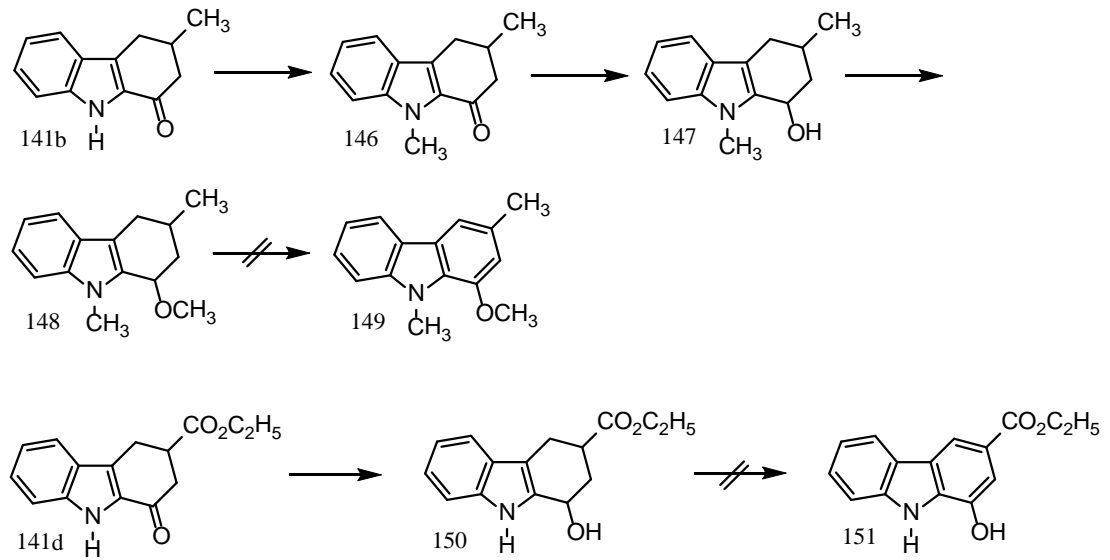
Çalışmada ayrıca, 1-okso tetrahidrokarbazol türevi 141b'den yola çıkılarak ardışık tepkimeler sonucu tetrasiklik yapıdaki furo tetrahidrokarbazol 155 bileşiği sentezlenmiştir (Sentez planı 3).

Sentez planı doğrultusunda sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR ve <sup>1</sup>H-NMR spektroskopi yöntemleri ile aydınlatılmıştır.

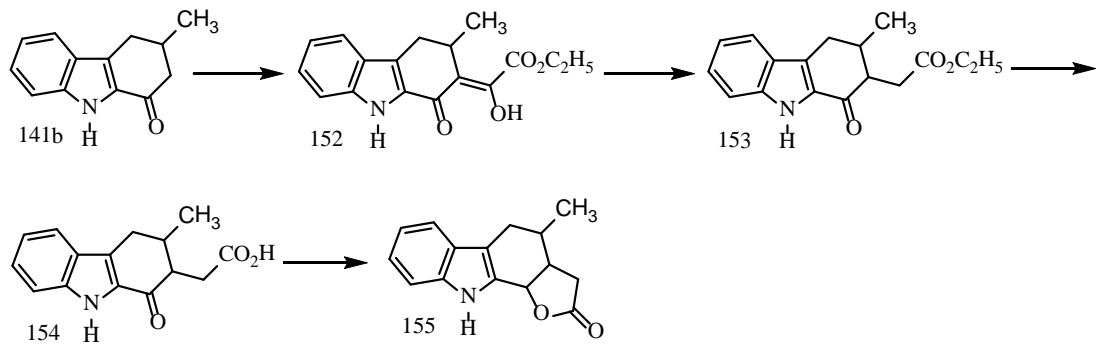
### 2.1.1 Sentez Planı 1



### 2.1.2 Sentez Planı 2

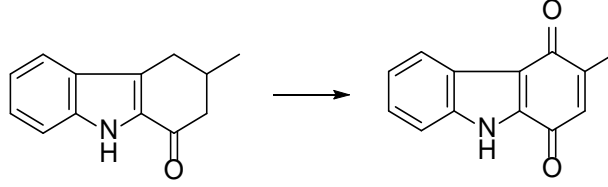


### 2.1.3 Sentez Planı 3



## 2.2 Deneysel Kısım

### 2.2.1 3-metil-1H-karbazol-1,4(9H)-dion (Murrayakinon A) Sentezi (33)

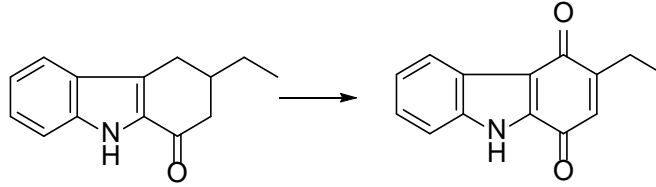


Şekil 2.1 3-metil-1H-karbazol-1,4(9H)-dion (33) sentezi

3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-1-on (2 g, 1 mol) bileşiği %90'lık THF'de çözüldü ve bir balona koyuldu. DDQ (2 mol) THF'de çözüldü ve damlatma hunisine koyuldu. Buz banyosuna koyulan balona damla damla DDQ eklendi. 1 saat buz banyosunda, 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Etil asetat ve NaOH ile ekstraksiyon yapıldı. MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve evaporatörde çözücü uzaklaştırıldı. Metanolden kristallendirildi (1,1 g).

Verim: %55-60

### 2.2.2 3-etil-1H-karbazol-1,4(9H)-dion Sentezi (142c)

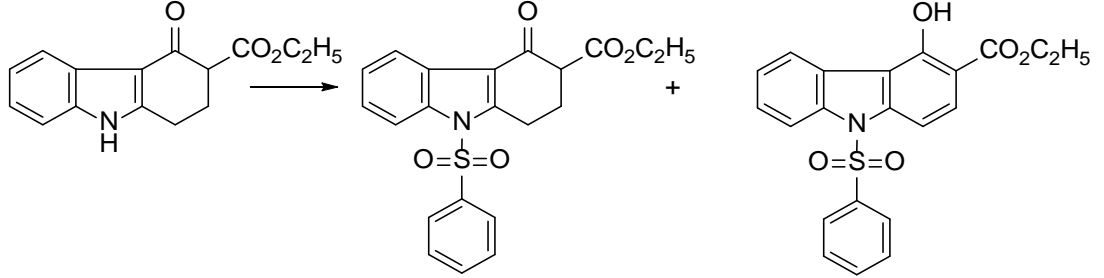


Şekil 2.2 3-etil-1H-karbazol-1,4(9H)-dion (142c) sentezi

3-etil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-1-on (3 g, 1 mol) bileşiği %90'lık tetrahidrofuranda çözüldü ve bir balona koyuldu. DDQ (2 mol) tetrahidrofuranda çözüldü ve damlatma hunisine koyuldu. Buz banyosuna koyulan balona damla damla DDQ eklendi. Bir saat buz banyosunda, iki saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Etil asetat ve sodyumhidroksit ile ekstraksiyon yapıldı. Magnezyumsülfat ile kurutuldu ve evaporatörde çözücü uzaklaştırıldı. Metanolden kristallendirildi (1,65 g).

Verim: %55-60

### 2.2.3 Etil 4-okso-9-(fenilsülfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (144) ve Etil 4-hidroksi-9-(fenilsülfonil)-9H-karbazol-3-karboksilat (145) Sentezi

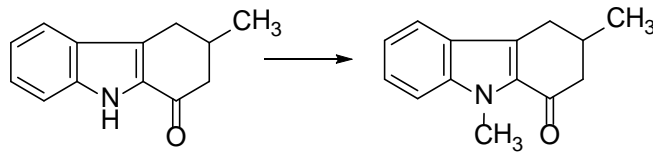


Şekil 2.3 Etil 4-okso-9-(fenilsülfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (144) ve Etil 4-hidroksi-9-(fenilsülfonil)-9H-karbazol-3-karboksilat (145) sentezi

Etil 4-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat karbazol ester bileşiği (1.25 g, 4.9 mmol) diklorometanda 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra sodyumhidroksit (5 ml, %40'luk), tetrabütülamonyum hidrojen sülfat (0.10 g) ve benzen sülfonil klorür (5 mmol) çözeltiye eklendi. Reaksiyon karışımı bir saat boyunca karıştırıldı ve sonrasında hidroklorik asit (50 ml, %10'luk) çözeltisi ile yıkandı. Organik kısım magnezyumsülfat ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Silika jel kullanılarak etil asetat:n-hekzan (1:1) çözücü sisteminde kolon kromatografisi yapıldı (0,17 g ve 0,15 g).

Verim: %55 (144), %12 (145)

### 2.2.4 3,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-1-on Sentezi (146)



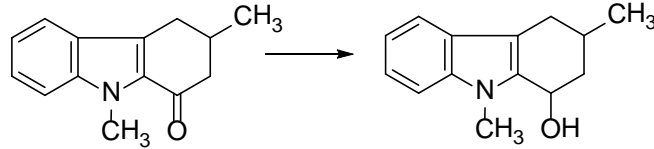
Şekil 2.4 3,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-1-on (146) sentezi

3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-1-on bileşiği (5 g, 1 mol) asetonda çözüldü, potasyum hidroksit (3 mol) havanda ezilerek parça parça eklendi, son olarak da metiliyodür (4 mol) balona koyuldu. Üç saat oda sıcaklığında karıştıktan sonra, karışım reaksiyon tamamlandığında hidroklorik asit (6 M) ile asitlendirildi.

Kloroform ile ekstraksiyon yapıldı. Magnezyumsülfat ile kurutuldu ve evaporatörde çözücü uzaklaştırıldı. Metanol ile kristallendirildi (2,25 g).

Verim: %45-52

### 2.2.5 3,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-1-ol Sentezi (147)

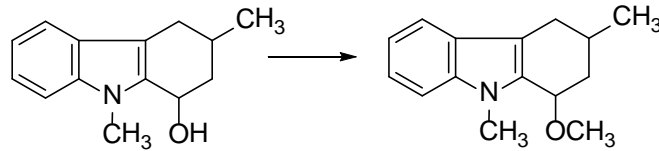


Şekil 2.5 3,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-1-ol (147) sentezi

3,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-1-on bileşiği (2,70 g, 1 mol) ve sodyum bor hidrür (1 mol), metanol ve tetrahidrofuran (1:1) ile birlikte bir balona koyuldu. İki saat boyunca buzda karıştırıldı. Su ve etil asetat ile yıkandı (2,56 g).

Verim: %95

### 2.2.6 1-metoksi-3,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol Sentezi (148)

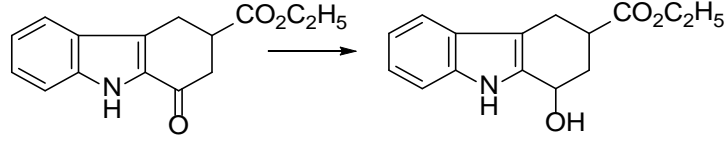


Şekil 2.6 1-metoksi-3,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol (148) sentezi

3,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-1-ol bileşiği (2 g, 14.9 mmol), sodyumhidrür (20 mmol) ve kuru tetrahidrofuran (20 ml) bir balona koyuldu ve geri soğutucu altında yarım saat reflaks yapıldı. Metilyodür (5 ml) eklenip bir saat daha reflaks yapıldı. Su ve eterle yıkandı. Magnezyumsülfat ile kurutuldu ve evaporatörde çözücü uzaklaştırıldı. Sikloheksan ile kristallendirildi (1,6 g).

Verim: %80

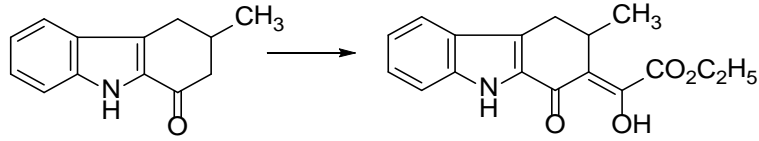
### 2.2.7 Etil 1-hidroksi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat Sentezi (150)



Şekil 2.7 Etil 1-hidroksi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karboksilat (150) sentezi

Etil 1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-3-karbooksilat bileşiği (1,50 g, 1 mol) ve sodyumborhidrür (1 mol), metanol ve tetrahidrofuran (1:1) ile bir balona koyuldu ve beş saat boyunca karıştırıldı. Kloroform ve sodyumbikarbonat ile yıkandıktan sonra magnezyumsülfat ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı (1,35 g). Verim: % 90

### 2.2.8 (Z)-etil 2-hidroksi-2-(3-metil-1-okso-3,4,-dihidro-1H-karbazol-2-(9H) iliden)asetat Sentezi (152)



Şekil 2.8 (Z)-etil 2-hidroksi-2-(3-metil-1-okso-3,4,-dihidro-1H-karbazol-2-(9H)-iliden)asetat (152) sentezi

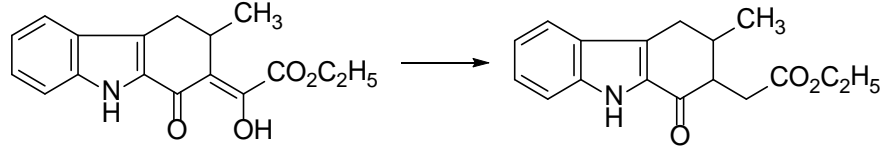
3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-1-on bileşiği (3,60 g, 1 mol) ve sodyum hidrür (2 mol, %60'lık) tetrahidrofuranda çözüldü ve 60°C'de bir saat azot atmosferi altında reflaks yapıldı. Dietiloksalat (1.25 mol) eklendi ve 60°C'de dört saat azot atmosferi altında reflaks yapıldı. Hazırlanan buzlu hidroklorik asit çözeltisine karışım döküldü ve etil asetat ile yıkandı. Magnezyumsülfat ile kurutuldu ve evaporatörde çözücü uzaklaştırıldı (2,54 g).

Verim: %65-70

E.N: 139,5 °C



### 2.2.9 Etil 2-(3-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il)asetat Sentezi (153)



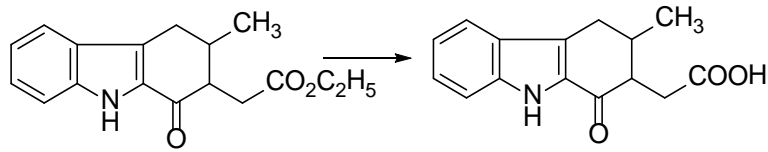
Şekil 2.9 2-(3-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il)asetat (153) sentezi

(Z)-etil 2-hidroksi-2-(3-metil-1-okso-3,4-dihidro-1H-karbazol-2(9H)-iliden)asetat bileşiği (3 g, 1 mmol) diklorometanda (80 ml) çözüldü. Trietilamin (2 mmol) eklendi ve 0°C'ye soğutuldu. Azot atmosferi altında metan sülfoniklorür (2 mmol) damla damla eklendi. Karışım on dört saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve tetrahidrofuran eklendi. Çinko (1 mmol) ve asetik asit (50 ml) damla damla eklendi, dört saat karıştırıldı. Sodyumhidroksit (%10'luk) ile nötralize edildi. Etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve metanolden kristallendirildi (2,1 g).

Verim: %70-80

E.N: 162,5 °C

### 2.2.10 2-(3-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il)asetik Asit Sentezi (154)



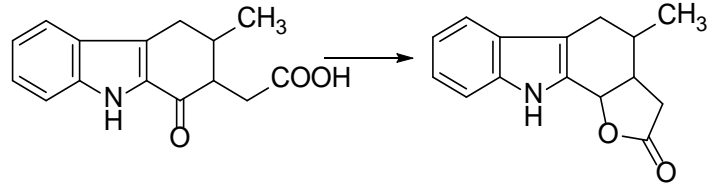
Şekil 2.10 2-(3-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il)asetik Asit (154) sentezi

Etil 2-(3-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il)asetat bileşiği (0,24 g, 17 mmol), tetrahidrofuran (20 ml) ve potasyumhidroksit (100ml, %10'luk) ile dört saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı, kalan kısım hidroklorik asit (%10'luk) ile asitlendirildi. 0°C'ye soğutuldu ve süzülde, su ile yıkandı (0,22 g).

Verim: %90

E.N: 247,5 °C

**2.2.11 4-metil-3,3a,4,5,10,10b-hekzahidro-2H-furo[2,3-a]karbazol-2-on Sentezi (155)**



Şekil 2.11 4-metil-3,3a,4,5,10,10b-hekzahidro-2H-furo[2,3-a]karbazol-2-on (155) sentezi

2-(3-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-il)asetik asit bileşiği (0,5 g) tetrahidrofuranda (15 ml) çözüldü ve oda sıcaklığında üzerine parça parça sodyumborhidrür (1 g) eklendi. Daha sonra iki saat boyunca yağ banyosunda reflaks yapıldı. Hazırlanan buzlu hidroklorik asit (50 ml, %10'luk) çözeltisi içine döküldü. Çökelek süzüldü ve eterden kristallendirildi (0,3 g).

Verim: %60

E.N: 179,6 °C

## **BÖLÜM ÜÇ**

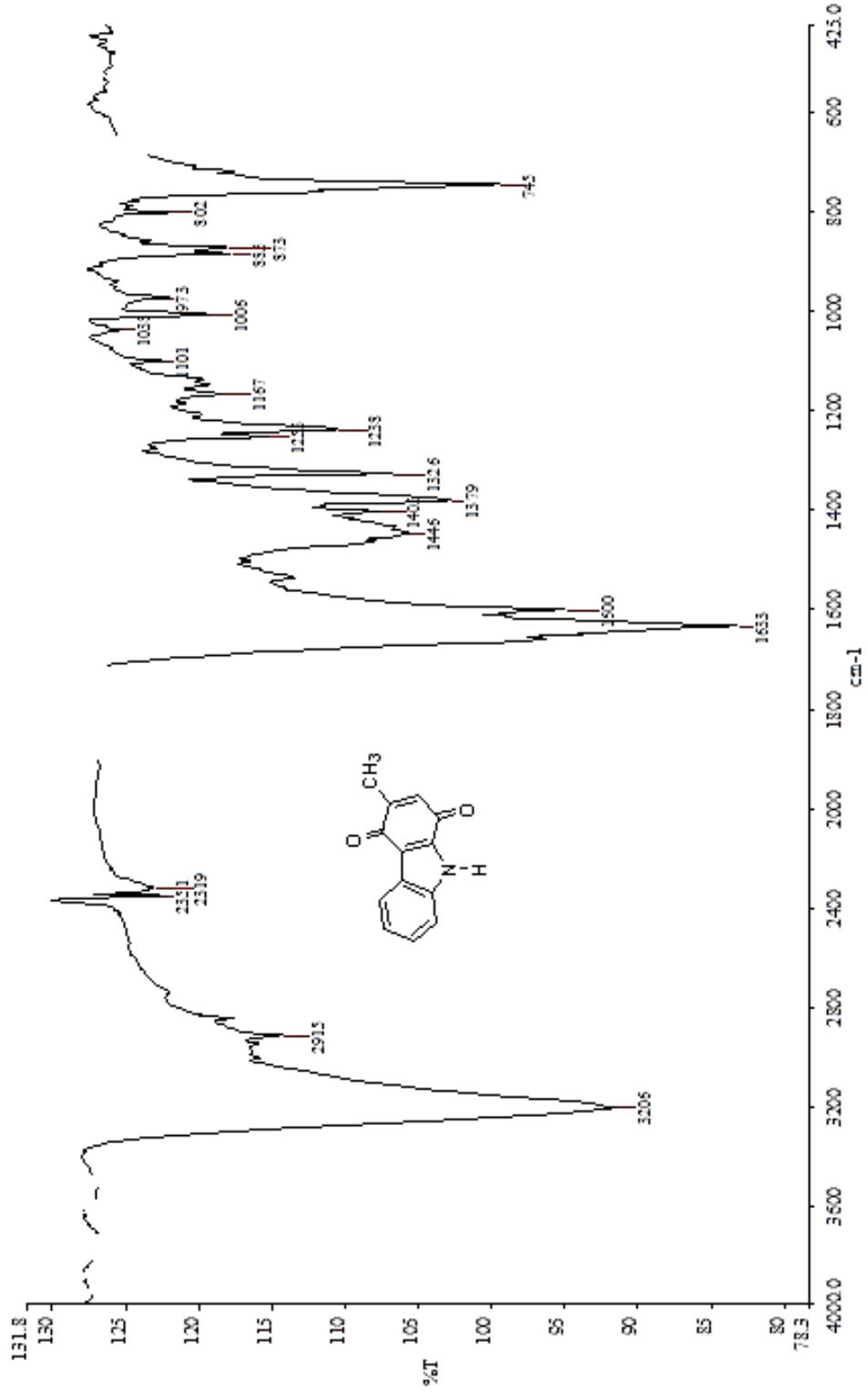
### **DENEYSEL BULGULAR**

#### **3.1 Yapısal Analiz Sonuçları**

Bu bölümde sentezleri gerçekleştirilen oksijenlenmiş karbazol türevlerinin yapılarının aydınlatılması için kullanılan FT-IR ve <sup>1</sup>H-NMR sonuçlarından elde edilen veriler sunulmuştur.

### 3.1.1 33 Bileşinin FT-IR Spektumu

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3206 (NH), 2915 (CH), 1633 (CO), 1600 (CO)  $\text{cm}^{-1}$  (Şekil 3.1)



Şekil 3.1 33 Bileşinin FT-IR Spektumu

### 3.1.2 33 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Spektumu

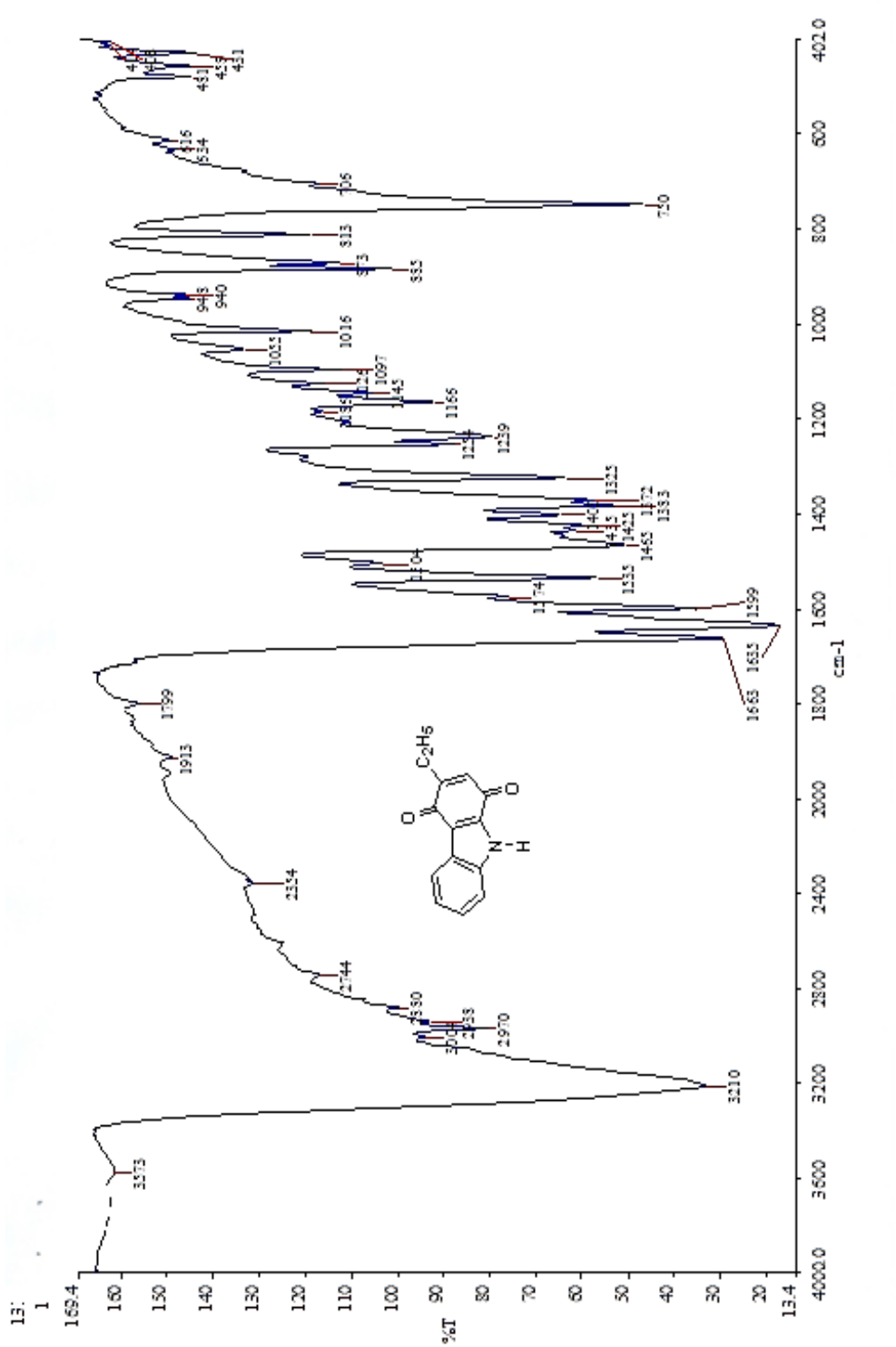
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-400 MHz): δ 2,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,59 (s, 1H, CH), 7,31 (t, 1H, H<sub>J</sub>=7,2 Hz, ArH), 7,38 (t, 1H, H<sub>J</sub>=7,2 Hz, ArH), 7,53 (d, 1H, H<sub>J</sub>=8,4 Hz, ArH), 8,04 (d, 1H, H<sub>J</sub>=7,6 Hz, ArH), 12,78 (s, 1H, NH) (Şekil 3.2)



Şekil 3.2 33 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Spektumu

### 3.1.3 142c Bileşiminin FT-IR Spektumu

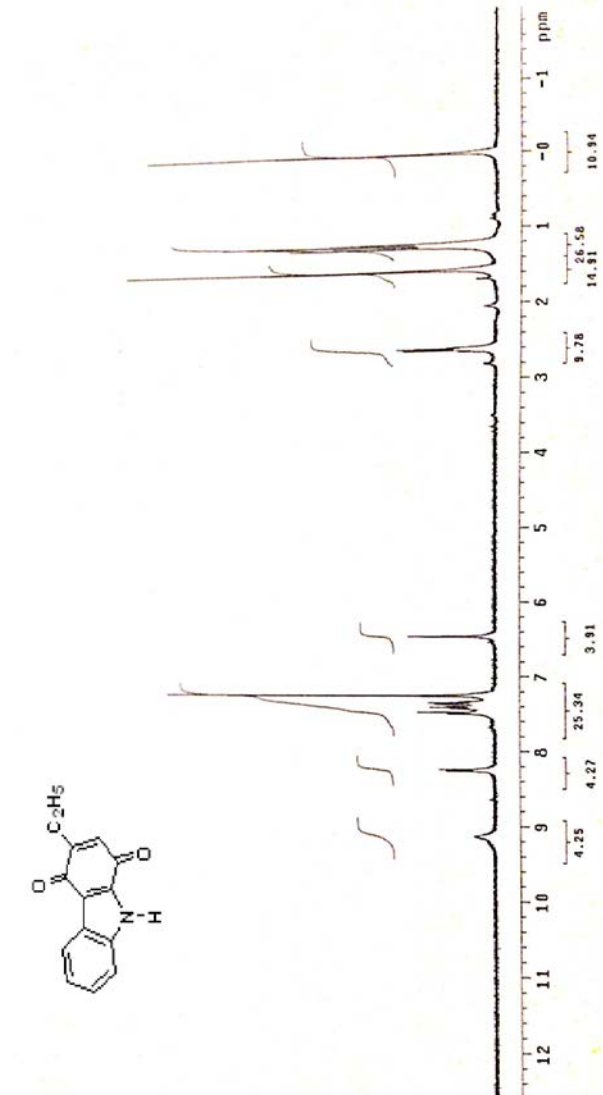
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3210 (NH), 2970 (CH), 1663 (CO), 1635 (CO)  $\text{cm}^{-1}$  (Şekil 3.3)



Şekil 3.3 141c Bileşiminin FT-IR Spektumu

### 3.1.4 142c Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektumu

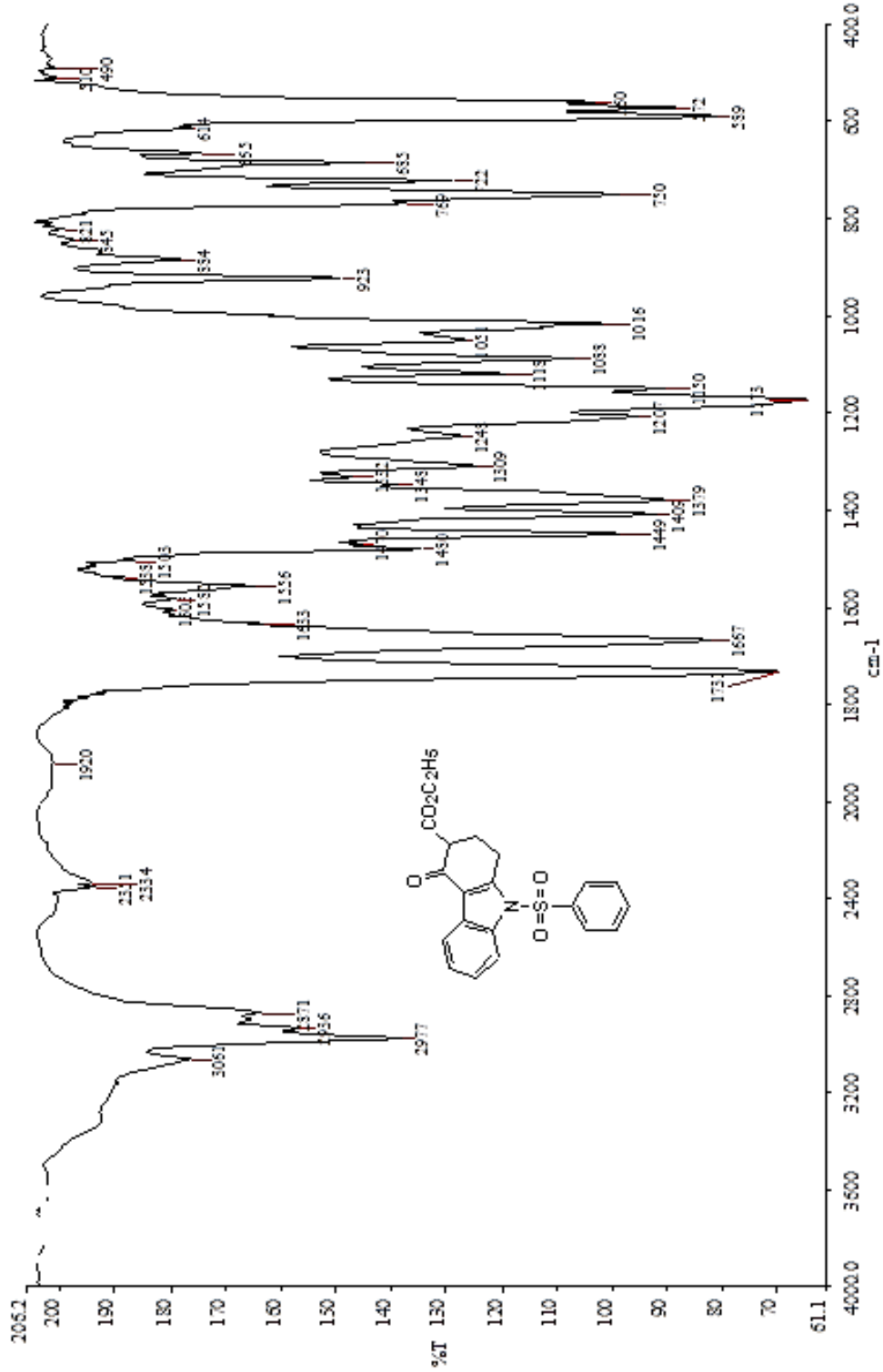
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-400 MHz): δ 1,22 (k, 3H, H<sub>J</sub>=7,2 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,58-2,64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,59 (s, 1H, CH), 7,26-7,50 (m, 3H, 3x ArH), 8,25 (d, 1H, H<sub>J</sub>=8 Hz, ArH), 9,14 (s, 1H, NH) (Şekil 3.4)



Şekil 3.4 141c Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektumu

### 3.1.5 144 Bileşiminin FT-IR Spektumu

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 2977 (CH), 1731 (CO), 1667 (CO)  $\text{cm}^{-1}$  (Şekil 3.5)

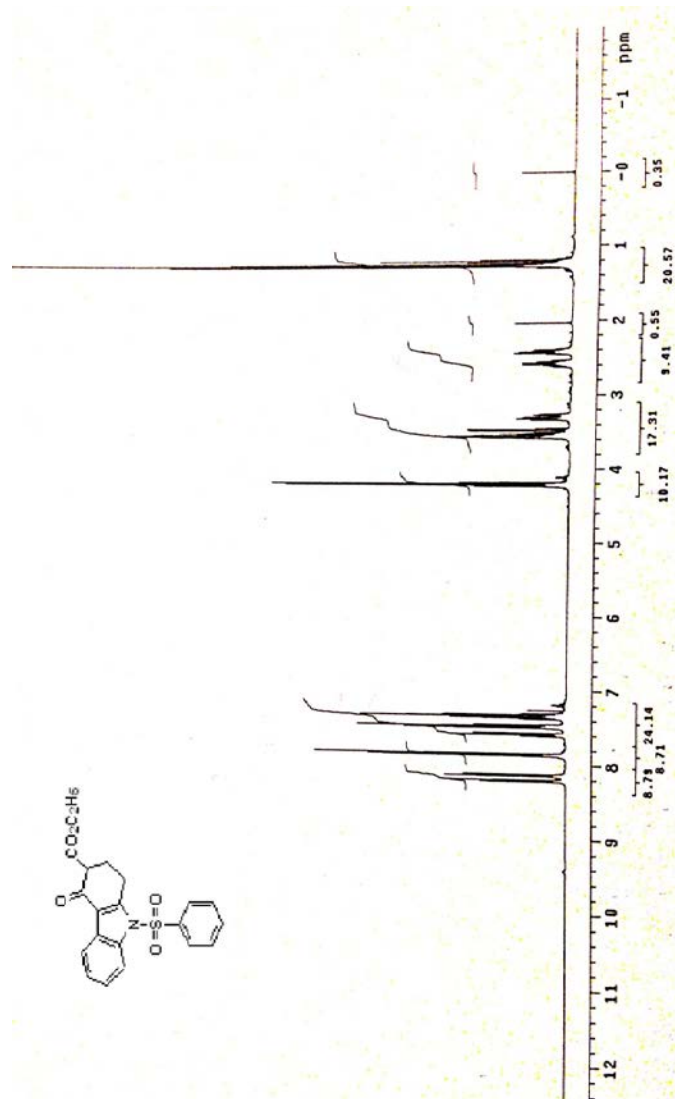


Şekil 3.5 144 Bileşiminin FT-IR Spektumu



### 3.1.6 144 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Spektumu

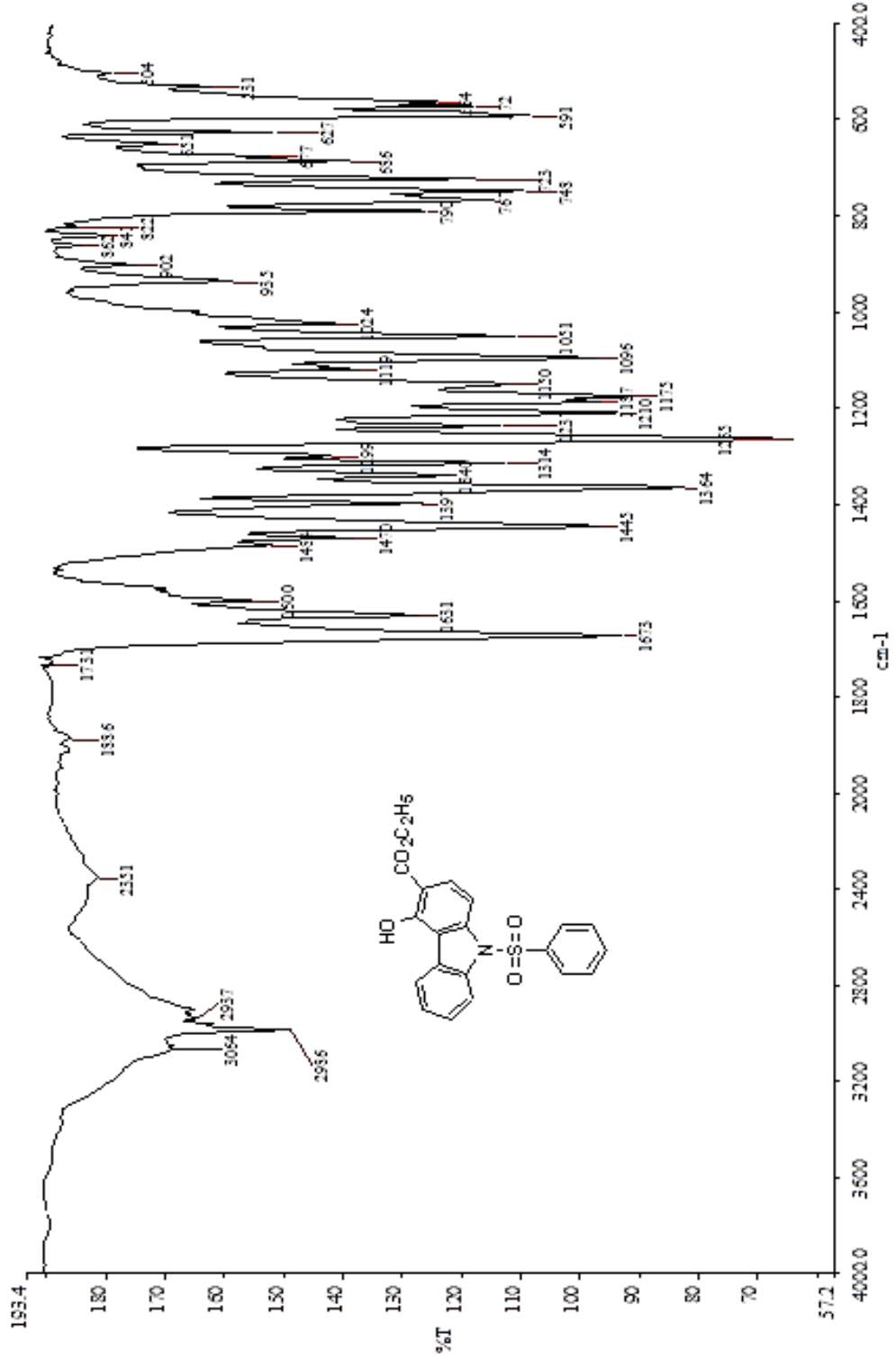
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-400 MHz): δ 1,27 (t, 3H, J= 7,2 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,39-2,45 (m, 1H, CH), 2,53-2,61 (m, 1H, CH), 3,25-3,33 (m, 1H, CH), 3,49-3,58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,21 (q, 2H, J= 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>), 7,30-7,38 (m, 2H, ArH), 7,45-7,50 (m, 2H, ArH), 7,59 (d, 1H, J= 8,4 Hz, ArH), 7,86 (d, 2H, J= 8,4 Hz, ArH), 8,13 (dt, 1H, J= 8,4 and 1,6 Hz, ArH), 8,21 (d, 1H, J= 8,0 Hz, ArH) (Şekil 3.6)



Şekil 3.6 144 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Spektumu

### 3.1.7 145 Bileşiminin FT-IR Spektumu

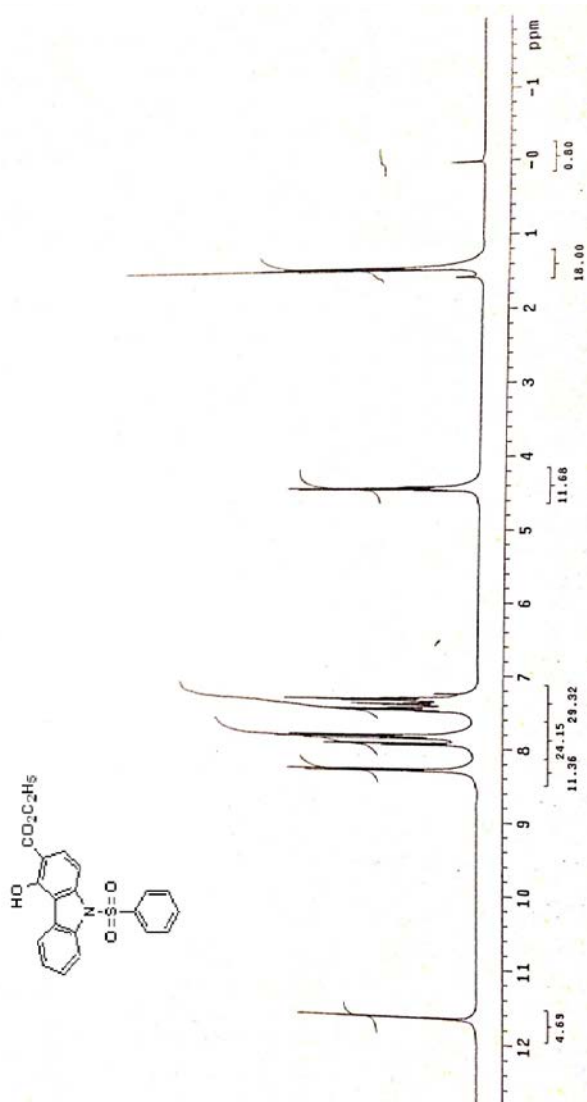
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 2986 (CH), 1673 (CO)  $\text{cm}^{-1}$  (Şekil 3.7)



Şekil 3.7 145 Bileşiminin FT-IR Spektromu

### 3.1.8 145 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Spektumu

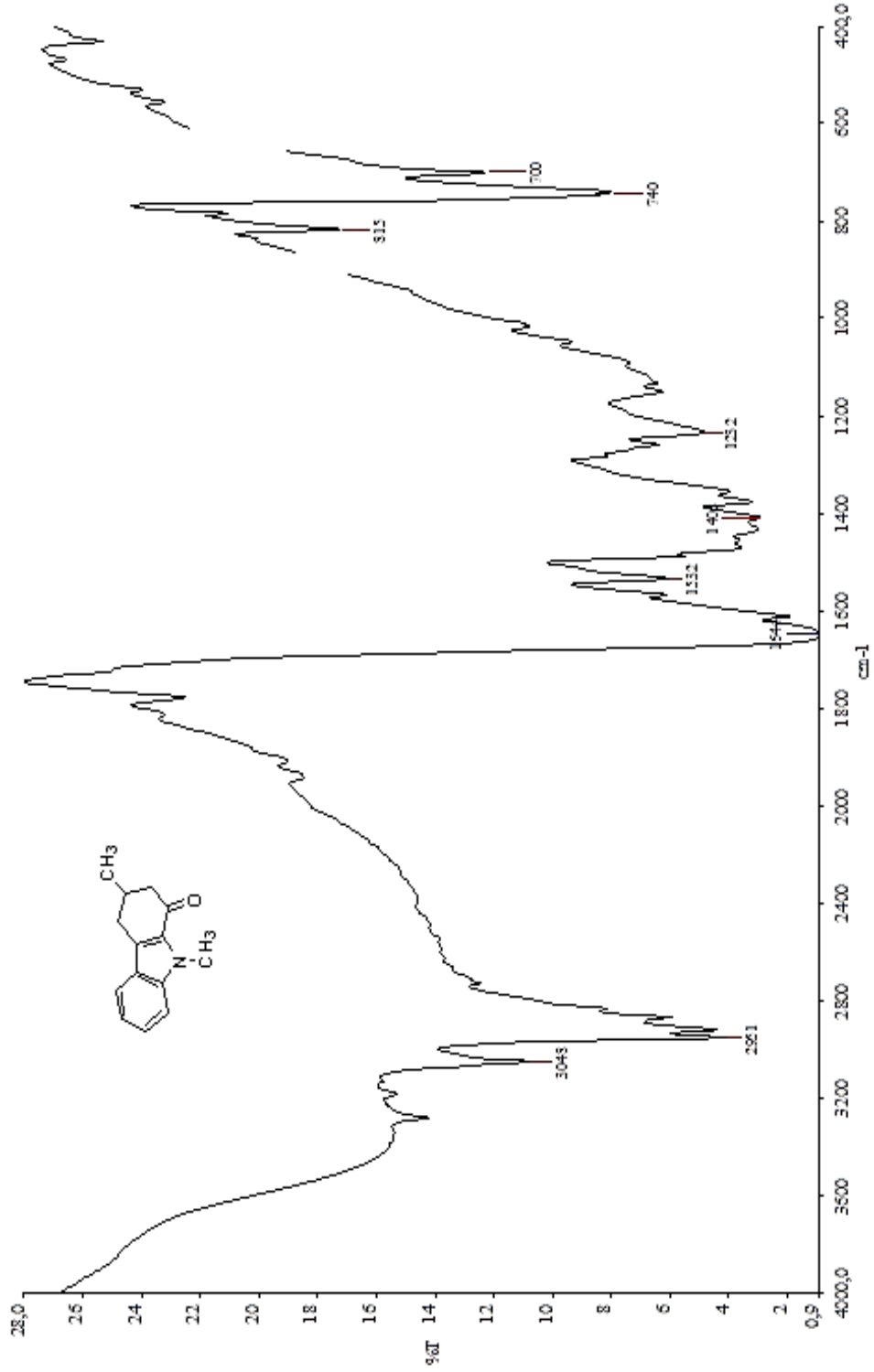
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-400 MHz): δ 1,43 (t, 3H, J= 7,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 4,44 (k, 2H, J= 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>), 7,32 (t, 2H, J= 7,6 Hz, ArH), 7,38 (t, 1H, J= 7,6 Hz, ArH), 7,43-7,49 (m, 2H, ArH), 7,81-7,86 (m, 3H, ArH), 7,94 (dd, 1H, J= 9,2 and 1,2 Hz, ArH), 8,30 (d, 2H, J= 8,8 Hz, ArH), 11,68 (s, 1H, OH) (Şekil 3.8)



Şekil 3.8 145 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Spektumu

### 3.1.9 146 Bileşiminin FT-IR Spektumu

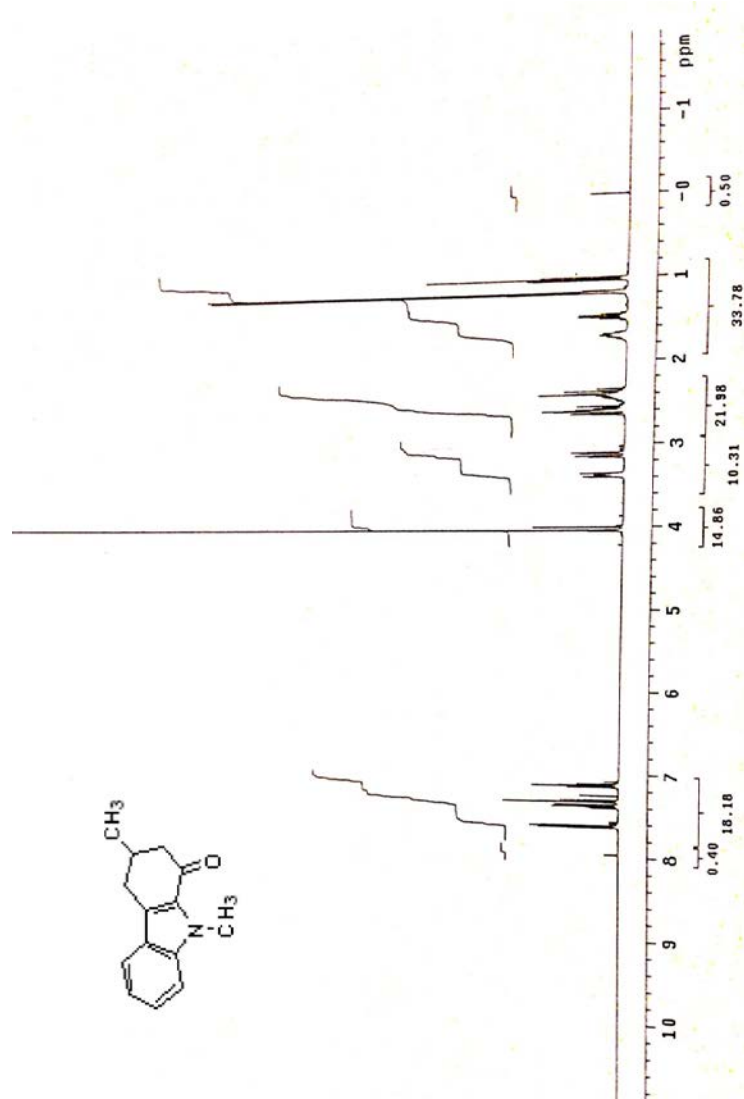
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 2951 (CH), 1644 (CO), 1232 (CN)  $\text{cm}^{-1}$  (Şekil 3.9)



Şekil 3.9 146 Bileşiminin FT-IR Spektumu

### 3.1.10 146 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektumu

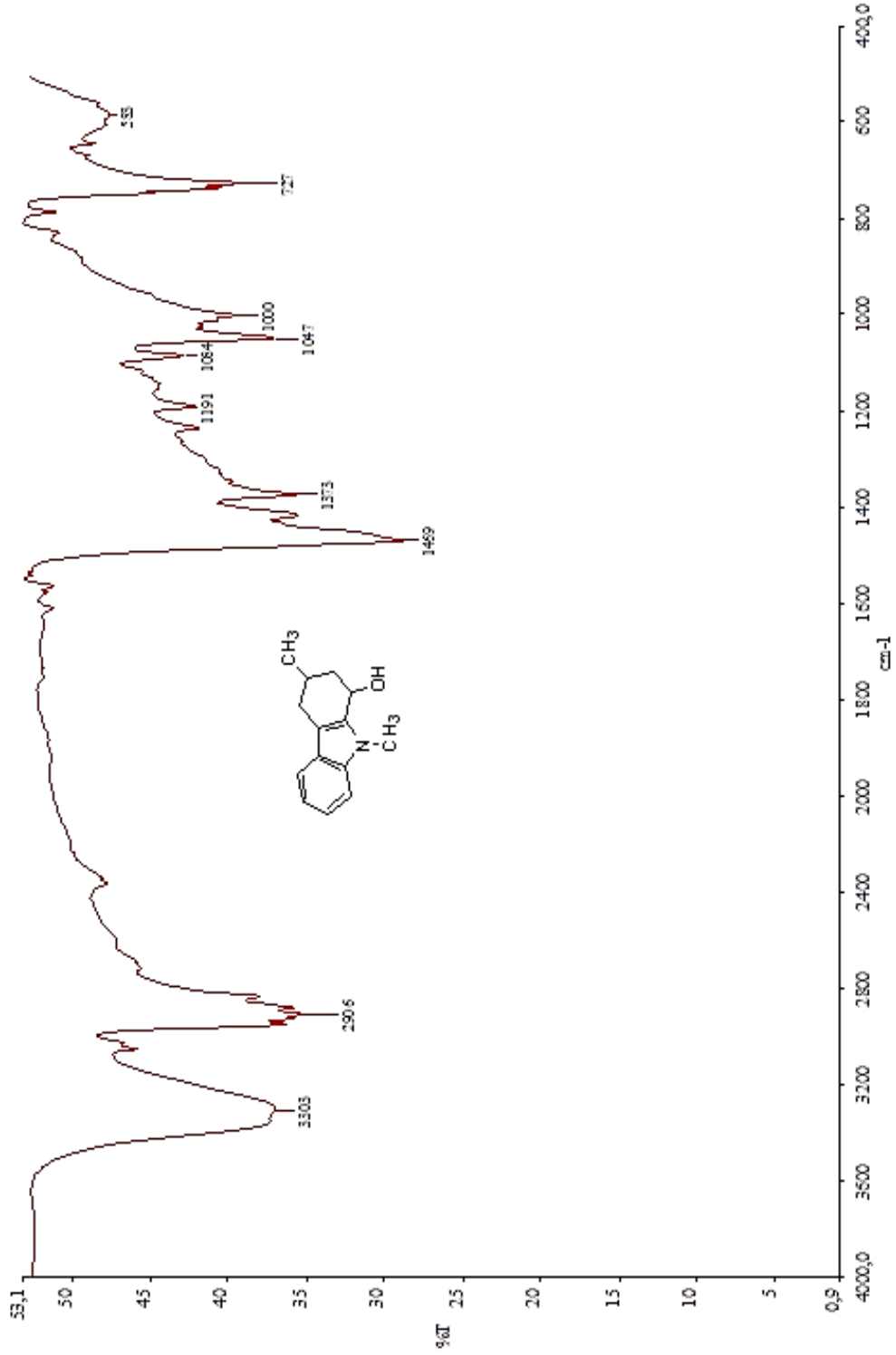
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -400 MHz):  $\delta$  1,19 (d, 3H,  $H_J=6,4$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2,35-2,41 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,55-2,65 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,11-3,16 (m, 1H, CH), 4,04 (m, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 7,08-7,15 (m, 1H, ArH), 7,32 (d, 1H,  $H_J=8$ , ArH), 7,36-7,40 (m, 1H, ArH), 7,62 (d, 1H,  $H_J=8,4$ , ArH) (Şekil 3.10)



Şekil 3.10 146 Bileşiminin  $^1\text{H-NMR}$  Spektumu

### 3.1.11 147 Bileşğinin FT-IR Spektumu

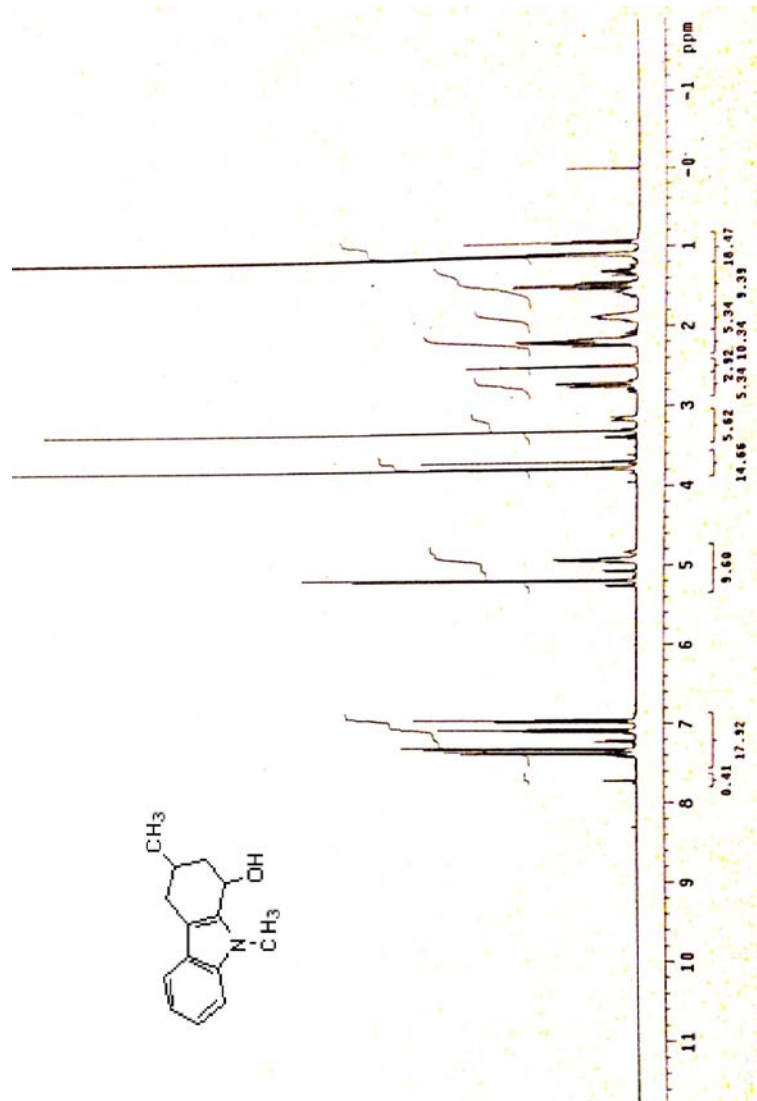
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3303 (OH), 2906 (CH), 1373 (CN)  $\text{cm}^{-1}$  (Şekil 3.11)



Şekil 3.11 147 Bileşğinin FT-IR Spektumu

### 3.1.12 147 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Spektumu

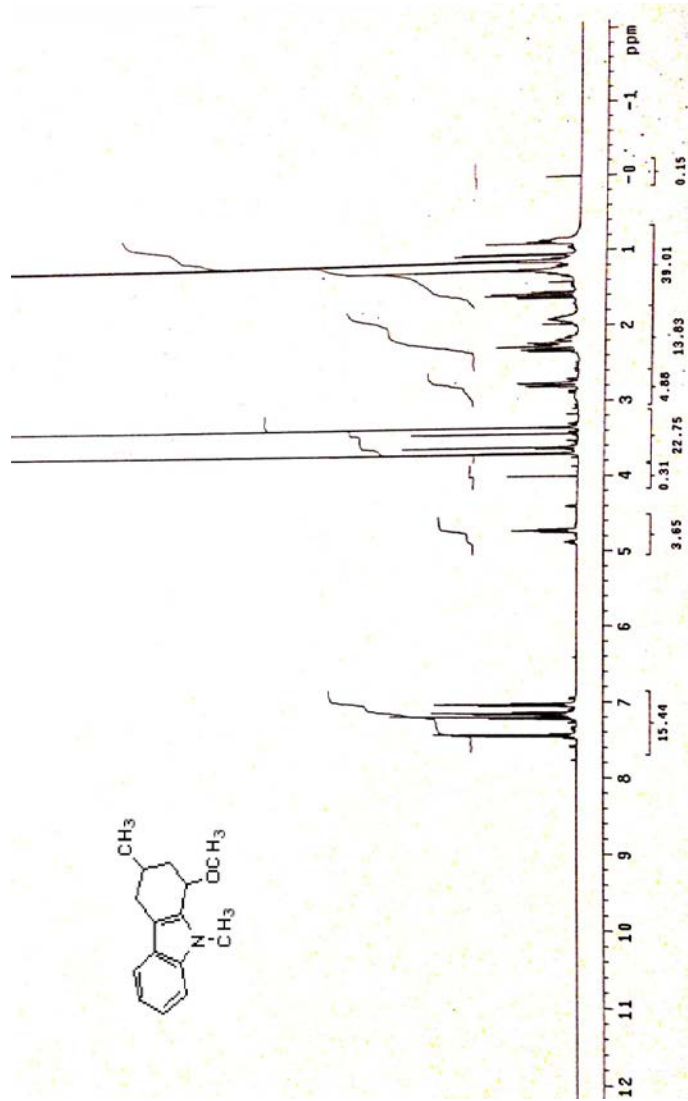
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-400 MHz): δ 1,09 (d, 3H, H<sub>J</sub>=6,8 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,44-1,51 (m, 1H), 1,83-1,94 (m, 1H), 2,14-2,28 (m, 2H), 2,70-2,75 (dd, 1H, H<sub>J</sub>=4,4 ve 14,8 Hz), 3,78 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4,93 (d, 1H, H<sub>J</sub>=8 Hz, CH), 5,19 (d, 1H, H<sub>J</sub>=6,8 Hz, OH), 6,95-6,99 (m, 1H, ArH), 7,07-7,11 (m, 1H, ArH), 7,40 (d, 1H, H<sub>J</sub>=4 Hz, ArH) (Şekil 3.12)



Şekil 3.12 147 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Spektumu

### 3.1.13 148 Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektumu

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-400 MHz): δ 1,13 (d, 3H, H<sub>J</sub>=6,8 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,54-1,62 (m, 1H, CH), 1,87-1,97 (m, 1H, CH), 2,16-2,34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,73-2.80 (dd, 1H, H<sub>J</sub>=14,2 ve 4,8 Hz), 3,35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,70 (d, 3H, H<sub>J</sub>=2,4 Hz, NCH<sub>3</sub>), 4,73 (t, 1H, H<sub>J</sub>=8 Hz), 7,02-7,06 (m, 1H, ArH), 7,14-7,23 (m, 2H, 2x ArH), 7,45 (d, 1H, H<sub>J</sub>=8 Hz, ArH) (Şekil 3.13)

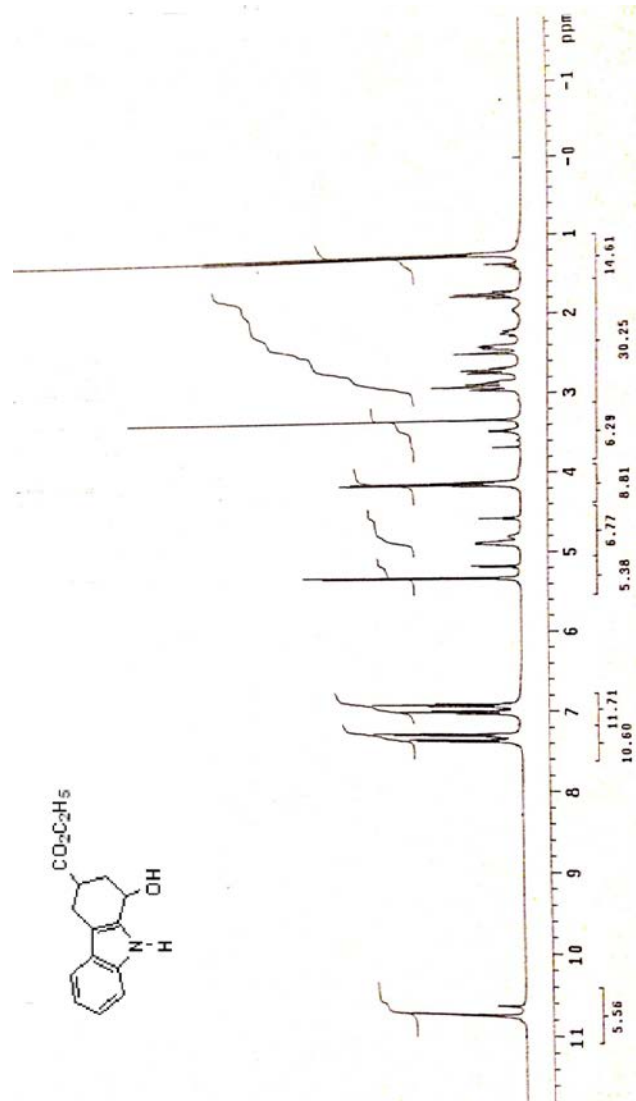


Şekil 3.13 148 Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektumu



### 3.1.14 150 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Spektumu

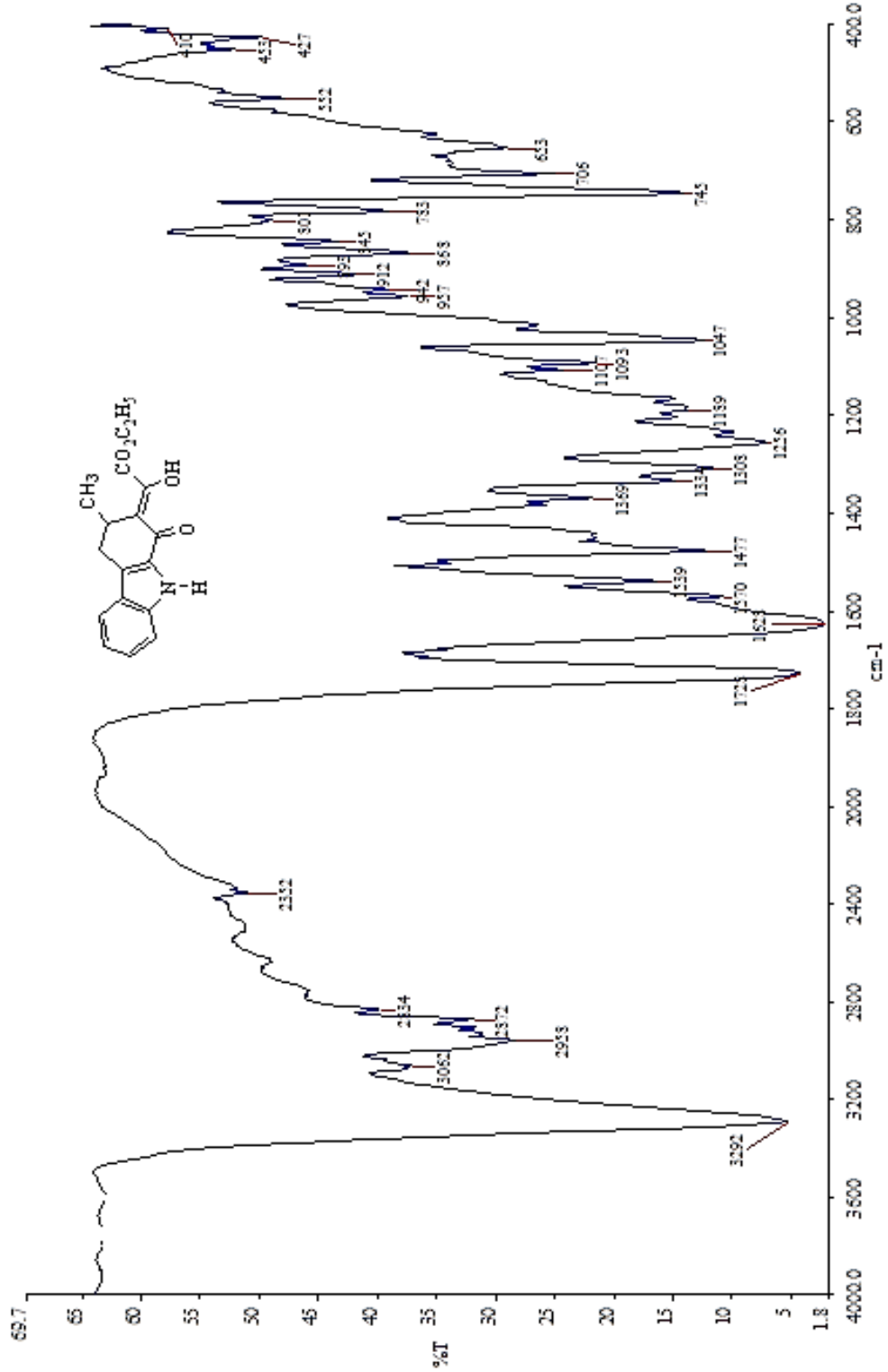
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-400 MHz): δ 1,23 (t, 3H, H<sub>J</sub>=3,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,70-1,78 (m, 1H), 2,38-2,43 (m, 1H), 2,67-2,70 (m, 1H), 2,83-2,95 (m, 2H), 4,09-4,17 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,85-4,94 (m, 1H, CH), 5,33 (d, 1H, H<sub>J</sub>=7,2 Hz, OH), 6,93-6,98 (m, 1H, ArH), 7,00-7,04 (m, 1H, ArH), 7,30 (d, 1H, H<sub>J</sub>=8 Hz, ArH), 7,38 (d, 1H, H<sub>J</sub>=8 Hz, ArH), 10,77 (s, 1H, NH) (Şekil 3.14)



Şekil 3.14 150 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Spektumu

### 3.1.15 152 Bileşiminin FT-IR Spektumu

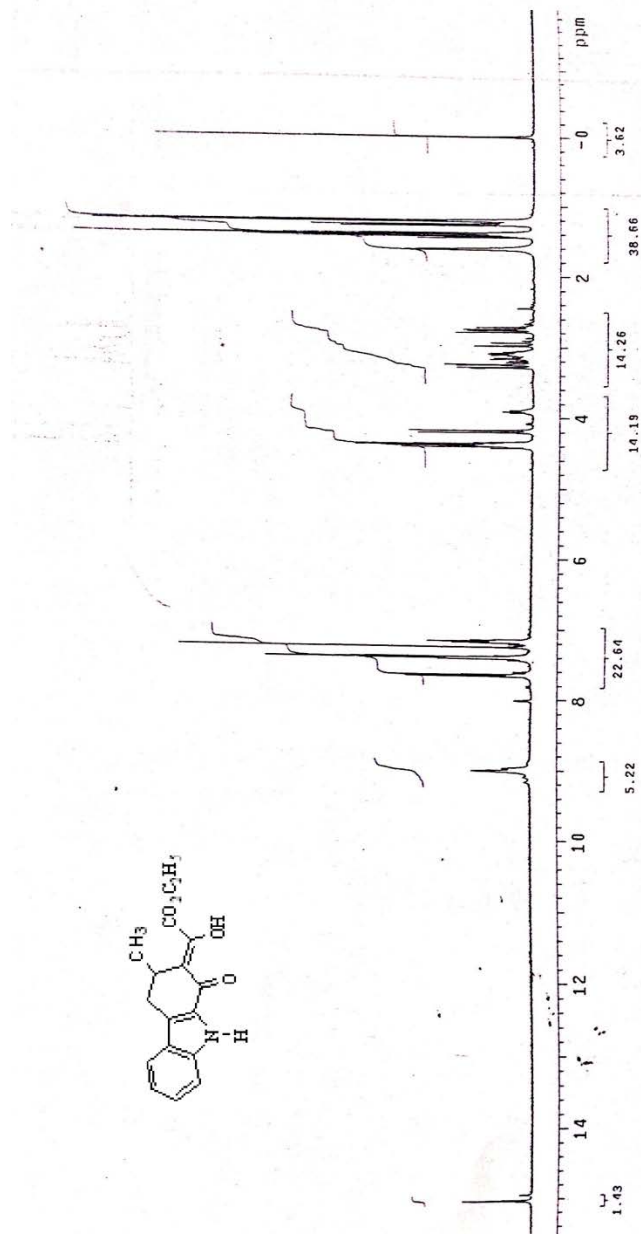
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3292 (OH), 2958 (CH), 1728 (CO), 1628 (CO)  $\text{cm}^{-1}$  (Şekil 3.15)



Şekil 3.15 152 Bileşiminin FT-IR Spektumu

### 3.1.16 152 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Spektumu

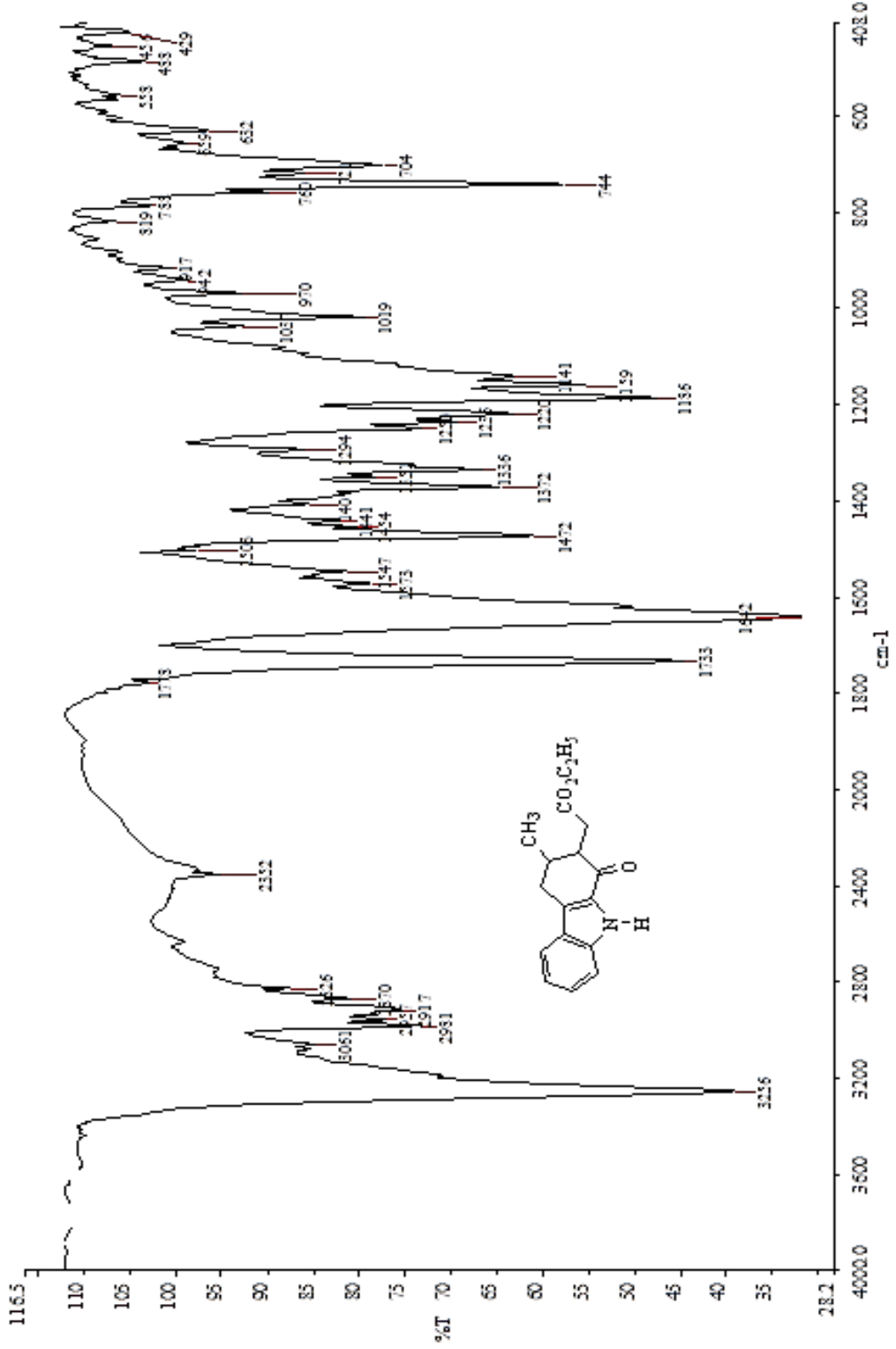
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-400 MHz): δ 1,21-1,27 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,37-1,44 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,71-2,78 (m, 1H), 3,04-3,11 (m, 1H), 3,26 (dd, 1H, H<sub>J</sub>= 4 ve 16,4 Hz), 4,36-4,41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), CH 7,26 (s, 1H, ArH), 7,40-7,42 (m, 2H, 2x ArH), 7,66 (d, 1H, H<sub>J</sub>=8,4 Hz, ArH), 9,02 (s, 1H, NH), 14,95 (s, 1H, OH) (Şekil 3.16)



Şekil 3.16 152 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Spektumu

### 3.1.17 153 Bileşiminin FT-IR Spektumu

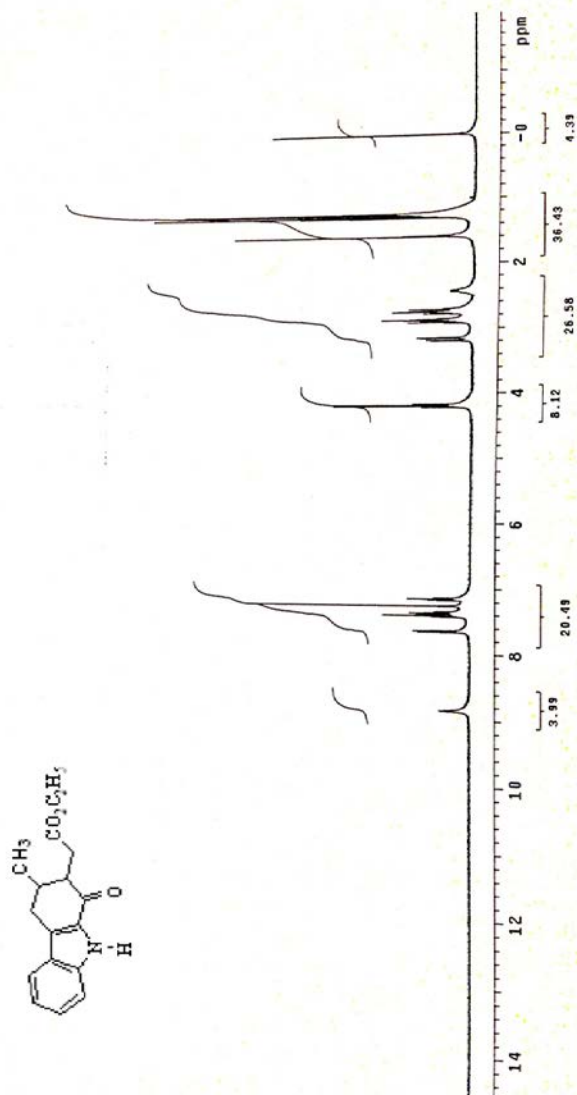
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3256 (NH), 2981 (CH), 1733 (CO), 1642 (CO)  $\text{cm}^{-1}$  (Şekil 3.17)



Şekil 3.17 153 Bileşiminin FT-IR Spektumu

### 3.1.18 153 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Spektumu

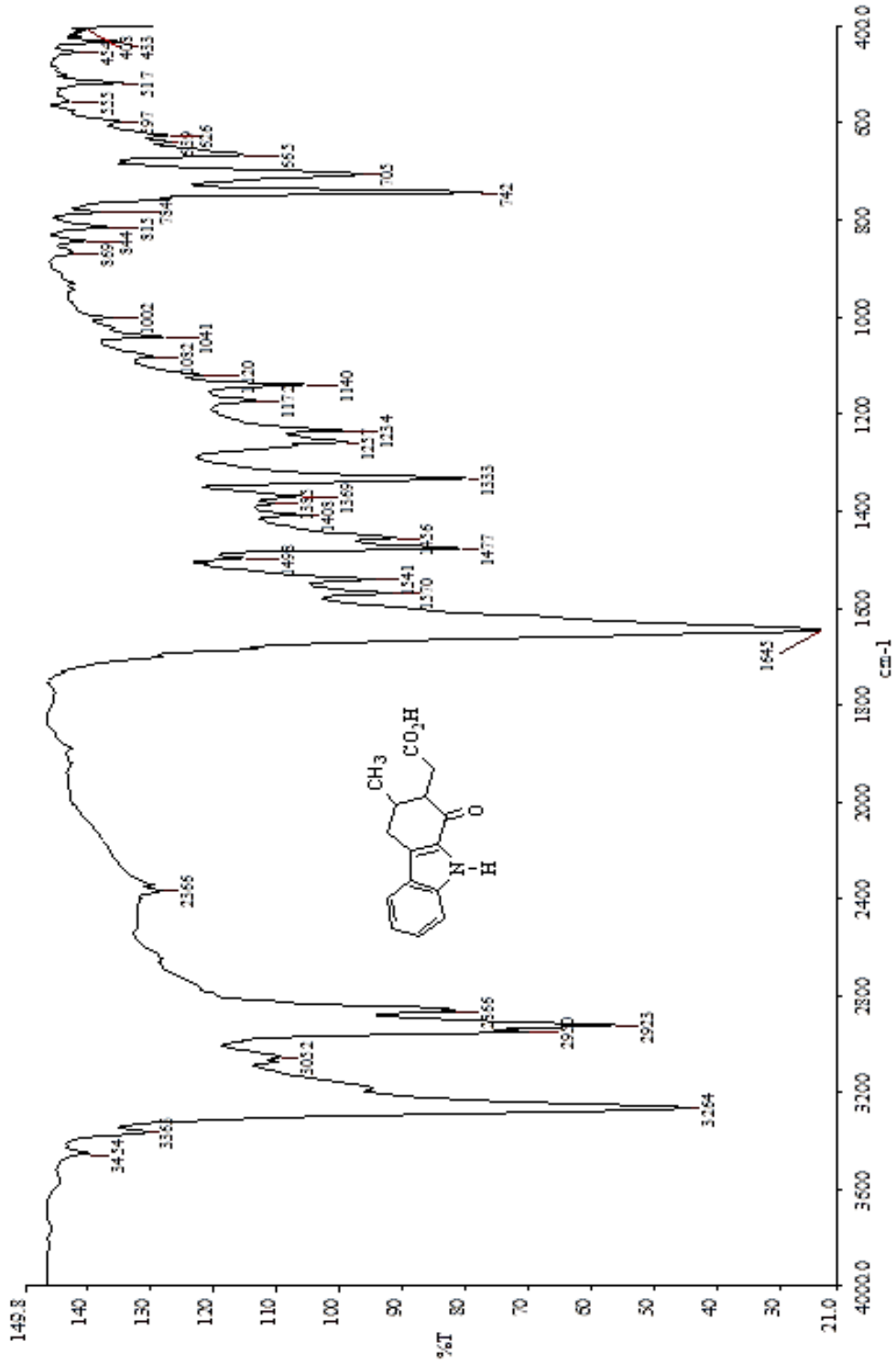
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-400 MHz): δ 1,24 (d, 3H, H<sub>J</sub>=6,4 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,28 (t, 3H, H<sub>J</sub>=6,8 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,41-2,46 (m, 1H, CH), 2,69-2,78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,85-2,92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,17 (dd, 1H, H<sub>J</sub>=16,8 ve 4,8 Hz), 4,19 (k, 2H, H<sub>J</sub>=7,2 Hz, CH<sub>2</sub>), 7,15 (td, 1H, H<sub>J</sub>=7,6 ve 1,2 Hz, ArH), 7,35 (d, 1H, H<sub>J</sub>=7,6 Hz, ArH), 7,40 (t, 1H, H<sub>J</sub>=8,4 Hz, ArH), 7,65 (d, 1H, H<sub>J</sub>=7,6 Hz, ArH), 8,85 (bs, 1H, NH) (Şekil 3.18)



Şekil 3.18 153 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Spektumu

### 3.1.19 154 Bileşinin FT-IR Spektumu

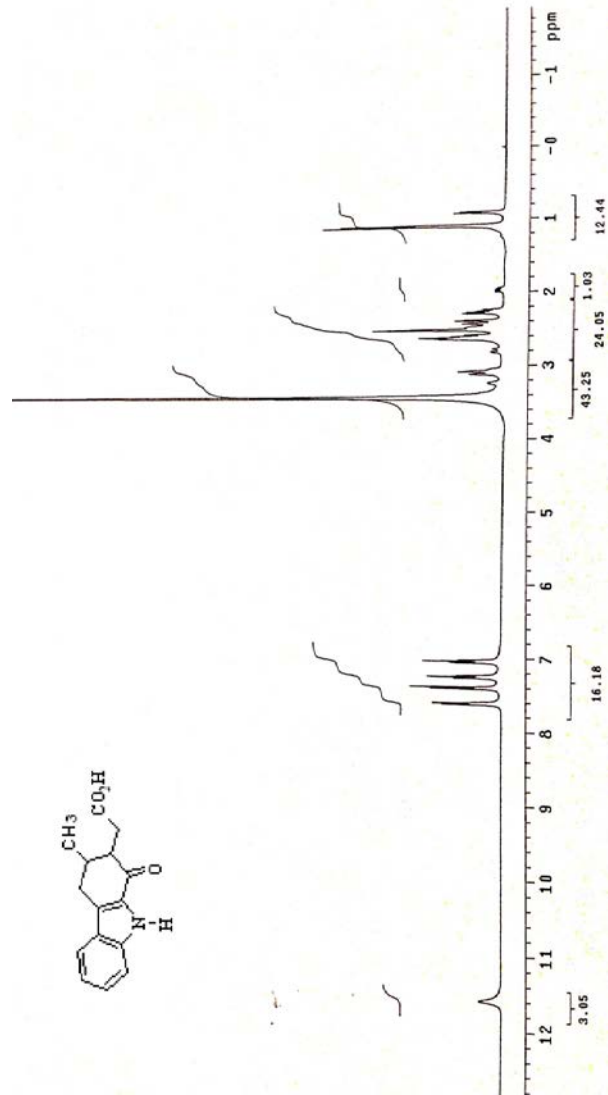
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3264 (NH), 2923 (CH), 1645 (CO)  $\text{cm}^{-1}$  (Şekil 3.19)



Şekil 3.19 154 Bileşinin FT-IR Spektumu

### 3.1.20 154 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Spektumu

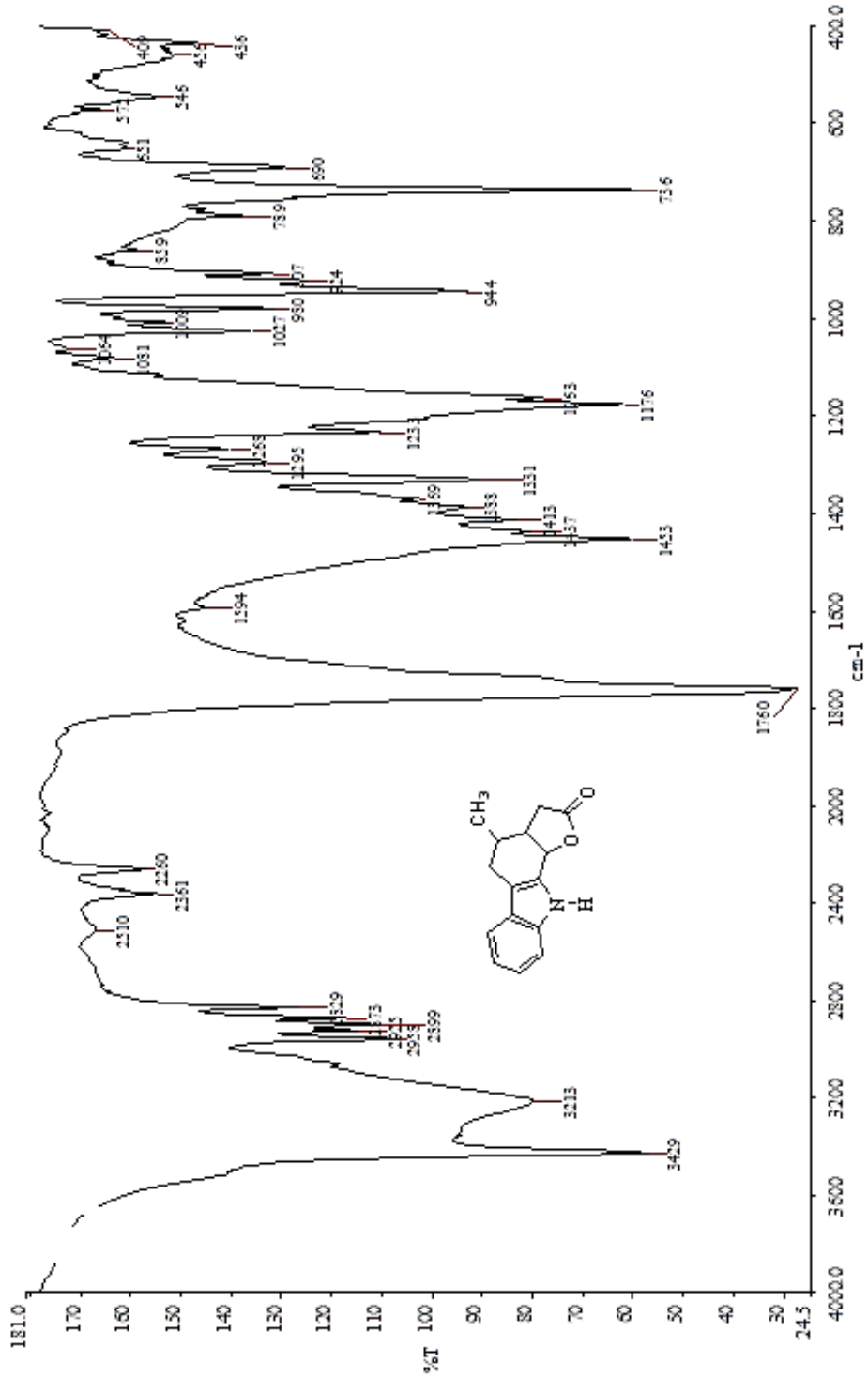
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-400 MHz): δ 1,08 (d, 3H, H<sub>J</sub>=6,4 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,25 (dd, 1H, H<sub>J</sub>=15,2 ve 7,2 Hz, CH), 2,40 (dd, 1H, H<sub>J</sub>=15,2 ve 3,6 Hz, CH), 2,45-2,48 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 2H), 3,09 (dd, 1H, H<sub>J</sub>=16,4 ve 4,8 Hz), 7,04 (t, 1H, H<sub>J</sub>=7,2 Hz, ArH), 7,25 (t, 1H, H<sub>J</sub>=7,6 Hz, ArH), 7,40 (d, 1H, H<sub>J</sub>=8 Hz, ArH), 7,62 (d, 1H, H<sub>J</sub>=8,4 Hz, ArH), 11,60 (s, 1H, NH) (Şekil 3.20)



Şekil 3.20 154 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Spektumu

### 3.1.21 155 Bileşiminin FT-IR Spektumu

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3249 (NH), 2899 (CH), 1760 (CO)  $\text{cm}^{-1}$  (Şekil 3.21)

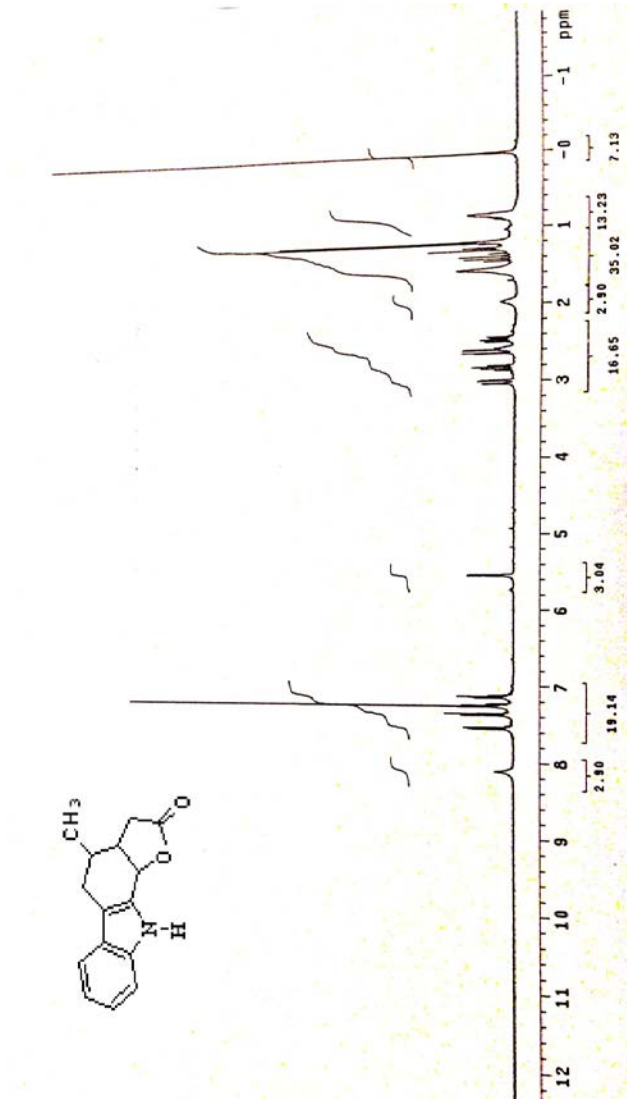


Şekil 3.21 155 Bileşiminin FT-IR Spektumu



### 3.1.22 155 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektumu

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -400 MHz):  $\delta$  1,18 (d, 3H,  $H_J=6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,96 (m, 1H), 2,44 (dd, 1H,  $H_J=16,4$  ve 8,8 Hz), 2,54-2,60 (m, 1H), 2,60 (dd, 1H,  $H_J=18,8$  ve 3,2 Hz), 2,82 (dd, 1H,  $H_J=18$  ve 8,8 Hz), 3,00 (dd, 1H,  $H_J=16$  ve 4,4 Hz), 5,54 (d, 1H,  $H_J=6$  Hz, CH), 7,13 (t, 1H,  $H_J=7,6$  Hz, ArH), 7,26 (s, 1H, ArH), 7,37 (d, 1H,  $H_J=8$  Hz, ArH), 7,54 (d, 1H,  $H_J=8,4$  Hz, ArH), 8,11 (s, 1H, NH) (Şekil 3.22)



Şekil 3.22 155 Bileşiminin  $^1\text{H-NMR}$  Spektumu

## BÖLÜM DÖRT

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada öncelikle, indolokinon yapıları sentezlenmeye çalışılmıştır (Sentez planı 1). Çeşitli sikloheksanon (139a-d) türevlerinden yola çıkılarak fenil hidrazin hidroklorür ile Fischer-Indol sentezi sonucu tetrahidrokarbazol (140a-d) türevleri literatüre göre sentezlenmiştir (Okay, 2000; 2004, Ergün, 1998). Tetrahidrokarbazol bileşiklerinin 1 pozisyonunun periyodik asit ile etkileştirilmesi sonucu 1-okso-tetrahidrokarbazol (141a-d) bileşikleri sentezlenmiştir (Ergün, 2010; Dolby, 1966, Chakraborty, 1968). Daha sonra, 1-okso-tetrahidrokarbazollerin %90'lık THF içerisinde 2,3-dikloro-5,6-disiyano p-benzokinon (DDQ) ile etkileştirilmesi sonucu indolokinon 33 ve 142c bileşikleri elde edilmiştir (Ramesh, 1987). 33 bileşiğinin FT-IR spektroskopisinde  $3206\text{ cm}^{-1}$ 'de NH,  $1633$  ve  $1600\text{ cm}^{-1}$ 'de CO,  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopisinde  $12,78$ 'de NH,  $6,59$ 'da CH pikleri gözlenmiştir. 142c bileşiğinin FT-IR spektroskopisinde  $3210\text{ cm}^{-1}$ 'de NH,  $1663$  ve  $1635\text{ cm}^{-1}$ 'de CO,  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopisinde  $9,14$ 'te NH,  $6,59$ 'da alkenik CH pikleri gözlenmiştir. 142a ve 142d bileşikleri elde edilememiştir. 142d bileşiğinin sentezi için yeni bir yol denenmiştir. Bunun için öncelikle 140d bileşiği DDQ ile oksidasyonu sonucu 143 bileşiği literatüre göre sentezlenmiştir. 143 bileşiğinin benzen sülfonil klorür ile etkileştirilmesi sonucu ketoester 144 ve hidroksi karbazol 145 bileşikleri elde edilmiştir. 144 bileşiğinin FT-IR spektroskopisinde  $1731\text{ cm}^{-1}$ 'de ester ve  $1635\text{ cm}^{-1}$ 'de keton karbonil piki,  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopisinde  $7,30$ - $8-21$  değerleri arası sekiz tane aromatik hidrojen piki gözlenmiştir. 145 bileşiğinin FT-IR spektroskopisinde  $1673\text{ cm}^{-1}$ 'de ester karbonili,  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopisinde  $11,68$ 'de OH,  $7,32$ - $8-30$  değerleri arası on tane aromatik hidrojen piki ve  $4,44$ 'te ester karboniline bağlı  $\text{CH}_2$  grubunun iki hidrojenin piki gözlenmiştir. 145 bileşiğinin seryum amonyum nitrat (CAN) ile oksidasyonu sonucu 142d bileşiği elde edilmeye çalışılmıştır. Ancak bileşik elde edilememiştir.

Çalışmanın bu bölümünde murrayafolin A ve mukonin bileşiklerinin yeni bir sentez yolu ile türevlerinin sentezi amaçlanmıştır (Sentez planı 2). Bunun için 141b bileşiğinin alkillenmesiyle N-alkil 146 bileşiği elde edilmiştir. 146 bileşiğinin FT-IR

spektroskopisinde 1644  $\text{cm}^{-1}$ 'de CO ve 1232  $\text{cm}^{-1}$ 'de CN piki,  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopisinde 4,04'te azota bağlı metil grubunun hidrojenlerinin piki gözlenmiş ve deneyin gerçekleştiği sonucuna varılmıştır. 146 bileşiğinin  $\text{NaBH}_4$  ile indirgenmesi sonucu 147 bileşiği elde edilmiştir. 147 bileşiğinin FT-IR spektroskopisinde 3303  $\text{cm}^{-1}$ 'de OH ve 1373  $\text{cm}^{-1}$ 'de CN piki,  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopisinde 5,19'da OH, 4,93'te OH grubuna bağlı CH, 3,78'de azota bağlı metil grubunun hidrojenlerinin piki gözlenmiştir. 147 bileşiğindeki alkol grubunun eterleştirilmesi ile 148 bileşiği yağımsı olarak elde edilmiştir. 148 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopisinde 4,73'te oksijene bağlı CH, 3,70'te azota bağlı metil ve 3,35'te oksijene bağlı metil grubunun hidrojenlerinin piki gözlenmiştir. 148 bileşiğinin aromatikleşme tepkimesi dekalin içerisinde Pd/C ile yapılmıştır. Ancak 148 bileşiğinin yağımsı olmasından dolayı çözünürlük problemi nedeniyle tepkime olumlu bir şekilde gerçekleştirilememiş, 149 bileşiği elde edilememiştir. Benzer şekilde 141d bileşiği  $\text{NaBH}_4$  ile indirgenmesi sonucu 150 bileşiği yağımsı olarak elde edilmiştir. 150 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopisinde 10,77'de NH, 5,33'te OH, 4,85-4,94 arası hidroksil grubuna bağlı CH ve 4,09-4,17 arası oksijene bağlı  $\text{CH}_2$  grubunun hidrojenlerinin piki gözlenmiştir. Aromatikleşme tepkimesi sonucu 151 bileşiği elde edilememiştir.

Çalışmanın bir aşamasında furo tetrahidrokarbazol türevi sentezlenmeye çalışılmıştır (Sentez planı 3). Bunun için 141b bileşiğinden yola çıkılmıştır. Bazik ortamda dietiloksalat ile etkileştirilmesinden 152 bileşiği elde edilmiştir. 152 bileşiğinin FT-IR spektroskopisinde 3292  $\text{cm}^{-1}$ 'de OH, 1728  $\text{cm}^{-1}$  ve 1628  $\text{cm}^{-1}$ 'de CO piki,  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopisinde 14,95'te OH (enol), 9,02'de NH ve 4,36-4,41 arası ester karboniline bağlı  $\text{CH}_2$  hidrojenlerinin pikleri gözlenmiştir. 152 bileşiğinin indirgenmesi sonucu ketoester 153 bileşiği elde edilmiştir. 153 bileşiğinin FT-IR spektroskopisinde 3256  $\text{cm}^{-1}$ 'de NH, 1733 ve 1642  $\text{cm}^{-1}$ 'de CO piki,  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopisinde 8,85'te NH ve 4,19'da ester karboniline bağlı  $\text{CH}_2$  hidrojenlerinin piki gözlenmiştir. 153 bileşiğinde bulunan ester grubu hidroliz edilerek asit 154 bileşiği elde edilmiştir. 154 bileşiğinin FT-IR spektroskopisinde 3264  $\text{cm}^{-1}$ 'de NH ve 1645  $\text{cm}^{-1}$ 'de CO piki,  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopisinde 11,60'ta NH piki gözlenmiştir. 154 bileşiğinde 1 pozisyonunda bulunan keton grubunun  $\text{NaBH}_4$  ile indirgenmesi

sonucu tetrasiklik yapıdaki furo tetrahidrokarbazol 155 bileşigi sentezlenmiştir. 155 bileşiginin FT-IR spektroskopisinde 3249  $\text{cm}^{-1}$ 'de NH ve 1760  $\text{cm}^{-1}$ 'de CO piki,  $^1\text{H}$ -NMR spektroskopisinde 8,11'de NH, 5,54'te CH hidrojenlerinin piki ve halkalaşmanın gerçekleştiği gözlenmiştir.

Oksijenlenmiş karbazol türevlerinin antioksidan ve antitümör özellikleri literatürde yer almaktadır. Tezde sentezlediğimiz bu bileşik türevlerinin de biyolojik aktifliklerinin araştırılması yolunda uygun çalışma gruplarıyla çalışılacaktır.

## KAYNAKLAR

- Adebajo, A.C., Olayiwola, G., Verspohl, J.E., Iwalewa, E.O., Omisore, N.O.A. ve Bergenthal, D. (2004). Evaluation of the ethnomedical claims of *Murraya koenigii*. *Journal of Pharmaceutical Biology*, 42(8), 610–620.
- Alker, D., Arrowsmith, L.E., Campbell, S.F. ve Cross, P.E. (1991). Long-acting dihydropyridine calcium antagonists. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 26, 907–913.
- Asres, K., Seyoum, A., Veeresham, C., Bucar, F. ve Gibbons, S. (2005). Naturally derived anti-HIV agents. *Phytotherapy Research*, 19, 557-581.
- Asselin, A.A., Humber, L.G., Dobson T.A. ve Komlossy, J. (1976). Syntheses and antiinflammatory actions of some acidic tetrahydrocarbazoles, cyclopentindoles, and cycloheptindoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 19, 787-792.
- Bandaranayake, W.M., Begley, M.J., Brown, B.O., Clarke, D.G., Crombie, L. ve Whiting, D.A. (1974). Syntheses of acridone and carbazole alkaloids involving pyridine-catalysed chromen formation: crystal and molecular structure of dibromocannibicyclol and its bearing on the structures of the ‘cyclol’ alkaloids. *Journal of the Chemical Society*, 1, 998-1007.
- Bergman, J. ve Pelcman, B. (1990). Synthesis of carbazole alkaloids. *Pure and Applied Chemistry*, 62, 1967-1976.
- Berlinck, R.G.S., Britton, R., Piers, E., Lim, L., Roberge, M., Rocha, R.M. ve diğer. (1998). Granulatimide and isogranulatimide, aromatic alkaloids with G2 checkpoint inhibition activity isolated from the Brazilian Ascidian *didemnum granulatum*: structure elucidation and synthesis. *The Journal of Organic Chemistry*, 63, 9850-9856.

- Bhattacharyya, P. ve Chakraborty, D.P. (1973). Murrayanine and dentatin from *Clausena heptaphylla*. *Phytochemistry*, 12, 1831-1832.
- Bhattacharyya, P. ve Chowdhury, B.K. (1985). Glycozolidal, a new carbazole alkaloid from *Glycosmis pentaphylla*. *Journal of Natural Products*, 48, 465-466.
- Bhattacharyya, P. ve Chakraborty, D.P. (1987). *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. W., Herz, H., Grisebach ve G.W. Kirby, (Eds.), (52. baskı) (159). Wien: Springer.
- Bringmann, G., Ledermann, A. ve Francois, G. (1995). Dimeric murrayafolin A, a potential bis-carbazole alkaloid: 'biomimetic' synthesis, atropoisomer separation, and antimalarial activity. *Heterocycles*, 40, 293-300.
- Bringmann, G., Ledermann, A., Holenz, J., Kao, M.-T., Busse, U., H. Wu, G. ve diğeri. (1998). Antiplasmodial activity of mono- and dimeric carbazoles. *Planta Medica*, 64, 54-57.
- Bouaziz, Z., Nebois, P., Poumaroux, A. ve Fillion, H. (2000). Carbazole-1,4-diones: syntheses and properties. *Heterocycles*, 52, 977-1000.
- Cardellina II, J.H., Kirkup, M.P., Moore, R.E., Mynderse, J.S., Seff, K. ve Simmons, C. J. (1979). Hyellazone and chlorohyellazole, two novel carbazoles from the blue-green alga *Hyella caespitosa* born. et. flah. *Tetrahedron Letters*, 51, 4915-4916.
- Carlson, W. ve Oberg, K. (1999). Clinical pharmacology of carvedilol. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 4, 205-218.
- Chakrabarty M. ve Khasnobis, S. (1997). A brief survey of the synthesis and bioactivity of pyrrolocarbazoles, an emerging class of condensed heterocycles. *Journal of Indian Chemistry Society*, 74, 917-925.

- Chakrabarty, M., Nath, A.C., Khasnobis, S., Chakrabarty, M., Konda, Y., Harigaya, Y. ve diğ er. (1997). Carbazole alkaloids from *Murraya koenigii*. *Phytochemistry*, 46, 751-755.
- Chakraborty, D.P., Barman, B.K. ve Bose, P.K. (1964). Structure of girinimbine, a pyranocarbazole derivative isolated from *Murraya koenigii* spreng. *Scientific Culture*, 30, 445.
- Chakraborty, D.P., Barman, B.K. ve Bose, P.K. (1965). On the constitution of murrayanine, a carbazole derivative isolated from *Murraya koenigii* spreng. *Tetrahedron*, 21, 681-685.
- Chakraborty, D.P. (1966). Glycozoline, a carbazole derivative from *Glycosmis pentaphylla*. *Tetrahedron Letters* 7, 661-664.
- Chakraborty, D. P. ve Chowdhury, B. K. (1968). Synthesis of murrayanine. *The Journal of Organic Chemistry*, 33(3), 1265-1268.
- Chakraborty, D.P. (1969). Glycozoline, a carbazole derivaitve, from *Glycosmis pentaphylla*. *Phytochemistry*, 8(4), 769-772.
- Chakraborty, D.P., Islam, A., Basak, S.P. ve Das, R. (1970). Structure of murrayazolidibe: the first pentacyclic carbazole alkaloid. *Chemistry and Industry*, 18, 593-594.
- Chakraborty, D.P. (1977). *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. Herz, W., Griesebach, H. ve Kirby, G.W. (Eds), (34. baskı) (299). Wien: Springer.
- Chakraborty, D.P. ve Roy, S. (1991). *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. Herz, W., Grisebach, H., Kirby, G.W. ve Tamm, C., (Eds.), (57. baskı) (71). Wien: Springer.

- Chakraborty, D.P., (1993). *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*. Cordell, G.A. (Ed.), (44. baskı) (257–364), New York: Academic Press.
- Chan, G.W., Francis, T., Thureen, D.R., Offen, P.H., Pierce, N.J., Westley, J.W. ve diğeri. (1993). Purpurone, an inhibitor of ATP-citrate lyase: a novel alkaloid from the marine sponge *Iotrochota* sp. *The Journal of Organic Chemistry*, 58(9), 2544-2546.
- Chan, C.C., Kuo, I.K., Lin, J.J., Lu, Y.-C., Chen, C.-T., Back, H.-T. ve diğeri. (2004). A novel carbazole derivative, bmvc: a potential antitumor agent and fluorescence marker of cancer cells. *Chemistry and Biodiversity*, 1, 1377– 1384.
- Chowdhury, B.K. ve Chakraborty, D.P. (1969). Mukoeic acid: first carbazole carboxylic acid from a plant source. *Chemistry and Industry (London)*, 17, 549.
- Chowdhury, B.K. ve Chakraborty, D.P. (1971). Mukoeic acid: first carbazole carboxylic acid from a plant source. *Phytochemistry*, 10(8), 1967-1970.
- Chowdhury, D.N., Basak, S.K. ve Das, B.P. (1978). Studies on the insecticidal and antimicrobial properties of some carbazole derivatives. *Current Science Association*, 47(14), 490.
- Chowdhury, B.K., Mustapha A., Garba, M. ve Bhattacharyya, P. (1987). Carbazole and 3-methylcarbazole from *Glycosmis pentaphylla*. *Phytochemistry*, 26(7), 2138-2139.
- Chowdhury, B.K., Jha, S., Bhattacharyya, P. ve Mukherjee, J. (2001). Two new carbazole alkaloids from *Murraya koenigii*. *Indian Journal of Chemistry*, 40B(6), 490-494.



- Conney, A.H., Coutinho, C., Koechlin, B., Swarm, R., Cheripko, J. A., Impellizzeri ve diğer. (1974). From animals to man: metabolic considerations. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 16(1), 176-182.
- Cuong, N.M., Hung, T.Q., Sung, T.V. ve Taylor, W.C. (2004). A new dimeric carbazole alkaloid from *Glycosmis stenocarpa* roots. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 52(10), 1175-1178.
- Dakin, H.D. (1999). The oxidation of hydroxy derivatives of benzaldehyde, acetophenone, and related substances. *American Chemical Journal*, 42(6), 477–498.
- Das, K.C., Chakraborty, D.P. ve Bose, P.K. (1965). Antifungal activity of some constituents of *Murraya koenigii* spreng. *Experientia*, 21(6), 340.
- Deng, C., Yu, X., Kuang, S., Zhan, W., Zhou, Z., Zhang, K. ve diğer. (2007). Effects of carvedilol on transient outward and ultra-rapid delayed rectifier potassium currents in human atrial myocytes. *Life Sciences*, 80, 665–671.
- Dillman, R.L. ve Cardellina II, J.H. (1991). Aromatic secondary metabolites from the sponge *Tedania ignis*. *Journal of Natural Products*, 54(4), 1056-1061.
- Dolby, L.J. ve Booth, D.L. (1966). The periodate oxidation of indoles. *Journal of the American Chemical Society*, 88(5), 1049-1051.
- Dutta N.L. ve Quasim, C. (1969). Constituents of *Murraya koenigii*: structure of girinimbine. *Indian Journal of Chemistry*, 7, 307.
- Dutta, N.L., Quasim, C. ve Wadia, M.S. (1969). Synthesis of mahanimbin and curryangin. *Indian Journal of Chemistry*, 7, 1168-1169.

- Ergün, Y. ve Gülle, S. (2010). Synthesis of new precursors for the carbazole alkaloids. *Asian Journal of Chemistry*, 22(7), 5517-5522.
- Ergün, Y., Patir, S. ve Okay, G., (1998). Total synthesis of 5-demethylellipticine. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 35(6), 1445-1447.
- Ferris, R.M., White, H.L., Tang, F.L.M., Russell, A. ve Harfenist, M. (1986). Rimcazole (BW 234U), a novel antipsychotic agent whose mechanism of action cannot be explained by a direct blockade of postsynaptic dopaminergic receptors in brain. *Drug Development Research*, 9(3), 171-188.
- Feuerstein, G.Z., Schusterman, N.H. ve Ruffolo Jr., R.R. (1997). Carvedilol update iv: prevention of oxidative stress, cardiac remodeling and progression of congestive heart failure. *Drugs of Today*, 33, 453-457.
- Fiebig, M., Pezzuto, J.M., Soejarto, D.D. ve Kinghorn, A.D. (1985). Koenoline, a further cytotoxic carbazole alkaloid from *Murraya koenigii*. *Phytochemistry*, 24, 3041-3043.
- Furusaki, A., Hashiba, N., Matsumoto, T., Hirano, A., Iwai, Y. ve Omura, S. (1978). X-ray crystal structure of staurosporine: a new alkaloid from a *Streptomyces* strain. *Journal of the Chemical Society*, 18, 800-801.
- Furusaki, A., Hashiba, N., Matsumoto, T., Hirano, A., Iwai, Y. ve Omura, S. (1982). The crystal and molecular structure of staurosporine, a new alkaloid from a *Streptomyces* strain. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 55, 3681-3685.
- Furukawa, H., Yogo, M., Ito, C., Wu, T.-S. ve Kuoh, C.-S. (1983). New carbazolequinones having dimethylpyran ring system, from *Murraya euchrestifolia*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 33, 1320-1322.

- Furukawa, H., Wu, T.-S., Ohta, T. ve Kuoh, C.-S. (1985). Chemical constituents of *Murraya euchrestifolia* hayata, structures of novel carbazolequinones and other new carbazole alkaloids. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 33(10), 4132-4138.
- Furukawa, H., Ito, C., Wu, T.-S. ve McPhail, A.T. (1993). Structural elucidation of murrifolines, six novel binary carbazole alkaloids isolated from *Murraya euchrestifolia*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 41, 1249-1254.
- Furukawa, H. (1994). *Indian Journal of Chemistry Society*, 71, 303.
- Gilmore, D.L., Liu, Y. ve Matsumoto, R.R. (2004). Review of the pharmacological and clinical profile of rimcazole. *CNS Drug Reviews*, 10(1), 1-22.
- Goodwin, S., Smith, A.F. ve Horning, E.C. (1959). Alkaloids of *Ochroisa elliptica* Labill. *Journal of the American Chemical Society*, 81(8), 1903-1908.
- Graebe, C. ve Glazer, C. (1872). *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 5, 12.
- Gribble, G.W. ve Berthel, S.J. (1988). *Studies in Natural Product Chemistry*. Attaur-Rahman (Ed.), (12. baskı) (365). Amsterdam: Elsevier.
- Gribble, G.W. (1990). *The Alkaloids*. Brossi, A. (Ed.), (39. baskı) (239). New York: Academic Press.
- Guixer, E.T., Alvarez, A.M., Marco, M.P. ve Olondriz, F.M. (2006). Process for the preparation of the carvedilol and its enantiomers. *American Chemical Society*, 145, 62782.

- Gupta, P., Nahata, A. ve Dixit, V.K. (2011). An update on *Murraya koenigii* spreng: a multifunctional ayurvedic herb. *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 9, 824-833.
- He, H.P., Zhang, J.X., Shen, Y.M., He, Y.N., Chen, C.X. ve Hao, X.J. (2002). Tetranortriterpenoids from *Clausena excavata*. *Helvetica Chimica Acta*, 85(2), 671-677.
- Husson, H. P. (1985). *The Alkaloids*. Brossi, A. (Ed.), (26. baskı) (1). New York: Academic Press.
- Ishizuka, T., Matsui, T., Okamoto, Y., Ohta, A. ve Shichiji, M. (2004). Ramatroban (BAY u 3405): a novel dual antagonist of TXA2 receptor and CrTh2, a newly identified prostaglandin D2 receptor. *Cardiovascular Drug Reviews*, 22(2), 71-90.
- Ito, C. ve Furukawa, H. (1990). New carbazole alkaloids from *Murraya euchrestifolia* hayata. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 38, 1548-1550.
- Ito, C., Nakagawa, M., Wu, T.-S. ve Furukawa, H. (1991). New carbazole alkaloids from *Murraya euchrestifolia*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 39, 1668-1671.
- Ito, C., Ohta, H., Tan, H.T.-W. ve Furukawa, H. (1996). Constituents of *Clausena excavata*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 44(12), 2231-2235.
- Ito, C., Katsuno, S., Ruangrunsi, N. ve Furukawa, H. (1998). Structures of clausamine A, B, C, three novel carbazole alkaloids from *Clausena anisata*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 46, 344.
- Iwatsuki, M., Niki, E. ve Kato, S. (1993). Antioxidant activities of natural synthetic carbazoles. *BioFactors*, 4(2), 123-128.

- Jash, S.S., Biswas, G.K., Bhattacharyya, S.K., Bhattacharyya, P., Chakraborty, A. ve Chowdhury, B.K. (1992). Carbazole alkaloids from *Glycosmis pentaphylla*. *Phytochemistry*, 3(7)1, 2503-2505.
- Jhy-Chong, L., Jwu-Lai, Y., Chia-Sui, W., Shwu-Fen, L., Chieh-Ho, T. ve Ing-Jun, C. (2002). The new generation dihydropyridine type calcium blockers, bearing 4-phenyl oxypropanolamine, display  $\alpha$ -/ $\beta$ -adrenoceptor antagonist and long-acting antihypertensive activities. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*., 10(3), 719–730.
- Joshi, B.S., Kamat, V.N. ve Gawad, D.H. (1970). On the structures of girinimbine, mahanimbine, isomahanimbine, koenimbine and murrayacine. *Tetrahedron*, 26(5), 1475-1482.
- Joshi, B.S., Kamat, V.N., Gawad, D.H. ve Govindachari, T.R. (1972). Structure and synthesis of heptaphylline. *Phytochemistry*, 11(6), 2065.
- Joule, J. A. (1984). Recent advances in the chemistry of 9H-carbazoles. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 35, 83-198.
- Kaneda, M., Sakano, K., Nakamura, S., Kushi, Y. ve Iitaka, Y. (1981). The structure of carbazomycin B. *Heterocycles*, 15(2), 993-998.
- Kaneda, M., Naid, T., Kitahara, T., Nakamura, S., Hirata, T. ve Suga, T. (1988). Carbazomycins G and H, novel carbazomycin-congeners containing a quinol moiety. *The Journal of Antibiotics*, 41(5), 602-608.
- Kapil, R. S. (1971). *The Alkaloids*. Manske, R.H.F. (Ed.), (13. baskı) (273). New York: Academic Press.
- Kato, S., Kawasaki, T., Urata, T. ve Mochizuki, J. (1993). In vitro and ex vivo free radical scavenging activities of carazostatin, carbazomycin B and their derivatives. *The Journal of Antibiotics*, 46, 1859-1865.

- Kawasaki, T. ve Sakamoto, M. (1994). Electrocyclisations for synthesis of carbazoles and their annulated compounds. *The Journal of the Indian Chemical Society*, 71, 443-457.
- Knölker, H.-J. (1992). Transition metal-diene complexes in organic synthesis, iron-mediated synthesis of heterocyclis ring systems and applications in alkaloid chemistry. *Synlett*, 371-387.
- Knölker, H.-J. (1995). *Advances in Nitrogen Heterocycles*. Moody, C. J. (Ed.), (1. baskı) (173). Greenwich: JAI Press.
- Knölker, H.-J. (1998). *Transition Metals for Organic Synthesis*. Beller, M. ve Bolm, C. (Eds.), (1. baskı) (534). Weinheim: Wiley-VCH.
- Knölker, H.-J. (1999). Transition metal complexes in organic synthesis, organic synthesis via tricarbonyl(n<sup>4</sup>-diene)iron complexes. *Chemical Society Reviews*, 28, 151-157.
- Knölker, H.-J., Braier, A., Bröcher, D.J., Cammerer, S., Fröhner, W., Gonser, P. ve diğer. (2001). Transition metal complexes in organic synthesis, recent applications of tricarbonyl-diene complexes to organic synthesis. *Pure and Applied Chemistry*, 73, 1075-1086.
- Knölker, H.-J. ve Reddy, K.R (2002). Isolation and synthesis of biologically active carbazole alkaloids. *Chemical Reviews*, 102, 4303–4427.
- Knölker, H.-J. (2005). Occurrence, biological activity, and convergent organometallic synthesis of carbazole alkaloids. *Topics in Current Chemistry*, 244, 115–148.
- Knölker, H.-J. ve Reddy, K.R. (2008). *The Alkaloids*. Cordell, G.A. (Ed.), (65. baskı) (1-430) Amsterdam: Academic Press.

- Knübel, G., Larsen, L.K., Moore, R.E., Levine, I.A. ve Patterson, G.M.L. (1990). Cytotoxic, antiviral indolocarbazoles from a blue-green alga belonging to the Nostocaceae. *The Journal of Antibiotics*, 43(10), 1236-1239.
- Kok, Y.Y., Mooi, L.Y., Ahmad, K., Sukari, M.A., Mat, N., Rahmani, M. ve diğer. (2012). Anti-tumour promoting activity and antioxidant properties of girinimbine isolated from the stem bark of *Murraya koenigii*. *Molecules*, 17(4), 4651-4660.
- Kong, Y.C., Ng, K.H., But, P.P.H., Li, Q., Yu, S.X., Zhang, H.T. ve diğer. (1986). Sources of the anti-implantation alkaloid yuehchukene in the genus *Murraya*. *Journal of Ethnopharmacology*, 15(2), 195–200.
- Kongkathip, B., Kongkathip, N., Sunthitikawinsakul, A., Napaswat, C. ve Yoosook, C. (2005). Anti-HIV-1 constituents from *Clausena excavata*, carbazoles and a pyranocoumarin. *Phytotherapy Research*, 19(8), 728-731.
- Kongkathip, N. ve Kongkathip, B. (2009). Constituents and bioactivities of *Clausena excavata*. *Heterocycles*, 79, 121-144.
- Kukin, L.M., Kalman, J., Charney, H.R., Levy, K.D., Buchholz-Varley, C. ve Ocampo, N. O. (1999). Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation*, 99(20), 2645–2651.
- Kumar, V., Reisch, J. ve Wickramasinghe, A. (1989). Glycomaurin and glycomaurrol, new carbazole alkaloids from *Glycosmis mauritiana*. *Australian Journal of Chemistry*, 42, 1375-1379.
- Kureel, S.P., Kapil, R.S. ve Popli, S.P. (1969). Terpenoid alkaloids from *Murraya koenigii* spreng, the constitution of cyclomahanimbine, bicyclomahanimbine, and mahanimbine. *Tetrahedron Letters*, 10(44), 3857-3862.

- Kusano, G., Shibano, M., Idoji, M. ve Minoura, K. (1993). A new alkaloid, 2-hydroxy-7-methyl-9H-carbazole from *Cimicifuga simplex*. *Heterocycles*, 36(10), 2367-2371.
- Levant, B., Bissette, G., Widerlöv, E. ve Nemeroff, C. B. (1991). Alterations in regional brain neurotensin concentrations produced by atypical antipsychotic drugs. *Regulatory Peptides*, 32(2), 193-201.
- Li, W.-S., McChesney, J.D. ve El-Feraly, F.S. (1991). Carbazole alkaloids from *Clausena lansium*. *Phytochemistry*, 30, 343-346.
- Luk, K.-C., Stern, L. ve Weigele, M. (1983). Isolation and identification of 'diazepam-like' compounds from bovine urine. *Journal of Natural Products*, 46(6), 852-861.
- Mal, D., Kumar, B.S. ve Pahari P. (2007). Anionic [4+2] cycloaddition strategy in the regiospecific synthesis of carbazoles: formal synthesis of ellipticine and murrayaquinone A. *Tetrahedron*, 63(18), 3768–3781.
- Mandal, S., Nayak, A., Kar, M., Banerjee, S.K., Das, A., Upadhyay, S.N. ve diğer (2010). Antidiarrhoeal activity of carbazole alkaloids from *Murraya koenigii* spreng seeds. *Fitoterapia*, 81(1), 72–74.
- Maneerat, W., Phakhodee, W., Cheenpracha, S., Ritthiwigrom, T., Deachathai, S. ve Laphookhieo, S. (2013). Clausenawallines G-K, carbazole alkaloids from *Clausena wallichii* twigs. *Phytochemistry*, 88, 74–78.
- McPhail, A.T., Wu, T.-S., Ohta, T. ve Furukawa, H. (1983). Structure of (+/-)-murrayoline, a novel biscarbazole alkaloid from *Murraya euchrestifolia*. *Tetrahedron Letters*, 24(48), 5377-5380.



- Meragelman, K.M., McKee, T.C. ve Boyd, M.R. (2000). Siamenol, a new carbazole alkaloid from *Murraya siamensis*. *Journal of Natural Products*, 63(3), 427-428.
- Moody, C. J. (1994). Synthesis of carbazole alkaloids. *Synlett*, 681.
- Möllendorff, E. ve Schröter, E. (1986). Clinical pharmacologic investigations with carvedilol, a new beta-blocker with direct vasodilatör activity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 39, 677-682.
- Nagai, H., Takeda, H., Yamaguchi, S., Tanaka, H., Matsuo, A. ve Inagaki, N. (1995). The effect of a thromboxane A<sub>2</sub> receptor antagonist BAY-u-3405 on experimental allergic reactions. *Prostaglandins*, 50(2), 75-87.
- Nakamura, K., Kusano, K., Nakamura, Y., Kakishita, M., Ohta, K., Nagase, S. ve diğer. (2002). Carvedilol decreases elevated oxidative stres in human failing myocardium. *Circulation*, 105(24), 2867-2871.
- Nakamura, S., Nakashima, S., Oda, Y., Yokota, N., Fujimoto, K., Matsumoto, T. ve diğer. (2013). Alkaloids from Sri Lankan curry-leaf display melanogenesis inhibitory activity: structures of karapinchamines A and B. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 21(5), 1043-1049.
- Narlawar, R., Revuelta, B.I.P., Baumann, K., Schubanel, R., Haass, C., Steiner, H. ve diğer. (2007). N-substitued carbazolyloxyacetic acids modulate Alzheimer associated gamma-secretase. *Bioorganic and Medicinal Chemistry. Letters*, 17(1), 176-182.
- Ngadjui, B.T., Ayafor, J.F., Sondengam, B.L. ve Connolly, J.D. (1989). Quinolone and carbazole alkaloids from *Clausena anisata*. *Phytochemistry*, 28(5), 1517-1519.
- Ohlstein, E.H., Douglas, S.A., Sung, C.P., Yue, T.L., Louden, C. ve Arleth, A. (1993). Carvedilol, a cardiovascular drug, prevents vascular smooth muscle cell

- proliferation, migration, and neointimal formation following vascular injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90, 6189–6193.
- Okay, G., Ergün, Y., Bayraktar, N. ve Patir, S. (2000). Intermediates for the synthesis of indole alkaloids, synthesis of tetrahydrocarbazole derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 37, 11.
- Okay, G., Ergün, Y. ve Patir, S. (2004). A novel synthesis towards ellipticine and its derivatives, synthesis of a new precursor compound. *Synthetic Communications*, 34(3), 435-442.
- Okorie, D.A. (1975). A new carbazole alkaloid and coumarins from roots of *Clausena anisata*. *Phytochemistry*, 14(12), 2720-2721.
- Omura, S., Iwai, Y., Hirano, A., Nakagawa, A., Awaya, J., Tsuchiya, H. ve diğer (1977). A new alkaloid AM-2282 of *Streptomyces* origin, fermentation, isolation and preliminary characterization. *The Journal of Antibiotics*, 30, 275-278.
- Packer, M., Fowler, B.M., Roecker, B.E., Coats, J.S.A., Katus, A.H., Krum, H. ve diğer. (2002). Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival study. *Circulation*, 106(17), 2194–2199.
- Patel, M.K., Chan, P., Betteridge, L.J. ve Schachter, M. (1995). Inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation by novel multi-action antihypertensive agent carvedilol. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 25, 652–657.
- Pindur, U. (1987). Cycloaddition reactions of indole derivatives. *Pharmazie in Unserer Zeit*, 16, 47-52.
- Pindur, U. (1990). Recent developments in the syntheses of carbazole alkaloids. *Chimia*, 44(12), 406-412.

- Pindur, U., Haber, M. ve Sattler, K. (1993). Interkalationsmodelle von cytostatika mit der B-DNA. *Pharmazie in Unserer Zeit*, 21(1), 21-36.
- Poole-Wilson, P.A., Swedberg, K., Cleland, J.G., Di Lenarda, A., Hanrath, P., Komajda, M. ve diğer. (2002). Rationale and design of the carvedilol or metoprolol European trial in patients with chronic heart failure: COMET. *European Journal of Heart. Failure*, 4(3), 321–329.
- Pozharskii, A.F., Soldatenkov, A.T. ve Katritzky, A.T. (1997). Heterocycles in Life and Society. *An introduction to heterocyclic chemistry and biochemistry and the role of heterocycles in science, technology, medicine, and agriculture*. (106. baskı) New York: Wiley.
- Prudhomme, M. (1997). Indolocarbazoles as anti-cancer agents. *Current Pharmaceutical Design*, 3, 265-290.
- Prudhomme, M. (2000). Recent developments of rebeccamycin analogues as topoisomerase 1 inhibitors and antitumor agents. *Current Medicinal Chemistry*, 7(12), 1189-1212.
- Prudhomme, M. (2003). Rebeccamycin analogues as anti-cancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38(2), 123-140.
- Prudhomme, M. (2004). Biological targets of antitumor indolocarbazoles bearing a sugar moiety. *Current Medicinal Chemistry*, 4, 509-521.
- Ramesh, K. ve Kapil, R.S. (1987). New synthesis of murrayaquinone A and pyrayaquinones A and B. *Journal of Natural Products*, 50(5), 932-934.
- Rana, V.S. ve Juyal, J.P. (2004). Chemical constituents of the volatile oil of *Murraya koenigii* leaves. *International Journal of Aromatherapy*, 14, 23–25.

- Rao, L.J.M., Ramalakshmi, K., Borse, B.B. ve Raghavan, B. (2007). Antioxidant and radical-scavenging carbazole alkaloids from the oleoresin of curry leaf. *Food Chemistry*, 100(2), 742–747.
- Rao, S.N., Sitaramaiah, D., Srimannarayana, K., Rao, C.N., Rao, P.S. ve Babu, K.S. (2010). Synthesis and characterization of potential impurities of carvedilol, an antihypertensive drug. *Synthetic Organic Chemistry*, 41, 85-93
- Rickards, R.W., Rothschild, J.M., Willis, A.C., Chazal, N.M., Kirk, J., Kirk, K. ve diğer (1999). Calothrixins A and B, novel pentacyclic metabolites from Calothrix cyanobacteria with potent activity against malaria parasites and human cancer cells. *Tetrahedron*, 55(47), 13513-13520.
- Robin, B.B., John, G.B. ve Amanda, L.W. (2013). Synthesis of murrayaquinone A and analogues via ring-closing C-H arylation. *Tetrahedron*, 69(22), 4389-4394.
- Ruffolo, R.R., Boyle, D.A., Brooks, D.P., Feuerstein, G.Z., Venuti, R.P., Lukas, M.A. ve diğer. (1992). Carvedilol: a novel cardiovascular drug with multiple actions. *Cardiovascular Drug Reviews*, 10(2), 127–157.
- Saha, C.ve Chowdhury, B.K. (1998). Carbazolequinones from *Murraya koenigii*. *Phytochemistry*, 48(2), 363-366.
- Sakano, K., Ishimaru, K. ve Nakamura, S. (1980). New antibiotics, carbazomycins A and B. *The Journal of Antibiotics*, 33(7), 683-689.
- Senthilkumar, N., Somannavar, Y.S., Reddy, S.B., Sinha, B.K., Narayan, G.K.A.S.S., Dandala, R. ve diğer. (2010). Synthesis of active metabolites of carvedilol, an antihypertensive drug. *Synthetic Organic Chemistry*, 41, 268-276

- Seto, H. Shin-ya, K., Tanaka, M., Furihata, K. ve Hayakawa, Y. (1993). *Tetrahedron Letters*, 34(31), 4943.
- Shrikar, M.B., Aadil, A.M. ve Radhika, S.K. (2012). New and efficient routes for the synthesis of murrayaquinone A and murrayanine. *Tetrahedron*, 68(32), 6420-6426.
- Sridharan, V., Martín, M.A. ve Menéndez, J.C (2009). Acid-free synthesis of carbazoles and carbazolequinones by intramolecular Pd-catalyzed, microwave-assisted oxidative biaryl coupling reactions- efficient syntheses of murrayafoline A, 2-methoxy-3-methylcarbazole, and glycozolidine. *European Journal of Organic Chemistry*, 10(27), 4614–4621.
- Steglich, W., Steffan, B., Kopanski, L. ve Eckhardt, G. (1980). Idolfarbstoffe aus fruchtkörpern des schleimpilzes arcyria denudata. *Angewandte Chemie*, 92(6), 463-464.
- Steglich, W. (1981). Biologically active compounds from higher fungi. *Pure Applied Chemistry*, 53(6), 1233-1240.
- Steglich, W. (1989). Slime moulds asa source of new biologically active metabolites. *Pure Applied Chemistry*, 61(3), 281-288.
- Sung, C.P., Arleth, A.J. ve Ohlstein, E.H. (1993). Carvedilol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 21(2), 221–227.
- Tachibana, Y., Kikuzaki, H., Lajis, N.H. ve Nakatani, N. (2001). Antioxidative activity of carbazoles from *Murraya koenigii* leaves. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(11), 5589–5594.

- Takeya, K., Itoigawa, M. ve Furukawa, H. (1989). Triphasic inotropic response of guinea-pig papillary muscle to murrayaquinone A isolated from Rutaceae. *European Journal of Pharmacology*, 169(1), 137-145.
- TePaske, M.R., Gloer, J.B., Wicklow, D.T. ve Dowd, P.F. (1989). Tubingensin A: an antiviral carbazole alkaloid from the sclerotia of *Aspergillus tubingensis*. *The Journal of Organic Chemistry*, 54(20), 4743-4746.
- Tricia, L., Scott, C., Björn, C. ve Söderberg, G. (2003). Palladium-catalyzed synthesis of 1,2-dihydro-4(3H)-carbazolones, formal total synthesis of murrayaquinone A. *Tetrahedron*, 59(33), 6323–6332.
- Wang, J., Zheng, Y., Efferth, T., Wang, R., Shen, Y. ve Hao, X. (2005). Indole and carbazole alkaloids from *Glycosmis montana* with weak anti-HIV and cytotoxic activities. *Phytochemistry*, 66(6), 697–701.
- Wu, T.-S., Ohta, T., Furukawa, H. ve Kuoh, C.-S. (1983). Structure of murrayaquinone B, a novel carbazole alkaloid from *Murraya euchrestifolia* Hayata. *Heterocycles*, 20(7), 1267-1269.
- Wu, T.S., Huang, S.C., Lai, J.S., Teng, C.M., Ko, F.N. ve Kuoh, C.S. (1993). Chemical and antiplatelet aggregative investigation of the leaves of *Clausena excavata*. *Phytochemistry*, 32(2), 449-451.
- Wu, T.S., Huang, S.C., Wu, P.L. ve Lee, K.H. (1994). Structure and synthesis of clausenaquinone A, a novel carbazolequinone alkaloid and bioactive principle from *Clausena excavata*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 4(20), 2395-2398.
- Wu, T.-S., Huang, S., Wu, P.-L. ve Teng, C.-H. (1996). Carbazole alkaloids from *Clausena excavata* and their biological activity. *Phytochemistry*, 43(1), 133-140.

- Wu, T.S., Huang, S.C., Wu, P.L. ve Kuoh, C.S. (1996). Carbazole alkaloids from stem bark of *Clausena excavata*. *Phytochemistry*, 43, 1427-1429.
- Wu, T.-S., Chan, Y.-Y., Liou, M.-J., Lin, F.-W., Shi, L.-S. ve Chen, K.-T. (1998). Platelet aggregation inhibitor from *Murraya euchrestifolia*. *Phytotherapy Research*, 12, 80.
- Wu, T.-S., Huang, S.-C., Wu, P.-L. ve Kuoh, C.-S. (1999). Alkaloidal and other constituents from the root bark of *Clausena excavata*. *Phytochemistry*, 52(3), 523-527.
- Yamasaki, K., Kaneda, M., Watanabe, K., Ueki, Y., Ishimaru, K., Nakamura, S. ve diğer. (1983). New antibiotics, carbazomycins A and B, taxonomy and biosynthesis. *The Journal of Antibiotics*, 36(5), 552-558.
- Yenjai, C., Sripontan, S., Sriprajun, P., Kittakoop, P., Jintasirikul, A., Tanticharoen, M. ve diğer. (2000). Coumarins and carbazoles with antiplasmodial activity from *Clausena harmandiana*. *Planta Medica*, 66(3), 277-279.