



**7,8-SÜBSTİTÜE MORFİNYAN TÜRÜ YENİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
YAPILARININ AYDINLATILMASI**

Cansu Tuğba KARAMAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ARALIK 2019

Cansu Tuğba KARAMAN tarafından hazırlanan “7,8-SÜBSTİTÜE MORFİNYAN TÜRÜ YENİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Kimya Ana Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Serkan YAVUZ

Kimya Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Başkan: Prof. Dr. Ali DİŞLİ

Kimya Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Prof. Dr. Naki ÇOLAK

Kimya Ana Bilim Dalı, Hitit Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Tez Savunma Tarihi: 06/12/2019

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Sena YAŞYERLİ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 - Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,
- bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Cansu Tuğba KARAMAN

06/12/2019

7,8-SÜBSTİTÜE MORFİNYAN TÜRÜ YENİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Cansu Tuğba KARAMAN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Aralık 2019

ÖZET

Haşhaş (*Papaver somniferum* L.) kapsülü; morfin, tebain, papaverin, kodein gibi çeşitli alkaloidleri içermektedir. Bunlardan morfin, kodein ve papaverin tıpta doğrudan narkotik analjezik, narkotik anestezi, spazm giderici olarak kullanılan, tıbbi ve ticari değeri olan önemli ilaç hammaddeleridir. Tebain ise toksik özelliğinden dolayı doğrudan ilaç olarak kullanılamamaktadır. Fakat tebainin yarı sentetik türevleri sentezlenerek bunlar diğer opioidler gibi ağrı kesici, öksürüğün baskılanması, anestezi ve uyuşturucu bağımlılığının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada, önemli bir haşhaş alkaloidi olan tebain kullanılarak morfinyan türü C(7) ve C(8) konumunda sübstitüent içeren yarisentetik opioidler sentezlenmiştir. Çalışmada ilk önce tebain saflaştırılarak, maleik anhidrit ile etkileştirilmiştir. Gerçekleşen Diels-Alder tepkimesi sonucunda 6,14-*endo*-eteno köprüsüne sahip morfinyan iskeleti içeren dihidrofuran-2,5-dion türevi bileşik sentezlenmiştir. Ardından katılma ürünü, hidrazin hidratla etkileştirilip pirolidin-2,5-dion türevine dönüştürülmüştür. Daha sonra pirolidin-2,5-dion türevi, sübstitü benzaldehyt bileşikleriyle tepkimeye sokulup hedef bileşikler olan *N*-sübstiü benzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-APT, COSY, NOESY, HETCOR (HMQC) ve element analizi teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Ülkemiz son üç yıllık verilere göre dünya yasal haşhaş ekim alanları içerisinde % 45' lik bir paya sahiptir. Ayrıca ülkemizde bulunan Afyon Alkaloidleri fabrikası 25.000 ton/yıl çizilmemiş haşhaş kapsülü işleme kapasitesi ile dünyanın bu alandaki en büyük fabrikasıdır. Bu açıdan haşhaş kapsülünden elde edilebilen tebainin, ticari üretimi yapılan mevcut türevlerinin veya literatürde bulunmayan yeni türevlerinin sentezlenmesi ve üretilmesi son derece önemlidir.

Bilim Kodu : 20114
Anahtar Kelimeler : Alkaloid, tebain, morfinyan, opioid
Sayfa Adedi : 61
Danışman : Doç. Dr. Serkan YAVUZ

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW 7,8-SUBSTITUTED MORPHINE COMPOUNDS

(M. Sc. Thesis)

Cansu Tuğba KARAMAN

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATUREL AND APPLIED SCIENCES

December 2019

ABSTRACT

Poppy (*Papaver semniferum* L.) capsule contains various alkaloids such as morphine, thebaine, papaverine, codeine. Of these alkaloids, morphine, codeine and papaverine are directly used as narcotic analgesics, narcotic anesthetics, antispasmodic drugs and are important pharmaceutical raw materials with medical and commercial values. Thebaine cannot be used directly as a drug due to its toxic properties. However, it can be used as painkillers, cough suppression, anesthesia and drug addiction treatment like opioids by synthesizing semi-synthetic derivatives of thebaine. In this study, morphine type semisynthetic opioids containing substituents at C(7) and C(8) positions were synthesized by using thebaine, an important poppy alkaloid. First, the purine was purified and interacted with maleic anhydride. As a result of the Diels-Alder reaction, dihydrofuran-2,5-dione derivative compound containing morphine skeleton having 6,14-endo-etheno bridge (conjugation) was synthesized. Then, the adduct was reacted with hydrazine hydrate and converted to the pyrrolidine-2,5-dione derivative. Subsequently, pyrrolidine-2,5-dione derivative is reacted with substituted benzaldehyde compounds and derivatives of N-substituted benzylideneamino-3', 4'- [(6,14-endoethenotetrahydrothebaine-7 α , 8 α -yl)]-pyrrolidine-2,5-dione were obtained as intended. The structures of synthesized compounds were characterized by using FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, COSY, NOESY, HETCOR (HMQC) and elemental analysis techniques. According to the data of the last three years, our country has a 45% share in the world's legal poppy planting fields. In addition, the Afyon Alkaloids factory in our country is the largest factory in the world with its 25,000 tons / year unscratched poppy capsule processing capacity. According to the data of the last three years, our country has a 45% share in the world's legal poppy cultivation areas. In addition, the Afyon Alkaloids factory in our country is the world's largest factory in this field with a processing capacity of 25,000 tons/year of unscratched poppy capsule. In this respect, it is utmost importance to synthesize and produce derivatives of thebaine obtainable from the poppy capsule which is existing and not found in the literature.

Science Code : 20114

Key Words : Alkaloid, thebaine, morphinian, opioids

Page number : 61

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Serkan YAVUZ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca benden yardımını esirgemeyen ve bana her konuda deneyimleriyle yol gösteren, her zaman destek olup bana güvenen, kıymetli tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. Serkan YAVUZ' a katkı ve desteklerinden dolayı teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca tüm hayatım boyunca beni yalnız bırakmayan, her konuda maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, bana sağladıkları tüm imkânlar için, değerli abim Öğr. Gör. Dr. Onur KARAMAN, babam Arif KARAMAN ve annem Gülşen KARAMAN' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Deneyimleri ile yardımcı olup aynı zamanda dostluğu ile yanımda olan arkadaşım Öğr. Gör. Doğukan DOYDUK 'a teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan, sıkıntılı dönemlerimde moral ve motivasyonumu yükselten ve desteği ile beni yalnız bırakmayan değerli Dr. Eymen AKŞENER'e teşekkür ederim.

Gerekli analizler konusunda yardımcı olan Gazi Üniversitesi uzmanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecinde bana her konuda destek olan laboratuvar arkadaşlarıma, dostluğu ile yanımda olan, yardımlarını esirgemeyen Duygu GÜVEN ve Esra BABÜR' e desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Alkaloitler	3
2.1.1. Alkaloitlerin genel özellikleri	3
2.1.2. Alkaloitlerin sınıflandırılması	5
2.1.3. Haşhaş alkaloitleri.....	7
2.1.4. Opioitler.....	11
2.2. Diels-Alder Katılma Tepkimeleri	23
3. ARAÇ-GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Araç ve Gereçler	25
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler.....	25
3.1.2. Kullanılan cihazlar.....	25
3.2. Yöntem.....	26
4. DENEYSEL KISIM	29
4.1. 3',4'-(6,14-Endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)-dihidrofuran-2,5-dion (2) Bileşiğinin Sentezi	29
4.2. N-Amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)-pirolidin-2,5-dion (3) Bileşiğinin Sentezi.....	29

Sayfa

4.3. <i>N</i> -Sübstiüe benzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4a-4e) Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi	30
4.4. <i>N</i> -4-Klorobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4a) Bileşiğinin sentezi	30
4.5. <i>N</i> -4-Metoksibenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4b) Bileşiğinin Sentezi	31
4.6. <i>N</i> -4-Nitrobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4c) Bileşiğinin Sentezi	31
4.7. <i>N</i> -2-Bromobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4d) Bileşiğinin Sentezi	31
4.8. <i>N</i> -2-Florobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4e) Bileşiğinin Sentezi	31
5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	33
5.1. <i>N</i> -Amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)-pirolidin-2,5-dion (3) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	33
5.2. <i>N</i> -4-Klorobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4a) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	37
5.3. <i>N</i> -4-Metoksibenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4b) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	40
5.4. <i>N</i> -4-Nitrobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4c) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	43
5.6. <i>N</i> -2-Bromobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4d) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	45
5.7. <i>N</i> -2-Florobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4e) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	48
6. YORUM VE ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR	53
EKLER	59
EK-1. Uluslararası Katılımlı 6. İlaç Kimyası Kongresi Poster Bildiri Özeti	60
ÖZGEÇMİŞ	61

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Haşhaştaki bazı alkaloitlerin bulunma yüzdeleri.....	8
Çizelge 2.2. Bazı opioitlerin opioit reseptörlerine karşı gösterdikleri etki türüne göre sınıflandırılması.	13



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Haşhaş bitkisi.....	1
Şekil 2.1. Haşhaş kapsülün içindeki tohum ve alkaloidlerin bulunduğu kabuk	4
Şekil 2.2. Gıda sektöründe haşhaş tohumunun kullanımı.....	4
Şekil 2.3. En çok bilinen alkaloidlerden bazıları	5
Şekil 2.4. N-Metil grubu içeren bazı heterosiklik alkaloidler.....	7
Şekil 2.5. Dünya yasal haşhaş ekim alanları.....	8
Şekil 2.6. Morfinyan grubu yapısı	9
Şekil 2.7. Fenantren halkası.....	9
Şekil 2.8. Morfinyan türü önemli alkaloidler	10
Şekil 2.9. İlaç kullanımında tebain türevlerinin kullanımı a. Tebain, b. Kodein, c.Nalbufin, d.Nalorfin, e.Naltrexone, f.Naloksan, g.Dihidrokodein, ğ.Buprenorfin, h. Oksimorfon, ı.Oksikodein, i. Hidrokodein, j.Etorfin.....	15
Şekil 2.10. Oksikodon.....	16
Şekil 2.11. Naloksannn	16
Şekil 2.12. Diprenorfin	16
Şekil 2.13. Buprenorfin.....	17
Şekil 2.14. Etorfin	17
Şekil 2.15. Tebainden, etorfin sentezi.....	17
Şekil 2.16. Etorfinin kullanım alanları.....	18
Şekil 2.17. Naltrindon	18
Şekil 2.18. Dihidrokodein	18
Şekil 2.19. Tebain	19
Şekil 2.20. Etorfin	20
Şekil 2.21. Diprenorfin	20
Şekil 2.22. Yapılan bir çalışmadan horizontal ürünün μ -opioit reseptörüne bağlanması	21

Şekil	Sayfa
Şekil 2.23. Sentezlenen maddenin ϵ reseptörüne bağlanma modeli	21
Şekil 2.24. 7α –Süstitüe katılma ürünü	22
Şekil 2.25. 7β –Süstitüe katılma ürünü	22
Şekil 2.26. Morfinyan türü bileşik	22
Şekil 2.27. Bütadien ile etilenin[4+2] siklo katılma tepkimesi.....	23
Şekil 2.28. Diels-Alder reaksiyonu.....	24
Şekil 2.29. Tebainin Diels-Alder reaksiyonu sonucu Morfinyan grubu yapının oluşması (3D gösterimi)	24
Şekil 3.1. FT-IR cihazı.....	25
Şekil 3.2. Erime noktası tayin cihazı	26
Şekil 3.3. 300 MHz işletim frekanslı sıvı Bruker 300 MHz AV model NMR spektrometresi	26
Şekil 3.4. <i>N</i> -Süstitüe benzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain- $7\alpha,8\alpha$ -il)]-pirolidin-2,5-dion türevi bileşiklerin genel sentez yöntemi.....	27
Şekil 4.1. Tebainin maleik anhidrit ile tepkimesi	29
Şekil 4.2. 3',4'-(6,14-Endoetenotetrahidrotebain- $7\alpha,8\alpha$ -il)-dihidrofuran-2,5-dion ile Hidrazin hidratın Tepkimesi	30
Şekil 4.3. <i>N</i> -Amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain- $7\alpha,8\alpha$ -il)-pirolidin-2,5-dion ile Süstitüe Aldehitlerin Tepkimesi.....	30
Şekil 5.1. <i>N</i> -amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain- $7\alpha,8\alpha$ -il)-pirolidin-2,5-dion	33
Şekil 5.2. <i>N</i> -amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain- $7\alpha,8\alpha$ -il)-pirolidin-2,5-dion (3) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.....	34
Şekil 5.3. <i>N</i> -amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain- $7\alpha,8\alpha$ -il)-pirolidin-2,5-dion (3) ^{13}C -APT NMR bileşiğinin spektrumu	35
Şekil 5.4. <i>N</i> -amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain- $7\alpha,8\alpha$ -il)-pirolidin-2,5-dion (3) bileşiğinin HETCOR NMR spektrumu	35
Şekil 5.5. <i>N</i> -amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain- $7\alpha,8\alpha$ -il)-pirolidin-2,5-dion (3) bileşiğinin COSY NMR spektrumu	36
Şekil 5.6. <i>N</i> -amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain- $7\alpha,8\alpha$ -il)-pirolidin-2,5-dion (3) bileşiğinin NOESY NMR spektrumu.....	36

Şekil	Sayfa
Şekil 5.7. <i>N</i> -amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)-pirolidin-2,5-dion (3) bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu	37
Şekil 5.8. <i>N</i> -4-Klorobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion	37
Şekil 5.9. <i>N</i> -4-Klorobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4a) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	38
Şekil 5.10. <i>N</i> -4-Klorobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4a) bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	39
Şekil 5.11. <i>N</i> -4-Klorobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4a) bileşiğinin NOESY NMR spektrumu	39
Şekil 5.12. <i>N</i> -4-Klorobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4a) bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu	40
Şekil 5.13. <i>N</i> -4-Metoksibenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion.....	40
Şekil 5.14. <i>N</i> -4-Metoksibenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4b) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	41
Şekil 5.15. <i>N</i> -4-Metoksibenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4b) bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu....	42
Şekil 5.16. <i>N</i> -4-Metoksibenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4b) bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu	42
Şekil 5.17. <i>N</i> -4-Nitrobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion	43
Şekil 5.18. <i>N</i> -4-Nitrobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4c) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	44
Şekil 5.19. <i>N</i> -4-Nitrobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4c) bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	44
Şekil 5.20. <i>N</i> -4-Nitrobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4c) bileşiğinin APT-FT IR spektrumu	45
Şekil 5.21. <i>N</i> -2-Bromobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion.....	45
Şekil 5.22. <i>N</i> -2-Bromobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4d) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	46
Şekil 5.23. <i>N</i> -2-Bromobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4d) bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	47

Şekil	Sayfa
Şekil 5.24. <i>N</i> -2-Bromobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4d) bileşiğinin APT-FT IR spektrumu	47
Şekil 5.25. <i>N</i> -2-Florobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion	48
Şekil 5.26. <i>N</i> -2-Florobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4e) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	49
Şekil 5.27. <i>N</i> -2-Florobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4e) bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	49
Şekil 5.28. <i>N</i> -2-Florobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4e) bileşiğinin APT-FT IR spektrumu	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

δ

Kimyasal kayma

Kısaltmalar

Açıklamalar

^{13}C -APT NMR

^{13}C “Attached Proton Test” Spektroskopisi

^1H -NMR

^1H Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi

ATR-FT IR

Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared

COSY

^1H - ^1H Korelasyon Spektroskopisi

DMSO-*d*6

Döterodimetil sülfoksit

HETCOR

Heteronükleer Korelasyon Spektroskopisi

NOESY

Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

1. GİRİŞ



Şekil 1.1. Haşhaş bitkisi

Ülkemizde tarımı yapılan ve çeşitli kullanım alanları bulunan haşhaş bitkisi (*Papaver Somniferum* L.) günümüzde endüstriyel bir bitki haline gelmiştir. Afyon olarak bilinen bu bitki tarlalarda ekimi yapılan ve kırlarda kendiliğinden yetişen, çiçeği gelinciğe benzeyen bir bitki türüdür. Anadolu’da 5000 yıldır yetişmekte olan haşhaş bitkisinin kapsülünde bulunan alkaloidler ilaç olarak, tohumu ise gıda amaçlı olarak kullanılmaktadır. Alkaloidler bakımından oldukça zengin bir içeriğe sahip olan haşhaş, tıbbi açıdan önemli bir bitkidir. İlaç ve gıda sektöründe kullanımının yanı sıra haşhaş özütünden elde edilen afyon sakızının, narkotik özelliğinden dolayı yasa dışı kullanımı da oldukça yaygındır. Tek yıllık endüstriyel bir bitki olan haşhaşın Türkiye’de üretildiği alan 70 bin hektarken, dünyadaki toplam üretim alanının yaklaşık yarısına denk gelmektedir. Türkiye, haşhaş yetiştirilen alanların büyüklüğü bakımından %45’lik bir pay ile dünyanın en önde gelen ülkesidir. Haşhaş kapsüllerinin işlenmesi amacıyla 1981 yılında Afyon ili Bolvadin ilçesinde kurulan Afyon Alkaloidleri Fabrikası, 25.000 ton/yıl çizilmemiş haşhaş kapsülü işleme kapasitesi ile halen dünyanın bu alandaki en büyük fabrikasıdır. İşlenen haşhaş kapsüllerinden elde edilen alkaloidler ülkemiz ekonomisine yılda 100 ile 120 milyon dolar civarında katkı sağlamaktadır [1].

Haşhaştan elde edilen doğal alkaloidler ve bunların yarı sentetik türevleri ‘opioit’ olarak adlandırılır. Opioitler, narkotik, analjezik ve anesteziye etki gösteren, opioit reseptörlerine bağlanan ve agonist / antagonist etki gösteren ilaçların etken maddeleri olan bileşiklerdir [2]. Haşhaştaki afyonun özütlenmesi ile yaklaşık 24 farklı alkaloid elde edilir. Bunların başında; morfin, tebain, kodein, papaverin, narsein, lantopin, pseudomorfin ve narkotin (noskabin) gelir. Morfin, kodein ve narkotin gibi alkaloidler doğrudan ilaç etken maddesi olarak

kullanılmaktadır. Tebain ise toksik etkiden dolayı doğrudan ilaç olarak kullanılmaz. Ancak, tebainin yarı sentetik türevleri sentezlenerek diğer opioitler gibi tıpta anestezi, kalp yetmezliğine bağlı ödem sonucu oluşan ağrıların giderilmesi ve öksürüğün baskılanması gibi birçok alanda kullanılabilmektedir. Tebain türevi yarı sentetik türevlerin bazıları ise antagonist özellikleri sayesinde opioit bağımlılığı tedavisinde kullanılmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alkaloitler

2.1.1. Alkaloitlerin genel özellikleri

Alkaloitler, bitkiler tarafından biyokimyasal olarak sentezlenen ve azot atomu içeren, genellikle heterosiklik yapıdaki maddelerdir [3]. Alkaloitler, yapısında bulundurduğu azot atomundan dolayı bazik karakterlidirler. Alkaloit ismi, bu bileşiklerin bazik özelliklerinden dolayı alkali özelliklerini ifade etmek için kullanılır. Morfin, nikotin, striknin, efedrin ve kinin en çok bilinen alkaloitlere örnek olarak gösterilebilir.

Alkaloitler genellikle karmaşık yapılı ve zehirlidirler. Genel olarak, alkaloitlerin sudaki çözünürlükleri az iken organik çözücülerde oldukça fazladır [4]. Asitlerle tuz oluşturabilen bu maddeler bu sayede kanda ve hücre sıvısında çözünerek önemli ölçüde toksik etki gösterirler. Bitkilerde bulunan bu bileşikler, insanlar ve hayvanlar tarafından alındığında belirgin fizyolojik etkilere yol açarlar [3]. Alkaloitlerin birçoğu toksik özelliğe sahiptir. Bununla birlikte fizyolojik etkilerinden dolayı birçok ilaç, doğal alkaloitlerin kendisini veya yarı sentetik türevlerini içerir.

Alkaloitlerin, yüksek rakımlı yerlerde yetişen bazı bitkilerde oldukça fazla bulunduğu bilinmektedir. Çoğunlukla %0,01 den çok daha az alkaloit bulunduran bitkiler, bu yapıyı içeren bitkiler olarak tanımlanamazlar. Günümüzde yaklaşık 1000 civarında alkaloitin bulunduğu bilinmektedir. Alkaloitler, bitkilerin alt gövde yani kök, dış katman, yaprak, tohum ve meyve gibi belirli bölgelerinde değişen miktarlarda bulunur. Ayrıca bitki hücrelerinin içindeki organellerde alkaloit tuzları şeklinde bulunurlar. Yaprak, çiçek, tohum, iç katman ve kabuktaki organel hücrelerinde tuzları halinde bulunan alkaloitler az miktarda da olsa kökteki hücrelerin organellerinden olan kofullarında da bulunmaktadır [5].

Haşhaş bitkisi bir kültür bitkisi olup, alkaloitler bitkinin kapsüllerinden elde edilmektedir. İşlenen haşhaş çeşitlerinin kapsülleri %1 dolayında alkaloit içermektedir. Bu kapsüllerinin içinde ise 1 mm veya daha küçük çapta çok sayıda tohum bulunmaktadır.



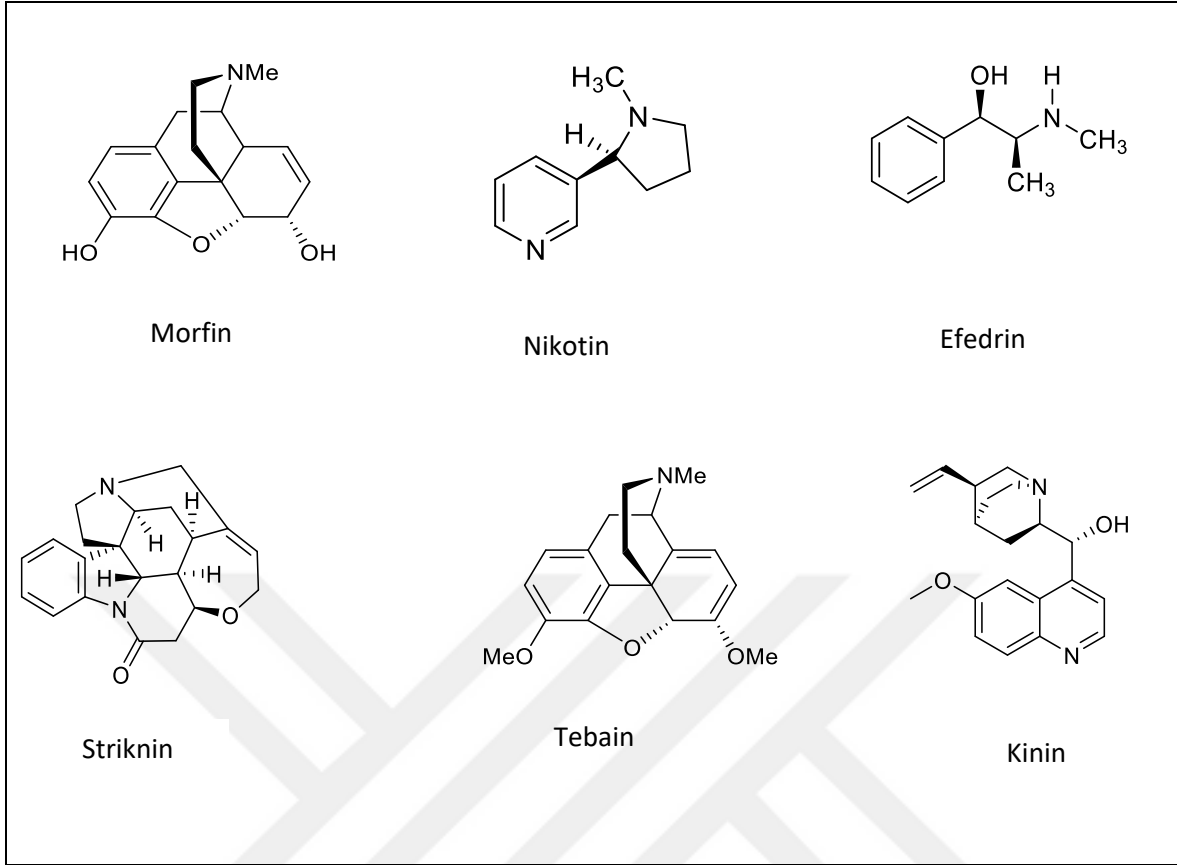
Şekil 2.1. Haşhaş kapsülün içindeki tohum ve alkaloitlerin bulunduğu kabuk

Haşhaş tohumunun en önemli özelliği %45–54 yağ ve %20–30 protein içeriğine sahip olmasıdır. Tohum geleneksel olarak gıda amaçlı ekmeklerde ve ezilerek hamur işlerinde kullanılmaktadır. Tohumun preslenmesi ile elde edilen yağ mutfakta ve gıda sanayisinde kullanılmaktadır. Ayrıca kozmetik ve boya sanayinde de kullanıldığı bilinmektedir.



Şekil 2.2. Gıda sektöründe haşhaş tohumunun kullanımı

Bitkilerin büyük kısmında ise alkaloit bulunmaz. Ek olarak bitkilerde tek bir alkaloit türünün varlığı nadiren gözlenir. Genellikle benzer yapıya sahip alkaloit grupları, çok az farklılıklarla bir arada bulunur. Bu alkaloitler içerisinde bazıları diğerlerine göre çok daha fazla miktarda bulunur [6].



Şekil 2.3. En çok bilinen alkaloitlerden bazıları

2.1.2. Alkaloitlerin sınıflandırılması

Alkaloitler bitkilerde bulunan, genellikle halkalı yapı içerisinde azot atomu içeren ve fizyolojik özelliklere sahip olan organik maddelerdir. Alkaloitlerin sınıflandırılması genellikle üç farklı şekilde yapılmaktadır. Bunlardan ilki, alkaloitleri içeren bitkiler göz önüne alınarak yapılan biyolojik sınıflandırmadır. Bir diğeri ise hayvanlar ve insanlar üzerindeki etkilerine göre yapılan fizyolojik sınıflandırmadır [7]. Kimyacılar için önemli olan sınıflandırma yönteminde ise alkaloitler kimyasal yapılarına göre sınıflandırılır. Bu kısımda alkaloitlerin içeriğindeki temel halkalı yapı kısımları dikkate alınır [8].

Alkaloitler, halkalı yapıdaki azot atomu içerenler heterosiklik alkaloitler ve halkalı yapı dışında azot atomu içeren alifatik alkaloitler olarak sınıflandırılabilirler. Bu tez konusu kapsamında seçilen tebain bileşiği heterosiklik alkaloitler sınıfına girmektedir [9].

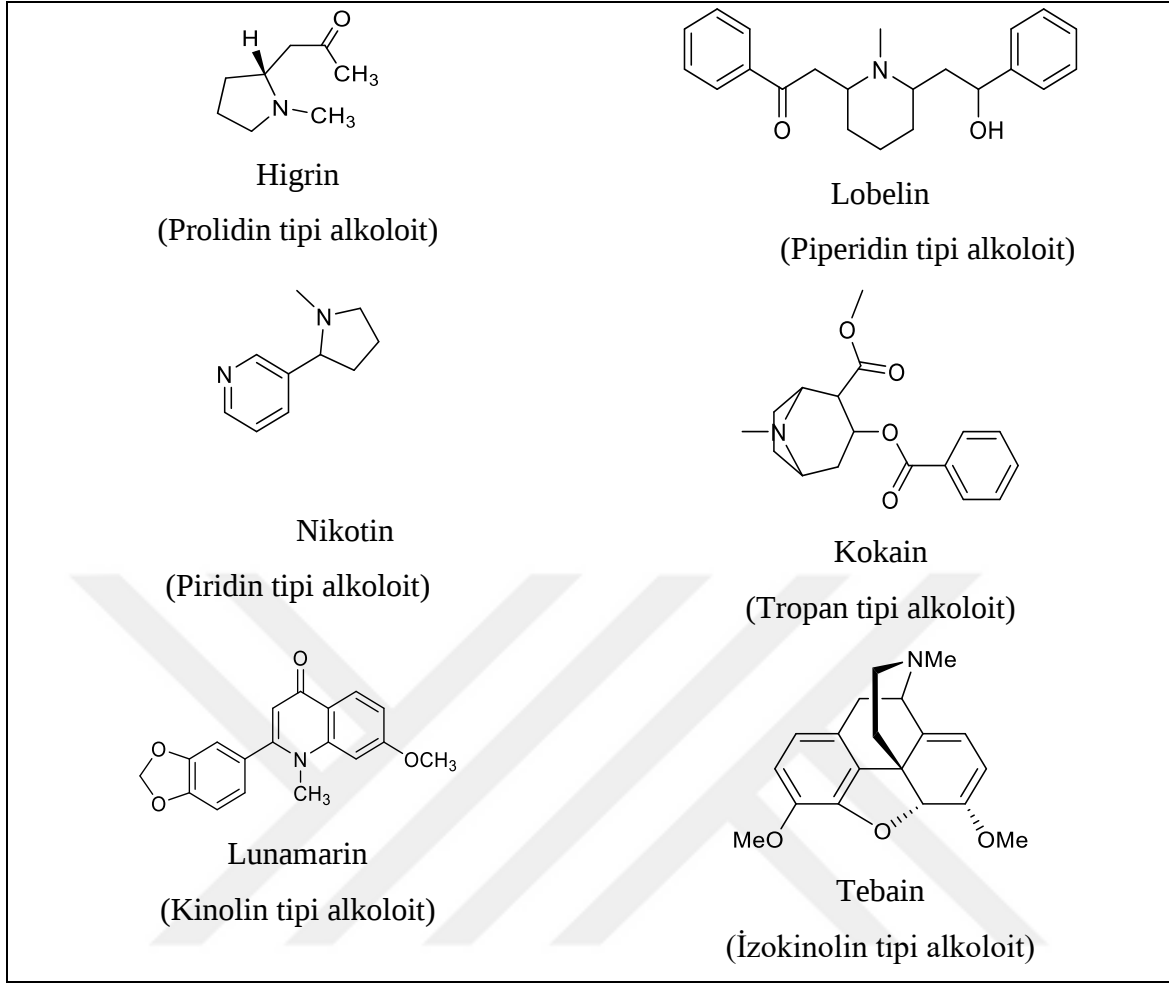
Heterosiklik alkaloitler, halkalı yapının bir üyesi olarak azot atomu içerirler. Beş üyeli halkalar bir azot atomu içerirken, daha büyük halkalar ise birden fazla azot atomu içerirler.

Heterosiklik alkaloitler aşağıda belirtildiği gibi başlıca 11 grupta incelenir:

Heterosiklik alkaloitler

- Pirolidin
- İndol
- Piperidin
- Piridin
- Tropan ve türevleri
- Histamin, imidazol ve guanidin
- İzokinolin
- Kinolin
- Akridin
- Kinazolin
- İzidin alkaloitleri

Bu alkaloit yapılarının büyük çoğunluğu N-metil grubu bulundurmaktadır [10]. Bu grubu bulunduran alkaloitlere ait örnekler Şekil 2.'de görülmektedir.



Şekil 2.4. N-Metil grubu içeren bazı heterosiklik alkaloitler

2.1.3. Haşhaş alkaloitleri

Haşhaşta yaklaşık 30 çeşit alkaloit bulunmaktadır. Bu alkaloitler aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir [11].

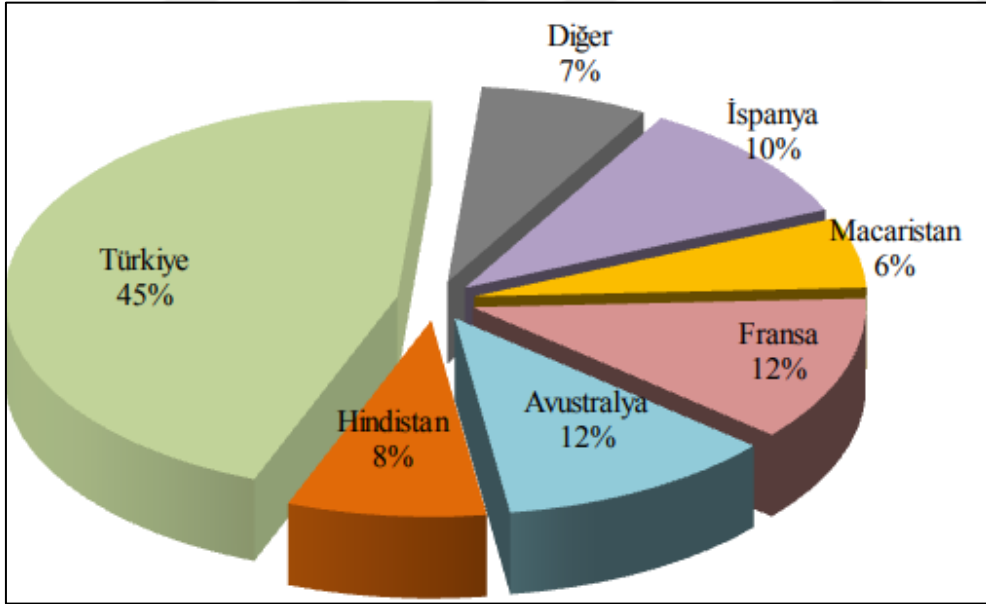
- Benzil izokinolin alkaloitleri
- Morfinyan (fenantren) alkaloitleri
- Tetrahidroizokinolin alkaloitleri
- Aporfin alkaloitleri
- Promorfinyan alkaloitleri
- Protoberberin alkaloitleri
- Protopin alkaloitleri
- Ftalidizo kinolin alkaloitleri

Morfinyan alkaloitleri ve benzil izokinolin miktar bakımından haşhaş bitkisinde miktarca en fazla bulunan alkaloitlerdir. Afyonun içermiş olduğu bazı alkaloitlerin kütlece yüzdeleri Çizelge 2.1’de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Haşhaştaki bazı alkaloitlerin bulunma yüzdeleri

Morfin	%0,4-9,0
Kodein	%0,2-0,3
Tebain	%0,2-2,5
Papaverin	%0,1-0,8
Noskapin	%0,3-5,0

Çizelgede görüldüğü gibi ham afyondaki alkaloitlerin yüzdeleri farklılık göstermektedir. Bu farklılık üzerinde, bitkinin büyüme dönemini etkileyen nem, toprak, iklim gibi koşullardaki farklılıkların önemli ölçüde etkisi vardır. Diğer bir etkili faktör ise bitki hasatının hangi döneminde yapıldığıdır [12].



Şekil 2.5. Dünya yasal haşhaş ekim alanları

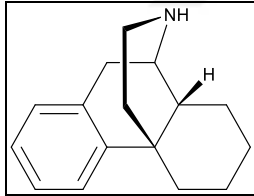
Grafikten görüleceği üzere, son beş yıllık verilerin ortalamasına bakıldığında ülkemiz dünya yasal haşhaş ekim alanları içerisinde % 45’lik bir paya sahiptir [13].

Haşhaş kapsülü uyuşturucu madde içermesi nedeniyle tek ve zorunlu alıcısı TMO Genel Müdürlüğü'dür. Çiftçiler, ürettikleri haşhaş kapsülünü izin belgelerinde belirtilmiş olan miktarın üstünde de olsa o yılın en geç Eylül ayı sonuna kadar tespit edilen bedeli karşılığında TMO işyerlerine teslim etmek zorundadırlar.

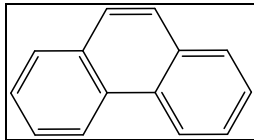
Haşhaş hassas bir bitki olduğundan olumsuz iklim koşullarından (don, kuraklık, aşırı sıcaklıklar vs.) etkilenmesi nedeniyle uzun yıllar ortalamasına göre %33 civarında kayıp oluşmaktadır. Ayrıca, haşhaş ekim izni alıp ekim yapmayan çiftçilerden kaynaklanan beyan kayıpları ise %14 civarında bulunmaktadır. Üretim kaybının bazı yıllarda %70'lere ulaştığı görülmüştür.

Morfinyan (Fenantren) grubu haşhaş alkaloidleri

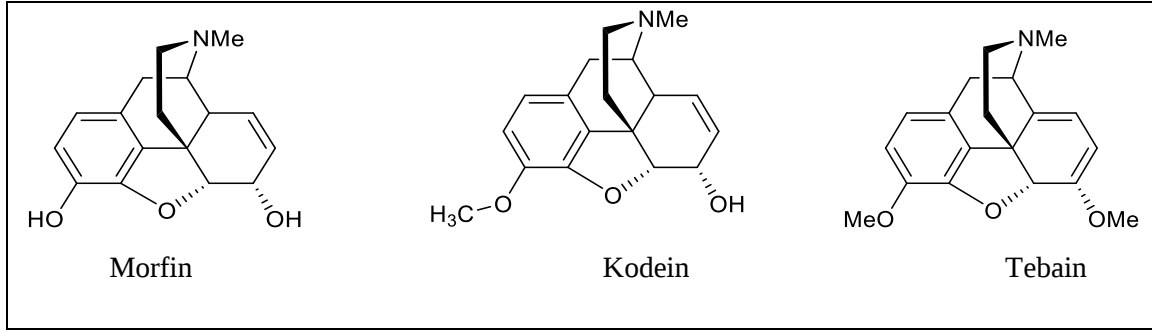
Morfin, tebain, kodein gibi alkaloidler morfinyan ailesinin üyelerinden bazılarıdır. Fenantren grubu alkaloidler, şiddetli bağımlılık yapma özelliğine sahip bileşiklerdir. Bu nedenle resmi olarak kontrol altındadırlar.



Şekil 2.6. Morfinyan grubu yapısı



Şekil 2.7. Fenantren halkası



Şekil 2.8. Morfinyan türü önemli alkaloitler

Morfin

Morfinin, opium içerisindeki oranı %0,4-9 arasında değişmektedir. Afyondan elde edilen morfin, renksiz ve kokusuzdur. Erime noktası 255 °C dir. Morfin, 1803-1804 yıllarında Dersone ve Seugin adlı kimyagerler tarafından ilk olarak izole edilen haşhaş alkaloitidir. Haşhaş bitkisi içerisinde miktarca en çok olan alkaloit morfindir. Merkezi sinir sistemi üzerindeki kuvvetli narkotik analjezik etkisinden dolayı şiddetli ağrıların giderilmesinde kullanılır [14]. Morfinin kullanımı, hidro klorür veya sülfat tuzu şeklinde olmaktadır. Ağrının algılanmasını her zaman engellemese de ağrıya bağlı reaksiyonu azaltıp kişinin ağrılara karşı gösterdiği direnci arttırdığından morfin verilen hasta, kendisini rahatlamış ve ağrılarının geçmiş olduğunu hisseder. Bunun yanında öksürük tedavisinde de etkili olmaktadır. Ancak morfinin yan etkileri de bulunmaktadır. Bunların başında bağımlılık gelirken solunum depresyonu, şuur bulanıklığı, bulantı ve kusma gibi etkilere de neden olmaktadır. Bu nedenle kullanımı kontrol altında tutulmaktadır ve kırmızı reçete ile satılır [15].

Kodein

Beyaz kristaller ya da toz şeklinde bulunur. Molekül formülü $C_{18}H_{21}NO_3$ dür. Opium içerisindeki oranı %0,2-0,3'dür. Erime noktası 154 °C'dir. Morfinin fenolik hidroksi grubundan metillenmiş türevidir. Metil morfin olarak da adlandırılır. Haşhaşın olgunlaşmamış kapsüllerinden çıkan sıvıdan elde edilebilirse de ilaç olarak kullanılan kodein genellikle morfinden elde edilebilmektedir. İlaç olarak kullanılan kodein, fosfat ya da sülfat tuzları şeklinde bulunur. Kimyasal yapı bakımından fenantren grubundandır.

Morfine göre daha az zehirlidir.

Kodeinin analjezik etkisi morfine oranla daha düşüktür. Bu sebeple hafif ve orta şiddetli ağrıların giderilmesinde kullanılır. Kodein, vücutta halsizliğe ve solunum yollarında kuruluğa neden olmaktadır. Düşük doz alımında analjezik etki göstermezken antitusif etki göstererek öksürüğün kısa süreli giderilmesini sağlar. Aspirin gibi ilaçların analjezik etkisini arttırmak için kodein karışımlarından yararlanılmaktadır. Kodeinin toksik etkisi ve bağımlılık yapma özelliği morfine oranla daha azdır [16].

Tebain

Molekül formülü $C_{19}H_{21}NO_3$ olan tebainin molekül kütlesi 311,37 g/mol dür. Erime noktası $193^{\circ}C$ 'dur. Diğer bir ismi para morfindir. Tebainin toksik etkisinden dolayı doğrudan tıbbi alanda kullanıma uygun değildir. Ancak tebainden elde edilen yarı sentetik opioitler narkotik analjezik, antitusif ve sedatif özelliklere sahip ticari değeri olan ilaç etken maddelerdir. Tebain türevi yarı sentetik ilaçların en önemli özelliklerinden biri de uyuşturucu bağımlılığı tedavisinde kullanılabilmesidir. Oksikodon ticari olarak en çok üretilen tebain türevidir. Haşhaş kapsülündeki tebain içeriği genellikle çok fazla değildir. Tebain türevlerinin kullanım alanlarının artmasıyla tebaine olan ihtiyaç da artmıştır. Bu nedenle tebain içeriği diğer alkaloidlere oranla daha fazla olan haşhaş türlerinin ıslah çalışmaları yapılmaktadır [17].

2.1.4. Opioitler

Opioit; haşhaştan elde edilen doğal alkaloidlere ve bunların yarı sentetik türevlerine verilen bir isimdir. Opioit terimi, genellikle narkotik analjezik ve anestezik etkiye sahip olan, opioit reseptörlerine bağlanarak agonist veya antagonist etki gösteren ilaçları tanımlamak için de kullanılır. Opioitler doğal, sentetik ve yarı sentetik opioitler olmak üzere üç grupta incelenirler. Tıptaki özellikle narkotik analjezik ve antitussif olarak kullanılan opioitler çoğunlukla iç organların neden olduğu şiddetli ağrılarda, yanık ve doku tahribatı ile ortaya çıkan şiddetli ağrılarda, kanser ve doğum ağrılarında kullanılmaktadır. Ayrıca akut sol ventrikul yetmezliği ve hipertansiyonun neden olduğu ödeme bağlı dispne gibi rahatsızlıklar için yararlı etkisi vardır. Narkotiklerin diğer etkileri arasında her türlü diyareyi önlemeleri de yer alır [5, 15] .

Tebainin yarı sentetik türevleri; diğer opioitler gibi orta şiddette ya da şiddetli ağrının giderilmesi, öksürüğün baskılanması, kalp yetmezliği sonucu gelişen akut pulmoner ödem tedavisi ve anestezi

gibi birçok alanda. Hatta en iyi bilinen tebain türevlerinden biri olan etorfin, morfinden yaklaşık bin kat daha fazla analjezik etkiye sahiptir [19].

Opioitlerin beyin, omurilik ve vücudun çeşitli organlarında bulunan ve opioit reseptörleri adı verilen protein yapısındaki algılayıcılar yolu ile etkili olduğu belirlenmiştir [20]. Başlıca 5 tür opioit reseptörü mevcuttur. Bu opioit reseptörleri aşağıda belirtildiği gibidir:

- Mü (μ) reseptörü: Supraspinal analjezi, solunum depresyonu, ofori ve fiziksel bağımlılıktan sorumlu reseptördür.
- Kappa (κ) reseptörü: Spinal analjezi, miyozis ve sedasyondan görevlidir.
- Sigma (σ) reseptörü: Disfori ve halisunasyondan sorumludur. Ayrıca solunum ve vazomotor merkezi stimule eder.
- Delta (δ) reseptörleri: Motor etkileri vardır ve idrar retansiyonunda rolü olduğu yönünde araştırma sonuçları vardır.
- Epsilon (ϵ) reseptörleri: Hormonal etkilerden görevli reseptördür.

Opioit reseptörleri (alıcıları) beyin, spinal kord, mide-bağırsak sistemindeki norol pleksuslarda, otonomik sinir sisteminin diğer yerlerinde ve beyaz kan hücrelerinde (alyuvarlarda) mevcuttur. Dolayısıyla opioitlerin vücut içindeki etkileri oldukça yaygındır [21].

Bir opiotin herhangi bir reseptörlere bağlanarak onu aktif hale getirmesine agonist etki denirken, bir opiotin reseptöre bağlanarak onu etkisiz hale getirmesine antagonist etki denir[22]. Bazı opiotler ise hem agonist hem de antagonist aktivite göstermektedir. Özellikle azot atomuna bağlı metil grubu modifiye edilmiş bazı yarı sentetik tebain türevleri ise hem agonist hem de antagonist özelliklerinden dolayı madde bağımlılığı tedavisinde kullanılır. Bu opioitler analjezik aktiviteden sorumlu reseptöre bağlanarak agonist etki gösterirken, bağımlılıktan sorumlu reseptörlere bağlanarak da antagonistik bir etkiye sahiptir.

Aşağıdaki tabloda bazı opioitlerin vücuttaki opioit reseptörlerine karşı gösterdikleri etki şekillerine göre sınıflandırılması gösterilmiştir [23-26].

Çizelge 2.2. Bazı opioitlerin opioit reseptörlerine karşı gösterdikleri etki türüne göre sınıflandırılması.

Agonist	Antagonist	Agonist-Antagonist
Doğal Opioitler Morfin Kodein	Yarı Sentetik Opioitler *Naloksan *Naltreksen	Yarı Sentetik Opioitler *Nalbufin *Nalorfin *Buprenorfin *Diprenorfin Pentazosin Butorfanol Siklazosin Meptazinol Dezosin Propriam
Yarı Sentetik Opioitler *Oksikodon *Oksimorfon *Etorfin Hidromorfon Eroin Rasemorfon		
Sentetik Opioitler Mepridin, Metadon Fentanil, Sufentanil Alfentanil, Tilidin Fenoperidin, Anilerdin Dekstromoramid		

Çizelge 2.2 'de (*) ile işaretlenmiş olan bileşikler tebain kullanılarak sentezlenen yarı sentetik opioitlerdir. Bu bileşiklerin birçoğu ticari olarak üretilen kimyasallar oldukları için sentezleri patentlidir.

Opioitlerin birçok faydalı özelliklerinin yanı sıra; bağımlılık, bulantı-kusma, sedasyon, şuur bulanıklığı, solunum depresyonu, öksürük refleksi baskılanması, pupilla konstrüksiyonu, pruritus, idrar retansiyonu gibi bazı yan etkileri de mevcuttur. Bu sebepten dolayı haşhaştan elde edilen doğal opioitlerden, etkinliği daha fazla ama yan etkileri olmayan yarı sentetik türevler sentezlemek amacıyla çalışmalar yapılmıştır [27, 28]. Önemli bir konu da opioitlerin yan etkileri arasında özellikle fiziksel ve psikolojik bağımlılık oldukça önemli bir yer teşkil etmesidir. Morfin ve eroin gibi opioit bağımlılığı, günümüzün büyük sorunlarından biridir. Ancak morfin ve eroin birer yarı sentetik opioit türevi olup, diprenorfin, nalorfin, nalbufin

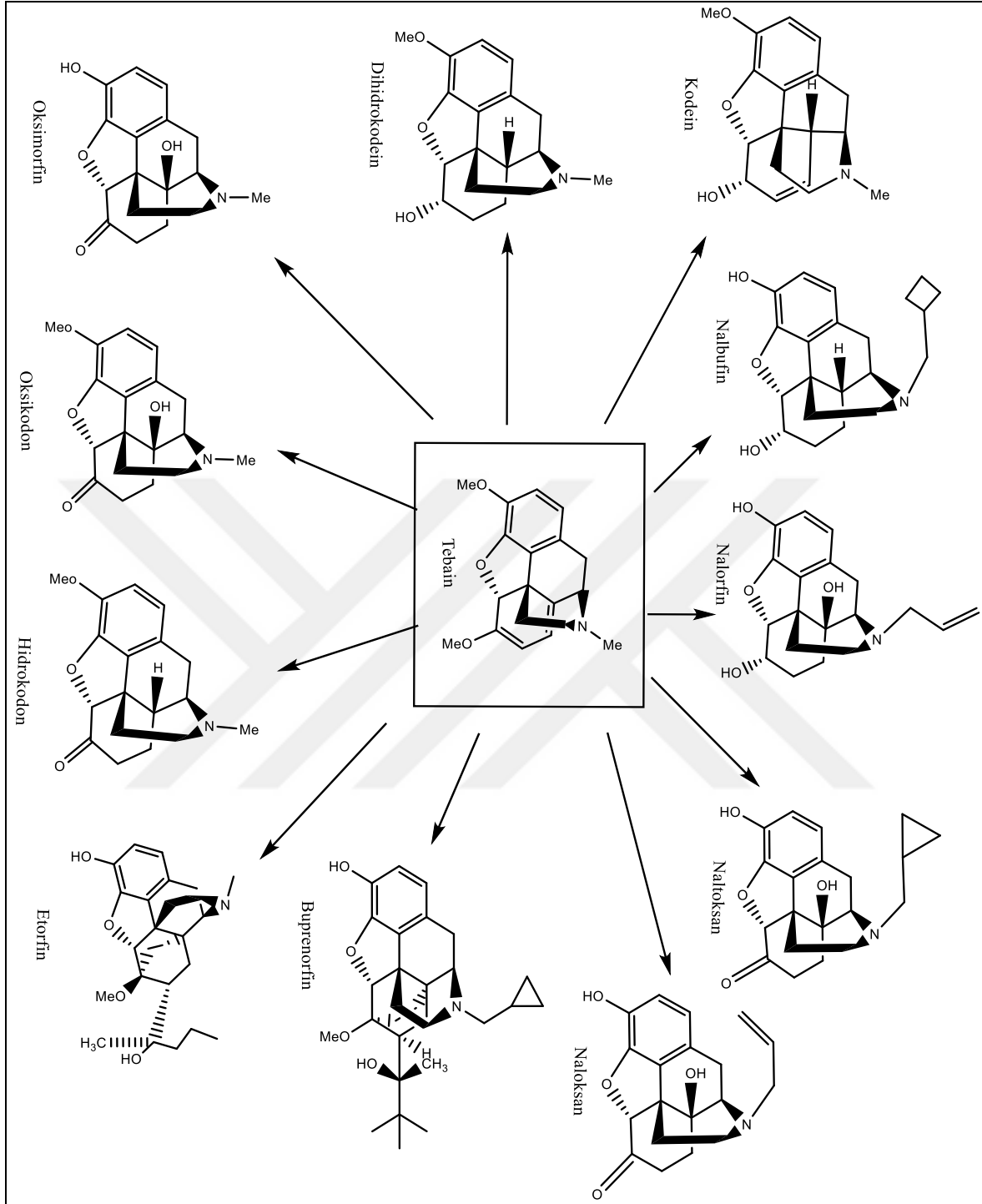
gibi bazı tebain türevleri antagonist özellikleri sayesinde bağımlılığın giderilmesinde önemli rol oynarlar [22, 29].

Bu opioitler hem agonist hem de antagonist özellik göstermelerinden dolayı çok şiddetli ağrılarda, analjezik olarak kullanılırken, aşırı doz uyuşturucu madde kullanımına bağlı semptomlara karşı da kullanılabilirler [30].

Tebain türevi yarı sentetik opioitler

Tebainin ilaç olarak kullanılmaması toksik özelliğinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte tebainin yarı sentetik türevleri sentezlenerek bunlar diğer opioitler gibi orta şiddette ya da şiddetli ağrının giderilmesi, öksürüğün baskılanması, diyare tedavisi, kalp yetmezliği sonucu gelişen akut pulmoner ödem tedavisi ve anestezi gibi birçok alanda kullanılabilmektedir [19]. Bazı tebain türevleri ise antagonist özellikleri sayesinde uyuşturucu bağımlılığının tedavisinde kullanılmaktadır [25].

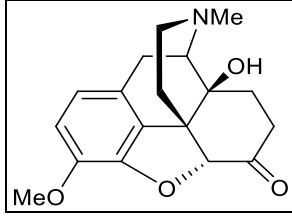
Tebainden elde edilen yarı sentetik opioitlerin kullanımı önemli ölçüde arttığından, tebain üretimi önem kazanmıştır. Tebainden elde edilen opioitlerin bazıları aşağıdaki tabloda verilmiştir.



Şekil 2.9. İlaç kullanımında tebain türevlerinin kullanımı [28], a. Tebain, b. Kodein, c.Nalbufin, d.Nalorfin, e.Naltrexon, f.Naloksan, g.Dihidrokodein, ğ.Buprenorfin, h. Oksimorfon, ı.Oksikodein, i. Hidrokodein, j.Etorfin

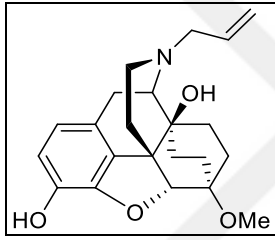
Ticari olarak üretilen ve tıpta kullanım alanı bulunan bazı yarı sentetik tebain türevi ilaç etken maddeleri ve özellikleri verilmiştir [11, 12, 17, 19].

Ticari olarak üretilen bazı yarı sentetik Tebain türevi ilaçlar ve özellikleri



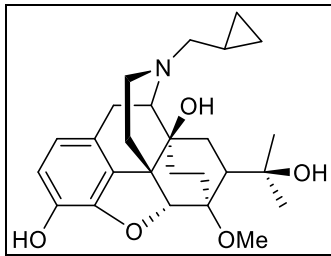
Şekil 2.10. Oksikodon

Ticari olarak çok üretilen ve en önemli tebain türevidir. Saf haliyle veya aspirin ya da asetaminofen ile birleşimiyle kullanılmaktadır. Oksikodonun 10-15 mg'lık dozları 10 mg morfinin analjezik etkisine sahiptir.



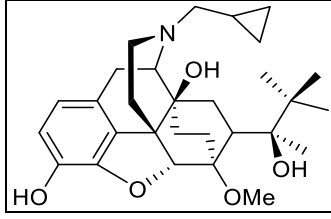
Şekil 2.11. Naloksannın

Opiotin aşırı dozunun neden olduğu solunum depresyon ve koma tedavisinde kullanılır. Solunum depreyan ve analjezik etkiyi aynı anda kaldırır. Etkisini 30 saniye de gösterir ve 1 ile 4 saat arasında sürer.



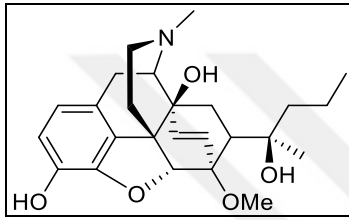
Şekil 2.12. Diprenorfin

Etki etme suresi 10 saat kadardır. Opioid bağımlılığı tedavisinde ve alkol bağımlılığı tedavisinde kullanılır.



Şekil 2.13. Buprenorfin

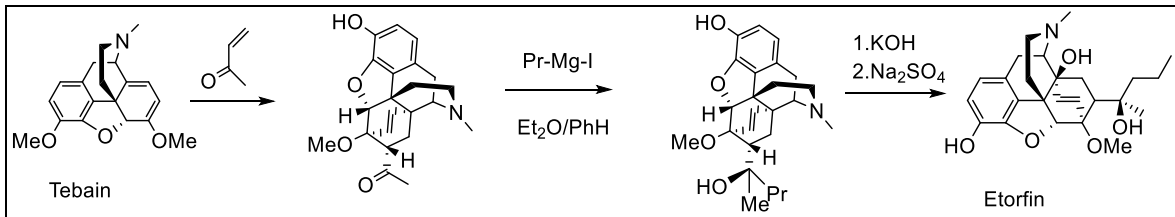
μ opioit reseptörüdür. Uyuşturucu bağımlılığı tedavisinde kullanılır. Tek başına veya naloksanla birleşimi halinde kullanılmaktadır.



Şekil 2.14. Etorfin

Morfinden birkaç bin kat daha kuvvetli olan ajan da etorfin opiotidir. Anestezi ve immobilizasyon istenen hastalarda kullanılmaktadır. İnsanlarda kullanımı, yüksek analjezik potansiyelinden dolayı (aşırı dozihtimalinden dolayı) bir dezavantajdır. Etorfin hidroklorürü veterinerlikte vahşi hayvanları nakletme esnasında kullanılır.

Tebainden Etorfin sentezi

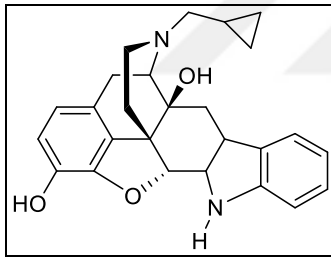


Şekil 2.15. Tebainden etorfin sentezi



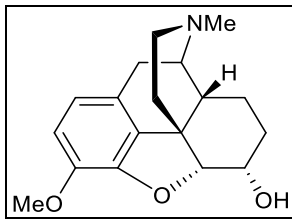
Şekil 2.16. Etorfinin kullanım alanları

Etorfin hidroklorürü veterinerlikte vahşi hayvanları nakletme ve tedavi esnasında kullanılır.



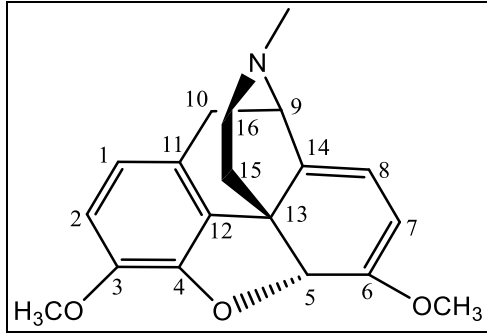
Şekil 2.17. Naltrindon

δ seçici opioit antagonistidir. Etkisini 30 saniyede gösterir ve etkisi 1 ile 4 saat arasında sürer. Morfinden yaklaşık 5 kat daha fazla analjezik etkiye sahiptir.



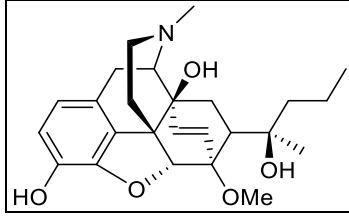
Şekil 2.18. Dihidrokodein

Dihidrokodein, merkezi sinir sistemindeki opioit reseptörleri ile bağlanarak ağrı sinyallerinin beyne ulaşmasını engelleyerek ağrıyı hafifletir. Ağrı tedavisinde, dihidrokodein, genellikle aspirin, parasetamol gibi diğer ağrı kesiciler ile birlikte kullanılır.

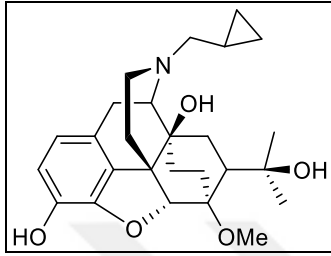


Şekil 2.19. Tebain

1960'lı yıllarda Bentley ve arkadaşları, tebain türevi bileşiklerin sentezi ve farmakolojik özellikleri ile ilgili önemli çalışmalar yapmışlardır. Tebain bileşiğinin C halkasında konjuge dien sistemi bulunmaktadır. Dien sistemine bir dienofilin katılması, C halkasına yeni iki karbonlu bir köprü içeren rijit morfin iskeleti elde edilmektedir. Bu katılma ile yeni bir reaktif merkez oluşarak, yeni tepkimelerle, yeni bileşiklerin oluşmasına imkân sağlanır [34]. Bentley ve arkadaşları tebainin, dienofillerle olan katılma tepkimelerini incelemişlerdir [30]. Bu çalışmalar sonucunda tebainin toksik etkisinde azalma gözlenirken analjezik etkinliği artmıştır. Diels-Alder tepkimelerine göre, dienofillerin tebainle olan etkileşimleri her zaman endo katılma şeklinde olmaktadır. Sterik etki nedeniyle tebainin altta kalan yüzeyinden katılma gerçekleşmemektedir [35]. Endo katılma sonucunda yeni oluşan köprü tetrahidrotebain iskeletinin iç kısmında kalmaktadır. Azot içeren halkanın sterik etkisi, dienofilin dien sistemine yaklaşmasını engellemektedir [36]. Katılma sonucunda 6 ve 14 nolu karbonlar arasında yeni iki karbonlu 6,14-endo-eteno köprüsü meydana gelirken, 7 nolu karbonlarda yeni bir nükleofilik merkez oluşmaktadır. Daha sonra bu katılma ürünü üzerinde veya hem katılma ürünü hem de azot atomuna bağlı metil grubu üzerinde yapılan değişikliklerle tebainin toksik özelliği azalırken, analjezik etkinliği yüksek, yarı sentetik türevlerinin sentezi de gerçekleştirilebilmektedir. Etorfin ve diprenorfin bilinen en iyi örneklerdir [2, 30, 33].

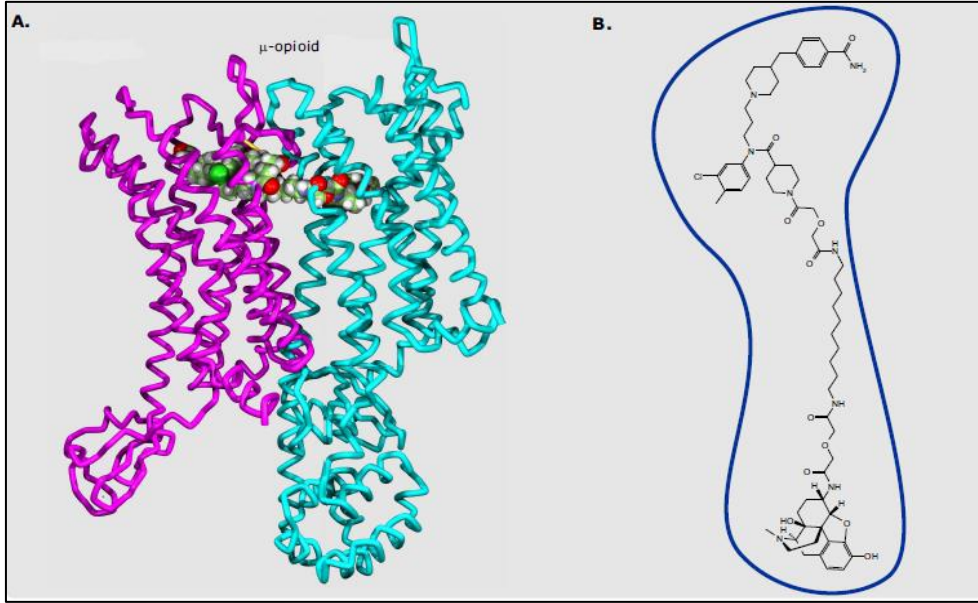


Şekil 2.20. Etorfiin

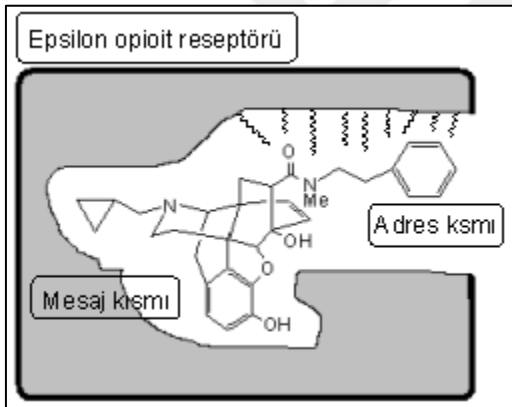


Şekil 2.21. Diprenorfin

C-7 konumundan süstitüe olmuş tebain türevlerinin seçici μ opioit agonisti oldukları ve analjezik etkinliği arttırdıkları belirlenmiştir [37-39]. Bu nedenle bu tür bileşikler ilgi görmüş ve çalışılmıştır [2, 38]. Bentley ve arkadaşları yaptıkları çalışmada alkil vinil ketonların tebainle tepkimesi sonucu oluşan ürünleri Grignard tepkimeleri ile üçüncül alkol türevlerine dönüştürmüşlerdir [39]. Fujii ve çalışma arkadaşları yaptıkları araştırmada 6,14-endo-etenomorfinyan-7-karboksamit türevlerini sentezlemiş ve bu bileşiklerin seçici μ opioit reseptörü olduğunu belirlemişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerin C-7 konumunda bulunan karboksamit grubu reseptörün adres kısmına bağlanırken, molekülün diğer kısmı ise reseptörün mesaj kısmına bağlanmaktadır. Fenil grubu içermeyen karboksamit türevleri analjezik etkinlik göstermezken, karbonil ile fenil grupları arasındaki uzaklık da önemlidir. Aynı zamanda 6,14-endo-eteno köprüsünün 6,14-endo-etano köprüsü haline getirilmesi analjezik etkinliği etkilememiştir [40].



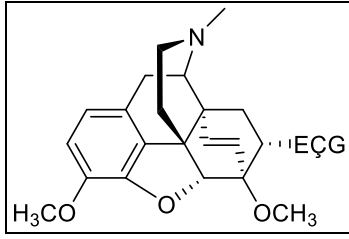
Şekil 2.22. Yapılan bir çalışmadan horizontal ürünün μ -opioit reseptörüne bağlanması [41]



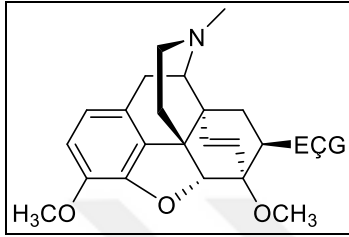
Şekil 2.23. Sentezlenen maddenin ϵ reseptörüne bağlanma modeli

C halkasında sülfür veya azot içeren heterohalkalı morfinyan türü bileşikler yüksek analjezik etkinliğe sahiptir [42]. Ayrıca C6-C7 veya C7-C8 konumundan bitişik heterohalkalı bileşikler önemli farmakolojik etkinlik göstermektedirler [43-47] [37]. Örneğin, naltrindol türevleri L seçici opioit antagonistidir [48, 49].

Simetrik olmayan, akrilonitril gibi dienofillerin tebaine katılması sonucunda C-7 konumundan sübstitüe ürünler oluşurken C-8 konumundan sübstitüe katılma ürünü oluşmamaktadır. Ayrıca bu katılma genellikle stereo seçimli olarak gerçekleştiğinden ana ürün 7α sübstitüe izomer olurken az miktarda da 7β sübstitüe izomer oluşmaktadır [27].



Şekil 2.24. 7 α –Süstitüe katılma ürünü

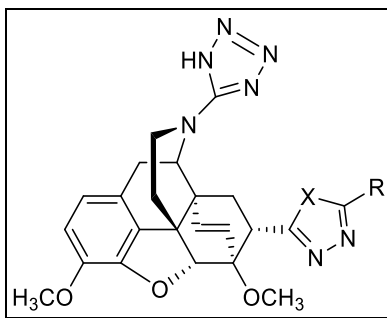


Şekil 2.25. 7 β –Süstitüe katılma ürünü

EÇG: Elektron çeken grup

Yapılan araştırmalar sonucu göstermiştir ki biyolojik aktiflik gösteren opiotler yapılarında C-7 α ve C-7 β konumunda lipofilik yapı içermektedirler [50].

Yavuz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada C-7 α konumundan süstitüe olmuş heterosiklik oksadiazol ve tiyadiazol halkası içeren morfinyan türü bileşiklerin tebaine göre, analjezik aktivitelerinin arttığı ve toksik etkilerinin azaldığı görülmüştür [54].

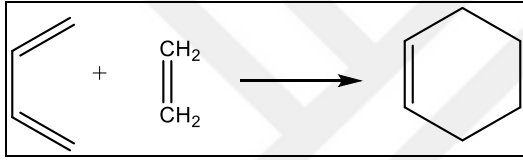


Şekil 2.26. Morfinyan türü bileşik [54].

2.2. Diels-Alder Katılma Tepkimeleri

Diels-Alders siklokatılma tepkimeleri organik kimyada halkalı bileşikler elde etmek için sıklıkla kullanılan bir tepkimedir.

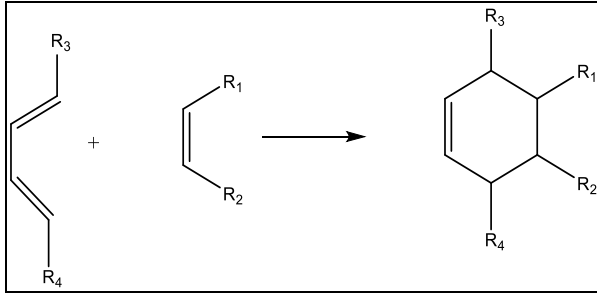
1928 yılında iki Alman kimyacı olan Otto Diels ve Kurt Alder, dienlerin 1,4 siklokatılma tepkimesi verdiğini keşfettiler [52]. Bu reaksiyon konjuge olan 4π elektronlu sistemin başka bir doymamış yapı olan 2π elektronlu sistem ile vermiş olduğu eşzamanlı tepkimelerdir. Böylece bir dien bir alken ile siklohekzen türevi meydana getirir [53]. Diels-Alder reaksiyonunun en basit örneği; bütadien ile etilen arasındaki aşağıda gösterilmiş olan tepkimedir.



Şekil 2.27. Bütadien ile etilenin[4+2] siklo katılma tepkimesi

Diels Alder tepkimeleri [4+2] siklo katılma tepkimesi olup, tepkime konjuge bir dien ile dienofil arasında meydana gelir. Diels-Alder reaksiyonunda, 4 π elektron diende ve 2 π elektronda dienofilde bulunur. Bütadien ve etilen arasındaki tepkimede şekilde görüldüğü gibi ürün olarak siklohekzen oluşmaktadır. Tepkime sonucunda oluşan ürün halkalı yapıda bulunduğu için Diels-Alder tepkimesi, siklo katılma tepkimesi olarak da adlandırılır [54].

Diels-Alder tepkimelerinde, dien ve dienofilin iki tane π bağı kullanılarak iki yeni σ bağı meydana getirilir. Bu katılma ürünü, bir ikili bağa sahip olan altı üyeli yeni bir halka içerir. σ Bağları çoğunlukla π bağlarından daha kuvvetli olduğundan, ürünün meydana gelmesi genellikle enerji vererek gerçekleşir. Fakat çoğu Diels-Alder tepkimesi geri dönüşümlüdür [53].

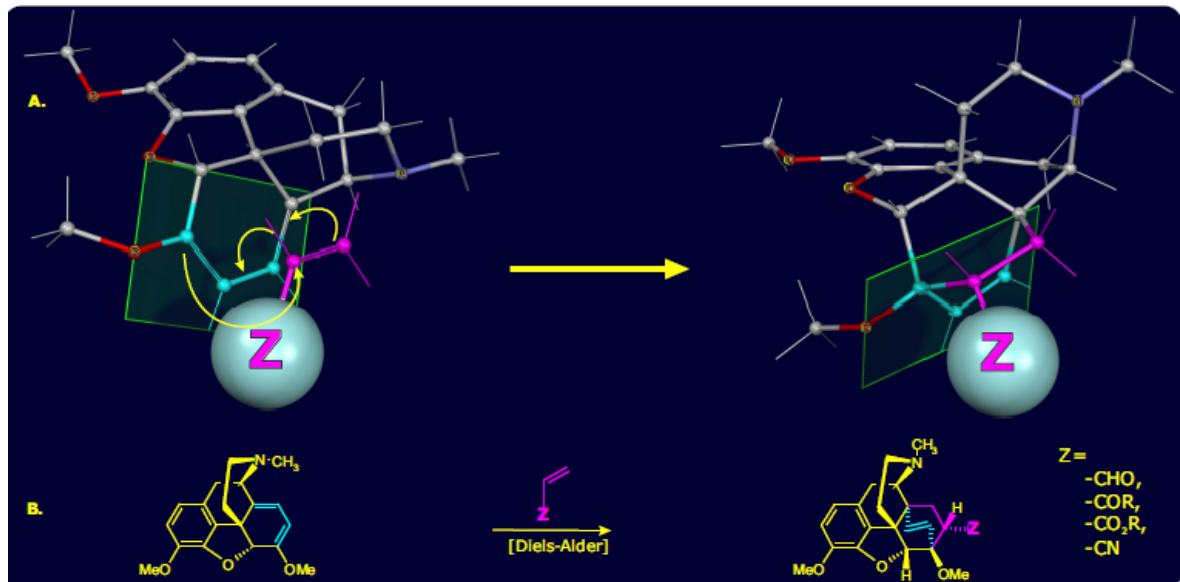


Şekil 2.28. Diels-Alder reaksiyonu

Diels-Alder (D-A) reaksiyonları basit bir biçimde şekildeki gibi gösterilebilir. Reaksiyonda değişen sübstitüentlerin kullanımı ile çok sayıda farklı ürünler sentezlenebilir ve bu yüzden D-A reaksiyonu organik kimyada önemli reaksiyonlar arasında yerini almıştır [55-57].

D-A reaksiyonunda eğer dien veya dienofilden biri hetero atom (genellikle oksijen veya azot) içerirse reaksiyon, Hetero D-A reaksiyonu olarak adlandırılır ve oluşan ürünler heterosiklik yapıdadır [48].

Tebain türevlerinin sentez tasarımlarının ilk basamağı genellikle 1,4 siklokatalıma tepkimesini içermektedir.



Şekil 2.29. Tebainin Diels-Alder reaksiyonu sonucu Morfinyan grubu yapının oluşması (3D gösterimi)[28]

3. ARAÇ-GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

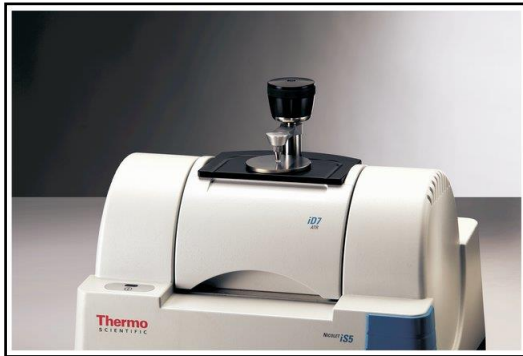
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Tebain, Toprak Mahsulleri Ofisinden, maleik anhidrit, hidrazin hidrat (%98 lik), benzaldehit, 4-klorobenzaldehit, 4-metoksibenzaldehit, 4-nitrobenzaldehyt, 4-florobenzaldehit, 3-bromobenzaldehit, 3-kolorobenzaldehit, 2-florobenzaldehit, 2-bromobenzaldehit, o-tolualdehyt, etil asetat, kloroform, toluen, etilalkol, metanol, dimetilformamit, asetonitril, DMSO-*d*6, petrol eteri, silika jel (Merck 60 0,040-0,060 nm), MgSO₄ (susuz) Merck ve Aldrich firmalarından temin edilmiştir.

Kullanılan kimyasal maddelerden ham tebain, metanolden kristallendirme yapılarak saflaştırılmıştır. Diğer maddeler, yeterli saflıkta olduklarından daha ileri bir saflaştırma işlemi uygulanmamıştır.

3.1.2. Kullanılan cihazlar

a) FT-IR spektrumları Thermo Nicolet 6700 ATR cihazı ve Mattson-1000 FT-IR cihazı ile Gazi Üniversitesi Fen Fakültesinde alındı.



Şekil 3.1. FT-IR cihazı

b) Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Stuart SMP-30 erime noktası cihazıyla ölçüldü.



Şekil 3.2. Erime noktası tayin cihazı

c) ^1H -NMR, ^{13}C -APT NMR ve 2D-NMR spektrumları Bruker 300 MHz NMR Spektroskopisi ile Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Analiz Laboratuvarında ve 400 MHz işletim frekanslı sıvı Bruker 400 MHz AV model NMR spektrometresi cihazı ile Hacettepe Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'nda alındı.

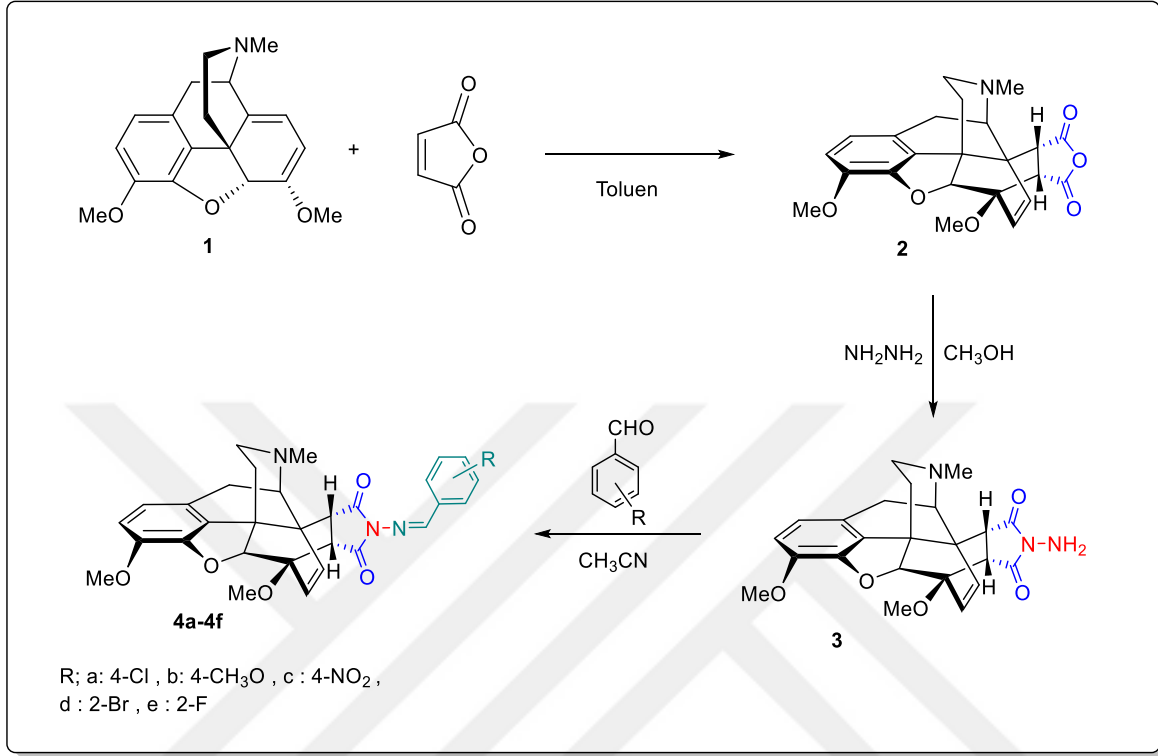


Şekil 3.3. 300 MHz işletim frekanslı sıvı Bruker 300 MHz AV model NMR spektrometresi

3.2. Yöntem

Çalışmanın ilk aşamasında tebain ve maleik anhidrit ile Diels-Alder katılma tepkimesi gerçekleştirildi. Tepkime sonucunda 3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)-dihidrofuran-2,5-dion bileşiği elde edilmiş ve saflaştırılmıştır. Daha sonra, elde edilen dihidrofuran-2,5-dion türevi hidrazin hidrat ile etkileştirilerek *N*-amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)-pirolidin-2,5-dion bileşiği sentezlenmiştir. Ardından bu bileşik asetonitril içerisinde çeşitli benzaldehit türevleri ile etkileştirilerek hedef bileşikler olan *N*-sübstiüe benzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-

pirolidin-2,5-dion türevleri elde edilmiş ve yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.



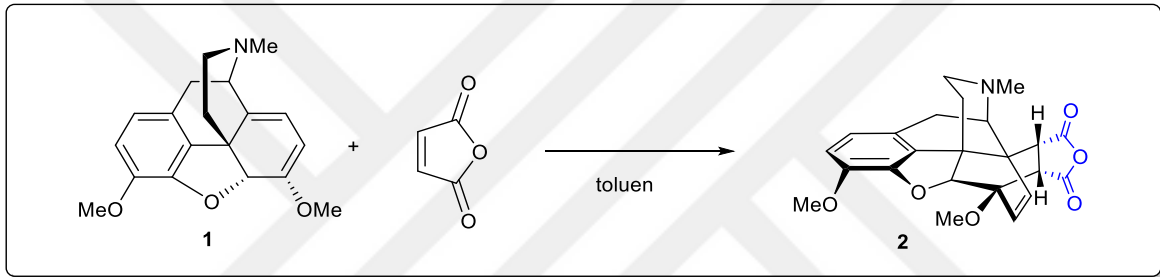
Şekil 3.4. *N*-Sübstiüe benzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion türevi bileşiklerin genel sentez yöntemi



4. DENEYSEL KISIM

4.1. 3',4'-(6,14-Endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)-dihidrofuran-2,5-dion Bileşiğinin Sentezi (2)

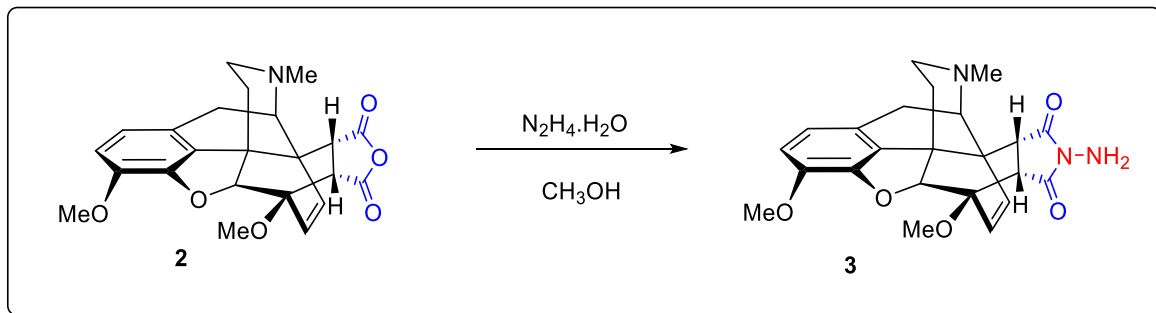
2,00 g Tebain (0,0064 mmol) ve 0,94 g maleik anhidrit (0,0096 mmol) 30 mL toluende çözülerek geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Tepkimenin ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Daha sonra çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalan ham ürün 50 mL sıcak etil asetat ile yıkandı. Kalan katı süzülerek metanolden kristallendirildi. Verim: %84; e.n.:(203-208 °C).



Şekil 4.1. Tebainin maleik anhidrit ile tepkimesi

4.2. N-Amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)-pirolidin-2,5-dion Bileşiğinin Sentezi (3)

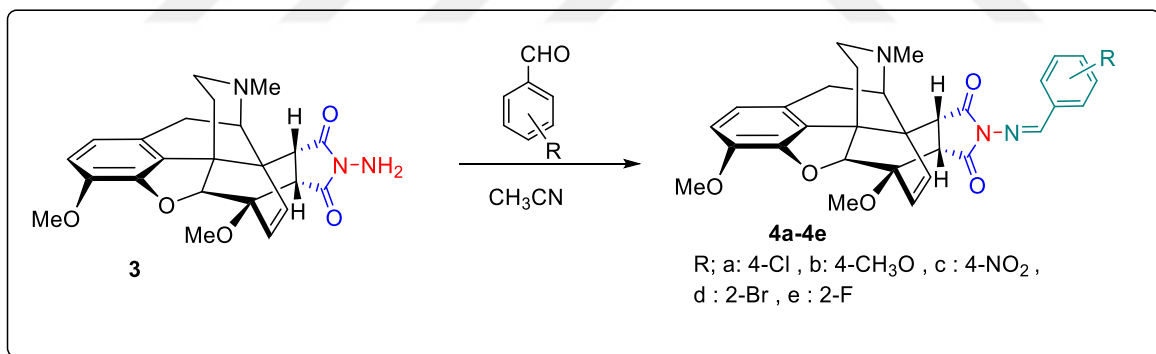
4.1'de sentezlenen 2 bileşiği (0,2 g; 0,5 mmol) ve hidrazinhidrat (1 mL; 0,6 mmol) geri soğutucu altında 20 mL metanol içerisinde 12 saat kaynatıldı. Tepkimenin ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Oluşan katı süzüldü ve metanol ile yıkandı. Ardından DMF-su karışımından kristallendirildi. Verim: %96; e.n.: (308-310 °C).



Şekil 4.2. 3',4'-(6,14-Endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)-dihidrofuran-2,5-dion ile Hidrazin hidratin Tepkimesi

4.3. N-Sübstiüe benzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4a-4e) Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi

4.2'de sentezlenen 3 bileşiği (0,2 g; 0,462 mmol) ile eşdeğer mol de sübstiüe benzaldehit türevi 30 mL asetonitril içerisinde geri soğutucu altında 6-12 saat aralığında kaynatıldı. Tepkimenin ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Daha sonra oluşan katılar süzüldü, kurutuldu ve DMF-su karışımından kristallendirildi.



Şekil 4.3. N-Amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)-pirolidin-2,5-dion ile Sübstiüe Aldehitlerin Tepkimesi

4.4. N-4-Klorobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4a) Bileşiğinin sentezi

N-4-Klorobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4a) bileşiği, 4-klorobenzaldehit (0,064 g; 0,462 mmol) ve 3 bileşiği (0,2 g; 0,462 mmol) kullanılarak 4.3.'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi. Verim %46; e.n.:197-200 °C.

4.5. *N*-4-Metoksibenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4b) Bileşiğinin Sentezi

N-4-Metoksibenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4b) bileşiği, 4-metoksibenzaldehit (0,062 g; 0,462 mmol) ve **3** bileşiği (0,2 g; 0,462 mmol) kullanılarak 4.3.'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi. Verim %48; e.n.: 172-174 °C.

4.6. *N*-4-Nitrobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4c) Bileşiğinin Sentezi

N-4-Nitrobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4c) bileşiği, 4-nitrobenzaldehyt (0,209 g; 1,388 mmol) ve **3** bileşiği (0,15g; 0,347 mmol) kullanılarak 4.3.'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi. Verim %61; e.n.: 208-210°C

4.7. *N*-2-Bromobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4d) Bileşiğinin Sentezi

N-2-Bromobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4d) bileşiği, 2-bromobenzaldehit (0,256 g; 1,388 mmol) ve **3** bileşiği (0,3g; 0,694 mmol) kullanılarak 4.3.'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi. Verim %39; e.n.: 267-269 °C.

4.8. *N*-2-Florobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4e) Bileşiğinin Sentezi

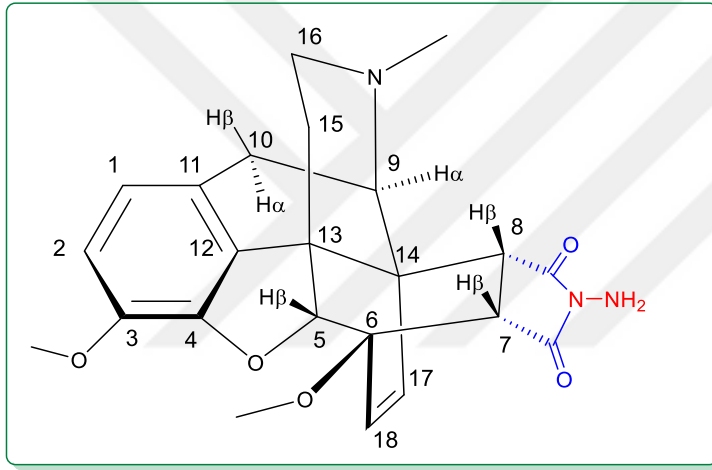
N-2-Florobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4e) bileşiği, 2-florobenzaldehit (0,172 g; 1,388 mmol) ve **3** bileşiği (0,3g; 0,694 mmol) kullanılarak 4.3.'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi. Verim %54; e.n.: 166-170 °C.



5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu tez kapsamında sentezlenen tebain türevi bileşiklerin yapıları FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT NMR, COSY, NOESY, HETCOR (HMQC) spektroskopisi teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. İlk basamakta sentezlenen tebain türevinin spektroskopik analiz sonuçları ve erime noktaları, literatürde mevcut olan spektroskopik verileri ve erime noktaları ile uyum içerisindedir.

5.1. *N*-Amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)-pirolidin-2,5-dion (3) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



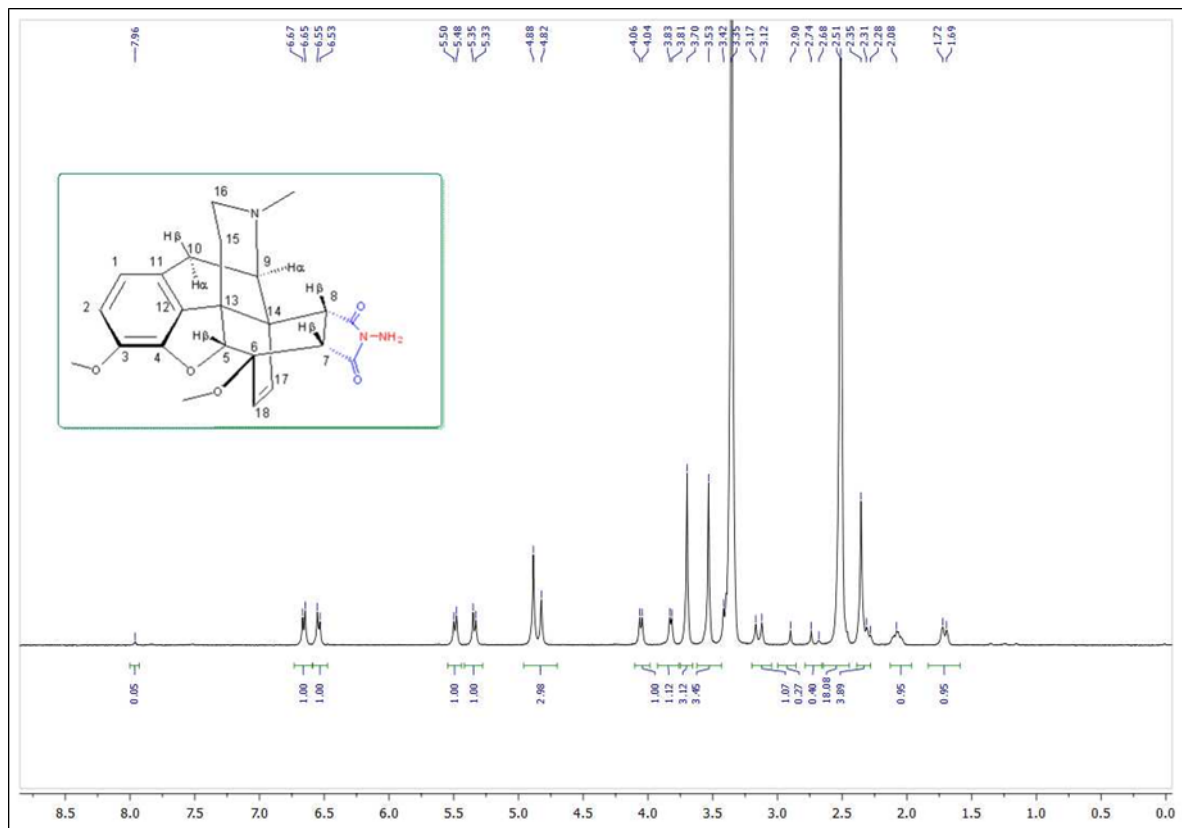
Şekil 5.1. *N*-amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)-pirolidin-2,5-dion

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde; 6,64 ppm (ikili; J:8,2 Hz; 1H; H-2); 6,53 ppm (ikili; J:8,2 Hz; 1H; H-1); 5,48 ppm (ikili; J:8,7 Hz; 1H; H-17); 5,34 ppm (ikili; J:8,7 Hz; 1H; H-18); 4,88 ppm (birli; 2H; -NH₂); 4,82 ppm (birli; 1H; H-5 β); 4,05 ppm (ikili; J:7,6 Hz; 1H; H-8 β); 3,80 ppm (ikili; J:6,4 Hz; 1H; H-9 α); 3,69 ppm (birli; 3H; C3-O-CH₃); 3,52 ppm (birli; 3H; C6-O-CH₃); 3,40 ppm (ikili; J:7,6 Hz; 1H; H-7 β); 3,14 ppm (ikili; J:18,4 Hz; 1H; H-10 β); 2,51-2,48 ppm (çoklu, 1H, H-10 α); 2,34 ppm (birli, 3H, N-CH₃); 2,33-2,29 ppm (çoklu, 1H, H-16aks); 2,14-1,98 ppm (ikilinin ikilisi; J:7,6 ve 12,8 Hz; 1H; H-15aks); 1,72-1,68 ppm (ikili; J: 12,8 Hz; H-15ekv) pikleri gözlemlenmiştir.

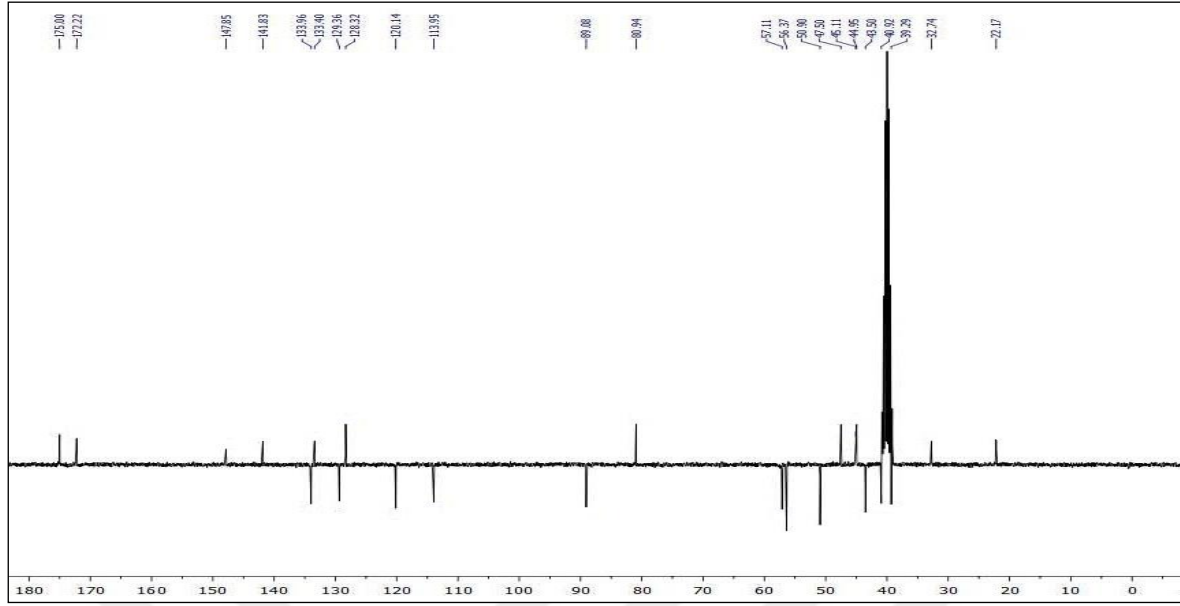
Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^{13}C -APT NMR spektrumu incelendiğinde pozitif genlikte (ppm) –H içermeyen karbonlar ve –CH₂ karbonları 175,00; 172,22; 147,85; 141,83;

133,40; 128,32; 80,94; 47,38; 45,20; 44,95; 32,74; 22,17; negatif genlikte (ppm) ise tek sayıda proton içeren –CH ve –CH₃ karbonları 133,96; 129,36; 120,14; 113,95; 56,92; 56,45; 50,60; 43,26; 41,08; 39,14 gözlenmiştir.

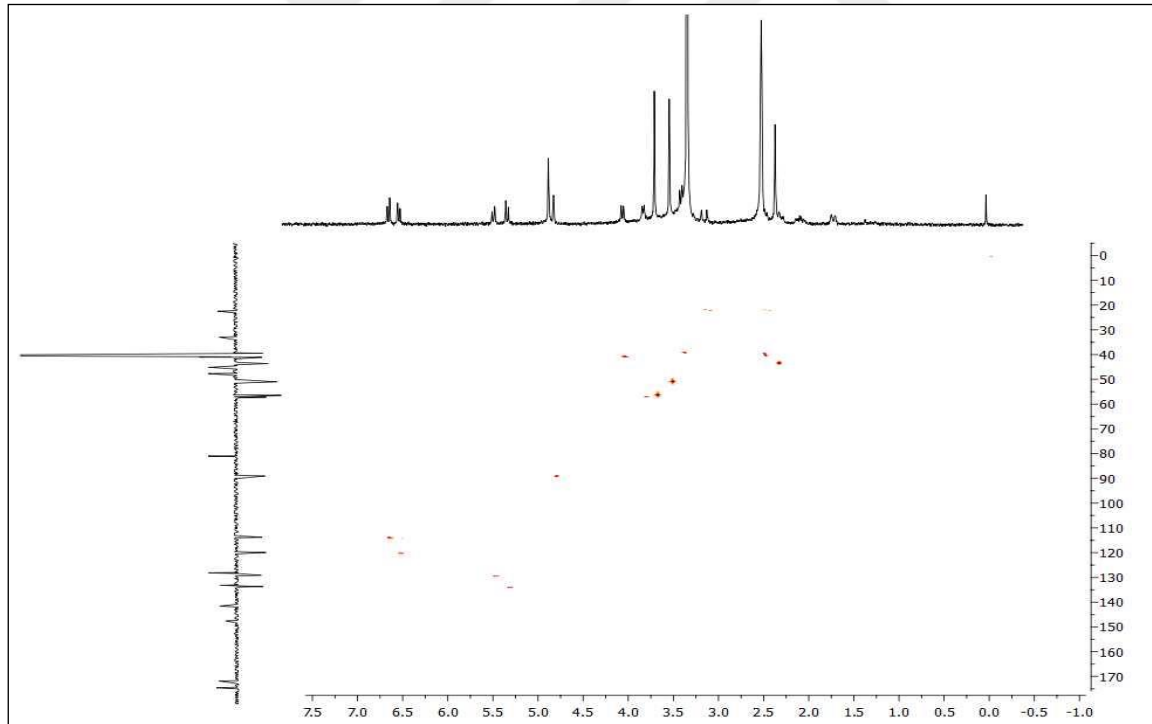
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3625, 3516 cm⁻¹'de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bantları; 3050-3090 cm⁻¹'de aromatik ve vinillik C-H gerilme bantları; 2926 ve 2829 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme bantları; 1702 cm⁻¹'de imit grubuna ait C=O gerilme bandı gözlenmiştir.



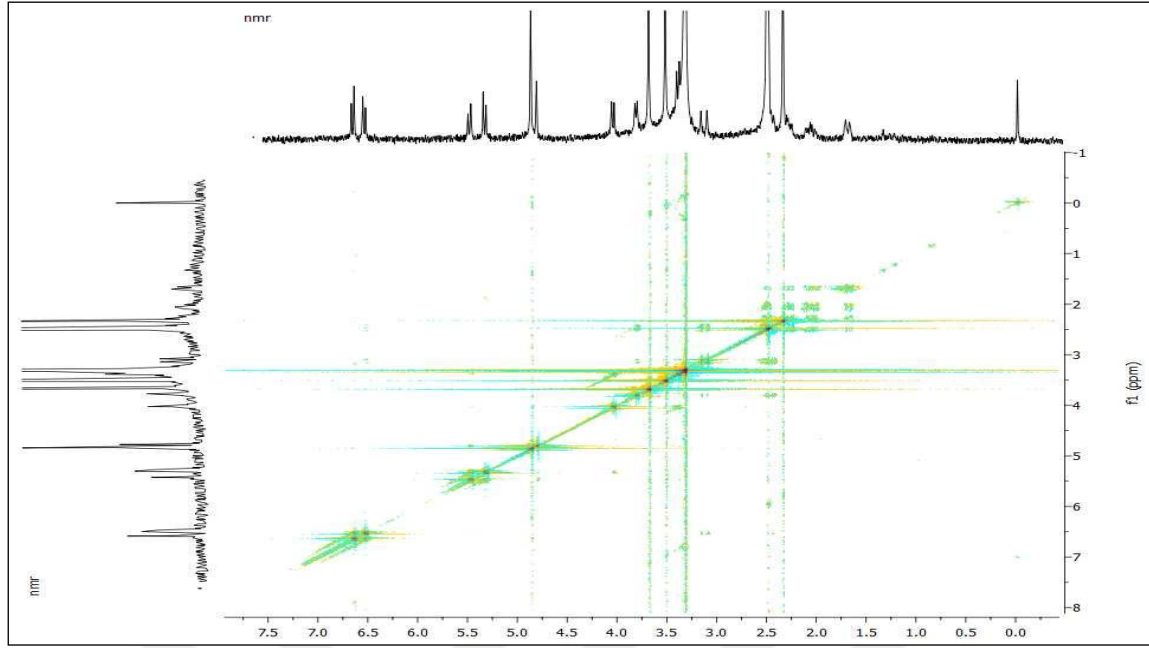
Şekil 5.2. *N*-amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)-pirolidin-2,5-dion (3) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



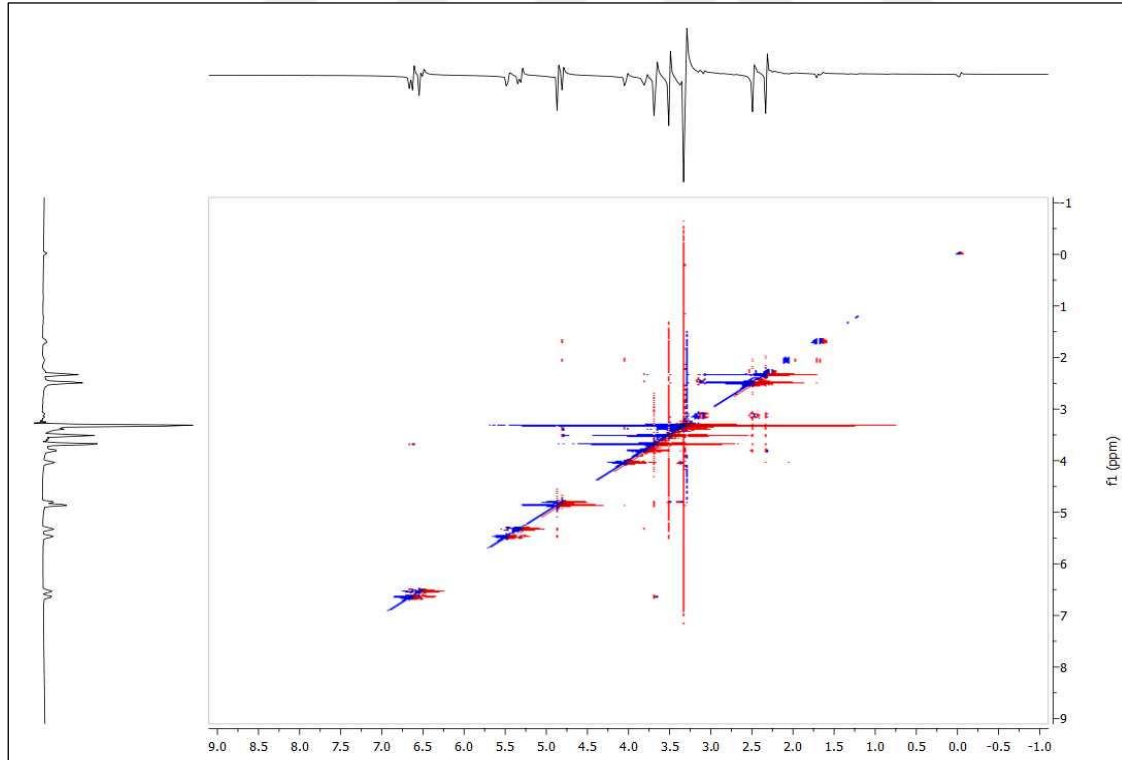
Şekil 5.3. *N*-amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)-pirolidin-2,5-dion (3) ^{13}C -APT NMR bileşiğinin spektrumu



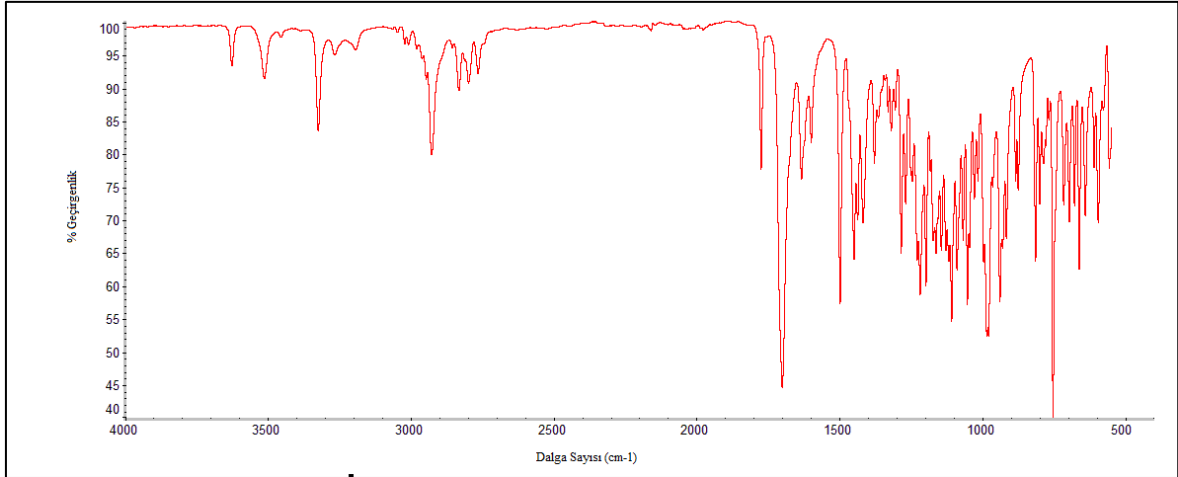
Şekil 5.4. *N*-amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)-pirolidin-2,5-dion (3) bileşiğinin HETCOR NMR spektrumu



Şekil 5.5. *N*-amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)-pirolidin-2,5-dion (3) bileşiğinin COSY NMR spektrumu

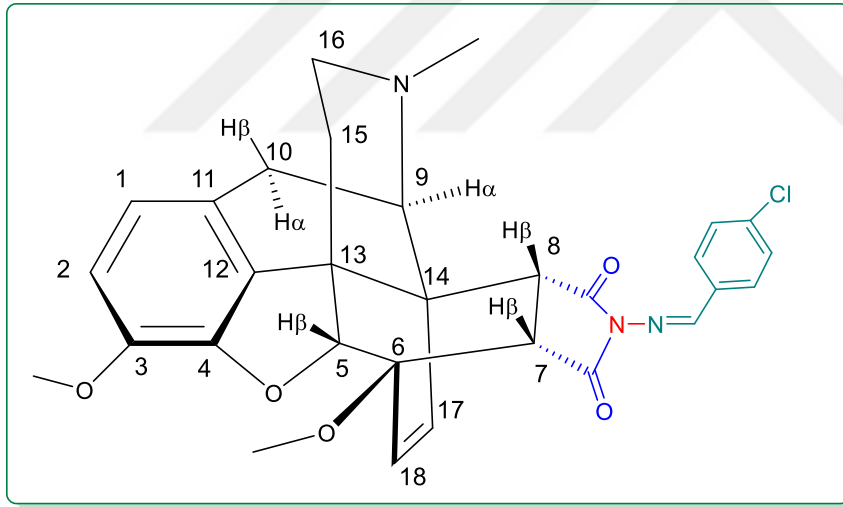


Şekil 5.6. *N*-amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)-pirolidin-2,5-dion (3) bileşiğinin NOESY NMR spektrumu



Şekil 5.7. *N*-amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)-pirolidin-2,5-dion (3) bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu

5.2. *N*-4-Klorobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4a) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



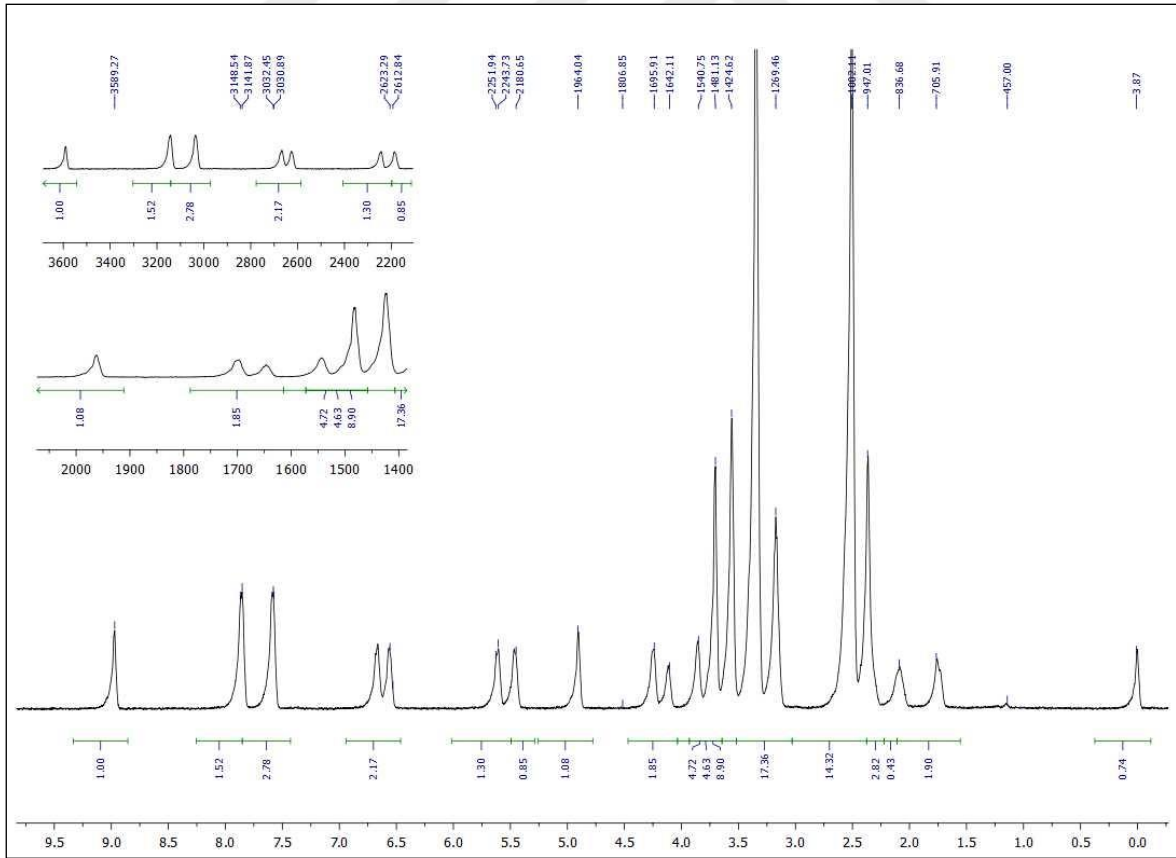
Şekil 5.8. *N*-4-Klorobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde; 8,97 ppm (birli; 1H; H-21); 7,85 ppm (ikili; J:7,4 Hz; 2H; H-22); 7,58 ppm (ikili; J:7,4 Hz; 2H; H-23); 6,66 ppm (ikili; J: 7,6 Hz; 1H; H-2); 6,56 ppm (ikili; J: 7,7 Hz; 1H; H-1); 5,61 ppm (ikili; J:8,2 Hz; 1H; H-17); 5,48 ppm (ikili; J:8,2 Hz; 1H; H-18); 4,90 ppm (birli; 1H; H-5 β); 4,24 ppm (ikili; J: 7,2 Hz; 1H; H-8 β); 3,93-3,80 ppm (çoklu; 1H; H-9 α); 3,70 ppm (birli; 3H; C3-O-CH₃); 3,63-3,49 ppm (çoklu; 4H; C6-O-CH₃, H-7 β); 3,24-3,09 ppm (çoklu; 1H; H-10 β);

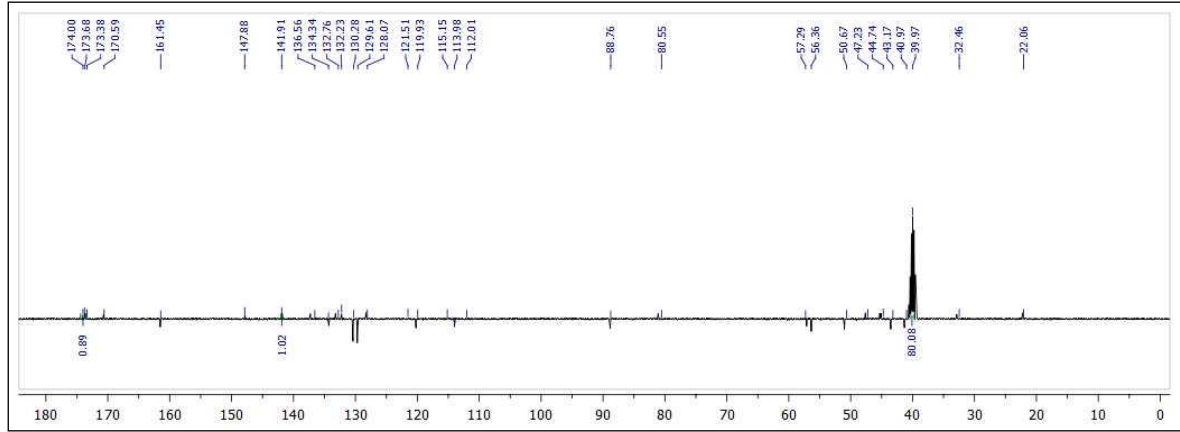
2,52-2,42 ppm (çoklu, 2H, H-10 α , H-16ekv); 2,41-2,23 ppm (çoklu, 4H; N-CH₃, H-16aks); 2,14-2,00 ppm (çoklu, 1H; H-15aks); 1,74 ppm (ikili, J: 12,8 Hz; 1H; H-15ekv) pikleri gözlemlenmiştir.

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (ppm) –H içermeyen karbonlar ve –CH₂ karbonları 173,64; 170,68; 147,86; 141,64; 137,28; 133,38; 132,10; 128,42; 81,10; 47,62; 45,41; 44,96; 32,80; 22,14; negatif genlikte (ppm) ise tek sayıda proton içeren –CH ve –CH₃ karbonları 161,52; 134,07; 130,38; 129,69; 129,48; 119,95; 114,08; 88,01; 57,10; 56,67; 51,03; 43,52; 41,51 gözlenmiştir.

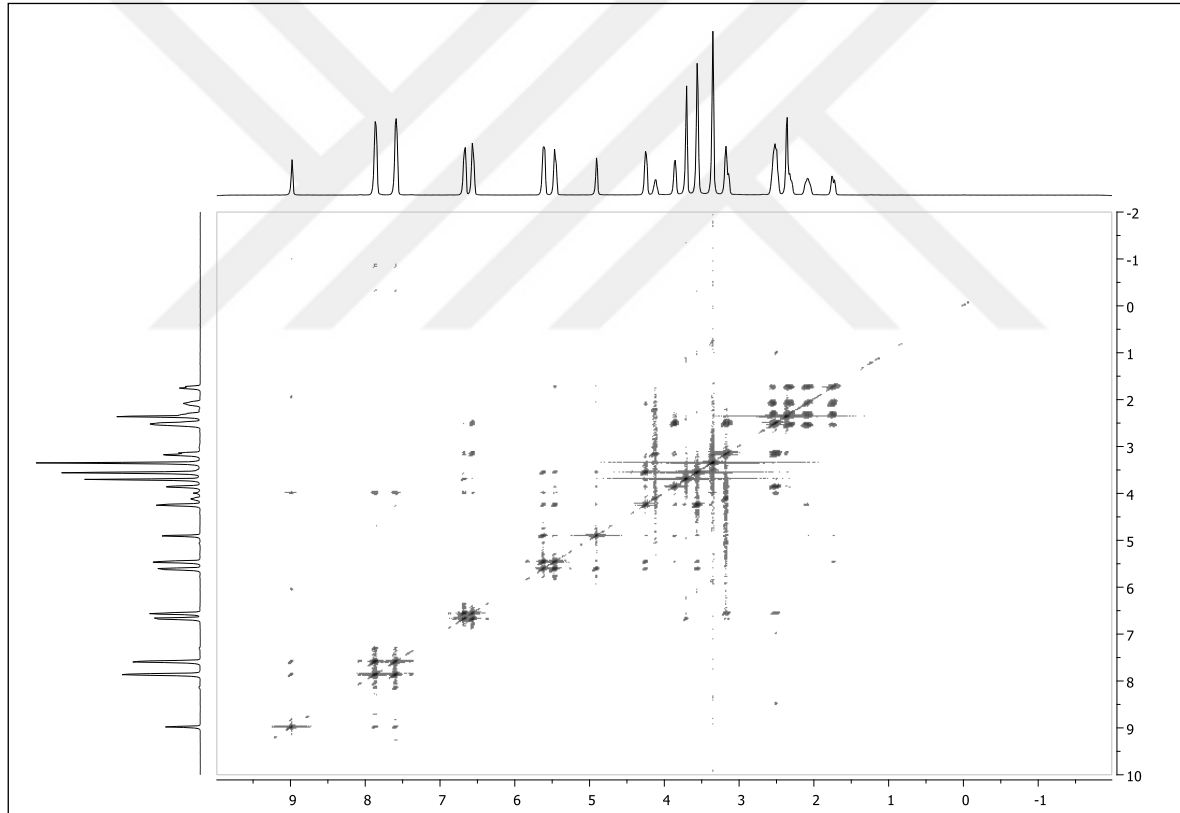
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3091, 3055 cm⁻¹'de aromatik ve vinillik C-H gerilme bantları; 2971, 2923, ve 2832 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme bantları; 1776, 1706 cm⁻¹'de imit grubuna ait C=O gerilme bandı, 1614 cm⁻¹' de -C=N gerilme bandı, 1588, 1493, 1443 cm⁻¹'de –C=C aromatik gerilme bantları gözlenmiştir.



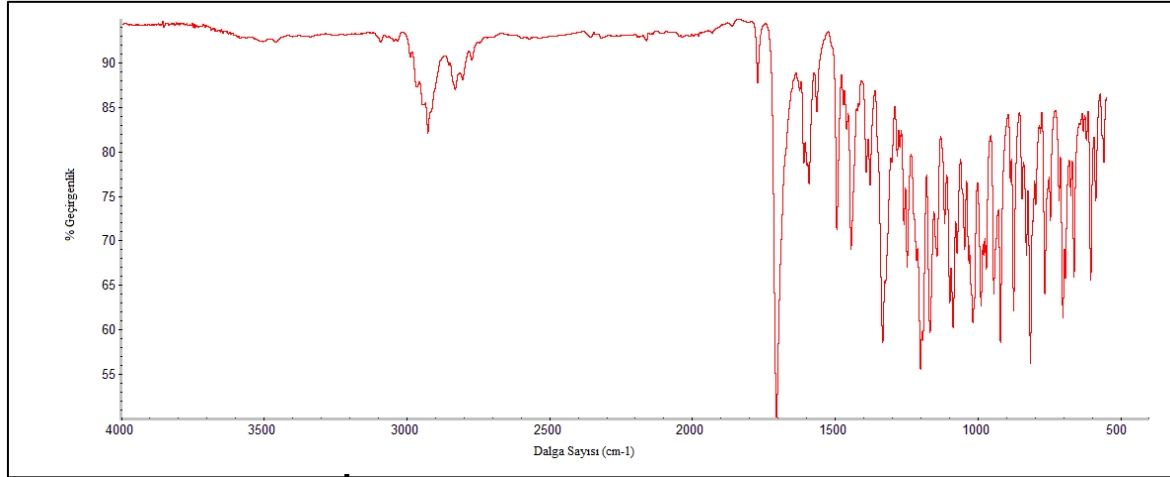
Şekil 5.9. *N*-4-Klorobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4a) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 5.10. *N*-4-Klorobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4a) bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

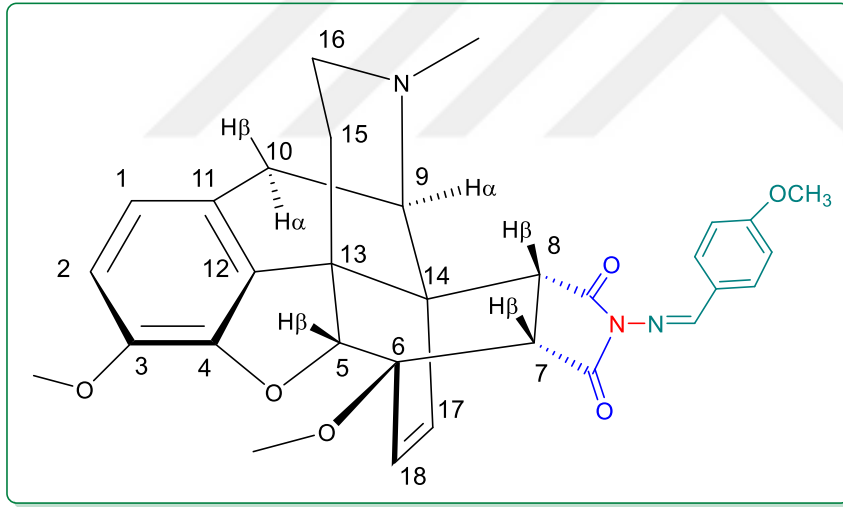


Şekil 5.11. *N*-4-Klorobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4a) bileşiğinin NOESY NMR spektrumu



Şekil 5.12. *N*-4-Klorobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4a) bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu

5.3. *N*-4-Metoksibenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4b) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



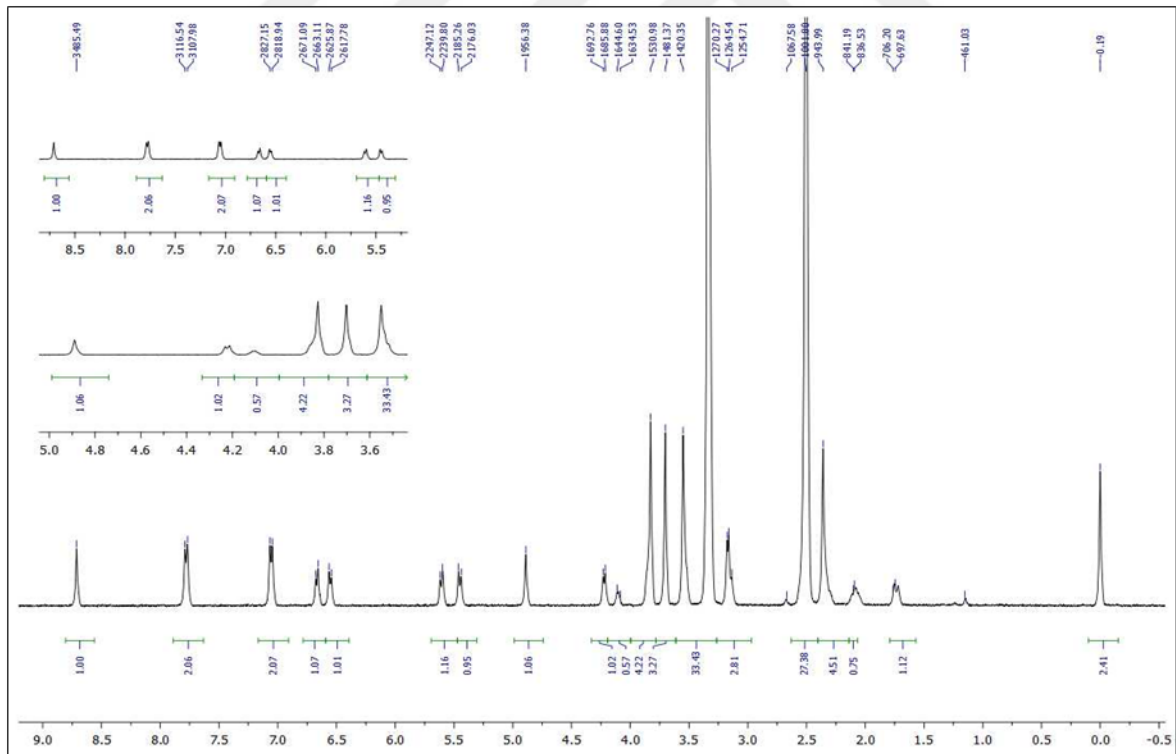
Şekil 5.13. *N*-4-Metoksibenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde; 8,70 ppm (birli; 1H; H-21); 7,78 ppm (ikili; J:7,8 Hz; 2H; H-22); 7,06 ppm (ikili; J:8,0 Hz; 2H; H-23); 6,67 ppm (ikili; J: 7,8 Hz; 1H; H-2); 6,56 ppm (ikili; J: 7,5 Hz; 1H; H-1); 5,61 ppm (ikili; J:8,6 Hz; 1H; H-17); 5,45 ppm (ikili; J:8,1 Hz; 1H; H-18); 4,88 ppm (birli; 1H; H-5 β); 4,22 ppm (ikili; J: 6,9 Hz; 1H; H-8 β); 3,87-3,77 ppm (çoklu; 4H; H-9 α , Ar-OCH₃); 3,69 ppm (birli; 3H; C3-O-CH₃); 3,62-3,52 ppm (çoklu; 4H; C6-O-CH₃, H-7 β); 3,21-3,09 ppm (çoklu; 1H; H-

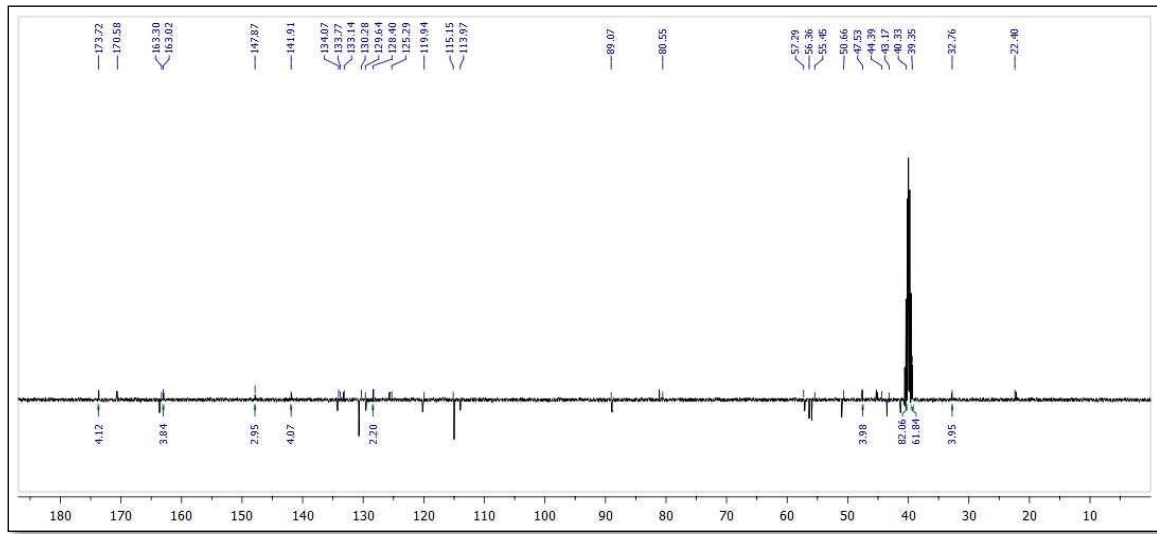
10 β); 2,65-2,52 ppm (çoklu, 2H, H-10 α , H-16ekv); 2,40-2,25 ppm (çoklu, 4H; N-CH₃, H-16aks); 2,15-1,97 ppm (çoklu, 1H; H-15aks); 1,74 ppm (ikili, J: 12,8 Hz; 1H; H-15ekv) pikleri gözlenmiştir.

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (ppm) –H içermeyen karbonlar ve –CH₂ karbonları 173,66; 170,70; 162,95; 147,96; 141,86; 133,27; 128,32; 125,34; 81,10; 47,60; 45,19; 44,96; 32,80; 22,24; negatif genlikte (ppm) ise tek sayıda proton içeren –CH ve –CH₃ karbonları 163,62; 134,23; 130,72; 129,25; 120,20; 115,00; 113,07; 88,91; 57,11; 56,92; 56,36; 51,00; 43,52; 41,29; 40,38 gözlenmiştir.

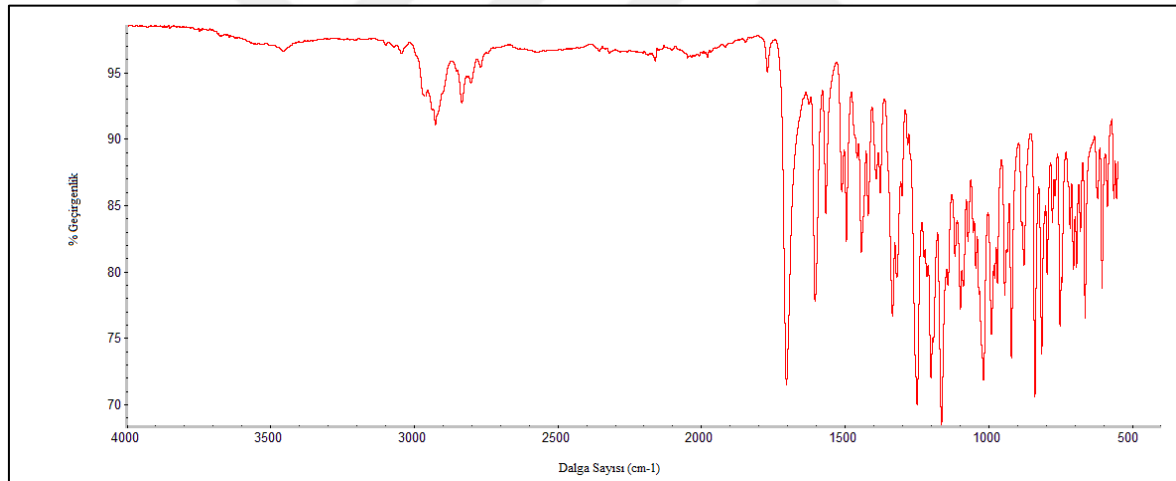
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3089, 3041 cm⁻¹'de aromatik ve vinillik C-H gerilme bantları; 2965, 2926, ve 2829 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme bantları; 1773, 1705 cm⁻¹'de imit grubuna ait C=O gerilme bandı, 1570 cm⁻¹' de -C=N gerilmesi bandı 1605, 1570, 1499 cm⁻¹'de –C=C aromatik gerilmesi bantları gözlenmiştir.



Şekil 5.14. *N*-4-Metoksibenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4b) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

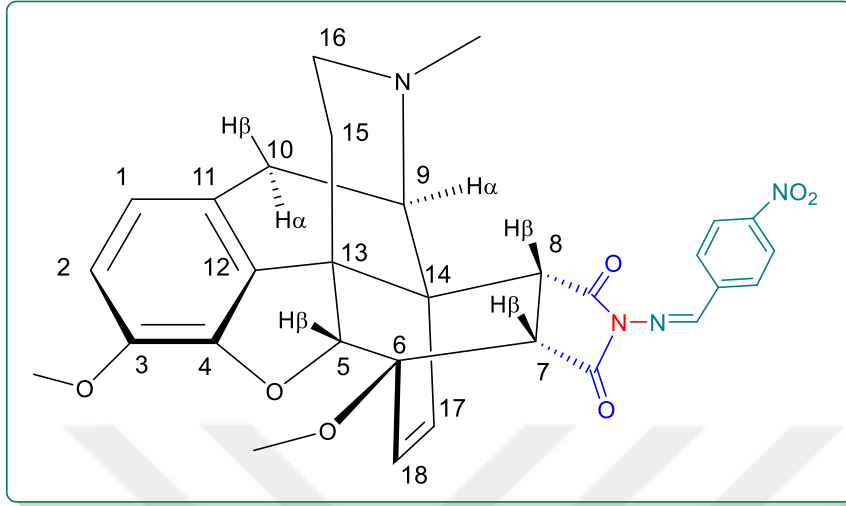


Şekil 5.15. *N*-4-Metoksibenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4b) bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.16. *N*-4-Metoksibenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4b) bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu

5.4. *N*-4-Nitrobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4c) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



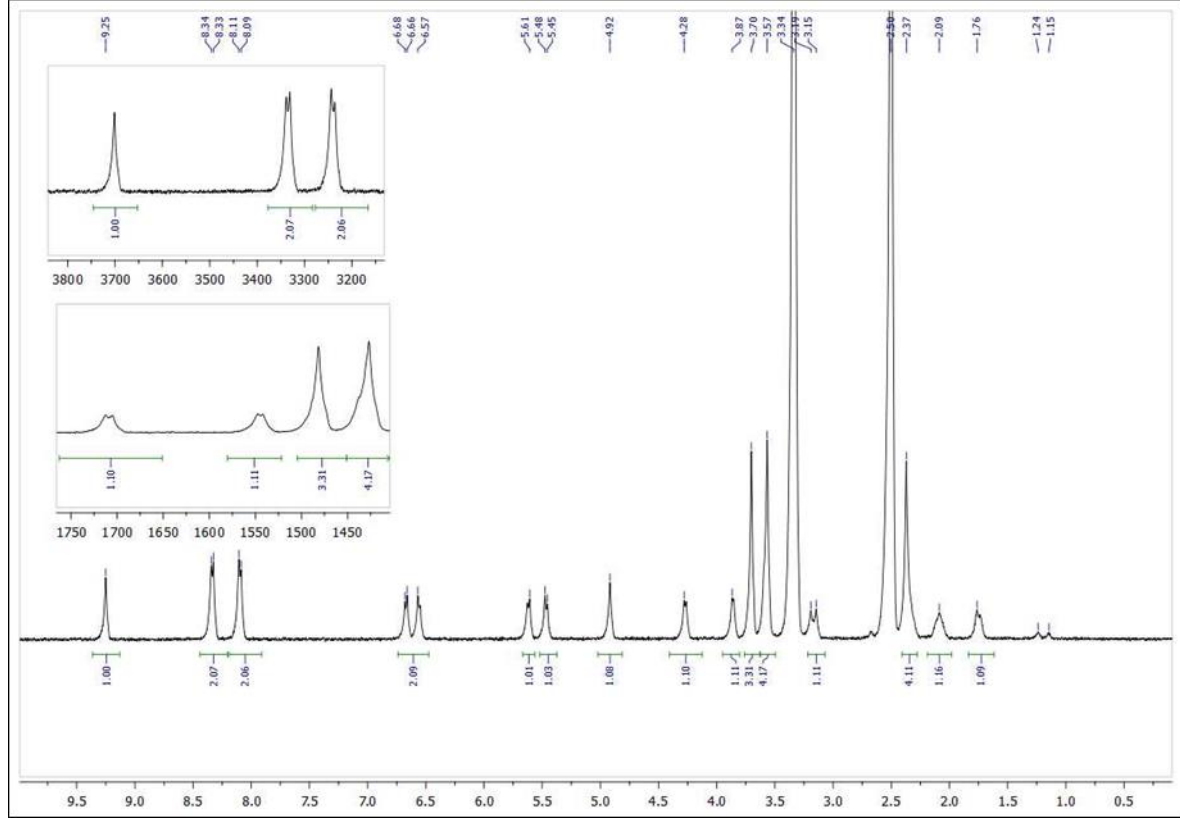
Şekil 5.17. *N*-4-Nitrobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde; 15 ppm (birli; 1H; H-21); 8,33 ppm (ikili; J:7,7 Hz; 2H; H-22); 8,10 ppm (ikili; J:7,7 Hz; 2H; H-23); 6,67 ppm (ikili; J: 7,6 Hz; 1H; H-2); 6,57 ppm (ikili; J: 7,7 Hz; 1H; H-1); 5,60 ppm (ikili; J:8,4 Hz; 1H; H-17); 5,46 ppm (ikili; J:8,4 Hz; 1H; H-18); 4,92 ppm (birli; 1H; H-5 β); 4,28 (ikili; J: 7,2 Hz; 1H; H-8 β); 3,87 ppm (ikili; J:6,2 Hz; 1H; H-9 α); 3,68 ppm (birli; 3H; C3-O-CH₃); 3,62-3,51 ppm (çoklu; 4H; C6-O-CH₃, H-7 β); 3,17 ppm (ikili; J:18,4 Hz; 1H; H-10 β); 2,71-2,56 ppm (çoklu; 2H, H-10 α , H-16ekv); 2,43-2,28 ppm (çoklu; 4H; N-CH₃, H-16aks); 2,14-1,99 ppm (çoklu; 1H; H-15aks); 1,78-1,66 ppm (çoklu; 1H; H-15ekv) pikleri gözlemlenmiştir.

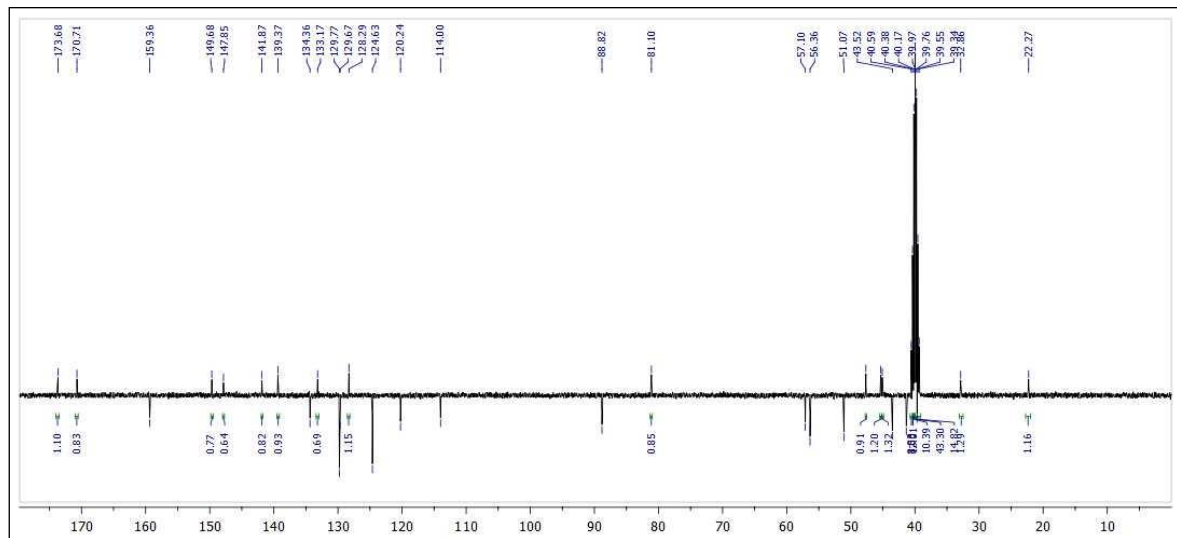
Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (ppm) –H içermeyen karbonlar ve –CH₂ karbonları 173,68; 170,71; 149,68; 147,85; 141,87; 139,37; 133,17; 128,29; 81,10; 47,88; 45,19; 44,74; 32,81; 22,13; negatif genlikte (ppm) ise tek sayıda proton içeren –CH ve –CH₃ karbonları 159,22; 134,36; 129,77; 129,67; 124,63; 120,24; 114,00; 88,82; 56,92; 56,24; 50,83; 43,69; 41,06; 39,34 gözlenmiştir.

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3106, 3055 cm⁻¹'de aromatik ve vinillik C-H gerilme bantları; 2976, 2929 ve 2971 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme

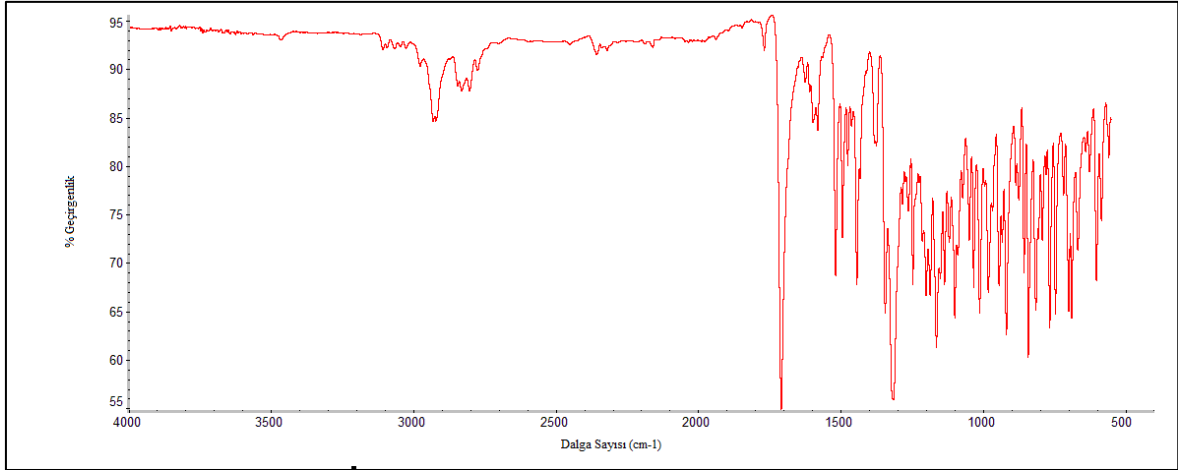
bantları; 1763, 1710 cm^{-1} 'de imit grubuna ait C=O gerilme bandı, 1579 cm^{-1} 'de -C=N gerilmesi bandı, 1593, 1523, 1493 cm^{-1} 'de -C=C aromatik gerilmesi bantları gözlenmiştir.



Şekil 5.18. *N*-4-Nitrobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4c) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

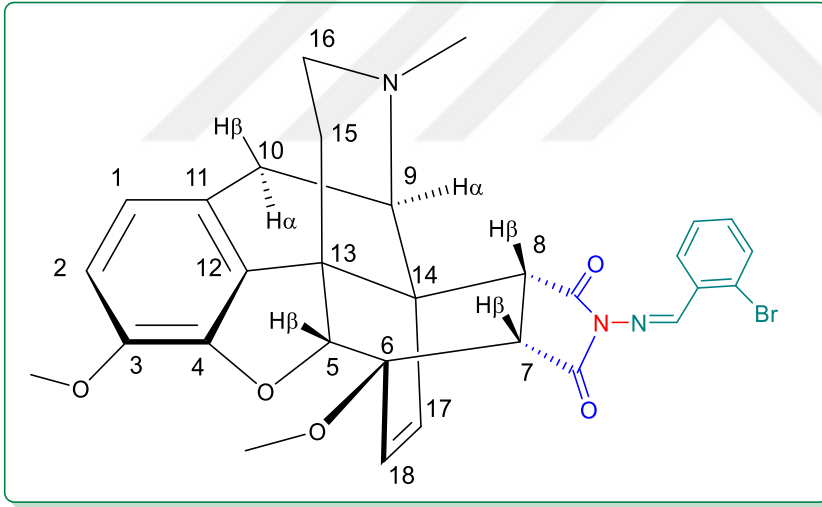


Şekil 5.19. *N*-4-Nitrobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4c) bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.20. *N*-4-Nitrobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4c) bileşiğinin APT-FT IR spektrumu

5.6. *N*-2-Bromobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4d) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



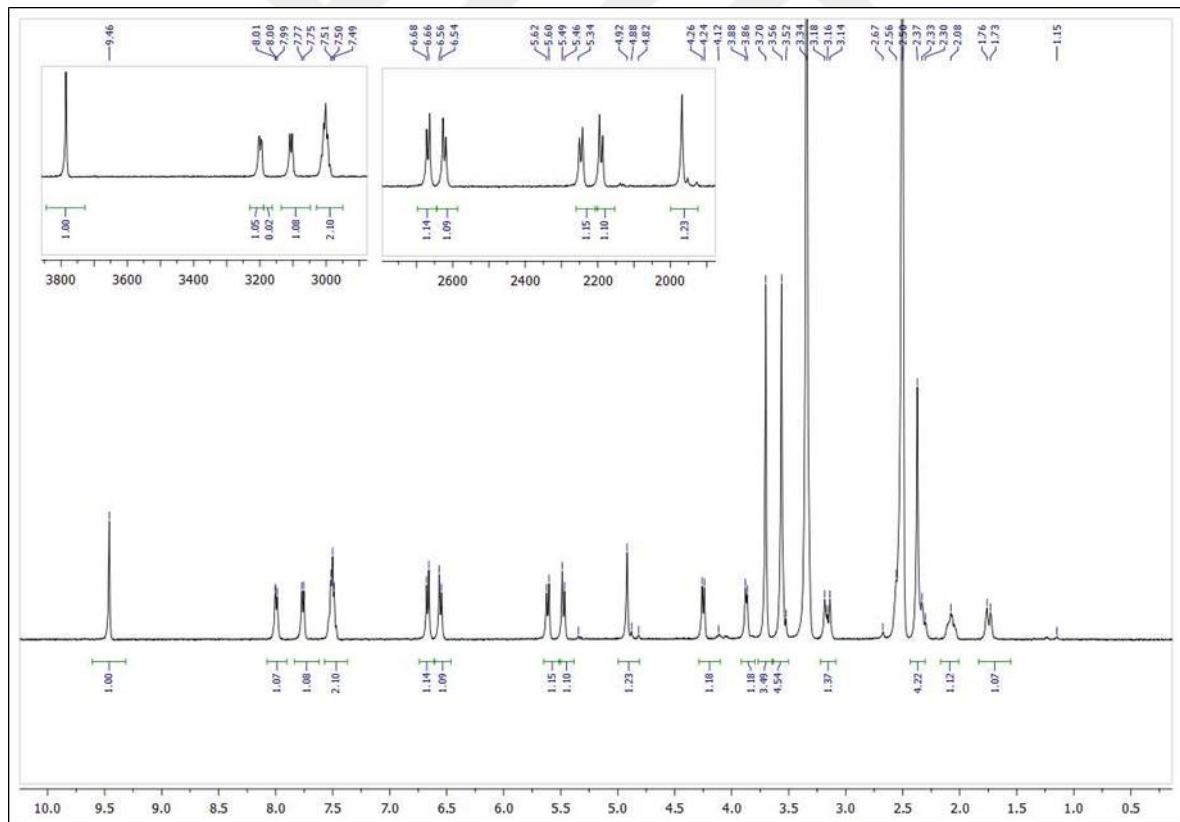
Şekil 5.21. *N*-2-Bromobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde; 9,46 ppm (birli; 1H; H-21); 8,02-7,50 ppm (çoklu; 4H; H-22, H-23, H-24, H-25); 6,67 ppm (ikili; J: 8,1 Hz; 1H; H-2); 6,56 ppm (ikili; J:8,1 Hz; 1H; H-1); 5,61 ppm (ikili; J:8,7 Hz; 1H; H-17); 5,48 ppm (ikili; J:8,7 Hz; 1H; H-18); 4,88 ppm (birli; 1H; H-5 β); 4,25 ppm (ikili; J:8,1 Hz; 1H; H-8 β); 3,87 ppm (ikili; J:6,4 Hz; 1H; H-9 α); 3,69 ppm (birli; 3H; C3-O-CH₃); 3,62-3,49 ppm (çoklu; 4H; C6-O-CH₃, H-7 β); 3,16 ppm (ikili; J:18,4 Hz; 1H; H-10 β); 2,68-2,50 ppm

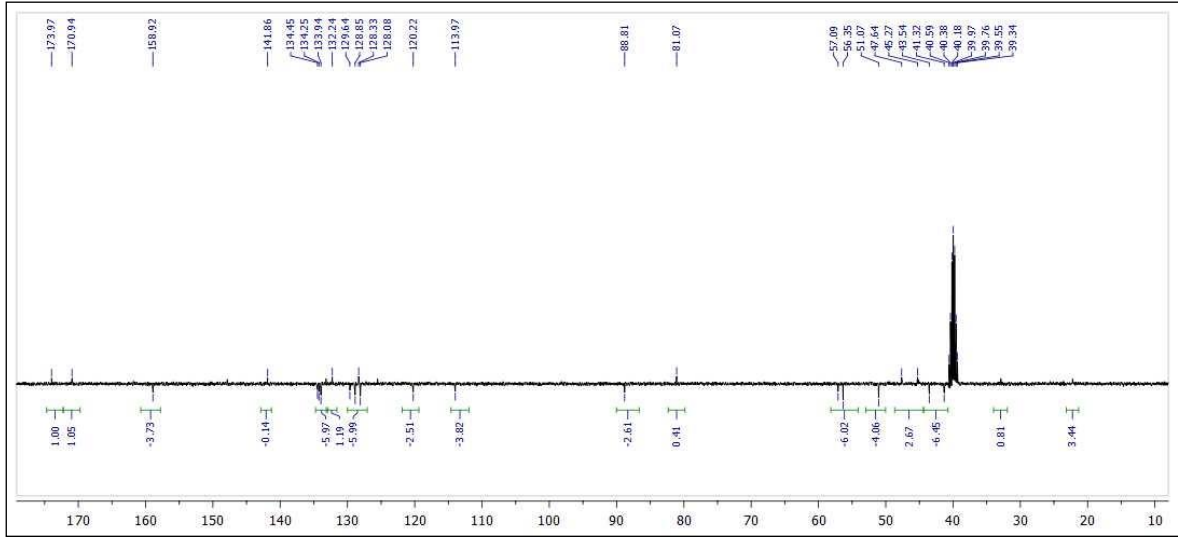
(çoklu, 2H; H-10 α , H-16ekv); 2,43-2,25 ppm (çoklu; 4H; N-CH₃, H-16aks); 2,12-1,99 ppm (çoklu; 1H; H-15aks); 1,76 ppm (ikili; J: 12,4 Hz; 1H; H-15ekv) pikleri gözlemlenmiştir.

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (ppm) –H içermeyen kuarterner karbonlar ve –CH₂ karbonları 173,97; 170,94; 147,77; 141,71; 133,23; 132,24; 128,11; 125,46; 81,22; 47,67; 45,25; 32,63; 21,95; negatif genlikte (ppm) ise tek sayıda proton içeren –CH ve –CH₃ karbonları 158,46; 134,44; 133,67; 129,54; 128,60; 128,02; 120,06; 114,00; 88,50; 57,43; 56,43; 50,59; 43,54; 41,24; 40,62; 40,37 gözlemlenmiştir.

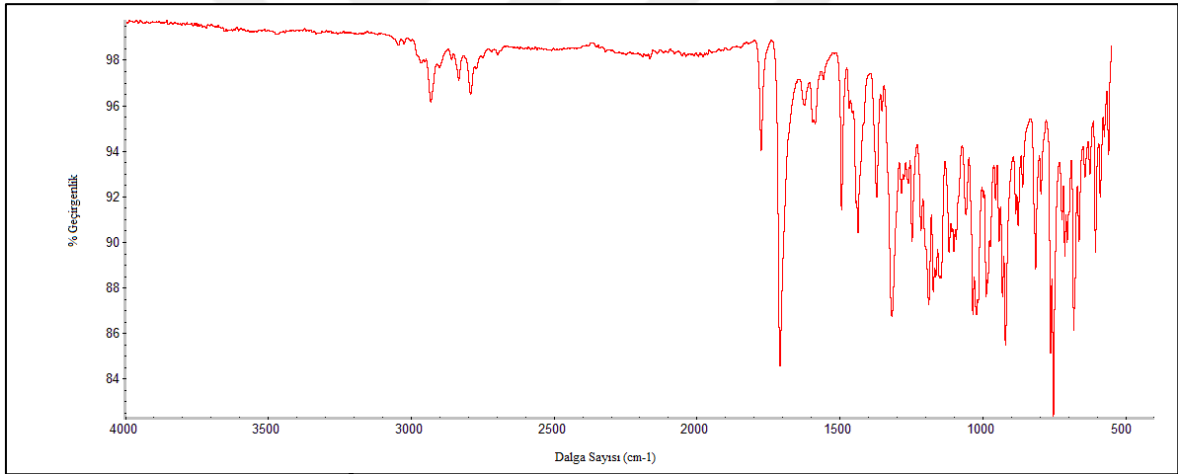
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 2932, 2897, 2838 ve 2791 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme bantları; 1773, 1710 cm⁻¹'de imit grubuna ait C=O gerilme bandı, 1496 cm⁻¹'de -C=N gerilmesi bantları gözlenmiştir.



Şekil 5.22. *N*-2-Bromobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4d) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

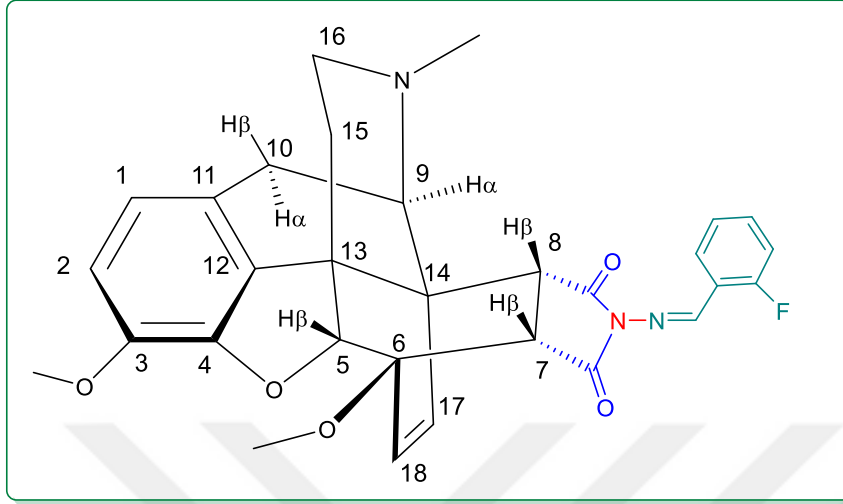


Şekil 5.23. *N*-2-Bromobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4d) bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.24. *N*-2-Bromobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4d) bileşiğinin APT-FT IR spektrumu

5.7. *N*-2-Florobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4e) Bileşığının Yapısının Aydınlatılması



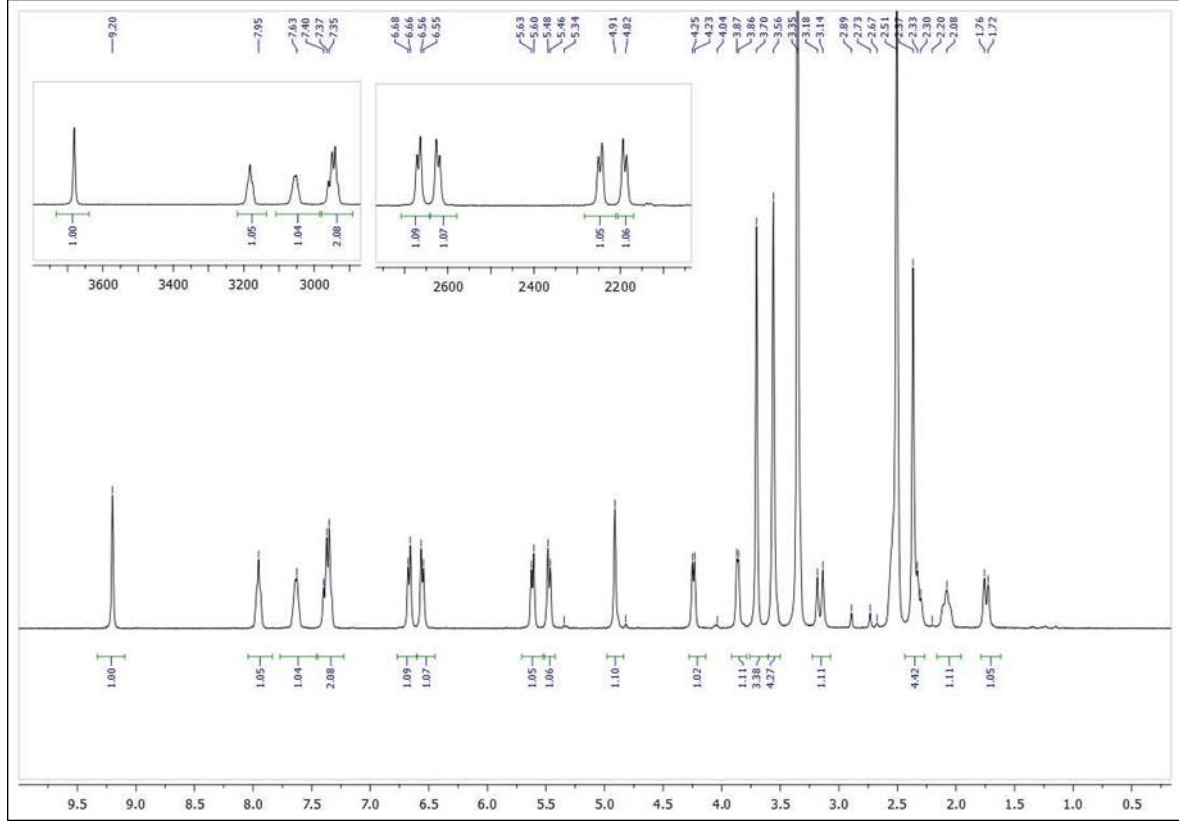
Şekil 5.25. *N*-2-Florobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion

Bileşğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde; 9,46 ppm (birli: 1H, NH); 8,01-7,29 ppm (çoklu: 4H, H-22, H-23, H-24, H-25); 6,67 ppm (ikili: J:7,8Hz: H-2); 6,61 ppm (ikili: J:7,8Hz: H-1); 5,61 ppm (ikili: J:8,5Hz: H-17); 5,47 ppm (ikili: J: 8,5Hz: H-18); 4,91 ppm (birli: H-5 β); 4,24 ppm (ikili: J:7,5Hz: H-8 β); 3,86 ppm (ikili: J:5,6Hz: H-9 α); 3,70 ppm (birli: 3H-C3-O-CH₃); 3,61-3,49 ppm (çoklu: 4H: C6-O-CH₃: H-7 β); 3,16 ppm (ikili: J:18,8Hz: H-10 β); 2,61-2,51 ppm (çoklu: H-10 α , H-16ekv); 2,42-2,23 ppm (çoklu: N-CH₃, H-16aks); 2,14-2,01 ppm (çoklu: H-15aks); 1,74 ppm (ikili: J:12,9Hz: H-15ekv) pikleri gözlemlenmiştir.

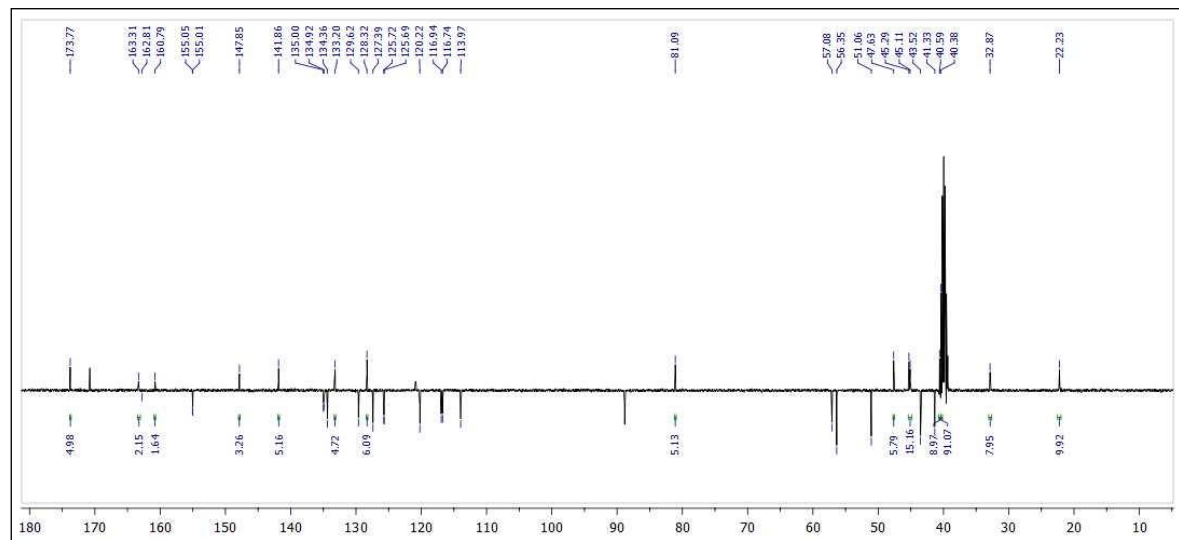
Bileşğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (ppm) –H içermeyen kuarternler karbonlar ve –CH₂ karbonları 173,77; 170,78; 163,31; 160,79; 147,85; 133,20; 128,32; 120,90; 81,03; 47,63; 45,29; 45,11; 32,87; 22,23; negatif genlikte (ppm) ise tek sayıda proton içeren –CH ve –CH₃ karbonları 155,05; 155,01; 135,00; 134,92; 129,62; 127,39; 125,72; 120,90; 116,94; 116,74; 113,97; 88,84; 57,08; 56,35; 51,06; 43,52; 41,33; 39,76; 39,55 gözlemlenmiştir.

Bileşğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3064 ve 3045 cm⁻¹'de aromatik ve vinillik C-H gerilme bantları; 2938, 2835 ve 2802 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme

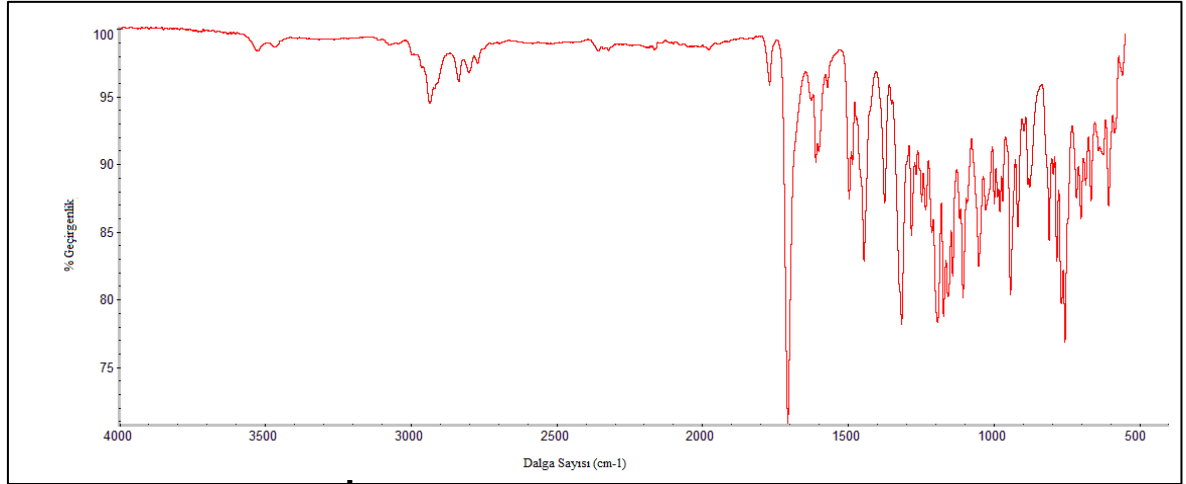
bantları; 1773, 1708 cm^{-1} 'de imit grubuna ait C=O gerilme bandı, 1611 cm^{-1} 'de -C=N gerilmesi bandı, 1496, 1443 cm^{-1} 'de -C=C aromatik gerilmesi bantları gözlenmiştir.



Şekil 5.26. *N*-2-Florobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4e) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.27. *N*-2-Florobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4e) bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.28. *N*-2-Florobenzilidenamino-3',4'-[(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)]-pirolidin-2,5-dion (4e) bileşiğinin APT-FT IR spektrumu

6. YORUM VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, potansiyel ilaç etken maddesi olan 6 adet yeni 7,8-süstitüe morfinyan türü bileşikler sentezlendi. Elde edilen bileşiklerin yapıları FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-APT NMR, COSY, NOESY, HETCOR (HMQC) ve element analizi teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Potansiyel ilaç etken maddesi olan bu bileşikler için stereokimyalarının belirlenmesi son derece önemlidir. Bu nedenle sentezlenen *N*-amino-3',4'-(6,14-endoetenotetrahidrotebain-7 α ,8 α -il)-pirolidin-2,5-dion bileşiğinin stereokimyasal yapısı NMR (2D-NOESY) teknikği kullanılarak aydınlatılmıştır. Sonraki sentez basamaklarında da stereomerkezler üzerinden herhangi bir tepkime gerçekleşmediğinden beklendiği gibi bileşiklerin stereokimyalarının korunduğu görülmüştür. Tebain bileşiğinin yapısında bulunan konjuge dien sistemine maleik anhidritin Diels-Alder tepkimesi ile katılması stereoseçimli olarak gerçekleşmiştir. Bu tepkimede endo katılma olmuştur ve 7 ve 8 numaralı karbonlardan süstitüe olmuş morfinyan iskeleti meydana gelmiştir. Morfinyan türü yapıda tepkime yatkınlığı yüksek olan anhidrit grubunun bulunması yeni bileşiklerin sentezinde önemli bir rol oynamıştır. Morfinyan iskeletinde C halkası olarak nitelendirilen halkanın C7 ve C8 konumlarından lipofilik grupların bağlanmış olmasının, reseptörlerin adres kısımlarıyla olan etkileşimleri arttıracak bu sayede de analjezik aktiviteyi arttıracak düşünülmektedir. Bu nedenle sonraki çalışmalarda, sentezlenen bileşiklerin analjezik aktiviteleri hayvan deneyleri yardımıyla belirlenecektir. Bunun yanı sıra elde edilen bileşiklerin bağımlılıktan sorumlu reseptörlere karşı antagonist etki gösterebilmesi amacıyla, azot atomu üzerindeki metil grubu farklı süstitüentlerle değiştirilerek uyuşturucu bağımlılığının tedavisinde kullanılıp kullanılamayacakları araştırılacaktır.



KAYNAKLAR

1. İnternet: Toprak Mahsülleri Genel Müdürlüğü (2009). 2009 Haşhaş Raporu. <https://docplayer.biz.tr/44699498-Toprak-mahsulleri-ofisi-genel-mudurlugu-2009-yili-hashes-raporu.html> Son Erişim Tarihi: 3.11.2019
2. McCamley, K., Ripper, J. A., Singer, R. D., and Scammells, P. J. (2003). Efficient N-demethylation of opiate alkaloids using a modified nonclassical Polonovski reaction. *The Journal of Organic Chemistry*, 68(25), 9847-9850.
3. Tatlıdede, D. (2013). *Pirido [3, 4-b] Karbazol ve Pirido [4, 3-c] Karbazol Halka Sistemlerinin Sentezi*, Doctoral Dissertation, DEÜ Fen Bilimleri Enstitüsü,
4. Crozier, A., Clifford, M. N., and Ashihara, H. (Eds.). (2008). *Plant secondary metabolites: occurrence, structure and role in the human diet*. New York: John Wiley & Sons.
5. Samanani, N., Alcantara, J., Bourgault, R., Zulak, K. G., and Facchini, P. J. (2006). The role of phloem sieve elements and laticifers in the biosynthesis and accumulation of alkaloids in opium poppy. *The Plant Journal*, 47(4), 547-563.
6. Collinson, M. E. (1990). Plant Evolution and Ecology During the Early Cainozoic Diversification, *Advances In Botanical Research*, 17, 2-98.
7. Yavuz, S. (2010). *Tebain Türevi Bazı Yarısentetik Opioitlerin Sentezi Ve Yapılarının Spektroskopik Yöntemlerle Aydınlatılması*, Gazi Üniversitesi, Ankara.
8. Daly, J. W., Brown, G. B., Mensah-Dwumah, M., and Myers, C. W. (1978). Classification of skin alkaloids from neotropical poison-dart frogs (Dendrobatidae). *Toxicon*, 16(2), 163-188.
9. Achenbach, H., Lottes, M., Waibel, R., Karikas, G. A., Correa, M. D., and Gupta, M. P. (1995). Alkaloids and other compounds from *Psychotria correae*. *Phytochemistry*, 38(6), 1537-1545.
10. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, (2017). Bitkisel Ürünlerdeki Mikotoksin Bulaşması: Dünya Ve Ülkemiz İçin Önemli Bir Tehdit. *Türk Farmakope Dergisi*, 2(1), 31-51.
11. İnternet: Seyda, M. (t.y.). *Yaşar Nabi Nayır*. <http://earsiv.sehir.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11498/27596/001640144010.pdf?sequence=1> Son Erişim Tarihi: 3.11.2019
12. Laughlin, J. C. (1980). The effect of time of harvest on the yield components of poppies (*Papaver somniferum* L.). *The Journal of Agricultural Science*, 95(3), 667-676.
13. Joshi, G. P., McCarroll, S. M., Cooney, C. M., Blunnie, W. P., O'Brien, T. M., and Lawrence, A. J. (1992). Intra-articular morphine for pain relief after knee arthroscopy. *The Journal of bone and joint surgery. British Volume*, 74(5), 749-751.

14. Elliott, T. E., and Elliott, B. A. (1992). Physician attitudes and beliefs about use of morphine for cancer pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 7(3), 141-148.
15. Hoffmeister, F., and Schlichting, U. U. (1972). Reinforcing properties of some opiates and opioids in rhesus monkeys with histories of cocaine and codeine self-administration. *Psychopharmacologia*, 23(1), 55-74.
16. Ling, W. (2012). Buprenorphine implant for opioid addiction. *Pain Management*, 2(4), 345-350.
17. Center, M. P. (2011). Pharmacology of opioids in the treatment of chronic pain syndromes. *Pain physician*, 14, E343-E360.
18. Blakemore, P. R., and White, J. D. (2002). Morphine, the Proteus of organic molecules. *Chemical Communications*, 1(11), 1159-1168.
19. Söner, A. (2009). *Entübasyona karşı gelişen hemodinamik yanıtın baskılanmasında deksmedetomidin, esmolol ve fentanilin etkinliğinin karşılaştırılması*, Uzmanlık Tezi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
20. Çevik, Ş. E., Yeşil, O., Öztürk, T. C., and Güneysel, Ö. (2011). Acil serviste akut ağrı tedavisinde opioid kullanımı. *Sakaryamj*, 2, 39-45.
21. Cami-Kobeci, G., Polgar, W. E., Khroyan, T. V., Toll, L., and Husbands, S. M. (2011). Structural determinants of opioid and NOP receptor activity in derivatives of buprenorphine. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(19), 6531-6537.
22. Metcalf, M. D., and Coop, A. (2008). *Kappa opioid antagonists: past successes and future prospects*. In *Drug Addiction*. New York: Springer, 395-431.
23. Walker, E. A., and Sterious, S. N. (2005). Opioid antagonists differ according to negative intrinsic efficacy in a mouse model of acute dependence. *British Journal of Pharmacology*, 145(7), 975-983.
24. Kumar, V., Ridzwan, I. E., Grivas, K., Lewis, J. W., Clark, M. J., Meurice, C., and Husbands, S. M. (2014). Selectively promiscuous opioid ligands: discovery of high affinity/low efficacy opioid ligands with substantial nociceptin opioid peptide receptor affinity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(10), 4049-4057.
25. Mittal, L. (2014). Buprenorphine for the treatment of opioid dependence in pregnancy. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*, 28(3), 178-184.
26. Wang, L., and Welker, M. E. (2012). Preparation and Diels–Alder/Cross Coupling Reactions of New 2-Boron-Substituted 1, 3-Dienes. *The Journal of Organic Chemistry*, 77(18), 8280-8286.
27. Vuckovic, S., Prostran, M., Ivanovic, M., Ristovic, Z., and Stojanovic, R. (2000). Antinociceptive activity of the novel fentanyl analogue iso-carfentanil in rats. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 84(2), 188-195.

28. Wang, L., and Welker, M. E. (2012). Preparation and Diels–Alder/Cross Coupling Reactions of New 2-Boron-Substituted 1, 3-Dienes. *The Journal of Organic Chemistry*, 77(18), 8280-8286.
29. Sheldrake, G. N., and Soissons, N. (2006). Selective Opening of Ring C in the Morphine Skeleton by an Unexpected Cleavage of the C5– C6 Bond in Cycloadducts of Thebaine and Acyl Nitroso Compounds. *The Journal of Organic Chemistry*, 71(2), 789-791.
30. İnternet: Chem (2019). *Opioids structure and synthesis*. Url: https://www.chem.bg.ac.rs/fakultet/izdavastvo/Opioids--Structure_and_Synthesis.pdf Son Erişim Tarihi: 3.11.2019
31. Sanger, G. J. (2004). Neurokinin NK1 and NK3 receptors as targets for drugs to treat gastrointestinal motility disorders and pain. *British Journal of Pharmacology*, 141(8), 1303-1312.
32. C. Chemistry, (2012). Topics in Current Chemistry. *Dendrimers*, 38(5), 2012.
33. Nieland, N. P., Moynihan, H. A., Carrington, S., Broadbear, J., Woods, J. H., Traynor, J. R., and Lewis, J. W. (2006). Structural determinants of opioid activity in derivatives of 14-aminomorphinones: effect of substitution in the aromatic ring of cinnamoylaminomorphinones and codeinones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(17), 5333-5338.
34. Bentley, K. W., and Hardy, D. G. (1967). Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group. III. Alcohols of the 6, 14-endo-ethenotetrahydrooripavine series and derived analogs of N-allylnormorphine and norcodeine. *Journal of the American Chemical Society*, 89(13), 3281-3292.
35. Chen, W., Strahan, G. D., Parrish, D. A., Deschamps, J. R., and Coop, A. (2005). Studies into the Diels–Alder reactions of 5-trimethylsilylthebaine. *Tetrahedron Letters*, 46(1), 131-133.
36. N. Analgesics, (1969). “Org. 2569,” no. C, 2569–2572.
37. Rennison, D., Neal, A. P., Cami-Kobeci, G., Aceto, M. D., Martinez-Bermejo, F., Lewis, J. W., and Husbands, S. M. (2007). Cinnamoyl derivatives of 7 α -aminomethyl-6, 14-endo-ethanotetrahydrothebaine and 7 α -aminomethyl-6, 14-endo-ethanotetrahydrooripavine and related opioid ligands. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(21), 5176-5182.
38. İnternet: Designer (2019). *Synth*. Url: <https://www.designer-drug.com/synth/> Son Erişim Tarihi: 3.11.2019.
39. Bentley, K. W., Burton, M., and Uff, B. C. (1984). Preparation of 7-(1, 3, 4-oxadiazolyl)-6, 14-endo-etheno-6, 7, 8, 14-tetrahydrothebaines and related compounds as potential analgesics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 27(10), 1276-1280.
40. Van Rijn, R. M., DeFriel, J. N., and Whistler, J. L. (2013). Pharmacological traits of delta opioid receptors: pitfalls or opportunities?. *Psychopharmacology*, 228(1), 1-18.

41. Spetea, M., Schüllner, F., Moisa, R. C., Berzetei-Gurske, I. P., Schraml, B., Dörfler, C., and Schmidhammer, H. (2004). Synthesis and biological evaluation of 14-Alkoxymorphinans. 21. Novel 4-alkoxy and 14-phenylpropoxy derivatives of the μ opioid receptor antagonist cyprodime. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(12), 3242-3247.
42. Bauman, V. T., Shul'ts, E. E., Shakirov, M. M., and Tolstikov, G. A. (2007). Synthetic transformations of isoquinoline alkaloids. Synthesis of 1-halo derivatives of endoethenotetrahydrothebaine and their behavior in the heck reaction. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 43(4), 526-537.
43. Shafiee, A., Amanlou, M., Farsam, H., Dehpour, A. R., Mir-Ershadi, F., and Mani, A. R. (1999). Synthesis and pharmacological activity of thebaine-derived μ -opioid receptor agonists. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 73(5), 251-254.
44. Shults, E. E., Shakirov, M. M., Tolstikov, G. A., Kalinin, V. N., and Schmidhammer, G. (2005). Thebaine adducts with maleimides. Synthesis and transformations. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 41(8), 1132-1144.
45. Grundt, P., Martinez-Bermejo, F., Lewis, J. W., and Husbands, S. M. (2003). Formic Acid Catalyzed Rearrangement of Thevinols (= 4, 5-Epoxy-3, 6-dimethoxy- α , 17-dimethyl-6, 14-ethenomorphinan-7-methanols) and their vinylogous analogues: effects of 5 β -methyl substitution. *Helvetica Chimica Acta*, 86(7), 2287-2298.
46. Duval, R. A., Allmon, R. L., and Lever, J. R. (2007). Indium-labeled macrocyclic conjugates of naltrindole: high-affinity radioligands for in vivo studies of peripheral δ opioid receptors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(9), 2144-2156.
47. Lubineau, A., and Augé, J. (1999). *Water as solvent in organic synthesis. In Modern solvents in organic synthesis* (pp. 1-39). Springer, Berlin, Heidelberg.
48. Liu, H., Zhong, B. H., Liu, C. H., Wu, B., and Gong, Z. H. (2005). Synthesis, Crystal Structural and Pharmacological Study of N-Cyclopropylmethyl-7 α -(R)-1-hydroxyl-1-methyl-3-(thien-2-yl) propyl]-6, 14-endoethanotetrahydronooripavine. *Acta Chim. Slov*, 52, 80-85.
49. Zhang, J., Zou, X., Liu, Y., Zhang, L., , Ou, Y., and Cheng, Y., (2015). 均苯三乙酮的合成研究 Study on Synthesis of 1, 3, 5-Triacetylbenzene. *Studies in Synthetic Chemistry*, 3(03), 58.
50. Thavaneswaran, S., and Scammells, P. J. (2006). Further investigation of the N-demethylation of tertiary amine alkaloids using the non-classical Polonovski reaction. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(11), 2868-2871.
51. Nicolaou, K. C., Snyder, S. A., Montagnon, T., and Vassilikogiannakis, G. (2002). The Diels–Alder reaction in total synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(10), 1668-1698.
52. Diels, O., and Alder, K. (1928). Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 460(1), 98-122.

53. Moghaddam, F. M., Hojabri, L., Taheri, S., and Pirani, P. (2010). A tandem Aldol-Diels-Alder reaction accelerated in water: An approach to the Catalyst-Free One-Pot synthesis of spiro Thio-Oxindoles. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 7(3), 781-790.
54. Yavuz, S., Ünal, Y., Pamir, Ö., Yilmazer, D., Kurtipek, Ö., Kavutçu, M., and Yıldırım, Y. (2013). Synthesis and Pharmacological Evaluation of Some Novel Thebaine Derivatives: N-(Tetrazol-1H-5-yl)-6, 14-endoethenotetrahydrothebaine Incorporating the 1, 3, 4-Oxadiazole or the 1, 3, 4-Thiadiazole Moiety. *Archiv der Pharmazie*, 346(6), 455-462.







EK-1. Uluslararası Katılımlı 6. İlaç Kimyası Kongresi Poster Bildiri Özeti



Uluslararası Katılımlı 6. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi
Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu
Kongresi



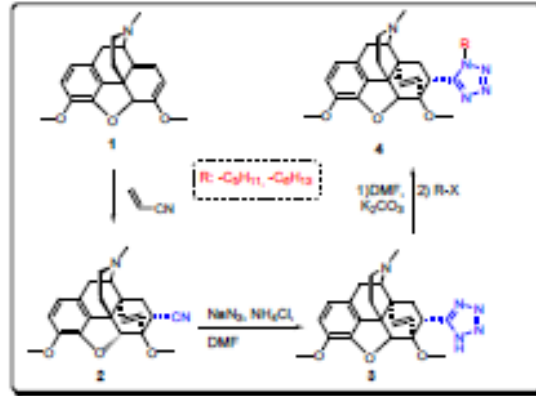
Alkiltetrazol Grubu İçeren Yeni Tebain Türevi Bileşiklerin Sentezi

Serkan YAVUZ, Cansu Tuğba KARAMAN, Yılmaz YILDIRIR

^aGazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü

cansutugbakaraman90@gmail.com

Haşhaş (*Papaver somniferum* L.) kapsülü yaklaşık 30 çeşit alkaloid içermektedir. Bunlardan özellikle morfin, tebain, papaverin, kodein gibi alkaloidler tıbbi ve ticari değeri olan önemli ilaç hammaddeleridir. Morfin, kodein, papaverin tıpta doğrudan narkotik analjezik, narkotik anestezi, spazm giderici olarak kullanılmaktadır. Tebain ise toksik özelliğinden dolayı doğrudan ilaç olarak kullanılamamaktadır. Fakat tebainin yarı sentetik türevleri sentezlenerek bunlar diğer opioidler gibi orta şiddette ya da şiddetli ağrının giderilmesi, öksürüğün baskılanması, diyare tedavisi, kalp yetmezliği sonucu gelişen akut pulmoner ödem tedavisi ve anestezi gibi birçok alanda kullanılabilmektedir. Hatta tebain türevlerinden biri olan etorfin morfinden yaklaşık bin kat daha fazla analjezik etkiye sahiptir.^{1,2} Bazı tebain türevleri ise antagonist özellikleri sayesinde uyuşturucu bağımlılığının tedavisinde kullanılmaktadır. Tıpta kullanılan ilaçların genelinde heterohalkalı yapılar bulunmaktadır. Bunlardan bazıları morfin, tebain, kodein, papaverin gibi alkaloidlerdir. Bu çalışmada ilk basamakta tebain akrilonitril ile reaksiyona sokularak Diels-Alder ürünü elde edildi. Ardından alkiltetrazol içeren tebain türevleri sentezlendi. Elde edilen bileşiklerin yapıları 1D-NMR, 2D-NMR, IR ve LC/MS teknikleri ile aydınlatıldı.



Kaynaklar:

1. L. Werner, A. Mechars, D. R. Adams, D. P. Cox, T. Hudlicky, *J. Org. Chem.* 2011, 76, 4628.
2. Mulzer, J.; Duerner, G.; Trauner, D. *Angew. Chem.* 1996, 108, 3046.

P24

Maritim Pine Beach Hotel, 22 – 25 Mart, 2018, Belek, ANTALYA

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : KARAMAN, Cansu Tuğba
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 29.04.1990, Ankara
 Medeni hali : Bekar
 Telefon : 0 (531) 011 91 50
 e-mail : cansutugbakaraman90@gmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi / Kimya Bölümü	Devam Ediyor
Lisans	Amasya Üniversitesi / Kimya Bölümü	2015
Lise	Ayrancı Lisesi	2007

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2019-Halen	Ulusal Bor Araştırma Enstitüsü	Araştırmacı
2015-2016	Gazi Üniversitesi Kimya Laboratuvarı	Öğrenci Asistanı
2018-2019	Özel Eğitim Kurumu	Kimya Öğretmeni

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. Karaman, C. T., Yavuz, S. (2018). *Alkiltetrazol Grubu İçeren Yeni Tebain Türevi Bileşiklerin Sentezi*. Uluslararası Katılımlı 6. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi, Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü.

Hobiler

Seyahat etmek, kitap okumak, yürüyüş yapmak



GAZİ GELECEKTİR...