

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KARBAZOL VE N-METİLKARBAZOL'ÜN ODA  
SICAKLIĞINDA LİTYUM İLE İNDİRGENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Hayriye GENÇ**

**Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA**

**Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU**

**Temmuz 2007**

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KARBAZOL VE N-METİLKARBAZOL'ÜN ODA  
SICAKLIĞINDA LİTYUM İLE İNDİRGENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Hayriye GENÇ**

**Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA**

**Bu tez 20/ 07 /2007 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.**

**Doç. Dr. Mustafa  
KÜÇÜKİSLAMOĞLU  
Jüri Başkanı**

**Yrd. Doç. Dr. Mehmet  
NEBİOĞLU  
Üye**

**Yrd. Doç. Dr. Savaş  
CANBULAT  
Üye**

## TEŞEKKÜR

Bu çalıőmayı büyük bir titizlikle yöneten, çalışma süresince yüksek bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim kıymetli danıőman hocam Doç.Dr.Mustafa KKİSLAMOğLU'na, çalıőmalarım sırasında bana sürekli destek olan hocalarım Dr.Mustafa ZENGİN ve Doç.Dr.Mustafa ARSLAN'a teőekkürü borç bilirim.

Laboratuar çalışmalarında ve NMR'ların alınmasında yardımlarını benden esirgemeyen Yrd.Doç.Dr.Mehmet NEBİOğLU, Arő.Gör.Hülya DUYMUŐ ve Arő.Gör.Fatih SÖNMEZ'e, ayrıca laboratuarda beraber çalıőtıėım dostum Kimyager Nurcan BERBER'e teşekkür ederim.

Yüksek Lisans çalıőmam sırasında burs desteği sağlayan TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Baőkanlıėı'na teőekkürlerimi sunarım.

Son olarak da çalıőmalarım boyunca benden maddi manevi yardımlarını esirgemeyen çok kıymetli aileme teşekkür ediyorum.

Hayriye GENÇ

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	v
TABLolar LİSTESİ .....	vi
ÖZET .....	vii
SUMMARY .....	viii
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ .....	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİ .....	2
2.1. Metallerle İndirgeme Reaksiyonları.....	2
2.1.1. Aromatik bileşiklerin indirgenmesi.....	2
2.1.2. Fonsksiyonel grup bağlı aromatik bileşiklerin indirgenmesi.....	4
2.1.3 Alkinlerin metaller ile indirgenmesi.....	8
2.1.4. Aromatik heterosiklik bileşiklerin indirgenmesi.....	8
2.2. Karbazol.....	10
2.2.1. Karbazol sentezleme yöntemleri.....	10
2.2.2. Hidrokarbazol türevlerinin sentezi.....	13
BÖLÜM 3.	
METARYAL VE METOD .....	18
3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar .....	18
3.2. Deneysel .....	18
3.2.1. Karbazolün lityum metali ile indirgenmesi.....	18

3.2.1.1. Yöntem .....	18
3.2.2. N-Metilkarbazolün lityum metali ile indirgenmesi.....	22
BÖLÜM 4.	
SONUÇ VE TARTIŞMA .....	25
4.1. Karbazolün Lityum Metali İle İndirgenmesi.....	25
4.2. N-Metilkarbazolün Lityum Metali İle İndirgenmesi.....	28
KAYNAKLAR .....	33
EKLER .....	36
ÖZGEÇMİŞ .....	45

## SİMGELER VE KISALTMALAR

°C	:Santigrat derece
EÇG	:Elektron çeken grup
ek	: Ekivalent
EVG	: Elektron veren grup
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
dt	: Dubletin tripleti
g	: Gram
m	: Multiplet
mg	: Miligram
MHz	: Megahertz
mmol	: Milimol
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
p.s.i	: Pounds per square inch
s	: Singlet
t	: Triplet
THF	: Tetrahidrofuran
$\delta$	: Kimyasal kayma

## TABLÖLAR LİSTESİ

**Tablo 2.1.** Metallerin sıvı amonyak içerisinde - 50°C deki elektrod potansiyelleri

## ÖZET

Anahtar kelimeler: Birch indirgemesi, Karbazol, Hidrokarbazol

Aromatik halkaların sıvı amonyak içinde alkali metaller kullanılarak indirgenmesi ilk olarak 1937’ de Wooster ve Godfrey tarafından gerçekleştirilmiştir. Arthur John Birch bu gözleme dayanarak “Birch İndirgemesi” olarak bilinen yöntemi geliştirmiştir (1944). Birch indirgemesi sonucu oluşan ürünler ve ara ürünler birçok bileşiğin sentezi için başlangıç maddesi olarak işlev görür.

Birch indirgemesi THF gibi bir çözücü ile birlikte sıvı amonyak içinde, ara ürün olarak oluşan radikal ve anyonun protonlanması için alkol ya da benzer maddeleri kullanarak yapılır.

Bu çalışmada karbazol ve N-metilkarbazolden hidrokarbazol türevlerinin Birch indirgenmesi ile oda sıcaklığında eldesi ve kullanılan alkolün ürün dağılımına etkisi incelenmiştir.



# **REDUCTION OF CARBAZOLE AND N-METHYLCARBAZOLE WITH LITHIUM IN ROOM TEMPERATURE**

## **SUMMARY**

Key Words: Birch Reduction, Carbazole, N-Methylcarbazole

The reduction of aromatic rings by solutions of alkali metals in liquid ammonia was discovered by Wooster and Godfrey in 1937. Arthur John Birch greatly extended their observations and, as a result, the so-called Birch reduction has found considerable utility in synthetic organic chemistry. Birch reduction products or intermediates formed in these reactions serve as starting materials for many target molecules.

Birch reductions are carried out with an alkali metal in liquid  $\text{NH}_3$  solution usually with a co-solvent such as THF and always with an alcohol or related acid to protonate intermediate radical anions or related species.

In this work, hydrocarbazole derivatives from carbazole and N-methylcarbazole by Birch reduction in room temperature and investigate effect of used alcohol on yield rate have investigated.

## BÖLÜM 1. GİRİŞ

Metallerle indirgeme reaksiyonları sentetik organik kimyacılar tarafından uzun yıllardır kullanılan yöntemlerden biridir. Hidrürleri dışındaki metal indirgemelerinde, çok önceleri alkol varlığında metallerle yüksek sıcaklıklarda yapılmıyordu. Daha sonra 1944 yılında Birch tarafından geliştirilen metallerle indirgeme reaksiyonları düşük sıcaklıklarda yapılmaya başlandı.

Birch reaksiyonundaki ara üründe bir radikal, bir nükleofil ve birbirinden bağımsız iki çift bağın olması reaksiyonun önemini daha da arttırmıştır. Takip eden yıllarda birçok çalışmacı bu ara ürünün özelliğinden yararlanarak aromatik sistemleri hem 1,4-dien sistemine çevirmeyi ve aynı anda çift bağların alilik pozisyonundaki karbonlara elektrofil bağlamayı başardılar.

Aromatik halkaların metallerle indirgenmesi konusunda Birch den sonra çok çalışmalar yapılmış ve son yıllarda bu reaksiyonu oda sıcaklığında yapmayı Menzek ve grubu başarmıştır (2003). Menzek tarafından geliştirilen bu yöntem oldukça yeni olduğu için birçok sisteme henüz uygulanmamıştır. Polisiklikalkenlere uygulamaları olmasının yanında heteropolisiklik aromatik sistem uygulamaları bulunmamaktadır.

Diğer taraftan son yıllarda ilaç aktif maddesi olarak yaygın kullanım alanı olan dihidro karbazollerin sentezi yoğun ilgi görmektedir.

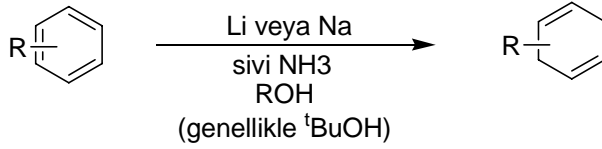
Biz bu çalışmada, oda sıcaklığında yapılan Birch reaksiyon sistemini hetero trisiklo aromatik sistemi olan karbazole uygulayarak hidrokarbazol türevlerini elde ettik. Aynı zamanda oda sıcaklığında Birch reaksiyonlarında kullanılan alkollerle ürün selektivitesi belirlenmeye çalışıldı.

## BÖLÜM 2. GENEL BİLGİ

### 2.1. Metallerle İndirgeme Reaksiyonları

#### 2.1.1 Aromatik bileşiklerin indirgenmesi

Organik kimyada 1,3-siklo aromatik sistemlerin sentezi için oldukça fazla yöntem olmasına rağmen 1,4-siklo dienlerin sentezi oldukça zordur. Literatürde sentetik organikçiler 1,4-dien sentezi için oldukça fazla denemeler yapmıştır, fakat halen tek kademedeki 1,4-dien sentezlenen ve yaygın olarak kullanılan fazla yöntem bulunmamaktadır. Kullanılan en yaygın yöntem ise 1944 yılında Birch tarafından geliştirilmiş olan ve günümüzde de sıkça kullanılan bir yöntem olan siklo aromatik halkalardan metallerle indirgeme yapılarak 1,4-dien sentezleme yöntemidir [1].

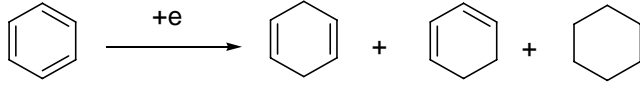


Şema 1

Çift bağların hidrojen ile indirgenmeleri bilinen çok eski yöntemlerden biridir. Ancak siklo aromatik sistemlerin hidrojenasyon ile indirgenmesinden 1,4-dien sentezi ürün kararlılığı göz önünde bulundurulduğunda imkansız gözükmektedir.

Diğer taraftan elektro organik kimyacı olan Wawzonek (1971), elektro kimyasal olarak benzenden 1,4-dien sentezlemeyi başardı. Wawzonek'nun geliştirdiği yöntem, Birch'ün geliştirdiği yöntemle göre çok daha güvenli ve ucuz olmasına rağmen elektro kimyasal olarak yapılan indirgemede 1,4-dien ile birlikte 1,3-dien oluşmaktadır. Bu iki alkenin birbirinden ayrılmasının ayrıca bir ayırma işlemi

gerektirmesi ve 1,4-dien ürünü veriminin düşük olması reaksiyonun az tercih edilir olmasına neden oldu (Şema 2) [2].



Şema 2

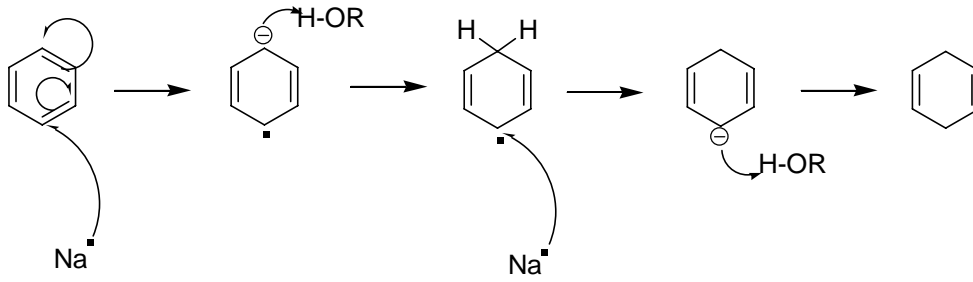
Buna karşılık Birch indirgemesinde tek ürün elde ediliyor olması bu reaksiyona ayrı bir üstünlük kazandırmıştır.

Birch reaksiyonunun kimyasal olarak en önemli özelliklerinden biride, konjuge bir aromatik sistemden konjugasyonun tamamen kesildiği ve daha az kararlı yeni bir dien sisteminin sentezidir. Bu da sentetik organik kimya açısından değerlendirildiğinde çok önemli bir gelişmedir.

Birch tarafından mekanizması ve reaksiyon şartları açıklanan metallere aromatik bileşiklerin indirgenmeleri üzerinde literatürde oldukça yoğun çalışmalar mevcuttur. Bunun sebebi istenilen reaktivitede 1,4-dien sentezleme imkanının bulunmasından kaynaklanmaktadır.

Literatürde yaygın olarak yapılan Birch reaksiyonları, sıvı amonyak içerisinde düşük sıcaklıklarda Li, Na ve K gibi metallere yapılmaktadır. Reaksiyonun ilk aşamalarında amonyak sıvılaştırılıp daha sonra metaller amonyak içerisine konularak yapılır. Burada amonyak hem çözücü, hem de proton kaynağı olarak kullanılır. Ancak bu reaksiyonun düşük sıcaklıklarda yapılması, metallere neme karşı hasasiyeti göz önünde bulundurulduğunda oldukça güvenli şartların sağlanmasını gerektirir. Çok sayıda organik sentezci bu şartları ılıman hale getirebilmek için çalışmışlardır.

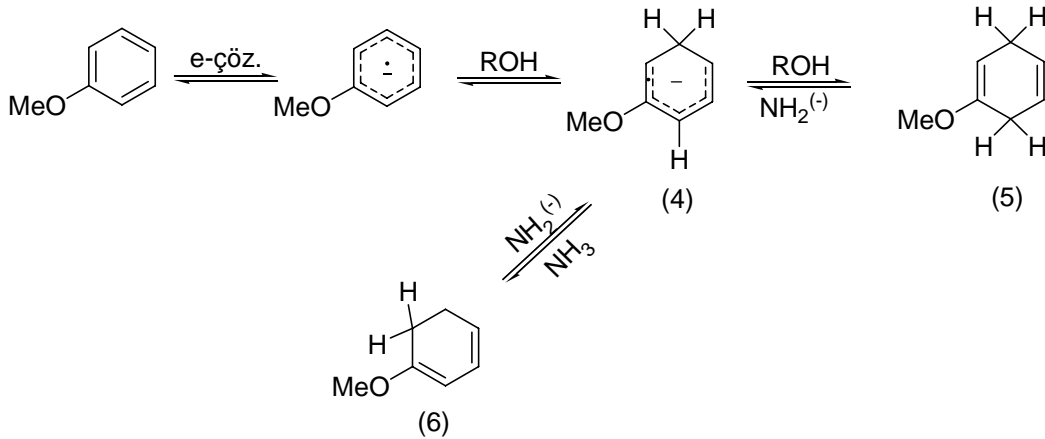
Ürünlerin neden konjuge olmayan dihidrobenzenle sonuçlandığını ve bağların neden çeşitli substitüentlere bağlı olarak regioselektif olarak ortaya çıktığı ilk kez 1950' de Arthur Birch tarafından aydınlatıldı (Şema 3) [3].



Şema 3

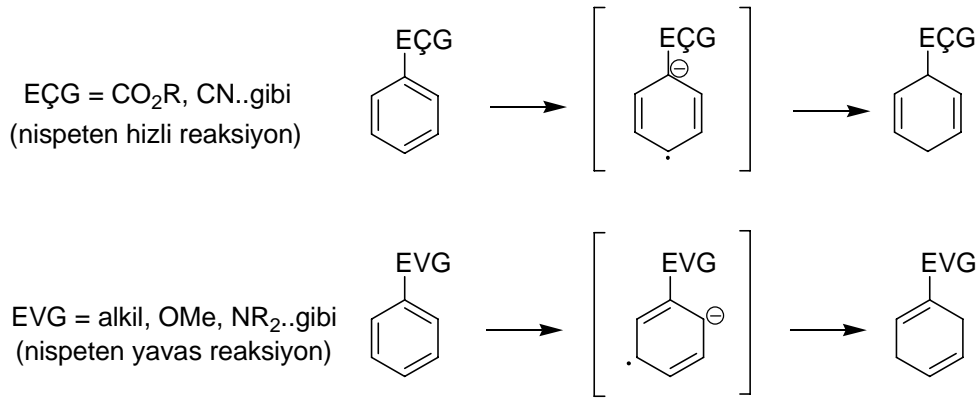
### 2.1.2. Fonsksiyonel grup bağı aromatik bileşiklerin indirgenmesi

Bir reaksiyon ürünleri olan (4) mezomerik anyonunu içeren kinetik kontrollü (5) ve termodinamik kontrollü (6) yapıları Birch' e yol gösterdi. Bu fark genel olanı kanıtlamış oldu. Bu teori çözünen metallerle yapılan indirgenme reaksiyonlarına katkıda bulundu. Denge ve geçiş “kararlı” konjuge dienden (6) “termodinamik olarak daha az kararlı” konjuge olmayan diene (5) dönüşebilme yeteneğini içeren çeşitli anyonlarla gösterilebilir [4].



Şema 4

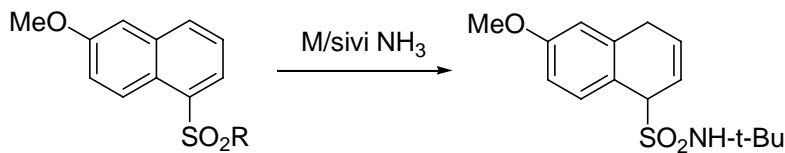
Başlangıç ürünü olan benzen eğer substitue halde ise Birch reaksiyonu regioselektif olarak kullanışlıdır. Elektron çeken gruplar anyonik ara ürünü kararlı kıldıkları için reaksiyon substituent ile alkenin dekonjuge olduğu şekilde biterken, elektron veren gruplar negatif yükten kaçınırlar ve reaksiyon substituent ile alkenin konjuge olduğu şekilde biter.



Şema 5

Bu reaksiyon üzerinde literatürde oldukça fazla çalışma bulunmaktadır. Loewenthal (1991) tarafından naftalen halkalarından birine elektron çeken grup diğerine ise elektron sağlayan grup takarak yaptıkları indirgemede elde ettikleri ürünler Birch'ün önerdiği mekanizmayı tamamen desteklemektedir.

Loewenthal'in yaptığı reaksiyonda aromatik halkaya elektron veren grubun bağlı olduğu halka olduğu gibi dururken elektron çeken grubun bağlı olduğu diğer halka ise 1,4-dien sistemine indirgeniği görülmektedir [5].



Şema 6

Reaksiyon mekanizmasının metaller üzerinden yürüdüğü ve proton kaynağı olarak amonyak kullanılması açıklandıktan sonra, hangi metalin hangi şartlarda daha iyi çalıştığını belirlemek için Jih Ru Hwu (1996) sıfırın altında 50 derecede yaygın olarak kullanılan metallerin elektrot potansiyellerini ölçtü.

**Tablo 2.1.** Metallerin sıvı amonyak içerisinde - 50°C deki elektrod potansiyelleri

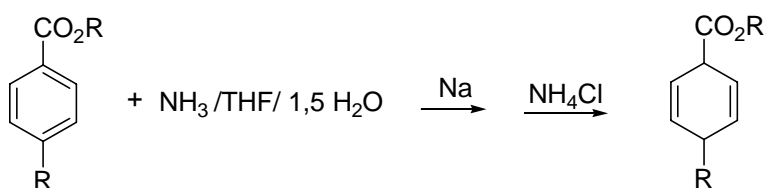
		E°(V)	
Li	→	Li <sup>+</sup>	2,99
Na	→	Na <sup>+</sup>	2,59
K	→	K <sup>+</sup>	2,73
Rb	→	Rb <sup>+</sup>	2,68
Ca	→	Ca <sup>+</sup>	2,39

Sıvı amonyak içindeki elektrokimyasal sıra

Li > K > Rb > Na > Ca
güçlü zayıf

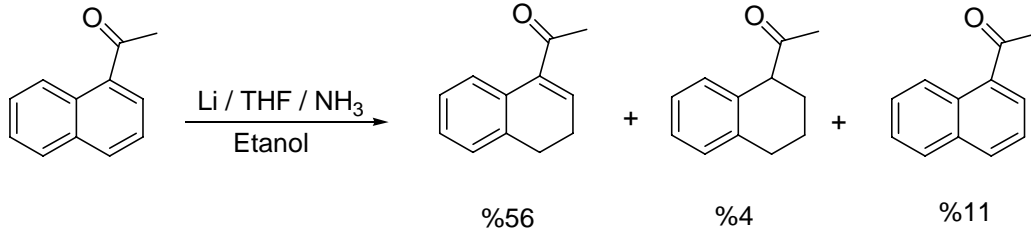
Yaptıkları bu çalışma ile Birch reaksiyonlarında yaygın olarak kullanılan Li, K, Na, Rb metallerinin dışında Ca metalinin de kullanılabileceğini tespit ettiler [6].

Birch reaksiyonunun metallerle yapılması ve metallerin neme karşı hassas olması nedeniyle mümkün olduğu kadar susuz çözücüler kullanılmaktaydı. Rabideau Birch tipi bir reaksiyona metal katılmadan önce 1,5 ekivalent su katarak THF içerisinde yüksek verimle reaksiyon gerçekleştirmeyi başardı (Şema 7).



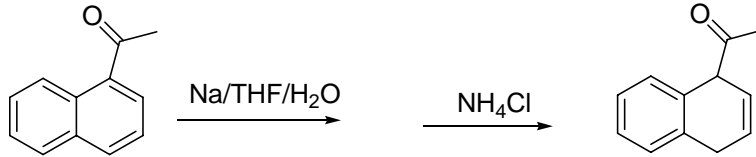
Şema 7

Metallerle yapılan 1,4-dien sentezlerinde önemli problemlerden biri ise ortoasetilnaftalen tipi bileşiklerde ortaya çıkmaktadır. Buradaki problem metaller ile indirgemede normalde 1,4-dien ürünü oluşması beklenirken ürünün 1,3-dien olmasıdır.



Şema 8

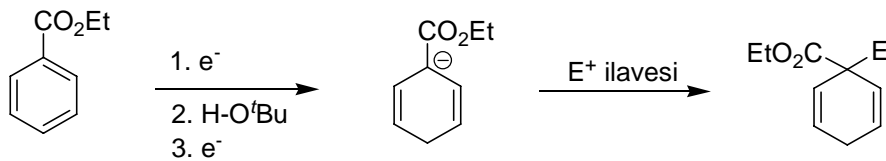
Bu problemi çözebilmek için Rabideau 1983 yılında yaptığı çalışmada indirgeme ürününün 1,3-dien olduğunu belirledi. Ancak reaksiyon esnasında metal katılmadan önce 1,5 ekivalent su katarak ve reaksiyon sonunda amonyum klorür kullanarak 1,4-dien sistemini elde etmeyi başardı [7].



Şema 9

Reaksiyonun mekanizmasının belirlenmesi sentez çalışanların ilgisini daha da artırmıştır. Çünkü ara ürün olarak molekül içerisinde bir radikal ve bir iyon bulunmaktadır. Bu da reaksiyon esnasında yeni bir kapling reaksiyonu yapma imkanı olabilirdi. Yani bir reaksiyon içerisinde hem bir indirgeme yapılarak 1,4-dien sistemi sentezlenecek hem de yeni bir alkil grubu takılacaktı.

Eğer, indirgeme esnasında 2 ekivalent ve üzerinde kullanılan metal tuzlarının yanında proton kaynağı olarak kullanılan alkol miktarı bir ekivalentle sınırlandırılıp ortama elektrophil verilirse oluşan ara ürünün elektrophile saldırması sağlanır [5].

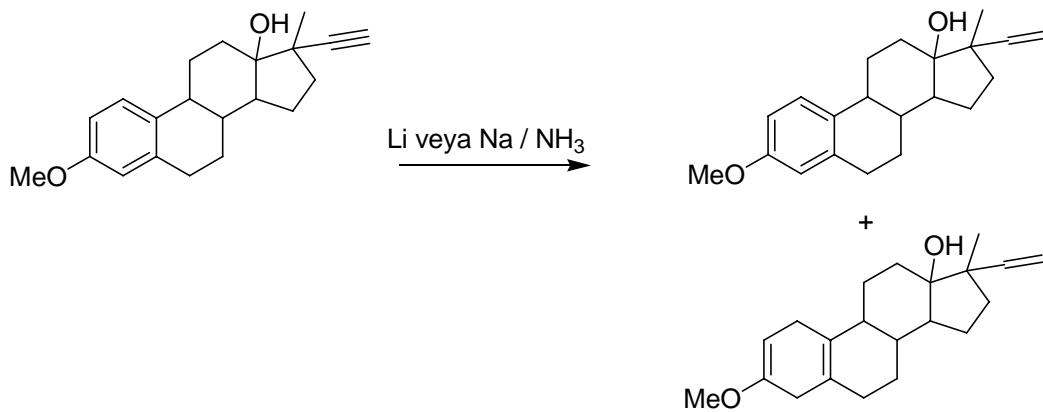


Şema 10



### 2.1.3 Alkinlerin metaller ile indirgenmesi

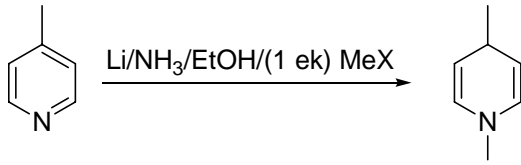
Bir alken ile alkin karşılaştırıldığı zaman alkenin reaktivitesinin alkinden daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu da alkinin indirgenmesinden alken sentezini güçleştirmektedir. Çünkü alkin indirgenirken oluşan ara ürün alken daha hızlı reaksiyona girer ve ürün olarak bir alken değil alkan elde edilir. Alkinden alken sentezi literatürde Lindlar katalizörü ve Birch reaksiyonu gibi sınırlı yöntemlerle mümkündür. Buda metal ile yapılan indirgeme reaksiyonlarına yeni bir boyut katmaktadır. 1985 yılında bununla ilgili bir çalışma yapan Kim ve grubu aynı molekülde bulunan hem alkini ve hemde aromatik halkayı indirgemeyi başarmışlardır (Şema 11) [8].



Şema 11

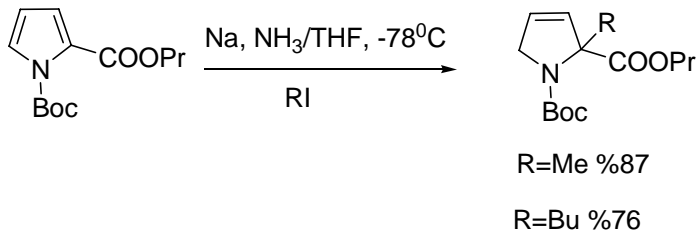
### 2.1.4. Aromatik heterosiklik bileşiklerin indirgenmesi

Aromatik heterosiklik bileşiklerin Birch reaksiyonu ile indirgenmesinin literatürde oldukça zor olduğu belirtilmektedir. Özellikle sıfır derecenin üzerinde bu maddelerin çabuk bozunmalarının saf olarak izole edilememesine neden olduğundan bahsedilmektedir. İlk kez 1975 yılında Birch tarafından 4-metilpiridin'in ancak alkil halojenür varlığında indirgenme yapılabildiği [9] açıklanmasına rağmen (Şema 12) aromatik heterosiklik bileşiklerin indirgenme reaksiyonları ile yapılan çalışmaların büyük bir kısmında ürünlerin izole edilemediği belirtilmektedir.



Şema 12

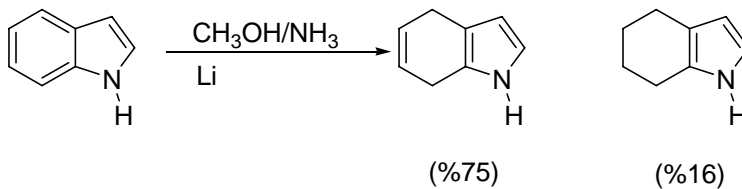
Donohoe ilk kez 1998 yılında pirol türevlerini Birch reaksiyonu ile indirgemeyi başarmıştır (Şema 13) [10].



Şema 13

Daha sonra aromatik heterosiklik bileşiklerin Birch reaksiyonlarına ilgi artmıştır, 2001 yılında yine Donohoe ve grubu tarafından bazı piridin türevlerinin Birch reaksiyonları başarıyla gerçekleştirilmiştir [11].

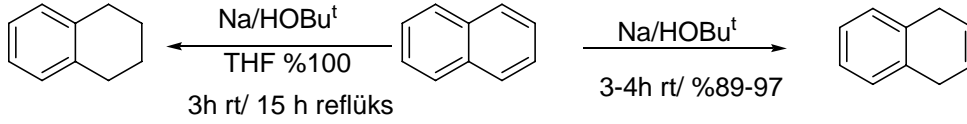
Daha sonra Saraçoğlu ve grubu tarafından 2005 yılında sentetik kimyada oldukça ilginç reaksiyonlar veren ve ilaç aktif maddelerine geçiş bileşiği olarak üzerinde çok çalışma bulunan indol bileşiğinin Birch reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (Şema 14) [12].



Şema 14

Birch ile ilgili yapılan bütün bu yoğun çalışmalar neticesinde Menzek ve grubu çok önemli bir çalışma yayınladı. Daha önceki metalle indirgeme reaksiyonları düşük sıcaklıklarda yapılmakta buda sentetik organik çalışanlar için zaman ve enerji kaybı

demekti. Menzek ve grubunun naftaleni oda sıcaklığında indirgemeleri, Birch reaksiyonu için önemli bir dönüm noktası olmuştur (Şema 15) [13].



Şema 15

Metallerle yapılan indirgemelerde elde edilen 1,4-dien sistemleri sentetik organikçiler için oldukça yaygın olarak kullanılan ara ürünlerdir. Bu bileşiklerin reaktif olmalarından dolayı, Diels-Alder tipi katılmalar, epoksitleme ile halkaya oksijen, azot ve kükürt gibi hetero atom bağlama imkanı sağladığı gibi, singlet oksijen tipi katılmalarla doğal ürün türevi olan kondiritol türevlerine geçiş imkanı da sağlamaktadır.

Diğer taraftan konjuge olmayan 1, 4-dien sisteminin arasında kalan CH<sub>2</sub> karbonuna bağlı metilenik protonlarının asidik olması ise bir başka reaksiyon kolaylığı vermektedir. Buradaki protonların birisinin NBS ile halojene dönüştürülmesi bu tür moleküllerde yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir. Diğer taraftan bu tür moleküller, asidik ortamda aldehitlerle çok rahat bir başka alken sisteminin ilave edilmesine ve yeni grupların katılmasına olanak sağlamaktadır.

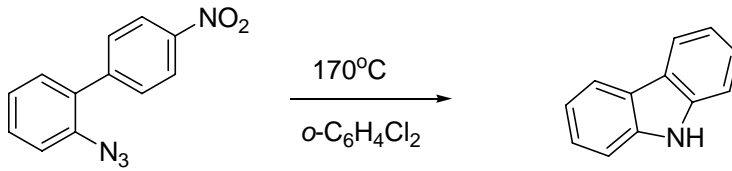
## 2.2. Karbazol

### 2.2.1. Karbazol sentezleme yöntemleri

Trisiklik sistemdeki bileşiklerin önemli bir kısmı, karbazol, suberon ve akridin gibi türevler yaygın olarak ilaç aktif maddesi olarak kullanılmaktadır. Özellikle karbazol üzerindeki konjuge trien sistemi kanserli hücrelerin belirlenmesinde gösterdiği flouresans etkisi ile üzerinde en çok çalışılan bileşiklerden biri haline gelmiştir. Karbazolün bu etkisini artırmak veya azaltmak için hetero atom olan azot üzerinden veya sikloaromatik halkalara çeşitli gruplar takarak amaca yönelik birçok bileşik sentezlenmiştir.

Diğer taraftan karbazolün kendisinde ilaç aktif maddesi etkisi gösterme ihtimaline karşın birçok alanda denenmiştir. Molekülün iskelet yapısı farmakolojide yüksek tansiyon, anjin ve kalp hastalıkları tedavisinde kullanılan ilaç türevleriyle aynı iskelet yapısına sahiptir. Karbazol ve türevlerinin bu yapısı sentetik ve ilaç kimyacılarının oldukça ilgisini çekmektedir.

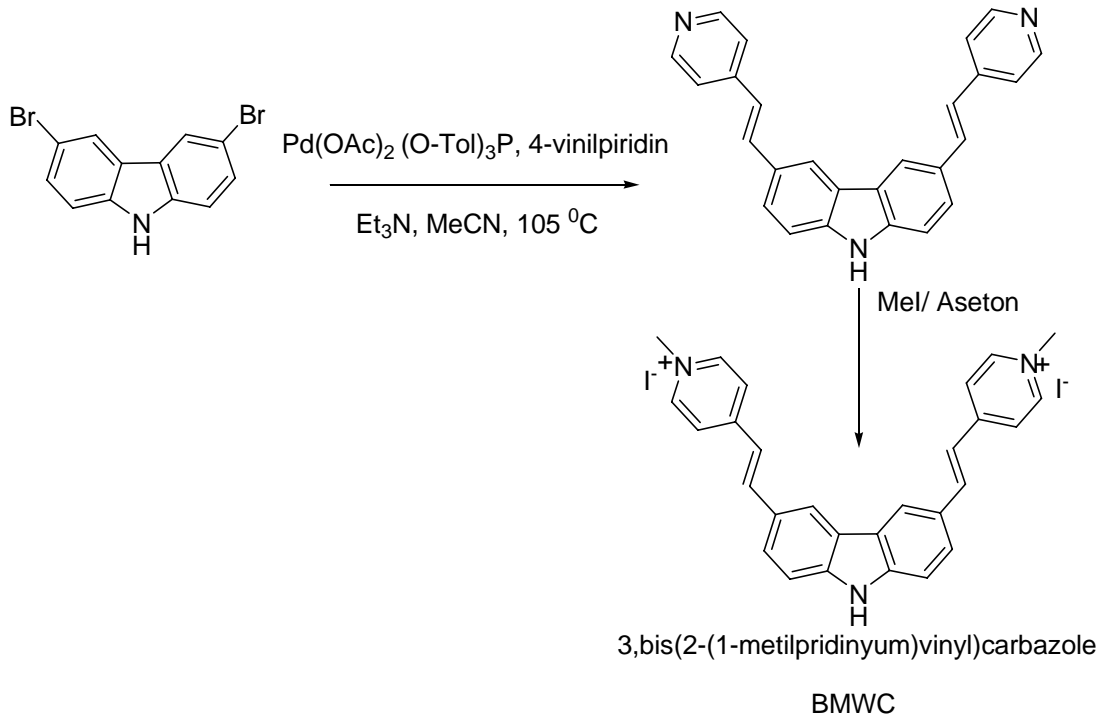
Karbazol sentezi için literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunlardan en yaygın olarak kullanılan ve sentez kitaplarında da gösterilen pratik yöntemlerden biri de azid bileşiklerinden sentezidir (Şema 16) [14].



Şema 16

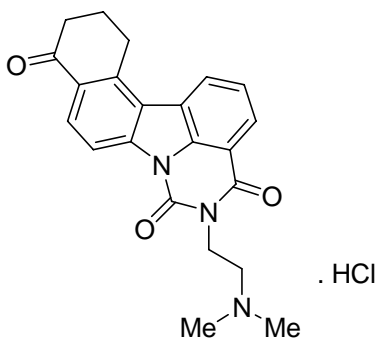
Özellikle doğadan izole edilen çok sayıdaki karbazol alkaloidlerinin büyük bir kısmı laboratuvar şartlarında sentezlenmiştir [15].

Alkaloidlerinin dışında laboratuvar şartlarında sentezlenen birçok karbazol türevi ilaç aktif maddesi olarak kullanılmaktadır. Chang ve grubu tarafından sentezlenen BMWC karbazol türevinin anti kanser etkisinin yanında kanserli hücrelerin belirlenmesinde de etkili olduğunu belirttiler (Şema 17) [16].



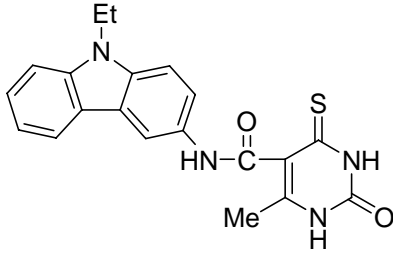
Şema 17

Nakamura ve grubu özellikle sinir sistemi ilaç aktif maddelerinin yapı iskeletinde bulunan üre tipi siklik bileşiklere benzer bir amit türevini karbazolden sentezleyerek kematerapide, topoizomeraz II inhibitörü olarak kullanmayı başardılar (Şema 18) [17].



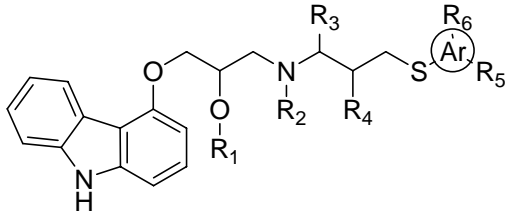
Şema 18

Elliott ve grubu tarafından (2002) yapılan patent çalışmasında N-alkil karbazole amit türevleri bağlanarak elde edilen bileşiklerin obezite önleyici olduğu ayrıca nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği kanıtlanmıştır [18].



Şema 19

Wiedemann ve Kampe, hetero atom ihtiva eden alkil grupları karbazole bir eter bağı ile bağlandıkları zaman yüksek tansiyon ve anjin gibi dolaşım ve kalp hastalıkları tedavisinde kullanılabilecek yeni karbazol türevlerini sentezlemeyi başardılar [19].



Şema 20

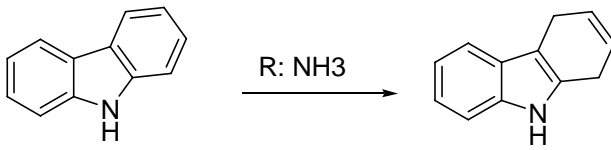
### 2.2.2.Hidrokarbazol türevlerinin sentezi

Karbazol ve karbazol türevleri trisiklik konjuge yapısından dolayı ilaç aktif maddesi olarak kullanılmasının yanında, karbazol yapısında bulunan aromatik halkalardan birinin indirgenmesi ile elde edilen hidro karbazoller de ilaç aktif maddelerin sentezinde çokça kullanılan bileşik çeşitleridir.

Hidrokarbazolde aromatik halkalardan birindeki çift bağlardan birinin veya ikisinin indirgenmesi ile elde edilen karbazol türevlerinin yapıları, son yıllarda çok yaygın olarak kullanılan ve literatürde ilaç aktif madde sentezinde en çok müracaat edilen indol türevine dönüşmektedir. Bu tür indol türevlerinin reaktivitesi son yıllarda çok ilgi çemekte ve yaklaşık her yıl bu alanda binin üzerinde çalışma yapılmaktadır. Bu yayın yoğunluğu da bu tür moleküllerin önemini güçlendirmektedir.

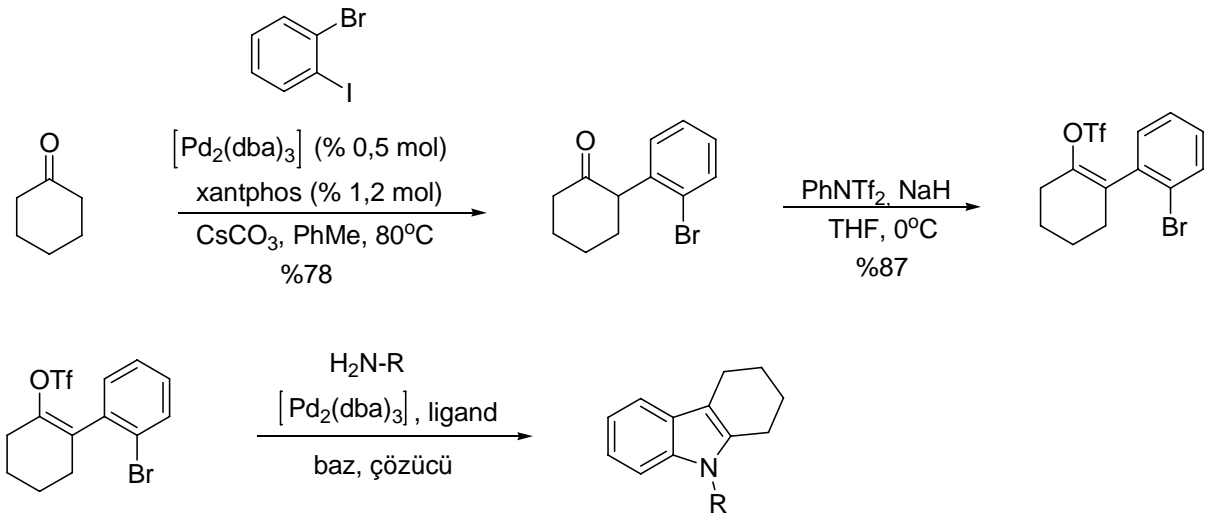
Ancak literatürde hidrokarbazol yapısındaki indol türevleri daha çok karbazolün indirgenmesi ile yüksek verimle yapılamadıkları için fenol türevi bileşiklerden

çıkılarak sentezlenme yönüne gidilmiştir. Karbazolün indirgenerek indol türevleri sentez yöntemi (Şema 21) 1800 lü yıllardan beri denenmiş ancak verim çok düşük olduğu için sentezlenememiş ya da ürünlerin bozunmalarından dolayı çok tercih edilmemiştir. Diğer bir dezavantajı ise, metallerle yapılan indirgeme reaksiyonları düşük sıcaklık, tamamen nemden arındırılmış sistemler gerektirmesi ve nemli ortamlarda metallerin yüksek yanıcı olma tehlikelerinden dolayı hidrokarbazol türevlerinin sentezini, karbazolden indirgenme yöntemi yerine yeniden sentezlenmesine neden olmuştur [20].



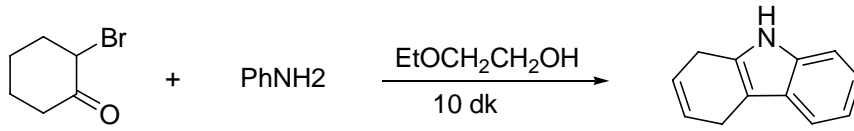
Şema 21

Bu nedenle hidrokarbazollerin sentezi ile ilgili literatürde çok sayıda sentez yöntemi geliştirilmiştir. Şema 22 de Wills tarafından geliştirilen ve palladyum katalizörü ile hidrokarbazol sentezi, bu yöntemlerden sadece birisidir [21].



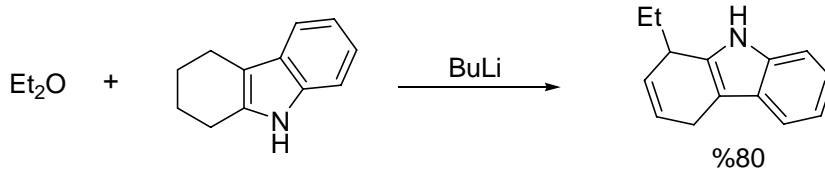
Şema 22

Son yıllarda organik sentezlerde sıkça kullanılmaya başlanılan mikro dalga ile Chen, alfabromosikloheksanondan çıkarak yüksek verimle hidrokarbazol sentezlemeyi başardı (Şema 23) [22].



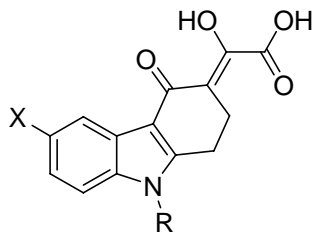
Şema 23

Diğer taraftan Naruse, dihidrokarbazol türevi sentezi için oldukça ilginç bir yöntem geliştirdi. Naruse ve grubu tetrahidro karbazolü eter ile birlikte alkililyum bileşiklerini muamale ettikleri zaman dihidroalkil karbazol türevini yüksek verimle sentezlemeyi başardılar (Şema 24) [23].



Şema 24

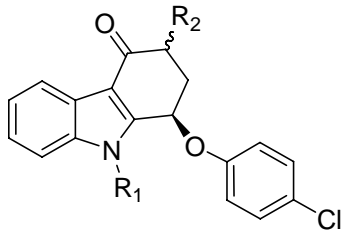
Hidro karbazol türevlerinin sentezinin ilgi çekmesinin en önemli etkenlerden biri bu tür bileşiklerin önemli ilaç aktif maddelerine geçişte ara ürün olarak kullanılıyor olmasıdır. X. Li ve grubu geçtiğimiz yıl yaptıkları bir çalışmada Şema 25 de verilen hidrokarbazol türevinin HIV inhibitörü olarak kullanılabileceğini, mevcut inhibitörlerle aynı etkiyi gösterdiğini belirlediler [24].



Şema 25

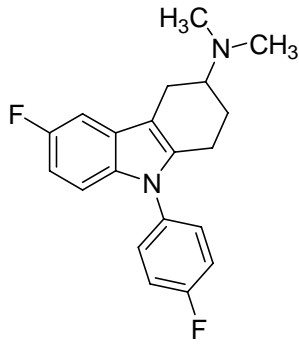
Şema 26 da molekül yapısı verilen tetrahidrokarbazol ve türevleri literatürde SAR serisi olarak isimlendirilmeye başlandı. Bu SAR türevinin etkisini çalışan Di Fabio ve grubu beyinden alınarak izole edilen Norepeptit'e karşı oldukça etkili olduğunu buldular [25].





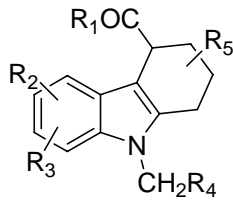
Şema 26

Mooradian tarafından sentezi ve biyolojik aktivitesi çalışılan tetrahidrokarbazol türevinin ağrı kesici özelliğinin yanı sıra psikoterapide etkili olduğu ve antihistaminik etkisinin bulunduğu belirlendi (Şema 27) [26].



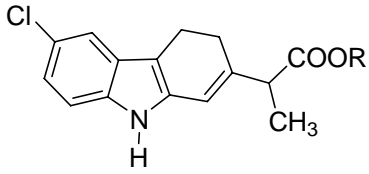
Şema 27

Bach ve grubu bazı N-alkil tetrahidrokarbazol türevlerini sentezleyerek yaptıkları biyolojik çalışmalarda, bu türevlerin yetişkinlerde nefes alamama sendromu, astım, allerji gibi hastalıklarda etkili olarak kullanılabileceğini belirlediler (Şema 28) [27].



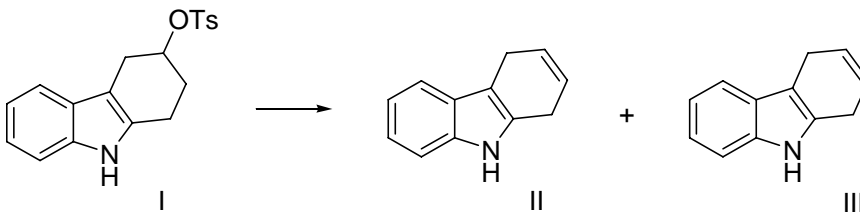
Şema 28

Berger (1979) tarafından sentezlenen hidrokarbazol türevlerinin fareler üzerindeki çalışması neticesinde, önemli derecede ateş düşürücü etkisinin bulunduğu belirlenmiştir ( Şema 29) [28].



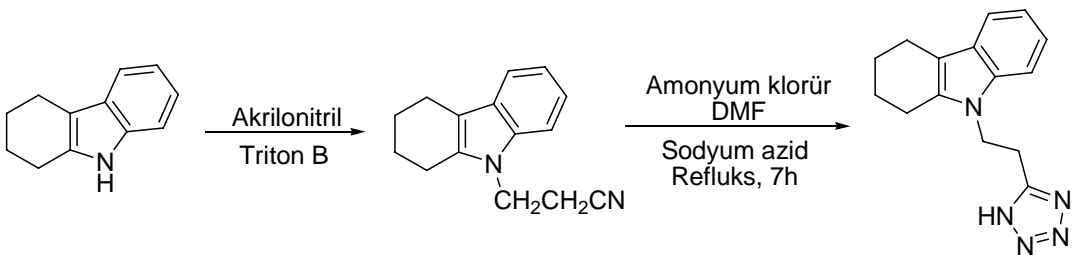
Şema 29

Dihidrokarbazolün antidepresan etkisinin belirlenmesinden sonra sentezi daha da önem kazanmıştır. Mooradian ve grubu dihidrokarbazol türevi için bir yol geliştirmiş ve kediler üzerinde yaptıkları çalışmalarla bu maddelerin antidepresan olabileceğini ileri sürdüler (Şema 30) [29].



Şema 30

Rajasekaran ve grubu tetrahidrokarbazollerin azot atomuna önce bir siyano alkil grubu takıp daha sonra tetrazol türevlerini sentezlediler. Bu tetrazol türevlerinin ise bakterilere, virüslere, mantarlara karşı etkili olduğunu ve bu moleküllerin aynı zamanda ateş düşürücü etkileri ile anti ülser olarak da kullanılabileceğini tespit ettiler (Şema 31) [30].



Şema 31

## **BÖLÜM 3. METARYAL VE METOD**

### **3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar**

Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak IKA Labortechnik marka ısıtıcı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde BUCHI Rotavapor R-114 marka döner buharlaştırıcı cihazı kullanıldı. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı.

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları Barnstead /Electrothermal 9200 marka erime noktası tayin cihazı kullanılarak tespit edildi.

NMR spektrumları VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.

Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar Fluka, Merck ve Sigma firmalarından temin edildi. Çözücülerin tamamı reaksiyon öncesinde yüksek düzeyde saflaştırıldı.

### **3.2. Deneysel**

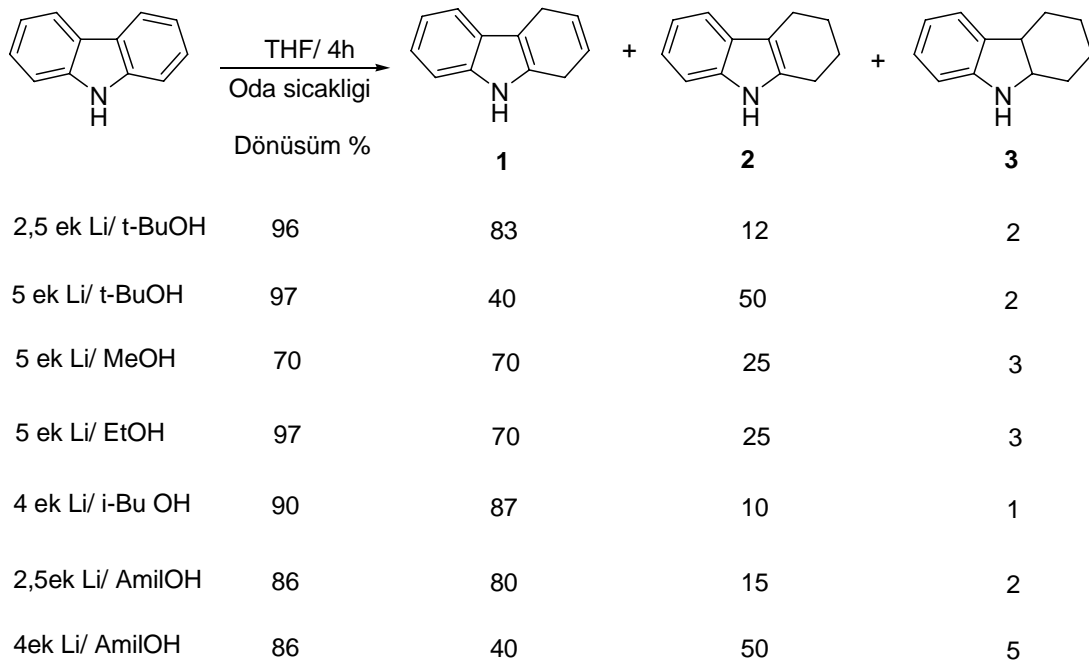
#### **3.2.1 Karbazolün lityum metali ile indirgenmesi**

Karbazol oda sıcaklığında lityum metali ile indirgenmiştir. Proton kaynağı olarak çeşitli alkoller kullanılarak ürün dağılımı kontrol edilmeye çalışıldı.

##### **3.2.1.1 Yöntem**

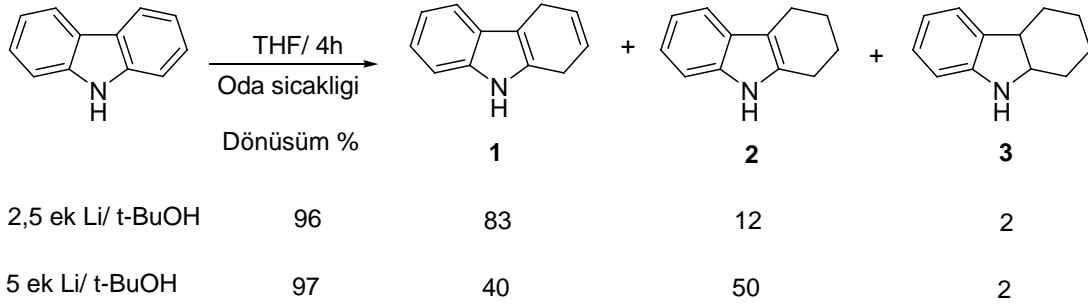
İki boyunlu bir balon içinde 1 gr (5.98 mmol) karbazol 30 ml THF içerisinde çözüldü. Sistemden argon geçirilerek inert atmosfer sağlandı. 2.5 ek lityum tartıldı ve

daha önceden içine argon doldurulmuş kilitli bir poşetin içerisine alındı. Lityumlar yuvarlak bir demir sayesinde yufka açar gibi iyice inceltilerek yüzey alanı mümkün mertebe artırıldı. Daha sonra bu lityumlar bir pens yardımıyla hegzan içerisine alındı ve makas yardımıyla küçük parçacıklara ayrıldı. Daha önceden degaz edilmiş karbazol çözeltisine 10 dakikada lityum parçacıkları ilave edildikten sonra 20 dakika oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Balondaki lityum metalleri çözülmeye başladığı zaman renk hafif kahve rengi olmaya başladı. 100 ml'lik damlatma hunisi içinde hazırlanmış 2.5 ek alkol yavaş yavaş damlatılmaya başlandı. Alkol damlatıldıkça rengin eski berrak haline döndüğü gözlemlendi. Alkol damlatması tamamlandıktan iki saat sonra rengin koyulaştığı ve lityumun bitmek üzere olduğu gözlemlendi. İçine 20 ml doymuş amonyum klorürü çözeltisi ilave edilerek 10 dakika daha karıştırılmaya devam edildi ve reaksiyonu sonlandırmak için doymuş amonyum klorür çözeltisi ilave edildi. 10 dakika daha karıştırma işlemine devam edildikten sonra 100 ml etilasetat ile ekstrakte edildi ve 3 kez suyla yıkandıktan sonra kalsiyum klorür üzerinden kurutularak çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürün 40 gram alüminyumoksit üzerinden kolon kromatografisi ile yüzde 2 Etilasetat/hegzan çözeltisi kullanılarak saflaştırıldı. Ham ürün NMR'ı üzerinden hesaplanan dönüşüm ve verimler Şema 32 de gösterilmiştir.



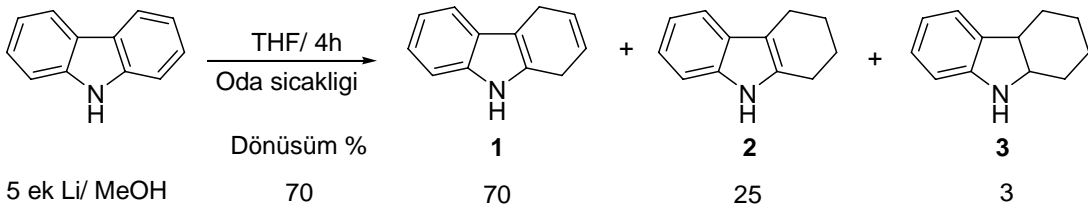
Şema 32

Yukarıda bahsi geçen yöntem kullanılarak yapılan denemelerde alkol olarak t-BuOH ve 2,5 ek lityum kullanıldığında 1 nolu ürün miktarının, 5 ek lityum kullanıldığında ise 2 nolu ürün miktarının daha fazla olduğu tespit edildi (Şema 33).



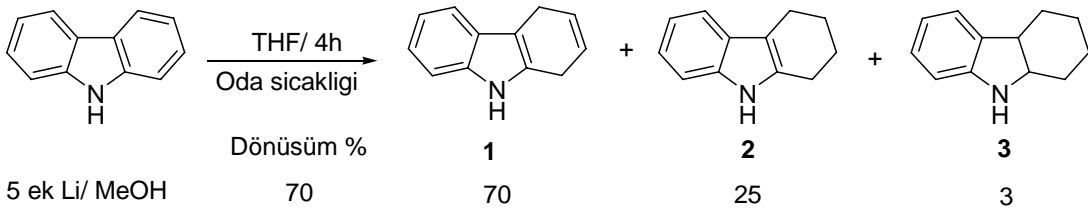
Şema 33

Aynı şartlar uygulanarak yapılan denemede alkol olarak metanol kullanılarak karbazol indirgenmeye çalışıldı. Ürün dönüşümünün yüzde 70 lerde olduğu ve ürün dağılımında ise ana ürünün 1 nolu bileşik olduğu gözlemlendi (Şema 34).



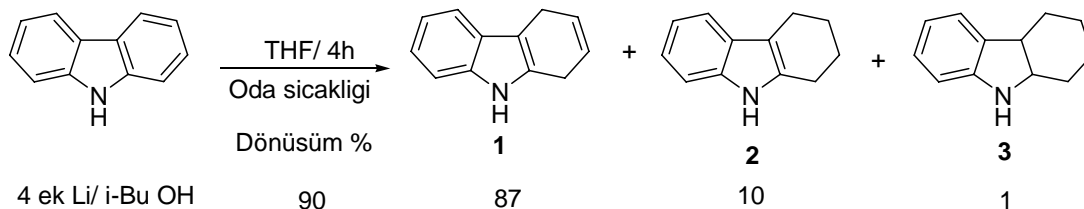
Şema 34

Alkol olarak etanol kullanıldığında ise dönüşümün oldukça yüksek olduğu, ürün dağılımında ise 1 ile 2 nolu bileşiklerin oranlarının birbirlerine yakın olduğu belirlendi (Şema 35).



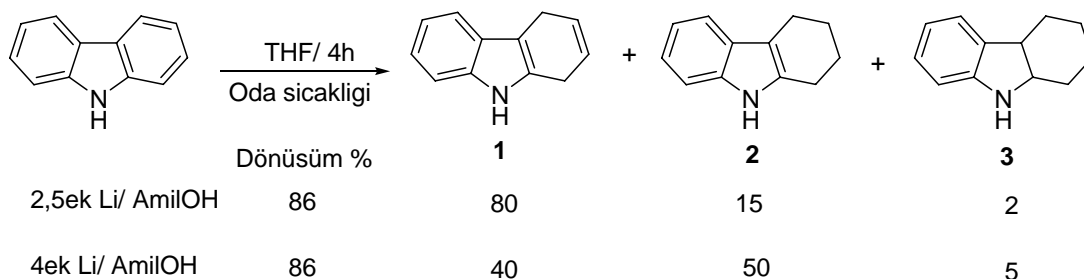
Şema 35

Yine aynı şartlar sağlanarak yapılan reaksiyonda alkol olarak i-BuOH kullanıldığında dönüşümün yüzde 90 olduğu ve 1 nolu ürünün oldukça yüksek oranda olduğu gözlemlendi (Şema 36).



Şema 36

Alkol olarak amilalkol kullanıldığında ise lityum miktarı değiştirildiğinde ürün dağılımının değiştiği gözlemlendi. Bu da bizi amilalkol ile 1 nolu bileşiğin sentezinin en ideal yöntem olduğu sonucuna götürmüştür (Şema 37).



Şema 37

8,9-dihidro-5H-karbazol (1) bileşiğinin spektroskopik değerleri:

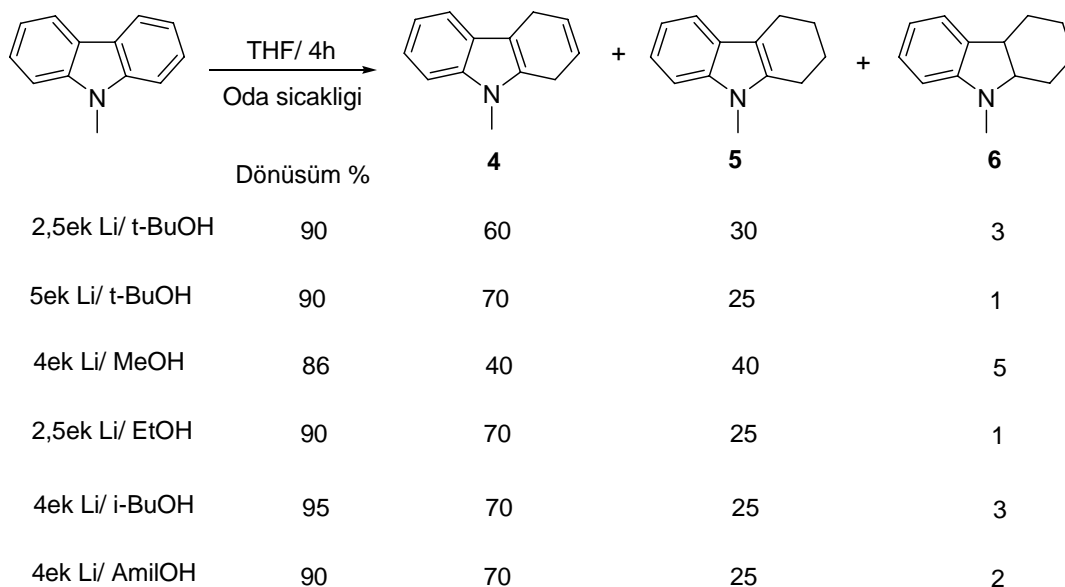
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  : 7.8 (1H,s), 7,45 (1H, d), 7.3 (1H, d), 7.2(2H, q), 6.1 (1H,d), 5.9(1H,d), 3.4(4H, s)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  : 23.522, 24.636, 107.569, 110.683, 118.207, 119.493, 121.561, 122.664, 125.892, 127.392, 131.287, 135.985

$^{13}\text{C}$  DEPT ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  : 110.667, 118.1911, 119.80, 121.544, 122.647, 125.874 (6 Metin Karbonu), 234.633, 23.519 (2 Metilen Karbonu)

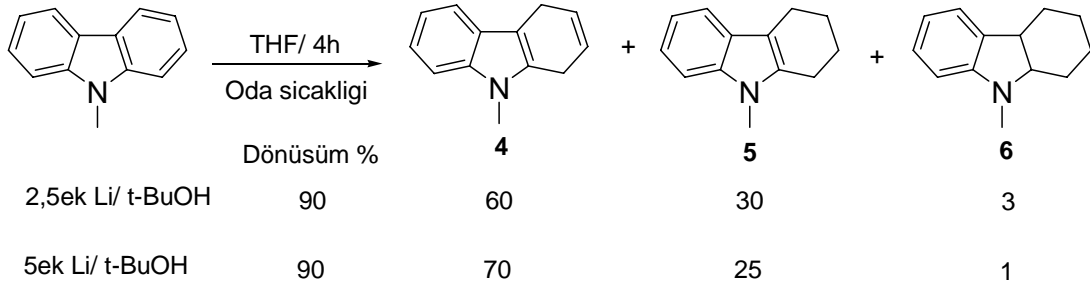
### 3.2.2. N-Metilkarbazolün lityum metali ile indirgenmesi

Karbazolün oda sıcaklığında lityum metali ile çeşitli alkoller kullanılarak yapılan indirgeme reaksiyonlarından sonra aynı yöntem metil karbazole de uygulandı. Önce literatürde bilinen yöntem ile karbazolden yüksek verimle N-metilkarbazol sentezlendi [31]. Reaksiyona girmeyen karbazol diklormetandan kristallendirilerek uzaklaştırıldı. Ele geçen saf N-metil karbazolün yukarıda verilen şartlar uygulanarak lityum ile indirgeme reaksiyonları denendi. Karbazole göre daha hızlı indirgendiği gözlenen N-Metilkarbazolün ham ürün NMR'larından hesaplanan ürün dönüşümü ve dönüşen ürünlerin (4,5 ve 6 nolu ürünler) yüzde dağılımları Şema 38 de verilmiştir.



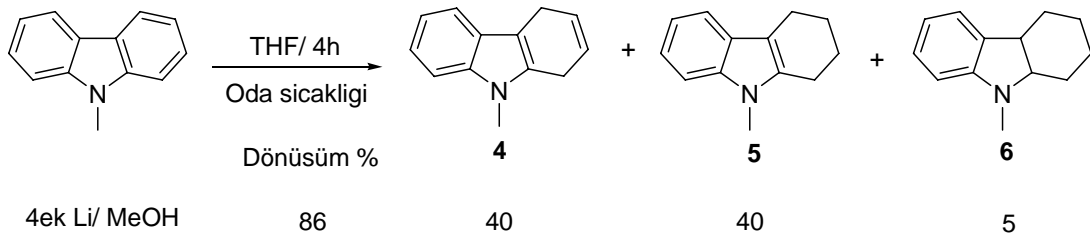
Şema 38

Daha önce verilen yöntemle yapılan deneyde karbazol yerine N-Metilkarbazol kullanıldı. Reaksiyonun karbazole göre daha hızlı olduğu gözlemlendi. Alkol olarak t-BuOH kullanıldığında dönüşümün yüzde 90 larda olduğu, ürün dağılımında ise 4 nolu ürünün daha fazla olduğu gözlemlendi (Şema 39).



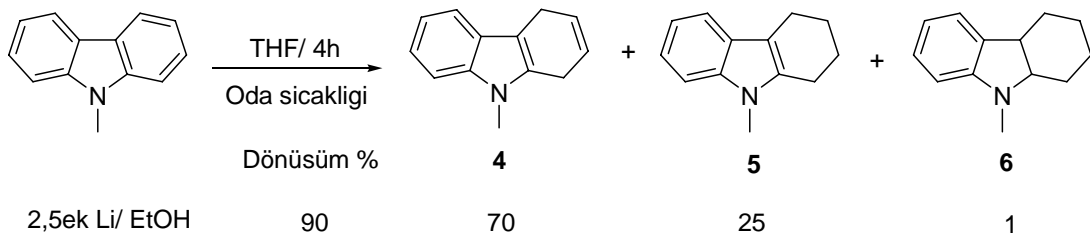
Şema 39

Yine aynı yöntemle kurulan reaksiyonda alkol olarak MeOH kullanıldığında ise ürün dönüşümünün diğer alkollerden daha düşük olduğu, ürün dağılımında ise 4 ve 5 nolu bileşiklerin oranının birbirine oldukça yakın olduğu gözlemlendi (Şema 40).



Şema 40

Aynı yöntemle kurulan ve alkol olarak EtOH seçildiğinde ise çıkış bileşiğinin ürünlere dönüşüm oranının yüzde 90 lara kadar çıktığı ve ana ürün olarak 4 nolu bileşiğin oluştuğu gözlemlendi (Şema 41).

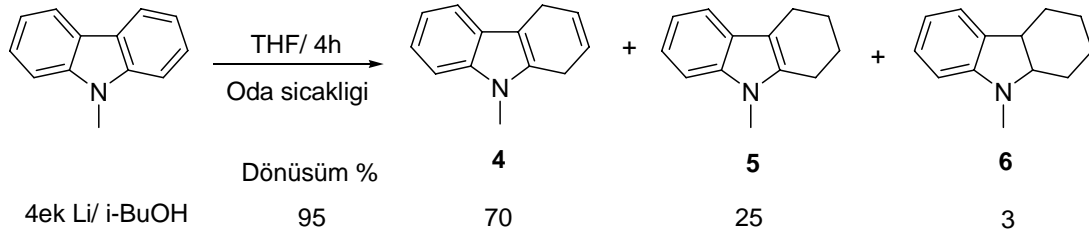


Şema 41

Aynı şartlar sağlanıp alkol olarak i-BuOH alındığında ise ürün dönüşümü oldukça yükseldi ve yüzde 95 lere kadar çıktı. Ürün dağılımı ise yüzde 70 oranında 4 nolu

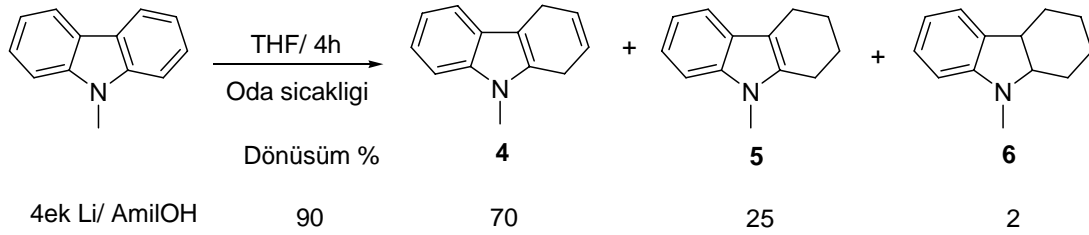


bileşik olduğu gözlenirken yüzde 25 civarında ise 5 nolu bileşiğin olduğu tespit edildi (Şema 42).



Şema 42

Diğer taraftan aynı deneyde alkol olarak Amil alkol kullanıldığında ise dönüşümün yine yüzde 90 larda olduğu, ürün dağılımının ise 4 nolu bileşik lehine olduğu belirlendi (Şema 43).



Şema 43

9-metil-8,9-dihidro-5H-karbazol (4) bileşiğinin spektroskopik değerleri:

Erime Noktası: 96–97 °C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  : 7,5 (1H,d), 7,3 (1H, d), 7,2 (1H, t), 7,1 (1H, t), 6,1 (1H, d), 5,9 (1H, d), 3,6 (3H, s), 3,4 (4H, dm)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  : 137.076, 133.027, 126.884, 126.098, 122.363, 121.020, 118.967, 118.158, 108.764, 106.314, 29.413, 23.804, 23.778

$^{13}\text{C}$  DEPT ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  : 126.884, 126.098, 122.363, 121.020, 118.967, 118.158, 108.764 (6 Metin Karbonu), 23.804(1Metil Karbonu), 23.778 (2 Metilen karbonu)

## **BÖLÜM 4. SONUÇ VE TARTIŞMA**

Karbazol ve türevleri uzun zamandır ilaç aktif maddeleri olarak kullanılmaktadır. Özellikle son yıllarda sentetik kimyacıların ve biyolojik aktivite çalışan grupların bu molekül ve türevleri üzerinde yoğunlaşması ve önemli derecede olumlu sonuçlar alması bu tür bileşiklerin değerini daha da arttırmaktadır. Hidrokarbazollerin sentezi, karbazolün indirgenmesi yerine, farklı moleküllerden çıkılarak sentetik olarak elde edilmiştir. Bunun temel sebebi ise karbazol ve karbazol türevlerinin metallerle yapılan indirgenme çalışmalarının düşük sıcaklık ve neme karşı hassas çalışma gerektirmesidir.

Diğer taraftan metallerle indirgeme reaksiyonları incelendiği zaman özellikle son yıllarda Menzek ve grubu tarafından geliştirilen oda sıcaklığındaki indirgeme reaksiyonlarının [13] heterosiklik aromatik bileşiklere ise henüz uygulanmadığı gözlenmektedir.

Bu çalışmayla, heterotrisiklik sistemlerin oda sıcaklığında metallerle indirgenme şartlarının belirlenmesi ve hidrokarbazol türevlerinin sentezi için yeni bir yöntem kazandırılması amaçlandı.

### **4.1. Karbazolün Lityum Metali ile İndirgenmesi**

Karbazolü, metal ve metal tuzlarıyla indirgeme denemeleri çok eski yıllara uzanır. İlk kez Zanetti (1893) sodyum varlığında amilalkol ile karbazolu kaynatarak indirgemeyi denedi ancak çok sayıda safsızlıkla karşılaştığını rapor etti. 1907'de Schmidt sodyum-alkol sistemi kullanarak hidrokarbazol elde etmeye çalıştığını ancak yüzde 50 tetrahidrokarbazol izole ettiğini ve yüzde 50 izole edemediği diğer hidrokarbazol türevlerinin bulunduğunu iddia etti [32]. Diğer taraftan 1960 yılında Dressler'in 160-220°C de ve 590–1200 p.s.i basınç altında hidrokarbazol türevlerini

elde etme çalışmaları bulunmaktadır. Nikel ve bakır tuzlarıyla gerçekleştirdiği bu çalışmada yüzde 8 dihidrokarbazol ve yüzde 42 tetrahidrokarbazol türevi elde ettiğini belirtti. Öte yandan Dressler karbozolün hidrojenasyon reaksiyonlarına karşı çok dirençli bir molekül olduğunu belirlediklerini açıkladı [33].

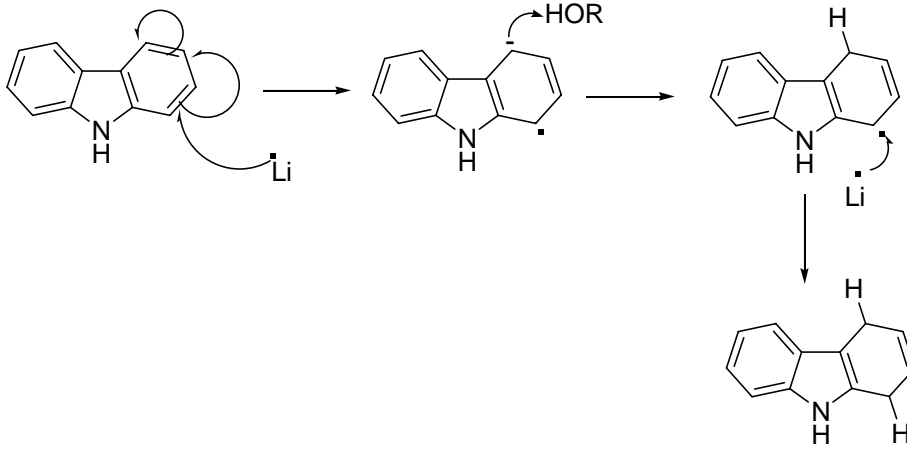
Bütün bu çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda karbazol ve metilkarbazolün oda sıcaklığında metaller ile indirgenmesinin önemi daha da artmaktadır.

Literatürde amin bileşiklerinin Birch reaksiyonları için uygun olmadığı, yine başka bir çalışmada ise 0°C üzerine çıkıldığı zaman bozunma ürünlerinin oldukça fazla olduğu [11] yazılmasına rağmen, bu çalışmayla, kısa sürede yapılabilecek Birch indirgemesiyle bu ürünlerin yakalanabileceği belirlendi. Azotrisiklik aromatik sistemlerin indirgenmesinde etkili olan bir çok parametre bulunmaktadır. Bunlardan en önemlilerinden birisi ise kullanılan metalin yüzey alanının büyüklüğüdür.

Literatürde yapıldığı gibi [13], lityum metallerinin kesilerek direk kullanılmasıyla reaksiyon süresi uzamakta bu da bozunma ürünlerinin miktarını artırmaktadır. Bunu engelleyebilmek için lityumların yüzey alanları mümkün olduğu kadar büyütülerek kullanıldığı zaman reaksiyon süresi kısalmaktadır.

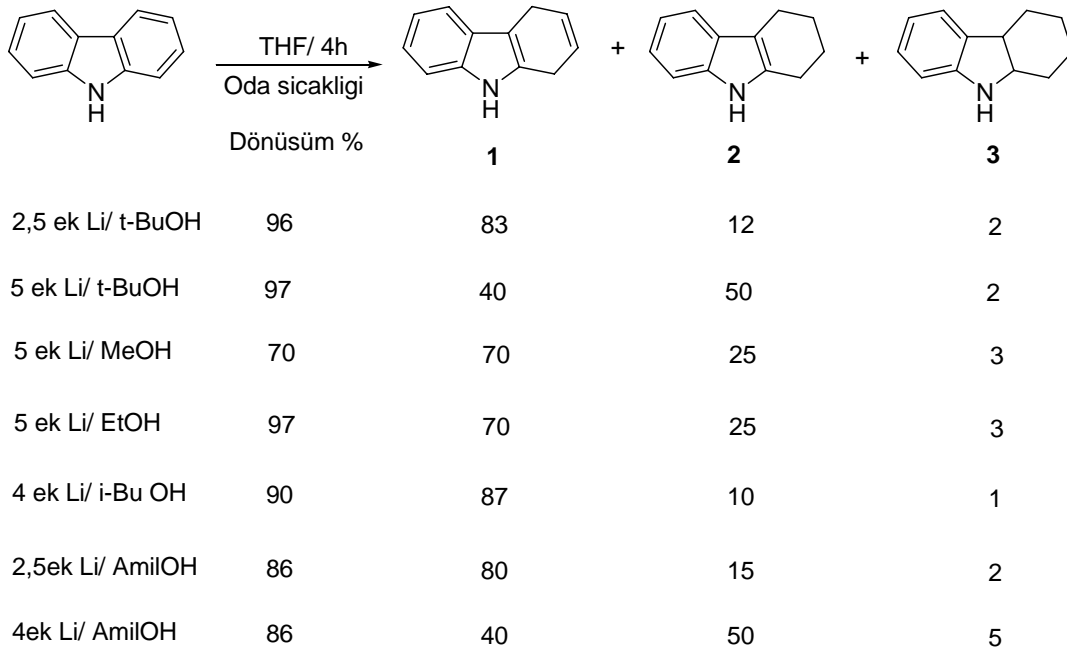
Diğer bir faktör ise proton kaynağı olarak kullanılan alkol veya amin bileşiklerinin çeşidi yine Birch reaksiyonlarında ürün dağılımına etki etmektedir. Bu çalışmada proton kaynağı olarak alkol çeşitleri kullanıldı ve çeşitli alkollerin ürün dağılımına olan etkisi incelendi.

Reaksiyon sonucunu etkileyen faktörlerden diğeri ise reaksiyonun karıştırma hızı olduğu belirlendi. Karıştırma hızı artırıldığı zaman reaksiyon süresinin kısaldığı gözlemlendi. Bütün bu çalışmalar göz önünde bulundurularak yapılan denemelerde elde edilen ana ürünün dihidrokarbazol olduğu belirlendi. Reaksiyonun Şema 44 deki mekanizma üzerinden yürüdüğü tahmin edilmektedir.



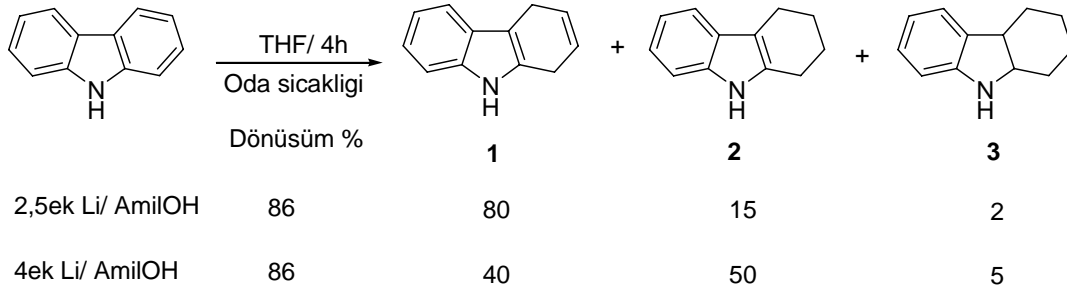
Şema 44

Yapılan çalışmada oda sıcaklığında lityum metali ile çeşitli alkollerin ürün dağılımına etkisi Şema 45’de gösterilmiştir.



Şema 45

8,9-dihidro-5H-karbazol (1) Bileşiğinin Sentezi: Bu çalışma neticesinde karbazolün indirgenme reaksiyonları için amilalkol kullanılmasının ürün dönüşümü ve ürün selektivitesi açısından oldukça önemli olduğu belirlendi (Şema 46).



Şema 46

Yapılan saflaştırma çalışmaları neticesinde 2 nolu bileşik saf olarak izole edilememiş ve yapısı ham ürün NMR'ından tahmin edilmiştir.

1 Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR'ında 7.8 de singlet olarak azota bağlı proton rezonans olmuş, 7,45 ile 7.2 arasında aromatik protonlar rezonans olmuş, 6.1 ve 5.9 da ise 1-4 dien sisteminin konjuge olmayan çift bağ protonları dublet oalarak rezonans olmuş ve indirgenmiş  $\text{CH}_2$  protonları ise 3.4 de rezonans olarak yapıyı doğrulamaktadır. 1 nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, DEPT ve COSY spektrumları Ek Şekil 1-4 de verilmiştir.

1 Nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR'ına göre 23.522, 24.636, da rezonans olan iki metilenik karbon ve 107.569, 110.683, 118.207, 119.493, 121.561, 122.664, 125.892, 127.392, 131.287, 135.985 de rezonans olan 10 adet çift bağ karbonları yapıyı doğrulamaktadır.

$^{13}\text{C}$  DEPT ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) : 23.519 (2 Metilen Karbonu) 110.667, 118.1911, 119.80, 121.544, 122.647, 125.874 (6 Olefin Karbonu) ileri sürdüğümüz yapıyı doğrulamaktadır.

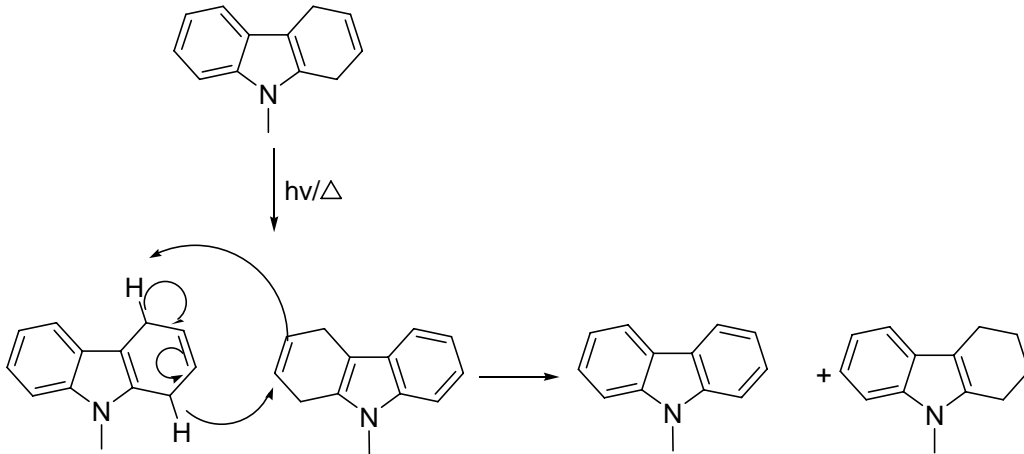
#### 4.2. N-Metilkarbazolün Lityum Metali ile İndirgenmesi

N-Metilkarbazol ile yapılan indirgenme reaksiyonlarında, N-Metilkarbazolün Birch tipi reaksiyonlarda karbazole oranla çok daha hızlı reaksiyona girdiği belirlendi. Yapılan bu çalışmalarda en önemli problem oluşan hidrokarbazol türevlerinin birbirinden ayrılması olduğu gözlemlendi. İndirgenme ürünleri ve çıkış bileşikleri

yüzde 2 lik etilasetat/hegzan çözeltisi ile yürümektedir. Sadece hegzan kullanıldığında ise 1 gün boyunca ürünlerden hiçbirinin yürümemesi ayırmayı güçlendirmektedir. Çünkü bu moleküllerin silikajel ve alüminalarda bozunma ihtimali göz önünde bulundurulduğunda problemin büyüklüğü anlaşılmaktadır.

Reaksiyon kesildiği zaman alınan ham ürün NMR larında iki ana ürünün varlığı gözlenmekte, çıkış bileşiğinin oranı hesap edilebilmektedir. Özellikle hedeflediğimiz 1 ve 4 nolu bileşiklerin saf eldesi için saflaştırma yöntemi değiştirildi. Kristallendirme ile yapılan saflaştırma çalışmalarında ise yine aynı problem ile karşılaşıldı. Hem ürünlerin hem de çıkış bileşiklerinin eter, diklormetan gibi kaynama noktası düşük bütün çözücülerde birlikte kristallendiği belirlendi.

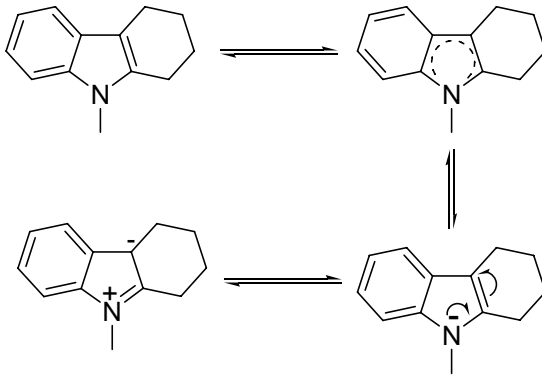
Bu problemi aşmak için çıkış bileşiğinin tamamen bitmesi için yapılan çalışmalar neticesinde N-Metilkarbazolün lityum ile indirgenme reaksiyonu amilalkol ile yapıldığı zaman yaklaşık 2 saatte çıkış bileşiğinin tamamen bittiği gözlemlendi. Reaksiyon ortamından alınan ham ürün 10 gr silikajel üzerinden kloroform ile süzülendi. İkinci fraksiyondan yaklaşık yüzde 97 saflıkta ve yüzde 80 verimle 4 nolu bileşik alındı. Reaksiyon esnasında çıkış bileşiği olan N-Metilkarbazolün kısa sürede bitmemesinin nedeninin otooksidasyon olduğu tahmin ediliyor (Şema 47).



Şema 47

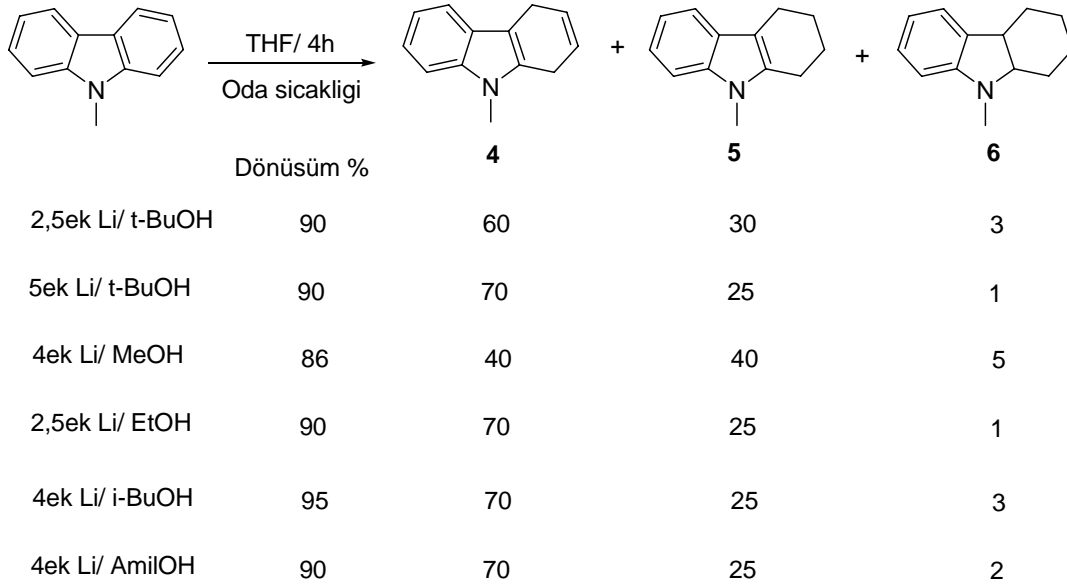
Reaksiyon esnasında 4 ve 5 nolu bileşiklerin oranının yüksek oranda olması Şema 44'de verilen mekanizmayı doğrulamaktadır.

Diğer taraftan 6 nolu bileşiğin oranının düşük olmasının nedeni ise, Reaksiyon esnasında otooksidasyon ve/veya indirgenme ile oluşan 5 nolu bileşiğin indirgenmesi ile oluşması beklenmektedir. Ancak 5 nolu bileşiğin yapısına bakıldığında yapının bir indol türevi olduğu ve Şema 48’de görüldüğü gibi yüksek bir delokalizasyon bulunmaktadır. İndol tipi yapıların literatürdeki reaksiyonlarında oldukça kararlı olduğu göz önünde bulunduruldu zaman 6 nolu bileşiğin oranının düşük olması beklenen bir sonuçtur.



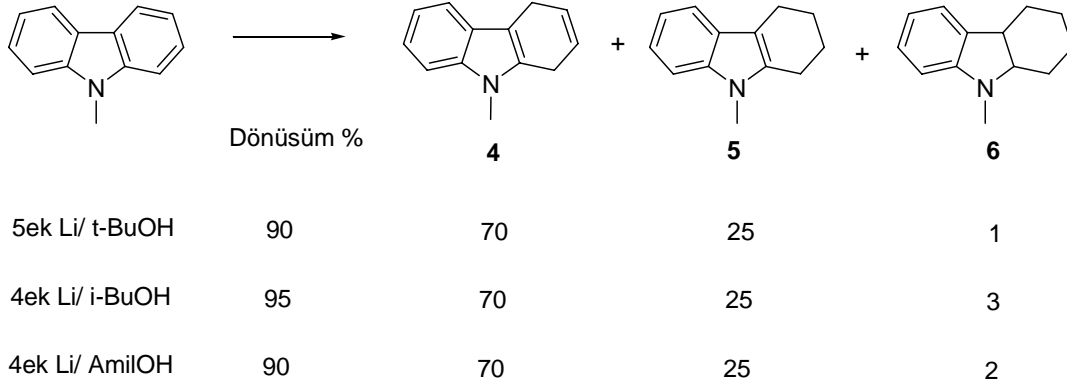
Şema 48

N-Metilkarbazolün lityum metali ile yapılan indirgenme denemelerinin dönüşüm oranları Şema 49’da verilmiştir.



Şema 49

9-methyl-8,9-dihidro-5H-karbazol (4) nolu bileşiğin sentezi: Yapılan bu çalışmalar ışığında 4 nolu bileşiğin sentezi için i-BuOH'ün alkoller içerisinde en uygun proton kaynağı olduğu belirlendi (Şema 50).



Şema 50

Yapılan tüm saflaştırma çalışmaları neticesinde ham ürünün NMR'ında yapısı 5 olduğu tahmin edilen bileşik saflaştırılamamıştır.

4 Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, DEPT ve COSY spektrumları sırasıyla Ek Şekil 5-8 de verilmiştir.

4 Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR'ında aromatik bölgede bulunan ve 7,5 de rezonans olan dublet ile 7,3 de rezonans olan dublet aromatik halkanın disubstitue olduğunu, 7,2 ve 7,1 de rezonans olan iki tripletin varlığı yapıyı doğrulamakta olup N-Metilkarbazolün halkalarından birinin indirgenmediğini, 6,1 ve 5,9 da rezonans olan alken protonlarının dublete yarılması ve rezonans bölgesinin aromatik bölgeden çift bağ bölgesine kaymış olması bileşikteki diğer halkanın indirgenmediğini ancak metilenik protonlarla çift bağ protonları ile uzak etkileşme göstermiştir. 3,6 da metil protonları sinlet olarak rezonans olurken 3,4 bulunan metilenik protonlar ise dubletin multipletine yarılarak yapıyı doğrulamaktadır.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  : 137.076, 133.027, 126.884, 126.098, 122.363, 121.020, 118.967, 118.158, 108.764, 106.314, 29.413, 23.804, 23.778



$^{13}\text{C}$  DEPT ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  : 126.884, 126.098, 122.363, 121.020, 118.967, 118.158, 108.764 rezonans olan 6 Metin Karbonu, 23.8041 rezonans olan 1 Metil Karbonu, ve 23.778 rezonans olan 2 Metilen karbonu yapıyı teyit etmektedir.

Yapılan bu çalışmalar ışığında, 1 ve 4 nolu bileşiklerin sentezi için karbazol ve N-Metilkarbazol türevlerinden çıkılarak sentezlenebileceği tespit edildi. Oda sıcaklığında ve diğer metallere göre daha ılıman bir metal olan lityum ile yapılan indirgeme laboratuvar şartlarında çok rahat kullanılabileceği belirlendi.

Diğer taraftan Birch reaksiyonlarında proton kaynağı olarak kullanılan amin ve alkol türevlerinin reaksiyon esnasında oluşan ürün dağılımına olan etkisi literatürde tartışılmamıştır. Bu çalışma ile reaksiyon esnasında kullanılan alkol türevlerinin ürün selektivitesine etkisi olduğu, istenilen ürüne gidebilmek için alkol türevlerinden yararlanılabileceği gözlemlendi.

Çalışmada tamamlanması düşünülen diğer yönü ise, i-BuOH ile ham ürün NMR ında belirlenen 5 nolu bileşiğin sentezi için zaman ve lityum miktarları artırılarak sadece 5 nolu bileşiğin sentezi çalışılacak. Öte yandan alkol türevleri ile lityum miktarı ve reaksiyon süresi değiştirilerek 1 ve 4 nolu bileşiğin elde edildiği gibi 2, 3 ve 5 nolu bileşiklerin sentezi için özel reaksiyon şartları belirlenmesi düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- [1] BİRCH, A.J., SMİTH, H., "The Birch Reduction in Organic Synthesis", *Quart. Rev. Chem. Soc.*, 4, 69, 1950.
- [2] WAWZONEK, S., "Electroorganic Syntheses", *Synthesis, Review*, 285-302, 1971.
- [3] BİRCH, A.J., RAO, S., "Reduction by dissolving metals. XV. Reactions of some cyclohexadienes with metal-ammonia solutions", *Australian Journal of Chemistry*, 23(8), 1641-1649, 1970.
- [4] BİRCH, A.J., "The Birch Reduction in Organic Synthesis", *Pure & Appl. Chem.*, 68(3), 553-556, 1996.
- [5] LOEWENTHAL, H.J.E., "Metal-Ammonia Reduction Reductive Alkylation of N-Alkyl-naphthalenesulfonamides. A New Route to Substituted Naphthalenes", *J. Org. Chem.*, 57(9), 2631-2641, 1991.
- [6] HWU, J.R., WEİN, Y.S. LEU, Y., "Calcium Metal in Liquid Ammonia for Selective Reduction of Organic Compounds", *J. Org. Chem.*, 61, 1493-1499, 1996.
- [7] RABİDEAU, P. W., HUSTED, C. A, YOUNG, D.M., "The Metal-Ammonia Reduction of 1- Acetylnaphthalene", *J. Org. Chem*, 48, 4149, 1983.
- [8] KİM, S., LEE, J.E., KİM, Y.C., "A Simple and Mild Esterification Method for Carboxylic Acids Using Mixed Carboxylic-Carbonic Anhydrides", *J. Org. Chem.*, 50(5) 560-565, 1985.
- [9] OLAH, G.A., HUNADİ, R.J., "Carbanions. 5. Preparation And Proton And Carbon-13 NMR Spectroscopic Structural Study Of The 4-Hydridopyridyl Anion And 4,4'-Bis(Hydridopyridyl) Dianion. Absence Of Homoazacyclopentadienyl Ion Character", 715-718, 46, 1981.
- [10] DONOHOE, T. J., "The Birch Reduction of 3- Substituted Pyrroles", *Tetrahedron Letters*, 39, 3075-3078, 1998.
- [11] DONOHOE, T. J., MCRİNER, A. J., HELLIWEL M. and SHELDRAKE P., "Use of Dissolving Metals in The Partial Reduction of Pyridines: Formation of 2-alkyl-1,2-dihydropyridines", *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1, 1435-1445, 2001.

- [12] ÇAVDAR, H., SARAÇOĞLU, N., “A New Approach for the Synthesis of 2-Substituted Indole Derivatives via Michael Type Adducts”, *Tetrahedron*, 61, 2401-2405, 2005.
- [13] MENZEK, A., ALTUNDAŞ, A., and GÜLTEKİN, D., “A new, safe and convenient procedure for reduction of naphthalene and anthracene: synthesis of tetralin in a one-pot reaction”, *J. Chem Reserch (S)*, 752-753, 2003.
- [14] MENDENHALL, G.D., SMITH, P.A.S., “ 2- Nitrokarbazole”, *Organic Syntheses*, 5, 829, 1973.
- [15] BERGMAN, J., PLCMAN, B., “Synthesis of Carbazole Alkaloids”, *Pure Appl. Chem.*, 62, 10, 1967-1976, 1990.
- [16] CHANG, C. C., KUO, I. C., “A Novel Carbazole Derivative”, *Chemistry & Biodiversity*. 1, 1377–1384, 2004.
- [17] NAKAMURA K., SUGUMİ, H., “Antitumor Activity of ER-37328, a Novel Carbazole Topoisomerase II Inhibitor”, *Mol. Cancer Ther.*, 1, 169- 175, 2002.
- [18] ELLIOTT, R.L., GRIFFITH, D.A., HAMMOND, M., “Carbazole Neuropeptide Y5 Antagonists”, US 6,399,631 B1, June 4, 2002.
- [19] WIEDEMANN, F., KAMPE, W., “Carbazolyl-(4)-Oxypropanolamine Compounds and Therapeutic Compositions”, US 4,503,067, Mar. 5, 1985.
- [20] J. W. ASHMORE, P. C. RADLICK, G. K. HELMKAMP, “Synthesis of N-Carbomethoxymethanocarbazole”, *Synthetic Communications*, 6(6), 399-402, 1976.
- [21] WILLS, M.C., BRACE, G. N., HOLMES ,P., “Palladium-Catalyzed Tandem Alkenyl and Aryl CN Bond Formation: A Cascade N-Annulation Route to 1-Functionalized Indoles”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 403- 406, 2005.
- [22] CHEN, J, HU, YZ, “ Microwave-assisted one-pot synthesis of 1,2,3,4-tetrahydrocarbazoles”, *Synthetic Communications*, 36(11), 1485- 1494, 2006.
- [23] NARUSE ,Y., ITO, Y., INAGAKI, S., “Ethylation by Ethyl Ethers in The Presence of Organometallic Bases : Reactions of Hydrocycloalkbindoles” *J. Org. Chem.* 64(2). 639-640, 1999.
- [24] X. LI, R. VINCE, “Conformationally restrained carbazolone-containing a,c-diketo acids as inhibitors of HIV integrase”, *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 2942-2955, 2006.
- [25] FABIO, R., GIOVANNINI, R., “Synthesis and Sar of Sunbstiued Tetrahydrocarbazole Derivates As New NPY-1 Antagoists”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 1749- 1752, 2006.

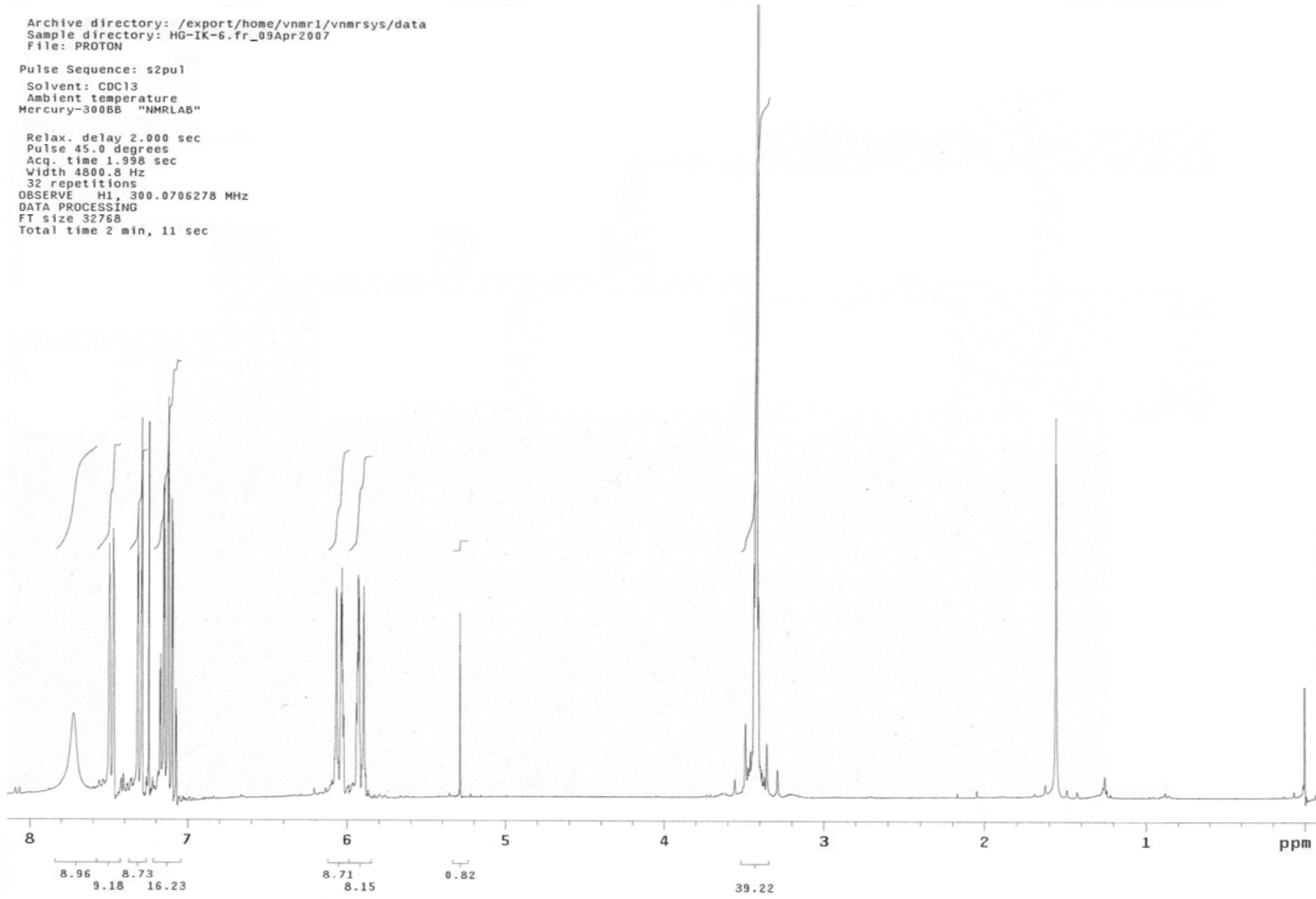
- [26] MOORADIAN, A., SCHODACK, N.Y., "3-Amino-Tetrahydrocarbazoles", US 4,172, 834, Oct. 30, 1979.
- [27] BACH, N.J., "Substituted Tricyclies", US 6,713,645 B1, Mar 30, 2004.
- [28] BERGER, L., "Dihydrocarbazole Acetic Acid and Esters Thereof", US 4,146,0542 Mar. 27, 1979.
- [29] MOORADIAN, A., DUPONT, P.E., "3-Aminotetrahydrocarbazoles as a New Series of Central Nervous System Agents", Journal of Medicinal Chemistry, 20,4, 1977.
- [30] A. RAJASEKARAN, P.P. THAMPI, "Synthesis and Antinociceptive Activity of Some Substituted- {5- [2- (1,2,3,4 -tetrahydrocarbazol - 9 -yl ) ethyl]tetrazol-1-yl} Alkanones European Journal of Medicinal Chemistry", 40, 1359-1364, 2005.
- [31] DUFLOSA, M., NOURRISSONA, "N-Pyridinyl-indole-3-(alkyl)carboxamides and derivatives as potential systemic and topical inflammation inhibitors", M.R., Eur. J. Med. Chem., 36, 545-553, 2001.
- [32] ROBINSON, B., "The Reduction of Indoles and Related Compounds", Chem Rev. Dec, 69(6):785-97, 1969.
- [33] DRESSLER H., BAUM, M. E., "The Reduction of The Carbazole Nucleus. Some Derivatives of Hydrocarbazoles", J. Org. Chem., 26(1), 102 - 107, 1961.

**EKLER**

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrSYS/data  
Sample directory: HG-IK-6.fr\_09Apr2007  
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pu1  
Solvent: CDCl3  
Ambient temperature  
Mercury-300BB "NMRLAB"

Relax. delay 2.000 sec  
Pulse 45.0 degrees  
Acq. time 1.998 sec  
Width 4800.8 Hz  
32 repetitions  
OBSERVE H1, 300.0706278 MHz  
DATA PROCESSING  
FT size 32768  
Total time 2 min, 11 sec

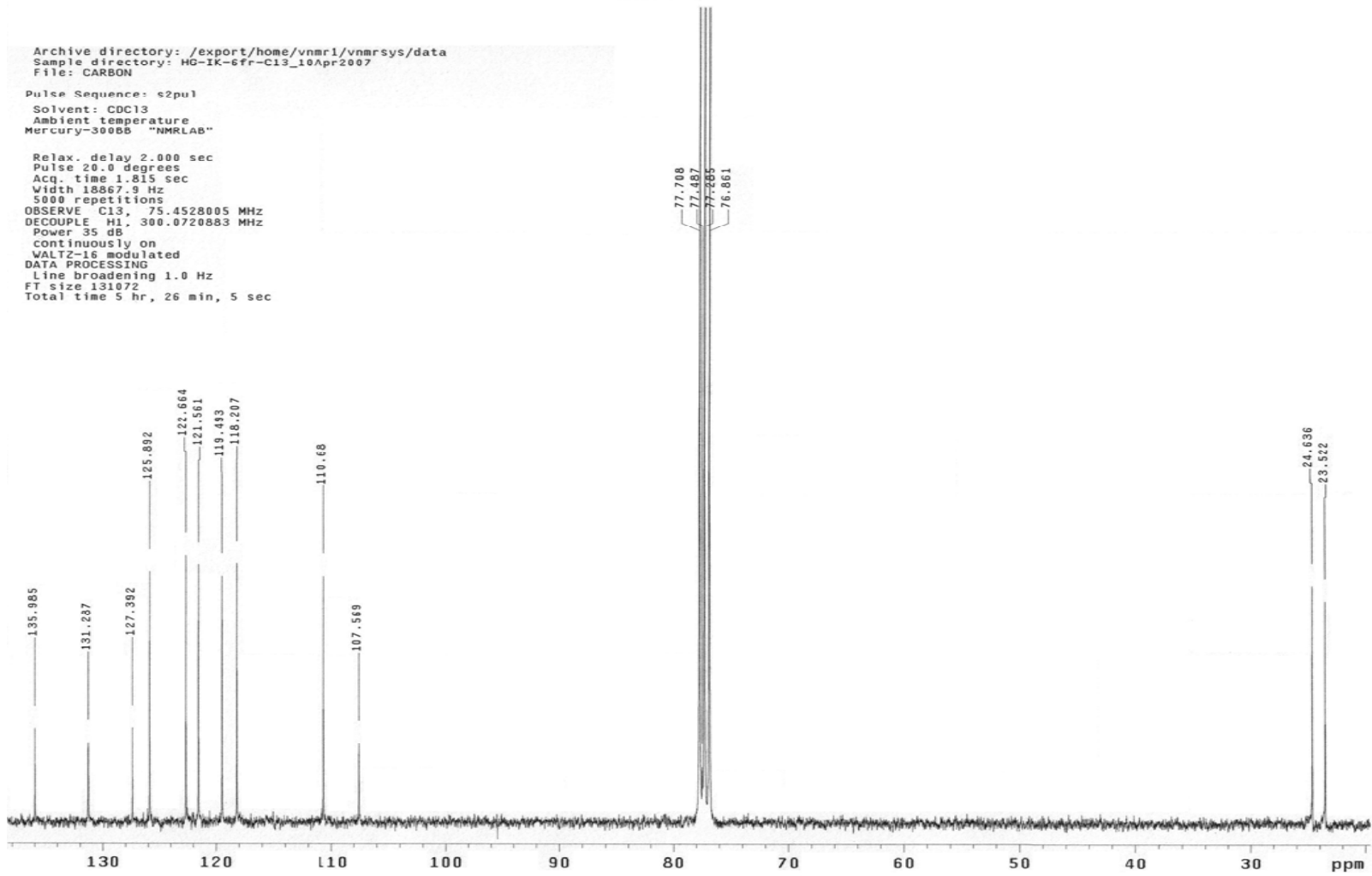


**Ek Şekil 1.** 1 nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

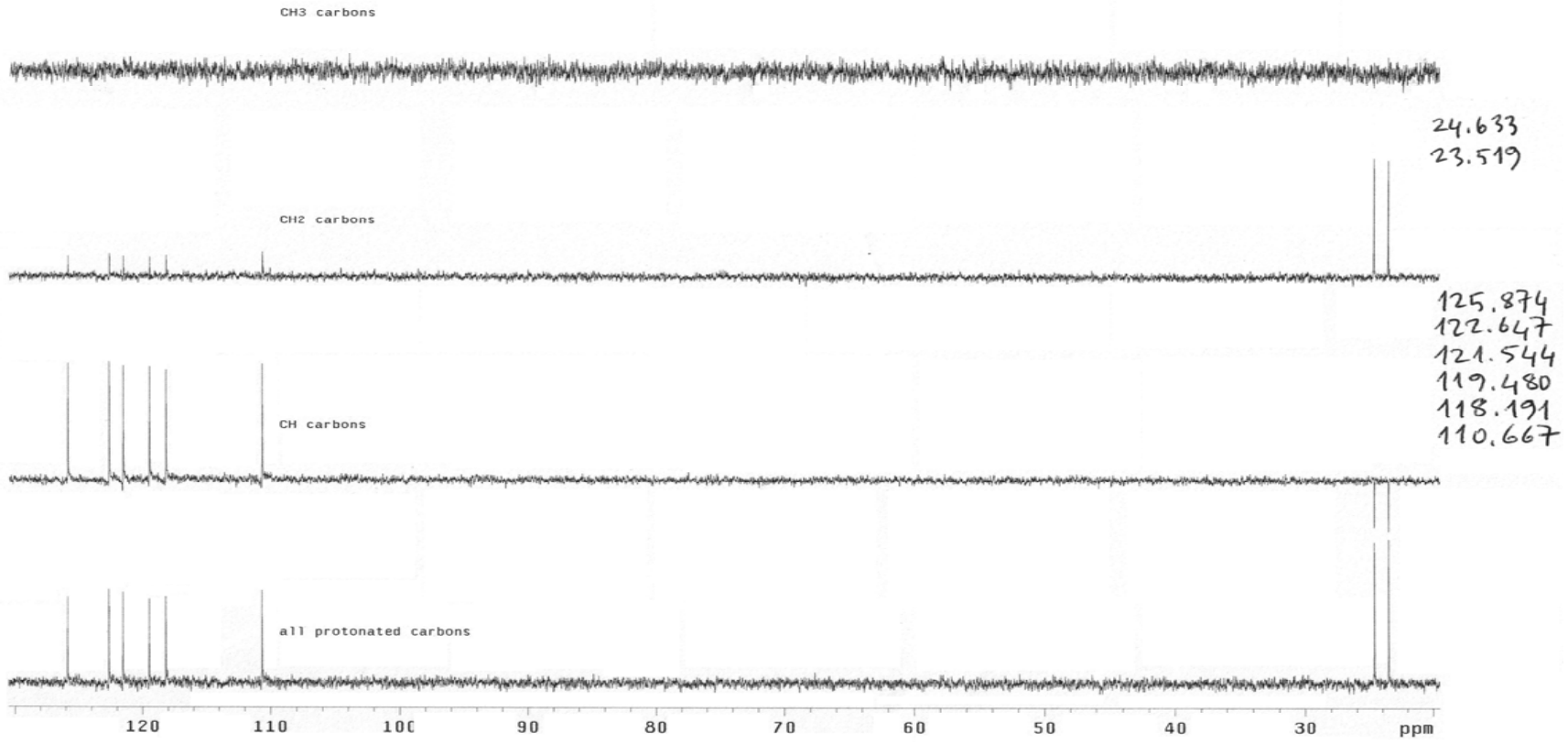
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data  
Sample directory: HG-1K-6fr-C13\_10Apr2007  
File: CARBON

Pulse Sequence: s2pu1  
Solvent: CDCl3  
Ambient temperature  
Mercury-300BB "NMRLAB"

Relax. delay 2.000 sec  
Pulse 20.0 degrees  
Acq. time 1.815 sec  
Width 18867.9 Hz  
5000 repetitions  
OBSERVE C13, 75.4528005 MHz  
DECOUPLE H1, 300.0720883 MHz  
Power 35 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 1.0 Hz  
FT size 131072  
Total time 5 hr, 26 min, 5 sec



Ek Şekil 2. 1 nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)



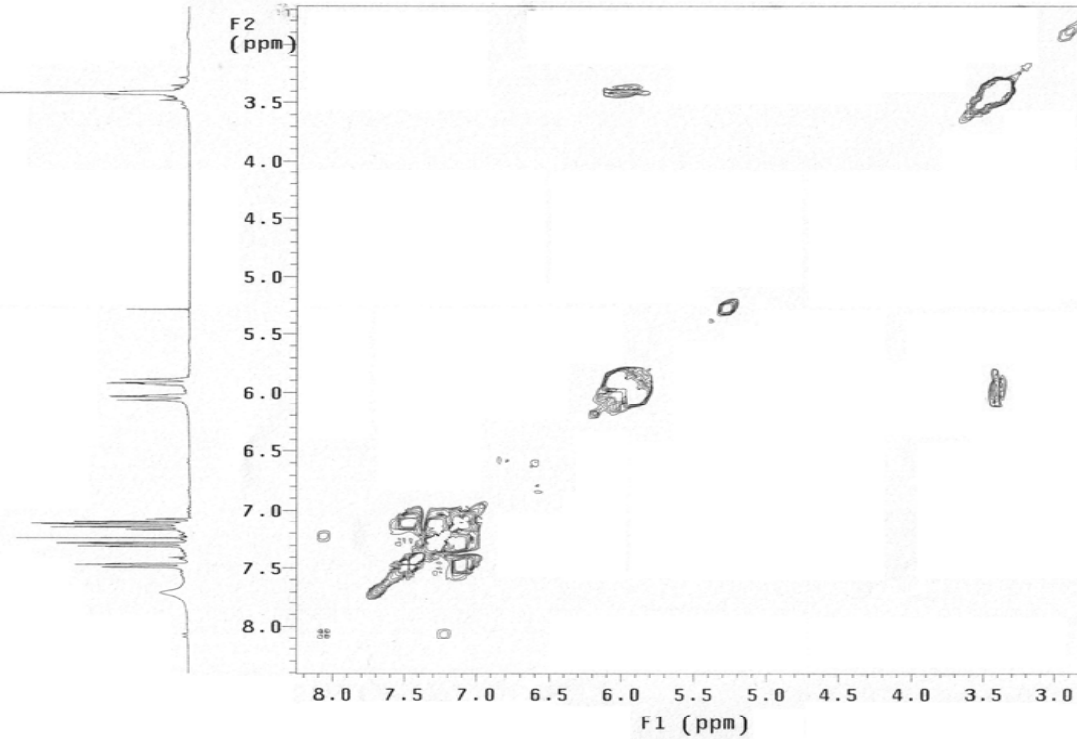
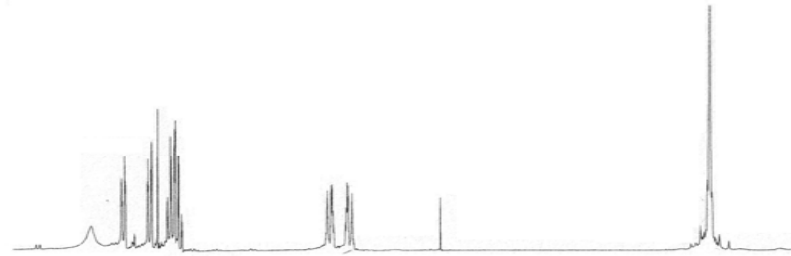
Ek Şekil 3. 1 nolu bileşiğin DEPT spektrumu (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)



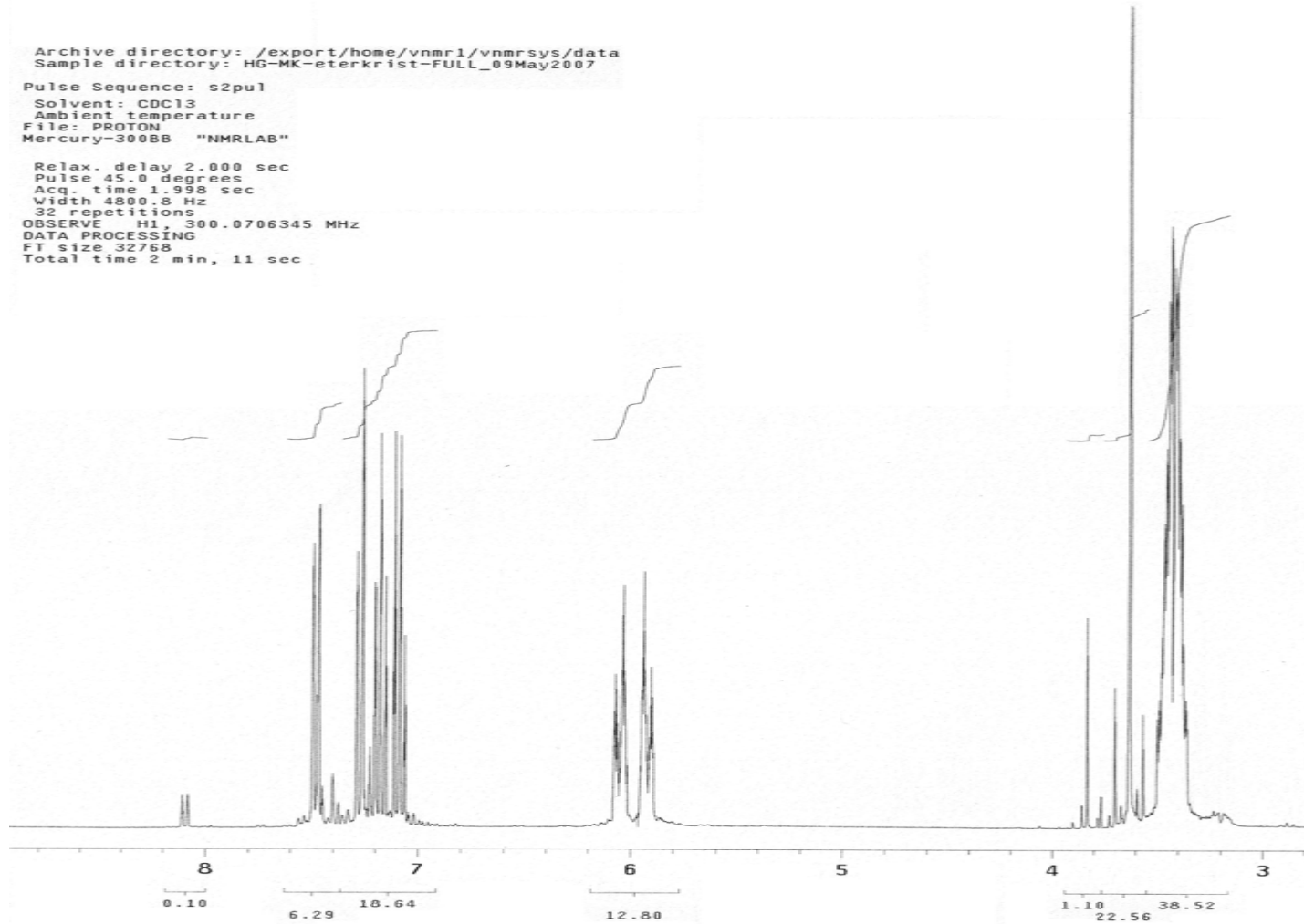
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data  
Sample directory: HG-1K-6fr-A11\_11Apr2007  
File: COSY

Pulse Sequence: COSY  
Solvent: CDCl<sub>3</sub>  
Ambient temperature  
Mercury-300BB "NMRLAB"

Relax. delay 1.000 sec  
Acq. time 0.213 sec  
Width 4800.8 Hz  
2D Width 4800.8 Hz  
4 repetitions  
256 increments  
OBSERVE H1, 300.0706292 MHz  
DATA PROCESSING  
Sq. sine bell 0.107 sec  
F1 DATA PROCESSING  
Sq. sine bell 0.053 sec  
FT size 2048 x 2048  
Total time 24 min, 5 sec



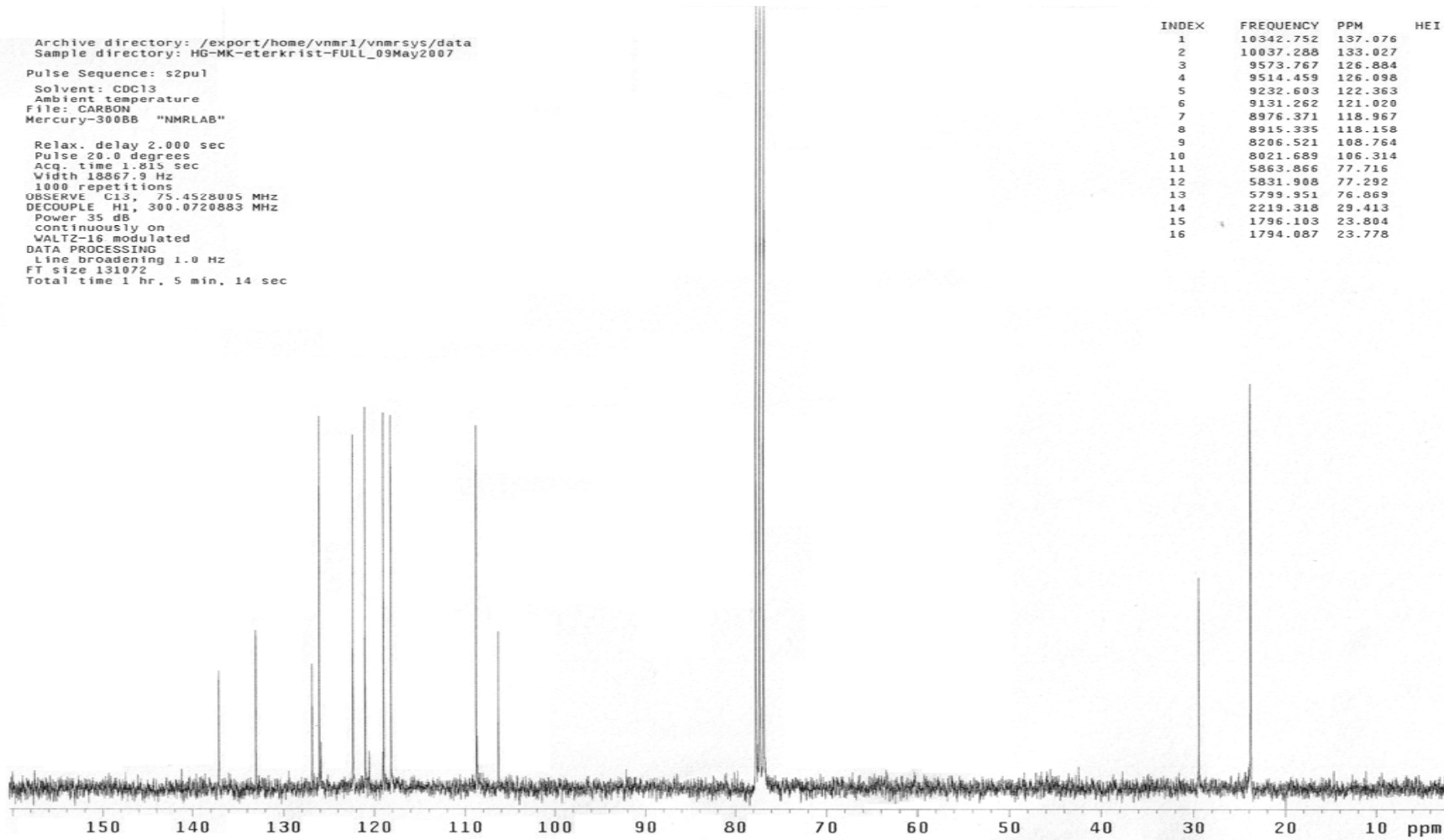
Ek Şekil 4. 1 nolu bileşiğin COSY spektrumu (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)



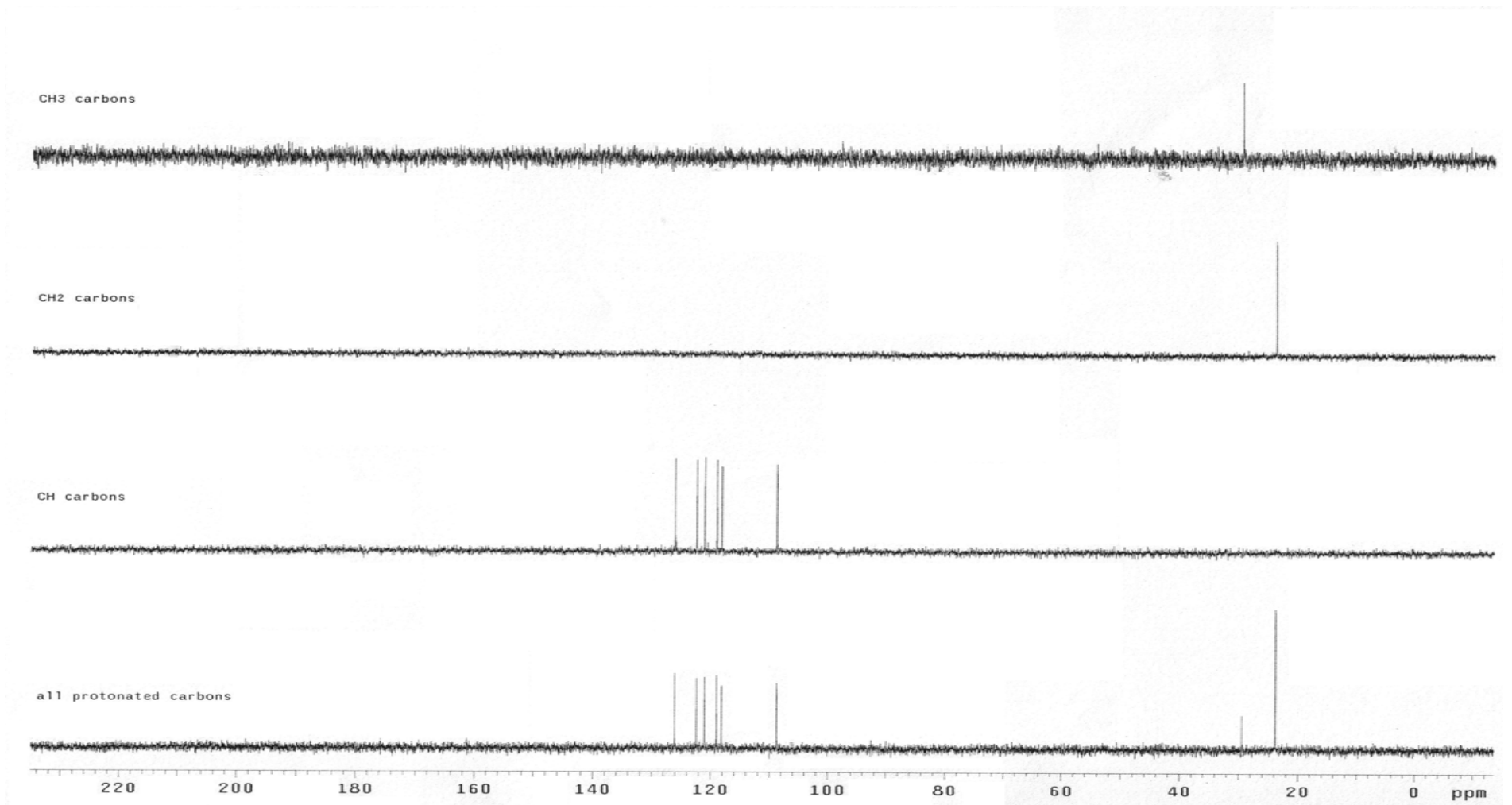
Ek Şekil 5. 4 nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data  
Sample directory: HG-MK-eterkrist-FULL\_09May2007  
Pulse Sequence: s2pu1  
Solvent: CDCl3  
Ambient temperature  
File: CARBON  
Mercury-300BB "NMRLAB"  
Relax. delay 2.000 sec  
Pulse 20.0 degrees  
Acq. time 1.815 sec  
Width 18867.9 Hz  
1000 repetitions  
OBSERVE C13, 75.4528005 MHz  
DECOUPLE H1, 300.0720883 MHz  
Power 35 dB  
Continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 1.0 Hz  
FT size 131072  
Total time 1 hr, 5 min, 14 sec

INDEX	FREQUENCY	PPM	HEI
1	10342.752	137.076	
2	10037.288	133.027	
3	9573.767	126.884	
4	9514.459	126.098	
5	9232.603	122.363	
6	9131.262	121.020	
7	8976.371	118.967	
8	8915.335	118.158	
9	8206.521	108.764	
10	8021.689	106.314	
11	5863.866	77.716	
12	5831.908	77.292	
13	5799.951	76.869	
14	2219.318	29.413	
15	1796.103	23.804	
16	1794.087	23.778	



Ek Şekil 6. 4 nolu bileşimin <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)

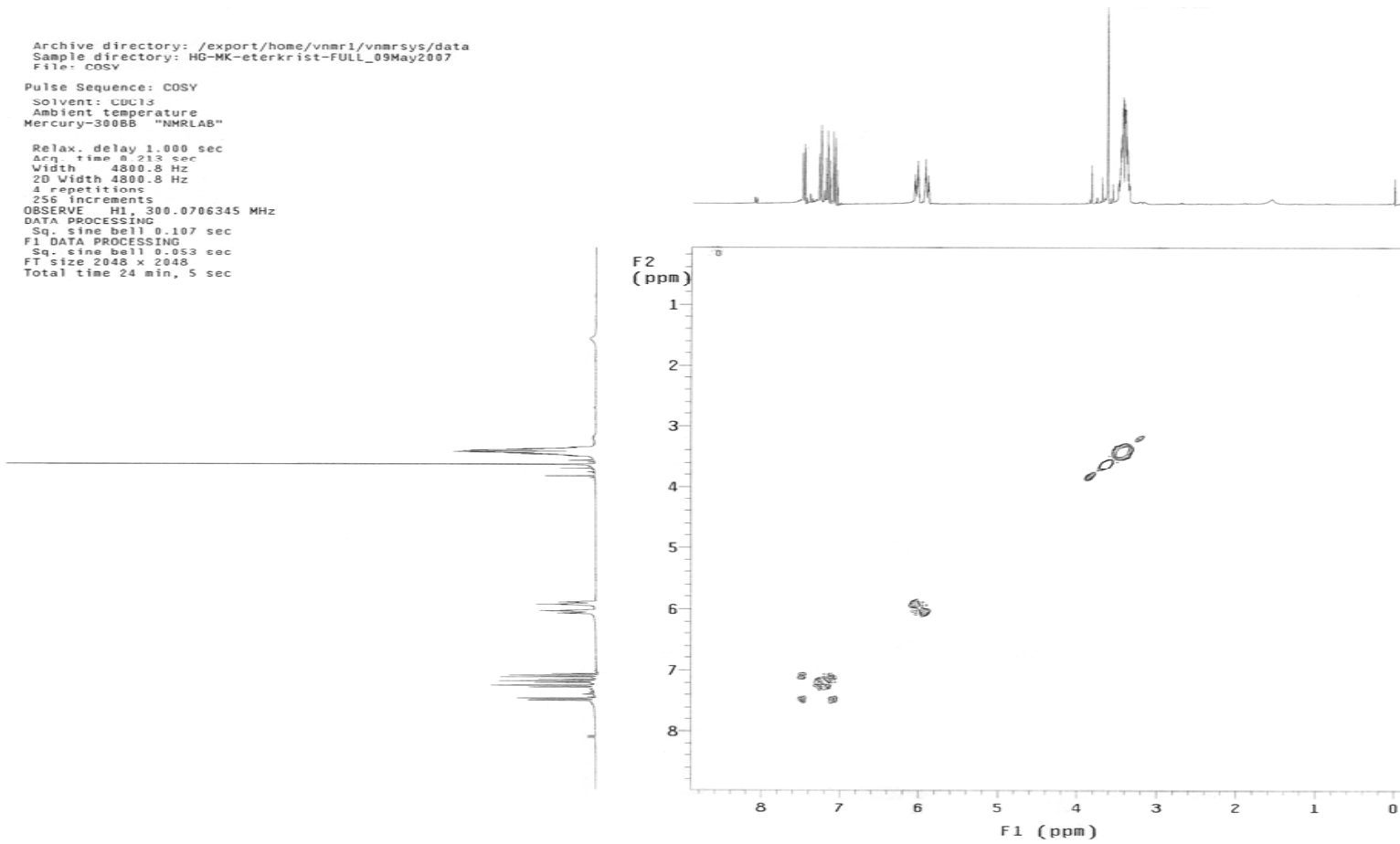


Ek Şekil 7. 4 nolu bileşiğin DEPT spektrumu (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data  
Sample directory: HG-MK-eterkrist-FULL\_09May2007  
File: COSY

Pulse Sequence: COSY  
Solvent: CDCl3  
Ambient temperature  
Mercury-300BB "NMRLAB"

Relax. delay 1.000 sec  
Acq. time 0.213 sec  
Width 4800.8 Hz  
2D Width 4800.8 Hz  
4 repetitions  
256 increments  
OBSERVE H1, 300.0706345 MHz  
DATA PROCESSING  
Sq. sine bell 0.107 sec  
F1 DATA PROCESSING  
Sq. sine bell 0.053 sec  
FT size 2048 x 2048  
Total time 24 min, 5 sec



Ek Şekil 8. 4 nolu bileşiğin COSY spektrumu (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)

## ÖZGEÇMİŞ

Hayriye Genç, 1984 yılında İstanbul’ da doğdu. İlköğrenimini Kocaeli Gebze ve orta öğrenimini Adapazarı’nda tamamladı. 2001 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü kazandı ve 2005 yılında bu bölümden mezun oldu. Aynı yıl Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisansa başladı. Bekar ve yabancı dili İngilizcedir.