

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TOPOİZOMERAZ II İNHİBİTÖRÜ
OLABİLECEK PİRİDOKARBAZOLLERİN
SENTEZİ

Serkan ÖNCÜOĞLU

Temmuz, 2015

İZMİR

**TOPOİZOMERAZ II İNHİBİTÖRÜ OLABİLECEK
PİRİDOKARBAZOLLERİN SENTEZİ**

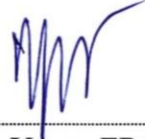
**Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı**

Serkan ÖNCÜOĞLU

**Temmuz, 2015
İZMİR**

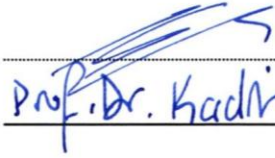
YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

SERKAN ÖNCÜOĞLU, tarafından PROF. DR. M. YAVUZ ERGÜN yönetiminde hazırlanan “**TOPOİZOMERAZ II İNHİBİTÖRÜ OLABİLECEK PİRİDOKARBAZOLLERİN SENTEZİ**” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.



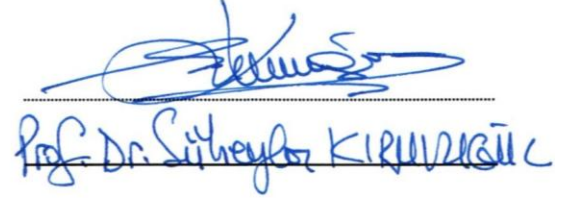
Prof. Dr. M. Yavuz ERGÜN

Yönetici



Prof. Dr. Kadir YURDAGÖK

Jüri Üyesi



Prof. Dr. Süheylaz KIRIMCI

Jüri Üyesi



Prof. Dr. Ayşe OKUR

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

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

Çalışmalarım boyunca bana destek olan ve tecrübelerini benden esirgemeyen sevgili hocam Araş. Gör. Dr. Cevher GÜNDOĞDU HIZLIATEŞ' e teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca deneylerim sırasında bana tüm içtenlikleriyle yardım eden arkadaşlarım Uzm. Taşkın MUMCU' ya Volkan AKYILDIZ' a ve Arzu USLU' ya teşekkürlerimi sunarım.

İdari personel olarak görev yaptığım Üniversitemiz Fen Fakültesi Kimya Bölümüne ve Üniversitemiz Fen Fakültesi yönetimine manevi desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca yanımda olan, her konuda benden maddi manevi desteklerini esirgemeyen değerli aileme ve yüksek lisans eğitimim boyunca yanımda duran ve beni her konuda destekleyen sevgili eşim Burcu ÖNCÜOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Serkan ÖNCÜOĞLU

TOPOİZOMERAZ II İNHİBİTÖRÜ OLABİLECEK PİRİDOKARBAZOLLERİN SENTEZİ

ÖZ

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması, invazif bir nitelik kazanması ve metastaz yapması ile kendini gösteren öldürücü bir hastalıktır. Çoğalan hücrenin kaynağına, tipine ve oluştuğu organa göre kanserin çeşitli şekilleri vardır. Gelişmiş ülkelerde, kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci sıradaki ölüm nedenidir.

Piridokarbazol yapısına sahip elliptisin DNA'ya eklenen, topoizomeraz II enzimini inhibe edebilen, sitokrom P450 ve peroksidazlar tarafından kovalent DNA oluşumunda kullanılan bir antineoplastik ajandır.

Yapılan bu çalışmada piridokarbazol alkaloitlerinin D halkası, aromatik karbazol yapısı üzerinden yürütülmüş ve aromatik elektrofilik süstitüsyon tepkimesi sonucu topoizomeraz II inhibitörü olabilecek yeni piridokarbazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları fourier transform infrared (FT-IR), proton (^1H -NMR) ve karbon (^{13}C -NMR) nükleer magnetik rezonans spektroskopisi teknikleriyle aydınlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: Piridokarbazol, elliptisin, topoizomeraz inhibitörleri

SYNTHESIS OF PYRIDOCARBAZOLES AS POTENTIAL TOPOISOMERASE II INHIBITORS

ABSTRACT

Cancer, is a fatal disease which is characterized by the uncontrolled proliferation, invasive qualification and metastasis of cells. There are various forms of cancer based on the source, type and formed place of the proliferating cells. In developed countries, it is the second cause of death after cardiovascular disease.

Ellipticine is an antineoplastic agent, the mode of action of which is considered to be based on DNA intercalation and inhibition of topoisomerase II. We found that ellipticine also forms the cytochrome P450 (CYP)- mediated covalent DNA adducts.

In this study, D ring of pyridocarbazole alkaloids conducted through the aromatic carbazole structure and new pyridocarbazole derivatives were synthesized by a result of aromatic electrophilic substitution reactions that may be topoizomerez II inhibitors. The structure analysis and characterisation of synthesized compounds were carried out by fourier transform infrared (FT-IR), proton (^1H -NMR) and carbon (^{13}C -NMR) nuclear magnetic rezonance techniques.

Keywords: Pyridocarbazole, ellipticine, topoisomerase inhibitors

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZ	iv
ABSTRACT.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
BÖLÜM BİR - GİRİŞ.....	1
1.1 Kanser	1
1.1.1 Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	1
1.1.1.1 Cerrahi.....	2
1.1.1.2 Radyoterapi	2
1.1.1.3 Kemoterapi.....	2
1.2 Antineoplastik İlaçlar	2
1.2.1 Antineoplastik İlaçların Sınıflandırılması	4
1.2.1.1 Antimetabolitler	4
1.2.1.2 Mikrotubul İnhibitörleri	4
1.2.2 Antineoplastiklerin Sınıflandırılması.....	5
1.3 Topoizomeras Enzim İnhibitörleri	6
1.3.1 Topoizomeras Enzim Türleri ve İnhibitörleri.....	7
1.3.1.1 Topo-I İnhibitörleri	7
1.3.1.2 Topo-II İnhibitörleri.....	7
1.4 Alkaloidler.....	8
1.4.1 Alkaloid Kimyasının Tarihi ve Gelişimi	9
1.4.2 Piridokarbazol Alkaloidleri	9
1.4.2.1 Piridokarbazol Alkaloidlerinin Antitümör Aktivliği	11
1.5 Elliptisin	11
1.5.1 Elliptisin ve Türevlerinin Antitümör Aktivliği	12
1.5.2 Elliptisin ve Türevleri İçin Sentez Stratejileri	13

1.5.2.1 B Tipi Sentez.....	13
1.5.2.2 C Tipi Sentez.....	14
1.5.2.3 B+C Tipi Sentez.....	15
1.5.2.4 D Tipi Sentez	16
1.6 Literatürde Elliptisin ve Topoizomeras II İnhibisyonu	18
BÖLÜM İKİ – MATERYAL VE YÖNTEM.....	19
2.1 Çalışmanın Genel Şeması ve Sentez Planı	19
2.1.1 Sentez Planı 1	19
2.1.2 Sentez Planı 2	20
2.2 Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar	21
2.3 Deneysel Kısım	21
2.3.1 (Z)-4,9-dimetil-3-(2-nitrovinil)-9H-karbazol (2) Bileşiğinin Sentezi	21
2.3.2 2-(4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)etilamin (3) Bileşiğinin Sentezi	22
2.3.3 N-(2-(4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)etil)asetamit (4) Bileşiğinin Sentezi	22
2.3.4 (Z)-N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metilen)-2,2-dietoksietanamin (7) Bileşiğinin Sentezi	23
2.3.5 N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metil)-2,2-dietoksietanamin (8) Bileşiğinin Sentezi	23
2.3.6 N-(2,2-dietoksietil)-N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metil) benzen sülfonamit (9) Bileşiğinin Sentezi.....	24
2.3.7 N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metil)-N-(2-oksoetil) benzensülfonamit (10) Bileşiğinin Sentezi	24
2.3.8 6,11-dimetil-6H-pirido[4,3-b]karbazol (11) Bileşiğinin Sentezi.....	25
2.3.9 2-Metil N-metil 5-demetil eliptisinyum iyodür (12) Bileşiğinin Sentezi	26
2.4 Çalışmanın Amacı ve Önemi	26
BÖLÜM ÜÇ - DENEYSEL BULGULAR	27
3.1 Yapısal Analiz Sonuçları.....	27

3.1.1	(Z)-4,9-dimetil-3-(2-nitrovinil)-9H-karbazol (2) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	28
3.1.2	(Z)-4,9-dimetil-3-(2-nitrovinil)-9H-karbazol (2) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	29
3.1.3	2-(4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)etilamin (3) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	30
3.1.4	2-(4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)etilamin (3) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	31
3.1.5	N-(2-(4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)etil)asetamit (4) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	32
3.1.6	N-(2-(4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)etil)asetamit (4) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	33
3.1.7	(Z)-N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metilen)-2,2-dietoksietanamin (7) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	34
3.1.8	(Z)-N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metilen)-2,2-dietoksietanamin (8) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	35
3.1.9	N -(2, 2 -dietoksietil) –N -((4, 9 –dimetil -9H –karbazol -3 -il) metil) benzen sülfonamit (9) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	36
3.1.10	N -(2, 2 -dietoksietil) –N -((4, 9 –dimetil -9H-karbazol -3 -il) metil) benzensülfonamit (9) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	37
3.1.11	N -((4, 9-dimetil -9H –karbazol – 3 -il) metil) –N -(2 -oksoetil) benzen sülfonamit (10) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	38
3.1.12	N -((4, 9 –dimetil -9H –karbazol -3 -il) metil) –N -(2 -oksoetil) benzen sülfonamit (10) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	39
3.1.13	6, 11 –dimetil -6H -pirido[4,3-b] karbazol (11) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	40
3.1.14	6, 11 –dimetil -6H -pirido[4,3-b] karbazol (11) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	41
3.1.15	6, 11 –dimetil -6H -pirido[4,3-b] karbazol (11) Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu	42
3.1.16	6,11-dimetil-6H-pirido[4,3-b]karbazol (11) Bileşiğinin Kütle Spektrumu	43

3.1.17 2-Metil N-metil 5-dimetil eliptisinyum iyodid (12) Bileşığının ^1H -NMR Spektrumu.....	44
3.1.18 2-Metil N-metil 5-demetil eliptisinyum iyodür (12) Bileşığının ^{13}C -NMR Spektrumu.....	45
BÖLÜM DÖRT - TARTIŞMA VE SONUÇLAR	46
KAYNAKLAR	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1 Antineoplastik ilaçların sınıflandırılması.....	4
Şekil 1.2 Topoizomeraazların DNA üzerindeki işlevleri.....	6
Şekil 1.3 İrinotecan ve Topotecan yapısı	7
Şekil 1.4 Etoposide ve Teniposide yapısı	8
Şekil 1.5 Doxorubicin, Epirubicine ve Daunorubicin yapısı	8
Şekil 1.6 Karbazol ve piridinmolekülleri	9
Şekil 1.7 Elliptisin yapısı	10
Şekil 1.8 Olivasin, 9-metoksi elliptisin ve N-metil elliptisinyum yapısı	10
Şekil 1.9 Ochrasia elliptica labill bitkisi	12
Şekil 1.10 Celiptium yapısı	12
Şekil 1.11 Elliptisin ve türevleri için sentez stratejileri	13
Şekil 1.12 Gouyette ve çalışma grubunun sentez planı.....	14
Şekil 1.13 Bergman tarafından geliştirilen C tipi sentez planı.....	15
Şekil 1.14 Differding ve Ghosez'in B+C tipi sentez planı	16
Şekil 1.15 Ergün ve arkadaşlarının D tipi sentez planı	17
Şekil 2.1 Sentez planı 1	19
Şekil 2.2 Sentez planı 2	20
Şekil 2.3 (Z)-4,9-dimetil-3-(2-nitrovinil)-9H-karbazol bileşiğinin sentez basamağı. 21	
Şekil 2.4 2-(4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)etilamin bileşiğinin sentez basamağı.....	22
Şekil 2.5 N - (2- (4,9 - dimetil- 9H- karbazol - 3 - il) etil) asetamit bileşiğinin sentez basamağı	22
Şekil 2.6 (Z) - N- ((4,9-dimetil- 9H – karbazol - 3-il)metilen) - 2,2 - dietoksietanamin bileşiğinin sentez basamağı	23
Şekil 2.7 N - ((4,9 - dimetil-9H- karbazol-3-il)metil)-2,2-dietoksietanamin bileşiğinin sentez basamağı	23
Şekil 2.8 N - (2,2-dietoksietil) – N - ((4,9 – dimetil - 9H - karbazol-3-il)metil) benzen sülfonamit bileşiğinin sentez basamağı	24
Şekil 2.9 N - ((4,9-dimetil- 9H -karbazol-3-il)metil)-N-(2-oksoetil) benzensülfonamit bileşiğinin sentez basamağı	24
Şekil 2.10 6,11-dimetil-6H-pirido[4,3-b]karbazol bileşiğinin sentez basamakları....	25

Şekil 2.11 2-Metil N-metil 5-demetil eliptisinyum iyodür bileşiğinin sentez basamağı	26
Şekil 3.1 (Z) - 4,9- dimetil - 3 - (2 - nitrovinil) - 9H - karbazol (2) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	28
Şekil 3.2 (Z) - 4,9 - dimetil-3-(2 - nitrovinil) - 9H - karbazol (2) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	29
Şekil 3.3 2 - (4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il) etilamin (3) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	30
Şekil 3.4 2- (4,9- dimetil - 9H - karbazol - 3 - il) etilamin (3) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	31
Şekil 3.5 N- (2- (4,9 – dimetil - 9H - karbazol-3-il)etil)asetamit (4) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	32
Şekil 3.6 N- (2-(4,9-dimetil -9H-karbazol- 3-il)etil)asetamit (4) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	33
Şekil 3.7 (Z) –N -((4, 9-dimetil -9H -karbazol-3 -il)metilen)-2,2-dietoksietanamin (7) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	34
Şekil 3.8 (Z) –N -((4, 9 -dimetil -9H -karbazol -3 -il)metilen) -2, 2 -dietoksietanamin (7) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	35
Şekil 3.9 N -(2, 2 -dietoksietil) –N -((4, 9 –dimetil -9H –karbazol -3 -il) metil) benzensülfonamit (9) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	36
Şekil 3.10 N -(2, 2 -dietoksietil) –N -((4, 9 –dimetil -9H –karbazol -3 –il) metil) benzen sülfonamit (9) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	37
Şekil 3.11 N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metil)-N-(2-oksoetil) benzensülfonamit (10) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	38
Şekil 3.12 N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metil)-N-(2-oksoetil) benzensülfonamit (10) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	39
Şekil 3.13 6,11-dimetil-6H-pirido[4,3-b]karbazol (11) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	40
Şekil 3.14 6, 11 –dimetil -6H -pirido[4,3-b] karbazol (11) Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	41
Şekil 3.15 6, 11 –dimeti l-6H -pirido[4,3-b] karbazol (11) Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu	42

Şekil 3.16 6,11-dimetil-6H-pirido[4,3-b]karbazol (11) Bileşiğinin Kütle Spektrumu	43
Şekil 3.17 2-Metil N-metil 5-demetil eliptisinyum iyodür (12) bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	44
Şekil 3.18 2-Metil N-metil 5-demetil eliptisinyum iyodür (12) bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu	45
Şekil 3.19 İnsan DNA Topoizomeraz II ile yapılan örnek bir kinetoplast DNA dekatasyon analizi	48

BÖLÜM BİR

GİRİŞ

1.1 Kanser

Kanser ya da tümör kelimesinin tıbbi olarak tanımlanması "neoplazm" şeklinde olmaktadır. Bunun anlamı, bir dokunun rölatif olarak aşırı büyüme göstermesidir. Tümör, genel bir terim olarak bir dokunun anormal kütlesinin artması şeklinde tanımlanmaktadır. Kanser tümörü denildiğinde de bir malin (kötü-huylu) neoplazm aklımıza gelmektedir.

Antikanserojen bileşikler ise antineoplastikler olarak bilinmektedirler. İyi-huylu ve kötü-huylu neoplazmlar arasında kritik bir farklılık vardır. Bu da, iyi-huyuluların metastaz yapmadıkları, diğerlerinin ise yaptıklarıdır. Metastaz, orijin olarak primer tümörden türeyen ve vücudun diğer bölgelerinde sekonder olarak gelişen anormal doku çoğalmalarıdır. Bu hastalık, milattan önce 460 lı yıllarda Hipokrat tarafından tanımlanmıştır.

Kanser kelimesi Yunanca “karkinos” (yengeç) kelimesinden türemiştir. Hipokrat tümörlerin etrafında oluşan kan damarlarını (angiogenesiz) yengeç kısıkaçlarına benzetmiştir. Aslında bu hastalık ilk kez M.Ö. 3000 ila 1500 yıllarındaki Mısır papirüslerinde de tanımlanmaktadır. Günümüzde her 6 ölümden biri kanserden olmaktadır. Ancak yine de kanser, ölüme neden olan diğer hastalıklar arasında kronik kalp yetmezliğinden sonra ikinci sırayı almaktadır.

1.1.1 Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Kanser hastalıklarında tedavi; cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi olmak üzere üç şekilde gerçekleştirilir.

1.1.1.1 Cerrahi

Eğer bir tümör metastaz yapmamışsa ne kadar büyük olursa olsun çıkartılıp alınması oldukça büyük yarar sağlamaktadır. Bunun tersi olarak, çok küçük bir tümör, eğer bir kaç hücre dahi olsa akciğer, karaciğer ya da beyine geçmişse, tümörü tek başına çıkartmanın hiç bir anlamı yoktur. Yayılmış bir kanser formunun örneğin, löseminin ameliyatla tedavisi mümkün değildir.

1.1.1.2 Radyoterapi

Radyasyon tedavisi, ameliyata oranla daha başarılı sonuçların alındığı bir yöntemdir. Tümörü efektif olarak parçaladığı gibi, aynı zamanda tümörü çevreleyen doku hücrelerine de minimal oranda zarar vermektedir. Ameliyat ve radyoterapinin birlikte ele alınması, bir tümörün lokal kontrolünde uygulanmaktadır. Radyoterapi, tümörü çevreleyen dokulardaki mikroskopik kanser hücrelerinin tahrip edilmesinde başlangıçta kullanılır ve daha sonra ameliyatla tümör alınır. Ayrıca radyoterapi, büyük tümörlerin küçültülmesinde, tekrar yinelemesinde ve olası bir metastaz olayı şansını azaltmak için de kullanılmaktadır. Bu terapi için genellikle Kobalt-60 radyoizotoplarından elde edilen gamma ışınları ve çeşitli tip aletlerden elde edilen x-ışınları kullanılmaktadır.

1.1.1.3 Kemoterapi

Kemoterapik tedavide ise antineoplastik ilaçlar kullanılır.

1.2 Antineoplastik İlaçlar

Antineoplastik ilaç insan vücuduna girdikten sonra vücut sıvılarında dolaşır ve organizmanın pek çok doku hücreleriyle etkileşir. Aslında kanser kemoterapisinin en önemli dayanağı, antineoplastik ilaçların tüm normal hücrelere (konakçı hücrelere) öldürücü etki yapmamasıdır.

Bu durumu iki şekilde açıklayabiliriz.

1. Normal hücreler kendilerini tamir edebilecek mekanizmalara sahiptir.
2. Kansere hücreleri ise genel olarak kendi kendilerini yeterli bir şekilde tamir edebilecek mekanizmalara sahip değildir.

Antineoplastik ilaçların kanser hücresine karşı olan seçicilikleri, antibiyotiklerin bakteri hücresine karşı olan seçiciliklerinden daha azdır. Çünkü, malign hücre ile normal insan hücresi arasında kalitatif açıdan fazla fark yoktur, fark daha çok kantitatifdir.

Antineoplastik ilaçlar, vücutta patolojik bir şekilde çoğalmakta olan kanser hücrelerini yok ettikleri gibi hızlı çoğalan normal hücreleri de (embriyo ve fötüs hücreleri, bağırsak ve ağız mukozası epiteli, kemik iliği hücreleri gibi) yok edebilirler. Bu nedenle, halen kullanılmakta olan ilaçlar antikanser olmaktan ziyade “antiproliferatif” dir. Antineoplastik ilaçların kanserojen, teratojen ve mutajen etkileri vardır.

Tedavide ilaç seçimi ve uygulamasının tümörün türüne ve dönemine göre uygun seçilmesi gerekir.

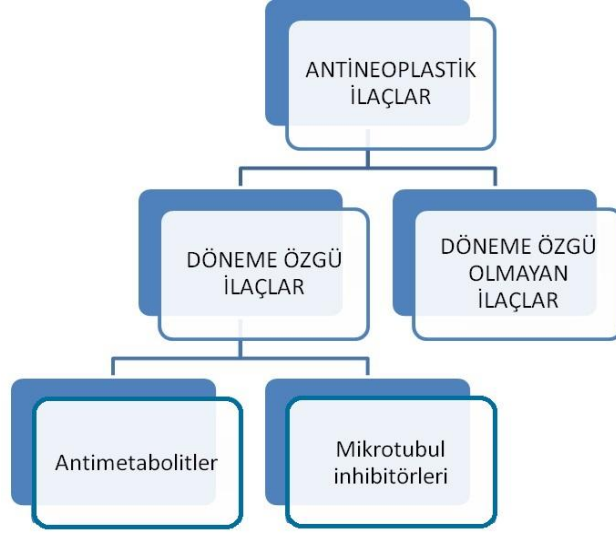
Antineoplastik ilaçların çoğunun etki yeri hücre içindedir. Malign hücre membranının ilaca geçirgen olmaması ilacın etkinliğini azaltır. Bu durum dozun artırılmasını gerektirir.

Antineoplastik ilaçların terapötik pencereleri dardır. Bu nedenle, dozların hastanın boyuna ve kilosuna göre hassas bir şekilde ayarlanması daha doğru bir doz ayarlamasına olanak verir.

Kemoterapinin etkinliğinin yüksek olması için, tümör kütlesi küçük ve büyüme fraksiyonu yüksek olan tümörlerde başlatılmalıdır ve terapinin yararları, neden olacağı toksisiteden çok daha fazla olmalıdır (Sneader, 1990).

1.2.1 Antineoplastik İlaçların Sınıflandırılması

Antineoplastik ilaçlar Şekil 1.1'deki gibi döneme özgü olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrılır. Döneme özgü ilaçlar ise kendi içinde tekrar sınıflandırılır.



Şekil 1.1 Antineoplastik ilaçların sınıflandırılması

1.2.1.1 Antimetabolitler

- Metotreksat, 6-merkaptopurin; lösemi tedavisinde kullanılır.
- 6-tiyoguanin; lenf kanseri tedavisinde kullanılır.
- Fludarabin; kronik lenfositik lösemi tedavisinde kullanılır.
- Kladribin; saçaklı hücreli lösemi tedavisinde kullanılır.
- 5-Fluorourasil; kolon kanseri tedavisinde kullanılır.
- Kapesitabin; kolon kanseri tedavisinde kullanılır.
- Sitarabin (Ara-C); akut myelojen lösemi tedavisinde kullanılır.
- Gensitabin; akciğer kanseri tedavisinde kullanılır.

1.2.1.2 Mikrotubul inhibitörleri:

Mitoz zehirleri; (iğcik inhibitörleri); mide ve mesane kanseri tedavisinde kullanılır.

Podofilotoksin; cilt kanseri tedavisinde kullanılır.

Vinkristin; lenfoma-küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde kullanılır.

Vinblastin; testis kanseri tedavisinde kullanılır.

Taksanlar (paklitaksel, docetaksel); meme ve yumurtalık kanseri tedavisinde kullanılır.

1.2.2 Antineoplastiklerin Sınıflandırılması

Sitotoksik ilaçlar:

- Alkilleyiciler
- Antrasiklinler ve diğer sitotoksik antibiyotikler
- Antimetabolitler
- İğcik inhibitörleri (vinca alkaloidleri, taksanlar)
- Platin bileşikler
- Topoizomeras inhibitörleri
- Protein Kinaz inhibitörleri
- Monoklonal antikorlar (MAb)
- Diğerleri

Hormonlar ve Hormon antagonistleri:

- Glukokortikoidler
- Estrojenler
- Progestinler
- Estrojen reseptör antagonistler
- Antiandrojenler
- Gonadorelin (GnRH) analogları
- Somatostatin

Kanser Tedavisinde diğer yaklaşımlar:

- Radyoizotoplar
- İmmünoterapi ve biyolojik yanıt modifiye ediciler

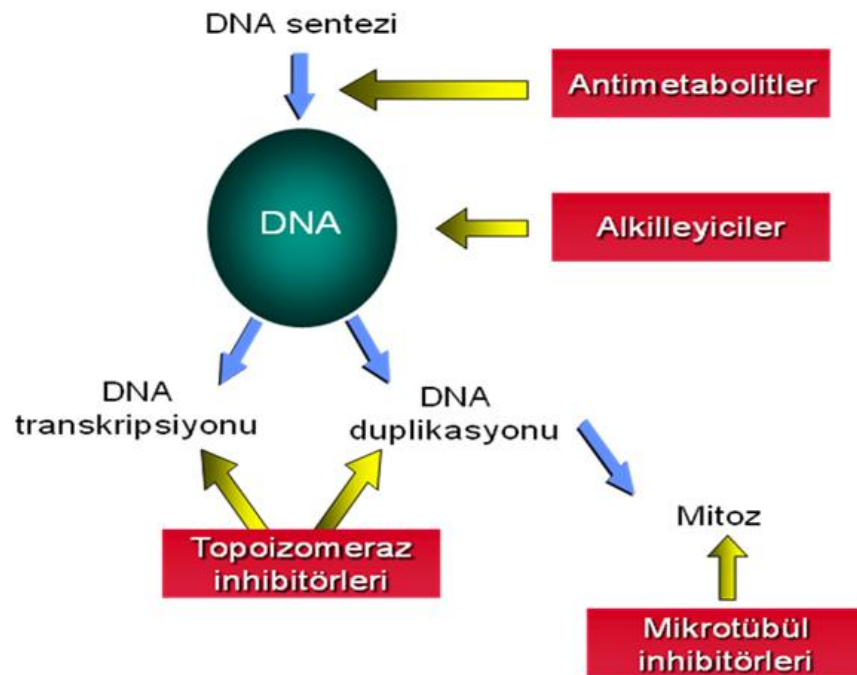
1.3 Topoizomeraz Enzim İnhibitörleri

Birçok ilaç molekülleri enzim inhibitörleri şeklindedirler ve onların araştırma ve geliştirmeleri biyokimya ve farmakolojinin aktif araştırma alanlarından biri olmuştur.

Topoizomeraz, (tip 1ve tip 2) DNA'nın topolojisinde görülen bir izomeraz enzimidir. Bu enzimler ilk kez Harvard Üniversitesi profesörü James C. Wang tarafından keşfedilmiştir (Innocenti ve diğerleri, 2004).

DNA'nın çift sarmallı yapısı onu zor ayrıştırılır kılmaktadır. Aynı şekilde birçok enzim de ayrıştırma sırasında DNA'nın gen yapısında hasarlar oluşturabilmektedir. Topoizomerazlar, DNA yapısına uygun enzimlerdir. DNA'nın dönme sayısını değiştirme yeteneği vardır. Bu sayede hücre için çok kritik olan DNA'nın çoğaltılması işlemi ve DNA'nın paketlenerek şekil verilmesi mümkün olur.

Topoizomeraz inhibitörlerinin, hücre döngüsünün ligasyonunu bloke ederek DNA'nın transkripsiyon ve replikasyonunu engellediği düşünülmektedir (Şekil 1.2). Son yıllarda, Topoizomeraz inhibitörleri kanser kemoterapi tedavisinde önemli yer almıştır.



Şekil 1.2 Topoizomerazların DNA üzerindeki işlevleri

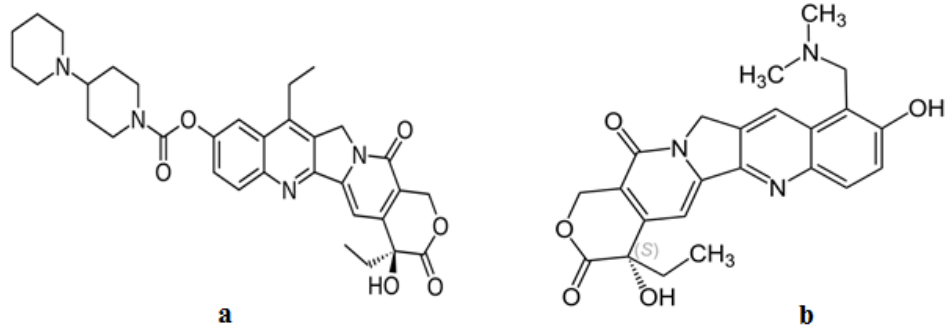
1.3.1 Topoizomeraz Enzim Türleri ve İnhibitörleri

Tip 1 Topoizomeraz; tek DNA zincirini kırar. Kırılan zinciri diğer zincirin üzerinden atlatır ve birleştirir.

1.3.1.1 Topo-I İnhibitörleri

Camptothecin'ler :

- İrinotecan; lösemi tedavisinde kullanılır (Şekil 1.3-a).
- Topotecan; küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde kullanılır (Şekil 1.3-b).



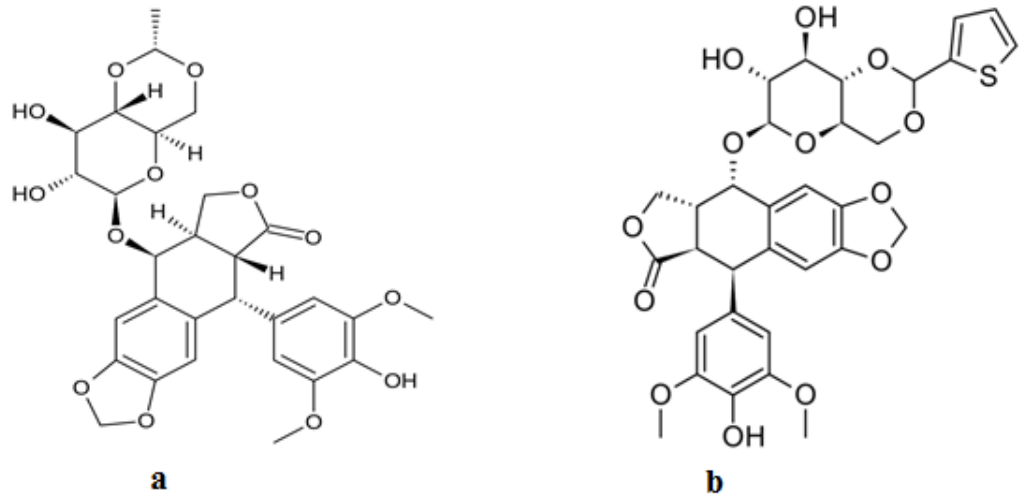
Şekil 1.3 a) İrinotecan yapısı b) Topotecan yapısı

Tip 2 Topoizomeraz; DNA'nın iki zincirini kırar, zinciri son derece şuurlu işlemle döndürür ve tekrar birleştirir.

1.3.1.2 Topo-II İnhibitörleri

Podofilotoksinler :

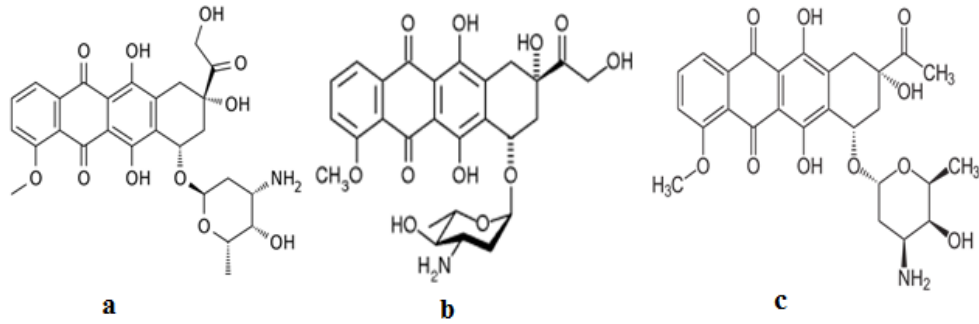
- Etoposide; testiküler karsinoma tedavisinde kullanılır (Şekil 1.4-a).
- Teniposide; akut lenfositik lösemi tedavisinde kullanılır (Şekil 1.4-b).



Şekil 1.4 a) Etoposide yapısı b) Teniposide yapısı

Antrasiklinler :

- Doxorubicin; mide kanseri tedavisinde kullanılır (Şekil 1.5-a).
- Epirubicine; meme kanseri tedavisinde kullanılır (Şekil 1.5-b).
- Daunorubicin; akut miyeloid lösemi ve akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılır (Şekil 1.5-c).



Şekil 1.5 a) Doxorubicin yapısı b) Epirubicine yapısı c) Daunorubicin yapısı

1.4 Alkaloidler

Alkaloidler bir bitki tarafından doğal olarak üretilen, heterosiklik yapıda olan ve heteroatom olarak azot içeren, bazik karakterli kimyasal bileşiklerdir. Önemli farmakolojik etkilere sahip olan bu bileşiklere duyulan ilgi 1805 yılında Serturmer ile başlamış olsa da günümüzde binlerce kişinin çalışmalarıyla devam etmektedir (Henry, 1949).

Doğal yoldan bitkilerde bulunan alkaloitlerin yanında novokain, stovain, eroin gibi alkaloitler yapay olarak elde edilir.

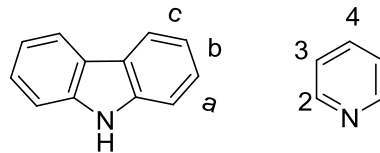
1.4.1 Alkaloit Kimyasının Tarihi ve Gelişimi

Alkaloit biyokimyasının çalışma alanı 1806 yılında morfinin izolasyonu ile başlamıştır. Molekül yapısındaki karmaşıklığa bağlı olarak 1952 yılına kadar yapısı aydınlatılamamıştır. Yaklaşık yarım yüzyılı geçkin süreçte, bitkilerdeki alkaloit biyosentezi kimyasal, biyokimyasal ve moleküler araştırmalarla açıklanmaya çalışılmaktadır (Pelletier, 1980). Yüzyıllardır alkaloitlerin bilinmesine ve kullanılmasına rağmen bitkiden izolasyonu ve alkaloit kimyasının oluşumu 19. yüzyıla ulaşmıştır (Suffnes ve Cardell, 1985).

Artık günümüzde alkaloitler gösterdikleri özellikler yönünden oldukça güncel araştırma konusu olmuştur. Özellikle anti-HIV ve antitümör etkileri başta olmak üzere, kanser tedavisinde kullanılan ilaçlarda, pıhtılaşma önleyici, astım, nefes darlığı, sinir hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkan tedavi yöntemlerinde, medikal uyuşturucularda kısacası hemen hemen tüm ilaç sektöründe aktif ilaç olarak kullanılmaktadır (Aniszewski, 2007).

1.4.2 Piridokarbazol Alkaloitleri

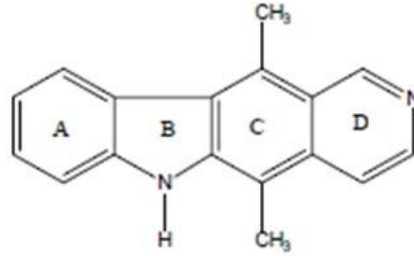
Karbazol molekülünün a, b ve c yüzlerine, piridin molekülü 2,3 ve 3,4 (Şekil 1.6) bölgesinden bağlandığı zaman 6 adet kinolin, 6 adet izokinolin olmak üzere 12 adet izomerik piridokarbazol bileşiği meydana gelir.



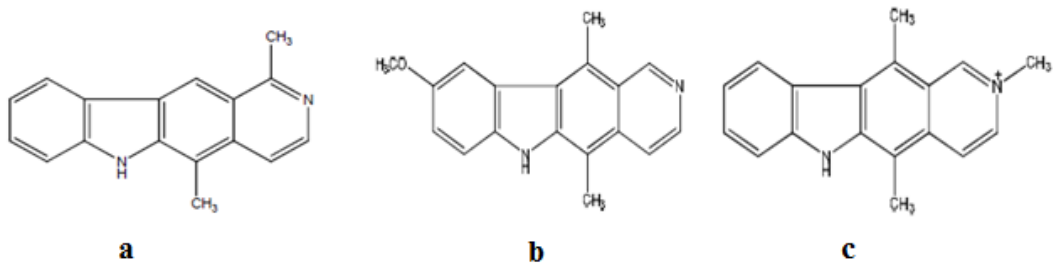
Şekil 1.6 Karbazol ve piridinmolekülleri

Piridokarbazol yapısına sahip bir çok bileşik öncelikle bitkilerden izolasyon yoluyla elde edilmiştir. Alkaloit olarak sınıflandırılan bu bileşiklerin önemli biyolojik aktiflikleri yapılan birçok çalışmada saptanmış ve birçok yeni türevler sentezlenerek literatüre kazandırılmıştır. 2003 yılında Ergün ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada özellikle 1-sübstütie elliptisin sentezi için önemli olabilecek pridokarbazol türevleri yeni bir yöntemle sentezlenmiştir. Yapılan çalışmada ayrıca pridokarbazol türevlerinin sentezi için iki önemli öncü bileşiğin yanı sıra bir çok tetrahidro karbazol türevi de sentezlenmiştir (Ergün ve diğer., 2003). Yapılan bir çalışmada karbazol türevinden yola çıkarak Pirido[4,3-c]karbazol bileşiği sentezlenmiş ve anti-HIV aktifliğe sahip olduğu tespit edilmiştir (Hirata ve diğer., 1999; Kulka ve Manske, 1950).

Piridokarbazol yapısındaki elliptisin ve bazı türevleri *Ochrosia elliptica* bitkisinden düşük verimlerle izole edilmiştir. Elliptisin % 0,004, metoksi elliptisin % 0,007 verimlerle elde edilmiştir (Goodwin, Smith ve Horning, 1959). Piridokarbazol alkaloitlerin en önemli türevleri elliptisin (Şekil 1.7), olivasin (Şekil 1.8-a), 9-metoksielliptisin (Şekil 1.8-b) ve elliptisinyum (Şekil 1.8-c) türevleridir.



Şekil 1.7 Elliptisin yapısı



Şekil 1.8 a) Olivasin b) 9-metoksi elliptisin c) N-metil elliptisinyum

1.4.2.1 Piridokarbazol Alkaloidlerinin Antitümör Aktifliği

Piridokarbazol halkalarının DNA yapısı arasına girmesi ile ilaç tasarımı için uygun bir iskelet oluşturduğu bilinmektedir. Bazı bileşikler örneğin; elliptisin ve olivasinin yüksek antitümör özelliklerini ortaya çıkarmaktadır (Archer ve Ross 1987).

Kanser tedavisinde kullanılan bileşikler DNA'nın çekirdeği ile sitotoksik etkileşim gösterir. DNA sentezinin inhibisyonu ve nükleik zincirinin bozulması bu etkileşimin sonucudur (Saturnino ve ark. 2003).

7H-piridokarbazolün çok sayıdaki sentezi güçlü aktivite gösterdiğinden indoller, aynı zamanda karbazoller ya da benzenler genellikle başlangıç malzemeleri olarak kullanılmışlardır (Trecourt, Mongin, Mallet ve Queguiner 1995).

1.5 Elliptisin

Elliptisin DNA'ya eklenen, topoizomera II enzimini inhibe edebilen, sitokrom P450 ve peroksidazlar tarafından kovalent DNA oluşumunda kullanılan bir antineoplastik ajandır (Gülle, 2007). Elliptisin ve türevlerinin çeşitli kanser hastalıklarına karşı oldukça etkili olması ve toksik yan etkilerinin az olması nedeniyle bu bileşiklerin sentezi birçok kimyacının ilgisini çekmiştir. Tetrasiklik doğal elliptisin (5,11-dimetil-6H-pirido[4,3-b]karbazol) ürünü ilk olarak 1959 yılında *Ochrosia elliptica* Labill bitkisinden (Şekil 1.9) izole edilmiştir. (Goodwin ve diğer., 1959). Woodward tarafından aynı yıl elliptisin sentezi bildirilmiştir. Sonraki yıllarda birçok farklı sentez stratejileri izlenmiş, elliptisinin biyolojik aktivitesinin incelenmesiyle güçlü anti-kanser özellikleri ve çeşitli elliptisin türevleri klinik araştırma konusu olmuştur (Miller ve McCarthy, 2012).

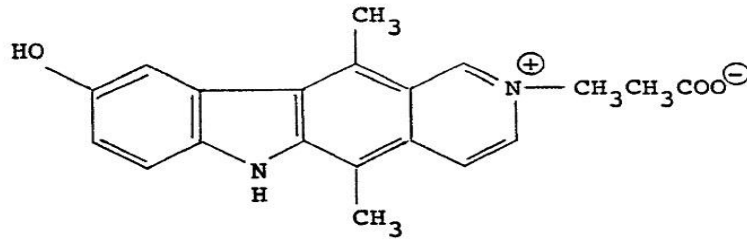


Şekil 1.9 Ochrasia elliptica labill bitkisi

Pirido[4,3-*b*]karbazol yapısına sahip bileşikler önemli antitümör aktivite gösterirler. Birçok çalışmada sentezlenmiş piridokarbazol türevleri biyolojik açıdan test edilmiştir. (Miller ve Stawell, 1985).

1.5.1 Elliptisin ve Türevlerinin Antitümör Aktifliği

Klinik araştırmalarda, elliptisin ve birçok sentetik türevinin farklı kanser tiplerinde etkili oldukları görülmektedir. Fakat elliptisin ve 9-metoksili türevi biyolojik membranlara zarar vermekte olup, hemoliz ve kardiyovasküler yan etkilerinin fazladır. Ancak bitkilerden yarısentetik türevlerin hazırlanması ile antikanser etki artarken yan etki azalır (Dalton ve diğer., 1967). Elliptisin türevi Celiptium (N-metil-9-hidroksi-elliptisinin asetat tuzu) (Şekil 1.10) metastatik meme kanserine karşı kullanılmak üzere piyasadaki yerini almıştır. Ayrıca bu ilacın bazı lösemi ve melanoma hücreleri üzerinde de belirgin bir şekilde etkili olduğu görülmektedir (Nirmala, Samundeeswari ve Sankar, 2011).

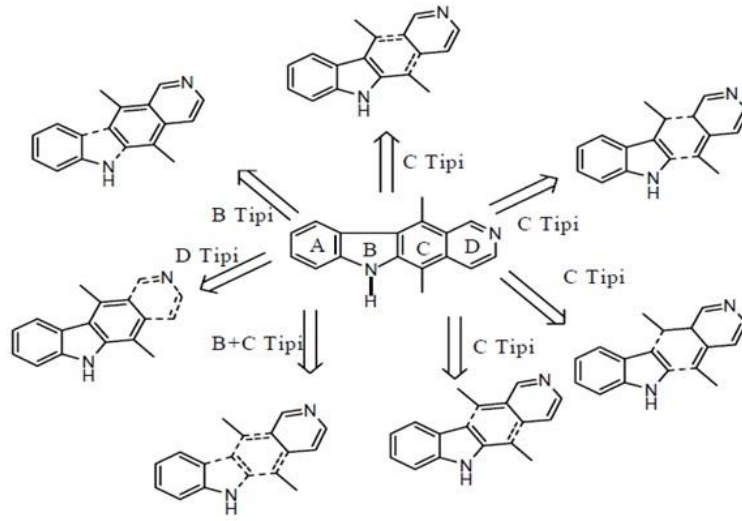


Şekil 1.10 Celiptium yapısı

1.5.2 Elliptisin ve Türevleri İçin Sentez Stratejileri

Elliptisin ve türevlerinin önemli antitümör özelliklerinin ortaya konulmasından sonra elliptisin ve türevlerine yönelik sentez stratejisi geliştirme ve yeni türevlerin sentezlenerek biyolojik aktifliklerinin saptanması üzerine yapılan çalışmalar hız kazanmıştır.

6-*H* pirido[4,3-*b*]karbazol sisteminin sentezinde en son kapanan halkaya göre B, C, B+C ve D tipi olmak üzere 4 tip sınıflandırma söz konusudur (Şekil 1.11).

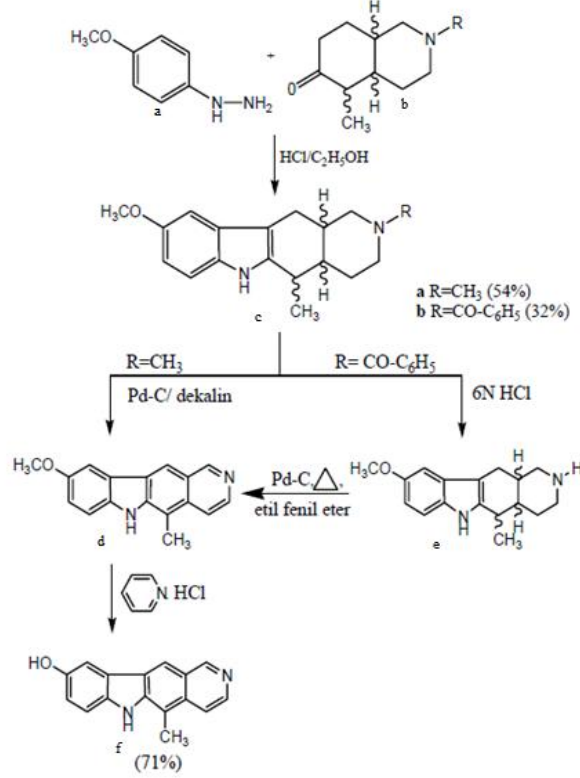


Şekil 1.11 Elliptisin ve türevleri için sentez stratejileri

1.5.2.1 B Tipi Sentez

Gouyette ve çalışma grubu, Stillwell ve Woodward 'ın sentez planını modifiye ederek, 11- demetil türevleri (d) ve (f)'yi elde etmişlerdir (Şekil 1.12) (Gouyette ve diğer., 1980). Bunun için 4-metoksi fenil hidrazinle cis- ve trans- oktahidroizo kinolonların doymuş etanol / HCl çözeltisinde Borsche – Drechsel halkalanması sonucu tetrahidrokarbazol (c) elde edilmiştir. (c-b)'nin N- debenzoilasyonu, Pd-C ile aromatikleştirme izlemiş ve % 10 un üzerinde bir verimle (d) elde edilmiştir. (c-a)'nın N- dealkilasyonu ve Pd-C ile dehidrojenasyonu sonunda da yine %10 'un üzerinde bir verimle (d) elde edilmiştir. Metoksi türevlerinin (d), piridinyum klorür

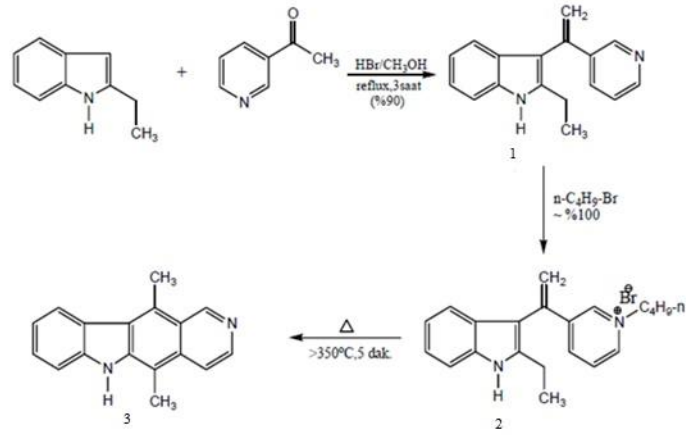
ile demetilasyonu sonucunda iyi bir verimle 9- hidroksi-11-demetil elliptisin (f) elde edilmiştir.



Şekil 1.12 Gouyette ve çalışma grubunun sentez planı

1.5.2.2 C Tipi Sentez

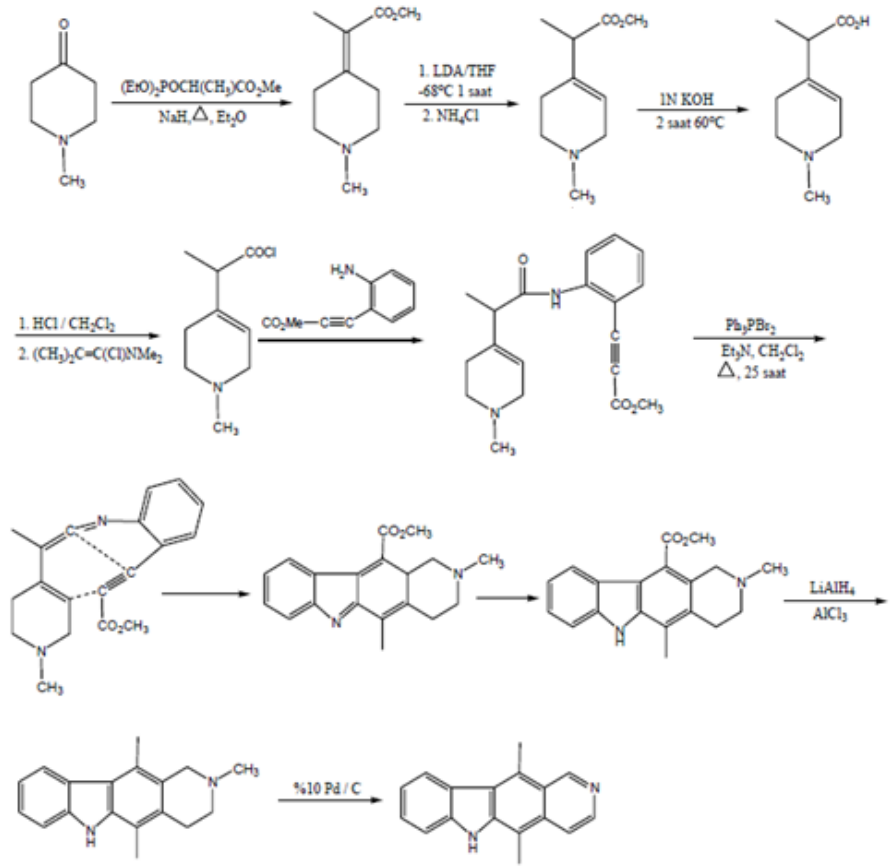
Woodward'ın orijinal sentez yaklaşımı, Bergman tarafından geliştirilerek elliptisinin C tipi sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.13). 2-etil indolün 3-asetil piridin ile HBr/CH₃OH karışımında 3 saat geri soğutucu altında kaynatılması sonucu %90 verimle 1 bileşiği elde edilmiş, bu bileşiğin piridin halkasının N-alkilasyonundan 2 tuzu elde edilmiştir. 2 bileşiğinin hızlı ısıtılması sonucu %72 verimle elliptisin oluşmuştur (Woodward, Iacobucci ve Hochstein, 1959).



Şekil 1.13 Bergman tarafından geliştirilen C tipi sentez planı

1.5.2.3 B+C Tipi Sentez

Differding ve Ghosez yaptıkları çalışmada, piperidon bileşiğinden Emmons-Wadsworth reaksiyonu ile doymamış ester bileşiğini elde etmişlerdir. Bu ester bileşiği, tetrahidro piperidin ara bileşiği üzerinden ayrılma ve sabunlaşma reaksiyonu ile karboksilik asit bileşiğine dönüştürüldükten sonra asit klorür elde edilmiştir. Asit klorür bileşiği ile anilin türevinin açılması ile amit bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra trifenilfosfindibrom ile vinil-keten-imin yapısı oluşturulmuştur. Vinil-ketenimin yapısından molekül içi Diels-Alder tepkimesi ile tetrasiklik yapı oluşmuştur. Tetrasiklik yapısındaki bileşiğin keto-enol tautomerisi sonucu oluşan bileşiğin indirgemesi ile tetrahidro elliptisin bileşiği elde edilmiştir. Tetrahidro elliptisin bileşiğinin aromatikleştirilmesi sonucu elliptisin, %5,4 verimle elde edilmiştir (Şekil 1.14) (Differding ve Ghosez, 1985).

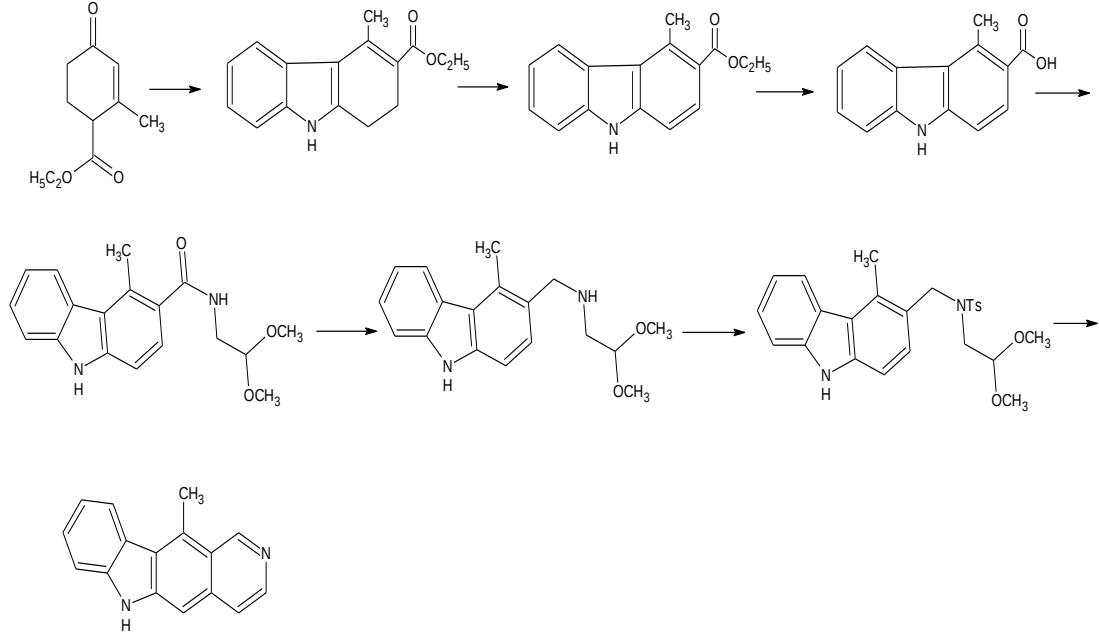


Şekil 1.14 Differding ve Ghosez'in B+C tipi sentez planı

1.5.2.4 D Tipi Sentez

Sentez strajileri arasında en çok üzerinde durulan D tipi sentez stratejisidir. D halkası oluşumuna yönelik yapılan çalışmalardan bir tanesi de 5-demetil elliptisin sentezidir. Bu çalışmada başlangıç bileşiği olarak Hagemann esteri kullanılmıştır. Bu bileşiğin fenilhidrazin hidroklorür ile reaksiyonu sonucu etil tetrahidro-4-metilkarbazol-3-karboksilat bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşiğin Pd/C ile aromatikleştirilmesi sonucu etil dihidro-4-metil karbazol-3-karboksilat elde edilmiştir. Bu bileşiğin potasyum hidroksit ile hidrolizi sonucu 4-metil-9H-karbazol-3-karboksilik asit elde edilmiştir. Bu bileşiğinin 2-aminoasetaldehit dimetilasetal ile reaksiyonu sonucu 3-[N-(2,2-dimetoksietil)]-4-metil-9H-karbazol-3-karboksamit, onun lityum alüminyum hidrür ile indirgenmesi sonucu 3-[N-(2,2-dimetoksietil)aminometil]-4-metilkarbazol elde edilmiştir. Elde edilen bileşik p-

toluen sülfonil klorür yardımıyla tosillenerek 3-[N-(2,2-dimetoksietil)-N-tosilaminometil]-4-metilkarbazol bileşiği elde edilmiştir. Son basamakta 3-[N-(2,2-dimetoksietil)-N-tosilaminometil]-4-metilkarbazol bileşiğinin HCl ile kaynatılması sonucu D halka oluşumu sağlanmış ve 11-metil-6H-prido[4,3-b]karbazol (5-demetil elliptisin) % 5 toplam verimle elde edilmiştir (Şekil 1.15) (Ergün, Patır ve Okay, 1998).



Şekil 1.15 Ergün ve arkadaşlarının D tipi sentez planı

D tipi sentez stratejisi ile yapılan çalışmaların hepsi aromatik yapıdaki karbazol yapısı üzerinden yürütülmüş ve elliptisin türevleri sentezlenmiştir. D tipi sentez stratejisine yenilik getirmek amacıyla Ergün ve çalışma grubu tarafından daha önce yapılan çalışmalarda tetrahidrokarbazol türevi üzerinden çalışmalar yürütülerek alifatik yapıdaki C halkası üzerinden aldol tipi kondenzasyon tepkimeleriyle D halkası oluşturulmuştur (Ergün, Patır ve Okay, 2004). Ancak daha sonra elde edilen tetrasiklik yapıdaki anahtar bileşikten yola çıkarak elliptisin türevlerinin sentezi yapıdaki fonksiyonel grupların fazlalığı nedeniyle başarıyla gerçekleştirilememiştir.

1.6 Literatürde Elliptisin ve Topoizomeraz-II İnhibisyonu

Elliptisin; sitokromlar ve peroksidazlar aracılığıyla DNA'nın arasına giren ve çoğunlukla topoizomeraz II inhibisyonu gösteren hareketli bir antineoplastik ajandır.

Elliptisin bileşiklerinin biyolojik aktivite gösteren birkaç aktif modu vardır. Bu ilacın birinci fonksiyonu DNA'nın arasına girerek topoizomeraz II aktivitesinin inhibisyonuna neden olur. Ayrıca bu ilacın hücre büyümesini inhibe ettiği ve insan hepatoselüler karsinoma HepG2 hücrelerinin apoptozisine neden olduğu bildirilmektedir (Kuo, Hsu, Cho ve Lin, 2006).

Froelich-Ammon ve arkadaşları 1995 yılında elliptisin-topoizomeraz aktivitesi ile ilgili önemli bir çalışma yayınlamışlardır. Topoizomeraz II'nin ısıya duyarlı olarak maya hücrelerini çalıştırdığı belirlenmiştir. (25°C enzim aktivitesi %100 iken 30°C aktivitesi %10'a düşmektedir.) 30°C'de herhangi konsantrasyonda kullanılan elliptisinle hiç hücre ölümü olmuyorken, 25°C'de 200µg doz elliptisin tarafından %90 hücre kültürü ölümü olmaktadır (Hesse, 2002).

Ross ve Bradley yaptıkları çalışmada 1,25-5,0 µg mL⁻¹ konsantrasyonunda elliptisin içinde L1210 hücrelerinin DNA zincirinde oluşan kırılmaların topoizomeraz II aktivitesinden kaynaklandığını söylemişlerdir (Hesse, 2002).

Poljakova ve arkadaşları insan nöroblastomundaki IMR-32, UKF-NB-3 ve UKF-NB-4 kanser hücre çizgilerini incelemiş ve artan konsantrasyonlardaki elliptisin tedavisi nöroblastoma hücrelerinin apoptosisi ile sonuçlanmıştır, DNA parçalanmasının ve hücre büyümesinin inhibisyonunun görülmesiyle de sonuçlar doğrulanmıştır.

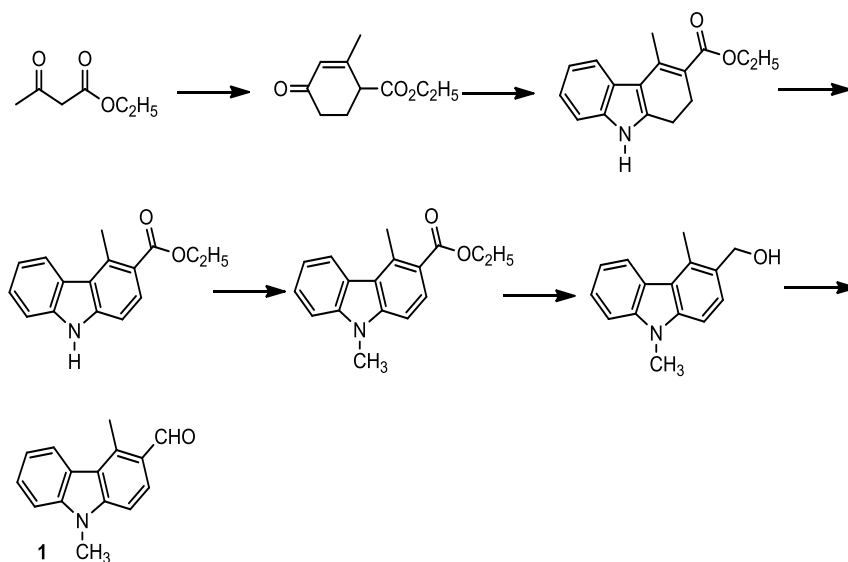
BÖLÜM İKİ

MATERYAL VE YÖNTEM

2.1 Çalışmanın Genel Şeması ve Sentez Planı

Bu çalışmada öncelikle karbazol aldehit **1** bileşiği, literature göre etil asetoasetat bileşiğinden başlanarak altı basamakta sentezlenmiştir (Sentez Planı-1) (Karmakar, Kar, Ray, 1991; Ergün, Patır ve Okay, 1998).

2.1.1 Sentez Planı 1

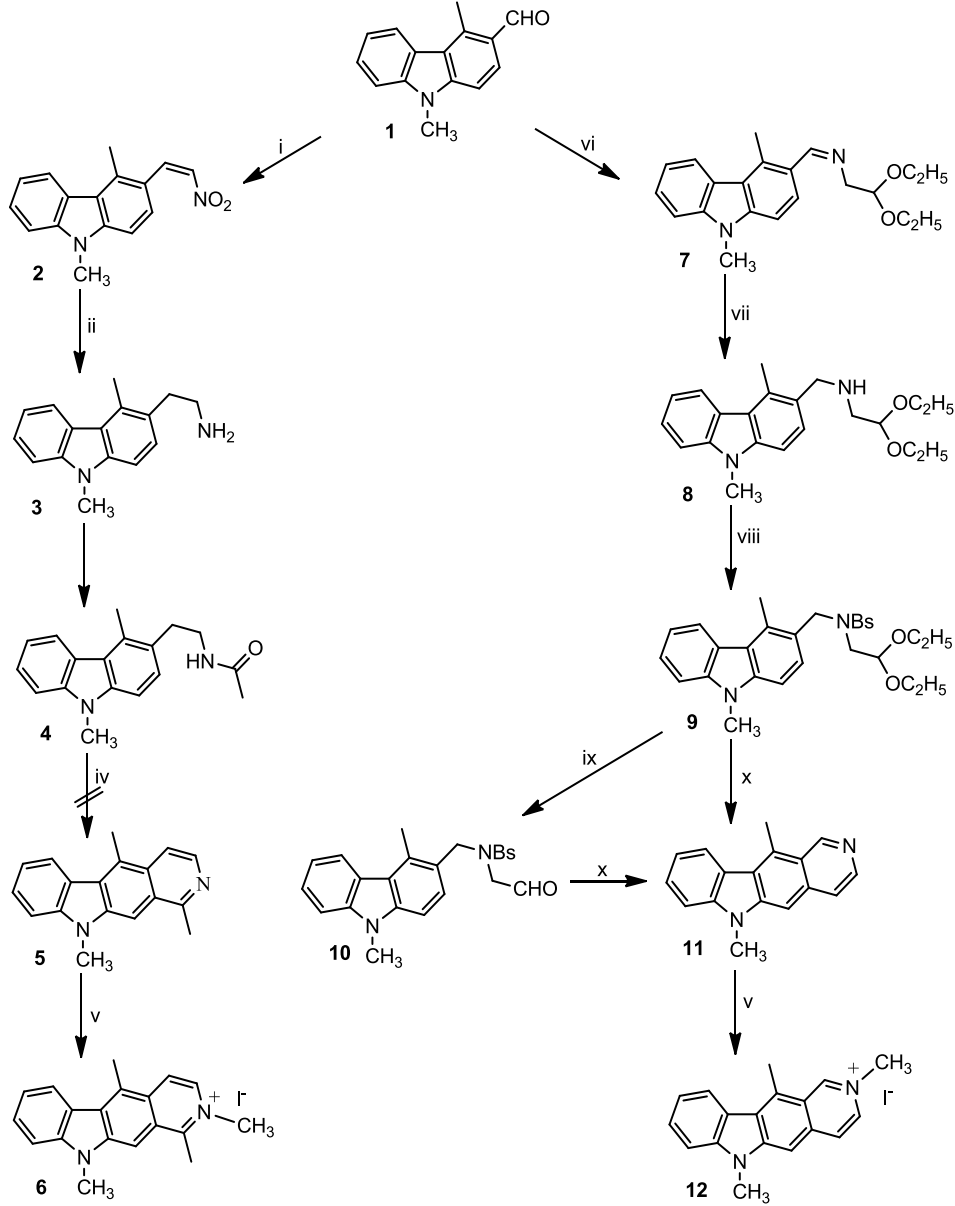


Şekil 2.1 Sentez planı 1

Daha sonra **1** numaralı karbazol aldehit bileşiğinden yola çıkılarak **2** numaralı nitrovinil ve **3** numaralı aminoetil karbazol bileşikleri üzerinden **4** numaralı karbazol amit türevi sentezlenmiştir. Daha sonra halka kapanması reaksiyonu ile **5** numaralı piridokarbazol bileşiğini elde etmek amaçlanmıştır. Ancak halka kapanma reaksiyonu Azot atomunun Karbonil grubuyla rezonansa girmesinden dolayı Karbonil Karbonunun elektrofilik olarak yetersiz olması nedeniyle gerçekleşmediği için senteze bir başka yoldan devam edilmiştir. Bunun için **1** numaralı karbazol aldehit bileşiğinden yola çıkılarak ardışık reaksiyonlar sonucu **10** numaralı karbazol benzen sülfonamid türevi elde edilmiş ve bu bileşiğin halka kapanma reaksiyonu vermesiyle **11** numaralı piridokarbazol türevi elde edilmiştir. Son olarak **11** numaralı

bileşğin metil iyodür ile verdiği nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucu hedef bileşik olan 2-Metil N-metil 5-dimetil eliptisinyum iyodid **12** bileşiği elde edilmiştir (Sentez Planı-2).

2.1.2 Sentez Planı 2



Şekil 2.2 Sentez Planı 2 i) NH_4Ac , CH_3NO_2 , 100°C , reflaks, 2 saat; ii) LiAlH_4 , THF, reflaks, 3h.; iii) $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$, CHCl_3 , asetil klorür, karıştırma, 2 saat.; iv) POCl_3 , toluen, reflaks, 2 saat.; vi) aminoasetaldehit dietil asetal, 100°C , karıştırma, 4saat.;vii) NaBH_4 , metanol, oda sıcaklığı, karıştırma, 2saat.;viii) $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$, kloroform, benzensülfonil klorür, karıştırma, oda sıcaklığı, 18saat.; ix) 6N HCl, dioksan, karıştırma, N_2 , oda sıcaklığı, 30 dk.;x) 6N HCl, dioksan, N_2 , reflaks, 2saat.; v) CH_3I , DMF, karıştırma, oda sıcaklığı, 5saat.

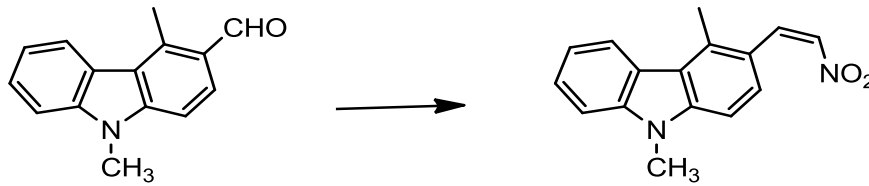
2.2 Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

Çalışmalarda kullanılan tüm çözücü ve kimyasal maddeler Merck, Fluka, ve Riedel firmalarından temin edilmiştir. İnce tabaka kromatografisinde silika jel 60 F₂₅₄ (Merck), kolon kromatografisinde 70-230 mesh silika jel (0.063-0.2 mm, Merck) kullanılmıştır.

Sentezlenen maddelerin erime noktaları; elektrotermal dijital erime noktası cihazı ile tayin edilmiştir. İnfrared spektrumları, PerkinElmer FTIR spektrometre (Spectrum BX-II) ile; ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları ise yüksek çözünürlüklü Fourier transform Bruker WH-400 NMR spektrometresi ile kaydedilmiştir.

2.3 Deneysel Kısım

2.3.1 (Z)-4,9-dimetil-3-(2-nitrovinil)-9H-karbazol (2) Bileşiğinin Sentezi



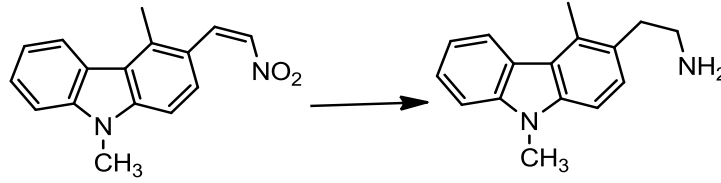
Şekil 2.3 (Z)-4,9-dimetil-3-(2-nitrovinil)-9H-karbazol bileşiğinin sentez basamağı

4,9-dimetil-9H-karbazol-3-karbaldehit (2,5 g, 11,2 mmol) ve (1 g, 13 mmol) amonyum asetat karışımına 100 mL nitro metan eklendi ve 2 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Turuncu renkli katı toplandı, etanol ile yıkandı ve metanolden kristallendirildi (2 g).

Verim: %67

E.N: 210 °C

2.3.2 2-(4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)etilamin (3) Bileşiğinin Sentezi

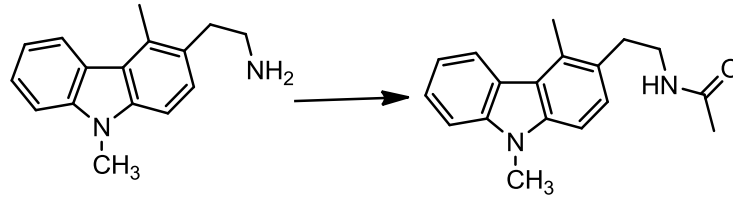


Şekil 2.4 2-(4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)etilamin bileşiğinin sentez basamağı

4,9-dimetil-3-(2-nitrovinil)-9H-karbazol (2 g, 7,5 mmol) ve lityum alüminyum hidrür bileşiğinin THF'deki (50 mL) çözeltileri karıştırıldı ve karışım 3 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Lityum alüminyum hidrürün aşırısı su ile uzaklaştırıldıktan sonra karışım etil asetat ile ekstakte edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı, ürün eterden kristallendirildi (1,6 g).

Verim: %89; E.N: 101 °C.

2.3.3 N-(2-(4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)etil)asetamit (4) Bileşiğinin Sentezi

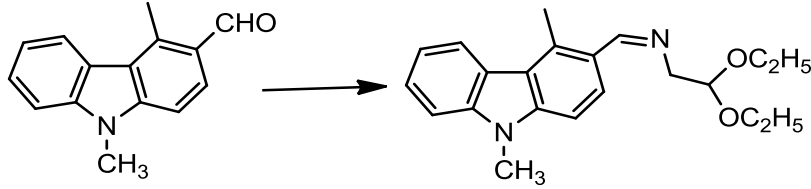


Şekil 2.5 N-(2-(4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)etil)asetamit bileşiğinin sentez basamağı

(4,9-Dimetil-9H-karbazol-3-yl)etilamin (1,2 g, 5 mmol) ve trietilamin (1 g, 10 mmol) bileşiklerinin kloroformdaki (25mL) çözeltilisi 0 °C 'de 15 dakika boyunca karıştırıldı. Daha sonra asetil klorür (430 mg, 5,5 mmol) eklendi ve 2 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile seyreltildi, hidroklorik asit (50 mL, %10) ve sodyumbikarbonat (50 mL, %10) çözeltileri ile yıkandı. Organik faz susuz magnezyum sülfat ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Silika jel kullanarak etilasetat:n-hekzan (1:1) çözücü sisteminde kolon kromatografisi yapıldı. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra ürün metanolden kristallendirildi (1,10 g).

Verim: %78; E.N: 170 °C

2.3.4 (Z) –N –((4, 9 –dimetil –9H –karbazol –3 –il) metilen) –2, 2 –dietoksietanamin (7) Bileşiğinin Sentezi

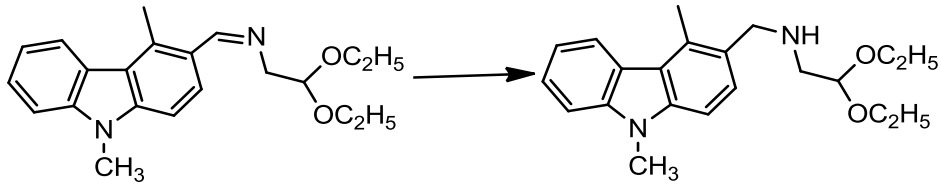


Şekil 2.6 (Z)-N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metilen)-2,2-dietoksietanamin bileşiğinin sentez basamağı

4,9-dimetil-9H-karbazol-3-karbaldehit (2 g, 9 mmol) ve amino asetaldehit dietil asetal (1 g, 9 mmol) karışımı 100 °C’de azot atmosferi altında 4 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımına benzen (50 mL) eklendi ve uçucu bileşenler uzaklaştırıldı. Ürün n-hekzan-benzenden kristallendirildi (3 g).

Verim: %100; E.N: 95 °C

2.3.5 N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metil)-2,2-dietoksietanamin (8) Bileşiğinin Sentezi

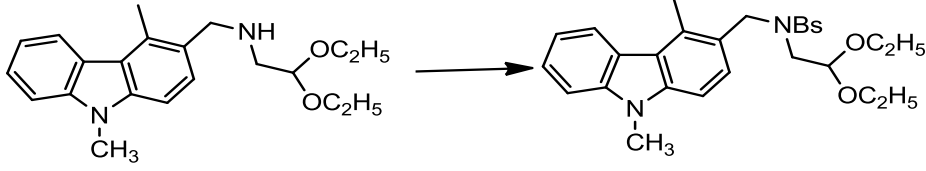


Şekil 2.7 N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metil)-2,2-dietoksietanamin bileşiğinin sentez basamağı

N-((4,9-Dimetil-9H-karbazol-3-yl)metilen)-2,2-dietoksietanamin (2 g, 6 mmol) metanoldeki (50 mL) çözeltisi 0 °C’ye soğutuldu. Üzerine parça parça NaBH₄ (2,3 g, 60 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışıma su eklendi ve kloroform ile ekstrakte edildi. Organik faz susuz magnezyum sülfat ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı (1,85 g).

Verim: %92

2.3.6 N-(2,2-dietoksietil)-N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metil) benzensülfonamit (9) Bileşiğinin Sentezi

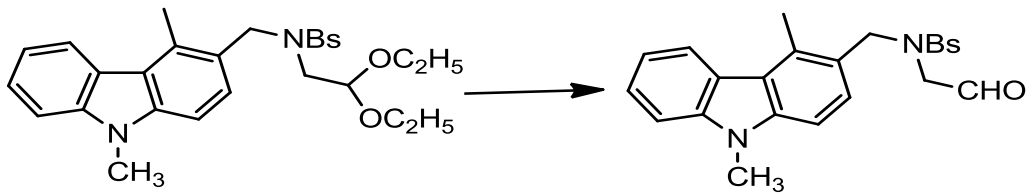


Şekil 2.8 N-(2,2-dietoksietil)-N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metil) benzensülfonamit bileşiğinin sentez basamağı

N-((4,9-Dimetil-9H-karbazol-3-yl)metil)-2,2-dietoksietanamin (2 g, 6 mmol) ve tri etilaminin (1,2 g, 12mmol) kloroformdaki (20 mL) çözeltisi 0 °C 'ye soğutuldu. Üzerine damla damla benzen sülfonil klorür (1,14 g, 6,5 mmol) eklendi ve 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile seyreltildi ve hidroklorik asit (100 mL, %10) ile yıkandı. Organik faz susuz magnezyum sülfat ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Çökeleğe silika jel ve etil asetat:n-hekzan (1:1) kullanılarak kolon kromatografisi yapıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve ürün metanolden kristallendirildi (2,4 g).

Verim: %85; E.N: 105 °C

2.3.7 N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metil)-N-(2-oksoetil) benzensülfonamit (10) Bileşiğinin Sentezi



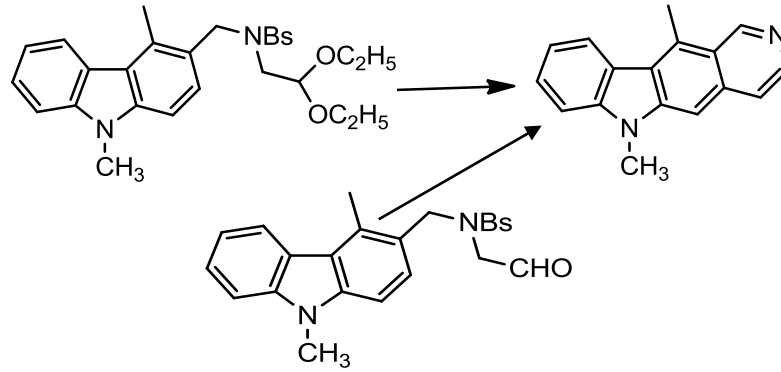
Şekil 2.9 N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metil)-N-(2-oksoetil) benzensülfonamit bileşiğinin sentez basamağı

N-(2,2-Dietoksietil)-N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-yl)metil)benzensülfonamid bileşiğinin (1 g, 2 mmol) dioksanadaki (20 mL) çözeltisine hidroklorik asit (2,5 mL, 6 N) eklendi ve oda sıcaklığında nitrojen altında 30 dakika boyunca karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışım suya döküldü ve kloroform ile ekstrakte edildi. Organik

faz susuz magnezyum sülfat ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Çökelek metanolden kristallendirildi (700 mg).

Verim: %83; E.N: 165 °C

2.3.8 6,11-dimetil-6H-pirido[4,3-b]karbazol (11) Bileşiğinin Sentezi

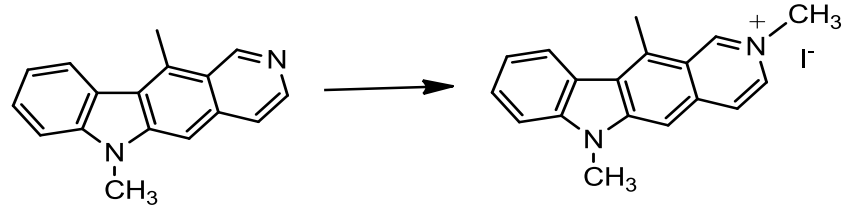


Şekil 2.10 6,11-dimetil-6H-pirido[4,3-b]karbazol bileşiğinin sentez basamakları

N-(2,2-Dietoksietil)-N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-yl)metil) benzensülfonamid ve N-((4,9-Dimetil-9H-karbazol-3-yl)metil)-N-(2-okzoetil) benzensülfonamid bileşiklerinin (2 mmol) dioksandaki (20 mL) çözeltisine hidroklorik asit (2,5 mL, 6 N) eklendi ve karışım azot atmosferinde 2 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon sonunda karışım suya döküldü ve kloroform ile ekstrakte edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntıya silika jel ve metanol kullanılarak kolon kromatografisi yapıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve ürün eterden kristallendirildi.

Verim: %80; E.N: 197 °C

2.3.9 2-Metil N-metil 5-demetil eliptisinyum iyodür (12) Bileşığının Sentezi



Şekil 2.11 2-Metil N-metil 5-demetil eliptisinyum iyodür bileşığının sentez basamağı

Dimetil formamit (5 mL) içerisindeki N-Metil 5-dimetil eliptisin (500 mg, 2 mmol) süspansiyonuna iyodometan (320 mg, 2,2 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında 5 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışıma eter (5 mL) eklendi ve oluşan çökelek vakumlu süzme düzeneğiyle süzüldü. Çökelek, etanol (2,5 mL) ile yıkandı ve turuncu renkli katı elde edildi.(350 mg)

Verim: %44

2.4 Çalışmanın Amacı ve Önemi

Edindiğimiz teorik bilgilere göre eliptisin türevi olan piridokarbazol, çeşitli kanser tedavilerinde önemli etken maddeydi. Ancak piridokarbazolün de birçok türevi yapılabilir ve çeşitli türevlerinin farklı etkileri olabilirdi. Biz de çalışmamızda piridokarbazolün yeni türevlerini elde etmeye çalıştık.

BÖLÜM ÜÇ

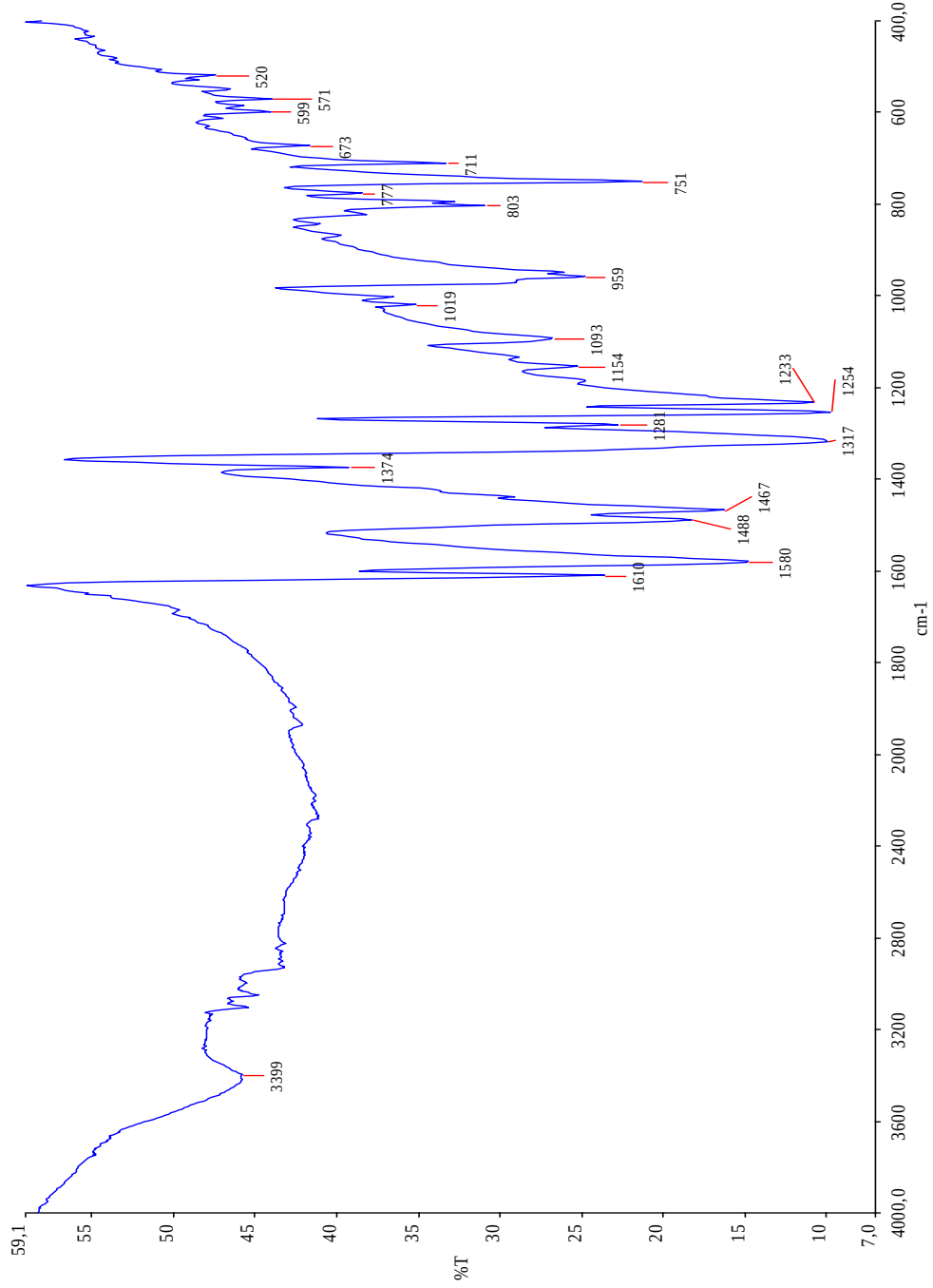
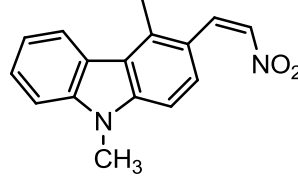
DENEYSEL BULGULAR

3.1 Yapısal Analiz Sonuçları

Bu bölümde sentezleri gerçekleştirilen oksijenlenmiş karbazol türevlerinin (Sentez planının 1,2,3,4,7,9,10,11 ve 12 numaralı bileşikleri) yapıları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve GC-MS yöntemleriyle karakterize edilmiştir. Karakterizasyona ait veriler Şekil 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.15, 3.16, 3.17 ve 3.18’ de verilmiştir.

3.1.1 (Z)-4,9-dimetil-3-(2-nitrovinil)-9H-karbazol (2) Bileşığının FT-IR Spektrumu

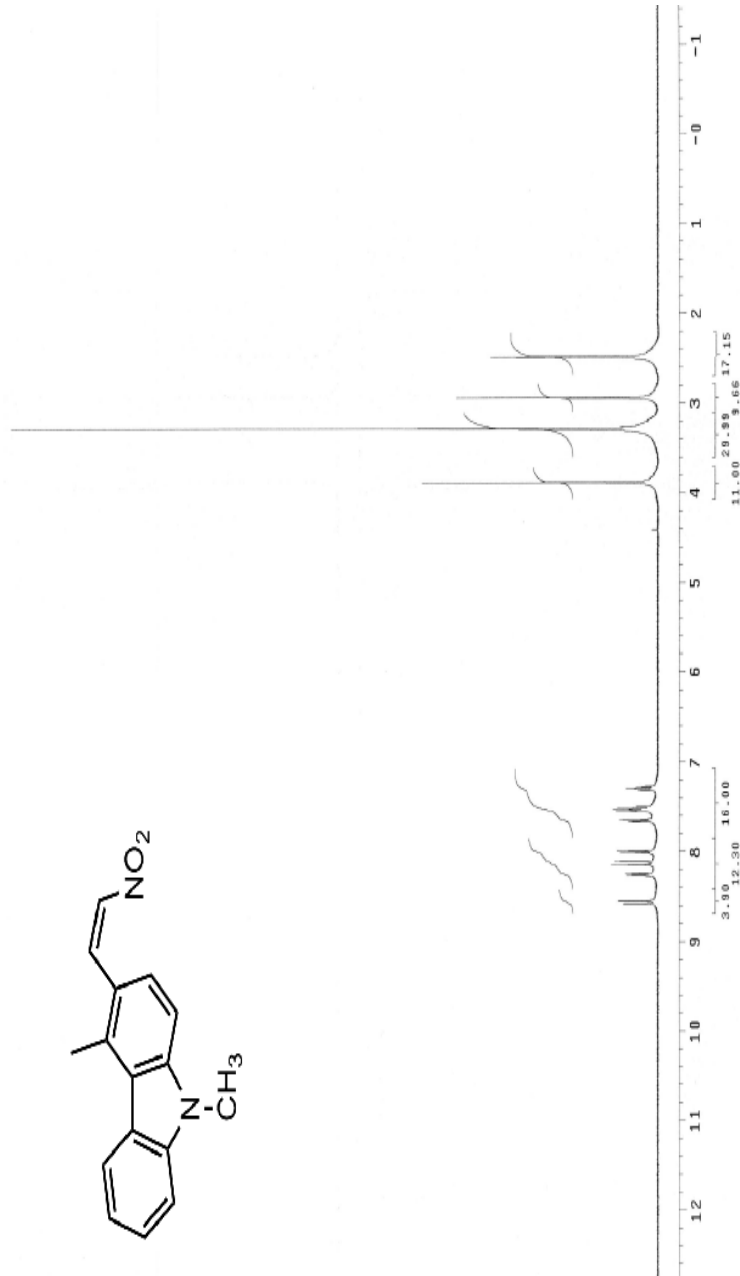
IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 1580 (N=O, asimetric), 1317 (N=O, simetrik) cm^{-1} (Şekil 3.1)



Şekil 3.1 (Z)-4,9-dimetil-3-(2-nitrovinil)-9H-karbazol (2) Bileşığının FT-IR Spektrumu

3.1.2 (Z)-4,9-dimetil-3-(2-nitrovinil)-9H-karbazol (2) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

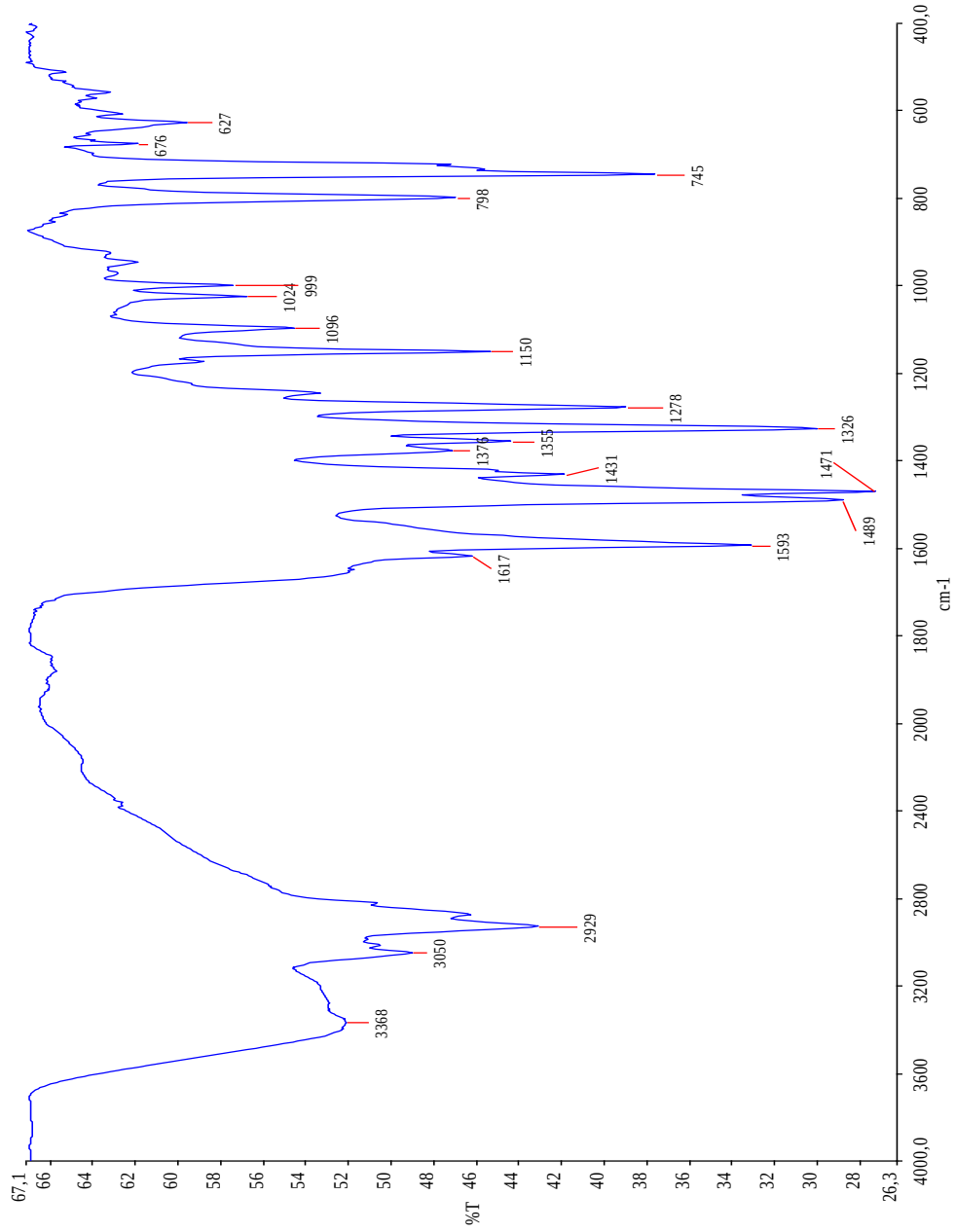
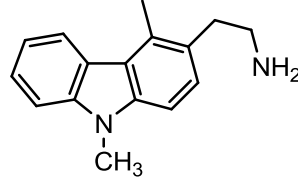
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 2,94 (s, 3H, CH₃), 3,89 (s, 3H, NCH₃), 7,29 (t, 1H, J= 7,6 Hz, ArH), 7,49-7,54 (m, 2H, ArH), 7,65 (d, 1H, J= 7,6 Hz, ArH), 8,00 (d, 1H, J= 8,8 Hz, ArH), 8,13 (d, 1H, J= 13,2 Hz, CH=CH), 8,25 (d, 1H, J= 8,0 Hz, ArH), 8,56 (d, 1H, J= 13,2 Hz, CH=CH) (Şekil 3.2)



Şekil 3.2 (Z)-4,9-dimetil-3-(2-nitrovinil)-9H-karbazol (2) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.3 2-(4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)etilamin (3) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

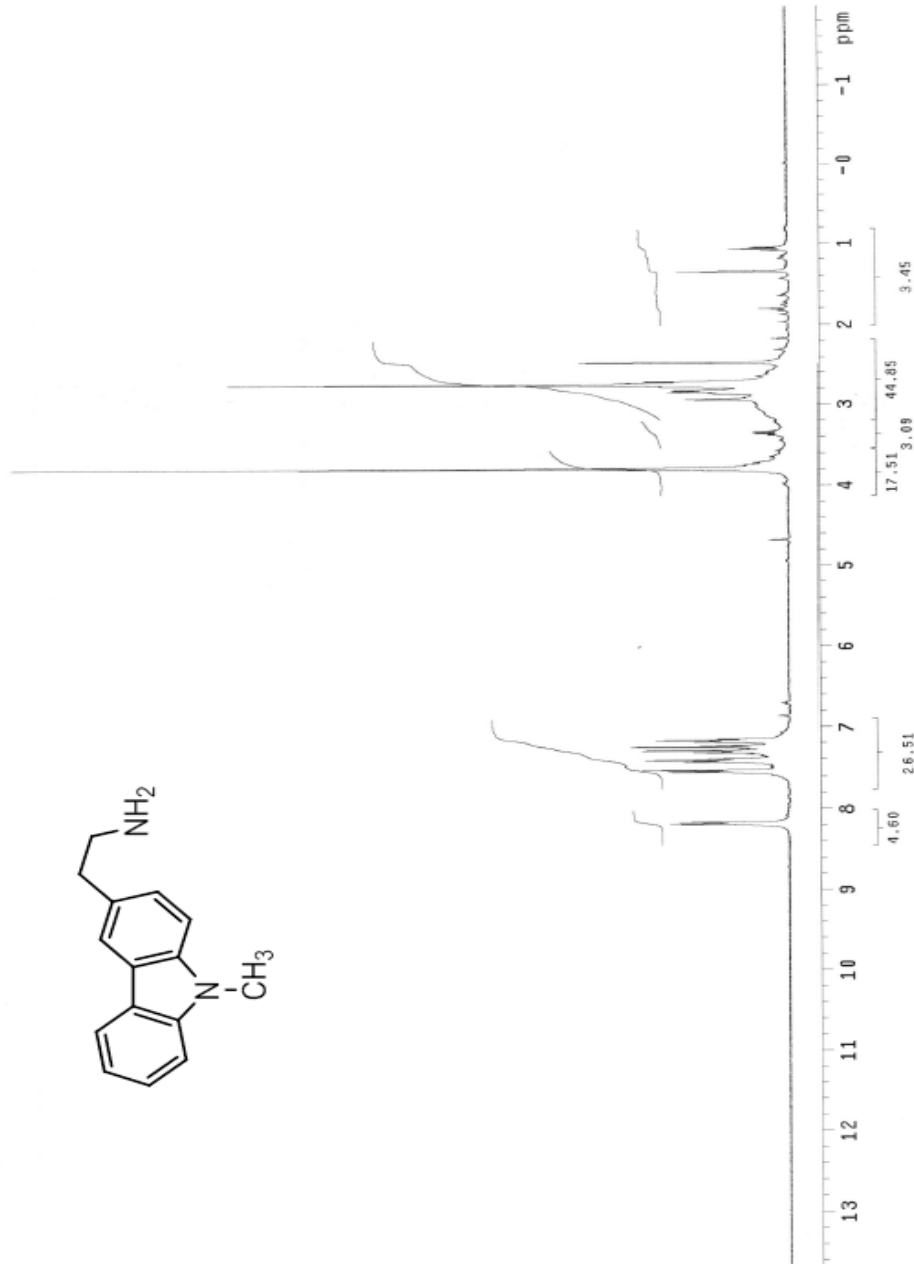
IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3368 (NH₂), 3050 (C-H, aromatik), 2929 (C-H, alifatik) cm⁻¹ (Şekil 3.3)



Şekil 3.3 2-(4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)etilamin (3) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

3.1.4 2-(4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)etilamin (3) Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu

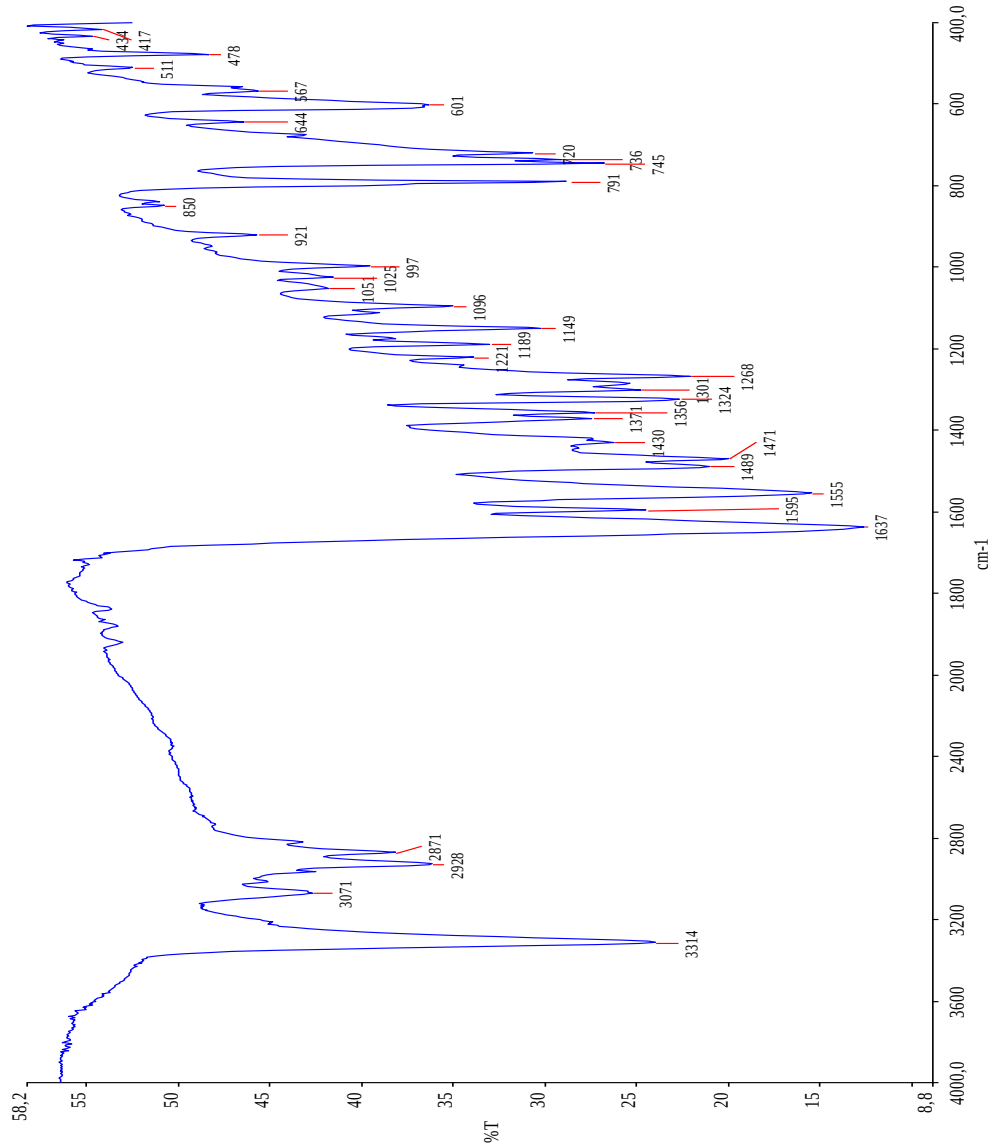
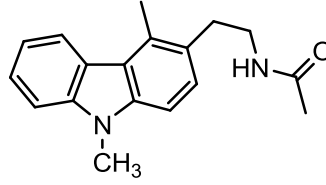
^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 2,47 (bs, 2H, NH_2), 2,70-2,79 (m, 5H, CH_2 ve CH_3), 2,92 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz, CH_2), 3,79 (s, 3H, NCH_3), 7,17 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz, ArH), 7,25 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, ArH), 7,33 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, ArH), 7,42 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz, ArH), 7,53 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, ArH), 8,18 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, ArH) (Şekil 3.4)



Şekil 3.4 2-(4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)etilamin (3) Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu

3.1.5 N-(2-(4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)etil)asetamit (4) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

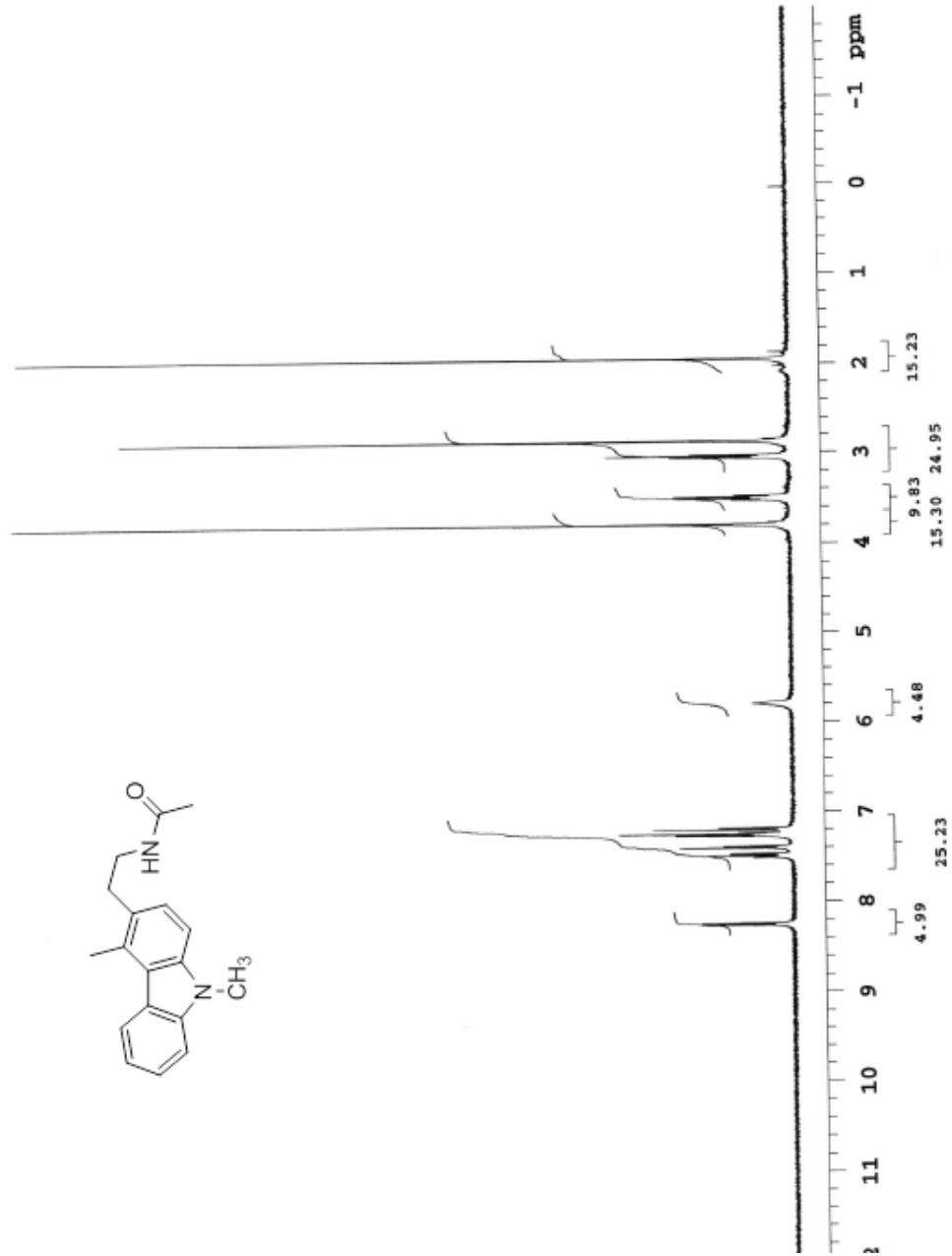
IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3314 (NH), 3071 (C-H, aromatik), 2928 (C-H, alifatik), 1637 (C=O) cm^{-1} (Şekil 3.5)



Şekil 3.5 N-(2-(4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)etil)asetamit (4) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

3.1.6 N-(2-(4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)etil)asetamit (4) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,94 (s, 3H, CH₃), 2,87 (s, 3H, CH₃), 3,04 (t, 2H, J= 7,6 Hz, CH₂), 3,50 (q, 2H, J= 6,4 Hz, CH₂), 3,79 (s, 3H, NCH₃), 5,80 (bs, 1H, NH), 7,19 (d, 1H, J= 8,0 Hz, ArH), 7,26 (d, 2H, J= 8,4Hz, ArH), 7,40 (d, 1H, J= 8,0 Hz, ArH), 7,49 (t, 1H, J= 7,2 Hz, ArH), 8,25 (d, 1H, J= 8,0 Hz, ArH) (Şekil 3.6)

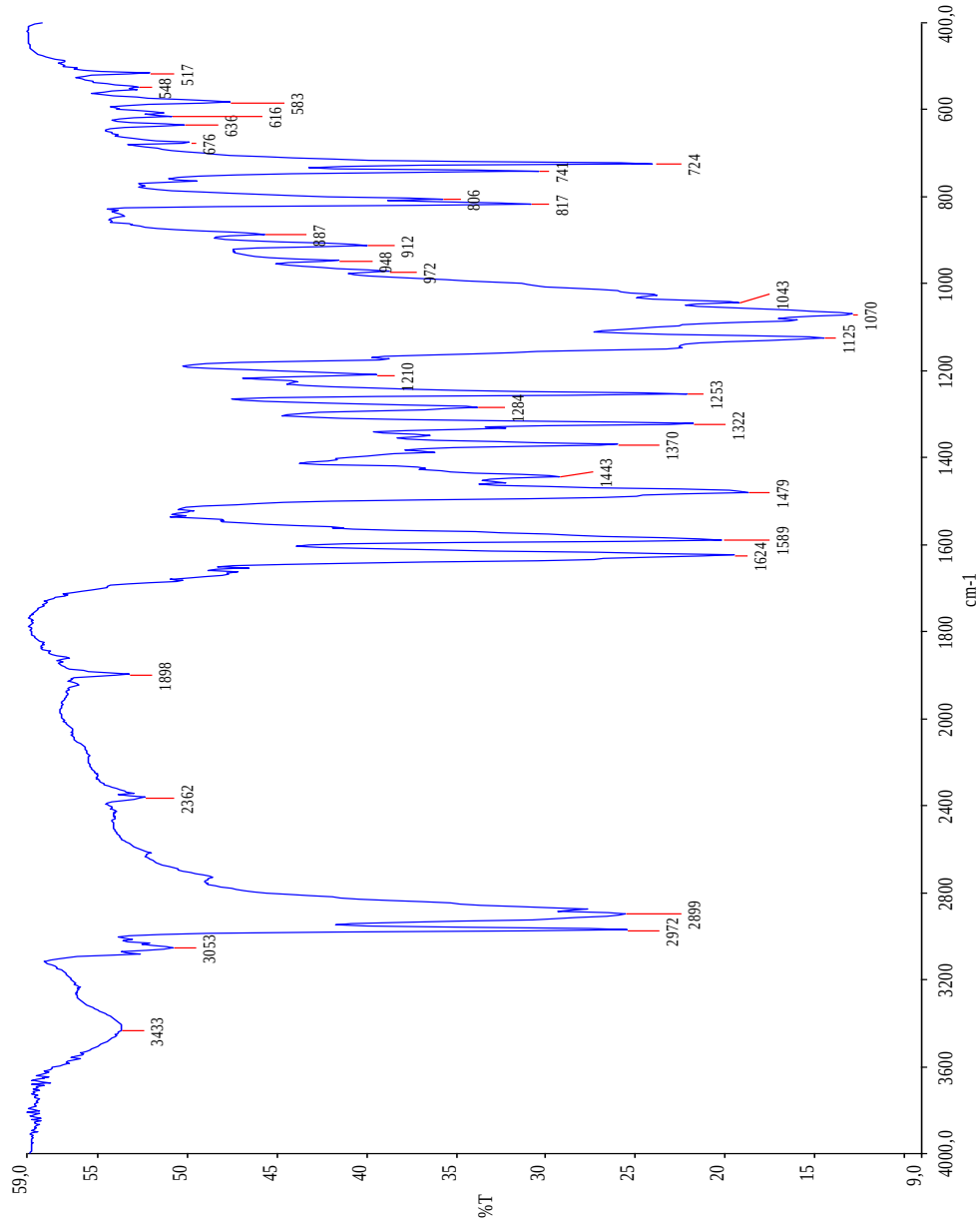
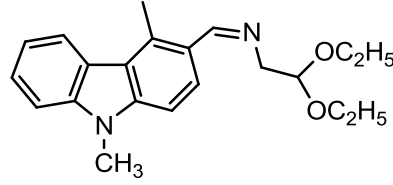


Şekil 3.6 N-(2-(4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)etil)asetamit (4) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.7 (Z)-N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metilen)-2,2-dietoksietanamin (7)

Bileşğinin FT-IR Spektrumu

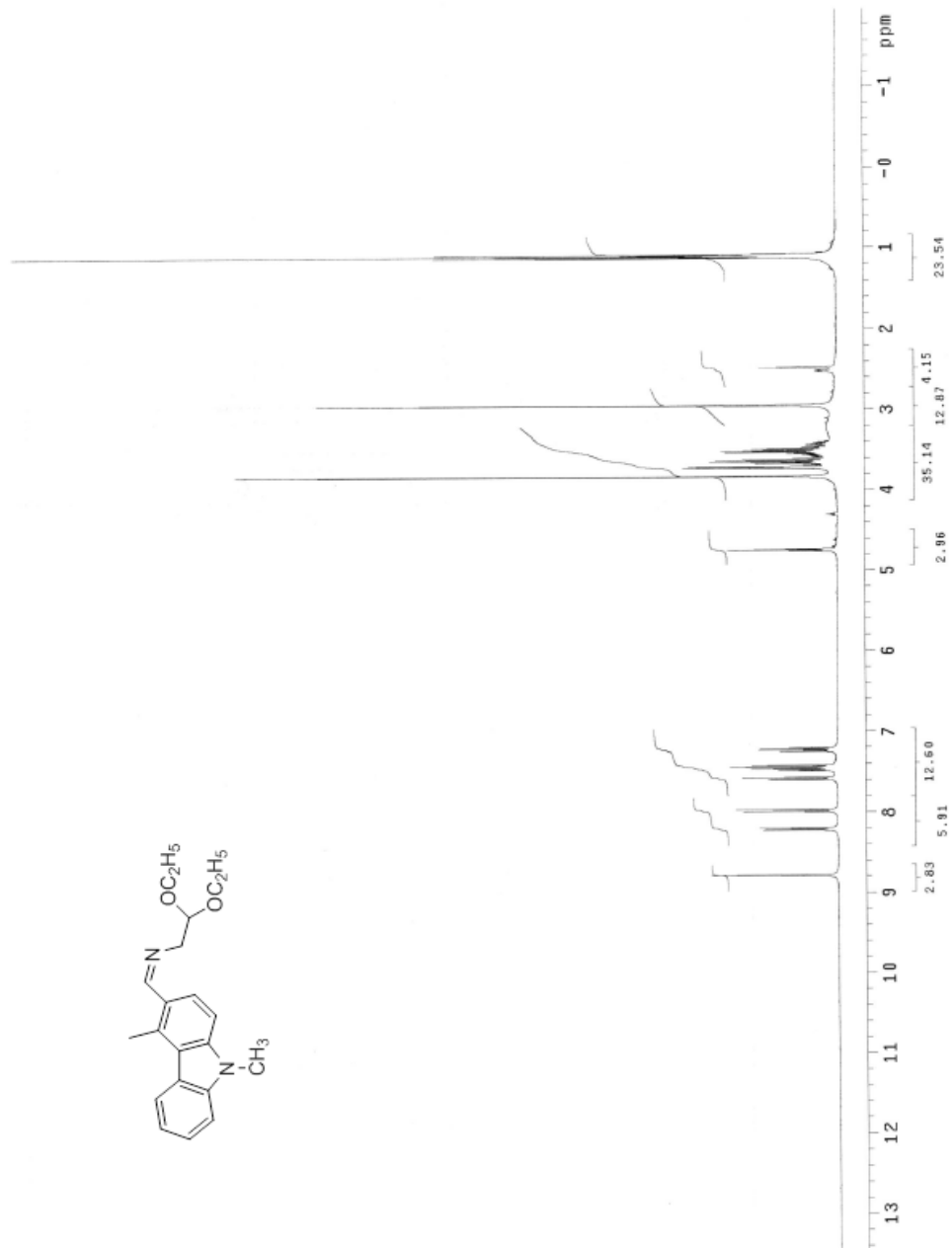
IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3053 (C-H, aromatik), 2972-2899 (C-H, alifatik), 1624 (C=N) cm^{-1}
(Şekil 3.7)



Şekil 3.7 (Z)-N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metilen)-2,2-dietoksietanamin (7) Bileşğinin FT-IR Spektrumu

3.1.8 (Z)-N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metilen)-2,2-dietoksietanamin (7) Bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu

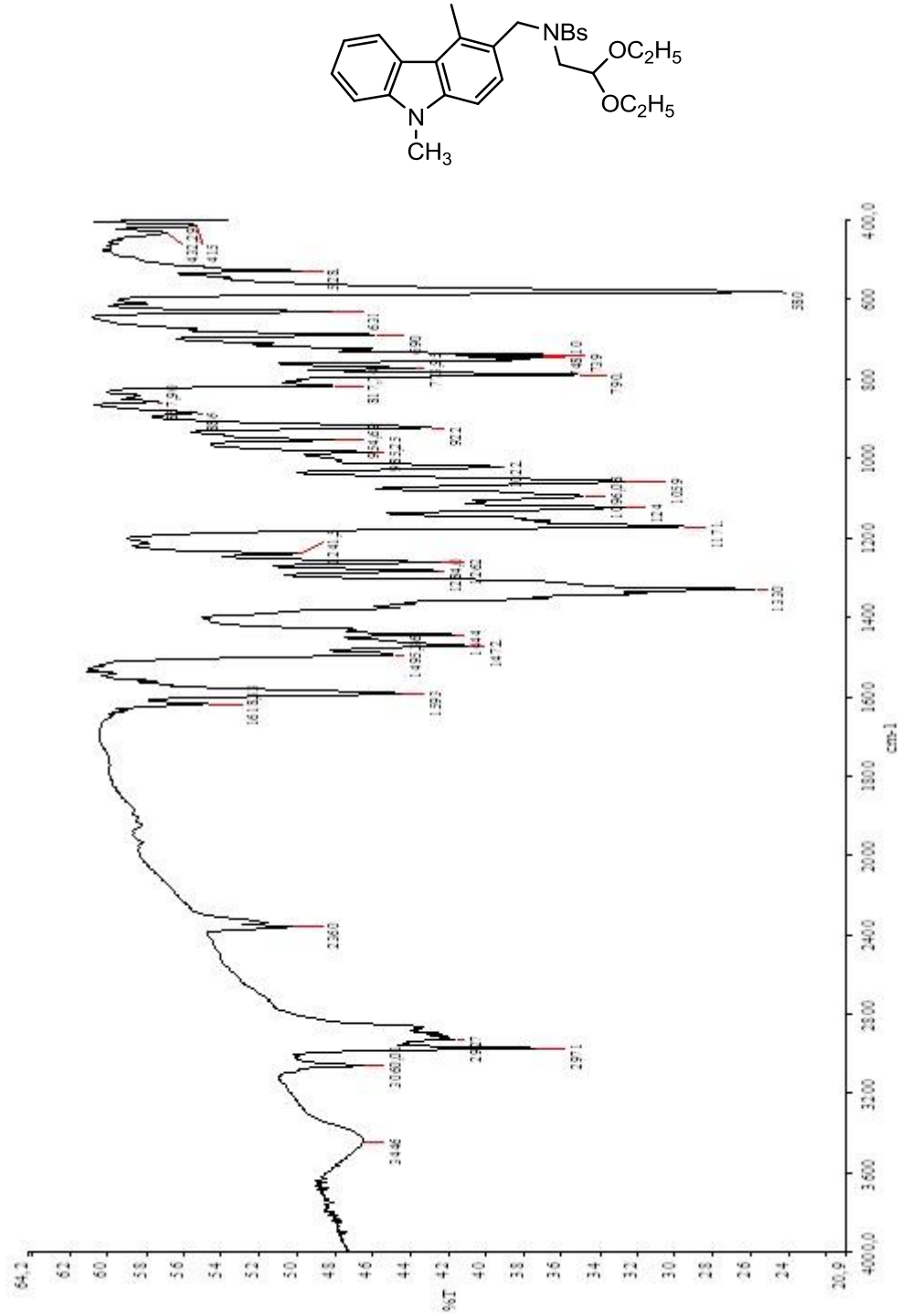
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,09 (t, 6H, J= 7,2 Hz, 2xCH₃), 2,94 (s, 3H, CH₃), 3,52 (q, 4H, J= 7,6 Hz, OCH₂), 3,64 (q, 4H, J= 7,6 Hz, OCH₂), 3,71 (d, 2H, J= 5,6 Hz, CH₂), 3,83 (s, 3H, NCH₃), 4,74 (t, 1H, J= 5,2 Hz, CH), 7,22 (t, 1H, J= 7,6 Hz, ArH), 7,41-7,48 (m, 2H, ArH), 7,58 (d, 1H, J= 8,4 Hz, ArH), 7,98 (d, 1H, J= 9,2 Hz, ArH), 8,20 (d, 1H, J= 8,4 Hz, ArH), 8,79 (s, 1H, =CH) (Şekil 3.8)



Şekil 3.8 (Z)-N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metilen)-2,2-dietoksietanamin (7) Bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu

**3.1.9 N-(2,2-dietoksietil)-N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metil) benzensülfonamit
(9) Bileşiminin FT-IR Spektrumu**

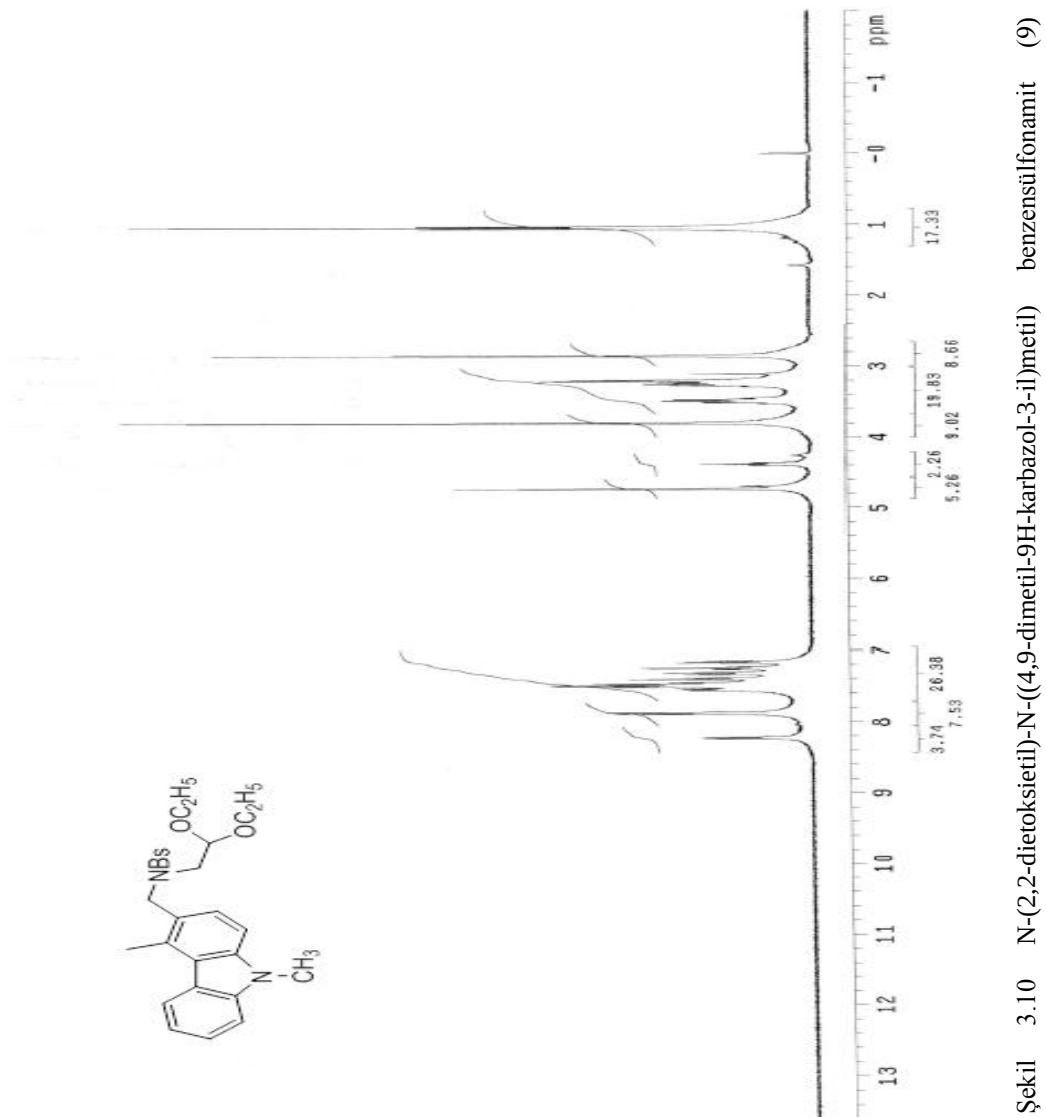
IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}$: 3060 (C-H, aromatik), 2927 (C-H, alifatik), 1330 (SO₂, asimetrik), 1171 (SO₂, simetrik) cm⁻¹ (Şekil 3.9)



Şekil 3.9 N-(2,2-dietoksietil)-N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metil) benzensülfonamit (9) Bileşiminin FT-IR Spektrumu

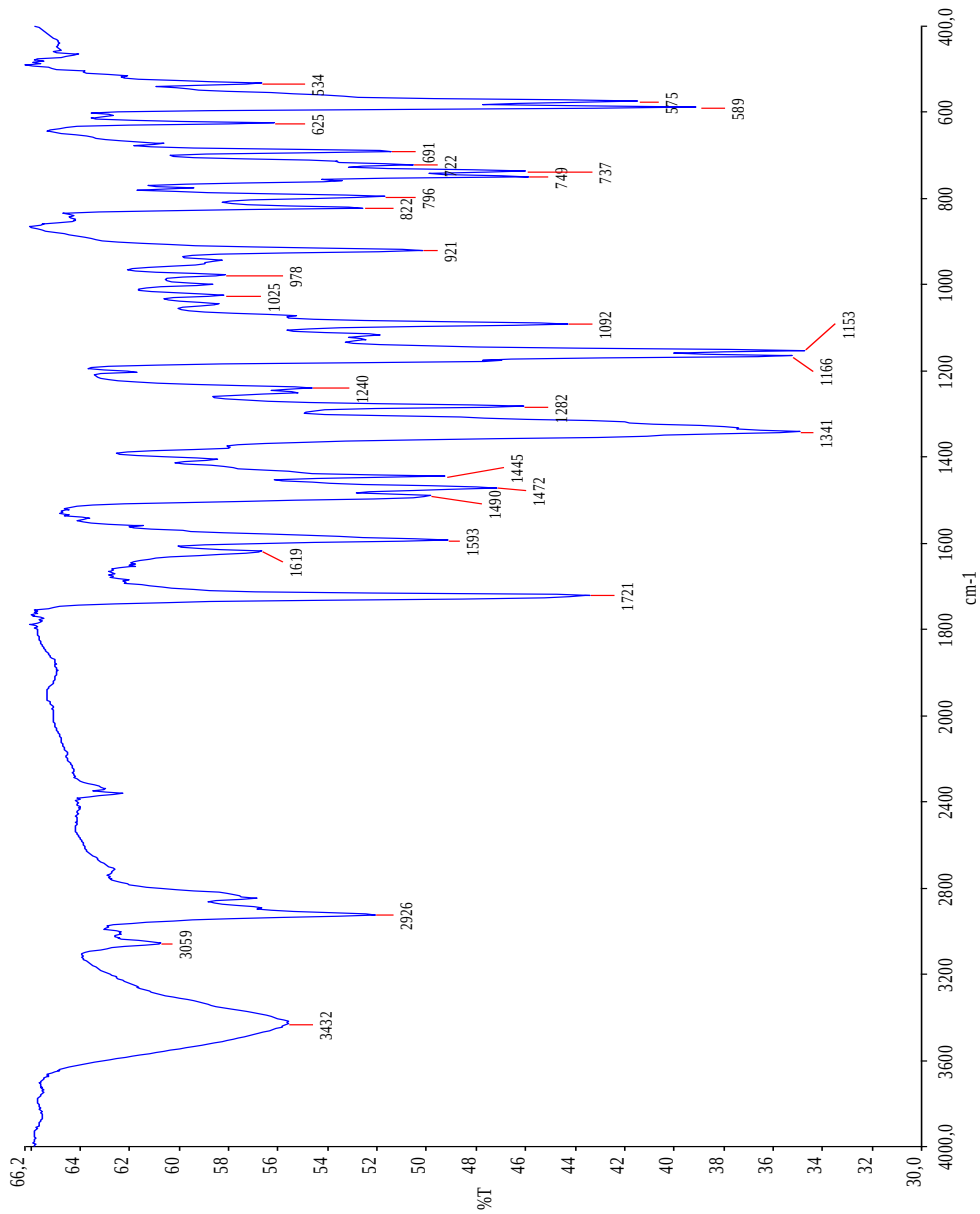
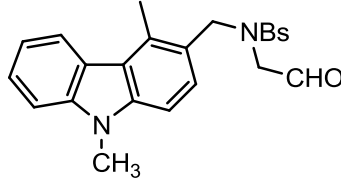
3.1.10 N-(2,2-dietoksietil)-N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metil)benzensülfonamit (9) Bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,04 (t, 6H, J= 7,2 Hz, 2xCH₃), 2,84 (s, 3H, CH₃), 3,19 (d, 2H, J= 5,6 Hz, CH₂), 3,25 (q, 2H, J= 7,6 Hz, OCH₂), 3,47 (q, 2H, J= 7,6 Hz, OCH₂), 3,79 (s, 3H, NCH₃), 4,38 (t, 1H, J= 5,6 Hz, CH), 4,70 (s, 2H, ArCH₂), 7,15 (d, 1H, J= 8,8 Hz, ArH), 7,23 (t, 1H, J= 8,0 Hz, ArH), 7,31 (d, 1H, J= 8,0 Hz, ArH), 7,39 (d, 1H, J= 8,0 Hz, ArH), 7,42-7,52 (m, 3H, ArH), 7,54 (d, 1H, J= 7,2 Hz, ArH), 7,87 (d, 2H, J= 7,2 Hz, ArH), 8,22 (d, 1H, J= 8,4 Hz, ArH) (Şekil 3.10)



**3.1.11 N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metil)-N-(2-oksoetil) benzensülfonamit
(10) Bileşiminin FT-IR Spektrumu**

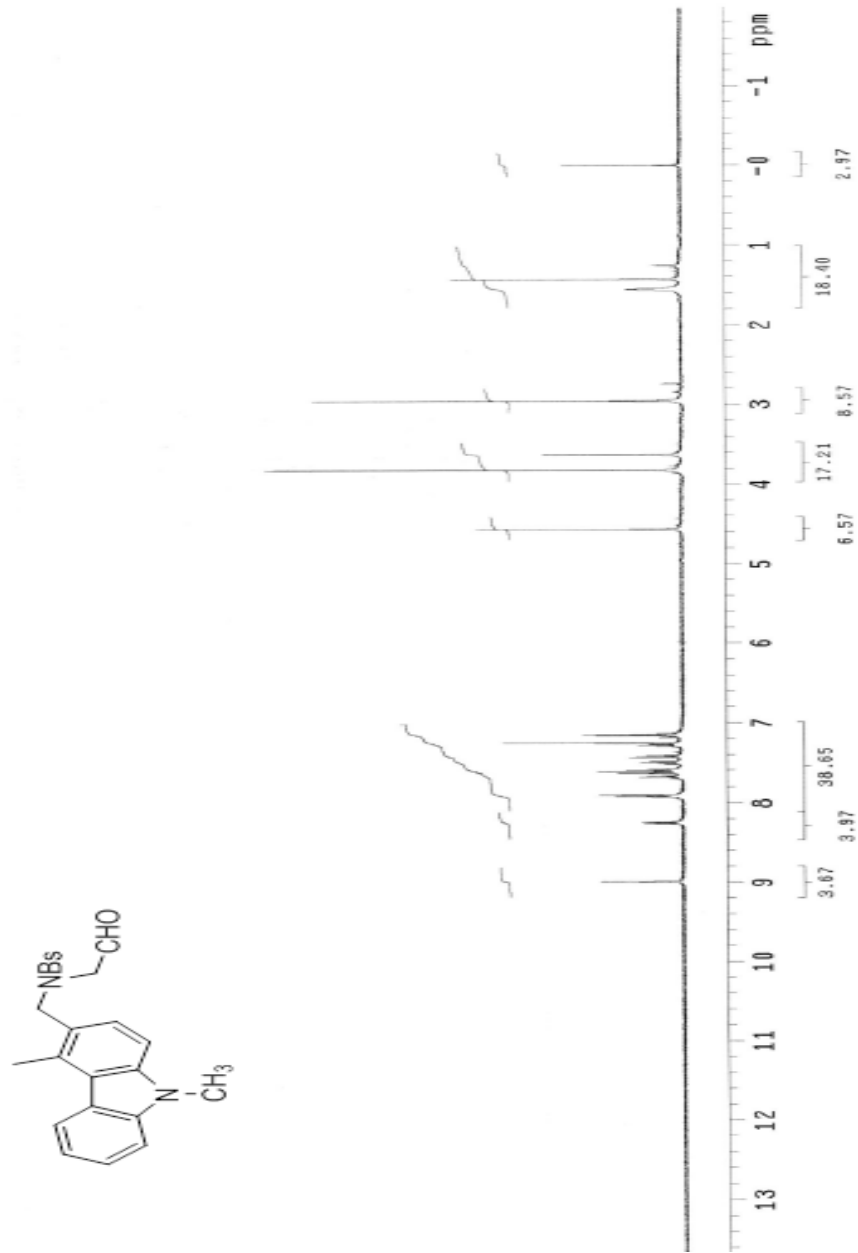
IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3059 (C-H, aromatik), 2926 (C-H, alifatik), 1721 (C=O), 1341 (SO₂, asimetrik), 1166 (SO₂, simetrik) cm⁻¹ (Şekil 3.11)



Şekil 3.11 N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metil)-N-(2-oksoetil) benzensülfonamit (10) Bileşiminin FT-IR Spektrumu

3.1.12 N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metil)-N-(2-oksoetil) benzensülfonamit (10) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

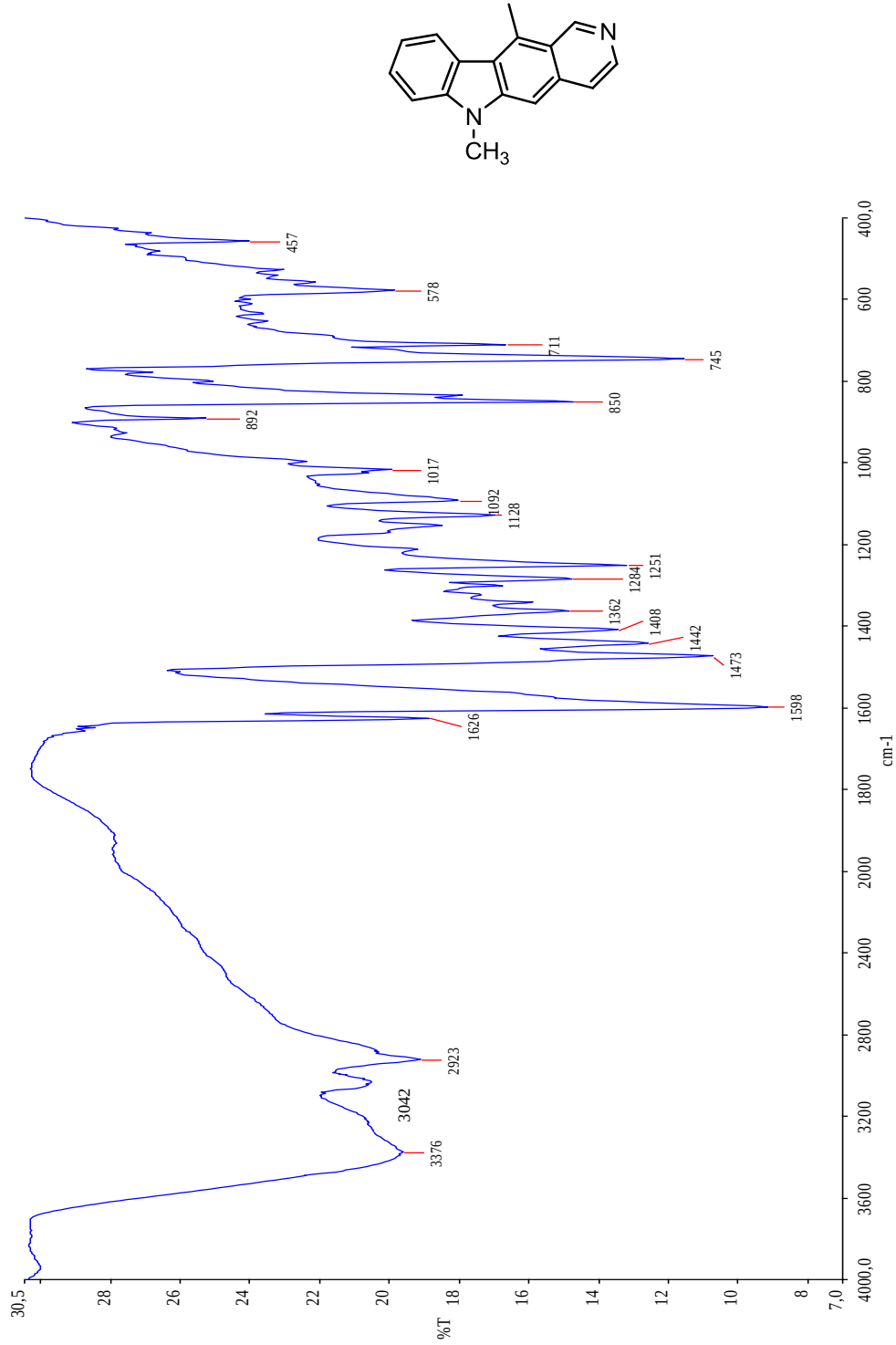
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,96 (s, 3H, CH₃), 2,62 (d, 2H, J= 1,6 Hz, CH₂CHO), 3,82 (s, 3H, NCH₃), 4,56 (s, 2H, ArCH₂), 7,13 (d, 1H, J= 8,8 Hz, ArH), 7,17 (d, 1H, J= 8,4 Hz, ArH), 7,28 (dd, 1H, J= 8,0 ve 1.2 Hz, ArH), 7,42 (d, 1H, J= 8,4 Hz, ArH), 7,49 (dd, 1H, J= 8,4 ve 0,8 Hz, ArH), 7,59-7,68 (m, 3H, ArH), 7,91 (d, 2H, J= 8,4 Hz, ArH), 8,25 (d, 1H, J= 8,4 Hz, ArH), 8,99 (t, 1H, J= 1,6 Hz, CHO) (Şekil 3.12)



Şekil 3.12 N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metil)-N-(2-oksoetil) benzensülfonamit (10) Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.13 6,11-dimetil-6H-pirido[4,3-b]karbazol (11) Bileşığının FT-IR Spektrumu

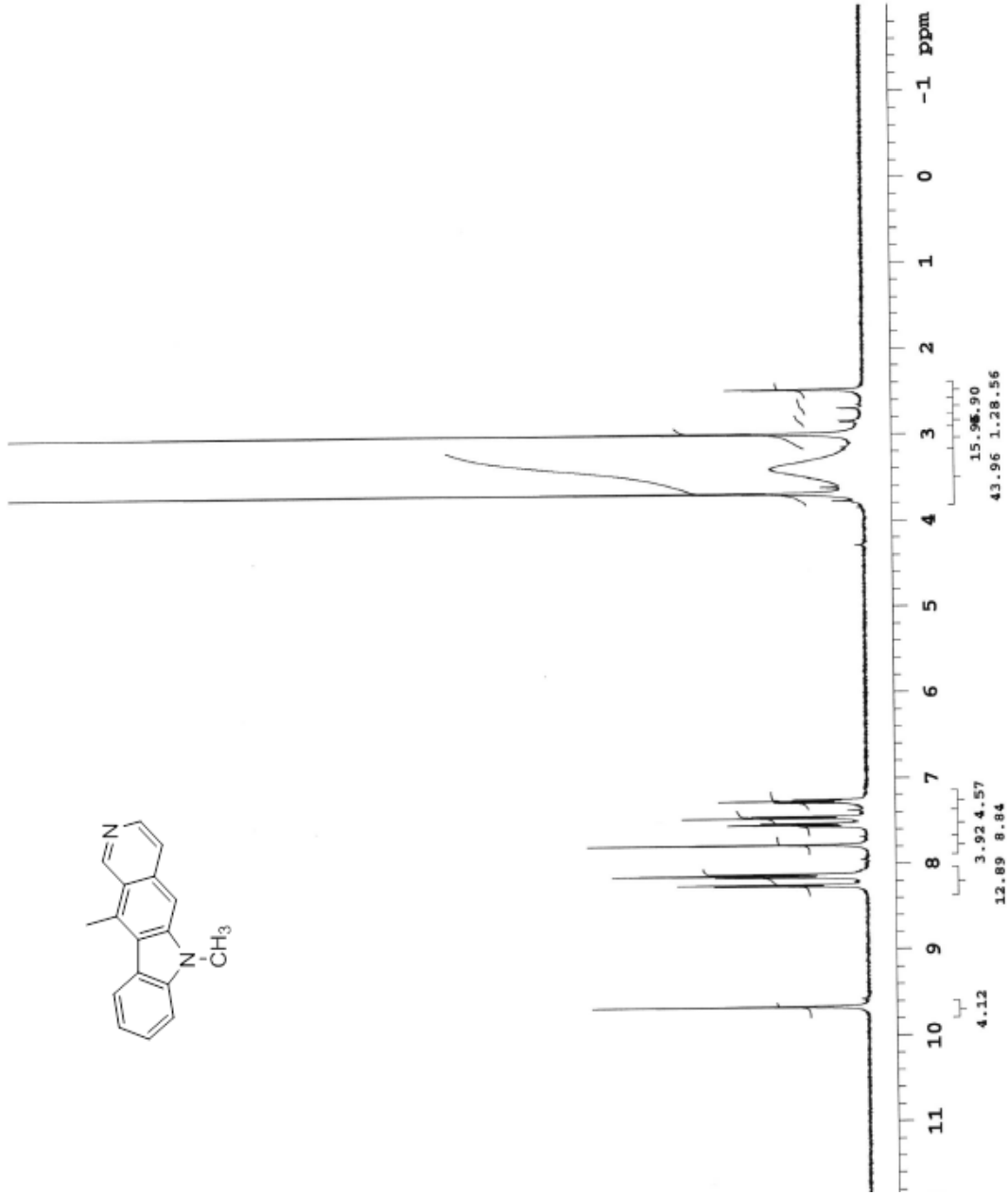
IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3042 (C-H, aromatik), 2923 (C-H, alifatik), 1598 (C=N) cm^{-1} (Şekil 3.13)



Şekil 3.13 6,11-dimetil-6H-pirido[4,3-b]karbazol (11) Bileşığının FT-IR Spektrumu

3.1.14 6,11-dimetil-6H-pirido[4,3-b]karbazol (11) Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu

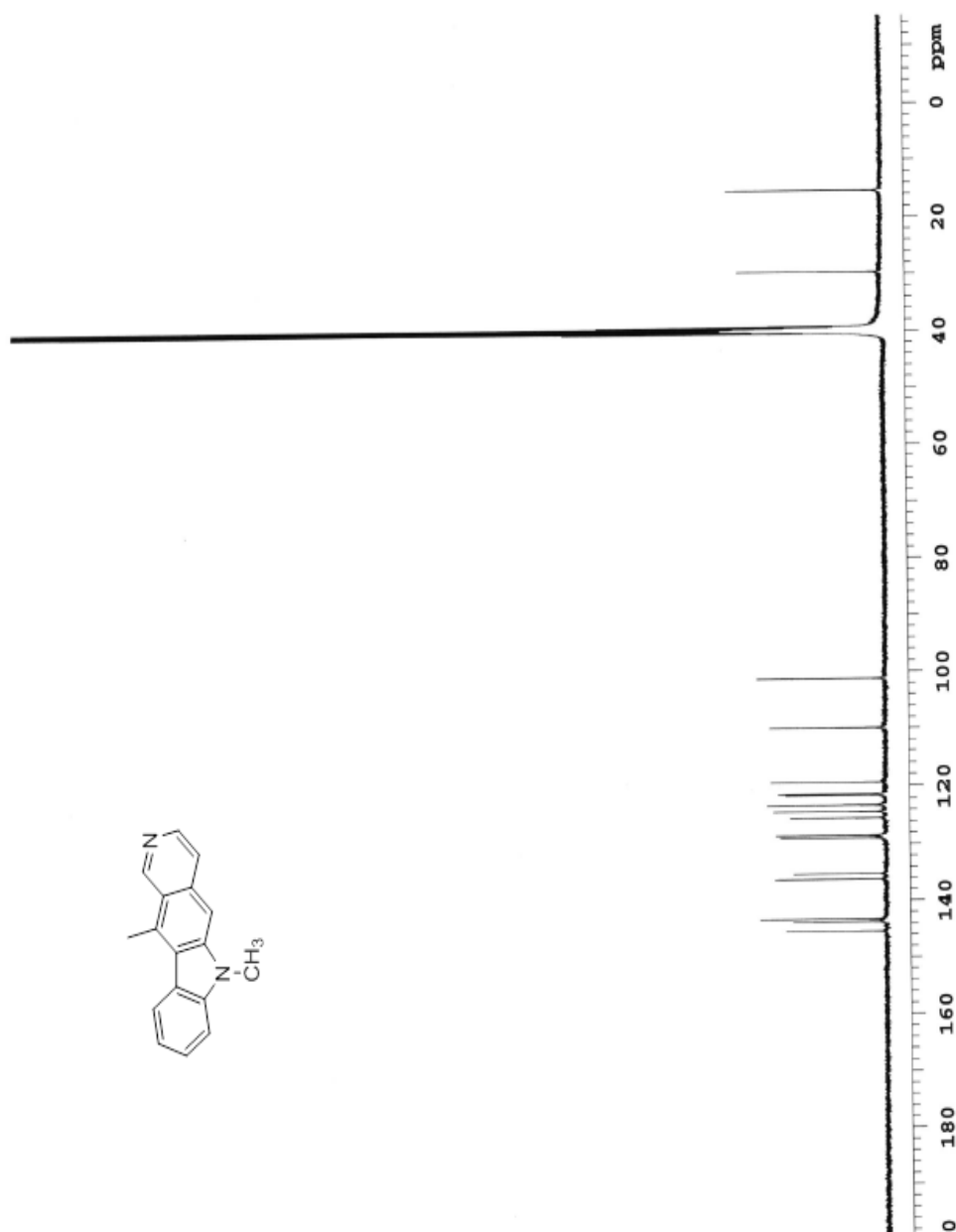
^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,99 (s, 3H, CH_3), 3,68 (s, 3H, NCH_3), 7,26 (t, 1H, $J=7,6$ Hz, ArH), 7,45 (d, 1H, $J=8,4$ Hz, ArH), 7,54 (t, 1H, $J=7,6$ Hz, ArH), 7,78 (s, 1H, ArH), 8,13 (d, 2H, $J=9,2$ Hz, ArH), 8,25 (d, 1H, $J=6,8$ Hz, ArH), 9,66 (s, 1H, ArH) (Şekil 3.14)



Şekil 3.14 6,11-dimetil-6H-pirido[4,3-b]karbazol (11) Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu

3.1.15 6,11-dimetil-6H-pirido[4,3-b]karbazol (11) Bileşığının ^{13}C -NMR Spektrumu

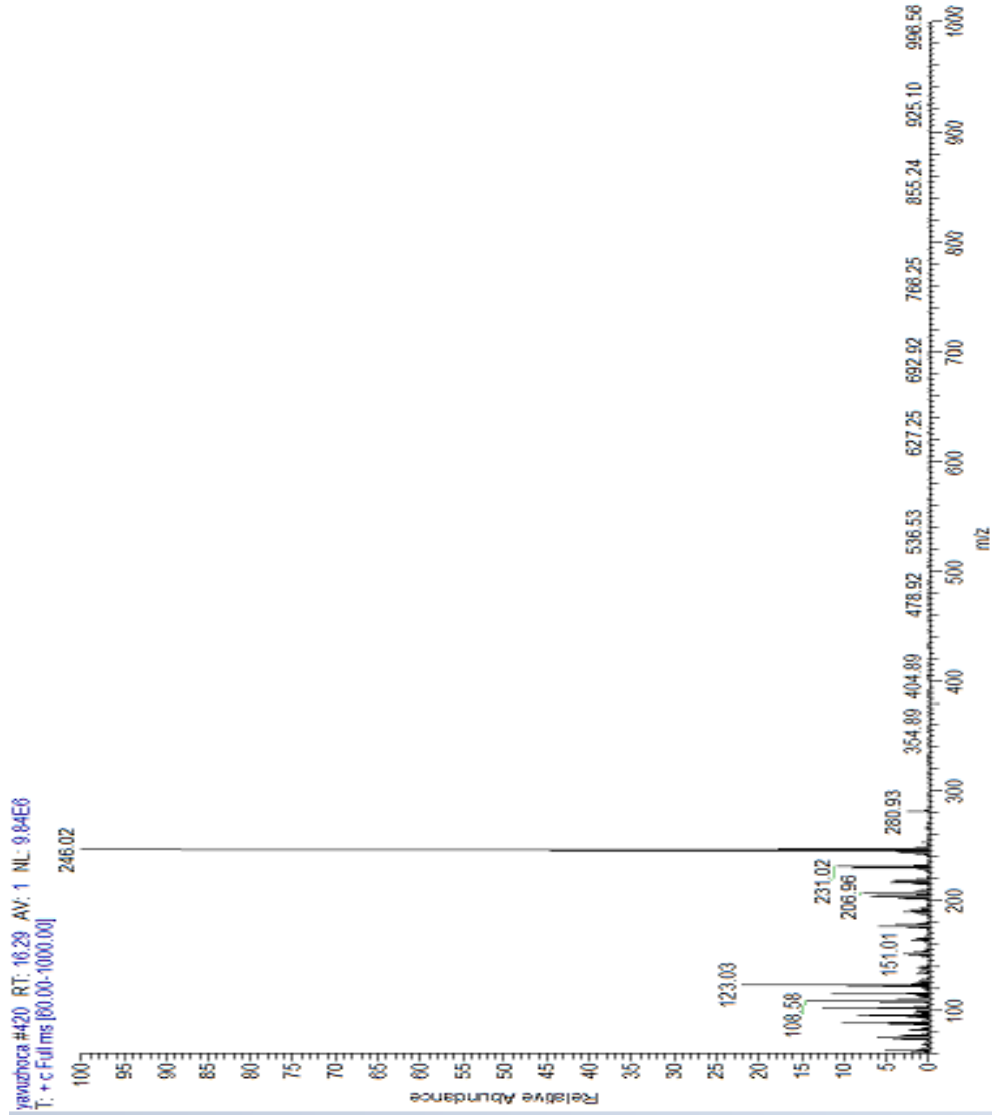
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 15,34; 29,65; 101,25; 109,92; 119,52; 121,28; 121,49; 123,21; 124,34; 125,47; 128,51; 128,93; 135,26; 136,21; 143,33; 143,76; 145,42 (Şekil 3.15)



Şekil 3.15 6,11-dimetil-6H-pirido[4,3-b]karbazol (11) Bileşığının ^{13}C -NMR Spektrumu

3.1.16 6,11-dimetil-6H-pirido[4,3-b]karbazol (11) Bileşiğinin Kütle Spektromu

MS (m/z, %): 247 (17,75), 246 (100), 245 (44,57), 231 (10,75), 206 (7,74), 123 (22,06), 115 (11,39), 102 (12,51) (Şekil 3.16)

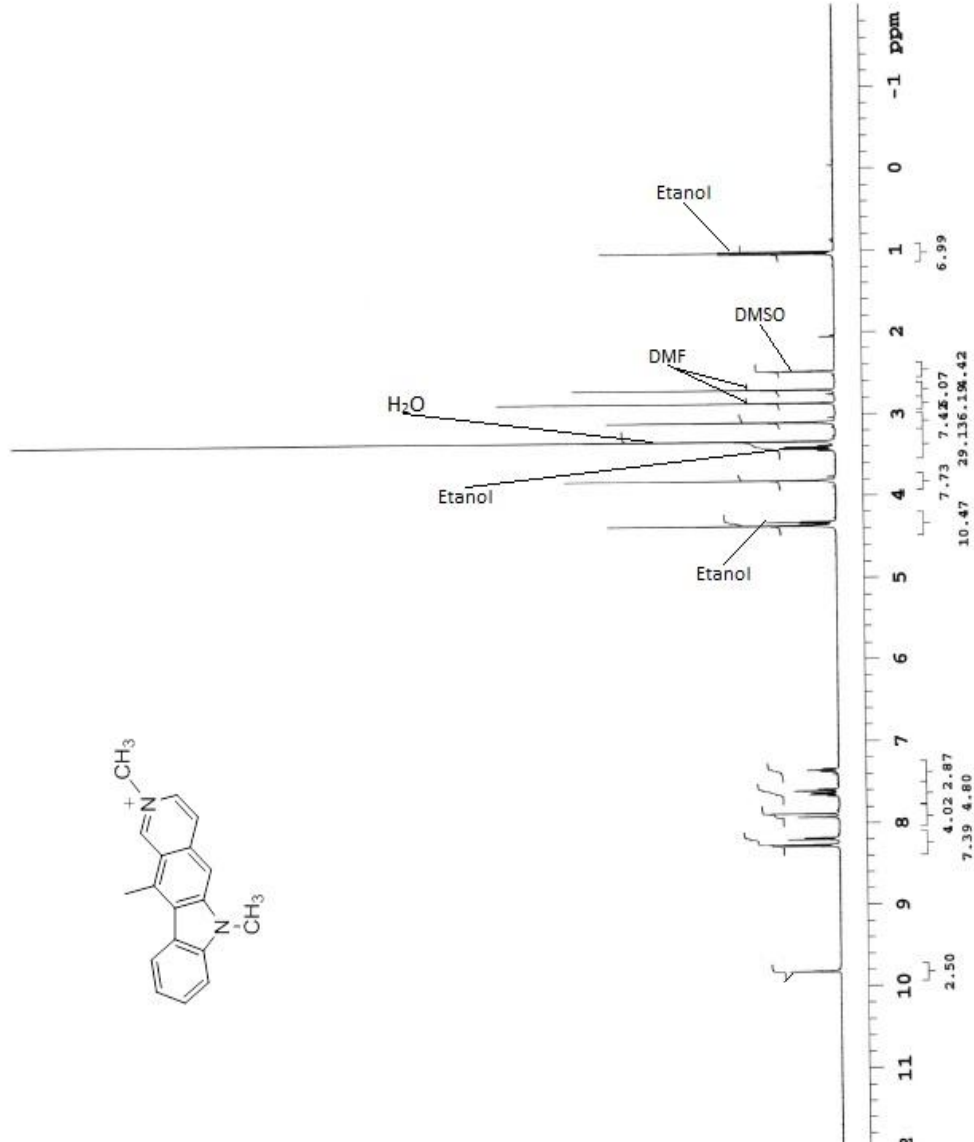


Şekil 3.16 6,11-dimetil-6H-pirido[4,3-b]karbazol (11) Bileşiğinin Kütle Spektromu

3.1.17 2-Metil N-metil 5-dimetil eliptisinyum iyodid (12) Bileşığının ¹H-NMR – Spektrumu

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,10 (s, 3H, CH₃), 3,81 (s, 3H, NCH₃), 4,37 (s, 3H, ⁺NCH₃), 7,35 (td, 1H, J= 7,6 ve 1,2 Hz, ArH), 7,60 (d, 1H, J= 7,6 Hz, ArH), 7,65 (t, 1H, J= 7,2 Hz, ArH), 7,88 (s, 1H, ArH), 8,19 (d, 1H, J= 6,4 Hz, ArH), 8,27 (d, 2H, J= 7,6 Hz, ArH), 9,82 (s, 1H, ArH), (Etanol) 1,10 (t, 3H, J=6,8 Hz, CH₃), 3,42 (qd, 2H, 6,8 Hz ve 4,8 Hz, CH₂), 4,33 (t, 1H, J=5,2 Hz, OH), (DMF) 2,70 (s, 3H, CH₃), 2,86 (s, 3H, CH₃), 7,92 (s, 1H, COH) (Şekil 3.17)

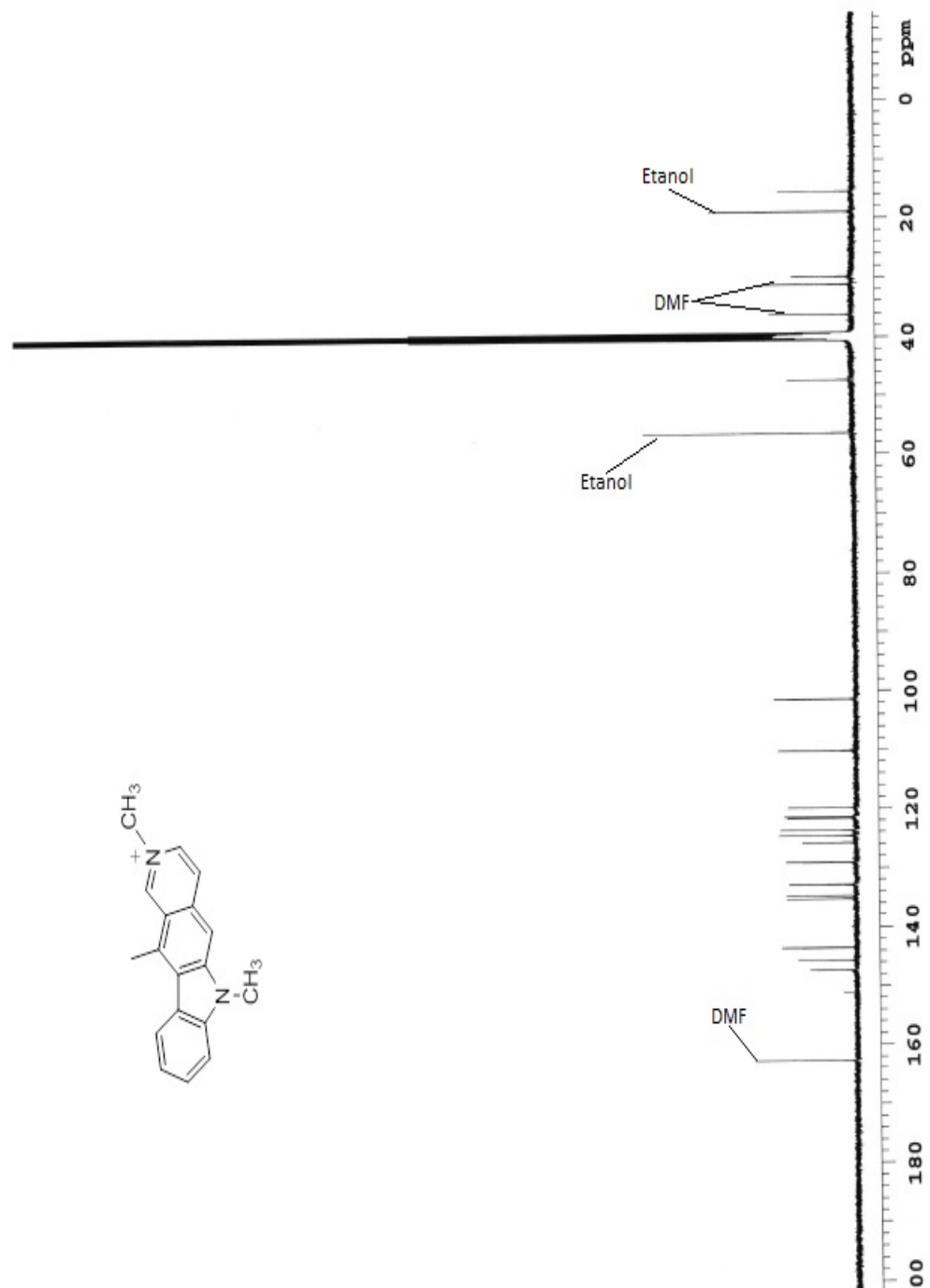
Deney DMF çözücü ortamında yapıldığı ve madde etanolden yıkandığı için spektrumda DMF ve etanol çözücülerine ait pikler de gözlenmiştir.



3.17 2-Metil N-metil 5-dimetil eliptisinyum iyodid (12) Bileşığının ¹H-NMR Spektrumu

3.1.18 2-Metil N-metil 5-demetil eliptisinyum iyodür (12) Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu

15,49; 29,87; 47,33; 101,44; 110,19; 119,89; 121,46; 121,67; 123,72; 124,61; 125,82; 129,11; 132,87; 134,73; 135,24; 143,58; 145,65; 147,31 (Şekil 3.18)



3.18 2-Metil N-metil 5-dimetil eliptisinyum iyodid (12) Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu

BÖLÜM DÖRT

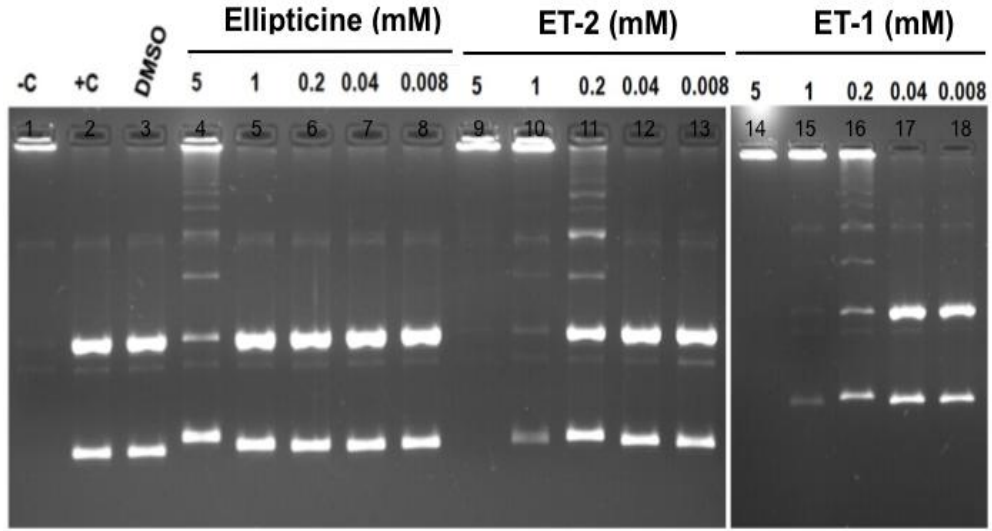
TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Bu çalışmada öncelikle etil asetoasetat bileşiğinden başlayarak literatüre göre, etil asetoasetat bileşiğinin bazik ortamda kondenzasyonu ile halkalaşması sonucu Hagemann esteri bileşiği sentezlenmiştir. Hageman esteri bileşiğinin fenil hidrazin hidroklorür ile etkileştirilmesi sonucu Fisher İndol sentezi ile dihidrokarbazol türevi elde edilmiştir (Ergün, Patir, Okay, 1998). Dihidrokarbazol türevinin %10'luk Pd/C ile aromatikleştirilmesi ve daha sonra NaOH varlığında metil iyodür ile reaksiyon sonucu N-metil karbazol ester türevi elde edildi. N-metil karbazol ester türevinin THF çözücü ortamında LiAlH_4 ile indirgenmesi sonucu (4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metanol bileşiği elde edildi ve MnO_2 ile yükseltgenmesi sonucu 4,9-dimetil-9H-karbazol-3-karbaldehit (**1**) bileşiği elde edildi (Karmakar, Kar, Ray, 1991). Daha sonra **1** numaralı bileşiğin amonyum asetat ve nitro metan ile geri soğutucu altında kaynatılması sonucu 4,9-dimetil-3-(2-nitrovinil)-9H-karbazol (**2**) numaralı bileşik elde edilmiştir. **2** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 1610 cm^{-1} 'de NO_2 gerilme titreşim bandı, $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda ise 8,13 ve 8,56 ppm'de $\text{CH}=\text{CH}$ pikleri gözlenmiştir. **2** bileşiği THF çözücü ortamında LiAlH_4 ile indirgenmesi sonucu (4,9-Dimetil-9H-karbazol-3-yl)etilamin (**3**) bileşiği elde edildi. **3** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3369 cm^{-1} 'de NH_2 gerilme titreşim bandı, $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 2,47 ppm'de ikiproonluk singlet NH_2 piki gözlenmiştir. **3** bileşiğinin trietilamin ve asetil klorür ile tepkimesi sonucu N-(2-(4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)etil)asetamit (**4**) bileşiği elde edildi. **4** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 1615 cm^{-1} 'de amit $\text{C}=\text{O}$ gerilme titreşim bandı, $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 5,80 ppm'de bir protonluk singlet NH ve 2,87 ppm'de ise üç protonluk singlet CO-CH_3 pikleri gözlenmiştir. **4** bileşiğinin toluen çözücü ortamında fosforoksiklorür ile yükseltgenmesi sonucu 1,5,10-trimetil-10H-pirido[3,4-b]karbazol (**5**) bileşiği elde edilmeye çalışılmıştır. Ancak bileşik elde edilememiştir. **1** numaralı bileşiğin amino asetaldehit dietil asetal ile tepkimesi sonucu (Z)-N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metilen)-2,2-dietoksietanamin (**7**) numaralı bileşik elde edilmiştir. **7** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 1624 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{N}$ gerilme titreşim bandı, $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 1,09 ppm'de altı protonluk triplet 2 x CH_3 ve 3,52 ppm'de ise dört protonluk quartet 2 x OCH_2 pikleri

gözlemlenmiştir. **7** bileşiğinin sodyum bor hidrür ile tepkimesi sonucu N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metil)-2,2-dietoksietanamin (**8**) numaralı bileşik elde edilmiştir. **8** bileşiğinin trietilamin ve benzen sülfonil klorür ile tepkimesi sonucu N-(2,2-dietoksietil)-N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metil) benzensülfonamit (**9**) numaralı bileşik elde edilmiştir. **9** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 1330 cm^{-1} 'de SO_2 asimetric gerilme titreşimi ve 1171 cm^{-1} 'de SO_2 simetric gerilme titreşimi bantları; ^1H -NMR spektrumunda 7,15-8,22 ppm aralığında onbir protonluk aromatik pikler gözlemlenmiştir. **9** bileşiğinin dioksan çözücü ortamında HCl varlığında yeniden düzenlenmesi sonucu N-((4,9-dimetil-9H-karbazol-3-il)metil)-N-(2-oksoetil) benzensülfonamit (**10**) bileşiği elde edilmiştir. **10** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 1721 cm^{-1} 'de aldehit $\text{C}=\text{O}$ gerilme titreşim bandı, 1340 cm^{-1} 'de SO_2 asimetric gerilme titreşim bandı ve 1166 cm^{-1} 'de SO_2 simetric gerilme titreşim bantları; ^1H -NMR spektrumunda ise 8,99 ppm'de bir protonluk triplet CHO piki gözlemlenmiştir. **10** bileşiğinin dioksan ve 6N HCl varlığında azot ortamında geri soğutucu altında kaynatılması sonucu halka kapanması reaksiyonu gerçekleşmiş ve 6,11-dimetil-6H-pirido[4,3-b]karbazol (**11**) bileşiği elde edilmiştir. Bileşiğin GS-MS spektrumu da yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır. **11** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 1600 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{N}$ gerilme titreşim bandı, ^1H -NMR spektrumunda ise 7,26-9,66 ppm aralığında sekiz protonluk ArH pikleri gözlenmiştir **11** bileşiğinin DMF varlığında CH_3I ile verdiği nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu sonucu 2-Metil N-metil 5-dimetil eliptisinyum iyodid (**12**) bileşiği elde edilmiştir. **12** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda 4,37 ppm'de üç protonluk singlet $^+\text{NCH}_3$ piki gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak etil asetoasetat bileşiğinden yola çıkarak öncelikle 6 basamakta karbazol aldehit bileşiği literatüre göre sentezlendi. Daha sonra karbazol aldehit **1** bileşiği üzerinden yapılan ardışık tepkimeler sonucunda 4-5 basamakta Elliptisin türevi **11** bileşiği elde edildi. **11** bileşiğinin de CH_3I ile etkileştirilmesi sonucu tuz yapısındaki Elliptisin türevi **12** elde edildi. Ayrıca Elliptisinin türevi olan **11** ve **12** bileşiklerinin Topoizomeraz II inhibitörü özelliği uygun araştırma grupları ile ortaya konulmaya çalışılması önemlidir.

Bu bağlamda Topoisomerez II inhibitörü Elliptisin bileşiğinin türevleri olan bileşik 11 (ET-1) ve bileşik 12 (ET-2) Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Zeki Topçu ve çalışma grubu tarafından insan DNA Topoisomerez II ile karşılaştırmalı olarak çalışılmış ve dikkate değer sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 3.19).



Şekil 3.19 İnsan DNA Topoisomerez II ile yapılan örnek bir kinetoplast DNA dekatasyon analizi

Yukarıdaki şekilde, sentez planımızdaki 11 (ET-1) ve 12 (ET-2) numaralı bileşiklerin günümüzde kanser tedavisinde ilaç etken maddesi olarak kullanılan Elliptisin referans alınarak biyolojik aktifliklerinin test sonucu yer almaktadır. Bu testler sonucunda Elliptisin'in 5 mM düzeyindeki aktifliği, sentezlediğimiz 11 (ET-1) numaralı bileşiğin yaklaşık 0,2 mM düzeyindeki aktifliği ile ve 12 (ET-2) numaralı bileşiğin yaklaşık 1 mM düzeyindeki aktifliği ile denk olduğu gözlenmiştir. Böylece sentezlenen 11 ve 12 numaralı bileşiklerin biyolojik aktifliği için Elliptisinden daha iyi düzeyde oldukları söylenebilir.

KAYNAKLAR

- Aniszewski, T., (2007). *Alkaloids – secret of life* (1.Baskı). United Kingdom: Elsevier.
- Archer, S. ve Ross, B. S. (1987). Synthesis and biological properties of some 6H-pyrido[4,3-b]carbazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 30, 1204, 3-13.
- Dalton, L.K., Demerac, S., Elmes, B.C., Loder, J.W., Swan, J.M. ve Teitei, T. (1967). Synthesis of the tumour-inhibitory alkaloids, ellipticine, 9-methoxyellipticine, and related pyrido[4,3-b]carbazoles. *Australian Journal of Chemistry*, 20(12), 2715–2727.
- Differding, E. ve Ghosez, L. (1985). Intramolecular Diels-Alder cycloadditions of vinylketenimines: a convergent route to carbazoles and pyridocarbazole alkaloids. *Tetrahedron Letters*, 26, 1647- 1650.
- Ergun, Y., Patir, S. ve Okay, G. (1998). Total synthesis of 5-demethyl ellipticine. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 35, 1445-1449.
- Ergun, Y., Patir, S. ve Okay, G. (2003). A novel synthetic approach for the synthesis of pyridocarbazole alkaloids. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 40, 1005-1009.
- Ergun, Y., Patir, S., ve Okay, G. (2004). A novel synthesis towards ellipticine and its derivatives, synthesis a new precursor compound. *Synthetic Communication*, 34.3, 435-442.
- Goodwin, S., Smith, A. F. ve Horning, E. C. (1959). Alkaloids of *Ochrasia elliptica* Labill. *Journal of American Chemical Society*, 81, 1903-1908.
- Gouyette, A., Reynaud, R., Sadet, J., Baillarge, M., Gansser, C., Cros, S. ve diğer. (1980). A synthesis, DNA intercalation and antitumor activity of 9-hidroxy-11-

- demethylellyptisine and some derivatives. *European. Journal of Medicinal Chemistry*, 15, 503-510,
- Gülle, S. (2007). *Antitümör aktiğiğe sahip elliptisin türevlerinin sentezi ve spektroskopik çalışmaları*. Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.
- Henry, T. (1949). *The plant alkaloids* (4. Baskı). Philadelphia: Blakiston Co.
- Hesse, M. (2002). *Alkaloids. Nature's curse or blessing*. Wiley-VCH. ISBN 978-3-906390-24-6, 316.
- Hirata, K., Ito, C., Furukawa, H., Itoigawa, M., Cosentino, L. M. ve Lee, K. H. (1999). Substituted 7H-pyrido[4,3-c]carbazoles with potent anti-HIV activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 9, 119-122.
- Innocenti, F., Undevia, S.D., Iyer, L., Chen, P.X., Das, S. ve Kocherginsky, M. (2004). Genetic Variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 Gene Predict the Risk of Severe Neutropenia of Irinotecan. *Journal of Clinical Oncology*, 22 (8), 1382-88.
- Kulka, M. ve Manske, R. H. F. (1950). Synthesis of some pyridocarbazoles. *Canadian Journal of Chemistry*, 30, 711-719.
- Kuo, Y. C., Kuo, P. L., Hsu, Y. L., Cho, C. Y. ve Lin, C. C. (2006). Ellipticine induces apoptosis through p53-dependent pathway in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Life Sciences*, 78, 2550-2557.
- May, C., ve Moody, C.J. (1984). A concise synthesis of the antitumour alkaloid ellipticine. *Journal of Chemical Society Communication*, 926-927.

- Miller, R.B., ve Stowell, J.G. (1985). Total synthesis of ellipticine and 9-methoxyellipticine via benzotriazole intermediates. *Journal of Organic Chemistry*, 48, 886-891.
- Miller, C. M. ve McCarthy, F. O. (2012). Isolation, biological activity and synthesis of the natural product ellipticine and related pyridocarbazoles. *RSC Advances*, 2, 8883-8918.
- Nirmala, M. J., Samundeeswari, A. ve Sankar, P. D. (2011). Natural plant resources in anti-cancer therapy-A review. *Research in Plant Biology*, 1(3), 01-14.
- Pelletier, S. W. (1980). *Alkaloids, chemical and biological perspective (1. Baskı)*. New York: John Wiley & Sons.
- Poljakova, J., Eckschlager, T., Hrabeta, J., Hrebackova, J., Smutny, S., Frei, E. ve diğeri. (2009). The mechanism of cytotoxicity and DNA adduct formation by the anticancer drug ellipticine in human neuroblastoma cells. *Biochemical Pharmacology*, 77, 1466–1479.
- Saturnino, C., Buonerba, M., Boatto, G., Pascale, M., Moltedo, O., Napoli, L. D. ve diğeri. (2003). Synthesis and Preliminary Biological Evaluation of a New Pyridocarbazole Derivative Covalently Linked to a Thymidine Nucleoside as a Potential Targeted Antitumoral Agent. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 51(8), 971-974.
- Sneader, W. (1990). *Chronology of drug introductions in comprehensive medicinal chemical compounds*, (1. Baskı). Oxford: Pergaman Press.
- Suffness, M. ve Cordell, G.A. (1985). *The alkaloids (25. Baskı)*. New York: Academic Press.

Trecourt, F., Mongin, F., Mallet, M. ve Queguiner, G. (1995). Synthesis of 7H-Pyrido[2-3-c] carbazoles from 5-Bromo-8-methoxyquinolines via Coupling and Azide Cyclization Reactions. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 32, 1261-1266.

Woodward, R. B., Iacobucci, G. A., ve Hochstein, F. A. (1959). The synthesis of ellipticine. *Journal of American Chemical Society*, 81, 4434-4435.