

Ankara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Yayın No: 45

FARMASÖTİK KİMYA DERS NOTLARI

ALKALOİDLER VE ANALOG SENTETİK TÜREVLERİ

(Organik Kısım - 1)

Prof. Dr. Michel BERTUCAT

(A. Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Profesörü)

Çeviren

Dr. Pharm. Rahmiye ERTAN

(A. Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Asistanı)

ANKARA
1975

Mualla YONEN

615.13 BE2

FARMASÖTİK KİMYA
DERS NOTLARI

ALKALOİDLER

ve

ANALOG SENTETİK TÜREVLERİ

(Organik kısım-1)

Prof.Dr. Michel BERTUCAT

(A.Ü.Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya profesörü)

Çeviren

Dr. Pharm. Rahmiye ERTAN

(A.Ü.Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Asistanı)

ANKARA

1975

Ö N S Ö Z

Farmasötik kimya dersleri bir çok seri ilaçları içerir. "Alkaloidler ve bunlara benzer sentetik türevler" bu seriden herhangi bir tanesini örnekler.

Bu kitaptaki notlar verilen derslere tekabül etmektedir. Bu nedenle kitapta bir başka amaç aranmaması ve tüm Farmasötik Kimya olarak gönlülmemesi gerekir. Bu notlarda reseptörlerle yapı ilişkileri ele alınmamıştır. Çünkü bu kavramlar başka yerlerde görülmektedir.

Gerek tercümesi sırasında gerekse bu ders notlarının takdim edilir hale getirilişi sırasında ki çalışmaları nedeniyle asistanım Dr. Pharm. Rahmiye ERTAN'a çok teşekkür ederim.

Bu notların, öğrencilerin Farmasötik Kimya'yı daha iyi anlamaları için yardımcı olacağını umarım.

Yazar

İÇİNDEKİLER

I.BÖLÜM. Genel Bilgiler

Genel Tanım	1
Özellikleri	1
Genel Elde Edilişleri.	3
Yapı Analizleri	5

II.BÖLÜM. Piridin Halkası Taşıyan Alkaloidler

Nikotin	8
Anabasine	9
Conine	10
Pelletierin	10
Lobelin	12

III.BÖLÜM. Tropan Halkası Taşıyan Alkaloidler

Atropin Grubu veya Mydriatik Solanaceae Alkaloidleri	16
Sentetik Mydriatikler	29
Sentetik Spazmolitikler	30
Nörotrop Spazmolitikler	34
Antiparkinsonien Spazmolitikler	42
Muskulotrop Spazmolitikler	45
Coca Grubu Alkaloidleri	58
Sentetik Lokal Anestezikler	68
Kokain İzomerleri	69
Piperidinik Halka taşıyan türevler	70
Aminoalkol Benzoat Esterleri	71
Paraaminobenzoik Asit Esterleri	74
Paraalkoksibenzoik Asit Esterleri	83

Amidler	86
Diğer Türevler	90

IV.BÖLÜM. Kinolein Halkası Taşıyan Alkaloidler

Kinin ve Türevleri	94
Kinin İzomerleri	103
4 Sentetik Antipaludikler	113
8-Aminokinolein Türevleri	118
4-Aminokinolein Türevleri	120
9-Aminoakridin Türevleri	123
Biguanidik Türevler	124
Pirimidin Türevleri	126

V.BÖLÜM. İzokinolein Halkası Taşıyan Alkaloidler

Kürar Alkaloidleri	129
Tabii Türevler	133
Sentetik Türevler	136
Opium Alkaloidleri	147
İzokinolein ve Fenantren Halkası İhtiva Eden Alkaloidler	149
Morfin ve Türevleri	150
İzokineleik Yapıya Sahip Alkaloidler	200
Papaverin ve Diğer Türevler	200
Hidrastis Alkaloidleri	209
İpeka Alkalodleri	211
Boldo Alkaloidleri	217
Galantum Alkaloidleri	219

VI.BÖLÜM. İndol Halkası Taşıyan Alkaloidler

İndol Halkasından Türeyen Alkaloidler	221
Kalabar Baklası Alkaloidleri	223

Yohimbé Alkaloidleri	231
Rauwolfia Alkaloidleri	233
Reserpin Grubu	233
Raubazin Grubu	242
Ajmalin Grubu	245
Çavdar Mahmuzu Alkaloidleri	247
Tabii Alkaloidler	254
Hemisentetik Türevler	256
Striknos Alkaloidleri	260
Vinka Alkaloidleri	264

VII.BÖLÜM.

İmidazol Halkası Taşıyan Alkaloidler

Jaborandi Alkaloidleri	268
----------------------------------	-----

Tropolonik Alkaloidler

Kolşisin Grubu Alkaloidleri	273
---------------------------------------	-----

Piridokolin Halkasından Türeyen Alkaloidler

Sparteın Grubu Alkaloidleri	278
---------------------------------------	-----

Steroid Yapısına Sahip Alkaloidler

Holarrhena Alkaloidleri	282
-----------------------------------	-----

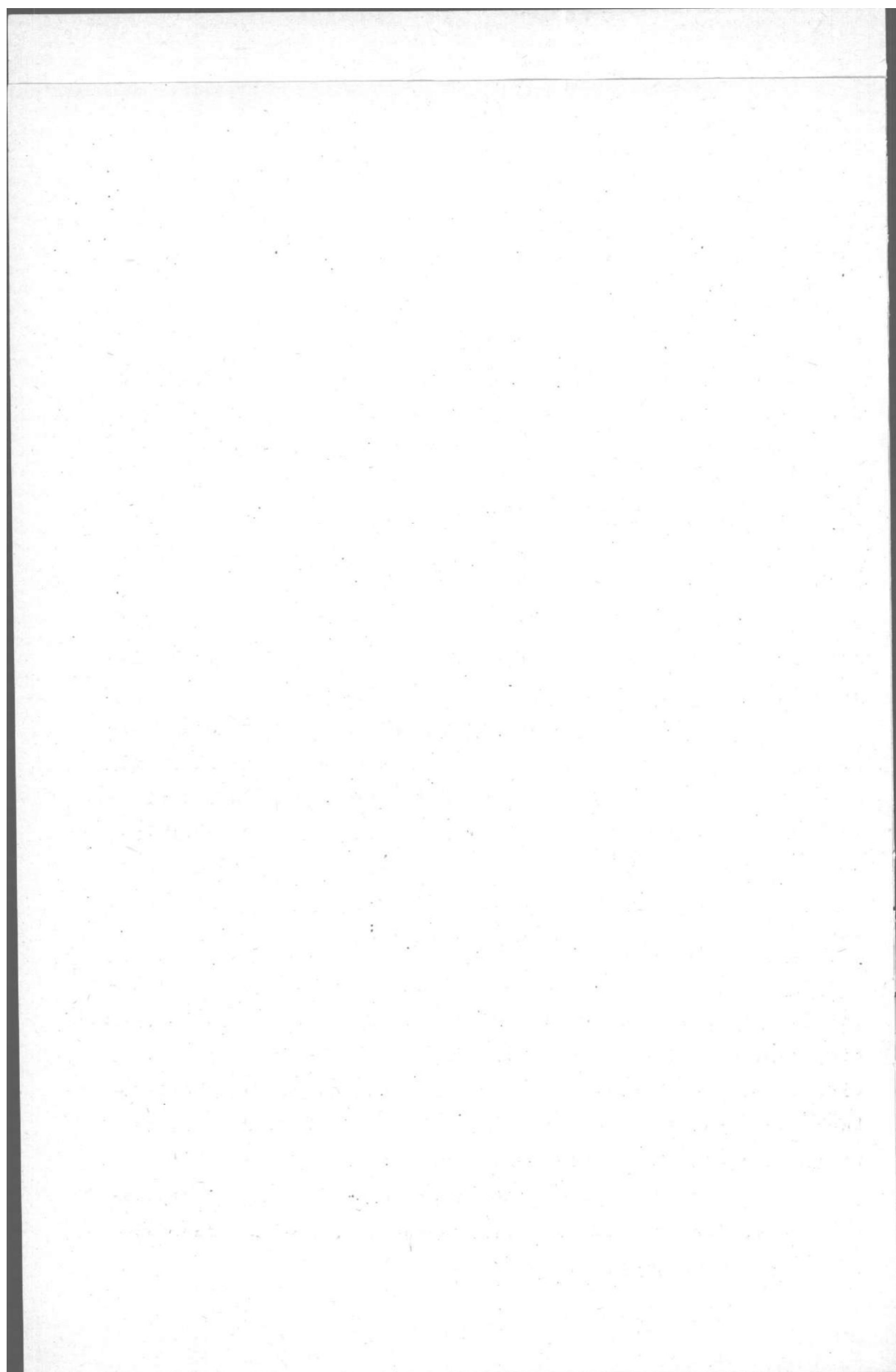
Diğer Alkaloidler

Akonitum Alkaloidleri	285
---------------------------------	-----

Nuphar Alkaloidleri	287
-------------------------------	-----

EKLERİ.	288
-----------------	-----

İNDEKS	
------------------	--



ALKALOİDLER

Genel tanım: Alkaloidler, genellikle bitkisel kaynaklı ve ortak kimyasal özellikler gösteren, bünyelerinde taşıdıkları azot atomunun sayısına bağlı olarak az veya çok bazik karakter taşıyan ve çok az dozlarda dahi önemli derecede farmakodinamik aktiviteye sahip olan organik bileşiklerdir.

Özellikleri: Bütün alkaloidler için ortak olan özellikleri 2 grupta toplamak mümkündür:

1-Fizik Özellikler : Dış görünüş: Bünyelerinde "O₂" atomu ihtiva eden alkaloidlerin kristalize bir toz halinde olmalarına karşılık "O₂" atomu ihtiva etmeyen alkaloidler su buharı ile sürüklenen ve uçucu özellik gösteren bir sıvı halinde bulunurlar.

Ergime noktası: Bütün kristalize alkaloidler karakteristik bir ergime noktasına sahiptirler. Alkaloidlerin En. tayinleri doğrudan doğruya saf kristalleri üzerinden yapılabildiği gibi bunların pikrat tuzları hazırlanarak bu tuzlarının En. ları da tayin edilebilir. Bu arada kaydetmek gerekir ki saf kristallerin En.larına nisbetle pikrat tuzlarından alınan En.ları daha hassastır.

Polarize ışığı çevirme derecesi: Alkaloidlerin polarize ışığı çevirme dereceleri de karakteristiktir, yani her alkaloid belirli bir çevirme derecesine sahiptir. Ancak, bu çevirme dereceleri kullanılan solvana bağlı olarak değişebilir. Örneğin; bir alkaloid metanolde sola çevirirken dietilformamidde sağa çevirebilir.

UV. absorpsiyonu: Alkaloidler yapılarına bağlı olarak UV.de değişik ve kendilerine has absorpsiyon bantları verebilirler.

Çözünürlük: Baz haldeki alkaloidler organik solvanlarda rahatlıkla çözünmelerine mukabil suda çözünmezler.

Tuz haldeki alkaloidler ise bunun tam tersine, suda kolaylıkla çözündükleri halde organik solvanlarda çözünmezler. Ancak çözünürlük hakkında verilen bu kural çok genel olup, baz halde olmasına rağmen su da da çözünebilen alkaloidler olduğu gibi, aksine tuz halinde olup organik solvanlarda çözünebilen alkaloidler de mevcuttur. Örnekleri bahislerinde verilecektir.

2- Kimyasal Özellikler: Alkaloidlerin büyük bir kısmı bir çok reaktiflerle çökelek veya renk reaksiyonları verirler. Bunlara alkaloidlerin ortak reaksiyonları denir.

a- Çökelek Reaksiyonları: Bu gruptaki reaksiyonların büyük bir bölümü "Iyod" ihtiva eden reaktifler yardımıyla gerçekleştirilir:

Bouchardat Reaktifi ($I+KI$): Asit ortamda kahverengi bir çökelek verir.

Mayer Reaktifi $K_2(HgI_4)$: Nötr ortamda sarımsı-beyaz çökelek verir.

Draggendorff R. $K(BiI_4)$: Asit ortamda kırmızı çökelek verir.

Caille ve Viel R. $K(SbI_4)$: Altın sarısı bir çökelek verir.

Bu iyodlu reaktiflerin dışında bir takım asitlerle de alkaloidler çökelme reaksiyonları verebilirler. Bunlardan:

Silikotungstik Asit ... Bertrand Reaktifi,

Fosfotungstik Asit ... Scheibler Reaktifi,

Fosfomolibdik Asit ... Sonnenschein Reaktifi adı ile

bilinmektedir. Ayrıca;

Pikrik asit, altın klorür, platin klorür, tanen ve merkür klorür ile de alkaloidler çökelme reaksiyonları verebilirler.

b- Renk Reaksiyonları: Aşağıda verilen reaktiflerle her bir alkaloid'e göre değişen renk reaksiyonları görülür.

Sülfomolibdik Reaktif ... Froehde Reaktifi

Sülfovanadik Reaktif ... Mandelin Reaktifi

Sülfoformollü Reaktif ... Marquis Reaktifi

Sülfo-p-dimetilamino benzaldehit Reaktifi ... Wasicky Reaktifi

Sülfotitanik Reaktif

Sülfoselenik Reaktif ... Lafon Reaktifi

Genel Elde edilimleri: Tanımlarken alkaloidlerin bitkisel kaynaklı olduklarından bahsedildi. O halde bulundukları bu tabii kaynaklardan ekstraksiyonla tüketilip alınmaları gerekecektir.

Genellikle bütün alkaloidler bulundukları bitkiden, aynı prensibe göre ekstre edilerek tüketilirler. Ancak değişen şey, kimyasal yapı yönünden alkaloidlerin tabiatına ve dayanıklılığına bağlı olarak ekstraksiyon için ortama ilâve edilen maddeler açısından olabilecektir. Örneğin, çok kuvvetli bir saponifikasyon, çok yüksek bir ısı tatbiki ile bir alkaloidin bünyesindeki ester fonksiyonu hidroliz olabilir veya bir rasemizasyon meydana gelebilir. Bu nedenle ekstraksiyon işlemlerinin ilgili alkaloidin yapısına en uygun ortamlarda yapılması gerekmektedir.

- Genel ekstraksiyon şeması -

1- Baz haldeki alkaloidlerin ekstraksiyonu: