

84133

**TETRASİKLIK STRYCHNOS ALKALOİTLERİNİN
SENTEZİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**

**STUDIES ON THE SYNTHESIS OF
TETRACYCLIC STRYCHNOS ALKALOIDS**

Mustafa Yavuz ERGÜN

Hacettepe Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Kimya Anabilim Dalı İçin Öngördüğü
DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

1999

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

84133

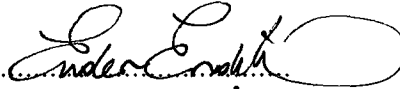
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

Bu çalışma jürimiz tarafından **KİMYA ANABİLİM DALI'nda DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan


:
Prof.Dr.Süleyman YILDIRIR

Üye


:
Prof.Dr.Ender ERDİK

Üye


:
Prof.Dr.Basri ATASOY

Üye (Danışman)


:
Prof.Dr. Gürol OKAY

Üye


:
Doç.Dr.Süleyman PATIR

ONAY

Bu tez/...../1999 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

...../...../1999

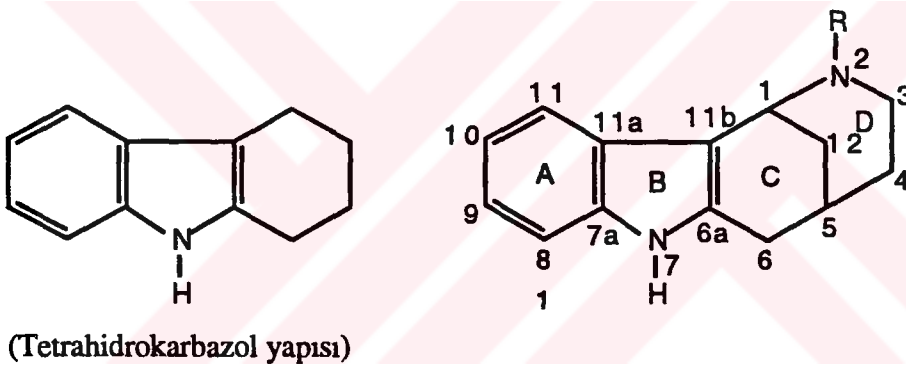

Prof.Dr. Seyfi KULAKSIZ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ



Sevgili eşime ve biricik kızıma

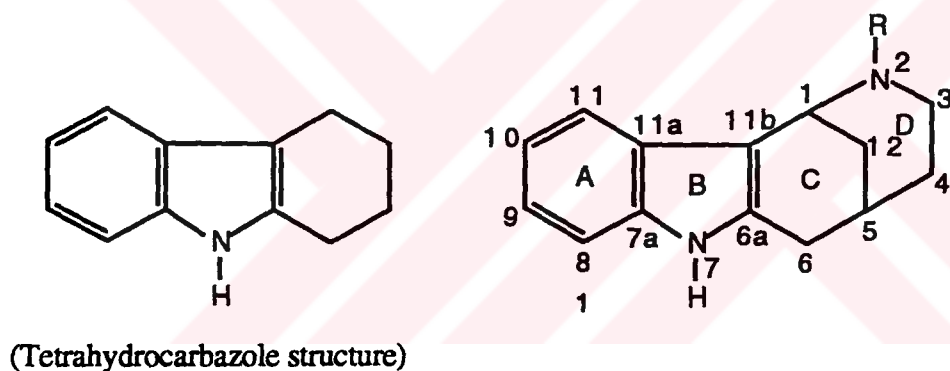
ÖZET

Hekzahidro-1,5-metanoazokino [4,3-b] indol (1) yapısı tetrasiklik yapıdaki strychnos alkaloidleri (Uleine (18) ve Dasycarpidone (19)) ve pentasiklik yapıdaki strychnos alkaloidlerinin (Tubifolin (20) ve Tubifolidin (21)) temelini oluşturmaktadır. Çalışmamız hekzahidro-1,5-metanoazokino [4,3-b] indol (1) yapı sisteminin sentezi üzerine çalışmaları içermektedir (Şema 1, 2, 3, 4, 5). Bu çalışmalarda çeşitli sikloheksanon türevlerinden yola çıkarak trisiklik yapıdaki tetrahidrokarbazol türevleri sentezlendi ve bu türevlerden bir dizi ardışık reaksiyonlar sonucunda D halkasının oluşturulmasıyla tetrasiklik yapı sentezlenmeye çalışıldı. Tetrasiklik yapının oluşturulması son basamakta C₄-C₅ ve C₁-N₂ bağ oluşumu reaksiyonlarıyla düşünüldü (Şema 1-5). Yapılan çalışmalarda bir çok yeni bileşiğin sentezi gerçekleştirildiği gibi şema 4 de verilen sentez planı doğrultusunda tetrasiklik yapının (22) sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirildi.



ABSTRACT

Hexahydro-1,5-methanoazocino [4,3-b] indole (1) skeleton which is in tetracyclic structure is the core structure for the tetracyclic strychnos type alkaloids such as Uleine (18), Dasycarpidone (19) and pentacyclic strychnos type alkaloids such as Tubifolin (20), Tubifolidine (21). The synthesis of hexahydro-1,5-methanoazocino [4,3-b] indole (1) was experimented in the study (Scheme 1, 2, 3, 4, 5). Firsts tetrahydrocarbazole derivatives which are in tricyclic structure were synthesized and were attempted to synthesize tetracyclic structure from these derivatives by sequence of reactions. It was thought that the formation of tetracyclic structure could be possible by forming C₄-C₅ and C₁-N₂ bondformation in the last step of the synthetic plans given in schemes 1-5. It was pleasure for us to say that we have accomplished the full synthesis of tetracyclic structure (22) in scheme 4.



TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde bana maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen Sayın hocalarım Prof. Dr. Gürol Okay ve Doç. Dr. Süleyman Patır'a bilimsel destekleri ve katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bana her konuda yardımcı olan başta Arş. Gör. Neslihan Bayraktar olmak üzere tüm arkadaşlarıma ve tüm Kimya Bölümü çalışanlarına teşekkür ederim.

Doktora çalışmam sırasında bana manevi desteğini esirgemeyen ve her zaman destek olan sevgili eşim Sezer Ergün'e ve varlığıyla beni destekleyen biricik kızım Sezen Ergün'e teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
 1. GİRİŞ.....	 1
 2. ALKALOİTLER İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER.....	 3
2.1. Alkaloidlerin Tarihçesi.....	3
2.2. Alkaloidlerin Sınıflandırılması.....	4
2.2.1. İndol Tipi Alkaloidler.....	4
2.3. Strychnos Alkaloidlerine Genel Bakış.....	5
2.3.1. Strychnos Alkaloidlerinin Biyosentezleri ve Biyogenetik Numaralandırılmaları.....	5
2.3.1.1. Uleine'in Stemmadeinine'den Biyosentezi.....	5
2.3.2. Tetrasiklik Yapıyla İlgili Sentetik Çalışmalar.....	6
2.3.2.1. C ₆ -C _{6a} Bağı Oluşumu.....	7
2.3.2.2. C ₁ -C _{11b} Bağı Oluşumu.....	8
2.3.2.3. C _{6a} -N ₇ ve C _{11a} -C _{11b} Bağı Oluşumu.....	9
2.3.2.4. C _{6a} -N ₇ Bağı Oluşumu.....	9
2.3.2.5. C ₃ -N ₂ Bağı Oluşumu.....	10
2.3.2.6. C ₁ -N ₂ Bağı Oluşumu.....	11
2.3.2.7. C ₄ -C ₅ Bağı Oluşumu.....	11
 3. DENEL ÇALIŞMA.....	 13
3.1. Çalışma Düzenegi.....	13
3.2. Spektral Ölçümler ve Kromatografik Ölçümler.....	20
3.3. Reaksiyonlar.....	20
3.3.1. 3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol (25).....	20
3.3.2. 3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-1-on (26).....	21

İÇİNDEKİLER DİZİNİ (Devam ediyor)

Sayfa

3.3.3. 3-Etil-2,3,4,9-tetrahidrosipiro [1H-karbazol-1,2'-(1,3) ditiyolan] (27).....	21
3.3.4. 3-Etil-2,3,4,9-tetrahidrosipiro[1H-karbazol-1,2'-(1,3)ditiyolan]-4-on (28).....	22
3.3.5. 2-Bromo-4-etil-sikloheksanon-etilen ketal (35).....	23
3.3.6. 4-Etil-2-sikloheksanon-etilen ketal (36).....	23
3.3.7. 4-Etil-2-sikloheksanon (37).....	24
3.3.8. Dietil-4-Etil-sikloheksanon-3-malonat (38).....	25
3.3.9. (3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-malonik asit dietilester (39).....	25
3.3.10. (3-Etil-1,2,3,4 tetrahidrokarbazol-2-il)-asetik asit (40).....	26
3.3.11. (3-etil-1,2,3,4 tetrahidro-karbazol-2-il)-N-metilasetamit (41).....	27
3.3.12. 3-Etil-2-etoksilil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-1-on (47).....	28
3.3.13. Etil 2-siyano bütirat (51).....	28
3.3.14. Etil-2-siyano-2-(3-okso sikloheksil)-bütanoat (52).....	29
3.3.15. Etil-2-siyano-2-(1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-bütanoat (53).....	30
3.3.16. 2-(1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-bütüronitril (54).....	30
3.3.17. 2-(1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-bütilamin (55).....	31
3.3.18. N-trifloroasetil-2-(1,2,3,4--tetrahidrokarbazol-2-il)-bütilamin (56a).....	32
3.3.19. N-ter-Bütoksikarbonil-2-(1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-bütilamin (56b).....	33
3.3.20. N-Asetil-2-(1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-bütilamin (56c).....	33
3.3.21. N-Benzoil-2-(1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-bütilamin (56d).....	34
3.3.22. N-Benzoil-2-(1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-4-on-2-il)-bütilamin (57).....	35
3.3.23. N-Benzoil-2-(1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-9-benzensülfonil-4-on-2-il)-bütilamin (58).....	36
3.3.24. 2-Benzoil-7-benzensülfonil-4-etil-hekzahidro-1,5-metanoazokino [4,3-b] indol (22).....	37
3.3.25. 2-(1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-4-on-2-il)-bütüronitril (60).....	38

İÇİNDEKİLER DİZİNİ (Devam ediyor)**Sayfa**

4.	DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMALAR.....	39
4.1.	DeneySEL Bulgular (Sentezlenen Bileşiklerin IR, NMR, UV ve Kütle Spektrumları).....	39-111
4.2.	Tartışmalar ve Yorum.....	112
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	116
6.	KAYNAKLAR.....	117



SİMGELER VE KISALTMALAR

UV	Ultraviyole
¹ H NMR	Proton nükleer magnetik rezonans
GC-MS	Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi
LC-MS	Sıvı kromatografisi- kütle spektrometresi
IR	Infrared
en	Erime noktası
kn	Kaynama noktası
MK	Molekül kütlesi
R _f	Hız faktörü
THF	Tetrahidrofuran
TBAHS	Tetrabütil amonyum hidrojen sülfat
DDQ	2,3-dikloro-5,6-disiyano-p-benzokinon
DMSO	Dimetil sülfoksit
atm.	Atmosfer
nm	Nanometre
ppm	Milyonda bir kısım
t	Tekli
i	İkili
ü	Üçlü
ç	Çoklu
tg	Tekli geniş

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 4.1.1.	Bileşik 25 in IR spektrumu.....	39
Şekil 4.1.2.	Bileşik 25 in Kütle spektrumu.....	40
Şekil 4.1.3.	Bileşik 25 in ^1H -NMR spektrumu.....	41
Şekil 4.1.4.	Bileşik 26 nın IR spektrumu.....	42
Şekil 4.1.5.	Bileşik 26 nın Kütle spektrumu.....	43
Şekil 4.1.6.	Bileşik 26 nın ^1H -NMR spektrumu.....	44
Şekil 4.1.7.	Bileşik 27 nin IR spektrumu.....	45
Şekil 4.1.8.	Bileşik 27 nin Kütle spektrumu.....	46
Şekil 4.1.9.	Bileşik 27 nin ^1H -NMR spektrumu.....	47
Şekil 4.1.10.	Bileşik 28 in IR spektrumu.....	48
Şekil 4.1.11.	Bileşik 28 in Kütle spektrumu.....	49
Şekil 4.1.12.	Bileşik 28 in ^1H -NMR spektrumu.....	50
Şekil 4.1.13.	Bileşik 35 in IR spektrumu.....	51
Şekil 4.1.14.	Bileşik 35 in Kütle spektrumu.....	52
Şekil 4.1.15.	Bileşik 35 in ^1H -NMR spektrumu.....	53
Şekil 4.1.16.	Bileşik 36 nın IR spektrumu.....	54
Şekil 4.1.17.	Bileşik 36 nın Kütle spektrumu.....	55
Şekil 4.1.18.	Bileşik 36 nın ^1H -NMR spektrumu.....	56
Şekil 4.1.19.	Bileşik 37 nin IR spektrumu.....	57
Şekil 4.1.20.	Bileşik 37 nin Kütle spektrumu.....	58
Şekil 4.1.21.	Bileşik 38 in IR spektrumu.....	59
Şekil 4.1.22.	Bileşik 38 in Kütle spektrumu.....	60
Şekil 4.1.23.	Bileşik 38 in ^1H -NMR spektrumu.....	61
Şekil 4.1.24.	Bileşik 39 un IR spektrumu.....	62
Şekil 4.1.25.	Bileşik 39 un ^1H -NMR spektrumu.....	63
Şekil 4.1.26.	Bileşik 40 ın IR spektrumu.....	64
Şekil 4.1.27.	Bileşik 41 in IR spektrumu.....	65
Şekil 4.1.28.	Bileşik 41 in ^1H -NMR spektrumu.....	66
Şekil 4.1.29.	Bileşik 47 nin IR spektrumu.....	67
Şekil 4.1.30.	Bileşik 47 nin ^1H -NMR spektrumu.....	68

ŞEKİLLER DİZİNİ (Devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
Şekil 4.1.31. Bileşik 51 in IR spektrumu.....	69
Şekil 4.1.32. Bileşik 51 in Kütle spektrumu.....	70
Şekil 4.1.33. Bileşik 51 in ^1H -NMR spektrumu.....	71
Şekil 4.1.34. Bileşik 52 nin IR spektrumu.....	72
Şekil 4.1.35. Bileşik 52 nin Kütle spektrumu.....	73
Şekil 4.1.36. Bileşik 52 nin ^1H -NMR spektrumu.....	74
Şekil 4.1.37. Bileşik 53 ün IR spektrumu.....	75
Şekil 4.1.38. Bileşik 53 ün Kütle spektrumu.....	76
Şekil 4.1.39. Bileşik 53 ün ^1H -NMR spektrumu.....	77
Şekil 4.1.40. Bileşik 54 ün IR spektrumu.....	78
Şekil 4.1.41. Bileşik 54 ün Kütle spektrumu.....	79
Şekil 4.1.42. Bileşik 54 ün ^1H -NMR spektrumu.....	80
Şekil 4.1.43. Bileşik 55 in IR spektrumu.....	81
Şekil 4.1.44. Bileşik 55 in Kütle spektrumu.....	82
Şekil 4.1.45. Bileşik 55 in ^1H -NMR spektrumu.....	83
Şekil 4.1.46. Bileşik 55 in ^1H -NMR (D_2O) spektrumu.....	84
Şekil 4.1.47. Bileşik 56a nın IR spektrumu.....	85
Şekil 4.1.48. Bileşik 56a nın Kütle spektrumu.....	86
Şekil 4.1.49. Bileşik 56a nın ^1H -NMR spektrumu.....	87
Şekil 4.1.50. Bileşik 56b nin IR spektrumu.....	88
Şekil 4.1.51. Bileşik 56b nin Kütle spektrumu.....	89
Şekil 4.1.52. Bileşik 56b nin ^1H -NMR spektrumu.....	90
Şekil 4.1.53. Bileşik 56c nin IR spektrumu.....	91
Şekil 4.1.54. Bileşik 56c nin Kütle spektrumu.....	92
Şekil 4.1.55. Bileşik 56c nin ^1H -NMR spektrumu.....	93
Şekil 4.1.56. Bileşik 56d nin IR spektrumu.....	94
Şekil 4.1.57. Bileşik 56d nin Kütle spektrumu.....	95
Şekil 4.1.58. Bileşik 56d nin ^1H -NMR spektrumu.....	96
Şekil 4.1.59. Bileşik 56d nin UV spektrumu.....	97
Şekil 4.1.60. Bileşik 57 nin IR spektrumu.....	98
Şekil 4.1.61. Bileşik 57 nin Kütle spektrumu.....	99
Şekil 4.1.62. Bileşik 57 nin ^1H -NMR spektrumu.....	100
Şekil 4.1.63. Bileşik 57 nin UV spektrumu.....	101
Şekil 4.1.64. Bileşik 58 in IR spektrumu.....	102

ŞEKİLLER DİZİNİ (Devam ediyor)**Sayfa**

Şekil 4.1.65. Bileşik 58 in Kütle spektrumu.....	103
Şekil 4.1.66. Bileşik 58 in ^1H -NMR spektrumu.....	104
Şekil 4.1.67. Bileşik 22 nin IR spektrumu.....	105
Şekil 4.1.68. Bileşik 22 nin Kütle spektrumu.....	106
Şekil 4.1.69. Bileşik 22 nin ^1H -NMR spektrumu.....	107
Şekil 4.1.70. Bileşik 22 nin UV spektrumu.....	108
Şekil 4.1.71. Bileşik 60 ın IR spektrumu.....	109
Şekil 4.1.72. Bileşik 60 ın Kütle spektrumu.....	110
Şekil 4.1.73. Bileşik 60 ın ^1H -NMR spektrumu.....	111



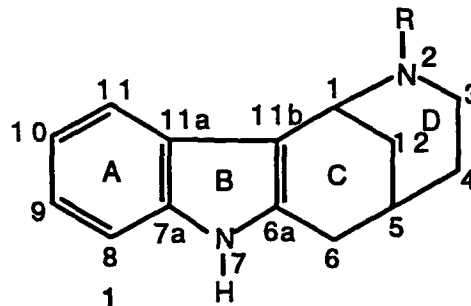
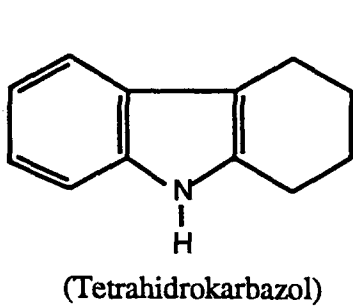
1. GİRİŞ

Alkaloitler önemli farmakolojik özellikleri olan, insanlar ve hayvanlar üzerinde çok kuvvetli fizyolojik etkileri olan doğal organik ürünlerdir. Bugüne kadar beşbinin üzerinde alkaloit izole edilerek karakterizasyonu yapılmıştır (Brossi et al., 1990).

Alkaloitlerin önemli bir bölümünü oluşturan indol alkaloitleri ise farmakolojik özelliklerinin yanısıra kimyasal yapıları ile de araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Bu grup alkaloitler içerisinde yer alan strychnos türü alkaloitler sinir sistemi üzerine olan etkilerinden dolayı bir çok araştırmacının ilgisini çekmektedir (Woodward et al., 1954; Mason et al., 1969; Joule et al., 1969; Dolby et al., 1970; Buchi et al., 1971; Kametani et al., 1971; Snieckus et al., 1975; Natsume et al., 1980; Bosch et al., 1982, 1984, 1985, 1987, 1988, 1989, 1990, 1992; Overman et al., 1985; Blechert et al., 1985; Vercauteren et al., 1987; Kraus et al., 1990; Teuber et al., 1992; Magnus et al., 1992; Patır et al., 1993, 1995, 1996; Fritz et al., 1993).

Tetrasiklik yapıya sahip strychnos alkaloitleri ile pentasiklik ve daha çok halkalı yapıdaki strychnos alkaloitlerinin sentezini gerçekleştirebilmek için tetrasiklik yapıdaki heksahidro-1,5-metanoazokino [4,3-b] indol (1) yapı iskeletinin sentezi oldukça önemlidir. Bir çok çalışma grubu tarafından heksahidro-1,5-metanoazokino [4,3-b] indol (1) yapı iskeletinin sentezi için stratejiler geliştirilmiştir.

Bugüne kadar yapılan sentetik çalışmalar, tetrasiklik yapı iskeletinin oluşturulması için son basamakta; C₆-C_{6a} arasında (Dolby et al., 1968, 1970; Kametani et al., 1971; Buchi et al., 1971; Bosch et al., 1982, 1985, 1988, 1989), C₁-C_{11b} arasında (Joule et al., 1969; Bosch et al., 1987, 1988, 1989), C_{11a}-C_{11b} ve C_{6a}-N₇ arasında (Teuber et al., 1992), C_{6a}-N₇ arasında (Bosch et al., 1988), C₃-N₂ arasında (Fritz et al., 1993), C₁-N₂ arasında (Magnus et al., 1992) ve C₄-C₅ arasında (Patır et al., 1995, 1996) bağ oluşumlarını kapsamaktadır.

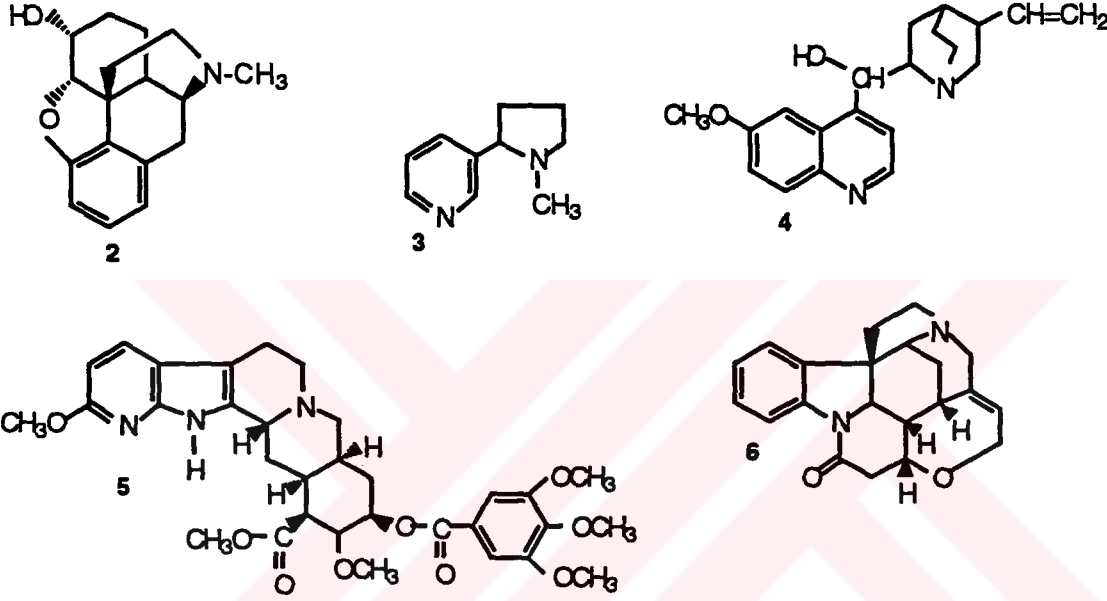


Bu çalışmada ise çeşitli sikloheksanon türevlerinden yola çıkarak trisiklik yapıdaki tetrahidrokarbazol türevlerinin sentezi ve bir dizi ardışık reaksiyonu sonucu tetrasiklik yapıdaki hekzahidro-1,5-metanoazokino [4,3-b] indol (1) yapı iskeletinin oluşturulması amaçlandı. Tetrasiklik yapının oluşturulması için sentez stratejilerinin son basamağında C4-C5 veya C1-N₂ arasındaki bağlarının oluşturulması planlandı.



2. ALKALOİTLER İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Alkaloitler heterosiklik yapı içerisinde azot atomu içeren önemli farmakolojik özelliklere sahip olan, çoğunlukla bitki kökenli doğal organik ürünlerdir (Pelletier, 1970). Alkaloitlerin çoğu toksik olmasına rağmen, insanlar ve hayvanlar üzerindeki fizyolojik etkilerinden dolayı tıpta önemleri oldukça fazladır. Birçok ilacın bileşiminde doğal alkaloitin kendisi ya da türevleri bulunmaktadır. İyi bilinen alkaloitlerden bazıları ve doğal kaynakları şunlardır; morfin-haşhaş (2), nikotin-tütün (3), kinin-kınakına (4), reserpine-rauwolfia (5), strychnine-strychnos (6).



2.1. Alkaloitlerin Tarihçesi

Alkaloit kimyası F.W.Sertürner'in 1805 yılında morfini izole etmesiyle başlar (Pelletier, 1970). Sertürner morfinin çeşitli tuzlarını hazırlayarak, haşhaşın neden olduğu fizyolojik etkinin bu maddeden kaynaklandığını kanıtlamıştır. Gomes ise 1810 yılında kınakına ağacının kabuklarından elde ettiği maddeye cinchonino adını vermiştir. P.J.Pelletier ve J.B.Caventou 1820 yılında yaptıkları çalışmalar sonucunda Gomes'ın cinchonino adını verdiği ekstraktan kinin ve cinchonine adını verdikleri iki yeni alkaloit izole etmişlerdir. Bu araştırmacılar ayrıca 1818 yılında strychnos nux vomica bitkisinin tohum ve kabuklarından strychnine alkaloitini izole etmişlerdir (Woodward, 1954). Bugüne kadar beşbinin üzerinde alkaloit izole edilerek karakterizasyonu yapılmıştır (Brossi et al., 1990).

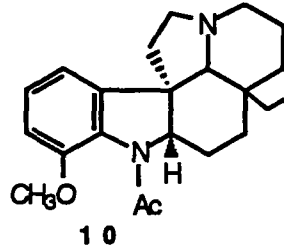
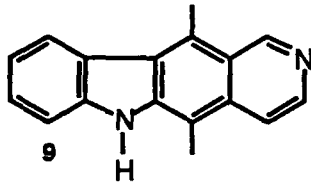
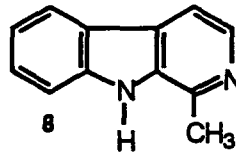
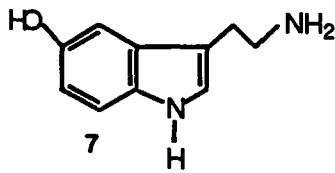
2.2. Alkaloitlerin Sınıflandırılması

Alkaloitlerin sınıflandırılmasında kullanılan yöntemler, onların biyolojik dağılımları, fizyolojik etkinlikleri ya da kimyasal yapılarına dayanmaktadır (Pelletier, 1970). Biyolojik dağılımlarına göre sınıflandırmada, alkaloitlerin doğada bulundukları bitkiler gözönünde bulundurulur. Fizyolojik etkinliklerine göre sınıflandırılmada ise insan ve hayvanlar üzerindeki etkileri dikkate alınır. Kimyasal sınıflandırmada da içerdikleri temel halkalı yapı birimleri gözönünde bulundurulur.

Kimyasal sınıflandırma gruplarına piridin-pirolidin tipi alkaloitler [nikotin (3)], kinolin tipi alkaloitler [kinin (4)], indol tipi alkaloitler [reserpine (5) ve strychnine (6)] örnek olarak verilebilir.

2.2.1. İndol Tipi Alkaloitler

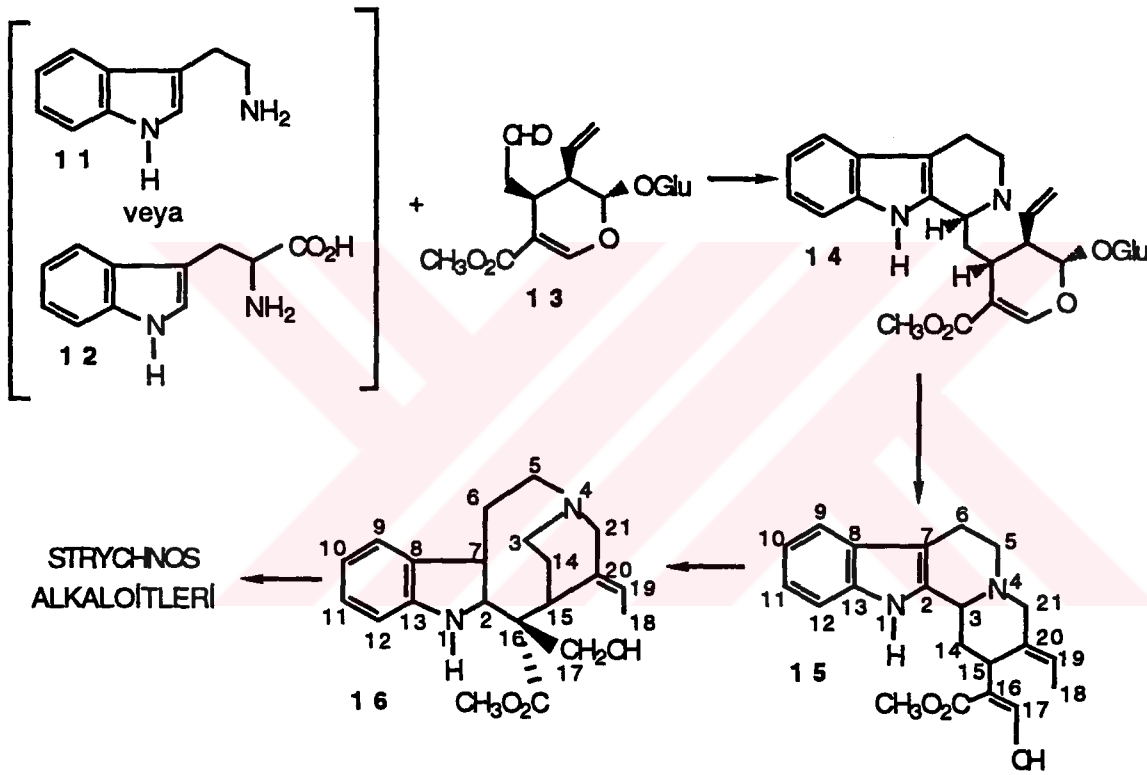
İndol alkaloitleri kimyasal yapıları ve farmakolojik etkileriyle dikkati çeken önemli bir alkaloit grubudur. Rauwolfia, Aspidosperma, Strychnos ve Vinca bitki türlerinde değişik şekillerde indol alkaloitlerine sıkça rastlanmıştır. Strychnos türü indol alkaloitleri, Loganiaceae bitki familyasından strychnos türlerinden izole edilen alkaloit grubudur. Strychnos türleri Güney Amerika, Afrika ve Güney Asya'da yayılım gösteren tırmanıcı çalılar ve küçük ağaçcıklardır. İndol alkaloitleri, indol çekirdeğinin dışındaki yapıların farklılık göstermesinden dolayı çeşitli gruplara ayrılırlar. Örneğin, rauwolfia türü indol alkaloitleri-reserpine (5), strychnos türü indol alkaloitleri-strychnine (6), indolil aminler-seretonin (7), harman tipi indol alkaloitleri-harman (8), ellipticine tipi indol alkaloitleri-ellipticine (9), aspidosperma türü indol alkaloitleri-aspidospermine (10).



2.3. Strychnos Alkaloitlerine Genel Bakış

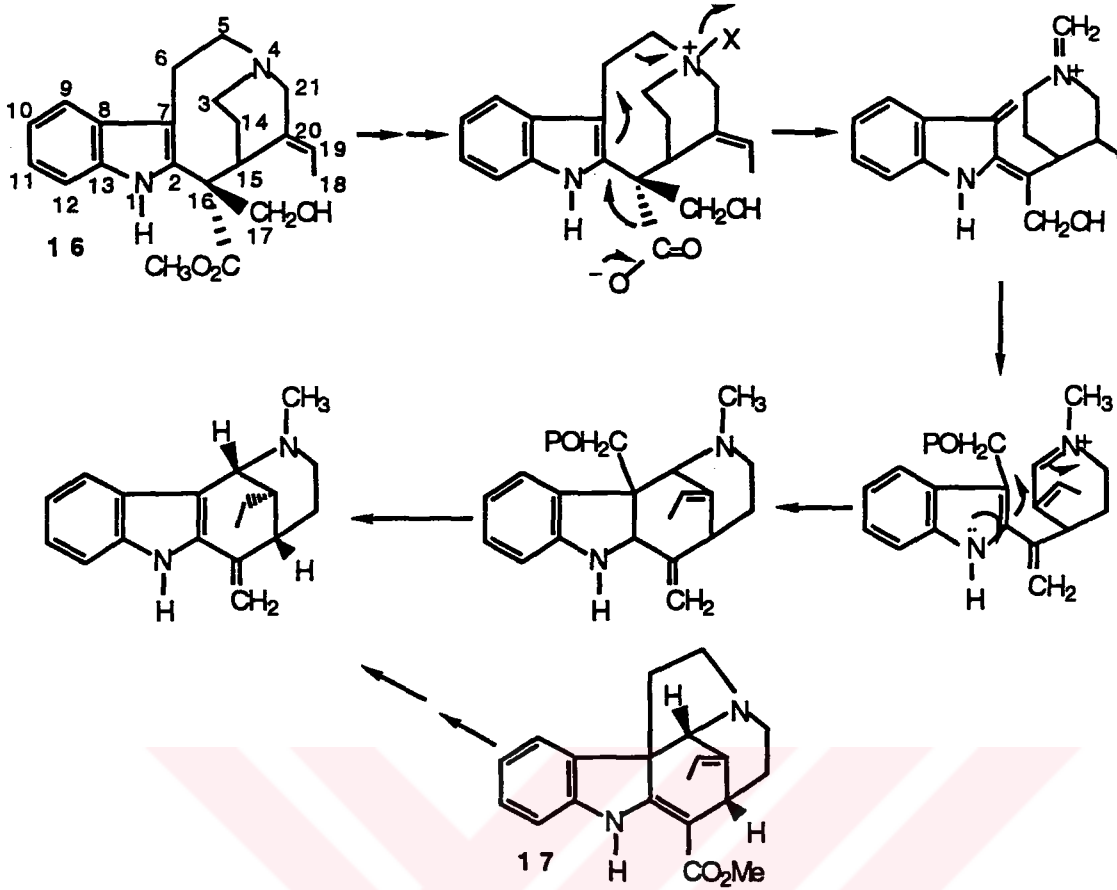
2.3.1. Strychnos Alkaloitlerinin Biyosentezleri ve Biyogenetik Numaralandırılmaları

Biyosentetik olarak strychnos alkaloitleri bir indol amin olan tryptamine (11) veya bir aminoasit olan tryptophan (12) ile secologanin den (13) türemişlerdir [Rahman et al., 1983; Bosch et al., 1988 ve 1990]. Bu bileşiklerden sırasıyla stryctosidine (14), geissoschizine (15) ve stemmadenine (16) bileşikleri oluşmuştur. Stemmadenine'in değişik yapılanması sonucu farklı yapıda strychnos alkaloitleri meydana gelmiştir.



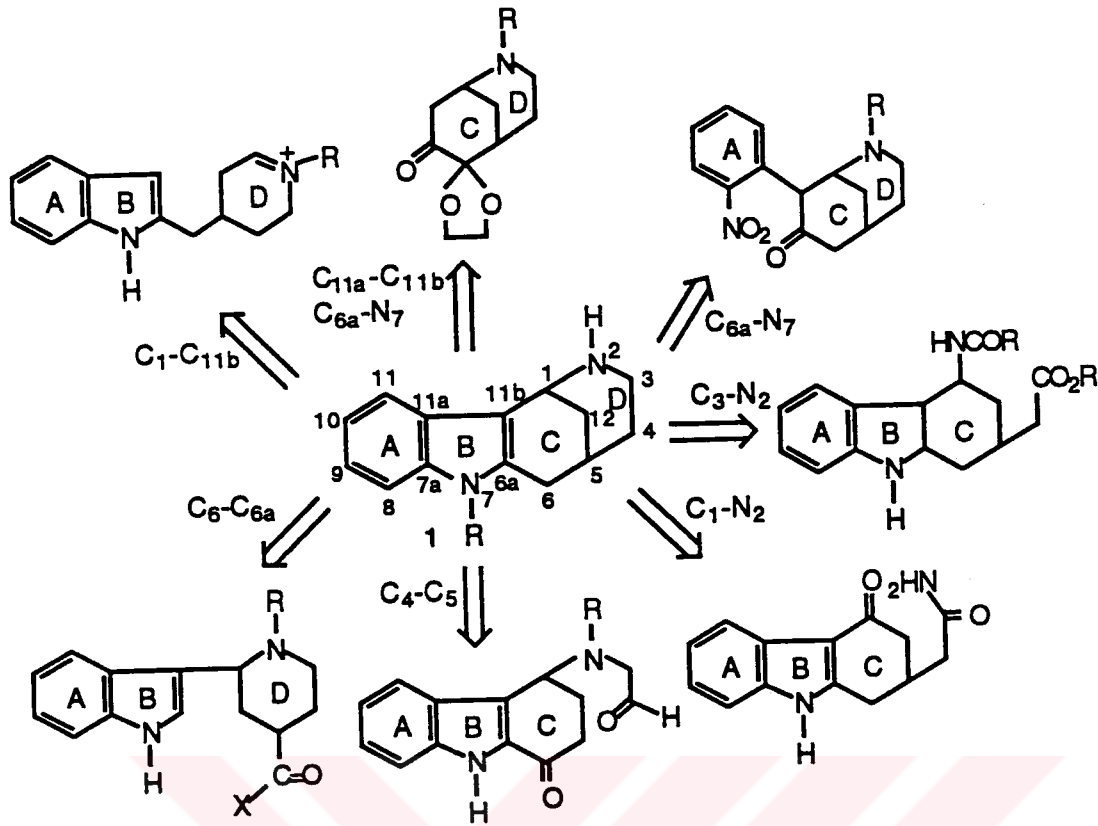
2.3.1.1. Uleine'in Stemmadenine'den Biyosentezi

Uleine (18) tetrasiklik yapıda bir strychnos alkaloitidir. Stemmadenine-N₄-oksitteki C₅-C₆ bağının C₁₆ daki karboksilat anyonunun dekarboksilasyonunu takiben parçalanmasıyla biyosentetik olarak oluşmuştur. Ayrıca condylocarpine'deki (17) tryptamine köprüsünün yükseltgen olarak uzaklaştırılması sonucu yine ulein oluşmaktadır (Rahman et.al., 1983).



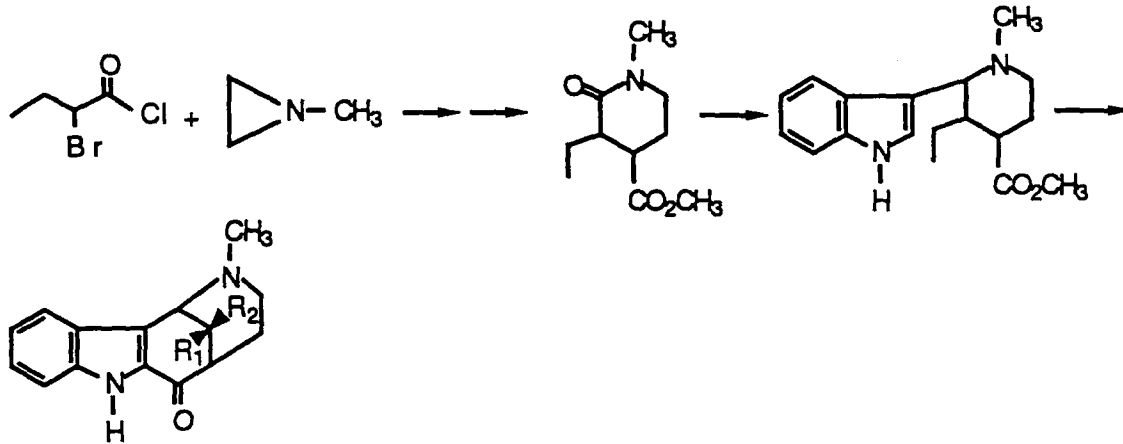
2.3.2. Tetrasiklik Yapıyla İlgili Sentetik Çalışmalar

Tetrasiklik strychnos alkaloitleri (dasycarpidone ve uleine) ile pentasiklik ve daha çok halkalı strychnos alkaloitlerin sentezi için, tetrasiklik yapıdaki hekzahidro-1,5-mentanoazokino [4,3-b] indol (1) yapı sistemi, sentetik çalışma yapan organik kimyacıların dikkatini çekmektedir. Bu sistemin oluşturulabilmesi için değişik sentez stratejileri geliştirilmiştir. Şimdiye kadar yedi çeşit bağ oluşumu ile tetrasiklik yapıya ulaşılmıştır.



2.3.2.1. C₆-C_{6a} Bağı Oluşumu

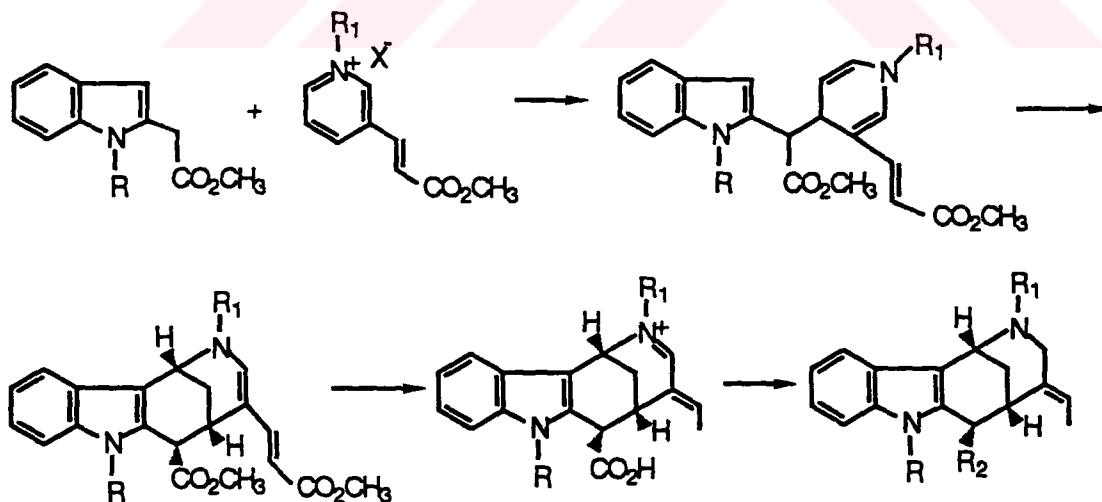
Bu sentez stratejisi Dolby ve çalışma grubu tarafından geliştirilmiştir (Dolby et al., 1968-1970). Strateji öncelikle indol yapısına 3-pozisyonunda bir sübstitüe piperidin halkası bağlanmasını ve bunu izleyen molekül içi sübstitüsyon reaksiyonuyla indolün 2-pozisyonunda ikinci bir köprünün oluşturulmasıyla (C₆-C_{6a} bağı) tetrasiklik yapının sentezini içermektedir. Bu amaç için Dolby ve çalışma grubu 2-bromo bütanoil klorür ve N-metil aziridinden başlayan bir dizi reaksiyon sonucu tetrasiklik yapıyı sentezlemişlerdir.



Ayrıca bazı çalışma grupları da bu sentez stratejisi ile çeşitli türevlerden çıkarak tetrasiklik yapıyı sentezlemişlerdir (Kamatani et al., 1971; Büchi et al., 1971; Bosch et al., 1982, 1985, 1988, 1989).

2.3.2.2. C₁-C_{11b} Bağı Oluşumu

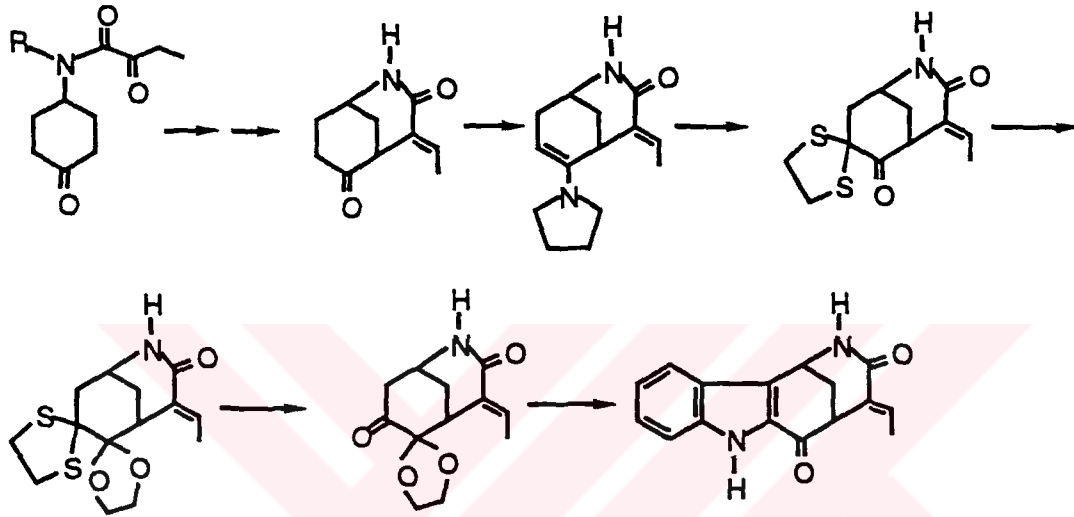
Bosch ve çalışma grubu yaptıkları bir çalışmada N-alkillenmiş piridin tuzları ile 2-sübstitüe indollerin kondenzasyon reaksiyonu ile birbirlerine bağlamışlar ve buradan C₁-C_{11b} bağı oluşumu ile tetrasiklik yapının sentezini gerçekleştirmişlerdir (Bosch et. al., 1987).



Ayrıca C₁-C_{11b} bağı oluşumu ile ilgili bir çok çalışma yapılmış ve tetrasiklik yapı değişik yollardan sentezlenmiştir (Joule et al., 1969; Bosch et al., 1988, 1989).

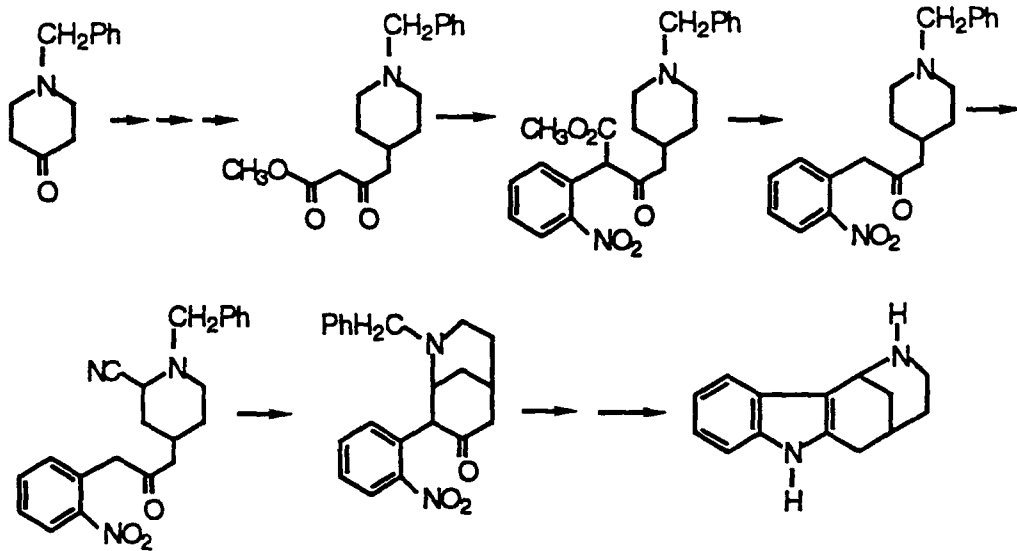
2.3.2.3. C_{6a}-N₇ ve C_{11a}-C_{11b} Bağı Oluşumu

Bu stratejide önce tetrasiklik yapıdaki C ve D halkalarının sentezi gerçekleştirilmekte ve daha sonra indolizasyon reaksiyonu ile tetrasiklik yapıya ulaşılmaktadır. Bu konuda başarıya ulaşan tek çalışma Teuber ve çalışma grubu tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmacılar önce 4-amino sübtitüe sikloheksanon türevlerinden morfan iskeletini sentezlemişler, sonra Fischer indol reaksiyonu ile C_{6a}-N₇ ve C_{11a}-C_{11b} bağları oluşturularak tetrasiklik yapıya ulaşmışlardır (Teuber et.al., 1992).



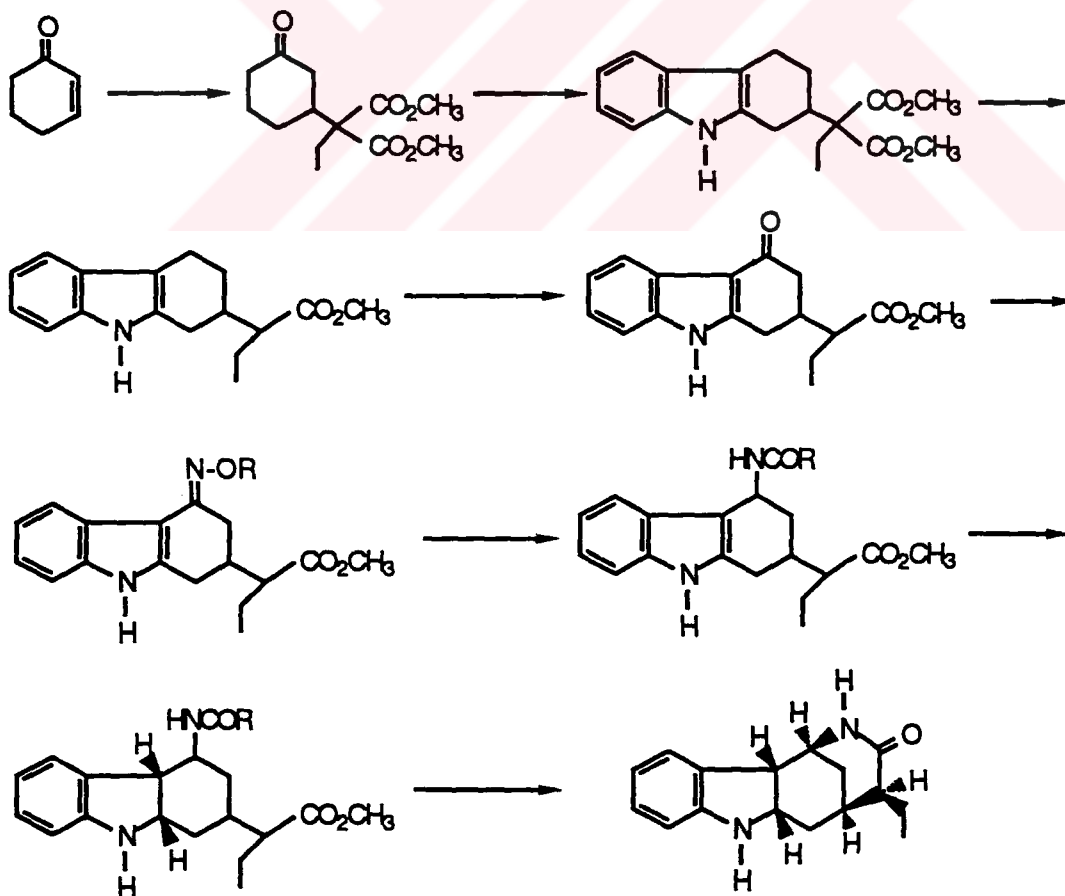
2.3.2.4. C_{6a}-N₇ Bağı Oluşumu

Bu sentez stratejisinde tetrasiklik yapı oluşturulmasında sırasıyla D, A, C ve B halkaları yapıya dahil edilmiştir. Bu sentez stratejisi Bosch ve çalışma grubu tarafından, N-alkil sübtitüe-4-piperidondan başlayarak bir dizi reaksiyonlar sonrasında son basamakta C_{6a}-N₇ bağı oluşumu ile gerçekleştirilmiştir (Bosch et. al., 1988).



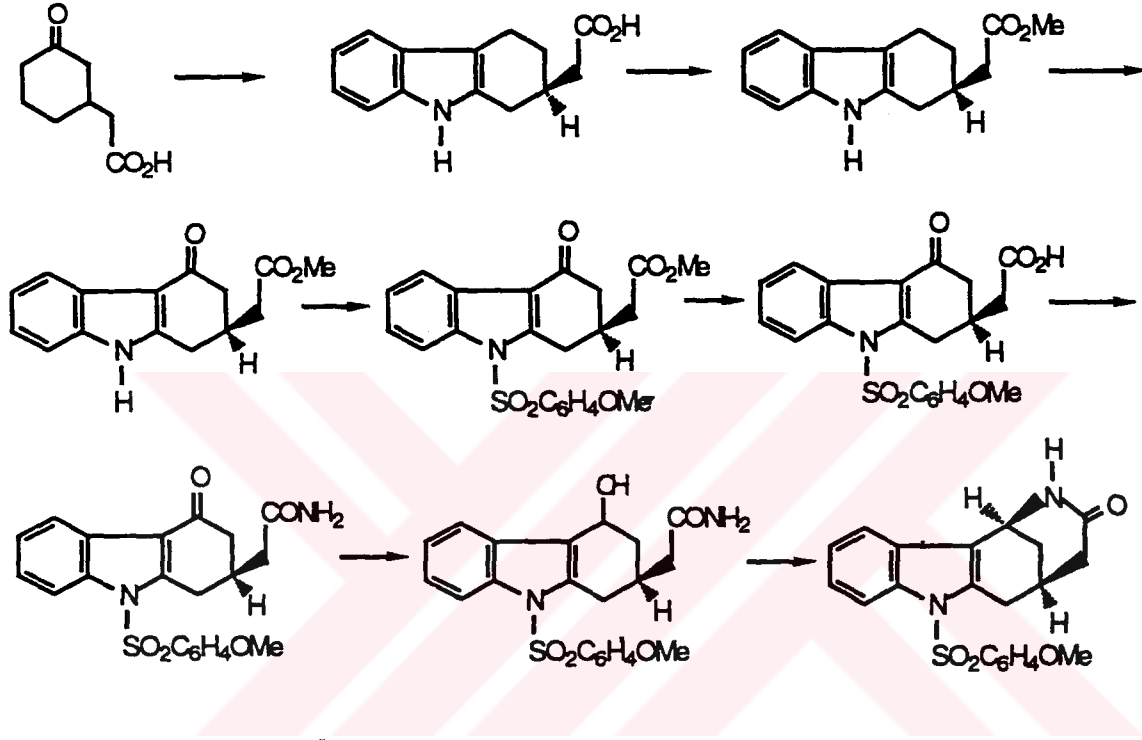
2.3.2.5. C₃-N₂ Bağı Oluşumu

Fritz ve çalışma grubu 2-siklohekzenondan başlayarak son basamakta C₃-N₂ bağı oluşumu ile tetrasiklik yapının sentezini gerçekleştirmişlerdir (Fritz et al.,1993).



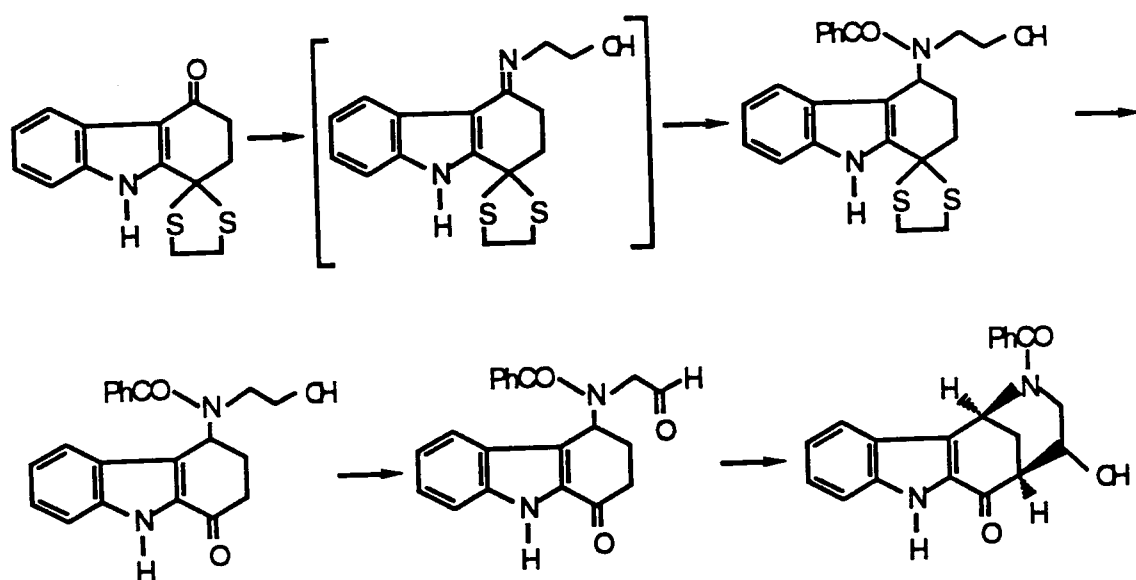
2.3.2.6. C₁-N₂ Bağı Oluşumu

D halkasının temel olarak alındığı bu sentetik stratejide A, B ve C halkaları Fischer indol reaksiyonuyla oluşturulmakta ve sonra molekül içi bir halkalaşma reaksiyonuyla C₁-N₂ bağı oluşumu ile tetrasiklik yapı oluşturulmaktadır. Bu stratejinin uygulanmasıyla ilgili ilk çalışma Magnus ve çalışma grubu tarafından yapılmıştır. Magnus ve çalışma grubu 3-sübstitue sikloheksanondan çıkarak tetrasiklik yapıya ulaşmışlardır (Magnus et.al., 1992).



2.3.2.7. C₄-C₅ Bağı Oluşumu

Bu sentez stratejisinde öncelikle bir tetrahydrocarbazol türevi sentezlenmiştir (Patır et al., 1993). Daha sonra bu tetrahydrocarbazol bileşiğinden yola çıkılarak son basamakta molekül içi aldol kondenzasyonu ile C₄-C₅ bağı oluşumuyla tetrasiklik yapıya ulaşılmıştır (Patır et al., 1995, 1996).



3. DENEL ÇALIŞMA

3.1. Çalışma Düzenegi

Bu çalışmada tetrasiklik yapıdaki strychnos alkaloidleri Uleine (18), Dascarpidone (19) ve pentasiklik yapıdaki strychnos alkaloidleri Tubifolin (20), Tubifolidin (21) için temel iskelet olarak kabul edilen tetrasiklik yapıdaki heksahidro-1,5-metanoazokino [4,3-b] indol (1) yapısının sentezi üzerine çalışmalar yapıldı (Şema 1, 2, 3, 4, 5). Öncelikle çeşitli sikloheksanon türevleri ve fenil hidrazinden çıkılarak Fischer-indol reaksiyonuyla trisiklik yapıdaki tetrahidrokarbazol türevleri elde edildi. Sonra bu tetrahidrokarbazol türevlerinden tetrasiklik yapıya ulaşmaya çalışıldı.

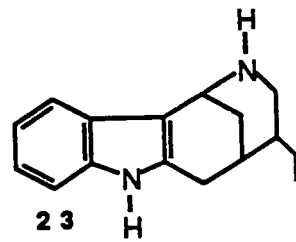
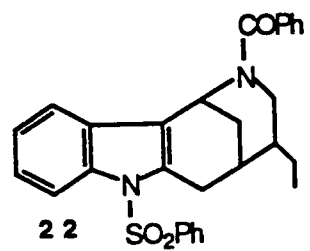
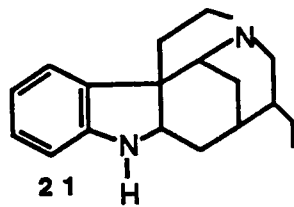
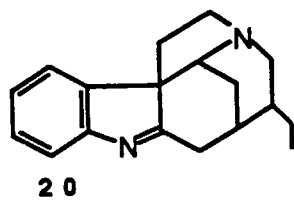
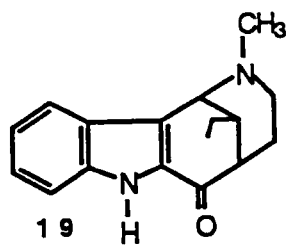
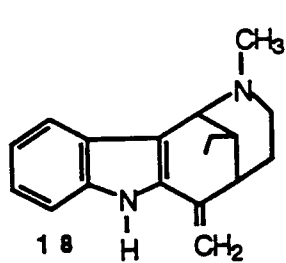
Şema 1 de tetrasiklik yapının eldesi için, süstitüe sikloheksanon (24) bileşiminin fenil hidrazinle reaksiyonu sonucu tetrahidrokarbazol (26) bileşimi ve bunun bir dizi ardışık reaksiyon ile 32 bileşimine dönüşümü ve son olarak molekül içi aldol kondenzasyonu ile C4-C5 bağ oluşumunun sağlanması düşünüldü.

Şema 2 ve 3 te çeşitli tetrahidrokarbazol türevlerinin eldesi ve son basamakta C₁-N₂ bağının oluşturulması ile tetrasiklik yapının sentezi planlandı.

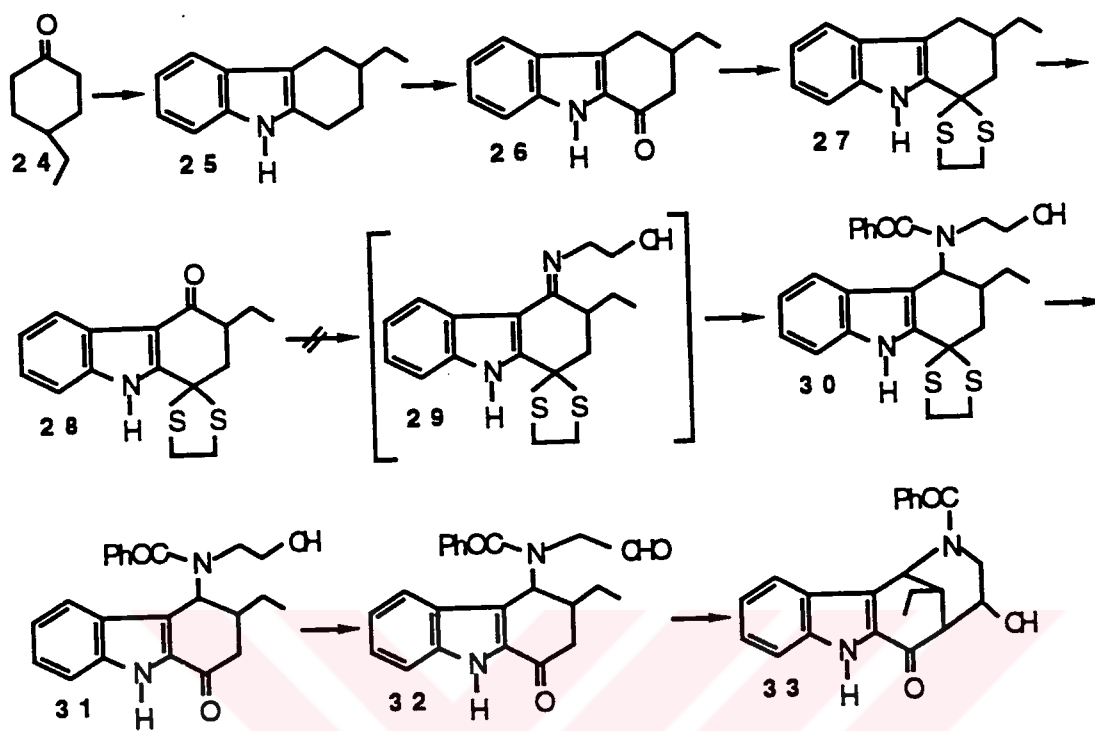
Şema 4 te öncelikle yeni bir sikloheksanon türevinin oluşturulması, bu sikloheksanon türevinin fenil hidrazin ile reaksiyonu sonucu tetrahidrokarbazol (53) bileşiminin elde edilmesi ve bunun bir dizi ardışık reaksiyonu sonucu 58 bileşimine dönüşümü ve son olarak molekül içi nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu ile C₁-N₂ bağ oluşumunun sağlanarak tetrasiklik yapıdaki 22 bileşiminin eldesi hedeflendi.

Şema 5 te ise çeşitli tetrahidrokarbazol türevlerinden yararlanılarak 61 bileşiminin sentezi ve 61 bileşiminden C₁-N₂ bağ oluşumu ile tetrasiklik yapıdaki 23 bileşiminin elde edilmesi düşünüldü.

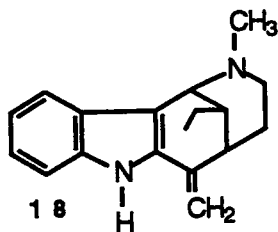
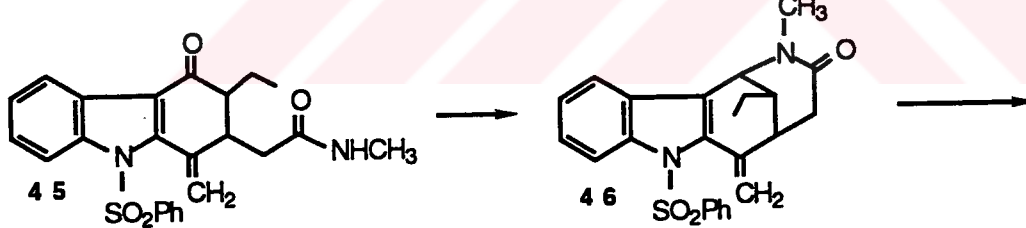
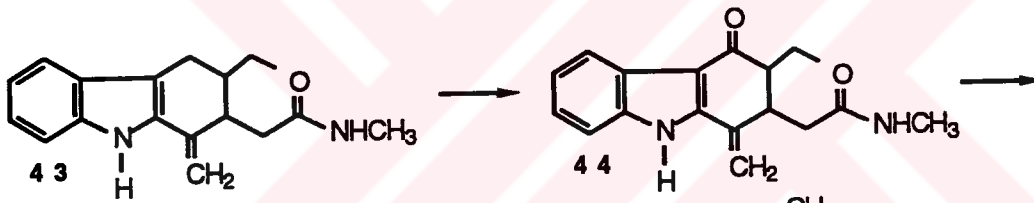
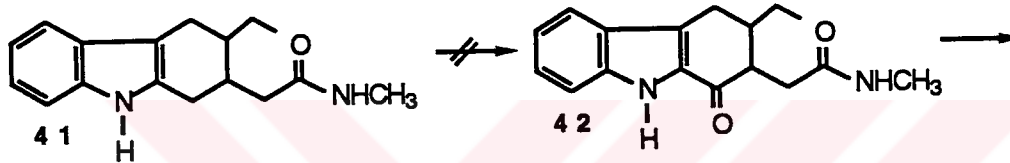
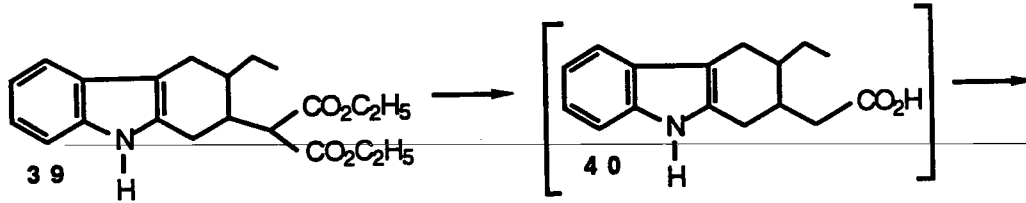
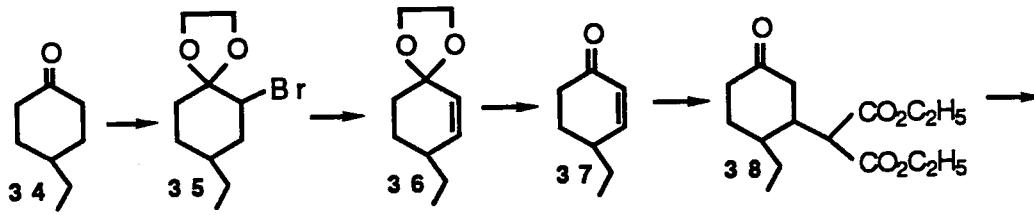
Bu arada reaksiyonlarda kullanılan bazı çözücüler ve maddeler literatüre uygun olarak saflaştırılarak kullanıldı (Perrin, 1988; Erdik et al., 1978).



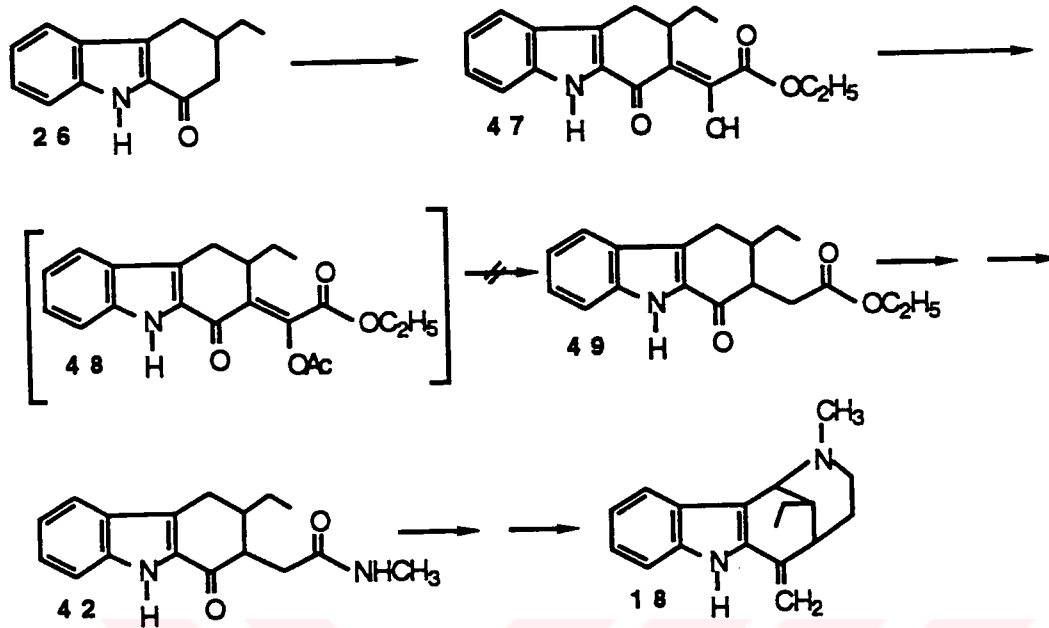
ŞEMA 1



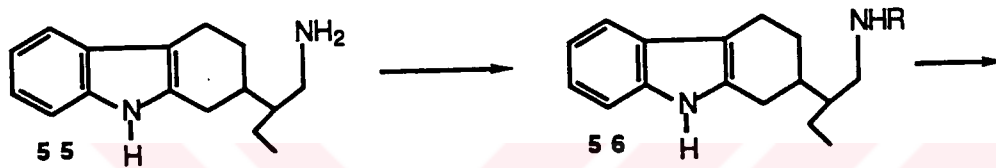
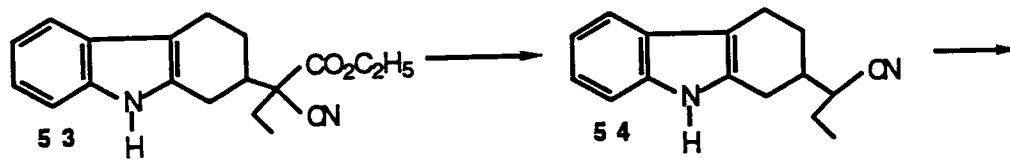
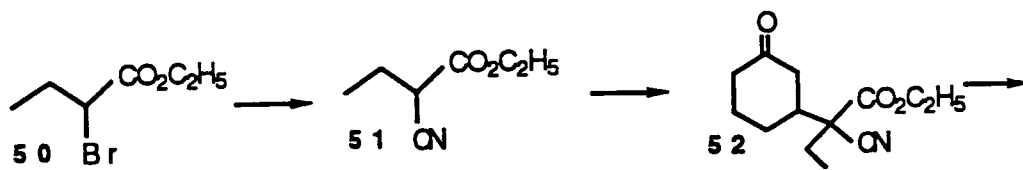
ŞEMA 2



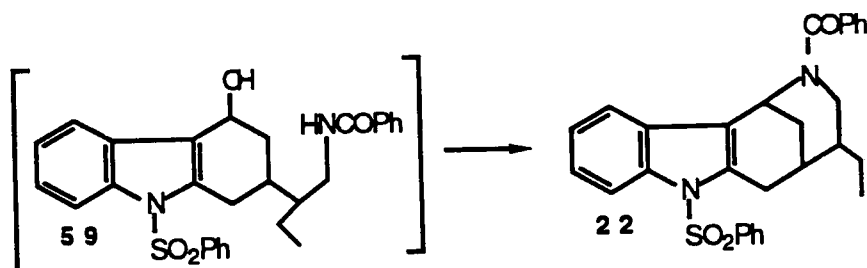
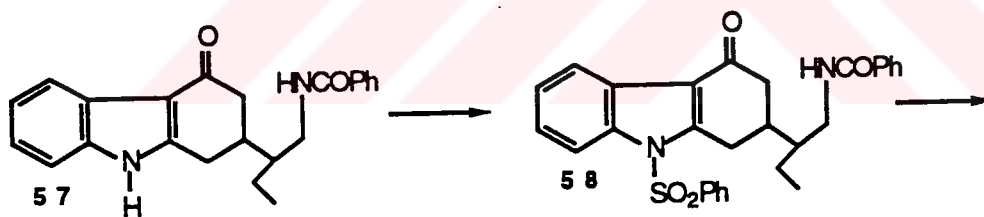
ŞEMA 3



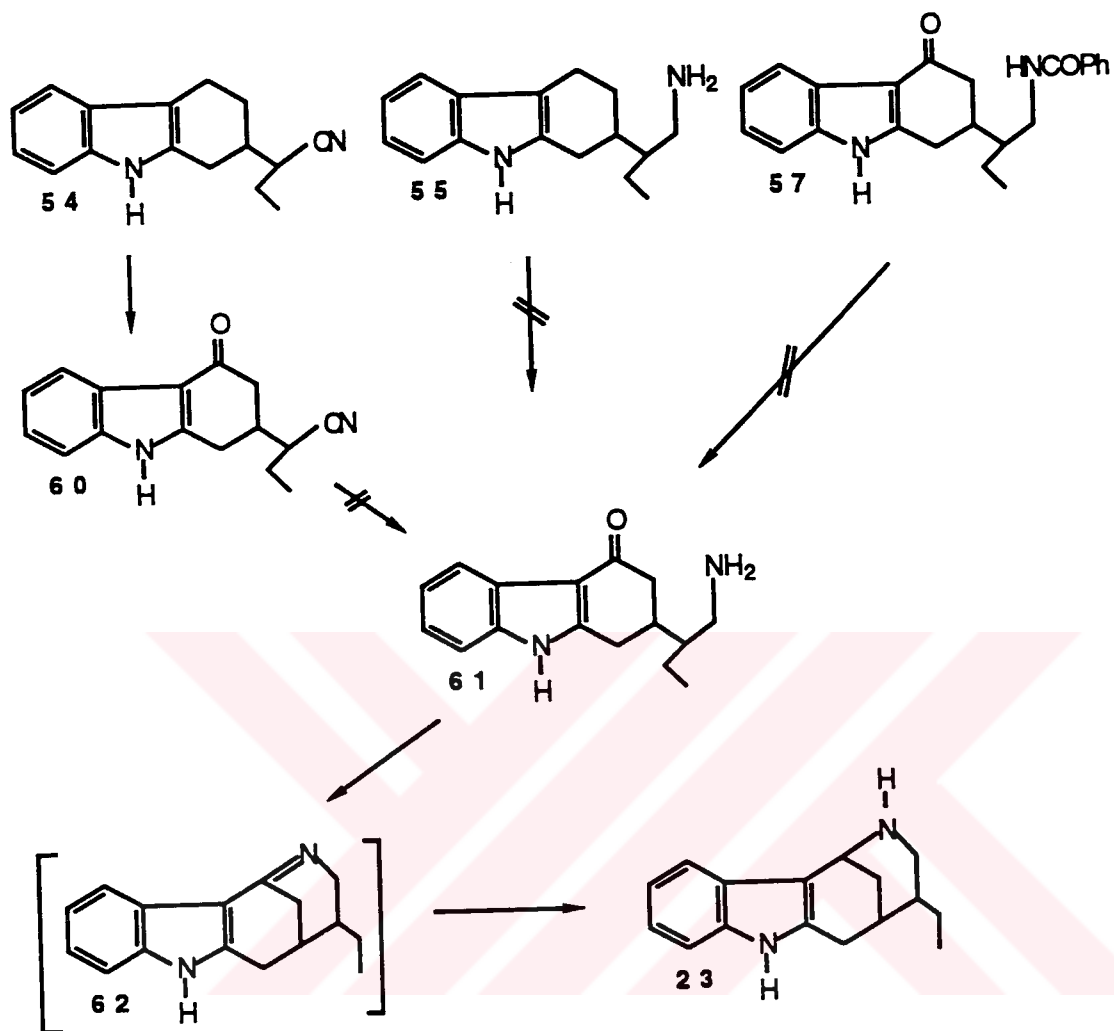
ŞEMA 4

56a: R: COCF₃56b: R: CO₂C(CH₃)₃56c: R: COCH₃

56d: R: C(=O)Ph



ŞEMA 5

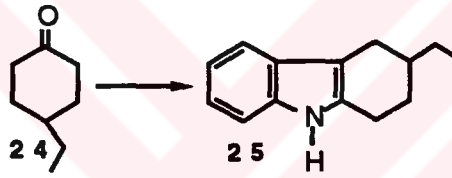


3.2. Spektral Ölçümler ve Kromatografik Analizler

Elde edilen bileşiklerin yapılarını aydınlatmak için UV, ^1H NMR, IR ve MS gibi spektroskopi tekniklerinden yararlanıldı. Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları ve rf değerleri belirlendi. IR spektrumları HITACHI Model 270-30 infrared spektrometresi ile, UV spektrumları HITACHI Model 100-60 ultraviyole spektrometresi ile, ^1H NMR spektrumları BRUKER WH 400 MHz ve GEMINI VARIAN 200 MHz NMR spektrometreleri ve kütle spektrumları HP 5971 Kütle ve 5980 Gaz Kromatografisi bağlı sistemle ve Micromass UK Platform II LC-MS spektrometresi ile alındı. Erime noktaları elektrotermal erime noktası cihazıyla, Rf değerleri ise ince tabaka kromatografisi yöntemi ile silikajel 60 F₂₅₄ tabakalar (Merck) kullanılarak belirlendi. Kolon kromatografilerinde silikajel (Merck, 70-230 Mesch) kullanıldı.

3.3. Reaksiyonlar

3.3.1. 3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol (25)



4-Etil sikloheksanon (24) (12,60 g; 100 mmol), fenilhidrazin hidroklorür (15,90 g; 110 mmol) ve 100 ml mutlak etanol bir balona konulur. Reaksiyon karışımı geri soğutucu ve azot atmosferi altında 5 saat karıştırılarak kaynatılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra uzaklaştırılır. Elde edilen ürün kloroformda çözülür ve sırası ile %10 luk HCl ve %10 luk Na_2CO_3 çözeltileri ile yıkanır. Daha sonra organik faz susuz MgSO_4 üzerinden kurutulur. Organik çözücü evaporatörde uzaklaştırılır. Geriye kalan ürün benzende çözülür ve silikajel üzerinden kromatografi yapılır. Benzen evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürün sikloheksandan kristallendirilir. Verim: 15,6 g (%78); en: 124°C; Rf: 0,62 (benzen); MK: 199 g/mol ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}$).

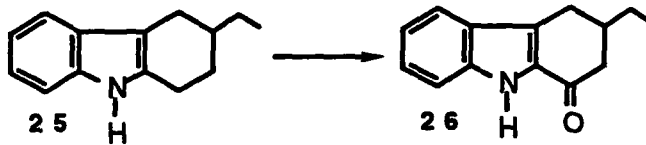
IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3420 (N-H, indol), 2980 (C-H, alifatik).

Kütle Spektrumu (m/e) (% bağıl şiddet): 199(48), 168(13), 143(100), 130(8), 115(9).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 1,05 (ü, 3H, CH_3), 1,50 (ç, 2H, CH_2), 1,52 (ç, 1H, CH), 1,55 (ç, 1H, CH), 1,75 (ç, 1H, CH), 2,05 (ç, 1H, CH), 2,30 (ç, 1H, CH), 2,75 (ç, 1H, CH), 2,90 (ç, 1H, CH), 7,10 (ç, 2H, aromatik), 7,28 (ç, 1H, aromatik),

7,50 (ç, 1H, aromatik), 7,65 (t, 1H, NH).

3.3.2. 3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-1-on (26)



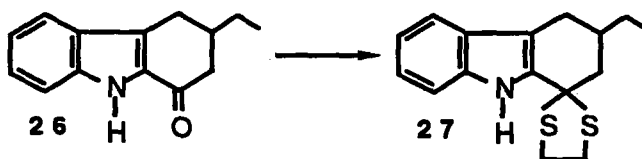
Periyodik asit (12,54 g; 55 mmol) 100 ml metanol-su (1:1) ortamında çözülür ve bir balona konularak buz banyosunda 0°C ye soğutulur. 3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol (5,47 g; 27,5 mmol) 25 ml metanolde çözülür ve reaksiyon ortamına damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı önce 1 saat 0°C de karıştırılır. Daha sonra oda sıcaklığında 13 saat karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra metanol evaporatörde uzaklaştırılır. Geriye kalan ürün kloroformda çözülür ve sırası ile su, %10 luk Na₂CO₃ ve %10 luk NaHSO₃ ile yıkanır. Organik faz susuz MgSO₄ üzerinden kurutulur ve çözücü evaporatörde uzaklaştırılır. Elde edilen ürün silikajel üzerinden etilasetat ile kromatografi yapılır. Organik çözücü evaporatörde uzaklaştırılır. Daha sonra ürün sikloheksandan kristallendirilir. Verim : 5,15 g (% 88); Rf: 0,56 (etilasetat); en: 143-144°C; MK: 213 g/mol (C₁₄H₁₅NO).

IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3270 (N-H, indol), 2920 (C-H, alifatik), 1650 (C=O, keton).

Kütle Spektrumu (m/e) (% bağıl şiddet): 213(100), 184(7), 156(33), 129(98), 102(6).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,10 (ü, 3H, CH₃), 1,56 (ç, 2H, CH₂), 2,30 (ç, 1H, CH), 2,44 (ç, 1H, CH), 2,62 (ç, 1H, CH), 2,70 (ç, 1H, CH), 3,20 (ç, 1H, CH), 7,13 (ç, 1H, aromatik), 7,35 (ç, 1H, aromatik), 7,41 (ç, 1H, aromatik), 7,63 (ç, 1H, aromatik), 9,22 (t, 1H, NH).

3.3.3. 3-Etil-2,3,4,9-tetrahidrosipiro [1H-karbazol-1,2'-(1,3) ditiyolan] (27)



3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-1-on bileşiği (5 g; 23,47 mmol) kuru kloroformda çözülür ve bir balona konulur. Daha sonra ZnCl₂ (3,84 g; 28,17 mmol) ve 1,2-etanditiyol

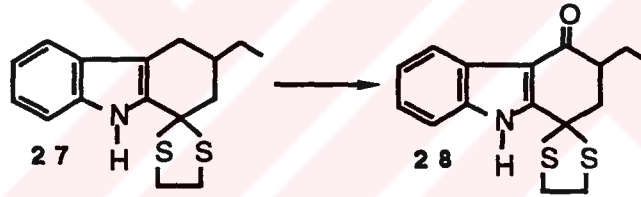
(2,65 g; 28,17 mmol) reaksiyon kabına ilave edilir ve bir ısıtıcı karıştırıcı ile 3 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı %20 lik KOH ile yıkanır. Organik faz susuz $MgSO_4$ üzerinden kurutulur ve çözücü evaporatörde uzaklaştırılır. Elde edilen ürün sikloheksandan kristallendirilir. Verim: 6 g (%89); Rf: 0,43 (benzen); en: 112-113 °C; MK: 289 g/mol ($C_{16}H_{19}NS_2$).

IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3380 (N-H, indol), 2920 (C-H, alifatik).

Kütle Spektrumu (m/e) (% bağıl şiddet): 289(52), 261(10), 229(25), 200(47), 180(14), 167(100), 129(13).

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 1,50 (ü, 3H, CH_3), 1,56 (ç, 2H, CH_2), 2,08 (ç, 1H, CH), 2,24 (ç, 1H, CH), 2,34 (ç, 1H, CH), 2,52 (ç, 1H, CH), 2,94 (ç, 1H, CH), 3,38-3,76 (ç, 4H, SCH_2CH_2S), 7,06 (ç, 1H, aromatik), 7,18 (ç, 1H, aromatik), 7,30 (ç, 1H, aromatik), 7,52 (ç, 1H, aromatik), 8,21 (t, 1H, N-H).

3.3.4. 3-Etil-2,3,4,9-tetrahidrosipiro[1H-karbazol-1,2'-(1,3)ditiyolan]-4-on (28)



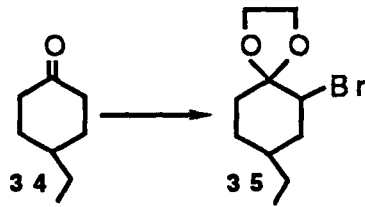
3-Etil-2,3,4,9-tetrahidrosipiro [1 H-karbazol-1,2'-(1,3) ditiyolan] (9,43 g; 32,63 mmol) bileşiği %90 lık THF da çözülür ve bir balona konularak 0°C ye soğutulur. DDQ (2,3-dikloro-5,6-disiyano-p-benzokinon) (14,81 g; 65,26 mmol) THF da çözülür ve damlatma hunisi yardımıyla reaksiyon ortamına damla damla ilave edilir. Daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 5 saat karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı 500 ml %10 luk NaOH çözeltisine dökülür ve etilasetat ile iki kez ekstrakte edilir. Organik faz susuz $MgSO_4$ ile kurutulur ve çözücü evaporatörden uzaklaştırılır. Ürün silikajel üzerinden etil asetat ile kromatografi yapılır. Etil asetat evaporatörde uzaklaştırılır. Elde edilen ürün eterden kristallendirilir. Verim: 9,12 g (%92); Rf: 0,67 (etilasetat); en: 181-182°C; MK: 303 g/mol ($C_{16}H_{17}NS_2O$).

IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3220 (N-H, indol), 2920 (C-H, alifatik), 1630 (C=O, keton).

Kütle Spektromu (m/e) (% şiddet): 303(100), 275(75), 242(81), 228(36), 215(70), 185(45), 167(39), 159(50).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 1,10 (ü, 3H, CH_3), 1,68 (ç, 1H, CH), 2,13 (ç, 1H, CH), 2,64-2,78 (ç, 2H, CH_2), 2,90 (ç, 1H, CH), 3,42-3,76 (ç, 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 7,20-7,37 (ç, 3H, aromatik), 8,24 (ç, 1H, aromatik), 8,86 (t, 1H, N-H).

3.3.5. 2-Bromo-4-etil-sikloheksanon-etilen ketal (35)



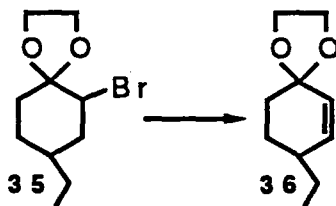
4-Etil-sikloheksanon (12,6 g; 100 mmol) 100 ml kuru etilenglikol bir balona konulur ve oda sıcaklığında karıştırılır. 16 g Br_2 bir damlatma hunisine konur ve 25°C de damla damla ilave edilir. Ortamda bromun rengi kalıcı olduğunda reaksiyonun tamamlandığı anlaşılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı 20 g susuz Na_2CO_3 içeren 250 ml hekzan içerisine yavaş yavaş dökülür. Daha sonra bol miktarda su verilir ve organik faz ekstrakte edilerek ayrılır. Organik faz susuz MgSO_4 ile kurutulur. Hekzan evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra geriye kalan ürün vakumda destile edilir. Verim: 19,42 g (%78); kn: $160-165^\circ\text{C}$ (5 mmHg); MK: 249 g/mol ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{BrO}_2$).

IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2940 (C-H, alifatik), 1150 (C-O-C, eter).

Kütle Spektromu (m/e) (% bağıl şiddet): 250(1,5), 248(1), 169(27), 99(100), 86(25), 55(33).

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 0,86 (ü, 3H, J: 6,8 Hz, CH_3), 1,16-1,94 (ç, 8H, CH_2), 2,25 (ç, 1H, CH), 3,99-4,21 (ç, 5H, CHBr ve $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$).

3.3.6. 4-Etil-2-siklohekzenon-etilen ketal (36)



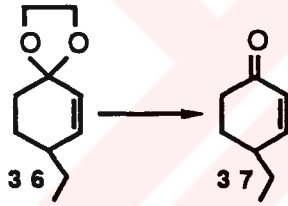
2-bromo-4-etil-sikloheksanon-etilenketal (24,9 g; 100 mmol), dimetilsülfoksit (100 ml) ve sodyum metoksit (16,2 g) bir balona konulur ve 80°C de 4 saat karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımına 250 ml su ilave edilir ve hekzan ile ekstrakte edilir. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutulur ve çözücü evaporatörde uzaklaştırılır. Ürün vakumda destile edilir. Verim: 13,27 g (%79); kn: 130°C (5 mmHg); MK: 168 g/mol (C₁₀H₁₆O₂).

IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2940 (C-H, alifatik), 1100 (C-O-C, eter).

Kütle Spektrumu (m/e) (% bağıl şiddet): 168(36), 112(54), 96(42), 83(100), 55(66), 41(43).

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 0,88 (ç, 3H, CH₃), 1,16-1,99(ç, 7H, CH₂CH), 3,82-4,15 (ç, 4H, OCH₂CH₂O), 5,51 (ii, 1H, J: 10,15 Hz, J: 1,4 Hz, C=CH), 5,84 (ii, 1H, J: 10,15 Hz, J: 1,4 Hz, C=CH).

3.3.7. 4-Etil-2-siklohekzenon (37)

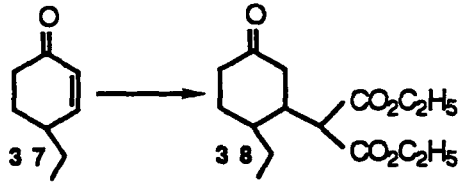


4-Etil-2-siklohekzen-1-on etilen ketal (10 g; 59,52 mmol) 50 ml dioksanda çözülür ve bir balona konulur. Daha sonra 50 ml % 5 lik H₂SO₄ ile oda sıcaklığında 15 dakika karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra eter ile ekstrakte edilir. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutulur. Eter evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra ürün vakumda destile edilir. Verim: 5,5 g (%75); kn: 98°C (5 mmHg); MK: 124 g/mol (C₈H₁₂O).

IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2940 (C-H, alifatik), 1685 (C=O, keton).

Kütle Spektrumu (m/e) (% bağıl şiddet): 124(70), 96(68), 81(100), 67(62), 55(26), 39(42).

3.3.8. Dietil-4-Etil-sikloheksanon-3-malonat (38)



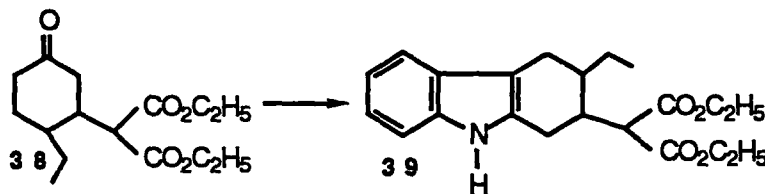
Bir reaksiyon balonuna 100 ml mutlak etil alkol konur ve 0°C de soğutularak 1 g Na metali parça parça ilave edilerek katyonik miktarda sodyum etilat hazırlanır. Daha sonra dietil malonat (8 g; 50 mmol) ilave edilir ve 15 dakika 0°C de karıştırılır. 4-Etil-2-siklohekzen-1-on (6,2 g; 50 mmol) bir damlatma hunisine alınır ve reaksiyon karışımına 0°C de damla damla ilave edilir. Daha sonra reaksiyon karışımı 16 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı bir miktar asetik asit ile asidik yapılır. Reaksiyon karışımı su ile seyreltildikten sonra eter ile bir kaç kez ekstrakte edilir. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutulur. Eter evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra ürün vakumda destile edilir. Verim : 13,5g (%95); kn: 175-177°C (5 mm Hg); MK: 284 g/mol (C₁₅H₂₄O₅).

IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2940 (C-H, alifatik), 1740 (C=O, ester), 1650 (C=O, keton).

Kütle Spektrumu (m/e) (% bağıl şiddet): 256(2), 225(15), 168(20), 153(66), 125(100), 55(49). Esterin GC-MS şartlarında kararsızlığı ve etilen çıkışı ile 256 birim kütleyle sahip parçalanma ürünü oluşmaktadır. Bu ara ürünün parçalanma ürünleri ana molekül yapısını karakterize etmektedir.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 0,95 (ü, 3H, CH₃), 1,12-1,59 (ü, 6H, OCH₂CH₃), 1,63-2,56 (ç, 7H, 2x CH₂ halka, CH₂CH₃ ve CHCH₂CH₃ halka), 3,23 (ç, 2H, CH₂), 3,58-3,73 (ç, 6H, 2x CH₂, 2x CH).

3.3.9. (3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-malonik asit dietilester (39)



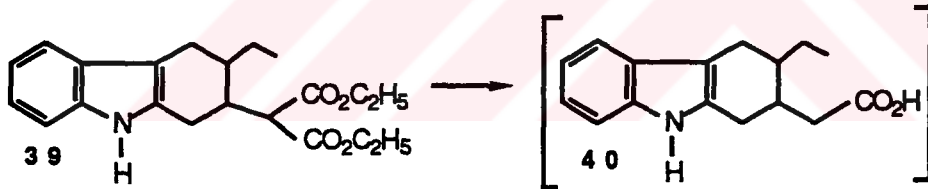
Dietil-4-Etil-sikloheksanon-3-malonat (7,1 g; 25 mmol), fenilhidrazin hidroklorür (3,97

g; 27,5 mmol) ve 50 ml mutlak etanol bir balona konulur. Reaksiyon karışımı geri soğutucu ve azot atmosferi altında 5 saat karıştırılarak kaynatılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutulur ve etanol evaporatörden uzaklaştırılır. Elde edilen ürün kloroformda çözülür ve sırası ile %10 luk HCl ve % 10 luk Na₂CO₃ çözeltileri ile yıkanır. Daha sonra organik faz susuz MgSO₄ üzerinden kurutulur. Kloroform evaporatörden uzaklaştırılır. Geriye kalan ürün kloroformda çözülür ve silikajel üzerinden etil asetat-benzen (4:1) karışımı ile kromatografi yapılır. Organik çözücüler evaporatörde uzaklaştırılır ve yağimsı bir ürün elde edilir. Verim: 6,9 g (%77); Rf: 0,63 (etilasetat-benzen (4:1)); MK: 357 g/mol (C₂₁H₂₇NO₄).

IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3410 (N-H, indol), 2930 (C-H, alifatik), 1750 (C=O, ester), 1730 (C=O, ester).

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 1,05 (ü, 3H, CH₂CH₃), 1,22-1,62 (ü, 6H, 2x OCH₂CH₃), 2,20-3,02 (ç, 6H, 2xCH₂, 2xCH), 3,53 (ç, 2H, CH₂CH₃), 3,75 (ç, 3H, OCH₂CH₃ ve CH), 4,19 (ç, 2H, OCH₂CH₃), 7,06-7,58 (ç, 4H, aromatik), 7,85 (tg, 1H, N-H).

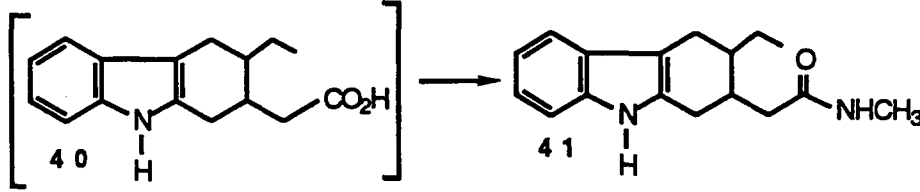
3.3.10. (3-Etil-1,2,3,4 tetrahidrokarbazol-2-il)-asetik asit (40)



(3-Etil-1,2,3,4 tetrahidrokarbazol-2-il)-malonik asit dietilester (5 g; 14 mmol) ve 50 ml %20 lik KOH (metanol-su (1:1)) bir balona konur ve geri soğutucu altında 4 saat karıştırılarak kaynatılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulur ve metanol evaporatörden uzaklaştırılır. Geriye kalan reaksiyon karışımı bir buz banyosunda 0°C ye soğutulur ve %10 luk HCl ile yavaş yavaş asidik yapılır. Daha sonra reaksiyon karışımı etilasetat ile ekstrakte edilir. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutulur. Etilasetat evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra tetrahidrokarbazol asit, yağimsı bir şekilde elde edilir ve bir sonraki reaksiyon için hemen kullanılır. Verim: 2,5 g (%69); MK: 257 g/mol (C₁₆H₁₉NO₂).

IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3420 (N-H, indol), 3100 (O-H, asit), 2930 (C-H, alifatik), 1705 (C=O, asit).

3.3.11. (3-etil-1,2,3,4 tetrahidro-karbazol-2-il)-N-metilasetamit (41)



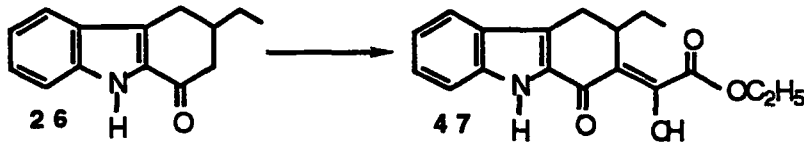
(3-Etil-1,2,3,4 tetrahidrokarbazol-2-il)-asetik asit (5 g; 19,45 mmol), trietilamin (3,93 g; 38,91 mmol) 25 ml kloroformda çözülür bir balona konulur ve tuz-buz banyosu ile -15°C ye soğutulur. Daha sonra sırası etil kloroformat (2,11 g; 19,45 mmol) 10 ml kloroformda çözülerek bir damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı 1 saat -15°C de karıştırılır. Daha sonra %60 lık metilamin çözeltisinden 10 ml ilave edilir ve soğutma ortamı oda sıcaklığına gelinceye kadar reaksiyon karışımı karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı bir ayırma hunisine alınır ve sırası ile %10 luk HCl ve %10 luk Na₂CO₃ çözeltileri ile yıkanır. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutulur. Kloroform evaporatörde uzaklaştırılır ve ürün silikajel üzerinden etilasetat ile kromatografi yapılır. Daha sonra etilasetat evaporatörde uzaklaştırılır ve ürün metanolde kristallendirilir. Verim: 3 g (%57); Rf: 0,63 (etil asetat); en: 179-180°C; MK: 270 g/mol (C₁₇H₂₂N₂O).

IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3380 (N-H, indol), 3290 (N-H, amit), 2920 (C-H, alifatik), 1655 (C=O, amit).

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 1,05 (ü, 3H, CH₃, J: 7,35 Hz), 1,22-1,62 (ç, 4H, 2x CH₂), 2,28 (ç, 1H, CH), 2,70 (ii, 1H, CH₂, J: 4,65 Hz ve 16,70 Hz), 2,80-2,99 (ç, 5H, NHCH₃, C-H ve CH₂C=O protonlarından birisi), 3,33 (ç, 2H, J: 7,35 Hz,

CH₂CH₃), 6,83 (tg, 1H, NHCH₃), 7,09-7,59 (ç, 4H, aromatik), 8,23 (t, 1H, indol NH).

3.3.12. 3-Etil-2-etoksasil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-1-on (47)

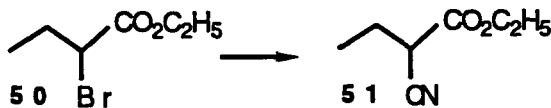


3-Etil-1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-1-on bileşiği (5 g; 23,47 mmol) 15 ml THF da çözülür bir balona konulur ve buz banyosunda 0°C ye soğutulur. Daha sonra NaH (1,13 g; 46,95 mmol) reaksiyon ortamına parça parça ilave edilir. Reaksiyon karışımı 15 dakika karıştırıldıktan sonra dietiloksalat (6,85 g; 46,95 mmol) ilave edilir ve 5 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra su ile seyreltilir ve kloroform ile ekstrakte edilir. Daha sonra organik faz %10 luk HCl ile yıkanır. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutulur ve çözücü evaporatörde uzaklaştırılır. Ürüne silikajel üzerinden etilasetat ile kolon kromatografisi uygulanır. Etilasetat evaporatörden uzaklaştırılır. Elde edilen ürün eter-hekzan karışımından kristallendirilir. Verim: 6,80 g (%92,5); Rf: 0,68 (etilasetat); en: 121-122°C; MK: 313 g/mol (C₁₈H₁₉NO₄).

IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3375 (N-H, indol), 2940 (C-H, alifatik), 1715 (C=O, ester), 1620 (C=O, keton).

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 0,93 (ü, 3H, CH₂CH₃), 1,41 (ü, 3H, OCH₂CH₃), 1,55-1,88 (ç, 2H, CH₂CH₃), 3,05 (ç, 2H, CH₂ halka), 3,43 (ç, 1H, CH), 3,70 (tg, 1H, OH), 4,39 (ç, 2H, OCH₂CH₃), 7,13-8,02 (ç, 4H, aromatik), 9,20 (t, 1H, N-H).

3.3.13. Etil-2-siyano bütirat (51)



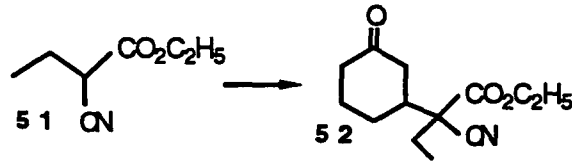
Sodyum siyanür (22 g; 0,45 mol) ve 250 ml DMSO üç boyunlu bir balona konulur ve 0°C ye soğutularak etil 2-bromo bütirat (60 g; 0,30 mol) damla damla ilave edilir. Daha sonra reaksiyon karışımı 80°C de 7 saat karıştırılır. Reaksiyon sonucunda oluşan koyu kahverenkli karışım buzlu suya dökülür ve bol miktarda eter ile ekstrakte edilir. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutulur, süzülür ve organik çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürün vakumda destile edilir. Verim: 27,5 g (%63); kn: 95-98°C (15 mmHg); MK: 141 g/mol (C₇H₁₁NO₂).

IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2980 (C-H, alifatik), 2255 (CN), 1745 (C=O, ester).

Kütle Spektrumu (m/e) (% bağıl şiddet): 283 (yapının dimerik halinin molekül kütlesi), 143(10,65), 142(100), 114(14), 96(16), 82(66,5), 79(69,5), 68(16), 54(30,5).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,12 (ü, 3H, CH₃), 1,32 (ü, 3H, OCH₂CH₃), 2,00 (ç, 2H, CH₂), 3,50 (ii, 1H, CH), 4,26 (ç, 2H, OCH₂CH₃).

3.3.14. Etil-2-siyano-2-(3-okso sikloheksil)-bütanoat (52)



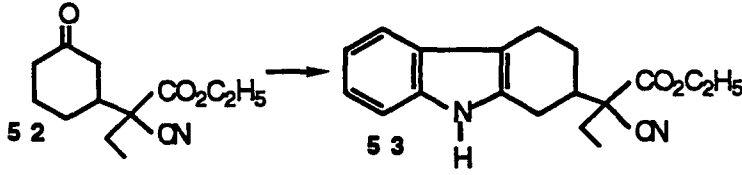
50 ml mutlak etanol bir balona konulur ve içerisine 0,5 g sodyum atılarak katalitik miktarda sodyum etilat hazırlanır. Bunun içerisine etil 2-siyano bütürat (20 g; 0,14 mol) ilave edilir ve 15 dakika karıştırıldıktan sonra 2-siklohekzenon (12,5 g; 0,13 mol) 0-5°C arasında damla damla ilave edildikten sonra 18 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra asetik asit ile pH:5 civarında asitlendirilir, 250 ml su ile seyreltilir ve eter ile ekstrakte edilir. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutulur, süzülür ve organik çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürün vakumda destile edilir. Verim: 20,5 g (%66); kn: 135-145°C (15 mmHg); MK: 237 g/mol (C₁₃H₁₉NO₃).

IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2965 (C-H, alifatik), 2250 (CN), 1740 (C=O, ester), 1685 (C=O, keton).

Kütle Spektrumu (m/e) (% bağıl şiddet): 237(1,10), 210(1,15), 181(1,59), 153(1,64), 142(22), 113(28), 95(100), 82(52), 68(100), 54(100).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,11 (ü, 3H, CH₃), 1,33 (ü, 3H, OCH₂CH₃), 1,60-2,10 (ç, 6H, CH ve CH₂), 2,30-2,42 (ç, 5H, CH ve CH₂), 4,25 (ç, 2H, OCH₂CH₃).

3.3.15. Etil-2-siyano-2-(1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-bütanoat (53)



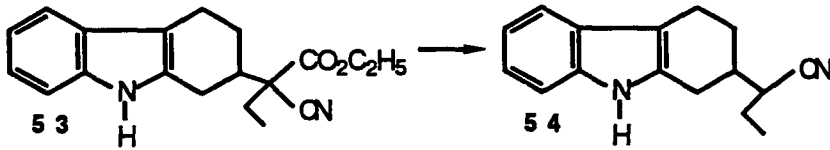
Bileşik 52 (10 g; 42,2 mol) 50 ml asetik asitte çözülerek bir balona konulur ve fenil hidrazin (4,6 g; 42,5 mol) ilave edilerek azot atmosferi altında 5 saat karıştırılarak kaynatılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra 250 ml su ile seyreltilir ve etil asetat ile ekstrakte edilir. Organik faz %10 luk HCl ve %10 luk Na_2CO_3 çözeltileri ile yıkandıktan sonra susuz MgSO_4 ile kurutulur, süzülür ve organik çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürün silika jel üzerinden etil asetat ile kromatografi yapılır. Organik çözücü evaporatörde uzaklaştırılır ve elde edilen ürün metanolden kristallendirilir. Verim: 7,5 g (% 57); en: 158-160°C; Rf: 0,64 (etil asetat); MK: 310 g/mol ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2$).

IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3415 (N-H, indol), 2940 (C-H, alifatik), 2250 (CN), 1745 (C=O, ester), 745 (o-disübst.benzen).

Kütle Spektromu (m/e) (% bağıl şiddet): 311(5), 310(22), 265(4), 238(4), 170(59), 169(75), 143(100), 115(18), 97(100), 69(31), 68(26.5).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 1,10 (ü, 3H, CH_3), 1,35 (ü, 3H, OCH_2CH_3), 1,90-2,80 (ç, 9H, CH, CH_2), 4,30 (ç, 2H, OCH_2CH_3), 7,05-7,12 (ç, 2H, aromatik), 7,20 (ç, 1H, aromatik), 7,45 (ç, 1H, aromatik), 7,80 (t, 1H, NH).

3.3.16. 2-(1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-bütüronitril (54)



Bileşik 53 (7 g; 22,6 mmol), 100 ml DMSO, sodyum klorür (3,96 g; 67,74 mmol) ve su (1,22 g; 67,74 mmol) bir balona konulur ve 18 saat 160°C de karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımına 250 ml su ilave edilir ve etil asetat ile ekstrakte edilir. Organik faz susuz MgSO_4 ile kurutulur, süzülür ve organik çözücü evaporatörde

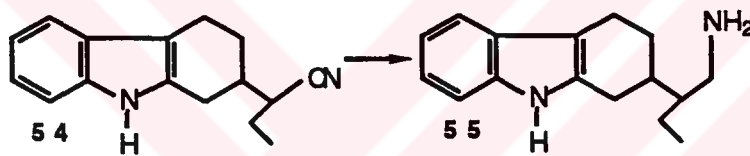
uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürün metanolden kristallendirilir. Verim: 3,65 g (% 68); en: 167-168°C; Rf: 0,60 (etil asetat); MK: 237 g/mol (C₁₆H₁₈N₂).

IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3400 (N-H, indol), 2980 (C-H, alifatik), 2255 (CN), 745 (o-disüst.benzen).

Kütle Spektrumu (m/e) (% bağıl şiddet): 240(5), 239(25,5), 238(3), 207(1,78), 193(1,5), 168(29), 143(50), 115(19), 83(100), 77(11).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,13 (ü, 3H, CH₃), 1,46-2,05 (ç, 6H, 3xCH₂), 2,59-2,66 (ç, 1H, CH), 2,74-2,82 (ç, 2H, CH₂), 2,98 (ç, 1H, CH), 7,12 (ç, 1H, aromatik), 7,23 (ç, 1H, aromatik), 7,35 (ç, 1H, aromatik), 7,54 (ç, 1H, aromatik), 8,14 (tg, 1H, NH).

3.3.17. 2-(1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-bütilamin (55)



Bileşik 54 (5 g; 21 mmol) 25 ml THF de çözülür, bir balona konularak 0°C ye soğutulur ve LiAlH₄ (2,40 g; 62 mmol) parça parça ilave edildikten sonra azot atmosferi altında 5 saat karıştırılarak kaynatılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra LiAlH₄ ün fazlasını yok etmek için reaksiyon kabı dıştan buz ile soğutulularak reaksiyon karışımına yavaş yavaş soğuk su verilir ve etil asetat ile ekstrakte edilir. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutulur, süzülür ve organik çözücü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürün silika jel üzerinden etil asetat-metanol (9:1) ile kromatografi yapılır. Organik çözücüler evaporatörde uzaklaştırılır ve elde edilen ürün etil asetatdan veya eterden kristallendirilir. Verim: 4,5 g (%88); en: 152-153°C; Rf: 0,12 (etil asetat-metanol (9:1)); MK: 242g/mol (C₁₆H₂₂N₂).

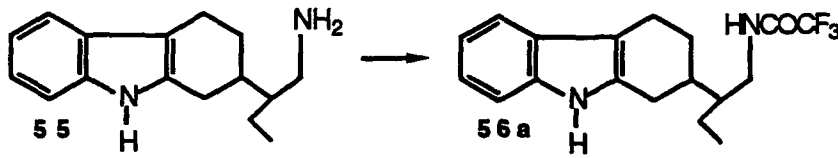
IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3400 (N-H, indol), 3250 (N-H), 2980 (C-H, alifatik), 745 (o-disüst.benzen).

Kütle Spektrumu (m/e) (% bağıl şiddet): 243(11), 242(55), 225(16.5), 212(7), 196(34), 182(10), 168(94), 143(100), 130(32), 115(33), 102(11), 83(74), 55(29).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 1,00 (ü, 3H, CH_3), 1,24 (ü, 2H, NH_2), 1,37-1,45 (ç, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1,53-1,64 (ç, 2H, CH_2), 1,98-2,12 (ç, 2H, CH_2), 2,56-2,89 (ç, 4H, $2\times\text{CH}$ ve CH_2), 7,07-7,15 (ç, 2H, aromatik), 7,28 (i, 1H, aromatik), 7,47 (i, 1H, aromatik), 7,82 (tg, 1H, NH).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, D_2O), δ (ppm): 1,24 (ü, 2H, NH_2) ve 7,82 (tg, 1H, NH) deki piklerin kaybolduğu gözlemlendi.

3.3.18. N-Trifloroasetil-2-(1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-bütilamin (56a)



Trifloroasetik asit (2 g; 17,54 mmol) ve trietilamin (3,72 g; 36,83 mmol) 10 ml diklormetanda çözülür ve bir balona konularak 0°C ye soğutulur. Etil kloroformat (2 g; 18,43 mmol) 10 ml diklormetanda çözülür ve damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı 2 saat 0°C de karıştırılır. Daha sonra bileşik 55 (4,24 g; 17,54 mmol) diklormetanda çözülür ve reaksiyon ortamına damla damla eklenir. Reaksiyon karışımı önce 2 saat 0°C de daha sonra 2 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra 100 ml diklormetan eklenir ve doymuş sodyum klorür çözeltisiyle yıkanır. Organik faz susuz MgSO_4 ile kurutulur, süzülür ve organik çözücü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürün silika jel üzerinden etil asetat ile kromatografi yapılır. Organik çözücü evaporatörde uzaklaştırılır ve elde edilen ürün metanolden kristallendirilir. Verim: 1,05 g (%17); en: $225-226^\circ\text{C}$; Rf: 0,67 (etil asetat); MK: 338 g/mol ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OF}_3$).

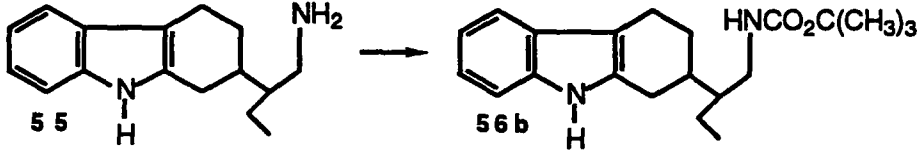
IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3400 (N-H, indol), 3300 (N-H), 2940 (C-H, alifatik), 1710 ($\text{C}=\text{O}$), 745 (o-disübst.benzen).

Kütle Spektromu (m/e) (% şiddet): Yapının kararsızlığından dolayı $-\text{CF}_3$ grubunun ayrılmasıyla, 268(4,5), 242(3), 212(1,5), 196(3), 182(3), 168(18), 143(36,5), 83(100), 69(8).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 1,00 (ü, 3H, CH_3), 1,21-1,34 (ç, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,03 (ç, 2H, CH_2), 2,57-2,66 (ç, 3H, CH ve CH_2), 2,82-2,86 (ç, 1H, CH), 3,29-3,51

(ç, 2H, CH₂), 4,23 (ç, 1H, NH), 7,07-7,14 (ç, 2H, aromatik), 7,25 (ç, 1H, aromatik), 7,45 (ç, 1H, aromatik), 7,57 (t, 1H, NH indol).

3.3.19. N-ter-Bütoksikarbonil-2-(1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-bütilamin (56b)



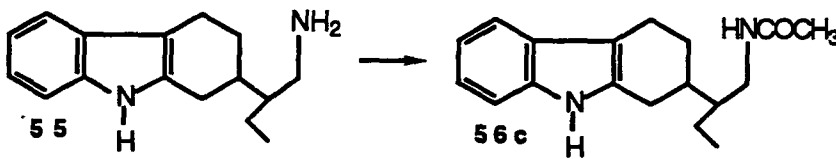
Bileşik 55 (2 g; 8,26 mmol) diklormetanda çözülür ve bir balona konularak 0°C ye soğutulur. Bunun üzerine diter-bütil dikarbonat (2 g; 9,16 mmol) ilave edilir ve 1 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımına su eklenir ve diklormetan ile ekstrakte edilir. Organik faz %10 luk HCl ve %10 luk Na₂CO₃ çözeltileri ile yıkandıktan sonra susuz MgSO₄ ile kurutulur, süzülür ve organik çözücü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürün silika jel üzerinden etil asetat ile kromatografi yapılır. Organik çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürün metanolden kristallendirilir. Verim: 2,5 g (%88); en: 160-161°C; Rf: 0,71 (etil asetat); MK: 342 g/mol (C₂₁H₃₀N₂O₂).

IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3400 (N-H, indol), 3350 (N-H), 2980 (C-H, alifatik), 1675 (C=O, amit), 750 (o-disübst.benzen).

Kütle Spektromu (m/e) (% şiddet): 342(38), 285(29), 268(13), 241(8), 224(26), 170(100), 167(61), 143(91), 129(18), 56(100), 41(49).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 0,90 (ü, 3H, CH₃), 1,25-1,55 (ç, 13H, 2xCH₂, 3xCH₃), 1,90 (ç, 2H, CH₂), 2,45-2,65 (ç, 3H, CH ve CH₂), 2,75 (ç, 1H, CH), 3,10-3,25 (ç, 2H, CH₂), 4,50 (tg, 1H, NH), 6,97-7,07 (ç, 2H, aromatik), 7,20 (i, 1H, aromatik), 7,37 (ç, 1H, aromatik), 7,60 (t, 1H, NH indol).

3.3.20. N-Asetil-2-(1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-bütilamin (56c)



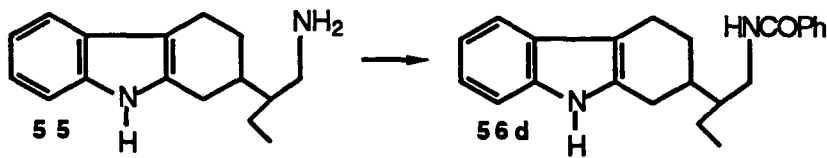
Bileşik 55 (2 g; 8,26 mmol) diklormetanda çözülür ve bir balona konularak 0°C ye soğutulur. Bunun üzerine asetik anhidrit (1 g; 9,8 mmol) ilave edilir ve 1 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımına su eklenir ve diklormetan ile ekstrakte edilir. Organik faz %10 luk HCl ve %10 luk Na₂CO₃ çözeltileri ile yıkandıktan sonra susuz MgSO₄ ile kurutulur, süzülür ve organik çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürün silika jel üzerinden etil asetat ile kromatografi yapılır. Organik çözücü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürün metanolden kristallendirilir. Verim: 2 g (%85); en: 85-86°C; Rf: 0,61 (etil asetat); MK: 284 g/mol (C₁₈H₂₄N₂O).

IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3450 (N-H, indol), 3300 (N-H), 2980 (C-H, alifatik), 1660 (C=O, amit), 740 (o-disübst.benzen).

Kütle Spektromu (m/e) (% şiddet): 286(1), 285(7), 283(48), 265(10), 225(2), 167(100), 153(11), 142(100), 129(21), 114(29), 43(81).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 0,90 (ü, 3H, CH₃), 1,20-1,60 (ç, 4H, 2xCH₂), 1,85-1,95 (ç, 5H, CH₂ ve OCH₃), 2,50-2,65 (ç, 3H, CH ve CH₂), 2,75-2,85 (ç, 1H, CH), 3,15-3,45 (ç, 2H, CH₂), 5,35 (tg, 1H, NH), 6,97-7,07 (ç, 2H, aromatik), 7,20 (i, 1H, aromatik), 7,38 (ç, 1H, aromatik), 7,65 (t, 1H, NH indol).

3.3.21. N-Benzoil-2-(1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-2-il)-bütilamin (56d)



Bileşik 55 (2 g; 8,26 mmol) diklormetanda çözülür ve bir balona konularak 0°C ye soğutulur. Bunun üzerine trietilamin (2,5 g; 27,45 mmol) ve benzoil klorür (1,2 g ; 8,54 mmol) damla damla ilave edilir ve 1 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımına su eklenir ve diklormetan ile ekstrakte edilir. Organik faz %10 luk HCl ve %10 luk Na₂CO₃ çözeltileri ile yıkandıktan sonra susuz MgSO₄ ile kurutulur, süzülür ve organik çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürüne silika jel üzerinden kolon kromatografisi uygulanır. Önce kloroform ile reaksiyona girmeyen benzoil klorürün fazlası daha sonra etil asetat ile ürün kromatografik olarak ayrılır. Organik çözücü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürün

eterden kristallendirilir. Verim: 2,10 g (%73); en: 88-89°C; Rf: 0,62 (etil asetat); MK: 346 g/mol (C₂₃H₂₆N₂O).

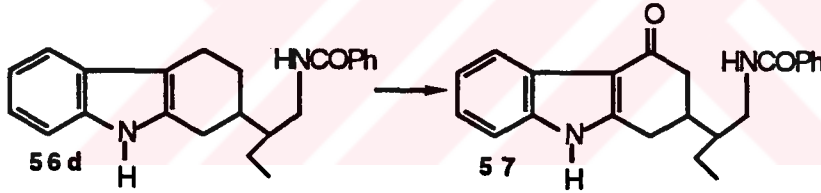
IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3250 (N-H, indol), 2980 (C-H, alifatik), 1650 (C=O, amit), 740 (o-disüst.benzen).

Kütle Spektrumu (m/e) (% şiddet): 346(12), 345(35), 288(20), 259(3), 239(15), 176(100), 143(25), 122(92), 105(100), 77(82).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 0,98 (ü, 3H, CH₃), 1,50-1,63 (ç, 2H, CH₂), 1,76-1,79 (ç, 2H, CH₂), 1,97-2,09 (ç, 2H, CH₂), 2,55-2,82 (ç, 4H, 2xCH ve CH₂), 3,50-3,69 (ç, 2H, CH₂), 6,05 (tg, 1H, NH), 7,00-7,68 (ç, 9H, aromatik), 8,01 (t, 1H, NH indol).

UV (nm): 227,2; 282,4.

3.3.22. N-Benzoil-2-(1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-4-on-2-il)-bütilamin (57)



Bileşik 56d (2,5 g; 7,23 mmol) 25 ml %90 lık THF da çözülür ve 0°C ye soğutulur. Daha sonra DDQ (2,3-dikloro-5,6-disiyano-p-benzokinon) (3,28 g; 14,45 mmol) 10 ml THF de çözülür ve reaksiyon ortamına azot atmosferi altında damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı önce 1 saat 0°C de daha sonra 12 saat oda sıcaklığında azot atmosferi altında karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı 100 ml %10 luk NaOH çözeltisi ile karıştırılır ve etil asetat ile iki kez ekstrakte edilir. Organik faz bir kaç kez %10 luk NaOH çözeltisi ile yıkanır, susuz MgSO₄ ile kurutulur, süzülür ve çözücü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürün silika jel üzerinden etil asetat-benzen (1:1) kromatografi yapılır. Organik çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürün metanolden kristallendirilir. Verim: 1,25 g (%48); en: 213-214°C; Rf: 0,25 (etil asetat-benzen (1:1)); MK: 360g/mol (C₂₃H₂₄N₂O₂).

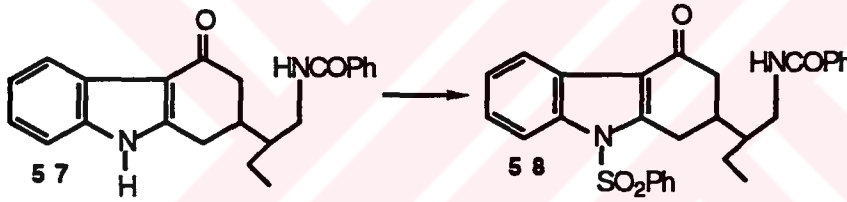
IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3300 (N-H, indol), 3200 (N-H), 2980 (C-H, alifatik), 1680 (C=O, keton), 1650 (C=O, amit), 745 (o-disübst.benzen).

Kütle Spektromu (m/e) (% bağıl şiddet): 362(0,50), 361(0,45), 360(0,50), 221(0,45), 197(0,40), 184(5,50), 105(13,53), 85(96), 83(100), 47(85).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,04 (ü, 3H, CH₃), 1,38-1,41 (ç, 1H, CH), 1,58 (ç, 1H, CH), 2,41-2,56 (ç, 3H, CH ve CH₂), 2,83-2,89 (ç, 3H, CH ve CH₂), 3,36-3,54 (ç, 2H, CH₂), 7,11-7,13 (ç, 2H, NH ve aromatik), 7,33-7,46 (ç, 4H, aromatik), 7,83 (ç, 2H, aromatik), 8,01 (ç, 1H, aromatik), 8,23 (ç, 1H, aromatik), 11,52 (t, 1H, NH indol).

UV (nm): 212,8; 241,6; 264,8; 296,0.

3.3.23. N-Benzoil-2-(1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-9-benzensülfonil-4-on-2-il)-bütilamin (58)



Bileşik 57 (1,50 g; 4,17 mmol) 10 ml diklormetanda çözülür ve bir balona konularak 0°C ye soğutulur. Buna sırasıyla 5 ml %50 lik NaOH çözeltisi, 100 mg TBAHS ve benzen sülfonil klorür (1 g; 5,67 mmol) ilave edilir ve 1 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra 50 ml diklormetan eklenir ve ayırma hunisine alınarak %10 luk HCl ile yıkanır. Organik faz susuz MgSO₄ ile kurutulur, süzülür ve organik çözücü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürüne silika jel üzerinden kolon kromatografisi uygulanır. Önce kloroform ile reaksiyona girmeyen benzen sülfonil klorürün fazlası daha sonra etil asetat ile ürün kromatografik olarak ayrılır. Organik çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürün eterden kristallendirilir.

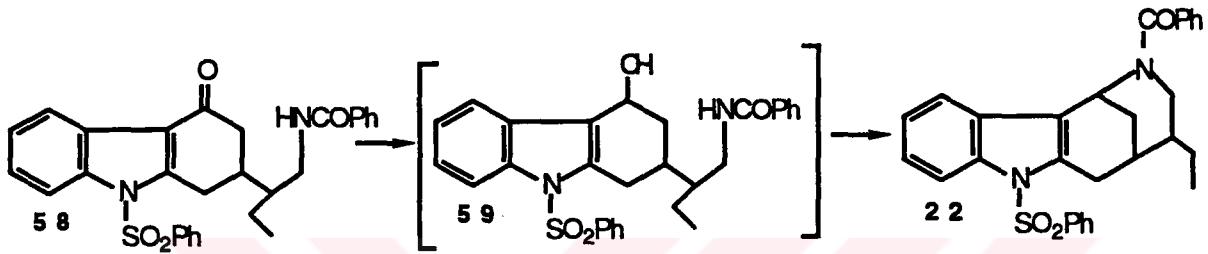
Verim: 1,90g (%91); en: 103-104°C; Rf: 0,58 (etil asetat); MK: 500 g/mol (C₂₉H₂₈N₂SO₄).

IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3400 (N-H), 2980 (C-H, alifatik), 1690 (C=O,keton), 1670 (C=O, amit), 1350 ve 1170 (S=O), 745 (o-disübst.benzen).

Kütle Spektrumu (m/e) (% şiddet): 501(2,5), 500(6), 359(1), 358(0,75), 254(1,50), 141(1,50), 105(96), 77(100).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 0,97 (ü, 3H, CH_3), 1,18-1,24 (ç, 2H, CH_2), 1,36-1,57 (ç, 2H, CH_2), 2,43-3,67 (ç, 6H, 2xCH ve 2x CH_2), 6,10 (ç, 1H, NH), 7,11-8,21 (ç, 14H, aromatik).

3.3.24. 2-Benzoil-7-benzensülfonil-4-etil-hekzahidro-1,5-metanoazokino [4,3-b] indol (22)



Bileşik 58 (1 g; 2 mmol) 10 ml metanol-THF (1:1) de çözülür ve 0°C ye soğutularak NaBH_4 (150 mg; 4 mmol) parça parça ilave edilir ve reaksiyon karışımı 2 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile takip edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra 50 ml kloroform ve 50 ml su verilerek ekstrakte edilir. Organik faz susuz MgSO_4 ile kurutulur, süzülür ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra ürün yağimsı olarak elde edilir. Elde edilen yağimsı ürün 59 (1 g; 1,99 mmol) diklor metanda çözülür ve 0°C ye soğutulur. Bunun üzerine triflor asetik asit (0,25 g; 2,19 mmol) eklenir ve 12 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü evaporatörden uzaklaştırılır ve elde edilen ürün silika jel üzerinden etil asetat ile kromatografi yapılır. Organik çözücü evaporatörde uzaklaştırılır ve geriye kalan ürün metanolden kristallendirilir. Verim: 0,55 g (%57); en: $135-136^\circ\text{C}$; Rf: 0,54 (etil asetat); MK: 484 g/mol ($\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{SO}_3$).

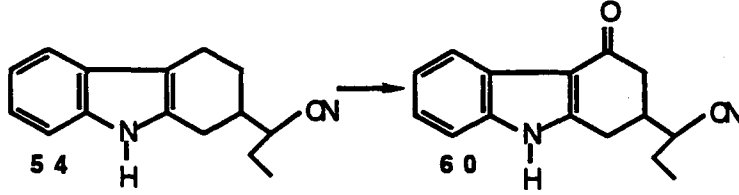
IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2980 (C-H, alifatik), 1680 (C=O, amit), 1350 ve 1170 (S=O), 745 (o-disübst.benzen).

Kütle Spektrumu (m/e) (% bağıl şiddet): Yapının kararsızlığından dolayı $-\text{SO}_2\text{Ph}$ grubunun ayrılmasıyla, 343,5(1,66), 221(1,27), 220(1,48), 208(1,46), 180(6), 168(12,34), 141(2), 105(100), 77(99).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 0,80 (ü, 3H, CH_3), 1,35-2,60 (ç, 7H, CH ve CH_2), 2,82-3,60 (ç, 3H, CH ve CH_2), 4,00 (ç, 1H, CH), 7,11-8,40 (ç, 14H, aromatik).

UV (nm): 230,3; 280,6.

3.3.25. 2-(1,2,3,4-tetrahidrokarbazol-4-on-2-il)-bütüronitril (60)



Bileşik 54 (5 g; 21 mmol) 50 ml %90 lık THF da çözülür ve 0°C ye soğutulur. Daha sonra DDQ (2,3-dikloro-5,6-disiyano-p-benzokinon) (9,54 g; 42 mmol) 25 ml THF de çözülür ve reaksiyon ortamına azot atmosferi altında damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı önce 1 saat 0°C de daha sonra 12 saat oda sıcaklığında azot atmosferi altında karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı 100 ml %10 luk NaOH çözeltisi ile karıştırılır ve etil asetat ile iki kez ekstrakte edilir. Organik faz bir kaç kez %10 luk NaOH çözeltisi ile yıkanır, susuz MgSO_4 ile kurutulur, süzülür ve çözücü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürün silika jel üzerinden etil asetat-benzen (1:1) kromatografi yapılır. Organik çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürün metanolden kristallendirilir. Verim: 2,75 g (% 52); en: $224-225^\circ\text{C}$; Rf: 0,32 (etil asetat); MK: 252 g/mol ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$).

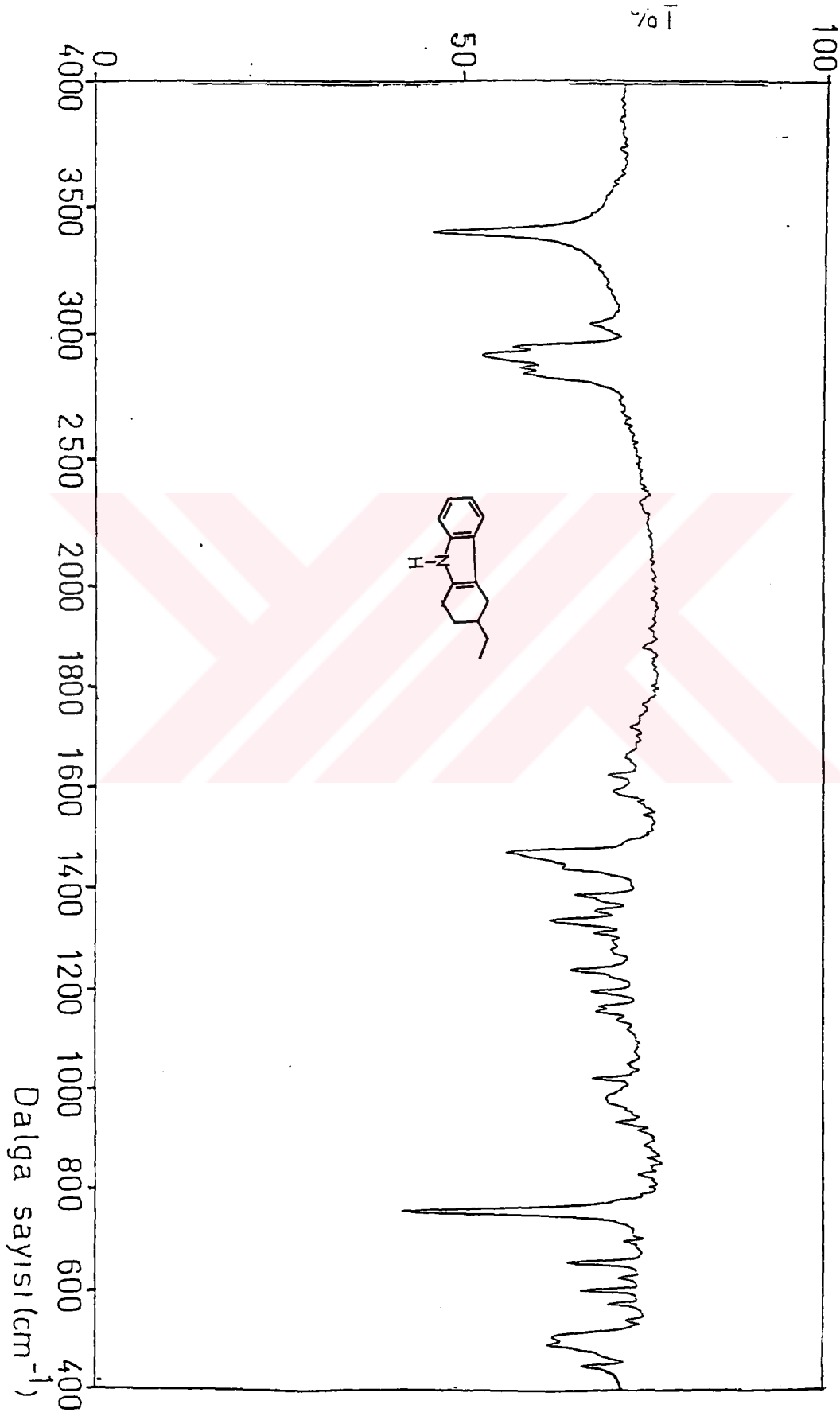
IR (KBr tableti), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3300 (N-H), 2980 (C-H, alifatik), 2250 (CN), 1645 (C=O, keton), 745 (o-disübst.benzen).

Kütle Spektrumu (m/e) (% şiddet): 254(7,35), 253(36), 184(25), 158(13), 157(100), 156(31), 130(54,5), 129(93), 128(42,5), 103(13,5), 102(48,5), 77(21).

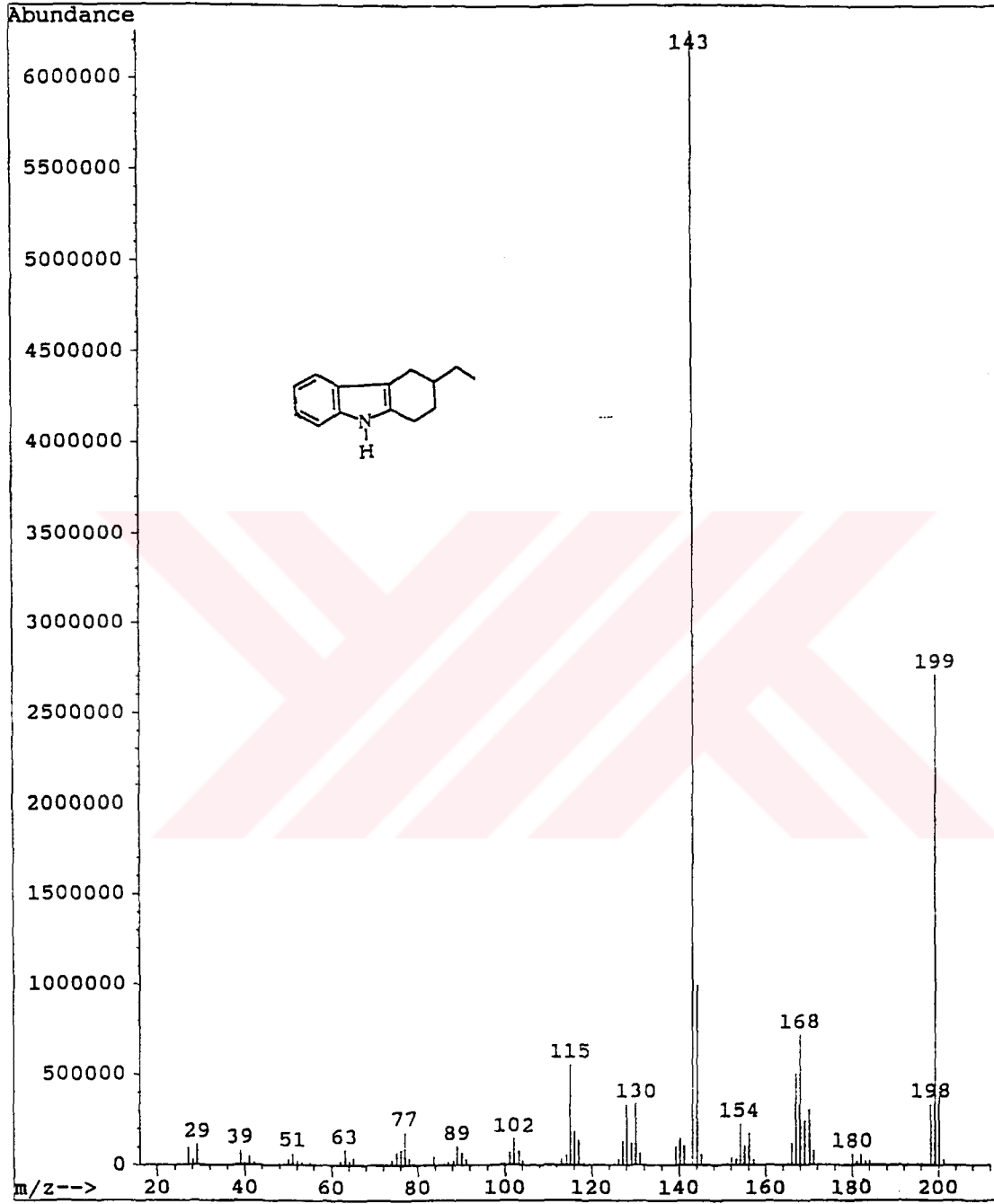
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 1,17 (ü, 3H, CH_3), 1,76 (ç, 2H, CH_2), 2,58-2,75 (ç, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,03 (ç, 1H, CH), 3,25 (ç, 1H, CH), 7,28 (ç, 2H, aromatik), 7,37 (ç, 1H, aromatik), 8,21 (ç, 1H, aromatik), 8,65 (t, 1H, NH).

4. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMALAR

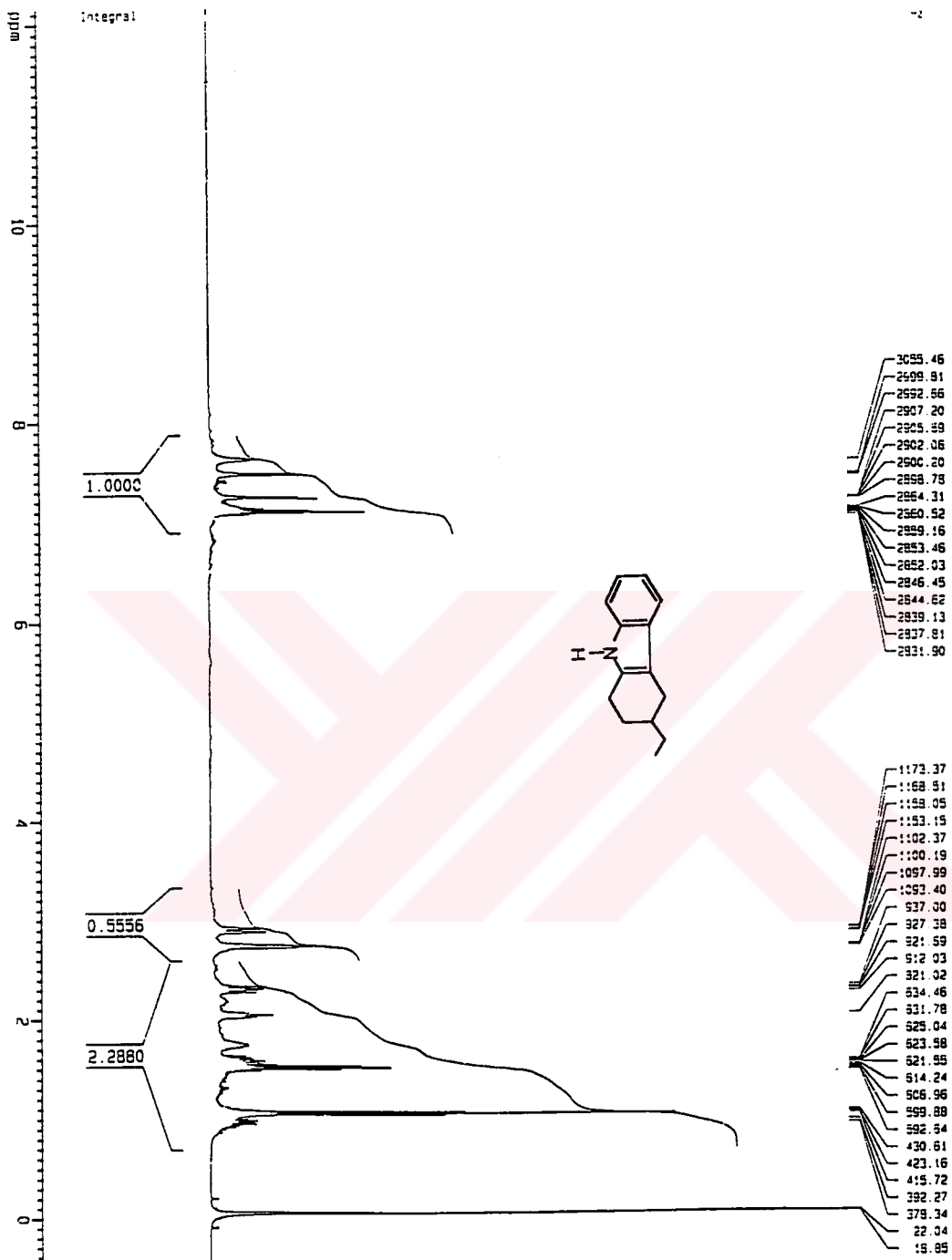
4.1. Deneysel Bulgular (Sentezlenen Bileşiklerin IR, NMR, UV ve Kütle Spektrumları)



Şekil 4.1.1. Bileşik 25 in IR spektrumu



Şekil 4.1.2. Bileşik 25 in Kütüphane spektrumu

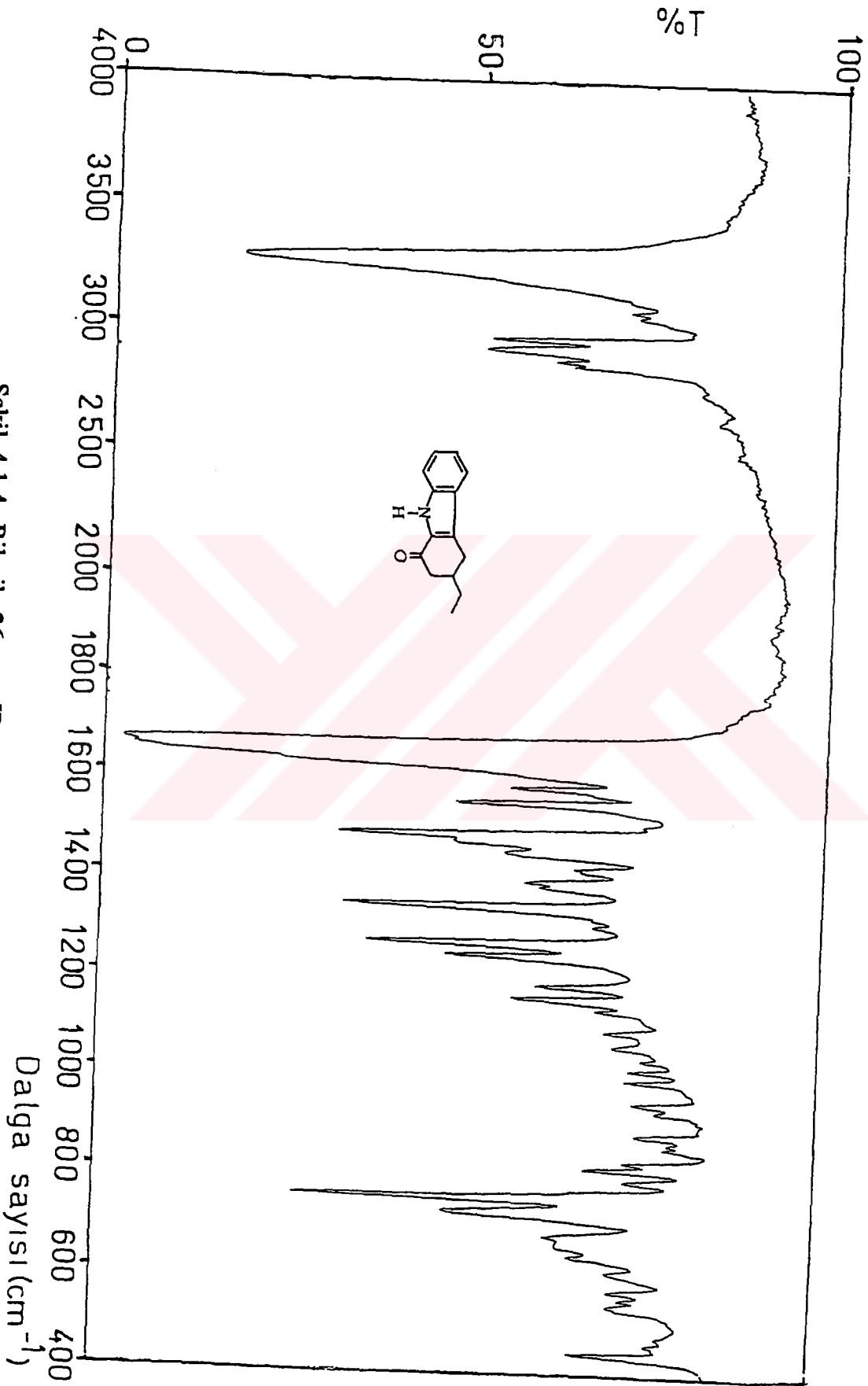
Şekil 4.1.3. Bileşik 25 in ^1H -NMR spektrumu

Current Data Parameters
 NAME: 9900529
 EXPNO: 1
 PROCNO: 1

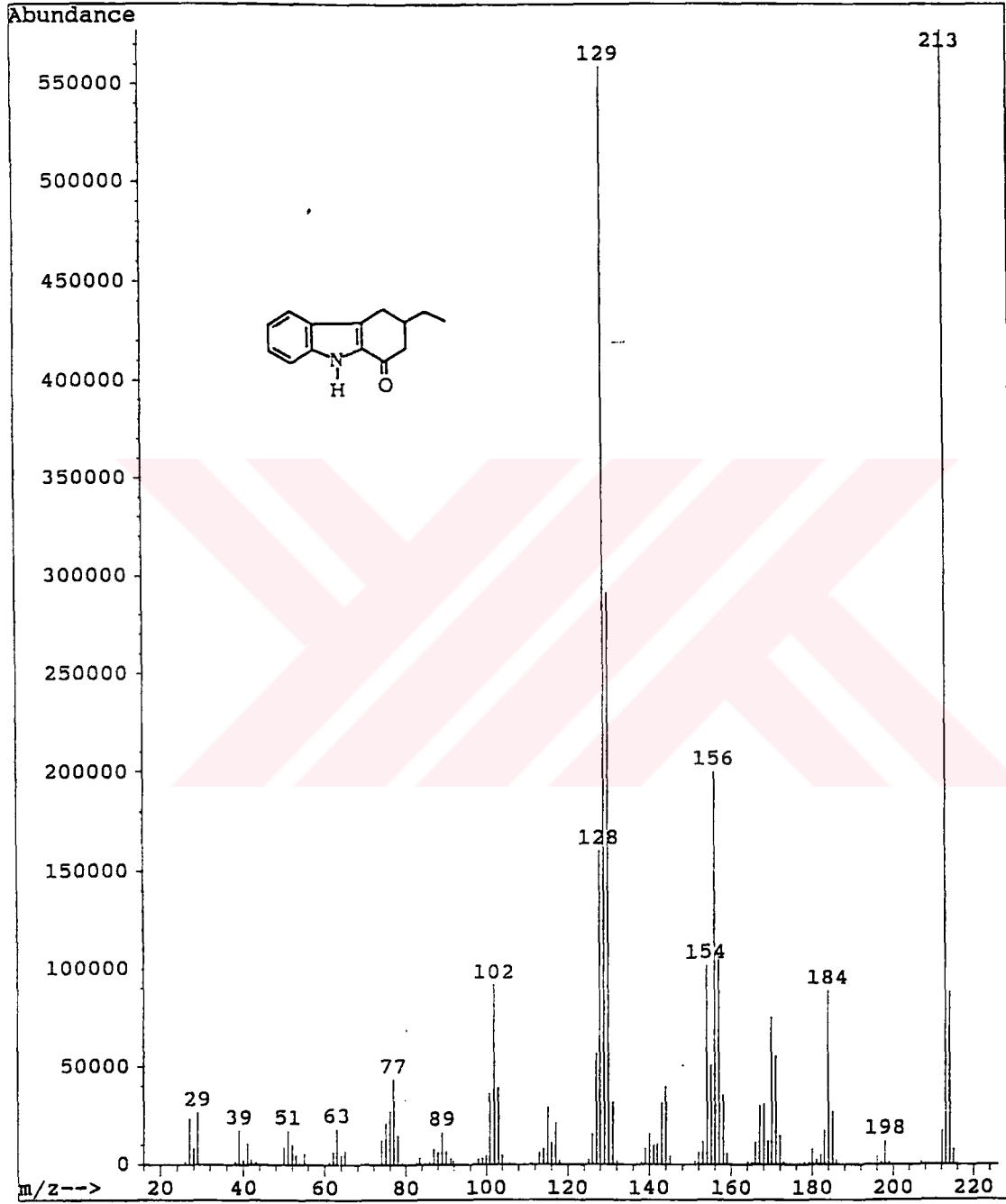
F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 990529
 Time: 9.59
 INSTRUM: spect
 PROBHD: 5 mm QNP 1H
 PULPROG: zg30
 TO: 32760
 SOLVENT: CDCl3
 NS: 12
 DS: 2
 SWH: 5446.673 Hz
 FIDRES: 0.166218 Hz
 AQ: 3.0081525 sec
 RG: 71.0
 DW: 91.000 usec
 DE: 4.50 usec
 TE: 300.0 K
 D1: 1.00000000 sec
 P1: 9.00 usec
 DE: 4.50 usec
 SF01: 400.1323063 MHz
 NUC1: 1H
 PL1: -6.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI: 16384
 SF: 400.1300120 MHz
 MO: FM
 SC: 0
 LB: 0.30 Hz
 GD: 0
 PC: 1.00

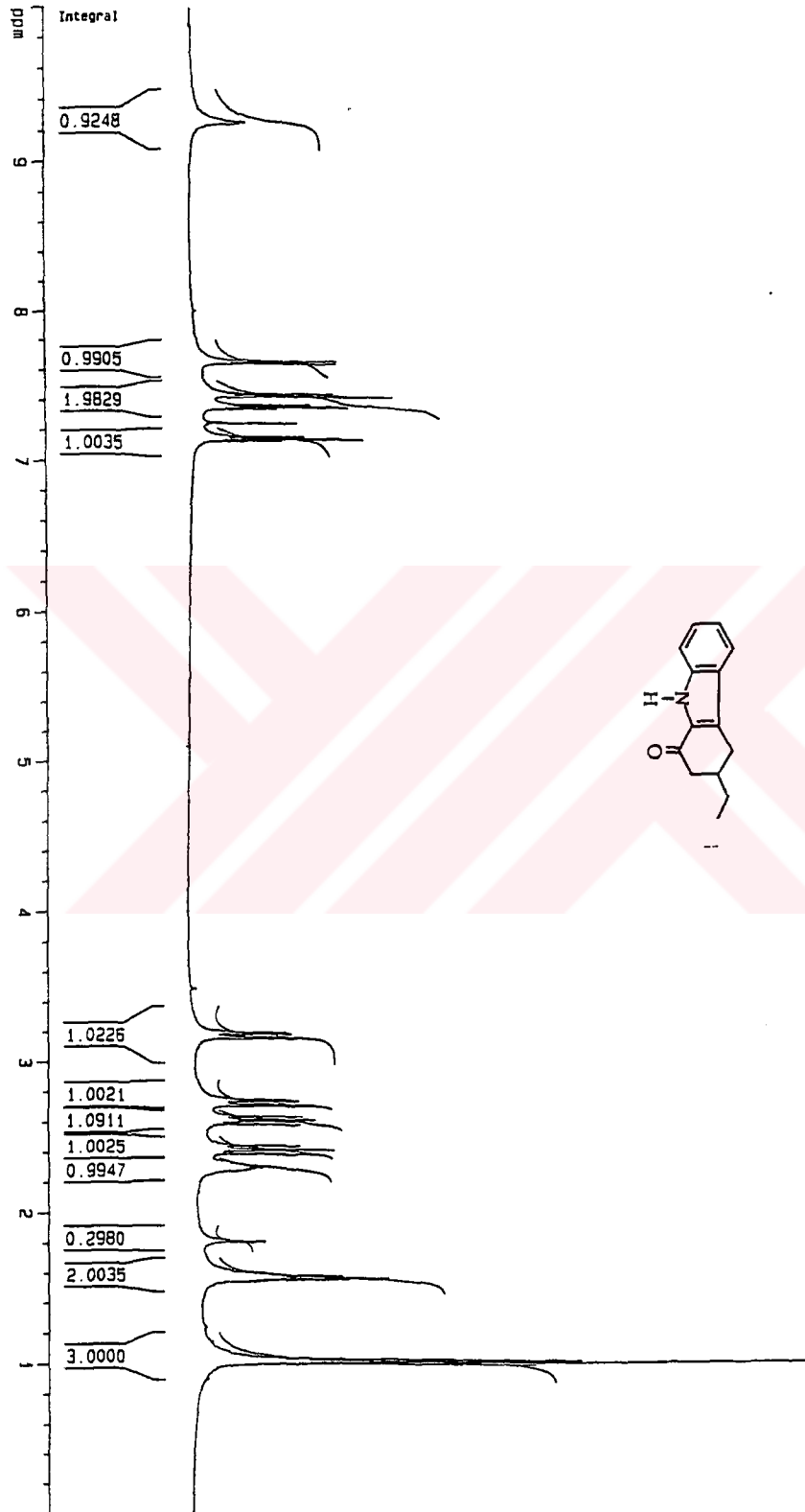
1D NMR plot parameters
 CX: 22.00 cm
 F1P: 12.155 ppm
 F1: 4863.69 Hz
 F2P: -0.453 ppm
 F2: -101.06 Hz
 PPMCH: 0.57300 ppm/
 HZCM: 229.306306 Hz/C



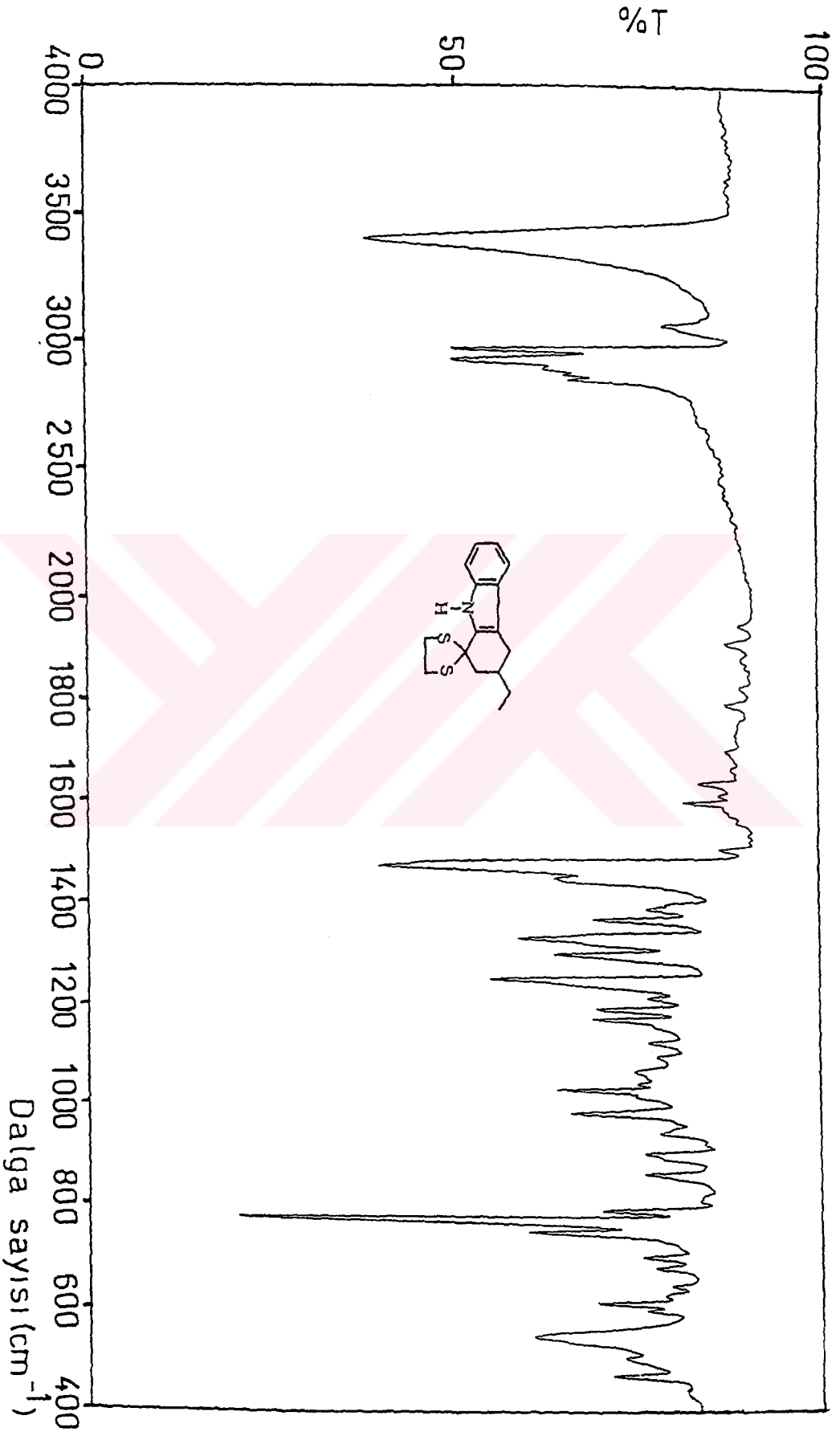
Sekil 4.1.4. Bileşik 26 nın IR spektrumu



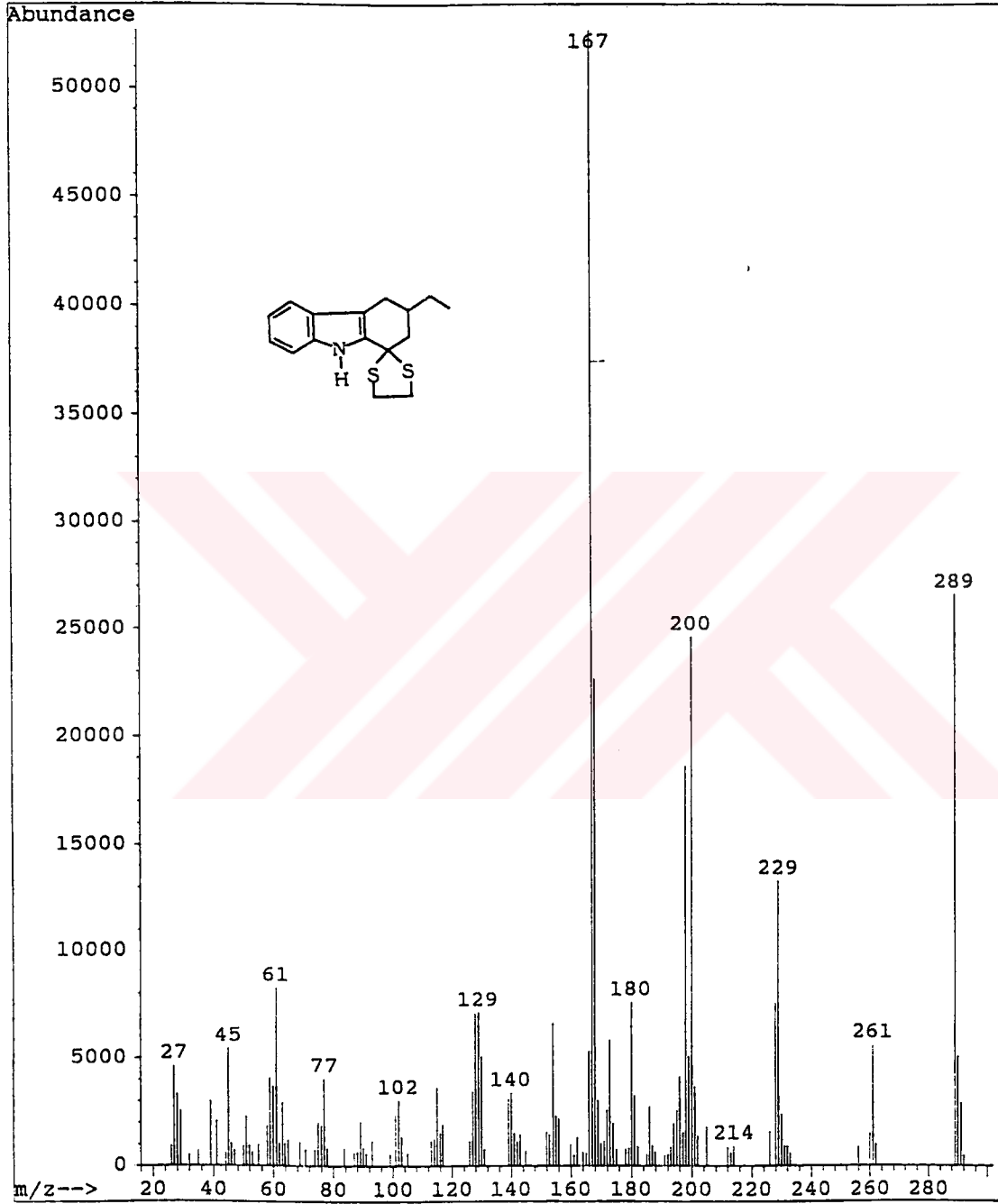
Şekil 4.1.5. Bileşik 26 nın Kütle spektrumu



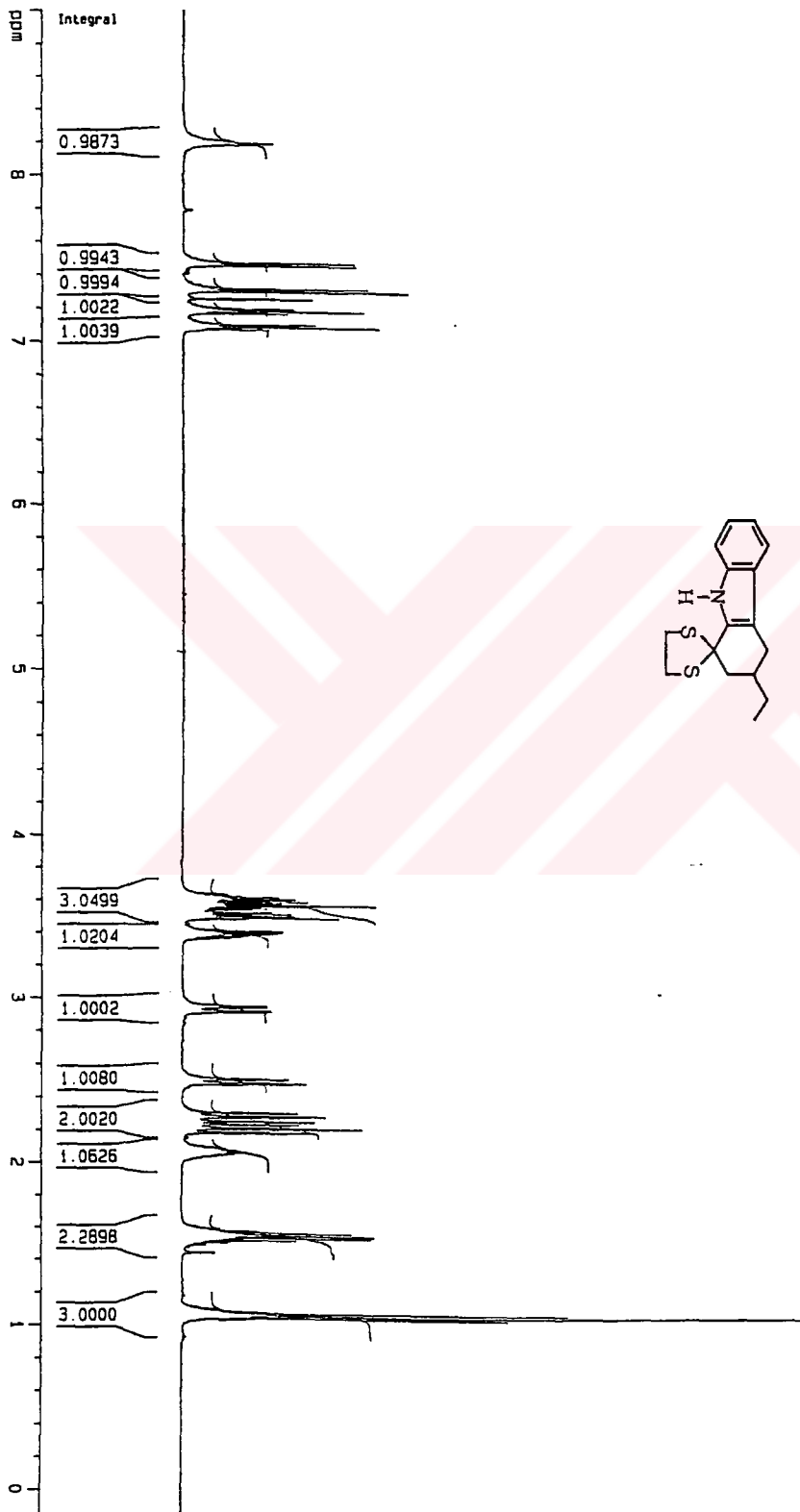
Şekil 4.1.6. Bileşik 26 nın ^1H -NMR spektrumu



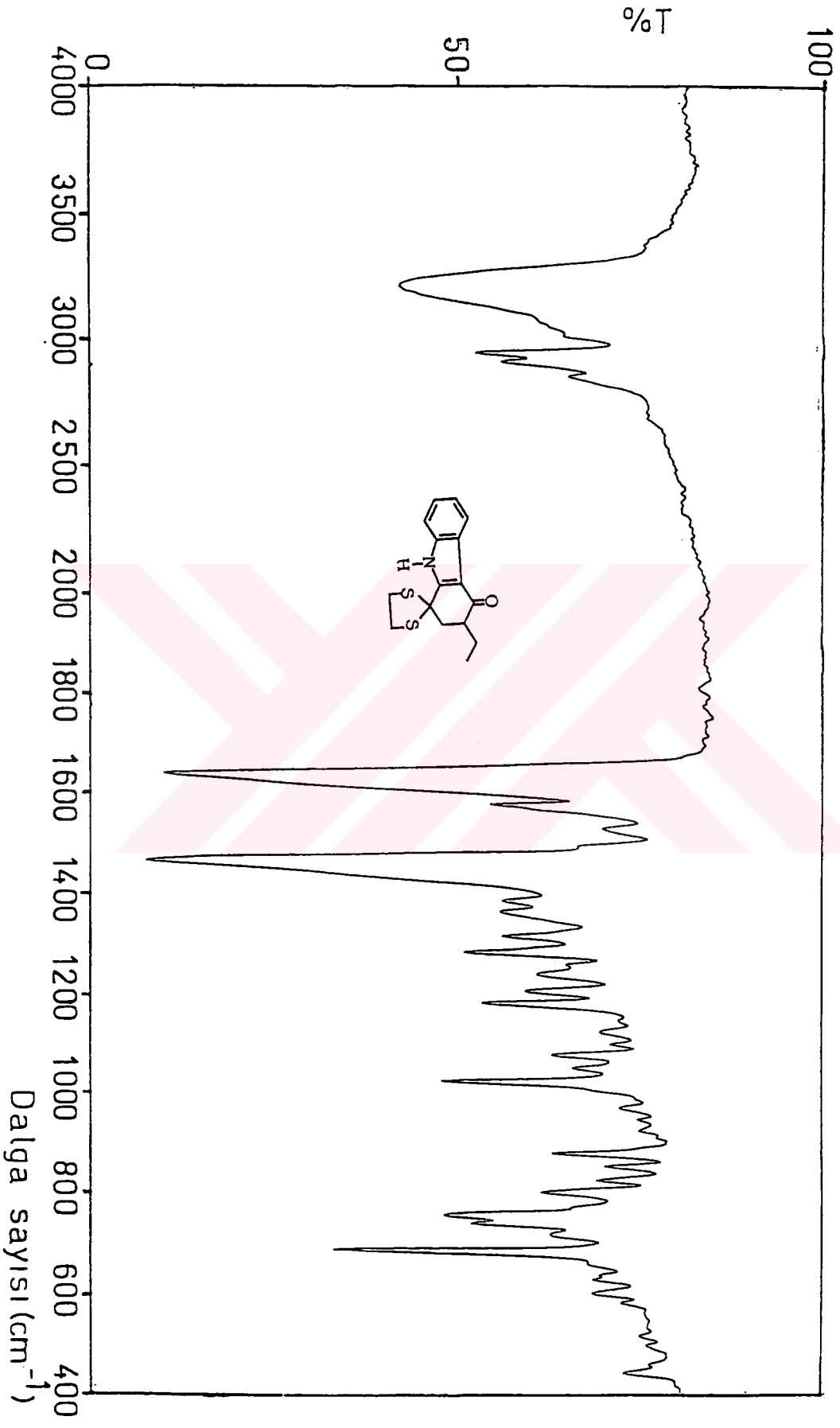
Şekil 4.1.7. Bileşik 27 nin IR spektrumu



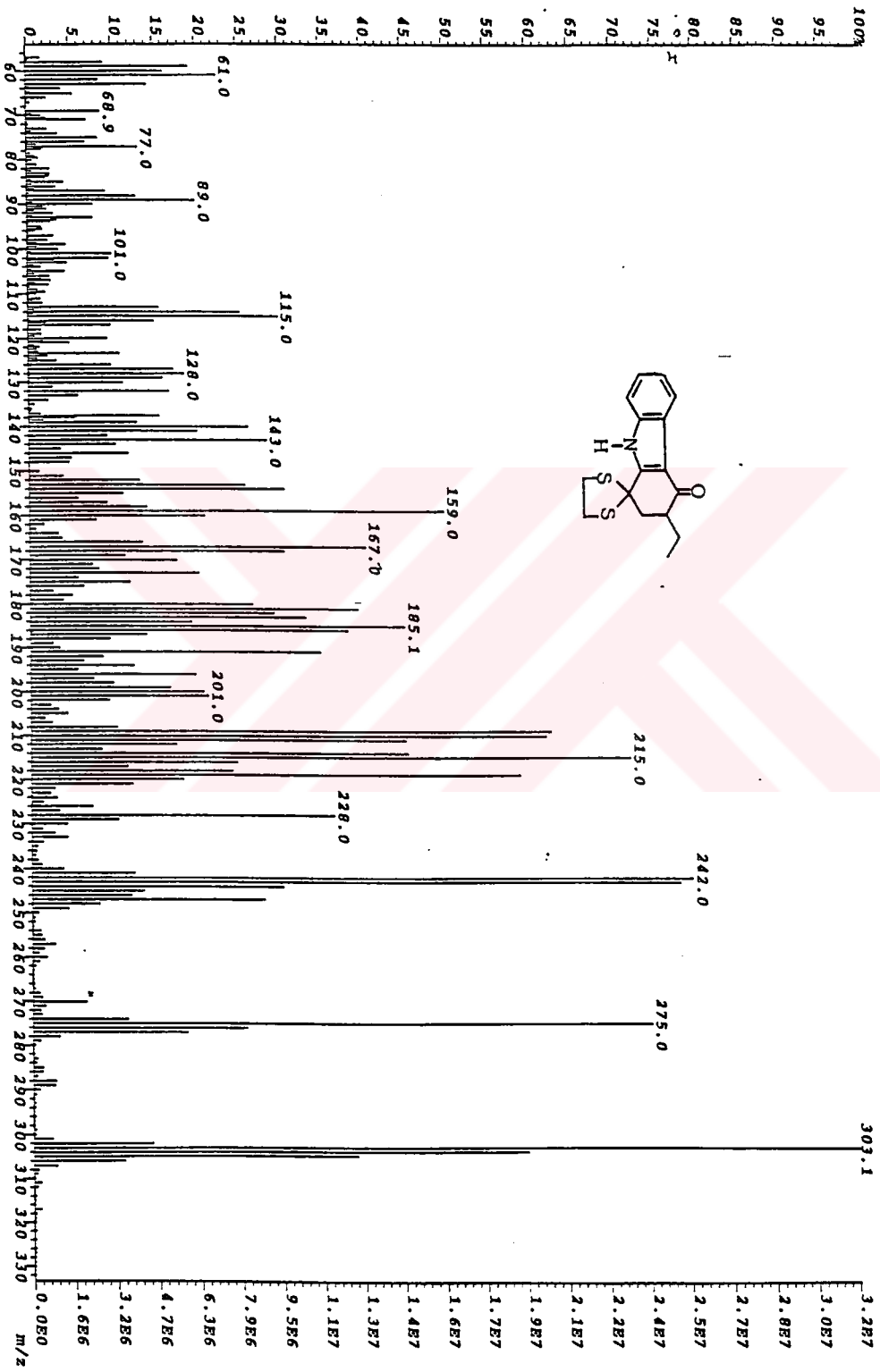
Şekil 4.1.8. Bileşik 27 nin Kütle spektrumu



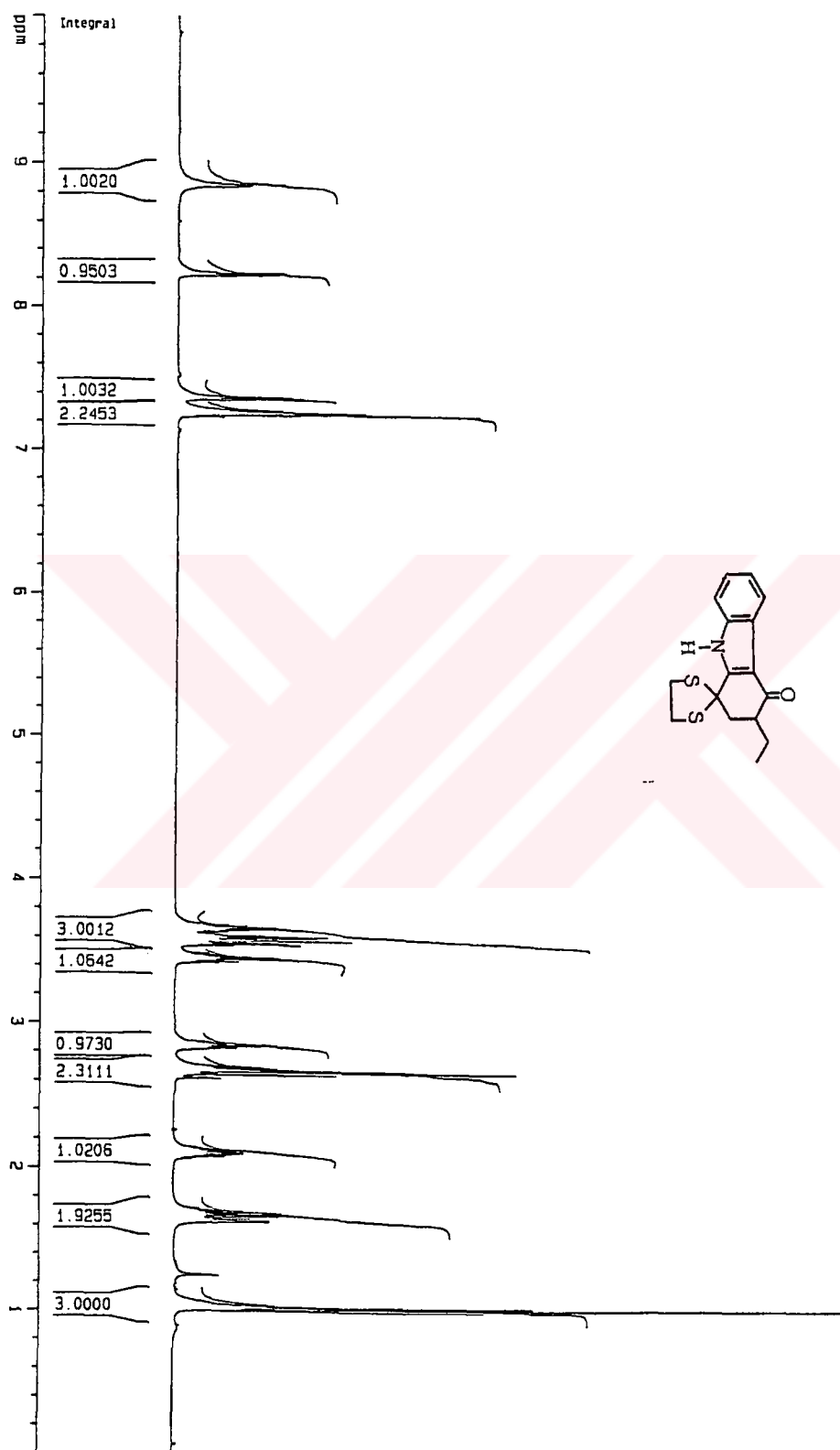
Şekil 4.1.9. Bileşik 27 nin ^1H -NMR spektrumu



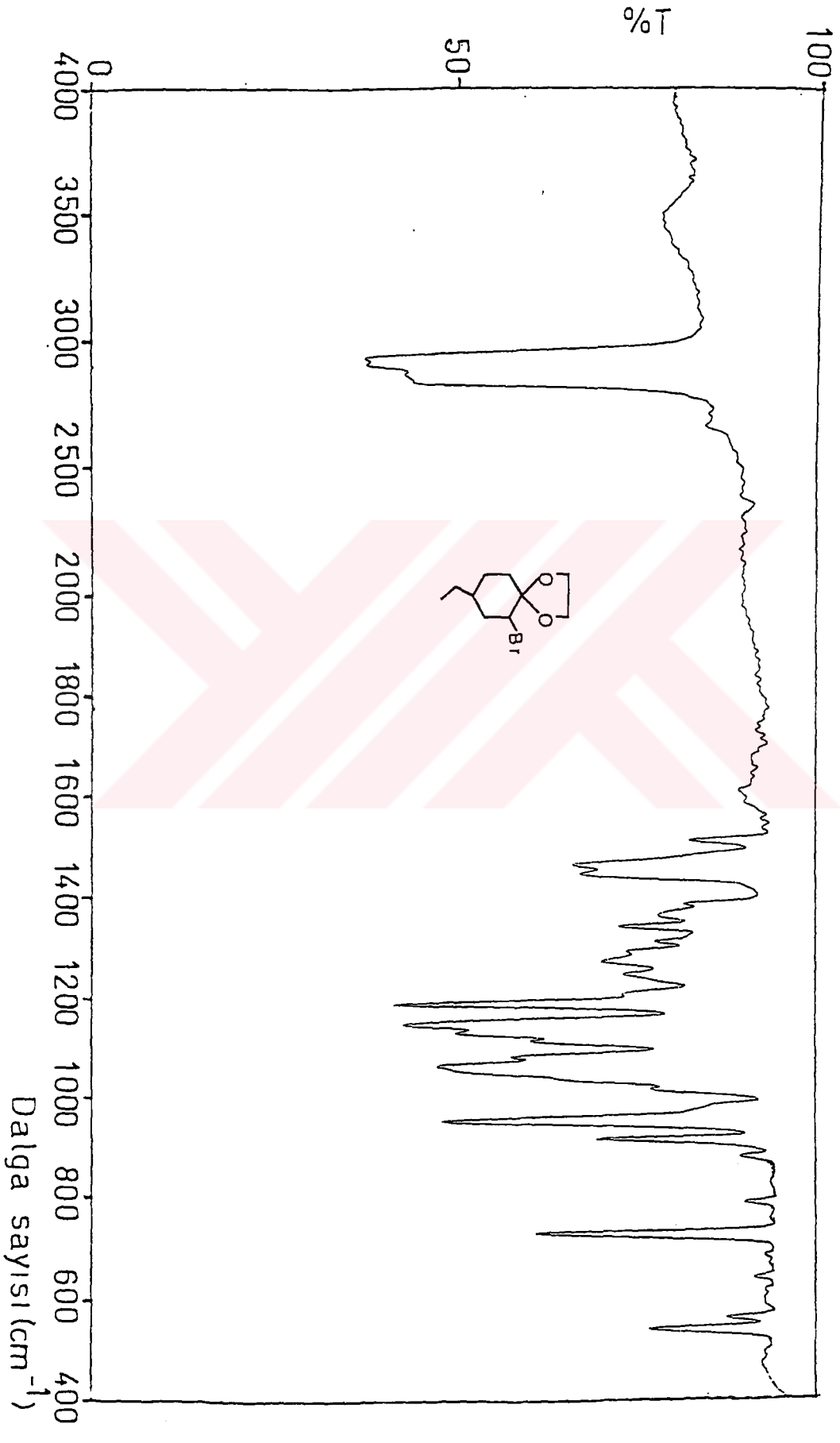
Şekil 4.1.10. Bileşik 28 in IR spektrumu



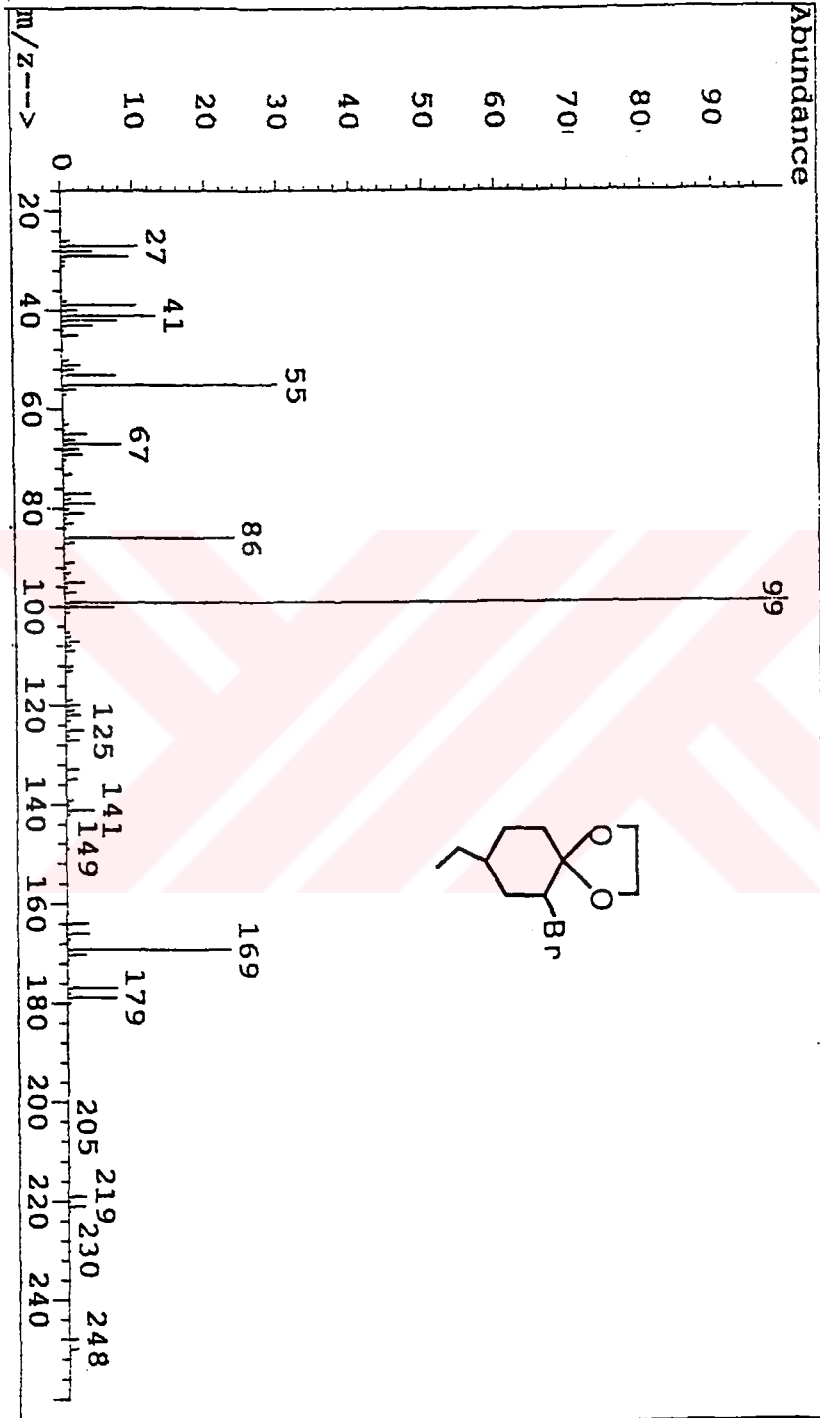
Şekil 4.1.11. Bileşik 28 in Kütle spektrumu



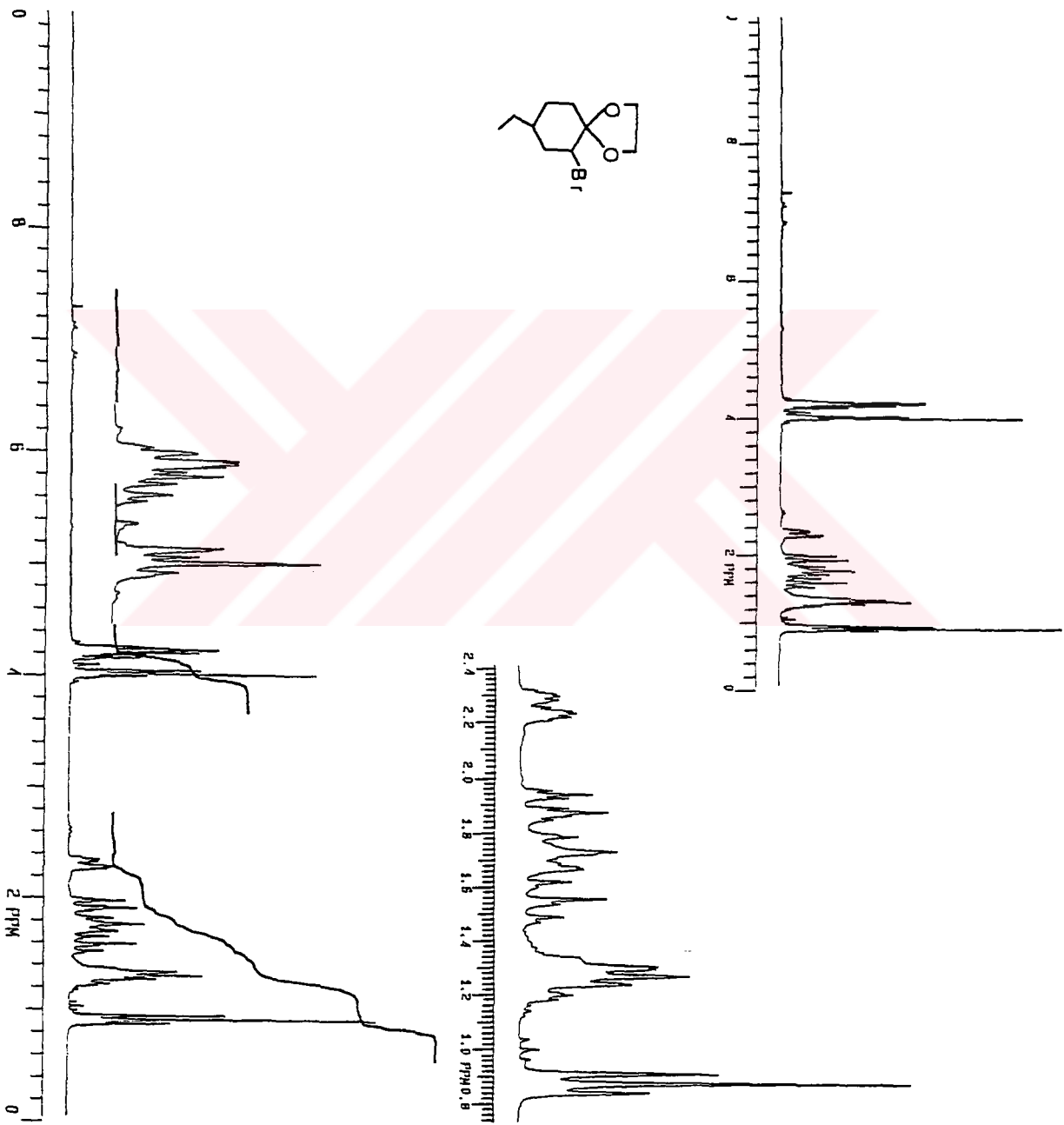
Şekil 4.1.12. Bileşik 28 in ^1H -NMR spektrumu



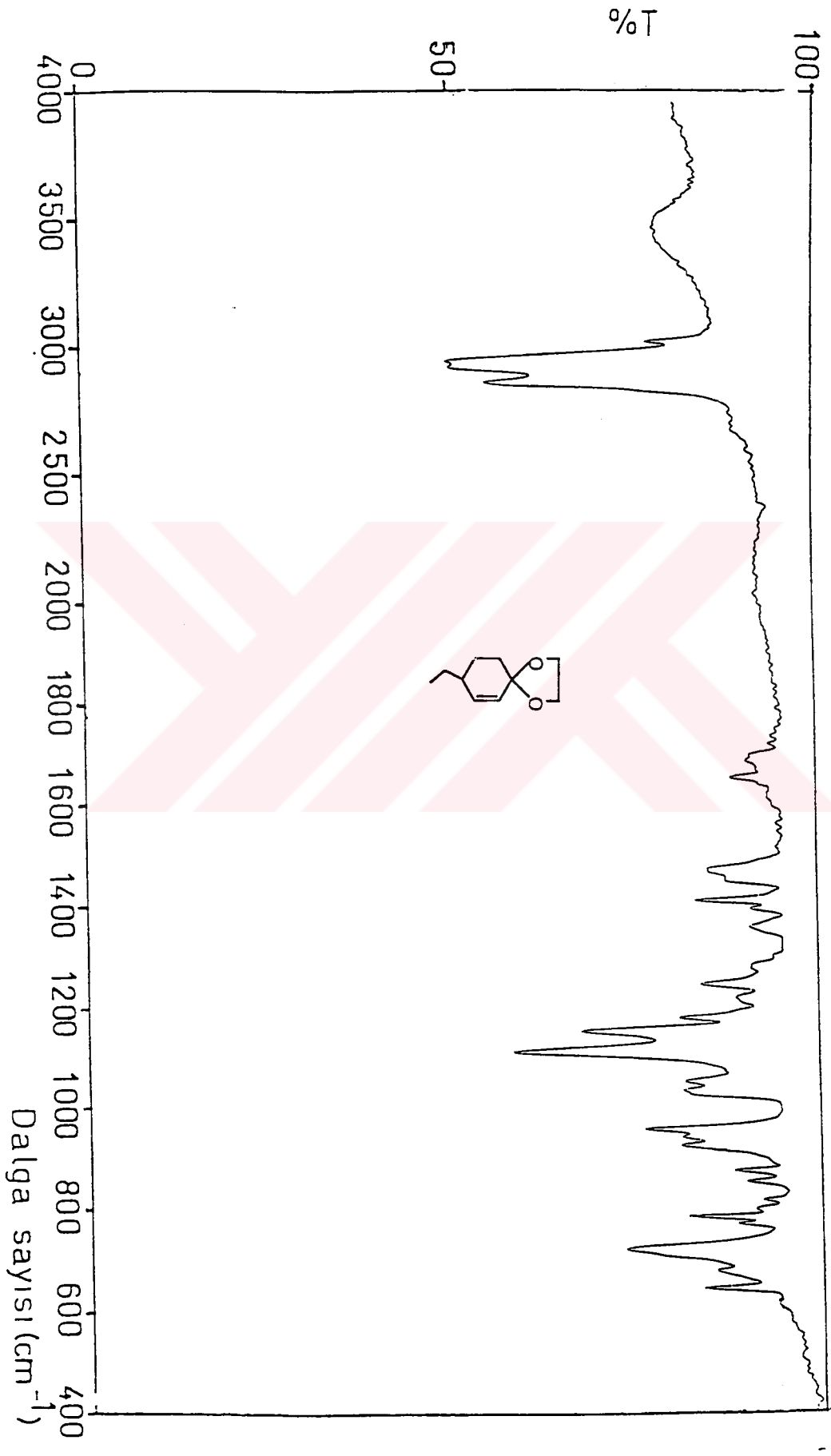
Şekil 4.1.13. Bileşik 35 in IR spektrumu.



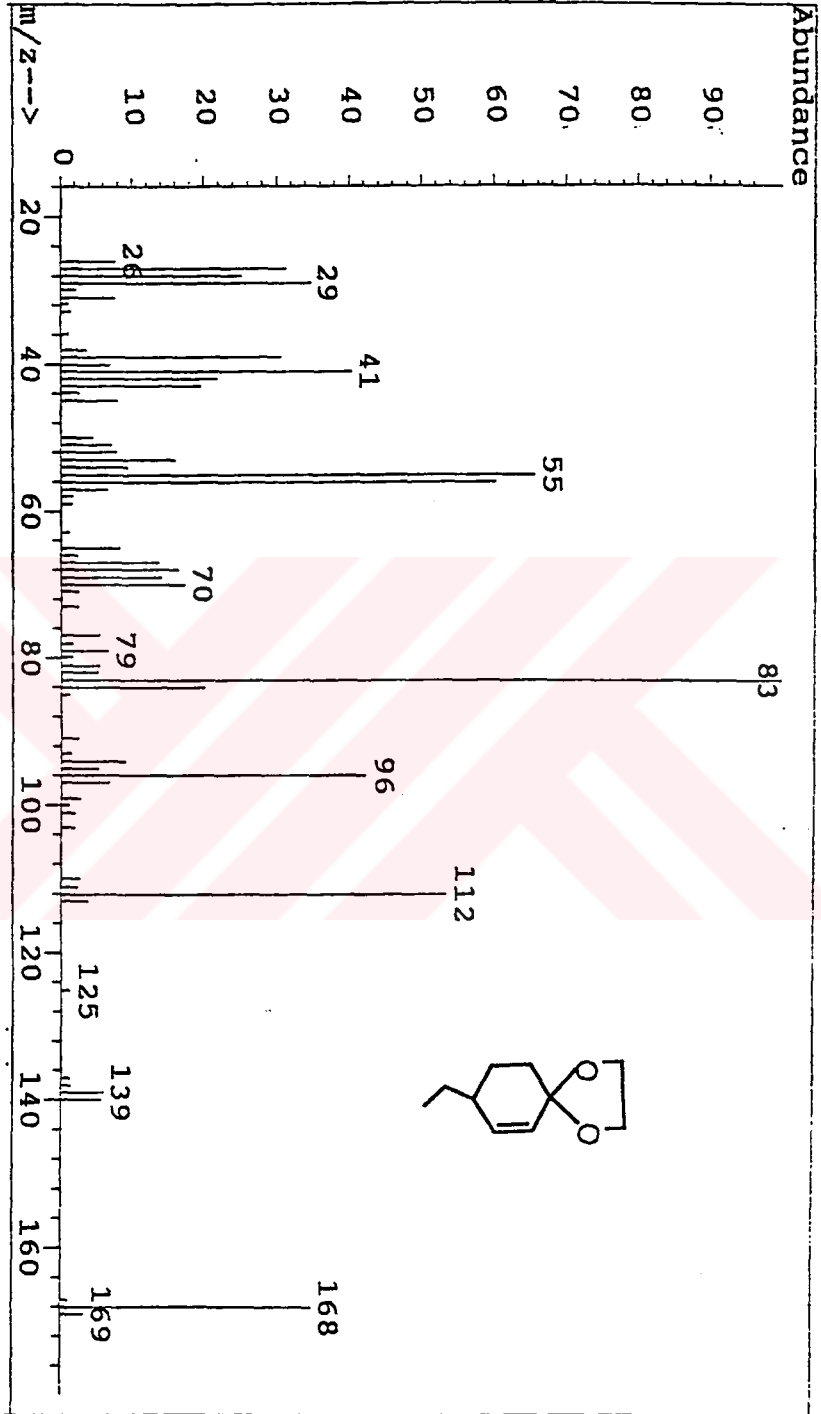
Şekil 4.1.14. Bileşik 35 in Kütle spektrumu.



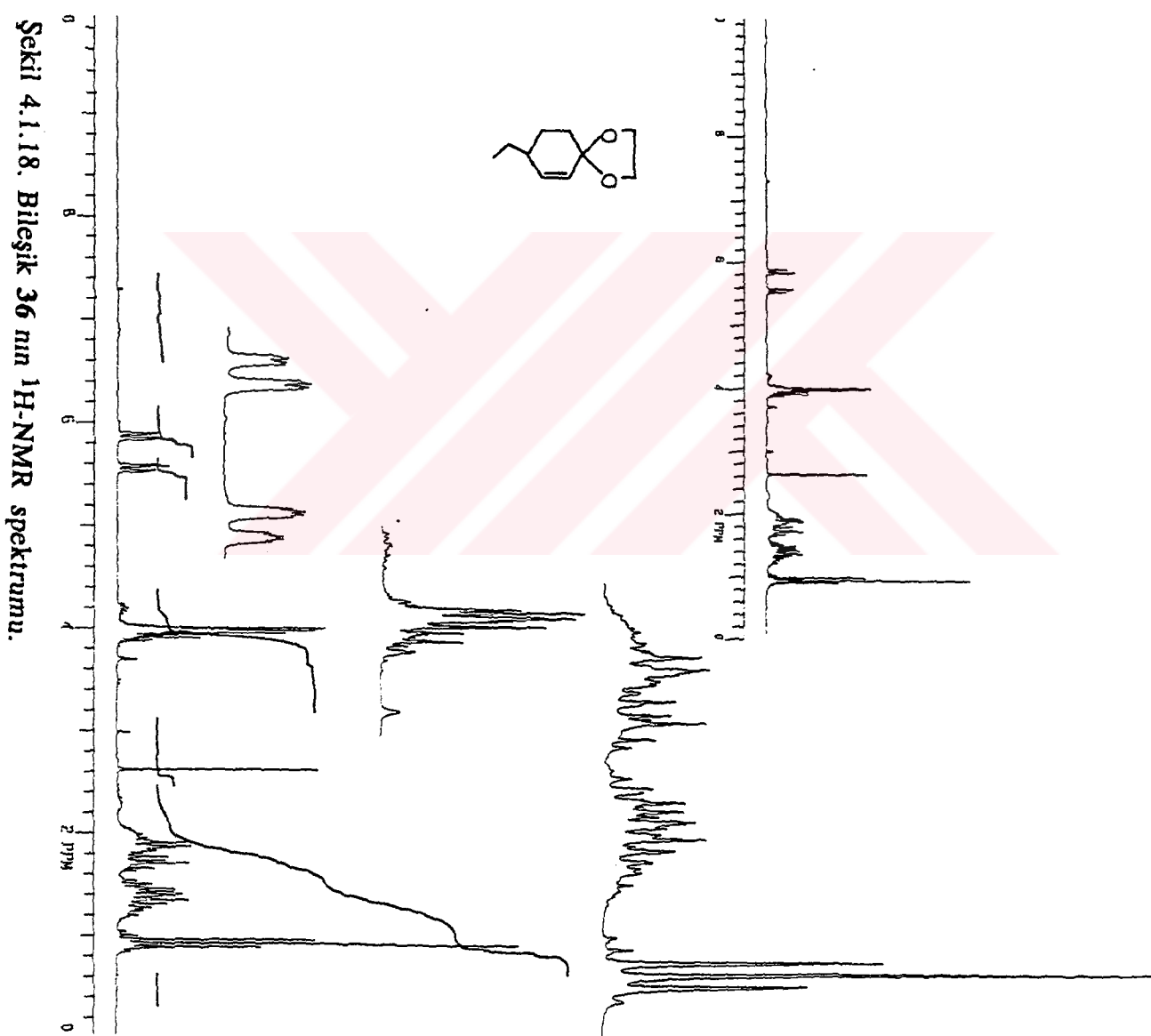
Şekil 4.1.15. Bileşik 35 in ¹H-NMR spektrumu.

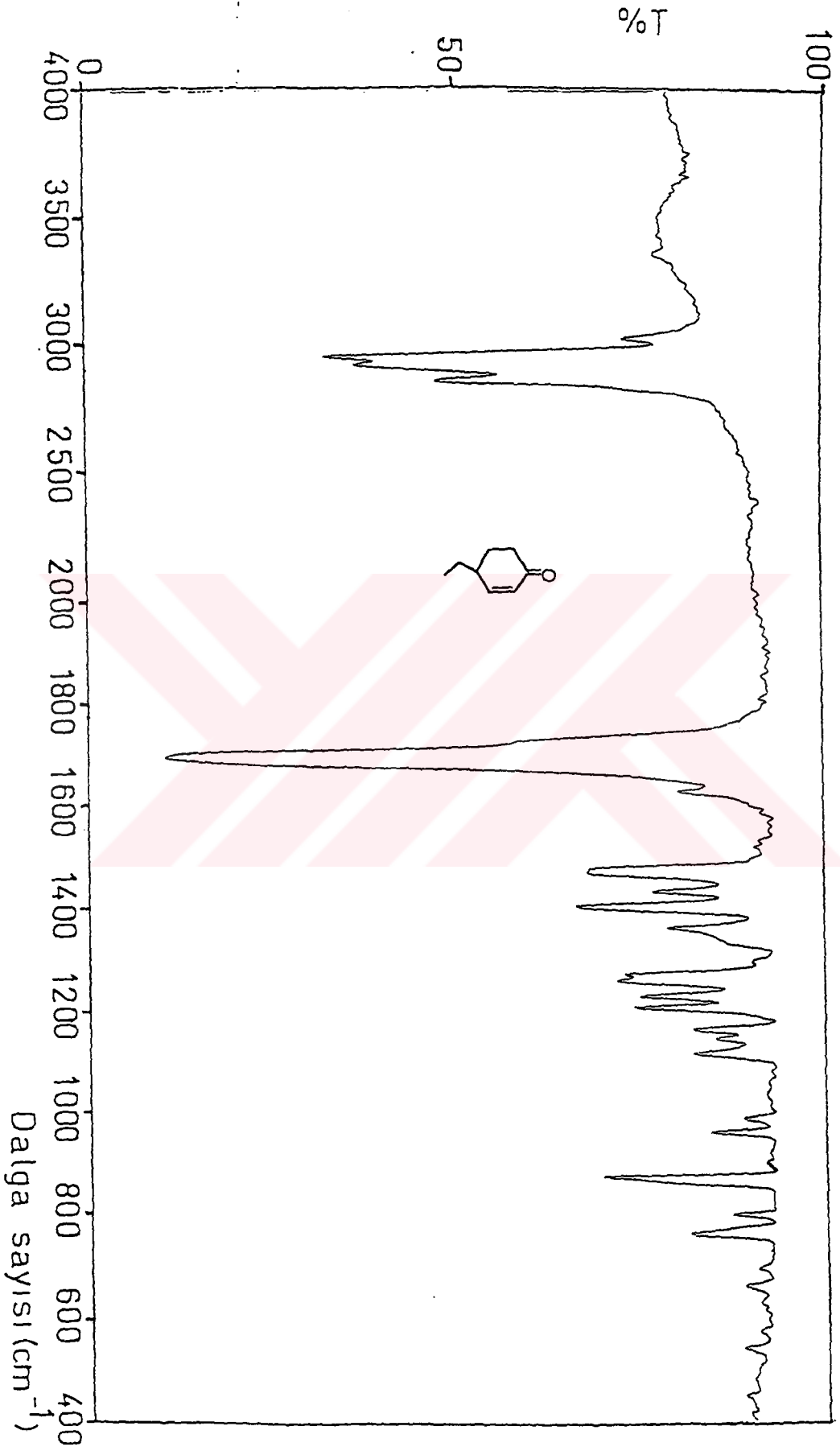


Şekil 4.1.16. Bileşik 36 nin IR spektrumu.

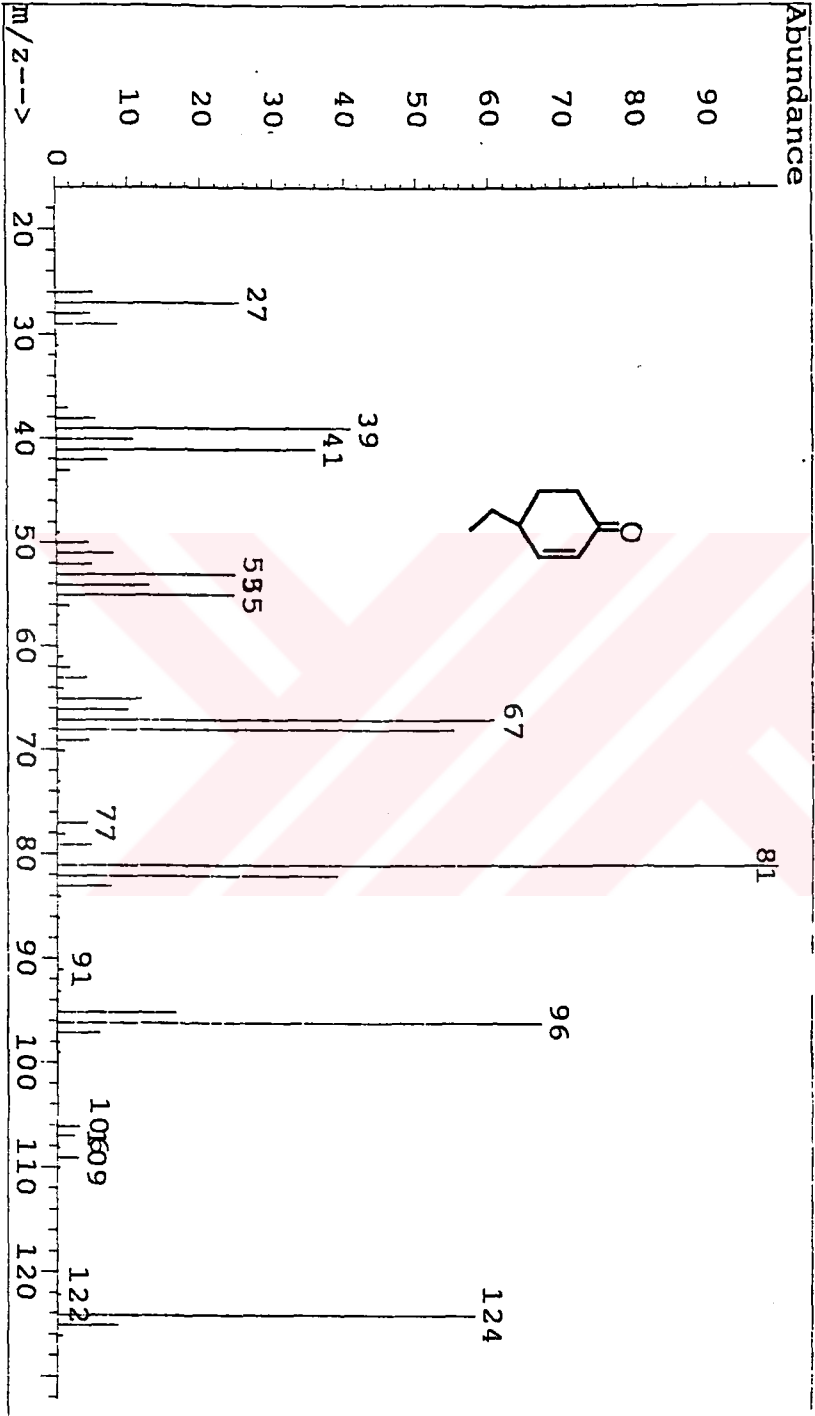


Şekil 4.1.17. Bileşik 36'nın Kütle spektrumu.

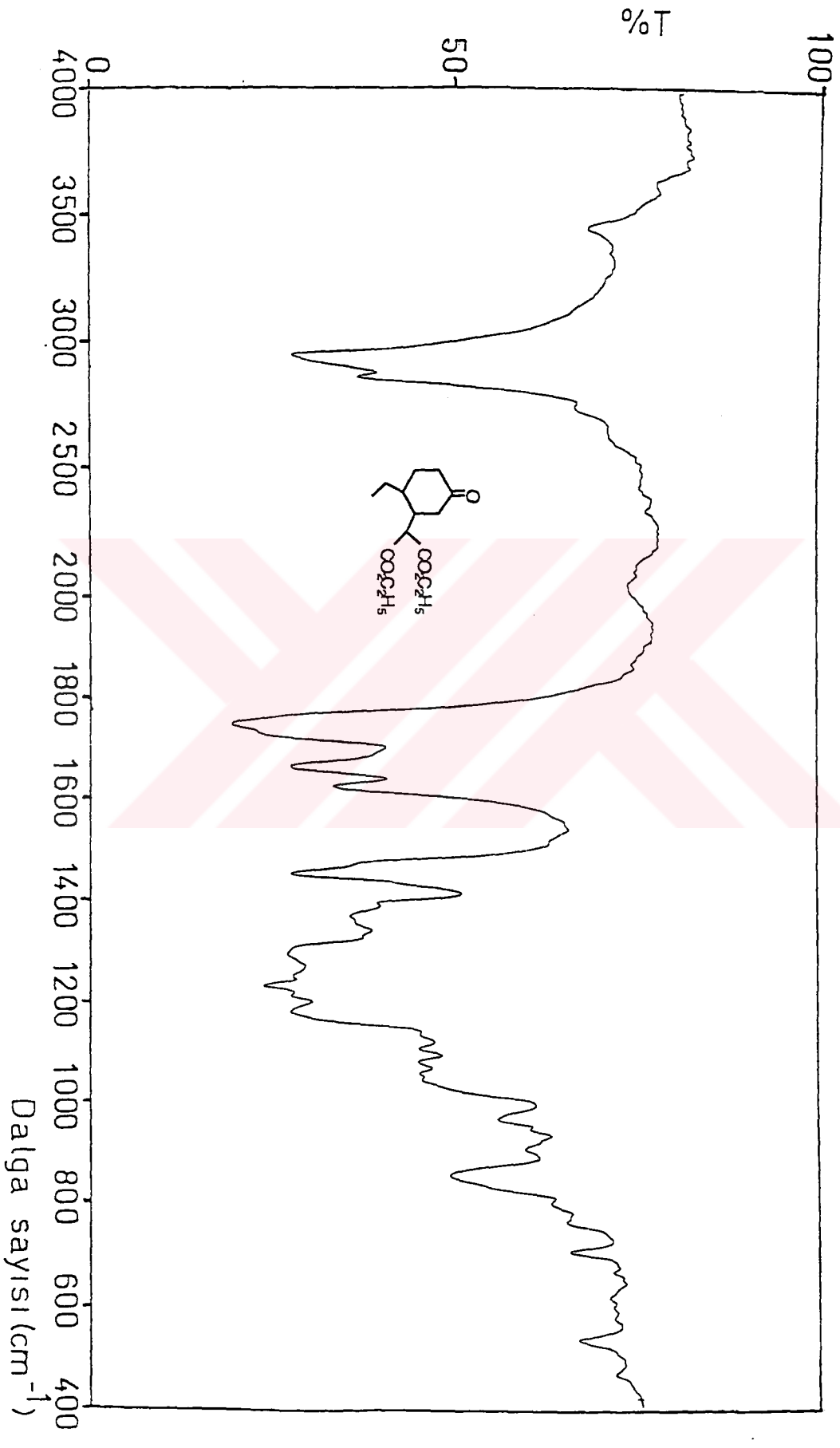




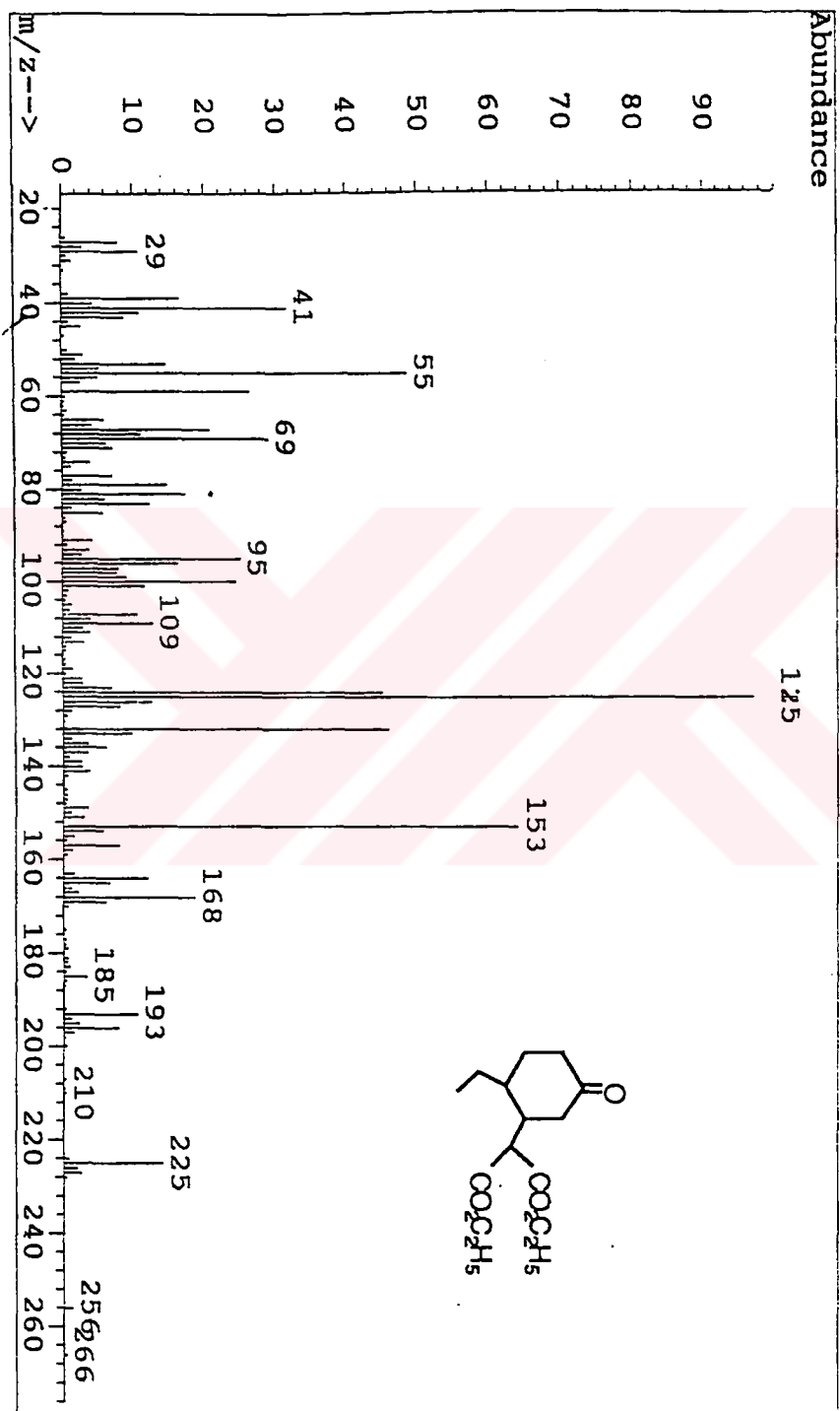
Şekil 4.1.19. Bileşik 37 nin IR spektrumu.



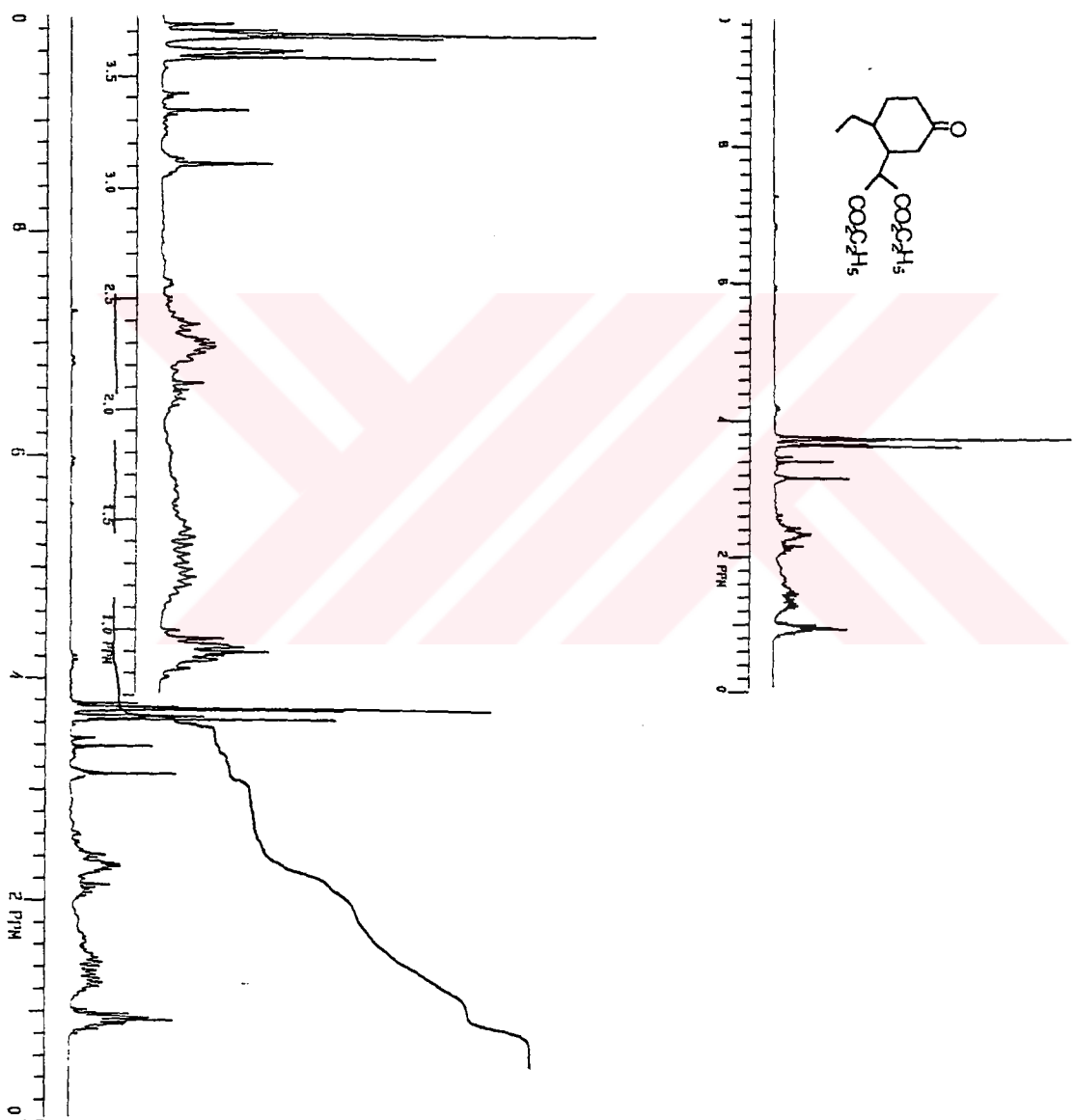
Şekil 4.1.20. Bileşik 37 nin Kütle spektrumu.



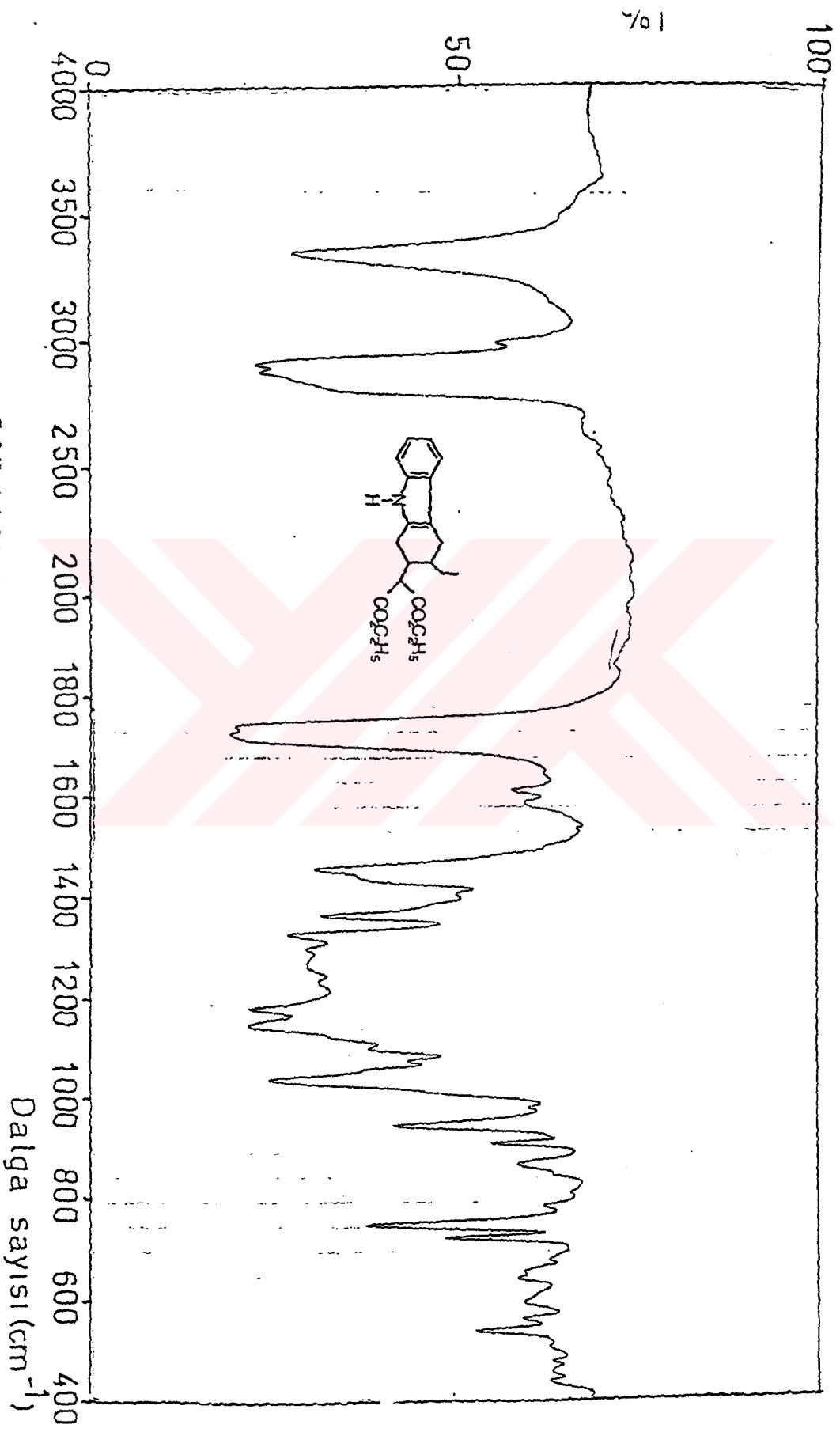
Şekil 4.1.21. Bileşik 38 in IR spektrumu.



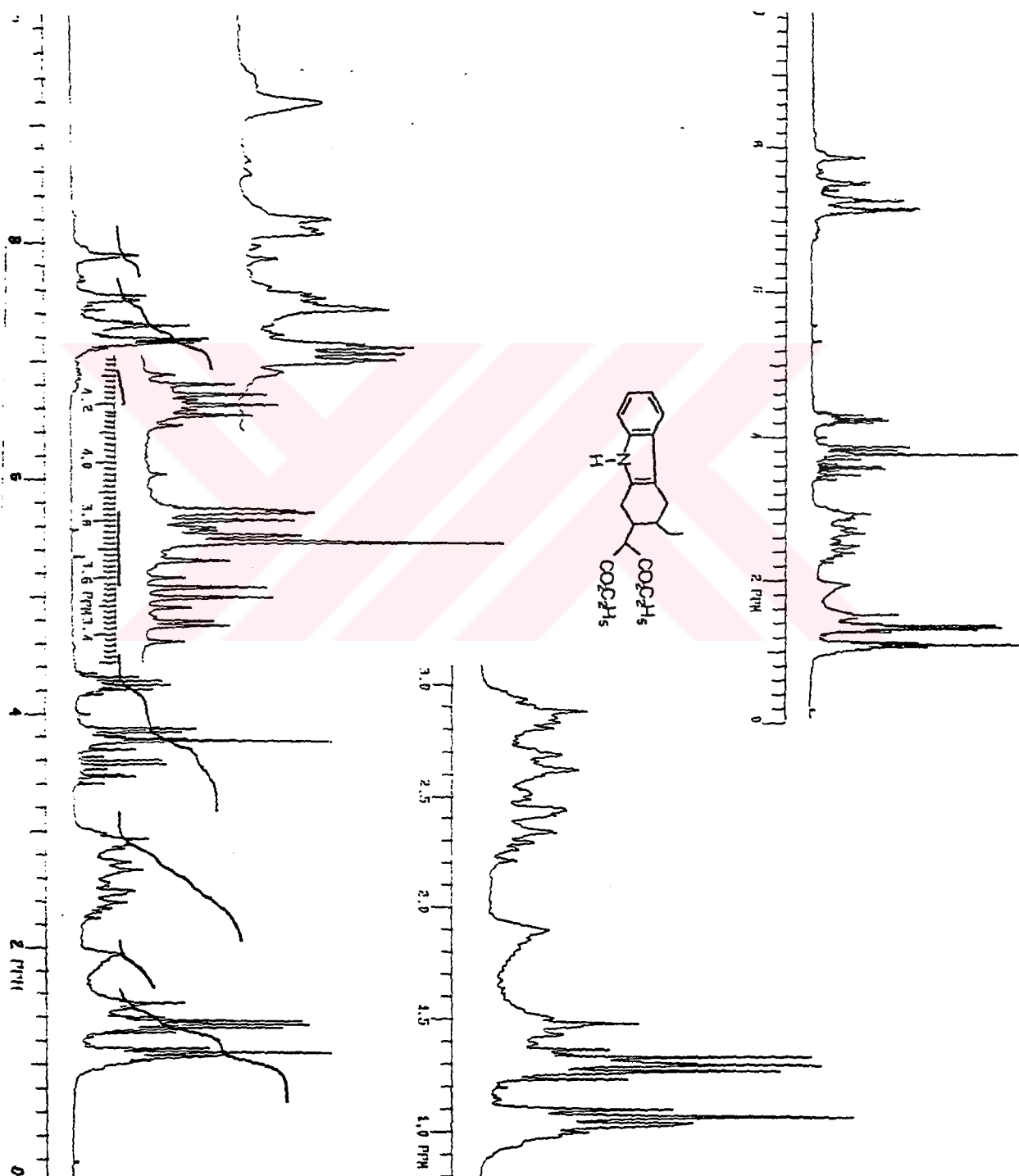
Şekil 4.1.22. Bileşik 38 in Kütle spektrumu.



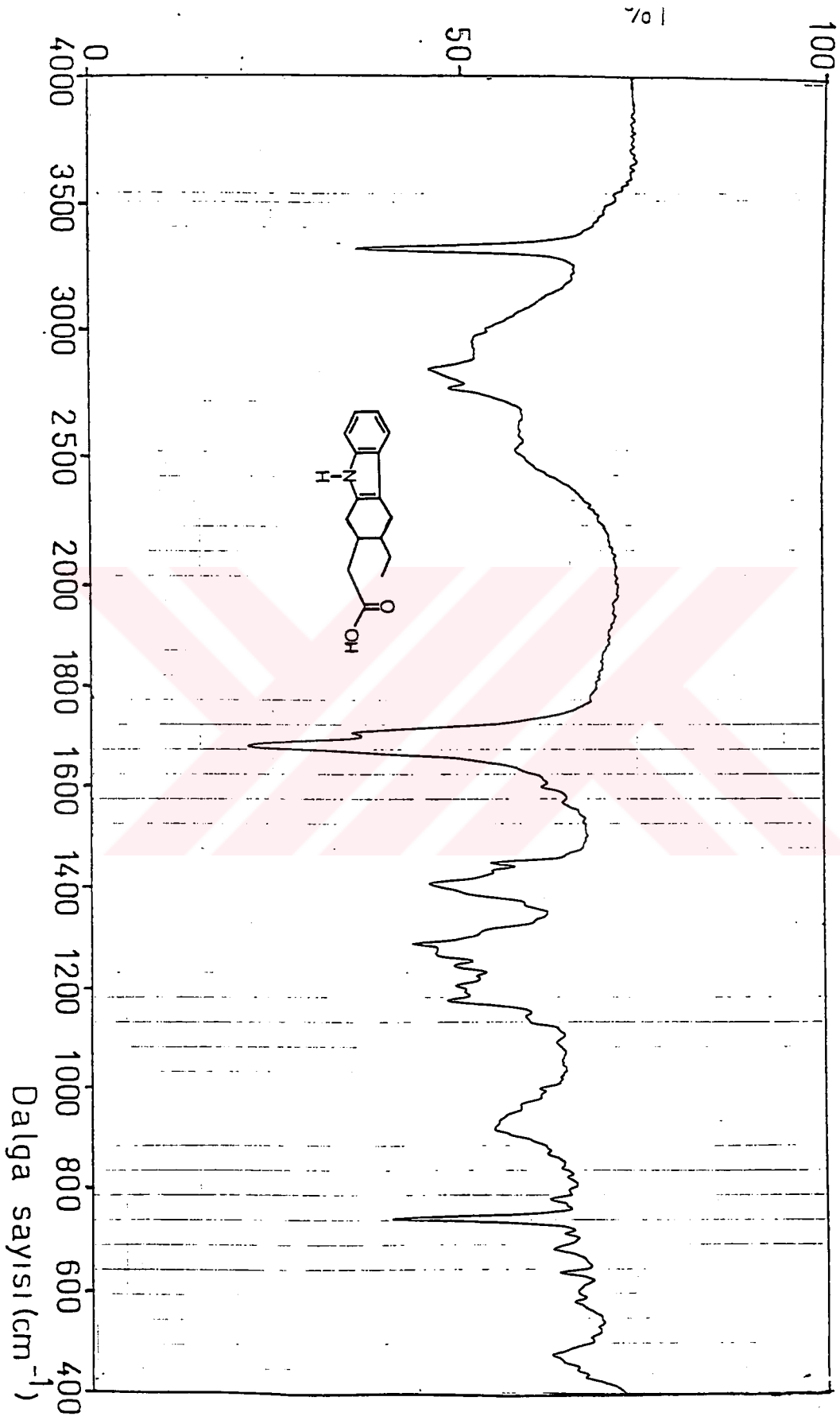
Şekil 4.1.23. Bileşik 38 in ¹H-NMR spektrumu.



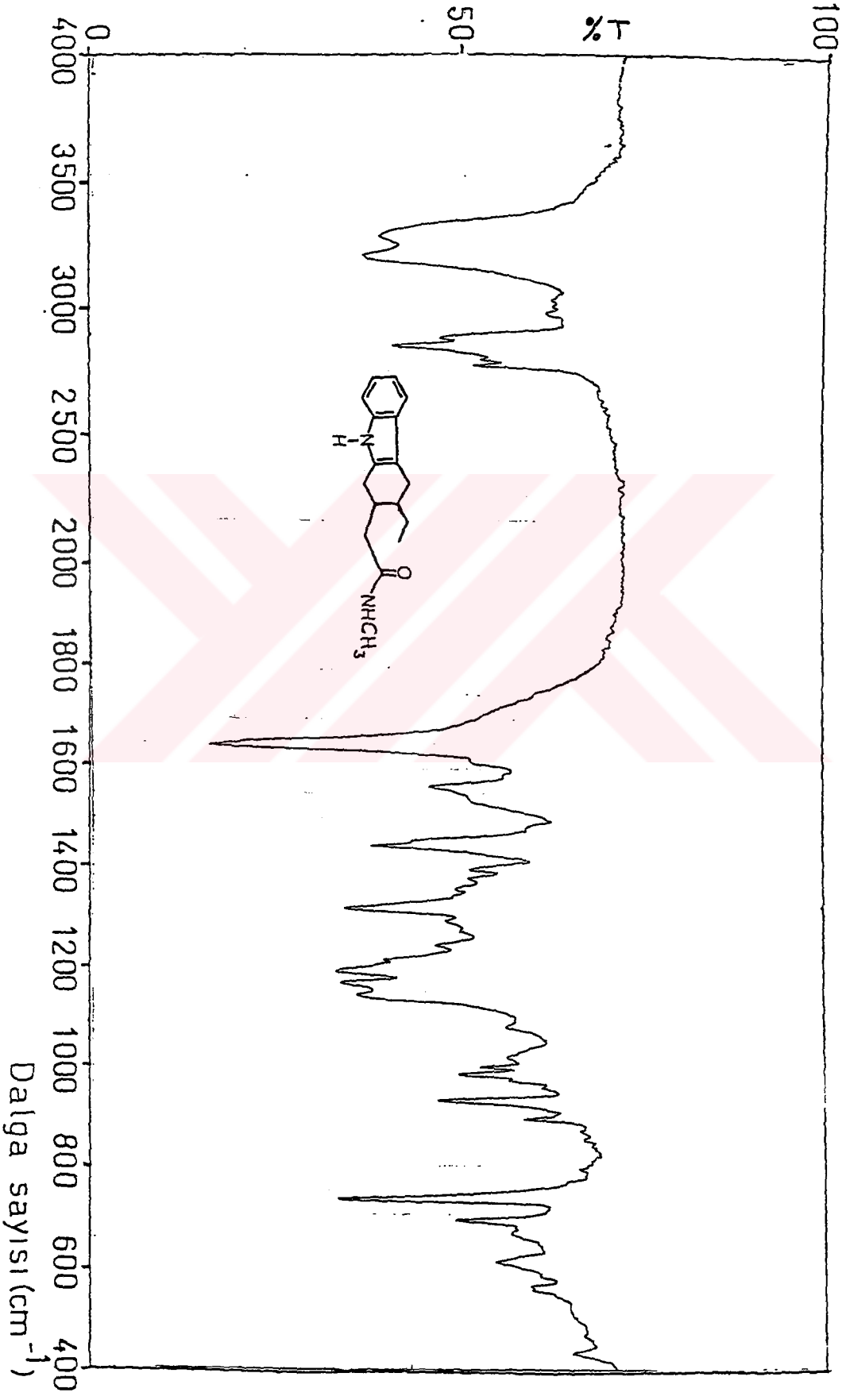
Sekil 4.1.24. Bileşik 39 un IR spektrumu.



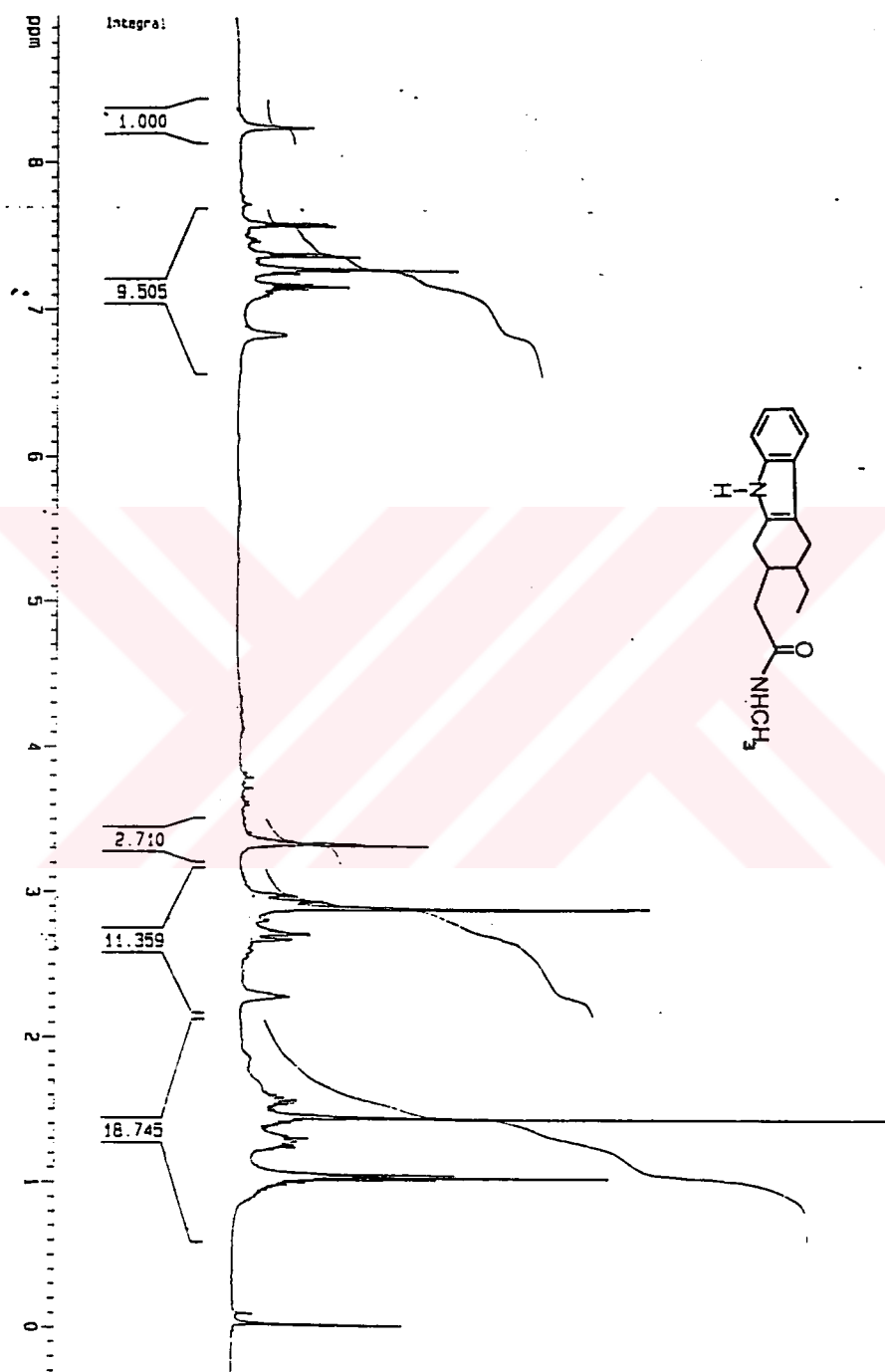
Şekil 4.1.25. Bileşik 39 un ¹H-NMR spektrumu.



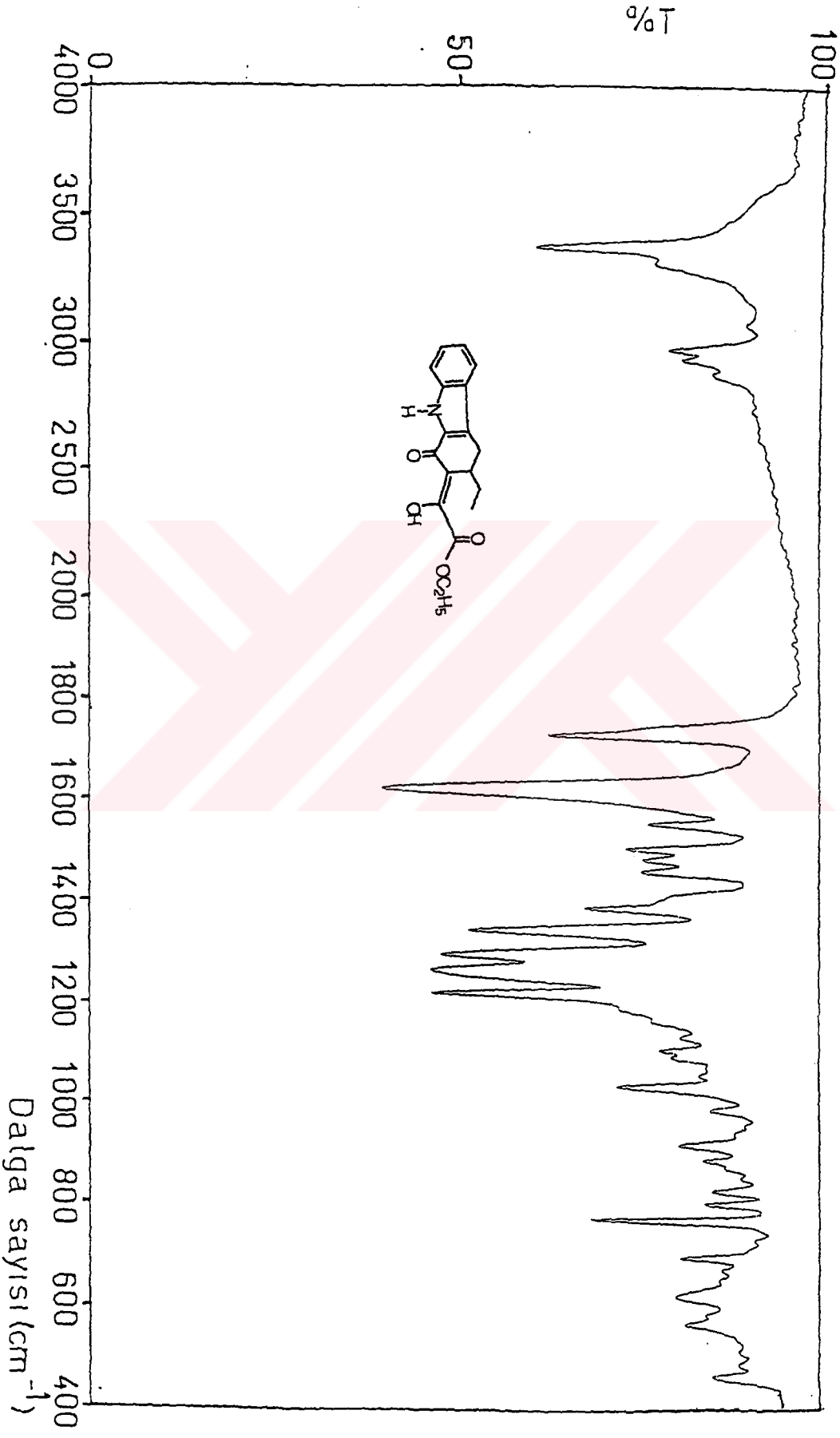
Şekil 4.1.26. Bileşik 40 in IR spektrumu.



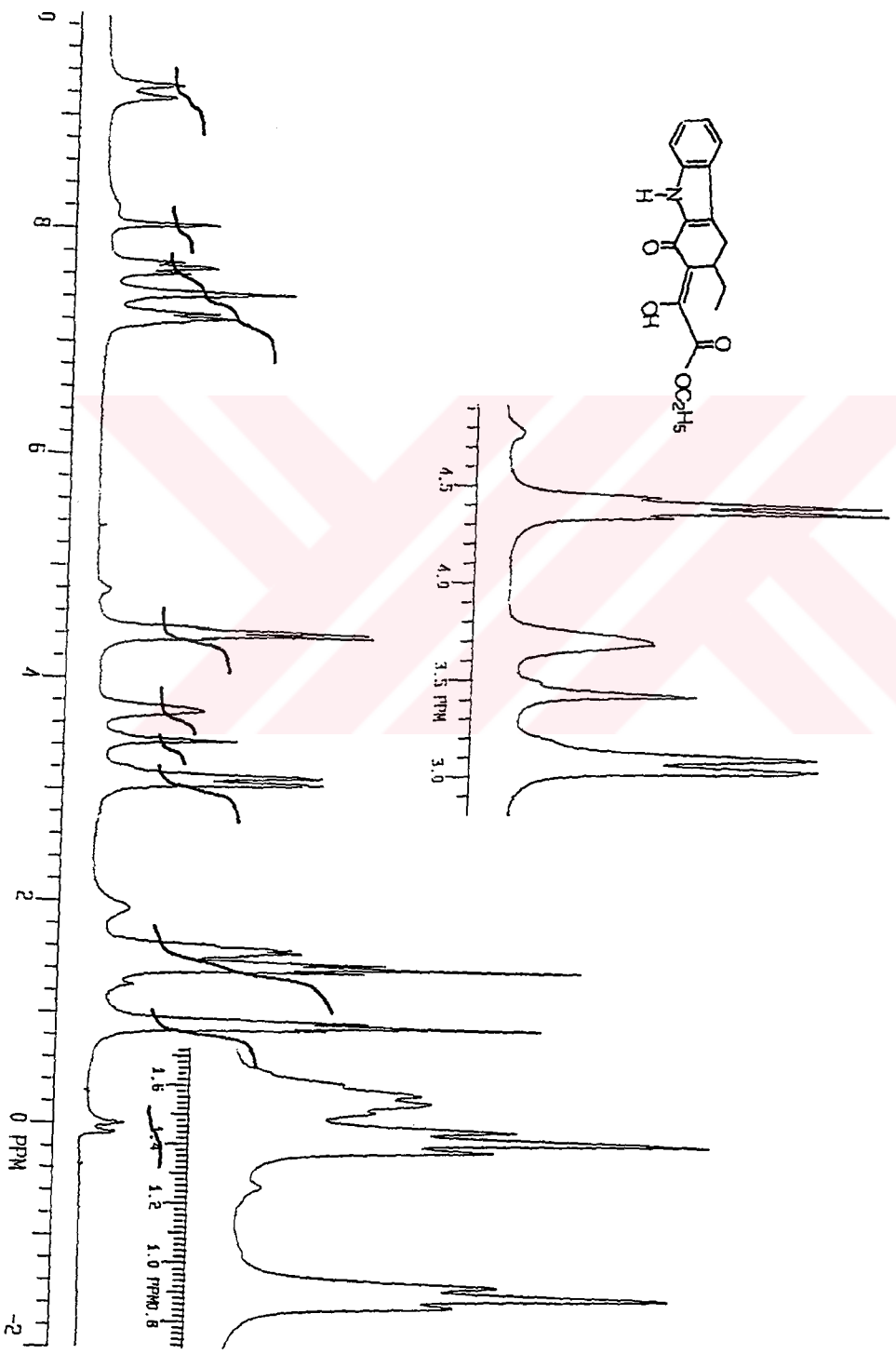
Şekil 4.1.27. Bileşik 41 in IR spektrumu.



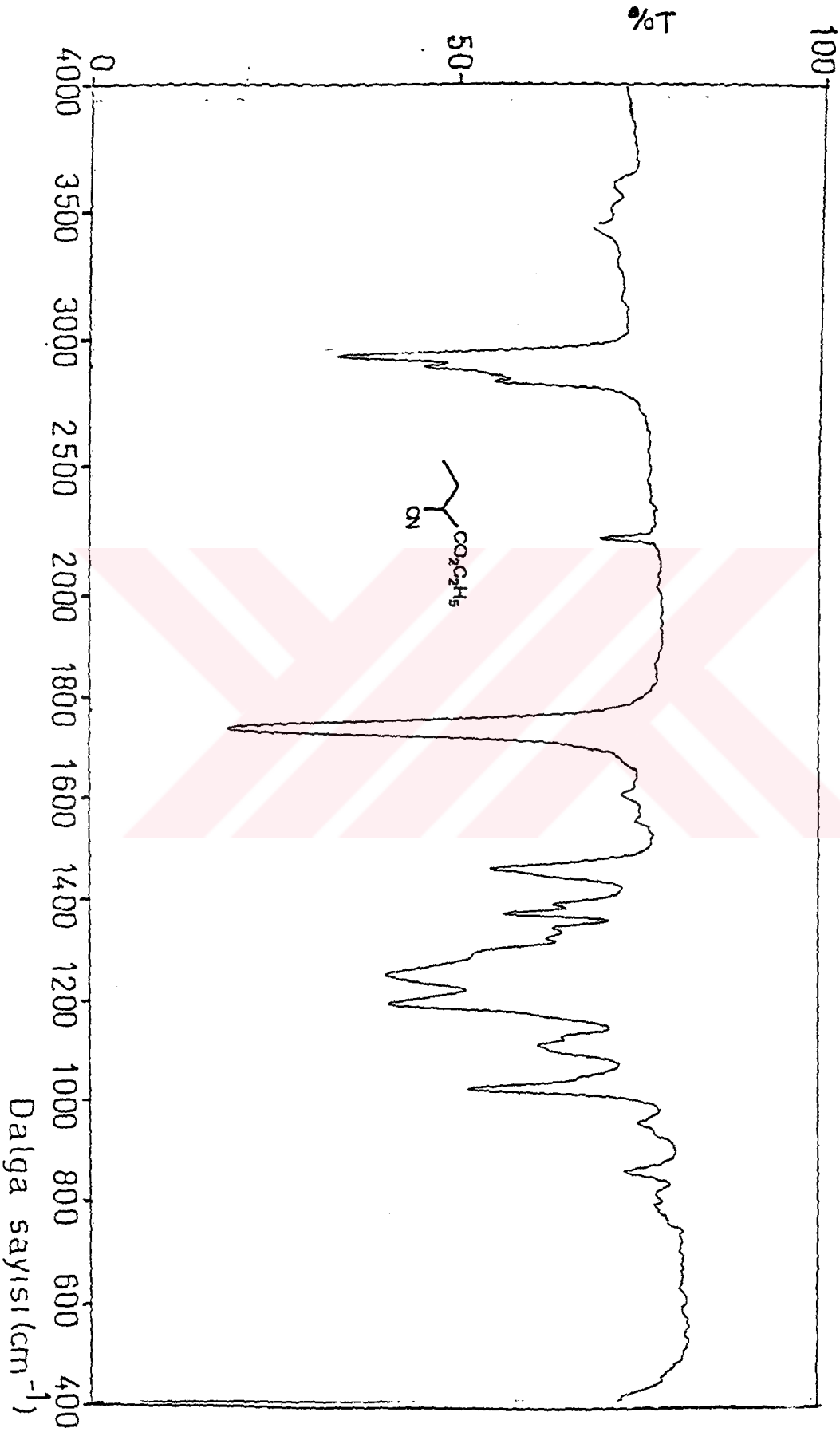
Şekil 4.1.28. Bileşik 41 in ¹H-NMR spektrumu.



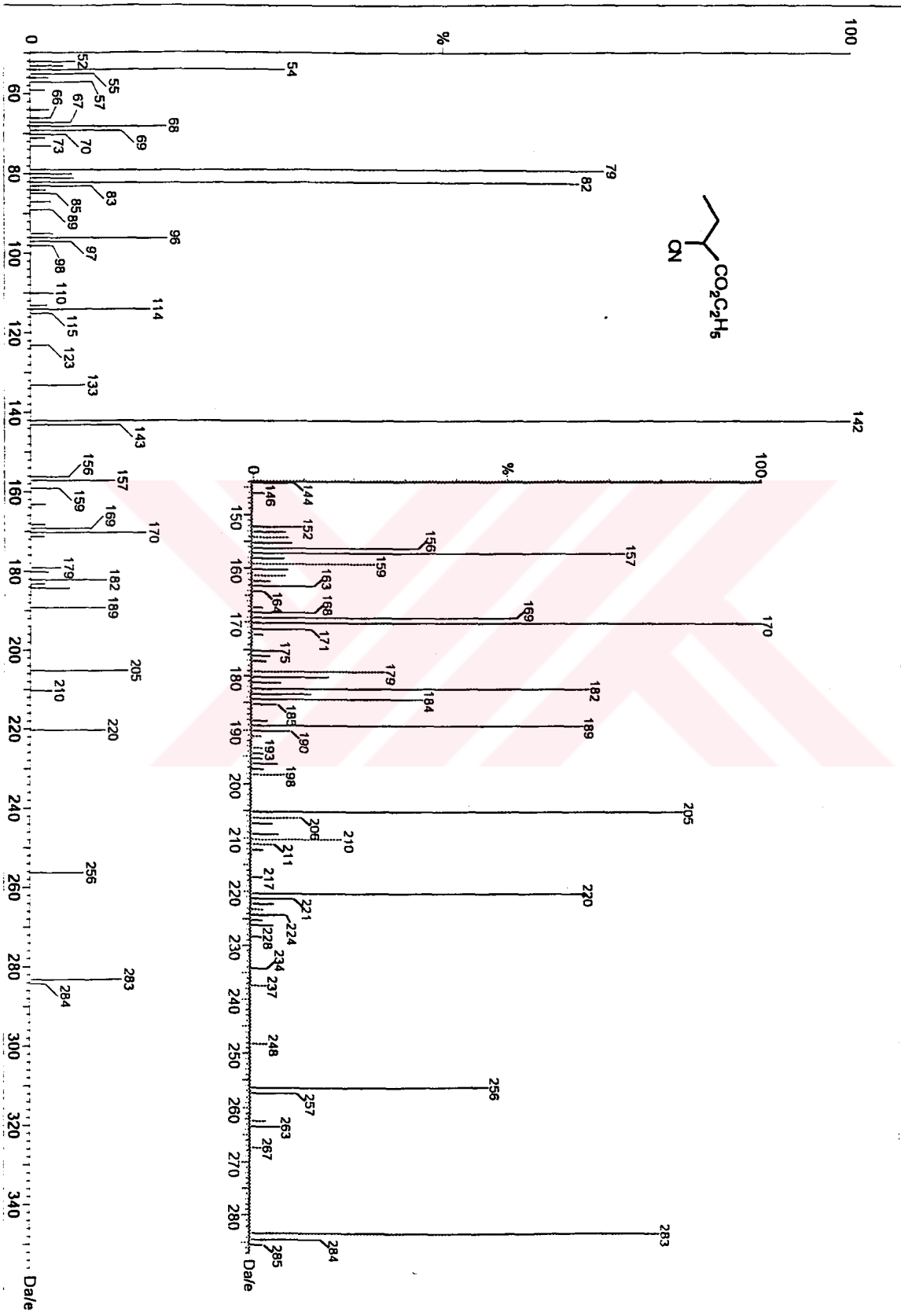
Şekil 4.1.29. Bileşik 47 nin IR spektrumu.



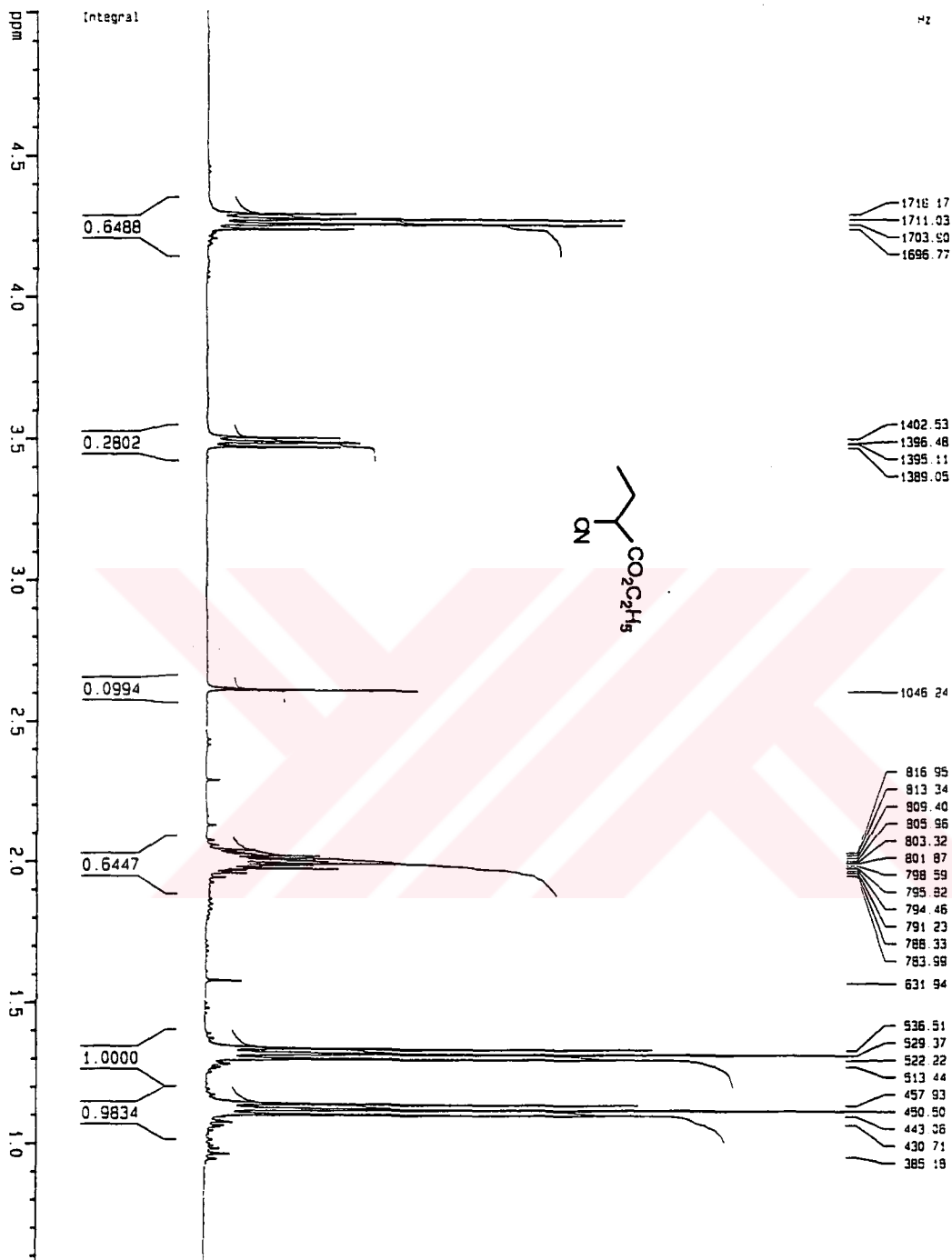
Şekil 4.1.30. Bileşik 47 nin ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.1.31. Bileşik 51 in IR spektrumu.



Şekil 4.1.32. Bileşik 51 in Kütle spektrumu.



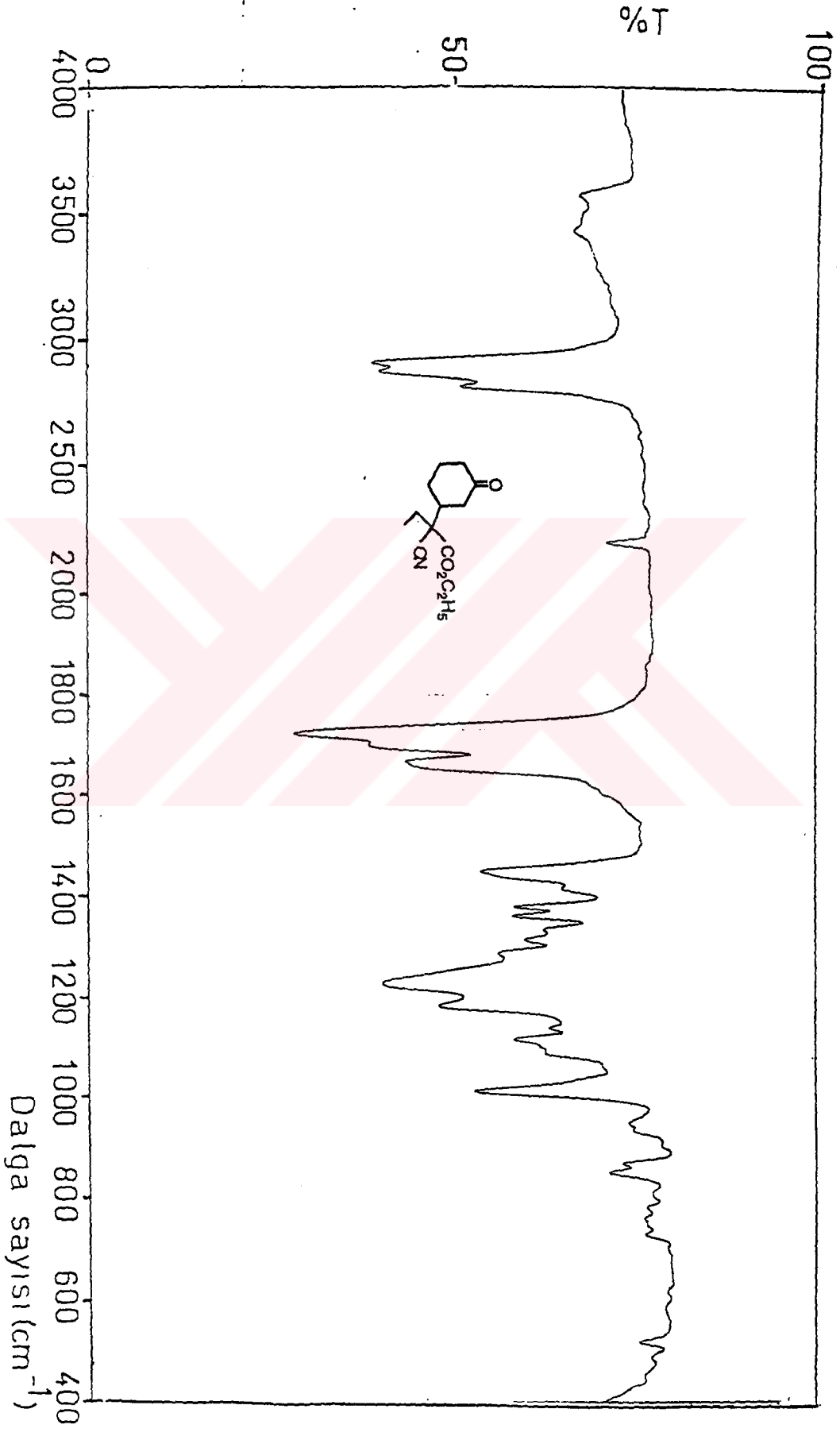
Şekil 4.1.33. Bileşik 51 in ^1H -NMR spektrumu.

Current Data Parameters
 NAME 970778
 EXPNO 1
 PROCNO 1

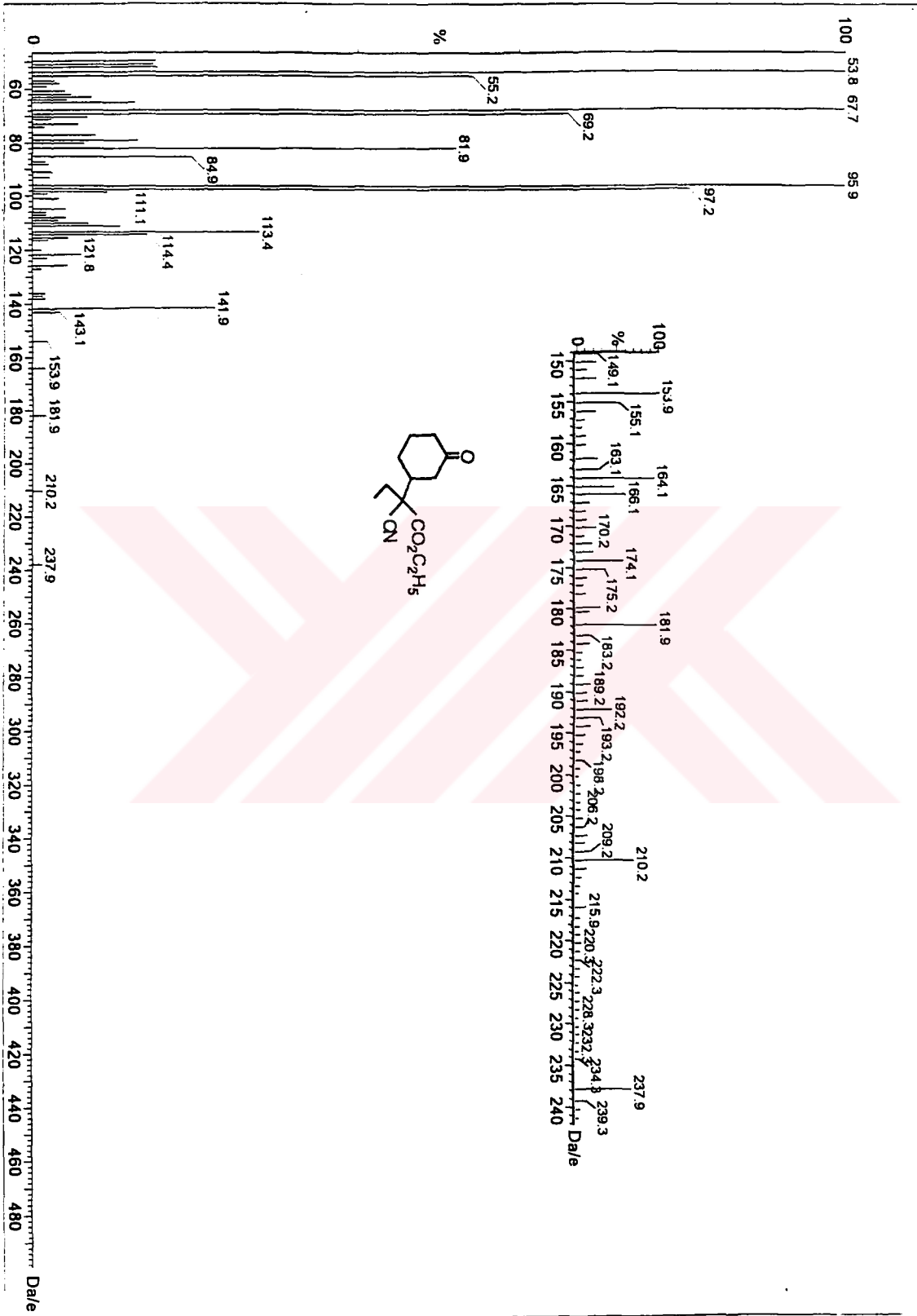
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 9/11/2
 Time 16.13
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 4
 DS 2
 SMH 4528.905 Hz
 FIDRES 0.136214 Hz
 AQ 3.6176172 sec
 RG 35.9
 DM 110.400 usec
 DE 4.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 P1 9.80 usec
 DE 4.50 usec
 SF01 400.131876 MHz
 NUC1 1H
 PL1 -5.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI 16384
 SF 400.1299833 MHz
 MDW EM
 SSR 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

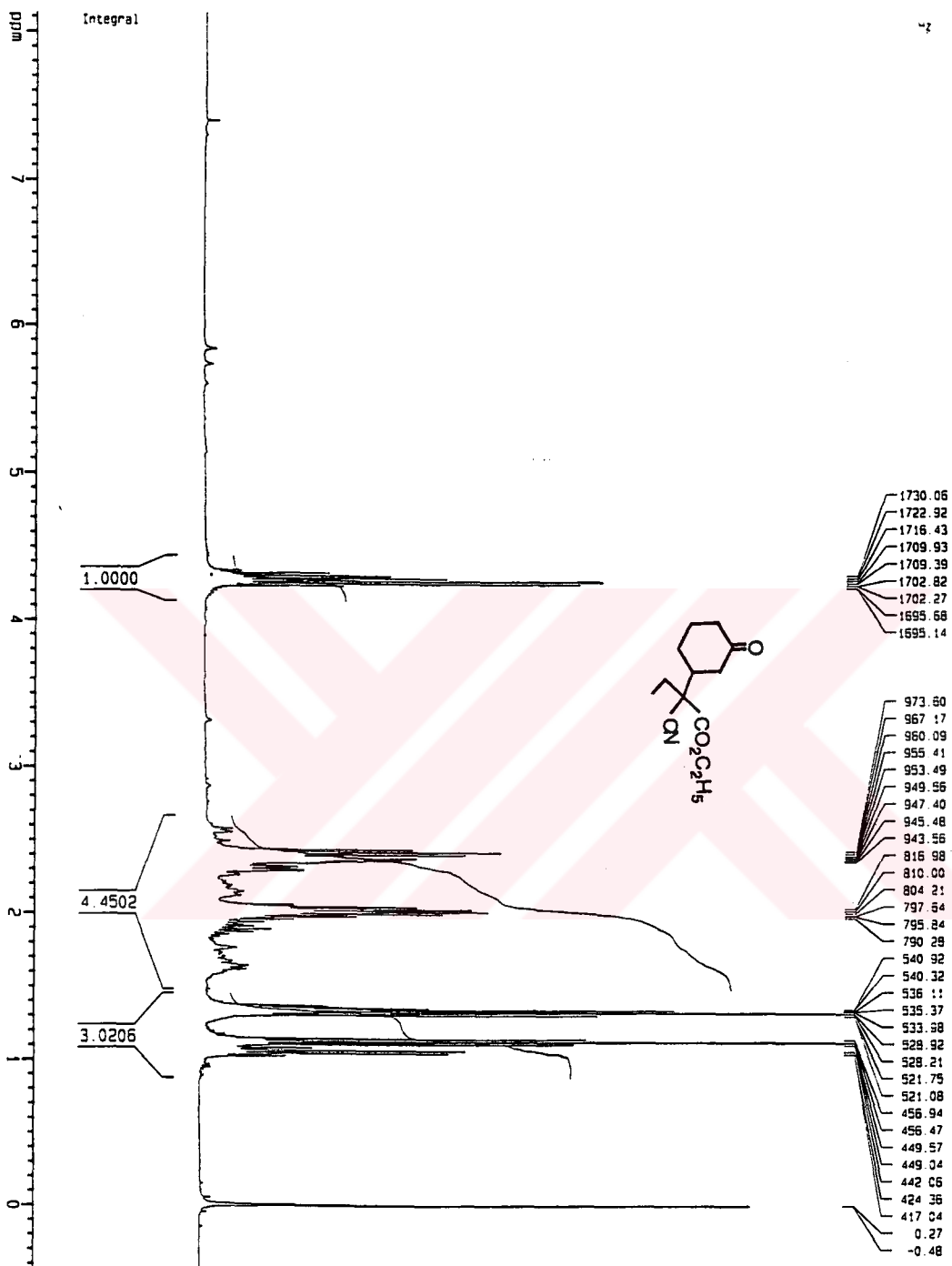
1D NMR plot parameters
 CX 22.00 cm
 FJP 5.005 ppm
 F1 2002.82 Hz
 F2P 0.568 ppm
 F2 227.46 Hz
 PPMCM 0.20166 ppm/
 HZCM 80.69817 Hz/C



Şekil 4.1.34. Bileşik 52 nin IR spektrumu.



Şekil 4.1.35. Bileşik 52 nin Kütle spektrogramı.



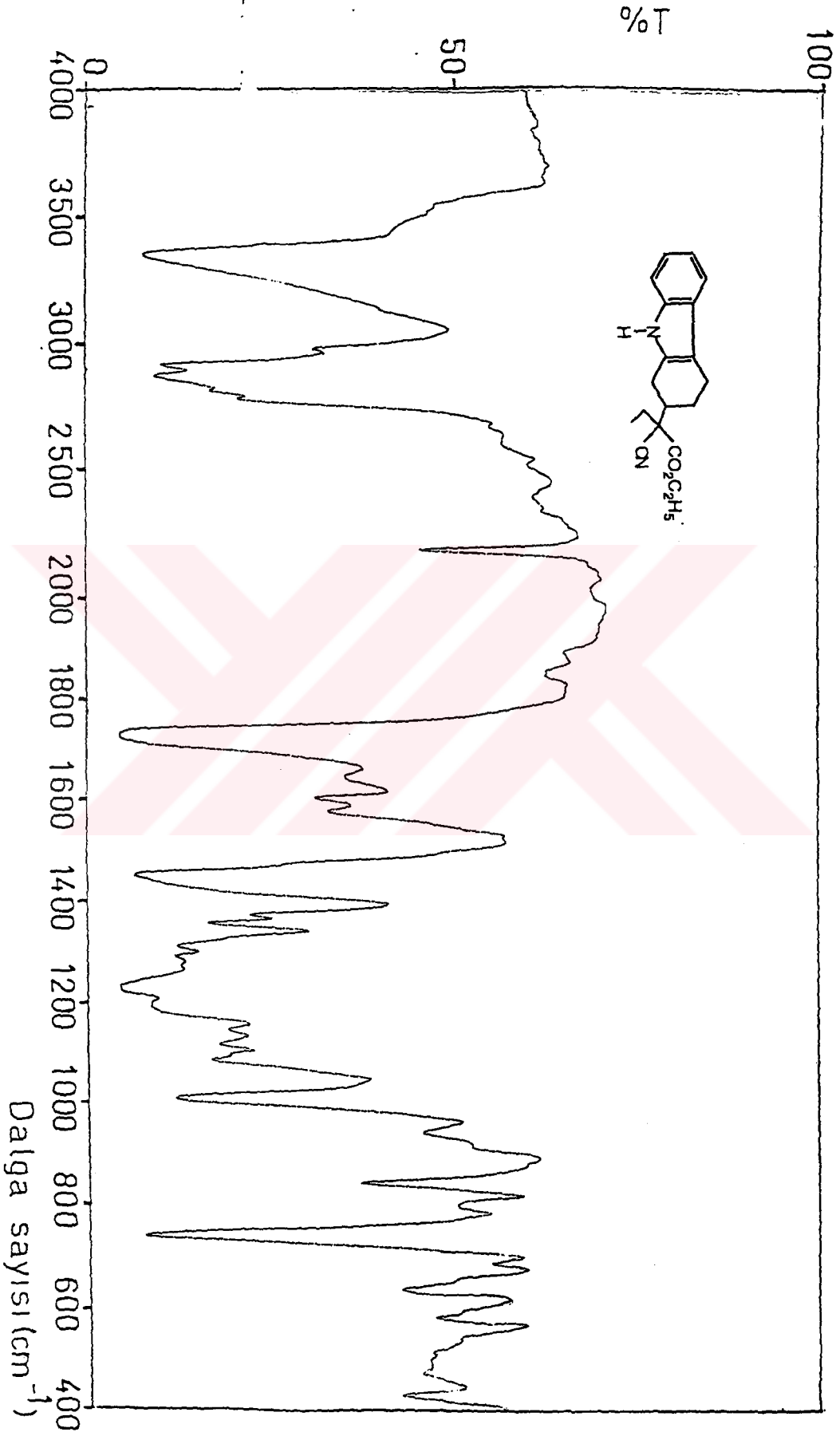
Şekil 4.1.36. Bileşik 52 nin ^1H -NMR spektrumu.

Current Data Parameters
 NAME 9/27/14
 EXPNO 1
 PROCNO 1

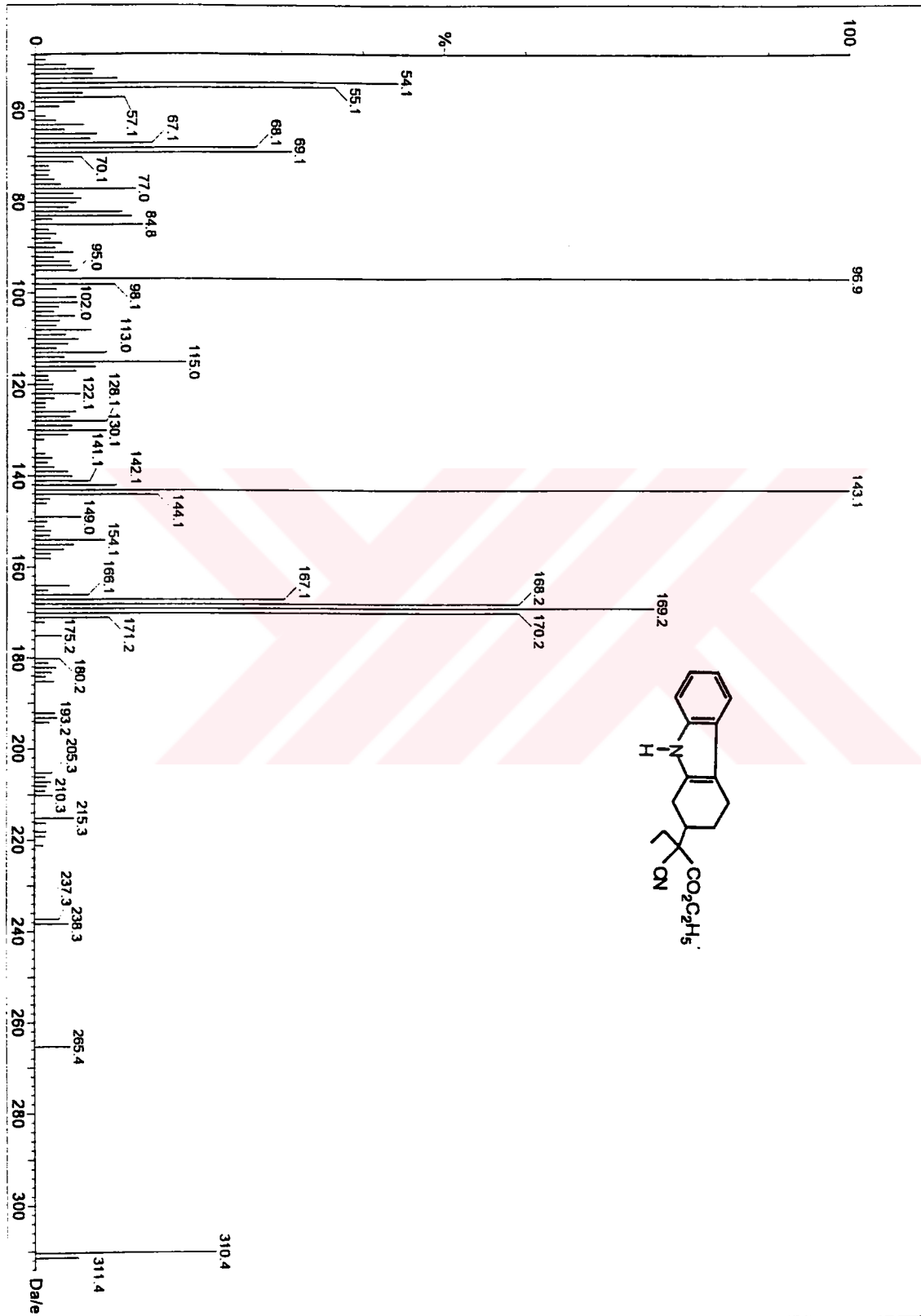
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 9/11/04
 Time 11.47
 INSTRUM spect
 PROBN 5 mm Dual 13
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 0
 DS 0
 SM 3551.136 Hz
 FIDRES 0.108372 Hz
 AQ 4.6137843 sec
 RG 16
 DM 140.800 usec
 DE 4.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 P1 10.00 usec
 DE 4.50 usec
 SFO1 400.1315063 MHz
 NUC1 131
 PL1 -5.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI 16384
 SF 400.1299497 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

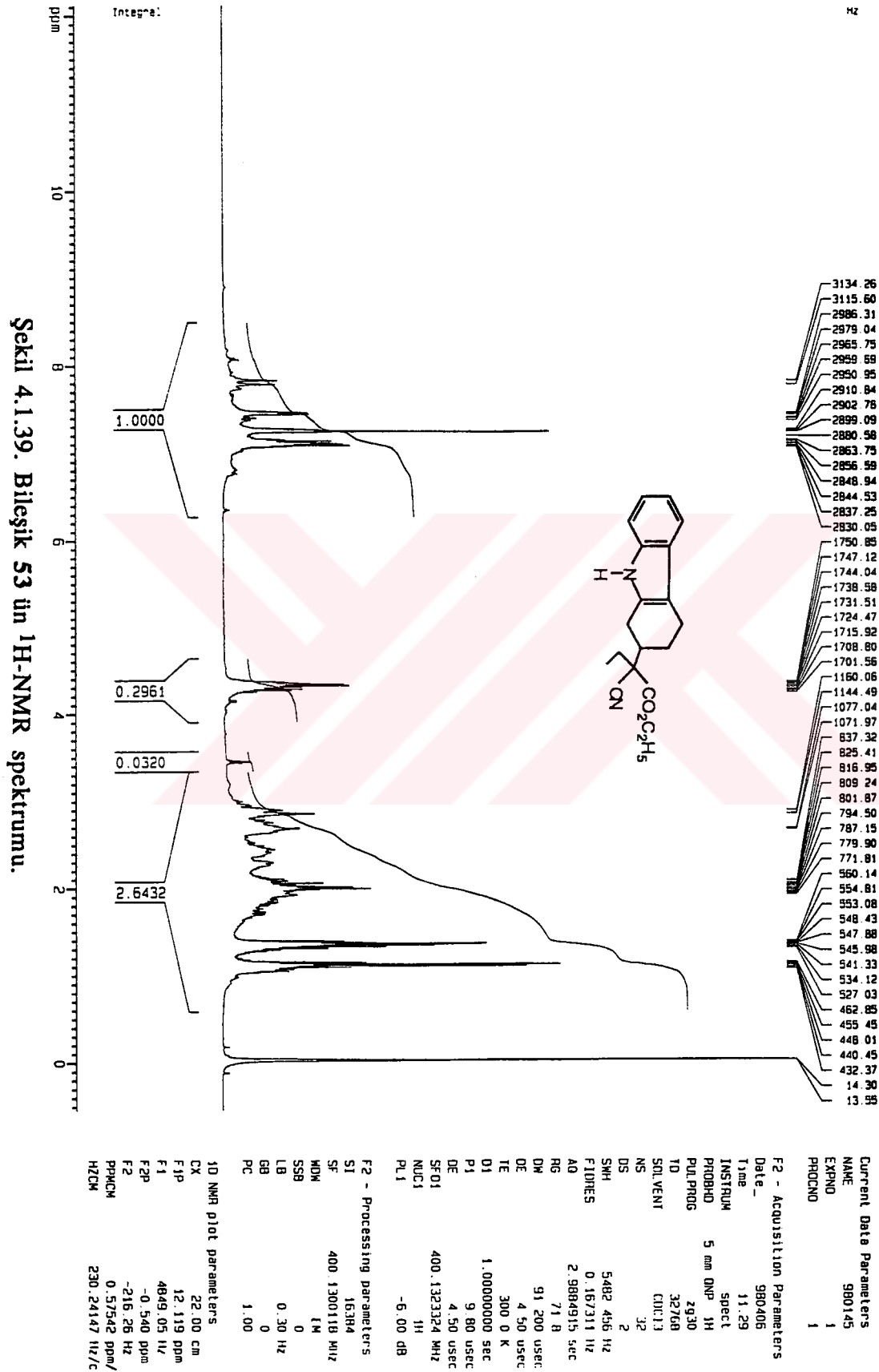
1D NMR plot parameters
 CX 22.00 cm
 F1P 8.125 ppm
 F1 3251.19 Hz
 F2P -0.439 ppm
 F2 -175.02 Hz
 PPMCM 0.38931 ppm/
 HZCM 155.77310 Hz/C

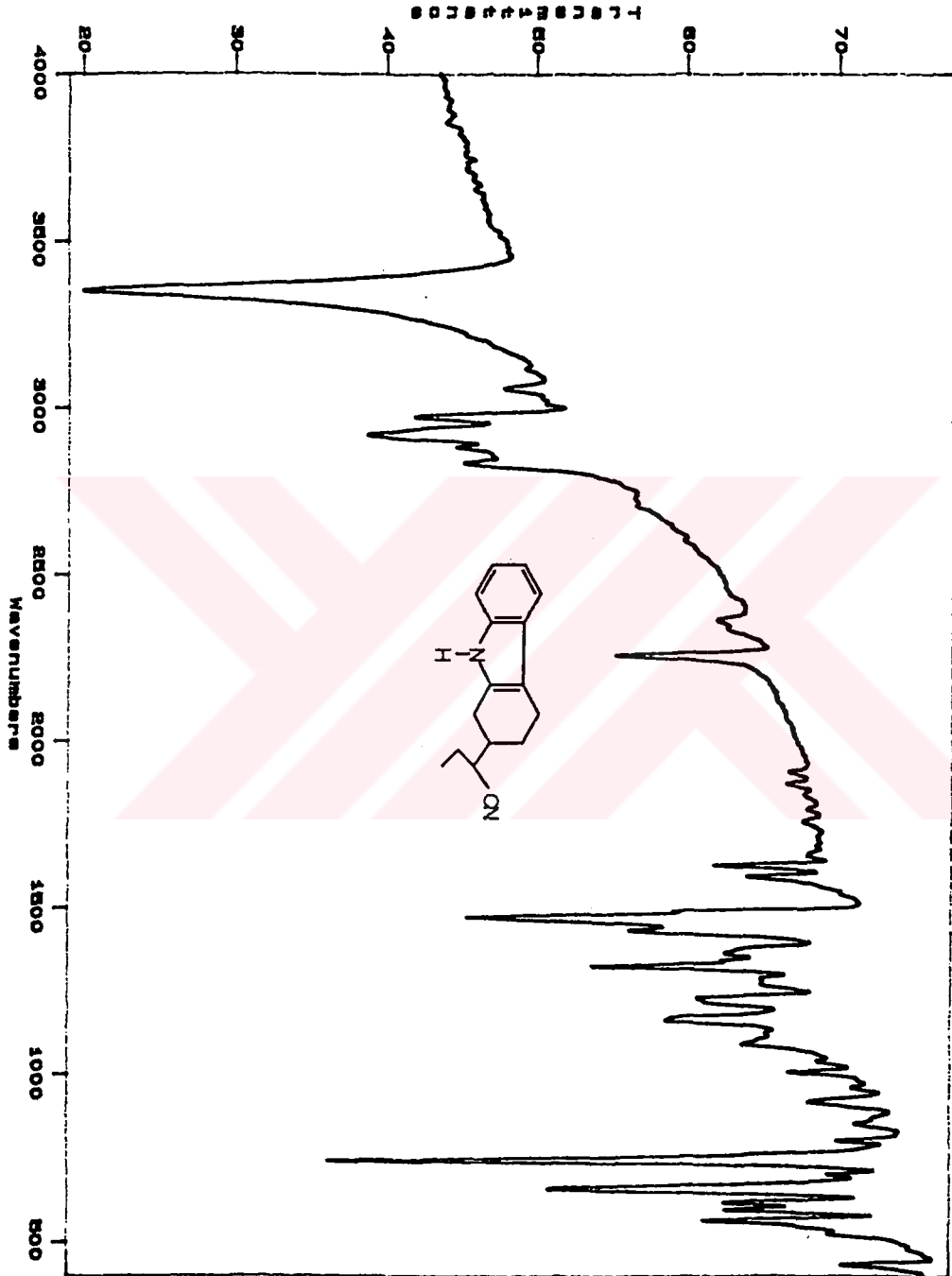


Şekil 4.1.37. Bileşik 53 ün IR spektrumu.

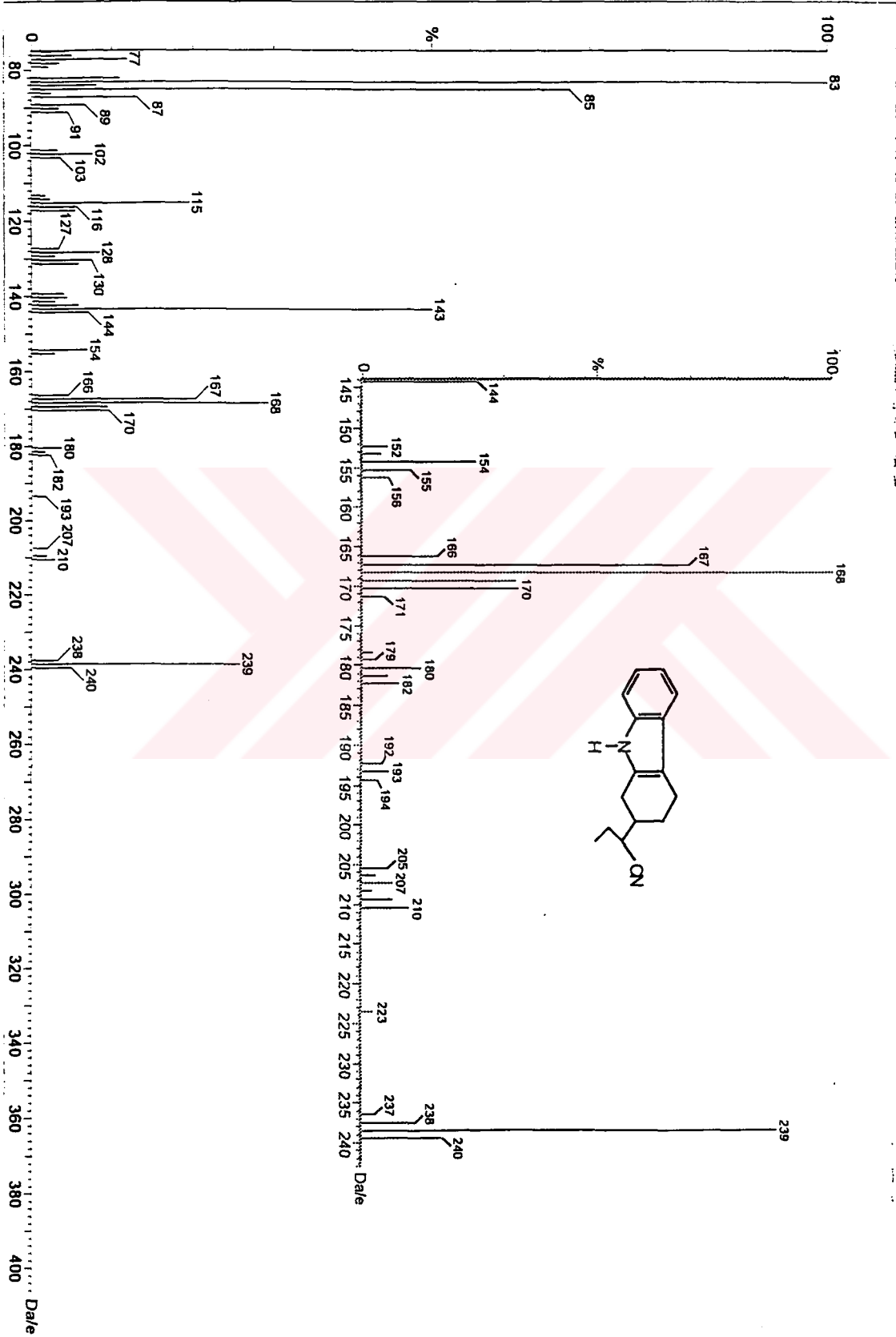


Şekil 4.1.38. Bileşik 53 ün Kütle spektrumu.

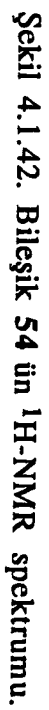
Şekil 4.1.39. Bileşik 53 ün ¹H-NMR spektrumu.



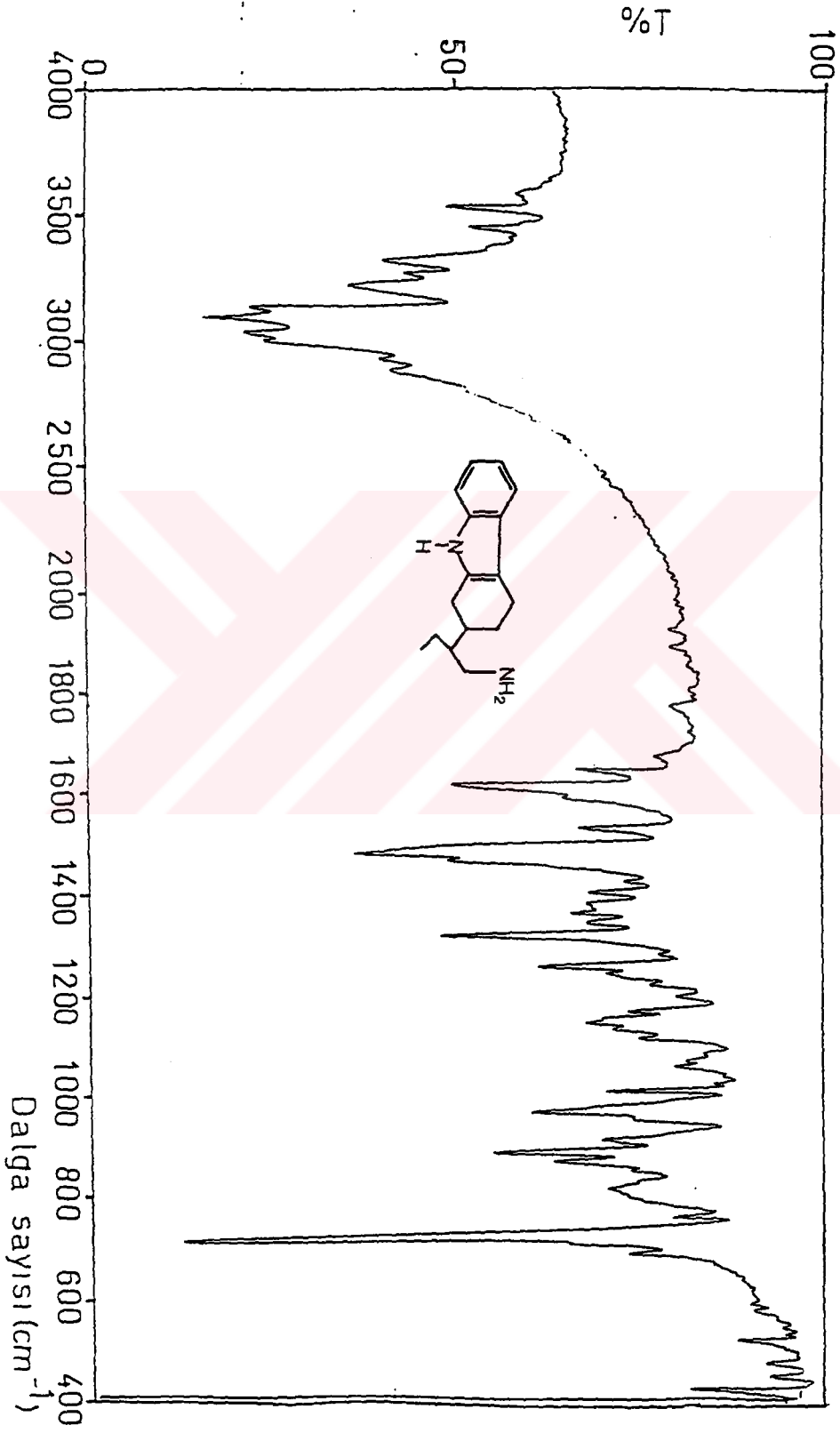
Şekil 4.1.40. Bileşik 54 ün IR spektrumu.



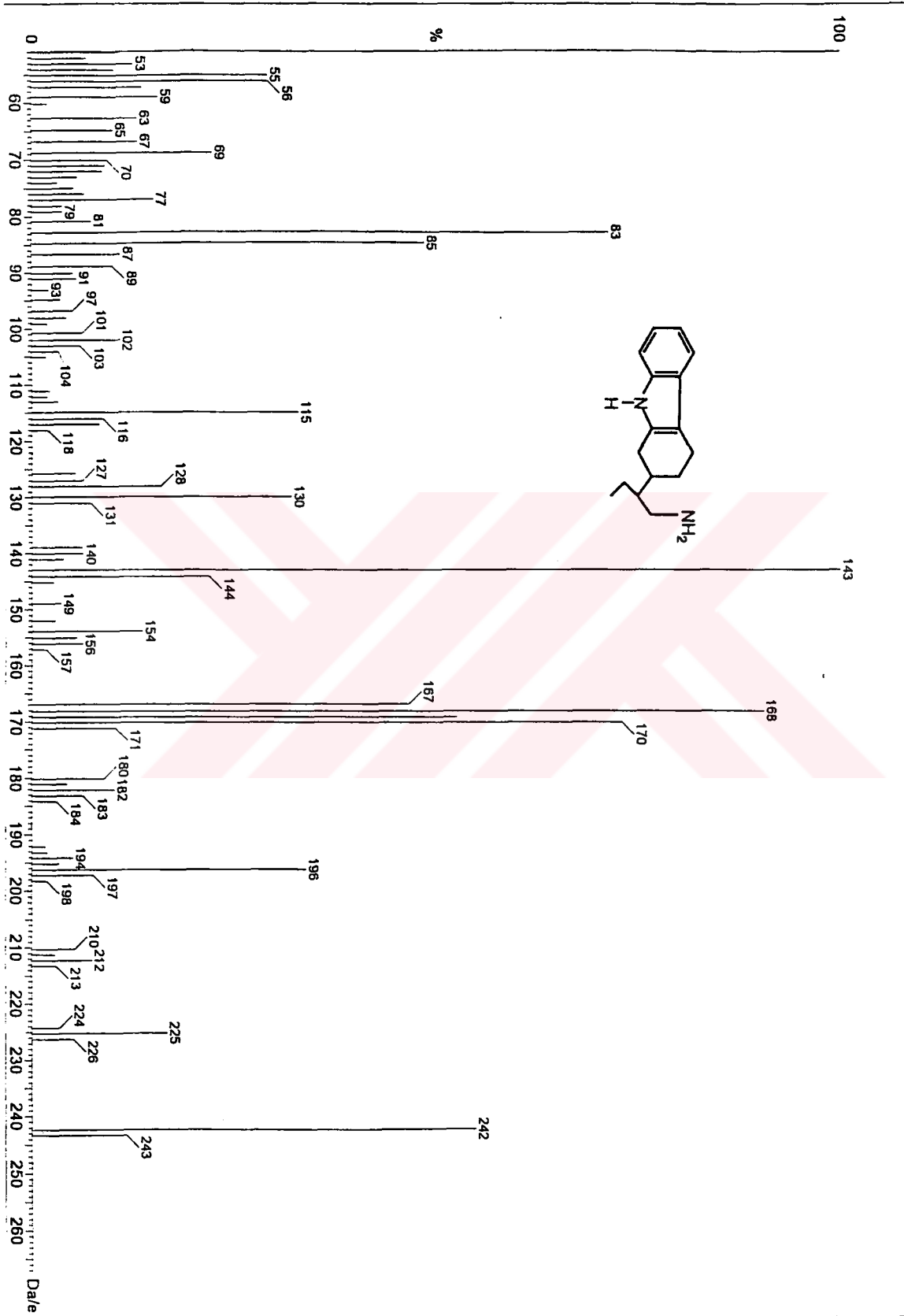
Şekil 4.1.41. Bileşik 54 ün Kütle spektrumu.



Current Data Parameters	
NAME	980230
EXPNO	1
PROCNO	1
F2 - Acquisition Parameters	
Date_	900410
Time	15.05
INSTRUM	spect
PROBHD	5 mm QNP 1H
PULPROG	zg30
TD	32768
SOLVENT	CDCl3
NS	100
DS	2
SWH	6030.647 Hz
F1FIDRES	0.104205 Hz
AQ	2.7132404 sec
RG	456.1
DM	82.000 usec
DE	4.50 usec
TE	300.0 K
P1	1.00000000 sec
DE	9.60 usec
SF01	400.1324896 MHz
NUC1	1H
PL1	-6.00 dB
F2 - Processing parameters	
SF	16304
SF	400.1300121 MHz
MWM	FM
SSB	0
LO	0.30 Hz
GB	0
PC	1.00
1D NMR plot parameters	
CX	22.00 cm
F1P	13.175 ppm
F1	5271.61 Hz
F2P	-0.745 ppm
F2	-250.20 Hz
PPMCH	0.63273 ppm/Hz
MZCH	253.17310 Hz/C

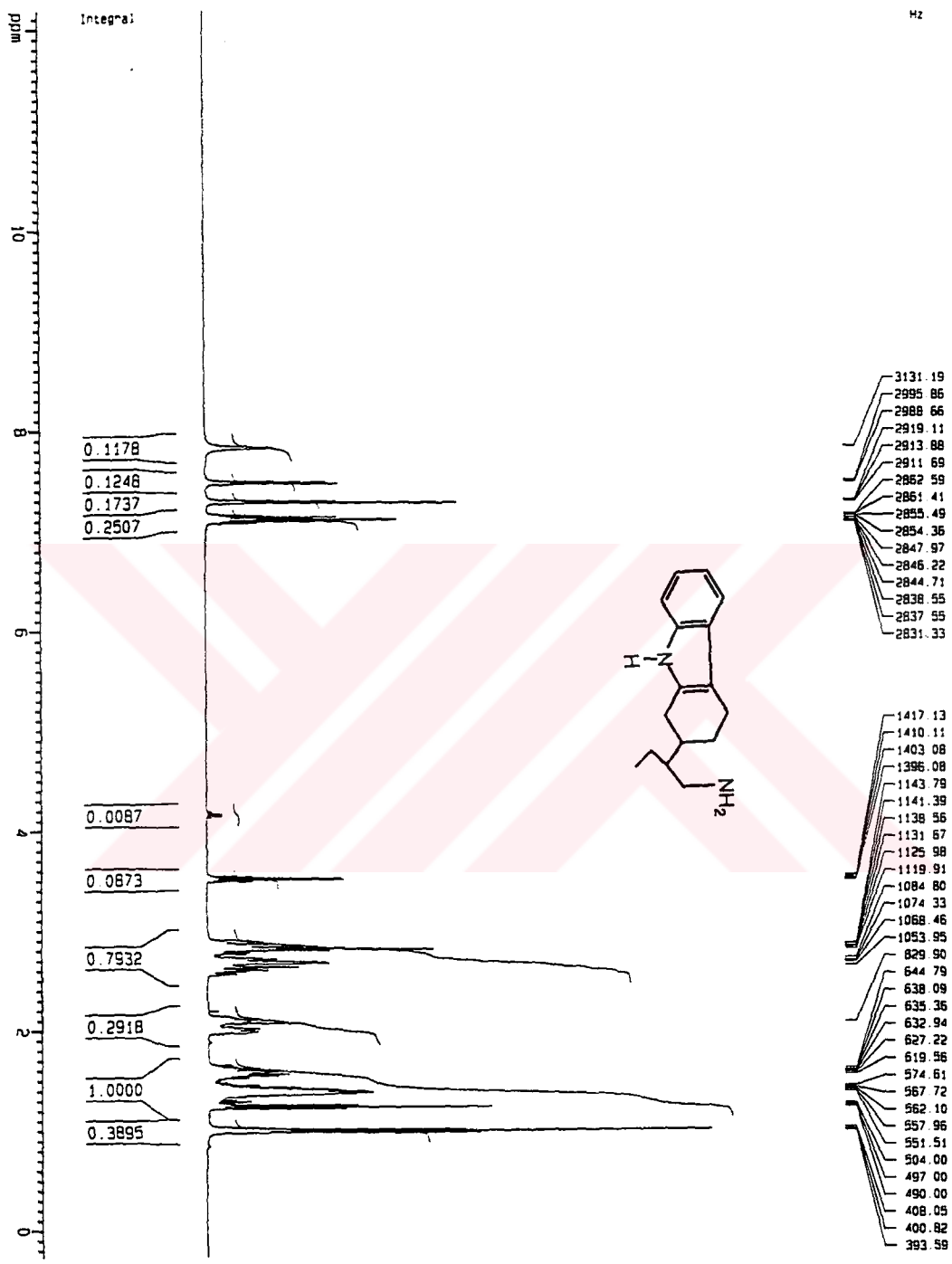


Şekil 4.1.43. Bileşik 55 in IR spektrumu.



Şekil 4.1.44. Bileşik 55 in Kütle spektrumu.

Şekil 4.1.45. Bileşik 55 in ¹H-NMR spektrumu.



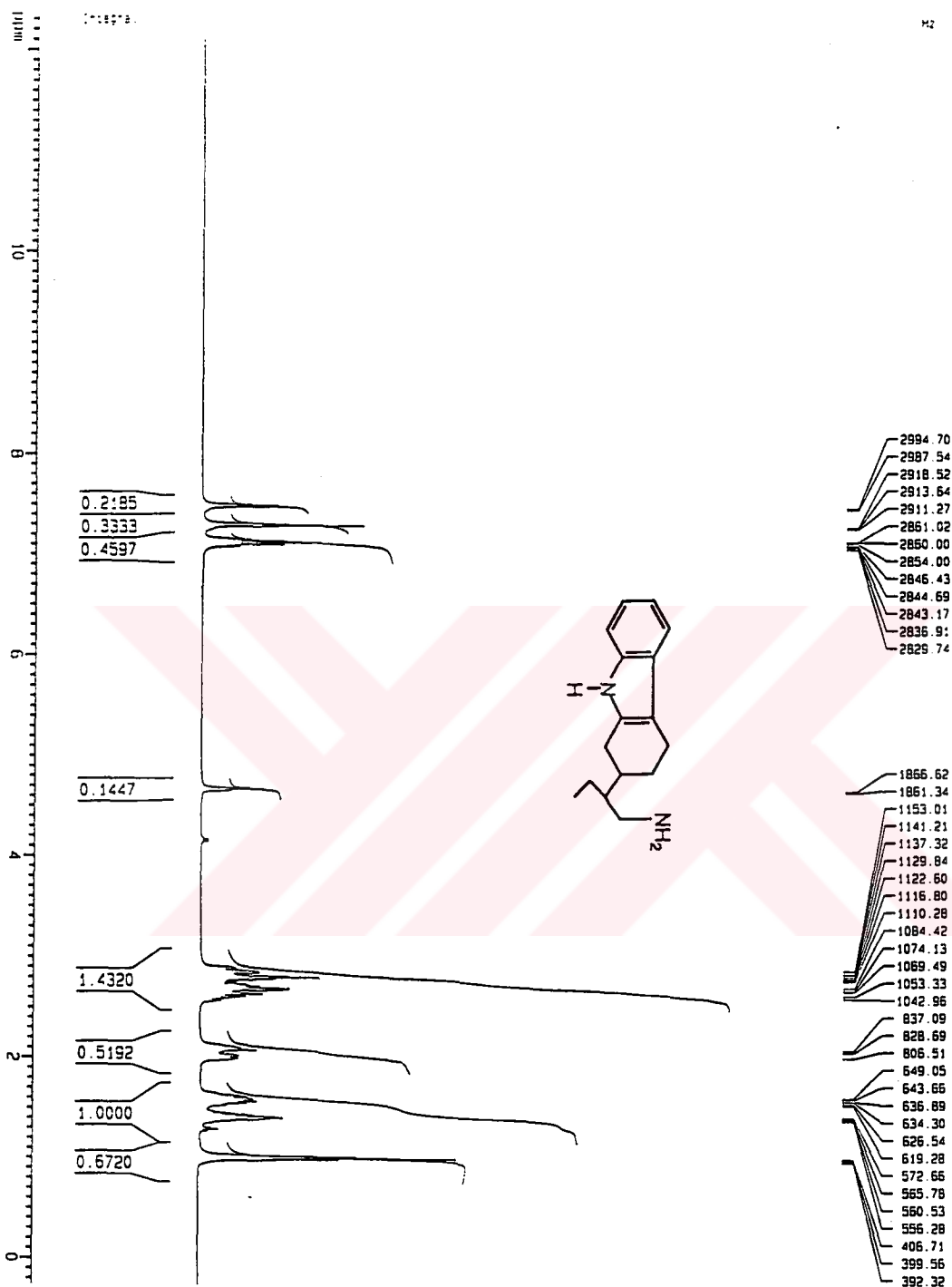
Current Data Parameters
NAME 990014
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 990113
Time 11.24
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 31
DS 2
SWH 5274.262 Hz
FIDRES 0.160958 Hz
AQ 3.1064465 sec
RG 256
DM 94.800 usec
DE 4.50 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
P1 10.00 usec
DE 4.50 usec
SF01 400.1324075 MHz
NUC1 1H
PL1 -6.00 dB

F2 - Processing Parameters
SI 16384
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 22.00 cm
F1P 12.182 DPM
F1 4874.53 Hz
F2P -0.270 DPM
F2 -108.06 Hz
PPMCM 0.56502 ppm/
HZCM 226.48170 Hz/c

(020 Exch 11k)

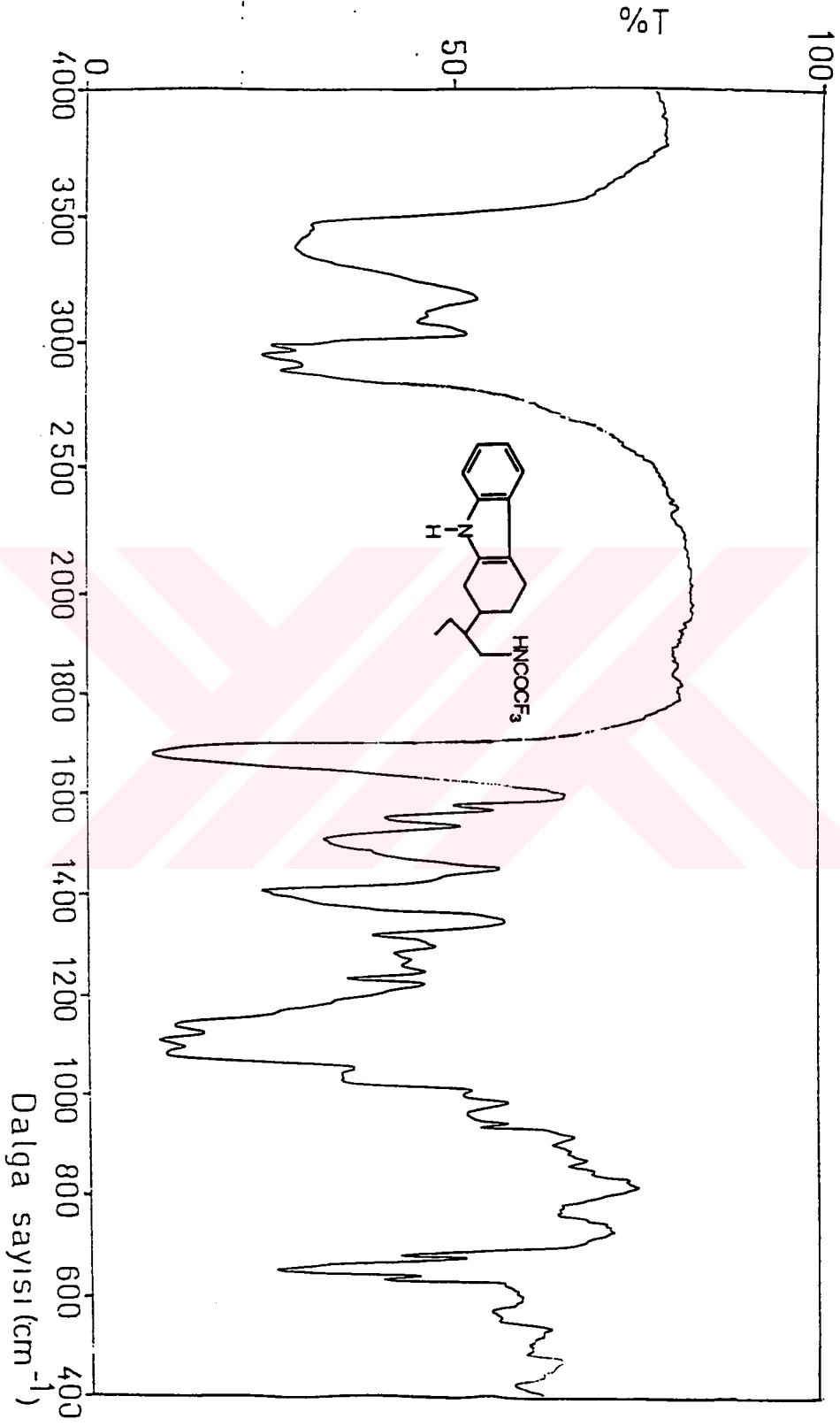
Şekil 4.1.46. Bileşik 55 in ^1H -NMR (D_2O) spektrumu.

Current Data Parameters
 NAME 990030
 EXPNO 2
 PROCNO 1

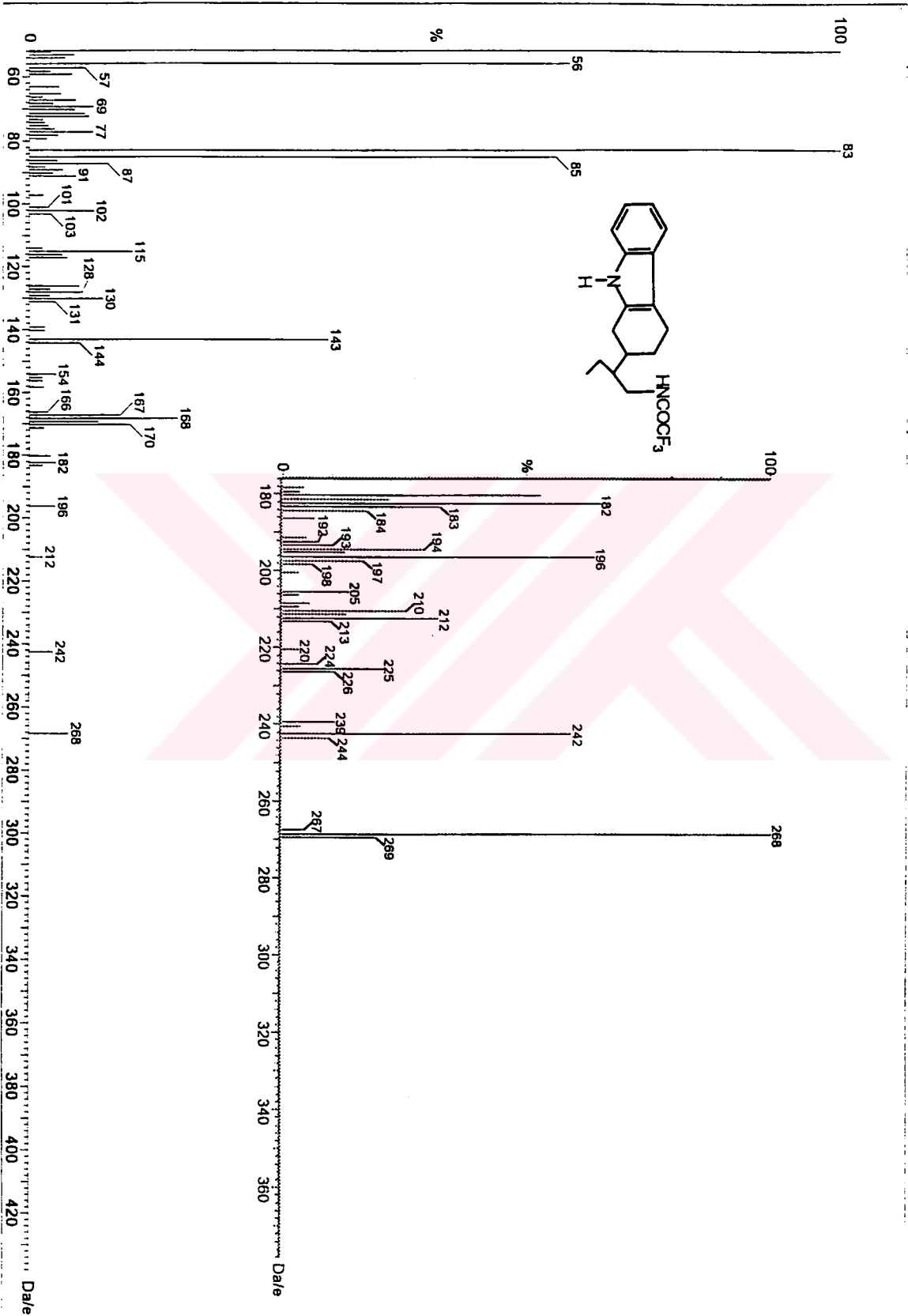
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 990128
 Time 14.31
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 12
 DS 2
 SMH 5446.623 Hz
 FIDRES 0.166218 Hz
 AQ 3.0081625 sec
 RG 362
 DM 91.800 usec
 DE 4.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 P1 9.11b usec
 DE 4.50 usec
 SF01 400.1324684 MHz
 NUC1 1H
 PL1 -6.00 dB

F2 - Processing Parameters
 SI 16384
 SF 400.1300000 MHz
 MDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

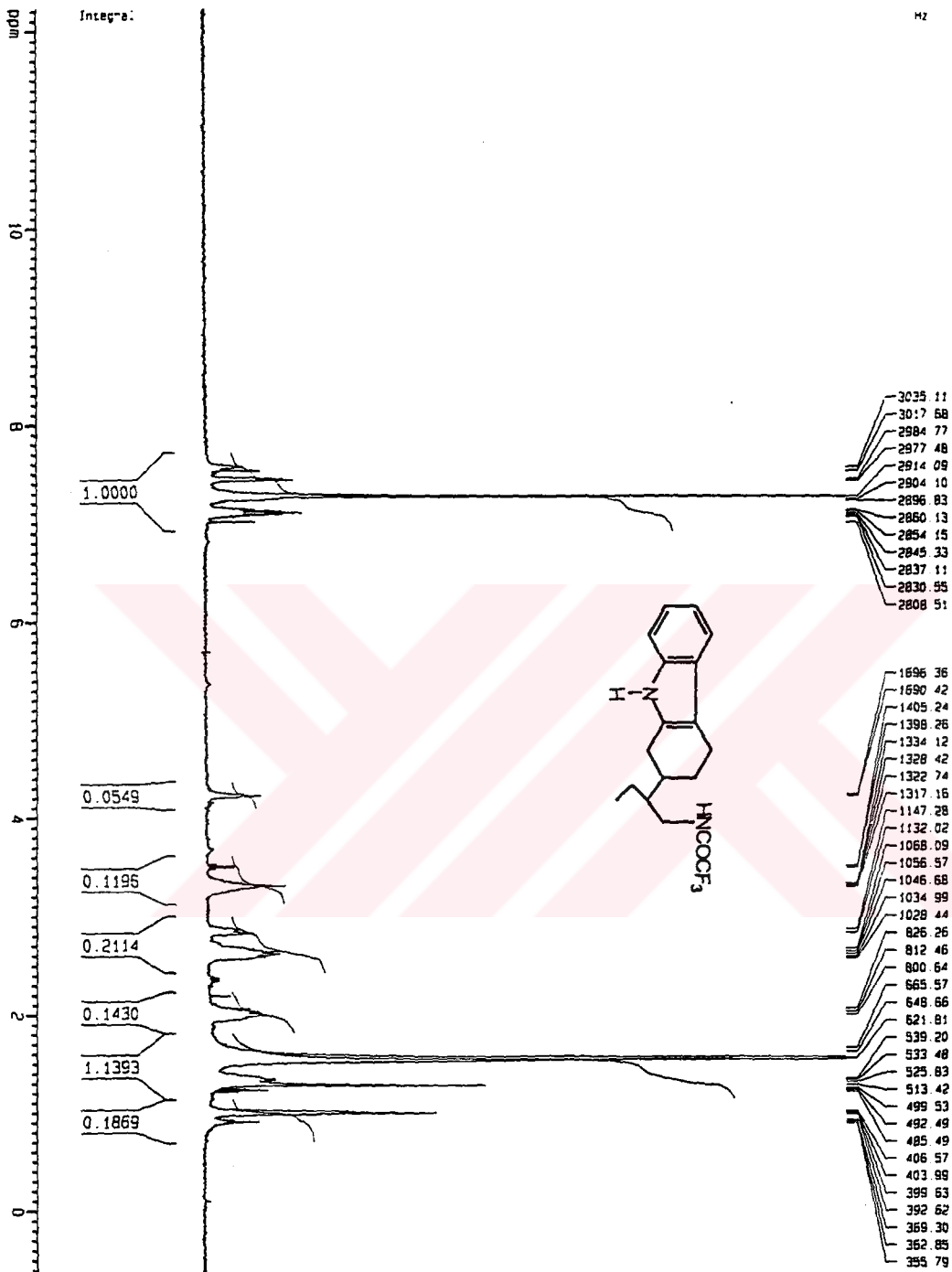
1D NMR plot parameters
 CX 22.00 cm
 F1P 12.369 ppm
 F1 49.69 0/1 Hz
 F2P -0.261 ppm
 F2 -104.32 Hz
 PPMCH 0.5/40b ppm/Hz
 HZCH 229.69978 Hz/C



Şekil 4.1.47. Bileşik 56a'nın IR spektrumu.



Şekil 4.1.48. Bileşik 56a'nın Kütle spektrumu.

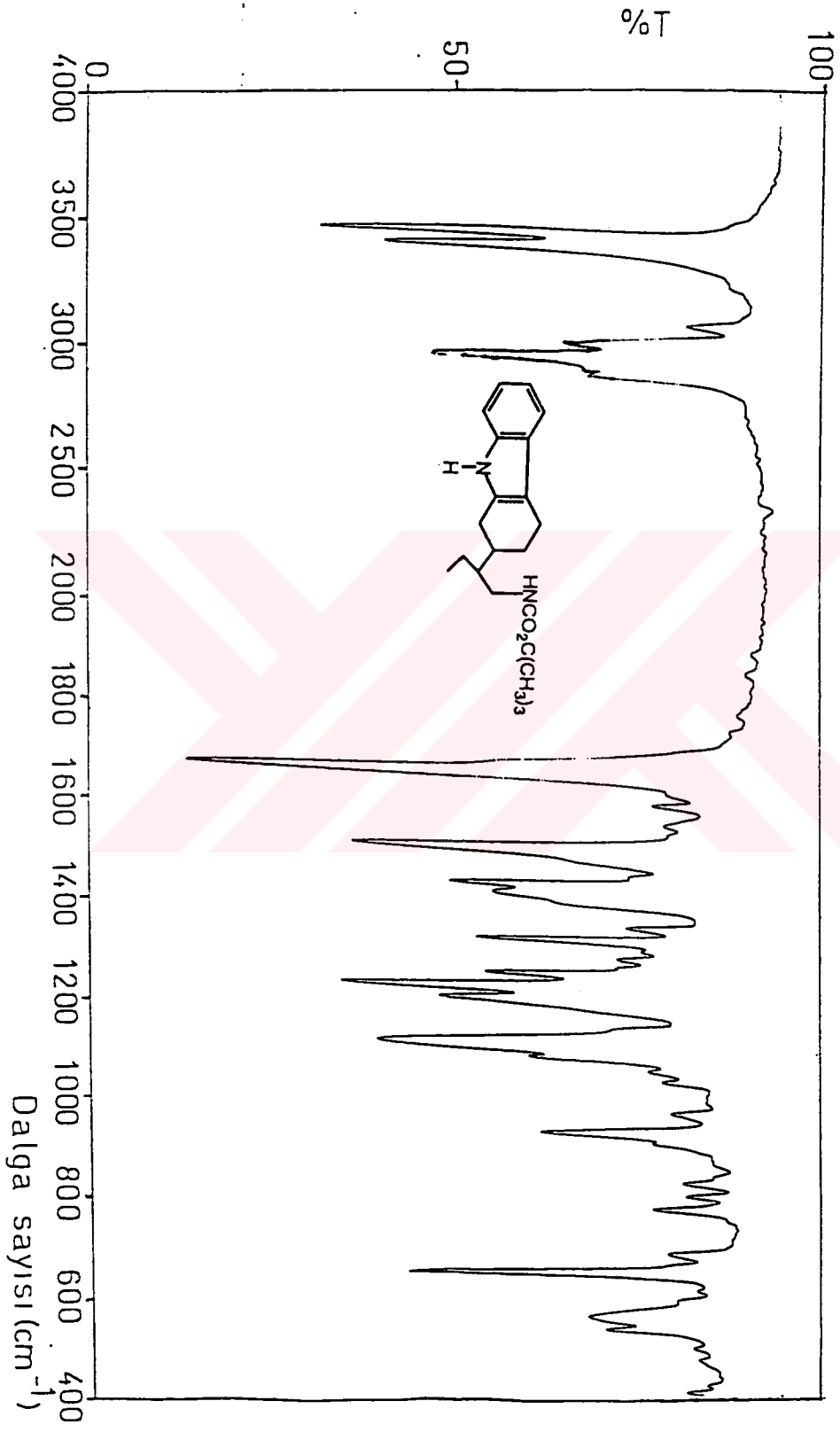
Şekil 4.1.49. Bileşik 56a'nın ¹H-NMR spektrumu.

Current Data Parameters
 NAME 990014
 EXPNO 1
 PROCNO 1

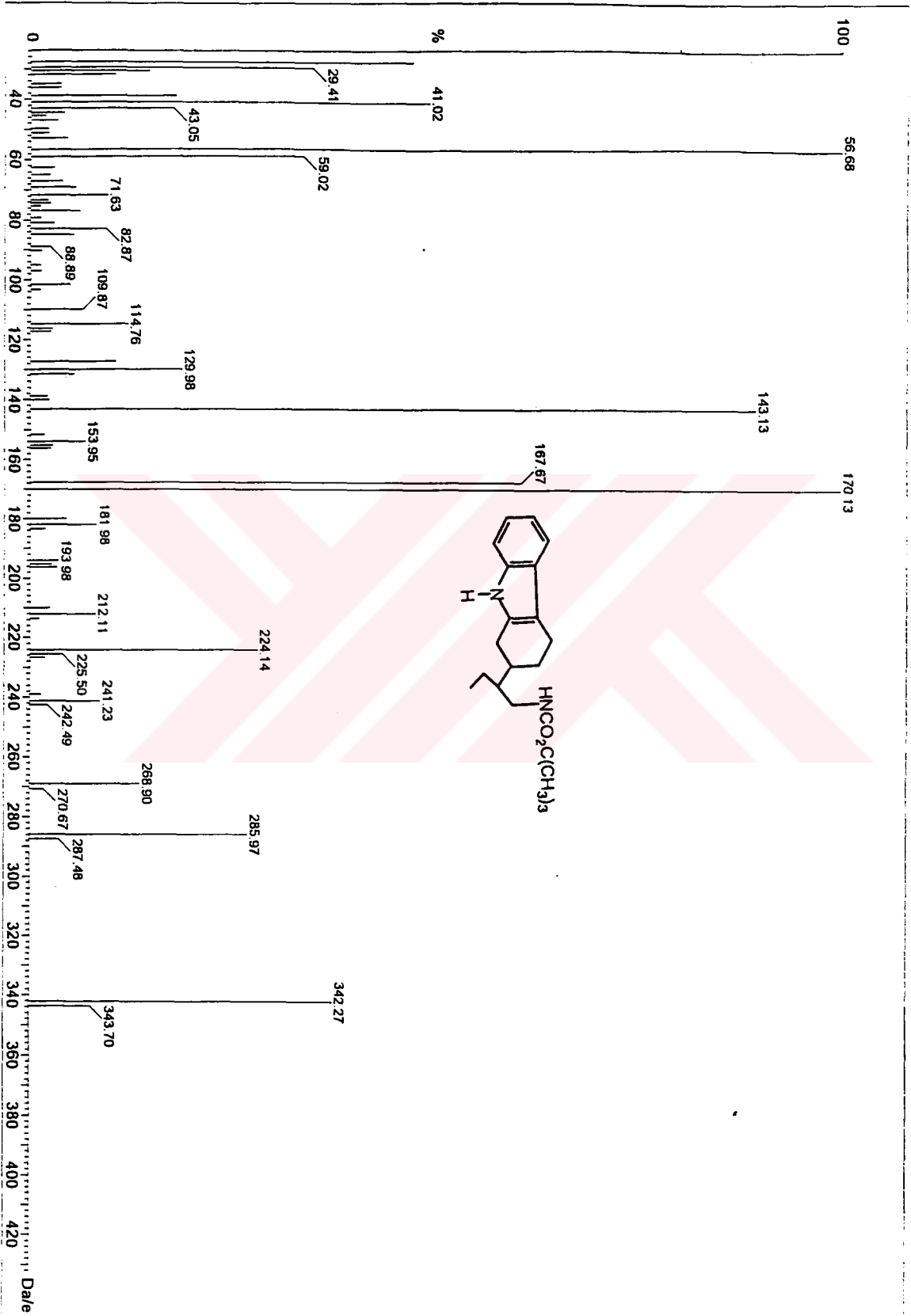
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 990113
 Time 11 06
 INSTRUM spect
 PROBNM 5 mm QNP 1H
 PULPROG zgpg30
 TO 32768
 SOLVENT CHL13
 NS 110
 DS 2
 SMH 5747.126 Hz
 FIDRES 0.175388 Hz
 AQ 2.8508661 sec
 RG 2298.8
 DW 87.000 usec
 DE 4.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 P1 10.00 usec
 DE 4.50 usec
 SF01 400.1322791 MHz
 NUC1 1H
 PL1 -8.00 dB

F2 - Processing Parameters
 SI 16384
 SF 400.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

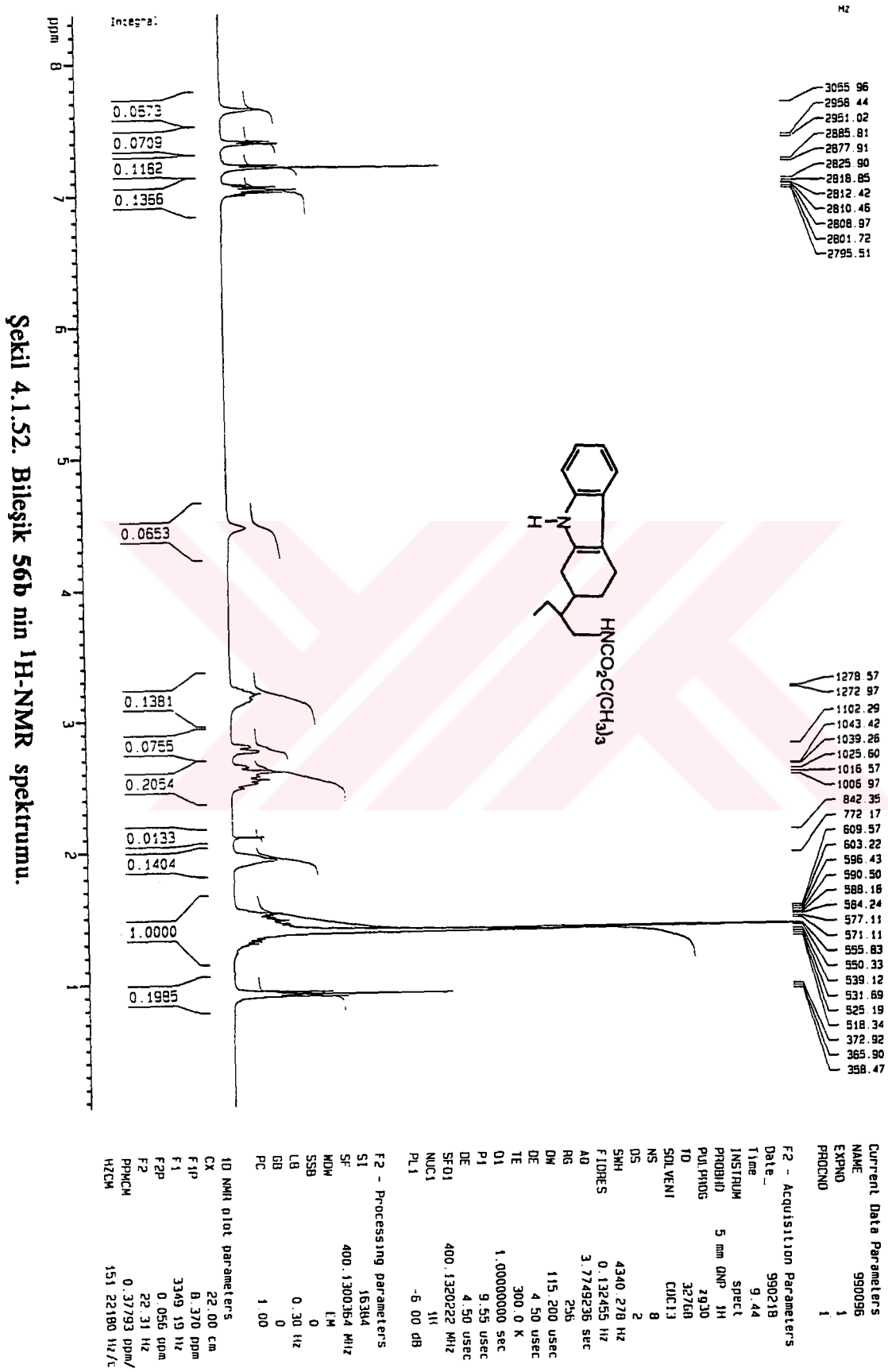
1D NMR plot parameters
 CX 22.00 cm
 F1P 12.230 ppm
 F1 4896.63 Hz
 F2P -0.625 ppm
 F2 -250.18 Hz
 PPMCM 0.58488 ppm/
 HZCM 233.94601 Hz/C



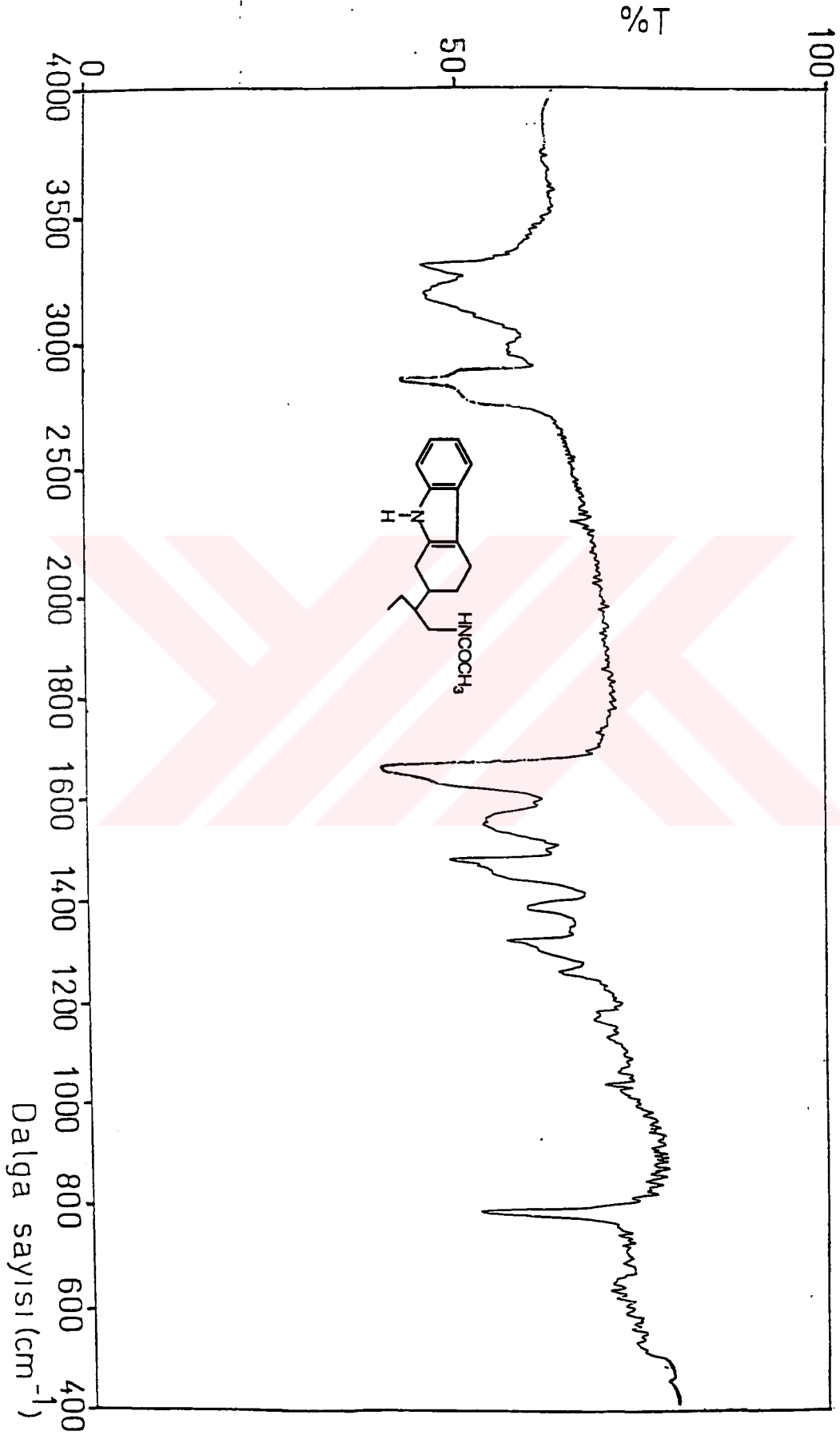
Şekil 4.1.50. Bileşik 56b nin IR spektrumu.



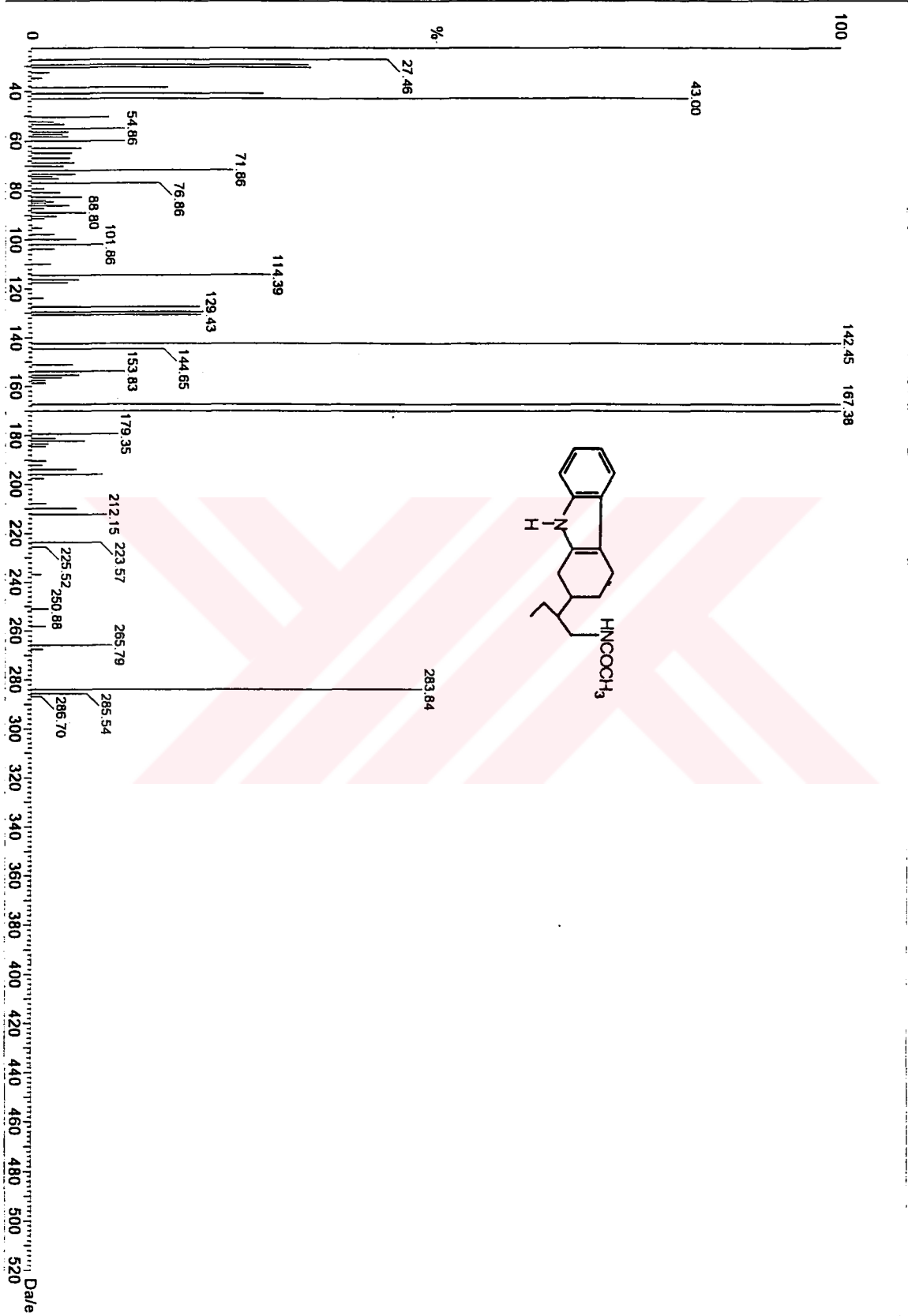
Şekil 4.1.51. Bileşik 56b nin Kütle spektrumu.



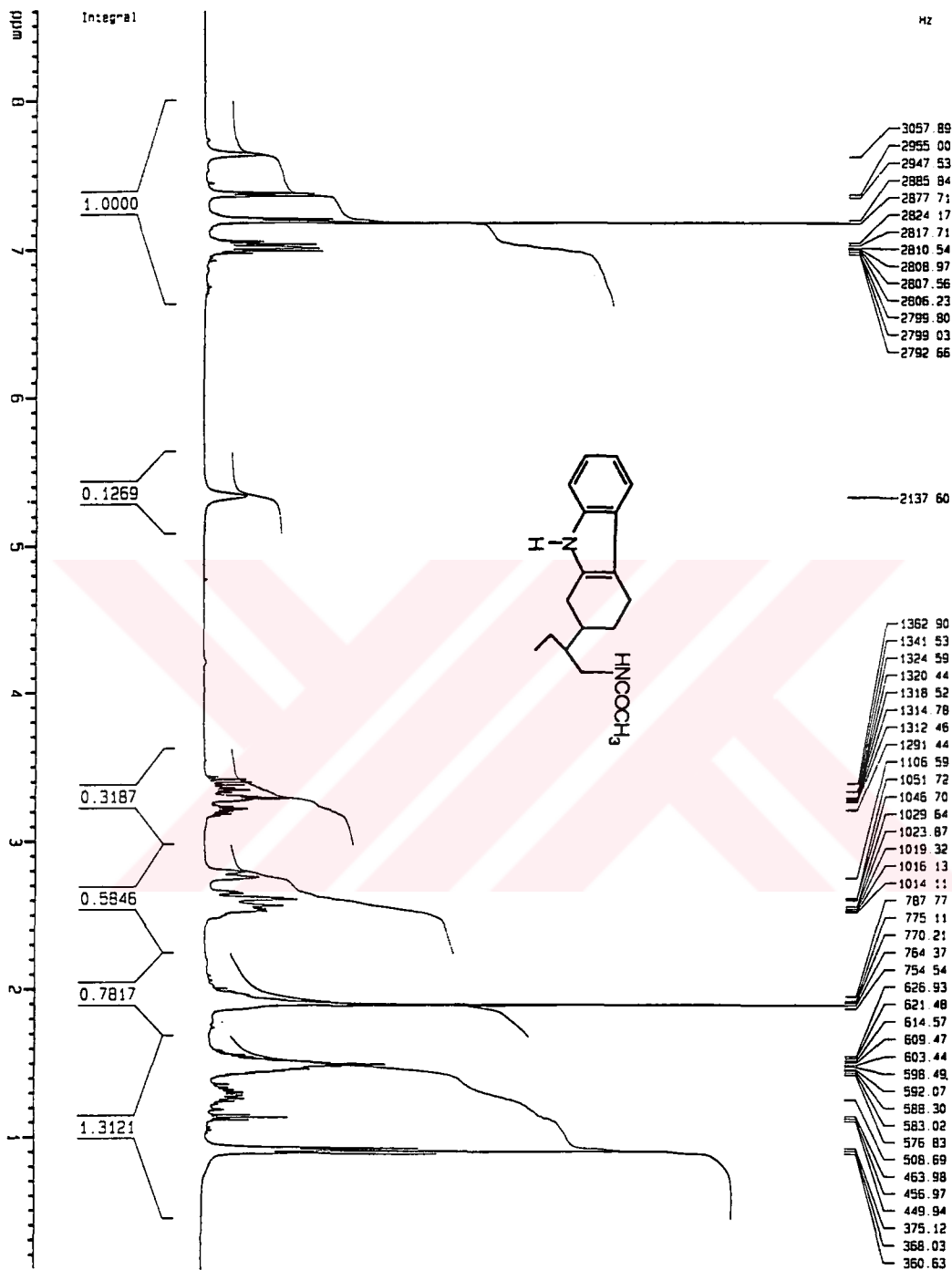
Şekil 4.1.52. Bileşik 56b nin ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.1.53. Bileşik 56c nin IR spektrumu.



Şekil 4.1.54. Bileşik 56c nin Kütle spektrumu.



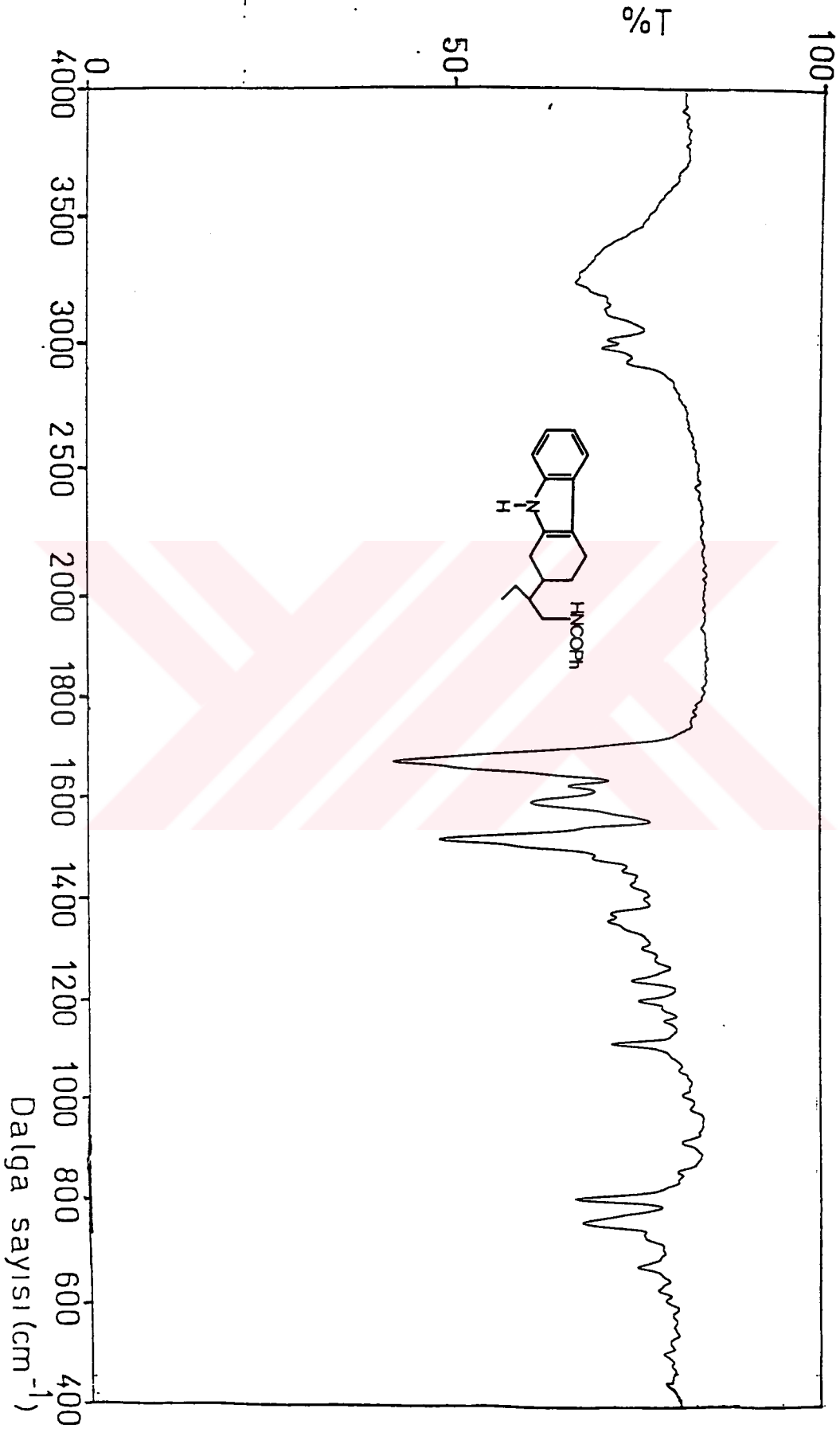
Şekil 4.1.55. Bileşik 56c nin ¹H-NMR spektrumu.

Current Data Parameters
NAME 990144
EXPNO 1
PROCNO 1

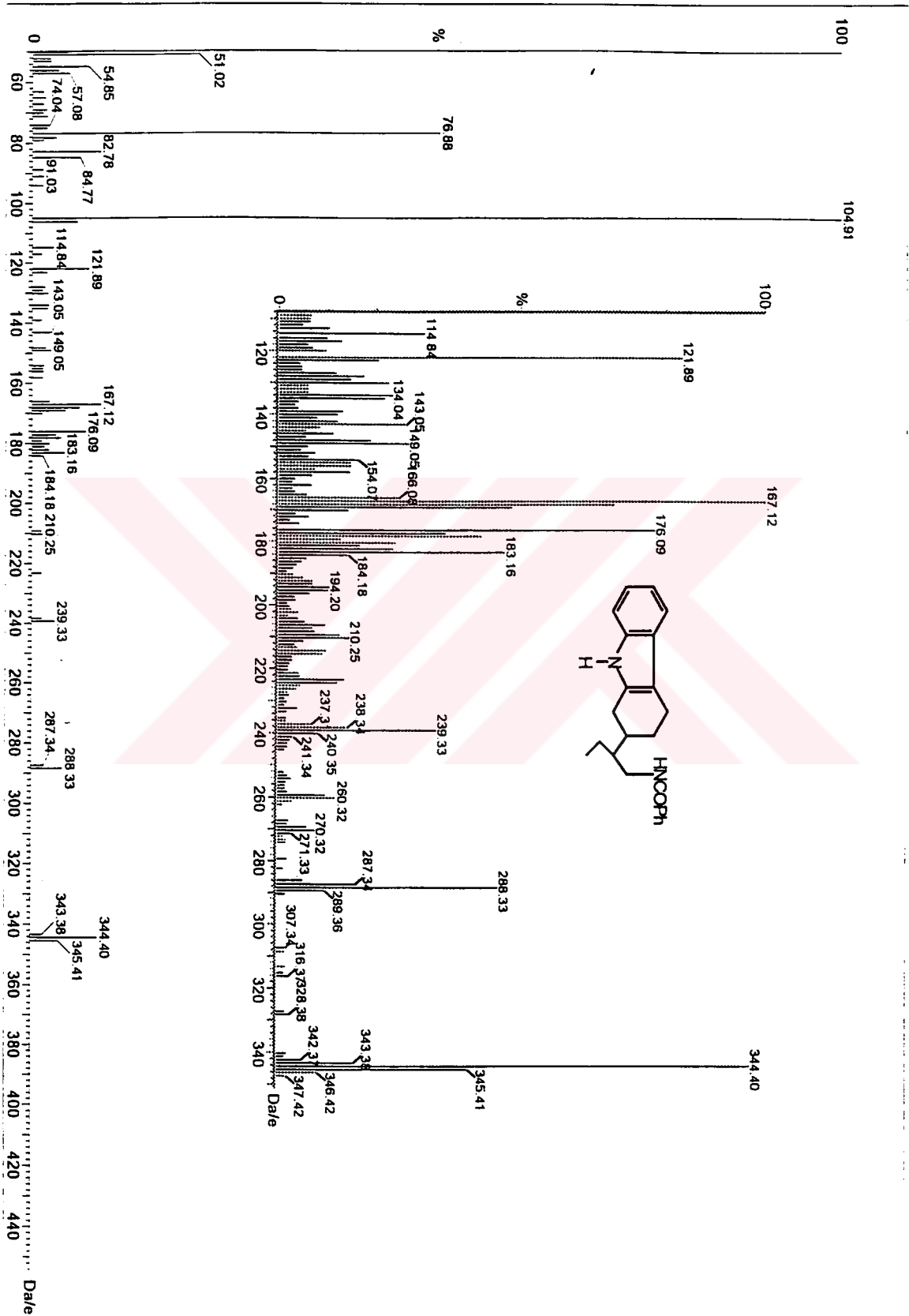
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 990219
Time 16.21
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 24
DS 2
SWH 4528.985 Hz
FIDRES 0.138214 Hz
AQ 3.6176372 sec
RG 812.7
OW 110.400 usec
DE 4.50 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
P1 9.55 usec
DE 4.50 usec
SF01 400.1319481 MHz
NUC1 1H
PL1 -6.00 dB

F2 - Processing parameters
SI 16384
SF 400.1300364 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

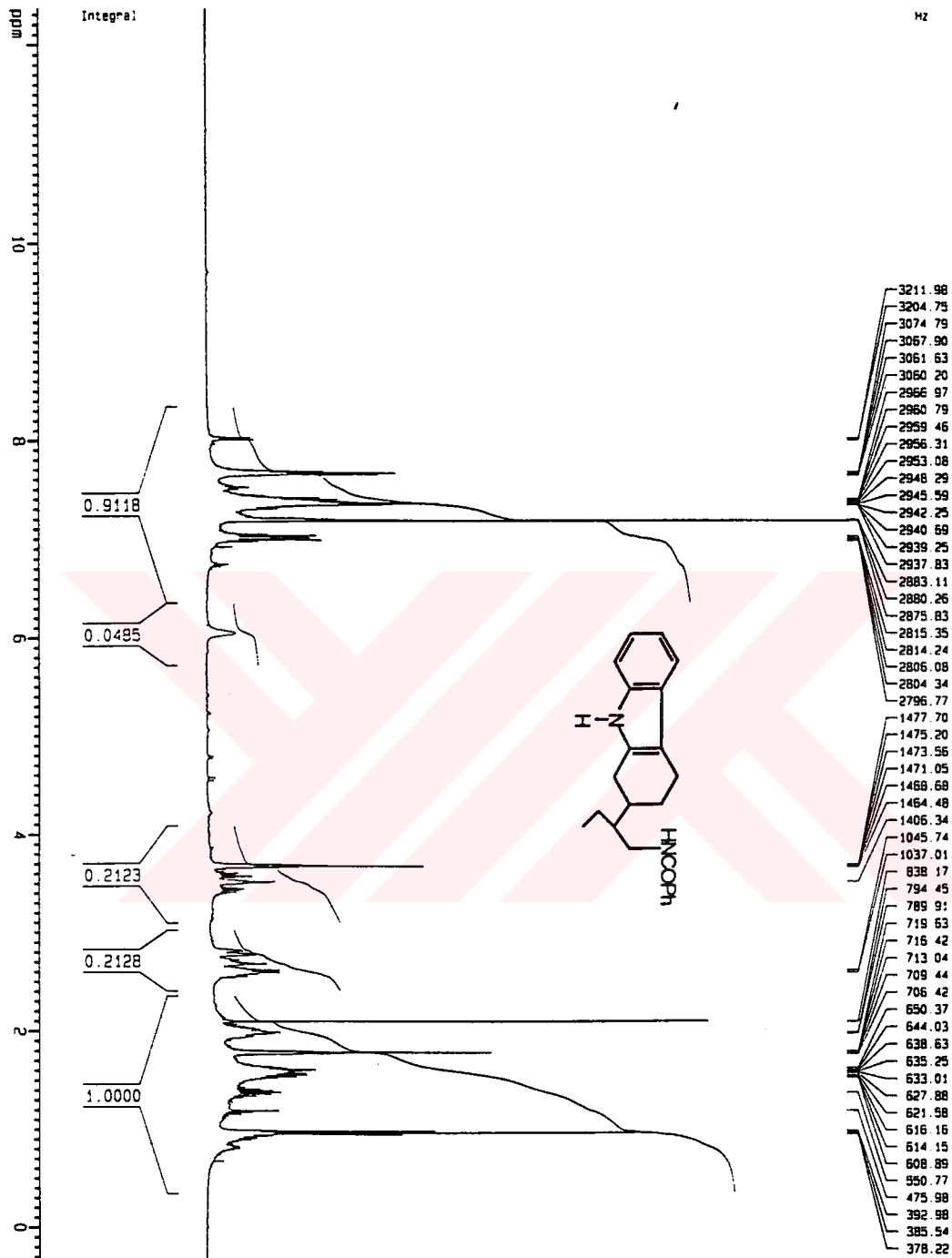
1D NMR plot parameters
CX 22.00 cm
F1P 8.611 ppm
F1 3445.72 Hz
F2P 0.109 ppm
F2 43.76 Hz
PPMCM 0.38646 ppm/
HZCM 154.63441 Hz/C



Şekil 4.1.56. Bileşik 56d nin IR spektrumu.



Şekil 4.1.57. Bileşik 56d nin Kütle spektrumu.



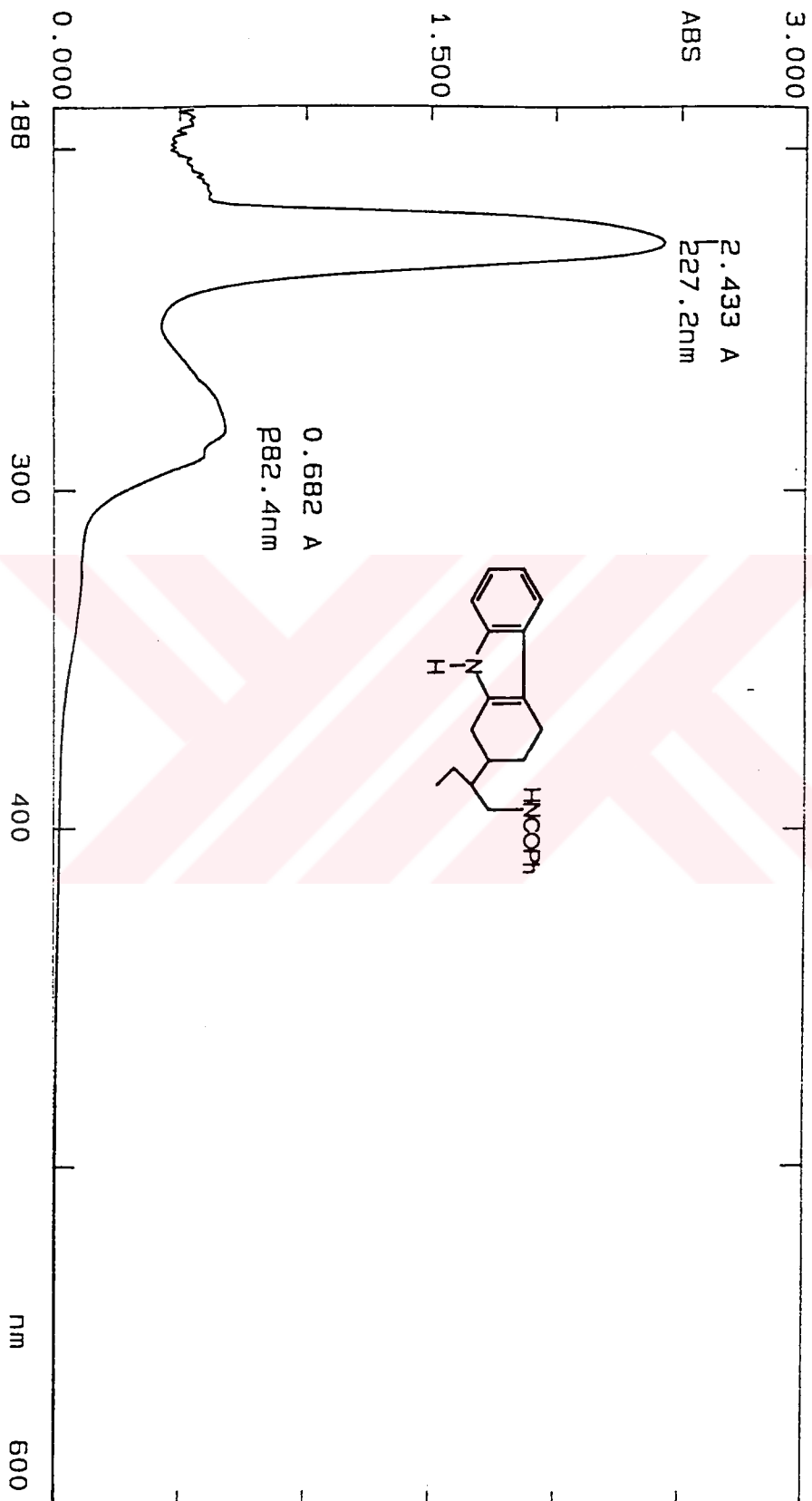
Şekil 4.1.58. Bileşik 56d nin ^1H -NMR spektrumu.

Current Data Parameters
 NAME 990260
 EXPNO 2
 PROCNO 1

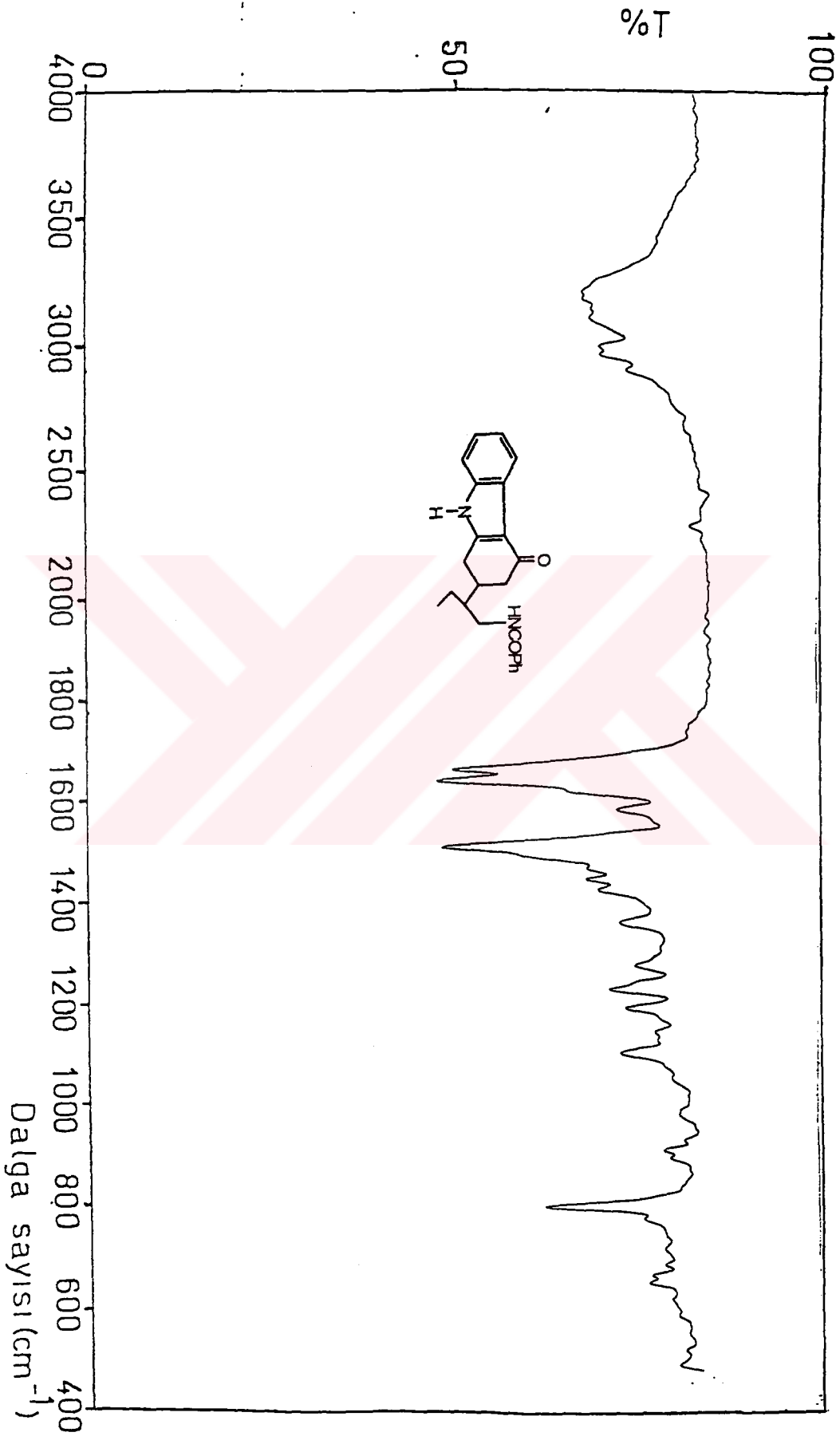
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 990407
 Time 11.52
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 32
 DS 2
 SWH 5518.764 Hz
 FIDRES 0.168419 Hz
 AQ 2.9688308 sec
 RG 812.7
 DM 90.600 usec
 DE 4.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 P1 9.55 usec
 DE 4.50 usec
 SF01 400.1324905 MHz
 NUC1 1H
 PL1 -6.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI 16384
 SF 400.1300381 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

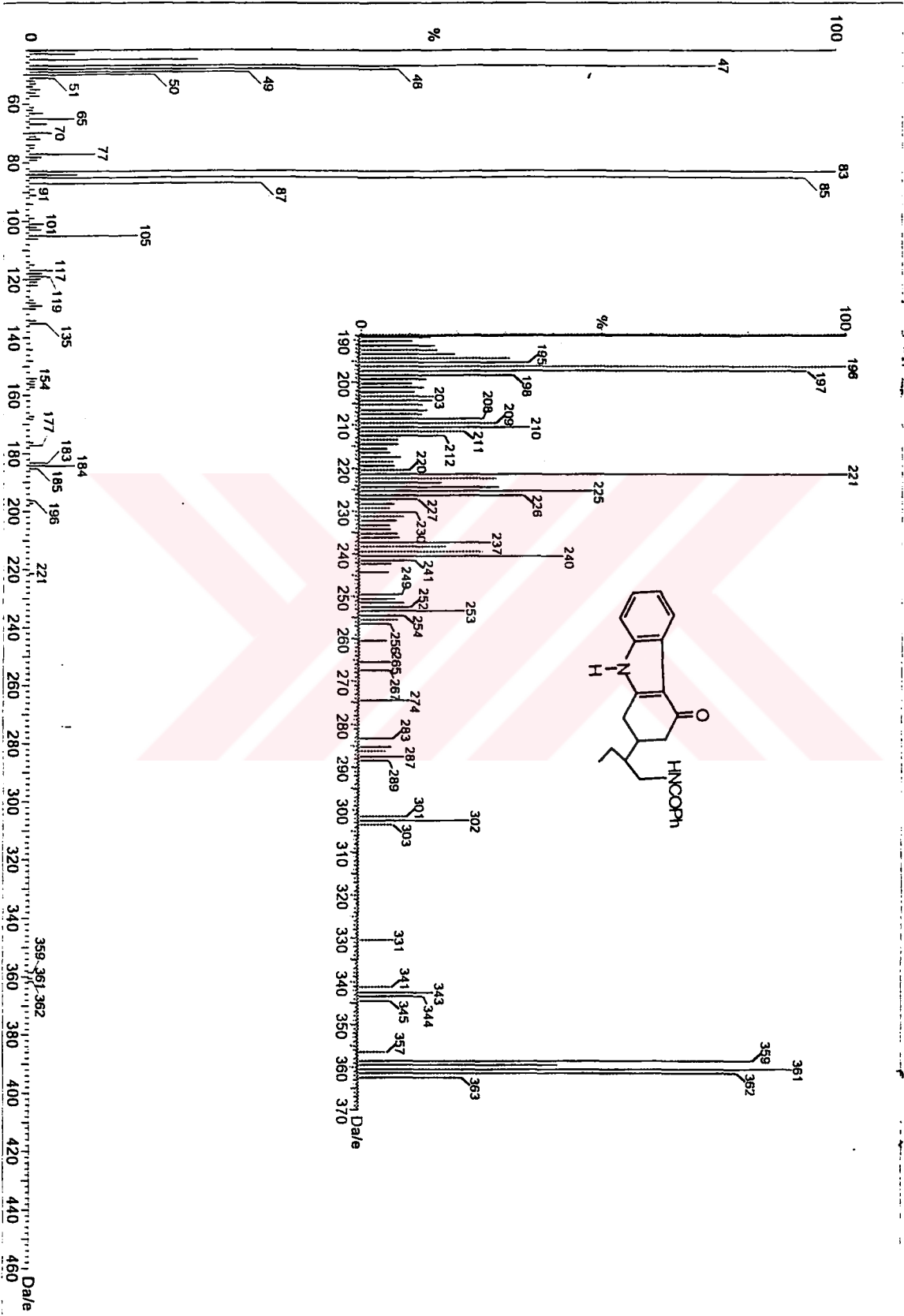
1D NMR plot parameters
 CX 22.00 cm
 F1P 12.362 ppm
 F1 4946.46 Hz
 F2P -0.326 ppm
 F2 -130.48 Hz
 PPMQCM 0.57674 ppm/
 HZCM 230.77007 Hz/c



Şekil 4.1.59. Bileşik 56d nin UV spektrumu.

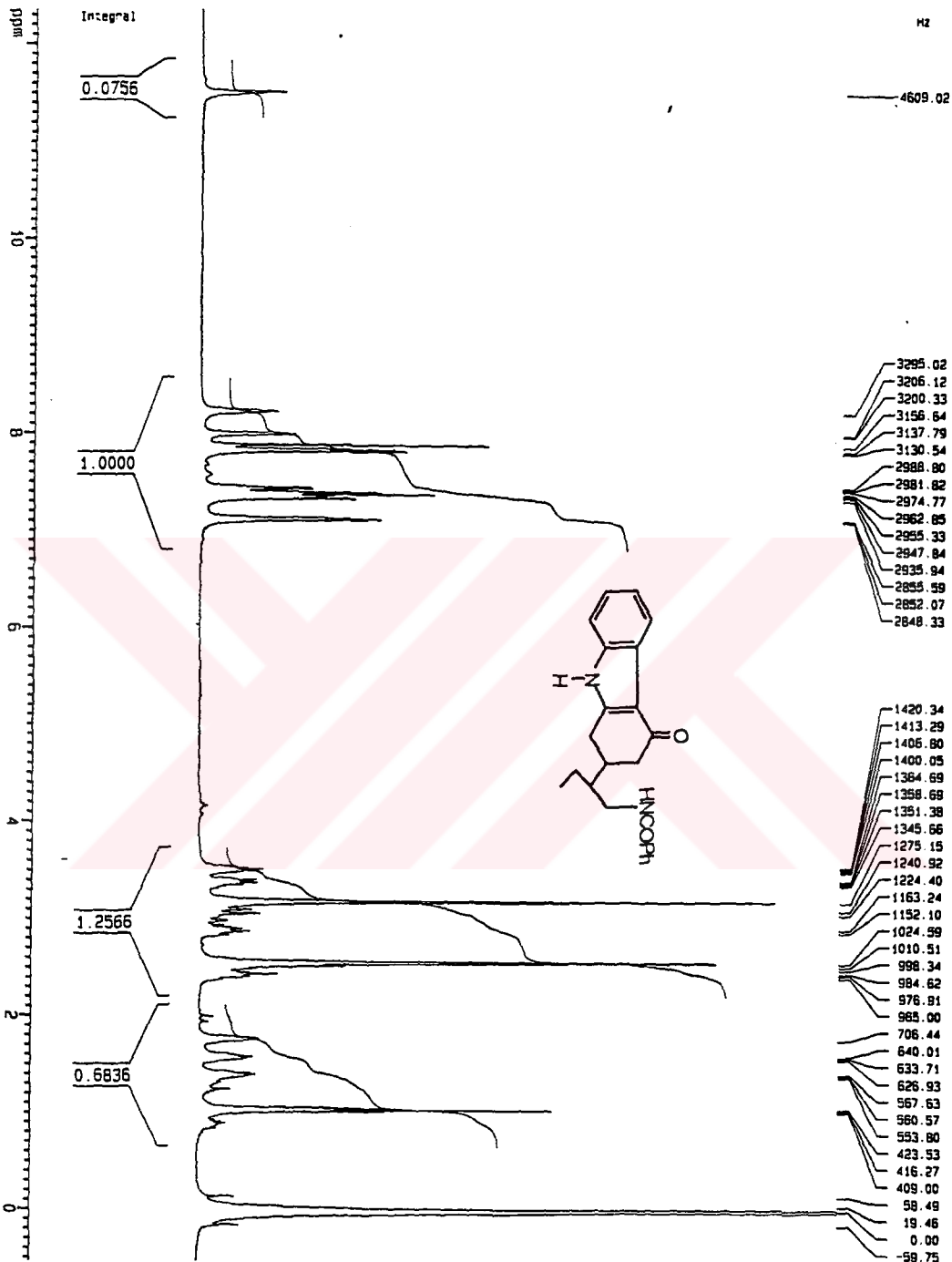


Şekil 4.1.60. Bileşik 57 nin IR spektrumu.



Şekil 4.1.61. Bileşik 57 nin Kütle spektrumu.

Şekil 4.1.62. Bileşik 57 nin ¹H-NMR spektrumu.

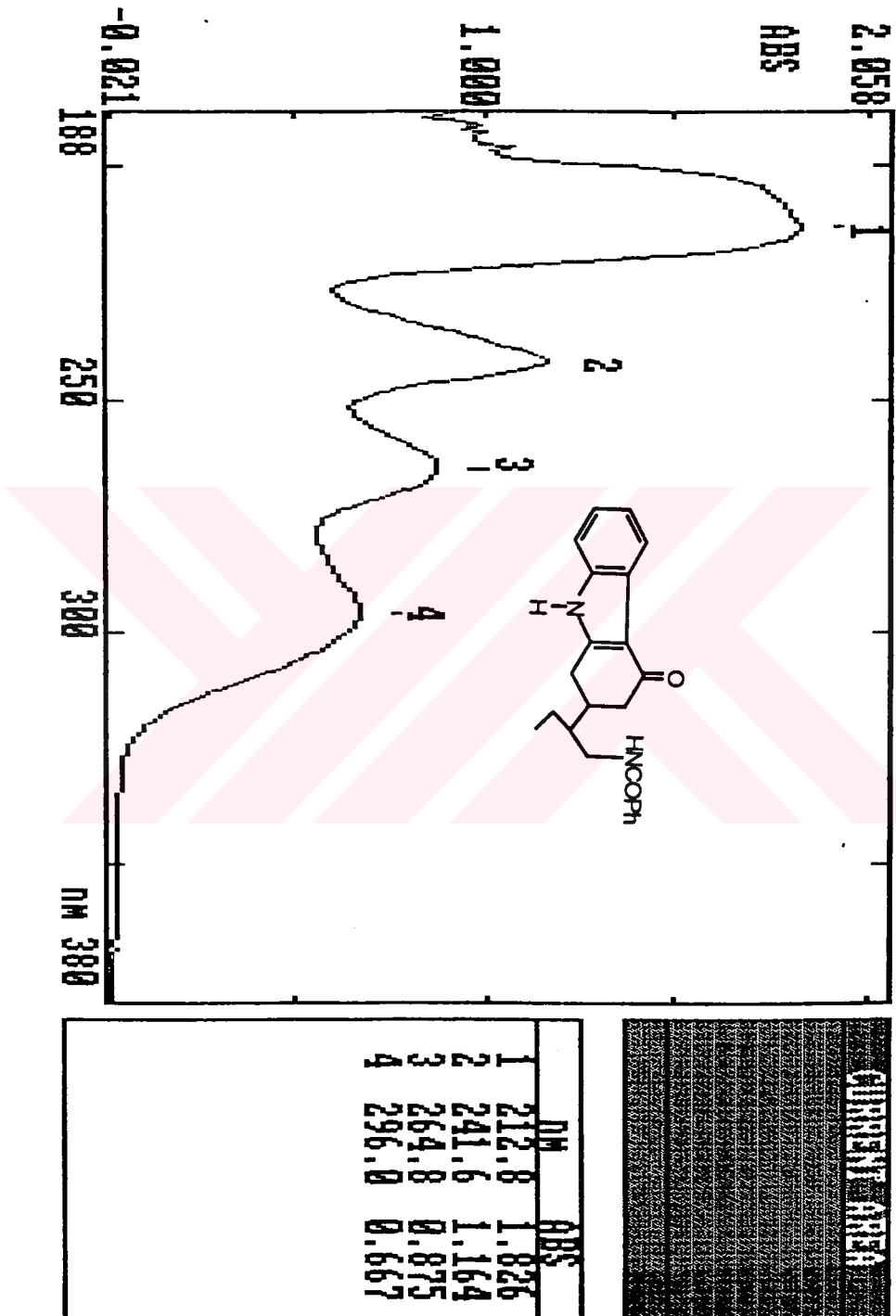


Current Data Parameters
NAME 980578
EXPNO 1
PROCNO 1

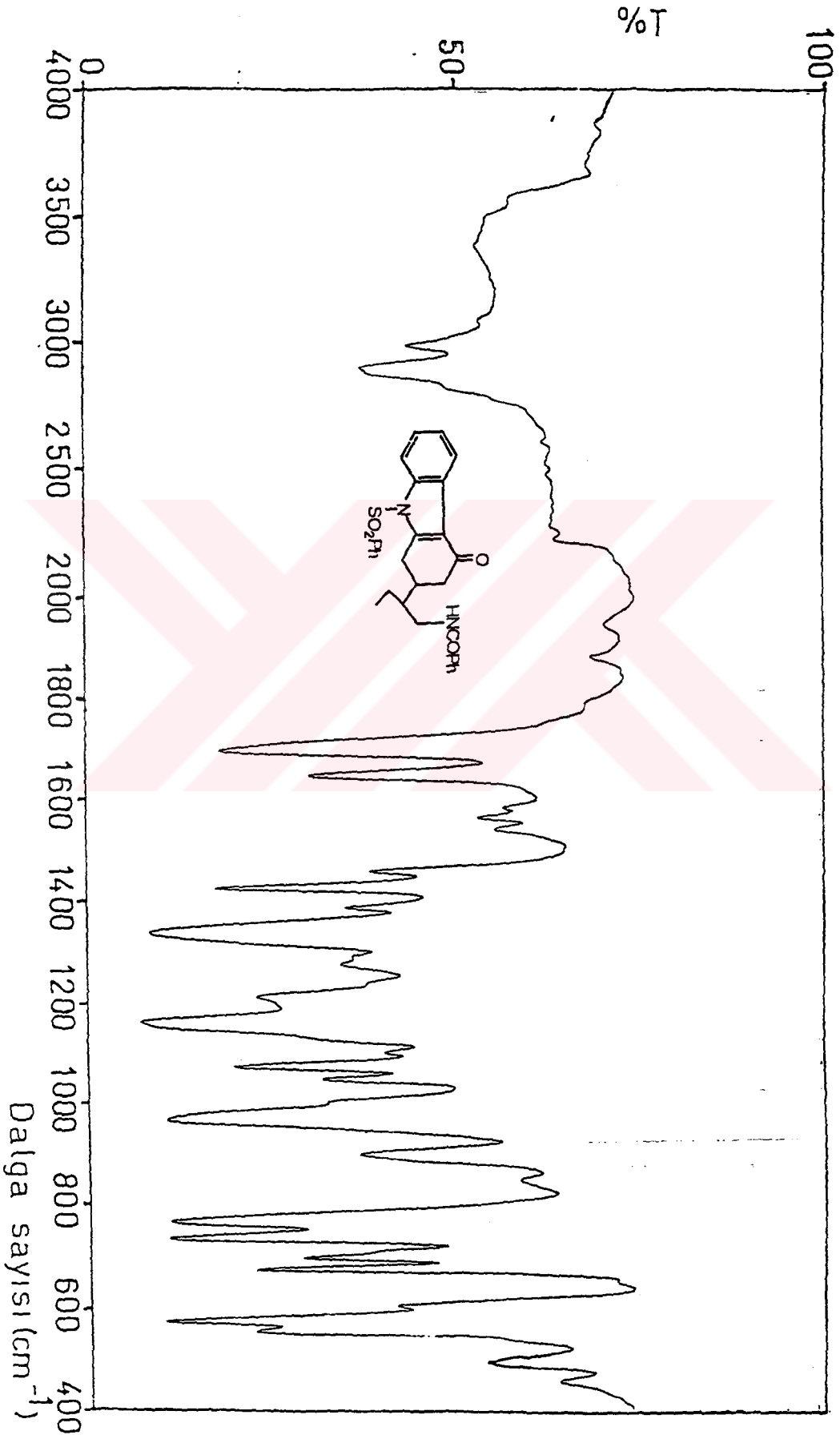
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 980805
Time 10.13
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 50
DS 2
SWH 5747.126 Hz
FIDRES 0.175388 Hz
AQ 2.8508661 sec
RG 812.7
DW 87.000 usec
DE 4.50 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
P1 9.55 usec
DE 4.50 usec
SF01 400.1323963 MHz
NUC1 1H
PL1 -6.00 dB

F2 - Processing parameters
SI 16384
SF 400.1299803 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

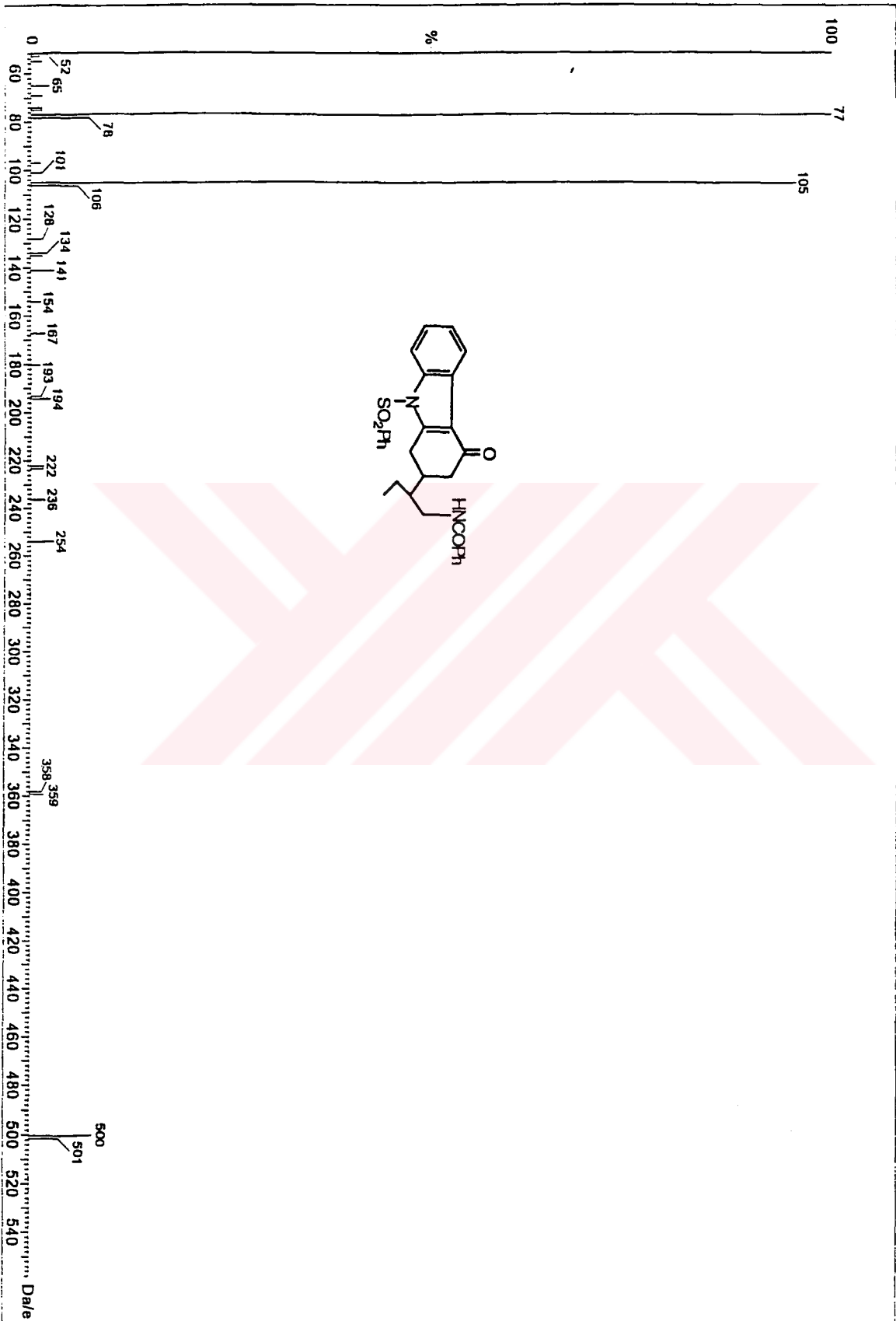
1D NMR plot Parameters
CX 22.00 cm
F1P 12.356 ppm
F1 4943.91 Hz
F2P -0.539 ppm
F2 -215.54 Hz
PPMCM 0.56611 ppm/
HZCM 234.52049 Hz/c



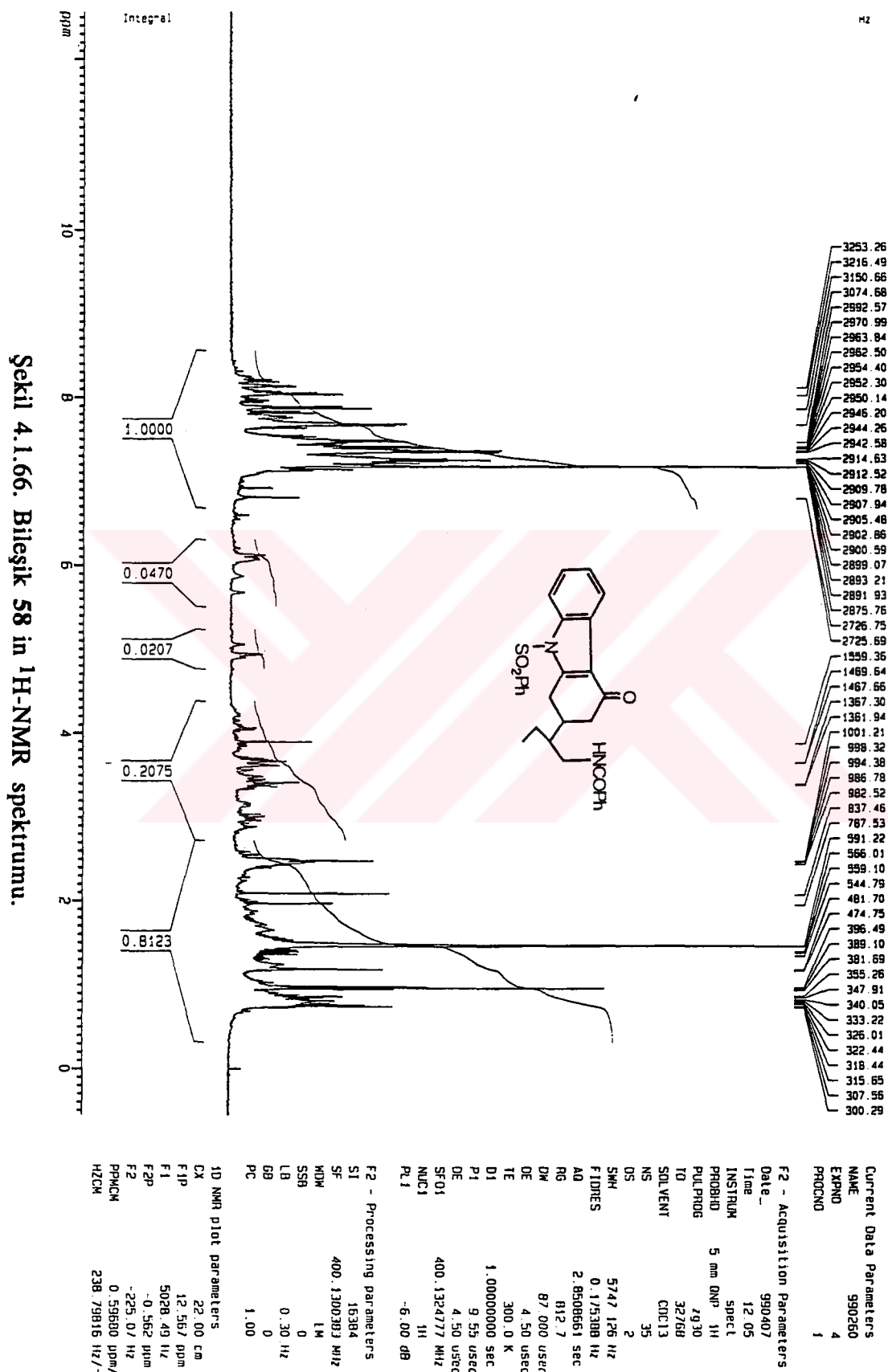
Şekil 4.1.63. Bileşik 57 nin UV spektrumu.

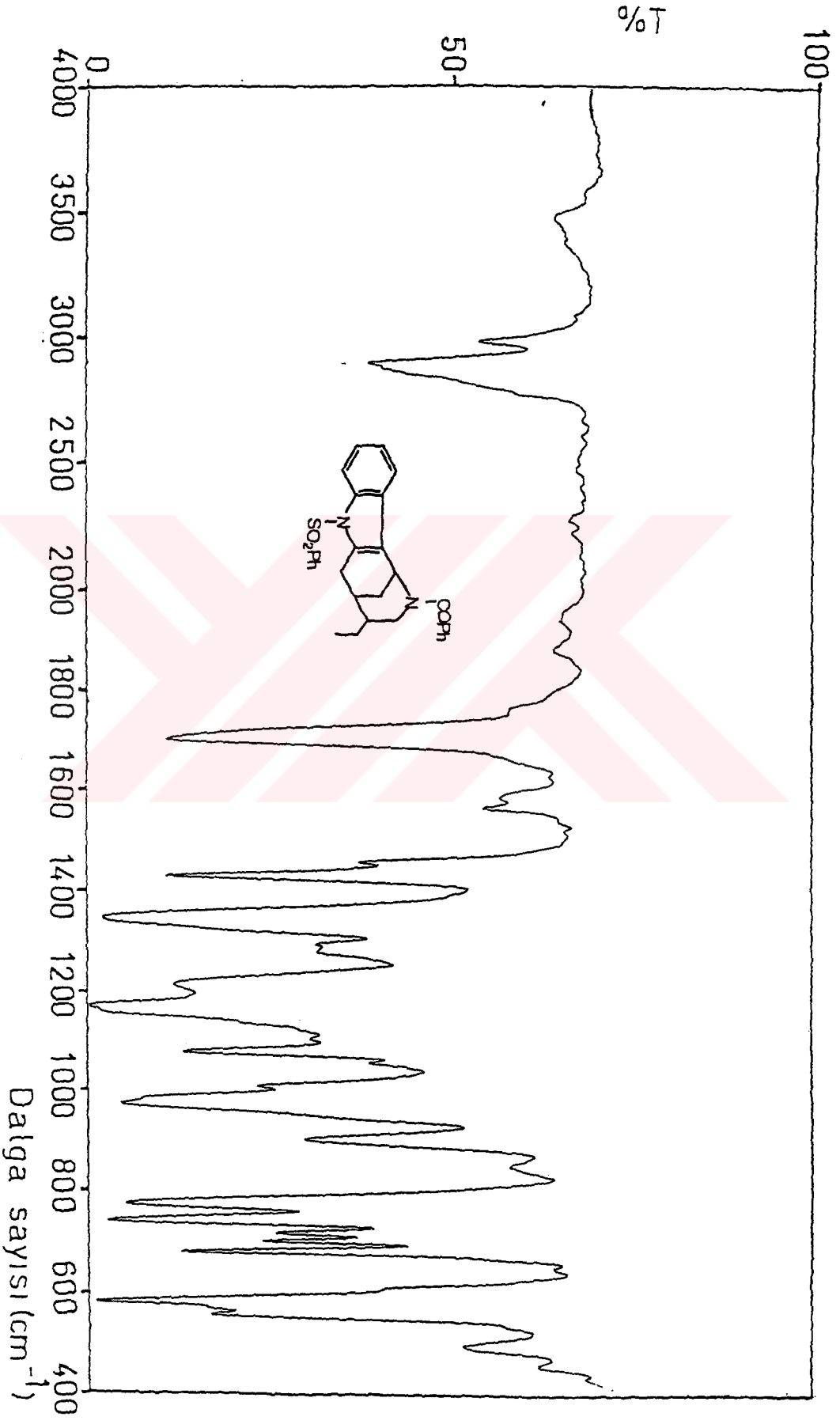


Şekil 4.1.64. Bileşik 58 in IR spektrumu.

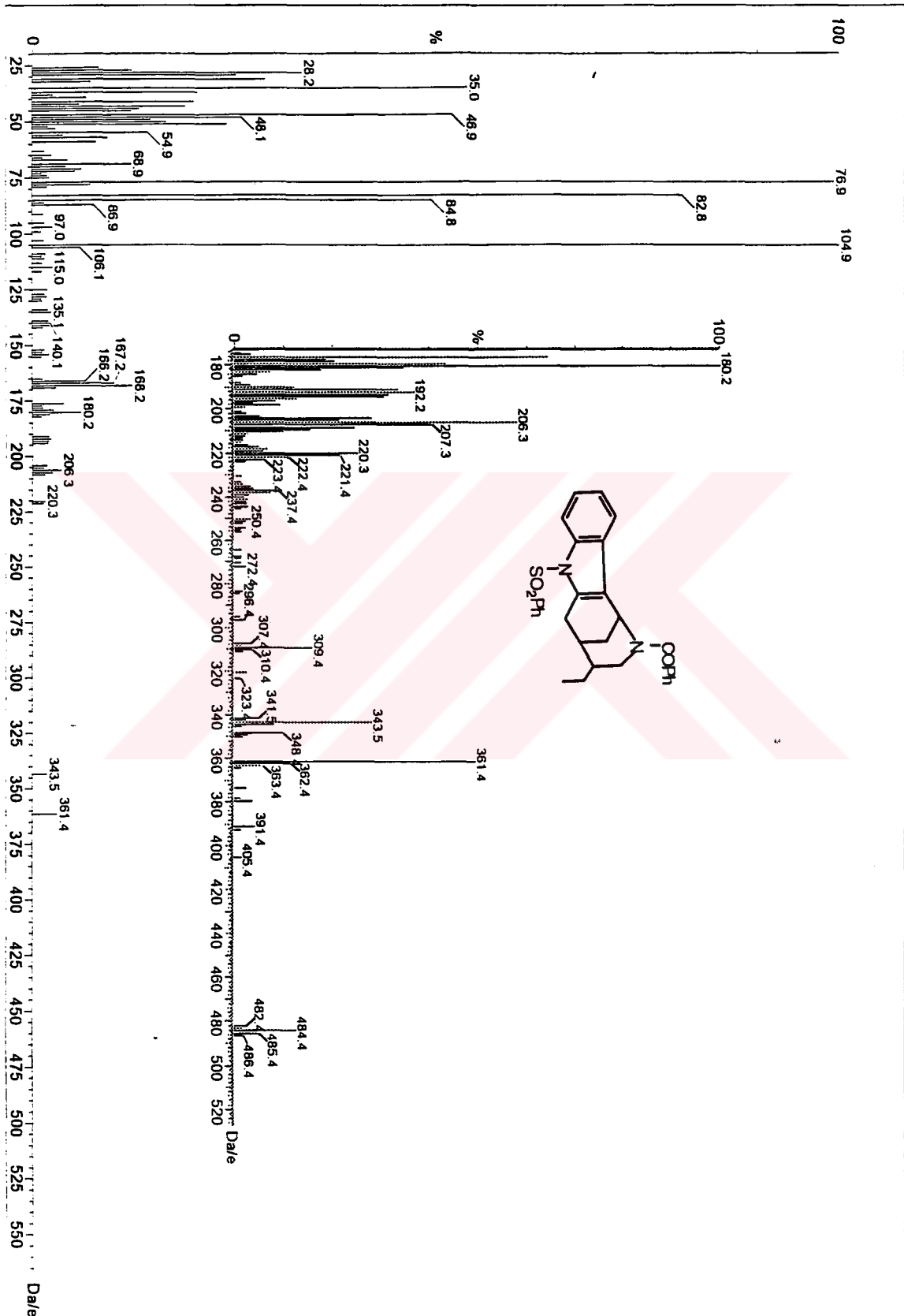


Şekil 4.1.65. Bileşik 58 in Kütle spektrumu.

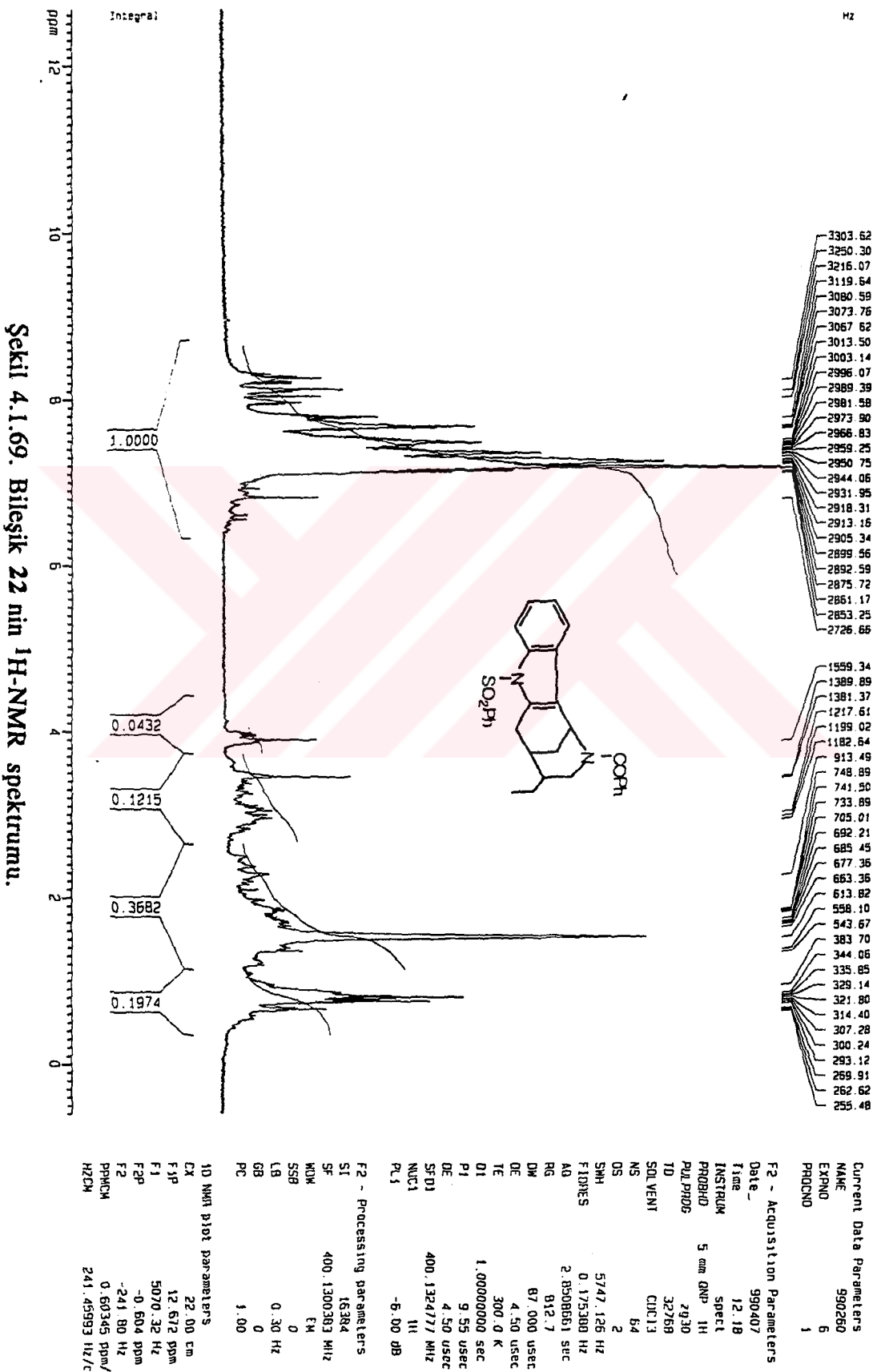
Şekil 4.1.66. Bileşik 58 in ¹H-NMR spektrumu.



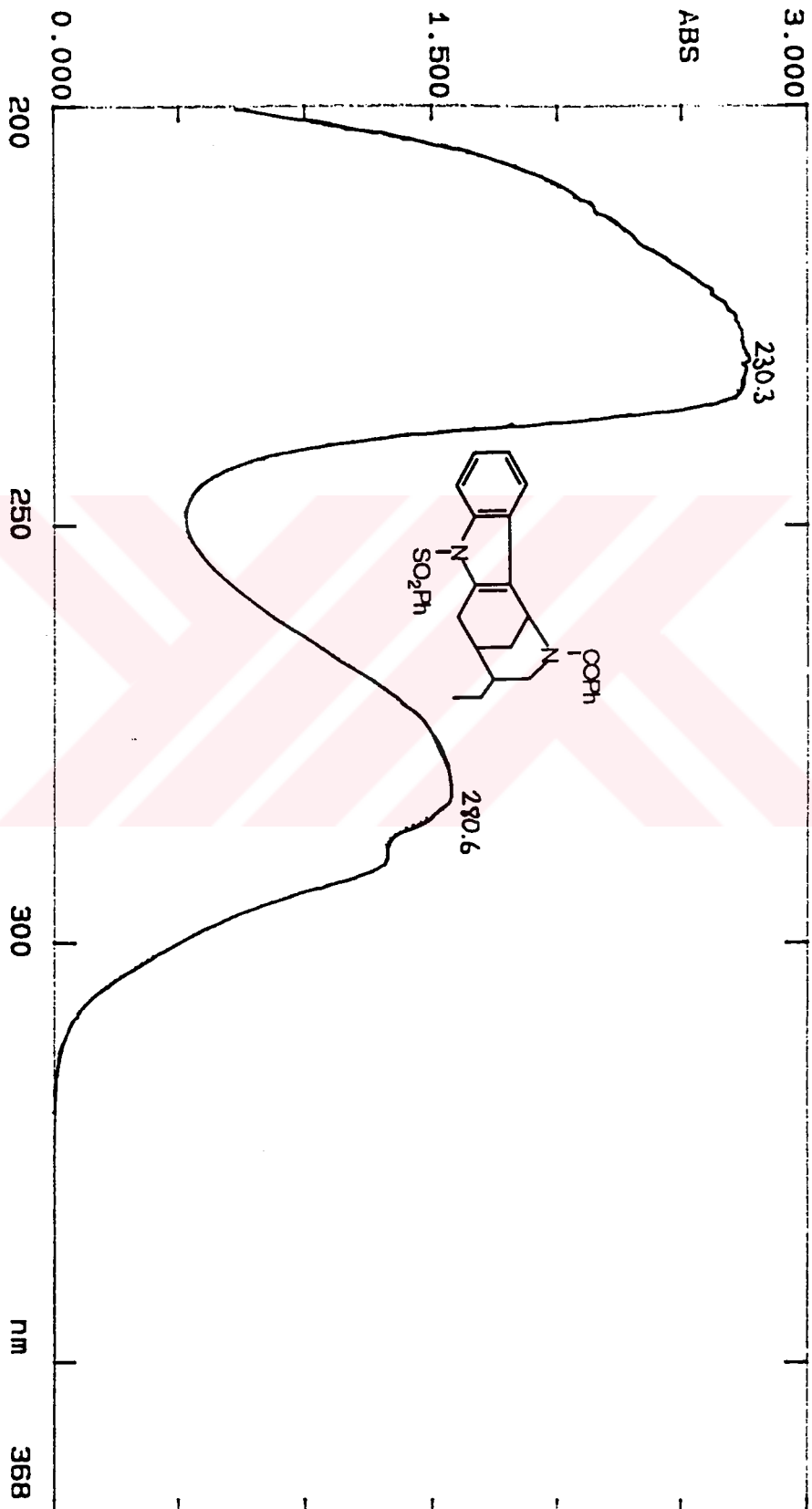
Şekil 4.1.67. Bileşik 22 nin IR spektrumu.

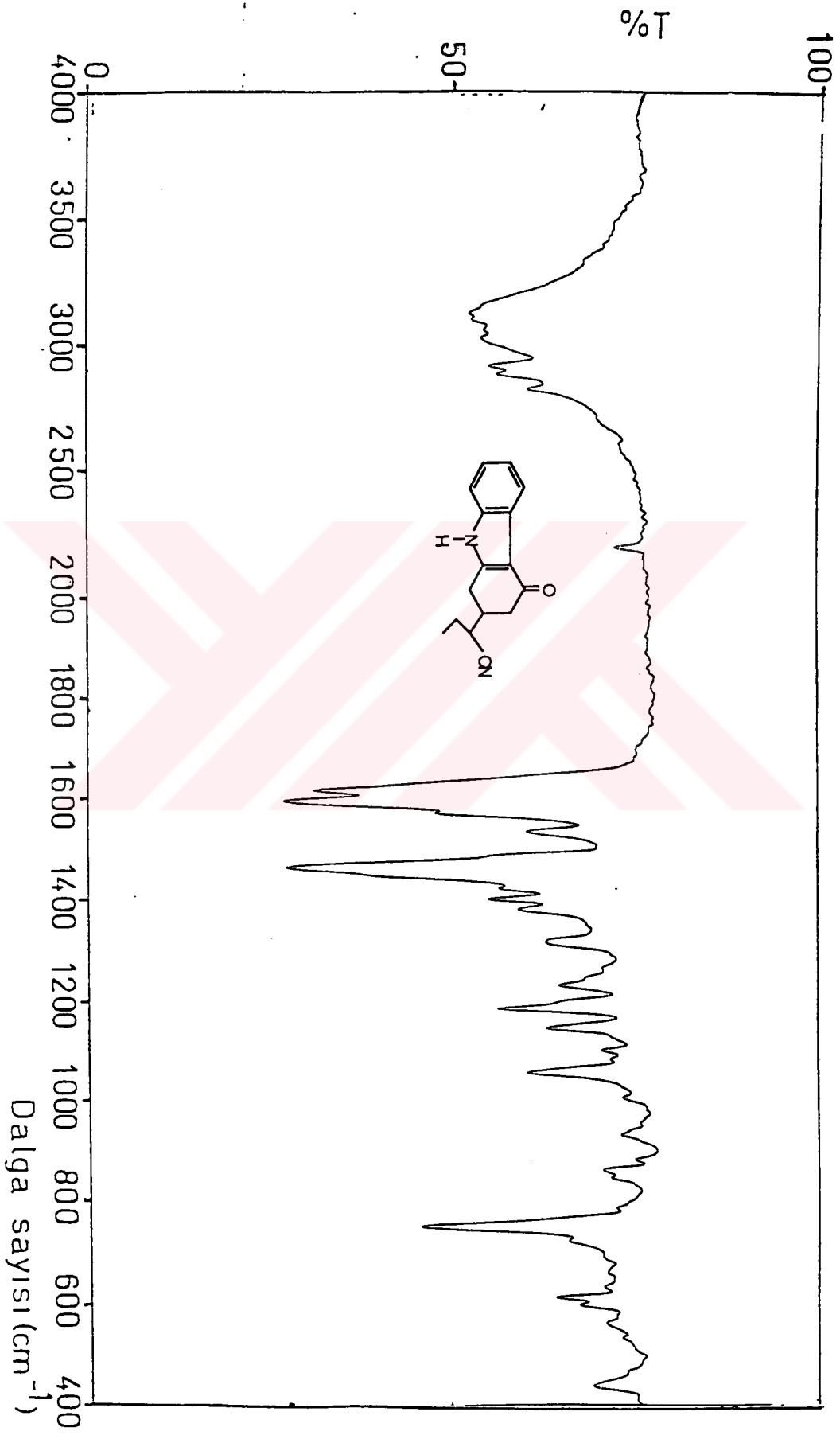


Şekil 4.1.68. Bileşik 22 nin Kütle spektrumu.

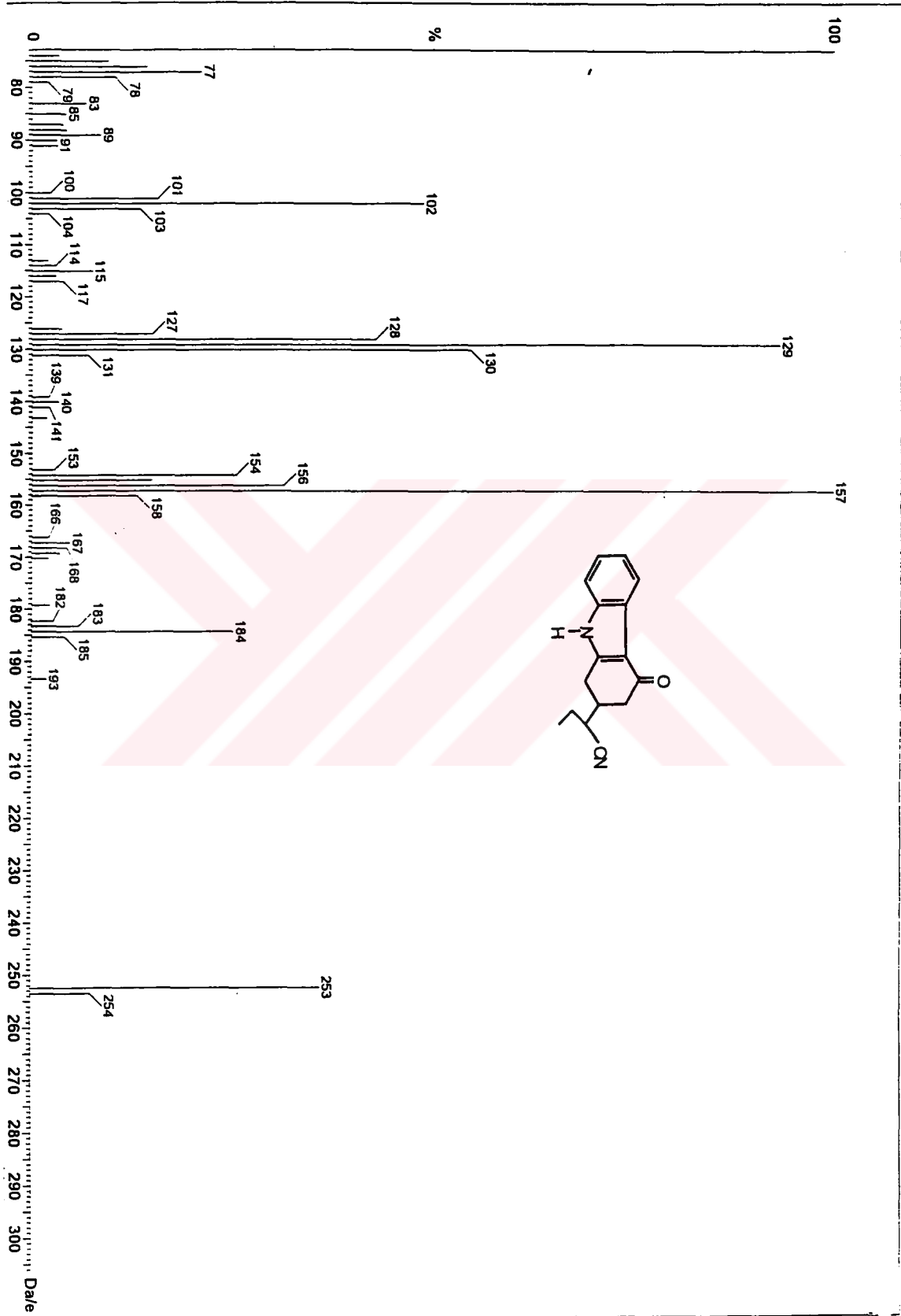


Şekil 4.1.69. Bileşik 22 nin ¹H-NMR spektrumu.

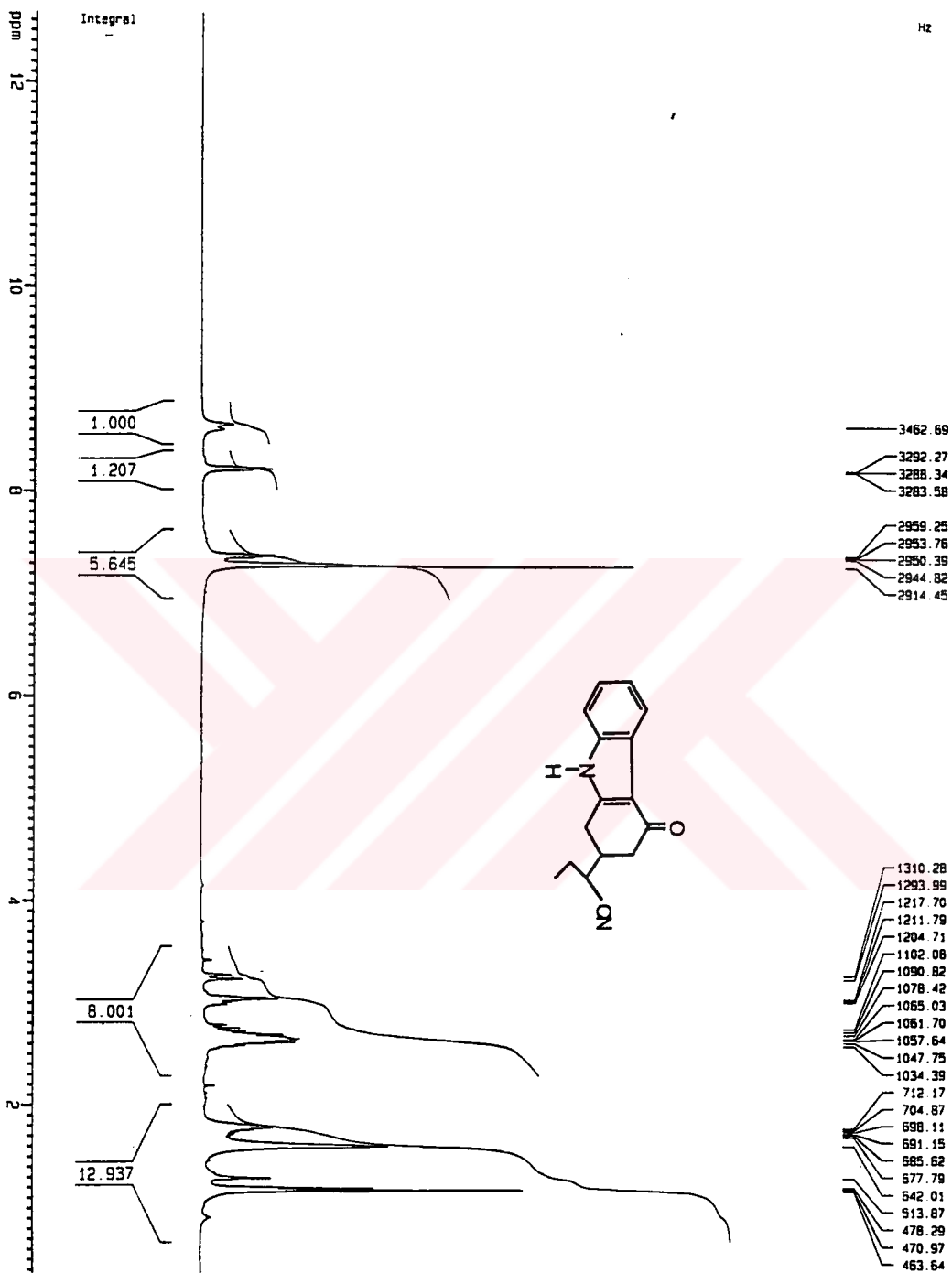




Şekil 4.1.71. Bileşik 60 in IR spektrumu.



Şekil 4.1.72. Bileşik 60 in Kütle spektrumu.

Şekil 4.1.73. Bileşik 60 in ^1H -NMR spektrumu.

Current Data Parameters
 NAME 980932
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 980507
 Time 16.18
 INSTRUM spect
 PROBRID 5 mm QNP 1H
 PULPROG zg30
 TO 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 100
 DS 2
 SMH 5910.166 Hz
 FIDRES 0.180364 Hz
 AQ 2.7722228 sec
 RG 574.7
 DM B4 600 usec
 DE 4.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 P1 9.80 usec
 DE 4.50 usec
 SFO1 400.132311 MHz
 NUC1 1H
 PL1 -6.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI 16384
 SF 400.130000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 22.00 cm
 F1P 12.676 ppm
 F1 5072.07 Hz
 F2P 0.363 ppm
 F2 145.39 Hz
 PPMCM 0.55967 ppm/
 HZCM 223.94020 Hz/L

4.2. Tartışmalar ve Yorum

Bu çalışmada heksahidro-1,5-metanoazokino [4,3-b] indol (1) yapı iskeletine uyan tetrasiklik yapılar sentezlenmeye çalışılmıştır. Bunun için önce çeşitli sikloheksanon türevlerinin fenil hidrazin ile olan Fischer-indol reaksiyonu sonucu trisiklik yapıdaki tetrahidrokarbazol türevleri elde edilmiştir. Daha sonra ise bu tetrahidrokarbazol türevlerinden ardışık reaksiyonlar sonucu D halkasının oluşturulmasıyla heksahidro-1,5-metanoazokino [4,3-b] indol (1) yapı sisteminin sentezi üzerinde çalışmalar yürütülmüştür.

Bu amaçla öncelikle tetrasiklik yapıdaki dasycarpidone bileşiğinin bir türevi sentezlenmeye çalışılmıştır (Şema 1). Bunun için 4-etil sikloheksanonun fenil hidrazin ile olan Fischer-indol reaksiyonu sonucu 25 bileşiği elde edildi. 25 bileşiğinin 1 pozisyonunun periyodik asit ile oksidasyonu sonucu 26 bileşiği sentezlendi. 26 bileşiği 1,2-etanditiyol ile reaksiyona sokularak 1 pozisyonundaki karbonil grubunun tiyoketal yapısına dönüştürülmesiyle 27 bileşiğine geçildi. 27 bileşiğinin 4 pozisyonunun DDQ ile oksidasyonu sonucu 28 bileşiği elde edildi. 28 bileşiği benzen içerisinde susuz $ZnCl_2$ veya $FeCl_3$ eşliğinde etanolamin ile etkileştirilerek imin 29 yapısı elde edilmek istendi ancak başaramadı. 28 bileşiğinin 3 pozisyonundaki etil grubunun sterik etki yapabileceği düşünüldükçe reaksiyon ortamının sıcaklığı ve reaksiyon süresi artırılarak reaksiyonlar tekrarlandı. Bunun için çözücü değişimi yapıldı ve toluen, ksilen gibi kaynama noktası daha yüksek çözücüler kullanılarak reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. Ancak bu reaksiyonun gerçekleşmediği görüldü. Eğer 29 bileşiği elde edilebilseydi sentez planında da görüldüğü gibi imin grubunun $NaBH_4$ ile indirgenmesi, tiyoketal grubunun hidrolizi ve alkol grubunun aldehite yükseltgenmesinden sonra molekül içi aldol kondenzasyonu ile tetrasiklik yapı 33 ün sentezi mümkün olabilecekti.

Şema 1 deki sentez planı yürümeyince tetrasiklik yapının sentezi için alternatif bir yol izlendi (Şema 2). Bu sentez planı için önce 4-etil-sikloheksanon bileşiğinin etilen glikol içerisinde bromlanmasıyla 35 bileşiği sentezlendi. 35 bileşiğinin DMSO içerisinde sodyum metoksit ile $80^\circ C$ de dehidrobrominasyonu ile 36 bileşiği elde edildi. 36 bileşiğinin ketal grubunun asidik hidrolizi ile 37 bileşiği elde edildi. 37 bileşiği dietil malonat ile Michael reaksiyonu sonucu 38 bileşiğine dönüştürüldükten sonra fenil hidrazin ile Fischer-indol reaksiyonuyla 39 bileşiği sentezlendi. 39 bileşiğinin hidrolizi ve dekarboksilasyonu sonucu 40 bileşiğine dönüştürüldükten sonra etil kloroformat ve metilamin ile reaksiyonu sonucu 41 bileşiği elde edildi. Ancak 41 bileşiğinin periyodik

asit ve diiyot pentaoksit gibi reaktiflerle 1 pozisyonunun oksidasyonu gerçekleştirilemediğinden 42 bileşiğine geçilemedi. Eğer 42 bileşiğine ulaşılabilseydi Şema 2 de ardışık reaksiyonlar sonucu tetrasiklik yapıdaki ulein (18) bileşiği sentezlenebilecekti. Burada 37 bileşiğinin sentezi literatürde verilen yöntemlerden farklı bir yolla ve yüksek bir verimle gerçekleştirilmiştir (Lewis, 1970).

Şema 2 deki sentez planı da yürümeyince 1 pozisyonunda karbonil grubu bulunan 26 bileşiği üzerinde duruldu. Bunun nedeni şema 2 deki sentez planında 1 pozisyonunun oksidasyonu gerçekleştirilememiştir ve 26 bileşiğinin 1 pozisyonunda karbonil grubu mevcuttu. Şema 3 deki sentez planı doğrultusunda 26 bileşiğinin THF içerisinde NaH ve dietil oksalat ile etkileştirilmesiyle 47 bileşiği elde edildi. 47 bileşiği asetik anhidrit ile reaksiyona sokuldu. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile izlendi ve 48 ara bileşiğinin oluştuğu anlaşıldı. Ancak 48 ara bileşiğinin Zn tozu ve asetik asitli ortamda indirgenmesi sonucu 49 bileşiği elde edilemedi. Eğer 49 bileşiğinin sentezi gerçekleştirilebilseydi, bu bileşiğinin hidrolizi ve daha sonra amitleştirilmesi sonucu şema 2 deki 42 bileşiğine dönüşümü sağlanacak ve şema 2 deki sentez planına devam edilebilecekti.

Sonuç olarak bu sentez planlarının (şema 1, 2, 3) farklı aşamalarda sentezlerin başarısız olması nedeniyle heksahidro-1,5-metanoazokino [4,3-b] indol (1) yapı iskeletine uyan tetrasiklik yapıların sentezi gerçekleştirilemedi.

Daha sonra pentasiklik yapıdaki strychnos alkaloidlerinden Tubifolin (20) ve Tubifolidin (21) bileşiklerinin, heksahidro-1,5-metanoazokino [4,3-b] indol (1) yapı sistemine uyan tetrasiklik yapıdaki 22 (Şema 4) ve 23 (Şema 5) bileşiklerinin sentezi için çalışmalar yapıldı.

Şema 4 deki çalışmada öncelikle yeni bir siklohekzanon türevi olan 52 bileşiği hazırlandı. Bunun için etil 2-bromobütirat bileşiğinin DMSO içerisinde 85°C de NaCN ile reaksiyonundan 51 bileşiği elde edildi. 51 bileşiği 2-siklohekzenon ile Michael reaksiyonu sonucu 52 bileşiğine dönüştürülerek fenil hidrazin ile Fischer-indol reaksiyonu sonucu 53 bileşiği sentezlendi. 53 bileşiğinin DMSO, NaCl ve su ortamında 160°C de 18 saat karıştırılması sonucu ester hidrolizi ile 54 bileşiği elde edildi. 54 bileşiğinin LiAlH₄ ile indirgenmesi sonucu 55 bileşiğine geçildikten sonra çeşitli reaktiflerle amit türevleri 56a, 56b, 56c ve 56d elde edildi. Bu türevlerin (56a-d) 4 pozisyonunun DDQ ile oksidasyonu sadece 56d bileşiği için olumlu oldu ve 57 bileşiği elde edildi. 57 bileşiği faz transfer katalizörü (TBAHS) ve benzensülfonilklorür ile 58

bileşiğine dönüştürüldü. Bunun nedeni bir sonraki basamakta **58** bileşiğinin NaBH_4 ile indirgenmesi sonucu oluşacak **59** ara bileşiğinin asidik ve bazik koşullarda kararlılığını artırmaktır. Daha sonra **58** bileşiğinin NaBH_4 ile indirgenmesi sonucu **59** ara bileşiği elde edildikten sonra triflorasetik asit ile etkileştirilmesiyle tetrasiklik yapıdaki **22** bileşiğine ulaşıldı.

Şema 4 de verilen ve yukarıda açıkladığım sentez planının başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesinden sonra şema 5 de verilen sentez planıyla **23** bileşiğinin elde edilmesi hedeflendi. Bu sentez planında en önemli basamak **61** bileşiğinin elde edilmesi idi. **61** bileşiği elde edildikten sonra $\text{C}_1\text{-N}_2$ arasındaki bağ oluşumu literatürde bilinen yöntemlerden farklı ve daha kısa bir metodla gerçekleştirilerek tetrasiklik yapıdaki **23** bileşiğine ulaşılması amaçlandı. Bu amaçla şema 4 teki sentezlenen bileşiklerden (**54**, **55**, **57**) yola çıkıldı. İlk önce **54** bileşiğinin 4 pozisyonunun DDQ ile oksidasyonu sonucu **60** bileşiği elde edildi. **60** bileşiğinin yaklaşık 1 atm. basınçta Raney Ni, Pd/C (%10) gibi reaktiflerle katalitik hidrojenlenmesi denendi ancak **61** bileşiği elde edilemedi. Daha sonra **55** bileşiğinin DDQ ile 4 pozisyonunun oksidasyonu ile **61** bileşiğine ulaşmaya çalışıldı ancak bunda da olumlu sonuç alınamadı. Reaksiyon sonucu elde edilen maddenin spektrumları incelendiğinde (IR, $^1\text{H-NMR}$) **55** bileşiğinin amin grubunun DDQ ile reaksiyona girdiği saptandı. **61** bileşiğinin elde edilmesi için denenen başka bir alternatif yol ise **57** bileşiğinin %35 lik KOH (n-propanol) çözeltisi ile hidroliziydi. Ancak bunda da başarılı bir sonuç alınamadı. Bu reaksiyonun gerçekleşmemesinin nedeni büyük bir olasılıkla **57** bileşiğinin sterik engelli oluşudur. Şema 4 de verilen sentez planında **55** bileşiği çeşitli reaktifler kullanarak amit türevlerine (**56a**, **56b**, **56c**) dönüştürülmüştü. Ancak bu bileşiklerin 4 pozisyonunun DDQ ile oksidasyonu olumlu sonuç vermemişti. Bu oksidasyon basamağı gerçekleştirilebilseydi kolay hidrolizlenebilen türevler elde edilmiş olacaktı. Böylece bu türevlerden büyük bir olasılıkla **61** bileşiğinin sentezi gerçekleştirilecekti.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin yapılarını aydınlatmak için IR, $^1\text{H-NMR}$, UV ve Kütle spektrumları alınmıştır. Spektrumlar deneysel bulgular kısmında, spektrumların yorumları da deneyler kısmında verilmiştir.

Şema 4 de verilen sentez planı doğrultusunda tetrasiklik yapının sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmişti. Şimdi bu sentez planındaki sentez açısından önemli bazı bileşiklerin spektrum verilerini inceleyelim. Sentez planında görüldüğü gibi **55** bileşiğinin benzoil klorür ile etkileştirilmesiyle **56d** elde edilmişti. **56d** bileşiğinin spektrum verilerine bakıldığında; IR spektrumunda 1650 cm^{-1} de C=O (amit) ait bandın,

kütle spektrumunda 346 birim kütleyle sahip moleküler iyon pikinin, $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 6.05 ppm de NH (amit) ve 7.00-7.68 ppm de 9 tane aromatik protonun bulunması sonucu yapıyla uyum içerisinde olduğu görülür. Ayrıca 56d bileşiği bir tetrahidrokarbazol türevi olduğu için karakteristik UV spektrumuna sahiptir. UV spektrumu incelendiğinde 227.2 nm ($\pi-\pi^*$) ve 282.4 nm de ($n-\pi^*$) iki bandın bulunduğu gözlenmiştir.

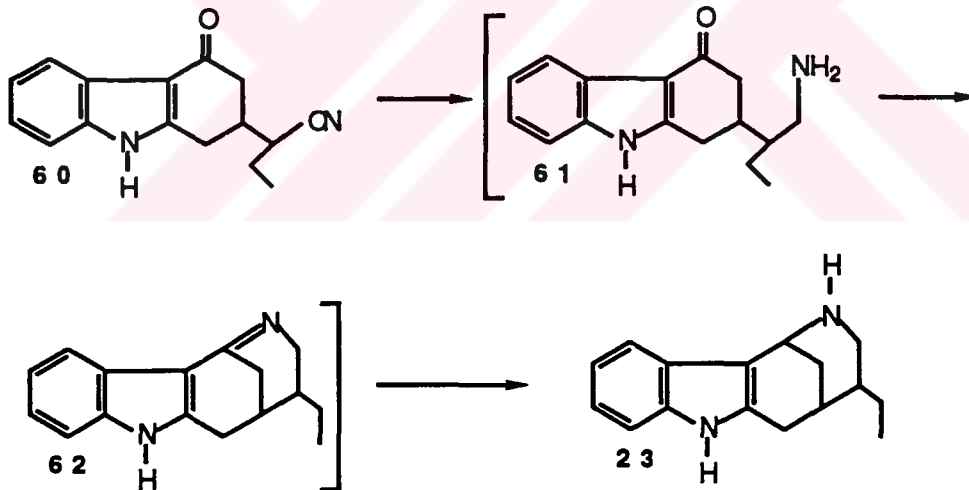
56d bileşiğinin 4 pozisyonunun DDQ ile oksidasyonu sonucu 57 bileşiği elde edilmiştir. 57 bileşiğinin spektrum verileri incelendiğinde; IR spektrumunda 1680 cm^{-1} de C=O (keton) bandının oluşması, kütle spektrumunda 362 (M+2), 361 (M+1) ve 360 (M+) iyon piklerinin çıkması, $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda bir CH_2 ye ait protonların olmaması (56d bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ ile karşılaştırıldığında) sonucu yapıyla uyum içinde olduğu görülür. 57 bileşiği bir 4-okso-tetrahidrokarbazol türevidir ve tetrahidrokarbazollerden daha farklı karakteristik UV spektrumuna sahiptir. UV spektrumu incelendiğinde 212.8 ($\pi-\pi^*$), 241.6 ($\pi-\pi^*$), 264.8 ($n-\pi^*$) ve 296.0 nm de ($n-\pi^*$) 4 bandın bulunduğu gözlenmiştir.

57 bileşiğinin indol azotunun benzen sülfonil klorür ile korunmasıyla 58 bileşiğine geçilmiştir. 58 bileşiğinin spektrum verilerine bakıldığında; IR spektrumunda 1350 ve 1170 cm^{-1} de S=O ait bantların oluşması, kütle spektrumunda 501 (M+1) ve 500 (M+) iyon piklerinin çıkması, $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (57 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrum ile karşılaştırıldığında) 11.52 ppm deki N-H (amit) protonunun kaybolması ve aromatik protonların sayısının (14H) artması yapıyla uyum içerisinde olduğunu gösterir.

58 bileşiğinin NaBH_4 ile indirgenmesi ve triflor asetik asitle etkileştirilmesi sonucu tetrasiklik yapıdaki 22 bileşiği sentezlenmişti. 22 bileşiğinin spektrum verileri incelendiğinde; IR spektrumunda 58 bileşiğinin IR spektrumu ile karşılaştırıldığında 1690 cm^{-1} de C=O ait bandın kaybolması, kütle spektrumunda yapının LC-MS şartlarında kararsız olması dolayısıyla 141 birim kütleyle sahip $-\text{SO}_2\text{Ph}$ grubunun ayrılması ve 343 birim kütleyle sahip parçalanma ürününün oluşması (bu bölgenin spektrumu büyütüldüğünde 484 (M+) iyon piki görülmektedir), $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (58 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrum ile karşılaştırıldığında) 6.10 ppm deki N-H (amit) protonuna ait pikin kaybolması yapıyla uyum içinde olduğunu gösterir. 58 bileşiğinden 22 bileşiği elde edilirken ara basamakta NaBH_4 ile indirgenme sonucu 59 bileşiği oluşmaktadır. 59 ve 22 bileşikleri tetrahidrokarbazol yapısı içermektedir ve 22 bileşiğinin UV spektrumu incelendiğinde 230.3 nm ($\pi-\pi^*$) ve 280.6 nm de ($n-\pi^*$) olmak üzere karakteristik tetrahidrokarbazol sistemine ait bantlar görülmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışmalarda (Şema 1, 2, 3, 4, 5) çok sayıda yeni bileşikler elde edilmiş ve şema 4 teki sentez planında tubifolin (20) ve tubifolidin (21) bileşiklerinin, tetrasiklik yapıdaki heksahidro-1,5-metanoazokino [4,3-b] indol (1) yapı sistemine uyan 22 bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Şema 5 te izlenen yolda 61 bileşiği elde edilememiştir. Ancak 61 bileşiğinin elde edilmesi ve bunun üzerinden tubifolin (20) ve tubifolidin (21) bileşiklerinin, tetrasiklik yapıdaki heksahidro-1,5-metanoazokino [4,3-b] indol (1) yapı sistemine uyan 23 bileşiğinin sentezi literatür açısından oldukça önemlidir. Nitril gruplarının katalitik hidrojenlenmesiyle amin yapısının oluşturulması literatürde bir çok çalışmada verilmiştir. Bu indirgenme reaksiyonu genellikle yüksek basınç altında gerçekleşmektedir (Govindachari, 1963). Laboratuvarlarımızda yeterli basıncı ve gaz girişini sağlayacak otoklav olmaması nedeniyle yüksek basınçta indirgeme reaksiyonlarını deneme imkanımız olmamıştır. Ancak indirgeme reaksiyonunun gerçekleştirilebilmesi için gerekli olan alt yapı oluşturulup aşağıda verilen sentez planına göre 60 bileşiğinin Raney Ni veya Pd/C (%10 luk) ile yaklaşık 40 atm. basınçta katalitik hidrojenlenmesi sonucu 61 bileşiğinin elde edilmesi ve bunun üzerinden tetrasiklik yapıdaki 23 bileşiğinin sentezi düşünülmektedir ve çalışmalar bu doğrultuda sürdürülmektedir.



6. KAYNAKLAR

1. Blechert, S., 1985, **Liebigs Ann. Chem.**, 2073.
2. Bosch, J., Feliz, M., Mauleon, D., Amat, M. and Domingo, A., 1982, **J. Org. Chem.**, 47, 2435.
3. Bosch, J., Amat, M. and Domingo, A., 1984, **Heterocycles**, 22, 561.
4. Bosch, J., Amat, M. and Sanfeliu, E., 1985, **Tetrahedron**, 41, 2557.
5. Bosch, J. and Amat, M., 1985, **Tetrahedron Lett.**, 26, 4951.
6. Bosch, J., Rubiralta, M., Domingo, A., Bolos, J., Linares, A., Minguillon, C., Amat, M. and Bonjoch, J., 1985, **J. Org. Chem.**, 50, 1516.
7. Bosch, J., Bonjoch, J., Quirante, J. and Rodrigez, M., 1987, **J. Org. Chem.**, 52, 267.
8. Bosch, J., Alvares, M. and Lavilla, R., 1987, **Tetrahedron Lett.**, 28,4457.
9. Bosch, J., Amat, M., Linares, A., Salas, M. L. and Alvarez, M., 1988, **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, 420.
10. Bosch, J., Bonjoch, J., Quirante, J. and Linares, A., 1988, **Heterocycles**, 27, 2883.
11. Bosch, J., Bonjoch, J., Quirante, J. and Rodrigez, M., 1988, **Tetrahedron**, 44, 2883.
12. Bosch, J., Amat, M. and Linares, A., 1989, **Tetrahedron Lett.**, 30, 2293.
13. Bosch, J., Alvares, M. and Lavilla, R., 1989, **Heterocycles**, 29, 237.
14. Bosch, J., Bonjoch, J., casamitjana, N. and Gracia, J., 1989, **Tetrahedron Lett.**, 30,5659.
15. Bosch, J., Alvarez, M., Lavilla, R., Zulica, E. and Bennaser, M. L., 1990, **J. Org. Chem.**, 55, 1156.
16. Bosch, J., Bonjoch, J., Quirante, J., Casamitjana, N. and Garriga, C., 1992, **Tetrahedron**, 48, 3131.
17. Bosch, J., Bonjoch, J., Casamitjana, N. and Gracia, J., 1992, **Tetrahedron Lett.**, 33, 2055.
18. Bosch, J. and Amat, M., 1992, **J. Org. Chem.**, 57, 5792.
19. Brossi, A. and Suffness, M., 1990, **The Alkaloids**, Academic Press, Vol.37.
20. Büchi, G., Gould, S. J. and Naf, F., 1971, **J. Am. Chem. Soc.**, 93,2492.
21. Dolby, L. L. and Biere, H., 1968, **J. Am. Chem. Soc.**, 8, 2699.
22. Dolby, L. L. and Biere, H., 1970, **J. Org. Chem.**, 35, 3843.
23. Erdik, E., 1987, **Denel Organik Kimya**.

24. Fritz, H., Jamarani, M. S., Bats, J. W. and Teuber, H. J., 1993, **Liebigs Ann. Chem.**, 705.
25. Govindchari, T. R., Rajappa, S. and Sudarsanam, V., 1963, **Indian J. Chem.**, 1, 247.
26. Joule, J. A., Jackson, A., Wilson, N. D. V. and Gaskell, A. J., 1969, **J. Chem. Soc.**, 2737.
27. Kametani, T. and Suzuki, T., 1971, **J. Org. Chem.**, 36, 1291.
28. Kraus, G. A., Thomas, P. J., Bougie, D. and Chen, L., 1990, **J. Org. Chem.**, 55, 1624.
29. Lewis, G. K. and Williams, G. J., 1970, **Aust. J. Chem.**, 23, 807.
30. Magnus, P., Sear, N. L., Kim, C. S. and Vicker, N., 1992, **J. Org. Chem.**, 57, 70.
31. Mason, H. M. and Dadson, B. A., 1969, **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, 665.
32. Natsume, M. and Kitagawa, Y., 1980, **Tetrahedron Lett.**, 21, 839.
33. Overman, L. E. and Angle, S. R., 1985, **J. Org. Chem.**, 50, 4021.
34. Patr, S. and Götz, P. H., 1993, **Liebigs Ann. Chem.**, 1323.
35. Patr, S., 1995, **Liebigs Ann. Chem.**, 1561.
36. Patr, S., Rosenmund, P. and Götz, P. H., 1996, **Heterocycles**, 43, 15.
37. Pelletier, S. W., 1970, **Chemistry of the Alkaloids**, Chapter I, 1-10.
38. Perrin, D. D. and Armarego, W. L., 1988, **Purification of Laboratory Chemicals**, 3. Ed., Pergamon Press, 68-290.
39. Rahman, A. U. and Basha, A., 1983, **Biosynthesis of Indole Alkaloids**, Oxford, Calderon Press.
40. Snieckus, V. and Wu, A., 1975, **Tetrahedron Lett.**, 25, 2057.
41. Teuber, H. J., Tsaklakis, C. and Bats, J. W., 1992, **Liebigs Ann. Chem.**, 461.
42. Vercauteren, J., Bideau, A. and Massoit, G., 1987, **Tetrahedron Lett.**, 28, 1267.
43. Woodward, R. B., Cava, M. P., Ollis, W. D., Hunger, A., Daeiker, H. U. and Schenker, K., 1954, **J. Am. Chem. Soc.**, 76, 4753.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mustafa Yavuz Ergün

Doğum Yeri : Ankara

Doğum Yılı : 15-10-1967

Medeni Hali : Evli

Eğitim ve Akademik Durumu:

Lise 1983-1984 Ayaş Lisesi AYAŞ/ ANKARA

Lisans 1990-1991 Hacettepe Üniversitesi Kimya Bölümü

Bilim Uzmanlığı 1993-1994 Hacettepe Üniversitesi Kimya Bölümü

Yabancı Dil : İngilizce

İş Tecrübesi :

Araştırma Görevlisi Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü. 1992-.

TC YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMAN TAYIN MERKEZİ