

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OKTAHİDROPRİDO [3,2-*c*] KARBAZOL
İSKELETİNİN SENTEZİ ÜZERİNE
ÇALIŞMALAR

Sibel GÜLLE

Haziran, 2011
İZMİR

**OKTAHİDROPRİDO [3,2-*c*] KARBAZOL
İSKELETİNİN SENTEZİ ÜZERİNE
ÇALIŞMALAR**

Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Sibel GÜLLE

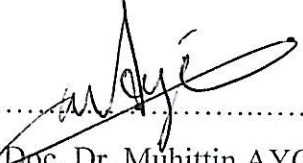
Haziran, 2011

İZMİR

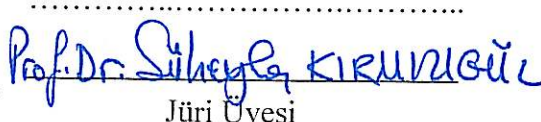
DOKTORA TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

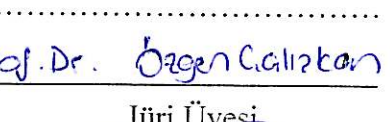
SİBEL GÜLLE, tarafından PROF. DR. MUSTAFA YAVUZ ERGÜN yönetiminde hazırlanan “OKTAHİDROPRİDO [3,2-c] KARBAZOL İSKELETİNİN SENTEZİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

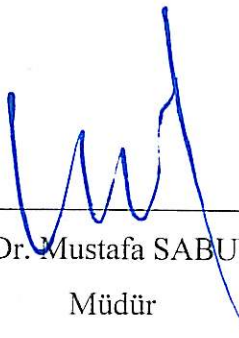

.....
Prof. Dr. Mustafa Yavuz ERGÜN
Danışman


.....
Yard. Doç. Dr. Muhittin AYGÜN
Tez İzleme Komite Üyesi


.....
Doç. Dr. Zeynel Seferoğlu
Jüri Üyesi

.....

.....
Prof. Dr. Süheyla KIRUNGÜL
Jüri Üyesi

.....

.....
Prof. Dr. Özgün Çalışkan
Jüri Üyesi


.....
Prof. Dr. Mustafa SABUNCU
Müdür
Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşaması boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, yardım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. Mustafa Yavuz ERGÜN' e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez izleme toplantılarım süresince teşvik edici tutumlarıyla beni destekleyen ve yol gösteren Sayın hocam Yard. Doç. Dr. Muhittin AYGÜN' e teşekkürlerimi sunarım.

Doktora tezim boyunca TÜBİTAK BİDEB-2211 yurt içi doktora burs programıyla beni destekleyen Türkiye Bilimsel Araştırma Kurumu'na teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde 2007.KB.FEN.30 numaralı proje ile kimyasal maddeler ve spektral analizler için destek sağlayan Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkürlerimi sunarım.

Sentez çalışmalarımın yer alan bazı maddelerin kütle spektrumları için Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Bekir Salih'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım süresince bana destek olan organik kimya laboratuvarındaki tüm arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu süreçte beni yalnız bırakmayan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sibel GÜLLE

OKTAHİDROPRİDO [3,2-*c*] KARBAZOL İSKELETİNİN SENTEZİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

ÖZ

Alkaloitlerin önemli bir bölümünü oluşturan indol alkaloitleri, biyolojik özellikleri ve kimyasal yapıları nedeniyle araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Bu grup içinde yer alan aspidosperma alkaloitlerinin pentasiklik yapısı, değişik ürünlerin sentezine olanak sağlamaktadır. Aspidosperma alkaloitleri ve dimerlerinin başta antitümör etkileri olmak üzere pek çok biyolojik etkisi, bilimsel çalışmalarla desteklenmiştir. Tıp, farmakoloji ve biyomoleküler araştırmalar gibi insan sağlığı açısından önemli sahalarda, bu moleküllere olan ilgi hala devam etmektedir.

Pek çok sentez çalışmasında aspidosperma alkaloitlerinin temelini oluşturan oktahidroprido [3,2-*c*] karbazol iskeletinin sentezi, önemli bir basamak olmuştur ve yapılan çalışmaların büyük bir kısmı bu ana iskeletin sentezine yöneliktir. Bu çalışmalar incelendiğinde, reaksiyon basamaklarının oldukça uzun olduğu ve sentez sürecinin güç koşullar gerektirdiği görülmektedir. Bu tezde, oktahidroprido [3,2-*c*] karbazol iskeletinin daha az basamakta elde edilmesine ilişkin, yeni süstitüe tetrahidrokarbazol-4-on türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Tetrahidrokarbazol-4-on-3-karboksilat ve tetrahidrokarbazol-1-on-2-karboksilat bileşikleri kullanılarak yapılan çalışmalarda ise spiro-laktam halkası içeren yeni tetrahidrokarbazol türevleri sentezlenmiştir. Ayrıca, tetrahidrokarbazol-4-onun 3 konumunda ikili bağın oluşumu sağlanarak elde edilen alfa-beta doymamış karbonil bileşiğine, Michael katılmasıyla uygun grupların takılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Son olarak da, önceki bir çalışmada 6 basamakta elde edilen N-tosil-4-okso tetrahidrokarbazol-3-propannitril bileşiğinin katalitik indirgenmesi sonucu 4. halkanın oluşumu gerçekleştirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Alkaloit, aspidosperma, tetrahidrokarbazol.

STUDIES ON SYNTHESIS OF OCTAHYDROPYRIDO [3,2-*c*] CARBAZOLE SKELETON

ABSTRACT

Indole alkaloids, which constitute a significant portion of alkaloids, attract the attention of researchers due to biological properties and chemical structures. Aspidosperma alkaloids, which are examples of indole alkaloids, allow synthesis of different products because of their pentacyclic structure. Aspidosperma alkaloids and their dimers have got many biological effects, especially antitumor effects. These effects have supported scientific studies. Interest of these molecules still continues for human health medicine, pharmacology and biomolecular studies.

Synthesis of octahydropyrido [3,2-*c*] carbazole skeleton, which is essential for aspidosperma alkaloids, is an important step in many studies and a large part of these studies is for the synthesis of this main skeleton. These studies examined that the reaction steps were quite long and synthesis process was required difficult conditions. In this thesis, synthesis of new tetrahydrocarbazol-4-one derivatives related to obtain octahydropyrido [3,2-*c*] carbazole skeleton in fewer steps was carried out. Using tetrahydrocarbazol-4-one-3-carboxylate and tetrahydrocarbazol-1-one-2-carboxylate compounds, new tetrahydrocarbazole derivatives containing a spiro lactam ring were synthesized. Additionally, double bond in the third position of tetrahydrocarbazol-4-one also obtained and an alpha-beta unsaturated carbonyl compound was synthesized. Participation of the appropriate groups to this alpha-beta unsaturated carbonyl compound via Michael addition have been studied. Finally, reduction of N-tosyl-4-oxo tetrahydrocarbazol-3-propionitrile, which was synthesized in six steps previously, was carried out and resulted in formation of the fourth ring.

Keywords: Alkaloid, aspidosperma, tetrahydrocarbazole.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

DOKTORA TEZİ SINAV SONUÇ FORMU	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZ	iv
ABSTRACT.....	v
BÖLÜM BİR - GİRİŞ.....	1
1.1 Alkaloitler ile İlgili Genel Bilgiler	2
1.2 Alkaloitlerin Bitki ve Hayvanlardaki Faaliyetleri.....	8
1.3 Alkaloitlerin Adlandırılması	9
1.3.1 Bulunduğu Kaynağa Göre	9
1.3.2 Keşfeden Kişiye Göre	10
1.3.3 Buldukları Yere Göre	10
1.3.4 Fizyolojik Etkilerine Göre.....	10
1.4 Alkaloitlerin Farmakolojik Özellikleri.....	10
1.5 Alkaloitlerin Bitkilerden İzolasyonu.....	11
1.6 Alkaloitlerin Sınıflandırılması	12
1.7 İndol Alkaloitleri	12
1.7.1 Rauwolfia İndol Alkaloitleri	13
1.7.2 Ergot Alkaloitleri.....	14
1.7.3 Striknos Alkaloitleri	15
1.7.4 İndol Aminler	15
1.7.5 Harman Tipi İndol Alkaloitleri.....	16
1.7.6 Dimerik İndol Alkaloitleri.....	17
1.7.7 İboga Alkaloitleri	17
1.7.8 Oksindol Tipi Alkaloitler	18
1.7.9 Kantinon İndol Alkaloitleri	18
1.7.10 Açıl İndol Alkaloitleri	19

1.7.11 Eliptisin Tipi İndol Alkaloitleri.....	19
1.7.12 Aspidoşperma Tipi İndol Alkaloitleri	19

BÖLÜM İKİ - ASPİDOSPERMA ALKALOİTLERİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ VE SENTEZİNE YÖNELİK ÇALIŞMALAR..... 21

2.1 Aspidoşperma Alkaloitlerinin Sınıflandırılması	21
2.2 Aspidoşperma Alkaloitlerine Yönelik Önemli Sentez Çalışmaları	22

BÖLÜM ÜÇ - DENEYSEL KISIM..... 29

3.1 Uygulanan Sentez Planları	29
3.2 Kullanılan Cihazlar	41
3.3 Deneyler	42
3.3.1 3-metil -1,2,3,4-tetrahidrokarbazol (73) bileşiminin sentezi.....	42
3.3.2 3-metil -1,2,3,4-tetrahidro-9 <i>H</i> -karbazol-4-on (74) bileşiminin sentezi.....	42
3.3.3 3,9-dimetil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-4-on (75a) bileşiminin sentezi	43
3.3.4 3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9-benzen sülfonil karbazol-4-on (75b) bileşiminin sentezi.....	44
3.3.5 3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9-p-toluen sülfonil karbazol-4-on (75c) bileşiminin sentezi.....	44
3.3.6 3-metil - 1,2,3,4 -tetrahidro -9 <i>H</i> -karbazol-1-on (80) bileşiminin sentezi.....	45
3.3.7 3-metil-2,3,4,9-tetrahidrospiro[karbazol-1,2'-(1,3)-ditiyolan] (81) sentezi .	45
3.3.8 3-metil- 2,3- dihidrospiro [1 <i>H</i> - karbazol - 1,2' - (1,3)-ditiyolan]-4(9 <i>H</i>)-on (82) bileşiminin sentezi	46
3.3.9 3,9 - dimetil-2,3-dihidrospiro [1 <i>H</i> - karbazol - 1,2' - (1,3) - ditiyolan] - 4 - on (83) bileşiminin sentezi	47
3.3.10 Etil-2,3,4,9-tetrahidrospiro [1 <i>H</i> -karbazol-1,2'-(1,3)-ditiyolan]-3-karboksilat (90) bileşiminin sentezi	47
3.3.11 Etil-4-okso-2,3-dihidrospiro [karbazol- 1,2' - (1,3)- ditiyolan]-3- karboksilat (91a) bileşiminin sentezi.....	48
3.3.12 Etil 4-hidroksi-9-Ts-9 <i>H</i> -karbazol-3-karboksilat (98) bileşiminin sentezi...	49

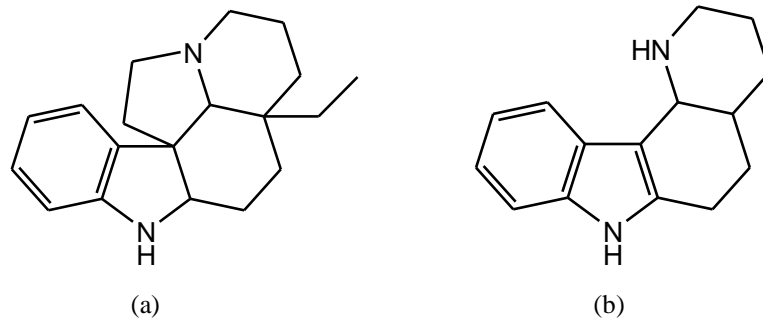
3.3.13 Etil - 4 - okso - 1,2,3,4 - tetrahidro - 9 - metil karbazol - 3 - karboksilat bileşğinin (100a) sentezi.....	49
3.3.14 [9- metil- 1,2 - dihidrospiro [karbazol - 3,4' - piperidin] - 2',3,6'(1 <i>H</i>) - trion] bileşğinin (101) sentezi	50
3.3.15 Etil-3-(siyanoetil)-4-okso-1,2,3,4-tetrahidro-9-metil-karbazol-3-karboksilat bileşğinin (102) sentezi	51
3.3.16 [9 - metil - 1,2 - dihidrospiro (karbazol - 3,4' - piperidin) - 2', 3(1 <i>H</i>) - dion] bileşğinin (103) sentezi	51
3.3.17 9,9'-dimetil - 3,4,3',4'- di dihidrospiro[bikarbazol- 2,3',2',3"- dipiperidin] -1,2',6',1',2",6" (9 <i>H</i> ,9' <i>H</i>)-heksaon (108) bileşğinin sentezi	52
3.3.18 1,2,3,9-tetrahidro-9-benzil-3-metilen-4 <i>H</i> -karbazol-4-on (112) sentezi	53
3.3.19 S-2-metil bütül 4-metil benzen sülfonat (115) bileşğinin sentezi	54
3.3.20 1-(S-2'-metil bütül)-3-metil imidazolyum tosilat(116) bileşğinin sentezi .	54
3.3.21 1-(S-2'-metil bütül)-3-metil imidazolyum tetrafloroborat (117) bileşğinin sentezi	54
3.3.22 7-tosil- 2,3,4,4a,5,6- heksahidroprido [3,2- <i>c</i>] karbazol (119) sentezi	55
BÖLÜM DÖRT - DENEYSEL BULGULAR	56
4.1 Sentezlenen bileşiklerin IR ve ¹ H-NMR spektrumları.....	56
BÖLÜM BEŞ - TARTIŞMA ve YORUM.....	115
KAYNAKLAR	123

BÖLÜM BİR

GİRİŞ

Alkaloitler, insanlar ve hayvanlar üzerinde çok kuvvetli fizyolojik etkileri olan heterosiklik yapıdaki doğal organik bileşiklerdir. Alkaloitlerin elde edilmesinde uzun bir zaman, bitkisel ve hayvansal kaynaklara bağlı kalınmıştır. Bitkilerdeki miktarlarının mevsimsel etkilere ve bitkinin metabolik aktivitesine bağlı olarak değişmesi, doğal sınırlılıkları, çeşitli biyolojik kaynaklardan izolasyonları sırasında yaşanan güçlükler, maddi olanakların kısıtlı olması ve harcanan zaman gibi birçok etken, alkaloitlerin sentezini hedef alan çalışmaların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Son yıllarda alkaloitlerin saf olarak sentezleri, laboratuvarlarda gerçekleştirilmeye başlanmıştır. Tedavi edici özelliklerinin keşfiyle de bu bileşik sınıfı, diğer doğal bileşikler arasında önemli bir yer kazanmıştır.

Aspidosperma alkaloitleri kompleks yapıları, önemli biyolojik ve medikal özellikleri nedeniyle sentetik çalışmaların hedefi olmuş ve organik kimyacıları daha etkili sentez planları geliştirmeye yöneltmiştir. Yapılan çalışmaların önemli bir kısmı da aspidosperma alkaloitlerinin sentezinde önemli rol oynayan oktahidroprido [3,2-*c*] karbazol iskeletinin sentezlenmesine dayanmaktadır.



Şekil 1.1 Aspidosperma (a) ve oktahidroprido [3,2-*c*] karbazol (b) iskeletlerinin yapısı

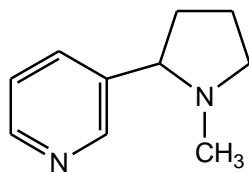
1. 1 Alkaloitler ile İlgili Genel Bilgiler

Alkaloitler, heterosiklik yapılarında azot atomu içeren ve yaygın olarak bitkilerde bulunan kompleks bileşiklerdir. Alman eczacı W. Meissner 1819 yılında bu bileşikleri bazik doğasından dolayı alkali benzeri (alkali-like) anlamına gelen “alkaloitler” olarak isimlendirmiştir (Hosztafi, 1997). Kimyasal ve biyolojik verilerin toplanmasıyla elde edilen özellikler bu tanıma eklenmiştir. Henüz tatmin edici bir tanımlama olmasa da bazı ortak özellikler, alkaloitleri tanımlamaya katkıda bulunabilir.

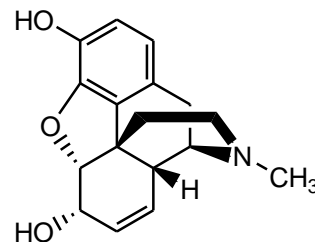
Genel olarak alkaloitlerin temel özelliklerini aşağıdaki şekilde sıralamak mümkündür:

- Karmaşık molekül yapılarına sahiptirler.
- Biosentetik olarak aminoasitlerden türemiş olan bileşiklerdir.
- Önemli farmakolojik özellikler taşırlar.
- Organik çözücülerde çözünürler, ancak suda çözünmezler.
- Bazıları hava, ısı veya ışık etkisiyle bozulabilirler.
- Birçoğu kristal yapıdır (kontin ve nikotin sıvıdır).
- Renksiz katılardır (berberin sarı, sanguinarin kırmızı renkli).
- Çoğu optikçe aktiftir ve birden çok asimetrik merkeze sahiptirler.

Alkaloitler, yapılarında bir veya daha fazla azot atomu içerirler. Büyük bir çoğunluğunda azot atomu heterosiklik halkada yer alır (nikotin, atropin, morfin, striknin). Bu alkaloitler gerçek alkaloitler olarak adlandırılırlar (Aniszewski, 2007).



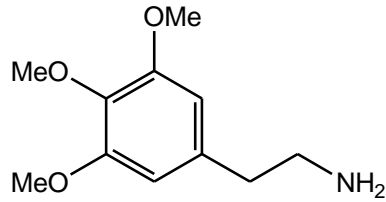
1. Nikotin



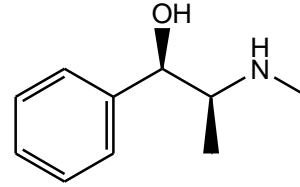
2. Morfin

Şekil 1.2 Gerçek alkaloitler

Efedrin, meskalin, kolsisinde olduğu gibi azot atomu halka dışında yer alan amino alkaloidler ise protoalkaloitlerdir.



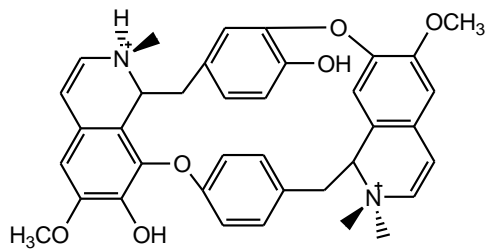
3. Meskalin



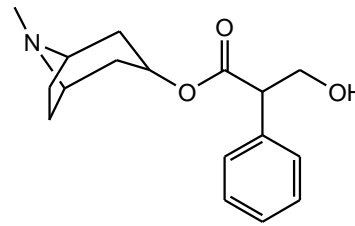
4. Efedrin

Şekil 1.3 Bazı önemli protoalkaloitler

Azot atomu, meskalinde primer, efedrinde sekonder, atropinde tersiyer amin, tübokurarinde kuaterner amonyum tuzu şeklinde bulunur.



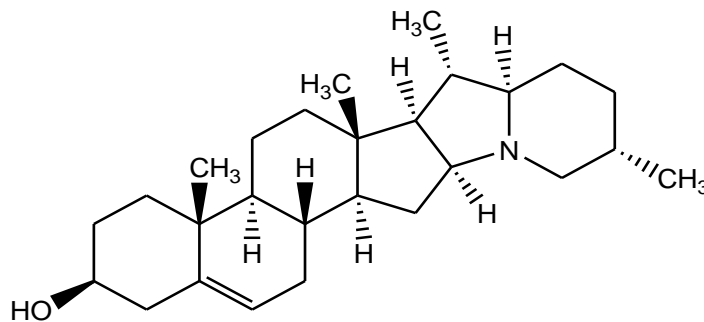
5. Tübokurarın



6. Atropin

Şekil 1.4 Tübokurarın ve atropinin yapısı

Diğer bir alkaloid sınıfı ise psödoalkaloitleridir. Psödoalkaloitlerin temel karbon iskeleti, aminoasit sentezi ya da yıkımında yer alan basamaklardan türemlenebilir. Bu alkaloidlerin en önemli özelliği, yapılarında genellikle terpen ya da steroidal kısımların olmasıdır.

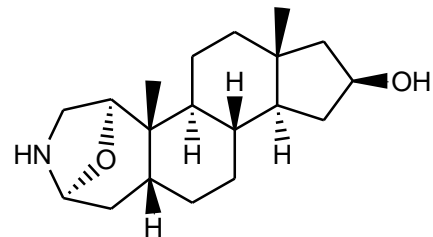


Şekil 1.5 Solanidin - steroidal iskelete sahip bir psödoalkaloit

Alkaloitler açısından en zengin kaynak bitkilerdir. Bu bileşikler, bitkinin tüm kısımlarında bulunabildiği gibi, bitkinin türüne bağlı olarak sadece yaprak, kök, kabuk, meyve veya tohumlarında da toplanabilirler (M. Tanker ve N. Tanker, 1990).

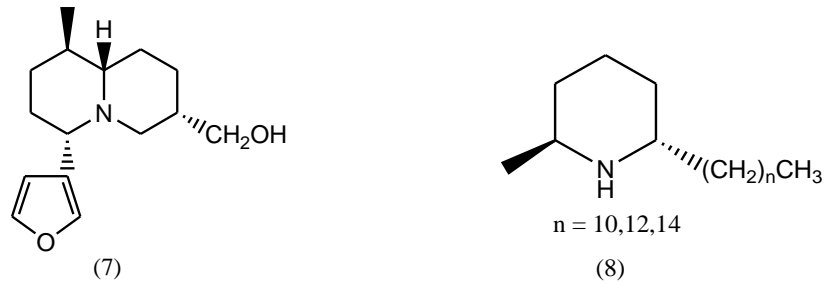
Bir bitkide yapısal olarak benzer veya farklı alkaloitler bulunabilir. Bitkide birçok doğal bileşiğin de bulunduğu düşünüldüğünde, alkaloitlerin yüksek verimle izolasyonu ve saflaştırılmasının oldukça güç olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Binlerce yıl ilaç ya da zehir olarak kullanılmalarına rağmen, alkaloitlerin doğal kaynaklardan izolasyonu 19. yüzyılın başlarında gerçekleşmiştir. Saf olarak elde edilen ilk alkaloit, 1805 yılında Sertürner tarafından afyondan izole edilen morfindir (Hosztafi, 1997). 1820 yılında Pelletier ve Chaventou kınakına bitkisinden sıtma hastalığının tedavisinde kullanılan kinin ve kinkonin alkaloitlerini izole etmeyi başarmışlar ve devam eden çalışmalarında brusin, kafein ve veratrin gibi diğer bazı alkaloitleri de izole etmişlerdir (Hesse, 2002). Spektroskopik tekniklerin gelişmesiyle birlikte, çeşitli kaynaklardan izole edilerek yapıları aydınlatılan alkaloit sayısı hızla artış göstermiştir. Doğal bileşiklerin kimyasal yapılarının aydınlatılması, farmakoloji, toksikoloji ve klinik çalışmalarda kullanımına dayalı makaleleri içeren dünyanın en büyük veri tabanı NAPRALERT'e (natural products alert) kayıtlı bulunan alkaloit sayısı 26900'e ulaşmıştır.

Bitkilerdeki kadar yaygın olmasa da hayvansal organizmalarda da alkaloitlere rastlanmıştır. Memeliler, kurbağalar, semenderler, eklem bacaklılar (karınca, kırkayak, uğur böceği, kelebek, böcek), deniz canlıları, yosun, mantar ve bazı bakterilerde alkaloitler bulunur. Örneğin samandarin alkaloiti, *Salamandra maculosa* semenderinden izole edilmiştir.



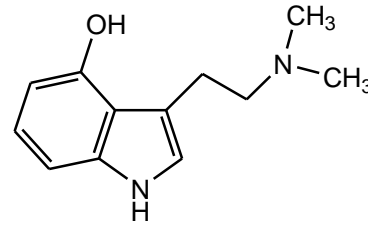
Şekil 1.6 Salamandra maculosa semenderinin salgı bezinden izole edilen samandarin alkaloiti

Castor fiberi türü Kanada kunduzu, kastoramın adı verilen bir alkaloid üretir. *Solenopsis invicta* türü güney ateş karıncası da 2,6-dialkilpiperidin türevlerini içeren güçlü bir zehir salgılar.



Şekil 1.7 Kastoramın (7) ve 2,6-dialkilpiperidin (8) alkaloidleri

Alkaloidler diğer botanik familyalarda da bulunmaktadır. Özellikle mantarlardan elde edilen psilosin, halüsinojenik etkisi ile bilinen bir alkaloidtir.

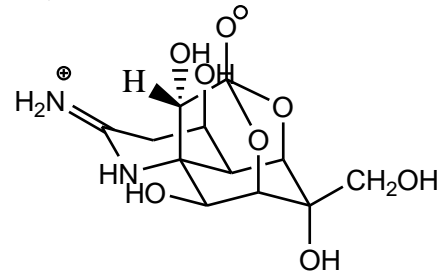


Şekil 1.8 Halüsinojenik mantarlardan izole edilen psilosin alkaloidi

Deniz canlılarından ve özellikle süngerlerden izole edilen alkaloidler de bulunmaktadır. *Monanchora unguifera* başta olmak üzere bazı deniz süngerleri üzerinde yapılan çalışmalarda, izole edilen guanidin alkaloidlerinin antiviral, anti-HIV, antikanserojen özellikler gösterdiği belirlenmiştir (Gallimore, 2005). Kirpi balıklarının karaciğerinde ve bağırsaklarında bulunan tetradotoksin alkaloidi ise felce ve hatta ölüme neden olabilecek bir zehirdir.



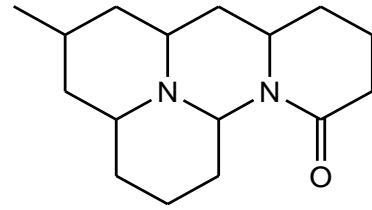
Şekil 1.9 Kirpi balıklarında bulunan tetradotoksin alkaloidi



Gao ve çalışma grubu, *Lycopodium* cinsi kara yosunundan, annotidin, likopodin, sernuin alkaloidlerini izole etmişlerdir (Gao, 2000).



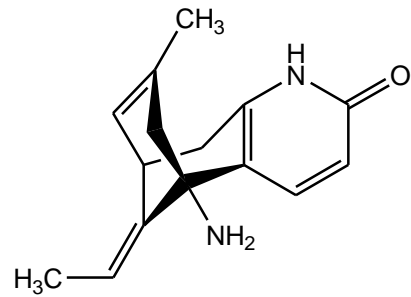
Şekil 1.10 *Lycopodium cernuum* bitkisinde bulunan sernuin alkaloidi



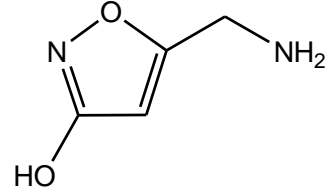
Huperzia serrata yosununda bulunan huperzin alkaloidleri de Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır.



Şekil 1.11 *Huperzia serrata* kara yosununda bulunan Huperzin A alkaloidi

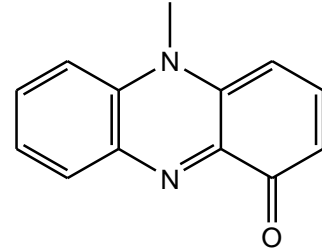


Nadiren de olsa bazı bakteriler ve mantarlar da alkaloit içerirler. *Amanita muscaria* türü mantar, çok zehirli müsimol alkaloitini içerir. Yenmesi halinde 6 saat içinde kusma, terleme, görme bozukluğu, zihin dağınıklığı gibi etkiler ortaya çıkar. Fazla yenildiğinde ise ölüme neden olabilir.



Şekil 1.12 Amanita muscaria mantarının içerdiği müsimol alkaloiti

Pseudomonas cinsi bakteriler de oldukça güçlü biyolojik aktiviteye sahip tabtoksin ve piyosiyenin alkaloitlerini üretirler.



Şekil 1.13 Pseudomonas aeruginosa bakterisinden izole edilen piyosiyenin alkaloiti

Günümüzde ise alkaloitler, gösterdikleri antitümör ve anti HIV etkileri nedeniyle özellikle kanser ve AIDS ilaçlarında, ağrı kesicilerde, pıhtılaşmayı önleyici ve kan basıncını düşürücü ilaçlarda, astım, öksürük ve tüberküloz tedavisinde, sinirsel hastalıklarda kullanılan ilaçlarda ve medikal uyuşturucularda aktif madde olarak kullanılmaktadır. Ayrıca tat ve koku verici besin katkı maddeleri, zirai ilaçlar, boyalar, kozmetik yağlar ve kremlerin bileşiminde de birçok alkaloit yer almaktadır.

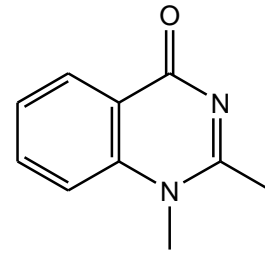
1.2 Alkaloitlerin Bitki ve Hayvanlardaki Faaliyetleri

Bitkilerin birçoğu farklı alkaloit türleri içermektedir. Başlangıçta bazı bilim adamları, insanlar ve hayvanların aşırı azotu üreye dönüştürdükleri gibi, bitkilerin de sahip oldukları azotun fazlasını atık madde olarak alkaloitlere dönüştürdüğü görüşünü savunmuşlardır. Bazıları da bu teoriyi iyileştirerek, azotun daha sonraki kullanımlar için bitkide alkaloit şeklinde depolandığı görüşünü desteklemişlerdir. Ancak yapılan araştırmalar alkaloitlerin atık maddeler olmadığını, bitkilerde savunma, korunma, ortama uyum sağlama, hayatta kalma ve nesillerini devam ettirebilme amacıyla geliştirilmiş, oldukça karmaşık mekanizmaların ürünleri olduğunu ortaya koymaktadır. Birçok alkaloitin zehirli olması da, bu teoriyi desteklemektedir (Özcan, Gürel ve Babaoğlu, 2001).

Alkaloitlerin bitkideki önemli görevleri şunlardır;

1. Kuraklık, tuzluluk, UV ışınları gibi değişik çevre faktörlerinin oluşturduğu stres ortamına karşı koyma.
2. Herbivorlara (böcekler ve sürüngenler) karşı savunma.
3. Bakteri, mantar gibi mikroorganizmalara karşı savunma (örneğin patatesten bulunan solanin alkaloitinin patatesi mikroorganizmalara karşı koruması).
4. Bazı metabolik ve daha gelişmiş ekolojik işlevler (tohum dağılımını sağlamak için hayvanları ve diğer taşıyıcıları cezbetme, bitkinin büyümesini düzenleme).

Hayvanlarda bulunan alkaloitler de koruyucu veya cezbedici olarak görev yaparlar. Misk geyiğinin (*Moschus moschiferus*) koku bezi, muskopiridin alkaloitini üretir. *Glomeris marginata* türündeki kırkayak da saldırıya maruz kaldığında, kendisini korumak için glomerin alkaloitini (kinazolon türevi) içeren bir salgı salgılar.



Şekil 1.14 Bir kırkayak türünün salgıladığı glomerin alkaloidi

Organizmalarda bulunan alkaloidler her zaman sentezlenmezler, bazıları da bitkilerin alkaloidlerini kullanırlar. Böcekler, bitkilerden sağladıkları alkaloidleri, feromon (karşı cinsi etkileyip uyaran salgı) ya da savunma maddesi olarak kullanırlar (Hesse, 2002). Hem karada hem suda yaşayabilen amfibik canlılar da derilerinde bulunan alkaloidleri, besin kaynaklarından alırlar. Amfibilerin pirolidin, piperidin, kinolin, pirolizidin, kinolizidin türevlerini karıncalardan, pirolizidin oksimleri kırkayaklardan beslenme yoluyla aldıkları düşünülmektedir (Daly, 1999).

1.3 Alkaloidlerin Adlandırılması

Alkaloidler için sistematik bir adlandırma yoktur. 19. yüzyılda izole edilen ilk alkaloidlerin yapıları bilinmediği için adlandırılmaları önemsenmemiştir. Molekül yapılarının aydınlatılmasından sonraki süreçte ise kompleks moleküller olduklarının ortaya çıkması, sistematik adlandırmayı oldukça güç hale getirmiştir. Bu nedenle alkaloidlerde sistematik adlandırmanın yanı sıra, elde edildiği kaynağa, keşfeden kişiye, bulunduğu yere ve fizyolojik etkilerine göre de adlandırma yapıldığı görülmektedir.

1.3.1 Bulunduğu Kaynağa Göre

Bazı alkaloidlerin adları, buldukları bitkinin botanik isminden türetilir. *Papaver somniferum* bitkisinden izole edilen *papaverin* alkaloidi, adını bitkinin cins adından almıştır. Harmalin ise adını izole edildiği *Peganum Harmala* bitkisinin tür adından almıştır.

1.3.2 Keşfeden Kişiyeye Göre

Pelletierin alkaloidleri (pelletierin, psödopelletierin gibi) adlarını, bu alkaloid grubunu ilk kez izole eden Pierre Joseph Pelletier'den almıştır.

1.3.3 Buldukları Yere Göre

Tasmanin alkaloidini içeren *Aristolelia peduncularis* bitkisi, Tazmanyaya ve civarındaki bölgelerde yetişmektedir. Sorrel alkaloidi, Sorrel gölü yakınlarında bulunduğu için bu şekilde adlandırılmıştır.

1.3.4 Fizyolojik Etkilerine Göre

Morfin, adını mitolojik rüya tanrısı Morfeus'tan almıştır. Emetin ise Yunanca kökenli bir sözcük olup (emetikos) emetik yani kusturucu etkiye sahip bir alkaloiddir.

1.4 Alkaloidlerin Farmakolojik Özellikleri

Alkaloidlerin birçoğu ilaç olarak kullanılır. Bunlar içinde en eski ve en iyi bilinen alkaloid, tropik kinkona ağacının kabuklarından elde edilen kinin alkaloididir. Kinkona kabukları, Güney Amerika'da uzun süre ateş düşürücü olarak kullanılmış, 1600'lerde ise Avrupalılar bu ağacın kabuklarını sıtma hastalığının tedavisinde kullanmaya başlamışlardır. Kinin alkaloidi ilk kez 1820'de saf olarak izole edilmiştir. 1930'lardan sonra bu alkaloidin yerini, daha az yan etkisi olan sentetik ilaçlar almıştır. Kinkona kabuklarından elde edilen diğer bir alkaloid de kinidindir. Bu alkaloid, kalp ritim bozukluklarının kontrolünde kullanılmaktadır.

Güzelavratotu bitkisinden izole edilen atropin, göz muayenelerinde göz bebeklerinin genişletilmesinde kullanılır. Merkezi sinir sistemi uyarıcısı olarak da bilinir ve sinir gazı zehirlenmelerinin tedavisinde kullanılır. Sinir iletilici asetil kolin molekülünün etkinliğini bloke ederek, düz kasların gevşemesini sağlar.

Morfin ve kodein, afyondan izole edilen alkaloidlerdir. Kodein öksürüğü kesmede etkili olduğundan, uzun süre öksürük şuruplarının bileşiminde yer almıştır. Psikolojik sorunlara yol açan yan etkilerinden dolayı, günümüzde kodeinin yerini sentetik ilaçlar almıştır. Morfin ise uyuşturucudur. Uygun dozlarda kullanıldığında duyuları köreltir ve uyku verir. Ameliyat sonrası ağrıları ve kanserden kaynaklanan kronikleşmiş ağrıları dindirmek için kullanılmaktadır.

Tedavi amaçlı kullanılan alkaloidlerin uygun dozlarda alınımı oldukça önemlidir. Örneğin striktinin az miktarı, solunum ve dolaşım sistemini uyararak kişiye ferahlık sağlarken, fazlası felce ve hatta ölüme neden olur. Kafein ise uyarıcıdır. Uyuşturucuların tam tersine uyku kaçıtır ve kişiyi aşırı duyarlı yapar.

İlaç yapımında kullanılan alkaloidlerin arıtılmış halde olması ve yapılan modifikasyonlarla yan etkilerinin giderilmesi gereklidir. Bu yüzden alkaloid içerikli bitkilerin kullanımı, ancak doktorlar tarafından önerilmeli ve de laboratuarda kullanıma elverişli hale getirildikten sonra iyileştirici etkilerinden yararlanılmalıdır.

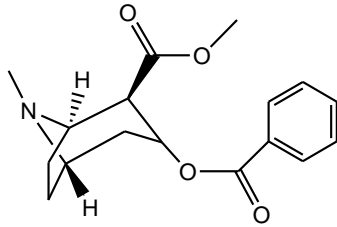
1.5 Alkaloidlerin Bitkilerden İzolasyonu

Bitkilerden alkaloidlerin yüksek verimle izolasyonu ve saflaştırılması oldukça zordur. Çünkü bitkilerde alkaloidlerin yanı sıra birçok doğal bileşik de bulunur. Ancak alkaloidlerin ya da tuzlarının çözünürlüklerinin diğer organik bileşiklerden farklı olması, bitkisel kaynaklardan izolasyonlarını kolaylaştırıcı bir faktördür.

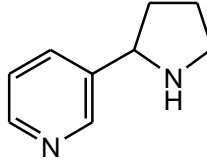
Alkaloidler suda çözünmezler, fakat yapılarındaki azottan dolayı bu bileşikler bazik özelliktedirler ve bitkilerde tuzları şeklinde bulunurlar. Bu yüzden genellikle suyla ya da sulu asit çözeltileriyle ekstrakte edilirler. Bitkide tek çeşit alkaloid olmadığından, elde edilen çözelti, alkaloid karışımı şeklindedir. Bu karışımdan alkaloidleri elde etmek için, alümina ve silika gibi katılar üzerindeki adsorbsiyon derecelerinin farklı olmasına dayalı kromatografi yöntemleri kullanılır.

1.6 Alkaloitlerin Sınıflandırılması

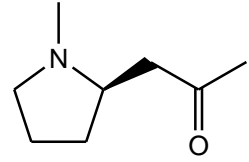
Alkaloitlerin sınıflandırılmasında kullanılan yöntemler, onların biyolojik dağılımları, fizyolojik etkileri ve kimyasal yapılarına dayanmaktadır (Pelletier, 1970). Biyolojik dağılımlarına göre alkaloitler, izole edildikleri bitkinin kökenine göre sınıflandırılır. Fizyolojik etkilerine göre sınıflandırmada hayvanlar ve insanlar üzerindeki etkileri, kimyasal sınıflandırmada ise içerdikleri halka sistemleri dikkate alınır. Kimyasal sınıflandırma sonucu oluşan gruplar, piperidin alkaloitleri (atropin, kokain), izokinolin alkaloitleri (morfin, kodein), piridin alkaloitleri (nikotin, nornikotin), kinolin alkaloitleri (kinin, kinidin), indol alkaloitleri (reserpin, harmin), imidazol alkaloitleri (pilocarbin) ve pirolidin (higrin) alkaloitleridir.



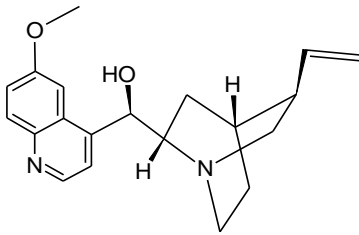
9. Kokain
(piperidin grubu)



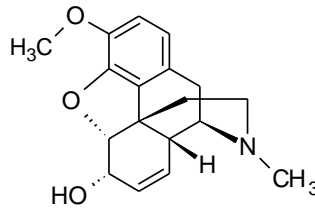
10. Nornikotin
(piridin grubu)



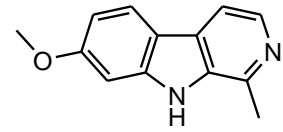
11. Higrin
(pirolidin grubu)



12. Kinin
(kinolin grubu)



13. Kodein
(izokinolin grubu)



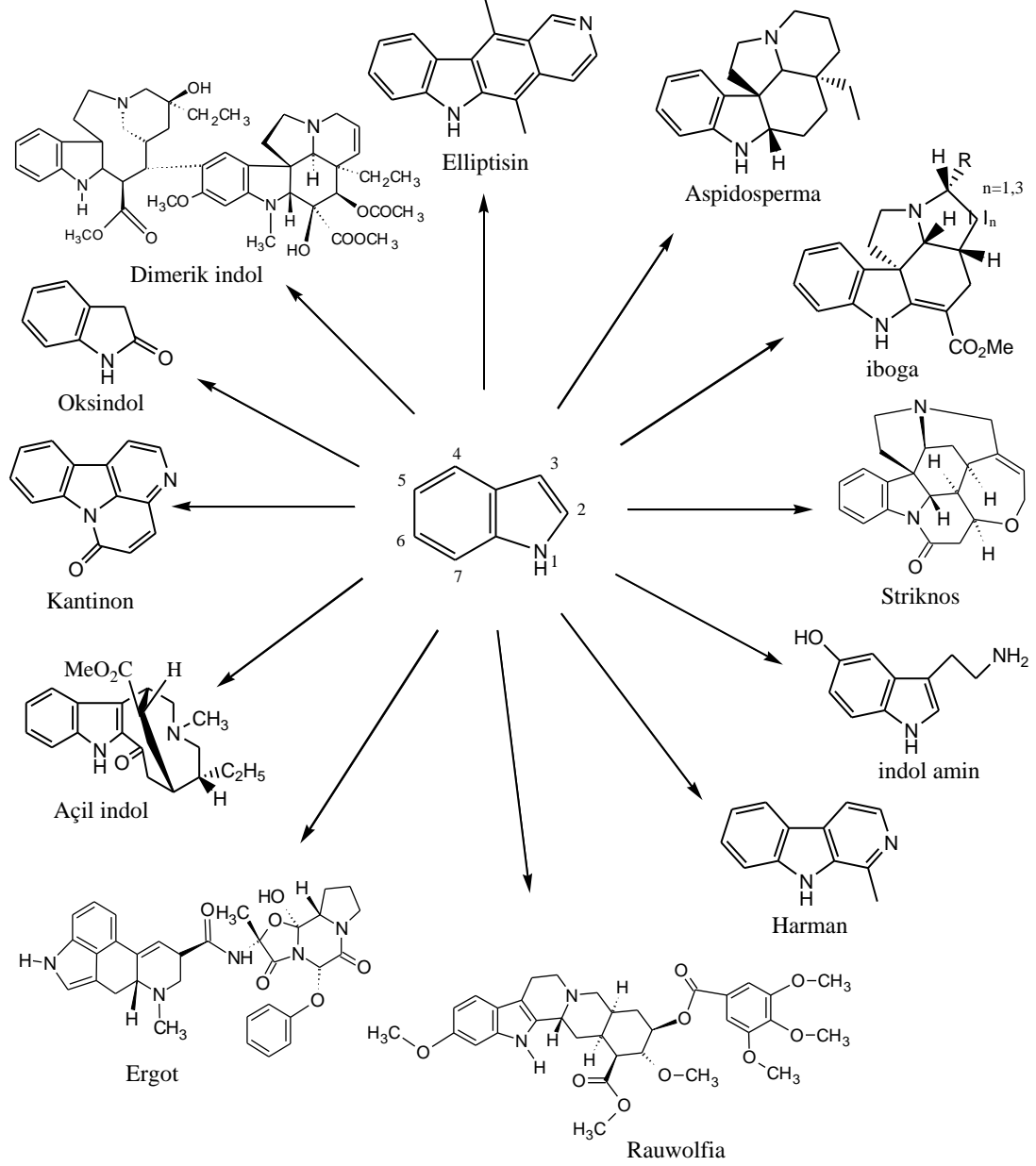
14. Harmin
(indol grubu)

Şekil 1.15 İçerdikleri halka sistemlerine göre bazı önemli alkaloitlerin kimyasal yapısı

1.7 İndol Alkaloitleri

İndol alkaloitleri, kimyasal yapıları ve farmakolojik etkileriyle dikkat çeken önemli bir alkaloit grubudur. *Rauwolfia*, *aspidosperma*, *striknos* ve *vinka* bitki türlerinde farklı indol alkaloitleri bulunmaktadır. 4100'den fazla indol alkaloiti

bilinmektedir (Seigler, 2002). İndol halkasına bağlı grupların çeşitlilik göstermesiyle alt gruplara ayrılırlar.

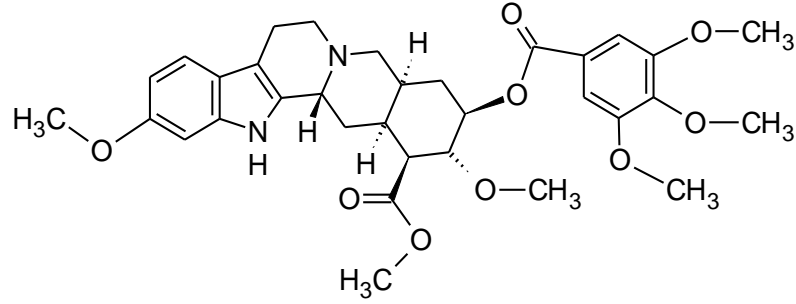


Şekil 1.16 İndol alkaloitlerinin sınıflandırılması

1.7.1 Rauwolfia İndol Alkaloitleri

Rauwolfia alkaloitleri, Afrika'da ve Hindistan'da yüzyıllar boyu yılan ısırıklarına karşı panzehir olarak kullanılmıştır. Ayrıca mide ağrıları, ateş, kusma ve baş ağrılarının tedavisinde de bu alkaloitlerden yararlanılmıştır. Asya'da yetişen

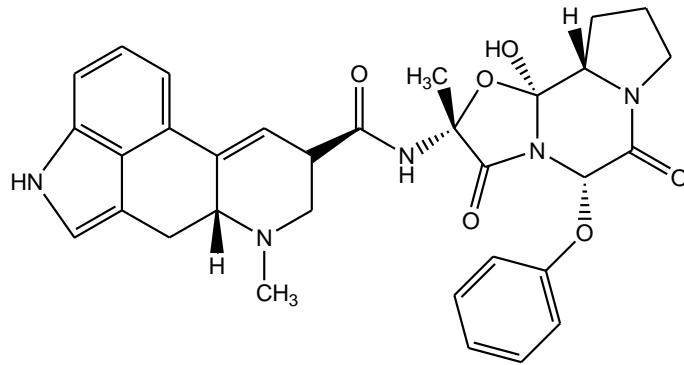
Rauwolfia serpentina bitkisinin köklerinden elde edilen bu alkaloidler, içerdikleri etkili maddeler sayesinde tansiyon düşürücü ve sakinleştirici olarak da kullanılmaktadır. Bu grupta yer alan reserpin alkaloidi, sinir sisteminin ileti maddelerinin (adrenalin, serotonin) depolanmasını önleyerek tansiyonu düşürür ve nabızda bir yavaşlama meydana getirir.



Şekil 1.17 Reserpin alkaloidinin yapısı

1.7.2 Ergot Alkaloidleri

Ergot alkaloidleri, kan damarlarının çapını daraltarak kanamaları kontrol altına almayı sağlayan ve rahim kaslarının kasılmalarını azaltan bileşiklerdir. Aşırı kullanımda, sempatik sinir sisteminde sinir uçlarını felç ederek, ergotizme yol açar. Çavdar üzerinde yaşayan *Claviceps purpurea* cinsi mantarlarda bulunan ergot alkaloidlerinden kaynaklanan bu hastalık önce halüsinasyonlara, zaman içinde de el ve ayaklara giden kanın engellenmesiyle kangrene sebep olur. Ergometrin, ergotoksin ve ergotamin bileşikleri, ergot tipi alkaloid sınıfında yer alırlar.

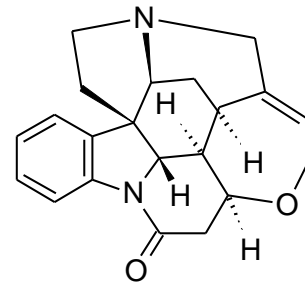


Şekil 1.18 Ergotamin alkaloidinin yapısı

1.7.3 Striknos Alkaloitleri

Striknos tipi alkaloitler, Loganiaceae familyasında yer alan, ana vatani güneydoğu Asya olan ve her mevsim yeşil kalan bir ağacın tohumlarından elde edilen alkaloit grubudur. Merkez sinir sistemi üzerindeki uyarıcı etkisi nedeniyle gerek tedavi gerekse zehir bilimi (toksikoloji) bakımından büyük önem taşır.

Striknin, *strychnos nux-vomica* bitkisinin tohumlarından elde edilen tatlı acı, kokusuz, beyaz kristallere sahip olan alkaloitlerdir (Choi, Sohn, Kim ve Oh, 2004). Strikninin tedaviye ilişkin uygulama alanları oldukça fazladır. Çok az dozlarda (yirmi dört saatte 1-5 mg arasında) verildiği zaman insan vücudunda çeşitli iyileştirici etkileri görülür. Değişik kökenli felçlerin tedavisinde, yüksek tansiyonla birlikte görülen kalp zayıflıklarında, uyku ilacı zehirlenmelerinde yaygın olarak kullanılır. Striknin ağızdan veya enfeksiyon yoluyla alınır alınmaz hemen kana geçer. Doz aşımında ise 20 dakika içinde merkezi sinir sistemi, strikнинin etkisi altında kalmaya başlar. Sırt sertleşir, kaslarda seğirme görülür ve kusma meydana gelir. Çok kusma ve yorgun düşme sebebiyle can kaybına bile neden olabilir.



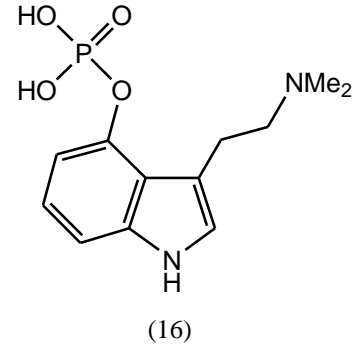
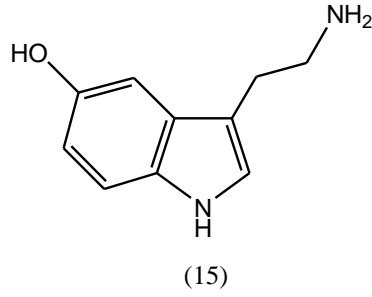
Şekil 1.19 Strychnos nux-vomica bitkisinin tohumlarından elde edilen strikнин alkaloiti

1.7.4 İndol Aminler

Serotonin, temel aminoasitlerden birisi olan triptofandan türetilen, kanda, sinir hücrelerinde ve bazı dokularda bulunan, sinir hücreleri arasındaki sinyal alışverişini düzenleyen sinir iletici bir monoamindir. Kanın pıhtılaşmasından düzenli kalp

atışlarına, vücut ısısının düzenlenmesine, bellek işlevlerine, uykuya geçişe, yeme bozukluklarına kadar birçok bedensel, duygusal-davranışsal süreçte etkili olan serotonin, depresyon, kaygı bozuklukları, şiddet davranışları, şizofreni, alkol bağımlılığı, oburluk, mevsime bağlı duygusal bozukluk, migren gibi birçok rahatsızlıkta önemli bir rol oynar. Serotonin ayrıca vücudun biyolojik saatini düzenleyen melatoninin de öncüsüdür.

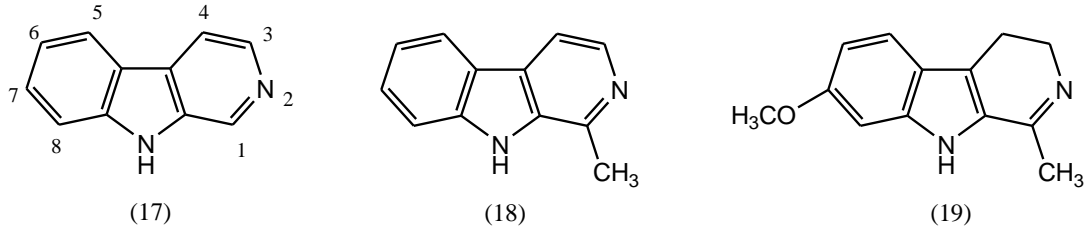
Psilosibin, doğada bulunan ilk fosforlu indol bileşiğidir. Kimyasal yapısı, beyin tarafından salgılanan serotonin maddesine çok benzer. Psilosibin, vücutta psilosine dönüşür ve merkezi sinir sistemi üzerine etki eder. Halüsinojen etki yapan psilosibinin bağımlılık yaratıcı etkisi yoktur.



Şekil 1.20 Serotonin (15) ve psilosibin (16) alkaloidlerinin yapısı

1.7.5 Harman Tipi İndol Alkaloidleri

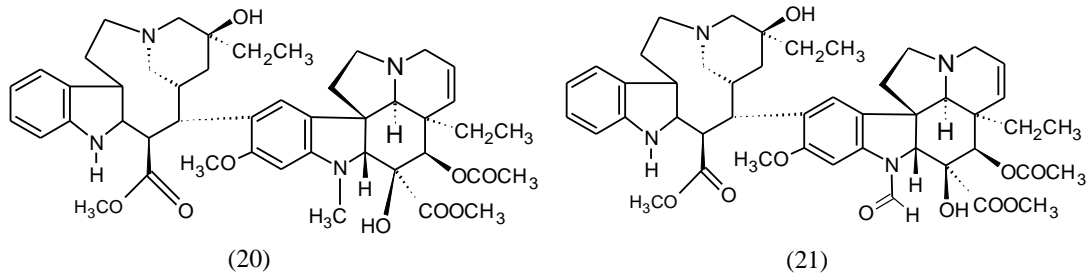
Harman alkaloidleri, β -karbolin türevi bileşiklerdir. Bu alkaloidler, eskiden beri çeşitli tedavilerde kullanılan *peganum harmala* bitkisinin tohumlarından elde edilir. Harman ve harmalin, bu sınıfın en önemli bileşikleridir. Eskiden zehirlenmelere, yılan sokmalarına karşı panzehir olarak kullanılırken günümüzde merkezi sinir sistemi uyarıcısı olarak kullanılır. Son yıllardaki araştırmalar, harman, harmin ve türevlerinin güçlü anti-HIV etkisine de sahip olduğunu göstermiştir (Kusurkar ve Goswami, 2004).



Şekil 1.21 β -karbolin (17), harman (18) ve harmalin (19) yapısı

1.7.6 Dimerik İndol Alkaloitleri

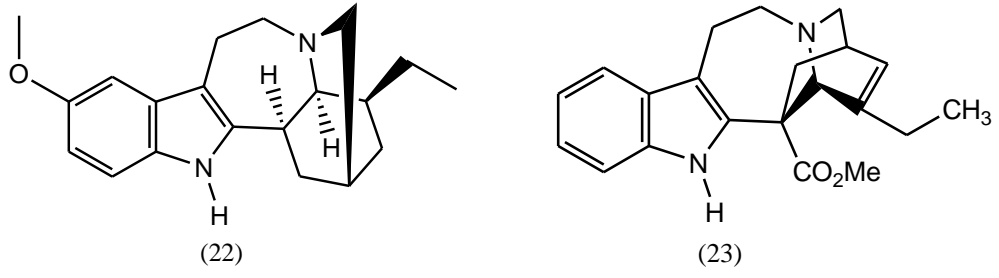
Vinblastin ve vinkristin, vindolin halkası içeren dimerik indol alkaloitleridir. Pervane çiçeğinden izole edilen vinblastin alkaloiti, göğüs kanseri tedavisinde kullanılır (Noble, Beer ve Cutts, 1958). Yapısı 1965’de X-ışınları kristalografisiyle saptanan vinkristin, lösemi tedavisinde kullanılmaktadır (Moncrief ve Lipscomb, 1965).



Şekil 1.22 Vinblastin (20) ve vinkristin (21) alkaloitlerinin yapısı

1.7.7 İboga Alkaloitleri

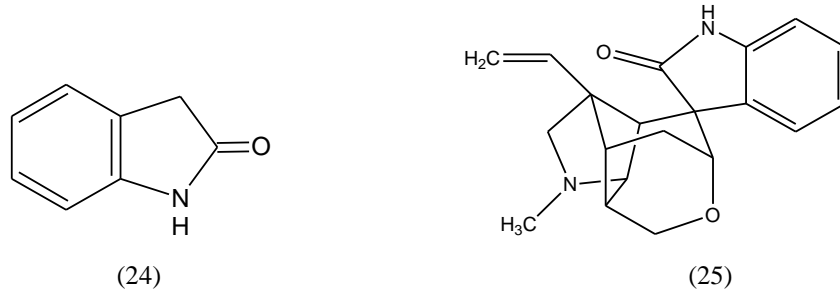
İboga alkaloitleri, indol ile kaynaşık bir izoküniklidin halka sistemine sahiptir. Bu alkaloitler, adını *tabernanthe iboga* isimli bodur ağaçlardan almıştır. Bu ağacın köklerinden izole edilen ekstratlarda % 6 oranında ibogain alkaloiti bulunur. İbogain, merkezi sinir sistemi uyarıcısıdır. Büyük dozları, solunumun durmasına ve felce neden olur. Eroin, kokain ve alkol bağımlılığı tedavisinde kullanılan son derece etkili bir maddedir. İleri düzeyde kendine güven ve aşırı farkındalık hallerine neden olduğundan, depresyon tedavisinde de etkilidir.



Şekil 1.23 İbogain (22) ve katarantin (23) alkaloidleri

1.7.8 Oksindol Tipi Alkaloidler

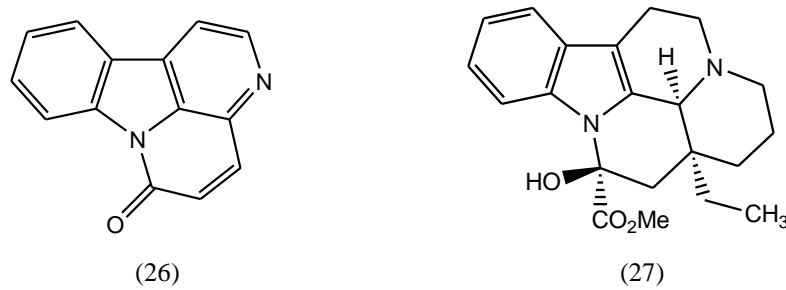
Bu grup alkaloidler, laktam halkasına sahip oksindolden türemişlerdir. Merkezi sinir sistemi uyarıcısı olan gelsemin ve lokal anestetik etkiye sahip mitrafillin, bu grup alkaloidlerin en önemlilerindendir.



Şekil 1.24 Oksindol yapısı (24) ve gelsemin (25) alkaloidi

1.7.9 Kantonon Tipi İndol Alkaloidleri

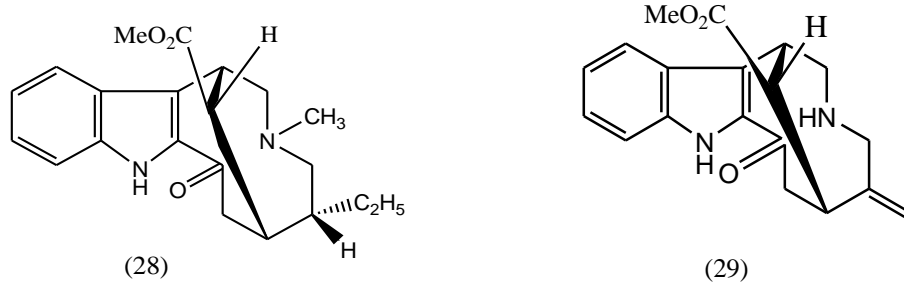
Farmakolojide geniş bir kullanım alanı olan vinkamin, bu grubun en önemli alkaloidlerindendir. Kalp-damar sistemi hastalıklarında tansiyon düşürücü olarak kullanılır.



Şekil 1.25 Kantonon yapısı (26) ve vinkamin (27) alkaloidi

1.7.10 Açıl İndol Alkaloitleri

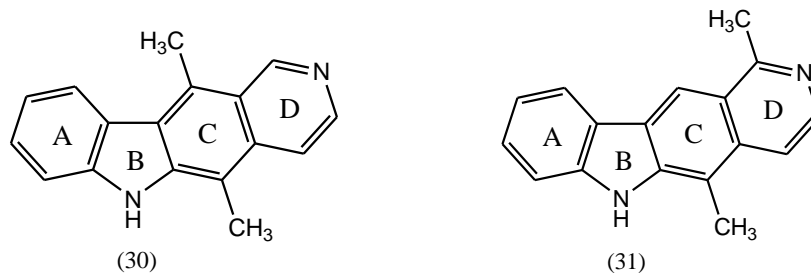
Bu gruba ait bileşikler, Apocynaceae ailesinin farklı familyalarında bulunurlar. *Tabernaemontana* familyasına ait bitkilerde bulunan tabernemontanin ve *Vinca* cinsinden izole edilen perivin, açıl indol alkaloitlerine örnek olarak verilebilir.



Şekil 1.26 Tabernemontanin (28) ve perivin (29) alkaloitleri

1.7.11 Elliptisin tipi indol alkaloitleri

Elliptisin ve türevlerinin antitümör aktiflikleri 1980’li yıllarda keşfedilmiştir. Yapılan çalışmalarda elliptisin bileşiğinin özellikle kan kanserine, çeşitli türevlerinin de başta kan kanseri olmak üzere göğüs ve böbrek kanserine, beyin tümörlerine karşı etkili oldukları saptanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda birçok elliptisin türevinin antitümör aktiflikleri saptanmıştır (Dalton, 1967; Poljakova ve diğer., 2007).

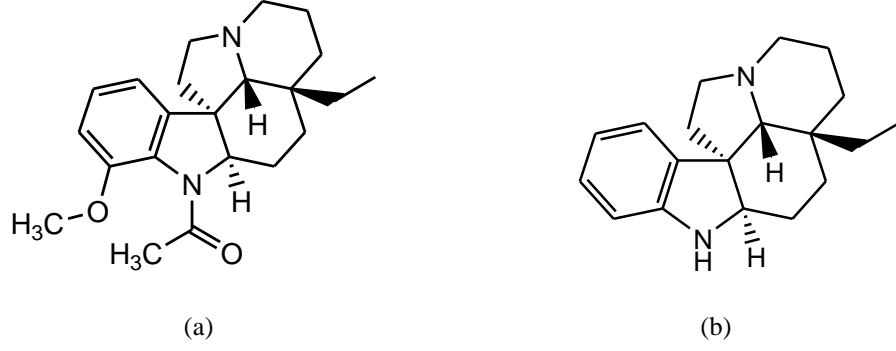


Şekil 1.27 Elliptisin (30) ve olivasin (31) alkaloitleri

1.7.12 *Aspidosperma* Tipi İndol Alkaloitleri

Aspidosperma alkaloitleri 250’nin üzerinde üyesi bulunan ve *Apocynaceae* bitki ailesinin türlerinden izole edilen indol sınıfı bileşiklerdir (Saxton, 1998). Yapısal

olarak en basit aspidosperma alkaloidleri, aspidospermidin ve aspidospermindir. Bu bileşikler, pentasiklik halka yapıları ve dört asimetrik karbon atomuna sahip olmaları ile tanınmaktadır. Aspidosperma alkaloidleri tıpta nefes darlığı tedavisinde, özellikle de anfizem ve astım ilaçlarının bileşiminde kullanılır.



Şekil 1.28 Aspidospermin (a) ve aspidospermidin (b) yapısı

BÖLÜM İKİ

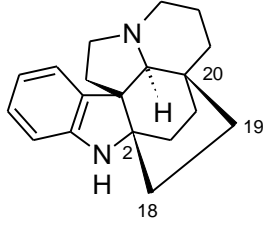
ASPİDOSPERMA ALKALOİTLERİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ VE SENTEZİNE YÖNELİK ÇALIŞMALAR

2.1 Aspidosperma Alkaloitlerinin Sınıflandırılması

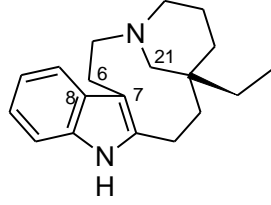
Aspidosperma alkaloitleri, doğal bileşikler ailesinin büyük bir sınıfıdır. Bu alkaloitler, karmaşık yapıları ve önemli biyolojik aktiviteleri nedeniyle uzun zamandan beri sentetik çalışmaların hedefi olmuştur. Bu sınıfa ait olan aspidospermidin alkaloiti bronşiyal astım, vinkristin ve türevleri ise bazı tümör türlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Bu alkaloitlerin etki mekanizmalarının açıklanması, yapılarının aydınlatılması ve sentezlenmelerine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Aspidospermin alkaloitinin yapısı 1958'de kimyasal degradasyon ve X-ışınları kristalografik analizleriyle saptanmıştır (Conroy, 1958). Daha sonra izole edilen yüzlerce aspidosperma alkaloitini daha kolay tanımlayabilmek için sınıflandırma yapılmıştır. Yaklaşık olarak 250 üyesi bulunan aspidosperma alkaloitleri, yapısal özelliklerine göre 7 alt gruba ayrılır (Lee, 1992). Alt gruplar, en basit yapıdaki üyenin adıyla isimlendirilir ve Le Men-Tylor biyogenetik numaralandırma sistemi kullanılarak numaralandırılırlar (Saxton, 1983). Aspidosperma alkaloitlerinin en basit alt grubu *kebrakamin* alkaloitleridir. Sahip olduğu 18 üye, yapısal olarak çok az farklılık gösterir ve bu grup, C₇-C₂₁ bağının eksikliği ile tanımlanır. En büyük alt grup *aspidospermin*, yaklaşık olarak 140 üyeye sahiptir ve bu üyelere C₁₀, C₁₁, C₁₆, C₁₇ ve C₁₈ pozisyonlarına bağlı gruplar, C₁₄-C₁₅ arasında çift bağ veya epoksit halkası yer alır. *Vinkadiformin* alt grubu, C₂₂ bağının varlığı ve C₂-C₁₆ arasındaki çift bağ, C₁₉'a bağlı bir grup veya D halkasında epoksit grubunun varlığıyla tanınır. *Vindolinin*, C₁₉-C₂ arasında oluşan ek halka bağlantısına sahip heksasiklik yapılu 9 üyeli küçük bir alt gruptur. *Meloskin* alt grubu, genişlemiş B halkası ve 5 karbonlu C halkası ile diğer gruplardan ayrılır. Heksasiklik indol alkaloitleri olan *aspidofraktinin* grubu ise 36 üye içerir ve C₂ ile C₂₀ arasında altıncı

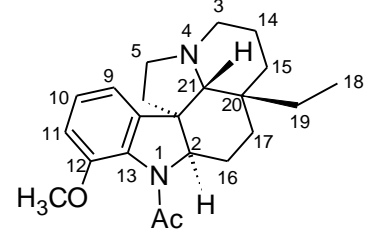
halkası bulunur. Bu sınıfta bulunan alkaloidlerin çeşitliliği, aromatik A halkasına bağlı grupların farklılığından kaynaklanır. En karmaşık yapılı *kopsin* alkaloidleri 7'li halka sistemi içerir ve bu alt grubun bilinen 13 üyesi mevcuttur.



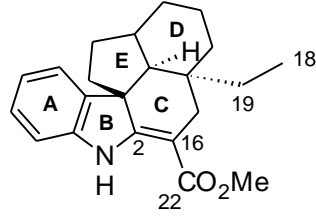
32. Aspidofraktinin



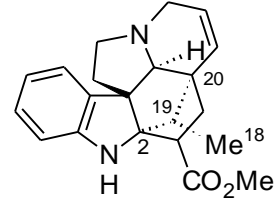
33. Kebrakamin



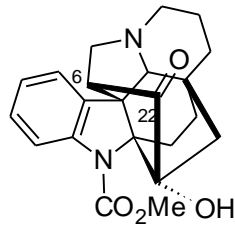
34. Aspidospermin



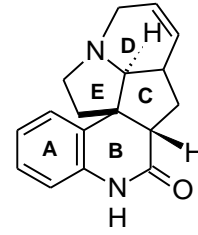
35. Vinkadiformin



36. Vindolinin



37. Kopsin



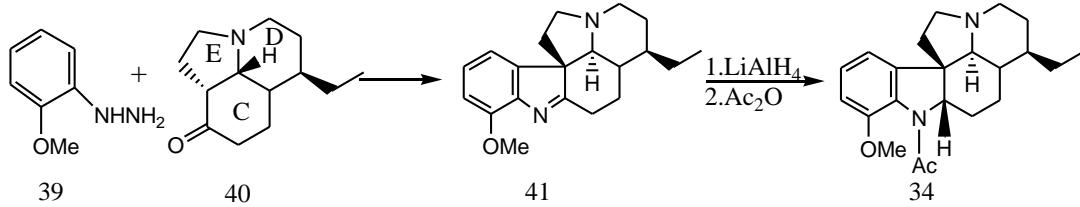
38. Meloskin

Şekil 2.1 Aspidosperma alkaloidlerinin alt grupları

2.2 Aspidosperma Alkaloidlerine Yönelik Önemli Sentez Çalışmaları

Aspidosperma alkaloidleri üzerine yapılan çalışmalar, genellikle bu alkaloidlerin tahmin edilen biyosentezlerini taklit etmeye, fizyolojik etkilerini incelemeye ve yüksek verimle daha az basamakta sentezlerini gerçekleştirmeye yöneliktir. Aspidosperma alkaloidlerinin en tipik yapısal örnekleri olan aspidospermin ve aspidospermidinin toplam sentezi için çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir (Cao, 2005).

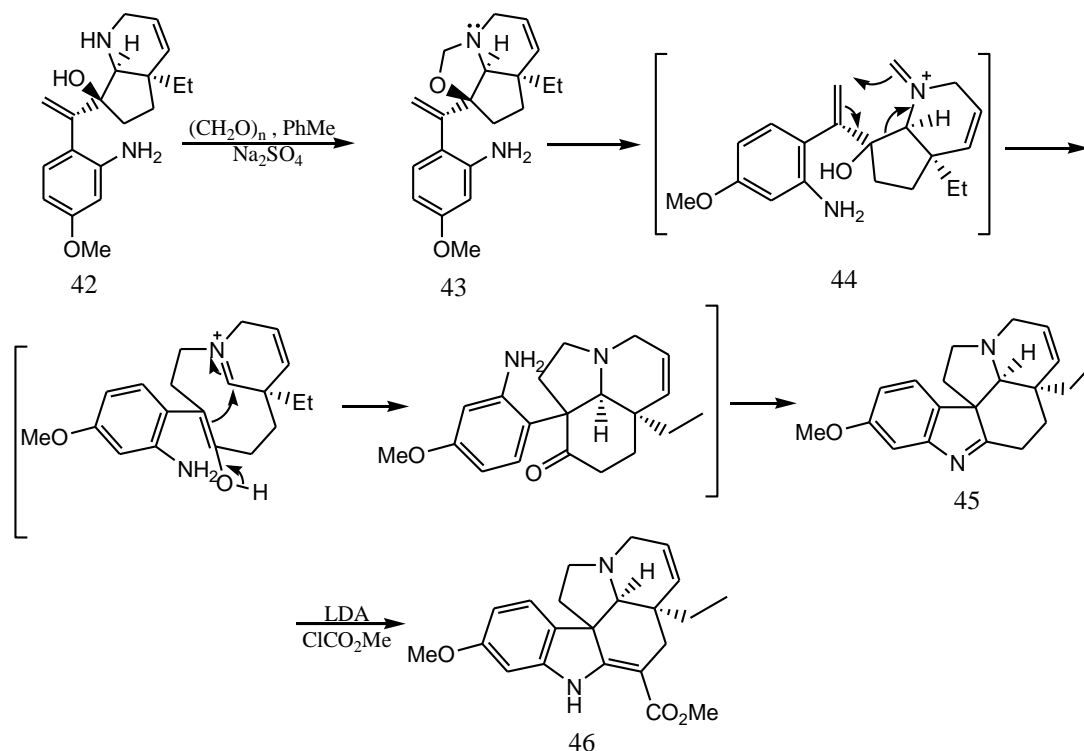
Stork ve Dolfini (1963), aspidosperminin toplam sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışma, aspidosperma alkaloidlerinin toplam sentezi üzerine yapılan çalışmalar içinde hala bir dönüm noktası olarak kabul edilmektedir. Benzer reaksiyonlar ve dönüşümler, günümüzde de birçok sentetik çalışmada kullanılmaktadır.



Şekil 2.2 Stork ve Dolfini'nin Fischer-indol yaklaşımı ile aspidospermin (34) sentezi

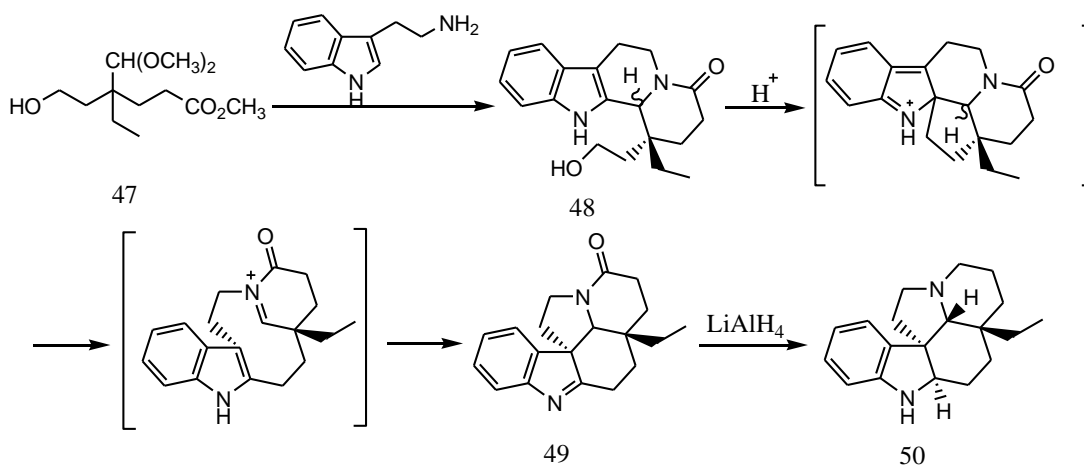
Stork ve Dolfini'nin sentez stratejisi, bütanalden itibaren 12 basamakta sentezlenen (\pm) trisiklik [CDE] yapısının Fischer indol reaksiyonu ile aspidospermine dönüşmesine dayanır. Bu yöntemden ilham alınarak aspidospermin ve aspidospermidin eldesi için yapılan çalışmaların çoğu, trisiklik [CDE] halkasının oluşturulması üzerinedir. Ancak Fischer-indol basamağında pentasiklik yapının düşük verimde elde edilmesi, bu çalışmaların ortak sorunu olmuştur.

Overman, Robertson ve Robichaud'un sentez stratejisi (1991), trisiklik oksazolidinden (43) Aza-Cope ve Mannich halkalaşma reaksiyonları ile pentasiklik yapının elde edilmesine yöneliktir. 42 bileşiğinin paraformaldehit ile reaksiyonundan elde edilen oksazolidinin (43) aza-cope çevrimine uğraması sonucu oluşan enol iminyum iyonundan, molekül içi Mannich reaksiyonuyla pentasiklik halka yapısı sentezlenmiştir.



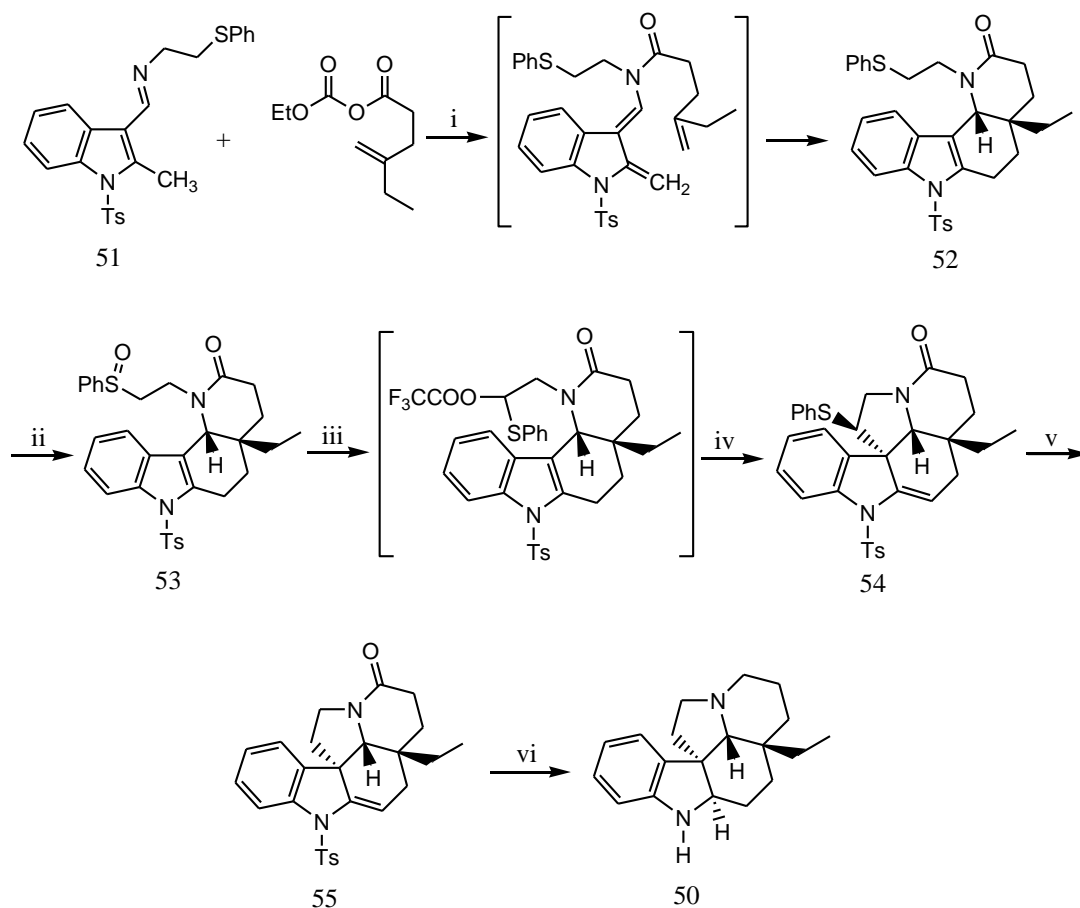
Şekil 2.3 Overman'ın Aza-Cope çevrilmesi ile 11-metoksi tabersonin (46) sentezi

Harley-Mason tarafından gerçekleştirilen (\pm)-aspidospermidin eldesinde (1967), bütanalden itibaren 4 basamakta sentezlenen 6-hidroksi ester (47) bileşiğinin, triptamin ile Pictet-Spengler kondenzasyonundan indolokinolizidin (48) yapısı oluşturulmuş, daha sonra da bu yapının asidik ortamda yeniden düzenlenmesi ve sonraki adımda LiAlH_4 ile indirgenmesiyle de rasemik aspidospermidin (50) bileşiği elde edilmiştir.



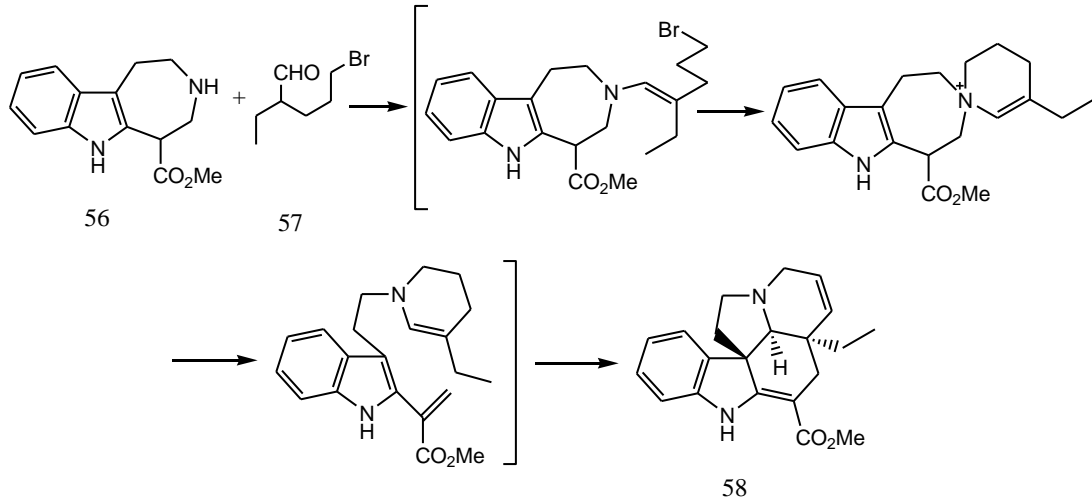
Şekil 2.4 Harley-Mason'un (\pm)-aspidospermidin (50) sentezi

Gallagher, Magnus ve Huffman (1982) tarafından gerçekleştirilen aspidospermidin sentezinde, molekül içi elektrofilik alkilasyon ve en son E halkasının oluşturulduğu bir yol izlenmiştir. Bu sentezin başlangıç maddesi olan 3-formil-2-metil indolün 2-(feniltiyo) etil aminle kondenzasyonu sonucu oluşan ürünün karışık anhidrit ile Diels-Alder reaksiyonundan tetrasiklik pridokarbazol elde edilmiştir. Bu bileşiğin m-kloro benzoik asit ile reaksiyonundan diastereomer karışımı olarak elde edilen sülfoksitin (53) trifloro asetik asit ile reaksiyonu sonucu, bir ara ürün üzerinden klorobenzenli ortamda halka kapanması ile E halkası oluşturulmuştur. Bu bileşiğin, sırasıyla raney nikeli ve LiAlH₄ ile indirgenmesiyle de (±)- aspidospermidin (50) sentezlenmiştir.



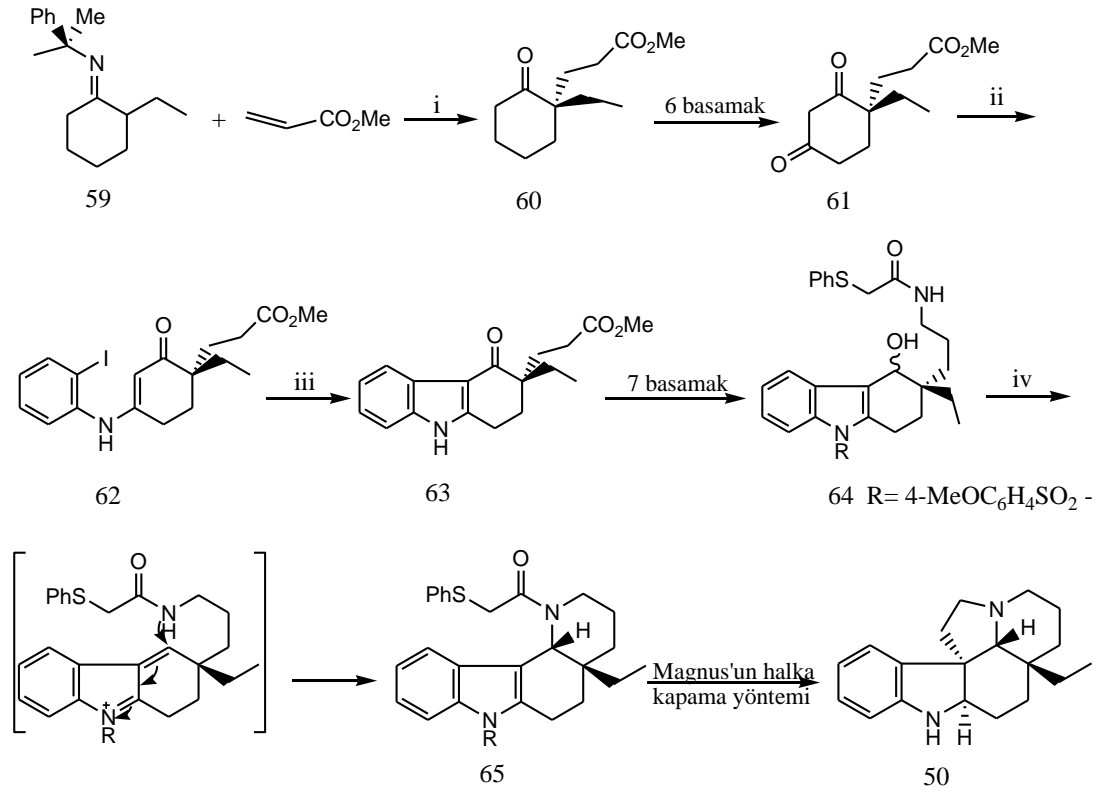
Şekil 2.5 Reaktif ve koşullar: (i) karışık anhidrit (Etil 4-etil pent-4-enoil karbonat), C₆H₅Cl, 140⁰C, 2,5 saat; (ii) MCPBA, CH₂Cl₂, NaHCO₃, 0⁰C; (iii) TFAA, CH₂Cl₂, 0⁰C, 10dak.; (iv) C₆H₅Cl, 130⁰C, 2,5 saat; (v) Raney nikeli, etanol, 20⁰C, 1 saat; (vi) LiAlH₄, THF, 20⁰C, 48 saat.

Wenkert, Buchi ve Kuehne'nin çalışmalarında aspidosperma sınıfı alkaloidlerinin sentezi, molekül içi Diels-Alder halkalaşma reaksiyonu üzerinden gerçekleşir. Kuehne'nin (-)-tabersonin (58) sentezi, indol azepinin (56) bromo aldehit (57) ile kondenzasyonu sonucu oluşan ara ürünün molekül içi Diels-Alder reaksiyonuna dayanır.



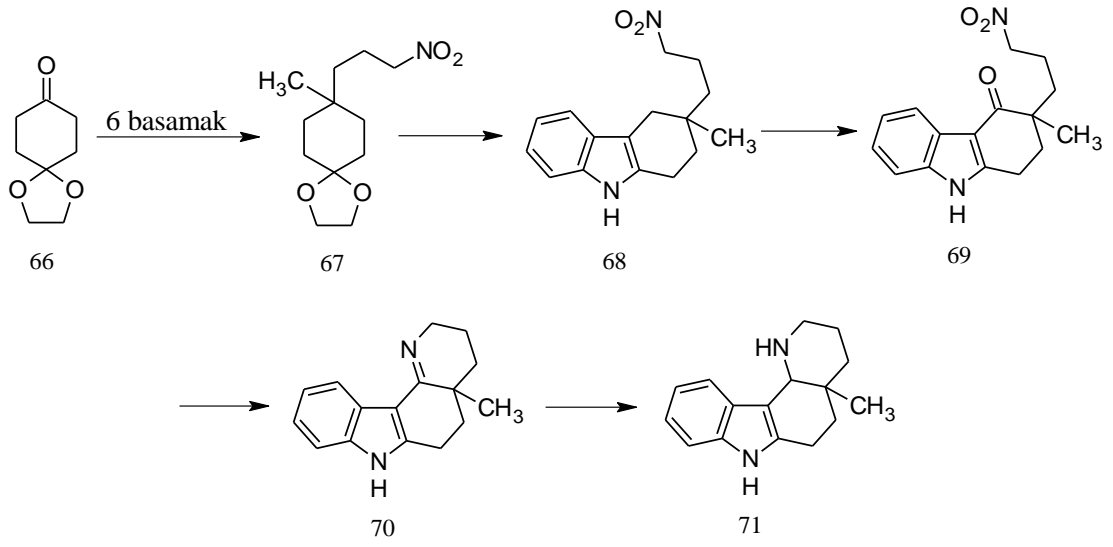
Şekil 2.6 Kuehne'nin Diels-Alder yaklaşımı

Desmaele ve d'Angelo (1994), Magnus'un çalışmasında sentezlenen cis C-D halkalı tetrasiklik yapının (53) benzeri olan kiral 65 ara ürününü sentezleyerek (+)-aspidospermidini elde etmeyi başarmışlardır. Bu sentezdeki en önemli adım, kiral iminin metil akrilata substrat kontrollü Michael katılmasının sağlanması ve elde edilen ketoesterde (60) asimetric C atomunun oluşumudur. Bu bileşikten 6 basamakla elde edilen dionun (61) 2-iyodo anilin ile kondenzasyonu sonucu enamin keton bileşiği (62) sentezlenmiştir. CuI katalizli molekül içi arilasyon yöntemi sonucu oluşan indol metil esterinden (63) 7 basamakta (fenil tiyo) asetamid ve sonra da ketonun alkolle indirgenmesiyle 64 bileşiği elde edilmiştir. Asidik koşullarda bu bileşik, cis yapısında kaynaşık C-D halkasına sahip tetrasiklik amid bileşiğine (65) dönüştürülmüştür. Bu bileşikten, Magnus'un yöntemiyle ardışık 5 basamak sonucu (+)-aspidospermidin (50) sentezlenmiştir.



Şekil 2.7 Reaktif ve koşullar : (i) Hidrokinon, 65°C, 3 saat, %20 sulu CH₃COOH, 3 saat. (ii) 2-iyodo anilin, p-TsOH, toluen, reflux, 5 saat. (iii) NaH, CuI, HMPA, 120°C, 2 saat. (iv) TFAA, CH₂Cl₂, 0°C, 15 dakika.

Urrutia ve Rodriguez'in sentez planı (1999), Desmaele ve d'Angelo'nun çalışmasında olduğu gibi D halkasının benzer ara ürünler üzerinden elde edilmesine dayanır. 6 basamakta sentezlenen ketal yapısı, Fischer indol reaksiyonu ile tetrahidrokarbazol türevine çevrilmiştir. Bu bileşiğin 2,3-dikloro-5,6-disiyano p-benzokinon ile yükseltgenme ve ardından nitro grubunun indirgenmesi sonucunda elde edilen tetrasiklik imin, LiAlH₄ ile oktahidroprido [3,2-c] karbazol yapısına dönüştürülmüştür.



Şekil 2.8 Urrutia ve Rodriguez'in oktahidroprido [3,2-c] karbazol sentezi

BÖLÜM ÜÇ

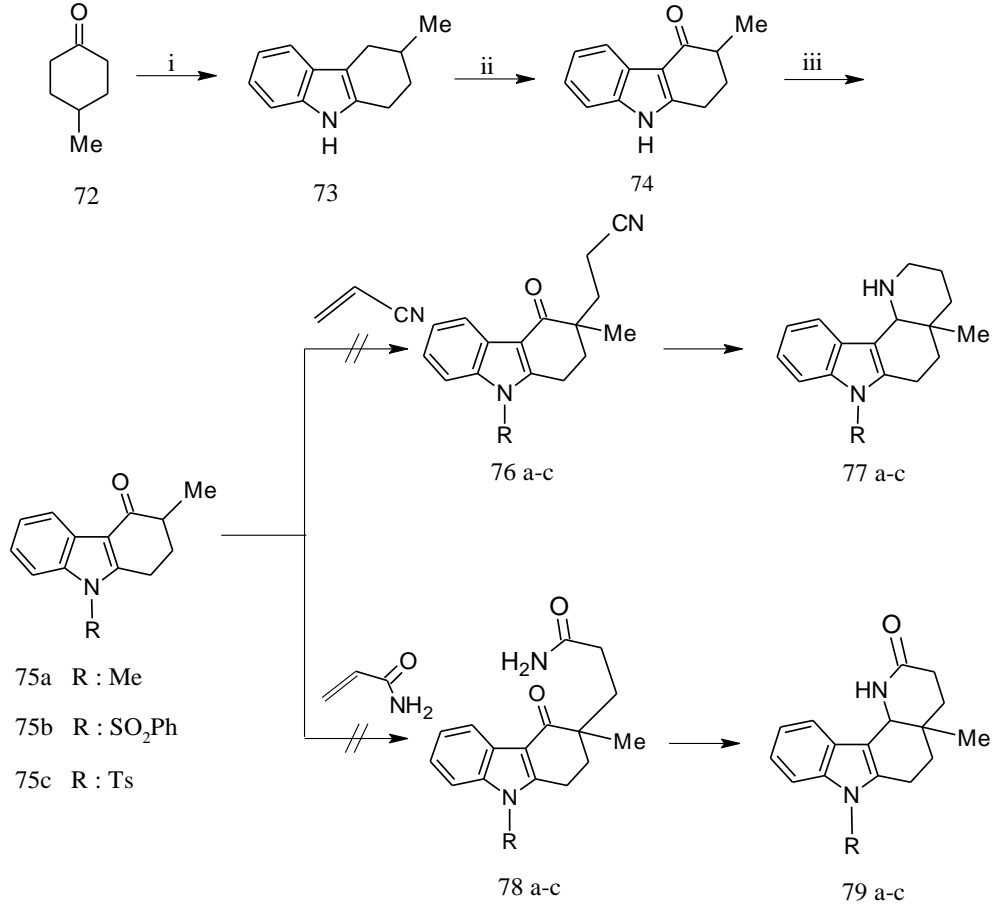
DENEYSEL KISIM

3.1 Uygulanan Sentez Planları

Doktora tez çalışmamda, aspidosperma alkaloidlerinin sentezinde oldukça önemli olan oktahidroprido [3,2-*c*] karbazol temel iskeletini, d'Angelo ve Urritia'nın stratejilerine uygun olarak daha az basamakta ve daha yüksek verimde elde edebilmek için yeni süstitüe tetrahidrokarbazolon türevlerinin sentezi hedeflenmiştir. Bu amaçla, farklı sentez planları kullanılarak yeni bileşiklerin eldesi gerçekleştirilmiştir.

1. sentez planında, başlangıç maddesi olarak seçilen 4-metil sikloheksanon, Fischer indol sentezi ile literatürde bilinen 3-metil tetrahidrokarbazol bileşiğine dönüştürüldü (Chakrabarty ve diğer., 1997). 2,3-dikloro-5,6-disiyano p-benzokinon (DDQ) ile 4 konumunun yükseltgenmesi sonucu 3-metil tetrahidrokarbazol-4-on bileşiği (74) sentezlendi. d'Angelo ve Desmaele'nin yapmış olduğu çalışmada (1994) bu bileşik, 4-metil-1,3-sikloheksadionun Fischer indol reaksiyonuyla elde edilmiştir. Aynı çalışmada indol azotu tosil grubuyla korunarak 3-metil-9-tosil tetrahidrokarbazol-4-on bileşiği de sentezlenmiştir.

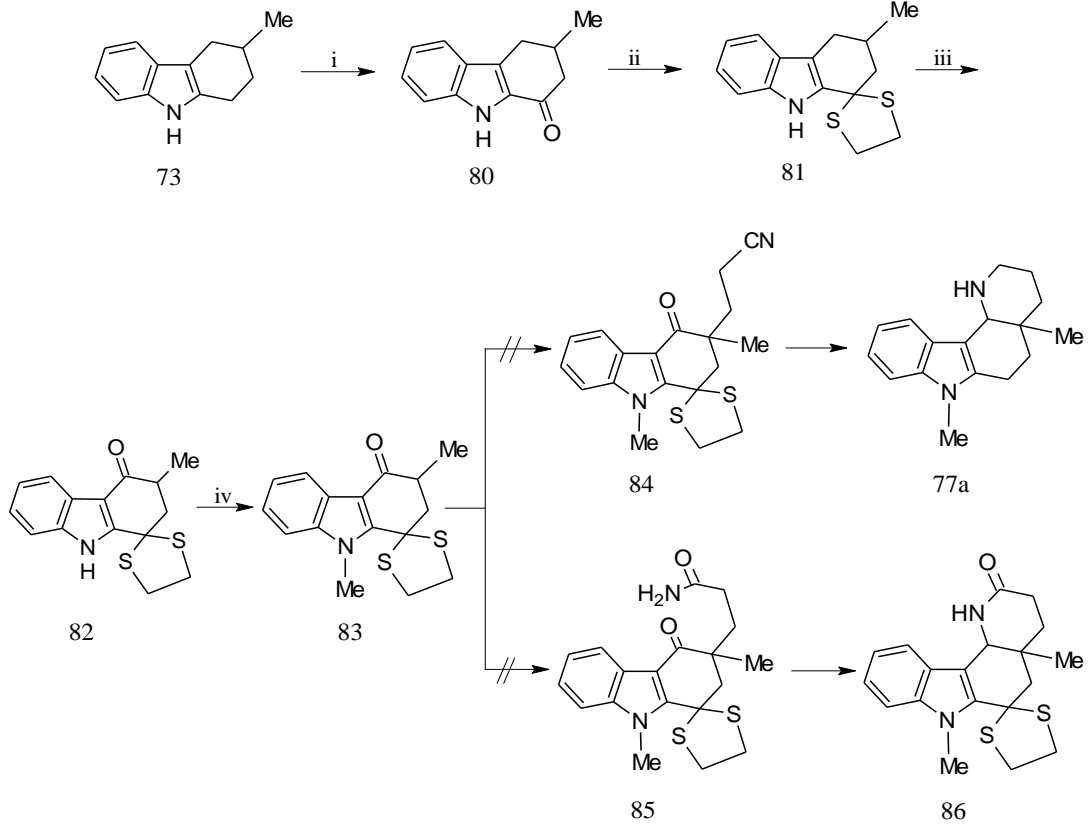
1. sentez planı doğrultusunda yapılan çalışmalarda indol azotu, benzen sülfonil, tosil ve metil grupları ile korunarak 3-metil tetrahidrokarbazol-4-on türevleri sentezlendi. Bir sonraki adımda, bileşiklerin 3 konumundan uygun bazlar yardımıyla proton kopartılarak oluşturulacak olan enolat anyonlarına, Michael katılmasıyla akrilamid ve akrilonitrilin takılması hedeflendi. LCHIPA (lityum sikloheksil izopropil amit) ve LDA (lityum diizopropil amit) bazları ile yapılan denemelerde de hedeflenen ürünlerin sentezine ulaşamadı.



Şekil 3.1 Sentez planı-1 için reaktifler ve koşullar: i) PhNHNH₂.HCl, EtOH, geri soğutucu altında kaynatma, 5 saat; ii) DDQ, THF (90%), N₂, 0°C'de karıştırma, 1saat, oda sıcaklığında karıştırma, 5 saat; iii) TBAHS, NaOH (50%), CH₂Cl₂, 75a için MeI (75b için PhSO₂Cl, 75c için TsCl), 0°C'de karıştırma, 1saat, oda sıcaklığında karıştırma, 2saat.

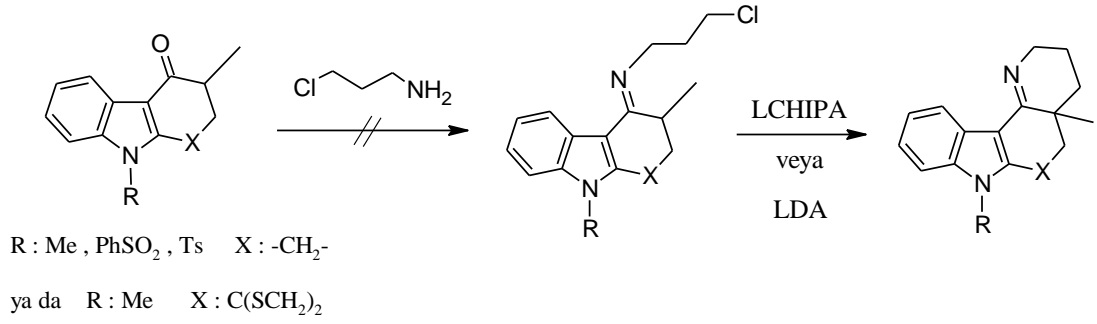
2. sentez planına göre, 1 konumunda tiyoketal halkası bulunan yeni bir tetrahydrokarbazol-4-on bileşiğinin sentezi gerçekleştirildi. 3-metil tetrahydrokarbazolün 1 konumunun periyodik asitle seçici olarak yükseltgenmesi sonucu 3-metil tetrahydrokarbazol-1-on bileşiği (80) sentezlendi. Chakraborty ve Chowdhury tarafından yapılan çalışmada (1968) bu bileşik, 2-hidroksi metilen-5-metil sikloheksanon ve fenildiazonyum klorürün kondenzasyonu sonucu hidrazon oluşumu ve ardından hidrazonun asetik asit-hidroklorik asit karışımında halkalaşması sonucu sentezlenmiştir. 2. sentez planı doğrultusunda elde edilen 3-metil tetrahydrokarbazol-1-on bileşiği, etanditiyol ile tiyoketal yapısına dönüştürüldü. Bu bileşiğin 4 konumu DDQ ile seçici olarak okside edildi. Sonraki basamakta kullanılacak olan bazın indol azotundaki protonu koparmasını önlemek amacıyla,

bileşğin 9 konumu metil grubu ile bloke edildi. 1 konumunda tiyoketal halkasının varlığından dolayı, daha hacimli tosil ve benzen sülfonil grupları indol azotuna bağlanamadı. LDA ve LCHIPA denemelerinde de ince tabaka kromatografisi ve IR spektrumu verilerine göre, 3 konumuna akrilamid veya akrilonitrilin takılmadığı görüldü.



Şekil 3.2 Sentez planı-2 için reaktifler ve koşullar: i) periyodik asit, metanol-H₂O, 0°C'de karıştırma, 1 saat, oda sıcaklığında karıştırma, 2 saat; ii) etanditiyol, ZnCl₂, CH₂Cl₂, geri soğutucu altında kaynatma, 5 saat; iii) DDQ, THF (90%), N₂, 0°C'de karıştırma, 1 saat, oda sıcaklığında karıştırma, 5 saat; iv) TBAHS, NaOH (50%), CH₂Cl₂, MeI, 0°C'de karıştırma, 1saat, oda sıcaklığında karıştırma, 2saat.

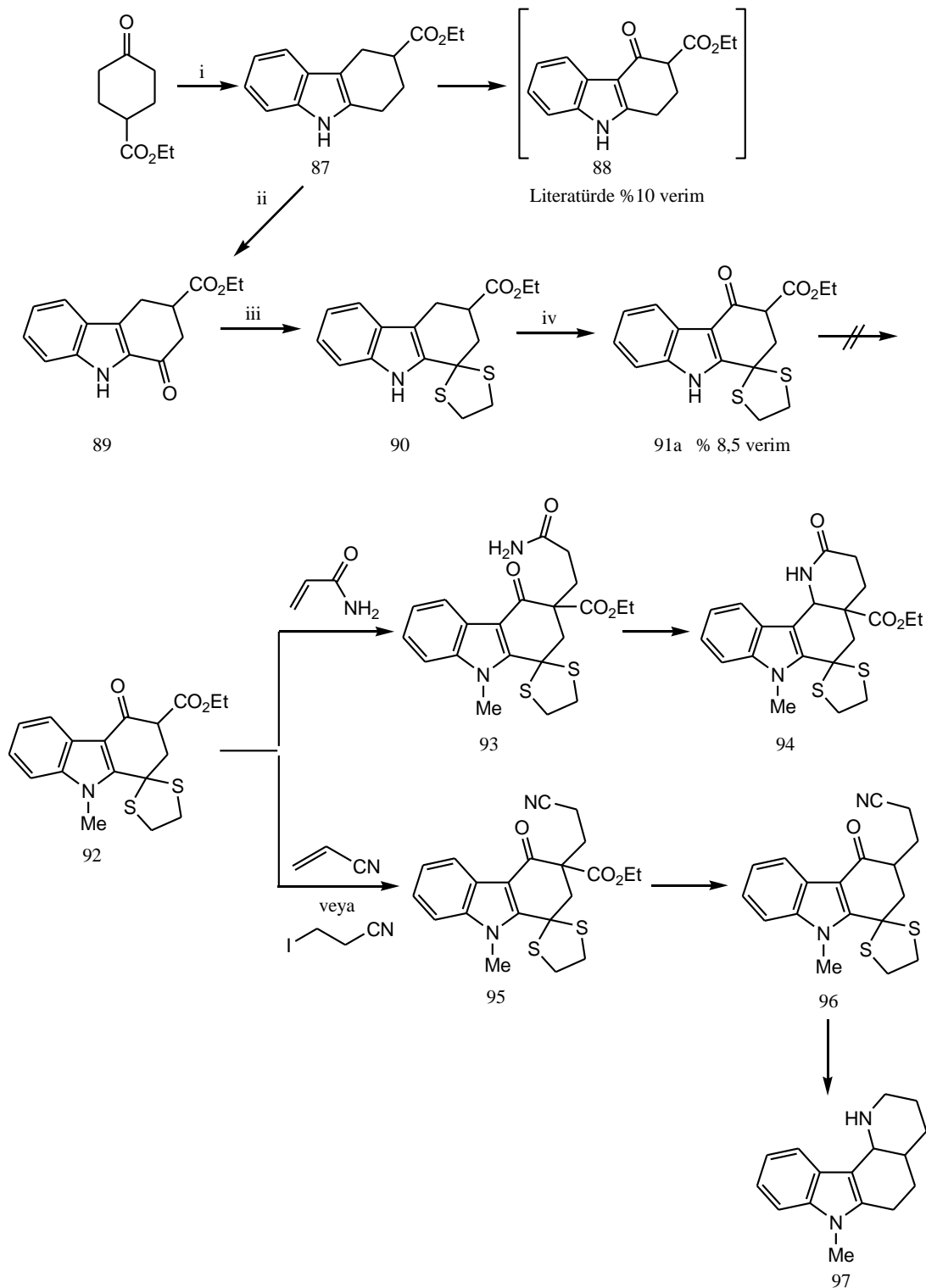
3. sentez planına göre, elde edilen tüm 3-metil tetrahidrokarbazol-4-on bileşiklerinin 3-kloropropilamin hidroklorür ile imin türevlerine dönüştürülmesi ve sonraki adımda LDA ya da LCHIPA bazları yardımıyla 4. halkanın oluşturulmasına dayanan çalışmalar yapıldı. Denemeler sonunda elde edilen imin bileşikleri saf olarak izole edilemedi.



Şekil 3.3 Sentez planı-3

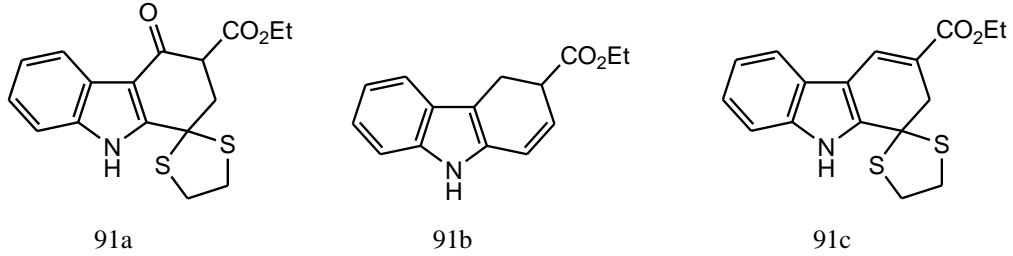
1,3-dikarbonil bileşiklerinden enolat anyonunun oluşumu daha kolay gerçekleşeceğinden çalışmalarımızın devamı için, tetrahydrokarbazol-4-on-3-karboksilat bileşikleri kullanılarak tetrasiklik yapının elde edilmesine dayanan 4. sentez planı oluşturuldu.

4. sentez planında, literatürde bilinen etil-1,2,3,4-tetrahydro-9H-karbazol-3-karboksilat bileşiği başlangıç maddesi olarak seçildi (Ergün, Patır ve Okay, 2003). Başlangıç maddesinin 4 pozisyonunun daha yüksek verimle yükseltgenmesi hedeflendiğinden, tetrahydrokarbazol türevinin 1 konumu periyodik asitle okside edilerek, literatürde bilinen etil 1-okso-tetrahydrokarbazol-3-karboksilat bileşiği sentezlendi (Ergün, Patır ve Okay, 2004). Ardından ZnCl₂ varlığında 1,2-etanditiyol ile 1 konumundaki karbonil grubu tiyoketal yapısına dönüştürüldü. Bu bileşiğin 4 konumunun DDQ ile yükseltgenmesi sonucu oluşan 3 maddeden birinin IR ve ¹H-NMR analizleri sonucu hedeflenen madde olduğu saptandı.



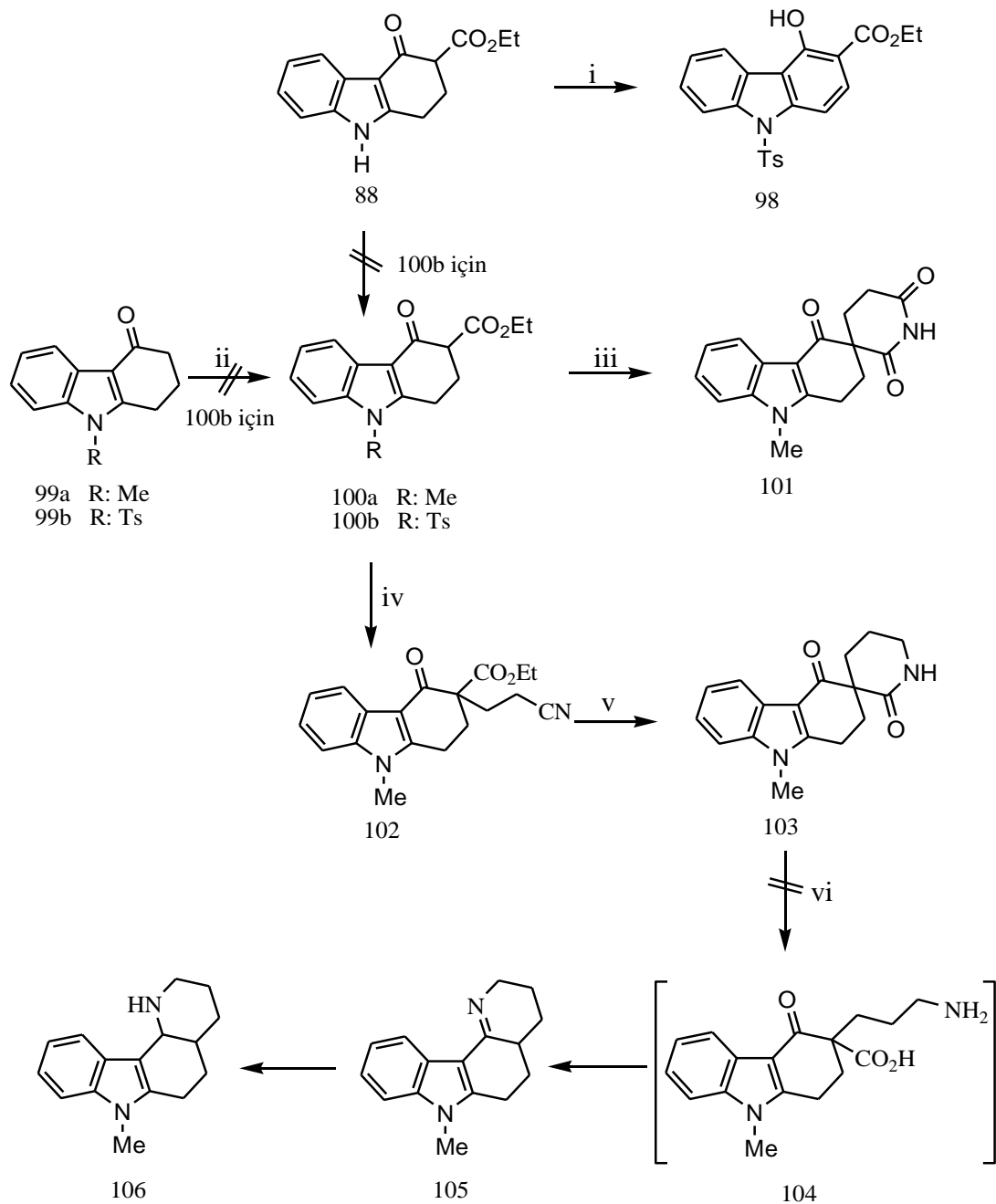
Şekil 3.4 Sentez planı-4 için reaktifler ve koşullar: i) PhNHNH₂.HCl, etanol, geri soğutucu altında kaynatma, 5 saat; ii) periyodik asit, metanol-su, 0°C'de karıştırma, 1 saat, oda sıcaklığında karıştırma, 2 saat; iii) etanditiyol, ZnCl₂, CH₂Cl₂, geri soğutucu altında kaynatma, 11 saat; iv) DDQ, THF (90%), N₂ atm, 0°C'de karıştırma, 1 saat, oda sıcaklığında karıştırma, 5 saat.

4 konumunun yükseltgenmesi sonucunda elde edilen bileşiğinin (91a) veriminin düşük olması nedeniyle, 4. sentez planı doğrultusunda bu basamaktan sonra öngörülen reaksiyonlara devam edilmedi.



Şekil 3.5 Bileşik 90'ın yükseltgenmesi sonucu oluşan ürünler

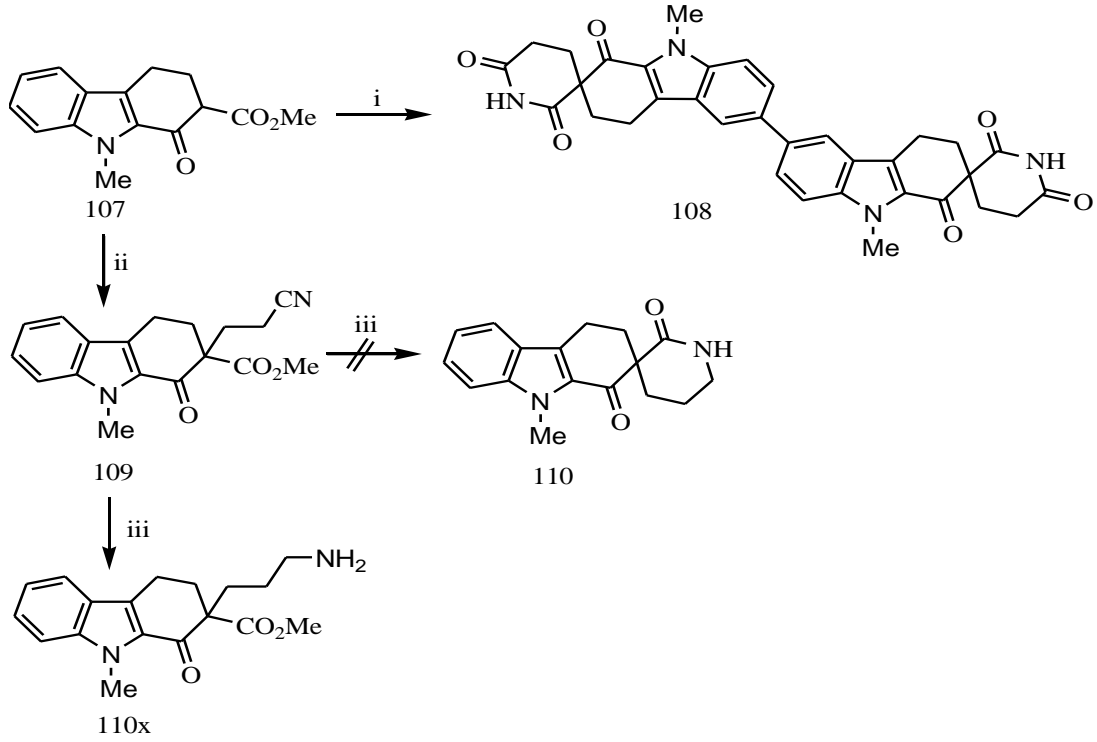
5. sentez planında ise etil-4-okso tetrahidrokarbazol-3-karboksilat bileşiğinin indol azotunun korunması için metil ve tosil grupları takılmaya çalışıldı. Literatürde 9 konumuna metil takılması, etil tetrahidrokarbazol-3-karboksilattan itibaren iki basamakta gerçekleştirilmiş, ancak bu bileşik yüksek olmayan bir verimle elde edilmiştir (Ergün, 2007). Çalışmamızda aynı yöntem kullanılarak indol azotuna tosil grubunun takılması denendiğinde, beklenenden farklı bir ürün (98) oluşumu gözlemlendi. Ping ve Guoping tarafından yapılan bir çalışmada (1997), etil 4-okso tetrahidrokarbazol-3-karboksilat bileşiğinin sentezi, tetrahidrokarbazol-4-onun NaOEt varlığında dietil karbonatla reaksiyonu sonucu gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda aynı yöntem kullanıldığında, NaOEt varlığında ürün oluşumu gözlenmedi. NaOEt yerine KH kullanıldığında ise etil 4-okso-9-tosil tetrahidrokarbazol-3-karboksilat bileşiği oluşmazken, etil 4-okso-9-metil tetrahidrokarbazol-3-karboksilat bileşiğinin (100a) sentezi daha yüksek verimle gerçekleşti. Elde edilen 100a bileşiğinin NaOEt varlığında akrilamid ile reaksiyonu, halka kapanmasıyla sonuçlandı ve bir spiro[3.3]heptan türevi elde edildi. 100a'nın NaOEt varlığında akrilonitril ile tepkimesinden elde edilen 102 bileşiği, literatürde de 100a'nın tersiyer bütanolde Cs₂CO₃ ve akrilonitril ile reaksiyonundan sentezlenmiştir (Ergün, 2007). Sentezlediğimiz 102 bileşiğindeki nitril grubunun Pd/C varlığında indirgenmesi, yine spiro[3.3]heptan halkasının (103) oluşmasına neden oldu.



Şekil 3.6 Sentez planı-5 için reaktifler ve koşullar: i) NaOH (40%), TBAHS, kloroform, *p*-TsCl, 0°C'de karıştırma, 1 saat; ii) KH, dietil karbonat, geri soğutucu altında kaynatma, 1 saat; iii) NaOEt/etanol, akrilamid, gece boyunca karıştırma; iv) NaOEt/etanol, akrilonitril, gece boyunca karıştırma; v) Pd/C, H₂ atm, THF, oda sıcaklığında karıştırma, 12 saat; vi) 6N HCl, dioksan, geri soğutucu altında kaynatma, 3 saat.

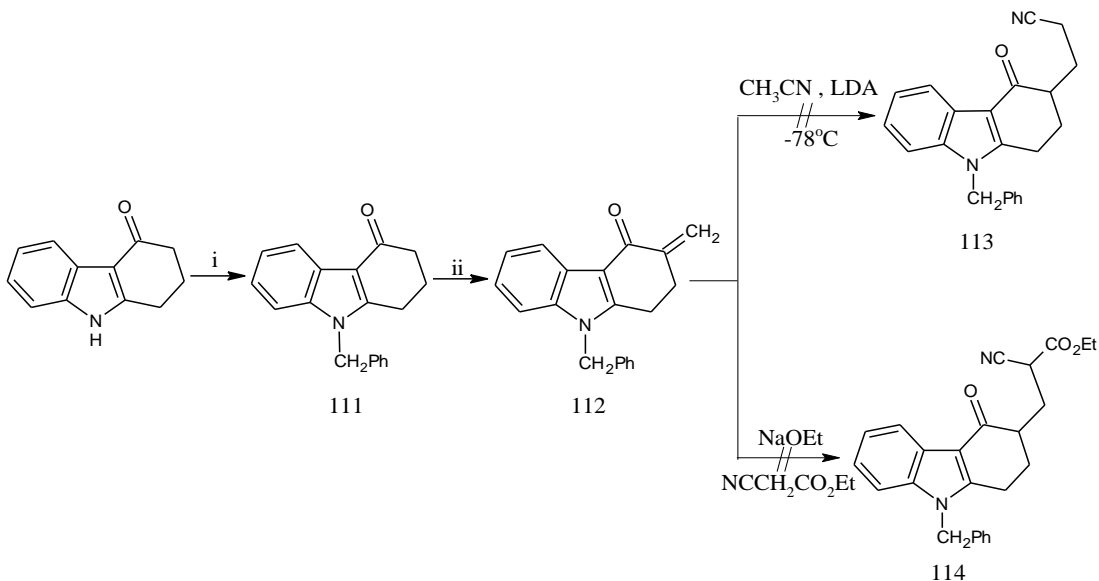
Elde edilen spiro-laktam 103 bileşiği, 6N HCl ile asidik hidrolize konuldu. Reaksiyon sonunda laktam halkasının açılacağı, asidik ortamda dekarboksilasyon meydana geleceği ve tepkime sonunda amin bileşiği elde edilerek ardışık tepkimeler sonucunda halka kapanması ile imin yapısının oluşacağı düşünöldüyse de bu reaksiyon gerçekleşmedi.

5. sentez planında 1,3-dikarbonil bileşiklerine akrilamid ve akrilonitril eklenmesine yönelik çalışmaların spiro-laktam halkası oluşumuyla sonuçlanması üzerine, aynı yöntem kullanılarak tetrahidrokarbazol-1-on-2-esterin 2 konumunda da spiro-laktam halkası oluşturulmaya çalışıldı. Tasarlanan 6. sentez planı doğrultusunda, literatürde bilinen metil 9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-2-karboksilat bileşiği başlangıç maddesi olarak seçildi (Maertens, Bogaert, Compennolle ve Hoornaert, 2004). Bu bileşiğin NaOEt varlığında akrilamid ile reaksiyonu, bis spiro-tetrahidrokarbazolon yapısının oluşumu ile sonuçlandı. Başlangıç maddesinin NaOEt varlığında akrilonitril ile reaksiyonundan, literatürde bilinen metil-2-(2-siyanoetil)-9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-2-karboksilat bileşiği sentezlendi (Maertens ve diğer., 2004). Bu bileşiğin raney nikeliyle katalitik olarak hidrojenlenmesi sonucu, istenilen spiro-laktam yapısına (110) ulaşamadı. ¹H-NMR ve IR spektrumlarına göre yapının amin basamağında kalarak 110 x yapısının oluşabileceği sonucuna varıldı.



Şekil 3.7 Sentez planı 6 için reaktifler ve koşullar: i) NaOEt/etanol, akrilamid, gece boyunca karıştırma; ii) NaOEt/etanol, akrilonitril, gece boyunca karıştırma; iii) Raney Ni, H₂ atm, etanol, oda sıcaklığında karıştırma, 36 saat.

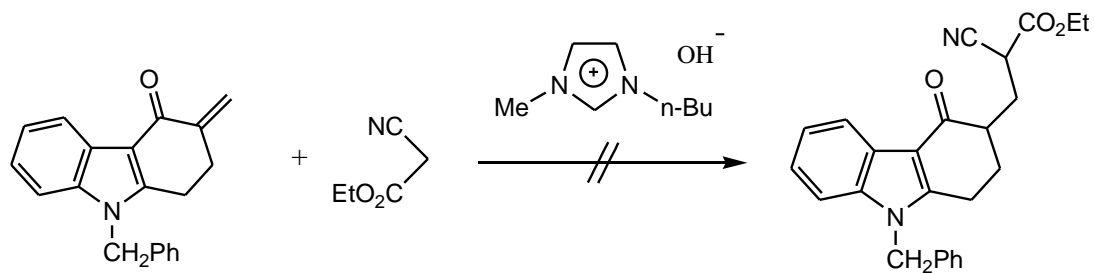
Tez çalışmamda kullanılan 7. sentez planı, 3 konumunda metilen grubunun oluşturulması, ardından 4. halkanın oluşumunu sağlamak için Michael katılmasıyla asetonitril ya da etil siyanoasetat bileşiklerinin takılmasını içermektedir. Yapılan bir çalışmada tetrahidrokarbazolün DDQ ile yükseltgenmesinden elde edilen tetrahidrokarbazol-4-on bileşiği, başlangıç maddesi olarak seçildi (Oikawa ve Yonemitsu, 1976). Tetrahidrokarbazol-4-onun 9 konumunun benzil grubuyla bloke edilmesiyle de literatürde bilinen N-benzil tetrahidrokarbazol-4-on bileşiği sentezlendi (Romero ve diğer., 2006). Bu bileşiğin 3 konumuna p- formaldehit ile metilen grubu takılarak N-benzil-3-metilen-tetrahidrokarbazol-4-on bileşiğinin sentezi gerçekleştirildi.



Şekil 3.8 Sentez planı-7 için reaktifler ve koşullar: i) %50 NaOH, TBAHS, PhCH₂Cl, 0°C'de karıştırma, 1 saat, oda sıcaklığında karıştırma, 2 saat; ii) p-formaldehit, HCl, 110°C'de gece boyunca geri soğutucu altında karıştırma.

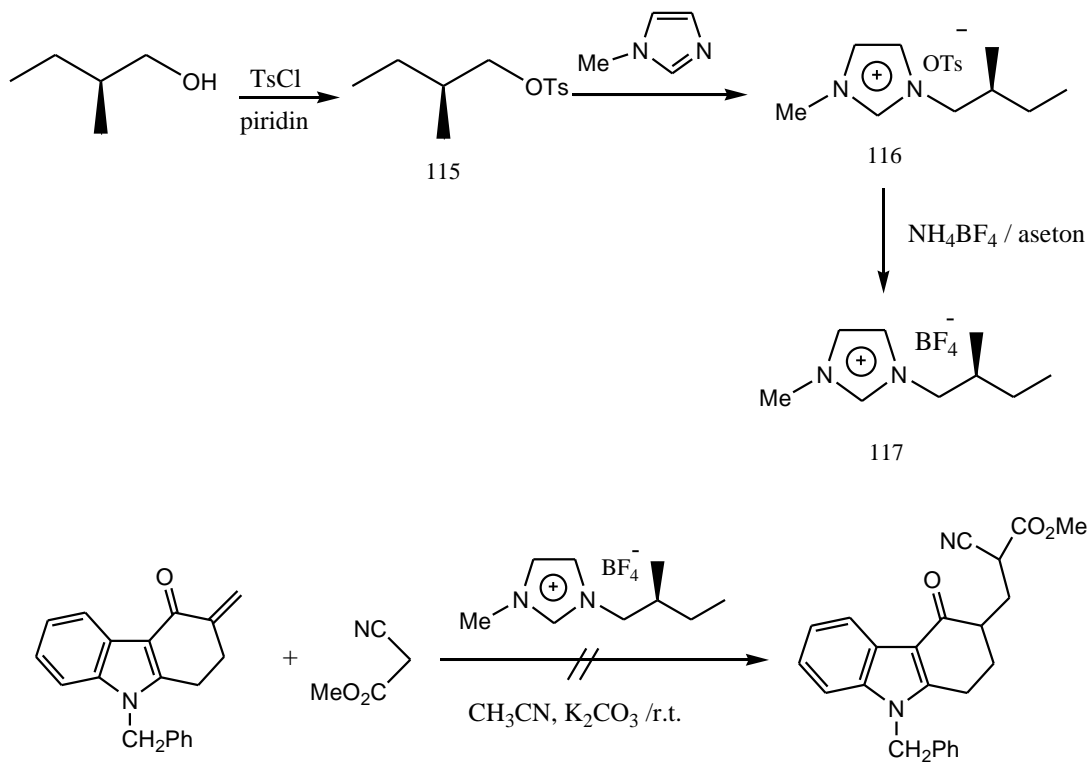
7. sentez planı doğrultusunda yapılan çalışmada, 3-metilen-9-benzil tetrahidrokarbazol-4-on bileşiği, asetonitril ve LDA bazı ile reaksiyona sokuldu. Amaç asetonitrilden LDA ile bir proton koparmak ve elde edilen karbanyonun Michael katılmasıyla 3-metilen-9-benzil tetrahidrokarbazol-4-on bileşiğine bağlanmasını sağlamaktı. Ancak bu reaksiyon gerçekleştirilemedi. NaOEt varlığında 3-metilen-9-benzil tetrahidrokarbazol-4-onun etil siyano asetatla reaksiyonu sonucunda ise ince tabakada kromatografisinde (TLC) çok fazla leke gözleendiği için hedeflenen bileşik saptanıp izole edilemedi.

Literatürde, Michael katılmalarında oluşan yan reaksiyonları elimine etmek için iyonik sıvılarla yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Kullandığımız 7. sentez planında, etil siyano asetatın NaOEt varlığında N-benzil-3-metilen-tetrahidrokarbazol-4-on ile reaksiyonu çözücü ortamında gerçekleştirildiğinden (etanol-THF), oluşan yan reaksiyonları engellemek için, (bmIm)Br ve anyon değişimiyle de (bmIm)OH iyonik sıvıları sentezlendi. (bmIm)OH varlığında yapılan Michael katılma denemesinde TLC'de yeni bir ürün oluşumu gözlenmedi.



Şekil 3.9 İyonik sıvı ile Michael katılması denemesi

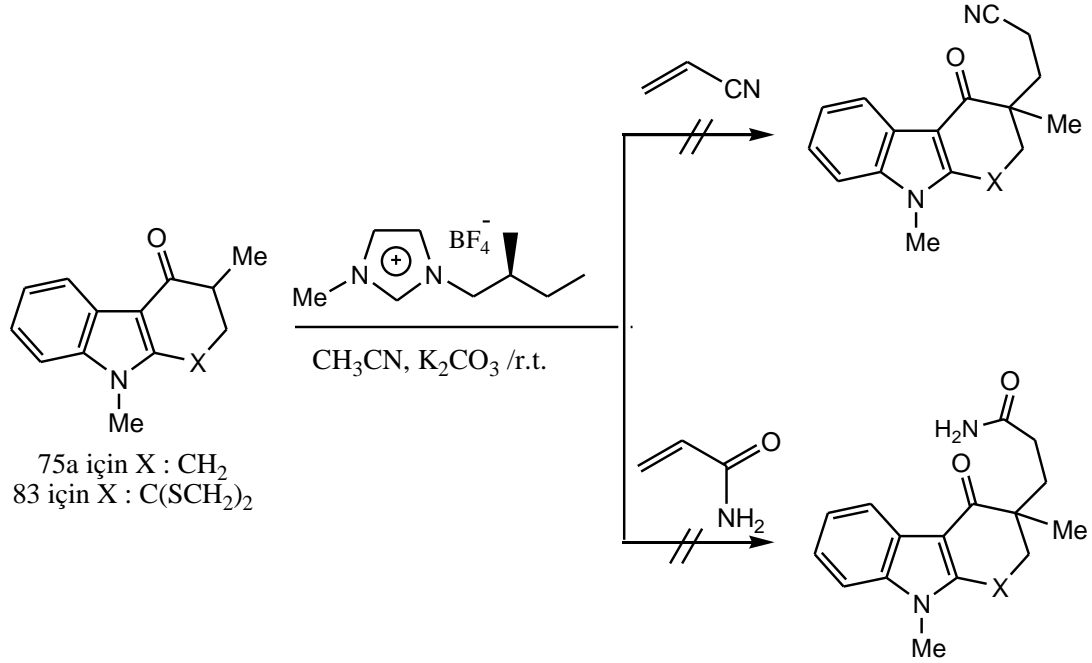
Sentezlediğimiz 1-(S-2'-metil bütül)-3-metil imidazolyum tetrafloroborat iyonik sıvısı ile yapmış olduğumuz Michael denemesinde de izole edilen ürünün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde reaksiyon süresinin az gelmesinden dolayı maddenin tamamen istenilen ürüne dönüşmediği gözlemlendi.



Şekil 3.10 Kiral iyonik sıvı katalizli Michael katılması denemesi

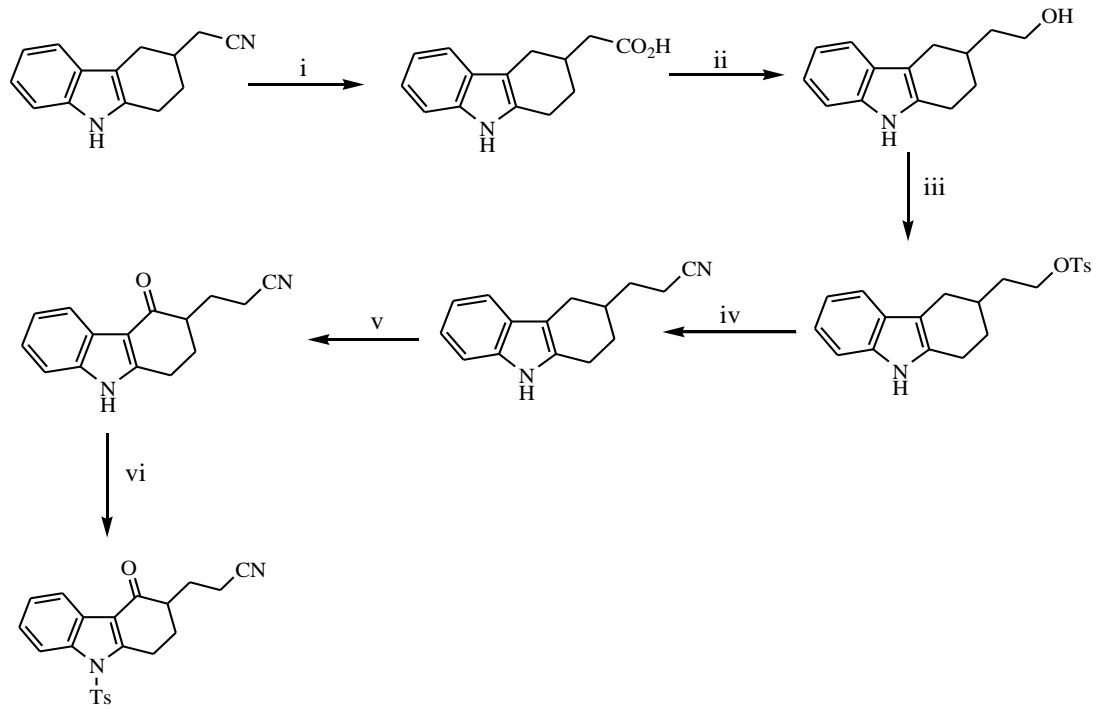
1-(S-2'-metil bütül)-3-metil imidazolyum tetrafloroborat kiral iyonik sıvılı ortamda yaptığımız diğer denemede, 3,9-dimetil tetrahidrokarbazol-4-on (75a) ve 3,9-dimetil-2,3-dihidrospiro [1*H*-karbazol-1,2'-(1,3)-ditiyolan]-4-on (83) bileşiklerinden

oluşturulacak enolat anyonlarının Michael katılmasıyla akrilonitril ve akrilamide eklenmesi hedeflendi. Ancak bu reaksiyonlarda da yeni ürün oluşumu gözlenmedi.



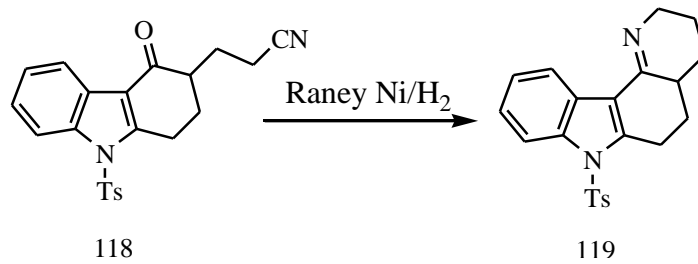
Şekil 3.11 Kiral iyonik sıvı katalizörlüğünde 75a ve 83 bileşikleri için Michael katılması denemesi

Yaptığımız tüm çalışmalarda amaç, oktahidropido [3,2-*c*] sentezinde 4. halkanın oluşumunu sağlayacak uygun grupların 3 konumuna takılmasını sağlamaktır. Literatürde tetrahidrokarbazol-2-etannitril bileşiğinden itibaren N-tosil-4-okso tetrahidrokarbazol-3-propannitrilin sentezi, 6 ara basamakta gerçekleştirilmiştir. Tetrahidrokarbazol-2-etannitrilin eldesine de, etil-4-okso sikloheksan karboksilattan itibaren 4 basamakta ulaşılmıştır (Taşkiran, 2010).



Şekil 3.12 Gündüz Taşkıran'ın sentez planı için reaktifler ve koşullar: i) %20'lik NaOH, metanol-su, THF, geri soğutucu altında kaynatma, 12 saat; ii) LiAlH_4 , THF, geri soğutucu altında kaynatma, 5 saat; iii) p-TsCl, piridin, karıştırma, 18 saat; iv) NaCN, DMSO, karıştırma, 18 saat; v) DDQ, THF (90%), N_2 , 0°C 'de karıştırma, 5 saat; vi) TBAHS, p-TsCl, NaOH (40%), CH_2Cl_2 , karıştırma, 2 saat.

Çalışmalarımıza devam etmek için, N-tosil-4-okso-3-propannitril bileşiğini ele aldığımızda, bu bileşiğin katalitik hidrojenlenmesiyle 4. halkanın oluşumu sağlandı ve imin yapısındaki heksahidroprido [3,2-c] karbazol yapısı elde edildi.



Şekil 3.13 Katalitik hidrojenleme ile 4. halkanın oluşturulması

3.2 Kullanılan cihazlar

Deneysel çalışmalar sonucu elde edilen ürünlerin yapısını aydınlatmak için IR ve $^1\text{H-NMR}$ spektrumları alınmıştır. Bileşiklerin erime noktaları, elektrotermal dijital

erime noktası cihazı (Gallenkamp) ile ölçülmüştür. IR spektrumları, Perkin Elmer FT-IR spektrometresinde çekilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları Fourier transform Bruker WH - 400 NMR spektrometresinde tetrametilsilan standart kabul edilerek çekilmiştir. Kütle spektrumları, Micromass UK Platform II LC-MS spektrometrede alınmıştır.

3.3 Deneyler

3.3.1 3-metil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol (73) bileşiğinin sentezi

150 ml etanol içindeki 10 g 4-metil sikloheksanon (89 mmol), 14,17 g (98 mmol) fenil hidrazin hidroklorür karışımı, azot atmosferi altında geri soğutucuda 5 saat karıştırılarak kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Karışıma CHCl_3 eklendi ve sırası ile %10'luk HCl ve Na_2CO_3 çözeltileri ile yıkandı. Organik faz, susuz MgSO_4 ile kurutuldu. Çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra ürün metanolden kristallendirildi (12,88 g, % 78 verim).

Erime noktası: 104°C

IR (KBr) (cm^{-1}) : 3394 (N-H indol) , 2950 (C-H, alifatik).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) : 1,12 (d, 3H, CH_3 , $j=6$ Hz), 1,55 (m, 1H, CH) , 1,93 (m, 2H, CH_2) , 2,26 (dd, 1H, CHH, $j=15,6$ ve 10 Hz) , 2,72 (m, 2H, CH_2), 2,83 (dd, 1H, CHH, $j=15,2$ ve 4,8 Hz) , 7,04-7,11 (m, 2H, aromatik), 7,22 (d, 1H, $j=8$ Hz, aromatik), 7,44 (d, 1H, aromatik, $j=7,2$ Hz), 7,52 (s, 1H, indol N-H).

3.3.2 3-metil -1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-4-on (74) bileşiğinin sentezi

2 g 3-metil tetrahidrokarbazolün (10,79 mmol) %90'luk THF içindeki çözeltisi 0°C'ye soğutuldu. 4,9 g (21,59 mmol) DDQ (2,3-dikloro-5,6 disiyano p-benzokinon) THF içinde çözüldü ve N_2 atmosferi altında reaksiyon ortamına damla damla eklendi. 1 saat buz banyosunda, 5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Etil asetat ve %

10'luk 500 mL NaOH çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutuldu. Evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra, ürün metanolden kristallendirildi (1,55g, % 72 verim).

Erime noktası: 228°C

IR (KBr) (cm⁻¹) : 3216 (N-H indol), 2927 (CH, alifatik), 1627 (C=O, keton).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) : 1,31 (d, 3H, CH₃, J= 7,2Hz), 1,98-2,07 (m, 1H, CH), 2,28-2,35 (m, 1H, CH), 2,58-2,64 (m, 1H, CH), 3,02 (m, 2H, CH₂), 7,20-7,26 (m, 2H, aromatik), 7,32 (dd, 1H, aromatik, J₁= 6,01 Hz ve J₂=2,41 Hz), 8,24 (dd, 1H, aromatik), 8,32 (s, 1H, indol NH).

3.3.3 3,9-dimetil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-4-on (75a) bileşiğinin sentezi

1,55 g 3-metil tetrahidrokarbazol-4-on bileşiğinin (7,8 mmol) 40 mL CH₂Cl₂ içindeki çözeltisi 0°C'ye soğutuldu. Üzerine 5 mL % 50'lik NaOH, 50 mg Bu₄NHSO₄ (tetrabutil amonyum hidrojen sülfat) ve 1,14 g metil iyodür (8 mmol) eklenerek 1 saat buz banyosunda, 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 50 mL % 10'luk HCl çözeltisi ile yıkandı. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutuldu. Etil asetat- n heksan (1:1) çözücü sistemi kullanılarak silikajel kolondan geçirildi. Evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra, ürün metanolden kristallendirildi (1,5 g, % 90 verim).

Erime noktası: 126°C

IR (KBr) (cm⁻¹) : 2924 (CH, alifatik), 1634 (C=O, keton).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) : 1,28 (d, 3H, CH₃, J= 6,8Hz) , 1,93-2,03 (m, 1H, CH), 2,27-2,35 (m, 1H, CH), 2,51-2,59 (m, 1H, CH), 2,85-3,01 (m,2H, CH₂), 3,66 (s, 3H, CH₃), 7,25 (m, 3H, aromatik), 8,25 (m, 1H, aromatik).

3.3.4 3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9-benzen sülfonil karbazol-4-on (75b) bileşiminin sentezi

3-metil tetrahidrokarbazol-4-onun (3g, 15 mmol) 50 mL CH₂Cl₂'deki çözeltisi 0°C'ye soğutuldu ve üzerine 5 mL %50'lik NaOH, 100 mg Bu₄NHSO₄ ve 2,74 g (15,5 mmol) PhSO₂Cl eklendi. 1 saat buz banyosunda, 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 50 mL %10'luk HCl çözeltisi ile yıkandı. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutuldu. Petrol eteri : CHCl₃ (1:1) çözücü sistemi kullanılarak silikajel kolondan geçirildi. Evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra, ürün metanolden kristallendirildi (4,42 g, %87 verim).

Erime noktası: 166°C

IR (KBr) (cm⁻¹) : 2924 (CH, alifatik), 1662 (C=O, keton) 1172 (S=O, sülfonil).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) : 1,27 (d, 3H, CH₃, J= 6,92Hz), 1,99 (m, 1H, CH), 2,30-2,35 (m, 1H, CH), 2,57-2,61 (m, 1H, CH), 3,19-3,28 (m, 1H, CH), 3,49-3,79 (m, 1H, CH), 7,38 (m, 2H, aromatik), 7,52 (m, 2H, aromatik), 7,62 (m, 1H, aromatik), 7,89 (m, 2H, aromatik), 8,17 (d, 1H, aromatik, J=8,92 Hz), 8,27 (d, 1H, aromatik, J=2,68 Hz).

3.3.5 3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9-p-toluen sülfonil karbazol-4-on (75c) bileşiminin sentezi

1 g 3-metil tetrahidrokarbazol-4-on bileşiminin (5 mmol) 50 mL CH₂Cl₂ içindeki çözeltisi 0°C'ye soğutuldu. Üzerine 5 mL %50'lik NaOH çözeltisi, 50 mg Bu₄NHSO₄ ve 0,99 g tosil klorür (5,2 mmol) eklendi. 1 saat buz banyosunda, 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 50 mL %10'luk HCl çözeltisi ile yıkandı. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutuldu. CHCl₃ kullanılarak silikajel kolondan geçirildi. Evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra, metanolden kristallendirildi (1,52 g, % 85 verim).

Erime noktası: 165°C

IR (KBr) (cm^{-1}) : 2957 (CH, alifatik), 1664 (C=O, keton) 1208 (S=O, sülfonil).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) : 1,27 (d, 3H, CH_3 , $J=6,88\text{Hz}$), 1,98 (m, 1H, CH), 2,28-2,35 (m, 1H, CH), 2,40 (s, 3H, CH_3), 2,56-2,62 (m, 1H, CH), 3,18-3,27 (m, 1H, CH), 3,53 (dt, 1H, CH), 7,31 (m, 2H, aromatik), 7,36 (m, 2H, aromatik), 7,79 (d, 2H, aromatik), 8,18 (m, 1H, aromatik), 8,26 (m, 1H, aromatik).

3.3.6 3-metil - 1,2,3,4 -tetrahidro -9H-karbazol-1-on (80) bileşiğinin sentezi

2,46 g (10,8mmol) periyodik asitin 25 mL metanol-sudaki (1:1) çözeltisi 0°C'ye soğutuldu. Üzerine 1 g (5,4 mmol) 3-metil tetrahidrokarbazolün 20 mL metanol-THF (2:1) içindeki çözeltisi damla damla eklendi. 1 saat buz banyosunda, 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Etil asetat eklenerek sırasıyla % 10'luk NaHSO_3 ve tuzlu su ile ekstrakte edildi. Organik faz, susuz MgSO_4 ile kurutuldu. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra ürün metanolden kristallendirildi (0,83 g, %77 verim).

Erime noktası: 191°C

IR (KBr) (cm^{-1}) : 3263 (N-H, indol), 2947 (CH, alifatik), 1645 (C=O, keton).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ (ppm) : 1,13 (d, 3H, CH_3 , $J=5,6\text{Hz}$), 2,37 (d, 2H, CH_2 , $J=10,4\text{Hz}$), 2,51 (d, CH, $J=5,2\text{Hz}$), 2,54-2,58 (m, 1H, CH), 3,05-3,10 (dd, 1H, CH, $J_1=9,6\text{Hz}$ ve $J_2=6,4\text{Hz}$), 7,05 (t, 1H, aromatik, $J=7,6\text{Hz}$), 7,27 (m, 1H, aromatik), 7,37 (d, 1H, aromatik, $J=8,8\text{Hz}$), 7,63 (d, 1H, aromatik, $J=8\text{Hz}$), 11,53 (s, 1H, indol NH).

3.3.7 3-metil-2,3,4,9-tetrahidrospiro[1H-karbazol-1,2'-(1,3)-ditiyolan] (81) sentezi

1,8 g (9mmol) 3-metil tetrahidrokarbazol-1-onun 50 mL CH_2Cl_2 içindeki çözeltisine 1,48 g ZnCl_2 (10,8 mmol) ve 1,02 g (10,8mmol) etanditiyol eklendi.

Karışım, geri soğutucu altında 11 saat kaynatıldı. CH_2Cl_2 ve %10'luk KOH ile ekstrakte edildi. Organik faz, susuz MgSO_4 ile kurutuldu. Çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra ürün n-heksandan kristallendirildi (1,7 g, % 68,7 verim).

Erime noktası: 143°C

IR (KBr) (cm^{-1}) : 3399 (N-H indol), 2953 (CH, alifatik).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) : 1,18 (d, 3H, CH_3CH , $J=6\text{Hz}$), 2,17-2,32 (m, 3H, CH), 2,44 (m, 1H, CH), 2,87 (m, 1H, CH), 3,34-3,65 (m, 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 7,04-7,08 (m, 1H, aromatik), 7,14-7,18 (m, 1H, aromatik), 7,29 (d, 1H, aromatik, $J=8\text{Hz}$), 7,43 (d, 1H, aromatik, $j=7,6\text{Hz}$), 8,18 (s, 1H, indol NH).

3.3.8 3-metil - 2,3-dihidrospiro [1H-karbazol-1,2'-(1,3)-ditiyolan]-4(9H)-on (82) bileşiğinin sentezi

0,7 g (2,54 mmol) 3-metil - 2,3,4,9 - tetrahidrospiro [1H - karbazol - 1,2' - (1,3) - ditiyolan] bileşiğinin 10 mL %90'luk THF'deki çözeltisi 0°C'ye soğutuldu. Üzerine 1,16 g (5,09 mmol) DDQ'nun THF'deki çözeltisi N_2 atmosferde damla damla eklendi. 1 saat buz banyosunda, 5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Etil asetat ve %10'luk NaOH ile ekstrakte edildi. Organik faz, susuz MgSO_4 ile kurutuldu. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra, ürün metanolden kristallendirildi (0,48 g, % 65 verim).

Erime noktası: 246°C

IR (KBr) (cm^{-1}) : 3273 (N-H), 2924 (CH, alifatik), 1610 (C=O, keton).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ (ppm) : 1,17 (d, 3H, CH_3CH , $J=6,4\text{Hz}$), 2,48 (m, 1H, CH), 2,61 (m, 1H, CH), 2,75-2,81 (m, 1H, CH), 3,43-3,78 (m, 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 7,13-7,17 (m, 1H, aromatik), 7,19-7,23 (m, 1H, aromatik), 7,44 (d, 1H, aromatik, $J=7,6\text{Hz}$), 7,96 (d, 1H, aromatik, $J=7,6\text{Hz}$), 11,9 (s, 1H, indol NH).

3.3.9 3,9- dimetil - 2,3 - dihidrospiro [1H-karbazol - 1,2' - (1,3) - ditiyolan] - 4 - on (83) bileşiminin sentezi

1,5 g (5,2 mmol) 3-metil - 2,3- dihidrospiro [1H-karbazol-1,2'-(1,3)-ditiyolan] - 4(9H)-on bileşiminin 40 mL CH₂Cl₂ içindeki çözeltisi 0°C'ye soğutuldu. Üzerine 1,5 mL % 50'lik NaOH, 100 mg Bu₄NHSO₄ ve 0,75 g (5,3 mmol) metil iyodür eklendi. 1 saat buz banyosunda, 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 50 mL % 10'luk HCl ve CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Organik faz, susuz MgSO₄ ile kurutuldu. Etil asetat - n heksan (1:2) çözücü sistemi kullanılarak silikajel kolondan geçirildi. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra ürün etil asetatın kristallendirildi (1,5 g, % 96 verim).

Erime noktası: 174°C

IR (KBr) (cm⁻¹) : 2925 (alifatik CH), 1652 (C=O, keton).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) : 1,29 (d, 3H, CH₃CH, J = 6,4 Hz), 2,64-2,65 (m, 2H, CH₂), 2,96-3,0 (m, 1H, CH), 3,39-3,70 (m, 4H, S-CH₂-CH₂-S), 4,01 (s, 3H, N-CH₃), 7,26-7,36 (m, 3H, aromatik), 8,30-8,33 (m, 1H, aromatik).

3.3.10 Etil-2,3,4,9-tetrahidro spiro [1H-karbazol-1,2'-(1,3)-ditiyolan]-3 -karboksilat bileşiminin (90) sentezi

2,3 g (9 mmol) etil-1-okso tetrahidrokarbazol-3-karboksilatın 50 mL CH₂Cl₂'deki çözeltisine 1,48 g ZnCl₂ (10,8 mmol) ve 1,02 g 1,2-etanditiyol (10,8 mmol) eklendi. 11 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. CH₂Cl₂ ve % 10'luk KOH ile ekstrakte edildi. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutuldu. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra ürün sikloheksan-dietil eter karışımından kristallendirildi (2,2 g, % 74 verim).

Erime noktası: 132°C

IR (KBr) (cm⁻¹) : 3314 (N-H indol) , 2970 (C-H, alifatik) , 1692 (C=O,ester) , 1244 (C-O,ester).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) : 1,35 (t, 3H, CH_3 , $J=7,16$ Hz), 2,6 (m, 1H, CH), 2,8-2,95 (m, 2H, CH_2), 3,1-3,2 (m, 2H, CH_2), 3,4-3,7 (m, 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 4,26 (k, 2H, CH_3CH_2 , $J=7,12$ Hz), 7,11 (t, 1H, aromatik, $J=7,2$ Hz), 7,21 (t, 1H, aromatik, $J=7,1$ Hz), 7,33 (d, 1H, aromatik, $J=8,1$ Hz), 7,48 (d, 1H, aromatik, $J=7,8$ Hz), 8,26 (s, 1H, indol N-H).

3.3.11 Etil-4-okso-2,3-dihidrospiro [1H-karbazol-1,2'-(1,3)-ditiyolan]-3-karboksilat (91a) bileşiminin sentezi

0,85 g (2,54 mmol) etil 2,3,4,9-tetrahidrospiro[1H-karbazol-1,2'-(1,3)-ditiyolan] 3-karboksilatın % 90'luk THF'deki çözeltisi 0°C 'ye soğutuldu. 1,16 g (5,08 mmol) DDQ, THF içinde çözüldü ve N_2 atmosferde reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. 1 saat buz banyosunda, 5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Etil asetat ve % 10'luk 500 mL NaOH ile ekstrakte edildi. Organik faz susuz MgSO_4 ile kurutuldu. Etil asetat - n heksan (1:1) çözücü sistemiyle silikajel kolondan geçirildi. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra ürün metanolden kristallendirildi (75 mg, % 8,5 verim).

Erime noktası: 206°C

IR (KBr) (cm^{-1}) : 3262 (N-H indol), 2977 (CH, alifatik), 1720 (C=O, ester), 1650 (C=O, keton), 1276 (C-O, ester).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) : 1,36 (t, 3H, CH_3 , $J=1,7$ Hz), 2,82 (dd, 1H, HCH, $J_1=13,7$ Hz ve $J_2=4,2$ Hz), 3,24 (dd, 1H, HCH, $J_1=13,6$ Hz ve $J_2=1,48$ Hz), 3,47-3,49 (m, 1H, SHCH CH_2S), 3,6-3,65 (m, 2H, SCH $_2\text{CH}_2\text{S}$), 3,69-3,72 (m, 1H, SHCH-CH $_2\text{S}$), 4,03 (dd, 1H, CH, $J_1=12,2$ Hz ve $J_2=4,2$ Hz), 4,31 (k, 2H, CH_3CH_2), 7,23-7,33 (m, 2H, aromatik), 7,37-7,41 (dd, 1H, aromatik), 8,20 (d, 1H, aromatik, $J=7,4$ Hz), 8,97 (s, 1H, indol NH).

3.3.12 Etil 4-hidroksi-9-tosil-9H-karbazol-3-karboksilat (98) bileşiminin sentezi

1,25 g (4,9 mmol) etil-4-okso-1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-3-karboksilatın 25 mL CH₂Cl₂ içindeki çözeltisi 0 °C'ye soğutuldu. 5 mL % 40'lık NaOH, 100 mg Bu₄NHSO₄ ve 0,95 g tosil klorür eklenerek 1 saat karıştırıldı. CH₂Cl₂ ve 50 mL % 10'luk HCl ile ekstrakte edildi. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutuldu. Etil asetat- n heksan (1:1) çözücü sistemi ile silikajel kolondan geçirildi. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra ürün, dietil eterden kristallendirildi (1,4 g, %71 verim).

Erime noktası: 186°C

IR (KBr) (cm⁻¹) : 2985 (CH), 1669 (C=O, ester).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) : 1,44 (t, 3H, J= 7,2 Hz, CH₂CH₃), 2,27 (s, 3H, CH₃) , 4,44 (k, 2H, J=7,2 Hz, CH₂CH₃) , 7,11 (d, 2H, J= 7,6 Hz, aromatik) , 7,37-7,47 (m, 2H, aromatik), 7,71 (d, 2H, J= 8,4 Hz, aromatik), 7,86 (d, 1H, J= 8,8 Hz, aromatik), 7,95 (d, 1H, J= 8,8 Hz, aromatik), 8,30 (dd, 2H, J₁= 7,6 Hz ve J₂=3,6 Hz, aromatik), 11,68 (s, 1H, OH).

3.3.13 Etil - 4 - okso - 1,2,3,4 - tetrahidro - 9 - metil karbazol - 3 - karboksilat (100a) bileşiminin sentezi

1 g (5 mmol) 4-okso-1,2,3,4-tetrahidro-9-metil karbazolün 25 mL dietil karbonat içindeki çözeltisi 0°C'ye soğutuldu. Üzerine 1,8 g KH (%35'lik, 10 mmol) parça parça eklendi. Karışım 150°C'de 1 saat karıştırıldı ve buzlu suya döküldü. % 10'luk HCl ile asitlendirildi ve CH₂Cl₂ ile ekstakte edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı. 1:1 etil asetat- n heksan kolondan geçirildi ve ürün metanolden kristallendirildi (1,15 g, %84 verim).

Erime noktası: 120-121°C

IR (KBr) (cm⁻¹) : ν 2978 (CH, alifatik), 1727 (C=O, ester), 1635 (C=O, keton).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,3 (t, 3H, CH₃CH₂, J=7,2 Hz), 2,40-2,48 (m, 1H, CH), 2,60-2,68 (m, 1H, CH), 2,88-2,96 (m, 1H, CH), 3,14-3,22 (m, 1H, CH), 3,58 (dd, 1H, CH, J₁=4,8Hz ve J₂=6,4Hz), 3,71 (s, 3H, CH₃-N), 4,23 (k, 2H, CH₂CH₃, J=7,2Hz), 7,26-7,31 (m, 3H, aromatik), 8,22-8,25 (m, 1H, aromatik).

3.3.14 [9- metil - 1,2 - dihidrospiro [karbazol - 3,4' - piperidin] - 2',3,6'(1H) - trion] (101) bileşiğinin sentezi

0,2 g metalik sodyumun 25 mL etanolde 0°C'de çözülmesiyle hazırlanan NaOEt içine N₂ atmosferde 1 g (3,7 mmol) etil-4-okso-1,2,3,4-tetrahidro-9-metil karbazol-3-karboksilatın 20 mL 1:1 etanol-THF içindeki çözeltisi eklendi. 0°C'de 30 dakika karıştırıldıktan sonra 0,26 g (3,7 mmol) akrilamid eklendi ve oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Karışım, 50 mL %5'lik HCl çözeltisine döküldü ve etil asetat ile ekstrakte edildi. 1:1 etil asetat- n heksan ile silikajel kolondan geçirilerek saflaştırıldı. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra ürün dietil eterden kristallendirildi (0,7 g, % 64 verim).

Erime noktası: 297-299°C

IR (KBr) (cm⁻¹) : ν 3174 (NH, amid), 2941 (CH, alifatik), 1702 (C=O), 1630 (C=O, keton).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) : 1,98-2,06 (m, 1H, CH), 2,16-2,21 (m, 1H, CH), 2,40-2,46 (m, 1H, CH), 2,58-2,65 (m, 1H, CH), 2,87-3,12 (m, 3H, CH), 3,18-3,23 (m, 1H, CH), 3,74 (s, 3H, N-CH₃), 7,29-7,33 (m, 3H, aromatik), 7,93 (bs, 1H, NH), 8,17-8,19 (m, 1H, aromatik).

MS (70 eV): m/z % 297 (M+1⁺, 18,5), 296 (M⁺, 94), 251 (33), 197 (12,5), 171 (100), 143 (81,2), 115 (27,5).

3.3.15 Etil-3-(siyanoetil)-4-okso-1,2,3,4-tetrahidro-9-metil-karbazol-3-karboksilat (102) bileşiminin sentezi

0,2 g metalik sodyumun 0°C’de 25 mL etanolde çözülmesiyle hazırlanan NaOEt içine, N₂ atmosfer altında 1,08 g (4 mmol) etil-4-okso-1,2,3,4-tetrahidro-9-metil karbazol-3-karboksilatın 20 mL 1:1 etanol-THF’deki çözeltisi eklendi. 0°C’de 30 dakika karıştırıldıktan sonra 0,21 g akrilonitril (4 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Karışım, 50 mL % 5’lik HCl içine döküldükten sonra etil asetat ile ekstrakte edildi. 1:1 etil asetat- n heksan kolondan geçirilerek saflaştırıldı. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan ürün metanolden kristallendirildi (1,22 g, % 94 verim).

Erime noktası: 110-111°C

IR (KBr) (cm⁻¹) : 2969 (CH, alifatik), 2244 (CN), 1716 (C=O, ester), 1649 (C=O, keton).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) : 1,26 (t, 3H, J=7,13 Hz, CH₂CH₃) , 2,24-2,45 (m, 3H, CH ve CH₂) , 2,56-2,72 (m, 2H, CH₂) , 2,78-2,81 (m, 1H, CH) , 3,02 (dt, 1H, J=17,54 ve J=5,5 Hz, CH) , 3,14-3,22 (m, 1H, CH) , 3,73 (s, 3H, CH₃) , 4,22 (q, 2H, J=7,14 Hz, CH₂CH₃) , 7,29-7,37 (m, 3H, aromatik), 8,23 (m, 1H, aromatik).

3.3.16 [9-metil-1,2-dihidrospiro [karbazol - 3,4' - piperidin]- 2', 3 (1H)-dion] (103) bileşiminin sentezi

0,5 g (1,5 mmol) etil-3-(siyanoetil)-4-okso-1,2,3,4-tetrahidro-9-metil-karbazol-3-karboksilatın 25 mL THF içindeki çözeltisine 50 mg % 10’luk Pd/C eklenerek oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Karışım, selitten süzülerek katalizörden ayrıldı. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı, etil asetat- n heksan (1:1) ile silikajel kolondan geçirildikten sonra ürün dietil eterden kristallendirildi (0,35 g, % 80 verim).

Erime noktası: 267°C

IR (KBr) (cm^{-1}) : ν 3201 (NH, amid), 2957 (CH, alifatik), 1660 (C=O, keton), 1634 (C=O, amid).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 1,62-1,70 (m, 1H, CH), 1,72-1,84(m, 2H, CH_2), 1,97-2,11 (m, 2H, CH_2), 2,66-2,74 (m, 1H, CH), 2,93-3,06 (m, 2H, CH_2), 3,10-3,17 (m, 2H, CH_2), 3,72 (s, 3H, N- CH_3), 7,15-7,25 (m, 2H, aromatik), 7,51 (d, 1H, $J=7,6$ Hz, aromatik), 7,59 (bs, 1H, NH), 7,96 (d, 1H, $J=7,6$ Hz, aromatik).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) : 18,86, 19,21, 30,04, 30,43, 33,09, 42,08, 53,47, 110,23, 110,87, 120,94, 122,67, 123,19, 125,38, 138,12, 152,61, 171,69, 193,60.

MS (70 eV): m/z % 283 ($M+1^+$, 20,1), 282 (M^+ , 100), 223 (34), 197 (7,1), 171 (93,2), 143 (55,8), 115 (20,2).

3.3.17 9,9'- dimetil- 3,4,3',4'- di dihidrospiro[bikarbazol- 2,3',2',3''- dipiperidin]- 1,2',6',1',2'',6''(9H,9'H)-heksaon (108) bileşiminin sentezi

0,2 g metalik sodyumun 0°C 'de 25 mL etanolde çözülmesiyle hazırlanan NaOEt içine N_2 atmosferde 1 g (3,7 mmol) metil 9-metil-1-okso tetrahidrokarbazol-2-karboksilatın 20 mL etanol-THF (1:1) içindeki çözeltisi eklendi. 0°C 'de 30 dakika karıştırıldıktan sonra 0,26 g akrilamid (3,7 mmol) bileşiği eklendi ve oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Karışım, 50 mL % 5'lik HCl içine dökülerek etil asetat ile ekstrakte edildi. 1:1 etil asetat- n heksan kolondan geçirilerek saflaştırıldı. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra, ürün dietil eterden kristallendirildi (0,7 g, % 64 verim).

Erime noktası: 259°C

IR (KBr) (cm^{-1}) : 3182 (NH, amid), 2924 (CH, alifatik), 1700 (C=O), 1685 C=O), 1644 (C=O, amid).

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 2,04-2,14 (m, 2H, CH_2), 2,26-2,34 (m, 1H, CH), 2,37-2,47 (m, 1H, CH), 2,50-2,59 (m, 1H, CH), 2,71-2,80 (m, 1H, CH), 2,90-

3,11 (m, 2H, CH₂), 3,93 (s, 3H, N-CH₃), 7,39 (d, 1H, J= 8,8 Hz, aromatik), 7,62 (dd, 1H, J₁= 9,2 Hz ve J₂= 1,6 Hz, aromatik), 8,10 (d, 1H, J= 1,2 Hz, aromatik), 10,98 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (d₆-DMSO):17,87, 25,83, 28,83, 32,36, 32,40, 55,19, 84,55, 114,10, 126,97, 128, 128,94, 130,72, 135,52, 139,53, 173,41, 174,13, 190,25.

HMQC: 17,87 (CH₂), 25,83 (CH₂), 28,83 (CH₂), 32,36 (CH₂), 32,40 (N-CH₃), 55,19 (C), 84,55 (C), 114,10 (CH), 126,97 (C), 128 (C), 128,94 (C), 130,72 (CH), 135,52 (CH), 139,53 (C), 173,41 (C=O), 174,13 (C=O), 190,25 (C=O).

MS (70 eV): m/z % 591 (M+1⁺, 0,7), 590 (M⁺, 0,7), 572 (17), 571 (41), 543 (51), 515 (38), 487 (21), 388 (35), 360 (19), 314 (80), 286 (100), 258 (54), 230 (32), 149(6).

3.3.18 1,2,3,9-tetrahidro-9-benzil-3-metilen-4H-karbazol-4-on (112) sentezi

2,43g (8,84 mmol) 1,2,3,4-tetrahidro-9-benzil karbazol-4-on, 1,56 g p-formaldehit (51,8 mmol) ve 0,25 mL (2,5 mmol) % 32'lik HCl karışımına 8,75 mL DMF eklendi. 110°C'de gece boyunca karıştırıldı. Buzlu suya döküldü ve etil asetatla ekstrakte edildi. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı. 1:3 etil asetat-n heksan ile silikajel kolondan geçirilerek saflaştırıldı (1,52 g, % 60 verim).

Erime noktası: 125°C

IR (KBr) (cm⁻¹) : 2913 (CH, alifatik), 1651 (C=O, keton).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) : 2,92 (s, 4H, 2xCH₂) , 5,29 (s, 2H, CH₂-Ph), 5,35 (s, 1H, olefinik CH), 6,14 (s, 1H, olefinik CH) 7,01 (m, 2H, aromatik), 7,22-7,31 (m, 6H, aromatik) , 8,36 (d, 1H, aromatik, J= 8Hz).

3.3.19 S-2-metil bütül 4-metil benzen sülfonat (115) bileşiğinin sentezi

5 ml (46 mmol) S-(-)-2-metil-1-bütanol, 25ml piridin içinde çözüldü. Çözelti buz banyosunda soğutuldu. İçine 11,06 gram (58 mmol) p-toluen sülfonil klorür parça parça ilave edildi ve gece boyunca karıştırıldı. Diklorometan eklenerek sırasıyla %5'lik HCl ve %5'lik NaOH çözeltileri ile yıkandı. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücüsü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi ile temizlendi.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) : 0,66 (t, 3H, CH₃CH₂, J=7,6 Hz), 0,71 (d, 3H, CH₃CH, J=6,4 Hz), 0,95-1,02 (m, 1H, CH), 1,19-1,26 (m, 1H, CH), 1,52-1,57 (m, 1H, CH), 2,27 (s, 3H, CH₃-Ar), 3,66-3,75 (m, 2H, CH₂-OTs), 7,20 (d, 2H, aromatik, J=7,2 Hz), 7,63 (d, 2H, aromatik, J=7,6 Hz).

3.3.20 1-(S-2'-metil bütül)-3-metil imidazolyum tosilat (116) bileşiğinin sentezi

11 gram (45 mmol) S-2-metil bütül 4-metil benzen sülfonat ve 3,6 mL (45 mmol) N-metilimidazol karışımına 20 mL toluen eklenerek geri soğutucu altında 2 saat karıştırılarak kaynatıldı. Elde edilen iyonik sıvı (alt faz) ayırma hunisi ile ayrıldı.

¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ (ppm) : 0,74 (d, 3H, CH₃CH, J=6,8 Hz), 0,81 (t, 3H, CH₃CH₂, J=7,4 Hz), 1,01-1,08 (m, 1H, CH), 1,21-1,28 (m, 1H, CH), 1,80-1,86 (m, 1H, CH), 2,26 (s, 3H, CH₃-Ar), 3,84 (s, 3H, CH₃-N), 3,91-3,97 (m, 1H, CH), 4,03-4,08 (m, 1H, CH), 7,11 (d, 2H, aromatik, J=8 Hz), 7,55 (d, 2H, aromatik, J=8 Hz), 7,72 (s, 1H, aromatik), 7,77 (s, 1H, aromatik), 9,23 (s, 1H, aromatik).

3.3.21 1-(S-2'-metil bütül)-3-metil imidazolyum tetrafloroborat (117) bileşiğinin sentezi

3,65 gram (10 mmol) 1-(S-2'-metil bütül)-3-metil imidazolyum tosilatın 20 mL aseton içindeki çözeltisine 1,18 gram (10 mmol) amonyum tetrafloroborat ilave edildi. Oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra, balonda çökmüş halde bulunan

amonyumtosilat süzülerek alındı ve sıvı kısımdaki aseton evaporatörden uzaklaştırıldı. Ürün tamamen saf olarak elde edilemedi.

¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ (ppm) : 0,80 (d, 3H, CH₃CH, J=7,2 Hz), 0,86 (t, 3H, CH₃CH₂, J=7,4 Hz), 1,07-1,14 (m, 1H, CH), 1,25-1,33 (m, 1H, CH), 1,83-1,88 (m, 1H, CH), 2,26 (s, 3H, CH₃-Ar), 3,83 (s, 3H, CH₃-N), 3,92-3,97 (m, 1H, CH), 4,04-4,09 (m, 1H, CH), 7,65 (s, 1H, aromatik), 7,69 (s, 1H, aromatik), 9,02 (s, 1H, aromatik).

3.3.22 7-tosil-2,3,4,4a,5,6-heksahidroprido[3,2-c]karbazol bileşiğinin (119) sentezi

0,25 g (0,64 mmol) N-tosil-4-okso tetrahidrokarbazol-3-propannitril bileşiğinin etanol-THF içindeki çözeltisine 0,1 g Raney nikeli eklendi. Otoklavda H₂ atmosferde ve oda sıcaklığında 4 gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışım, Raney nikelinin uzaklaştırılması için süzüldü. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra ürün dieterlerden kristallendirildi (0,13 g, % 55 verim).

Erime noktası: 205°C

IR (KBr) (cm⁻¹) : 2930 (CH, alifatik), 1626 (C=N, imin).

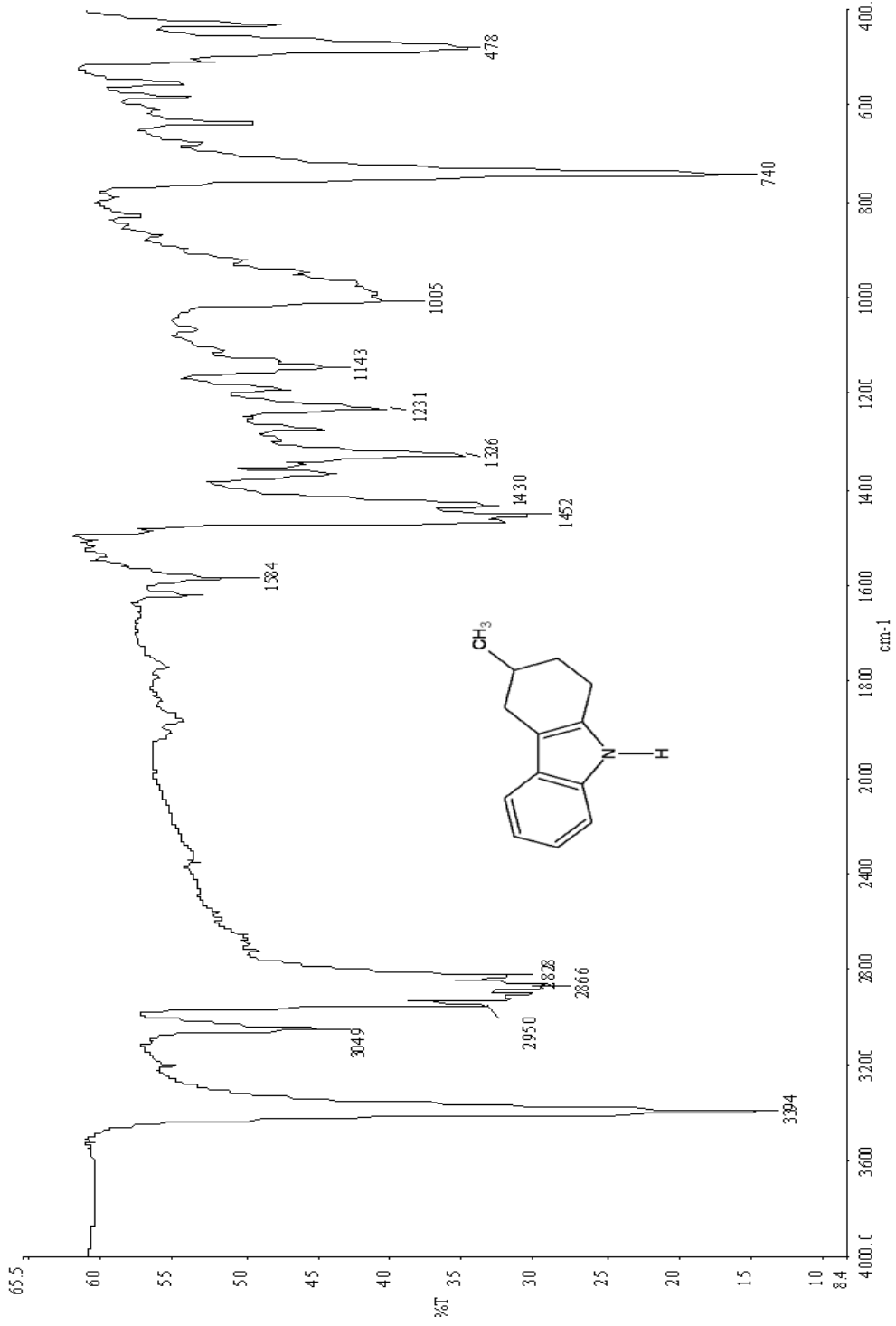
¹H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm) : 1,26-1,41 (m, 1H, CH), 1,57-1,64 (m, 2H, CH₂), 1,65-1,71 (m, 1H, CH), 1,82-1,92 (m, 1H, CH), 2,05-2,09 (m, 1H, CH), 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,32 (m, 1H, CH), 3,03-3,12 (m, 1H, CH), 3,34-3,40 (m, 1H, CH), 3,53-3,60 (m, 1H, CH), 3,81-3,85 (m, 1H, CH), 7,20-7,24 (t, 1H, aromatik), 7,26-7,30 (t, 1H, aromatik, J= 7,4Hz), 7,34-7,36 (d, 1H, aromatik, J=8Hz), 7,75-7,77 (d, 1H, aromatik, J=8Hz), 7,99-8,01 (d, 1H, aromatik, J=8Hz), 8,24-8,26 (d, 1H, aromatik, J=8Hz).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) : 21,68, 22,96, 25,02, 26,98, 30,58, 36,75, 50,08, 110, 114,21, 118,21, 123,02, 124,72, 125,26, 127,06, 127,48, 131,07, 135,30, 136,26, 143,46, 146,30, 163,82.

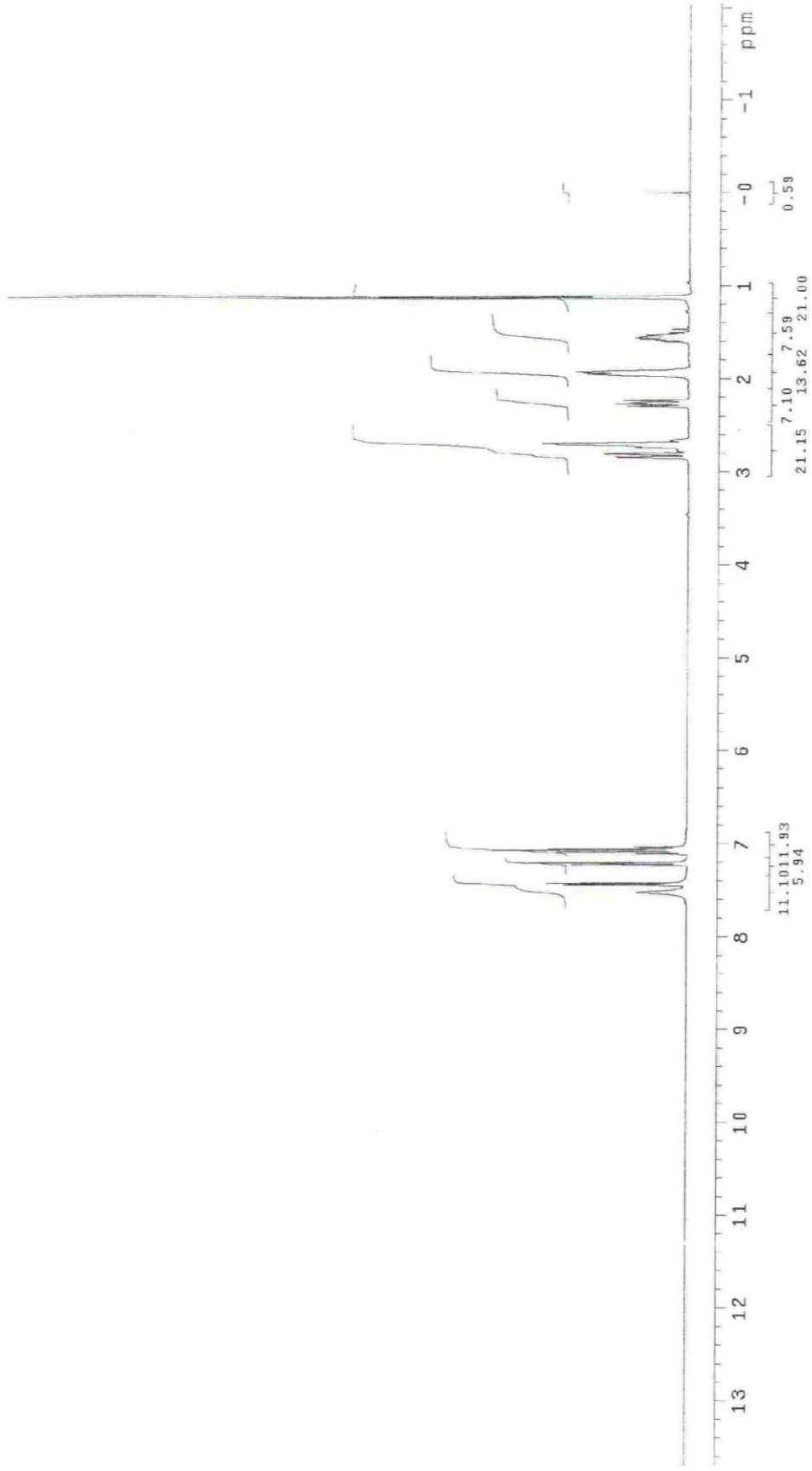
BÖLÜM DÖRT

DENEYSEL BULGULAR

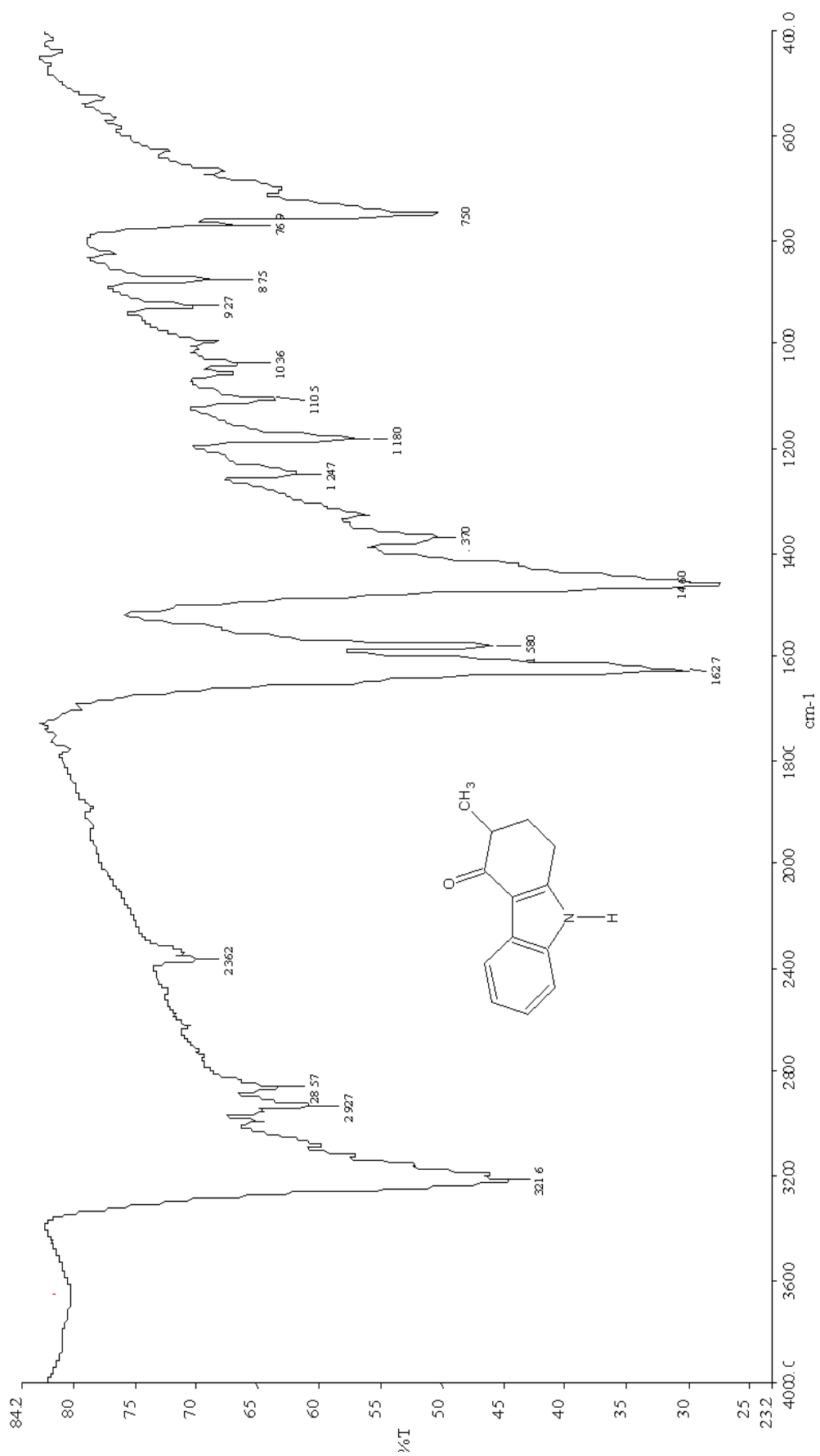
4.1 Sentezlenen Bileşiklerin IR ve ¹H-NMR Spektrumları



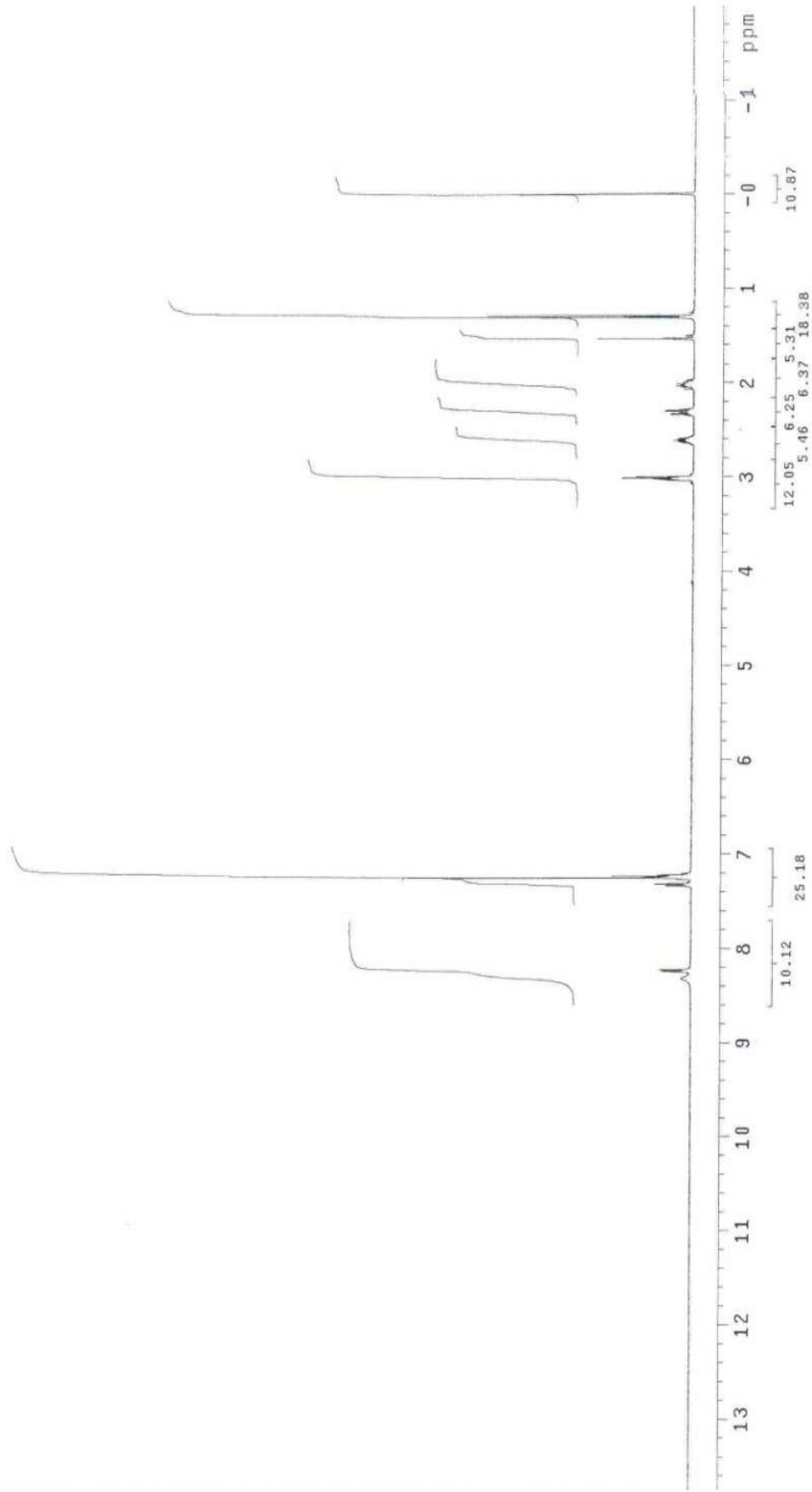
Şekil 4.1 3-metil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol bileşiğinin (73) IR spektrumu



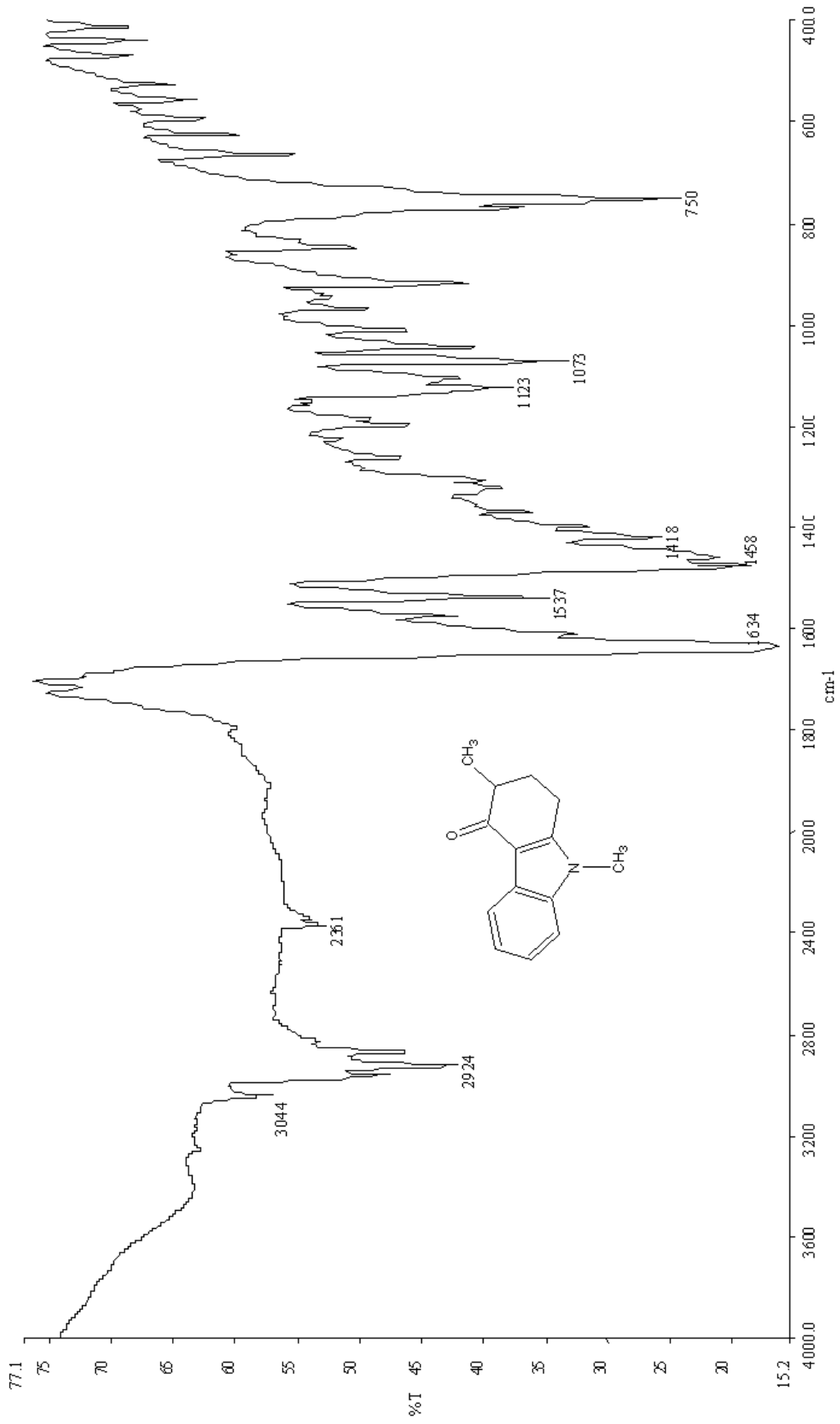
Şekil 4.2 3-metil-1,2,3,4-tetrahidrokabazol (73) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



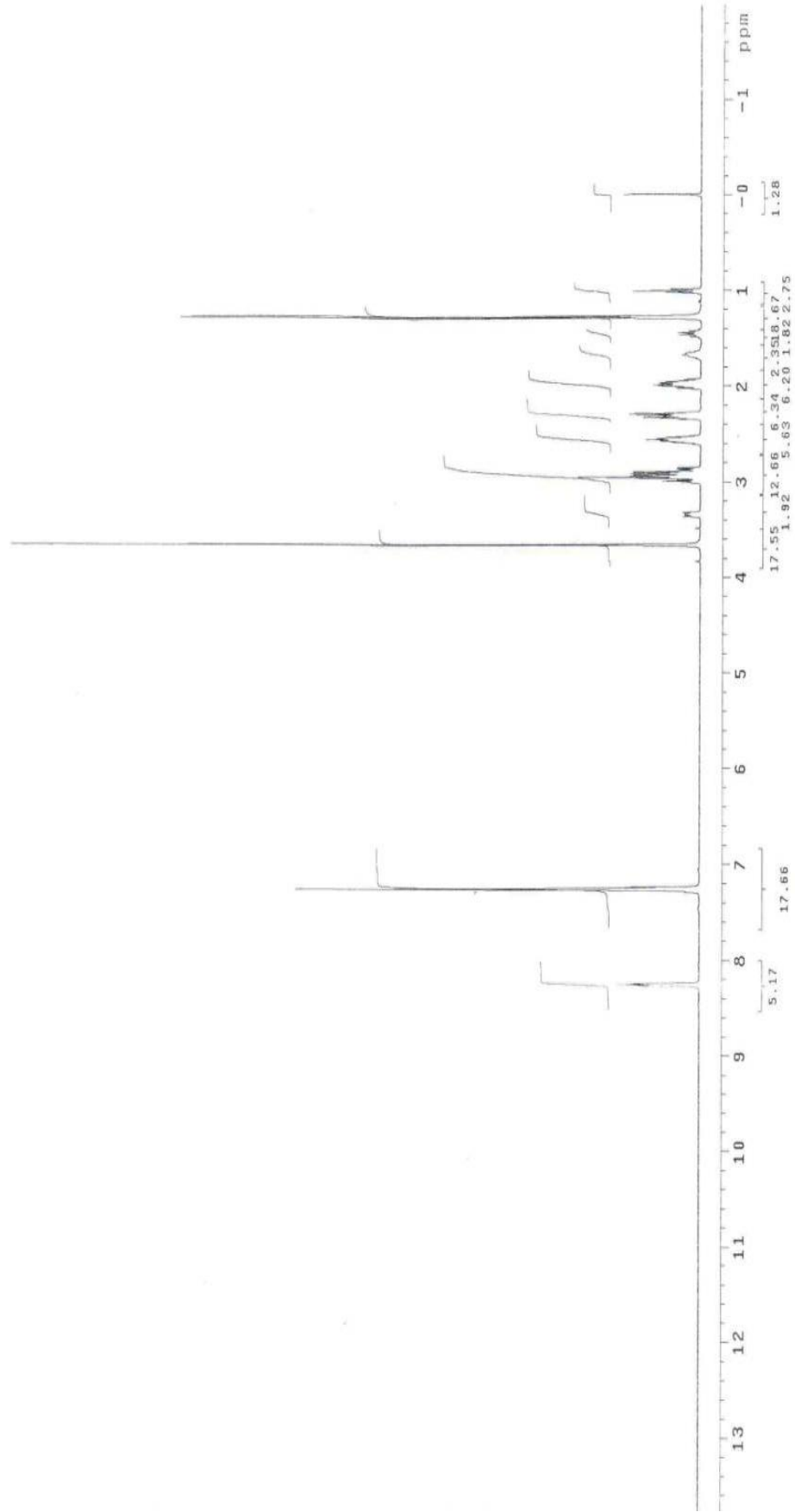
Şekil 4.3 3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-4-on (74) bileşiğinin IR spektrumu



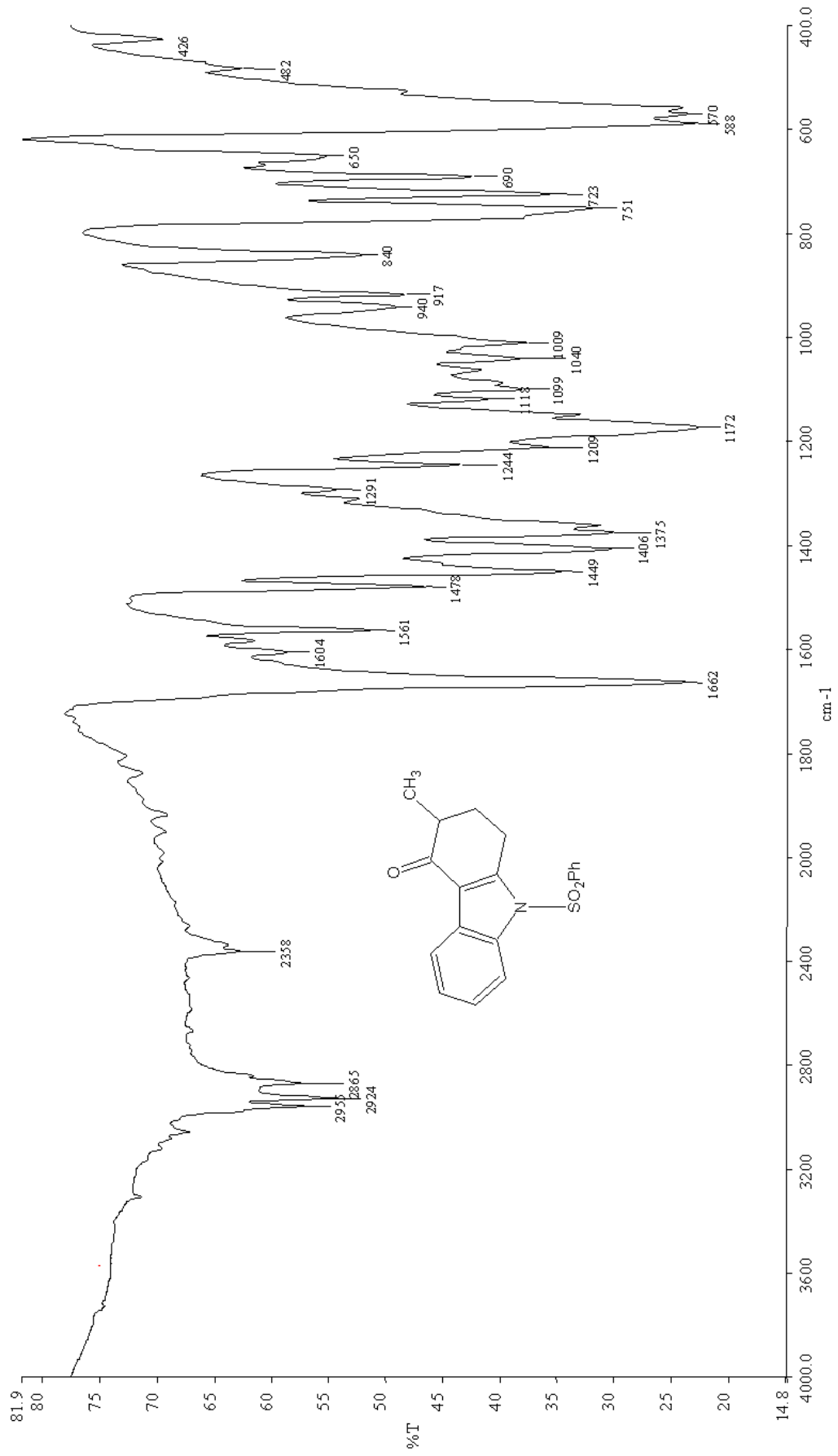
Şekil 4.4 3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-4-on (74) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



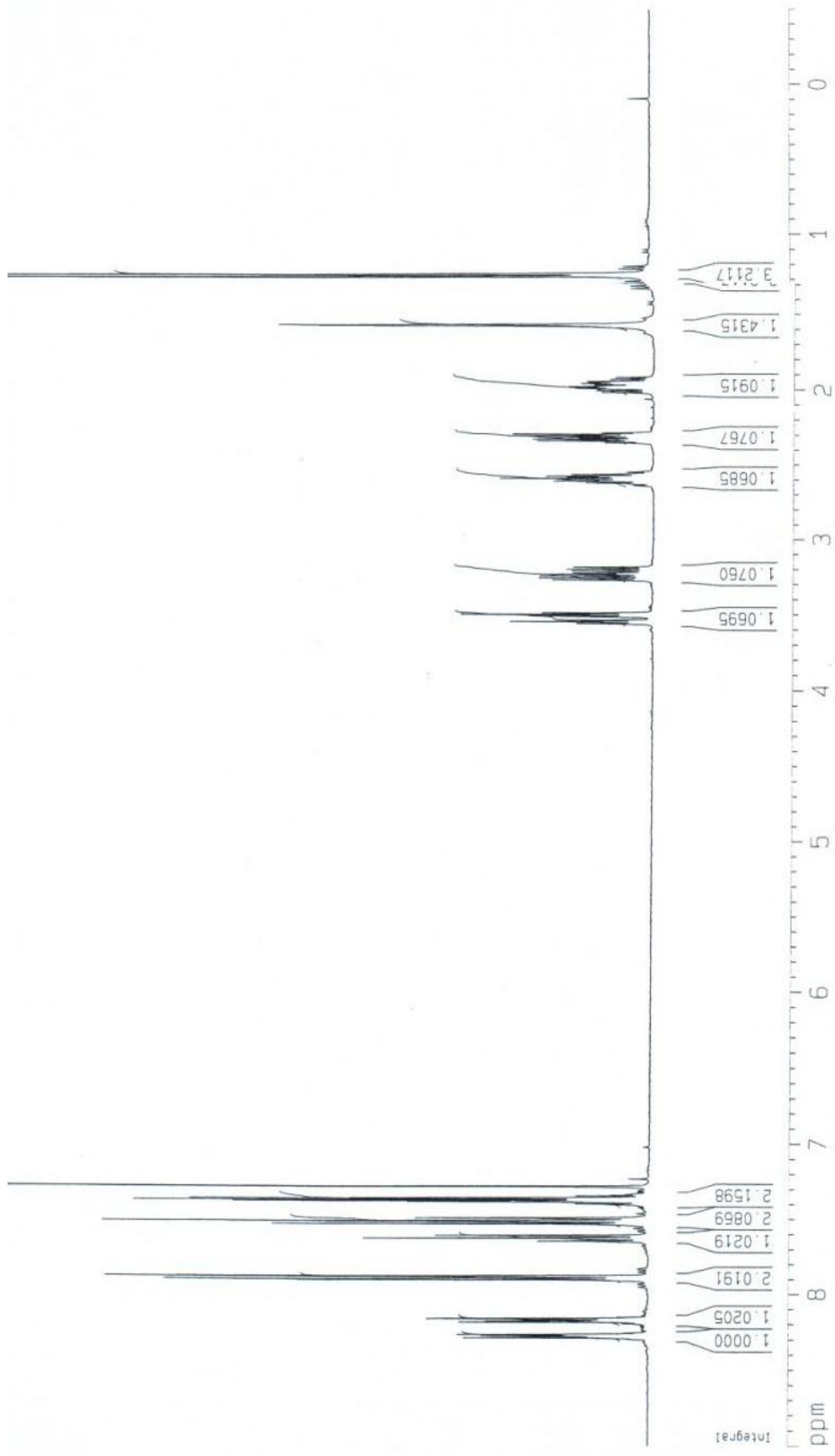
Şekil 4.5 3,9-dimetil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-4-on (75a) bileşiğinin IR spektrumu



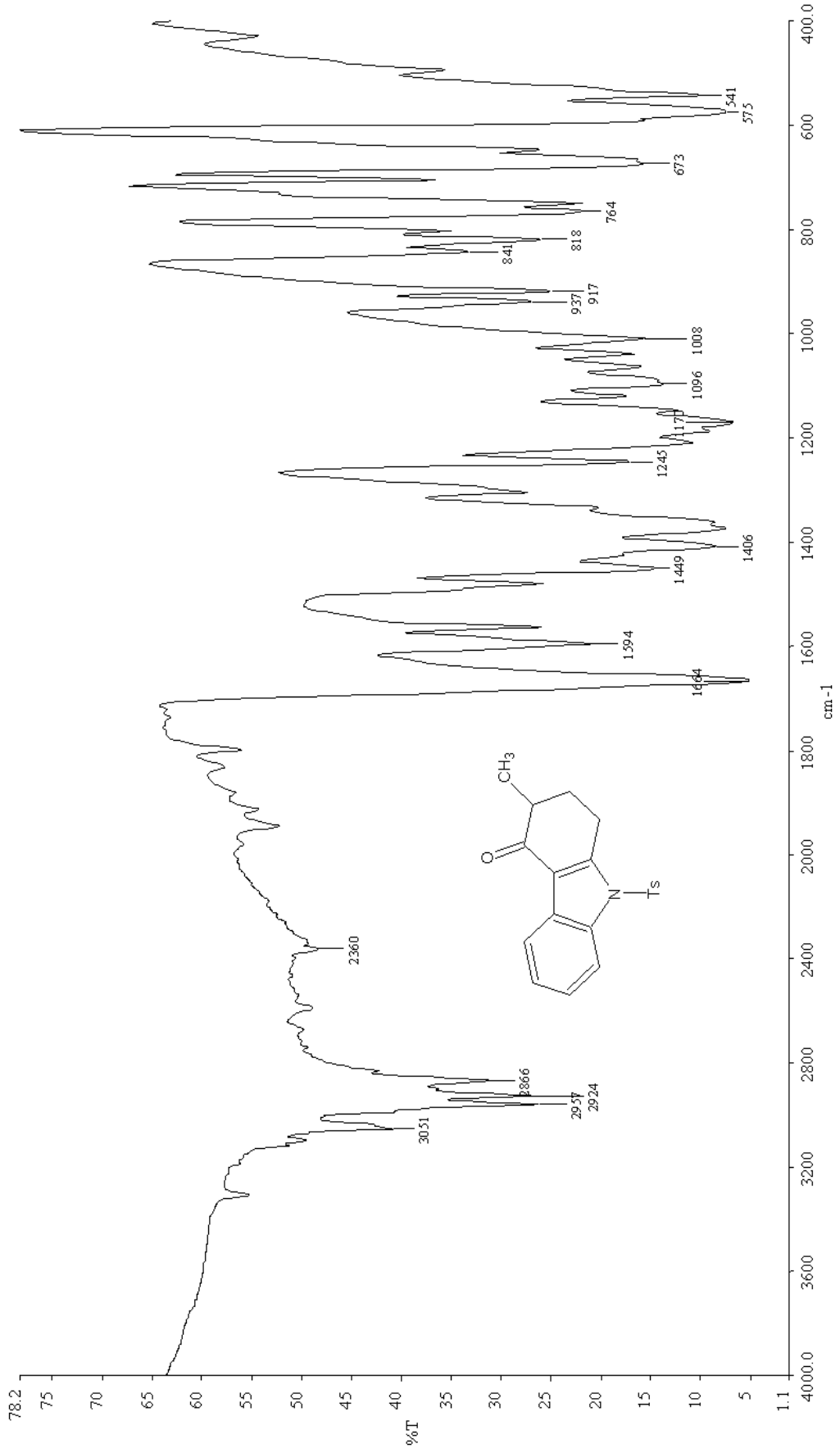
Şekil 4.6 3,9-dimetil-1,2,3,4-tetrahidrokabazol-4-on (75a) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



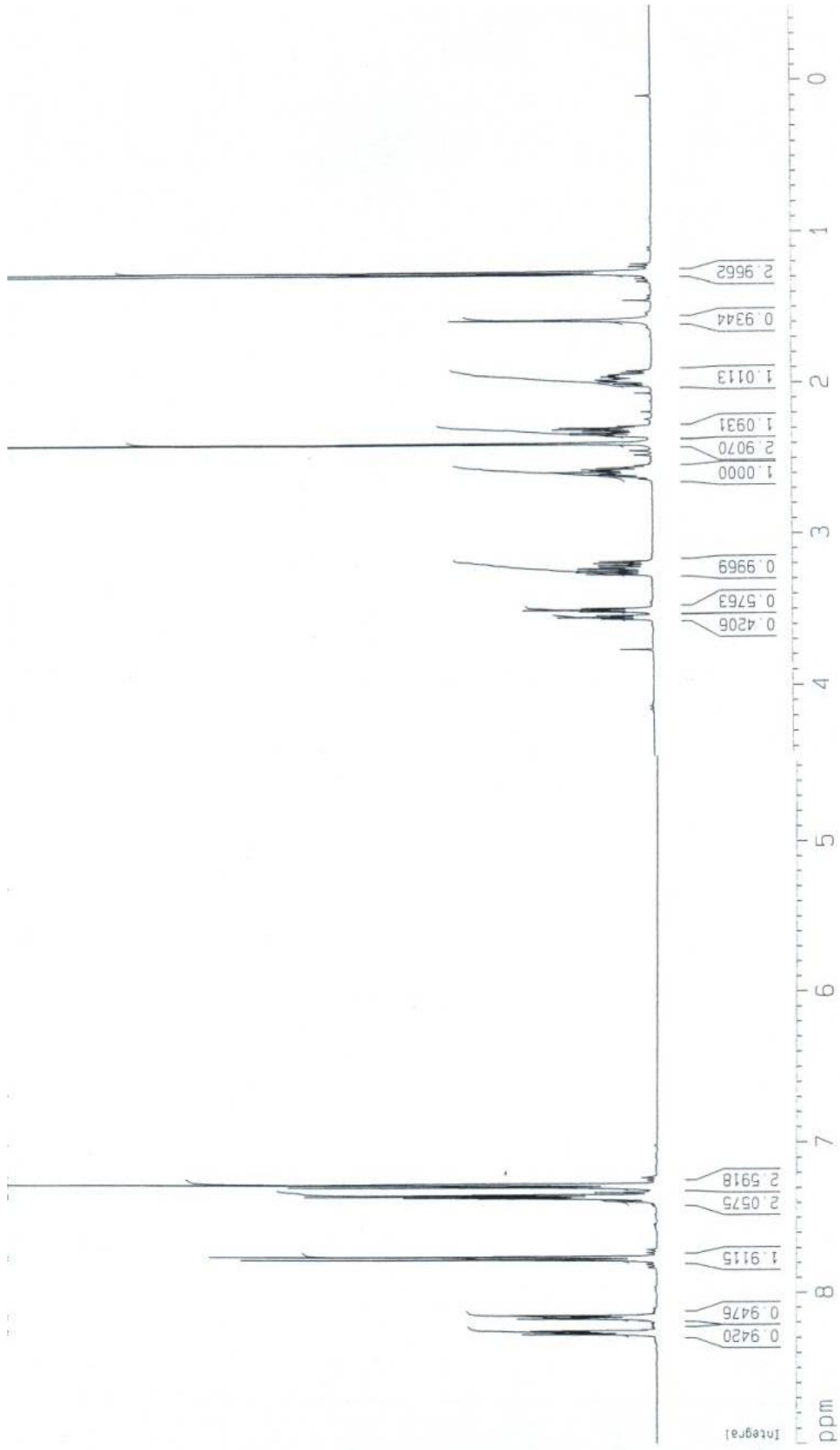
Şekil 4.7 3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9-benzen sülfonil karbazol-4-on (75b) bileşiğinin IR spektrumu



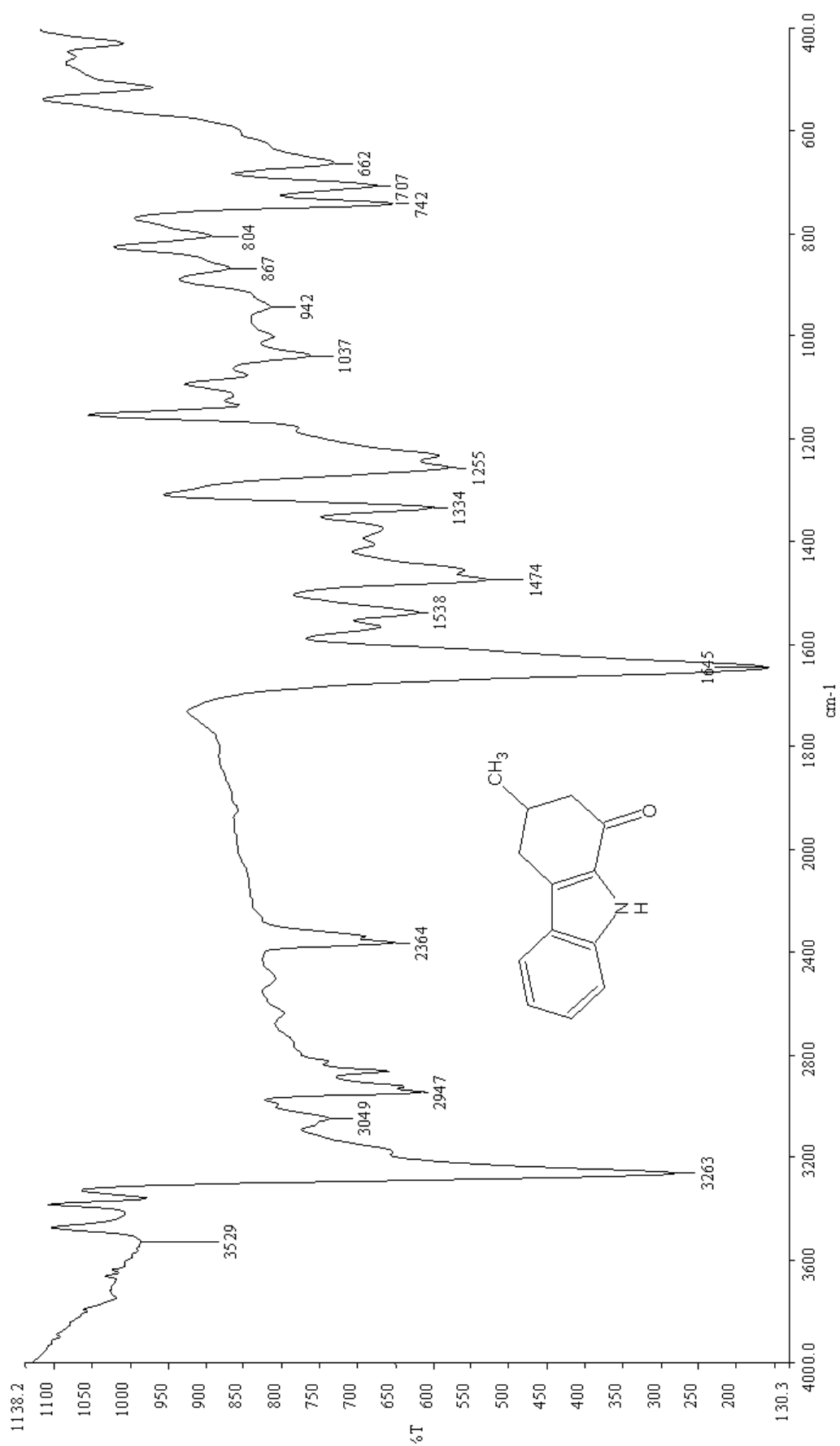
Şekil 4.8 3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9-benzenüstülfonil karbazol-4-on (75b) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



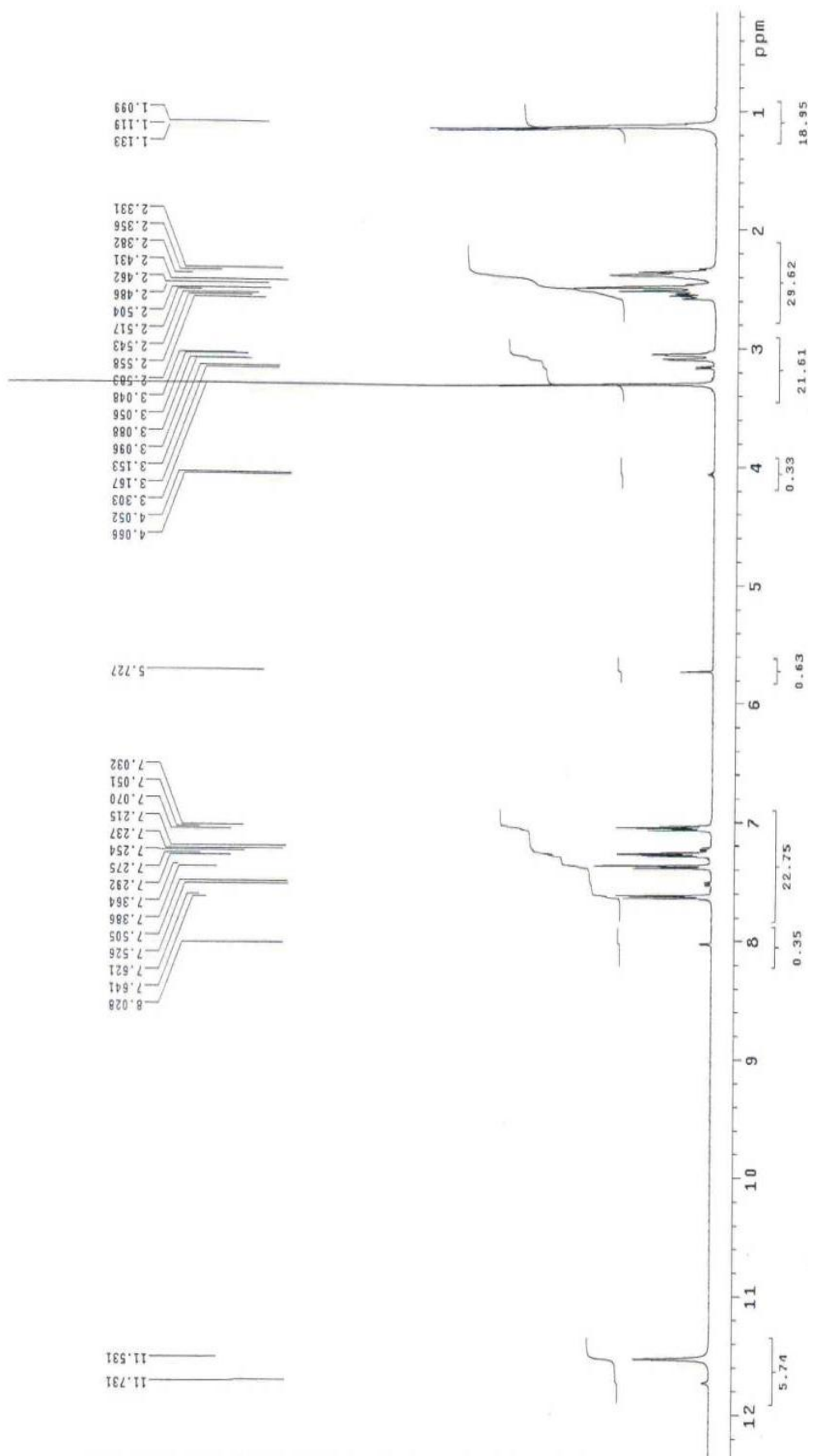
Şekil 4.9 3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9-p-toluen sülfonil karbazol-4-on (75c) bileşiğinin IR spektrumu



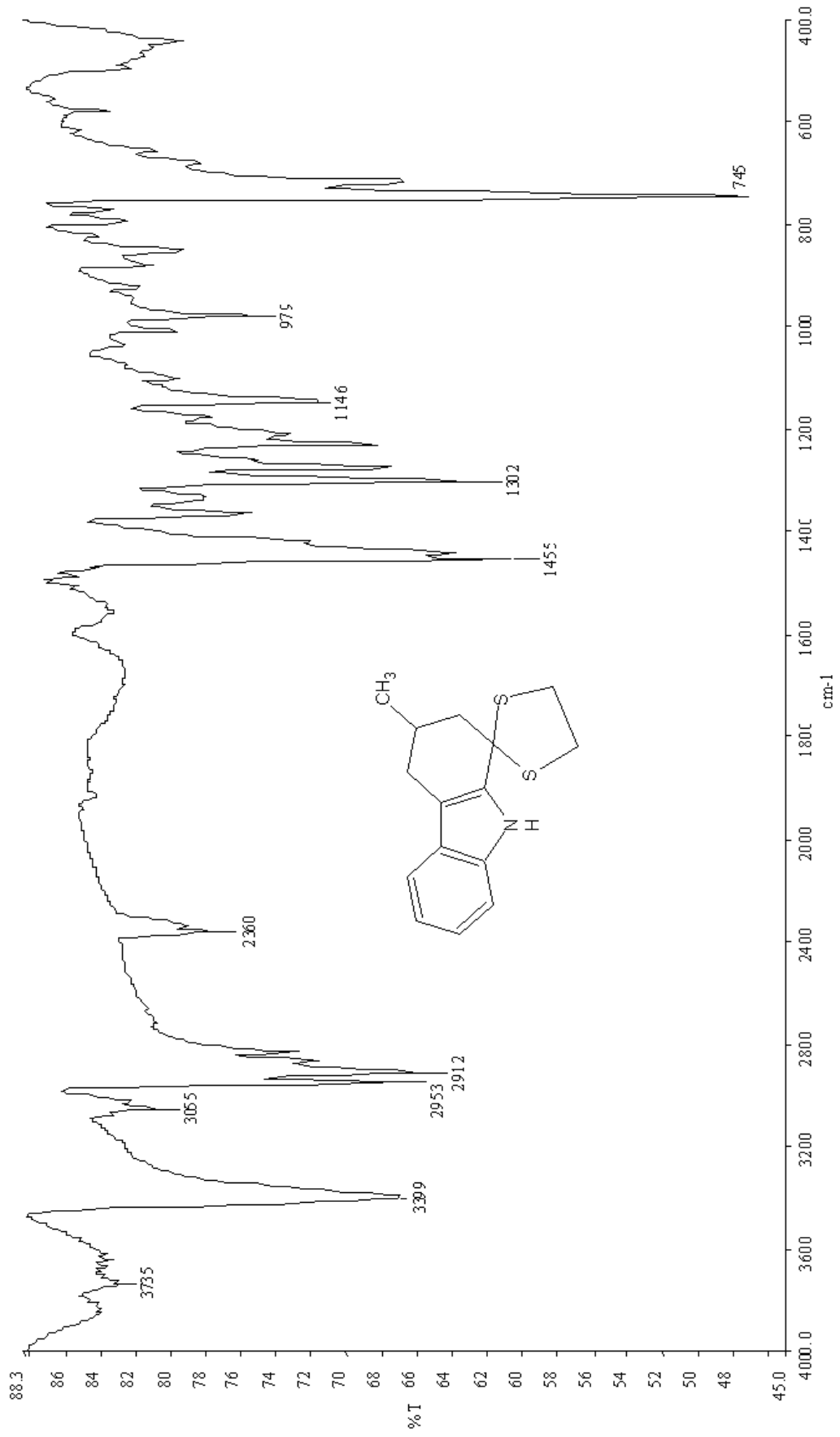
Şekil 4.10 3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9-p-toluen sülfonil karbazol-4-on (75c) bileşiminin ¹H-NMR spektrumu



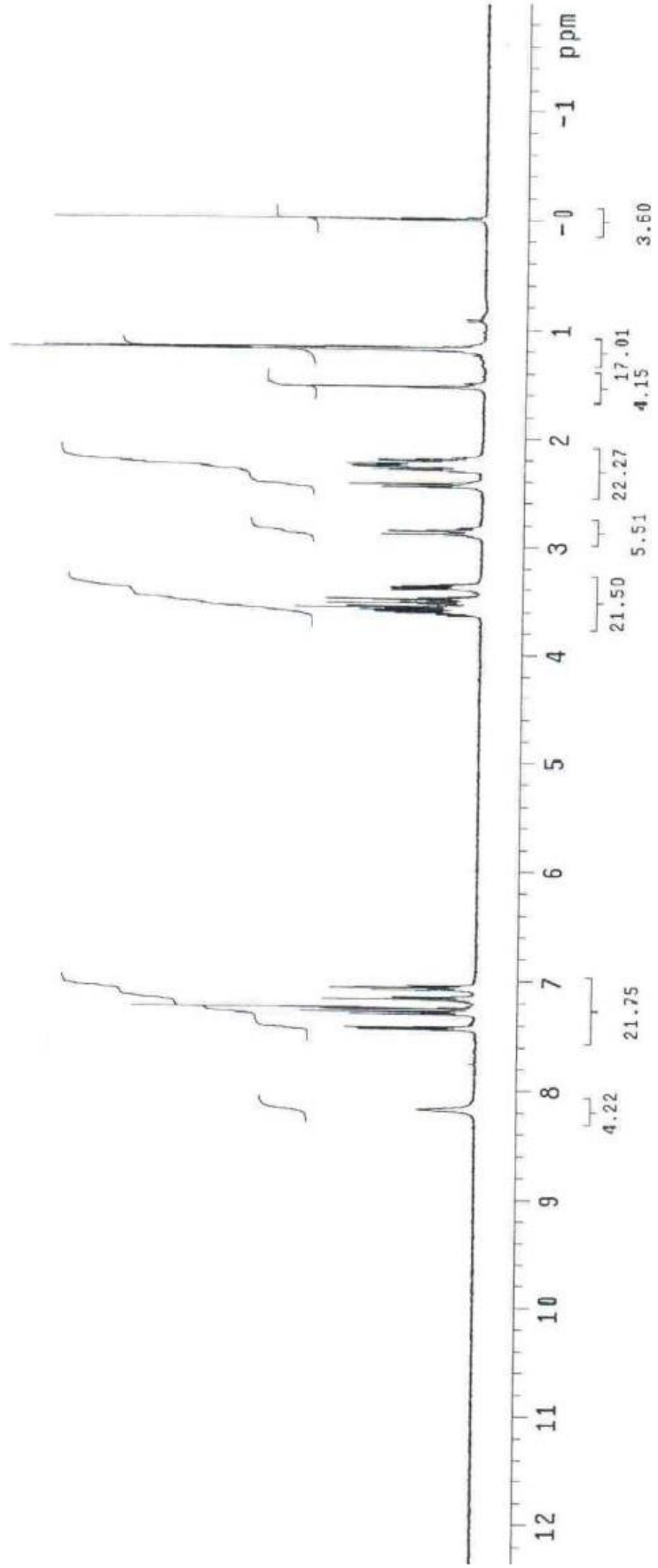
Sekil 4.11 3-metil - 1.2.3.4 -tetrahidro -9H-karbazol-1-on (80) bilesiğinin IR spektrumu



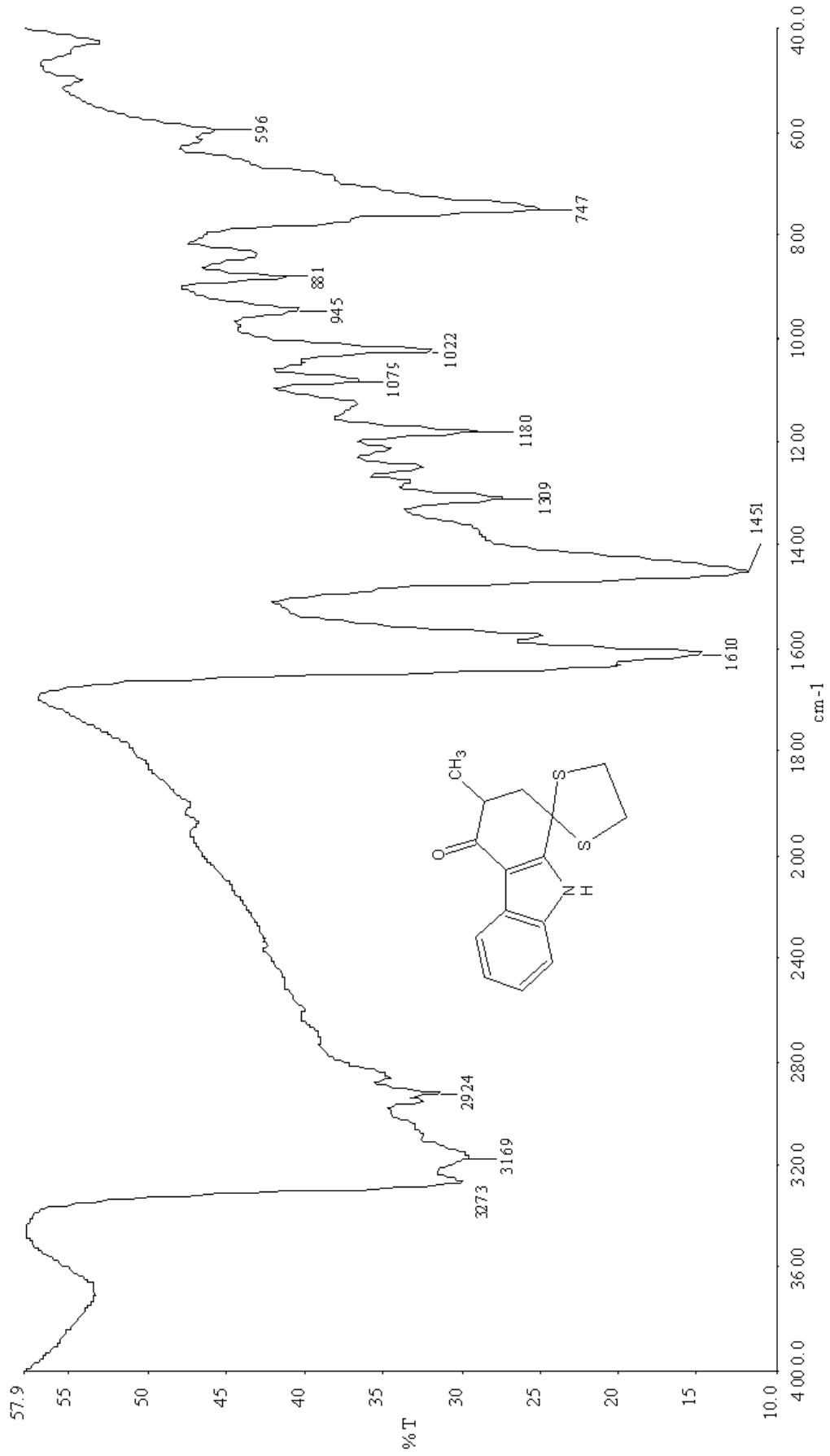
Şekil 4.12 3-metil - 1,2,3,4 -tetrahidro -9H-karbazol-1-on (80) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



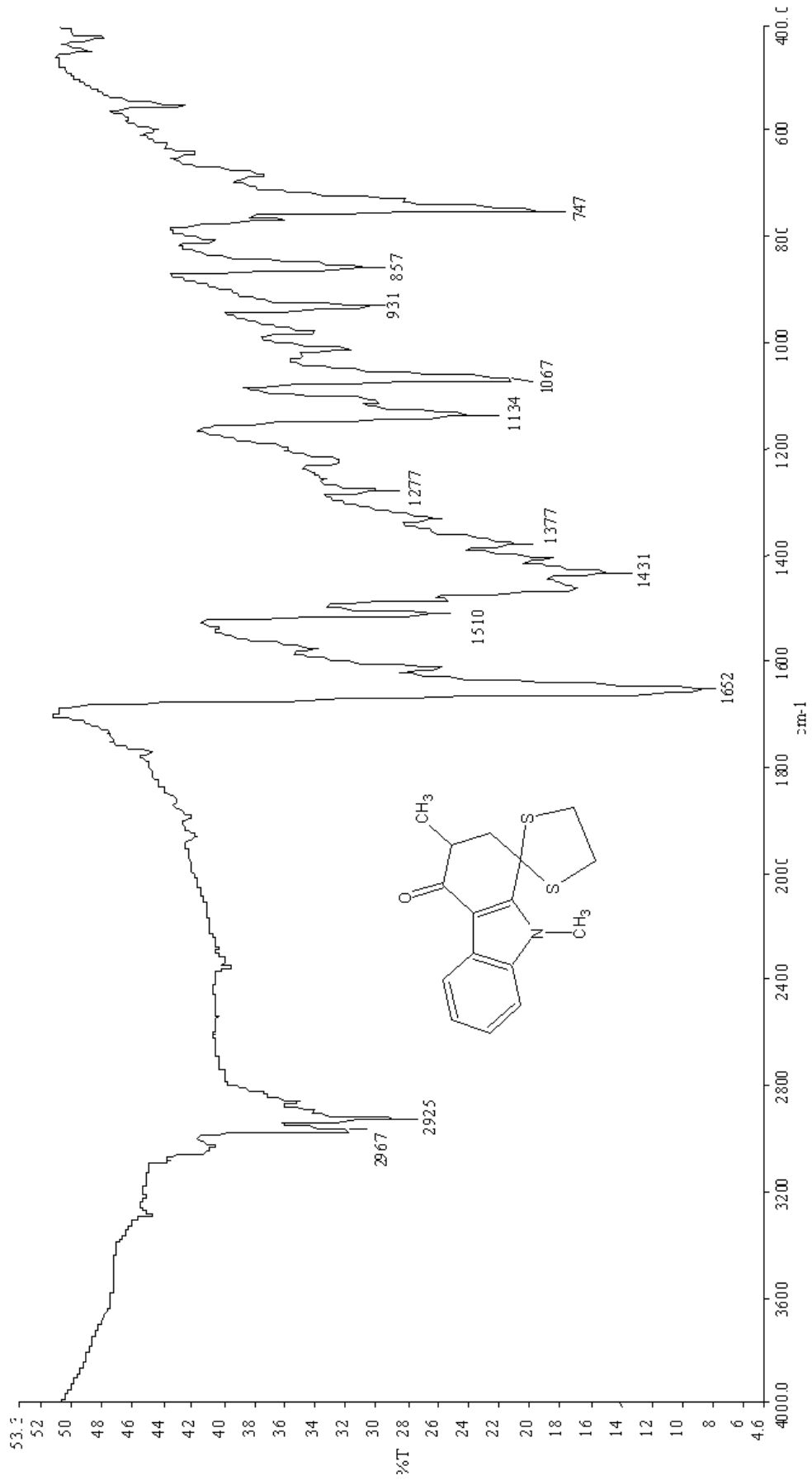
Şekil 4.13 3 - metil - 2,3,4,9 – tetrahidrospiro [1H - karbazol - 1,2' - (1,3) - ditiyolan] (81) bileşiğinin IR spektrumu



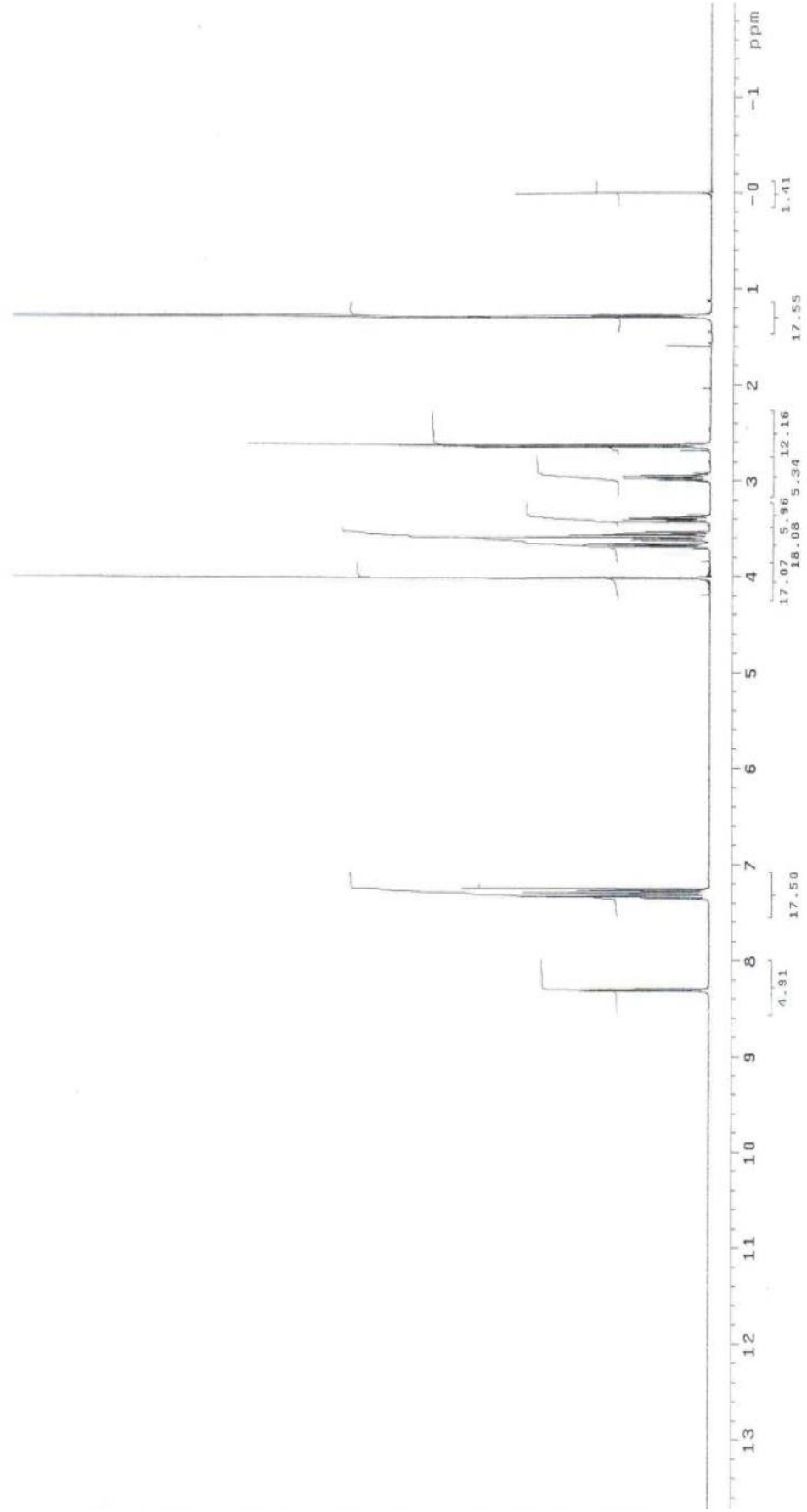
Şekil 4.14 3-metil-2,3,4,9-tetrahidrospiro [1H-karbazol-1,2'-(1,3)-diüyolan] (81) bileşiminin ¹H-NMR spektrumu



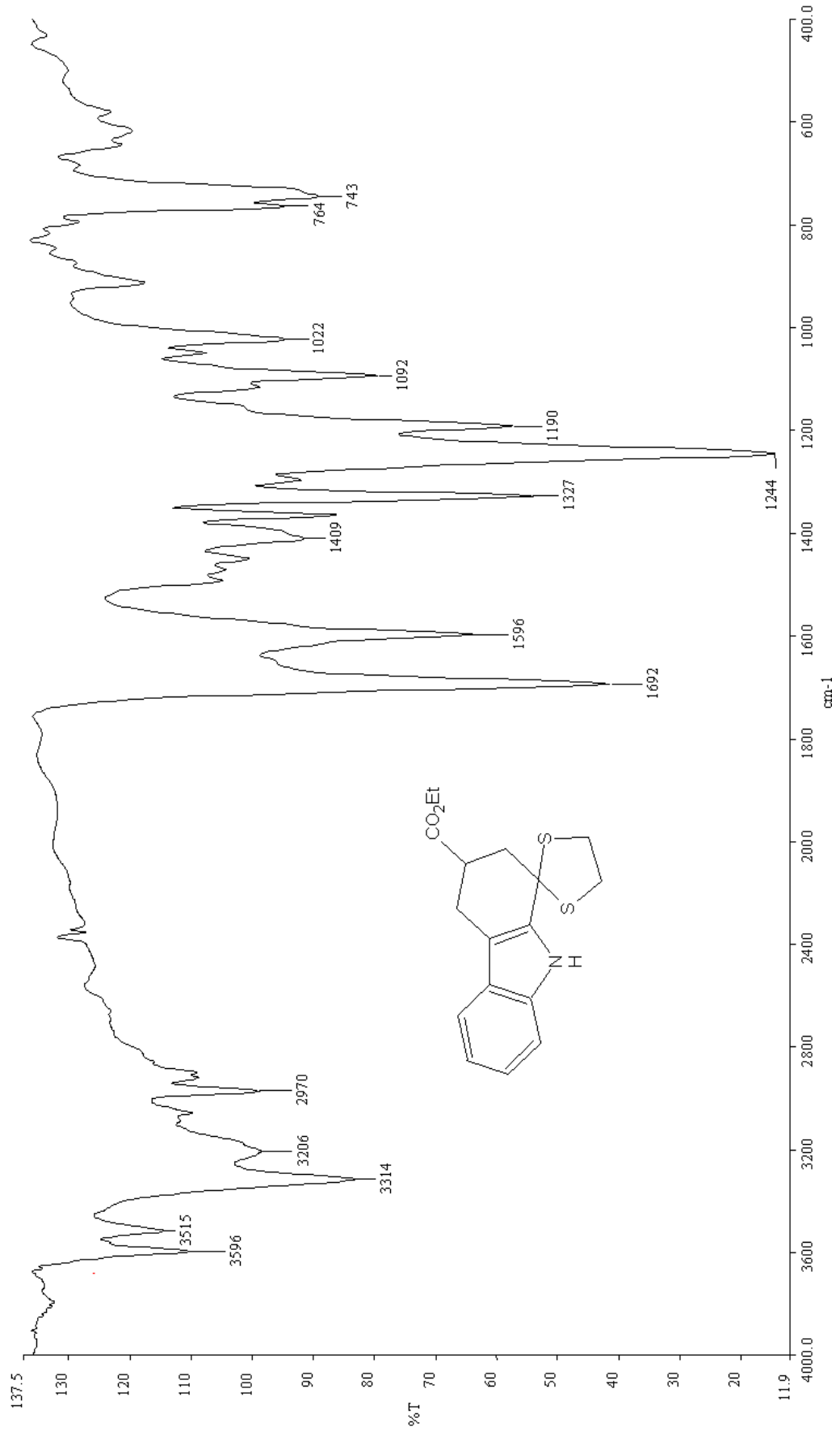
Şekil 4.15 3-metil - 2,3-dihidrospiro [1H-karbazol-1,2'-(1,3)-ditiyolan]-4(9H)-on (82) bileşiğinin IR spektrumu



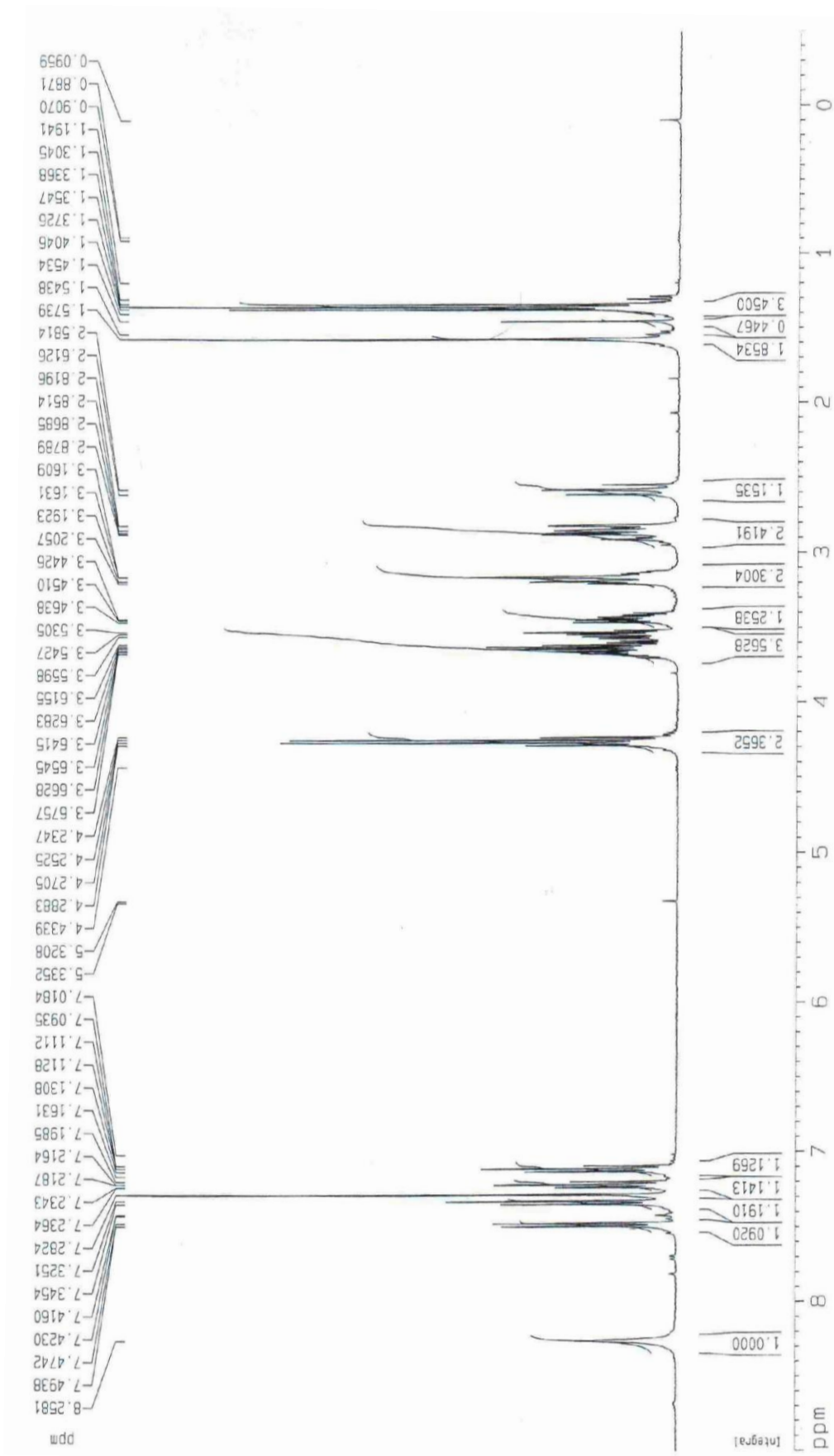
Şekil 4.17 3,9- dimetil - 2,3 - dihidrospiro [1*H*-karbazol - 1,2' - (1,3) - ditiyolan] - 4 - on (83) bileşiğinin IR spektrumu



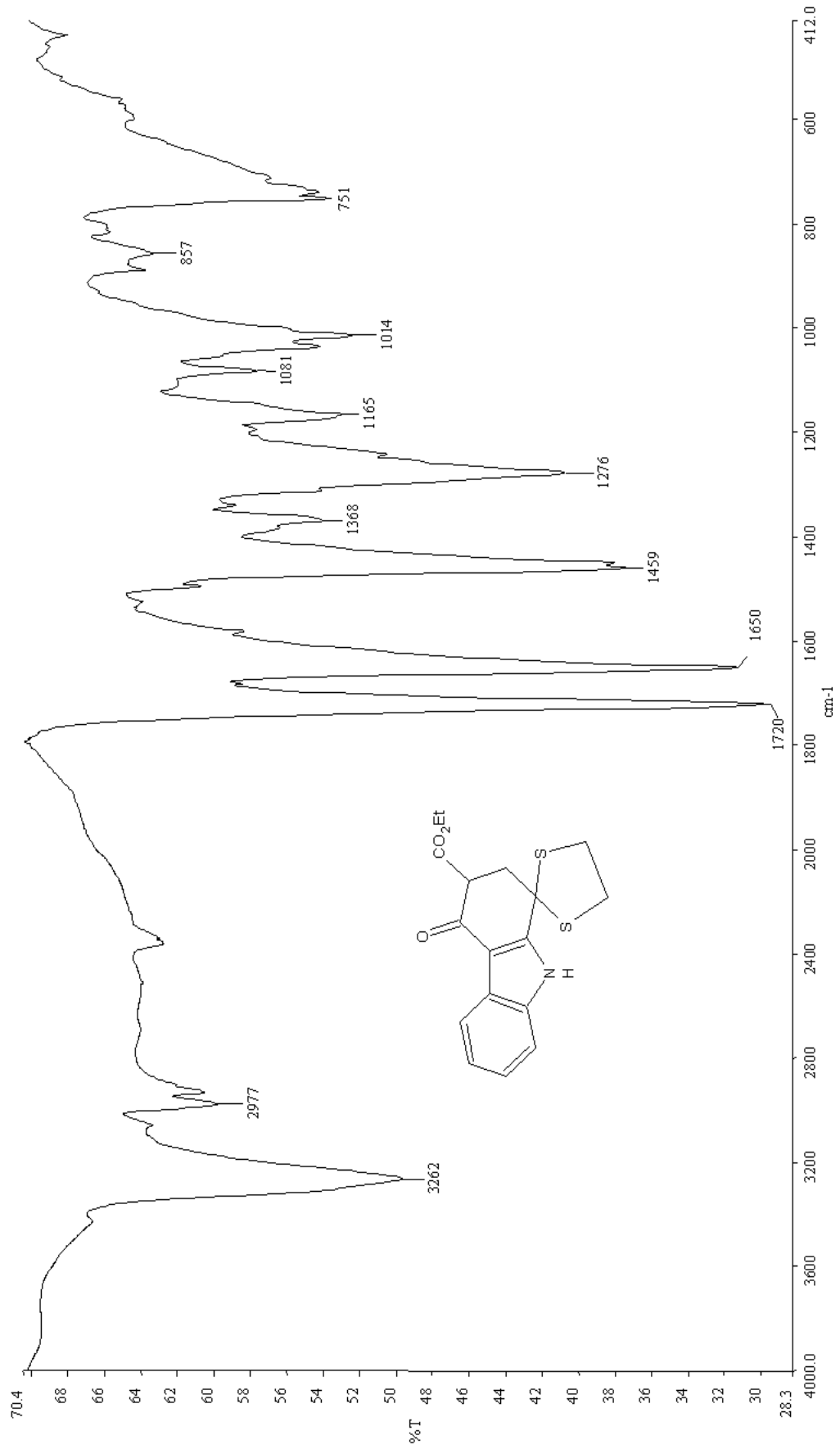
Şekil 4.18 3,9-dimetil - 2,3 - dihidrospiro [1H-karbazol - 1,2' - (1,3) - dityolan] - 4 - on (83) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



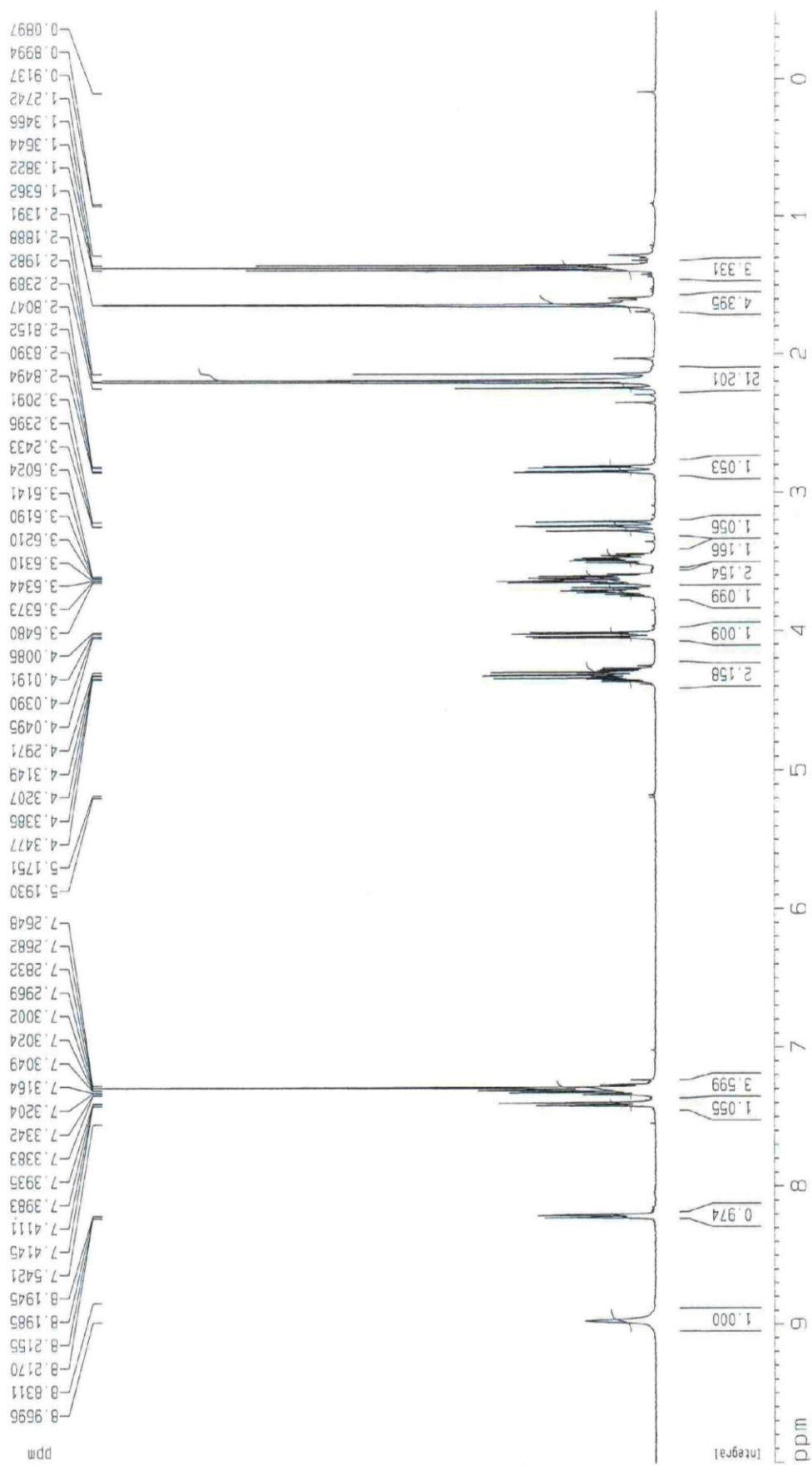
Şekil 4.19 Etil - 2,3,4,9-tetrahydro spiro [1H - karbazol - 1,2' - (1,3) - ditiyolan] - 3 - karboxilat (90) bileşiğinin IR spektrumu



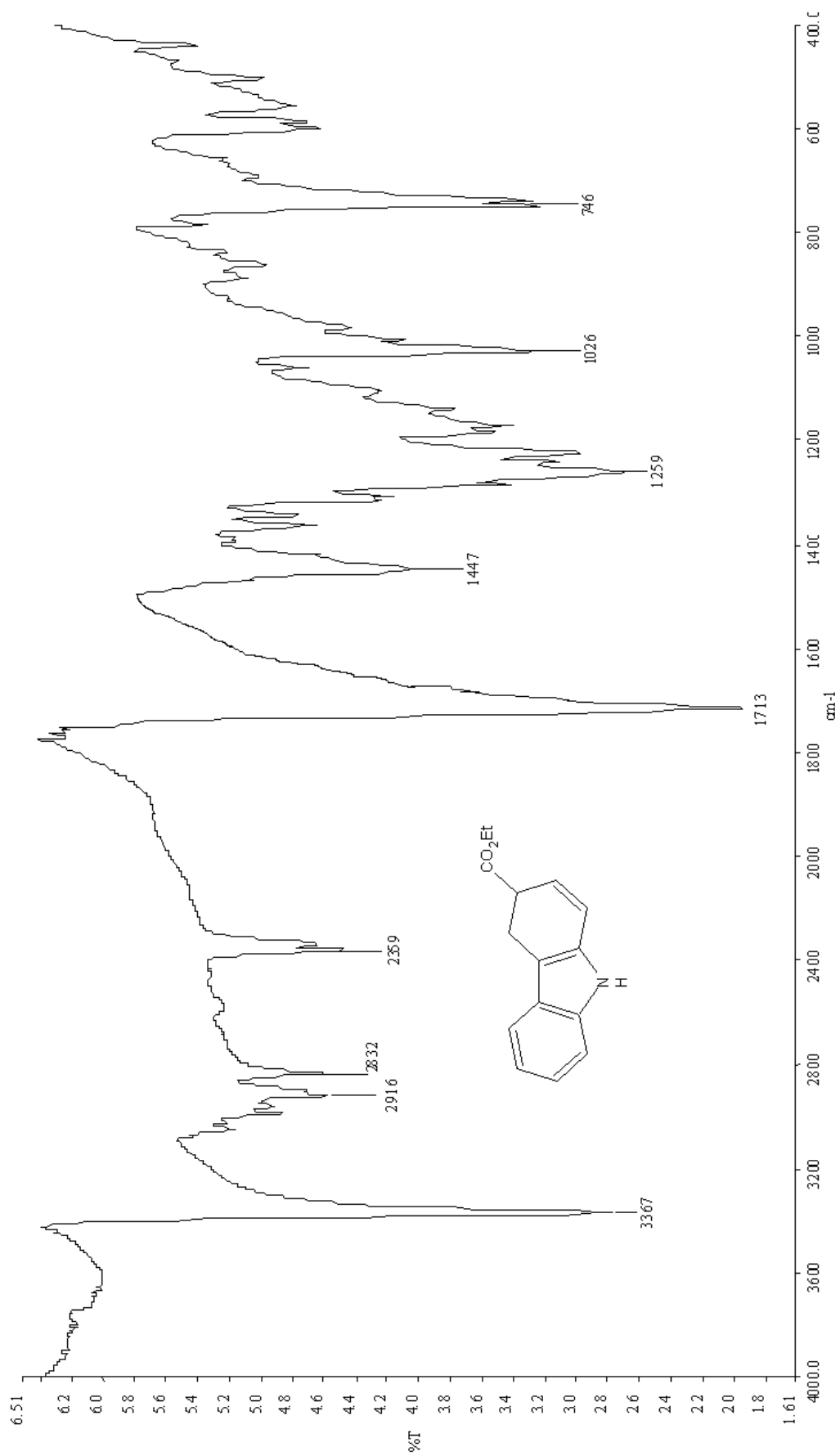
Şekil 4.20 Etil - 2,3,4,9-tetrahidro spiro [1H - karbazol - 1,2' - (1,3) - ditiyolan] - 3 - karboksilat (90) bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



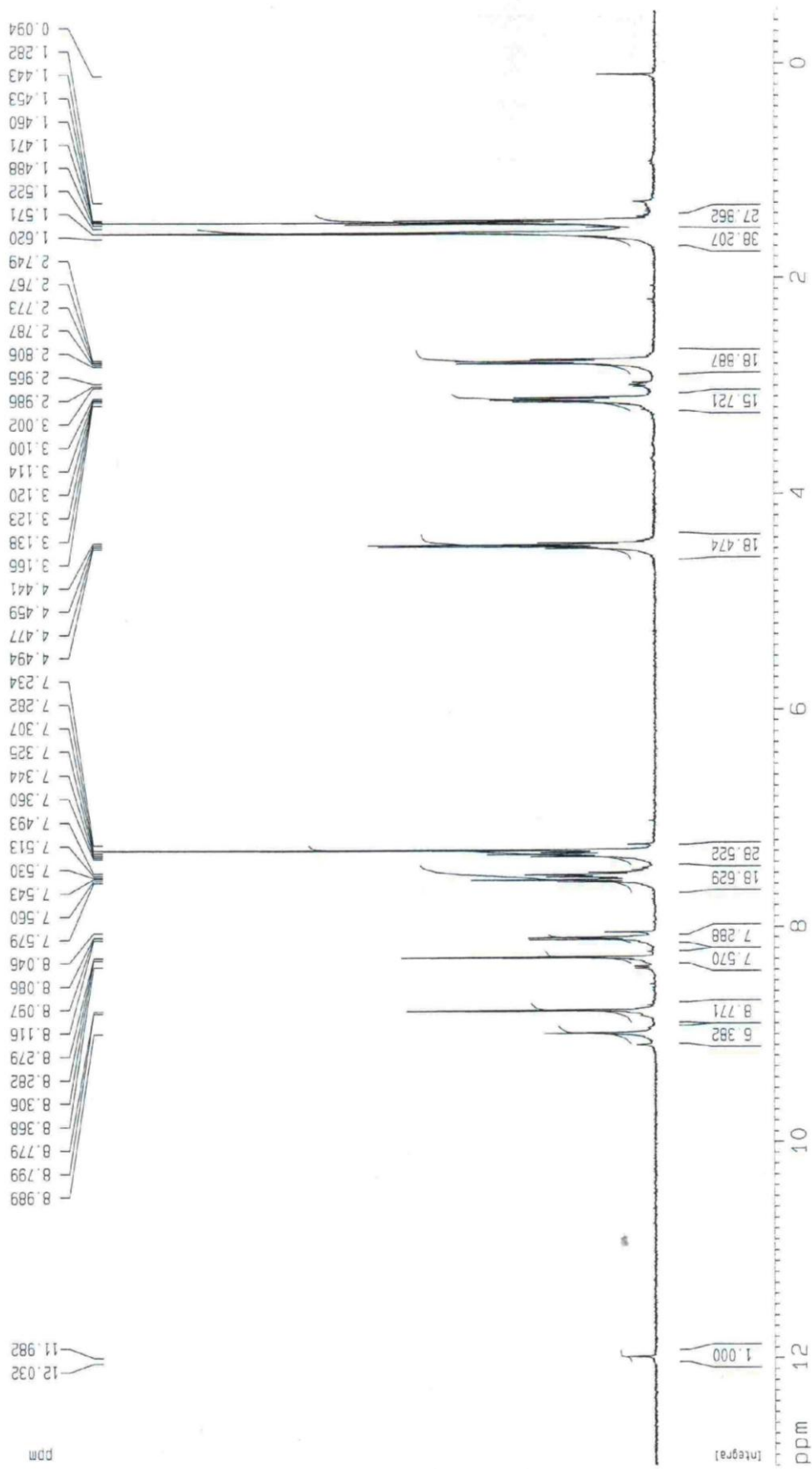
Şekil 4.21 Etil-4-okso-2,3 - dihidrospiro [1H – karbazol - 1,2' - (1,3) - ditiyolan]-3- karboksilat (91a) bileşiğinin IR spektrumu



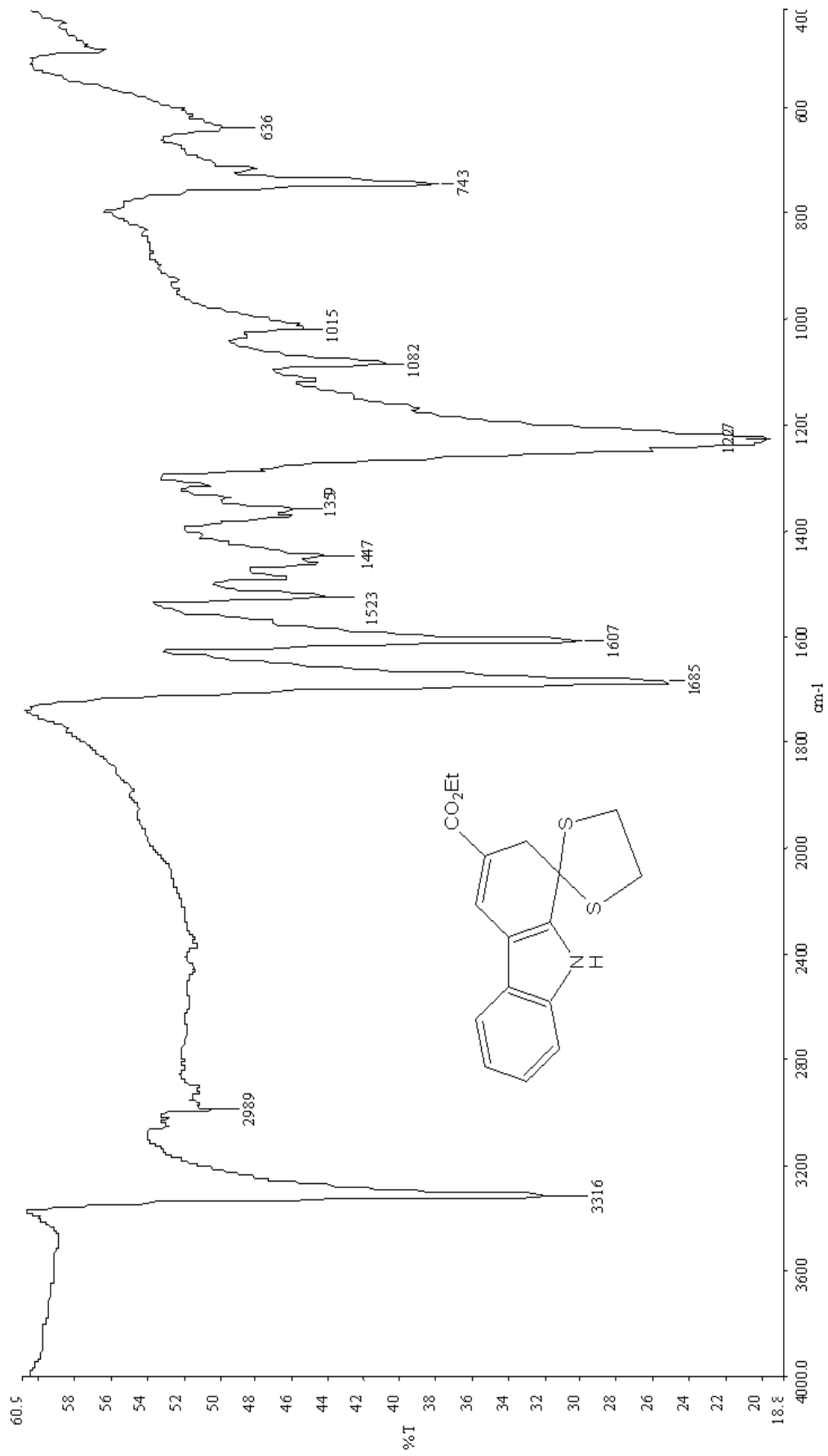
Şekil 4.22 Etil-4-okso-2,3 - dihidrospiro [1H - karbazol - 1,2' - (1,3) - ditiyolan]-3- karboksilat (91a) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



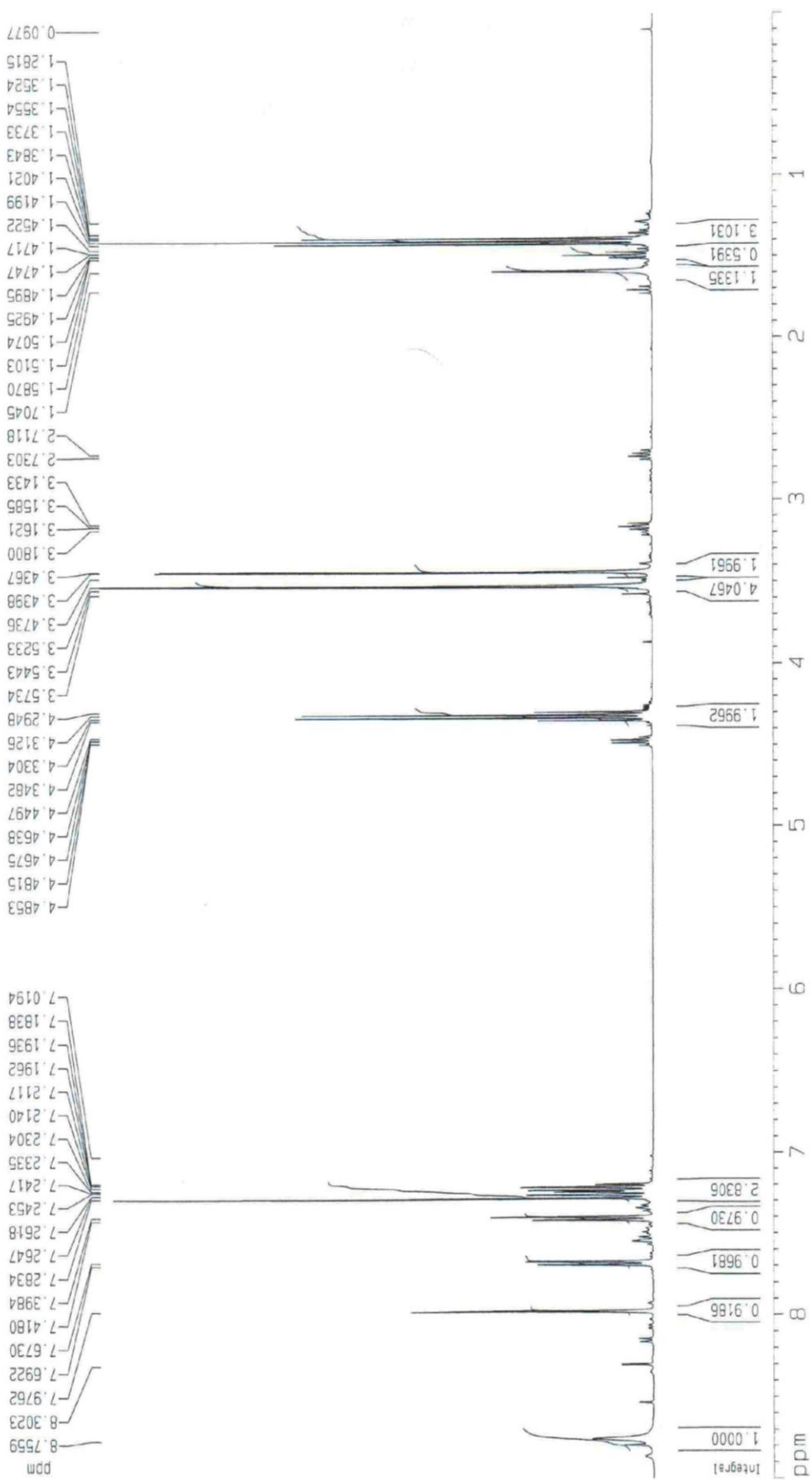
Şekil 4.23 Etil 3,4-dihidrokarbazol-3-karboksilat (91b) bileşiğinin IR spektrumu



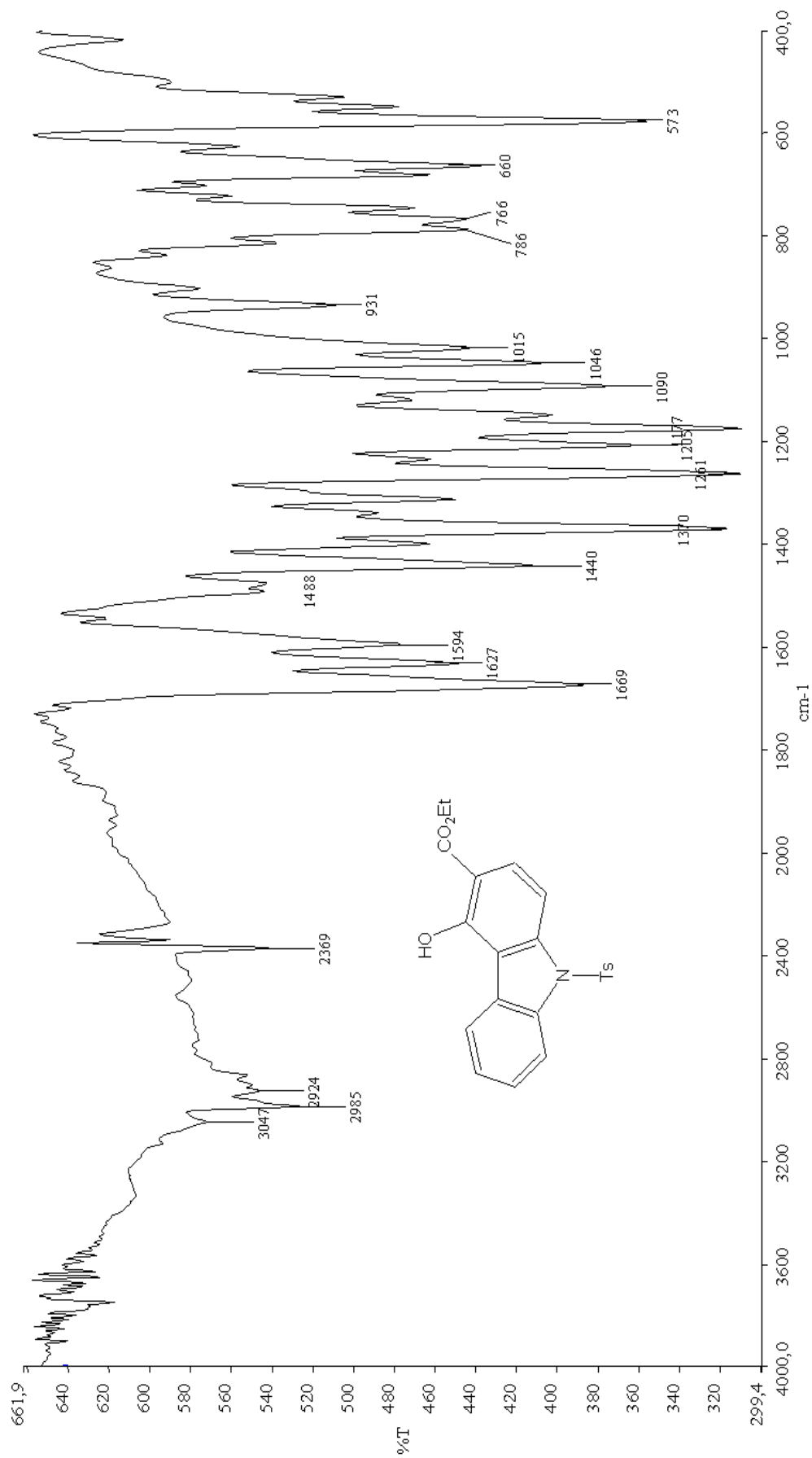
Sekil 4.24 Etül 3,4-dihidrokarbazol-3-karboksilat (91b) bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



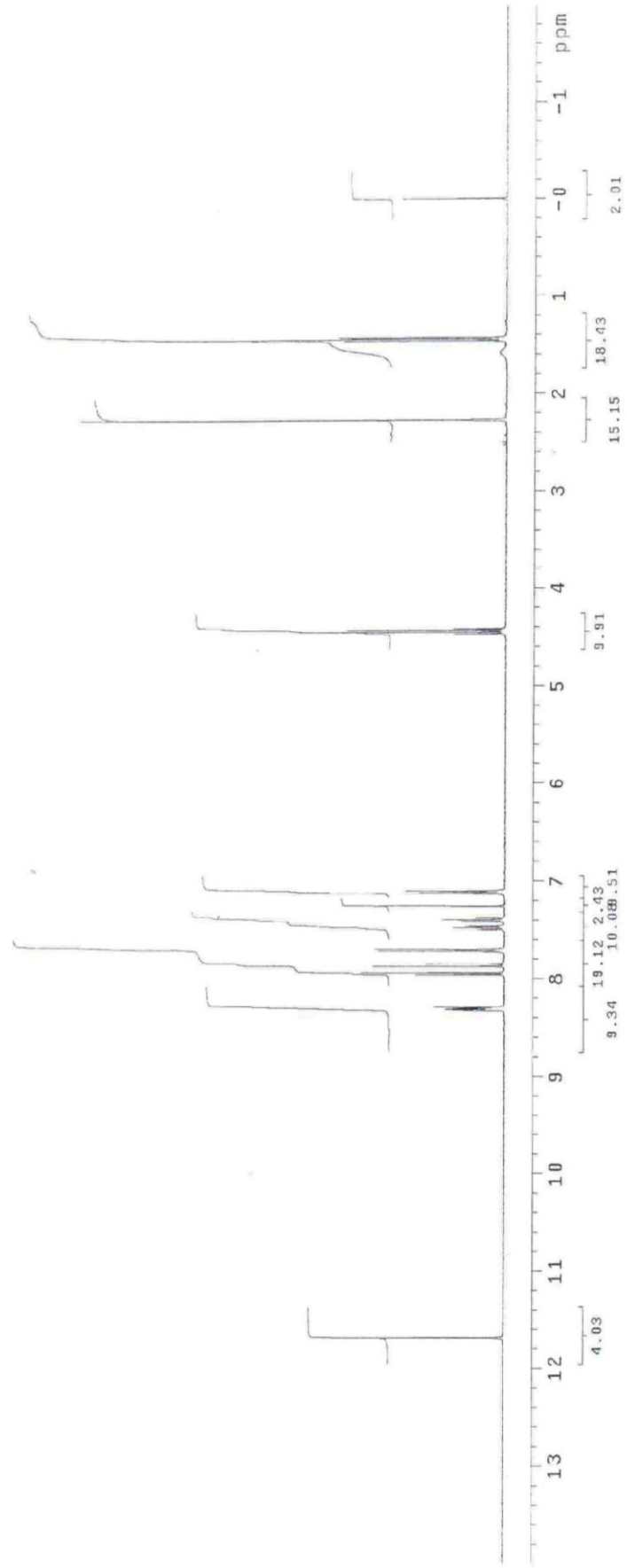
Şekil 4.25 Etül 2,9-dihidrospiro [karbazol-1,2'-(1,3)-ditiyolan]-3-karboxilat (91c) bileşiğinin IR spektrumu



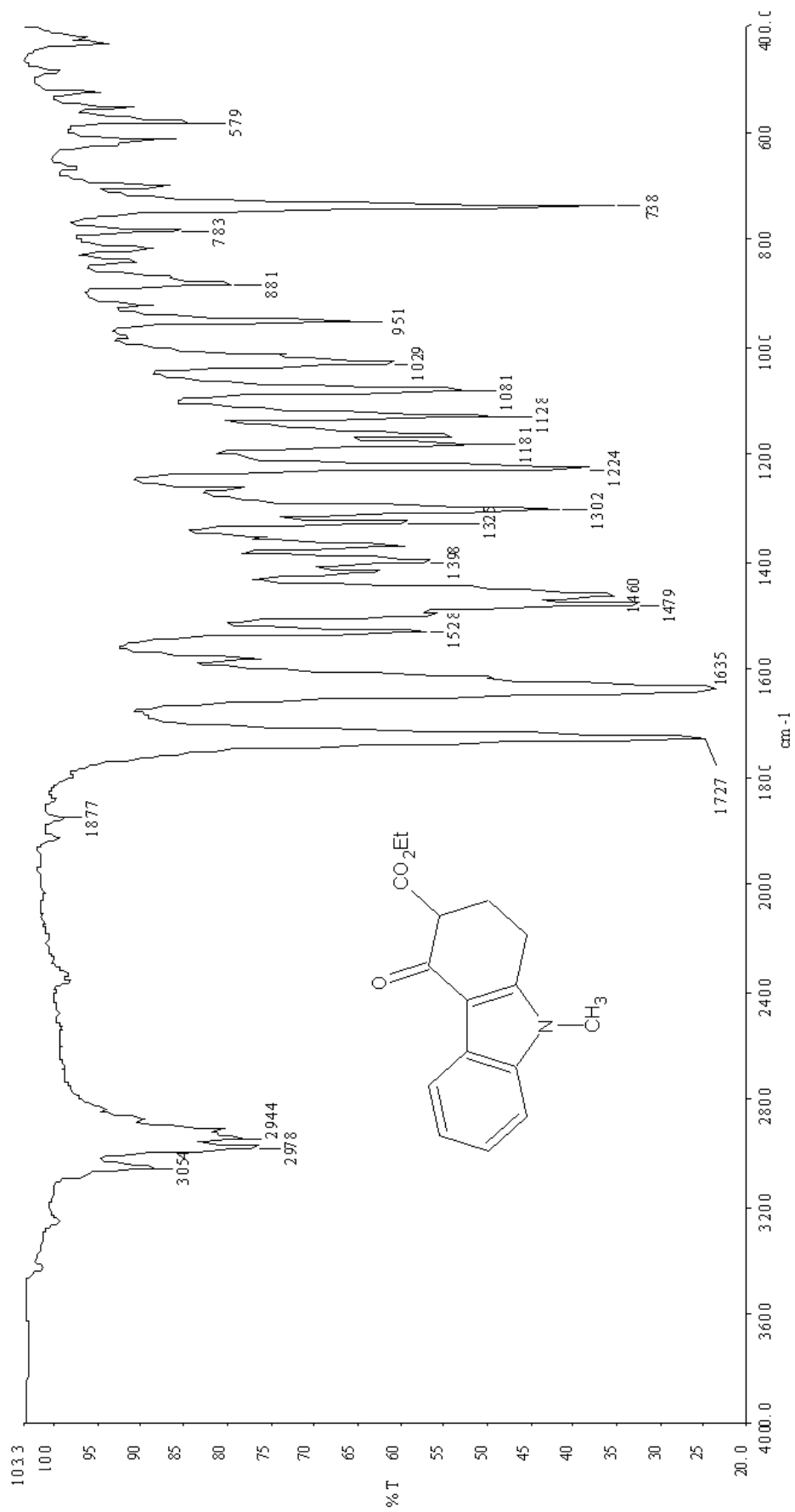
Şekil 4.26 Etil 2,9-dihidrospiro [karbazol-1,2-(1,3)-ditiyolan]-3-karboksilat (91c) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



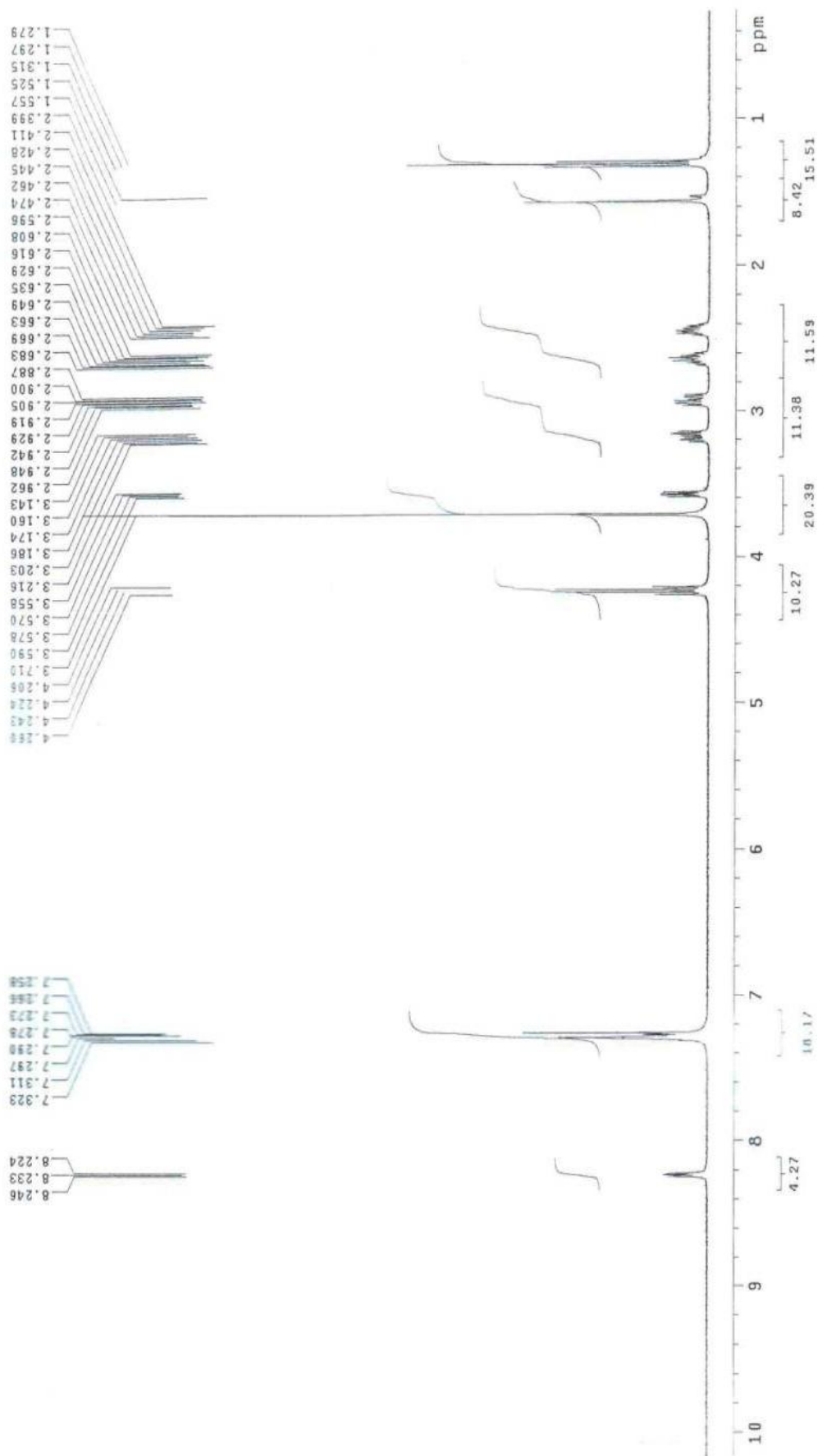
Şekil 4.27 Etil 4-hidroksi-9-tosil-9H-karbazol-3-karboxilat (98) bileşiğinin IR spektrumu



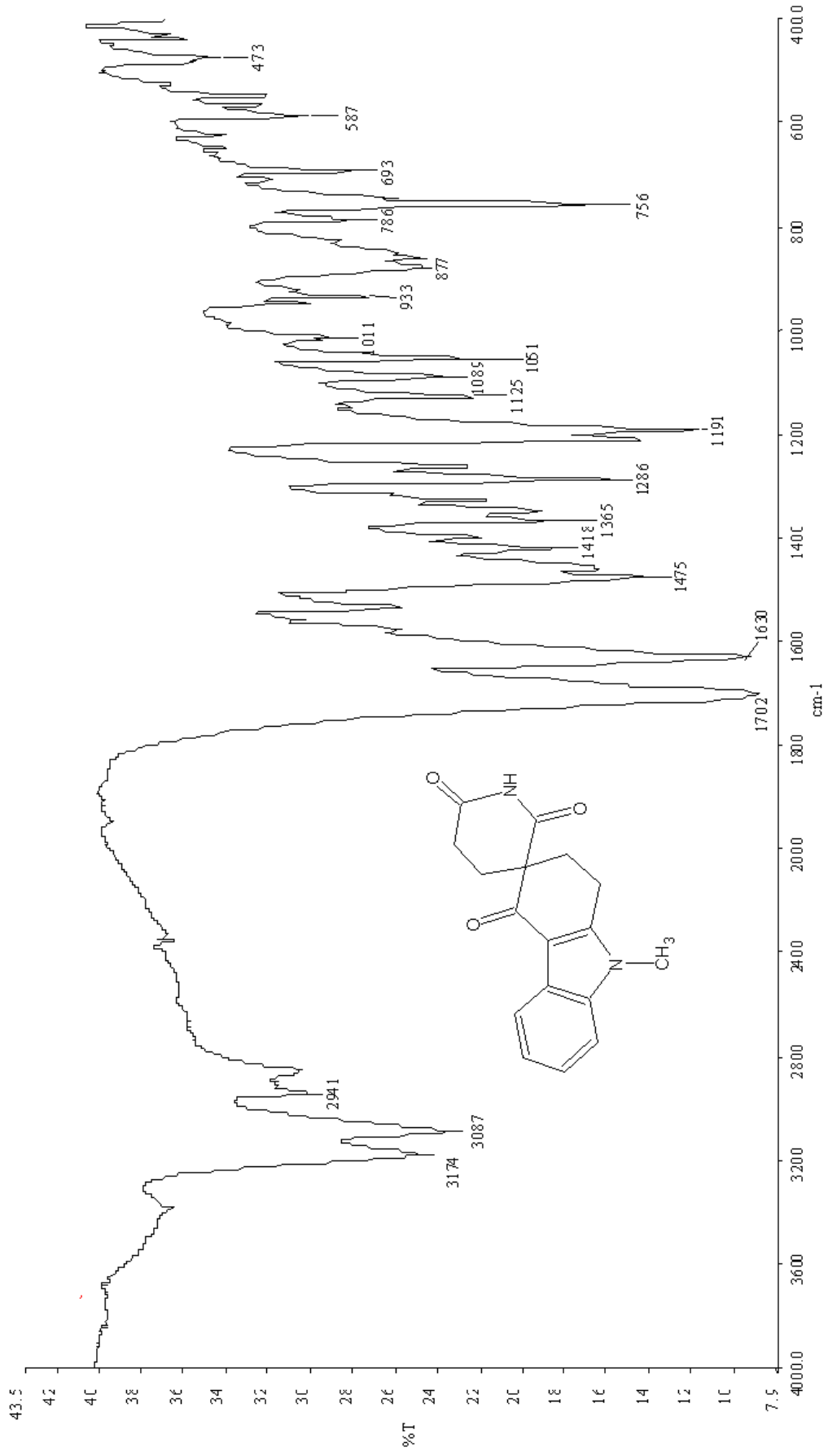
Şekil 4.28 Etil 4-hidroksi-9-tosil-9H-karbazol-3-karboxilat (98) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



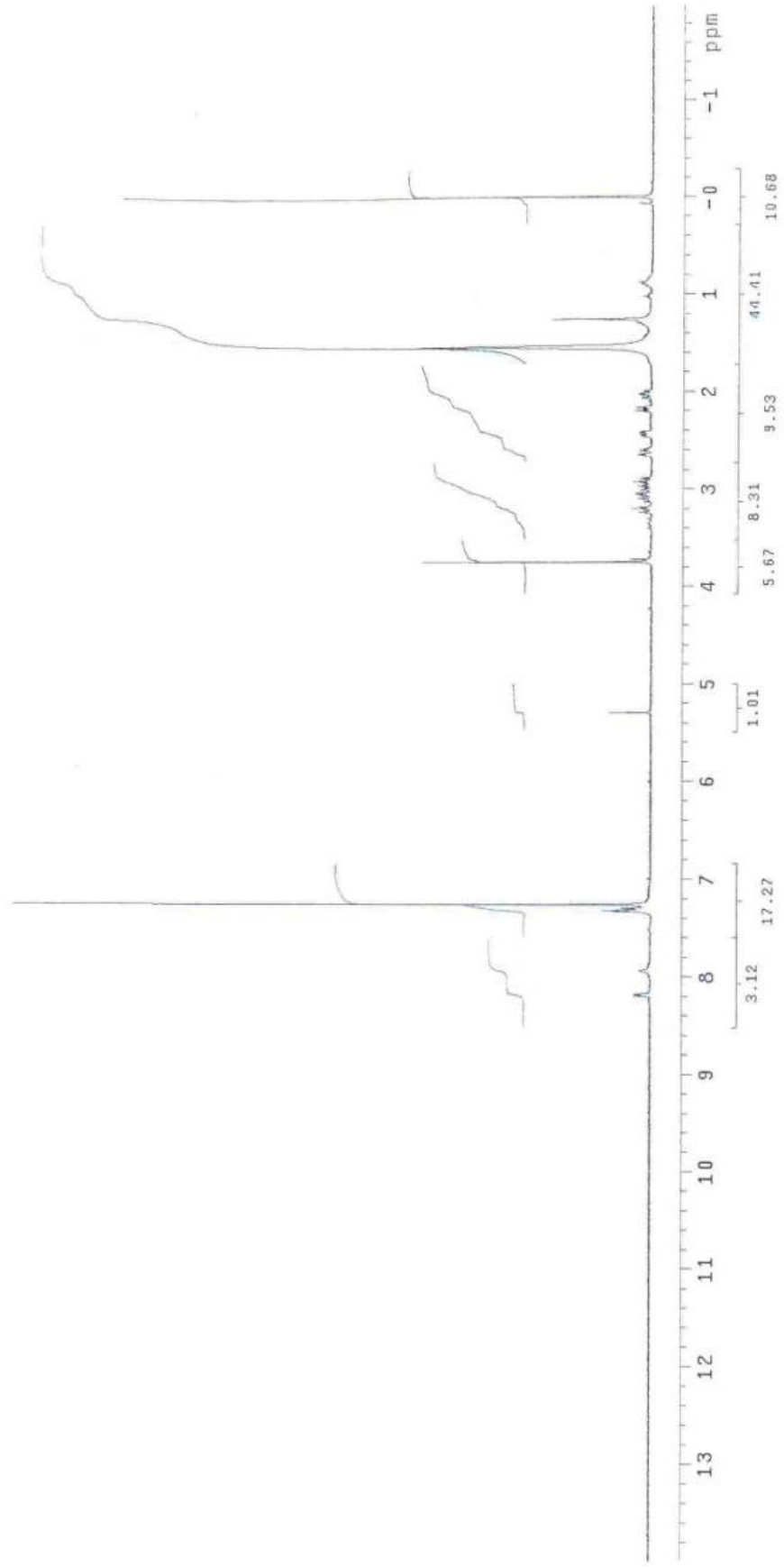
Şekil 4.29 Etil - 4 - okso - 1,2,3,4 - tetrahidro - 9 - metil karbazol - 3 - karboksilat (100a) bileşiğinin IR spektrumu



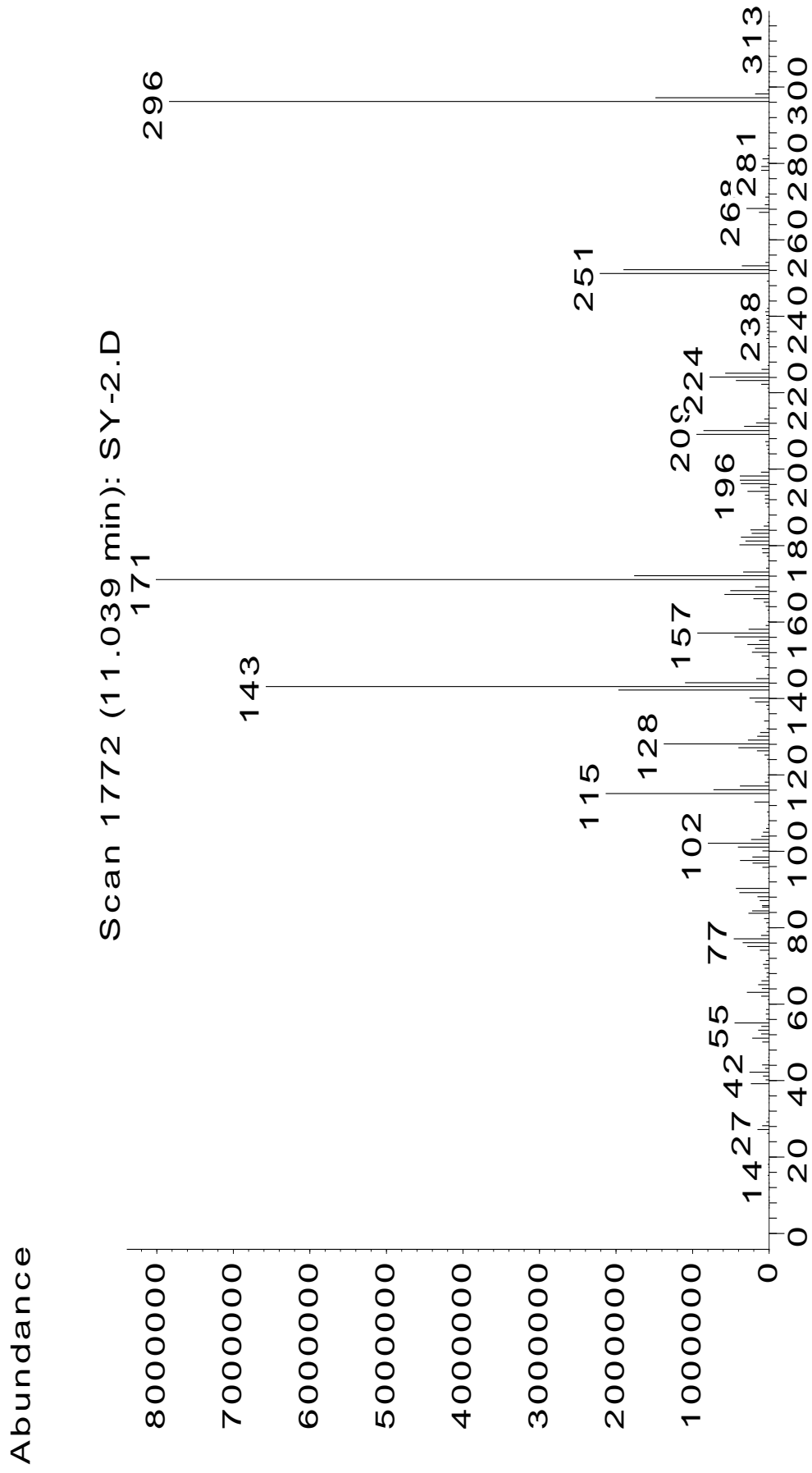
Sekil 4.30 Etil - 4 - okso - 1,2,3,4 - tetrahidro - 9 - metil karbazol - 3 - karboxilat (100a) bileşiminin ¹H-NMR spektrumu



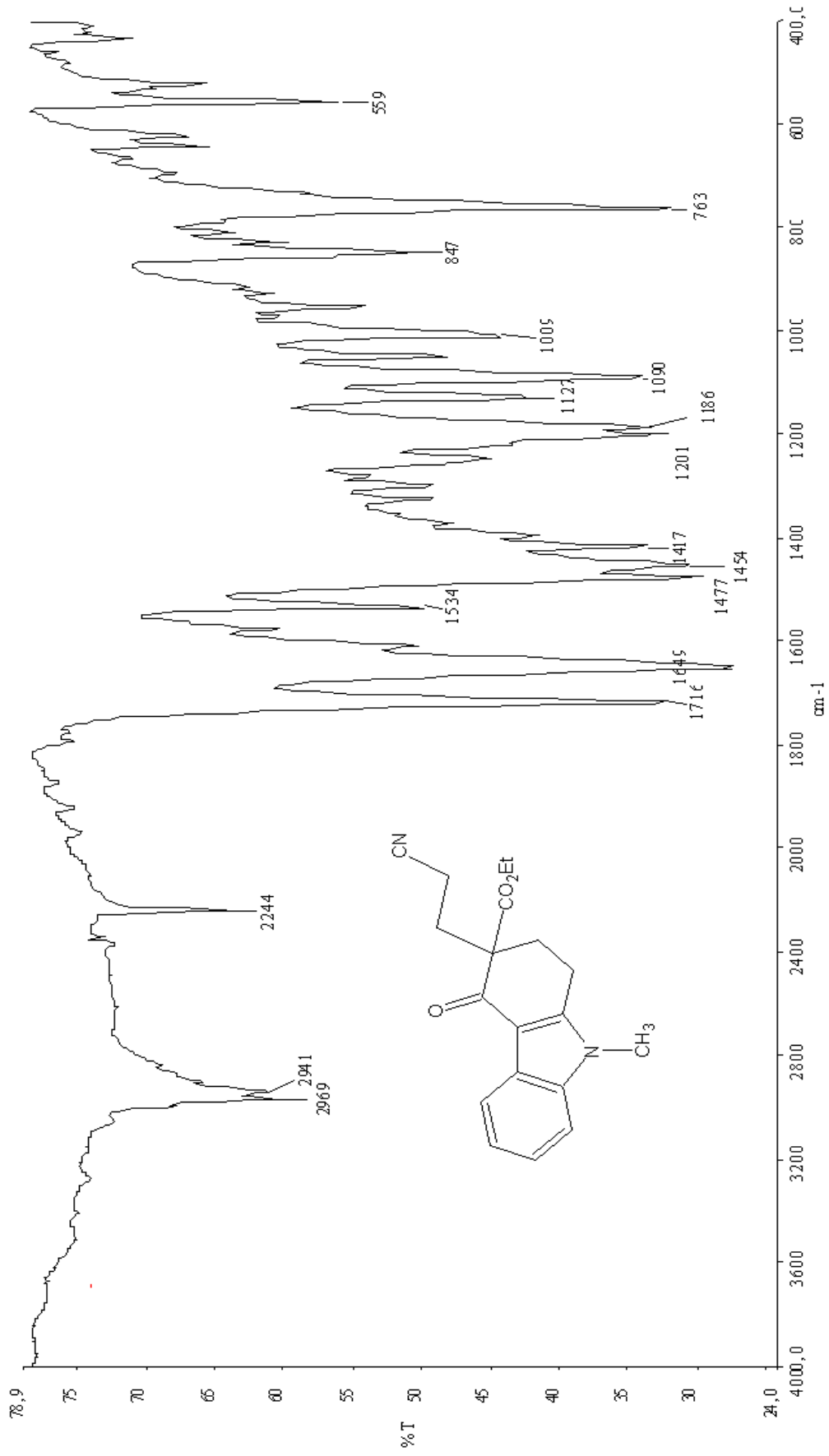
Şekil 4.31 [9-metil-1,2-dihidrospiro [karbazol-3,4'-piperidin] -2',3,6'(1H)-trion] (101) bileşiğinin IR spektrumu



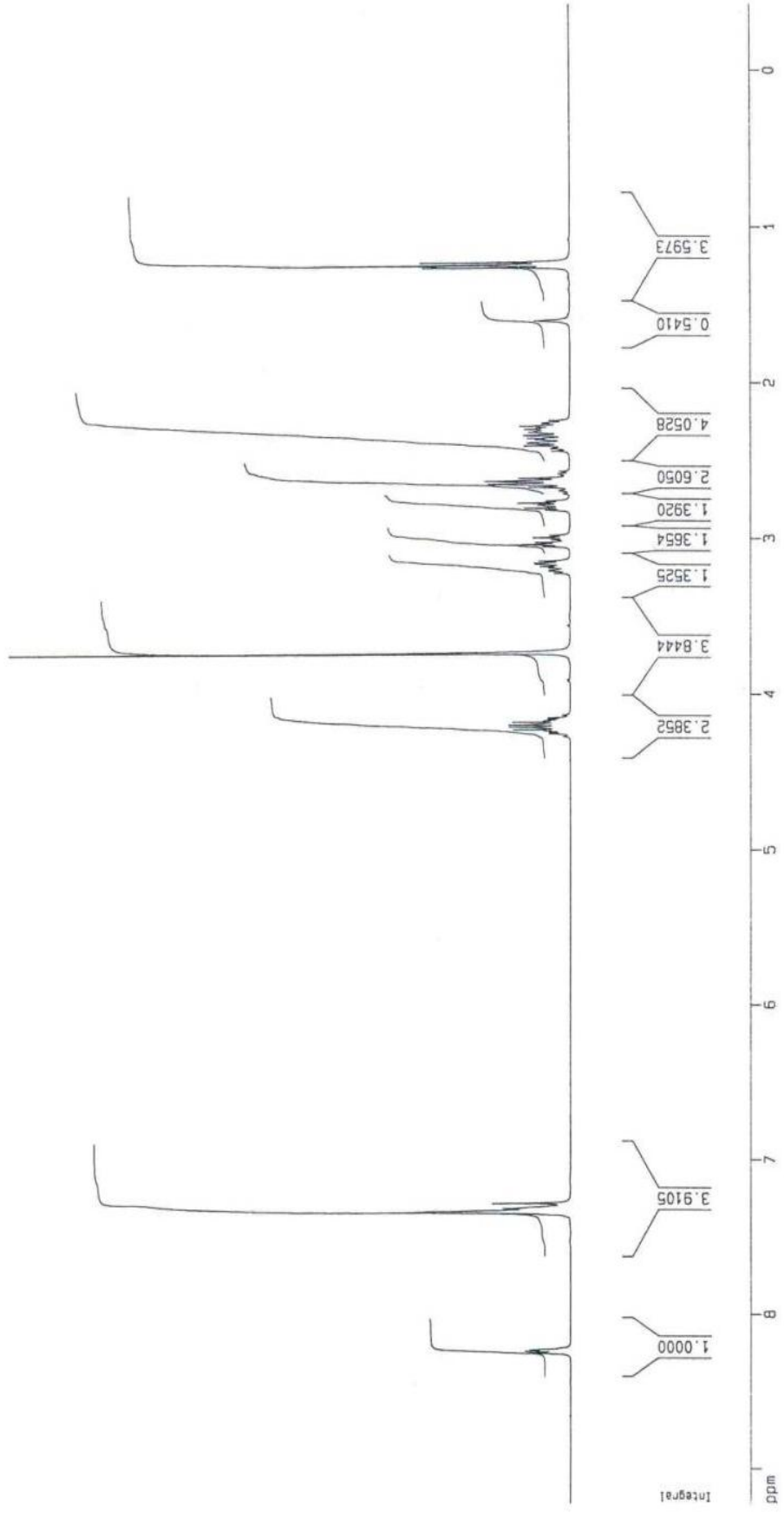
Şekil 4.32 [9-metil- 1,2 - dihidrospiro [karbazol- 3,4' - piperidin] - 2',3,6'(H) - trion] (101) bileşğinin ¹H-NMR spektrumu



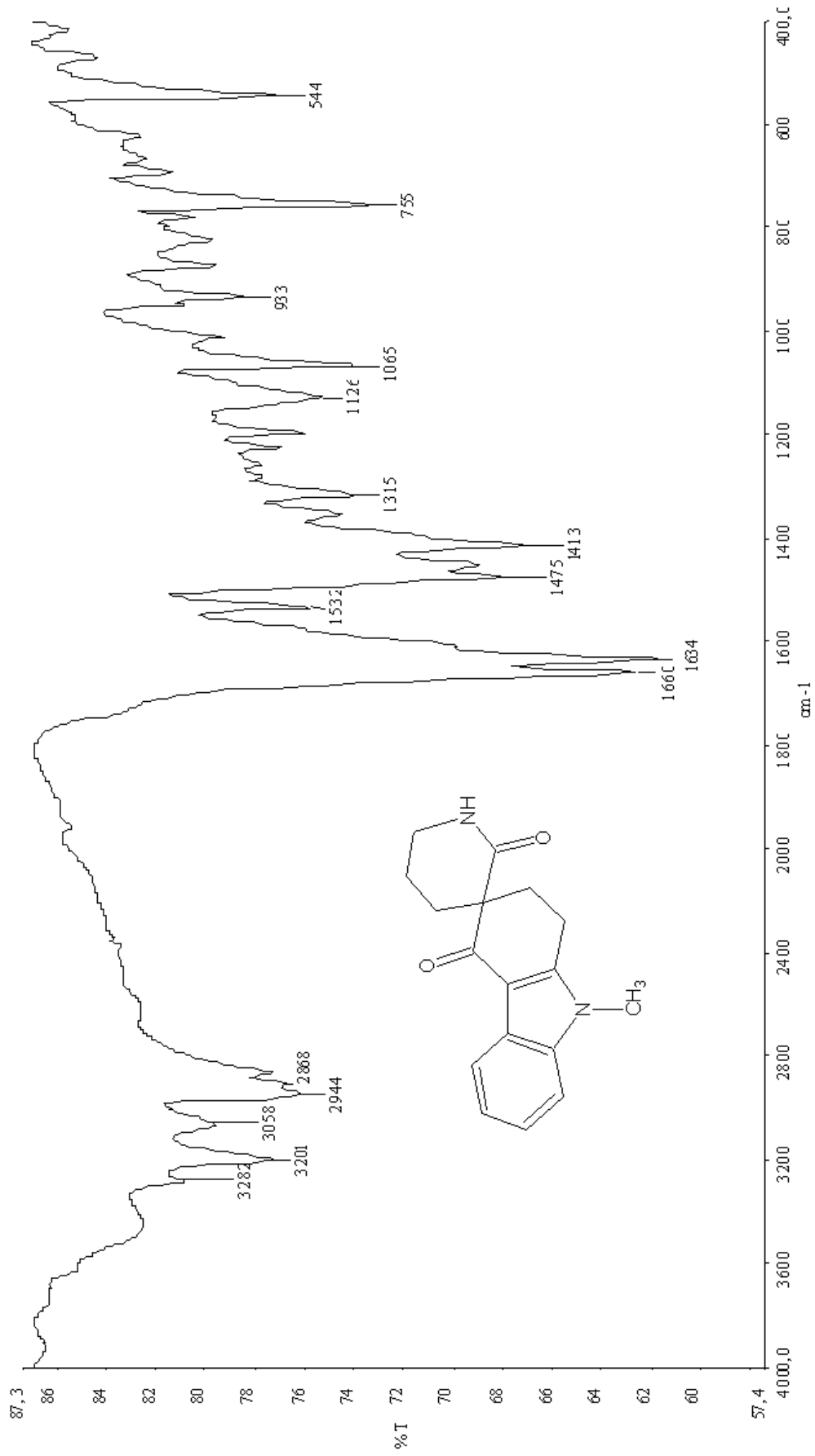
Sekil 4.33 [9-metil-1,2 - dihidrospiro [karbazol- 3,4' - piperidin] - 2',3,6'(1H) - trion] (101) bileşiminin kütle spektrumu



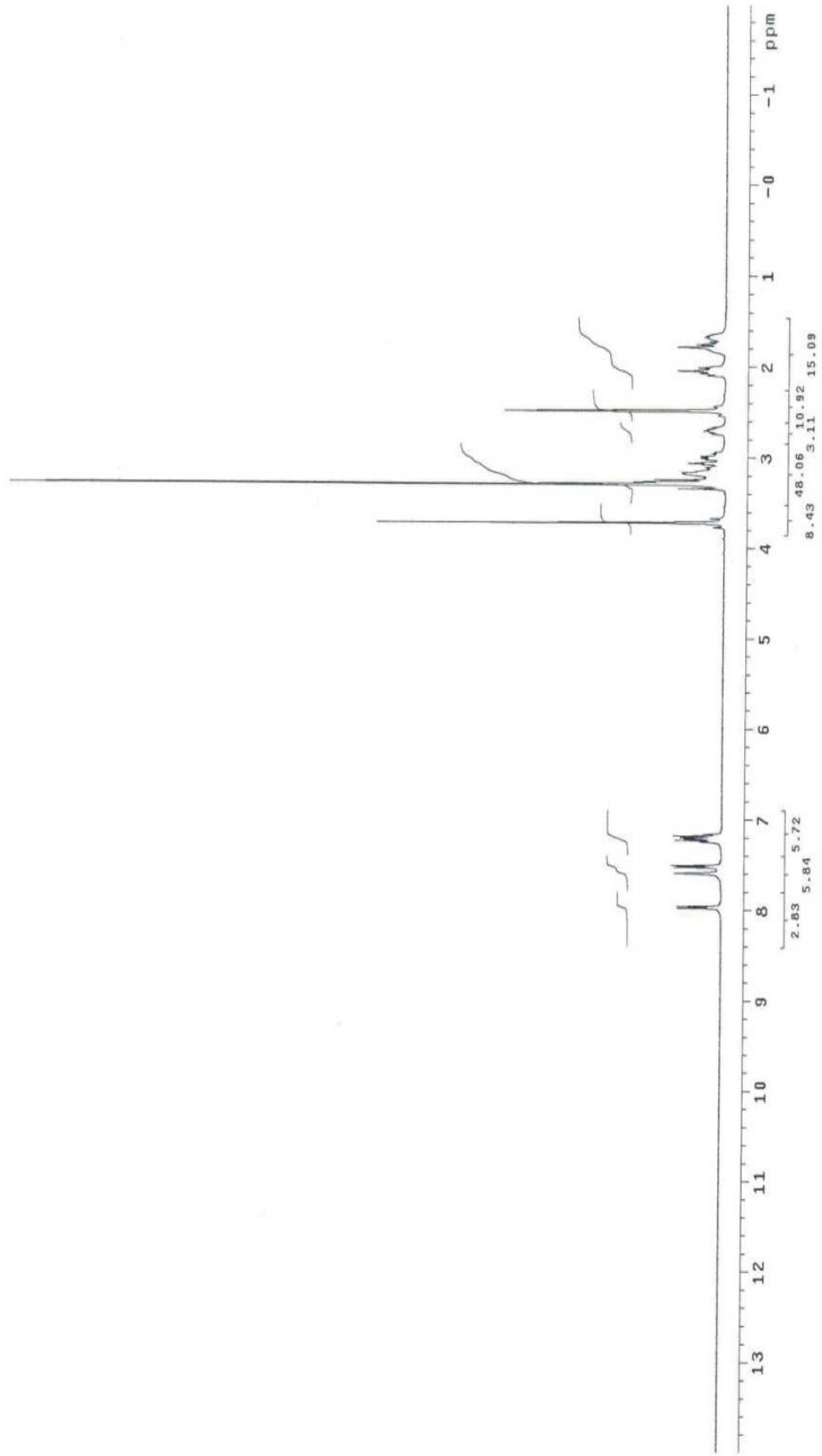
Şekil 4.34 Etil 3-(siyanoetil)-4-okso-1,2,3,4-tetrahidro-9-metil karbazol-3-karboksilat (102) bileşiğinin IR spektrumu



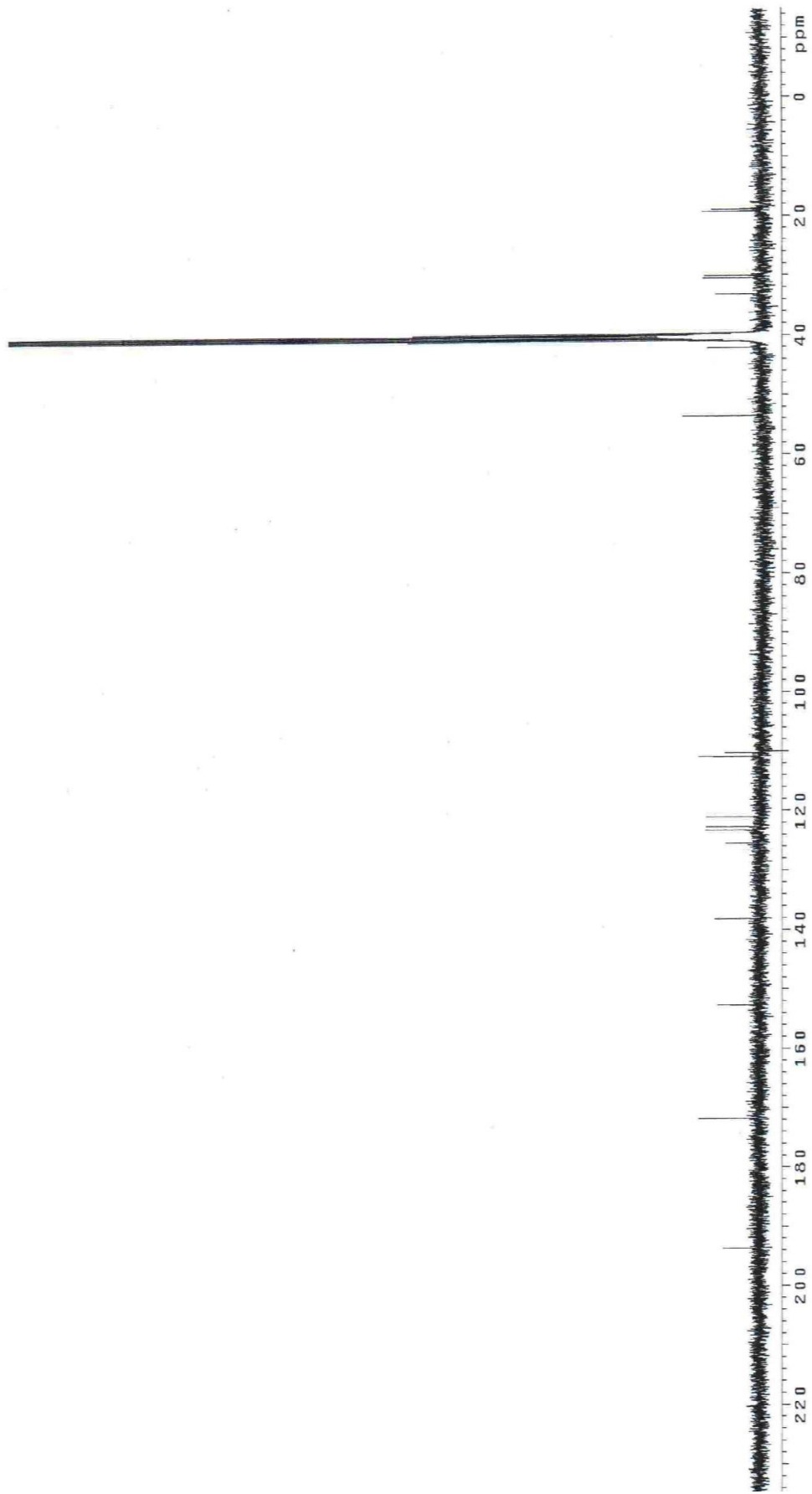
Şekil 4.35 Etil 3-(siyanoetil)-4 - okso - 1,2,3,4 - tetrahidro - 9 - metil karbazol - 3 - karboksilat (102) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



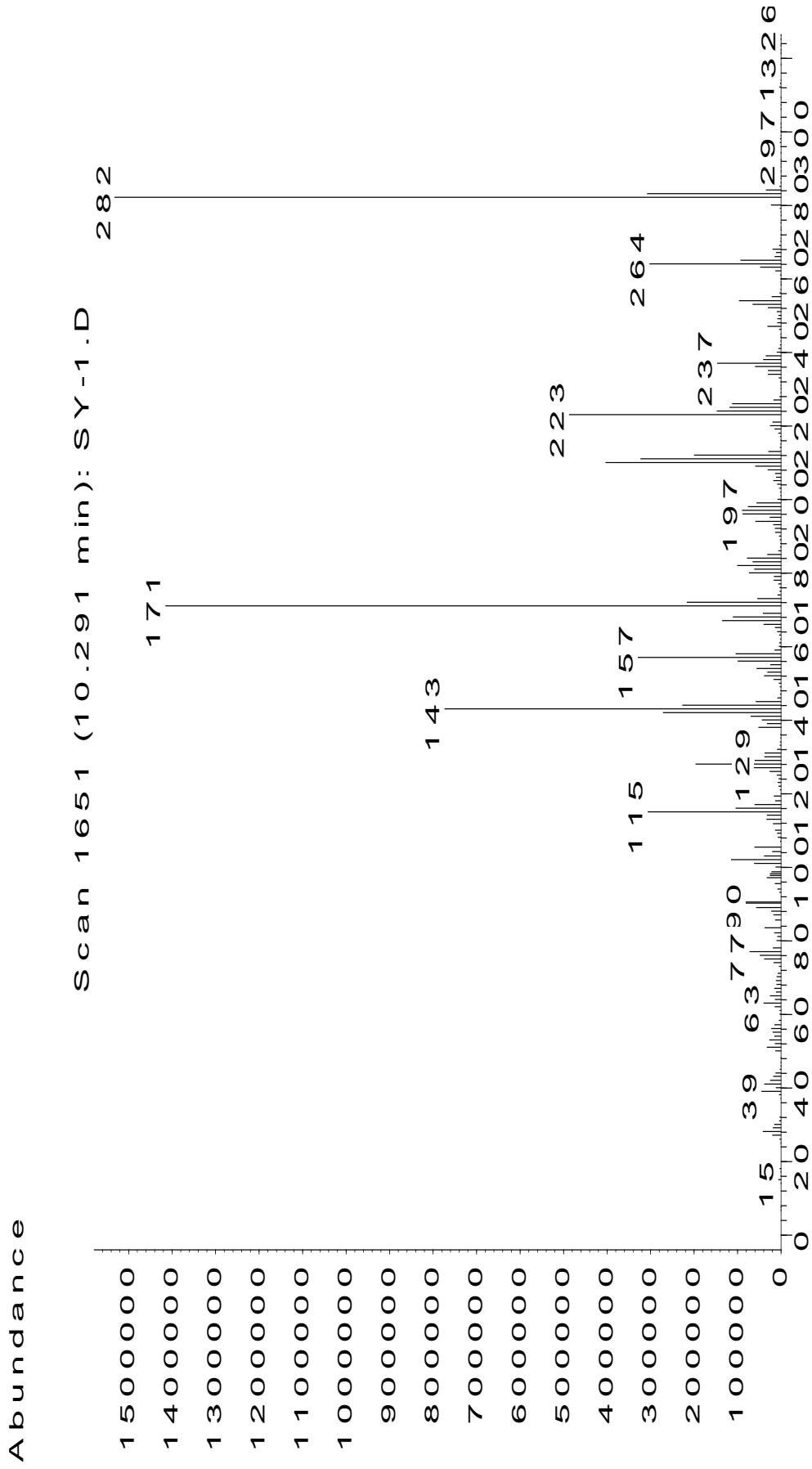
Şekil 4.36 9-metil-1,2-dihidrospiro [karbazol - 3,4' - piperidin] - 2',3 - (1H) - dion (103) bileşiğinin IR spektrumu



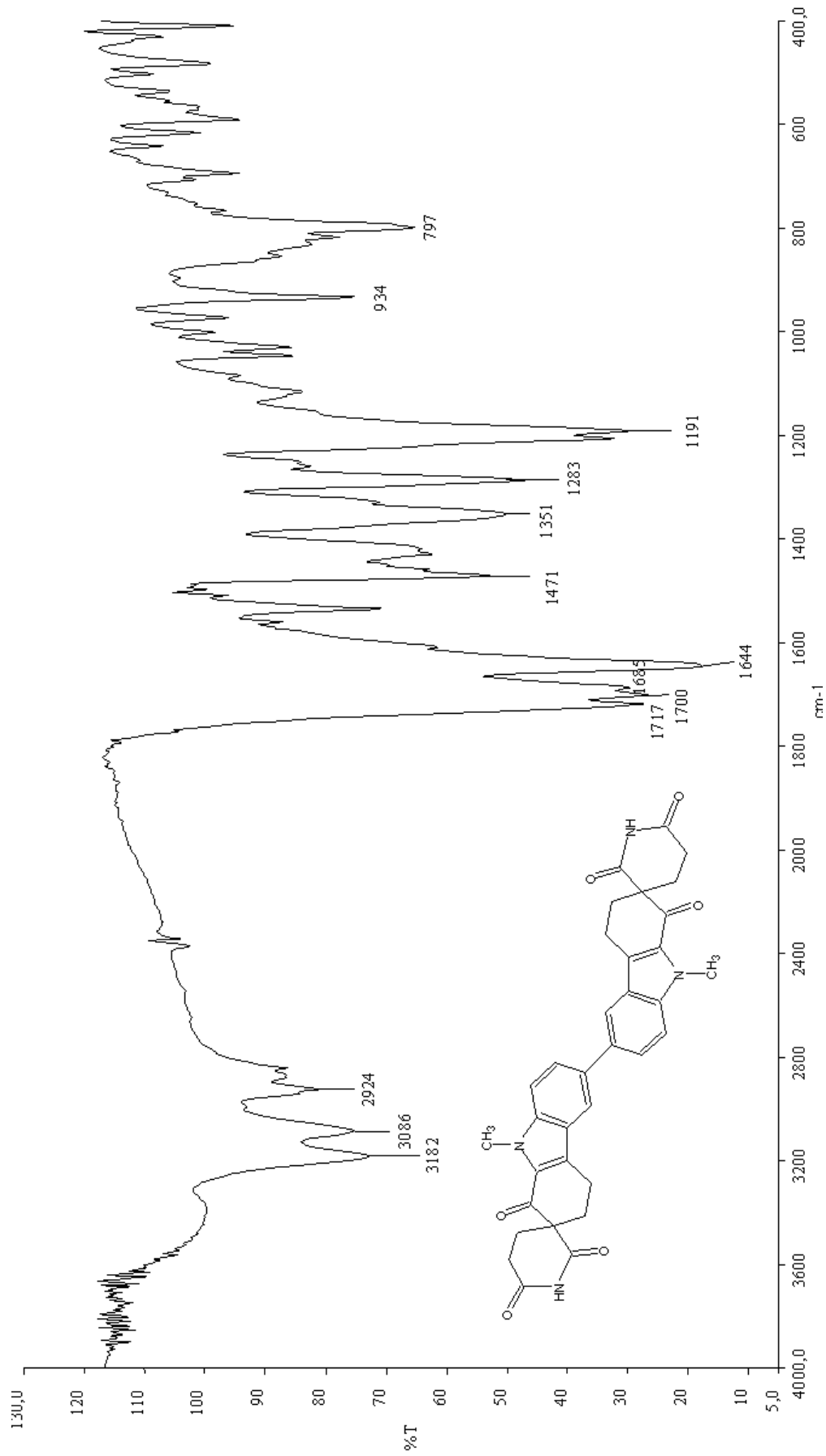
Şekil 4.37 9-metil- 1,2 - dihidrospiro [karbazol - 3,4' - piperidin] - 2',3 - (1H) - dion (103) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



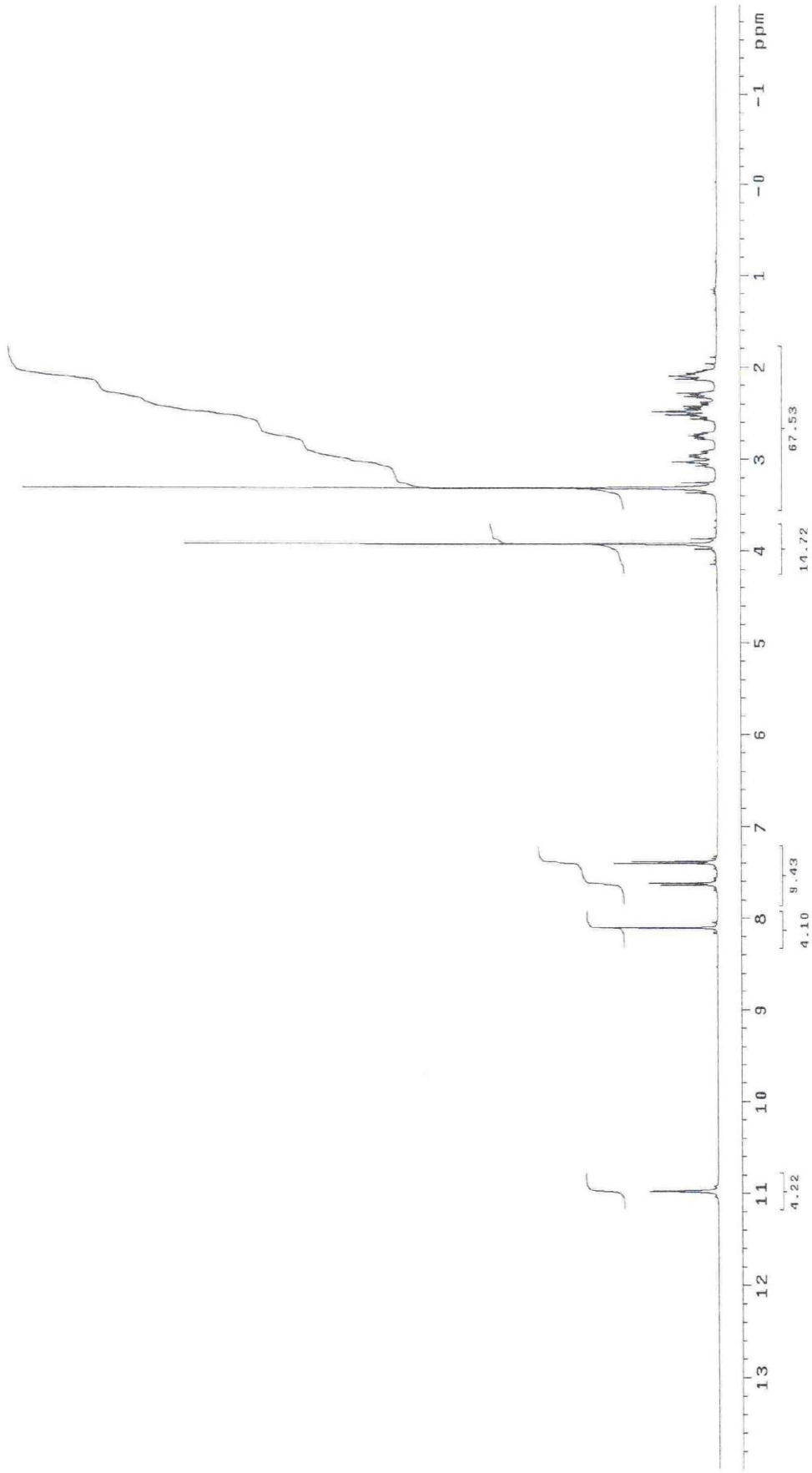
Şekil 4.38 9-metil- 1,2 - dihidrospiro [karbazol - 3,4' - piperidin] - 2,3 - (1H) - dion (103) bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



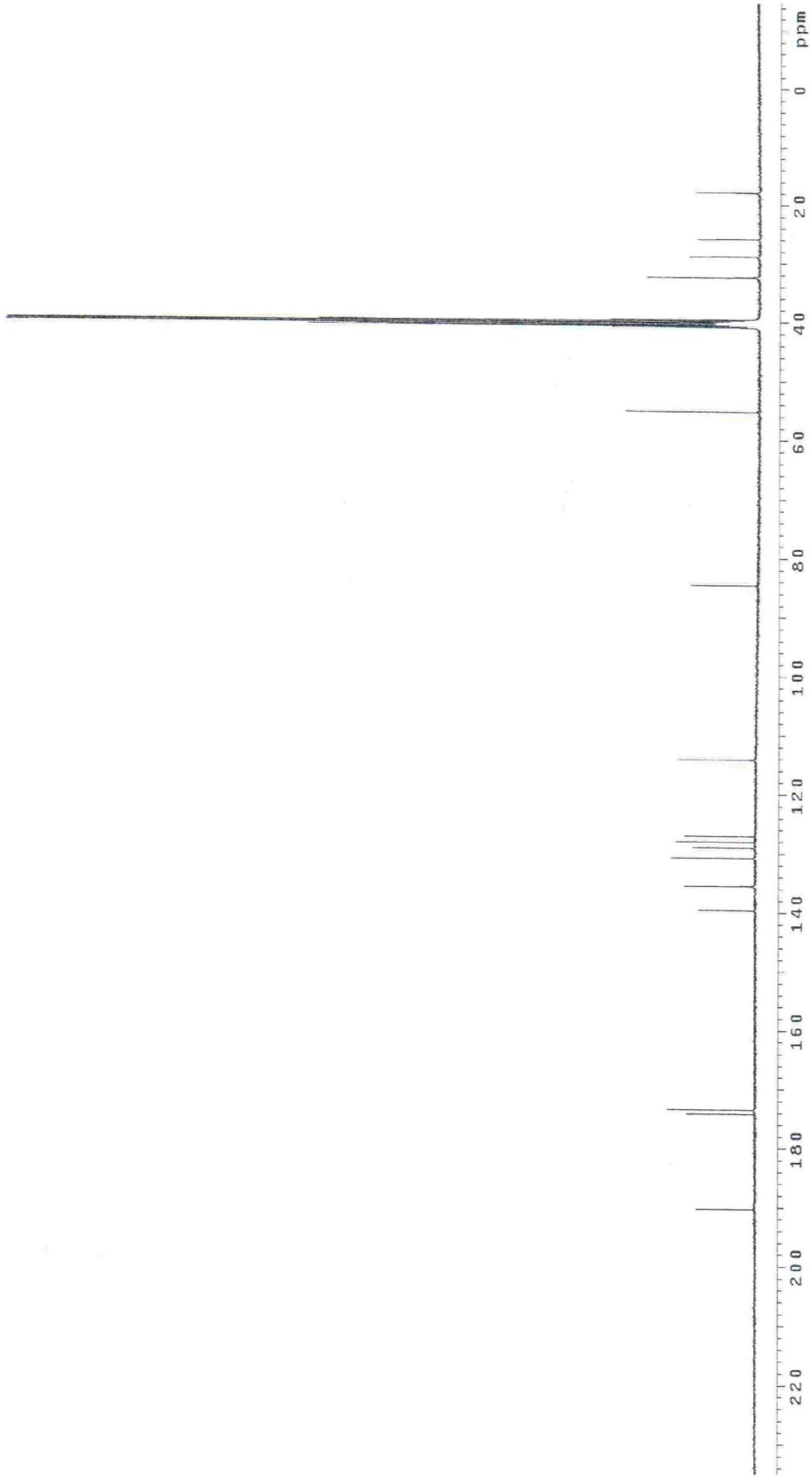
Şekil 4.39 9-metil- 1,2 - dihidrospiro [karbazol - 3,4' - piperidin] - 2',3 - (1*H*) - dion (103) bileşiğinin kütle spektrumu



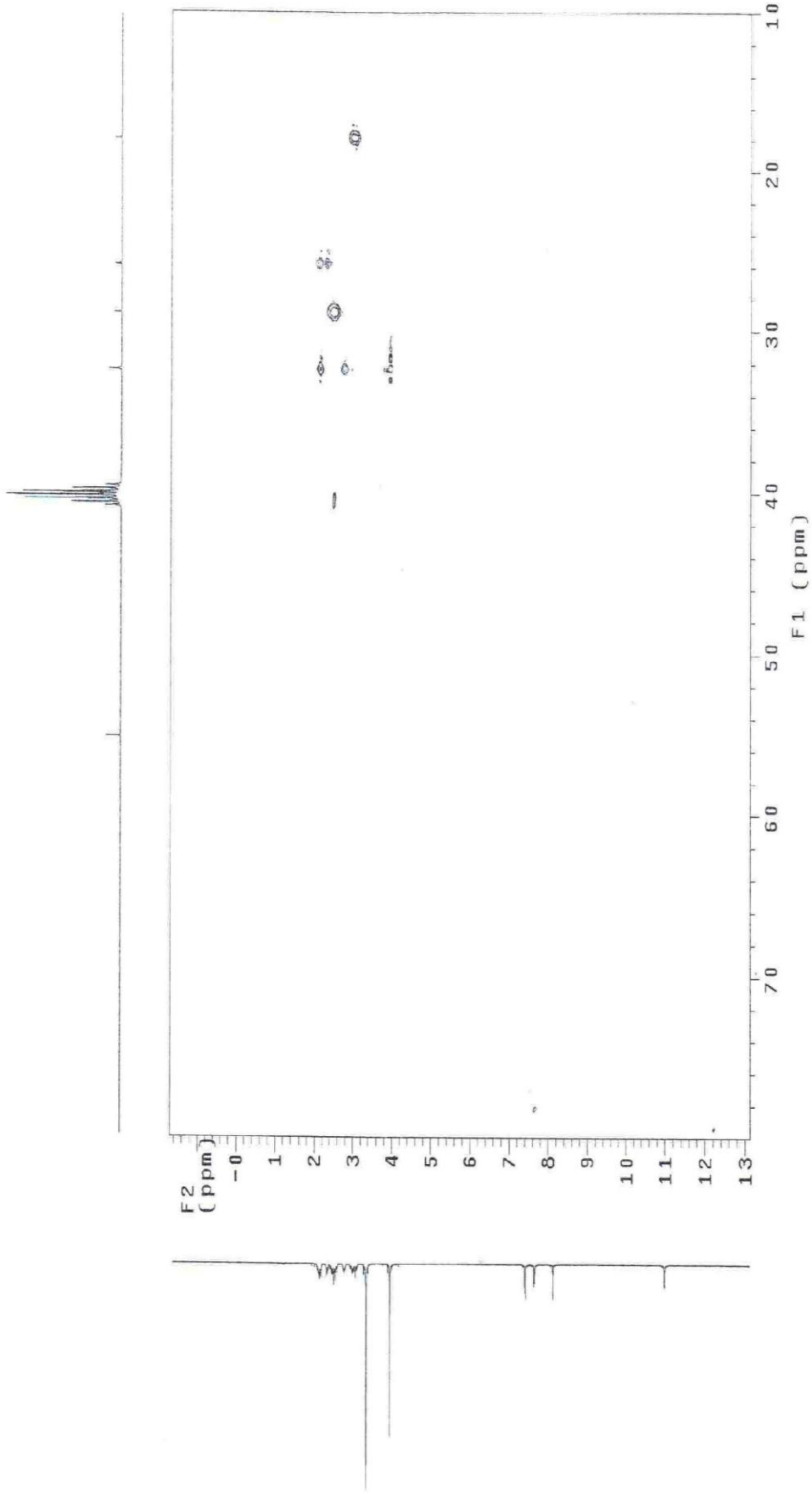
Şekil 4.40 9,9'-dimetil-3,4,3',4'-di dihidrospiro [bikarbazol-2,3',2',3''-dipiperidin]-1,2',6,1',2'',6'' (9*H*,9'*H*)-heksaon (108) bileşiğinin IR spektrumu



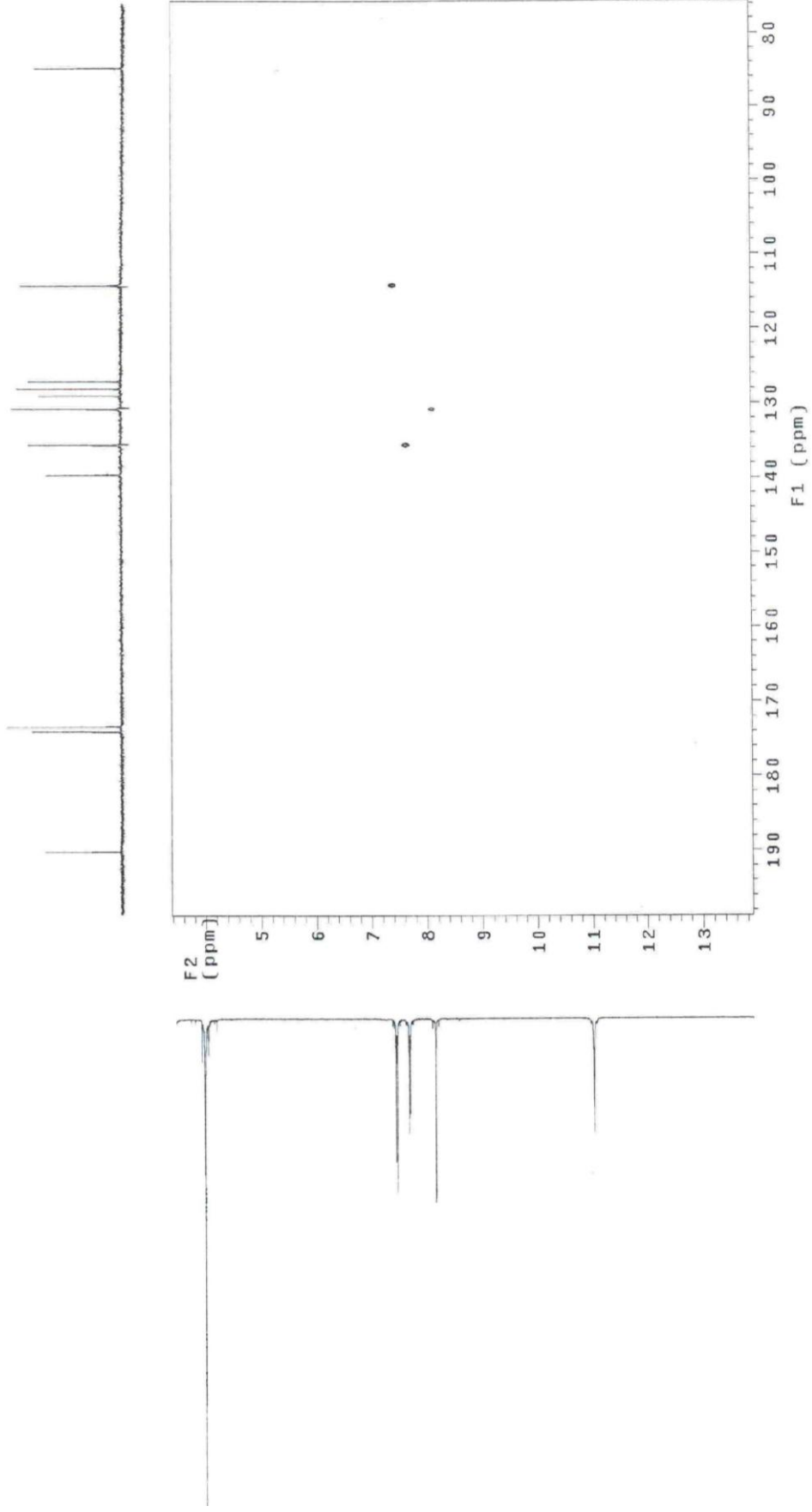
Şekil 4.41 9,9- dimetil- 3,4,3',4'-di dihidrospiro [bikarbazol- 2,3',2',3''- dipiperidin]- 1,2',6',1',2'',6'' (9H,9'H)-heksaon (108) bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



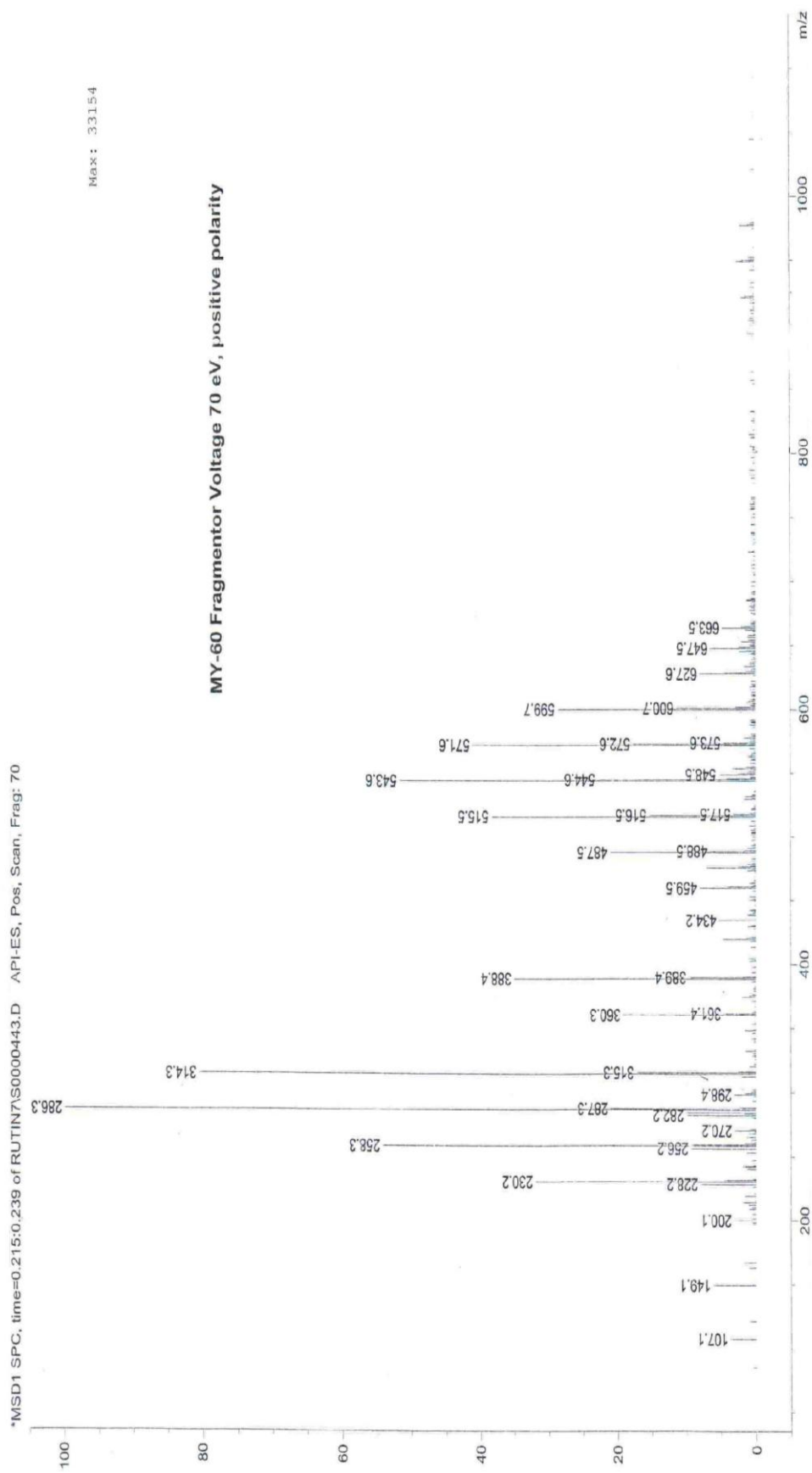
Şekil 4.42 9,9'-dimetil-3,4,3',4'-di dihidrospiro [bikarbazol-2,3',2,3''-dipiperidin]-1,2,6,1,2'',6'' (9H,9H)-heksaon (108) bileşiminin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



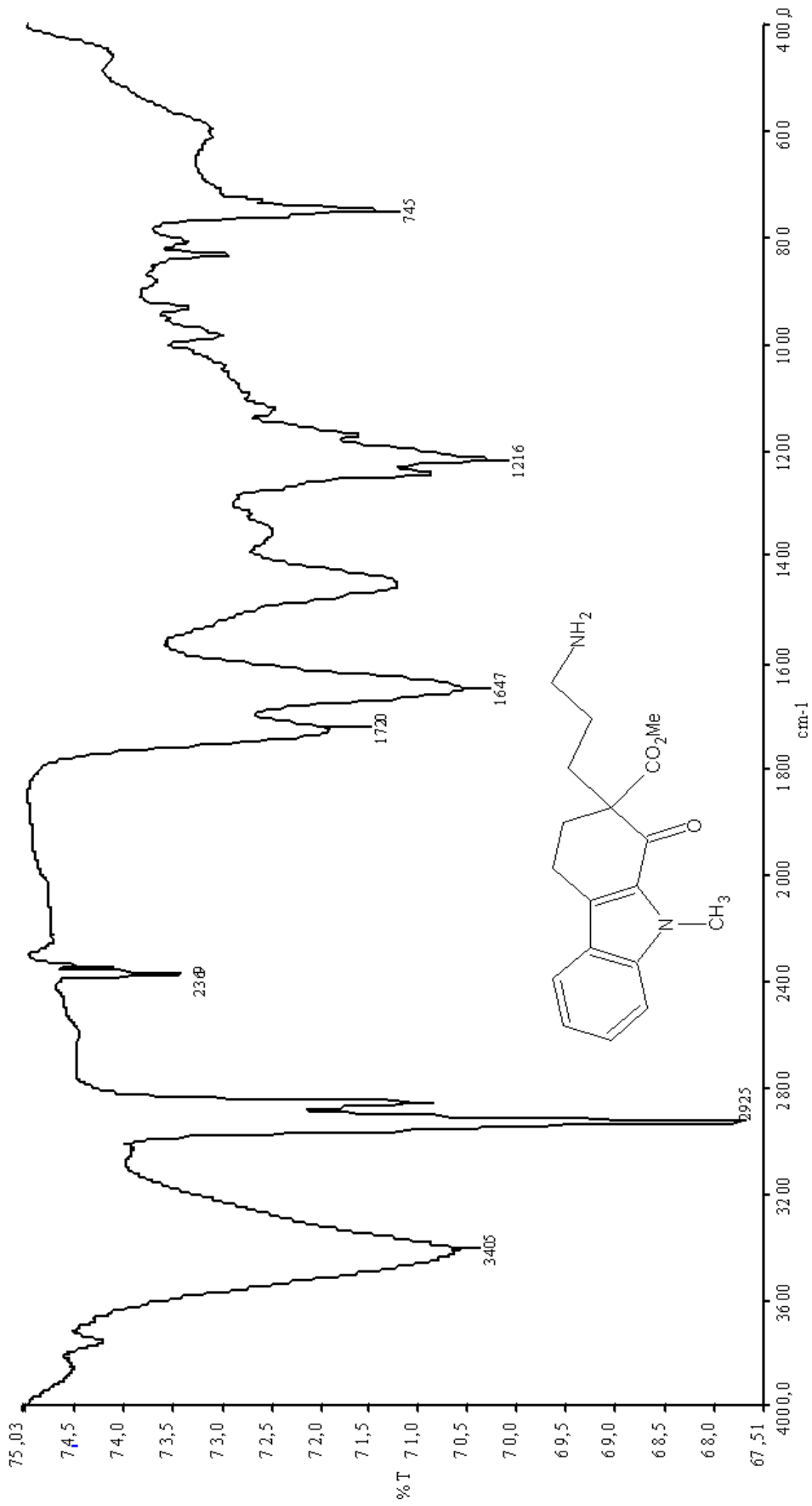
Şekil 4.43 9,9'- dimetil- 3,4,3',4' -di dihidrospiro [bikarbazol- 2,3,2',3"- dipiperidin]- 1,2,6,1',2",6" (9*H*,9'*H*)-heksaon (108) bileşiğinin HMQC spektrumu (10-80ppm)



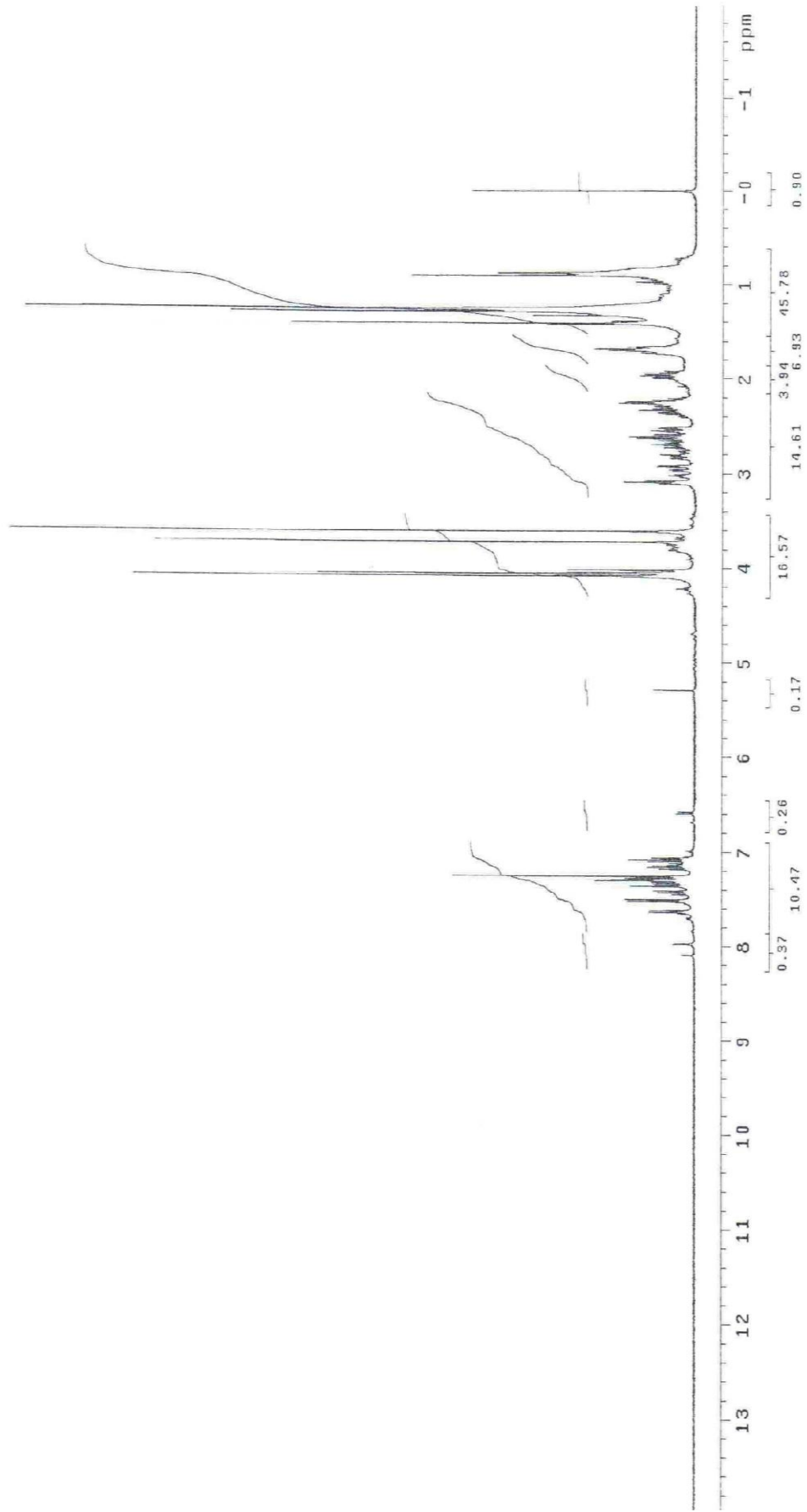
Şekil 4.44 9,9'- dimetil- 3,4,3',4' -di dihidrospiro [bikarbazol- 2,3,2',3"- dipiperidin]- 1,2,6',1,2",6" (9*H*,9'*H*)-heksaon (108) bileşiğinin HMQC spektrumu (80-200ppm)



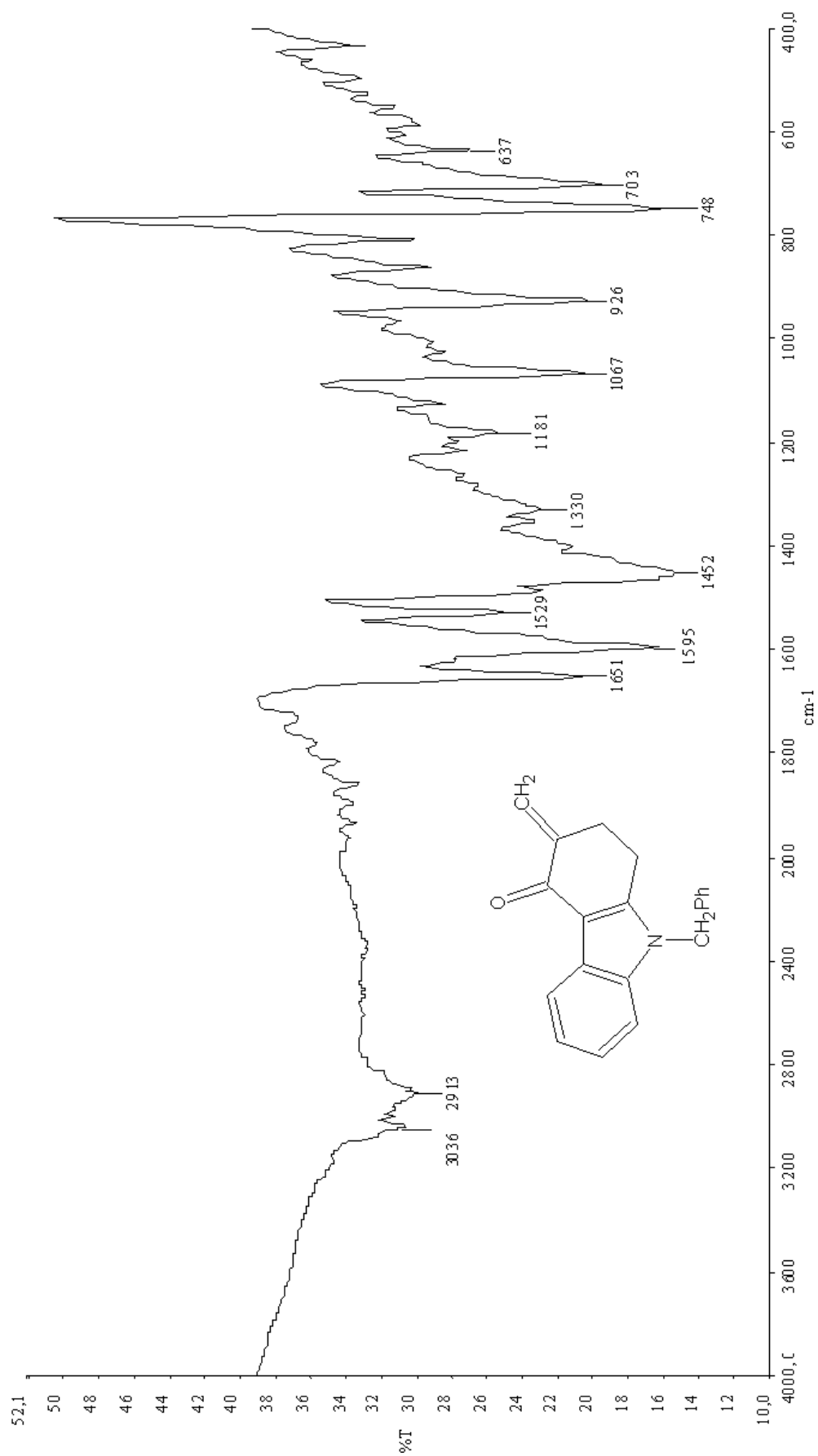
Şekil 4.45 9,9'-dimetil-3,4,3',4'-di dihidrospiro [bikarbazol-2,3',2',3''-dipiperidin]-1,2',6',1',2'',6'' (9H,9'H)-heksaon (108) bileşiğinin kütle spektrumu



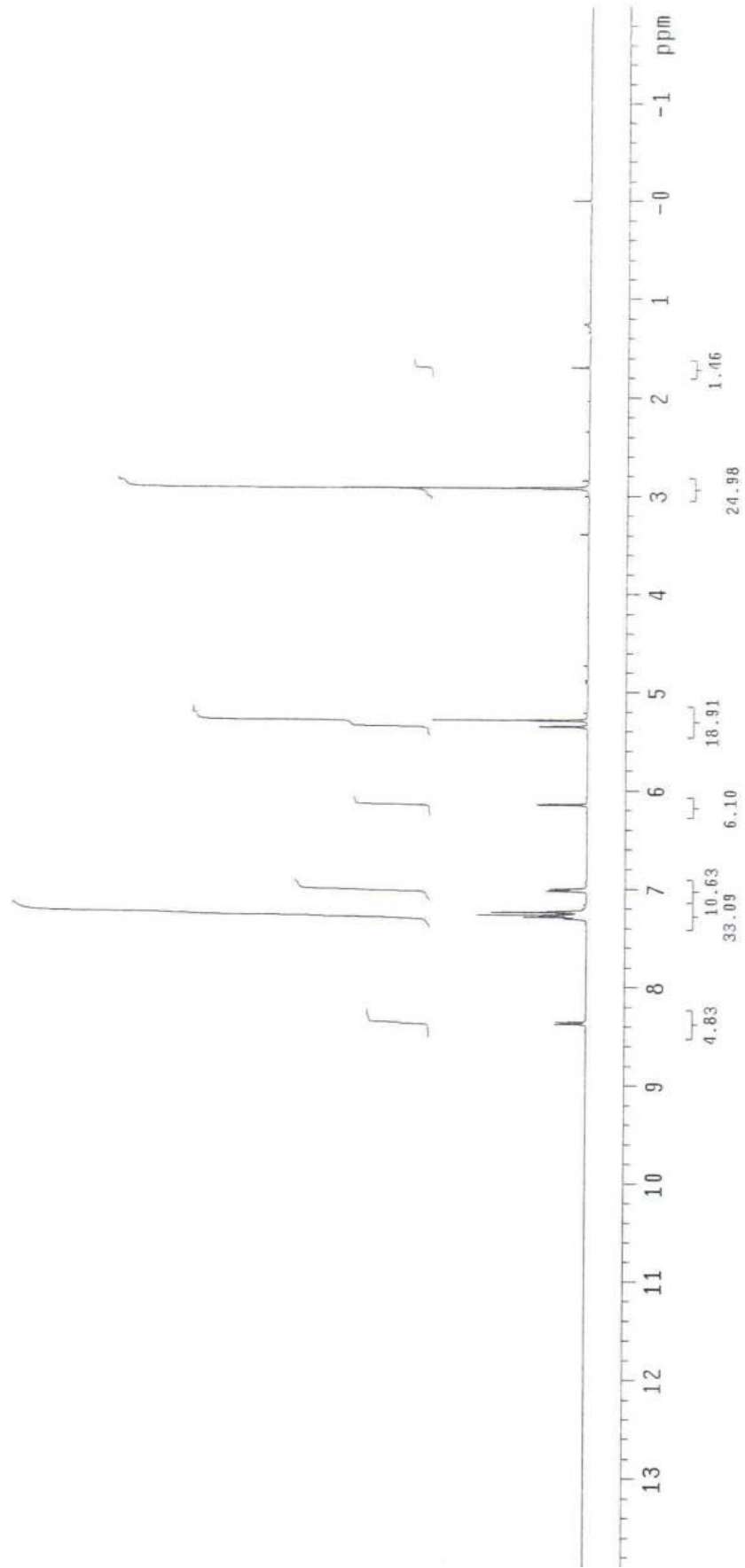
Şekil 4.46 Metil 2-(3-amino propil)-9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2-karboksilat (110x) bileşiğinin IR spektrumu



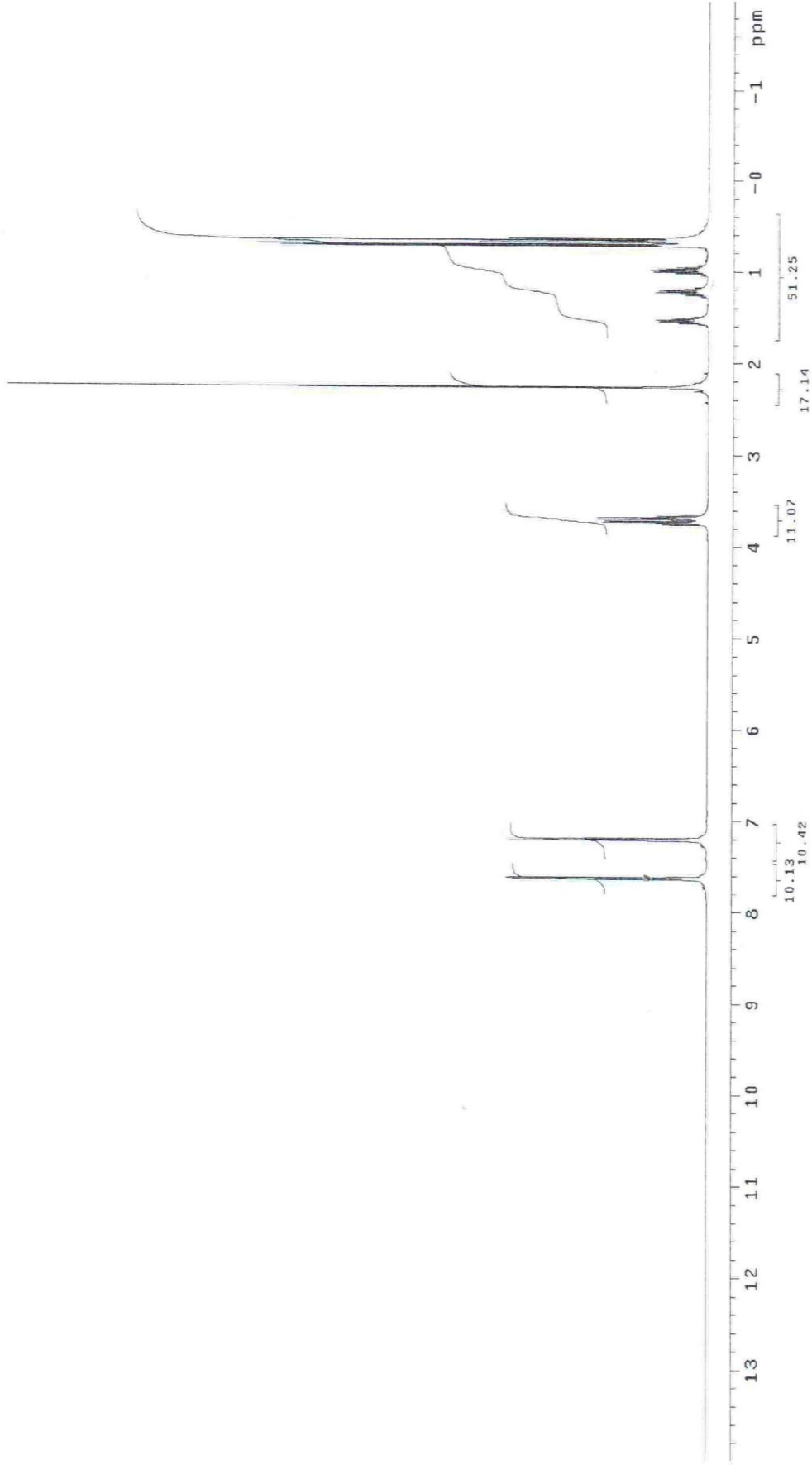
Şekil 4.47 Metil 2-(3-amino propil)-9-metil-1-okso-2,3,4,9-tetrahydro-1H-karbazol-2-karboksilat (110x) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



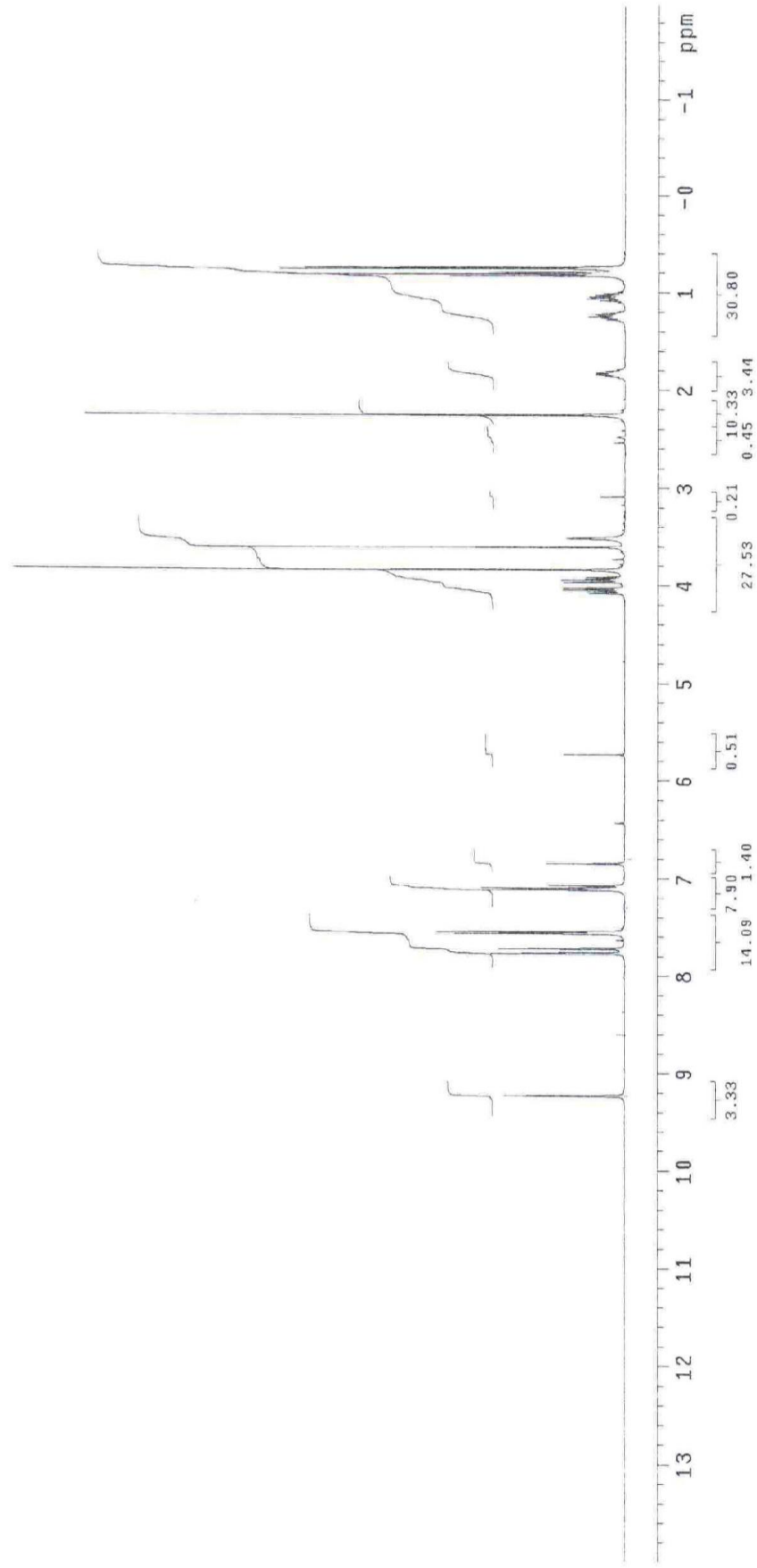
Şekil 4.48 1,2,3,9-tetrahidro-9-benzil-3-metilen-4H-karbazol-4-on (112) bileşiminin IR spektrumu



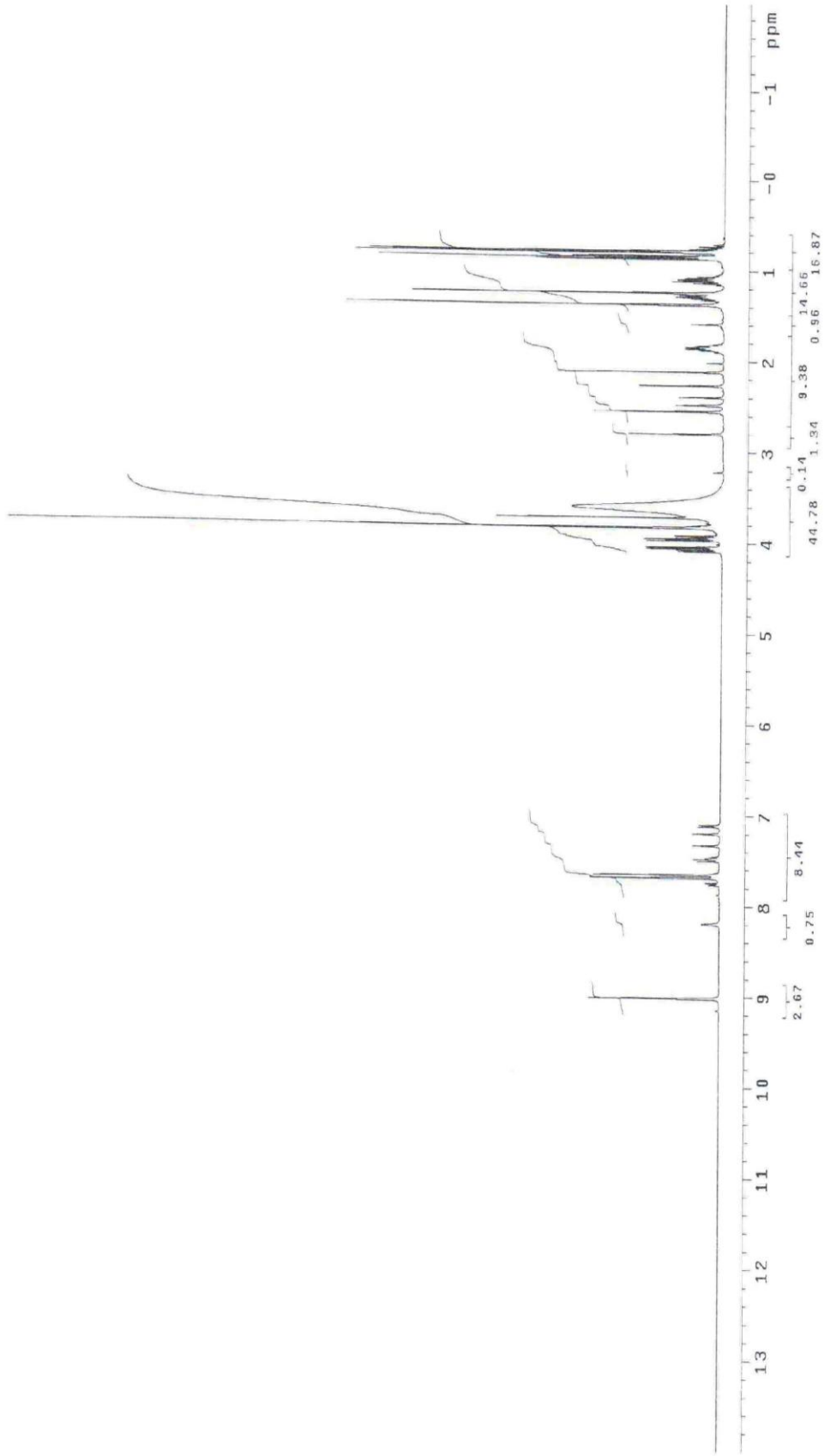
Sekil 4.49 1,2,3,3,9-tetrahidro -9- benzil - 3 - metilen - 4H - karbazol - 4 - on (112) bileşiminin ¹H-NMR spektrumu



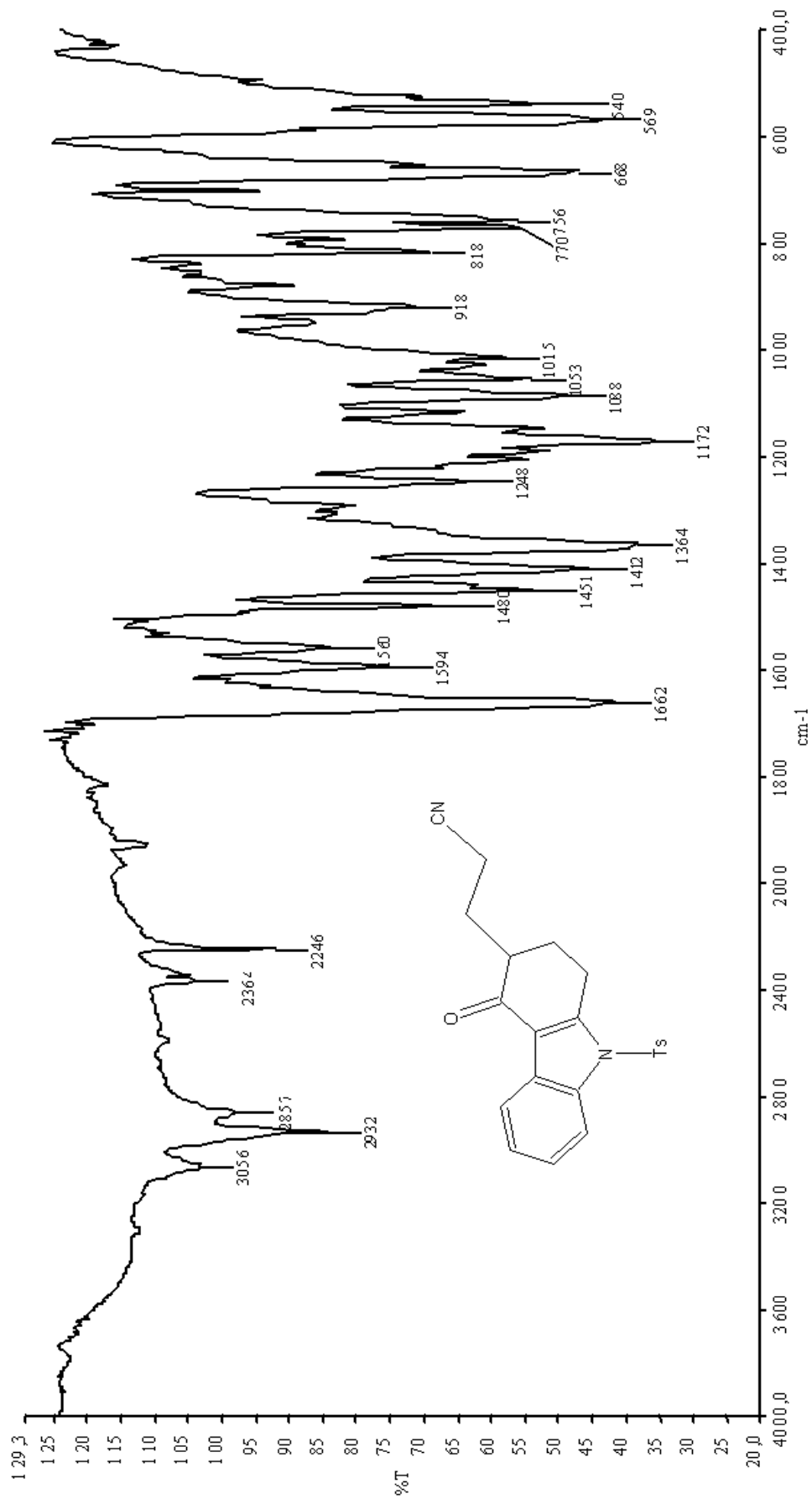
Şekil 4.50 S-2-metil bütil 4-metil benzen sülfonat (115) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



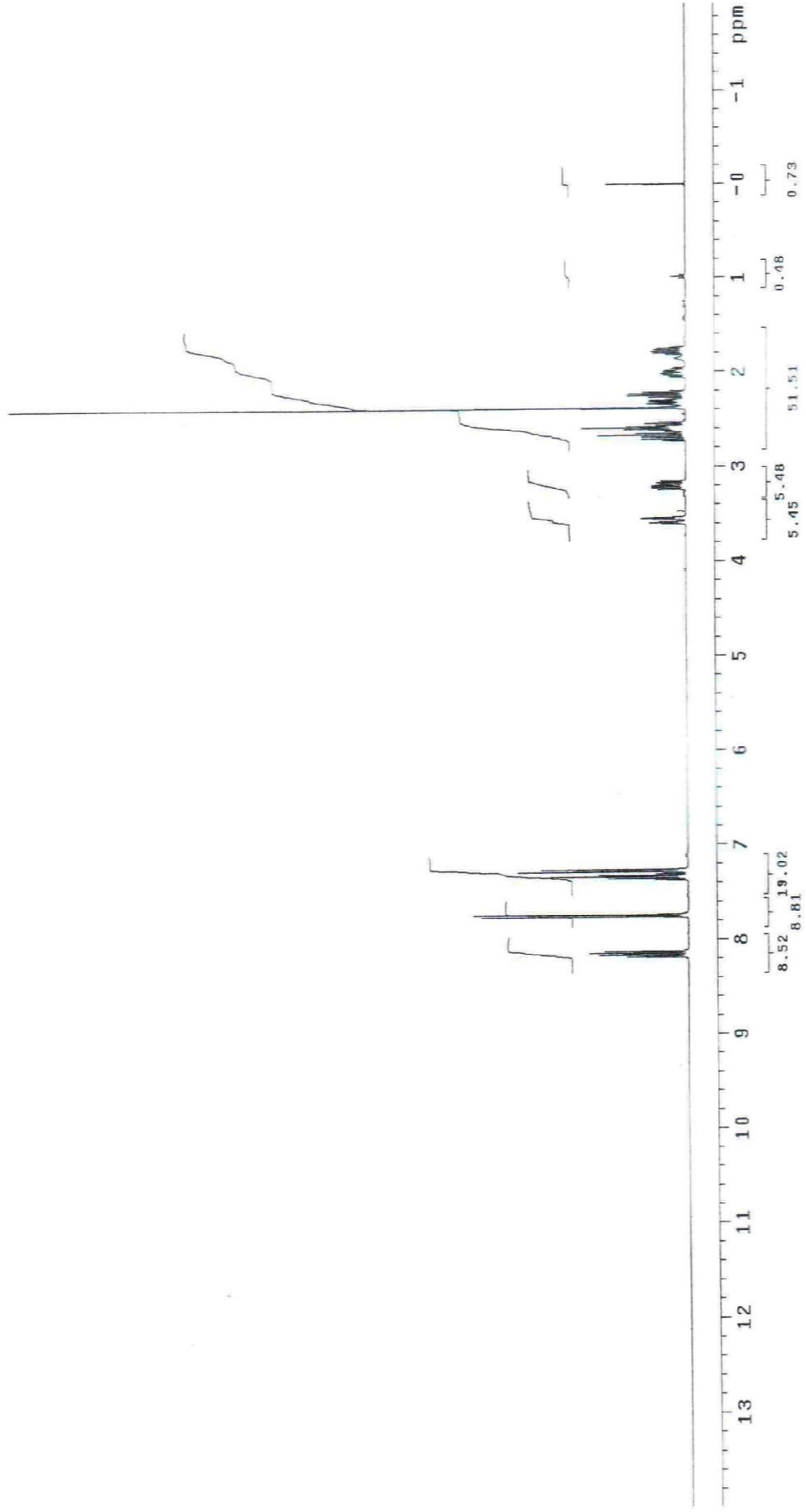
Şekil 4.51 1-(S-2'-metil büti)-3-metil imidazolyum tosilat (116) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



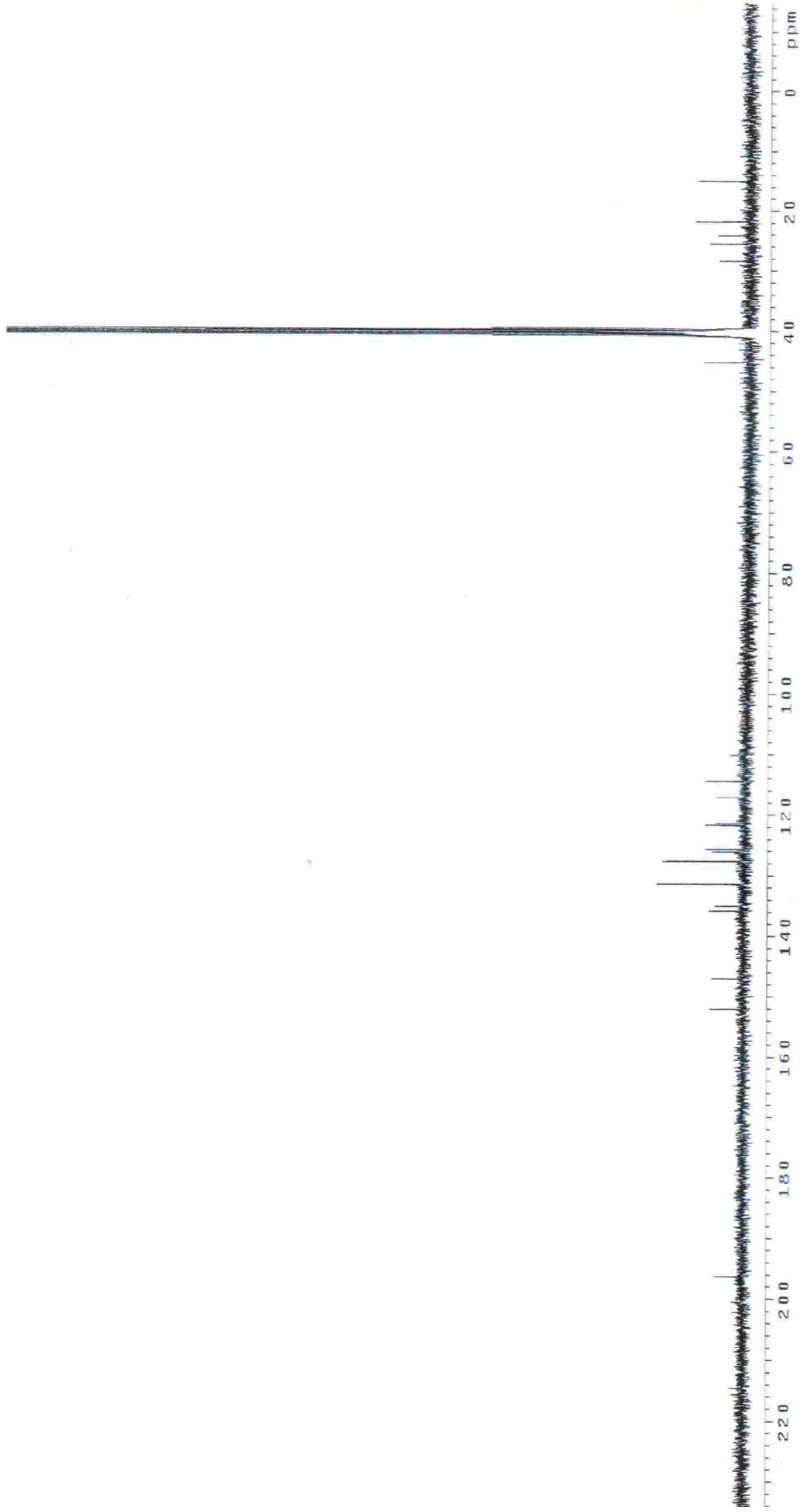
Şekil 4.52 1-(S-2-metil butil)-3-metil imidazolyum tetrafluoroborat (117) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



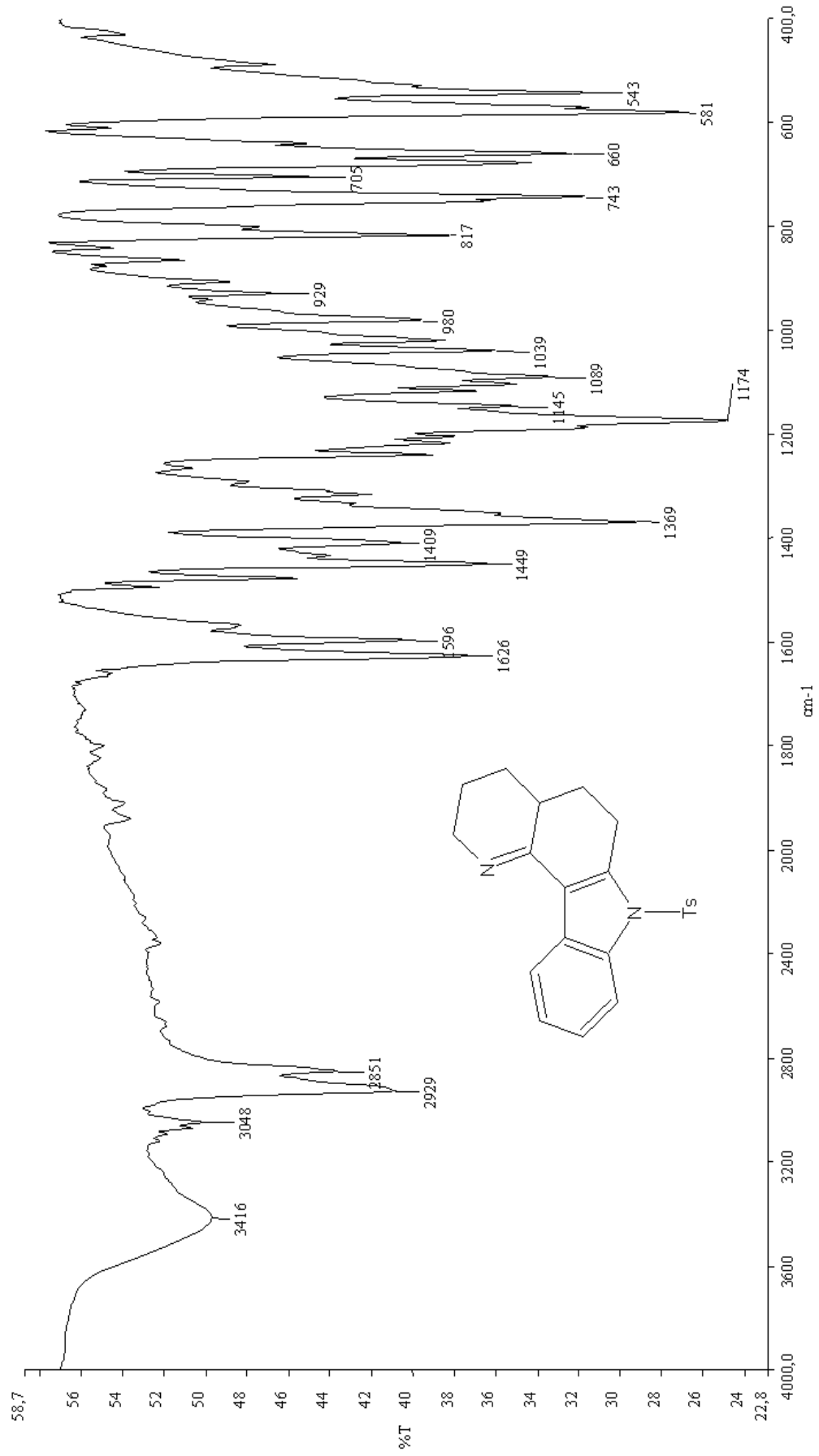
Şekil 4.53 3-(4-okso-9-tosil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-3-il) propionitril (118) bileşiğinin IR spektrumu



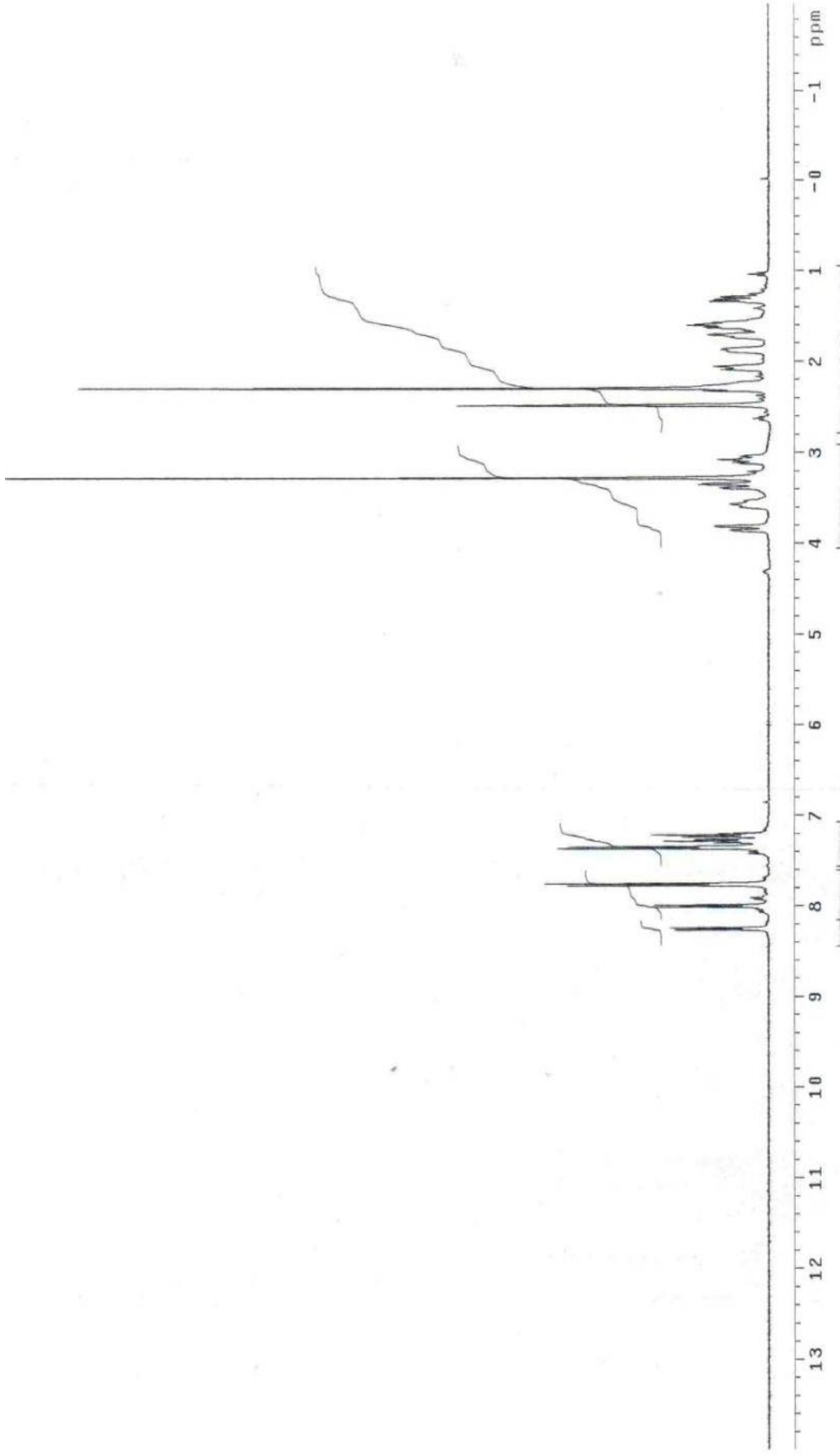
Şekil 4.54 3-(4-okso-9-tosil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-3-il) propionitril (118) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



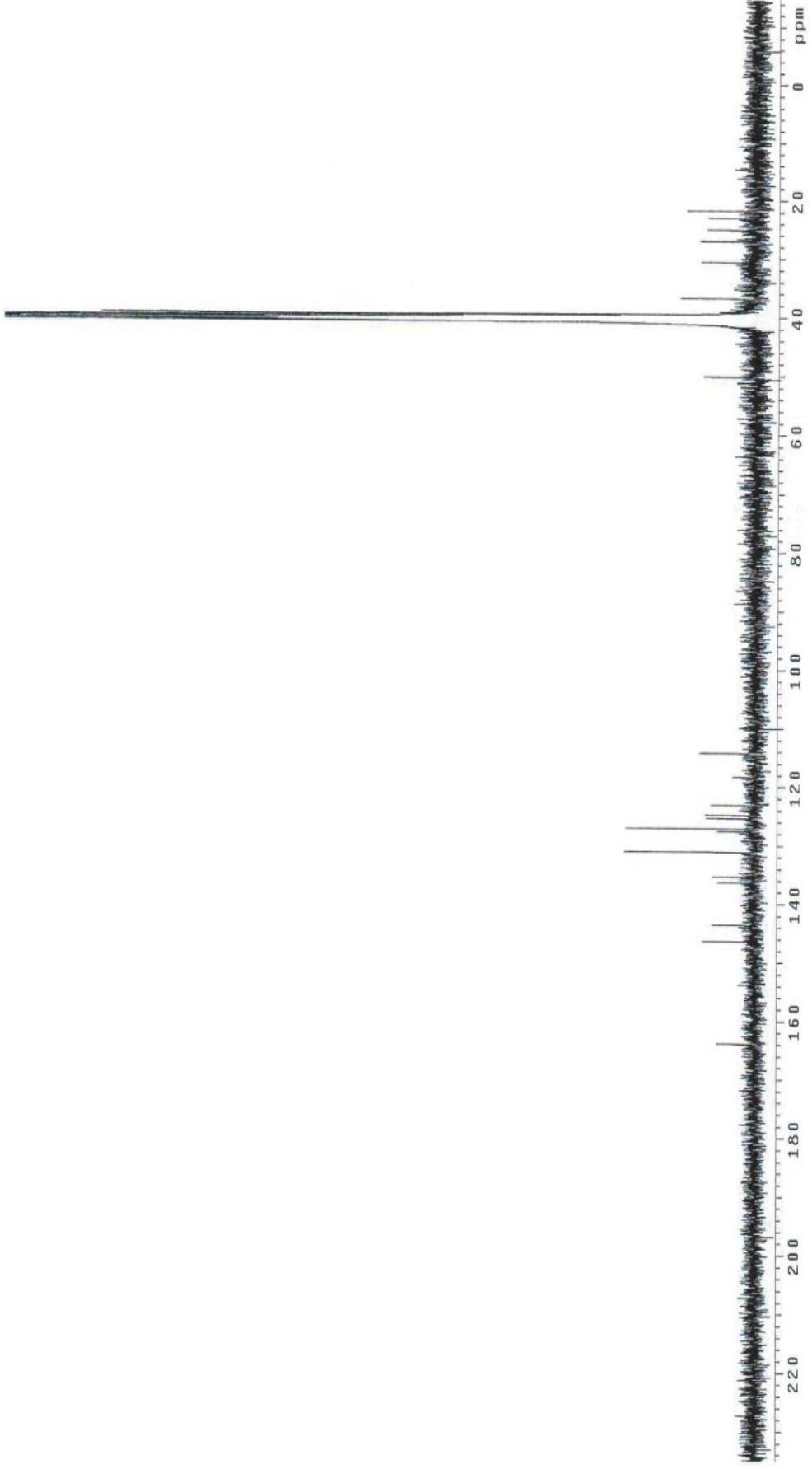
Şekil 4.55 3-(4-okso-9-tosil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-3-il) propionitril (118) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



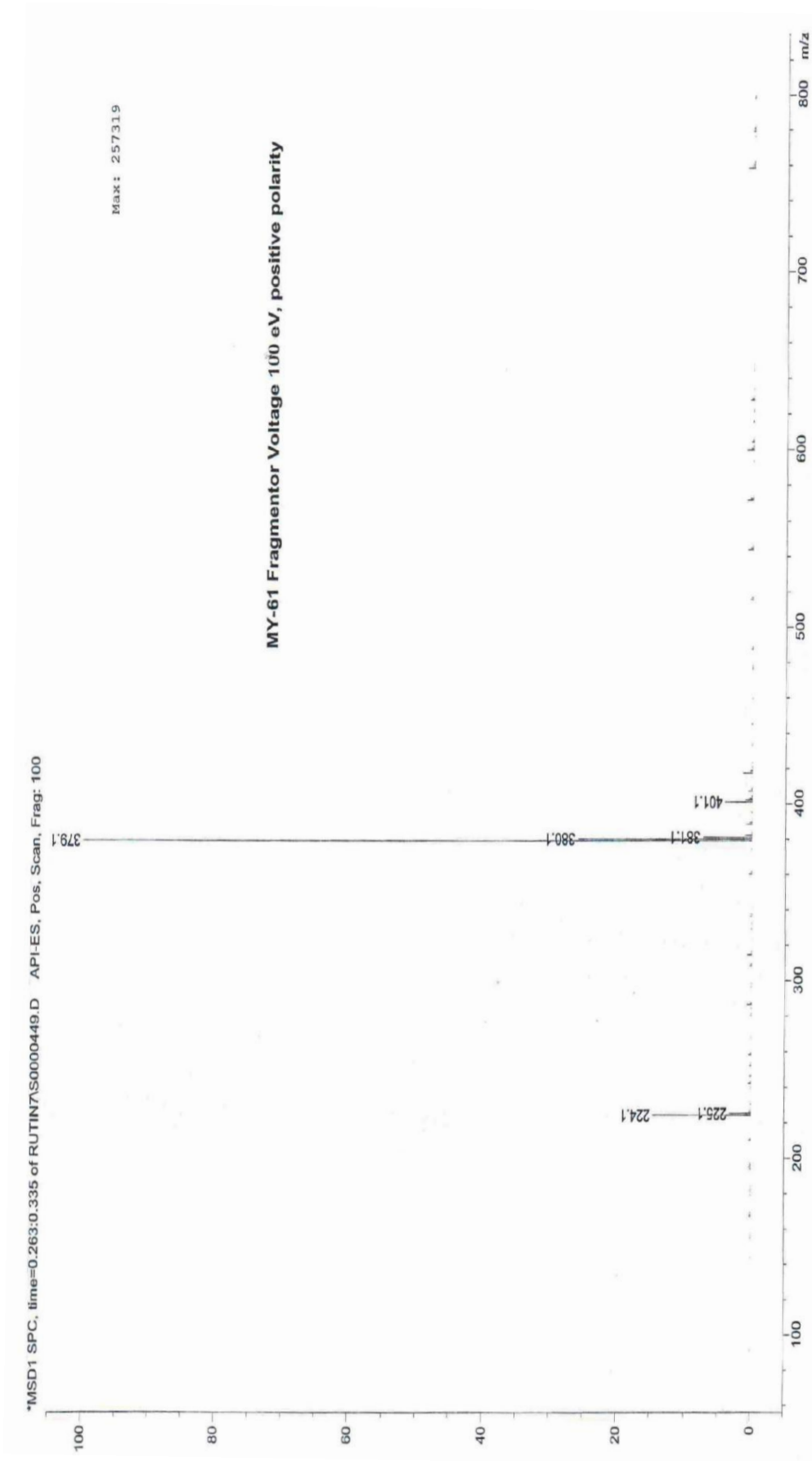
Şekil 4.56 7-tosil-2,3,4,4a,5,6-heksahidroprido[3,2-c] karbazol (119) bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.57 7-tosil-2,3,4,4a,5,6-heksahidroprido[3,2-c] karbazol (119) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4.58 7-tosil-2,3,4,4a,5,6-heksahidroprido [3,2-c] karbazol (119) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



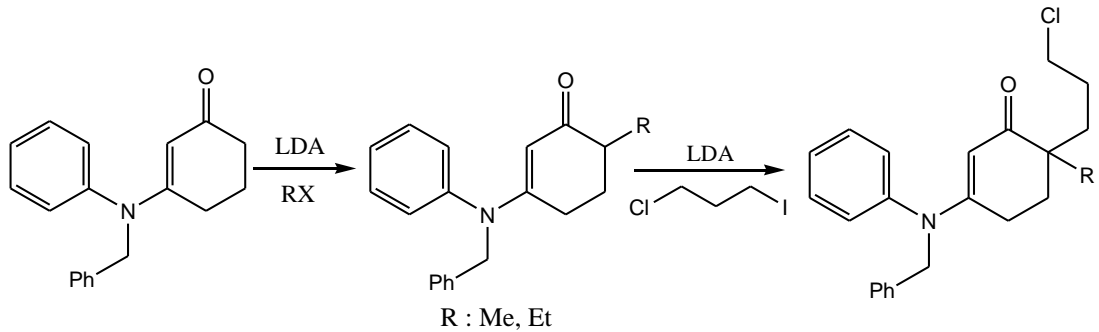
Şekil 4.59 7-tosil-2,3,4,4a,5,6-heksahidroprido [3,2-c] karbazol (119) bileşiğinin kütle spektrumu

BÖLÜM BEŞ

TARTIŞMA VE YORUM

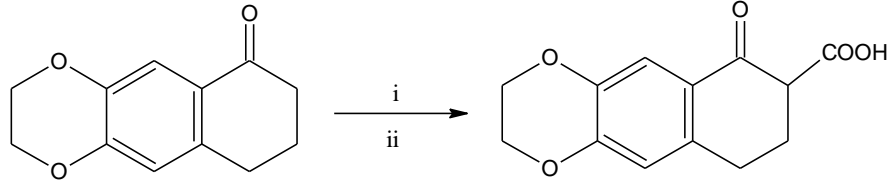
Doktora tez çalışmamda, aspidosperma alkaloidlerinin temel iskeletini oluşturan oktahidropido [3,2-*c*] karbazol yapısının elde edilmesine ilişkin yeni bileşikler sentezlenmiştir. Kullandığımız sentez planlarında, tetrahidrokarbazol türevlerinin 3. konumunda oluşturulacak uygun sübstitüentlerin varlığıyla tetrasiklik yapının oluşumu hedeflenmiştir. Bu amaçla, kullanılan 1. sentez planı doğrultusunda farklı 3-metil tetrahidrokarbazol-4-on türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerden çeşitli bazlar yardımıyla enolat anyonun oluşturulması ve 3 konumuna Michael katılmasıyla akrilamid veya akrilonitril takılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Kullanılan NaOEt, *t*-BuOK, NaH, KH bazlarından sonuç alınamaması üzerine, bu bazlardan çok daha kuvvetli olan LCHIPA ve LDA ile yapılan denemeler de olumsuz sonuçlanmıştır. Uygulanan 2. sentez planında, 3 konumundaki protonun asitliğini arttırarak koparılmasını kolaylaştırmak amacıyla, 1 konumunda indüktif olarak elektron çekici tiyoketal grubu bulunan yeni bir tetrahidrokarbazol-4-on türevinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu türevden de LCHIPA ve LDA ile enolat anyonu oluşturma çalışmalarından sonuç alınamamıştır.

Literatür incelendiğinde, yapılan bir çalışmada enon türevinin alfa konumuna LDA bazı ile alkil grubu takılmıştır. (Benchekroun, Dugat ve Gramain, 1992).



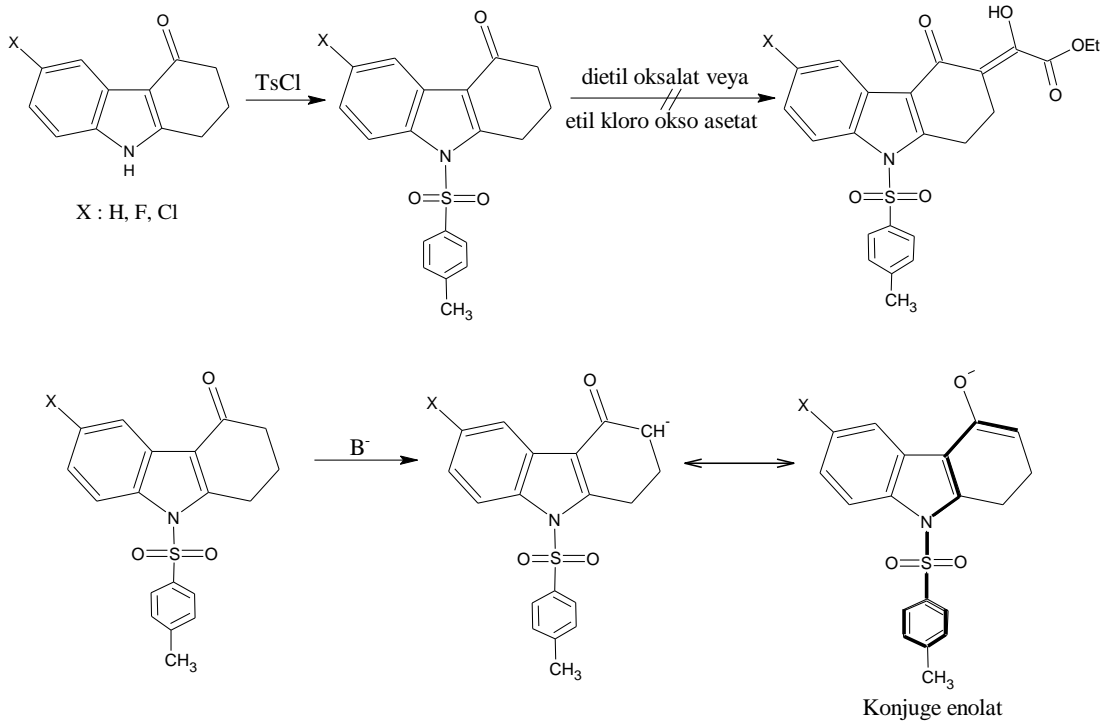
Şekil 5.1 Gramain' in LDA ile yaptığı çalışma

Yapılan başka bir çalışmada, aromatik halkaya komşu karbonil grubunun alfa protonu LDA ile kopartılmış, oluşan enolat anyonunun etil kloroformat ile reaksiyonundan β -keto karboksilik asit elde edilmiştir (Harrak ve diğer., 2007).



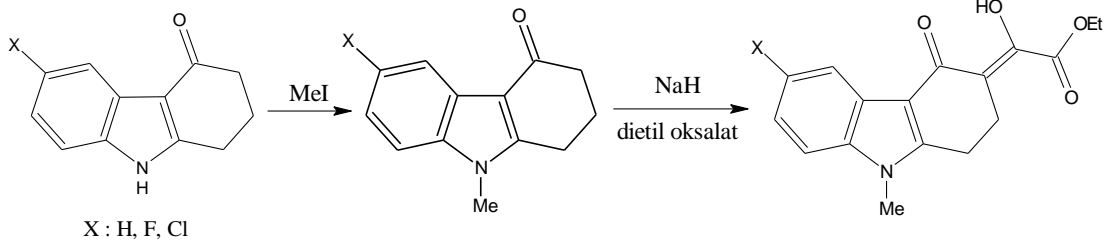
Şekil 5.2 Harrak ve arkadaşları tarafından yapılan LDA çalışması için reaktifler ve koşullar: i) LDA/ -78°C /EtOCOCl, ii) NaOH/ H_3O^+ (%51 verim).

Vince ve Li tarafından yapılan çalışmada (2006), N-Ts-tetrahidrokarbazol-4-onun alfa konumundan NaOEt veya NaH yardımıyla proton koparılması sonucu oluşan enolatın, dietil oksalat ve etil kloro okso asetat gibi açilleyici reaktiflerle reaksiyon vermediği gözlenmiştir. Koruyucu grup olarak elektron çekici tosil grubu kullanılmış, ancak oluşturulan enolat anyonunun uzun konjugasyon nedeniyle çok kararlı olmasından dolayı, reaksiyonun gerçekleşmediği sonucuna varılmıştır.



Şekil 5.3 Vince ve Li'nin enolat kararlılığı önerisi

Aynı çalışmada hipotezin doğrulanması amacıyla koruyucu grup olarak metil kullanıldığında, reaksiyonun gerçekleştiği gözlenmiştir.

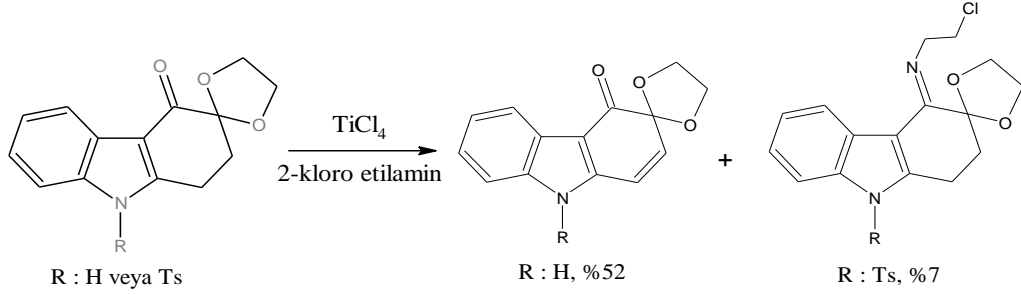


Şekil 5.4 Vince ve Li 'nin 9 konumu metille korunmuş THC-4-on'da yaptığı açılme deneyi

Bu çalışmaların doğrultusunda, tez çalışmamda LDA ve LCHIPA denemelerinde başarı sağlanamamasının nedeni, dietil oksalat, etil kloro okso asetat, etil kloroformat bileşiklerinin reaktivitelerinin akrilamid ve akrilonitrilden daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

3.sentez planı doğrultusunda yapılan imin oluşturma çalışmaları, toluen içerisinde $TiCl_4$ katalizörü ile gerçekleştirilmiştir. Kullanılan amin, 3-kloropropil amin hidroklorür tuzu şeklinde olduğundan, tuzun metanol içindeki çözeltisi Na_2CO_3 ile amine çevrilmiştir. Reaksiyon sonunda elde edilen imin bileşikleri saf olarak izole edilememiştir. İzole edilseydi, karbonilli türevlerde 3 konumundan LDA ile protonun koparılması gerçekleşmediği için, imin bileşiklerinde de gerçekleşmesi mümkün olmayacaktı.

Urratia'nın çalışmasında yer alan iminleşme reaksiyonunda, imin bileşiği oldukça düşük verimde elde edilmiştir. Bunun sebebini, THF'e $TiCl_4$ eklendiğinde $TiCl_4 \cdot 2THF$ kompleksinin oluşması ve katalizör olarak kullanılan $TiCl_4$ ün 3-konumu disüstitüe olan bileşiğe eklendiğinde $TiCl_4$ ün aktivitesini azaltabileceğini öngörmüşlerdir (Urrutia & Rodriguez, 1999).



Şekil 5.5 Urratia'nın iminleşme reaksiyonu

1,3-dikarbonil bileşiklerinden enolat anyonunun oluşumu daha kolay gerçekleşeceğinden yaptığımız çalışma, tetrahidrokarbazol-4-on-3-ester bileşiğinin eldesi ve 1,3-dikarbonil bileşiklerine akrilonitril veya akrilamid eklenmesine yönlendirilmiştir. 4. sentez planı doğrultusunda 1 konumunda tiyoketal halkası bulunan etil tetrahidrokarbazol-3-karboksilat bileşiğinin 4 konumunun DDQ ile yükseltgenmesi sonucu 3 ürün oluşmuştur ve istenilen ürün (91a) % 8,5 verimle elde edilmiştir. Bu ürün daha yüksek verimle elde edilebilseydi, sonraki basamakta 3 pozisyonuna 4. halkanın oluşumunu sağlayacak olan grupların takılması daha kolay gerçekleşecekti. Bu yüzden bu basamaktan sonraki reaksiyonlara devam edilmemiştir.

Kullanılan 5. sentez planında, 9-metil tetrahidrokarbazol-4-on bileşiğinden KH ve dietil karbonat ile etil 4-okso-9-metil tetrahidrokarbazol-3-karboksilat bileşiği yüksek verimle elde edilmiştir. Bu 1,3-dikarbonil bileşiğinden NaOEt ile proton kopartılarak oluşturulan enolat anyonun akrilein ve akrilamide katılması hedeflenmiş, ancak reaksiyonlar sonunda spirolaktam tetrahidrokarbazolon türevleri elde edilmiştir. Asidik hidrolizle 103 bileşiğindeki laktam halkasının açılacağı, dekarboksilasyon ve ardından halka kapanması ile imin yapısının oluşacağı düşünülmüşse de bu reaksiyon gerçekleşmemiştir.

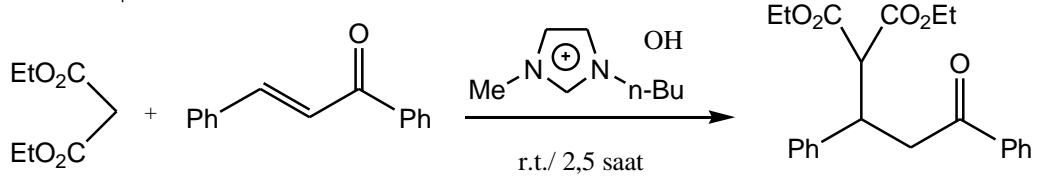
Uygulanan 5. sentez planında, 3 konumunda spirolaktam halkası bulunan bileşiklerin eldesi üzerine, tetrahidrokarbazol-1-on-2-ester bileşiğiyle de benzer türevlerin sentezlenebileceği düşünülmüştür. Bu amaçla geliştirilen 6. sentez planı doğrultusunda yapılan çalışmalar, akrilamid için bis spirotetrahidrokarbazolon yapısının (108) oluşumuyla sonuçlanmıştır. Tetrahidrokarbazol-1-on-2-estere

akrilonitril takılmasıyla oluşturulan 109 bileşiğinin otoklavda raney nikeli ile indirgenmesi sonucu, istenilen spiro-laktam halkası oluşturulamamıştır. Bu deneme sonucunda oluşan ürünün IR spektrumu incelendiğinde nitril bandının olmadığı ve onun yerine amin gerilme titreşiminin yer aldığı görülmüştür. Bu nedenle indirgenme reaksiyonu sonucu, yapıdaki nitrilin amine dönüşerek 110x bileşiğinin oluştuğu, ancak spiro-laktam halkalaşma reaksiyonunun meydana gelmediği düşünülmüştür. İnce tabaka kromatografisine göre tek ürün oluştuğu düşünülse de, ¹H-NMR spektrumu verilerinde 3,61 ve 3,72 ppmdeki N-CH₃ sinyalleri, 4,05 ve 4,08 ppmdeki ester metillerine ait pikler, ürünün karışım halinde olduğunu göstermektedir.

Kullandığımız 7. sentez plana göre alfa-beta doymamış karbonil grubu içeren yeni bir türevin sentezi gerçekleştirilmiştir. Aktif metilen bileşiklerinden proton koparmak daha kolay olduğundan, etilsiyanoasetattan NaOEt ile bir proton kopartılarak oluşturulan enolatın 9-benzil-3-metilen tetrahidrokarbazol-4-ona eklenmesi sonucu çok fazla ürün oluşması nedeniyle istenilen bileşik saptanamamıştır.

α,β -doymamış karbonil bileşiklerine 1,3-dikarbonil bileşiklerinin katılması, genellikle NaOH, KOH, NaOEt gibi kuvvetli bazlarla katalizlenir. Ancak bu koşullarda, çevrilme, bis-katılma, kondenzasyon, retro Michael reaksiyonu gibi yan reaksiyonlar da meydana gelir. Bu yüzden ürünün saflaştırılması güçleşir ve verim düşer. Reaksiyon, piperidin, tersiyer amin, kuaterner amonyum hidroksit gibi daha zayıf bazlarla yapıldığında daha iyi sonuçlar alınabilir. Organik çözücünde K₂CO₃ ve faz transfer katalizörü kullanılarak da Michael katılmalarının katalizlendiği çalışmalar yapılmıştır (Chamakh & Amri, 1998). Literatürde, herhangi bir katalizör ve çözücü kullanılmadan iyonik sıvılarla gerçekleştirilen Michael katılması denemeleri de yapılmıştır (Xu, Quian, Liu, Wu & Lin, 2007).

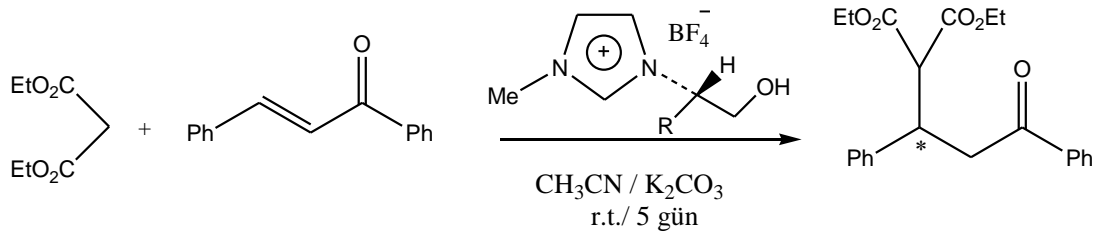
Ranu ve Banerjee ve Rana'nın yapmış olduğu çalışma (2007), Michael katılmasında katalizör olarak 1-bütül-3-metil imidazolyum hidroksit [(bmIm)OH] iyonik sıvısının kullanılarak, aktif metilen bileşiklerinin alfa-beta doymamış ester, keton ve nitril bileşiklerine bağlanmasına dayanır.



Şekil 5.6 Ranu ve Banerjee ve Rana'nın iyonik sıvı katalizli Michael katılması çalışması

7. sentez planı doğrultusunda yaptığımız çalışmada, etil siyano asetatın NaOEt varlığında N-benzil-3-metilen-tetrahidrokarbazol-4-on ile reaksiyonu sonucu yan reaksiyonlar nedeniyle çok sayıda ürün oluşumu gözlenmişti. Bu durumu engellemek için, yukarıdaki çalışma baz alınarak öncelikle (bmIm)OH iyonik sıvısı sentezlenmiştir. Etil siyano asetatın (bmIm)OH içindeki karışımına N-benzil-3-metilen-tetrahidrokarbazol-4-on bileşiği eklenerek oda sıcaklığında 2,5 saat karıştırılmıştır. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edildiğinde yeni bir ürün oluşumu gözlenmemiştir.

Ou ve Huang tarafından yapılan bir çalışmada (2006), anyonu BF₄⁻ olan kiral iyonik sıvıya ek olarak K₂CO₃ bazı ve asetonitril yardımcı çözücüsü kullanılarak Michael katılma reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.

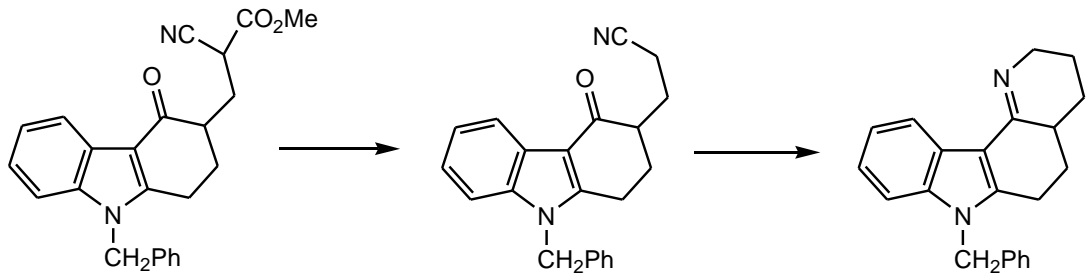


Şekil 5.7 Ou ve Huang'ın kiral iyonik sıvı katalizli Michael katılması çalışması

Bu çalışmayı referans olarak anyonu BF₄⁻ olan kiral iyonik sıvı katalizörlüğünde Michael katılma reaksiyonu denenmiştir. Bu amaçla öncelikle 1-(S-2'-metil bütül)-3-metil imidazolyum tetrafloroborat kiral iyonik sıvısı sentezlenmiştir (Biedron & Kubisa, 2005). S-(-)-2-metil-1-bütanolün tosil klorür ile reaksiyonundan oluşan tosilatın 1-metil imidazol ile oda sıcaklığında karıştırılması sonucu 1-(S-2'-metil bütül)-3-metil imidazolyum tosilat bileşiği sentezlenmiştir. Bu bileşik, anyon

değişimiyle tetrafloroborat iyonik sıvısına dönüştürülmüştür. Metil siyanoasetatın kiral iyonik sıvı ve asetonitril içindeki karışımına K_2CO_3 ve N-benzil-3-metilen-tetrahidrokarbazol-4-on bileşiği eklenerek oda sıcaklığında 1 gün karıştırılmıştır. Reaksiyon sonucu izole edilen ve metanolden kristallendirilen ürünün 1H -NMR spektrumu incelendiğinde reaksiyon süresinin az gelmesinden dolayı maddenin tamamen istenilen ürüne dönüşmediği gözlenmiştir. İçinde az da olsa safsızlık bulunan 1-(S-2'-metil bütül)-3-metil imidazolyum tetrafloroborat katalizörü ile 75a ve 83 bileşikleri için yapılan Michael katılması denemelerinde de istenilen ürünler sentezlenememiştir.

7. sentez planı doğrultusunda yaptığımız çalışmada, N-benzil-3-metilen-tetrahidrokarbazol-4-on bileşiğine iyonik sıvı katalizörlüğünde Michael katılmasıyla metil siyanoasetat takılabilsydi, bu bileşiğin dekarboksilasyonu sonucu N-benzil-4-okso-3-propan nitril elde edilecekti. Bu bileşiğin eldesi, sikloheksanondan itibaren toplam 5 basamakta gerçekleşecekti.



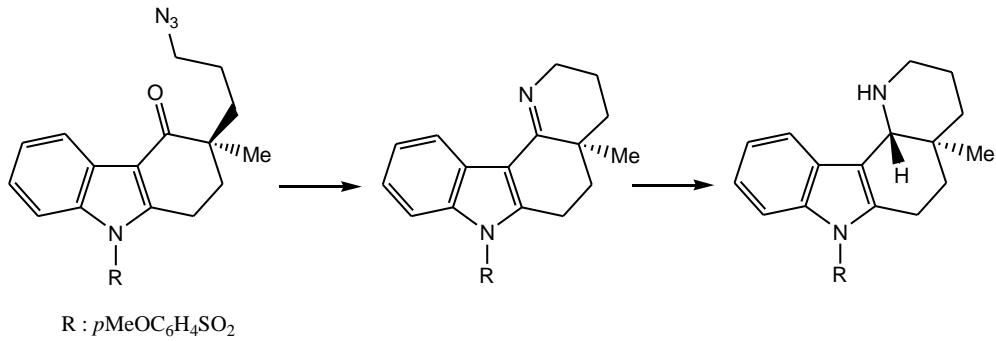
Şekil 5.8 Kiral iyonik sıvı kullanılarak yapılan Michael denemesinde 4.halkanın oluşumuna yönelik sentez planı

Son olarak da Gündüz Taşkırın tarafından hazırlanan doktora tez çalışmasında kullanılan sentez planı üzerinden devam edilerek 4. halkanın oluşumu sağlanmıştır.

3- metil tetrahidrokarbazolon türevlerinin alfa konumundan LDA veya LCHIPA bazları ile proton kopartılarak akrilonitril ve akrilamid gruplarının takılmasına yönelik yaptığımız çalışmalar gerçekleşseydi, literatürde Fischer indol sentezi ile elde edilen etil tetrahidrokarbazol 3-karboksilattan itibaren 9 basamakta ulaşılan N-tosil-4-okso-3-propannitrilin 3- metilli türevine, 3-metil tetrahidrokarbazolden

başlanarak ddq varlığında yükseltgenme, indol protonunun korunması ve LDA deneyi ile 3 basamakta ulaşılabilecekti. Bu denemeler başarılı olsaydı, elde edilen nitrilli bileşiğin katalitik olarak hidrojenlenmesi ya da akrilamid takılmış bileşiğin Magnus'un yöntemiyle 4. halkanın oluşumu sonucu oktahidroprido [3,2-c] karbazol türevleri elde edilecekti.

Desmaele ve d'Angelo tarafından yapılan çalışmada (1990), karbazol-4-on türevindeki azido grubunun indirgenmesiyle (PPh₃ varlığında, bir iminofosforan ara ürünü oluşumunu kapsayan muhtemel bir aza-Wittig halkalaşma reaksiyonu üzerinden) tetrasiklik imin yapısı elde edilmiştir. İminin amine indirgenmesi denemelerinde de (NaBH₃CN/AcOH, H₂/PtO₂, BH₃-Me₂S, H₂/Pd-C, NaBH₄/CeCl₃) sadece trans konumda kaynaşık C-D halka yapısı oluşmuştur.



Şekil 5.9 Desmaele ve d'Angelo tarafından yapılan trans C-D halkası oluşumu çalışması

Yaptığımız çalışmada katalitik hidrojenleme sonucu oluşan 4. halkada, indirgenmenin imin basamağında kaldığı görülmüştür. Desmaele ve d'Angelo tarafından yapılan çalışmada tetrasiklik imin yapısının indirgenmesiyle trans ürün oluştuğu göz önünde bulundurulduğunda, yaptığımız çalışmada da katalitik olarak hidrojenlenmesi sürecinde imin yapısının indirgenmeye devam ederek amine dönüşmesi sonucu trans ürün oluşacağı düşünülmüştü. Ancak sentezlenen bileşiğin imin yapısında olduğu, ¹³C-NMR spektrumu ile de desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

Alkaloid, (b.t.). 11 Ocak 2011, <http://en.wikipedia.org/wiki/Alkaloid>

Aniszewski, T. (2007). *Alkaloids - secrets of life: Alkaloid chemistry, biological significance, applications and ecological role*. Amsterdam-Oxford: Elsevier Science.

Aspidosperma, (b.t.). 19.03.2010,

<http://www.henriettesherbal.com/eclectic/usdisp/aspidosperma.html>

Bayraktar, N., Ergün, Y., Patır, S., & Okay, G. (2000). Intermediates for the synthesis of indole alkaloids, tetrahydrocarbazole derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 37, 11-14.

Benchekroun-Mounir, N., Dugat, D., & Gramain, J. (1992). A short synthesis of (\pm) *N*-benzyl aspidospermidine. *Tetrahedron Letters*, 33 (28), 4001-4004.

Biedron, T. & Kubisa, P. (2005). Radical polymerization in a chiral ionic liquid: Atom transfer radical polymerization of acrylates. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 43, 3454-3459.

Cao, G. (2005). *Development of a new strategy for the enantiospecific synthesis of aspidosperma alkaloids: total synthesis of aspidospermidine and aspidophytine*. The University of Michigan PhD Thesis.

Chakraborty D. P., & Chowdhury B. K. (1968). Synthesis of murrayanine. *The Journal of Organic Chemistry*, 33, 1265-1268.

Chackrabarty M., Nath, A. C., Khasnobis, S., Konda, Y., Harigaya, Y., & Komiyama, K. (1997). Carbazole alkaloids from *murraya koenigii*. *Phytochemistry*, 46 (4), 751-755.

- Chamakh, A., & Amri, H. (1998). A one pot synthesis of (*E*)-4-alkylidene-2-cyclohexen-1-ones. *Tetrahedron Letters*, 39, 375-378.
- Choi, Y. H., Sohn, Y. M., Kim, C. Y., Oh, K. Y., & Kim, J. (2004). Analysis of strychnine from detoxified strychnos nux-vomica seeds using liquid chromatography-electrospray mass spectrometry. *Journal of Ethnopharmacol*, 93 (1), 109-112.
- Conroy, H., & Brooks, P. R. (1958). Aspidospermine. *Journal of the American Chemical Society*, 80 (19), 5178-5185.
- Dalton, L. K., Demerac, S., Elmes, B.C., Loder, J. W., Swan, J. M., & Teitei, T. (1967). Synthesis of the tumour-inhibitory alkaloids, ellipticine, 9-methoxy ellipticine, and related pyrido[4,3-*b*]carbazoles. *Australian Journal of Chemistry*, 20 (12), 2715-2727.
- Daly, J. W. (1998). Biodiversity of alkaloids in amphibian skin: A dietary arthropod source. *Pure and Applied Chemistry*, 70 (11), 2132-2136.
- Desmaele, D., & d'Angelo, J. (1990). A new strategy for the enantioselective synthesis of aspidosperma alkaloids: Achievement of the pentacyclic system. *Tetrahedron Letters* 31 (6), 883-886.
- Desmaele, D., & d'Angelo, J. (1994). Stereocontrolled elaboration of quaternary carbon centers through the asymmetric Michael reaction using chiral imines: Enantioselective synthesis of (+)-aspidospermidine. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 59, 2292-2303.
- Ergün, Y. (2007). A short synthesis of the hexahydropyrido[4,3-*b*]carbazole core structure for the synthesis of aspidosperma alkaloids. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 44, 539-541.

- Ergün, Y., Patır, S., & Okay, G. (2003). A novel synthetic approach for the synthesis of pyridocarbazole alkaloids. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 40 (6), 1005-1010.
- Ergün, Y., Patır, S., & Okay, G. (2004). A novel synthesis towards ellipticine and its derivatives. Synthesis of a new precursor compound. *Synthetic Communications*, 30 (3), 435-442.
- Gallagher, T., Magnus, P., & Huffman, J. (1982). Indole-2,3-quinodimethan route to aspidosperma alkaloids. Synthesis of dl-aspidospermine. *Journal of American Chemical Society*, 104, 1140-1141.
- Gallimore, W. A., Kelly, M., & Scheuer, P. J. (2005). Alkaloids from the sponge monanchora unguifera. *Journal of Natural Products*, 68, 1397–1399.
- Gao, W., Li, Y., Jiang, S., & Zhu, D. (2000). Three lycopodium alkaloid N-oxides from huperzia serrata. *Planta Medica*, 66, 664–667.
- Harley-Mason, J., & Kaplan, M. (1967) Simple total synthesis of (±)-aspidospermidine. *Chemical Communications*, 18, 915-916.
- Harrak, Y., Rosell, G., Daidone, G., Plescia, S., Schillaci, D., & Pujol, M. D. (2007). Synthesis and biological activity of new anti-inflammatory compounds containing the 1,4-benzodioxine and pyrrole system. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 4876-4890.
- Hesse, M. (2002). *Alkaloids: Nature's curse or blessing*. Switzerland: Verlag Helvetica Chimica Acta.
- Hosztafi, S. (1997). The discovery of alkaloids. *Pharmazie*, 52, 546-550.
- Kemotaksonomi - karşılaştırmalı fitokimya ve biyokimya*, (b.t.). 12 Mart 2011, <http://science.ankara.edu.tr/~duygu/kemotaxonzKEMOTAXONZmb.htm>

- Kuehne, M. E., & Podhorez, D. E. (1985). Studies in biomimetic alkaloid synthesis: Enantioselective total synthesis of (-) - and (+) - vincadifformine and of (-)-tabersonine. *Journal of Organic Chemistry*, 50, 924-929.
- Kusurkar, R. S., & Goswami, S. K. (2004). Efficient one-pot synthesis of anti-HIV and anti-tumour β -carbolines. *Tetrahedron*, 60, 5315-5318.
- Lee, L. (1992). *Inverse electron demand diels-alder reactions of substituted indoles: Studies directed toward the synthesis of the aspidosperma alkaloidal skeleta*. New York University PhD Thesis.
- Li, X., & Vince, R. (2006). Conformationally restrained carbazolone-containing α,γ -diketo acids as inhibitors of HIV integrase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14 (9), 2942-2955.
- Maertens, F., Bogaert, A. V., Compennolle, F., & Hoornaert, G. J. (2004). Intramolecular Ritter reactions of 2-(2-cyanoethyl)tetrahydrocyclopenta [b] indole and carbazole derivatives. *European Journal of Organic Chemistry*, 22, 4648-4656.
- Moncrief, J. W., & Lipscomb, W. N. (1965). Structures of leurocristine (vincristine) and vincalkebblastine. X-ray analysis of leurocristine methiodide. *Journal of American Chemical Society*, 87 (21), 4963-4964.
- Noble, R. L., Beer, C. T., & Cutts, H. (1958). Role of chance observations in chemotherapy: Vinca rosea. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 76, 882-894.
- Oikawa, Y., & Yonemitsu, O. (1976). Selective oxidation of the side chain at C-3 of indoles. *Journal of Organic Chemistry*, 42 (7), 1213-1216.

- Ou, W. H. & Huang, Z. Z. (2006). An efficient and practical synthesis of chiral imidazolium ionic liquids and their application in an enantioselective Michael reaction. *Green Chemistry*, 8, 731-734.
- Overman, L. E., Robertson, G. M. & Robichaud, A. J. (1991). Use of Aza-Cope rearrangement-Mannich cyclization reactions to achieve a general entry to melodinus and aspidosperma alkaloids. Stereocontrolled total synthesis of (±)-deoxoapodine, (±)-meloscine, and (±)-epimeloscine and a formal synthesis of (±)-1-acetyl aspidoalbidine. *Journal of American Chemical Society*, 113, 2598-2610.
- Özcan, S., Gürel, E., & Babaoğlu, M. (2001). *Bitki biyoteknolojisi*. Konya: Selçuk Üniversitesi Vakıf Yayınları.
- Pelletier, S. W. (Ed.). (1970). *Chemistry of the alkaloids*. New York: Van Nostrand Reinhold Company.
- Plant Alkaloids*, (b.t.). 16.02.2011. <http://waynesword.palomar.edu/ww0703.htm>
- Poljakova, J., Frei, E., Gomez, J. E., Aimova, D., Eckschlager, T., Hrabeta, J., & Stiborova, M. (2007). DNA adduct formation by the anticancer drug ellipticine in human leukemia HL-60 and CCRF-CEM cells. *Cancer Letters*, 252, 270-279.
- Ranu, B. C., Banerjee, S. & Jana, R. (2007). Ionic liquid as catalyst and solvent: The remarkable effect of a basic ionic liquid, [bmIm]OH on Michael addition and alkylation of active methylene compounds. *Tetrahedron*, 63, 776-782.
- Romeo, G., Materia, L., Pittala, V., Modica, M., Salerno, L., Siracusa, M., Russo, F., & Minnemanb, K. P. (2006). New 1,2,3,9-tetrahydro-4*H*-carbazol-4-one derivatives: Analogues of heat as ligands for the α_1 -adrenergic receptor subtypes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 5211–5219.
- Saxton, J. E. (1983). *The monoterpenoid indole alkaloids*. New York: Wiley & Sons.

- Saxton, J. E. (1998). Alkaloids of the aspidospermine group. G. A. Cordell (Ed.), *The Alkaloids* içinde (2-197). New York: Academic Press.
- Seigler, D. S. (2002). *Plant secondary metabolism* (2. Baskı). USA: Kluwer Academic Publishers.
- Stork, G., & Dolfini, J. E. (1963). Total synthesis of aspidospermine. *Journal of American Chemical Society*, 85, 2872-2973.
- Tanker M. ve Tanker N. (1990). *Farmakognozi*. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları.
- Taşkıran, G. (2010). *Aspidosperma alkaloitlerinin temel iskeletinin sentezi için gerekli ara ürünlerin sentezi*. Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi.
- Urrutia, A., & Rodriguez, J. G. (1999). Synthesis of aspidospermidine alkaloids from 1,2,3,4-tetrahydrocarbazole: Total stereoselective synthesis of (±)-18-noraspidospermidine. *Tetrahedron Letters*, 55, 11095-11108.
- Xu, J. M., Qian, C., Liu, B. K., Wu, Q., & Lin, X. F. (2007). A fast and highly efficient protocol for Michael addition of N-heterocycles to α,β -unsaturated compound using basic ionic liquid [bmIm]OH as catalyst and green solvent. *Tetrahedron*, 63, 986-990.
- Zehirli ve halisünojenik mantarlar*, (b.t.). 4 Nisan 2011.
<http://www.populerbilim.com.tr/arsiv/0504/b4.html>
- Zimmerman, R. L. (1976). *Synthetic pathways to the aspidosperma alkaloid ring system*. Rice University PhD Thesis.