



ULEİN'İN TOTAL SENTEZİNE GİRİŞ

Zülbiye ÖNAL*, Mustafa KEPEZ

Erciyes Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya bölümü, 38039 Kayseri, TÜRKİYE

ÖZET

4-Etilsikloheksanon (1) ile fenilhidrazinhidroklorür'ün (2) reaksiyonundan, 3-etil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol (3) bileşiği elde edildi. Heterosiklik bir bileşik olan bu üründen, periyot asidi ile yükseltgeme reaksiyonu sonucunda, 3-etil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-1-on (4) bileşiği sentez edildi. Elde edilen bileşiklerin yapıları elementel analiz sonuçları, IR ve ¹H-NMR spektrumları yardımıyla aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler: 4-Etilsikloheksanon, Oksidasyon, Karbazol, Ulein.

TOTAL SYNTHESIS OF ULEIN

ABSTRACT

In this part of the study of total synthesis ulein, 3-ethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole (3) has been obtained from phenylhydrazinium hydrochloride (2) with 4-ethylcyclohexanon (1) in the atmosphere of nitrogen. 3-Ethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole-1-on (4) has been synthesized from the reaction of oxidation of 3-ethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole (3). The structures of these compounds were determined by IR, ¹H-NMR spectroscopic data and elemental analysis.

Keywords: 4-Ethylcyclohexanon, Oxidation, Carbazole, Ulein.

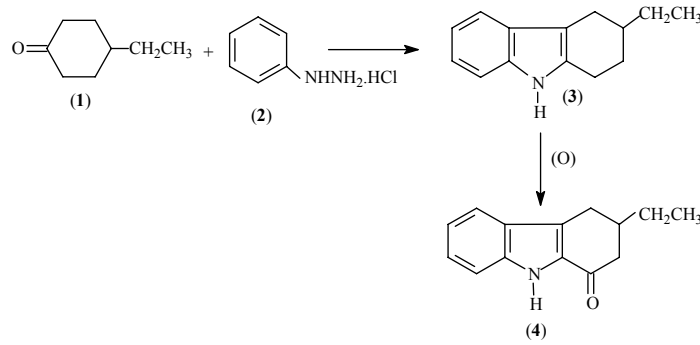
*E-posta: zulbiye@erciyes.edu.tr

1. GİRİŞ

Ulein alkaloid sınıfı bir bileşiktir. Alkaloidler bazik özellik gösteren, azotlu halkaları beşli veya altılı halka yapısında olan heterosiklik bileşiklerdir. Üstelik fizyolojik ve farmakolojik etkiye sahip maddelerdir [1]. Alkaloidler bitkilerin hücre özsuyunda, nadiren serbest olarak, çoğunlukla tuzları halinde bulunurlar. Alkaloidlerin elde edilmesinde uzun bir zaman, bitkisel ve hayvansal kaynağa bağlı kalınmıştır [2]. Son yıllarda alkaloidlerin saf olarak sentezleri, laboratuvarlarda gerçekleştirilmeye başlanmıştır [3-9].

Biz bu çalışmamızda, bir alkaloid olan uleinin, total sentezine giriş basamağını teşkil edecek bir çalışma yapmayı planladık. Ulein günümüzde Ebur Neum bitkisinden ekstrakte edilerek kazanılmaktadır ve kalp atışları düzenleyicisi olarak ilaçlara katılmaktadır. Uygulamada böyle önemli bir yeri olan bu alkaloidin, total sentez ile kazanılması, sağlayacağı kolaylıklar bakımından önemlidir.

Çalışmamızda ilk olarak, 4-etilsikloheksanon (1) ve fenilhidrazinhidroklorür (2) bileşiğinden Fischer-Indol reaksiyonuna göre, 3-eti1-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol (3) bileşiği elde edildi. (3) Bileşiğinin oksidasyonu ile 3-etil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-1-on (4) bileşiği sentez edildi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları elementel analiz sonuçları, IR ve ¹H-NMR spektrumları yardımıyla açıklandı (Şekil 1).



Şekil 1. Reaksiyonların Genel Denklemi.

2. MATERYAL VE METOD

Çözücüler destile edilerek ve uygun kurutma vasıtalarıyla etkileştirilerek saflaştırıldı. Reaksiyonların ilerleyişi, DC Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck TLC levhaları ile kontrol edildi ve model Camag TLC lambası (254/366 nm) kullanıldı. Erime noktaları Büchi erime noktası cihazıyla tayin edildi. Elemental Analiz Carlo-Erba 1108 CHNS-O marka cihazla, IR spektrumları Shimadzu 435 V-04 marka cihazlarla KBr tekniğiyle, ¹H-NMR spektrumları Gemini-Varian 200 MHz, ¹³C-NMR spektrumları ise Gemini-Varian 50 MHz ¹³C-NMR spektrofotometreleriyle alındı.

3. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda, uleinin total sentezi için giriş basamağını teşkil edecek, iki basamak gerçekleştirildi. İlk basamakta, 4-Etilsikloheksanon (1) ve fenilhidrazinhidroklorür'ün (2) halka kapanması reaksiyonu (Fischer-Indol Sentezi) sonucu, 3-eti1-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol (3) bileşiği elde edildi. (3) Bileşiğinin yapıları elementel analiz sonuçları, IR ve ¹H-NMR spektrumları yardımıyla aydınlatıldı [9].

Daha sonra yapılan ikinci basamakta ise halka kapanması sonucu elde edilen, 3-eti1-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol (3) bileşiğinin, periyodik asit ile oksidasyonu gerçekleştirilerek, 3-etil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-1-on (4) bileşiği sentez edildi. Oksidasyon (3) bileşiğinin, 1 nolu karbon atomu üzerinde gerçekleşmiştir. Kullanılan oksidasyon araçlarının etkinliğine göre, çeşitli oksidasyon reaksiyonlarının oluşabileceği bilinmektedir. Biz çalışmamızda periyodik asit kullanarak amacımıza ulaştık. Böylece elde edilen 3-etil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-1-on (4) bileşiğinin yapıları elementel analiz sonuçları, IR ve ¹H-NMR spektrumları yardımıyla aydınlatıldı [10]. Çalışmanın devamında (4)

bileşiğinin okso grubu, metiliden grubuna dönüştürülerek, bunun (2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon) ile oksidasyonu, asetillendirme, indirgeme ve nihayet halka kapanması reaksiyonu ile dördüncü halka oluşturulabilir.

4. SENTEZ VE DENEYSEL VERİLER

3-Etil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol (3):

4-Etilsikloheksanon'un (1) 5 g (39.6 mmol), 20 ml etanoldeki çözeltisi ile 5.72 g (39.6 mmol) fenilhidrazinhidroklorür'ün (2) etanoldeki çözeltisi karıştırılır. Azot atmosferinde ve geri soğutucu altında üç saat kaynatılır. Etanol rotavapordan atılır. Kalıntı benzende çözülür ve benzenli çözelti Al_2O_3 ile doldurulmuş kolon kromatografisinden geçirilir. Benzen rotavapordan atılır. Elde edilen ürün (3) etanolden kristallendirilir ve P_2O_5 üzerinde kurutulur. Verim: %78, E.N = 59°C. IR (KBr, cm^{-1}): ν = 3400 (N-H), 3100 (aromatik, C-H), 2900 (alifatik, C-H), 1590-1330 cm^{-1} (arom. halka isk. tit.). 1H -NMR ($CDCl_3$, ppm): δ = 10.20 (-NH), 8.10-6.80 (arom. proton.), 1.03-1.50 (- CH_2 - CH_3), 2.12-2.89 ppm (- CH_2 -, sikloheksan halk.). $C_{14}H_{17}N$ (199.29 g/mol) için hesaplanan: C, 84.37; H, 8.59; N, 7.02. Bulunan: C, 84.62; H, 8.32; N, 6.98.

3-Etil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-1-on (4):

5.92 g (26 mmol) Periyodik asit (20 ml su + 30 ml) metanol içinde çözülür ve 0 °C' ye kadar soğutulur. Bu çözeltiliye yavaş yavaş ve damla damla 5 g (25 mmol), 3-etil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol (3) 20 ml metanoldeki çözeltisi katılır. Daha sonra iki saat süre ile oda sıcaklığında karıştırılır. Oluşan çökelti süzülerek alınır. Elde edilen ürün (4) su sonra soğuk metanolle yıkanır ve metanolden kristallendirilir. Verim: %79, E.N = 151°C. IR (KBr, cm^{-1}): ν = 3250 (N-H), 3050 (aromatik, C-H), 2900 (alifatik, C-H), 1660 (C=O), 1540-1330 cm^{-1} (arom. halka isk. tit.). 1H -NMR ($CDCl_3$, ppm): δ = 10.50 (-NH), 7.90-7.05 (arom. proton.), 3.80-2.58 (- CH_2 -), 1.40-1.04 ppm (- CH_2 - CH_3). $C_{14}H_{15}NO$ (213.27 g/mol) için hesaplanan: C, 78.84; H, 7.08; N, 6.56. Bulunan: C, 78.69; H, 6.92; N, 6.56.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımızda maddi destek sağlayan Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu'na teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Tanker, M. and Tanker, N., Farmakognozi, Ankara Üniversitesi, Ankara, 1990.
2. Ullmans, Encyklopadie der technischen Chemie, volume 7, pp. 145-149.
3. Rapoport, H., Naumann, N., Bissel, E. R. and Bonner, R. M., The Preparation of Some Dihydro Ketones in The Morphine Series by Oppenauer Oxidation, J. Org. Chem., 115, 1103, 1950.
4. Kojima, R., Fukushima, S., Uens, A. and Saiki, Y., Antitumor Activity of Lequminosae Plants Constituents I. Antitumor Activity of Constituents of Sophora Subprostrata, Chem. Pharm. Bull., 18, 2555, 1970.
5. Eugster, C. H., Synthese des D.L. Muscarins (Kurze Mitteilung), Helv. Chim. Acta., 40, 2462, 1957.
6. Dolby, L. J., Nelson, S. J. and Senkovich, D., Studies of The Synthesis of Cephalotaxine, J. Org. Chem., 37, 3691, 1972.
7. Eugster, C. H., Hafliger, F., Denny, R. and Girard, E., Synthese der Racemate Von Muscaron, Muscarin und epi-Muscarin, Helv. Chim. Acta., 41, 205, 1958.
8. Corey, E. J., Weigel, L. O., Floyd, D. and Bock, M. G., Total synthesis of (+) N-Methylmaysenin, J. Am. Chem. Soc., 100, 2916, 1978.
9. Gallagher, T., Magnus, U. P., Indole-2,3-quinodimethan Route to Aspidosperma Alkaloid: Synthesis of dL-Aspidospermidine, J. Am. Chem. Soc., 104, 1140, 1982.
10. Balcı, M., Nükleer Magnetik Rezonans, Tur Yayınları, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, 1986.