CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ / FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AMİNO ŞEKER TÜREVLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SILA SEÇEN

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Nilgün YENİL

Anabilim Dalı : Kimya
Programı : Organik Kimya

MANİSA
2005

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ / FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AMİNO ŞEKER TÜREVLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SILA SEÇEN

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 19 Ağustos 2005
Tezin Savunulduğu Tarih : 08 Eylül 2005

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Nilgün YENİL
Diğer Jüri Üyeleri : Prof.Dr. Hüseyin ANIL (EÜ)
Doç.Dr. İnci DURUCASU (CBÜ)

MANİSA
2005

I

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Şema Listesi	**IV**
Şekil Listesi	**VI**
Teşekkür	**VII**
Özet	**VIII**
Abstract	**IX**
Kısaltmalar	**X**
1. GİRİŞ	1
1.1. AMİNOŞEKERLERİN SENTEZİ	2
1.1.1. Yerdeğiştirme reaksiyonları ile sentezleri	2
1.1.2. Dialdehitlerin fenilhidrazin varlığında halkalanmaları ile sentezleri	3
1.1.3. Dialdehitlerin nitrometan varlığında halkalanmaları ile sentezi	3
1.1.4. Uloz oksimlerin indirgenmesi ile sentezleri	4
1.1.5. Amadori tipi düzenlenmeler ile sentezleri	5
1.1.6. İndirgeyici yöntemler kullanılarak sentezleri	6
1.1.7. Arilaminler ve hidrojen siyanür ile aldozların reaksiyonlarından sentezleri	7
1.1.8. 2-Amino-2-deoksialdozların zincir uzaması yoluyla sentezleri	8
1.1.9. Susuz şekerlerden sentezleri	8
1.1.10. Glikozilaminlerden Sentezi	11
1.2. AMİNOŞEKERLERİN REAKSİYONLARI	11
1.2.1. Asetilasyon	11
1.2.2. Metilasyon	12
1.2.3. Nitröz asit deaminasyonları	13
1.2.4. Asitler ve bazlarla reaksiyonları	13
1.2.5. Doymamış şekerlerin reaksiyonunu	14
1.2.6. Epimerizasyon	14
1.2.7. Enzimatik	15

1.2.8. Diamino şekerlerin sentezi 15

Sayfa

2. MATERYAL VE YÖNTEM 16

2.1. MATERYAL 16

2.1.1. Kullanılan aletler 16
2.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler 16
2.1.3. Yöntem 16

2.2. DENEYLER 17

2.2.1. 1,2:3,4-Di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktopiranoz 17
2.2.2. 1,2:3,4-Di-*O*-izopropiliden-6-*O*-(4-metilsülfonil)-α-**D**-galaktopiranoz 17
2.2.3. 6-Azido-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktopiranoz 18
2.2.4. 6-Amino-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktopiranoz 19
2.2.5. Genel Asetilleme Yöntemi 19
2.2.6. 6-Asetamino-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktopiranoz 19
2.2.7. Piridinyum klorokromatın hazırlanması (PCC) 20
2.2.8. 1,2:3,4-Di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktodialdo-1,5-piranoz 20
2.2.9. 1,2:3,4-Di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktodialdo-1,5-piranoz-6-oksim 20
2.2.10. 6-Amino-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktopiranoz'un oksimden sentezi 21
2.2.11. $NaBH_3CN$ ile oksim'in indirgenmesi reaksiyonu 22
2.2.12. 2-(Perfloro-desil)-etanoik asit sentezi 22
2.2.13. 6-N-Benzoil-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktopiranoz 22
2.2.14. 6-Deoksi-6-N-[2-(perflorodesil)-etanoil]-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktopiranoz sentezi 23
2.2.15. Susuz kloral'in hazırlanması 23
2.2.16. 1,2-*O*-(*S*)-Trikloroetiliden-α-**D –**arabinoz 24
2.2.17. 5-*O*-Tosil-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden-α–**D**-arabinofuranoz 24
2.2.18. 5-Azido-5-deoksi-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden-α-**D**-arabinofuranoz 25
2.2.19. 5-Amino-5-deoksi-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden-α-**D**-arabinofuranoz 25
2.2.20. 5,6-*O*-Ditosil-1,2-O-izopropiliden-α-**D**-glukofuranoz 26
2.2.21. 5,6-Diazido-5,6-dideoksi-1,2-*O*-izopropiliden-α-**D**-glukofuranoz 26

Sayfa

2.2.22. 6-*O*-Tosil-1,2-*O*-trikloroetiliden-α-**D**-glukofuranoz ve 6-*O*-Tosil-1,2-*O*-trikloroetiliden-β-**D**-glukofuranoz 27

2.2.23. 6-Azido-6-deoksi-1,2-*O*-trikloroetiliden-α-**D**-glukofuranoz ve 6-azido-6-deoksi-1,2-*O*-trikloroetiliden-β-**D**-glukofuranoz 27

3. SONUÇ VE TARTIŞMA 28

4. KAYNAKLAR 43

5. ÖZGEÇMİŞ 45

ŞEMA LİSTESİ

Sayfa

Şema 1.1: Metil-6-amino-6-deoksi-α-**D**-glukopiranozit'in sentezi 2

Şema 1.2: Dialdehit'in fenilhidrazin ile tepkimesi 3

Şema 1.3: 3-Amino-3-deoksi-hekzapiranozitlerin sentezi 4

Şema 1.4: Oksim türevlerinden amino şeker sentezi 5

Şema 1.5: Amadori düzenlenmesi yolu ile 2-deoksi-2-benzilamin-**D**-glukoz ve ilgili **D**-mannoz türevlerinin sentezi 5

Şema 1.6: Azit türevlerinden amino şeker sentezi 6

Şema 1.7: Bir fenilosazon'un katalitik indirgenmesiyle amino fonksiyonunun oluşumu 6

Şema 1.8: 3-keto-α-metil-**D**-glukopiranozun hidroksil amin ile reaksiyonu 7

Şema 1.9: Aldozların indirgenmesiyle 2-amino-2-deoksialdozlar'ın sentezi 7

Şema 1.10: 3-Asetamido-3-deoksi-**D**-mannozun sentez reaksiyonu 8

Şema 1.11: **D**-galaktozamin'in sentez reaksiyonu 9

Şema 1.12: 2,3-Anhidro-**D**-şekerlerden **D**-glukozamin'in sentezi 10

Şema 1.13: 3,4:1,6-dianhidro-**D**-talozdan 3-amino-**D**-idoz ve 4-amino **D**-mannoz'un Oluşumu 10

Şema 1.14: Asetilasyon reaksiyonu 11

Şema 1.15: Asetillenmiş amino şekerlerin deasetillenmesi reaksiyonu 12

Şema 1.16: Amino şekerlerin metilasyonu 13

Şema 1.17: *N*-asetil amino şekerlerin C-2 epimerizasyonu 14

Şema 1.18: Şema 1.17'nin reaksiyon mekanizması 14

Şema 1.19: Kimyasal veya enzimatik yollarla **D**-glukoz-amin 6-fosfat'ın sentezi 15

Şema 3.1: 1,2,:3,4-Di-*O*-izopropiliden-6-*O*-(4-methilsülfonil)-α-**D**-galaktopiranoz**(3)**'un IR spektrumu 33

Şema 3.2: 6-Azido-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktopiranoz**(4)**'un IR Spektrumu 33

Şema 3.3: 6-Amino-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktopiranoz'un**(5)** NMR Spektrumu 34

Şema 3.4: 6-Asetamino-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktopiranoz**(6)**'un NMR spektrumu 35

Şema 3.5: 1,2:3,4-Di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktodialdo-1,5-piranoz-6-oksim**(8)**'in NMR Spektrumu 36

Sayfa

Şema 3.6: 6-*N*-Benzoil-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktopiranoz**(9)**'un NMR spektrumu 37

Şema 3.7: 5-*O*-Tosil-1,2-O-(*S*)-trikloroetiliden-α–**D**-arabinofuranoz**(12)**'un NMR Spektrumu 38

Şema 3.8: 5-Azido-5-deoksi-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden-α-**D**-arabinofuranoz**(13)**'un NMR spektrumu 39

Şema 3.9: 5-Azido-5-deoksi-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden-α-**D**-arabinofuranoz**(13)**'un IR spektrumu 40

Şema 3.10: 5,6-Diazido-5,6-dideoksi-1,2-*O*-izopropiliden-α-**D**-glukofuranoz**(16)**'un NMR spektrumu 41

Şema 3.11: 5,6-Diazido-5,6-dideoksi-1,2-*O*-izopropiliden-α-**D**-glukofuranoz**(16)**'un IR Spektrumu 42

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1: Glukozamin'in kimyasal formülü 1
Şekil 2: Galaktozamin'in kimyasal formülü 1
Şekil 3: Streptomisin'in kimyasal yapısı 2
Şekil 4: 2-Amino-2-deoksi-α-***C***-glikozit türevi 11
Şekil 5: 2,5-Dianhidro-3,4-diamino-pentozdietilasetal türevi 15

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sırasında maddi ve manevi olarak sürekli desteğini gördüğüm hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Nilgün YENİL'e teşekkür ederim.

Ayrıca, çalışmalarım esnasında yardımlarını benden esirgemediği için sayın Prof. Dr. Levent YÜCEER'e ; Bilgilerini tüm tez çalışmam boyunca benimle paylaştığı için Arş.Gör.Kadir AY'a. Bütün bu çalışmalarım sırasında her an yanımda olan ve desteklerini benden hiç esirgemeyen canım annem ve babama

Teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmada, **D**-gulukoz, **D**-galaktoz, **D**-arabinoz ve 1,2-*O*-izopropiliden-α-**D**-gulukofuranoz başlangıç şekerleri olarak kullanıldı. Deneysel çalışmalar bu basit şekerlerin amino türevlerinin sentezleri üzerinde oluşturuldu. 1,2-*O*-izopropiliden-α-**D**-gulukofuranoz, β-kloraloz (1,2-*O*-(S)-trikloroetiliden-α-**D**-gulukofuranoz) ve α-kloraloz (1,2-*O*-(R)-trikloroetiliden-α-**D**-gulukofuranoz) ticari olarak temin edildi. Arabinoz ve kloralin tepkimesi sonucu arabinokloraloz bileşiği hazırlandı. 1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktopiranoz'un tosil türevi elde edildi ve daha sonra bu türev nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesi ile azit formuna dönüştürüldü. Sentezlenen azit bileşiği ilgili amino şeker türevini elde etmek için çeşitli indirgen maddeler ile tepkimeye sokuldu. Benzer şekilde, arabinokloraloz ve 1,2-*O*-izopropiliden-α-**D**-gulukofuranoz'un amino şeker türevleri aynı kimyasal yöntemlerin kullanılmasıyla elde edildi. Ayrıca, β-kloraloz ve α-kloraloz'un tosilleme tepkimeleri de çalışıldı. Deneysel çalışmalarımız ilgili amino şeker iskeletlerini hazırlayabilmek için, bu tosil türevlerinin azit formlarına dönüştürülmesi üzerinde devam etmektedir.

.

ABSTRACT

In this study, **D**-glucose, **D**-galactose, **D**-arabinose and 1,2-*O*-isopropylidene-α-**D**-glucofuranose were used as a starting sugars. The experimental works were constituted on the synthesis of amino derivatives of these simple sugars. 1,2-*O*-isopropylidene-α-**D**-glucofuranose, β-chloralose (1,2-*O*-(S)-trichloroethylidene-α-**D**-glucofuranose) and α-chloralose (1,2-*O*-(R)-trichloroethylidene-α-**D**-glucofuranose) were obtained commercially available. The compound of arabinochloralose were prepared from the reaction of arabinose with chloral. Tosil derivative of 1,2:3,4-di-*O*-isopropylidene-α-**D**-galactopyranose was obtained and than it was converted to the azide form by following the nücleophilic substitution reaction. Obtained azide formation was reacted with various reducing agents in order to get the related amino sugar derivative. As similarly, amino sugar derivatives of arabinochloralose and 1,2-*O*-isopropylidene-α-**D**-glucofuranose were obtained by using with the same chemical methods. In addition, tosilation reactions of β-chloralose and α-chloralose were also studied. The experimental studies is still going on to convert the azide formation of these tosil derivatives for being able to prepare the related amino sugar scaffolds.

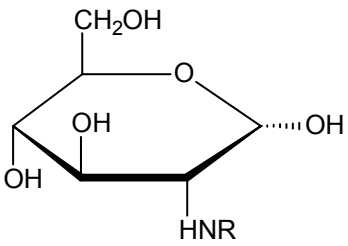
KISALTMALAR

Ac	Asetil
DMF	N,N-Dimetil formamit
Et_2O	Diethileter
HCl	Hidroklorik Asit
H_2SO_4	Sülfürik Asit
$LiAlH_4$	Lityum Alüminyum Hidrür
Me	Metil
MeOH	Metanol
NaN_3	Sodyum Azit
PCC	Piridinyum Klorokromat
Ph	Fenil
Pyr	Piridin
PPh_3	Trifenil fosfin
THF	Tetrahidrofuran
Tl	Toluen
Ts	Para-toluensülfonil, “tosil”
T.L.C (yada t.l.c)	İnce Tabaka Kromatografisi
^{1}H-N.M.R	Proton Nükleer Manyetik Rezonans

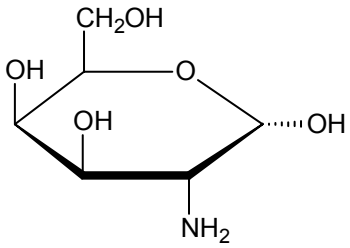
1. GİRİŞ

Amino şekerler, anomerik karbon dışında herhangi bir pozisyondaki hidroksil grubunun bir amino grubuyla yer değiştirmesi sonucu oluşan aldozlar veya ketozlardır. Bu maddeler, "aminodeoksi" sıralama terimi kullanılarak, türedikleri şekerle adlandırılırlar.

Glukozamin (2-amino-2-deoksi-**D**-glukoz, R=H (şekil 1)) ve galaktozamin (2-amino-2-deoksi-**D**-galaktoz (şekil 2)), yaklaşık 100 yıldır amino şeker yapısında olan karbohidrat türevleri olarak bilinirler. Özellikle glukozaminin istakoz kabuklarının bir bileşeni olduğu ve galaktozamininde kıkırdağın bir bileşeni olduğu 1900'lerden önce belirlenmiştir.[1]



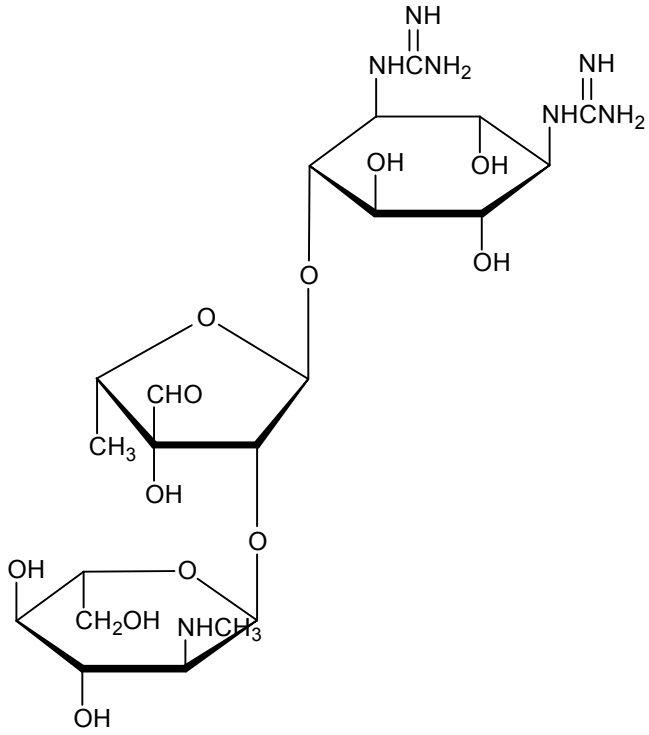
Şekil 1: Glukozamin'in kimyasal formülü



Şekil 2: Galaktozamin'in kimyasal formülü

Şeker iskeletinin; üç, dört, beş ve altı pozisyonlarında amin gruplarının bağlı olduğu doğal amino şekerlere de rastlanmaktadır. Bununla birlikte, antibiyotik alanında kapsamlı çalışmalar gerçekleştirildikten sonra, N-metil-**L**-glukoz-amin'in, streptomisin antibiyotiğinin (şekil 3) bir bileşeni olduğunun tanımlanmasıyla, amino şeker kimyası alanındaki yoğun çalışmalara başlanmıştır. Son yıllarda, belki de karbohidrat araştırıcıları için en aktif araştırma alanlarından birisi olması pek çok yeni antibiyotik maddenin alışılmadık amino şeker yapılarını bünyesinde taşıyor olmasındandır. Ayrıca, bu bileşenlerin çeşitli türevleri bakteri hücre duvarlarında bulunmaktadır.[2]

Amino şekerlerin kimyasal sentezi, bir dizi yolla gerçekleştirilmektedir. Bu yollardan bazıları, 2-amino şekerlerin sentezi için oldukça spesifiktir, bazıları ise zincirdeki diğer pozisyonların tepkimelerinde işe yarar. Bu tür moleküller oldukça özel stereokimyasal ve stabilite sorunlarına sahiptir.[2]

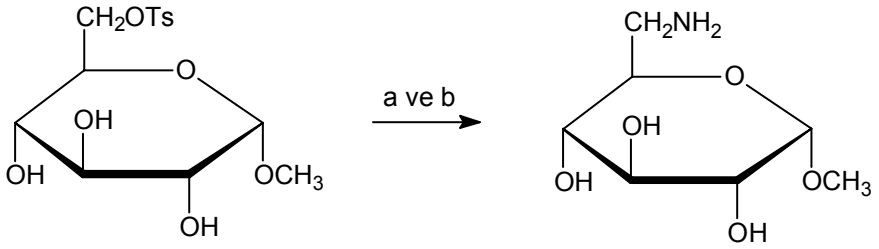


Şekil 3: Streptomisin'in kimyasal yapısı

1.1. AMİNO ŞEKERLERİN SENTEZİ

1.1.1. Yerdeğiştirme Reaksiyonları ile Sentezi

Bu sentez yöntemi, sülfonil esterleri gibi, iyi ayrılan gruplara sahip şeker türevlerinin; azit iyonları, hidrazin veya amonyak gibi nükleofilik azot atomlarını içeren bazı reaktiflerle yerdeğiştirmesi sonucu ortaya çıkan amino gruplu karbon atomlarının hazırlanmasıdır. Böylece, gerektiğinde, serbest amino grupları olan bileşikler elde edilir.



a.NH_3, CH_3OH, 120 ^oC, Yüksek basınç (65%)

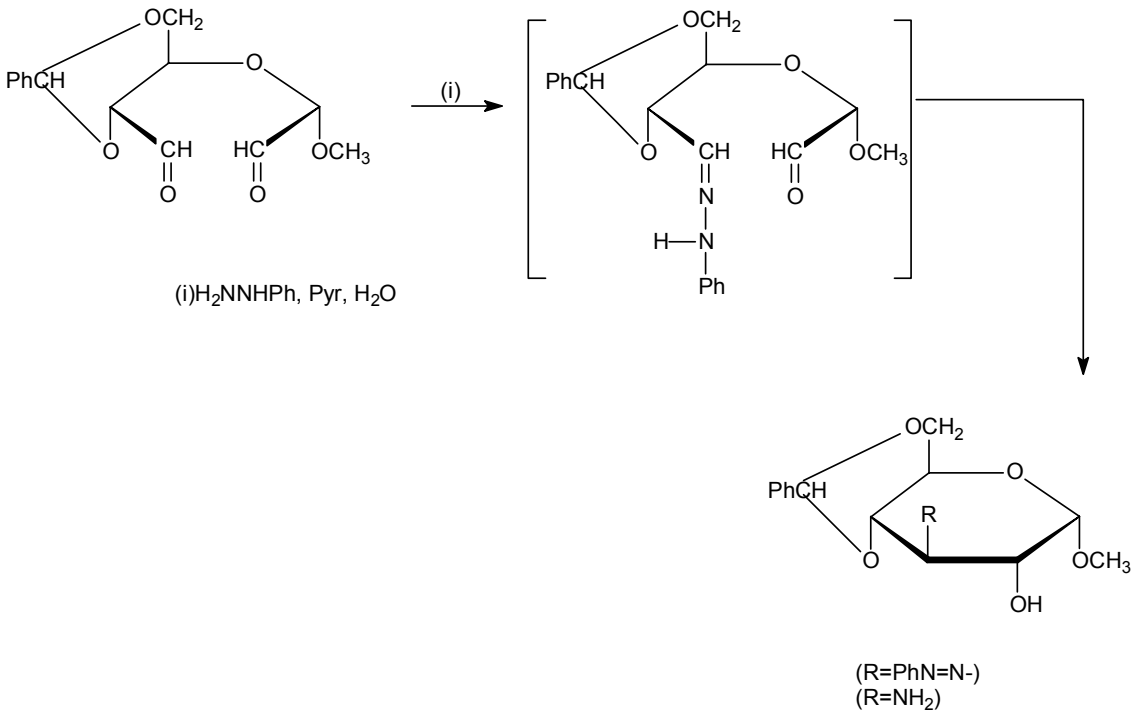
b. (i) NaN_3, $(CH_3)_2CO$, H_2O, (ii) $LiAlH_4$ (45 %, verim)

Şema 1.1: Metil-6-amino-6-deoksi-α-**D**-glukopiranozit'in sentezi

Bu yöntemle, terminal amino bileşiklerinin oluşturulması nispeten kolaydır; metil 6-amino-6-deoksi-α-**D**-glukopiranozit'in sentezine ilişkin tepkime (şema 1.1) 'de gösterilmiştir. Çözücü olarak dimetilformamid kullanımı ile sekonder pozisyonlarda yerdeğiştirmeler sağlanabilir.[2]

1.1.2. Dialdehitlerin Fenilhidrazin varlığında Halkalanmaları İle Sentezleri

Metil 4,6-*O*-Benziliden-α-**D**-glukopiranoz'un periyodat oksidasyonuyla elde edilen dialdehitlerin, 2 mol N-metil-N-fenilhidrazin ile tepkimesi sonucu bis metil fenil hidrazon'un eldesi gerçekleştirilebilmektedir. Dialdehit, fenilhidrazin ile muamele edilirse, benzer koşullar altında, muhtemelen monofenilhidrazon (şema 1.2) yoluyla bir halka kapanması meydana gelmekte ve metil 4,6-*O*-benziliden-3-deoksi-3-fenilazo-α-**D**-glukopiranoz oluşmaktadır. Bu da katalitik olarak yüksek verimle hidrojenlenir ve C-3 deki stereokimyada bir değişiklik olmaksızın 3-amino-3-deoksi-α-**D**-glukopiranoz elde edilebilir.[2]



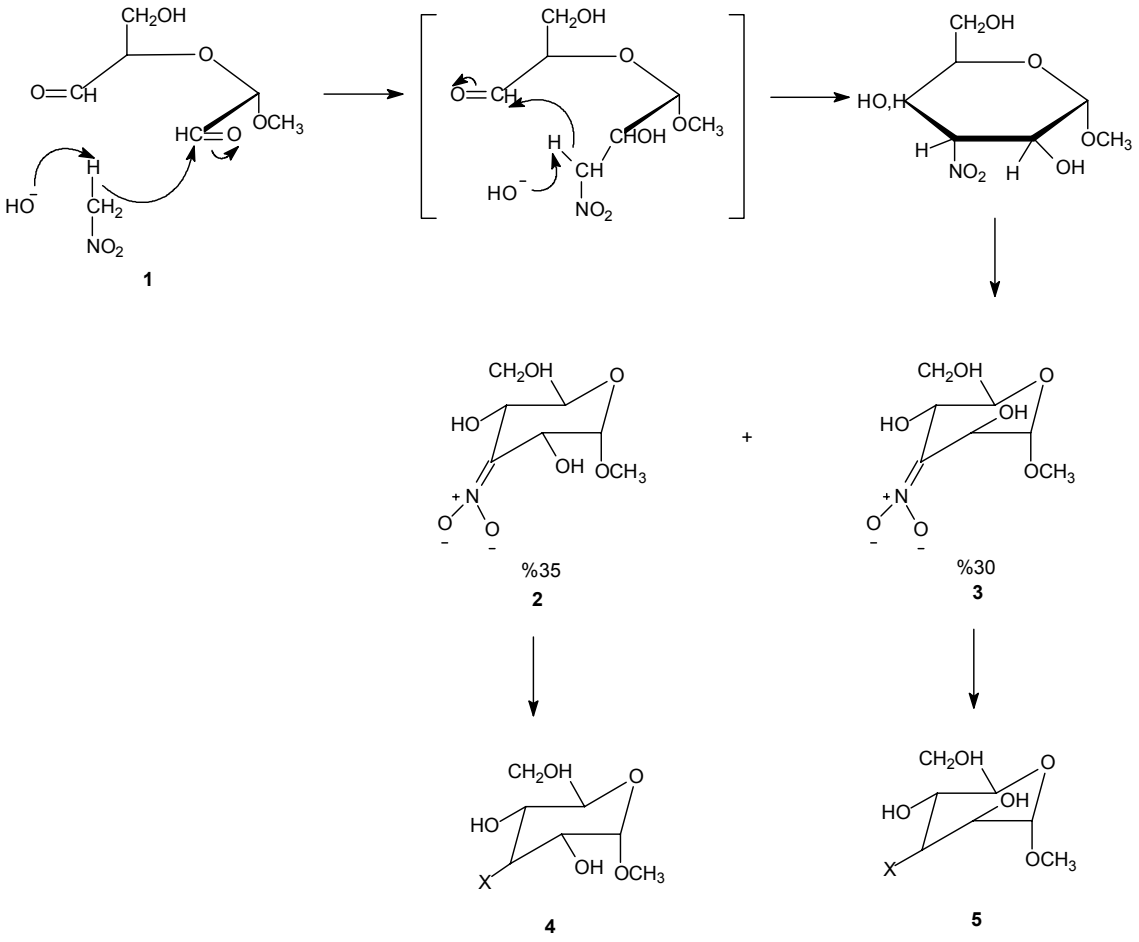
Şema 1.2: Dialdehit'in fenilhidrazin ile tepkimesi

1.1.3. Dialdehitlerin Nitrometan Varlığında Halkalanmaları ile Sentezleri

Polihidroksi şekerlerin periyodat oksidasyonuyla elde edilen dialdehitlerin, bazik çözeltide nitromethan ile verdiği tepkime sonucu öncelikle bir nitrozo tuzu oluşmakta ve bu

tuzun asit ile muamelesi deoksinitro bileşiklerini vermektedir. Daha sonra nitro gruplar amino fonksiyonlara indirgenebilir ve bu yöntem amino şekerlerin sentezi için geliştirilmiştir.[2]

Metil α-**D**-glukopiranozitin oksidasyonuyla üretilen dialdehitin **(1)**, sodyum metoksitte bulunan nitrometan ile muamelesi sonucu, C-2 ve C-4 de stereokimyası farklı olan 3-açi-nitro-3-deoksi-α-**D**-hekzapiranozitlerin sodyum tuzlarının karışımının elde edildiği literatürde belirtilmiştir. Oluşan ana ürünlerin **(2 ve 3)** katalitik indirgenmesiyle, 3-amino-3-deoksihekzapiranozitler **(4** ve **5,** X=NH_2**)** üretilmiştir (Şema 1.3).[2]

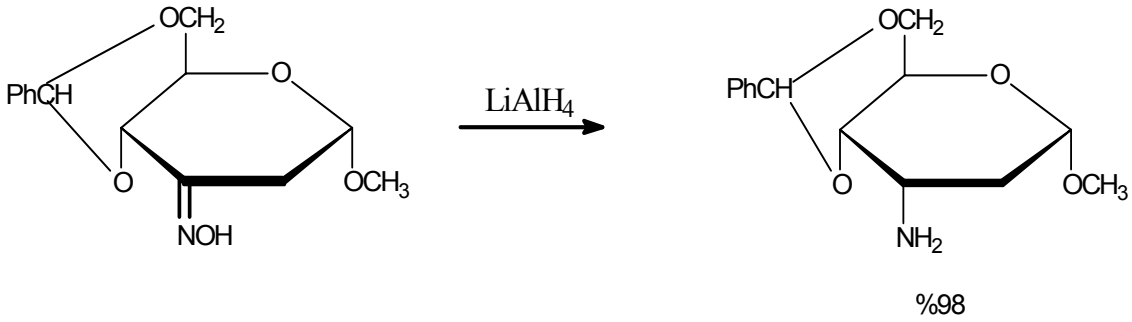


Şema 1.3: 3-Amino-3-deoksi-hekzapiranozitlerin sentezi

1.1.4. Uloz Oksimlerin İndirgenmesi ile Sentezleri

Aminlerin hazırlanması için oksimlerin indirgenmesi bilinen standart bir yöntemdir. Oksimlerin sentezi, hidrazonlar veya semikarbazonların, ya hidrojenasyon ya da asetik asit içerisindeki çinko-bakır çifti veya lityum alüminyum hidrür gibi reaktifler kullanılarak indirgenmesi

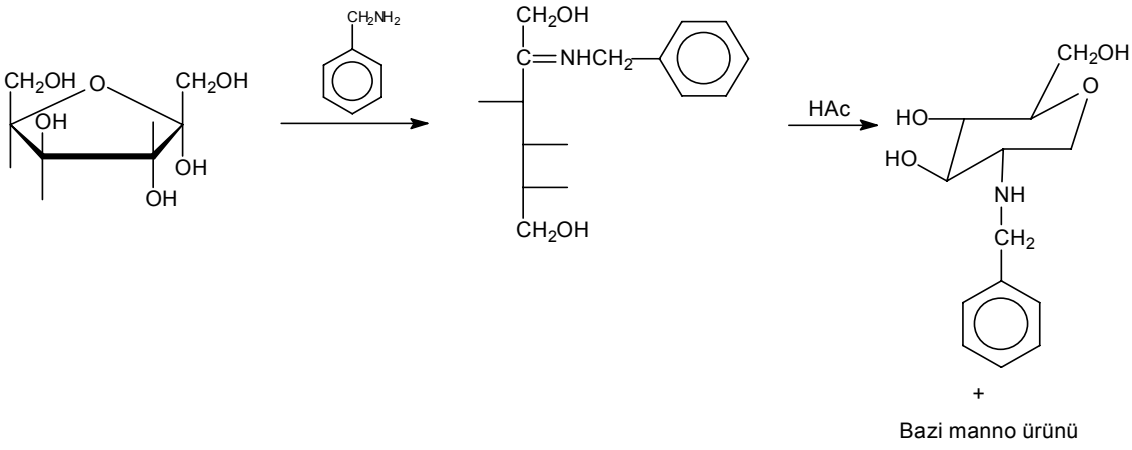
ile mümkündür. Yan ürünün (su) zararsız olması nedeniyle genellikle oksimler, hidrazon ve semikarbazona göre tercih edilir. Bu metot amino şeker türevlerinin hazırlanması için oldukça kullanışlıdır. İndirgemeler, (şema 1.4) deki örnekte de gösterildiği gibi, yüksek derecede stereoseçimli olabilmektedir.[(2)]



Şema 1.4: Oksim türevlerinden amino şeker sentezi

1.1.5. Amadori Tipi Düzenlenmeler ile Sentezleri

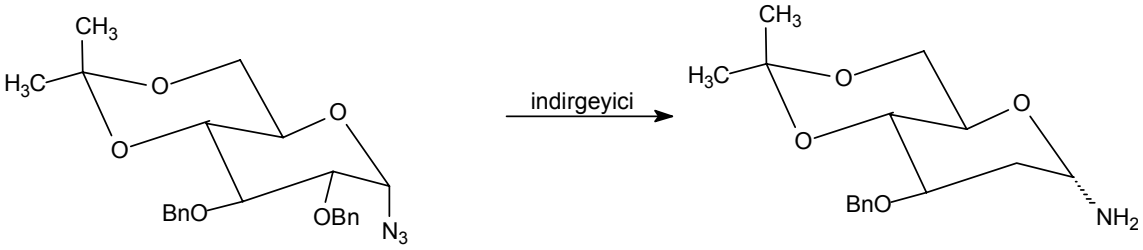
N-substitute 2-amino şekerlerin sentezlerinin bir keto şekerin Amadori tipi düzenlenmesiyle gerçekleştiği bilinmektedir. Fruktozun benzilamin ile tipik dönüşüm reaksiyonundan fruktozamin oluşmaktadır. Oluşan fruktozamin ara ürünü, 2-deoksi-2-benzilamin-**D**-glukoz ve ilgili **D**-mannoz türevlerinin bir karışımını vermek üzere asetik asit varlığında yeniden düzenlenir. Bu reaksiyon dizisinde, muhtemelen geniş benzil grubunun ekvatoriyal olma isteğine bağlı olarak, gluko izomer belirgin şekilde tercih edilir (şema 1.5).[3]



Şema 1.5: Amadori düzenlenmesi yolu ile 2-deoksi-2-benzilamin-**D**-glukoz ve ilgili **D**-mannoz türevlerinin sentezi.

1.1.6. İndirgeyici Yöntemler kullanılarak Sentezleri

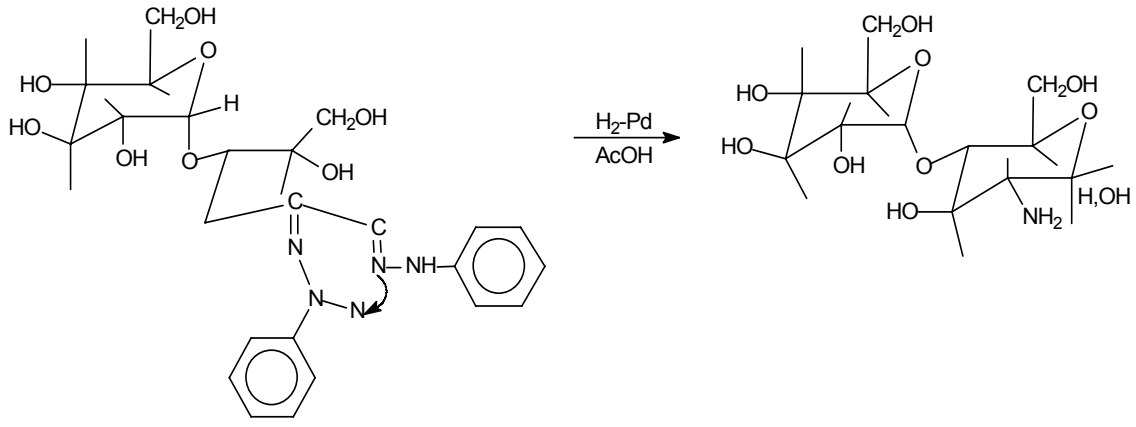
Alkil azitlerin amine indirgenmesi önemli sentez yöntemlerinden biridir. Bu indirgemede birçok alışılmış reaktif kullanılmaktadır. Bunlar $LiAlH_4$ [4], $NaBH_4$[5] ve katalitik hidrojenasyon[6] şeklinde olabilir (şema 1.6).



Şema 1.6: Azit türevlerinden amino şeker sentezi

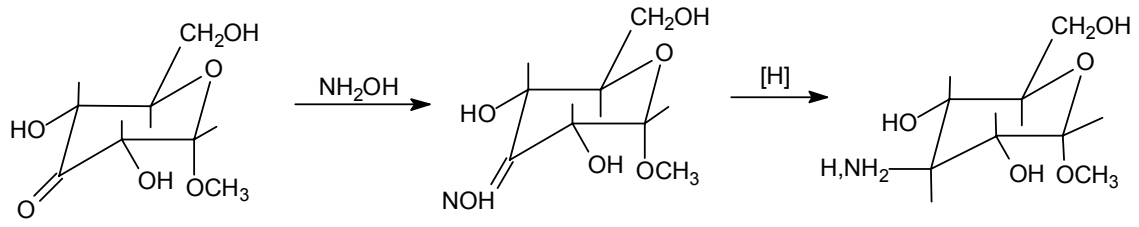
Glikozil azitlerin hidrojenasyonu, atmosfer basıncı altında ve oda sıcaklığında, PtO_2[7] veya Raney Ni'in[8] kullanılmasıyla glikozilaminlere dönüştürülmesini içerir. Glikozil azitlerin indirgenmesi esnasında β-amin oluşumu daha çok tercih edilmektedir.[9]

Sentez reaksiyonlarında; fenilhidrazonlar, fenilosazonlar veya oksimlerin indirgenmesi geniş ölçüde kullanılmaktadır. Literatürde maltozun, fenilhidrazin ile muamelesi sonucu, maltoz fenil osazon'un elde edildiği kaydedilmiştir. Maltoz fenil osazon'un asetik asit içinde, hidrojen ile katalitik olarak indirgenmesi ile C-2'de amino grubu olan maltozamin oluşmaktadır (şema 1.7).



Şema 1.7: Bir fenilosazon'un katalitik indirgenmesiyle amino fonksiyonunun oluşumu. Ürün 2-amino maltozdur.

Benzer şekilde karbohidrat halkada bir karbonil grup bulunması halinde, hidroksilamin ile muamele edilerek oksim türevi oluşturulur ve oluşan bu oksim türevi rahatlıkla indirgenebilir. Bu indirgeyici adım yeni bir asimetrik merkez oluşturur ve bir çift epimerik amino şeker sentezlenir (şema 1.8). Bazı durumlarda, molekül'ün stereokimyası, uygun indirgeyici reaktifler kullanılarak kontrol edilebilir.

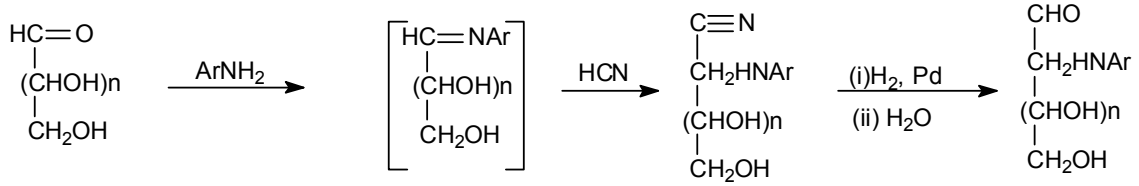


Şema 1.8: 3-keto-α-metil-**D**-glukopiranozun hidroksil amin ile reaksiyonu.

Sodyum borhidrür ile indirgemede ekvatoriyal ürün elde edilirken, platin-hidrojen indirgenmesinde aksiyal ürünün baskın olduğu literatürde bildirilmiştir.[2] 3-keto metil-α-**D**-glukopiranoz oksim'in sodyum borhidrür ile indirgenmesi baskın olarak **D**-gluko izomeri verirken, hidrojen ve platin ile indirgenmesi ise baskın olarak **D**-allo ürününü verir. Benzer şekilde, fenilhidrazonların, amino şekerlere indirgenmesi de literatürde rapor edilmiştir.[2]

1.1.7. Arilaminler ve Hidrojen Siyanür İle Aldozların Reaksiyonlarından Sentezleri

Bu yöntem, aldozların Kiliani sentezinin[10] bir modifikasyonudur. Serbest şekerler, izole edilmemiş aniller vermek üzere aromatik aminlerle kondanse olurlar. Sonra susuz hidrojensiyanür ile direkt muamele edilirler. Aromatik kalıntılar amino nitrillerin hemihidrojenasyonunu, hidrolizin takip etmesiyle ayrılır ve 2-amino-2-deoksialdozlar oluşur. Oluşan bu izomerlerden biri baskındır (şema 1.9)

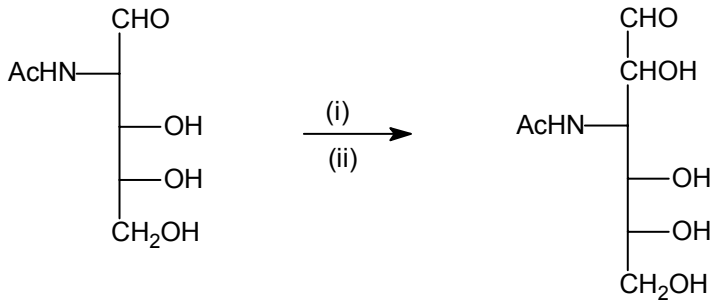


Şema 1.9: Aldozların indirgenmesiyle 2-amino-2-deoksialdozlar'ın sentezi.

Bu yolla çeşitli 2-amino-2-deoksi-pentozlar ve –heksozlar hazırlanır ve normalde ham verimlilik yüksektir, ancak saf izomerleri izole ederken fraksiyonal kristalizasyonlar sırasında çoğunlukla dikkate değer kayıplar oluşur.[2]

1.1.8. 2-Amino-2-deoksialdozların Zincir Uzaması Yoluyla Sentezleri

2-Asetamido-2-deoksialdozlara susuz hidrojensiyanür'ün eklenmesini, kısmi indirgeme ve hidrolizin takip etmesiyle, C-2 epimerik 3-asetamido-3-deoksialdozlar'ın karışımı elde edilir. Şema 1.10'da 2-asetamido-2-deoksi-**D**-arabinoz'dan 3-asetamido-3-deoksi-**D**-mannoz hazırlanması gösterilmiştir. Saf izomerler genellikle pek çok kristalizasyondan sonra elde edilirler.[11]

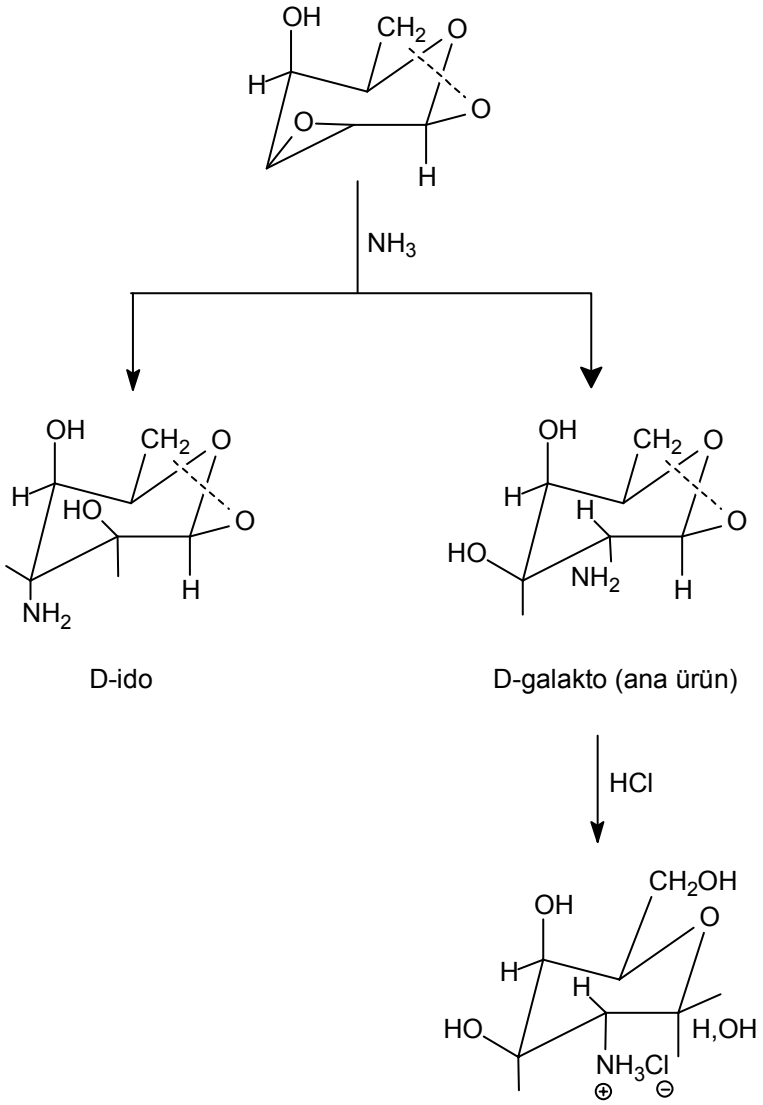


(i)HCN,Pyr, $(C_2H_5)_3N$ (ii) H_2,Pd, $BaSO_4$, AcOH, H_2O

Şema 1.10: 3-Asetamido-3-deoksi-**D**-mannozun sentez reaksiyonu

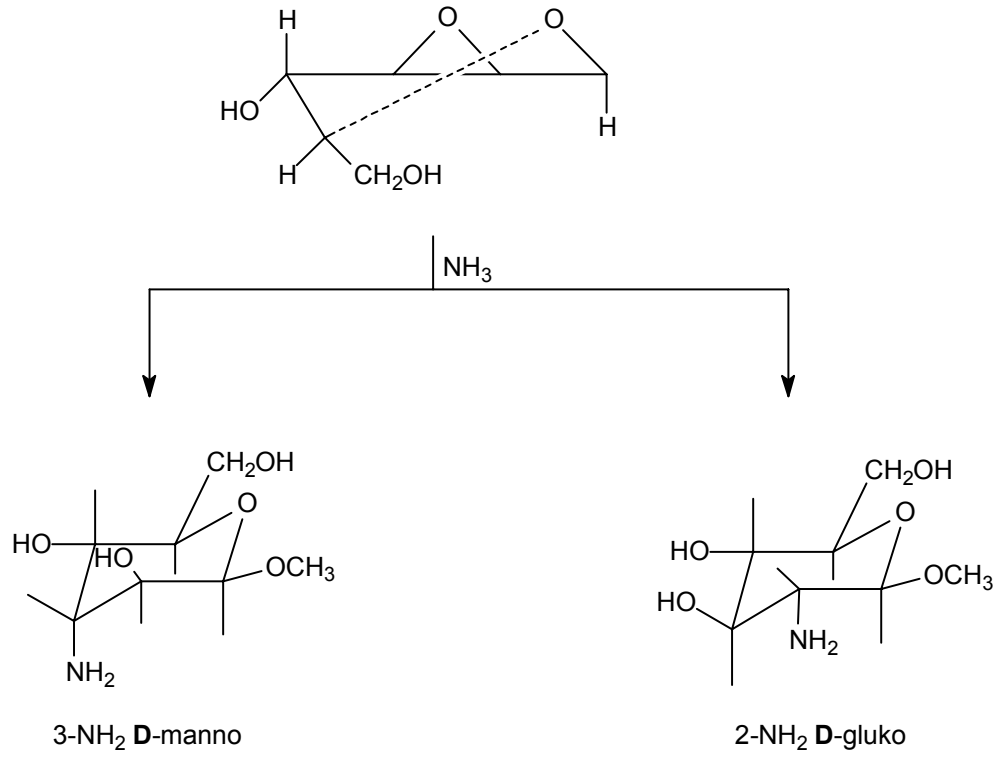
1.1.9. Susuz Şekerlerden Sentezleri

Glukozamin ve galaktozamin'in, konfigürasyon ve yapılarını kurmaya yarayan sentezler, etilen oksit tipi halkaların ammonolizi ile ilerler. 1,6:2,3-dianhidro-**D**-taloz'un amonyakla reaksiyonu 2-deoksi-2-amino-1,6-anhidro-**D**-galaktoz ve 3-deoksi-3-amino-1,6-anhidro-**D**-idoz'un bir karışımını verir (şema 1.11)[12]



Şema 1.11: **D**-galaktozamin'in sentez reaksiyonu.

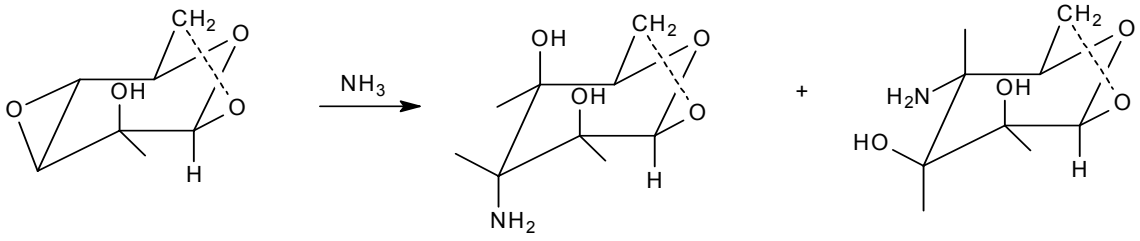
Bu halka açılmasında galakto izomer baskındır. Glukozamin'in sentezinde de benzer bir dizi yöntem kullanılır (şema 1.12).[13] Bu reaksiyon genellikle amino şekerlerin sentezine de uygulanabilir. Elde edilen amino şeker çifti, bu merkezlere zıt stereokimyası olan iki farklı (komşu) karbonda amino gruplara sahiptir. Bu nedenle; 2,3-anhidro-**D**-şekerin açılması sonucu, 2-amino-**D**-şeker ve 3-amino-**D**-şeker elde edilir. Bu ürün çifti de birbirinin C-2 ve C-3 epimeridir.



3-NH_2 **D**-manno 2-NH_2 **D**-gluko

Şema 1.12: 2,3-Anhidro-**D**-şekerlerden **D**-glukozamin'in sentezi

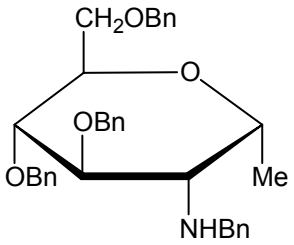
Bu tip bir yerdeğiştirme sadece 2 ve 3 nolu karbonlarla sınırlı değildir, aynı zamanda diğer pozisyonlarda da gerçekleşir (Örn; C_3 ve C_4 de). Böylece; 3,4:1,6-dianhidro-**D**-taloz, ammonolizde sırasıyla 3-deoksi-3-amino-**D**-idoz ve 4-deoksi-4-amino-**D**-mannoz ürünlerini verir (şema 1.13).[14]



Şema 1.13: 3,4:1,6-Dianhidro-**D**-talozdan 3-amino-**D**-idoz ve 4-amino-**D**-mannoz'un oluşumu

1.1.10. Glikozilaminlerden Sentezi

Pentafuranozilamin türevlerinin vinilasyonunu (CH_2=CHMgBr) halkalanma reaksiyonunun [i, $Hg(O_2CCF_3)_2$; ii, $NaBH_4$] takip etmesiyle 2-amino-2-deoksi-**D**-glukoz'un α-***C***-glikozitlerinin (Şekil 4) stereoseçimli olarak elde edildiği literatürde rapor edilmiştir.[15]

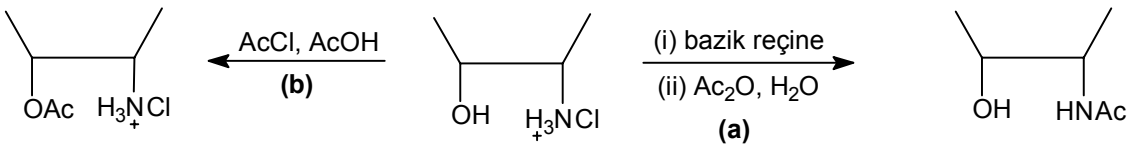


Şekil 4: 2-Amino-2-deoksi-α-***C***-glikozit türevi

1.2. AMİNO ŞEKERLERİN REAKSİYONLARI

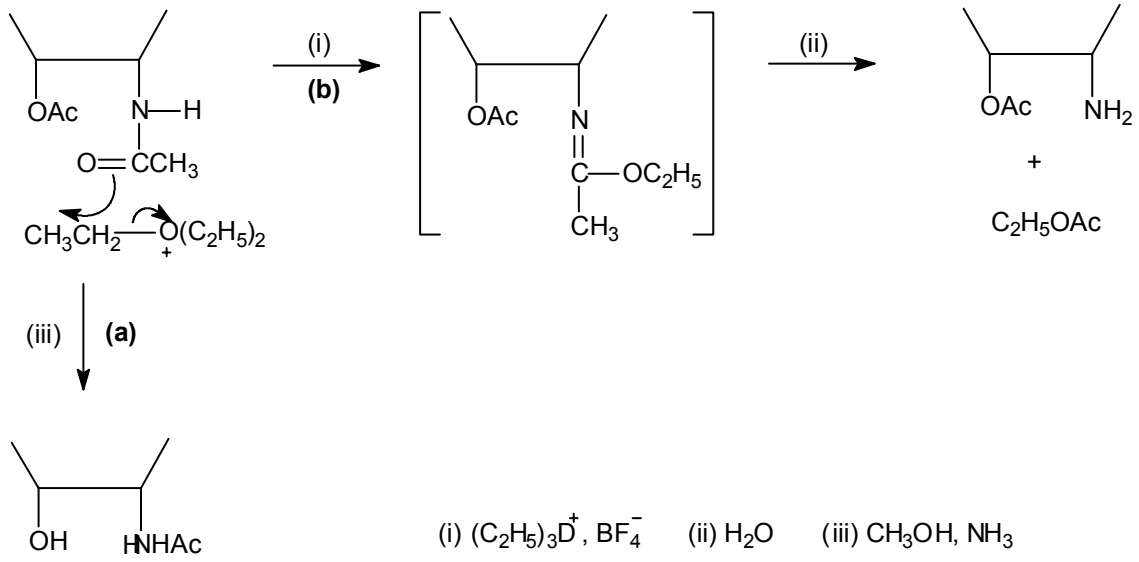
1.2.1 Asetilasyon

Perasetilasyon işlemi oldukça basittir, hidroksil veya amino gruplarının seçimli olarak asetillenmesi ancak koşullar dikkatle seçilirse başarılı olabilir. N-asetilasyonda, serbest amino grupları asetik anhidrit içeren etanolik veya sulu çözeltilerde tuzlarından ayrılırlar (şema 1.14a). Diğer taraftan, seçimli *O*-asetilleme asidik ortamda gerçekleşir, ki bu ortamda amino grupları protonlanmıştır ve bu nedenden dolayı oluşan ürün nükleofilik karakterinden yoksundur (şema 1.14b).[2]



Şema 1.14: Asetilasyon reaksiyonu.

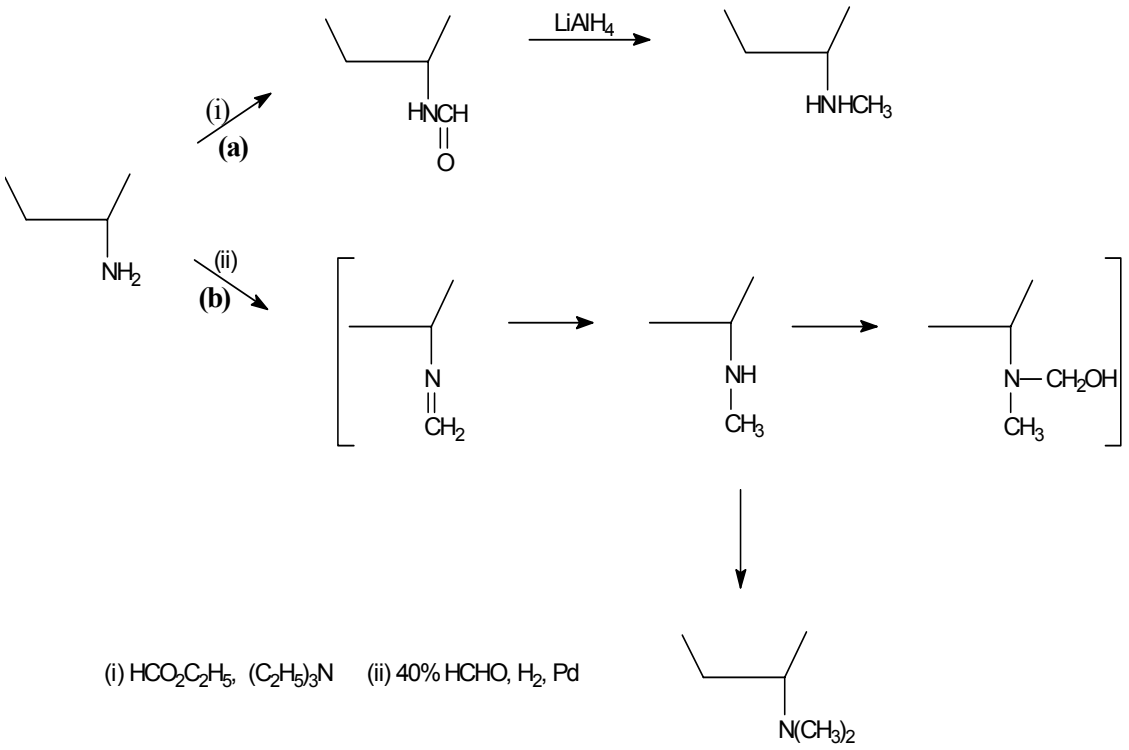
Bu çeşit türevlerde alternatif olarak önerilen diğer bir yöntemde, asetilenmiş amino şekerlerin seçimli deasetillenmesidir. Metanol içindeki amonyak ile ilgili bileşiklerin etkileşmesinde *O*-asetil grupları uzaklaştırılır ve asetamit türevleri ayrılır (şema 1.15a). Tam tersine, ilgili bileşik trietoksifloroborat ile etkileştirildiğinde N-asetil grupları uzaklaştırılır, *O*- asetilenmiş amino bileşikleri oluşur (şema 1.15b).[2]



Şema 1.15: Asetillenmiş amino şekerlerin deasetillenmesi reaksiyonu.

1.2.2. Metilasyon

Seçimli N-oluşumunun ardından formamido gruplarının indirgenmesi yoluyla N-metilasyon kolayca gerçekleştirilebilir (şema 1.16a). Seçimli N,N-dimetilasyon için en uygun yöntemlerden biri, sulu formaldehit varlığında, palladyum katalizörü üzerinden aminodeoksi glikozitlerin hidrojenasyonudur (şema 1.16b). Bu tip bileşiklerin direk olarak seçimli *O*-metilasyonu mümkün olmamaktadır, bu nedenle metil esterler seçimli N-asetilasyonun ardından serbest hidroksil grupların metilasyonu ve asetamido kalıntıların hidrolizi ile hazırlanır.[2]



Şema 1.16: Amino şekerlerin metilasyonu

1.2.3. Nitröz Asit Deaminasyonları

Alifatik aminler nitröz asit ile muamele edildiklerinde, hızla azot ve karbanyum iyonlarına ayrılan kararlı olmayan diazonyum tuzları oluştururlar. Karbanyum iyonları ya tekrar çözücü veya nükleofiller ile reaksiyona girer ya da Wagner- Merwein yeniden yapılanmasına uğrar. Serbest amino grupları olan türevler de benzer şekilde hareket eder.[2]

1.2.4. Asitler ve Bazlarla Reaksiyonları

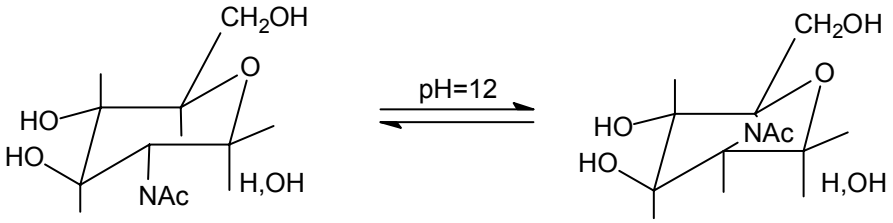
Tüm aminodeoksi şekerler baziktir ve pek çoğu da mineral asitleri ile kristal yapıda tuzlar oluşturur. Amino gruplarının karbon zincirindeki bağlı olduğu pozisyona göre bazik kuvvetliliği değişiklik gösterir, ancak hepsi de sikloheksilaminden zayıftır, bunun nedeni muhtemelen komşu karbon atomlardaki oksijenden ortaya çıkan indüktif etkilerdir. Anomerik pozisyonların korunmamış olduğu şekerlerde, 2,3 ve 6 pozisyonlarında amino grupları bulunan aldoheksozlar asit içinde kararlıdır, ancak bazik çözeltide, 2- ve 3-aminodeoksi-şekerler amino gruplarını kolayca kaybederler.[2]

1.2.5. Doymamış Şekerlerin Reaksiyonu

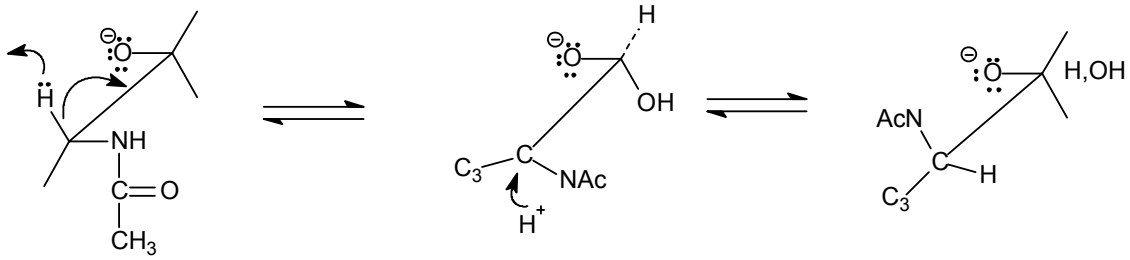
D-glukal triasetata nitrozil klorür'ün katılmasıyla 1-kloro-2-nitröz bileşiği elde edilebilmekte ve bu ürünün ilgili 2-amino şeker türevine indirgenebildiği literatürde bildirilmektedir. β-gluko ve α-manno ürünlerinin her ikisi de trans katılma sonucunda oluşmaktadır.[2]

1.2.6. Epimerizasyon

2-amino şekerlerin sentezi için diğer bir yöntemde dikkate değerdir. Çünkü, burada Lobry de Bruyn[16] dönüşümüne benzer bir reaksiyon vardır ve aynı zamanda da biyokimyasal sistemlerde de benzeri reaksiyonların oluştuğu bilinmektedir. 2-asetamido şekerlerin epimerizasyonu, özellikle 2-asetamido-**D**-glukoz ve 2-asetamido-**D**-mannoz arasındaki hafif alkalide kolayca gerçekleşir (şema 1.17). Bu reaksiyonun mekanizması, keto ara ürün oluşumunun mümkün olmaması dışında, Lobry de Bruyn dönüşümüne benzerdir. C-1 ve C-2 arasındaki ikili bağın oluşumu ile C-2 den protonun ayrılması ve C-1 oksijeninin negatif yüklenmesi, beklenen ilk ara üründür. Bu düzlemsel şekil daha sonra protonlu bazdan bir protonu tekrar alır ve C-2 epimer oluşur (şema 1.18). Bu reaksiyonun oluşmasının kolaylığı indüktif bir etki ile, N-asetil grubunun reaksiyonu hızlandırması ile açıklanabilir. Bu reaksiyon, amino şekerlerin biyosentezine benzemektedir.[3]



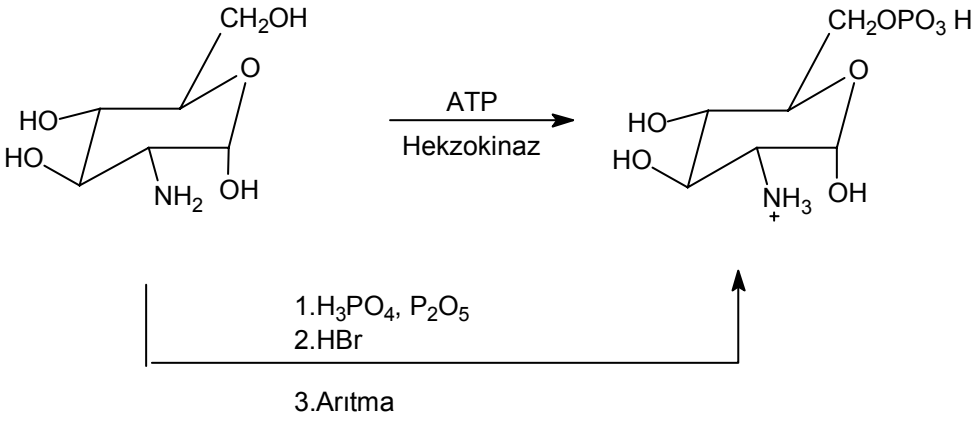
Şema 1.17: *N*-Asetil amino şekerlerin C-2 epimerizasyonu



Şema 1.18: Şema 1.17'nin reaksiyon mekanizması

1.2.7. Enzimatik

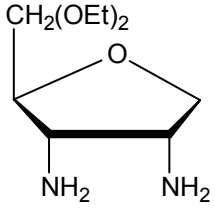
Pek çok durumda, biyokimyasal metodolojinin belirli avantajları, belli amino şeker ara ürünleri için daha elverişli ve daha stereoseçimli bir sentez sağlar. Enzimatik reaksiyon olan ATP (adenozin trifosfat) ile hekzokinazın fosforilasyonu sonucu **D**-glukozaminden, 2-deoksi-2-amino-**D**-glukoz-6-fosfat'ın sentezi normal bilinen kimyasal yollara oranla çok daha kolay yapılabilmektedir (şekil 1.19).[17] Bu amino şeker fosfatların sentezinde kullanılan enzimatik tekniklerden biridir. Bazı amino şekerlerin sentezinde enzimatik yöntemlerin uygulanabilirliği ve ilgili ara ürünlerin sentezi hala bilinmemektedir. 3 ve 4 amino, yan zincir ve dideoksi amino şekerlerin biyokimyası hakkında çok az bilgi vardır.



Şema 1.19: Kimyasal veya enzimatik yollarla **D**-glukoz-amin 6-fosfat'ın sentezi.

1.2.8. Diamino Şekerlerin Sentezi

Diamino şekerler genel indirgenme ve diğer sentez yöntemleriyle elde edilebilmektedir. **L**–ksiloz'un epoksit ve triflat ara ürün oluşumunu izleyen ve azit iyonuyla kısmi reaksiyonunu takip eden sentezde 2,5-dianhidro-3,4-diamino-pentozdietilasetal'in (Şekil 5), elde edilebildiği literatürde kaydedilmiştir.[18]



Şekil 5: 2,5-Dianhidro-3,4-diamino-pentozdietilasetal

2.MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

2.1.1. Kullanılan Aletler

NMR : Varian AS 400 İnstrument
Erime Noktası : Gallenkamp Elektrothermal
IR : Mattson 1000 FTIR Spektrometer
Polarimetre : Schmidt- Haensch Polartrome E Polarimeter

2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

D-Galaktoz: Applichem
D-Arabinoz: Carlo Erba
α– ve β–D-Glukoz: Carlo Erba
Piridin: Merck
NaN_3: Merck
Pd/C: Merck
$CuSO_4$: Carlo Erba
H_2SO_4: Carlo Erba
Na_2SO_4: Merck
Asetik Anhidrit: Smyras
$LiAlH_4$: Fluka
Etanol: Smyras
Metanol: Smyras
Dietil eter: Merck
Toluen: Smyras
Etil Asetat: Merck
Hekzan: Smyras
Diklorometan: Carlo Erba
DMF: Carlo Erba
THF: Carlo Erba
$(C_6H_5)P$: Merck
TsCl: Merck
Kloral hidrat: Carlo Erba
Kloroform: Carlo Erba

2.1.3. Yöntem

İnce tabaka kromatografisi için silikajel (Merck 5554), kolon kromatografisi için silikajel (Merck 7734) kullanıldı. Tabakalara %20'lik H_2SO_4 çözeltisi püskürtülüp, yaklaşık 3 dakika 120 ^oC 'de ısıtılarak TLC noktaları belirlendi.

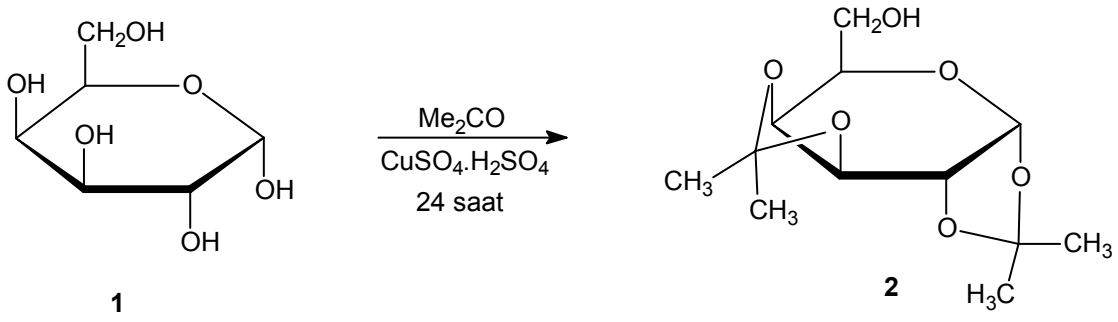
Çözgenler moleküler sieve (type 4A) ile kurutularak kullanıldı.

T.L.C ve kolon kromatografisi için genellikle diklorometan-metanol (9:1), (8:2), (8,5:1,5) ; toluen-metanol (9:1); hekzan-etilasetat (2:1); toluen-hekzan-EtOAc (2:1:1); n-bütanol-petrol eteri (1,5:8,5) çözgen sistemleri kullanıldı ve her reaksiyon için kullanılan sistemler ayrıca deneysel bölümde belirtildi. Kuru ortam gerektiren reaksiyonlar azot atmosferi altında gerçekleştirildi.

2.2. DENEYLER

2.2.1. 1,2:3,4-Di-*O*-izopropiliden-α-D-galaktopiranoz (2)[19]

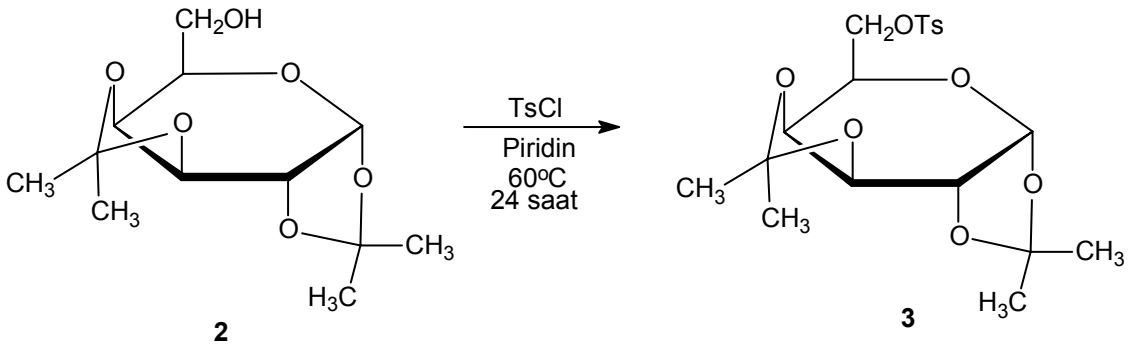
Susuz **D**-galaktoz (22,5 g, 0,125 mol), susuz $CuSO_4$ (50 g), kuru aseton (500 mL) ve derişik H_2SO_4 (4mL) 1 L'lik balon içinde, manyetik karıştırıcı ile 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon t.l.c. (Toluen:MeOH, 9:1) çözgen sistemi ile kontrol edildi. Daha sonra süzme işlemi uygulanarak $CuSO_4$ uzaklaştırıldı ve susuz aseton ile yıkama yapıldı. Süzüntüye pH=7 oluncaya kadar $Ca(OH)_2$ ilave edildi ve daha sonra süzme işlemi yapıldı. Açık sarı renkli şurup, çözgenin vakum altında evaporatörde buharlaştırılmasıyla elde edildi. Verim:17,56 g (%56).



1 **2**

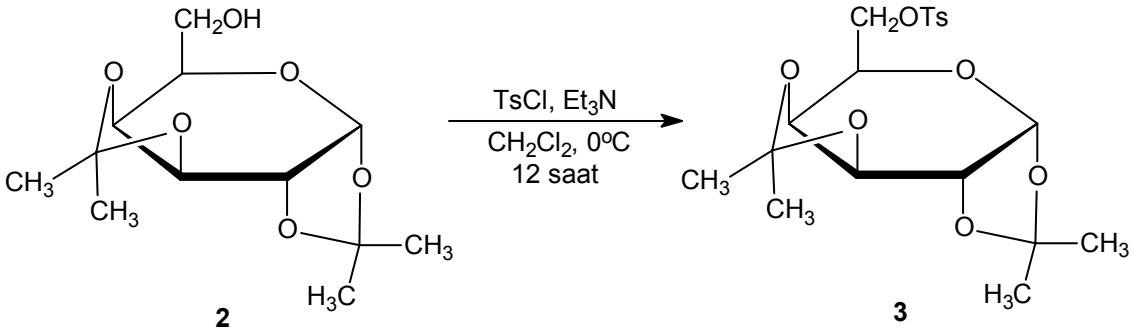
2.2.2. 1,2:3,4-Di-*O*-izopropiliden-6-*O*-(4-metilsülfonil)-α-D-galaktopiranoz (3)

Yöntem 1: 1,2:3,4-Di-*O*-izopropiliden-6-*O*-α-**D**-galaktopiranoz'un (3 g, 0,01 mol) piridindeki (60 mL) çözeltisine tosil klorür (3,57g, 0,017 mol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı t.l.c. (toluen:MeOH, 9:1) çözgen sisteminde kontrol edildi. 60°C 'de tutulan reaksiyon karışımı 24 saat sonra tamamlandı. Bu karışım su-buz dolu behere (200mL) döküldü. Ürün diklorometan (3x30 mL) ile ekstrakte edilerek alındı. Sonra diklorometan evapore edilip, ürün etilasetat-petrol eterinden kristallendirildi. Verim:3,23 g (%86,9), lit verimi: %87[20], e.n:88-89 °C, lit e.n: 87-89 °C.



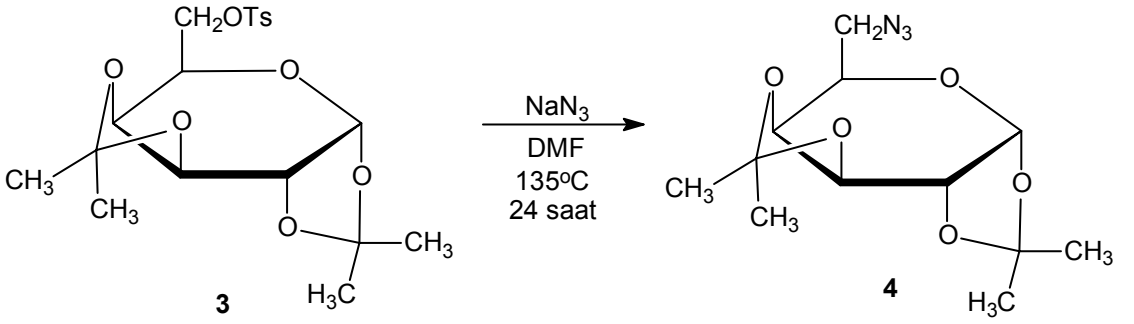
2 **3**

Yöntem 2: Buz banyosundaki 1,2:3,4-Di-*O*-izopropiliden-6-*O*-α-**D**-galaktopiranoz'un (0,1g, 3,84x10^{-4} mol) diklorometandaki çözeltisine trietilamin (0,1 mL) ve sonra azar azar tosil klorür (0,112 g. 5,42x10^{-4} mol) ilave edildi. Reaksiyon t.l.c. (toluen:MeOH, 9:1) çözgen sistemi ile takip edildi. 0 ^{o}C'de 12 saat karıştırma işlemine devam edildi. Bu süre sonunda reaksiyonun tamamlandığı gözlendi ve çözgen evapore edilip, oluşan ürün EtOAc-petroleterinden kristallendirildi. Verim: 0,1g (%80) e.n.: 88-89 ^{o}C, lit e.n: 87-89 ^{o}C.[21]



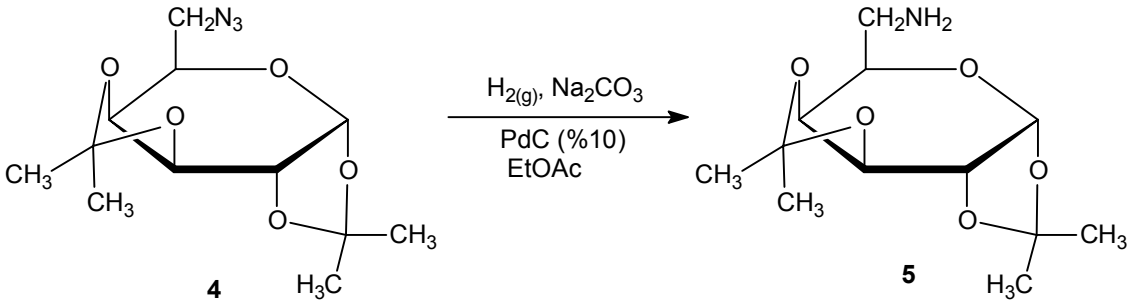
2.2.3. 6-Azido-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-D-galaktopiranoz (4)

1,2:3,4-Di-*O*-izopropiliden-6-*O*-(4-metilsülfonil)-α-**D**-galaktopiranoz'un (2 g, 4,83x10^{-3} mol) DMF (40mL)'deki çözeltisine sodyum azit (1,25 g, 0,019 mol) ilave edildi. Reaksiyon 135 ^{o}C'de 24 saat süre ile geri soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon karışımı t.l.c. (toluen:MeOH, 9:1) çözgen sistemi kullanılarak kontrol edildi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra bu reaksiyon karışımı buz-su karışımına (200 mL) döküldü. Ürün, diklorometan (3x30 mL) ile ekstrakte edilerek alındı. Açık sarı renkteki macun haldeki ürün CH_2Cl_2 nin evaporasyonu sonrası elde edildi. Verim:1,34 g (%97).



2.2.4. 6-Amino-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-D-galaktopiranoz (5)

6-Azido-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktopiranoz'un (0,7g, 2,45x10^{-3} mol) etilasetat (100 mL) daki çözeltisine sodyum karbonat (0,7 g, 9,45x10^{-3} mol) ve katalitik miktarda Pd/C (% 10) ilave edildi. Reaksiyon karışımından hidrojenasyon sistemi altında 3 saat boyunca $H_{2(g)}$ geçirildi.[22] Daha sonra organik madde süzülerek ayrıldı ve tüm çözgen evaporasyon ile uzaklaştırıldı. Elde edilen madde, t.l.c. (toluen:methanol, 9:1) çözgen sistemi kullanılarak kolondan saflaştırıldı ve 0,54 gram şurup halde madde elde edildi. Verim: %77

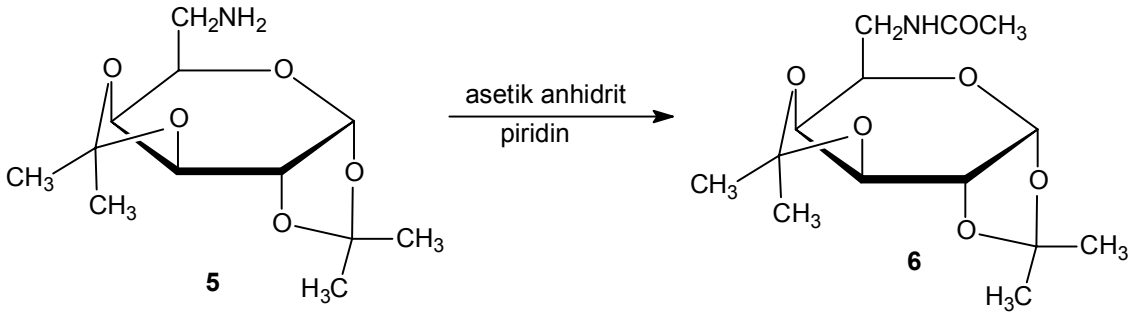


2.2.5. Genel Asetilleme Yöntemi[23]

Asetil türevleri; bileşiklerin (1 g) piridin (10 mL) çözeltilerine, asetik anhidrit (3mL) ilavesi ile hazırlandı. Reaksiyon karışımları en az 16 saat oda sıcaklığında bekletildi, daha sonra buzlu suya dökülerek türevin katı veya şurup halde ayrılması sağlandı. İzopropiliden türevlerinin asetillenmesinde, karışım sodyum bikarbonat ile bazikleştirilmiş suya döküldü ve karışımın asidik olması durumunda, hemen nötralleştirildi. Sudan ayrılan, katı ürünler süzüldü, şurup olanlar ise kloroform ile ekstre edilerek organik çözgene çekildi. Sudan çözgenle çekmelerde, çözgenler her zaman susuz sodyum sülfat ile kurutuldu.

2.2.6. 6-Asetamino-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-D-galaktopiranoz (6)

Genel asetilleme yöntemi ile 6-asetamino-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktopiranoz, 6-amino-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α–**D**-galaktopiranoz dan (0,1 g, 3,86x10^{-4}mol), % 75 (0,09 g) verimle elde edildi. ^{1}H, NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 1,33 (d, 6H, CH_3),1,44 (s, 3H, CH_3), 1,49 (s, 3H, CH_3), 1,98 (s, 3H, CH_3CHO), 3,18 (ddd, $J_{6a,6b}$=13,75 Hz., 1H, H_{6b}), 3,73 (ddd, $J_{5,6a}$=9,17Hz., 1H, H_{6a}), 3,88 (ddd, $J_{5,6b}$=3,51Hz., 1H, H_5), 4,19 (dd, 1H, $J_{3,4}$=7,81 Hz., H_4), 4,29 (dd, 1H, $J_{1,2}$=4,87 Hz, H_2), 4,59 (dd, 1H, $J_{2,3}$=2,73 Hz., H_3), 5,51 (d, 1H, $J_{1,2}$=5,07Hz., H_1), 5,86 (bs, 1H, NHCO).

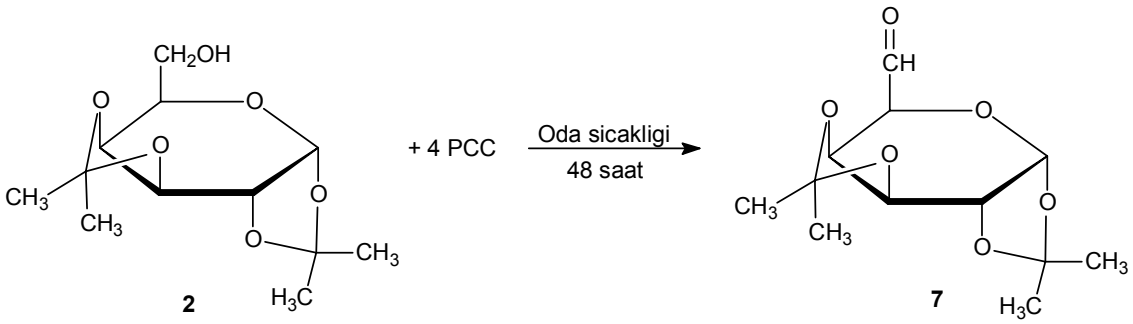


2.2.7. Piridinyum klorokromatın Hazırlanması (PCC)

6 M HCl (1,1 mol) ün 184 mL 'sine 100 g CrO_3 (1 mol) hızla karıştırılarak ilave edildi. Sonra 5 dakika içinde oluşan homojen çözelti 0 ^oC'ye soğutuldu ve bu çözeltiye piridin (79,1 g, 1 mol) 10 dakikadan fazla bir sürede dikkatlice ilave edildi. Bir süre sonrasında oluşan sarı-turuncu kristaller süzüldü ve elde edilen kristaller kurutuldu ve 180,8 gram madde elde edildi. Verim:%84.

2.2.8. 1,2:3,4-Di-*O*-izopropiliden-α-D-galaktodialdo-1,5-piranoz (7)

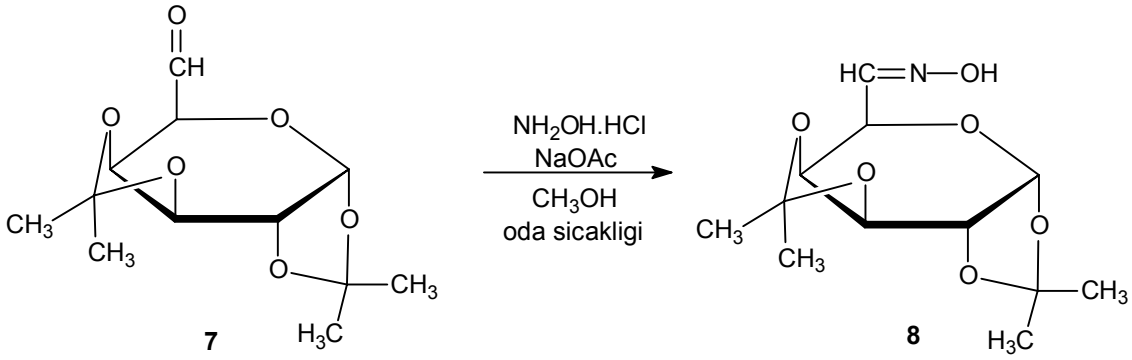
İçinde moleküler sieve (10,78 g) bulunan piridinyum klorokromat (10,32 g.) 'ın diklorometandaki çözeltisi üzerine, azot atmosferi altında 1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden galaktopiranoz'un (3,11 g) çözeltisi yavaşça ilave edildi. Reaksiyon belirli aralıklar ile t.l.c ile (toluen:metanol, 9:1) kontrol edildi ve 48 saat sonunda reaksiyonun tamamlandığı gözlendi. Çözgen evaporasyon ile vakum altında uzaklaştırıldı ve elde edilen şurup, (CH_2Cl_2 : $(C_2H_5)_2O$ 8:2) çözgen sistemi ile kolona verildi. Kolondan saf olarak 1,37 gram şurup halde madde elde edildi. Verim: %33.



2.2.9. 1,2:3,4-Di-*O*-izopropiliden-α-D-galaktodialdo-1,5-piranoz-6-oksim (8)

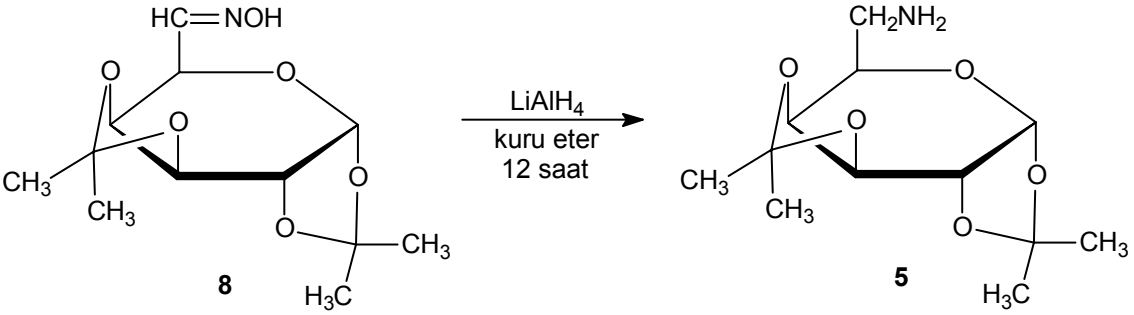
1,2:3,4-Di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktodialdo-1,5-piranoz'un metanol içindeki (1 g, $3,9x10^{-3}$ mol) çözeltisine, $NH_2OH.HCl$ (0,81g, 0,0116 mol), H_2O (4,95 mL) ve CH_3OH (45 mL)

daki NaOAc (0,66 g, 0,008 mol) çözeltisi ilave edilip, oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Karışım vakum altında deriştirildi ve organik faz Et_2O (2x30 mL) ile ekstrakte edildi. Konsantre Et_2O fazı (40 mL) 1 M NaOH (3x25 mL) ile ekstrakte edildi, sonra NaOH fazına 1 N HCl (pH=4-5) eklendi, ve susuz faz Et_2O (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Et_2O fazı Na_2SO_4 da kurutulup, süzüldü ve eter vakum altında uzaklaştırıldı. 0,44 gram şurup haldeki ürün (E)-(Z) ve (Z)-(Z) izomerinin karışımı olarak elde edildi.[24] Verim: %44.



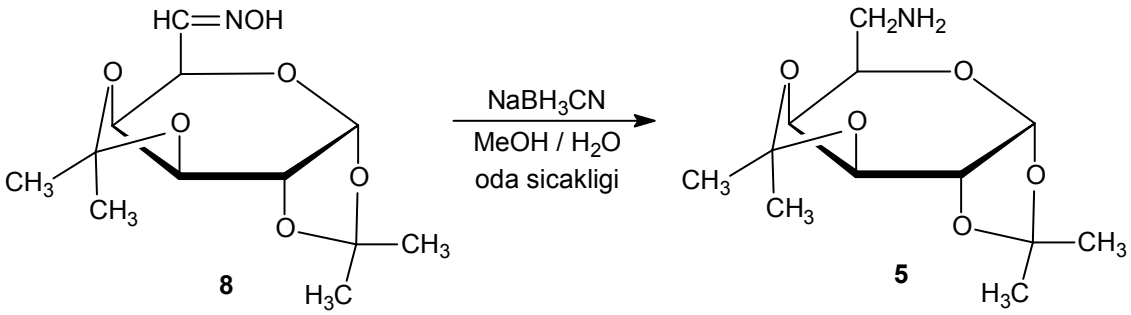
2.2.10. 6-Amino-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-D-galaktopiranoz'un oksimden sentezi (5)

Azot atmosferi altında, kuru eter içindeki $LiAlH_4$ üzerine 1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktodialdo-1,5-piranoz-6-oksim'in (0,1g, 0,00036 mol) kuru eterde ki çözeltisi azar azar ilave edildi. Reaksiyon t.l.c. (toluen:MeOH, 9:1) çözgen sistemi ile kontrol edildi ve reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlendi. Reaksiyon sonrasında $LiAlH_4$ bazik suyla parçalanarak aktifliği yok edildi. Sonra karışım süzüldü, süzüntü $MgSO_4$ ile kurutulup evapore edildi. 0,04 gram madde şurup olarak elde edildi. Verim: %22. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,54 (d, 1H, $J_{1,2}$=5,2 Hz, H_1), 4,59 (dd, $J_{2,3}$=2,4 Hz., 1H, H_3), 4,31 (dd, $J_{1,2}$=5,2 Hz, 1H, H_2), 4,25 (dd, $J_{3,4}$=7,8 Hz, 1H, H_4), 3,83 (ddd, $J_{5,6b}$=2,8 Hz., 1H, H_5), 3,71 (dd, $J_{5,6a}$=6,8 Hz, 2H, H_6), 1,95 (bs, $J_{6a,6b}$=10,2 Hz, 2H, NH_2), 1,52 (s, 3H, CH_3), 1,44 (s, 3H, CH_3), 1,33 (s, 6H, CH_3).



2.2.11. $NaBH_3CN$ ile oksim'in indirgenmesi reaksiyonu (5)

1,2:3,4-Di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktodialdo-1,5-piranoz-6-oksim'in (0,1g, 0,00036 mol) metanoldeki çözeltisine, $NaBH_3CN$[25] (0,046 g, $9{,}8x10^{-4}$ mol.) ve saf su (2-3 mL) eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında üç gün karıştırıldı. Reaksiyonun bu süre sonunda gerçekleşmediği gözlendi. Karışım evapore edilip, metanol ile ekstrakte edildi. T.l.c. kontrolü ve izolasyon sonunda beklenen amino şeker türevinin oluşmadığı, oksim türevinin aynen kaldığı gözlendi.



2.2.12. 2-(Perfloro-desil)-etanoik asit sentezi

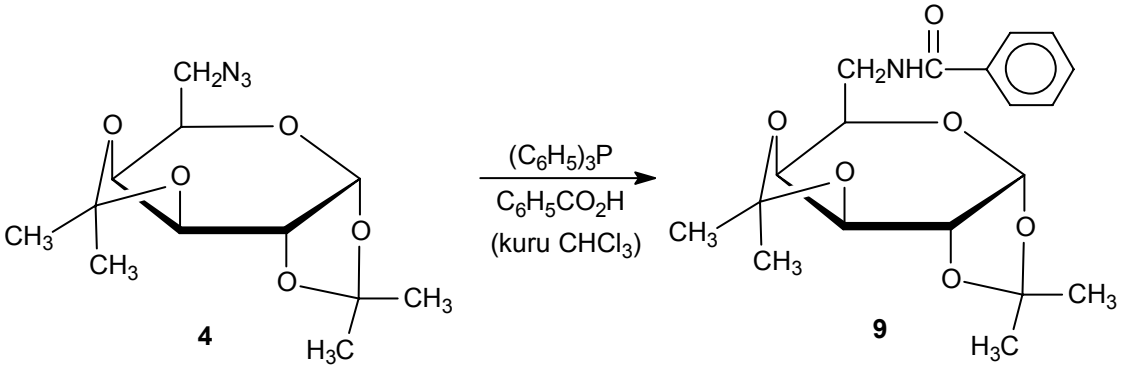
(Aseton : dietileter ; 54:18) karışımında çözünen 2-(Perfloro-desil)-etanol ($C_{10}F_2C_2H_4OH$, 5g, 0,00886 mol) üzerine, Jones reaktifi (2,5 g, CrO_3; 4 mL H_2SO_4; 12,5 mL H_2O), var olan yeşil renk kaybolana kadar ilave edildi. Çözelti oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldıktan sonra ürün CH_2Cl_2 (3x30 mL) ve H_2O (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Diklorometan fazı Na_2SO_4 ile kurutularak evapore edildi. Elde edilen ürün hekzandan kristallendirildi. 3,9 gram beyaz kristaller elde edildi. Verim: %76. e.n:115 ^oC.

$$C_{10}F_{21}C_2H_4OH \xrightarrow[H_2SO_4]{CrO_3} C_{10}F_{21}CH_2COOH$$

2.2.13. 6-N-Benzoil-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-D-galaktopiranoz (9)

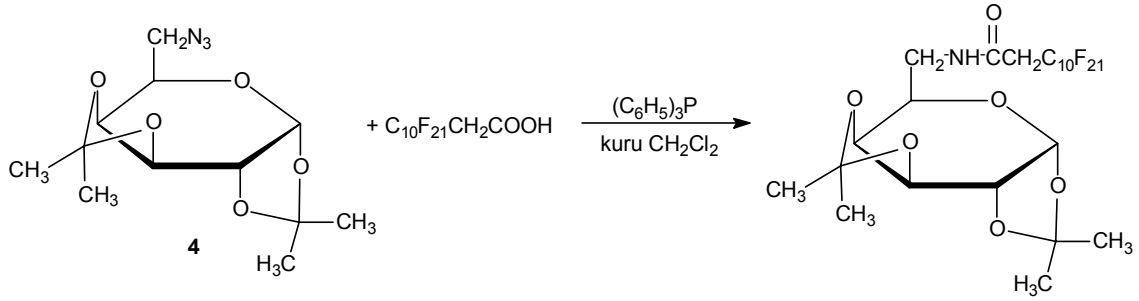
Kuru kloroform (2 mL) içindeki 6-Azido-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktopiranoz (0,1g, 0,35 mmol) çözeltisine oda sıcaklığında trifenil fosfin (0,091 g, 0,00084 mol) ilave edildi. 15 dakika sonra benzoik asit (0,043 g) eklendi. Çözelti oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon t.l.c. ile (Hekzan: EtOAc, 5:1) çözgen sistemi kullanılarak kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözgen vakum altında evapore edildi. Elde edilen ürün (Hekzan:EtOAc, 5:0,5) çözgen sistemi ile kolondan saflaştırılmaya çalışıldı ancak tamamen

saflaştırılamadı. Sonra kolon kromatografisi (CH_2Cl_2:MeOH,8,5:1,5) çözgen sistemi kullanılarak tekrarlandı. 0,032 gram açık sarı renkte şurup haldeki ürün izole edildi. Verim: %27. ^{1}H, NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1,12; 1,28; 1,19; 1,74 (3Hx4,CH_3x4), 2,96 (m,$J_{5,6a}$=4,39Hz.,1H, H_{6b}), 3,45 (dd, 1H, *J*=14,4 Hz., H_{6a}), 4,18 (dd, *J*=5,2 Hz., 1H, H_2), 4,36 (dd, $J_{4,5}$=7,6 Hz., 1H, H_4), 4,39 (dd, $J_{3,4}$=7,8 Hz., 1H, H_5), 4,53 (dd, 1H, H_3), 5,20 (d, $J_{1,2}$=5,21 Hz., 1H, H_1), 8,07 (d, 1H, NHCO).



2.2.14. 6-Deoksi-6-N-[2-(perflorodesil)-etanoil]-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-D-galaktopiranoz sentezi

Kuru diklorometan (7 mL) içinde 6-azido-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktopiranoz (0,1 g, 0,000351 mol) ve trifenilfosfin (0,092 g, 3,51x10^{-4}mol) karıştırıldıktan 15 dakika sonra, üzerine $C_{10}F_{21}CH_2COOH$ (0,2 g, 3,51x10^{-4} mol) eklendi. Reaksiyon karışımı, 5 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon t.l.c. (8:2; CH_2Cl_2:MeOH) çözgen sistemi ile kontrol edildi, sonuçta beklenen ürün yanında çok fazla yan ürün oluştuğu gözlendi ve madde izole edilmedi.[26]



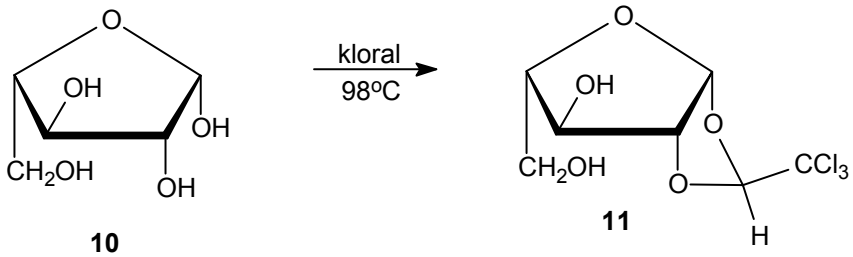
2.2.15. Susuz kloral'in hazırlanması[27,28]

Kloralhidrat (320 g) üzerine derişik H_2SO_4 (180 mL d=1,84) eklendi ve 2 saat maksimum 97^{o}C 'de destillasyon yapıldı ve 258,5 gram saf susuz kloral elde edildi (171mL, d= 1,512), verim: %91.

$$Cl_3CCH(OH)_2 \xrightarrow[-H_2O]{+H_2SO_4} Cl_3CHCO$$

2.2.16. 1,2-*O*-(*S*)-Trikloroetiliden-α-D-arabinoz (11)

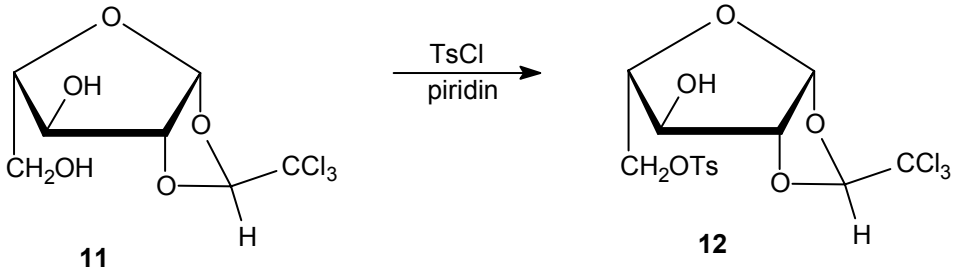
Kuru **D**-Arabinoz (10,5 g) üzerine kloral (50 mL) eklendi, ve çözelti 96-98 °C'de geri soğutucu altında 3 saat karıştırıldı. Oluşan siyah renkteki şurup, sıcakta CH_2Cl_2 (150 mL) içine alındı ve soğutuldu. Süzülerek elde edilen kristaller sıcak sudan tekrar kristallendirildi. 12 gram beyaz renkli kristal elde edildi. Verim: %61. e.n: 184-186 °C.



10 **11**

2.2.17. 5-*O*-Tosil-1,2-O-(*S*)-trikloroetiliden-α–D-arabinofuranoz (12)

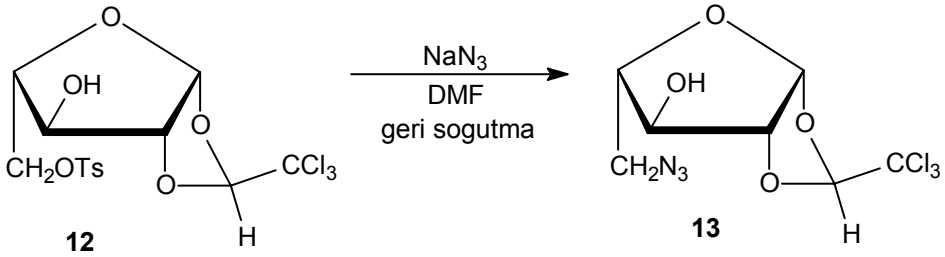
1,2-*O*-(*S*)-Trikloroetiliden-α-**D**-arabinoz (1,5 g., $5,4x10^{-3}$ mol) kuru piridinde (20 mL) çözülüp, üzerine para-toluen sülfonil klorürün (4,5g) piridindeki çözeltisi eklendi. Reaksiyon t.l.c.(CH_2Cl_2:MeOH; 9:1) çözgeni ile kontrol edildi. Çözelti 1,5 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra buz-su karışımına (150 g) döküldü. Ürün, çözeltiden diklorometan (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Diklorometan çözeltisi sodyum sülfat ile kurutulup, süzüldü. Süzüntü evapore edildi, ve ürün diklorometandan kristallendirildi. Verim: 2,32 g (%49) e.n: 180-181°C, $[\alpha]_D^{25}$ -0,40 (c 0,2, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO):δ 7,81 (d, 2H, J_{OTs}=8,0 Hz, H_{OTs}), 7,48 (d, 2H, H_{OTs}), 6,22 (d, 1H, $J_{1,2}$=3,9 Hz, H_1), 5,74 (d, 1H, $J_{3,4}$=3,9 Hz, H_3), 5,38 (s, 1H, H_A), 4,69 (d, 1H, H_2), 4,13 (ddd, 2H, H_4-H_{5a}) 3,90 (dd, 1H, $J_{4,5b}$=7 Hz, $J_{5a,5b}$=10 Hz, H_{5b}).



11 **12**

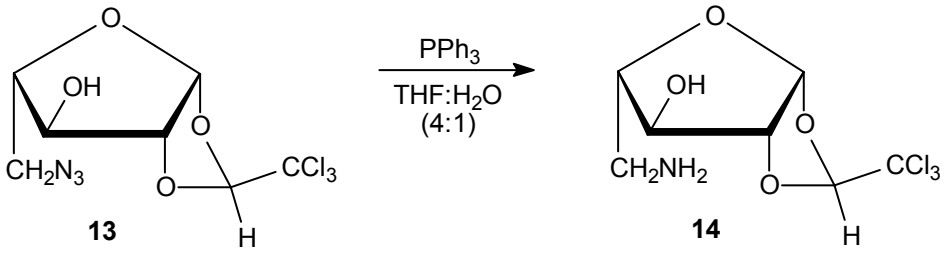
2.2.18. 5-Azido-5-deoksi-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden-α-D-arabinofuranoz (13)

5-*O*-Tosil-1,2-*O*-(S)-trikloroetiliden-α–**D**-arabinofuranozun (1g, 0,0023 mol) kuru DMF'deki (30 mL) çözeltisine sodyum azit (0,65 g, 0,01 mol) eklendi. 120°C'de 3,5 saatte reaksiyon gerçekleşti. Reaksiyon t.l.c.(CH_2Cl_2:MeOH;9:1) çözgeni ile kontrol edildi ve daha sonra vakum altında çözgen evapore edildi. Ürün diklorometan (3x60 mL) ve H_2O (3x40 mL) ile ekstrakte edildi ve sonra Na_2SO_4 ile kurutuldu. Ürün metanolden kristallendirildi. 0,6931 g kristal ürün elde edildi. Verim: %98 e.n:150-151 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,28 (d, 1H, $J_{1,2}$=4,0 Hz, H_1), 5,62 (s, 1H, H_A), 4,95 (d, 1H, H_2), 4,35 (s, 1H, H_3), 4,20 (t, 1H, $J_{3,4}$=6,6 Hz, H_4), 3,52 (dd, 1H, $J_{5a,5b}$=6,4 Hz, H_{5a}), 3,37 (dd, 1H, H_{5b}).



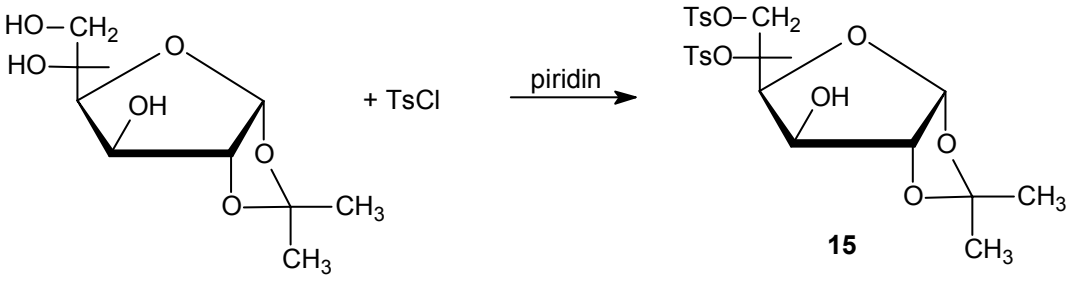
2.2.19. 5-Amino-5-deoksi-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden-α-D-arabinofuranoz(14)

5-Azido-5-deoksi-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden-α-**D**-arabinofuranoz'un (0,1g, 0,00034 mol) çözeltisi üzerine THF:Su; 4:1 çözgeni içindeki trifenilfosfin (0,08 g, 0,0003 mol) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 27 saat karıştırıldı. Reaksiyon t.l.c. (CH_2Cl_2: MeOH; 8:2) çözgeni ile kontrol edildi. Ürün, çözeltiden dietileter (3x15 mL) ile ekstrakte edildi. Dietileter çözeltisi sodyum sülfat ile kurutulup süzüldü. T.l.c. kontrolleri sonucunda elde edilen üründe safsızlıklar olduğu gözlendi. Safsızlıklar (CH_2Cl_2:MeOH; 9:1) çözgen sistemiyle kolon kromatografisi kullanılarak uzaklaştırılmaya çalışıldı, ancak yan ürünler ana üründen ayrılamadı. İstenen saf amino türevi elde edilemedi.



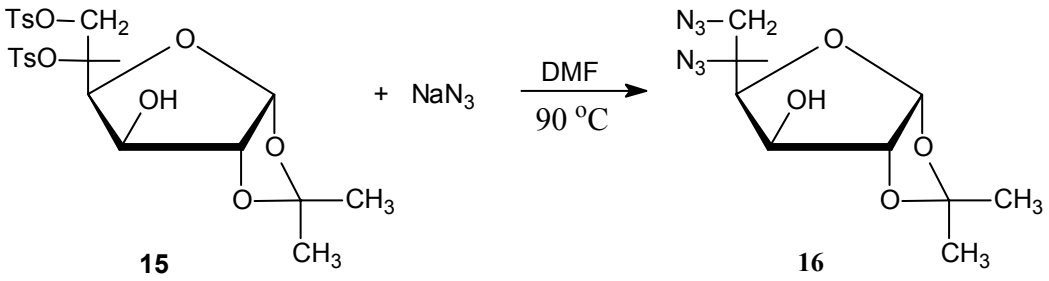
2.2.20. 5,6-*O*-Ditosil-1,2-O-izopropiliden-α-D-glukofuranoz(15)

0°C de 1,2-*O*-izopropiliden-α-**D**-glukofuranoz'un (2,40 g, 0,0109 mol) piridindeki (17 mL) çözeltisine para-toluen sülfonil klorür (2,48g, 0,012 mol) eklendi. Reaksiyon, t.l.c. (CH_2Cl_2:MeOH; 8:2) ile kontrol edildi. 17 saat boyunca önce 0°C de daha sonra oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyon karışımı bu süre sonunda, buz-su çözeltisine (200 g) döküldü. Ürün diklorometan ile ekstre edildi ve organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözgenin vakum altında buharlaştırılmasıyla açık sarı renkli şurup halde madde elde edildi. Verim: 2,27 g (%56).



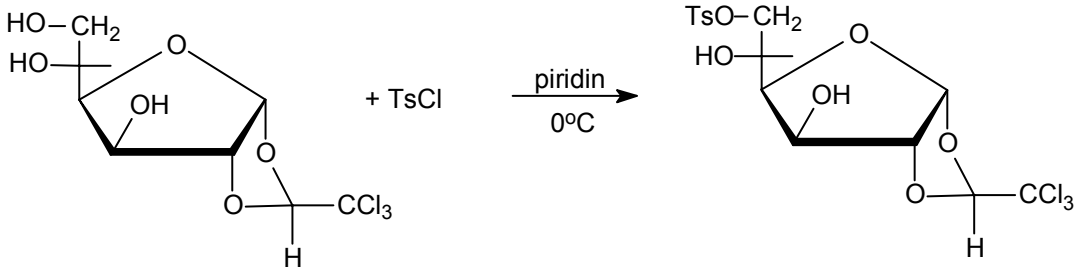
2.2.21. 5,6-Diazido-5,6-dideoksi-1,2-*O*-izopropiliden-α-D-glukofuranoz(16)

5,6-*O*-Ditosil-1,2-*O*-izopropiliden-α-**D**-glukofuranoz'un (2 g, 0,00536 mol) kuru DMF (30 mL) içindeki çözeltisine sodyum azit (1,043 g, 0,16 mol) eklendi. Reaksiyon 90°C'de 3 saat karıştırıldıktan sonra, t.l.c. (CH_2Cl_2:MeOH;8:2) ile yapılan kontrolde reaksiyonun tamamlandığı gözlendi. DMF evapore edildi ve konsantre ürün buz-su karışımına döküldü. Sonra madde, dikloroform (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu. Sonra kolon kromatografisiyle ürün saflaştırıldı [çözgen: CH_2Cl_2:Aseton; 10:1]. Ürün metanolden kristallendirildi. Verim: 0,98 (%76) e.n: 109-111°C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,32 (s, 3H, CH_3), 1,48 (s, 3H,CH_3), 3,54 (dd, 1H, $J_{6b,6a}$=12,8 Hz, H_{6b}), 3,61 (dd, 1H, $J_{5,6b}$=6,8 Hz, H_{6a}), 4,02 (dd, 1H, $J_{3,4}$=2,8 Hz.,H4), 4,13 (ddd, 1H, $J_{5,6a}$=3,6 Hz., H_5), 4,34 (d, 1H, H_3), 4,51 (d, 1H, $J_{2,3}$=0Hz., H_2), 5.92 (d, 1H, $J_{1,2}$=3,6 Hz., H_1).



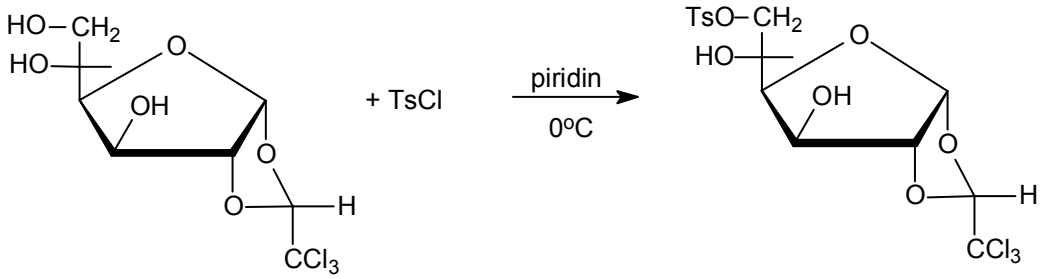
2.2.22. 6-*O*-Tosil-1,2-*O*-trikloroetiliden-α-D-glukofuranoz ve 6-*O*-Tosil-1,2-*O*-trikloroetiliden-β-D-glukofuranoz

β-Kloraloz'un (5g) piridindeki (35 mL) çözeltisine tosil klorür (3,5g) ilave edildi. Reaksiyon 0°C de karıştırıldı. T.l.c. (CH_2Cl_2:MeOH, 9:1) çözgen sistemi ile izlenen reaksiyonun tamamlanmadığı ve başlangıç maddesinin yanında beklenen ürünle birlikte yan ürün varlığı gözlendi. (CH_2Cl_2:MeOH, 9:1) Çözgen sistemiyle madde saflaştırılmaya çalışıldı,ancak iki nokta birbirinden ayrılamadı. İstenilen saf tosil ürünü sentezlenmedi.



β–kloraloz

Aynı reaksiyon şartları α–kloraloz için de tekrarlandı. T.l.c. (CH_2Cl_2:MeOH; 9:1) çözgen sistemi ile izlenen reaksiyonun tamamlanmadığı ve başlangıç maddesi yanında beklenen ürünle birlikte yan ürün varlığı gözlendi. (CH_2Cl_2:MeOH, 9:1) Çözgen sistemiyle madde saflaştırılmaya çalışıldı,ancak iki nokta birbirinden ayrılmadı. İstenilen saf tosil ürünü sentezlenmedi.



α–kloraloz

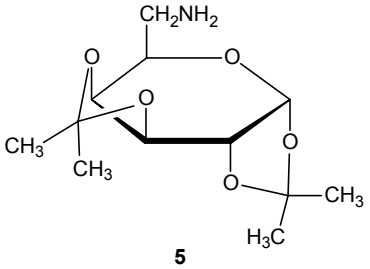
2.2.23. 6-Azido-6-deoksi-1,2-*O*-trikloroetiliden-α-D-glukofuranoz ve 6-azido-6-deoksi-1,2-*O*-trikloroetiliden-β-D-glukofuranoz

α–kloraloz ve β-kloraloz'un 5 er gramlık saf olmayan tosil türevlerinin DMF deki çözeltileri üzerine sodyum azit (2,6 g) ilave edildi. Her iki reaksiyon da 90 °C de geri soğutucu

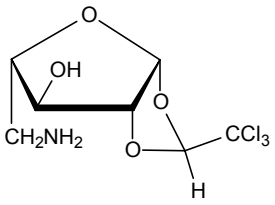
altında karıştırıldı. Reaksiyonlar t.l.c. (CH_2Cl_2:MeOH; 8:2) ile kontrol edildiğinde yan ürünlerin varlığı gözlendi. Bu sebeple reaksiyonlara devam edilmedi. Yan ürün gözlendiği anda reaksiyonlar durduruldu ve karışım buz-su çözeltisine döküldü. Organik maddeler CH_2Cl_2 (3x15 mL) ile ekstre edilerek kazanılmaya çalışıldı. Safsızlıklar (CH_2Cl_2:MeOH; 9:1) çözgen sistemiyle kolon kromatografisi kullanılarak uzaklaştırılmaya çalışıldı, ancak yan ürünler ana ürünlerden ayrılamadı. İstenen saf azit türevleri elde edilemedi.

3. SONUÇ VE TARTIŞMA

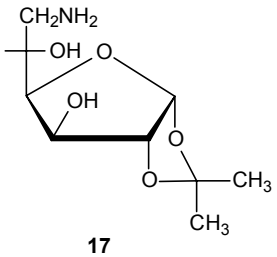
Amino şekerler farmakolojik önemi olan ve biyolojik yönden aktif bileşiklerin glikozidik alt birimlerini oluştururlar. Bu şeker türevleri molekül yapılarında nükleofilik azot atomu bulundururlar ve bu özelliklerinden ötürü biyolojik aktiviteye sahiptirler. Belomisin A_2 [29], Streptomisin [2], Neomisin B [30,31] gibi antibiyotik yapılı birçok molekülün iskelet yapısında amino şeker birimlerini taşıdığı bilinmektedir. Bu çalışmada da temel amaç, galaktopiranoz, arabinofuranoz, izopropiliden glukofuranoz gibi bazı şeker birimlerinden ilgili amino şeker türevlerinin sentezi olmuştur.



5

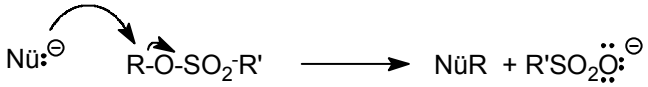


14



17

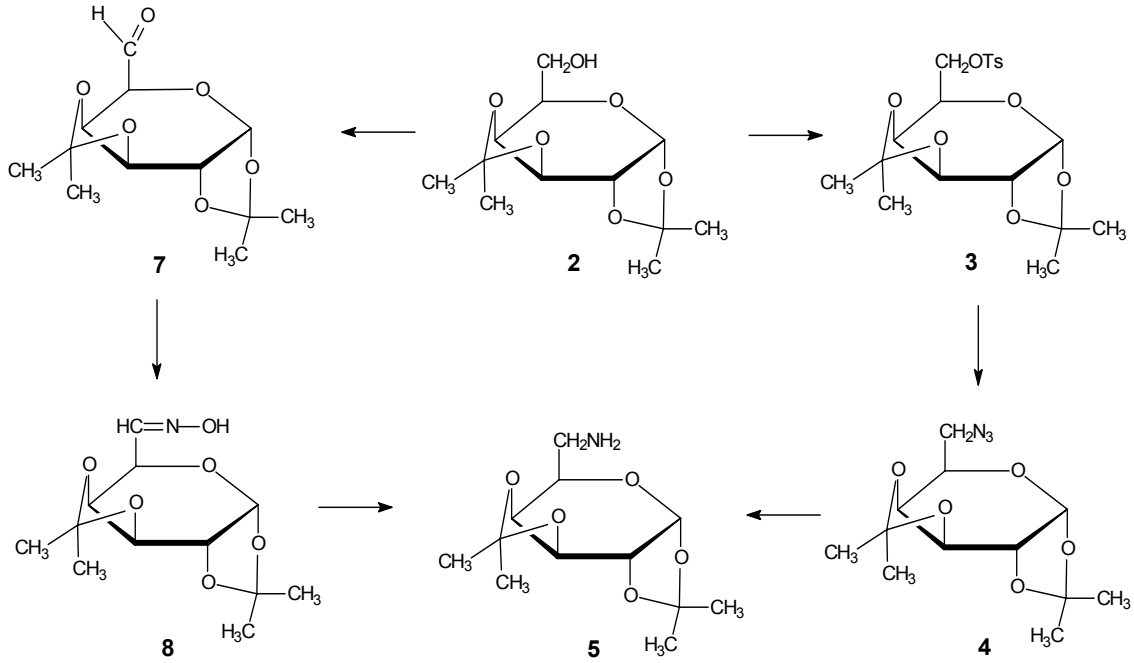
Hidroksil gruplarının tosillemeye karşı reaktiviteleri 6OH>5OH>>3OH sırası ile gerçekleşir [32]. Çünkü primer hidroksillerin sterik bakımdan engellenmesi ve bu tür hidroksilin elektron bakımından oldukça zengin oluşu tüm karbohidrat türevleri için bilinen ortak bir özelliktir. Polihidroksi bileşiklerinin sülfonat esterleri çeşitli nükleofillerle tipik S_N2 reaksiyonunu izler ve C-O sigma bağının kırılması sonucu yerdeğiştirme tepkimelerini verirler.



Şeker moleküllerinde C6 sülfonat esterleri nükleofillere karşı oldukça ilgili olup yerdeğiştirme tepkimesini kolaylıkla verirler. Genel olarak piranoid halkalarında bu yerdeğiştirme furanoid halkaları taşıyan şeker moleküllerine kıyasla daha zordur. Çünkü piranoid yapılı

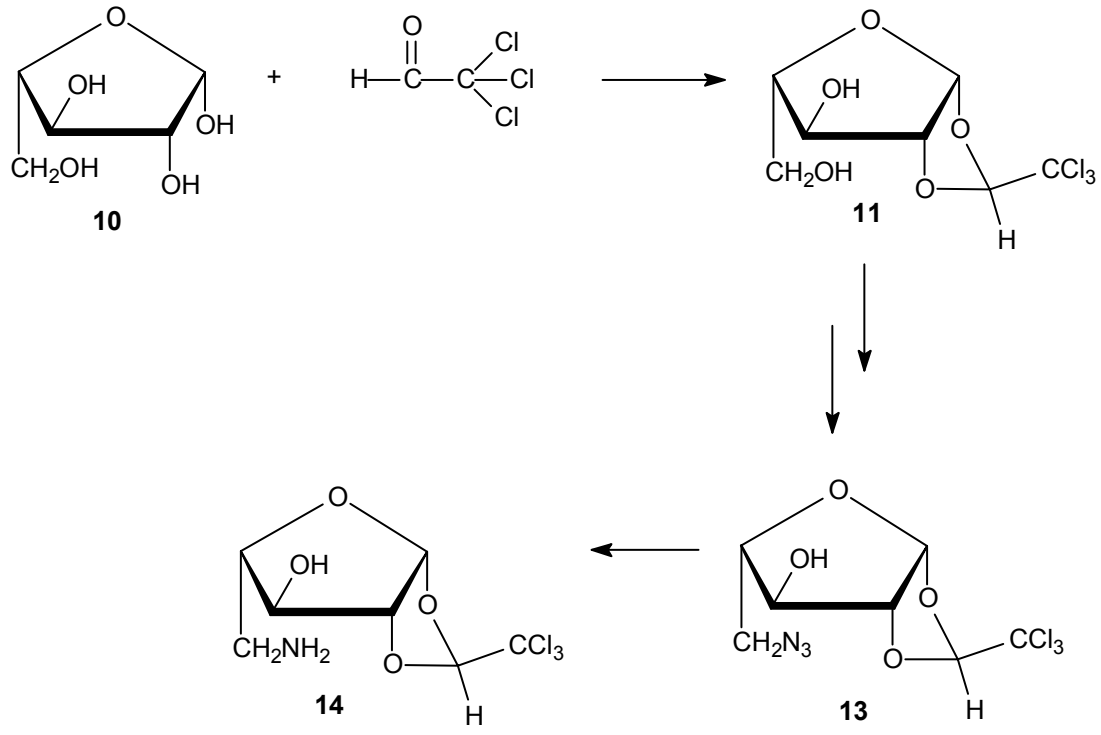
sistemlerde geçiş durumunda substitüsyona uğrayan karbon atomu sp^2 hibritleşmiş durumda olacak ve halka gerginliği daha artacak ve bu gerginlik substitüent ile istenmeyen etkileşimleri artıracaktır. Ancak furanoid yapılarında bükülme ve açısal gerginlik temel halde zaten var olan bir durum olup geçiş durumunda mevcut halka gerginliğinde herhangi bir artış söz konusu değildir. Bu sebeple furanoid halka sistemlerinde nükleofilik yerdeğiştirme tepkimelerinin piranoid halka sistemlerine göre çok daha kolay ve hızlı olması beklenebilir [2,33].

Bileşik 5'in sentezlenmesi için geliştirilen kimyasal strateji öncelikle galaktopiranozun aseton ile serbest hidroksil gruplarının 1,2:3,4 pozisyonlarında korunması [34] ve C6 daki primer hidroksilin kolay ayrılan bir grup olan tosil türevine dönüştürülmesi olarak düşünülmüş ve bileşik 3 elde edilmiştir. Bileşik 3'ün NaN_3 varlığında S_N2 yolunu takip eden tepkime gereğince ilgili azido formu iyi verimle ve kolaylıkla sentezlenmiştir. Azit türevi olan bileşik 4, $LiAlH_4$, $NaBH_3CN$, $NaBH_4$ gibi çeşitli indirgenlerle amino şeker yapısını elde edebilmek için tepkimeye sokulmuş ancak hiçbirisinde istenilen sonuca ulaşılamamıştır. Bileşik 4'ün Pd/C varlığında katalitik hidrojenleme sonucu indirgenmesi ile % 77 verimle 6-amino-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktopiranoz**(5)**'un sentezlendiği gözlenmiştir. Bileşik 5 farklı bir yoldan da elde edilmeye çalışılmış ve bunun için öncelikle diaseton galaktopiranozun pridinyum klorokromat (PCC) ile oksidasyonu yapılarak 1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktodialdo-1,5-piranoz**(7)** hazırlanmış ve daha sonra dialdoz formundaki bileşiğin oksim türevi[24] (4:1 oranında (E)–(Z) karışımı şeklinde bulunan) olan bileşik 8 %44 verimle sentezlenmiştir. Bileşik 8'inde değişik indirgenler ile amino şeker yapısına indirgenmesi üzerinde çalışılmış ve $LiAlH_4$ kullanımı ile bu indirgenme tepkimesinin % 22 gibi düşük bir verimle gerçekleştiği gözlenmiştir.



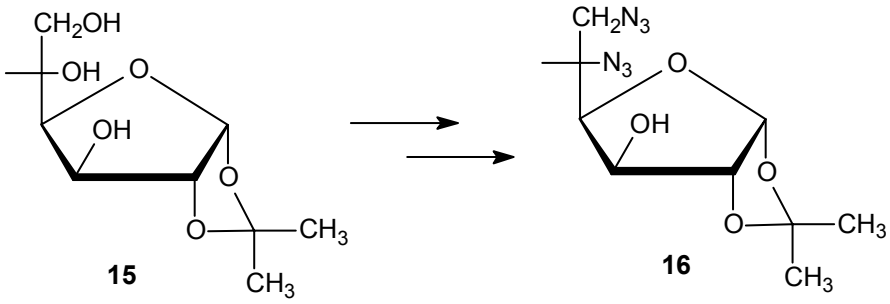
$LiAlH_4$ ile beklenen indirgemelerin düşük verimlerle gerçekleşmesi ya da hiçbir indirgenme ürününe rastlanmamasının sebebi olarak kullanılan indirgen maddenin aktivitesini büyük oranda kaybetmiş olacağı düşünülmüştür. Galaktopiranoz ve arabinofuranoz halka sistemlerine sahip azit türevlerinin amino şeker yapılarına indirgenmeleri için çok daha farklı bir yöntem geliştirilmiş ve bu yöntem PPh_3 kullanılarak oda şartlarında denenmiş ve reaksiyonun hızla gerçekleştiği gözlenmiştir. Bu yöntemde izolasyonlar henüz net olarak gerçekleştirilemediği için bunun üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir.

Benzer şekilde arabinofuranoz başlangıç şekeri üzerinde de çalışmalar yapılmıştır. Öncelikle 1,2 numaralı hidroksil gruplarının trikloroetiliden asetal halkası ile korunma işlemi yapılmış ve bileşik 11'in ilgili C5 sülfonat esteri**(12)** hazırlamıştır. Bileşik 12'nin 5-Azido-5-deoksi-1,2-*O*-*(S)*-trikloroetiliden-α-**D**-arabinofuranoz**(13)** yapısına dönüşümü NaN_3 varlığında %98 gibi yüksek bir verimle gerçekleştirilmiştir. Beklenildiği gibi furanoz halkasının piranoz halka sistemine oranla nükleofilik yerdeğiştirme tepkimelerini hızlı ve yüksek verimlerle sağladığı gözlenmiştir. İzopropiliden glukofuranozdan hazırlanan azido türevi bileşik 13'ün de amino şeker yapısına dönüştürüldüğü gözlenmiş olup ürünün saflaştırılması üzerindeki çalışmalar devam etmektedir.



1,2-*O*-İzopropiliden-α-**D**-glukofuranoz reaksiyon karışımının tosilleme reaksiyonu herhangi bir ısıtmaya maruz bırakılmamasına rağmen beklenildiği gibi C6 monosülfonat ester

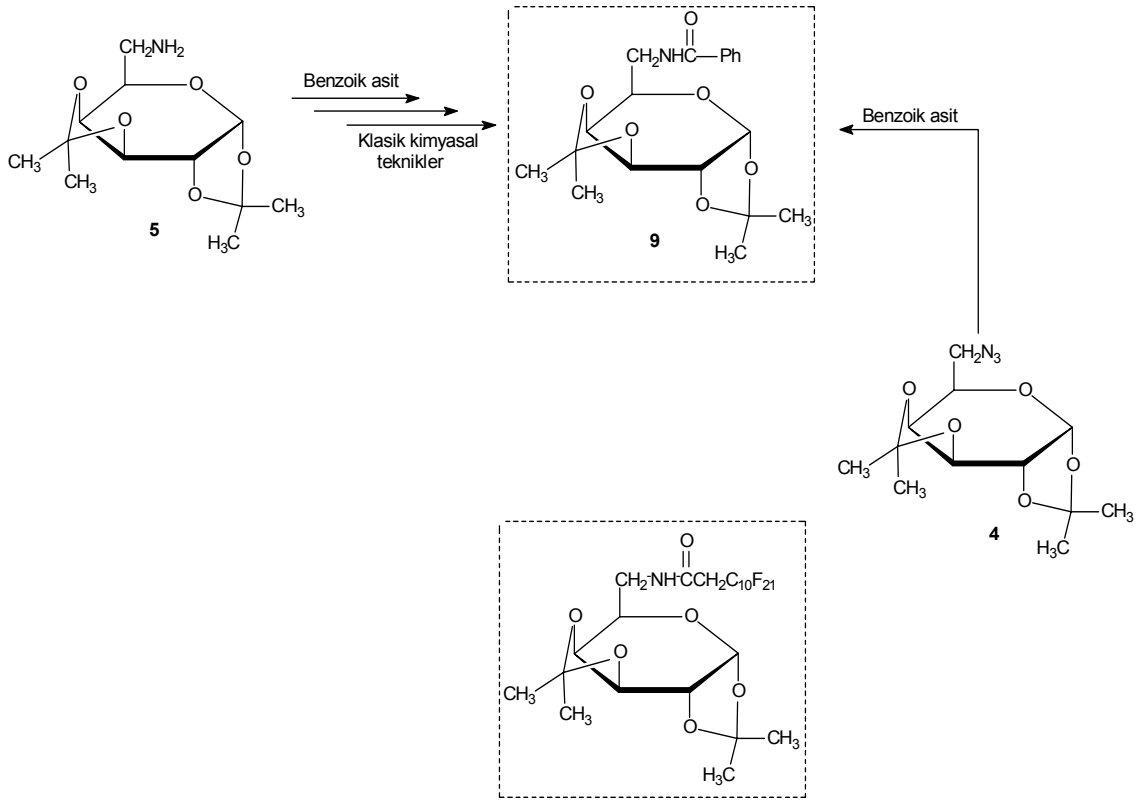
türevini vermemiştir. Bu sebeple nükleofilik yerdeğiştirme sonrası C6 ve C5-diazit türevinin elde edildiği alınan IR spektrumunda 2113 cm^{-1} ve 2129 cm^{-1} de gözlenen iki farklı azit piki ve ^{1}H-nmr spektrumunda gözlenen sadece bir OH piki varlığından rahatlıkla tespit edilmiştir. Reaksiyon şartlarının önce 0^{o}C daha sonra oda sıcaklığında 17 saat devam etmesi ditosil oluşumunu sağlamış olabilir bu sebeple reaksiyon şartlarının monotosil türevi oluşumunu sağlamak için oda sıcaklığından daha düşük sıcaklıklarda belirlenmesi mesela; reaksiyonun tamamlanması süresince sıcaklığın 0^{o}C de tutulması ile bu sorunun giderilebileceği düşünülebilir.

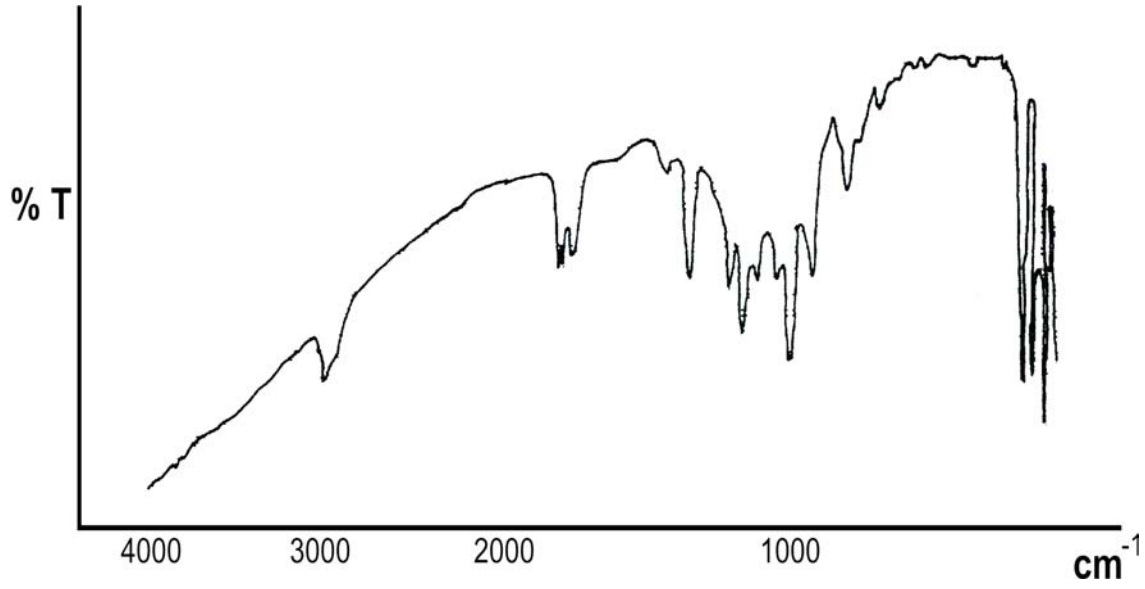


1,2-*O*-*(S)*-Trikloroetiliden-α-**D**-glukokloraloz (β-kloraloz) ve 1,2-*O*-*(R)*-trikloroetiliden-α-**D**-glukokloraloz (α-kloraloz) şekerlerinden istenilen ilgili mono sülfonat esterleri başlangıç maddesi yanında di ve tri tosil oluşumu bazı yan ürünler ile gözlenmiş ve bileşiklerin saflaştırılmaları yapılamadan ham ürünler azit türevlerine dönüştürülmeye çalışılmıştır. Ancak saf olmayan tosil türevlerinin sodyum azit ile verdikleri tepkime yine ana ürün yanında bazı yan ürün oluşumlarına sebep olmuş ve ana ürünler kolon kromatografisi ile saf olarak izole edilememiştir.

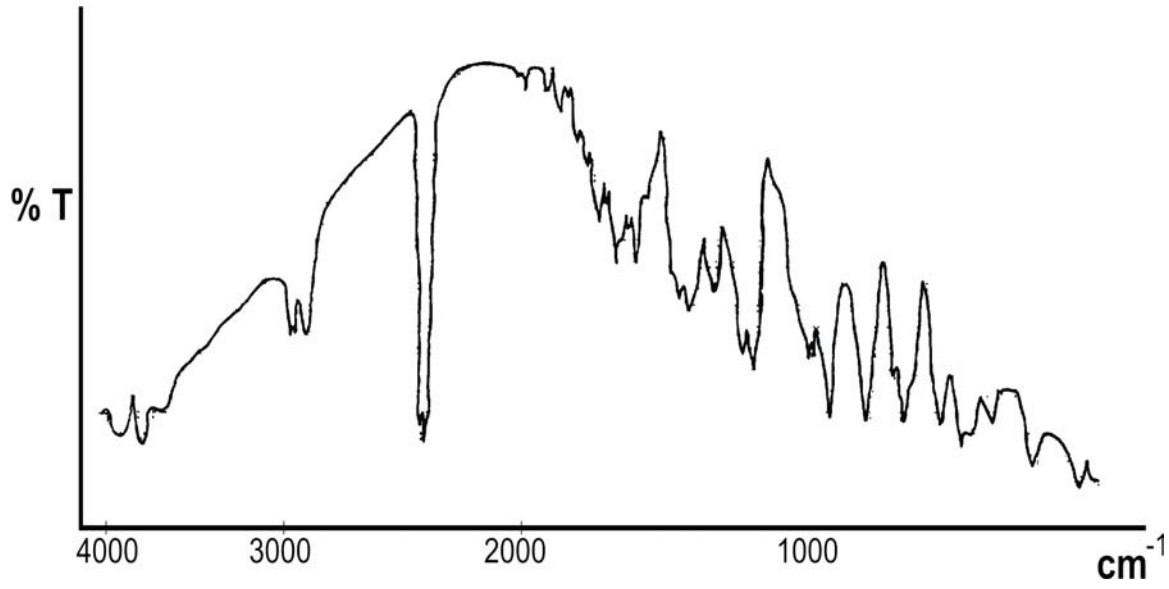
Çalışmanın devamında sentezlenen amino şeker türevlerinin uygun reaktifler ile amitleşmesi üzerinde çalışılmıştır. Cesaretlendirici bazı ilk sonuçlar, benzoik asit ile 6-azido-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropilden-α-**D**-galaktopiranoz arasındaki tepkimelerden alınmış ve reaksiyon koşulları belirlenmiştir. Bilinen klasik yöntemlere göre bu projede uyguladığımız yöntemin oldukça kısa ve faydalı olduğu düşüncesi ile azit türevinin direkt olarak benzoik asit ile PPh_3 varlığında reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar istenilen peptit bağının şeker molekülü ile asit grubu arasında tek basamakta yaklaşık %27 gibi bir verimle elde edilebildiğini göstermektedir. Molekülün alınan ^{1}H-nmr spektrumunda safsızlık olarak az miktarda benzoik asit varlığı gözlense de 8.07 ppm kimyasal kayma değerinde gözlenen sinyal NHCO grubuna ait bir dublet olup peptit bağı oluşumu desteklemektedir. Reaksiyon koşullarının daha iyileştirilmesi ve saflaştırma işlemlerinin dikkatle tekrarlanması durumunda daha iyi verimler ile istenilen ürüne ulaşmak mümkün olacaktır. Aynı düşünce ile florlu bir grubun amino grubu taşıyan şeker molekülünün iskelet yapısına bağlanması üzerinde de çalışılmıştır. İlk denemelerde beklenen ürün yanında oldukça fazla yan ürünün varlığı gözlenmiştir. Bu tür peptit

bağı oluşumlarının florlu grupların şeker moleküllerine bağlanması ile sentezlenmesi üzerinde de çalışmalarımız halen devam etmektedir. Bu tür florlu grupların bağlı olduğu şeker moleküllerinin, hidrofobik ve hidrofilik uçları aynı anda iskelet yapılarında taşımasından dolayı kimya literatürüne önemli ve faydalı moleküller olarak gireceği kanaatindeyiz.

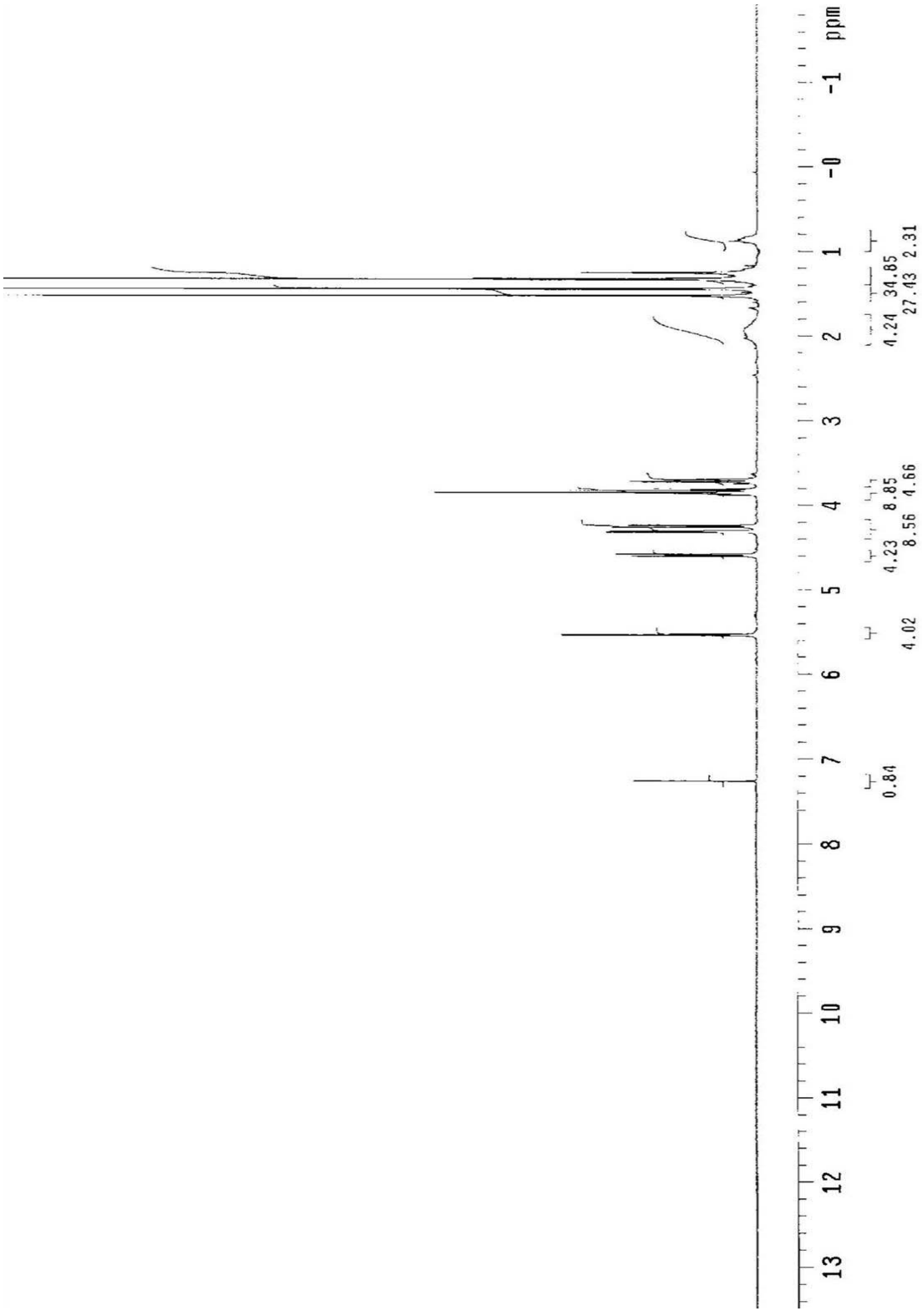




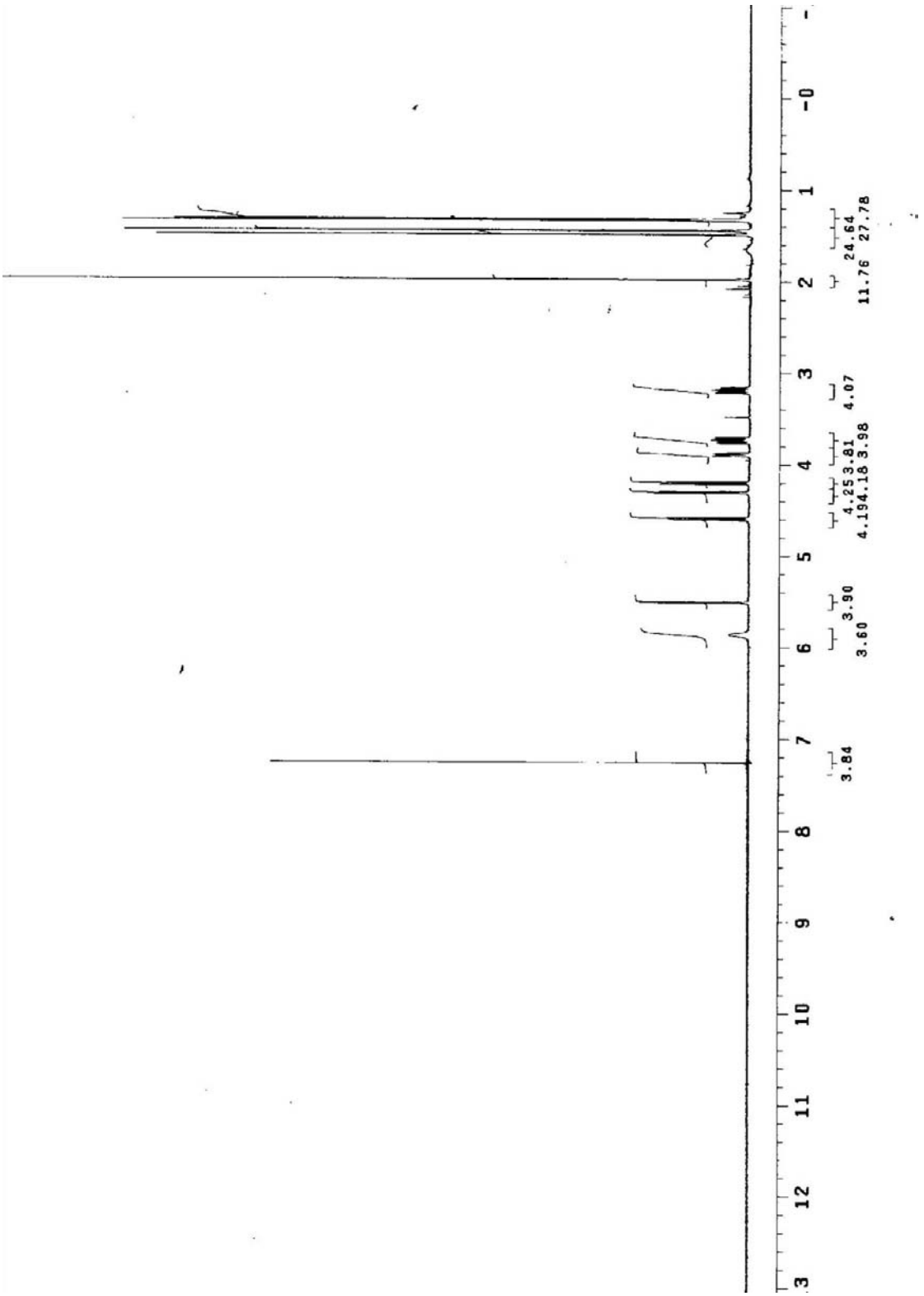
Şema 3.1: 1,2,:3,4-Di-*O*-izopropiliden-6-*O*-(4-metilsülfonil)-α-**D**-galaktopiranoz**(3)**'un IR spektrumu



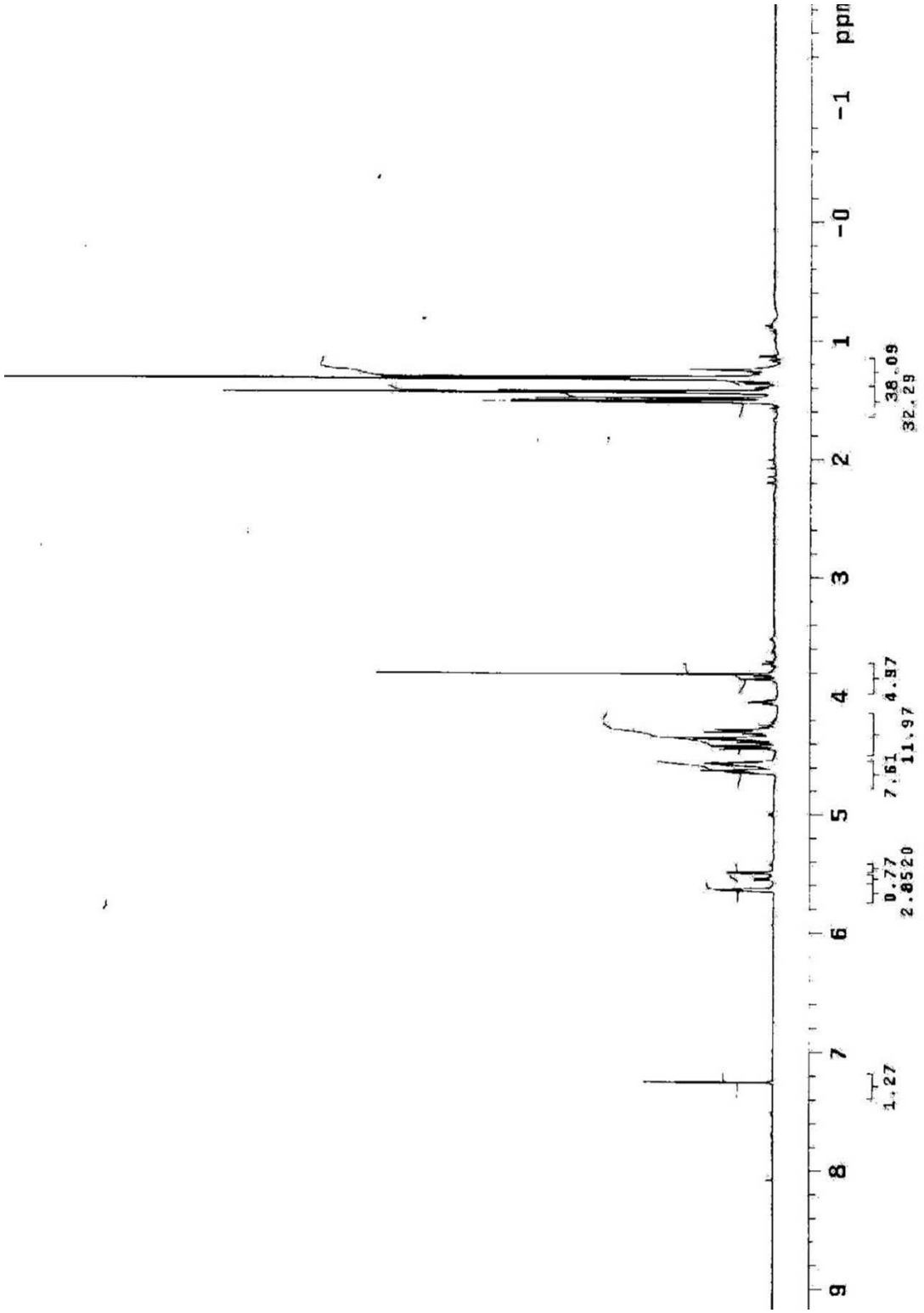
Şema 3.2: 6-Azido-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktopiranoz**(4)**'un IR spektrumu



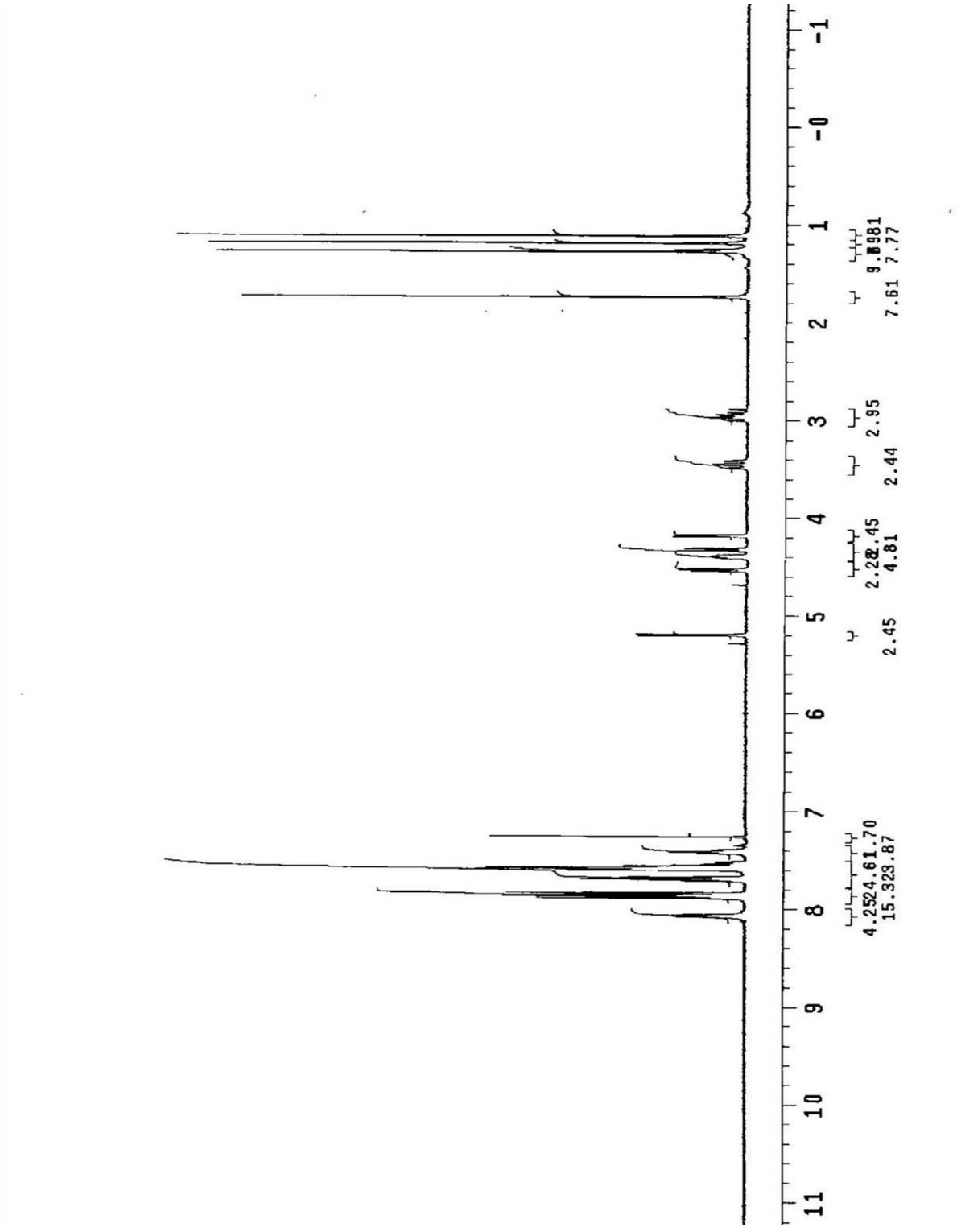
Şema 3.3: 6-Amino-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktopiranoz**(5)**'un NMR spektrumu



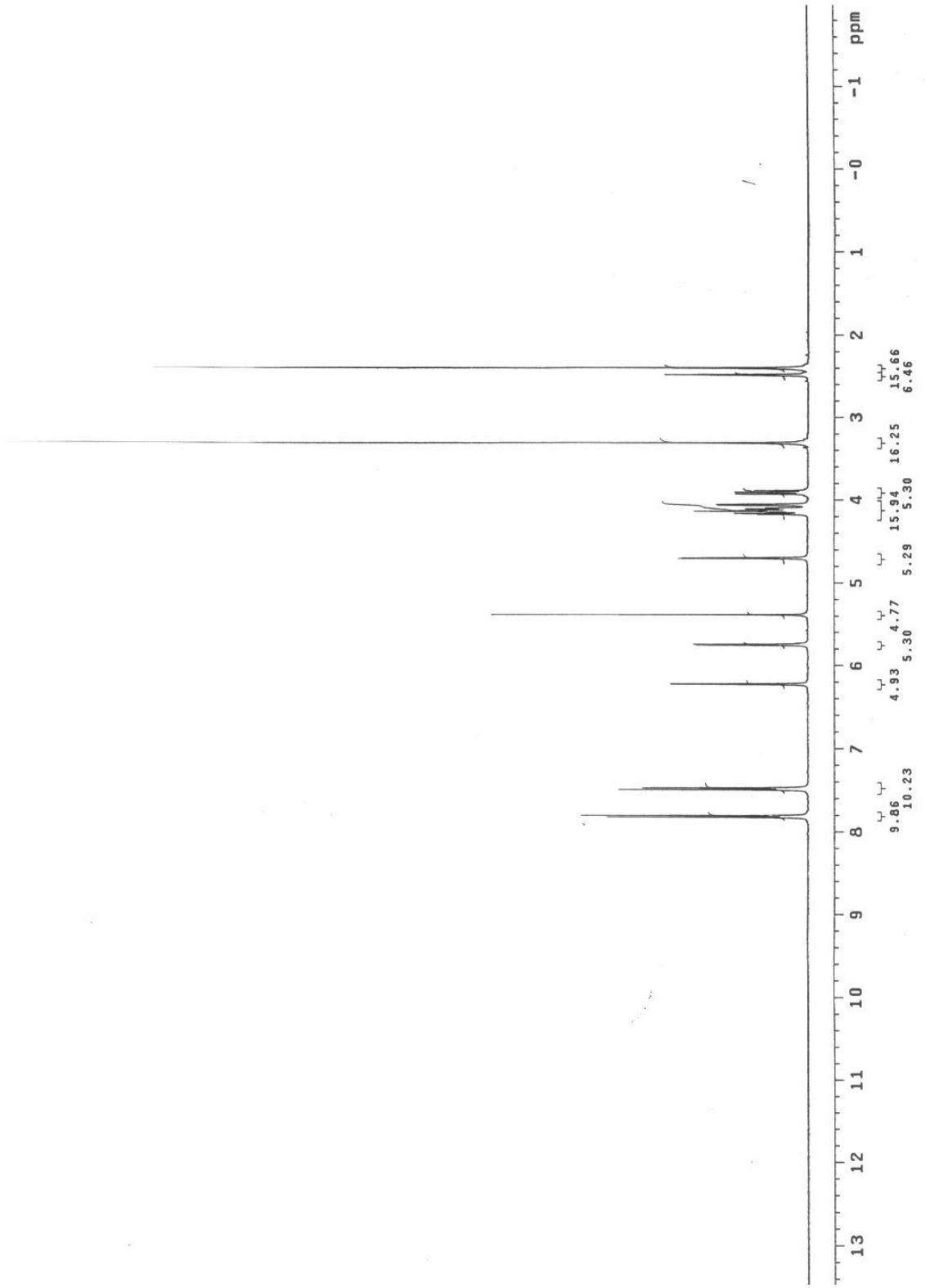
Şema 3.4: 6-Asetamino-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktopiranoz**(6)**'un NMR spektrumu



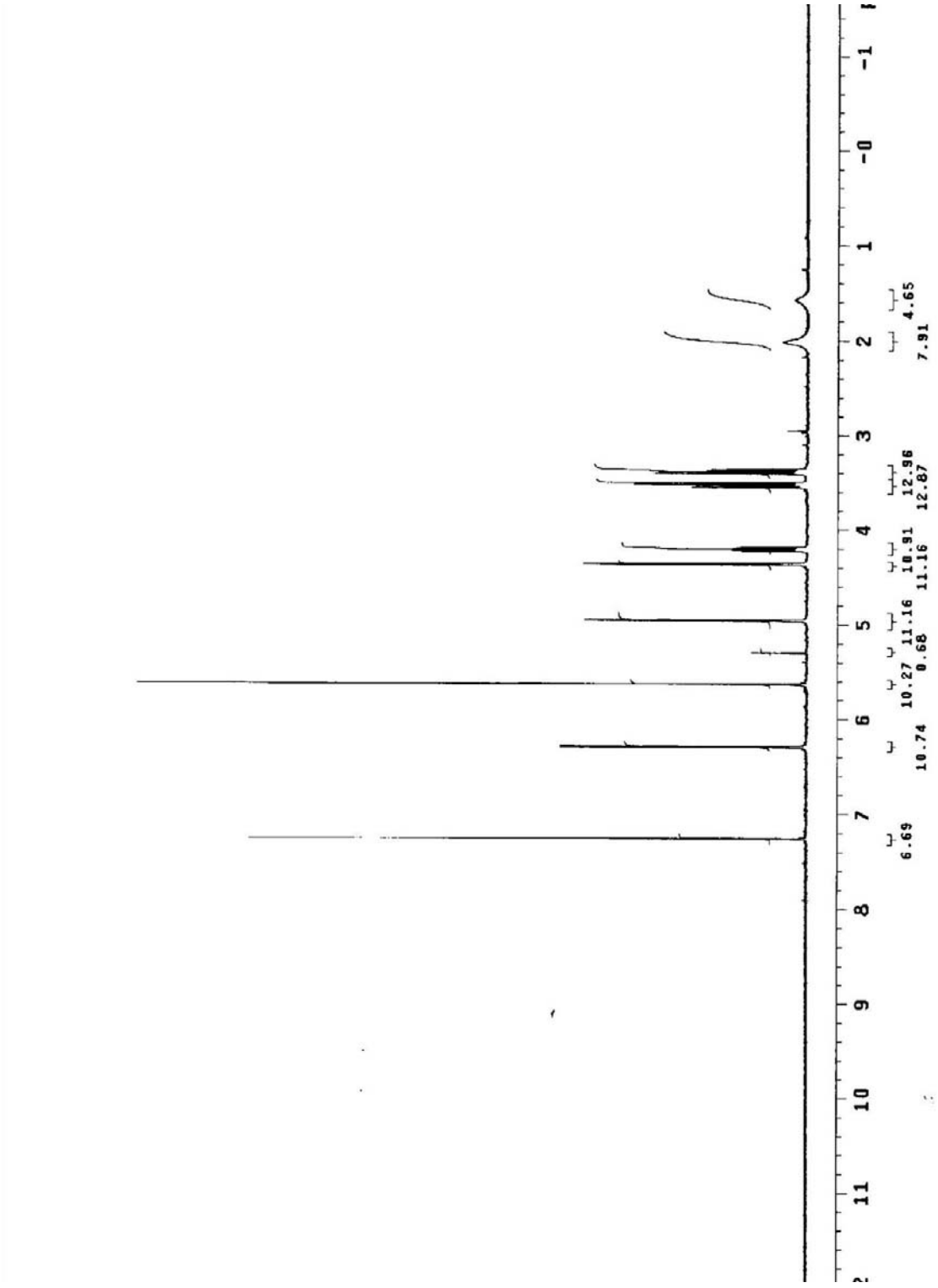
Şema 3.5: 1,2:3,4-Di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktodialdo-1,5-piranoz-6-oksim**(8)**'in NMR spektrumu



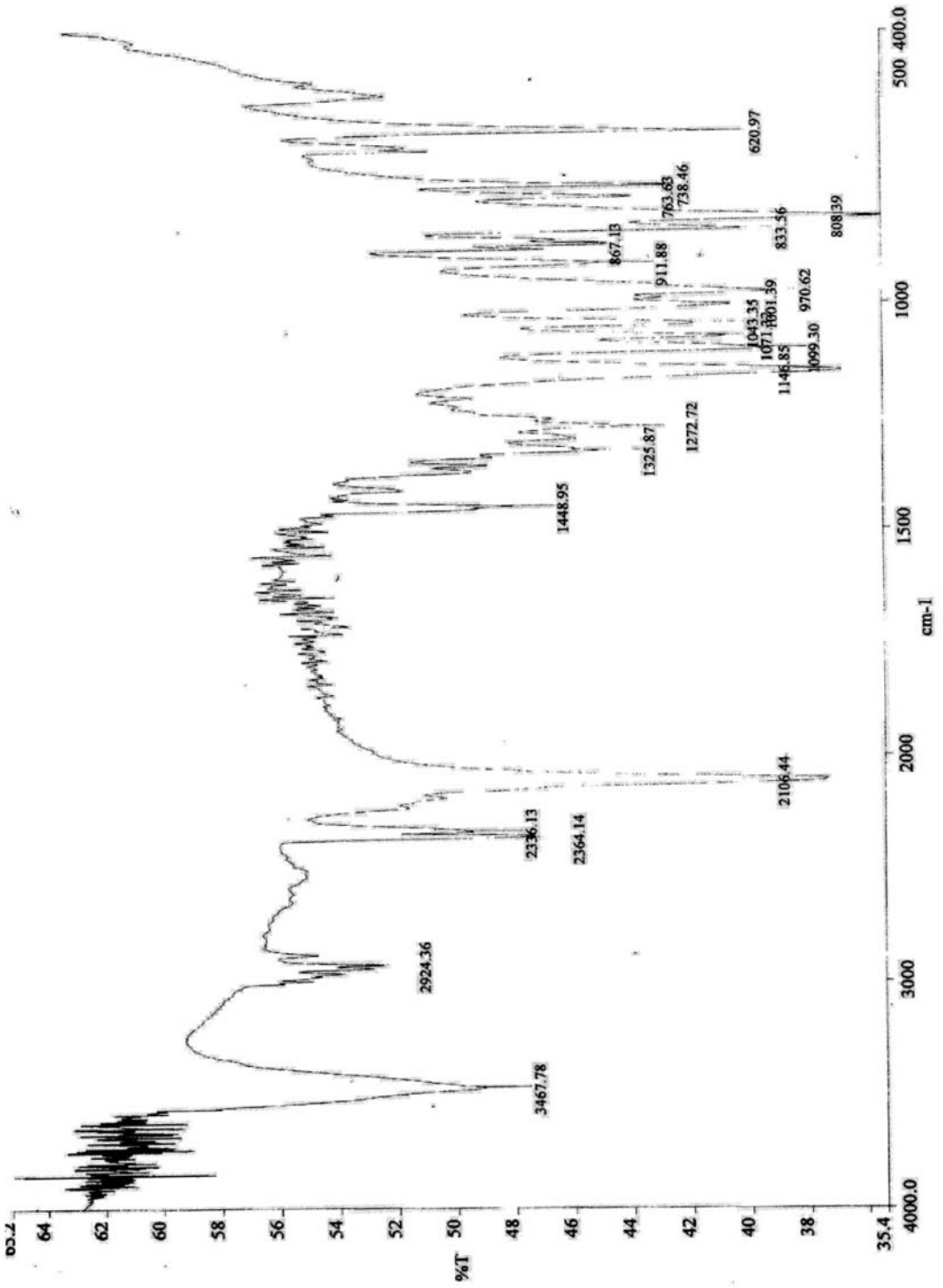
Şema 3.6: 6-*N*-Benzoil-6-deoksi-1,2:3,4-di-*O*-izopropiliden-α-**D**-galaktopiranoz**(9)**'un NMR spektrumu



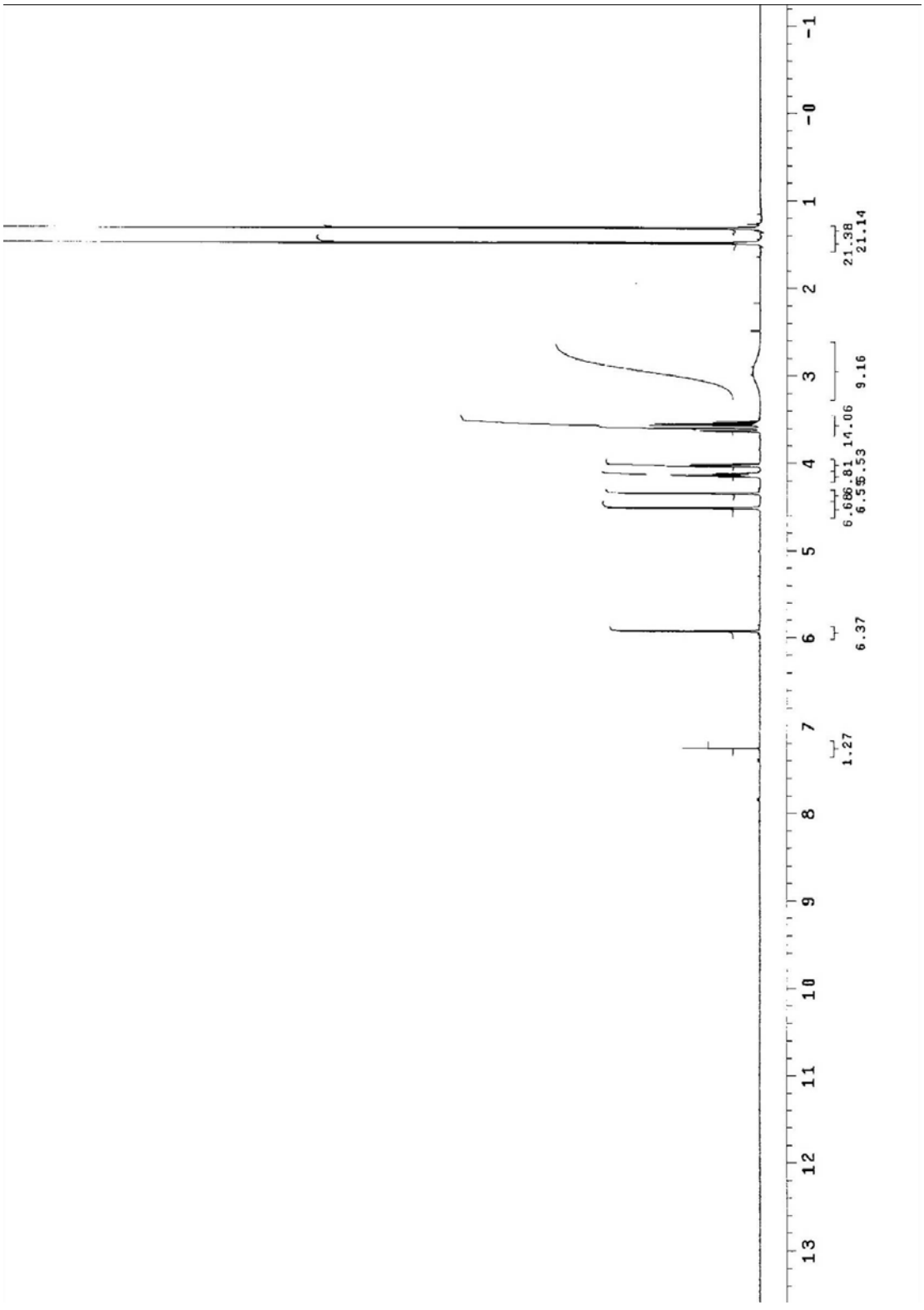
Şema 3.7: 5-*O*-Tosil-1,2-O-(*S*)-trikloroetiliden-α–**D**-arabinofuranoz**(12)**'un NMR spektrumu



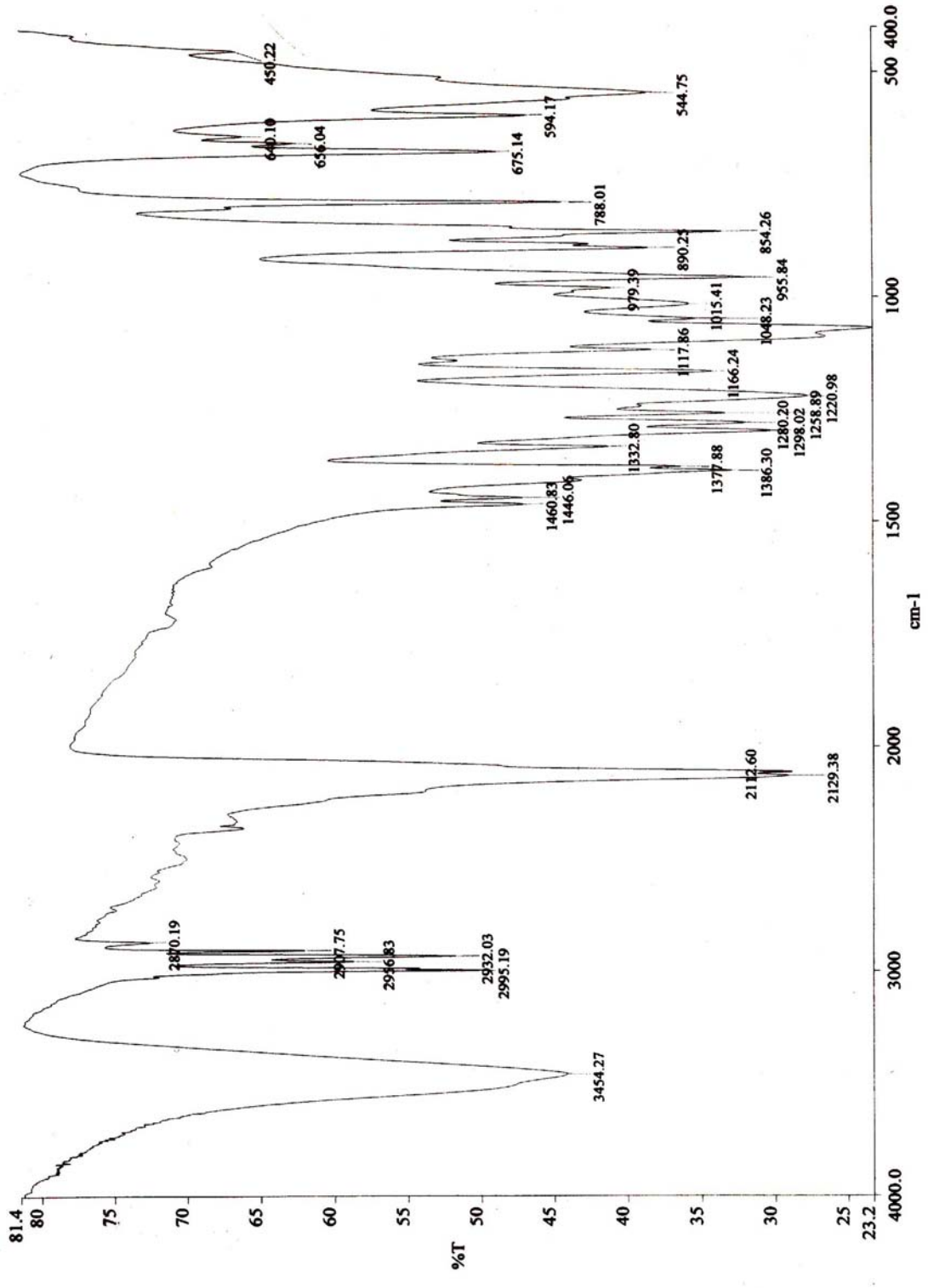
Şema 3.8: 5-Azido-5-deoksi-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden-α-**D**-arabinofuranoz**(13)**'un NMR spektrumu



Şema 3.9: 5-Azido-5-deoksi-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden-α-**D**-arabinofuranoz**(13)**'un IR spektrumu



Şema 3.10: 5,6-Diazido-5,6-dideoksi-1,2-*O*-izopropiliden-α-**D**-glukofuranoz**(16)**'un NMR spektrumu



Şema 3.11: 5,6-Diazido-5,6-dideoksi-1,2-*O*-izopropiliden-α-**D**-glukofuranoz**(16)**'un IR Spektrumu

4. KAYNAKLAR

1. Levene, P. A., Laforge, F. B., 1914. *J. Biol. Chem*., 18, 123, 1914.
2. Ferrier; R. J., Collins , P. M., 1972. “Monosaccharide Chemistry”, Penguin Boks Ltd., England, 122-137 pp, 1972.
3. Carson, J. F., 1956. *J. Am. Chem. Soc*., 78, 3728, 1956.
4. Bose, A. K., Kistner, J. F., and Farber, L., 1962. Aconvenient synthesis of oxial amines, *J. Org. Chem*., 27, 2925p. 1962.
5. Boyer, J. H. Et al., 1958. Reduction of the azido group with sodium Borohydoride, *J. Org. Chem*., 127p, 1958.
6. Secrist, J. A., Loque, M. W., 1972. Amine hydrochlorides by reduction in the presence of chloform, *J. Org. Chem*., 37, 3, 335p, 1972.
7. Micheel, F., Klemer, A., 1961. Glycosyl fluorides and azides, *Carbohydr. Res*., 16, 85 p, 1961.
8. Pfleiderer, W., Bühler, E., 1966. Ein never weg zur synthese von pteridin-N-8-, purin-N-a- und triazolo [4.5-d] pyrimidin-N-3-glykosiden, *Chemische Berichte*., 3022 p, 1966.
9. Saleh, M. A., Et al., 1996. Indian J. Chem., Sect. B. Org. Chem. Incl. Med. Chem., 35 B, 147, 1996.
10. Solomons, T. W. G., 1996. Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Inc., 1019-1021, 1996.
11. Wolfrom, M. L., Shafizadeh, F., and Armstrong, R. K., 1958. *J. Am. Chem. Soc*., 80, 4885, 1958.
12. James, S. P. Et al., 1946. *J. Chem. Soc*., 625, 1946.
13. Haworth, W. N., Lake, W. H. G. and Peat, S., 1938. *J. Chem. Soc*., 271, 1938.
14. Foster, A. B., Stacey, M. and Vardheim, S. V., 1958. Acta Chem. Scand., 12, 1605, 1958.
15. Guidicelli, M. B. Et al., 1993. *Carbohydr. Res*., 249, 19, 1993.
16. Lobry de Bruyn C. A. Et al., 1895. *Rec. Trav. Chim*., 14203, 1895.
17. Distler, J. J., Merrick, J. M., and Roseman, S., 1958. *J. Biol. Chem*., 230, 497, 1958.
18. Wentworth, P. Et al., 1996. *J. Am. Chem. Soc*., 118, 12521, 1996.
19. Schmidt, O. T., 1963. Methods Carbohydr. Chem., 2, 319-325, 1963.
20. Tipson; R. S., 1963. Methods Carbohydr. Chem., 2. 246-250, 1963.
21. Horton, D. Et al., 1968. *Carbohydr. Res*., 7, 56-65, 1968.
22. Quinoa, H. Et al., 1986. *J. Org. Chem*., 51, 4260-4264, 1986.
23. Yüceer, L., 1973. PhD Thesis, University of London., 220 p, 1973.
24. Streicher, B. Et al., 2003. Wünsch, B., *Carbohydr. Res*., 1-11, 2003.
25. Midland, M., 1994. *J. Org. Chem*., 59, 4439-4442, 1994.
26. Kovacs, L. Et al., 2001. *Tetrahedron*., 57, 4609-4621, 2001.

27. Yenil, N., 1995. Master Thesis, Graduate School of Natural and Applied Sciences, Chemistry Department 43 p, 1995.
28. Yenil, N., 1999. PhD Thesis, Graduate School of Natural and Applied Sciences, Chemistry Department., 137 p, 1999.
29. Millar, A., Kim, K. H., Minster, D. K., 1986. *J. Org. Chem*., 51, 189-196, 1986.
30. Wu, B. Et al., 2002. *Org. Lett.,* 4, 20, 3455-3458, 2002.
31. Wang, J. Et al., 2002. *Org Lett.,* 4, 23, 3997-4000, 2002.
32. Coffey, S., 1967. "Rood's Chemistry of Carbon Compounds", Vol.1, Part F, Elsevier Publishing., 398-399 pp, 1967.
33. Yüceer, L., 1978. "Galakto ve glukokloralozlar. Bazı tosil türevlerinin nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları sterik ve polar etkenler", Doçentlik Tezi, Ege Üniversitesi. 121 pp, 1978.
34. Hannesian, S., 1997. "Preparative Carbohydrate Chemistry"., Marcel Dekker, New York, USA, 18-19 pp, 1997.
35. Sharma, L., Singh, S., 1995**.** *Carbohydr. Res*., 270, 43-49, 1995.



5. ÖZGEÇMİŞ

SILA SEÇEN
26.11.1980 / KÜTAHYA
Akgün Mah. Polis Lojmanlari B blok D:2 45020 MANİSA
0 505 240 11 30

Eğitim:

- Celal Bayar Üniversitesi / Fen Bilimleri Enstitüsü/ Tezsiz Yüksek Lisans (2002-2004) **MANİSA**
- Celal Bayar Üniversitesi / Fen-Edebiyat Fakültesi/ Kimya Bölümü, (1998-2002) **MANİSA**
- Urla Lisesi (Okul İkinciliği) (1997) **İZMİR**
- Alibayırlar İlköğretim okulu (Okul Birinciliği) (1994) **İZMİR**
- İskele İlkokulu (1991) **İZMİR**

İş Tecrübesi:

- Serel Seramik Sanayi ve Ticaret A.Ş., Kimya Laboratuarı Stajyeri (27.06.2001-24.07.2001) MANİSA
- Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Üniversite Hastanesi , Biyokimya Laboratuarı Stajyeri (20.08.2001-31.08.2001) MANİSA
- ‘ Tinkalin Asetik Asit Çözeltilerindeki Çözünmesinin Optimizasyonu’ adlı bitirme çalışmasıyla, 20-22 Haziran 2002 de Balıkesirde yapılan ‘Bor Sempozyomuna’ katıldım.
- 14-17 Eylül 2003’de , Şile- İstanbul da yapılan Analitik Kimya Konferansına ‘Tabletler içindeki Alendronat Sodyum Tuzunun Differansiyel Puls Polarografisiyle Analizi’ adlı çalışma ile katıldım