

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ* FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PEPTİT BAĞI İÇEREN KARBOHİDRAT MOLEKÜLLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Emriye AY

DANIŞMAN

Yrd. Doç.Dr. Nilgün YENİL

Anabilim Dalı : Kimya

Programı : Organik

Manisa-2007

PEPTİT BAĞI İÇEREN KARBOHİDRAT MOLEKÜLLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Emriye AY

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 04-07-2007

Tezin Savunulduğu Tarih : 08-08-2007

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Nilgün YENİL

Diğer Jüri Üyeleri : Prof.Dr.Hüseyin ANIL

Doç.Dr.Özgen ALANKUŞ ÇALIŞKAN

Manisa-2007

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER.....	III
ŞEKİL LİSTESİ	V
ŞEMA LİSTESİ.....	V
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
KISALTMALAR	IX
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. DCCI İle Kenetlenme Reaksiyonları.....	3
2.2. Son Yıllarda Peptit Kenetlenme Reaktiflerindeki Gelişmeler.....	4
2.3. Amitlerin Genel Sentez Yöntemleri	5
2.3.1. Açıl Klorürlerden Amit Sentezi.....	5
2.3.2. Karboksilik Anhidritlerden Amit Sentezi.....	6
2.3.3. Esterlerden Amit Sentezi	6
2.4. Şeker Asetal ve Ketalleri	6
2.4.1. Trikloroetiliden Asetaller (Kloraloazlar).....	8
2.4.2.Uronik Asitler	9
2.4.2.1.Uronik asitlerin sentezleri.....	9
2.5. Literatüre Geçen Farklı Amit Sentezleme Yöntemleri.....	9
2.5.1. Borik ve Boronik Asit Tabanlı Katalizörler Varlığında Amit Sentezi	10
2.5.2. α -Glukuronik Asitten Amit Sentezi.....	10
2.5.3. Staudinger Reaksiyonu Yoluyla Amino Asit Kenetlenmesi	11
2.5.4. Tosil Klorür kullanarak Karboksilli Asitlerden Çözgensiz Ortamda Direkt Amit Sentezi	11
2.5.5. Staudinger Tip N-glikopiranozil Amit Sentezinde bis(difenilfosfino)etan (DPPE) Uygulaması	12
2.5.6. Sulu Koşullar Altında Koruma Grubu Taşımayan Şeker Üzerinde Tiyoester-azit Bağlaması	12
3. MATERYAL VE YÖNTEM	13
3.1. Materyal.....	13
3.1.1.Kullanılan Aletler	13
3.1.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	13
3.2. Yöntem	13
3.2.1. Susuz Kloral'in hazırlanması	14
3.2.2. 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D-arabinoz Sentezi.....	14
3.2.3. 5-O-Tosil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz Sentezi.....	14
3.2.4. 5-Azido-5-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz Sentezi	15
3.2.5a. 5-Amino-5-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz Sentezi	15
3.2.5b. 5-Amino-5-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz Sentezi....	16
3.2.6. 1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabino-pentodialdoz Sentezi	16
3.2.7. 1,2 -O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabino-pentodialdo-1,4 -furan oz oksim Sentezi	16
3.2.8. 5-Amino-5-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz Sentezi.....	17
3.2.9. α -kloralozun saflandırılması.....	17

3.2.10. 6- <i>O</i> -Tosil-1,2- <i>O</i> -trikloroetiliden- α - <i>D</i> -glukofuranoz ve 6- <i>O</i> -Tosil-1,2- <i>O</i> -trikloroetiliden- β - <i>D</i> -glukofuranoz Sentezi	17
3.2.11. 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilo-pentadialdoz Sentezi	18
3.2.12. 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilo-uronik asit Sentezi	19
3.2.13. 5-Benzilamido-1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilofuranoz Sentezi	19
3.2.14. 5,6- <i>O</i> -İzopropiliden-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -glukofuranoz (İzopropiliden- β -kloraloz) Sentezi.....	20
3.2.15. 5,6- <i>O</i> -İzopropiliden-3- <i>O</i> -metil-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -glukofuranoz Sentezi	20
3.2.16. 3- <i>O</i> -Metil-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -glukofuranoz Sentezi	21
3.2.17. 3- <i>O</i> -Metil-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilo-pentadialdoz Sentezi.....	21
3.2.18 . 3- <i>O</i> -Metil-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -glukofuranoz- 1,4- oksim Sentezi (E,Z izomer Karışımı).....	22
3.2.19. 5-Amino-5-deoksi-3- <i>O</i> -metil-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilo-furanoz Sentezi	22
3.2.20. 3- <i>O</i> -Metil-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilo-uronik asit Sentezi	23
3.2.21. 5-Benzilamido-3- <i>O</i> -metil-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilofuranoz	23
4.SONUÇ TARTIŞMA:	24
1-) Arabino azit türevinin Hidrojenasyon ile amin türevine dönüştürülmesi.....	24
2-) Arabino azit türevinin Zn ile amin türevine dönüştürülmesi	25
3-) Arabino azit türevinin PPh ₃ ile amin türevine dönüştürülmesi.....	25
4-) Arbinokloraloiz Oksim den amino şeker Sentezi	25
Elde edilen oksimi indirgeme yöntemleri:.....	26
4a-) Zn-NH ₄ OH ile indirgeme	26
4b-) Zn-HCO ₂ NH ₄ (amonyum format)	26
5.GRAFİKSEL ÖZET	29
A-) 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- α - <i>D</i> -glukofuranoz Molekülünün Reaksiyonları.....	29
B-) 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-Trikloroetiliden- α - <i>D</i> -glukofuranoz Molekülünün Reaksiyonları	30
C-) 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-Trikloroetiliden- α - <i>D</i> -arabinofuranoz Molekülünün Reaksiyonları	30
5- <i>O</i> -Tosil-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -arabinofuranoz(8).....	31
5-Azido-5-deoksi-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -arabinofuranoz(9)	35
1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -arabino-pentadialdoz (12)	39
1,2 - <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -arabino-pentodialdo-1,4 -furanoz oksim (13)	41
1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilo-pentadialdoz (17).....	43
1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilo-uronik Asit (18)	45
5-Benzilamido-1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilofuranoz (19)	47
3- <i>O</i> -metil-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilo-pentadialdoz (23).....	49
3- <i>O</i> -metil-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilo-uronik Asit (26).....	54
5-Benzilamido-3- <i>O</i> -metil-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilofuranoz (27).....	56
KAYNAKLAR.....	58

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1. <i>N-glikopeptid ve O-glikopeptid Molekül Formülleri</i>	1
Şekil 1.2. <i>Vankomisin ve Vankomisin Türevi Glikopeptit Antibiyotikler</i>	2
Şekil 2.1. <i>Karbodiimid Tipi Kenetlenme Reaktifleri</i>	4
Şekil 2.2. <i>Onyum Tip Kenetlenme Reaktiflerinden HBTU ve HATU Bileşiklerinin Molekül Yapısı</i>	4
Şekil 2.3. <i>Karbodiimid Tipi Kenetlenme Reaktifleri</i>	27

ŞEMA LİSTESİ

Şema 2.1. Amid Oluşum Reaksiyonu	2
Şema 2.2. Karbodiimid Araürünlü Peptit Kenetlenme Reaksiyonunun Mekanizması.....	3
Şema 2.3. İki Amino Asit Arasındaki Kenetlenme Reaksiyonu Genel Gösterimi	5
Şema 2.4. Amino Asitin C-ucundaki Rasemizasyon Ve Oxazon Araününün Oluşumu ...	5
Şema 2.5. Açıl Klorürlerden Amit Sentezi Reaksiyonu Genel Gösterimi.....	6
Şema 2.6. Karboksilik Anhidritlerden Amit Sentezi Reaksiyonu Genel Gösterimi	6
Şema 2.7. Esterlerden Amit Sentezi Reaksiyonu Genel Gösterimi	6
Şema 2.9. α -glukokloralo (4) ve β -glukokloralo (5) moleküllerinin Elde Edilme Reaksiyonu	8
Şema 2.10. Uronik Asitlerin Pt Katalizörlüğünde O ₂ İle Sentezlenme Reaksiyonu	9
Şema 2.11. Borik ve Boronik Asit Tabanlı Katalizörler Ve Bu katalizörler İle Amit Sentezi	10
Şema 2.12. α -Glukuronik Asitten Amit Sentezi Ve Reaksiyon Şartları	11
Şema 2.13. Staudinger Reaksiyonu Yoluyla Amino Asit DCCI İle Kenetlenme Reaksiyonu	11
Şema 2.14. Staudinger Tip N-glikopiranozil Amit Sentezinde bis(difenilfosfino)etan (DPPE) Uygulama Reaksiyonu	12
Şema 2.15. Koruma Grubu Taşımayan Şeker Üzerinde Tiyoester-azit Bağlanma Reaksiyonu	12
Şema 4.1. Metalik Zn İle NH ₄ OH Varlığında Oksimin Amine İndirgenme Reaksiyonu...	26
Şema 4.2. Metalik Zn İle Amonyum Format Varlığında Oksimin Amine İndirgenme Reaksiyonu	26
Şema 4.3. Karboksilli Asitlerin Karbodiimid Tipi Kenetlenme Reaktifleriyle Olan Reaksiyonu ve Ortama Katılan HOBt İle Aminlerle Verdiği Amitlerin Oluşum Mekanizması.....	27
Şema 4.4. Gluko-uronik Asit Türevleri İle DCCI ve HOBt Varlığında Elde Edilen Amit Bileşiklerine Literatürdeki Bir Örnek (Röckendorf and Lİndhorst, 2004).....	28
Şema 3.1. 5-O-Tosil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz(8)'un IR ve ¹ H-NMR Spektrum Analizleri.....	31
Şema 3.2. 5-O-Tosil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz(8)'un IR Spektrumu	32
Şema 3.3.1. 5-O-Tosil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz (8)'un NMR spektrumu	33
Şema 3.4. 5-Azido-5-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz(9)'un IR ve ¹ H-NMR Spektrum Analizleri	35
Şema 3.5. 5-Azido-5-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz(9)'un IR spektrumu	36
Şema 3.6.1 5-Azido-5-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz(9)'un NMR spektrumu	37

Şema 3.6.2 5-Azido-5-deoksi-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -arabinofuranoz(9)’un NMR spektrumu (2).....	38
Şema 3.7. 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -arabino-pentadialdoz (12)’un IR Spektrum Analizi	39
Şema 3.8. 1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -arabino-pentadialdoz (12)’un IR Spektrumu ...	40
Şema 3.9. 1,2 - <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- <i>D</i> -arabino-pentodialdo-1,4 -furan oz oksim(13)’in IR Spektrum Analizi.....	41
Şema 3.10. 1,2 - <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- <i>D</i> -arabino-pentodialdo-1,4 -furan oz oksim (13)’in IR Spektrumu.....	42
Şema 3.11. 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilo-pentadialdoz (17)’un IR Spektrum Analizi	43
Şema 3.12. 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilo-pentadialdoz (17)’un IR Spektrumu....	44
Şema 3.13. 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilo-uronik Asit (18)’in IR Spektrum Analizi	45
Şema 3.14. 1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilo-uronik Asit (18)’in IR Spektrumu	46
Şema 3.15. 5-Benzilamido-1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilofuranoz (19)’un IR Spektrum Analizi.....	47
Şema 3.16. 5-Benzilamido-1,2- <i>O</i> -(<i>R</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilofuranoz (19)’un IR Spektrumu.....	48
Şema 3.17. 3- <i>O</i> -metil-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilo-pentadialdoz(23)’un IR Spektrum Analizi.....	49
Şema3.18. 3- <i>O</i> -metil-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilo-pentadialdoz(23)’un IR Spektrum.....	50
Şema 3.19. 3- <i>O</i> -metil-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -glukofuranoz- 1,4- oksim (24)’in ¹ H-NMR Spektrum Analizi	51
Şema 3.20.1 3- <i>O</i> -metil-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -glukofuranoz- 1,4- oksim (24)’in ¹ H-NMR Spektrumu	52
Şema 3.20.2. 3- <i>O</i> -metil-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -glukofuranoz- 1,4- oksim (24)’in ¹ H-NMR Spektrumu(2).....	53
Şema 3.21. 3- <i>O</i> -metil-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilo-uronik Asit (26)’in IR Spektrum Analizi.....	54
Şema 3.22. 3- <i>O</i> -metil-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilo-uronik Asit (26)’in IR Spektrumu.....	55
Şema 3.23. 5-Benzilamido-3- <i>O</i> -metil-1,2- <i>O</i> -(<i>S</i>)-trikloroetiliden- α - <i>D</i> -ksilofuranoz (27)’un IR Spektrum Analizi.....	56

ÖZET

Bu çalışmada, 1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -**D**-glukofuranoz (α -kloraloz), 1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -**D**-glukofuranoz (β -kloraloz), ve **D**-arabinoz başlangıç şekerleri olarak kullanılmıştır. Çalışmanın amacı, karboksilli asitler ile aminler arasında oluşan amit bağı içeren karbohidrat molekülleri sentezlemektir.

D-Arabinoz şeker molekülü önce kloral hidrat ile 1,2-O-trikloroetiliden- α -**D**-arabinofuranoz molekülüne dönüştürülmüştür. Daha sonra, bu kloraloz türevi şeker molekülü TsCl ile monotosil formuna ardından NaN_3 ile monoazit formuna dönüştürülmüştür. Bu azit türevi ile aminoşeker elde etmek için çeşitli indirgenme reaksiyonları denenmiş fakat sonuca ulaşılammıştır.

Aminoşeker türevi azit üzerinden sentezlenemediğinden ikinci yol olarak oksimlerin indirgenmesi yoluyla sentezlenmeye çalışılmıştır. 1,2-O-Trikloroetiliden- α -**D**-arabinofuranoz molekülünün önce NaIO_4 ile pentadialdoz (aldehit) türevi sentezlenmiş, daha sonra da bu pentadialdoz molekülünün $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ile reaksiyonundan ilgili oksim türevi sentezlenmiştir. Bu oksim türevi de Zn tozu varlığında indirgenme reaksiyonuna tabi tutulmuş fakat sonuç alınamamıştır.

1,2-O-Trikloroetiliden- α -**D**-arabinofuranoz molekülünün oksim türevi ile yapılan reaksiyonlar 3-O-metil-1,2-O-trikloroetiliden- α -**D**-glukofuranoz için de denenmiştir ve yine olumlu sonuç alınamamıştır.

Diğer bir yol olarak, α -kloraloz ve 3-O-metil-1,2-O-trikloroetiliden- α -**D**-glukofuranoz şeker moleküllerinin uronik asit türevleri amit sentezleri için kullanılmıştır. Bu basamak için, öncelikle α -kloraloz ve 3-O-metil-1,2-O-trikloroetiliden- α -**D**-glukofuranoz NaIO_4 ile aldehit formuna ve daha sonra da bu aldehit türevleri derişik HNO_3 ile uronik asit birimlerine dönüştürülmüşlerdir. Kenetlenme reaktifi olarak sıklıkla kullanılan DCCI varlığında, bu uronik asit türevlerinin benzil aminle amitleşme reaksiyonları denenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Amitlerin Sentezi, DCCI, Kenetlenme Reaktifleri, Oksimlerin İndirgenmesi, Uronik Asitler, Zn ile indirgeme.

ABSTRACT

In this study, 1,2-O-(R)-trichloroethyldene- α -**D**-glucufuranose (α -chloralose), 1,2-O-(S)-trichloroethyldene- β -**D**-glucufuranose (β -chloralose) and **D**-arabinose were used as a starting sugars. The aim of this work is the synthesis of carbohydrate molecules on which carrying peptide bond from the reaction of carboxylic acids with amine derivatives.

Firstly, **D**-arabinose was converted to 1,2-O-trichloroethyldene- α -**D**-arabinofuranose derivative with chloral hydrate. Then, this molecule was converted to tosyl derivative with TsCl. Later, this formation was converted to azide form with NaN₃. Obtained azide formation was reacted with various reducing agent in order to get the related aminosugar derivatives. But, positive results could not be obtained.

As a second way, the reduction of N-oxime derivatives were experimented to get the amino sugar formation. 1,2-O-trichloroethyldene- α -**D**-arabinofuranose was converted to pentadialdose form with NaIO₄, later this pentadialdose derivatives converted to an oxime formation with NH₂OH.HCl. Obtained oxime derivative was reacted with Zn dust in order to get the related aminosugar derivatives. But, the positive results also could not be obtained.

Same reaction was done for 3-O-methy-1,2-O-trichloroethyldene- α -**D**-glucofuranose. The good results could not be obtained again.

As an other way, it was preferred that uronic acid formation of α -chloralose and 3-O-methy-1,2-O-trichloroethyldene- α -**D**-glucofuranose (known as a carboxylic acid derivatives of sugars) were used for amide synthesis. For this steps, firstly α -chloralose and 3-O-methy-1,2-O-trichloroethyldene- α -**D**-glucofuranose reacted with NaIO₄ in order to get the related pentadialdose forms respectively. Later, this pentadialdose derivatives reacted with conc.HNO₃ to obtain related uronic acids derivatives.

It was tested that these uronic derivatives had been reacted with a benzyl amine presence of DCCI that serve as a coupling reagent.

Key Words: Coupling Reagents, DCCI, Synthesis of Amides, Reduction Of Oximes, Uronic Acids, Reduction with Zn.

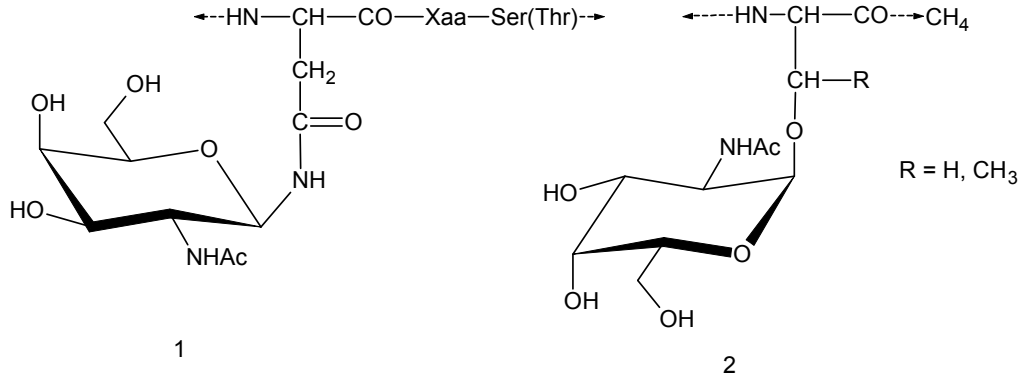
KISALTMALAR

t.l.c	İnce Tabaka Kromatografisi
DCCI	N,N,-Disikloheksilkarbodiimid
DMF	Dimetilformamid
HOBt	1-hidroksibenzotriazol
HCl	Hidroklorik Asit
H ₂ SO ₄	Sülfürik Asit
LiAlH ₄	Lityum Alüminyum Hidrür
Mel	Metil İyodür
NaN ₃	Sodyum Azit
PPh ₃	Trifenil Fosfin
TsCl	Para-toluensülfonil Klorür
H-N.M.R	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
I.R.	İnfrared Spektrum
E.n	Erime Noktası
NH ₂ OH.HCl	Hidroksilamin hidroklorür
NaOAc	Sodyum Asetat
CH ₂ Cl ₂	Diklorometan

1.GİRİŞ

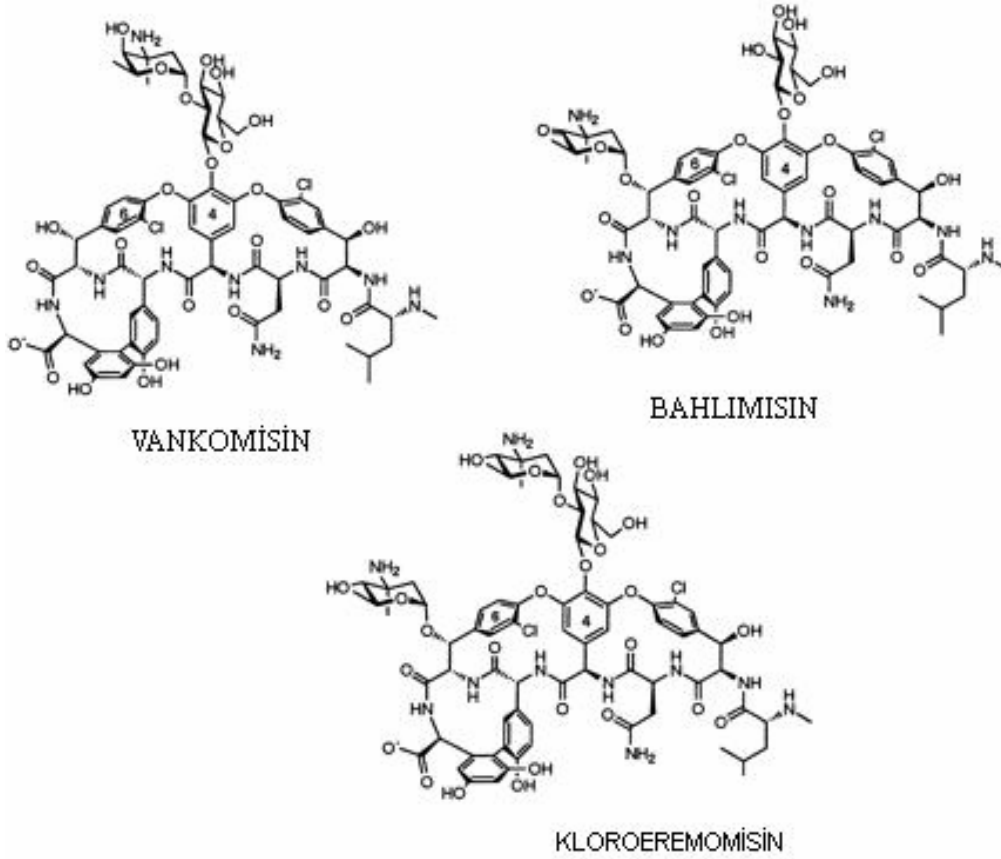
Hücre biyolojisi, biyokimyası ve immunolojik araştırmaların son 10 yılındaki sonuçları ökaryotik hücrelerde glikolizasyonun proteinlerin modifikasyonunda çok yaygın olduğunu açığa çıkarmıştır. Glikoproteinlerin karbohidrat kısmının hücrelerde ve çok hücreli organizmalarda bu makromoleküllerin dağıtılmasındaki organizasyonda önemli rol oynadığı açıktır. Özellikle immunolojik ayırt etme, hücrelerarası haberleşme ve hücre büyümesinin düzenlenmesi gibi hücrelerarası iletişimde gerekli olan sinyalleri tanırlar. Bu biyolojik işlemleri gerçekleştiren peptid ve karbohidrat yapılarını içeren bileşikler için 2 ana yapı söz konusudur.

Bunlardan karbohidrat molekülüne azot atomundan bağlanan amino asit birimi içeren moleküle *N-glikopeptid* (1), karbohidrat molekülüne oksijen atomundan bağlanan amino asit birim yada birimleri içeren moleküle *O-glikopeptid* (2) genel adı verilir.(Şekil1) (Hannesian, 1997)



Şekil 1.1. *N-glikopeptid ve O-glikopeptid Molekül Formülleri*

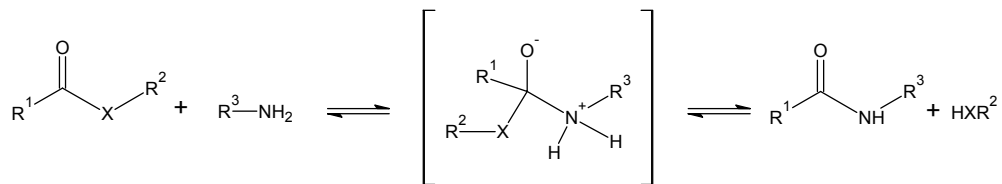
Glikopeptid antibiyotiklerin ilk örneği vankomisin, molekül ağırlığı 1450 Dalton olan kompleks bir glikopeptiddir. *Streptomyces orientalis*' den elde edilen bakterisidal etkili dar spektrumlu bir antibiyotiktir. Vankomisin ilk kez 50 yıl önce klinik kullanıma girmiş ve neredeyse 30 yıl boyunca da tek üye olarak kalmıştır.(Arman, 2006) Dar bir alanda etkili olduklarından genellikle hayvancılıkta büyüme hızlandırıcı olarak kullanım alanı bulmuşlardır. Vankomisin hücre duvarı sentezinin ikinci aşamasında peptidoglikan sentezini inhibe eder. Ek olarak vankomisin RNA sentezini bozabilir.



Şekil 1.2. Vankomisin ve Vankomisin Türevi Glikopeptit Antibiyotikler (Chen,et.al., 2000)

2. GENEL BİLGİLER

Amitler, karbonil karbonuna ($-C=O$) azot (N) atomunun bağlanmasıyla oluşan bileşik sınıfının genel adıdır. Peptit bağı (amit bağı) oluşumu tetrahedral araürün yoluyla karboksil grubu ile amino grubunun nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonudur. Karboksil bileşeni peptit bağı oluşumundan önce elektron-alıcı grup yada atomlarla elektrofiliğini arttırmak için aktive edilmelidir.(Şema 2.1.) Çünkü normalde karboksilli asitler oda koşullarında amonyak ya da aminler ile karboksiamit yerine amonyum tuzları oluştururlar. Ayrılan grubun kapasitesi (nükleofugisite) reaksiyon oranını etkileyen bir diğer etkidir. Ayrılan grubun çeşitlenmesiyle peptit bağının oluşumunda kullanılan yöntemlerin de değişmesine yol açar.

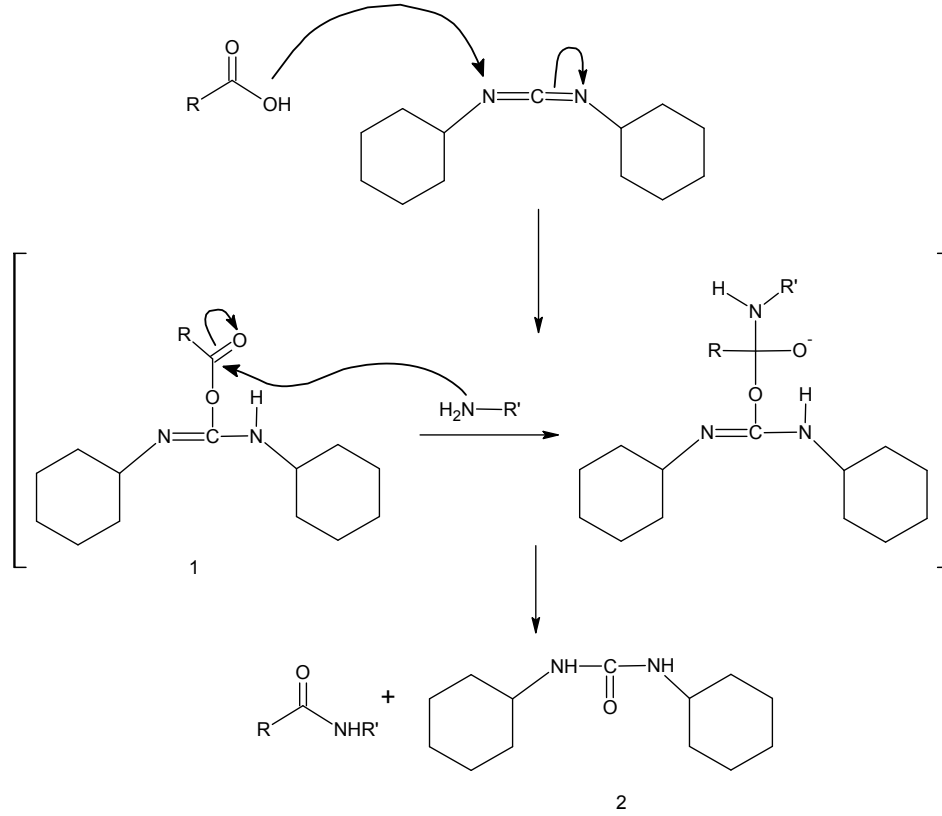


Şema 2.1. Amid Oluşum Reaksiyonu

Yakın geçmişte fosfonyum tuzları, uronyum tuzları (iminyum) tuzları, anhidritler, aktive edilmiş esterler ve asit klorürler ve florürlerin temeline dayanan pek çok aktive edici reaktif bulunmuştur. Bu reaktiflere olan ihtiyaç kompleks peptid , peptidomimetic ve proteinlerin yapılarını öğrenmek için ihtiyaç olmuştur. Bu yeni reaktifler yüksek sterik engelli koşullarda amit bağı oluşumunda etkilidir.

2.1. DCCI İle Kenetlenme Reaksiyonları

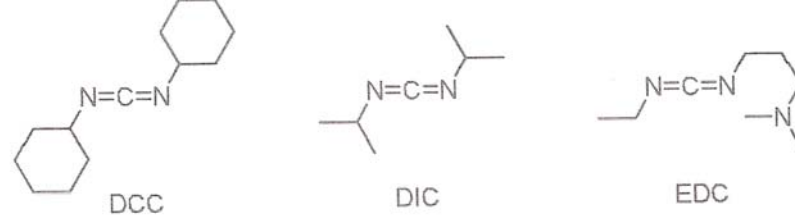
Bir aminin katılmasıyla birlikte karboksilli asitlerin aktivasyonu için kullanılan disikloheksilkarbodiimid gibi karbodiimidler peptit bağı oluşumu için sıklıkla kullanılır. N,N,-disikloheksil karbodiimid (DCCI) peptit sentezinde kullanılan çözgenlerde çözünmesi ve ucuzluğu sebebiyle çok kullanılan bir karbodiimid reaktiftir. Karbodiimid araürünlü peptit kenetlenme reaksiyonunun mekanizması aşağıda gösterildiği gibidir.(Şema 2.2.)



Şema 2.2. Karbodiimid Araürünlü Peptit Kenetlenme Reaksiyonunun Mekanizması

Elektron eksikliği olan merkez karbon atomuna sahip DCCI in dimid ucuna karboksilat grubu saldırır ve oldukça reaktif O-açilizoüre oluşur.(1) Bir aminin katılmasıyla da peptit bağı oluşur. Oluşan O-açilizoüre yapısına primer yada sekonder bir aminin katılmasıyla molekülde peptit bağı oluşumu gözlenir. Ancak bu reaksiyonun itici gücü yapısında peptit bağı oluşumunu içeren molekülün oluşumundan ziyade kısmen daha kararlı disikloheksilürenin (2) oluşmasıdır.

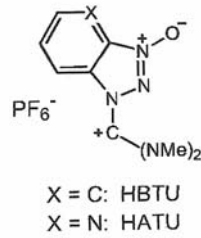
DCCI dışında çok kullanılan karbodiimid tipi kenetlenme reaktifleri EDC [1-etil-3-(dimetilaminopropanil)karbodiimid] ve DIC (N,N-diizopropilkarbodiimid) molekülleridir. (Kimmerlin and Seebach , 2005)



Şekil 2.1. Karbodiimid Tipi Kenetlenme Reaktifleri

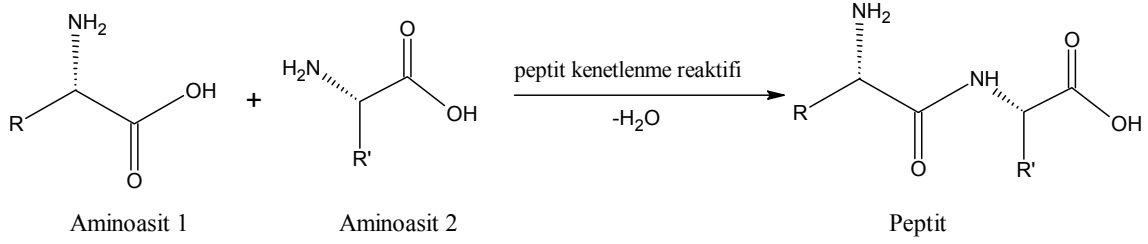
2.2. Son Yıllarda Peptit Kenetlenme Reaktiflerindeki Gelişmeler

Son yıllarda organik sentezlerde peptit kenetlenme tepkimeleri yeni peptit kenetlenme reaktiflerinin keşfedilmesiyle oldukça önem kazanmıştır. Bundan başka yeni sentez yollarının da keşfedilmesine yardımcı olmaktadır. Son birkaç yılda yazılan makalelerde bu konuyla ilgili gelişmeleri takip etmek mümkündür. Pek çok peptit kenetlenme reaktifi vardır. DCCI gibi kenetlenme reaktifleri kompleks molekül sentezlerinde kimyacılar tarafından tercih edilirler. HATU ve HBTU gibi onyum-tip (aminyum, yuronyum and fosfonyum tuzları) kenetlenme reaktiflerinin geliştirilmesiyle sterik engelli aminoasitler ile α,α -dialkillenmiş amino asitlerinin ilgili peptit bağı oluşturmaları mümkün hale gelmiştir.



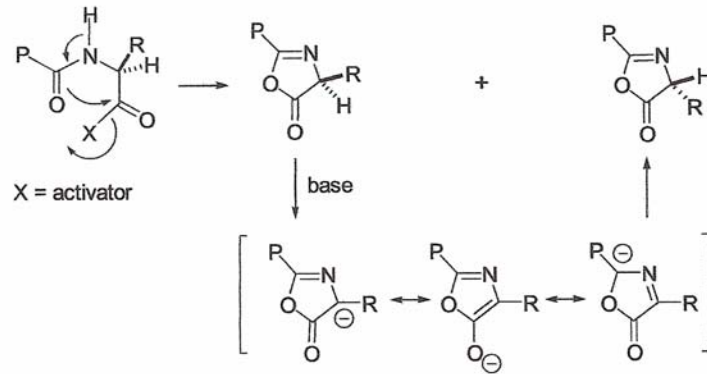
Şekil 2.2. Onyum Tip Kenetlenme Reaktiflerinden HBTU ve HATU Bileşiklerinin Molekül Yapısı

Tipik peptit kenetlenme tepkimesinde ilk olarak amino asit **1** in karboksil kısmı uygun kenetlenme reaktifi ile aktive edilir. Ve sonra amino asit **2** nin amin kısmı şekil de gösterilen peptiti oluşturmak için tepkimeye girerler.(Şema 2.3.)(Yeap and Kim, 2004)



Şema 2.3. İki Amino Asit Arasındaki Kenetlenme Reaksiyonu Genel Gösterimi

Peptit kenetlenme reaksiyonları alanındaki önemli bir diğer gelişme de rasemizasyonu engelleyen reaktiflerin geliştirilmesidir. Rasemizasyon, α -hidrojeninin iyonlaşmasından dolayı amino asitin C-ucunda olur ve oxazolon araürünü oluşturur. (Şema 2.4.) Uygun rasemizasyonu engelleyici reaktif ile peptit kenetlenme reaktifi ile istenmeyen ara ürünler ve rasemizasyon olmadan kiral merkezin optik bütünlüğü konurabilir. Bazı durumlarda rasemizasyonu bastırıcı reaktif peptit kenetlenme reaktiflerine katkı maddesi olarak da eklenebilir. Bu örneklerde katkı maddeleri sadece rasemizasyonu bastırmakla kalmaz aynı zamanda verim de artırırlar.



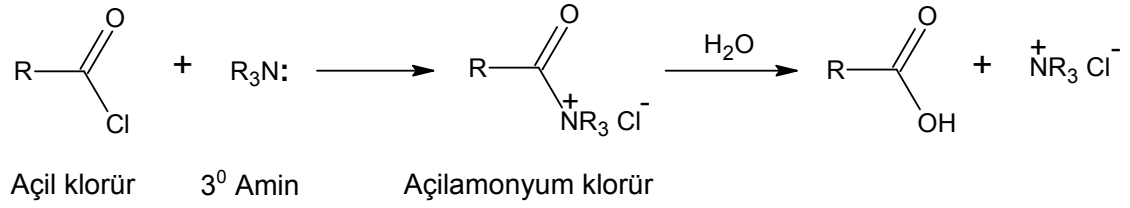
Şema 2.4. Amino Asitin C-ucundaki Rasemizasyon Ve Oxazolon Araününün Oluşumu

2.3. Amitlerin Genel Sentez Yöntemleri

Amitler çeşitli yöntemlerle açıl klorürlerden , açıl anhidritlerden, esterlerden ,karboksilik asitlerden ve karboksilik asit tuzlarından çıkılarak elde edilirler. Bu yöntemlerin hepsi de açıl karbonuna, amonyak veya aminin yer aldığı nükleofilik katılma-ayrılma tepkimesi içerir. Beklendiği gibi asit klorürleri en etkin ve karboksilat anyonları en az etkin olan türevlerdir.

2.3.1. Açıl Klorürlerden Amit Sentezi

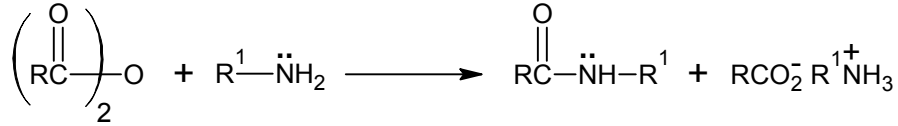
Birincil aminler, ikincil aminler ve amonyak açıl klorürlerle hızlı tepkimeler vererek amitleri oluştururlar. Oluşan HCl yi nötrleştirmek için amonyak veya aminin fazlası kullanılır.



Şema 2.5. Açıl Klorürlerden Amit Sentezi Reaksiyonu Genel Gösterimi

2.3.2. Karboksilik Anhidritlerden Amit Sentezi

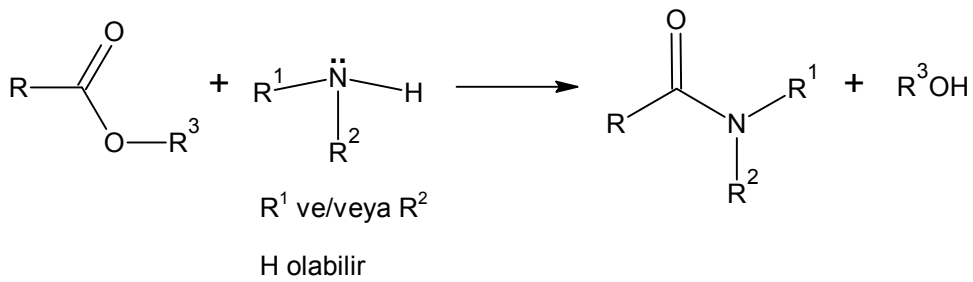
Asit anhidritler amonyakla, birincil ve ikincil aminlerle tepkimeye girerek açıl klorürlerin vermiş olduğu tepkimelere benzer şekilde amitleri oluştururlar.



Şema 2.6. Karboksilik Anhidritlerden Amit Sentezi Reaksiyonu Genel Gösterimi

2.3.3. Esterlerden Amit Sentezi

Esterler açıl karbonu üzerinden amonyak ile veya birincil yada ikincil aminler ile etkileştirildiklerinde nükleofilik katılma-ayırılma tepkimeleri verirler. Bu tepkimeler açıl klorürlerin ve anhidritlerin tepkimelerine göre daha yavaş gerçekleşir fakat sentetik olarak oldukça faydalıdır.



Şema 2.7. Esterlerden Amit Sentezi Reaksiyonu Genel Gösterimi

2.4. Şeker Asetal ve Ketalleri

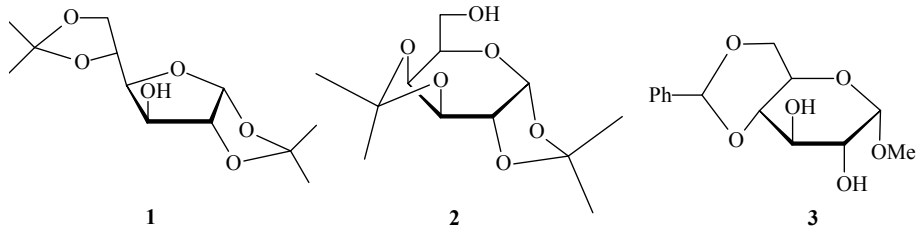
Aldehit ve ketonların alkollerle ve poliollerle kondensasyonu organik kimyanın ilk reaksiyonlarından biridir. Wurtz (Asetaldehit ve etilen glikol) ve Menuiner'in (asitlerle kataliz) öncülüğünden sonra Emil Fischer D-fruktoz ve asetondan asetallerin oluşumunu gerçekleştirmiştir.

Bundan sonra bu koruyucu gruplar özellikle karbohidrat kimyasında bolca kullanılmaya başlanmıştır.

Poliollerin halkalı asetallere dönüştürülmesi yönteminin bazı özellikleri:

- (1) Reaktiflerin ucuz ve kabul edilebilirliği
- (2) Yüksek verimle ve kolayca elde edilebilmeleri
- (3) Değişik reaktifler kullanılarak farklı koruyucu gruplar içeren şeker moleküllerinin elde edilebilirliği
- (4) Koruyucu grupların kolay ve yüksek verimde çıkarılmaları.

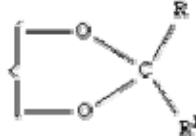
O-izopropiliden ve O-benziliden şekerler karbohidrat kimyasının en önemli koruyucu gruplarıdır. Örneğin, 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-D-glukofuranoz (**1**), 1,2:3,4-di-O-isopropiliden-D-galaktopiranoz (**2**), ve metil 4,6-O-benziliden- α -D-glukopiranozid (**3**), şeker kimyacıları tarafından geniş kullanım alanına sahiptir.(Şema 2.8.) (Hanessian, 1997).



Şema 2.8. O-İzopropiliden ve O-Benziliden Grupları İle Korunmuş Şeker Molekülleri

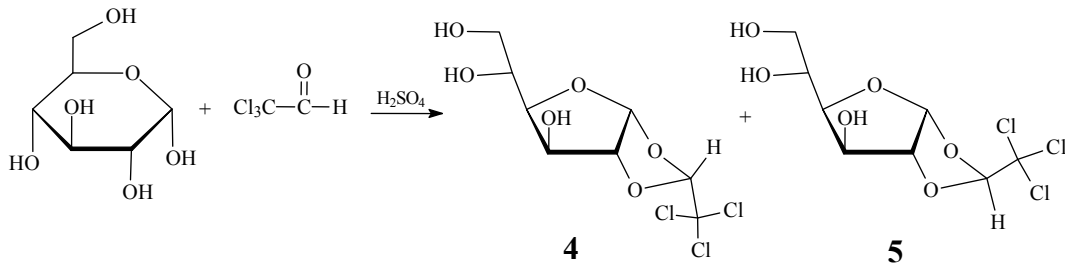
O-isopropiliden türevlerinin sentezi için değişik yöntemler literatürde bildirilmiştir. Geleneksel yöntem, diol ile asetonun susuz koşullarda ve katalizör varlığında yapılan reaksiyonudur. Mineral asitleri, fosforik asitle susuz çinko klorür, iyon değişirme reçineleri, susuz bakır sülfat, susuz demir (III) klorür, bor triflorür eterat, susuz alüminyum klorür ve HY tipi zeolit gibi değişik katalizörler kullanılabilir. **Tablo 1.1** de beş ve altı üyeli halkalı asetallerin en çok kullanılanları gösterilmiştir. (Ay , 2006)

Tablo 1.1. Karbohidrat kimyasında en çok kullanılan halkalı asetaller

		
	<u>R</u>	<u>R'</u>
<i>O</i> -methylene	H	H
<i>O</i> -ethylidene	Me	H
<i>O</i> -cycloalkylenes	(CH ₂) _n	
n- 4-cyclopentylidenes		
n- 5-cyclopentylidenes		
<i>O</i> -isopropylidene	Me	Me
<i>O</i> -benzylidene	Ph	H
<i>O</i> -benzylidene substituted	Y-C ₆ H ₄	H
Y- <i>o</i> - NO ₂ , <i>p</i> - OMe, <i>p</i> - NMe ₂		

2.4.1. Trikloroetiliden Asetaller (Kloralozlar)

Kloralozlar (glukokloralozlar) ilk kez Heffer tarafından glukozdan trikloroasetaldehit ile sülfürik asit katalizörlüğünde sentezlenmiştir. Reaksiyondan iki ürün, α -glukokloraloz (**4**) ve β -glukokloraloz(**5**) meydana gelir. Eğer triklorometil grubu endo konumdaysa α -kloraloz denen R- izomer, ekso konumdaysa β -kloraloz denen S- izomer elde edilir. (Anıl & Yüceer, 1983).



Şema 2.9. α -glukokloraloz (**4**) ve β -glukokloraloz (**5**) moleküllerinin Elde Edilme Reaksiyonu

Hidroksil gruplarının korunması için kullanılan asetal ve ketaller seyreltik asitlerle kolaylıkla çıkarılabilmektedir. Halbuki trikloroetiliden grupları kuvvetli asidik şartlara bile dayanabilmektedir.

Kolaylıkla hidrolizlenmezler, Raney nikel katalizörle çıkarılabilirler. (Richardson, 1972 ve Yüceer, 1978)

Mononosakkaritlerin trikloroetiliden asetal türevleri kolay elde edilemedikleri için literatürde yeterince çalışılmamıştır. Şekerlerin trikloroetiliden asetalleri potansiyel biyolojik aktif bileşiklerdir. 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz ticari olarak elde edilebilen bir bileşiktir ve hayvanlar üzerindeki anestezi ve hipnotik etkileri bilinmektedir. (Metz *et al*, 1996)

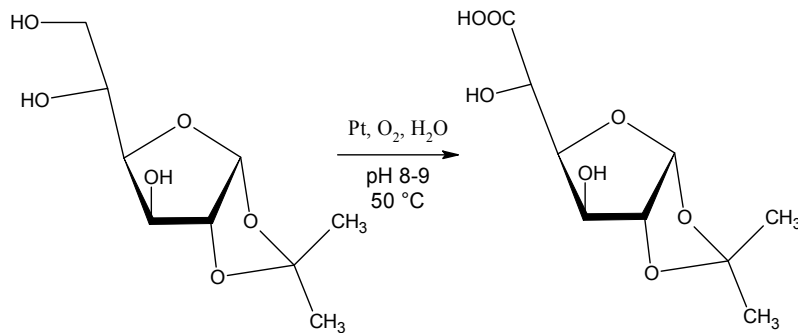
2.4.2.Uronik Asitler

Karbohidrat (aldoz) moleküllerindeki $-\text{CH}_2\text{OH}$ gruplarının yerine karboksil grubunun geçmesiyle oluşan yapıya *uronik asit* yada *alduronik asit* denir.

Uronik asitler polisakkarit birimleri içinde sıklıkla bulunan yapılardır. Bitki, hayvan, ve mikroorganizmaların metabolizma ürünleri olarak pek çok yapıda olabildiklerinden önemli biyolojik değere sahiptirler. Örneğin, çay mantarları bilinen kültür ortamlarında yetiştirilmiş ve etanol, laktik asit, asetik asit, glukonik ve glukuronik asit gibi metabolitler tanımlanmıştır. (Pehlivanoğulları, 1999)

2.4.2.1.Uronik asitlerin sentezleri

Uronik asitlerin aldozlardan sentezleri, genellikle anomerik merkezin korunmasıyla serbest birincil hidroksilin yükseltgenmesiyle gerçekleşir. Yükseltgenme için en çok tercih edilen yöntem metalik platin katalizörlüğünde reaksiyon ortamından oksijen gazı geçirilmesiyle yapılan yükseltgenmedir. (Şema 2.10.) Fakat KMnO_4 ve N_2O_4 de çok kullanılan yükseltgenlerdir. Dialdoz türevlerinden uronik asit sentezinde ise HNO_3 en çok kullanılan yükseltgendir. Bunun için önce aldoz yapısı NaIO_4 ile pentadialdoza yükseltgenir. Daha sonra da bu pentadioldoz türevi de HNO_3 ile uronik asite yükseltgenir. Reaksiyonun bittiği t.l.c. dışında reaksiyon süresince kahverengi NO_2 gazının çıkışının durmasıyla da anlaşılabilir.



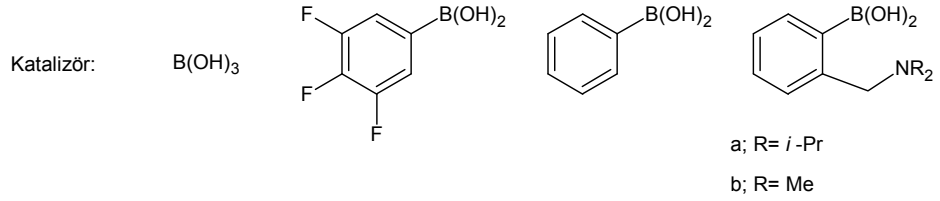
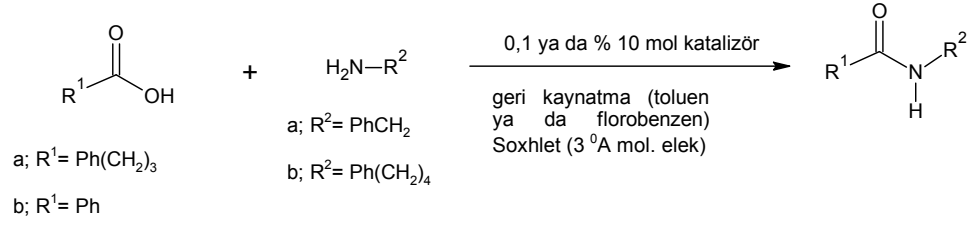
Şema 2.10. Uronik Asitlerin Pt Katalizörlüğünde O_2 İle Sentezlenme Reaksiyonu

2.5. Literatüre Geçen Farklı Asit Sentezleme Yöntemleri

Amit sentezi için pek çok yöntem olmakla beraber genel yöntemler dışında literatürlerde olan bazı örnekler aşağıda verilmiştir.

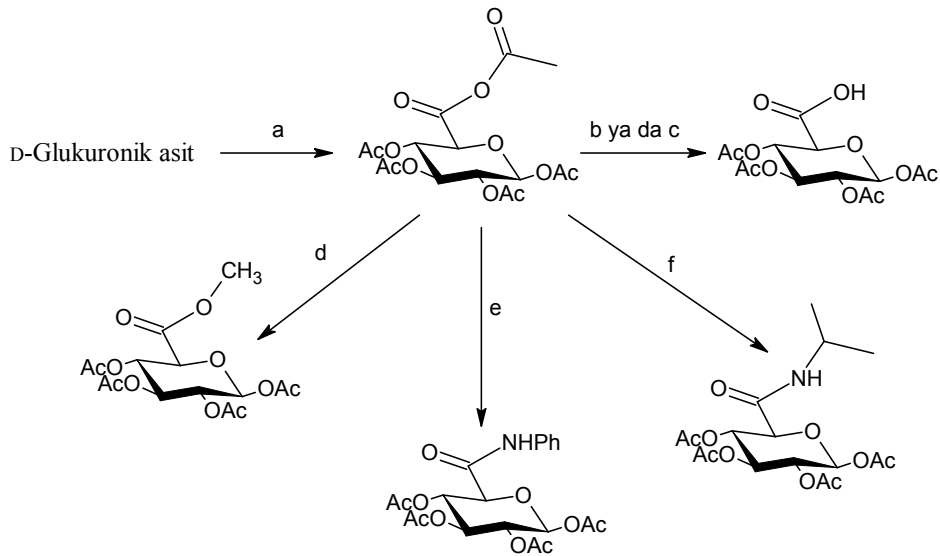
2.5.1. Borik ve Boronik Asit Tabanlı Katalizörler Varlığında Amit Sentezi

Kinetik çalışmalar, aminler ve karboksilli asitlerden direkt amit sentezi düşük sıcaklık koşullarında katalizörsüz gerçekleştiğini fakat bu reaksiyonların substrata bağlı olduğunu göstermiştir. Bu reaksiyonlar için geliştirilen borik ve boronik asit tabanlı katalizörler daha az reaktif asitler gerektirmektedir. (Arnold *et.al.* , 2006)



Şema 2.11. Borik ve Boronik Asit Tabanlı Katalizörler Ve Bu katalizörler İle Amit Sentezi

2.5.2. α-Glukuronik Asitten Amit Sentezi (Tosin and Murphy , 2002)

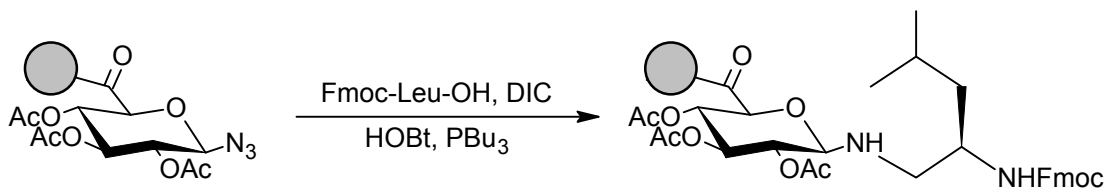


Reaktifler ve şartlar: (a) Ac_2O , I_2 , % 70; (b) H_2O , % 91; (c) PhNHMe (1 ekiva.), CH_2Cl_2 , 15 s; (d) MeOH , % 70; (e) PhNH_2 (1,2 ekiva.), CH_2Cl_2 , 15 s; % 70; (f) PrNH_2 (1,2 ekiva.) CH_2Cl_2 , 15 s, % 55.

Şema 2.12. α -Glukuronik Asitten Amit Sentezi Ve Reaksiyon Şartları

2.5.3. Staudinger Reaksiyonu Yoluyla Amino Asit Kenetlenmesi

Staudinger reaksiyonunda, trialkil yada triarilfosfin varlığında bir azit ile bir karboksili asit reaksiyona girerek amitleri oluştururlar. Kenetlenme reaktiflerinin de olduğu, reaksiyon kuru çözümler içinde (ör, THF) gerçekleştirilebilmektedir. (Malkinson *et. al.*, 2000)



Şema 2.13. Staudinger Reaksiyonu Yoluyla Amino Asit DCCI İle Kenetlenme Reaksiyonu

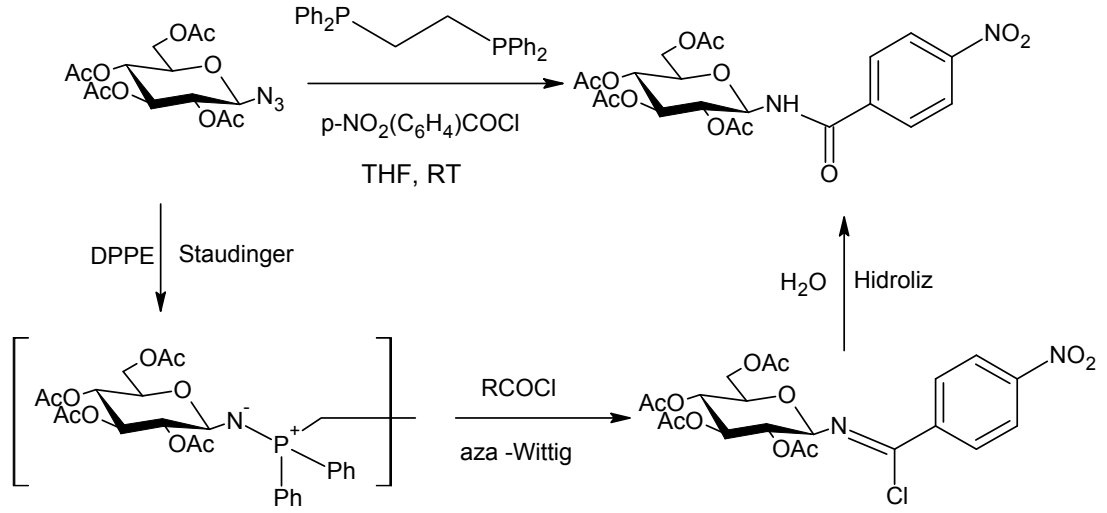
2.5.4. Tosil Klorür kullanarak Karboksilli Asitlerden Çözgensiz Ortamda Direkt Amit Sentezi

Amin olarak amonyak, metil amin ve dimetil amin gibi gaz yada uçucu aminleri kullanmak yerine NH_4Cl gibi amonyum tuzları kullanılmıştır. Tosil Klorür amidlerin, esterleri ve anhidritlerin sentezinde çok etkili bir reaktif olduğu için tercih edilmiştir. Çalışmada amonyum asetat, amonyum sülfat, amonyum klorür, amonyum karbonat ve $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{SiO}_2$ gibi amonyum tuzları

kullanılmıştır. Yapılan denemeler sonunda oda sıcaklığında en kısa sürede $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{SiO}_2$ tuzunun sonuç verdiği görülmüştür. (Khalafi-Nezhad *et.al.* 2005)

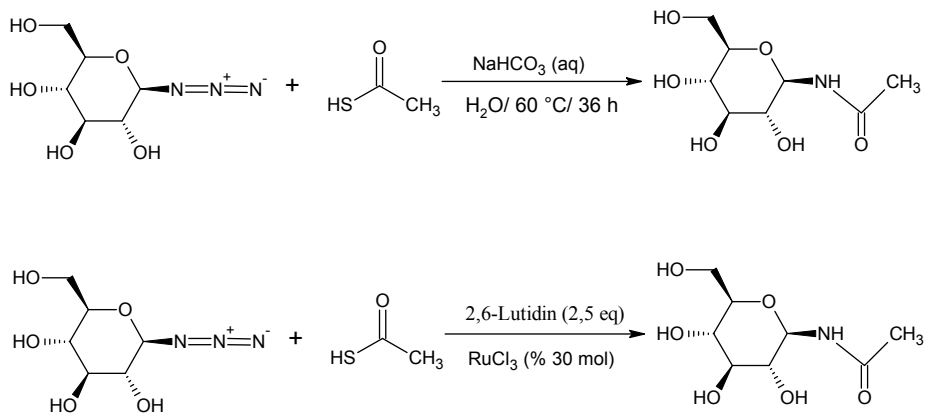
2.5.5. Staudinger Tip N-glikopiranozil Amit Sentezinde bis(difenilfosfino)etan (DPPE) Uygulaması

Bis(difenilfosfino)etan (DPPE), D-glukuronik asit ve D-glukoz dan türetilen piranozil azitlerle asit klorürler varlığında ilgili glikozil amitleri verirler. (Temelkoff *et.al.* 2006)



Şema 2.14. Staudinger Tip N-glikopiranozil Amit Sentezinde bis(difenilfosfino)etan (DPPE) Uygulama Reaksiyonu

2.5.6. Sulu Koşullar Altında Koruma Grubu Taşımayan Şeker Üzerinde Tiyoester-azit Bağlaması (Bode 2006)



Şema 2.15. Koruma Grubu Taşımayan Şeker Üzerinde Tiyoester-azit Bağlanma Reaksiyonu

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Aletler

Erime noktası Electrothermal 9100 erime noktası cihazıyla ölçülmüştür.

IR spektrumları Perkin Elmer FT-IR system spectrum BX cihazıyla alınmıştır.

¹H-NMR Spektrumları Varian AS 400 cihazıyla kaydedilmiştir.

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

D-Arabinoz: Sigma

Piridin: Merck

DMF: Carlo Erba

NH₂OH.HCl: Riedel-de Haen

DCCI: Applichem

Benzil Amin: Fluka

LiAlH₄: Fluka

Toluen: Merck

Metanol: Merck

TsCl: Merck

α- ve β-D-Glukokloralo: Sigma

Kloral Hidrat: Carlo Erba

NaN₃: Merck

NaOAc: Merck

H₂SO₄: Carlo Erba

1-feniletil Amin: Aldrich

CH₃I: Merck

2,2 DMP: Merck

CH₂Cl₂: Merck

PPh₃: Merck

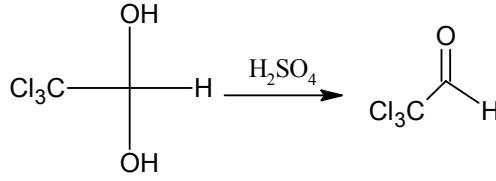
3.2. Yöntem

İnce tabaka kromatografisi için silikajel (Merck 5554), kolon kromatografisi için silikajel (Merck 7734) kullanıldı. Tabakalara %20'lik H₂SO₄ çözeltisi püskürtülüp, yaklaşık 3 dakika 120 °C 'de ısıtılarak TLC noktaları belirlendi.

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

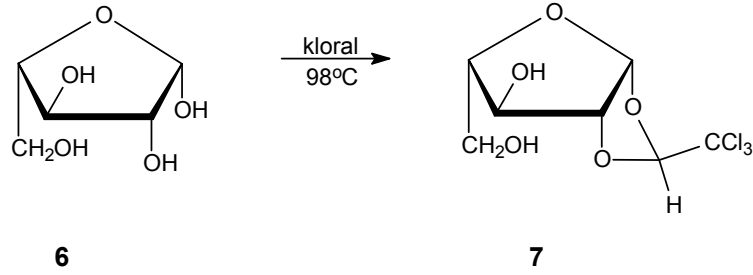
T.L.C ve kolon kromatografisi için genellikle diklorometan-metanol (9:1), (8:2), (8,5:1,5) ; toluen-metanol (9:1); hekzan-etilasetat (2:1) çözgen sistemleri kullanıldı ve her reaksiyon için kullanılan sistemler ayrıca deneysel bölümde belirtildi. Kuru ortam gerektiren reaksiyonlar argon atmosferi altında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

3.2.1. Susuz Kloral'in hazırlanması



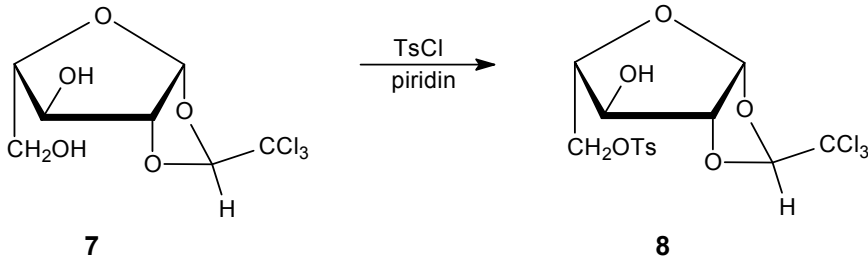
Kloral hidrat (480 g) üzerine H_2SO_4 (240 mL d:1.84 g/mol) eklendi ve maksimum 97°C de, 2 saat destilasyon yapıldı ve 375,5 g susuz kloral elde edildi. (265 mL , d:1.512 g/mol) Verim: % 90.

3.2.2. 1,2-O(S)-Trikloroetiliden- α -D-arabinoz Sentezi (7)



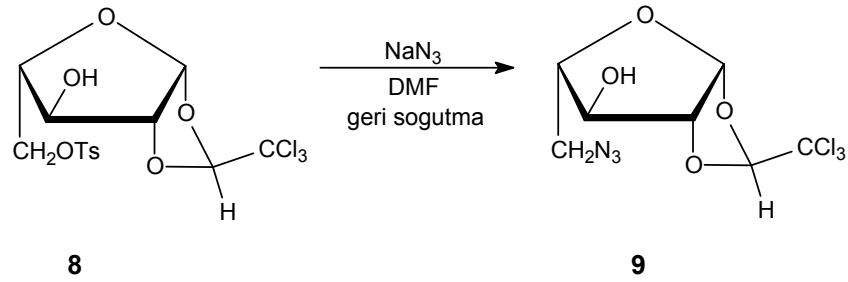
Kuru *D*-Arabinoz (10,5 g) üzerine kloral (50 mL) ve 2 mL der. H_2SO_4 eklendi, ve çözelti $96-98^\circ\text{C}$ 'de geri soğutucu altında 3 saat karıştırıldı. Oluşan siyah renkteki şurup, sıcakta CH_2Cl_2 (150 mL) içine alındı ve soğutuldu. Süzülerek elde edilen kristaller sıcak sudan tekrar kristallendirildi. Beyaz renkli kristal elde edildi.(12 g) Verim: %61. e.n: $184-186^\circ\text{C}$.

3.2.3. 5-O-Tosil-1,2-O(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz Sentezi (8)



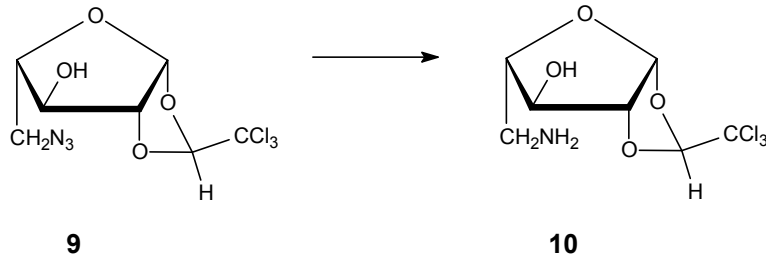
1,2-O(S)-Trikloroetiliden- α -*D*-arabinoz (1,5 g., $5,4 \times 10^{-3}$ mol) kuru piridinde (20 mL) çözülüp, üzerine para-toluen sülfonil klorürün (4,5g) piridindeki çözeltisi eklendi. Reaksiyon t.l.c.(CH_2Cl_2 :MeOH; 9:1) çözgeni ile kontrol edildi. Çözelti 1,5 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra buz-su karışımına (150 g) döküldü. Ürün, çözeltiden diklorometan (3x30 mL) ile ekstrakte edildi, CH_2Cl_2 çözeltisi sodyum sülfat ile kurutuldu ve süzüldü. CH_2Cl_2 vakumda uzaklaştırıldı.Ve ürün CH_2Cl_2 kristallendirildi. Verim: 2,32 g (%49) e.n: $180-181^\circ\text{C}$

3.2.4. 5-Azido-5-deoksi-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -*D*-arabinofuranoz Sentezi (9)



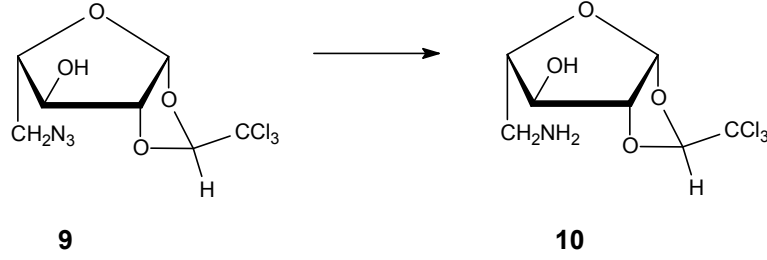
5-O-Tosil-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -*D*-arabinofuranozun (1g, 0,0023 mol) kuru DMF'deki (30 mL) çözeltisine sodyum azit (0,65 g, 0,01 mol) eklendi. Reaksiyon 120°C'de 3,5 saatte gerçekleşti. Reaksiyon t.l.c. (CH₂Cl₂:MeOH;9:1) çözgeni ile kontrol edildi ve reaksiyon tamamlandıktan sonra DMF vakumda uzaklatıldı. Ürün CH₂Cl₂ (3x60 mL) ve H₂O (3x40 mL) ile ekstrakte edildi ve sonra Na₂SO₄ ile kurutuldu. Ürün metanolden kristallendirildi. 0,6931 g kristal ürün elde edildi. Verim: %98 e.n:150-151 °C

3.2.5a. 5-Amino-5-deoksi-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -*D*-arabinofuranoz Sentezi (10)



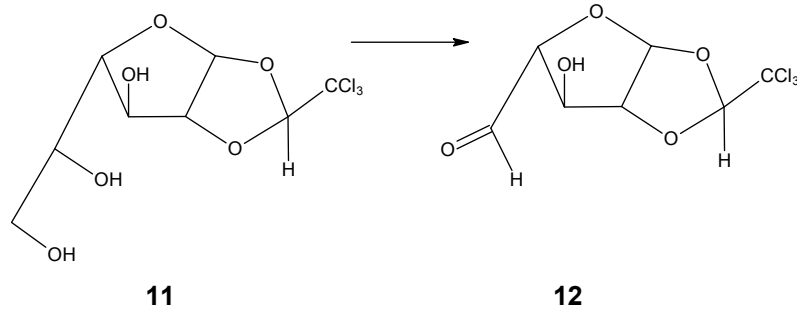
5-Azido-5-deoksi-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -*D*-arabinofuranoz'un (0,1g, 0,00034 mol) çözeltisi üzerine THF:Su; 4:1 çözgeni içindeki PPh₃ (0,08 g, 0,0003 mol) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 27 saat karıştırıldı. Reaksiyon t.l.c. (CH₂Cl₂: MeOH; 8:2) çözgeni ile kontrol edildi. Ürün, çözeltiden dietileter (3x15 mL) ile ekstrakte edildi. Dietileter çözeltisi sodyum sülfat ile kurutulup süzüldü. T.l.c. kontrolleri sonucunda elde edilen üründe safsızlıklar olduğu gözlemlendi. Safsızlıklar (CH₂Cl₂:MeOH; 9:1) çözgen sistemiyle kolon kromatografisi kullanılarak uzaklaştırılmaya çalışıldı, ancak yan ürünler ana üründen ayrılamadı. İstenen saf amino türevi elde edilemedi.

3.2.5b. 5-Amino-5-deoksi-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -*D*-arabinofuranoz Sentezi (10)



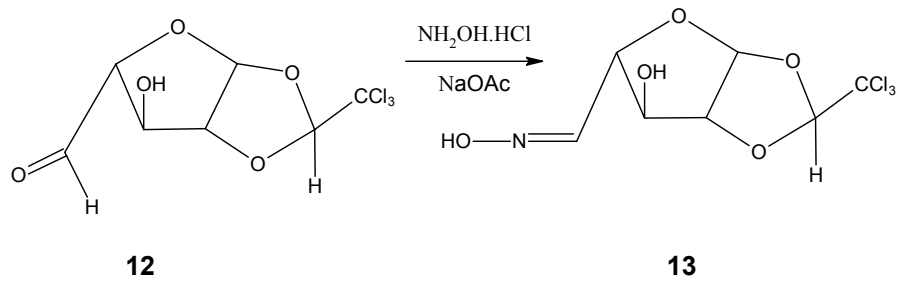
0,03 mol 5-Azido-5-deoksi-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -*D*-arabinofuranoz'un 0,07 mol NH_4Cl 80 ml etanolde çözüldü. 27 ml su eklendi. 0,04 mol Zn tozu eklendi. Oda sıcaklığında karıştırıldı. Başlangıç maddesinin bittiği görüldü fakat karışım saflandırılmadı. (Lin et.al., 2002)

3.2.6. 1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -*D*-arabino-pentadialdoz Sentezi (12)



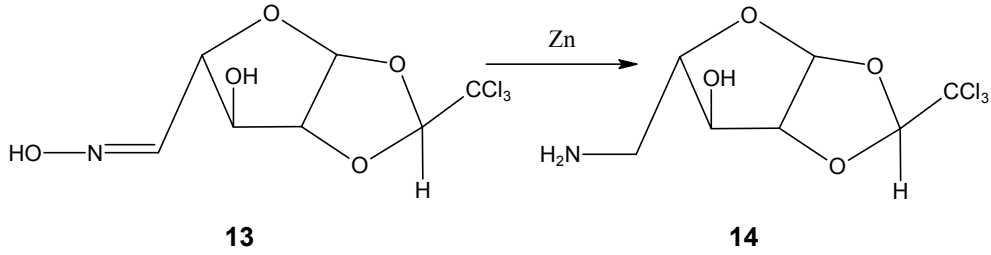
NaIO_4 (3 g) 100 mL sıcak suda çözüldü ve bu karışıma 1,2-*O*-(*S*)-Trikloroetiliden- α -*D*-galaktofuranoz (5 g) un 100 mL Metanol içindeki çözeltisi eklendi. Karışım bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım süzüldü, süzöntü CH_2Cl_2 (50mLx3) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu ve vakumda uzaklaştırıldı. Verim:%80 (2,68 g) E.n.193-195 $^\circ\text{C}$

3.2.7. 1,2 -*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -*D*-arabino-pentodialdo-1,4 -furanoz oksim Sentezi (13)



1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabino-pentadialdoz (2 g, 7,2 mmol), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0,57 g, 8,23 mmol) ve NaOAc (0,84 g, 10 mmol) 36 mL asetonitril ve 12 mL su içinde çözöldü. Karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı.Reaksiyonun bittiği t.l.c. ile anlaşıldı. Asetonitril vakumda uzaklaştırıldı. Kalıntı önce CH_2Cl_2 (50mLx3) ile ekstrakte edildi. Sonra da su (2x20mL) ile yıkandı.Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu ve vakumda uzaklaştırıldı. Kalıntı CH_2Cl_2 ile kristallendirildi. (Fascio et.al., 2002)

3.2.8. 5-Amino-5-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz Sentezi (14)



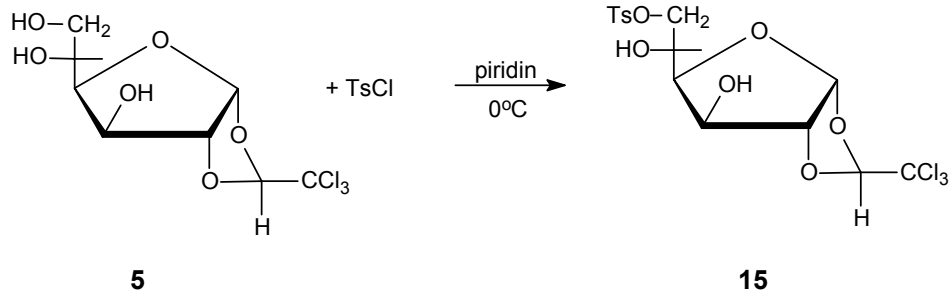
5 mL su içindeki 1,2 -O-(S)-trikloroetiliden-D-ksilo-pentodialdo-1,4 -furanoz oksim(1g, 3,6 mmol) çözeltisine NH_4OH (doğgun çözelti,2 mL) eklendi. Daha sonra bu karışıma NaOAc (0,5 g 6,7 mmol) eklendi. Karışıma 1,5 g aktive edilmiş Zn tozu 5 kısımda yavaş yavaş eklendi.Karışım önce oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Başlangıç maddesinin hiçbir değişime uğramadığı göröldü.Aynı reaksiyon 24 saat boyunca 50°C de geri soğutucu altında tekrarlandı. Başlangıç maddesinin bittiği t.l.c. ile anlaşıldı, fakat ürün izole edilemedi.(McEachern E.J. et.al.,2003)

3.2.9. α -kloralozun saflandırılması

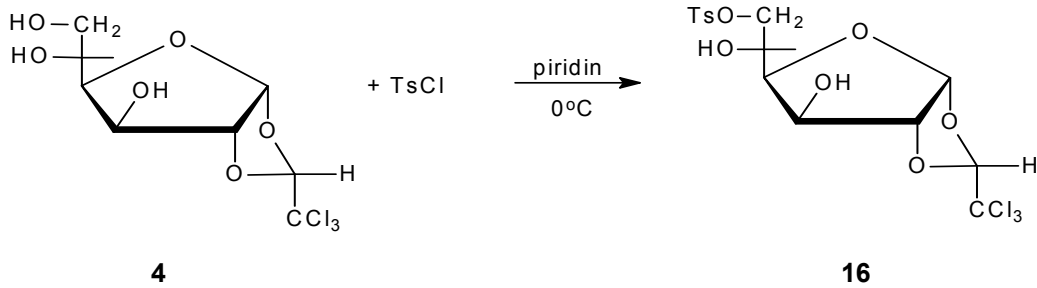
Ticari olarak satın alınan maksimum % 15 miktarda 1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (β -kloraloz) içeren 1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (α -kloraloz) (50 g) suda kaynatılır. α -kloraloz kaynar suda β -kloraloz dan daha çok çözöndüğü için çözelti süzöldü, β -kloraloz süzgeç kağıdında kaldı. Sıcak çözelti soğutularak α -kloraloz kristallendirildi. 44 ,2 g α -kloraloz ve 4,5 g β -kloraloz elde edildi. E.n: $182-184^\circ\text{C}$

3.2.10. 6-O-Tosil-1,2-O-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz ve 6-O-Tosil-1,2-O-trikloroetiliden- β -D-glukofuranoz Sentezi

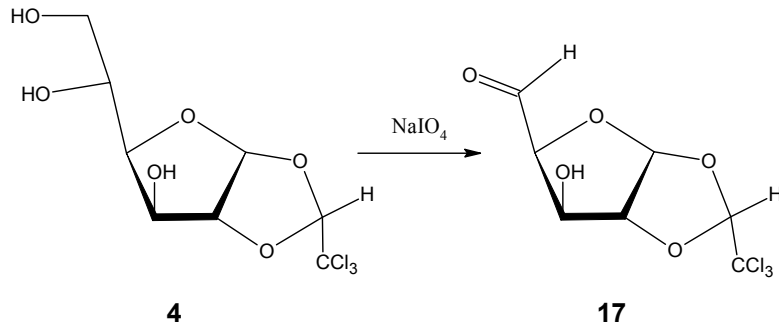
α -Kloraloz'un (5g) piridindeki (35 mL) çözeltisine tosil klorür (3,5g) ilave edildi. Reaksiyon 0°C de karıştırıldı. T.l.c. (CH_2Cl_2 :MeOH, 9:1) çözgen sistemi ile izlenen reaksiyonun tamamlanmadığı ve başlangıç maddesinin yanında beklenen ürünle birlikte yan ürün varlığı gözlemlendi. (CH_2Cl_2 :MeOH,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



Aynı reaksiyon şartları α -kloraloza 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 gözlemlendi. (CH_2Cl_2 :MeOH, 9:1) Çözgen sisteminde kolon kromatografisiyle madde saflaştırılmaya çalışıldı, ancak iki nokta birbirinden ayrılmadı. İstenilen saf tosil ürünü sentezlenemedi.

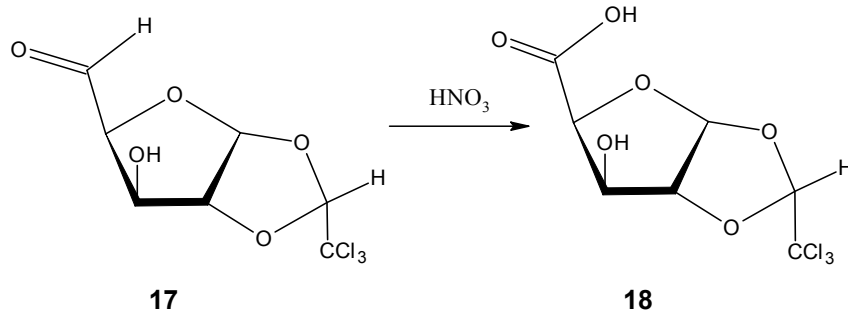


3.2.11. 1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-ksilopentadiyaldoz Sentezi (17)



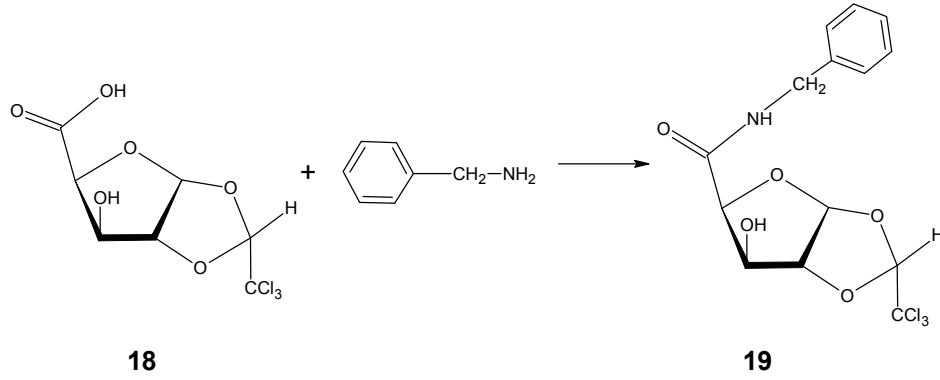
(R)-1,2-O-Trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (8 g, 26 mmol) 150 mL su içinde çözüldü ve bu karışıma 10 mL su eklendi. 200 mL su içindeki Sodyum-*m*-periyodat (8 g, 37 mmol) bu karışıma eklendi. 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun sonlandığı t.l.c. ile anlaşıldı. Karışım süzüldü. Süzüntü CH_2Cl_2 (5x20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu, CH_2Cl_2 vakumda uzaklaştırıldı. Beyaz katı elde edildi. Verim:%97, E.n.:194-195 $^{\circ}\text{C}$

3.2.12. 1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-uronik asit Sentezi (18)



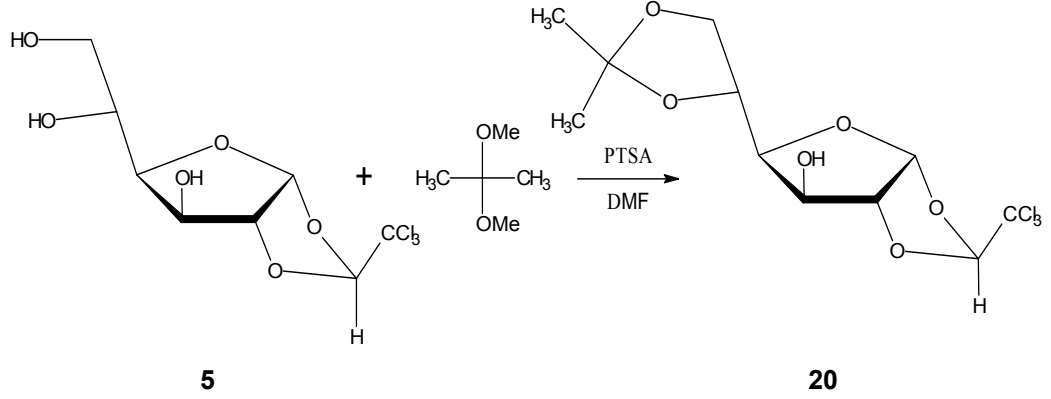
1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentadialdoz (5g, 17 mmol) derişik HNO₃ (25mL, %63) içinde 2 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Yükseltgenme boyunca kahverengi NO₂ gazı çıkmaktadır. Reaksiyon sonlandığında reaksiyon karışımı bir gece buzdolabında bekletildi. Çöken katı soğuk su ile yıkandı. Kurutulduktan sonra, beyaz katı elde edildi. Verim:% 67, E.n.:219-221⁰C

3.2.13. 5-Benzilamido-1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-furanoz Sentezi (19)



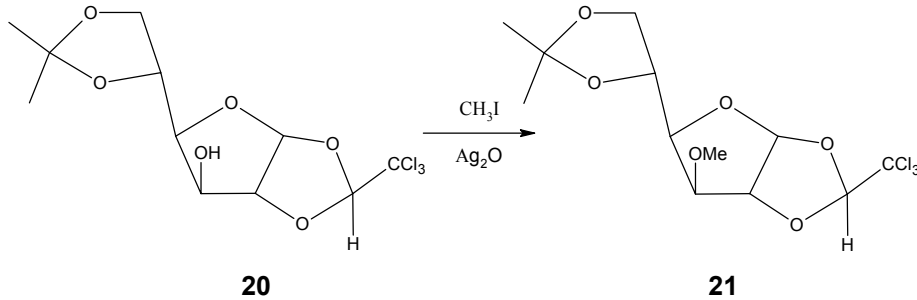
1,2-O-(R)-Trikloroetiliden- α -D-ksilo-uronik asit (0,54 gr 1,8 mmol) kuru DMF de çözüldü. Üzerine DCCI (2 mmol 0,41 g) eklendi. Yarım saat sonra benzil amin (2,1 mmol 0,25 g) eklendi. Oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Çöken üre süzöldü, susuz DMF ile yıkandı. 100 ml su eklendi(aminin fazlasını almak için). Çöken kısım süzöldü, yıkandı. Katı kaynar EtOAc da kristallendirildi. 0,11 g beyaz katı elde edildi. Verim:%15, En: 212-213 ⁰C

3.2.14. 5,6-O-İzopropiliden-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (İzopropiliden- β -kloraloz) Sentezi (20)



Ticari β -kloraloz kaynar metanolden kristallendirilerek içinde az da olsa mevcut olan α -kloraloz alınır ve kristaller oda sıcaklığında kurutuldu. Saf olarak hazırlanan β -Kloralozun (10g, 0.032 mol) DMF deki (25 mL) çözeltine 2,2-DMP (5 mL) ve PTSA (10 mg) eklendi ve 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sonra reaksiyon karışımı sulu doymuş sodyum bikarbonat çözeltisiyle nötrleştirildi. Çözgen vakumda uçuruldu, elde edilen şurup nötral kaynar metanolden kristallendirildi. Beyaz renkli kristaller elde edildi. Verim :%81, E.n. 172-173°C

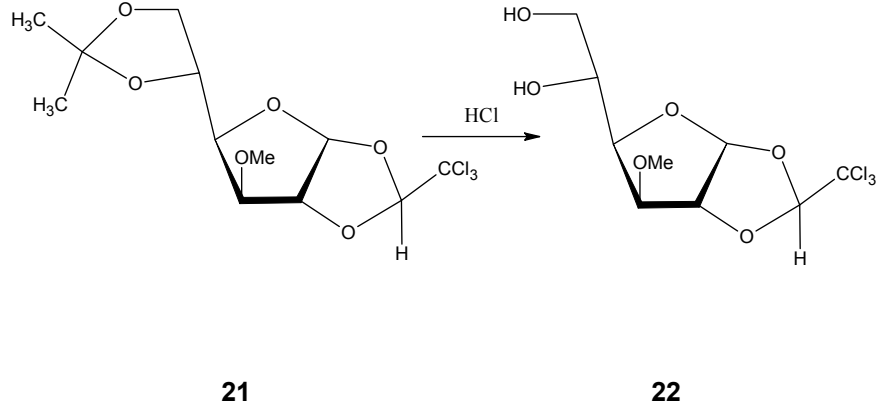
3.2.15. 5,6-O-İzopropiliden-3-O-metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz Sentezi (21)



5,6-O-İzopropiliden-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranozun (30g) DMF (300ml) içindeki çözeltisine gümüş oksit (60 g) ve metil iyodür (90 ml) konuldu ve karanlıkta 24 saat karıştırıldı. Katı madde süzülerek ayrıldı ve DMF ile yıkandı. Süzüntü ve yıkama çözgeni vakumda yarı hacmine kadar buharlaştırıldı sonra 400 ml suya döküldü. Oluşan emülsiyon, kloroform (5x50ml) ile çalkalandı. Kloroform çözeltisi önce sulu tiyosülfat ve sonra su ile yıkandı, kurutuldu ve vakumda

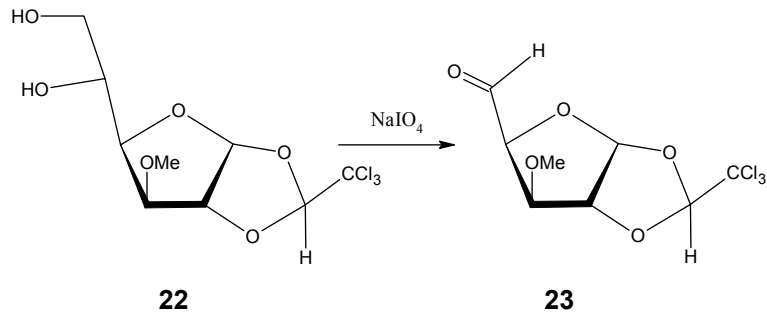
buharlaştırıldı. Kalan macunumsu ürün etanol de çözülüp hafif bulanıklık oluncaya kadar su ilave edildi. Soğukta bekletilerek kristallendirildi. Verim:%90 E.n: 65-66 °C

3.2.16. 3-O-Metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz Sentezi (22)



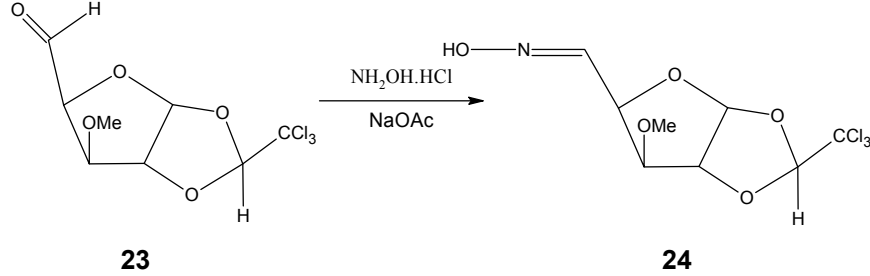
5,6-O-izopropiliden-3-O-metil-1,2-O-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (24 g) , etanolde (90 ml) çözöldü. Bu çözeltiye 1N HCl (60 ml) konuldu ve karışım geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. İ.t.k. ile reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldıktan sonra karışım 200 ml su konuldu ve ürün kloroforma çekildi (4x150ml). Kloroform çözeltisi sulu sodyum bikarbonat ve su ile yıkandı, kurutuldu. Çözgen uçuruldu. Macunumsu ürün metanol-su karışımından kristallendirildi.(10,8 g) Verim:%51 E.n: 115-116 °C

3.2.17. 3-O-Metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentadialdoz Sentezi (23)



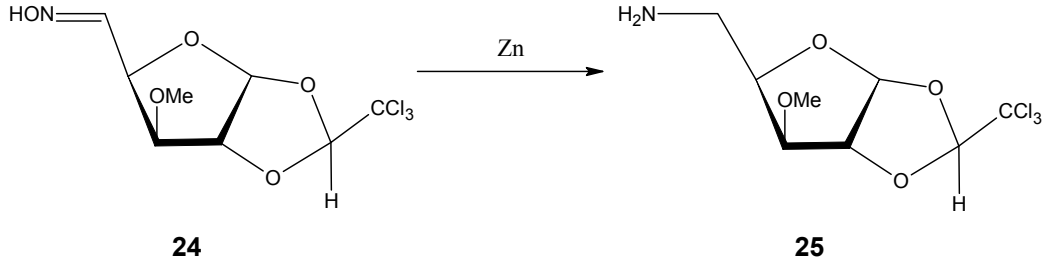
3-O-metil-(S)-1,2-O-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (8 g) 150 mL suda çözöldü ve 10 mL metanol eklendi. Daha sonra bu karışım NaIO₄' in 200 mL su içindeki çözeltisi eklendi. Reaksiyon 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çöken katı süzöldü. Süzöntü CH₂Cl₂ (5x20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz . Na₂SO₄ ile kurutuldu. CH₂Cl₂ vakumda uzaklaştırıldı. Beyaz katı elde edildi. Verim % 79, E.n.108-109 °C

3.2.18 . 3-O-Metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz- 1,4- oksim Sentezi (E,Z izomer Karışımı) (24)



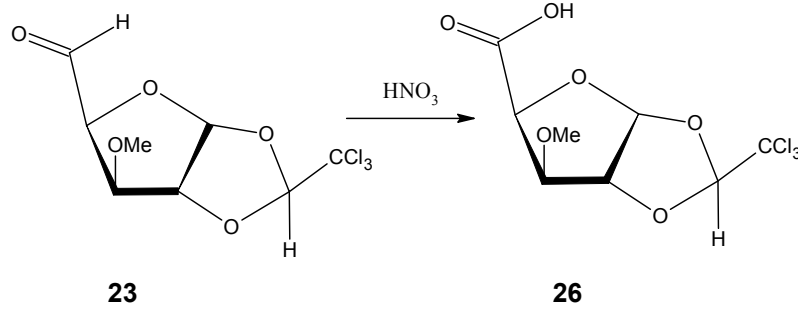
3-O-metil-(S)-1,2-O-trikloroetiliden- α -D-ksilopentadiyaldoz (2g, 6,85 mmol), $\text{NH}_2\text{OH}.\text{HCl}$ (0,57g, 8,23 mmol) NaOAc (0,84 g, 10 mmol) 36 mL asetonitril ve 12 mL su içinde çözüldü. Çözelti 24 saat oda koşullarında karıştırıldı. Reaksiyonun sonlandığı i.t.k. ile anlaşıldı. Asetonitril döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalıntı (3X30 mL) diklorometan ile ekstrakte edildi ve (3x20mL) su ile yıkandı. Na_2SO_4 ile kurutuldu. CH_2Cl_2 döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Beyaz katı CH_2Cl_2 ile kristallendirme ile elde edildi. Verim:% 52, E.n: 148-150 $^{\circ}\text{C}$

3.2.19. 5-Amino-5-deoksi-3-O-metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-furanoz Sentezi (25)



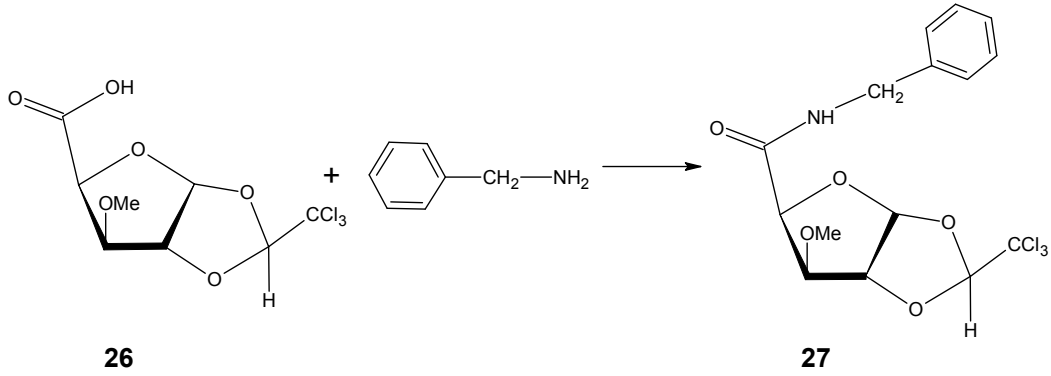
3-O-metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz-5-oksım (3,2 mmol, 1g) 10 mL metanol içinde çözüldü. Amonyum format (6,5 mmol , 0,41 g) ve 10 mmol Zn (6,5 mmol,0,42 g) tozu eklendi. 24 saat geri kaynatma yapıldı. Fakat başlangıç maddesinin hiçbir değişikliğe uğramadığı görüldü.(Abiraj and Gowda, 2003)

3.2.20. 3-O-Metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-uronik asit Sentezi (26)



3-O-metil-(S)-1,2-O-trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentadiyaldoz (5g, 17 mmol) derişik HNO₃ (25mL, %63) içinde 2 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Yükseltgenme boyunca kahverengi NO₂ gazı çıkmaktadır. Reaksiyon sonlandığında reaksiyon karışımı bir gece buzdolabında bekletildi. Çöken katı soğuk su ile yıkandı. Kurutulduktan sonra, beyaz katı elde edildi. Verim:% 67 E.n.:135-137⁰C

3.2.21. 5-Benzilamido-3-O-metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-ksilofuranoz Sentezi (27)



3-O-metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-uronik asit (0,75 g 2,5 mmol) kuru DMF' de çözüldü. DCC (0,6 g, 3 mmol) ve benzil amin (0,308 g, 3 mmol) eklensi. 2 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Üre süzöldü ve kuru DMF ile yıkandı. Reaksiyon karışımına 100 mL EtOAc eklendi. Bu organik faz doymun NaHCO₃ çözeltisi ile ekstrakte edildi(50mLX 4). Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu ve organik faz uçuruldu. Kalıntı sıcak EtOAc ile kristallendirildi. Beyaz katı elde edildi. Verim:%22, E.n.202-203 ⁰C

4.SONUÇ TARTIŞMA:

Vücudun tepki verdiği kompleks bir sistem yolu ile antijen gibi davranan peptit yapılı moleküller vücudun direnç sistemi içinde merkez bir element olarak tanımlanırlar. İskelet yapısında peptit bağı bulunan α -galaktosilseramit insan vücudunda bulunan T-hücrelerinin kuvvetli birer uyarıcısıdır. Gen ailesinin üyesi olarak bilinen CD1b üzerinde KRN7000 yapısını taşıyan α -galaktosilseramit karbohidrat iskeletine sahip olup nötral T-cell öldürücüleri olarak literatüre geçmiştir .(Deck et.al,1998)

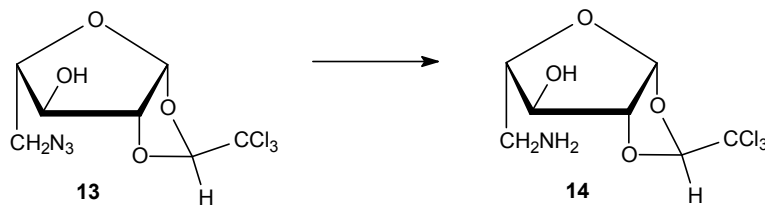
Bilindiği gibi karbohidrat yapılı birçok molekül biyolojik aktivite gösterebilmekte ve bu moleküller basit kimyasal yöntemler ile rahatlıkla sentezlenebilmektedir. Literatürde peptit bağı taşıyan karbohidrat birimlerinin genellikle immün sistem hücreleri olan T-hücrelerini uyardığı ve etkinliğini arttırdığı, *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda tümörlü hücrelere karşı immün sistemin direncini desteklediği ve antitümör ajanlar olarak kullanıldıkları kaydedilmiştir.(Monzavi-Karbassi, et.al., 2004) Ayrıca O-glikopeptit (MAG:Tn-PV) türevlerinin Carcinoma kanser hücre yüzeylerinde etkili antikanser aşılarda kullanıldığı bilinmektedir.(Lo-Man et. al.,1999) Biyolojik aktivitesi olduğu bilinen Tylosin ve Desmycosin antibiyotiklerinin peptit türevleri ribozomal çıkış tünellerinde gelişmekte olan peptit zincirlerinin araştırılmasında potansiyel birer sondaj olarak sentezlenmişlerdir.(Sumbatyan et.al., 2003)

Bu literatür ışığı altında, çalışmalar için seçilen basit şeker molekülleri çeşitli kimyasal yöntemler kullanılarak hedeflenen amit birimlerine dönüştürülmeye çalışılmıştır.

D-Arabinoz önce kloral hidrat ile 1,2-O-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz molekülüne dönüştürülmüş ve bu molekül daha sonra TsCl ile tosillenip ilgili monotosil formu sentezlenmiştir. Elde edilen monotosil türevi NaN_3 ile monoazit formuna dönüştürülmüştür.

1-) Arabino azit türevinin Hidrojenasyon ile amin türevine dönüştürülmesi

Arabino azit türevi Pd/C katalizörlüğünde H_2 gazı geçirilerek indirgenmeye çalışılmıştır. Reaksiyon t.l.c ile sürekli takip edilmiş ve beklenen ürünün oluştuğu gözlenmiş ancak reaksiyonun atmosfer koşullarında gerçekleştiriliyor olması reaksiyon süresinin yaklaşık 30 gün içerisinde tamamlandığı göstermiştir. Benzer bir reaksiyon 6-amino-6-deoksi-1,2-3,4-di-O-izopropiliden-a-D-galaktopiranoz molekülünün sentezi için hidrojenasyon sistemi altında yeterli basınç koşullarının sağlanması ile gerçekleştirilmiş ve ürün 3 saat sonunda %77 verim ile elde edilmiştir ve bu değerler daha önceki çalışma sonuçlarımızda kaydedilmiştir.(Seçen, 2005) Bölüm laboratuvarlarımızda basınçlı hidrojenasyon sisteminin olmayışı çalışmalarımızı başka indirgenme yollarının denenmesi yönüne çevirmiştir.



Literatürde azit türevlerinin ilgili amin gruplarına dönüştürülmelerinde metalik Zn yada PPh_3 (Staudinger Tipi tepkime) kullanıldığı bildirildiği için çalışmalarımızı bu doğrultuda devam ettirerek azido şeker moleküllerinin amino şeker türevlerine çevrilmeleri üzerinde yoğunlaşmıştır.

2-) Arabino azit türevinin Zn ile amin türevine dönüştürülmesi

Azido türevleri etanol-su karışımında NH_4Cl ve metalik Zn varlığında rahatlıkla amino formuna dönüştürülmektedir. (Lln et.al., 2002) Bu sebeple arabino azit türevi Zn metali ile oda sıcaklığında indirgenme reaksiyonuna sokulmuş ve reaksiyon süresince t.l.c ile yapılan kontroller başlangıç maddesinin tamamen bittiğini göstermiştir. Ancak reaksiyonda t.l.c de gözlenen birden fazla ürün kolon kromatografisi çalışmaları ile ayrılmaya çalışılmış fakat saflandırma işlemi neticelendirilememiştir.

3-) Arabino azit türevinin PPh_3 ile amin türevine dönüştürülmesi

Azido türevlerinin Staudinger Tipi tepkime ile kolaylıkla ilgili amin türevlerine dönüştürülebildikleri literatürde bildirildiği için (Peri et.al.,2005), arabino azit türevi PPh_3 varlığında 70°C de 27 saat süre ile reaksiyona sokulmuş t.l.c ile yapılan kontroller sonucu başlangıç maddesinin tamamen bittiği görülmüş ancak ürün izole edilememiştir. (Seçen, 2005)

4-) Arbinokloraloze Oksim den amino şeker Sentezi

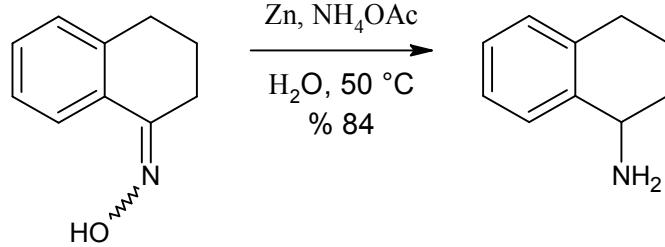
Azit türevleri üzerinden ilgili amino şeker birimlerine ulaşamamış bu sebeple basit şeker molekülünün öncelikle oksim türevinin hazırlanması ve bu oksim türevinin metalik Zn kullanılarak amin grubuna indirgenmesi üzerinde çalışılmıştır. Bunun için önce galaktokloraloze arabino aldehit elde edilmiş ve daha sonra bu aldehit türevi $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$ ile oksime dönüştürülmüştür. Elde edilen oksim türevinin aşağıda verilen **4a** yöntemine göre indirgenme tepkimesi denenmiş ancak başlangıç oksim türevinde hiçbir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir.

Reaksiyonlar β -kloraloze basit şeker molekülü içinde ayrıca denenmiştir. Ancak reaksiyonda karşılaşılan problemin 3. karbonda serbest halde bulunan hidroksilden kaynaklandığı düşünüldüğü için β -kloraloze serbest şekeri ile yapılan denemelerde öncelikle şeker molekülünün 3-OH grubu Mel ile metillenerek korunmuş daha sonra NaIO_4 ile dialdehido formuna dönüştürülmüştür. Elde edilen bu dialdehido türevi $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$ varlığında ilgili oksim türevini vermiştir. Bu oksim türevi aşağıda verilen iki yöntemle göre ayrı ayrı denenmiş ancak memnuniyet verici sonuçlara ulaşamamıştır ve başlangıç oksim türevinin hiçbir değişikliğe uğramadığı kaydedilmiştir

Elde edilen oksimi indirgeme yöntemleri:

4a-) Zn-NH₄OH ile indirgeme

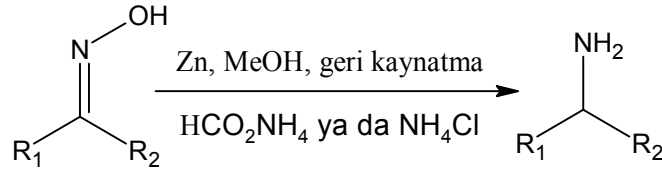
Literatür bilgilerine göre metalik Zn kullanılarak oksim türevlerinin ilgili amin türevlerine indirgenmesi yüksek verimler ile sağlanmaktadır. (McEachern E.J. et.al.,2003)



Şema 4.1. Metalik Zn İle NH₄OH Varlığında Oksimin Amine İndirgenme Reaksiyonu

4b-) Zn-HCO₂NH₄(amonyum format)

Literatür bilgilerine göre yine metalik Zn kullanılarak oksim türevlerinin ilgili amin türevlerine indirgenmesi aşağıda gösterilen reaksiyon üzerinden gerçekleştirilebilmiş ve yüksek verimler ile amino türevleri sentezlenmiştir. (Abiraj and Gowda, 2003)



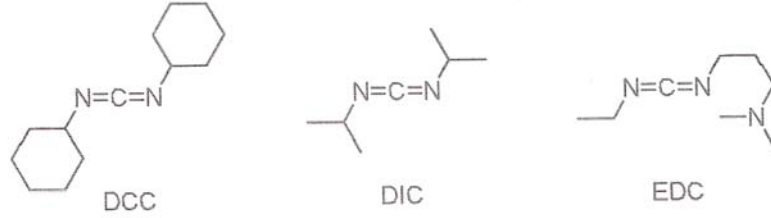
Şema 4.2. Metalik Zn İle Amonyum Format Varlığında Oksimin Amine İndirgenme Reaksiyonu

Aminoşeker üzerinden sentezlenemeyen amit bileşikleri yöntem değiştirilerek şekerlerin karboksilli asit türevleri olan uronik asitler üzerinden denenmiştir. Bunun için α-kloraloze ve β-kloraloze şekerleri kullanılmıştır. İlk olarak α-kloraloze molekülü NaIO₄ ile pentadialdoz türevine dönüştürülmüş ardından bu pentadialdoz türevi HNO₃ ile reaksiyona konulup ilgili uronik asit elde edilmiştir. Bu uronik asit türevi de peptit bağı sentezinde sıklıkla kullanılan kenetlenme reaktifi olan DCCI varlığında benzil amin ile peptitleşme reaksiyonuna sokulmuştur. Reaksiyon t.l.c ile kontrol edilmiş ve başlangıç maddesinin bittiği görüldüğü an sonlandırılmıştır. T.l.c de gözlenen olumlu sonuç ve fonksiyonel gruplara ilişkin IR spektrumundan alınan değerleri ¹H NMR verileri doğrulamamıştır. Buda bileşiğin reaksiyon esnasında oluştuğunu ancak izolasyon aşamasında birtakım zararlara uğramış olacağını düşündürmektedir.

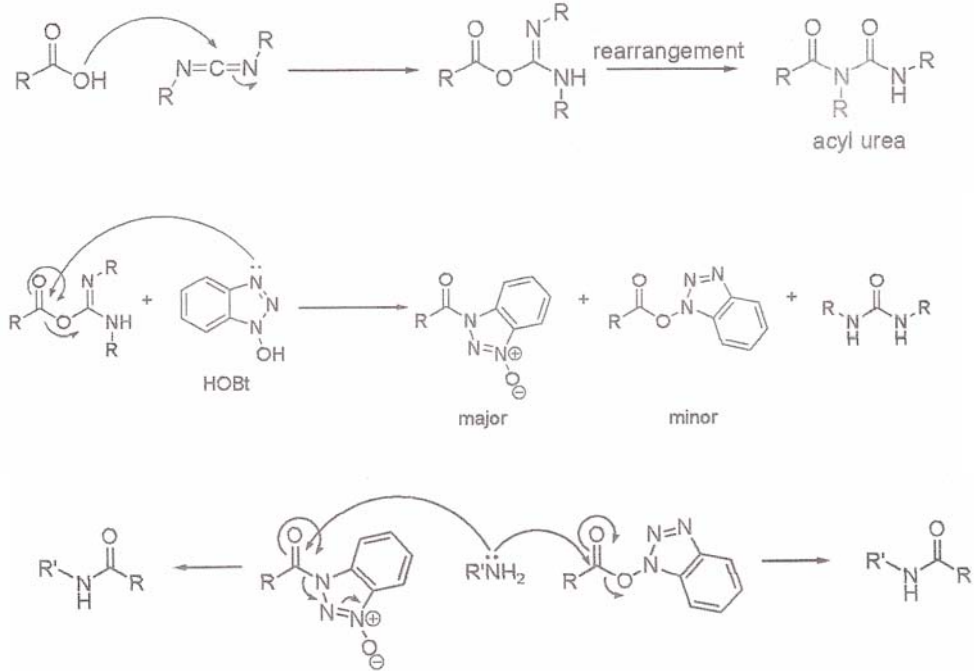
Literatür incelendiği takdirde peptit kenetlenme reaktifi olarak DCCI kullanılarak tepkimeler gerçekleştirilmiş (Ryng et al.,1998,),(Aytemir et. al. 2003), (Mas et.al.,2004) ancak bu kenetlenme reaktiflerinin genellikle katkı maddeleriyle birlikte kullanıldığı tepkimelerde istenilen sonuca daha iyi

verimlerle ulaşıldığı tespit edilmiştir.(Ye et.al., 2005) (Dubey and Dubey, 2005) ,(Mamoru, 2001),(Han And Kim , 2004).

DCCI karbodiimid tipinde bir kenetlenme reaktifidir. DCCI gibi en çok tercih edilen karbodiimid tipi kenetlenme reaktiflerin diğer ikisi ise EDC [1-etil-3-(dimetilaminopropanil) karbodiimid] ve DIC (N,N-diizopropilkarbodiimid) moleküleridir. Bu reaktiflerin katkı maddesi ile birlikte kullanılması istenilen sonucu vermektedir. Ortamda kullanılan katkı maddesi tepkimenin ara basamağında gözlenen, yan ürün olarak elde edildiği bilinen üre formunun oluşumunu minimum düzeyde tutarak tepkimede hedeflenen peptit bağı oluşumunu düzenlemektedir. Aşağıdaki reaksiyon karbodiimid tipi kenetlenme reaktiflerinin bir karboksilli ile olan reaksiyonunu ve bu tip reaksiyonlarda sıkça kullanılan katkı maddesi HOBt (1-hidroksi-benzotriazol)'ün kullanılması ile oluşan O-açıl ve N-açıl bileşiklerinin elde edilme mekanizmasını göstermektedir. Reaksiyonda katkı maddesi kullanılsa üre oluşmakta ancak HOBt gibi bir katkı maddesinin kullanılması O-açıl ve N-açıl bileşiklerini oluşturmaktadır. DMF gibi polar aprotik çözücülerin kullanılması reaksiyondan elde edilen N-açıl bileşiğinin baskın olduğu göstermektedir.



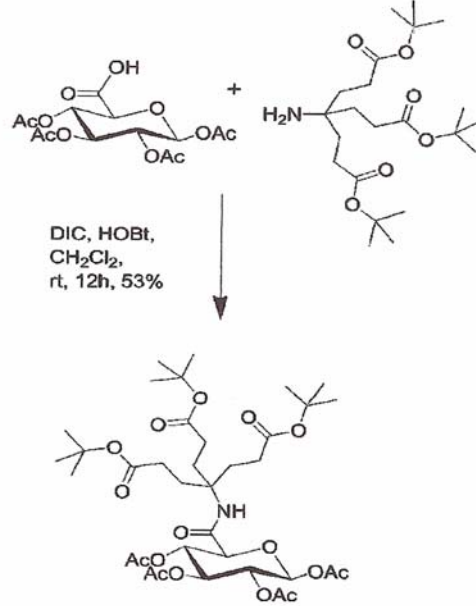
Şekil 2.3. Karbodiimid Tipi Kenetlenme Reaktifleri



Şema 4.3. Karboksilli Asitlerin Karbodiimid Tipi Kenetlenme Reaktifleriyle Olan Reaksiyonu ve Ortama Katılan HOBt İle Aminlerle Verdiği Ürünlerin Oluşum Mekanizması

Primer yada sekonder bir amin ile hem *O*-açıl hem de *N*-açıl bileşiklerinin her ikisi de amit bileşiği oluşturmak için yeterince aktiftir. (Li AND Xu, 2001).

Literatürde glukuronik asit türevlerinden ilgili amit moleküllerinin sentezleri gerçekleştirilmiş ve kenetlenme reaktifi olarak DCCI ve katkı maddesi olarak da HOBt molekülü kullanılmıştır. (Röckendorf and Lîndhorst, 2004).



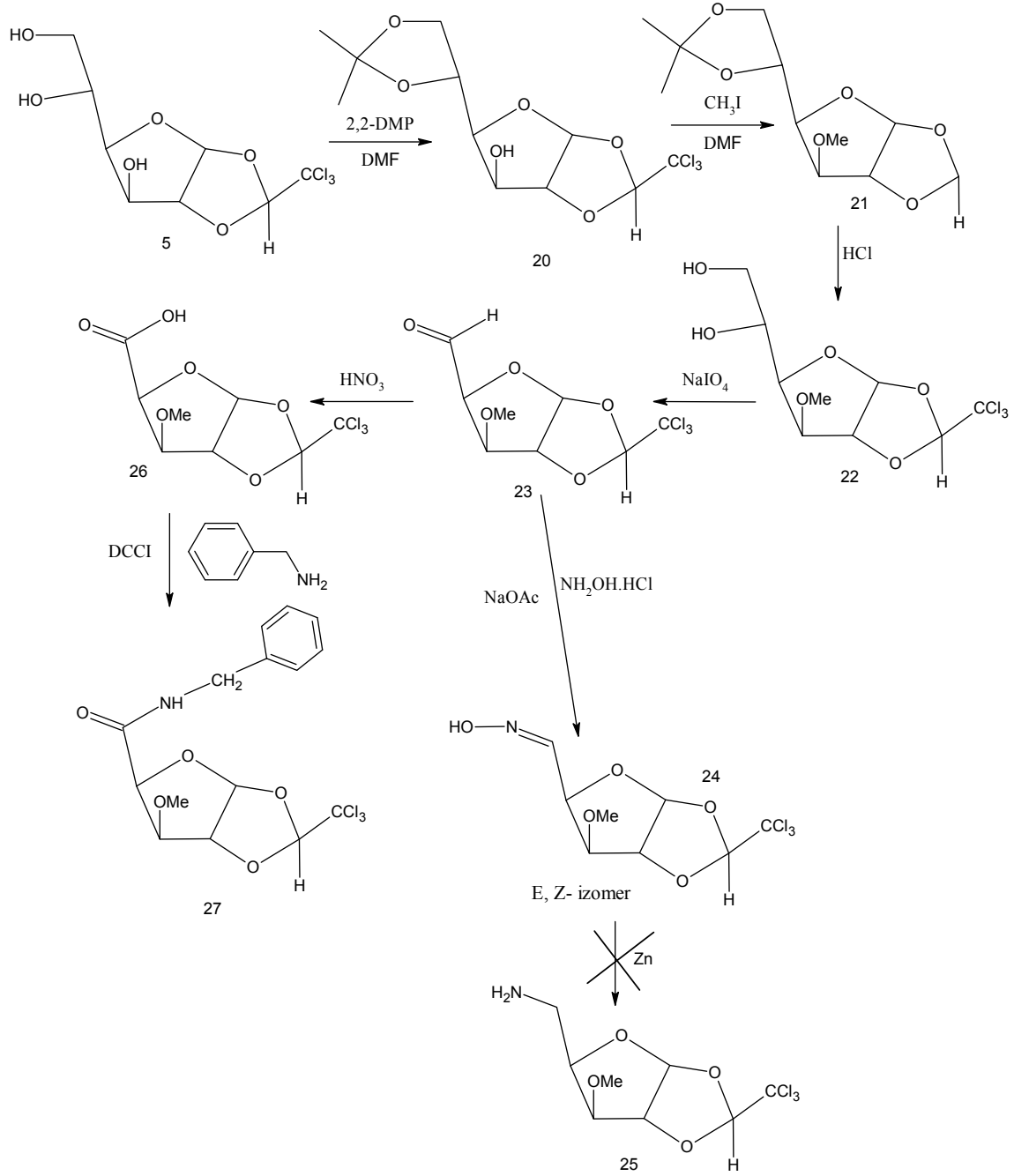
Şema 4.4. Gluko-uronik Asit Türevleri İle DCCI ve HOBt Varlığında Elde Edilen Amit Bileşiklerine Literatürdeki Bir Örnek (Röckendorf and Lîndhorst, 2004).

Bu sonuçtan yola çıkarak çalışmamızı şeker moleküllerinin uronik asit türevlerini sentezleme yönüne kaydırarak elde edilen bu türevlerin primer bir amin olan benzil amin ile tepkimeleri denenmiştir. 3-*O*-metil-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -*D*-ksilo-uronik asit ve 1,2-*O*-(*R*)-trikloroetiliden- α -*D*-ksilo-uronik asit moleküllerinin benzil amin ile verdiği reaksiyon sonucunda elde ettiğimiz her iki bileşiğin(**19**, **27**) IR spektrumundan elde edilen pik değerleri beklenen ürüne ait olan fonksiyonel grubu desteklemesine rağmen ¹H-NMR spektrum pikleri bu bilgileri desteklememekte ve hatta şeker molekülüne ait pikler gözlenmemektedir. Bu bilgiler ışığında, reaksiyonlarda HOBt gibi herhangi bir katkı maddesinin kullanmamış olması hedeflenen molekül yerine reaksiyonun ara basamakta daha kararlı olarak olduğu bilinen disiklohekzilüre basamağında kaldığını yada yapısını henüz aydınlatamadığımız daha başka bir bileşiğe dönüştüğünü düşündürmektedir.

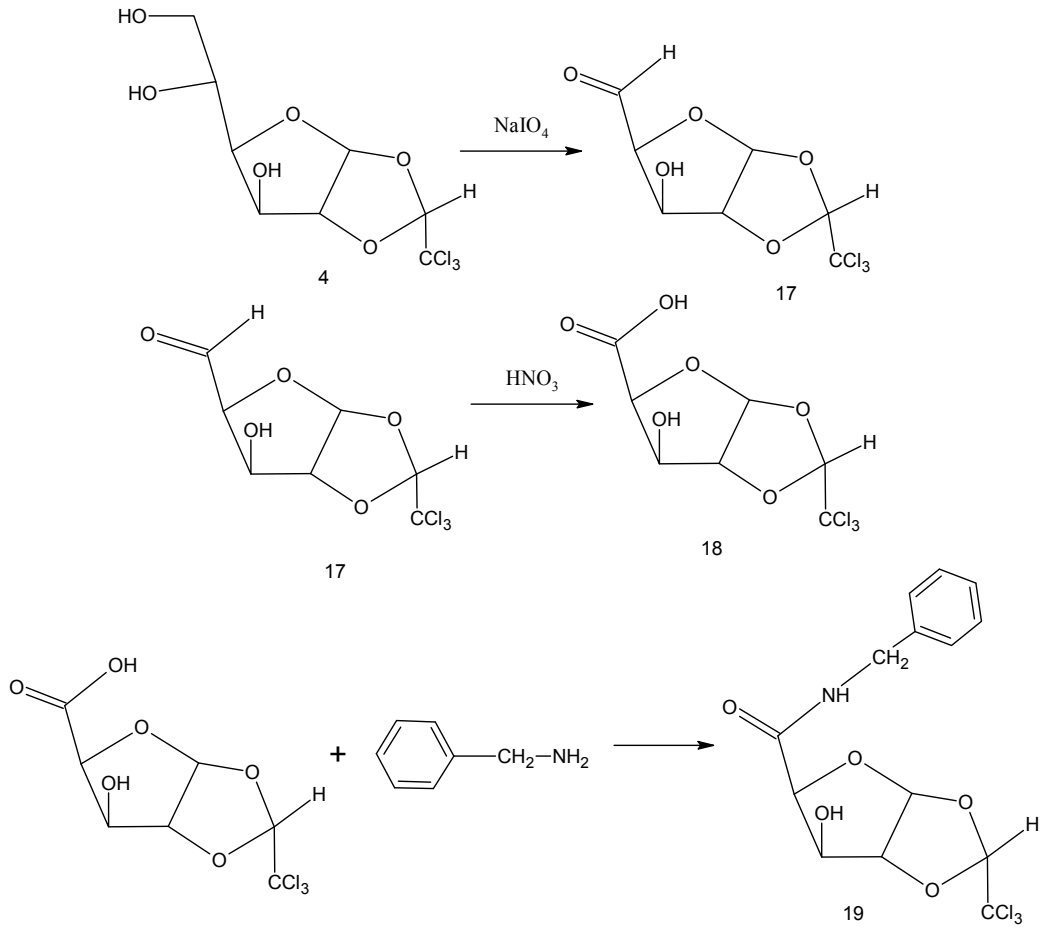
Bu sebeple, iskelet yapısı bir şeker molekülü olan ve üzerinde peptit bağı oluşumu taşıyan yeni moleküllerin sentezine ilişkin çalışmalarımız DCCI ile birlikte HOBt gibi katkı maddelerinin kullanılması üzerinde devam etmektedir.

5.GRAFİKSEL ÖZET

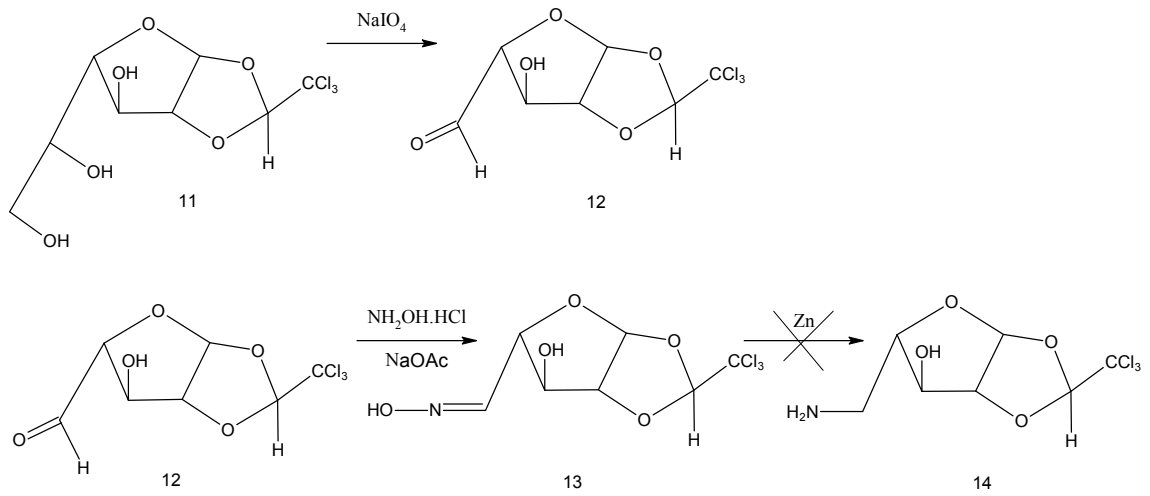
A-) 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz Molekülünün Reaksiyonları



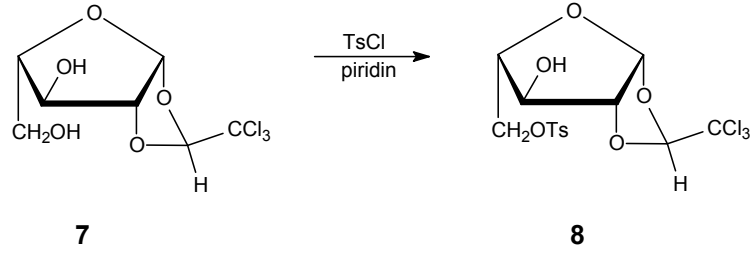
B-) 1,2-O-(R)-Trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz Molekülünün Reaksiyonları



C-) 1,2-O-(S)-Trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz Molekülünün Reaksiyonları



5-O-Tosil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz(8)



^1H -NMR Spektrum Pikleri Analizi

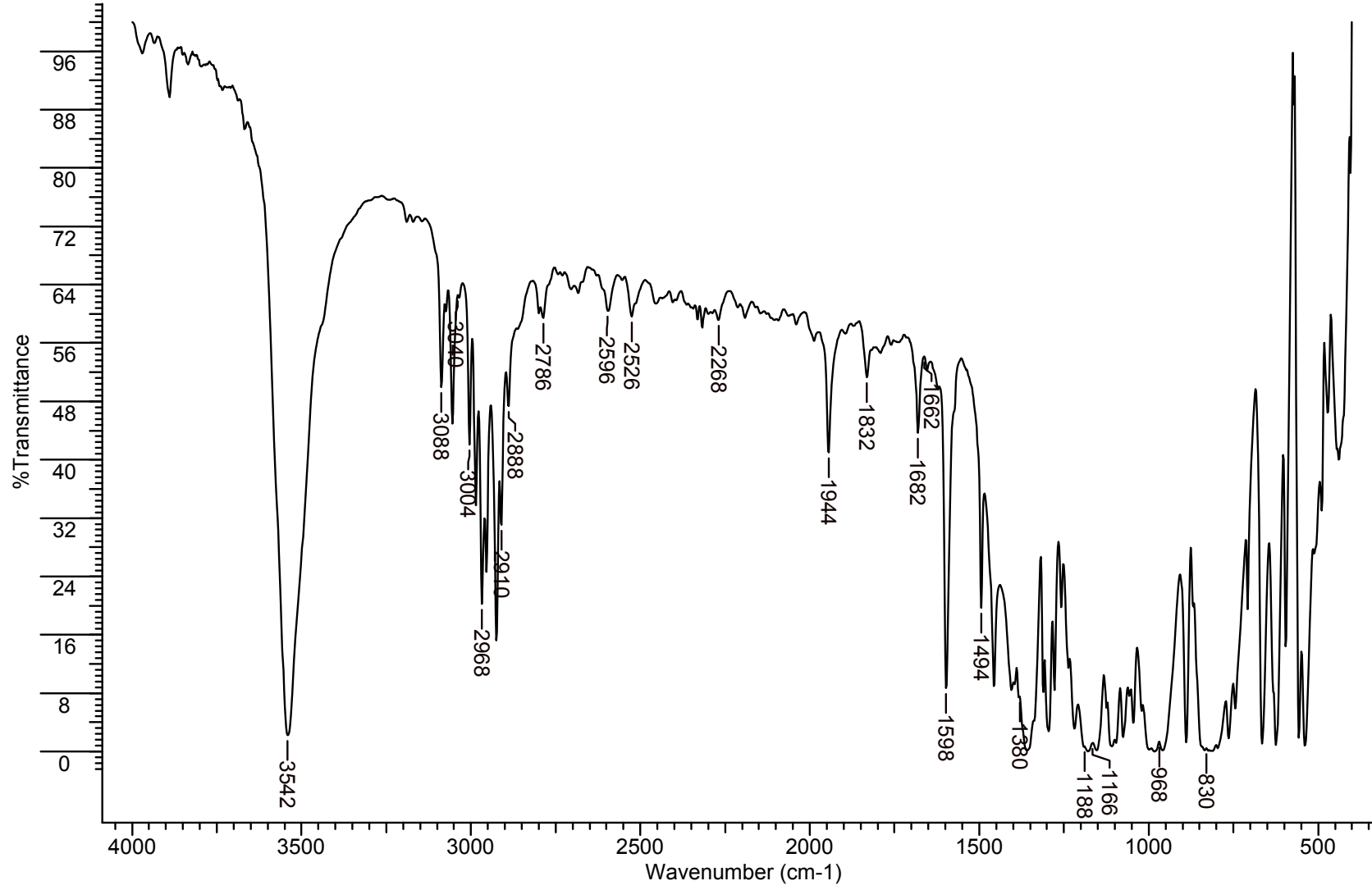
δ 7,48 ppm	d	,	2H	,	$J_{\text{OTs}} : 8,0 \text{ Hz}, H_{\text{OTs}}$
δ 6,22 ppm	d	,	1H	,	$J_{1,2} : 3,9 \text{ Hz}, H_1$
δ 5,74 ppm	d	,	1H	,	$J_{3,4} : 3,9 \text{ Hz}, H_3$
δ 5,38 ppm	s	,	1H	,	H_A
δ 4,69 ppm	d	,	1H	,	H_2
δ 4,13 ppm	ddd	,	2H	,	H_4-H_{5a}
δ 3,90 ppm	dd	,	1H	,	$J_{4,5}=7\text{Hz}, J_{5a,5b}=10\text{Hz}, H_{5b}$

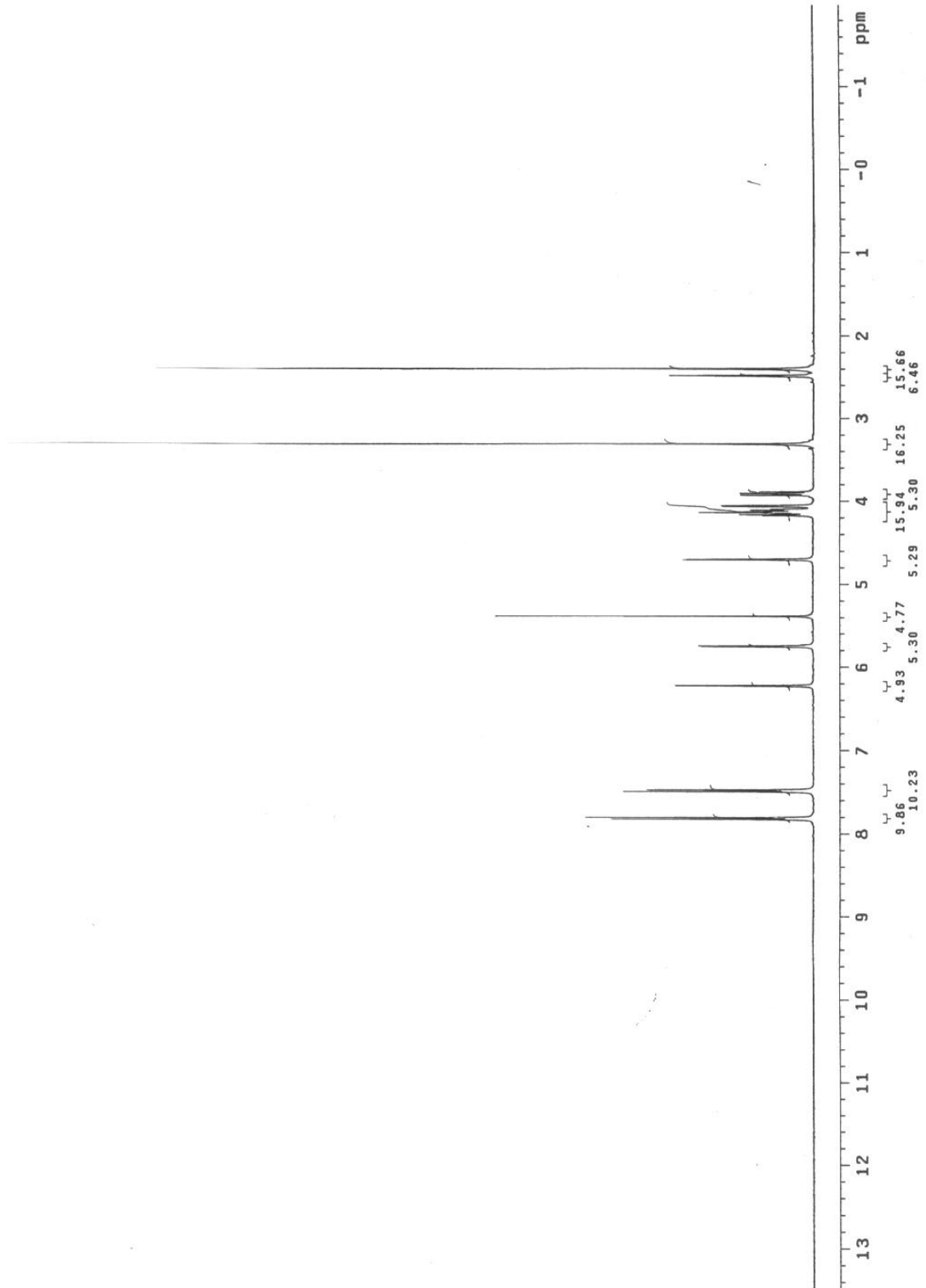
IR Spektrum Analizi (KBr Disk)

-C-Cl	838 cm^{-1}
-OH	3542 cm^{-1}
-C-H	3004 cm^{-1}
-CH ₂	2968 cm^{-1}
-S=O	1000 cm^{-1}
-Aromatik -C-H	3040 cm^{-1}

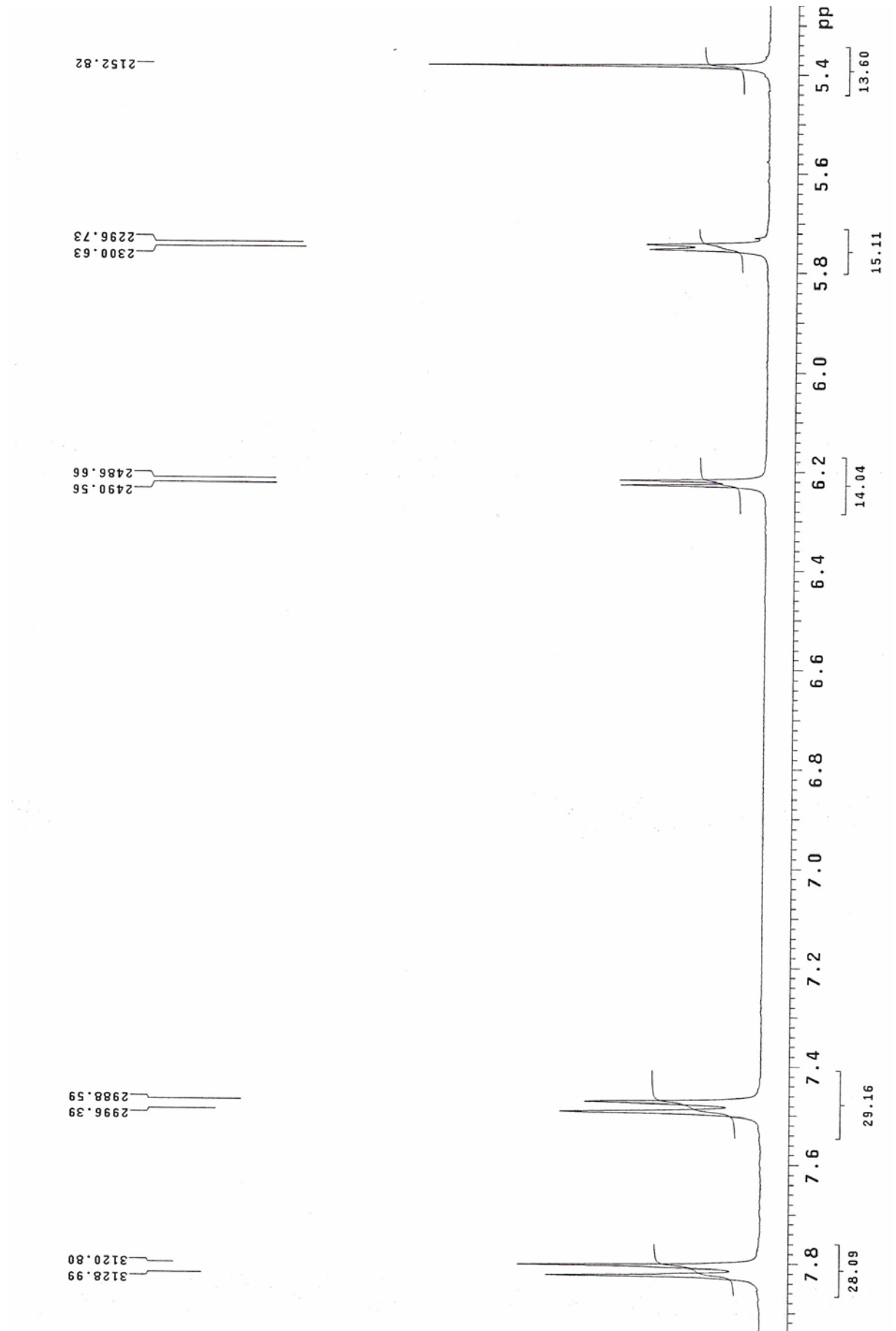
Şema 3.1. 5-O-Tosil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz(8)'un IR ve ^1H -NMR Spektrum Analizleri

Şema 3.2. 5-O-Tosil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz(**8**)'un IR Spektrumu



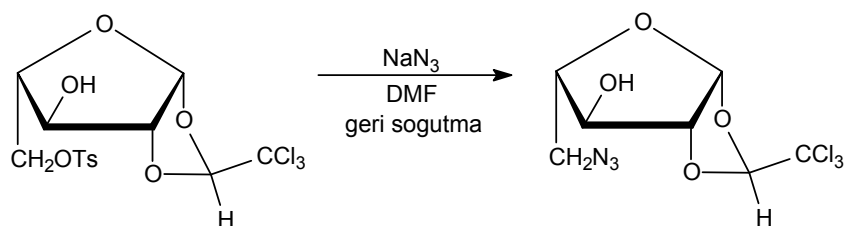


Şema 3.3.1. 5-O-Tosil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranos (8)'un NMR spektrumu



Şema 3.3.2. 5-O-Tosil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz (**8**)'un ^1H -NMR spektrumu (2)

5-Azido-5-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz(9)



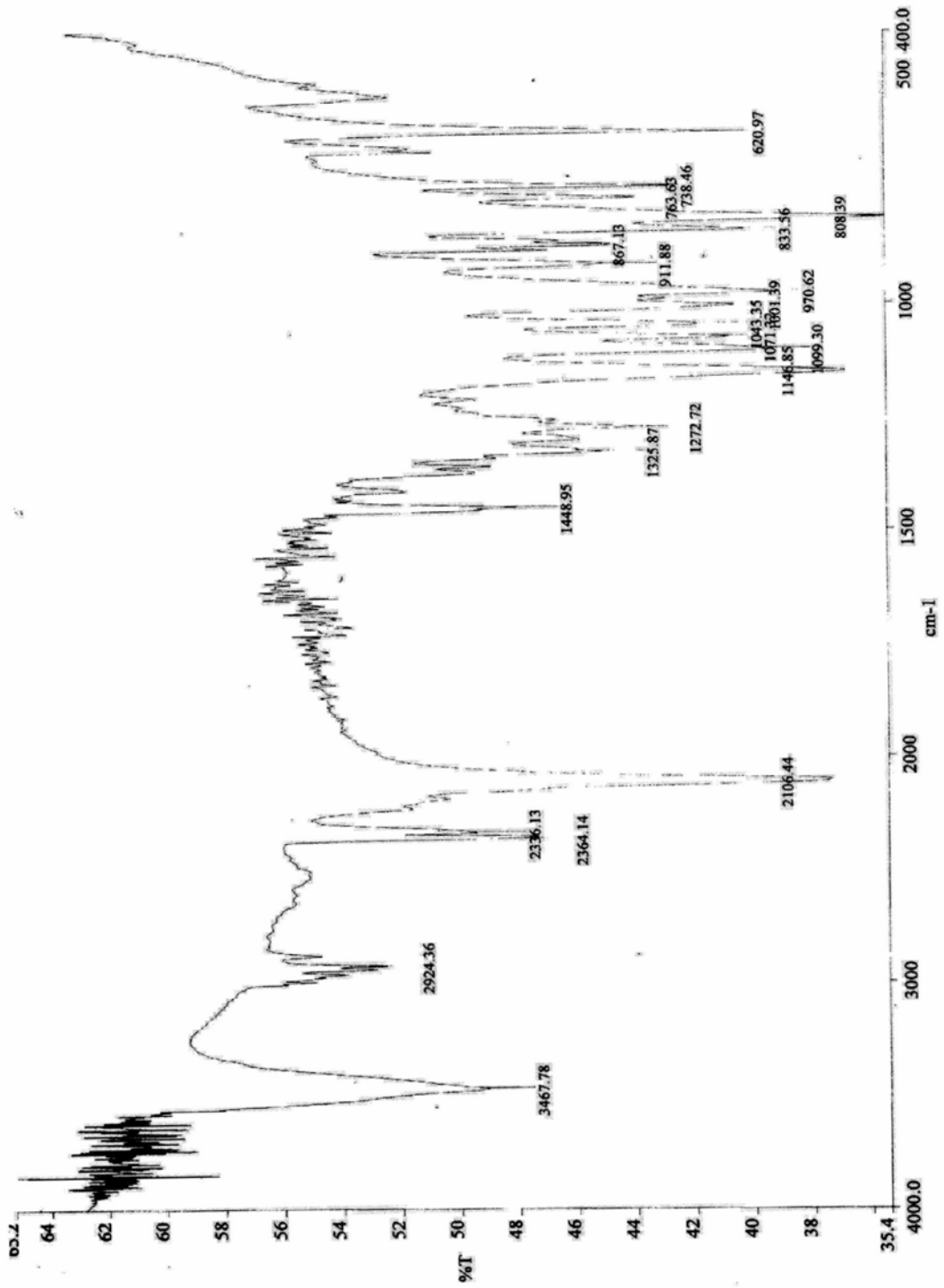
¹H-NMR Spektrum Pikleri Analizi

δ 6,28 ppm	d	,	1H	,	$J_{1,2} : 4,0$ Hz, H ₁
δ 5,62 ppm	s	,	1H	,	H _A
δ 4,95 ppm	d	,	1H	,	H ₂
δ 4,35 ppm	s	,	1H	,	H ₃
δ 4,20 ppm	t	,	1H	,	$J_{3,4} = 6,6$ Hz, H ₄
δ 3,52 ppm	dd	,	1H	,	$J_{5a,5b} = 6,4$ Hz, H _{5a}
δ 3,37 ppm	dd	,	1H	,	H _{5b}

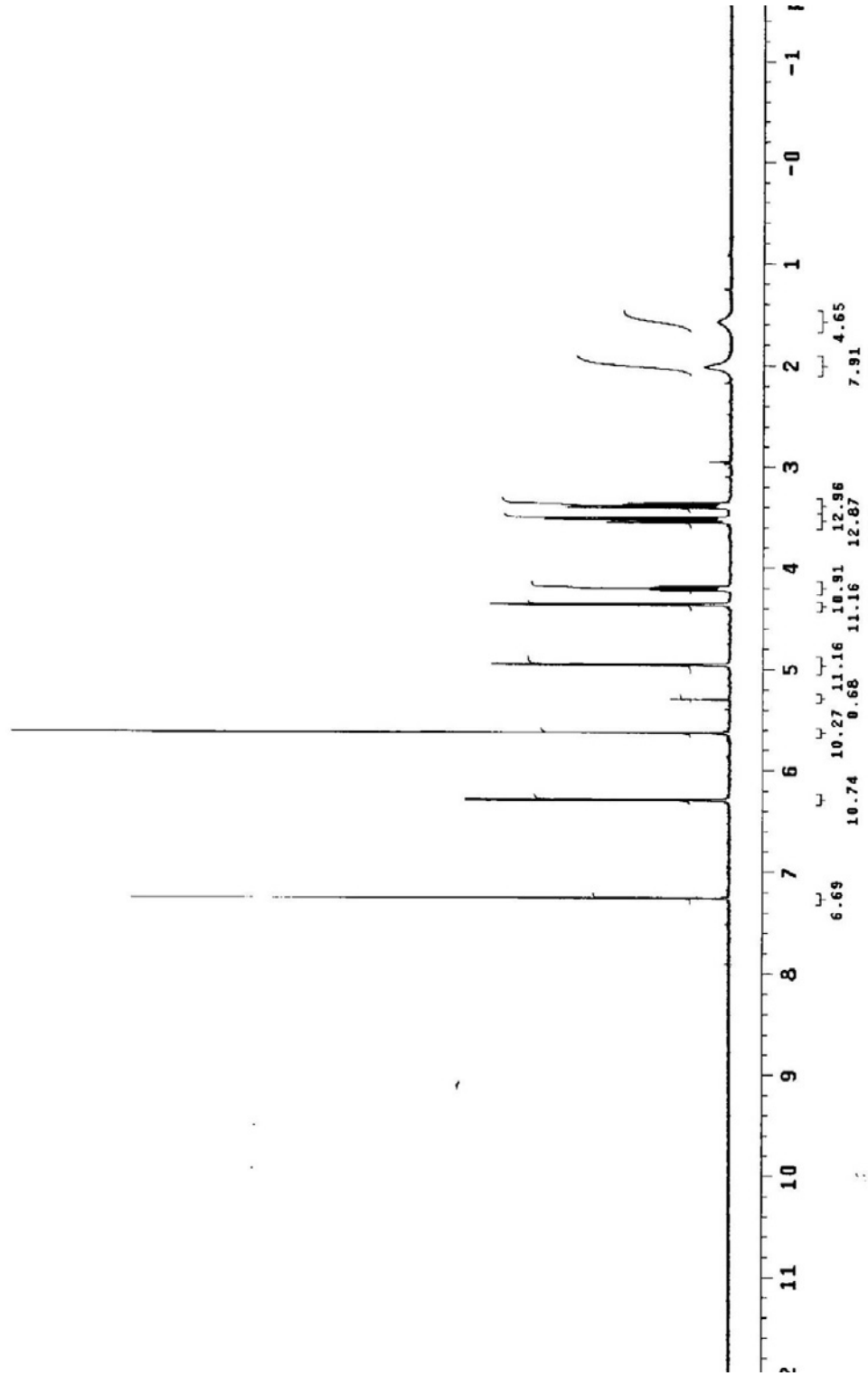
IR Spektrum Pikleri(KBr Disk)

-C-Cl	833 cm ⁻¹
-OH	3467 cm ⁻¹
-C-H	3004 cm ⁻¹
-CH ₂	2924 cm ⁻¹
-R-N ₃	2106 cm ⁻¹

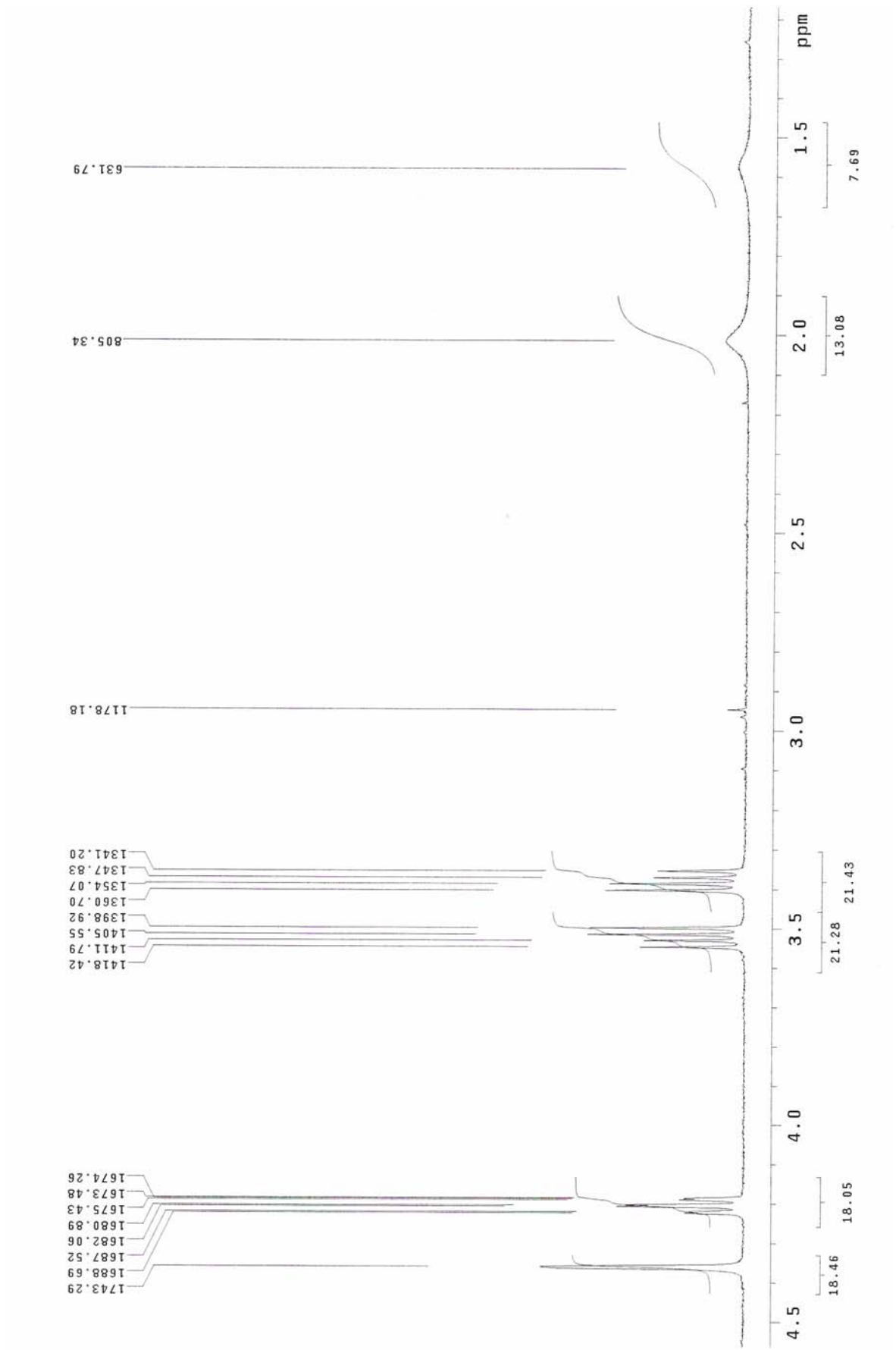
Şema 3.4. 5-Azido-5-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz(9)'un IR ve ¹H-NMR Spektrum Analizleri



Şema 3.5. 5-Azido-5-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz(9)'un IR spektrumu

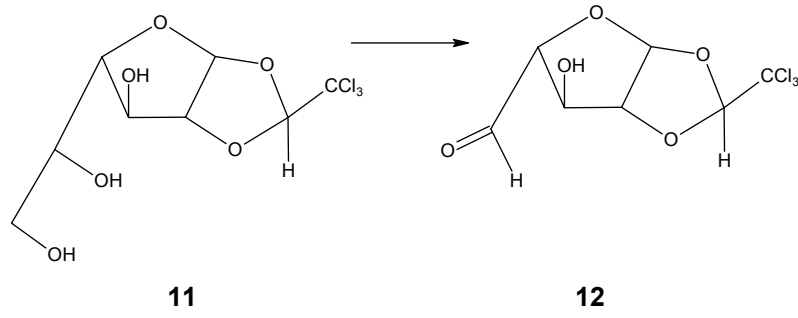


Şema 3.6.1 5-Azido-5-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden-α-D-arabinofuranoz(9)'un NMR spektrumu



Şema 3.6.2 5-Azido-5-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabinofuranoz(9)'un NMR spektrumu
(2)

1,2-*O*-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabino-pentadialdoz (12)

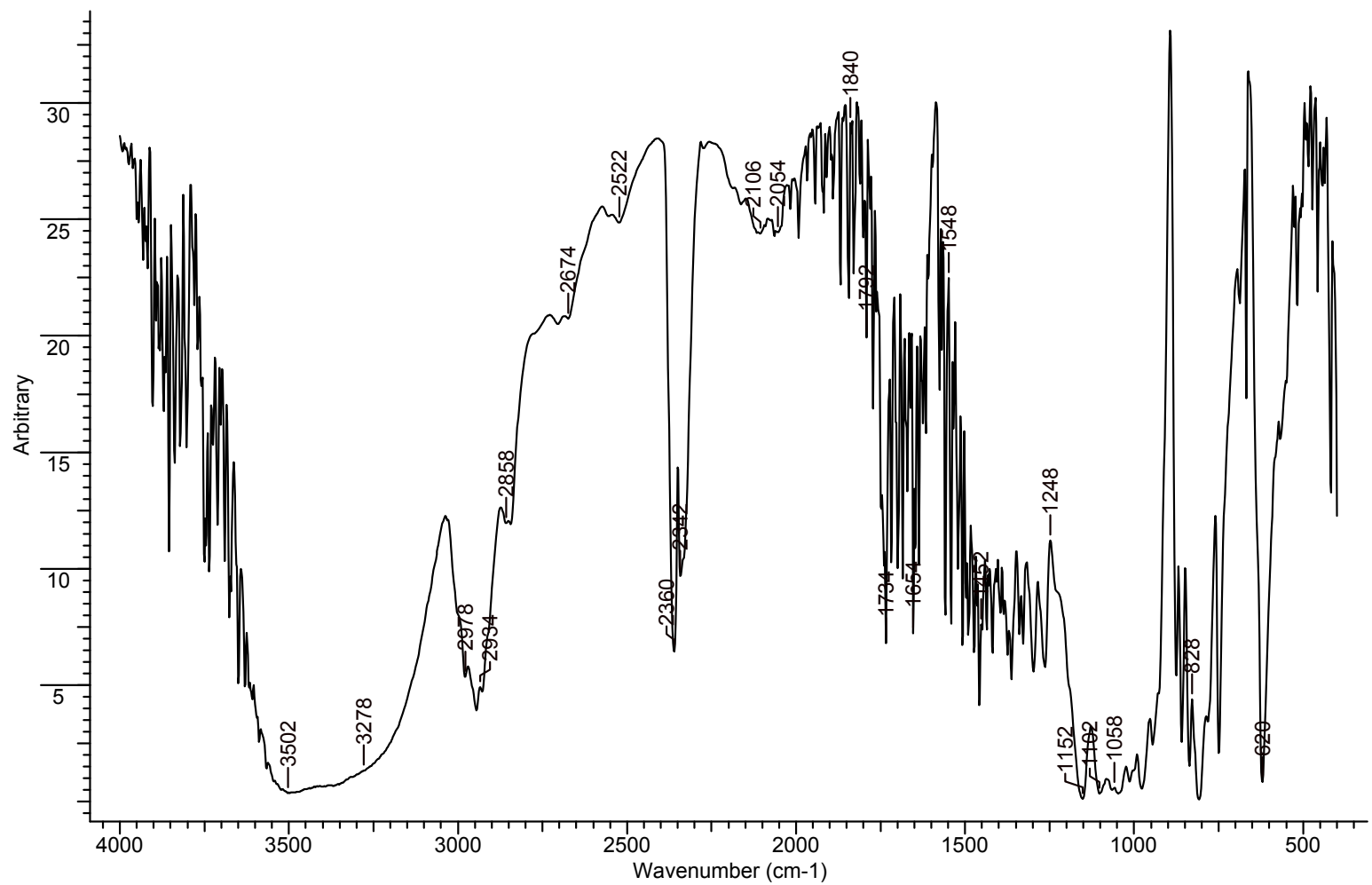


IR Spektrum Pikleri(KBr Disk)

-C-Cl	828 cm ⁻¹
-C=O	1654 cm ⁻¹
-C-H	2978 cm ⁻¹
-OH	3502 cm ⁻¹

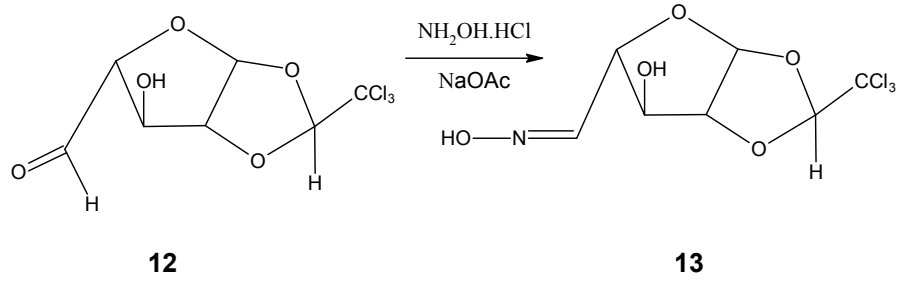
Aldehit dimer formu 2342-2360 cm⁻¹

Şema 3.7. 1,2-*O*-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabino-pentadialdoz (**12**)'un IR Spektrum Analizi



Şema 3.8. 1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabino-pentadialdoz (**12**)'un IR Spektrumu

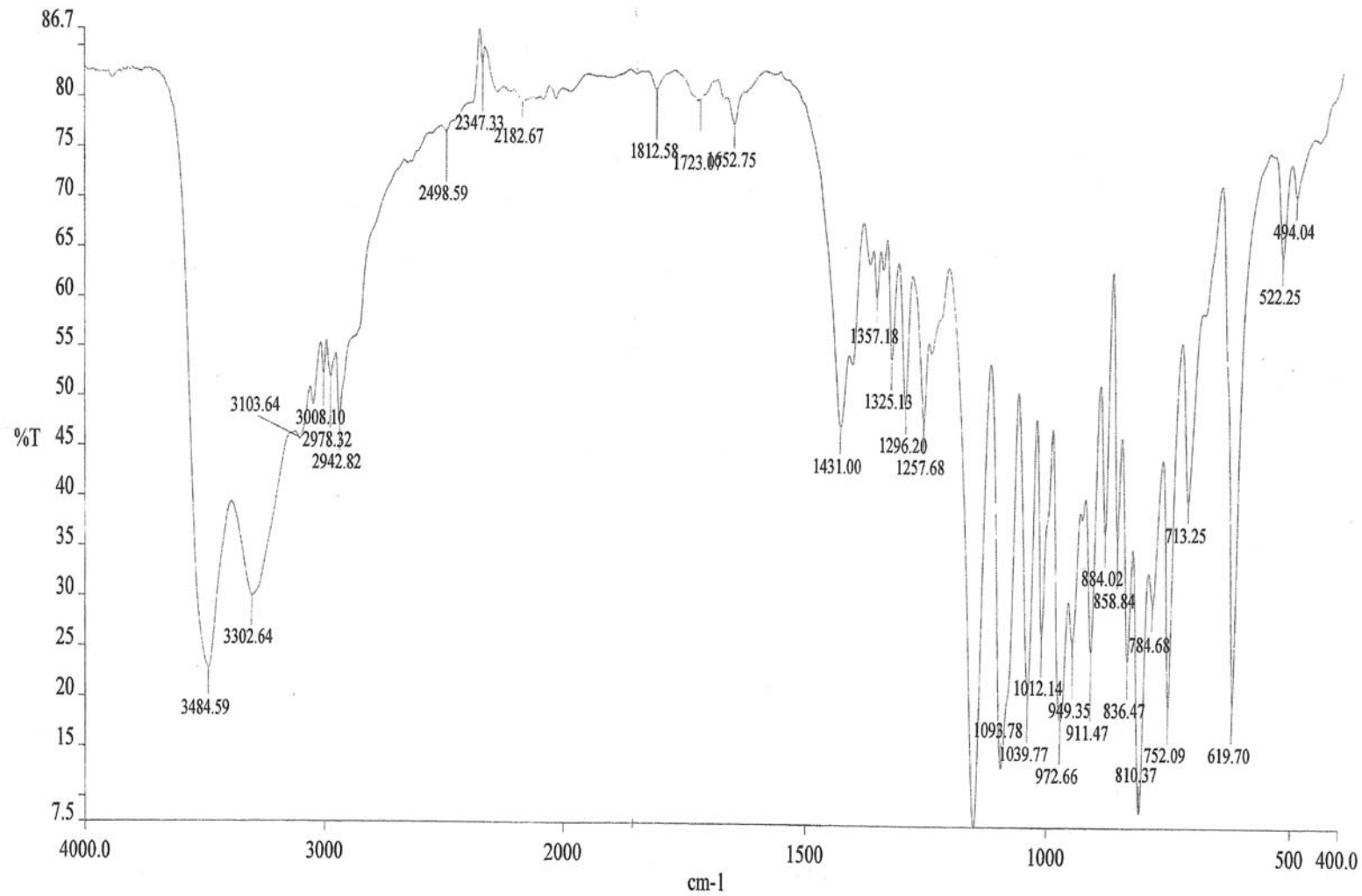
1,2 -O-(S)-trikloroetiliden- α -D-arabino-pentodialdo-1,4 -furanoz oksim (13)



IR Spektrum Pikleri(KBr Disk)

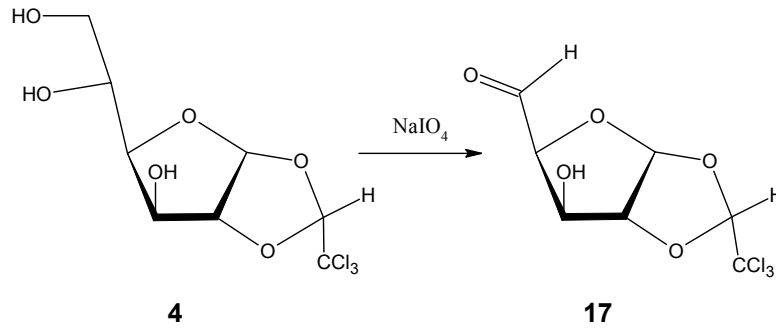
-C-Cl	836 cm^{-1}
-OH	3484 cm^{-1}
-C=N	1652 cm^{-1}
-C-H	2978 cm^{-1}

Şema 3.9. 1,2 -O-(S)-trikloroetiliden-D-arabino-pentodialdo-1,4 -furanoz oksim(**13**)'in IR Spektrum Analizi



Şema 3.10. 1,2 -O-(S)-trikloroetiliden-*D*-arabino-pentodialdo-1,4 -furanoz oksim (**13**)'in IR Spektrumu

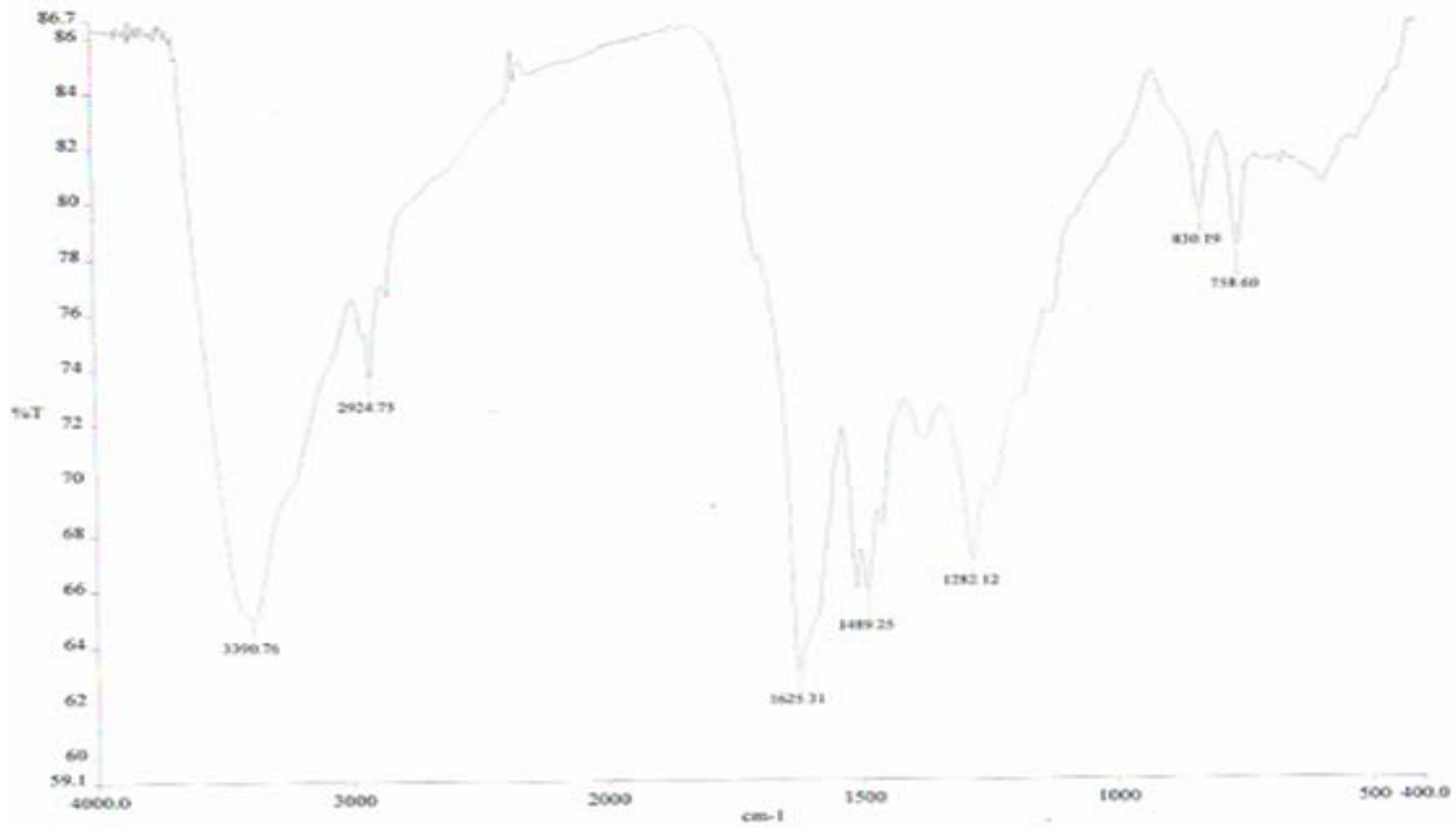
1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentadialdoz (17)



IR Spektrum Pikleri(KBr Disk)

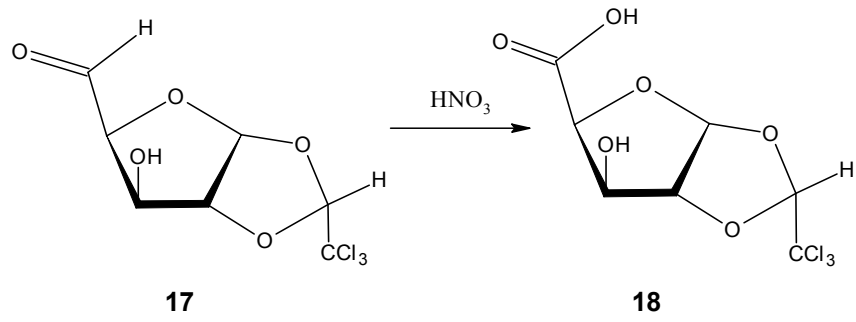
-CH	2939 cm^{-1}
-C=O	1625 cm^{-1}
-C-Cl	830 cm^{-1}
-C-O	758 cm^{-1}

Şema 3.11. 1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentadialdoz (**17**)'un IR Spektrum Analizi



Şema 3.12. 1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -*D*-ksilo-pentadialdoz (**17**)'un IR Spektrumu

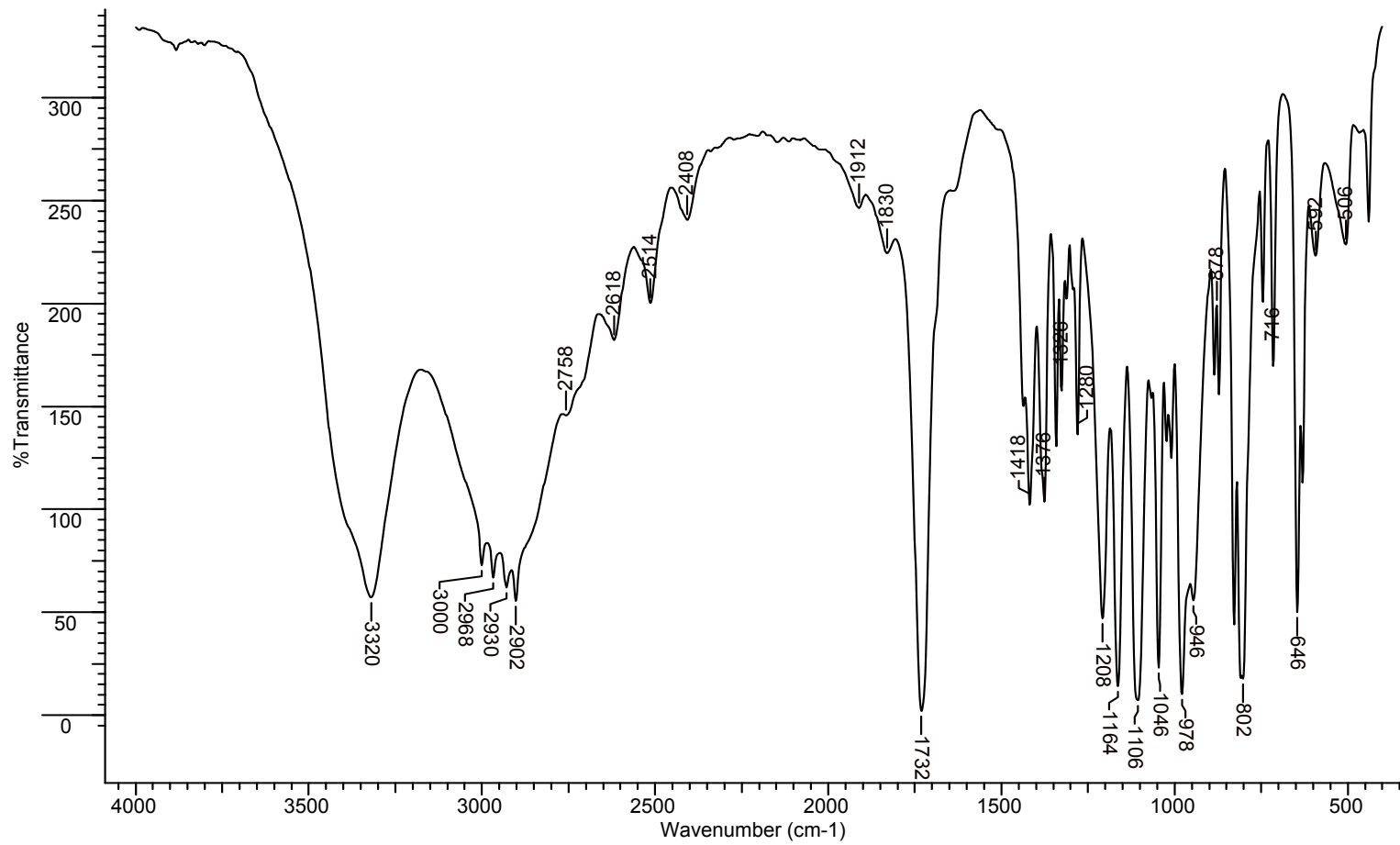
1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-uronik Asit (18)



IR Spektrum Pikleri(KBr Disk)

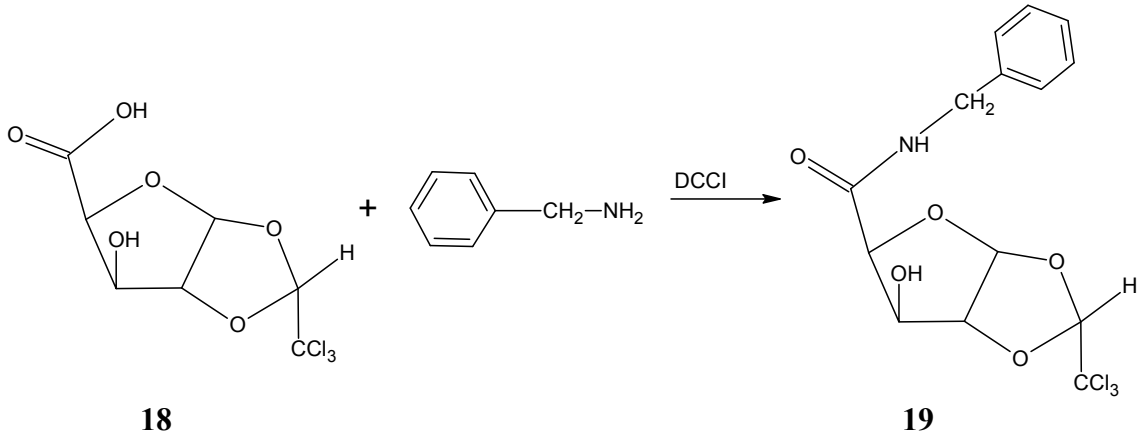
-CH	2902-3000 cm^{-1}
-C=O	1732 cm^{-1}
-C-Cl	878 cm^{-1}
-OH	3320 cm^{-1}

Şema 3.13. 1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-uronik Asit (**18**)'in IR Spektrum Analizi



Şema 3.14. 1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-uronik Asit (**18**)'in IR Spektrumu

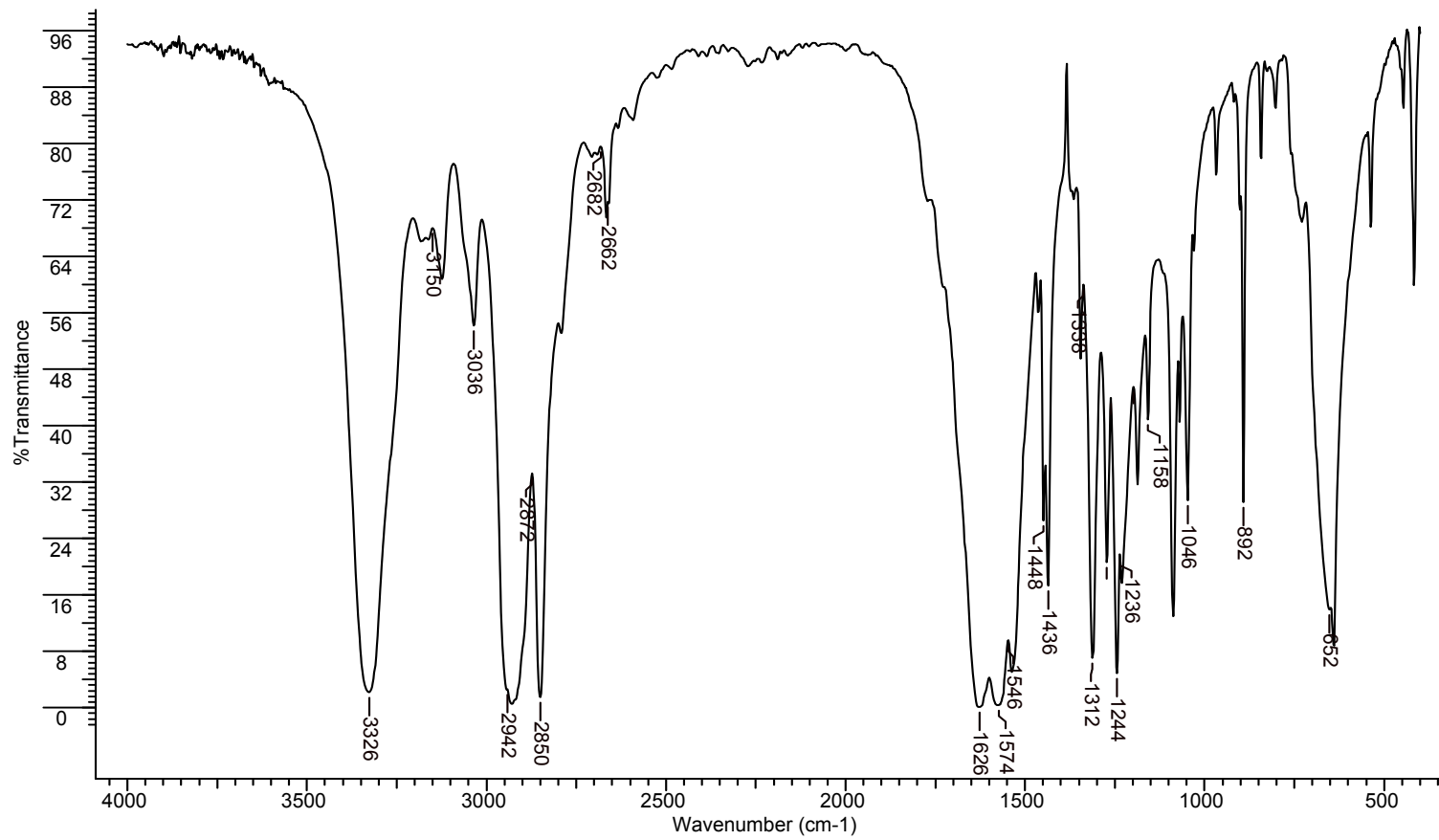
5-Benzilamido-1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-ksilofuranoz (19)



IR Spektrum Pikleri

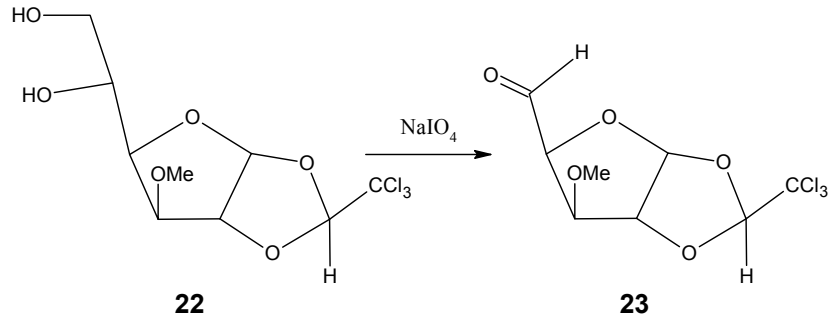
-NH	3326 cm ⁻¹
-C=O	1574-1626 cm ⁻¹
-Aromatik C-H	3036 cm ⁻¹

Şema 3.15. 5-Benzilamido-1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-ksilofuranoz (19)'un IR Spektrum Analizi



Şema 3.16. 5-Benzilamido-1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-ksilofuranoz (**19**)'un IR Spektrumu

3-O-metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentadialdoz (23)

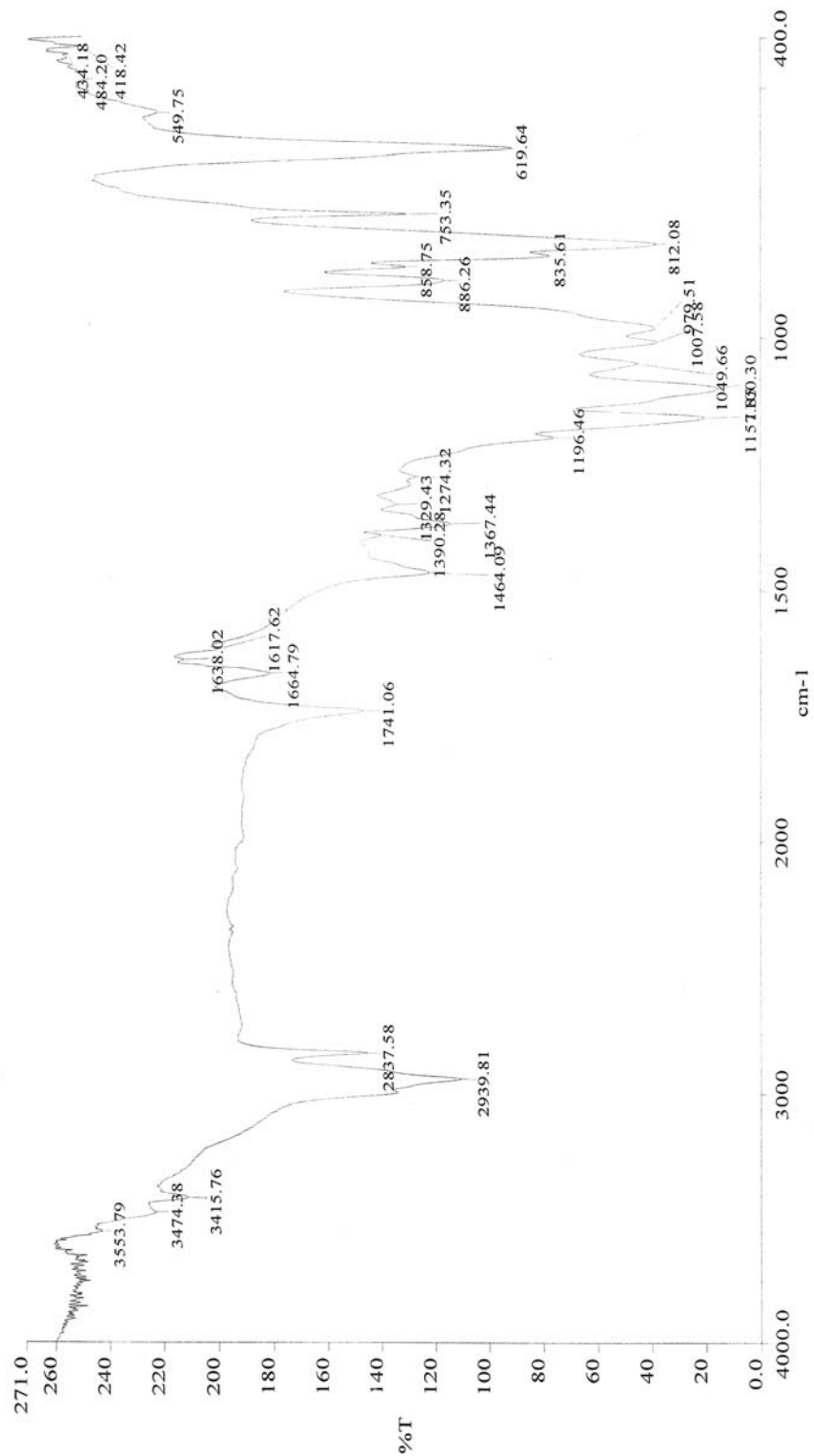


IR Spektrum Pikleri(KBr Disk)

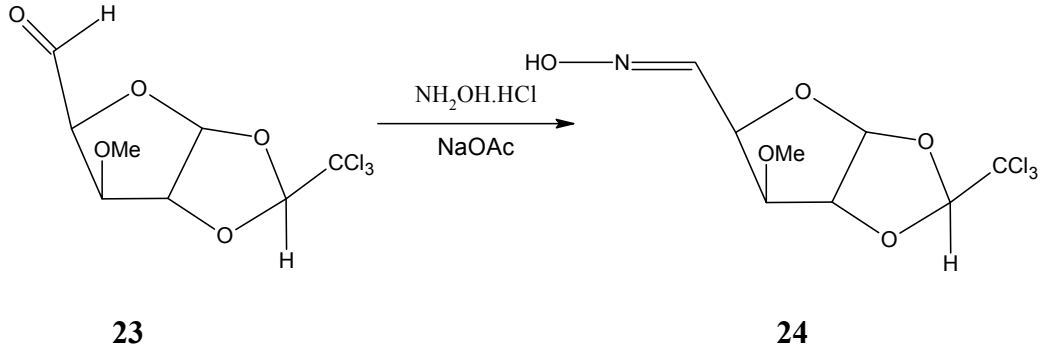
-C=O	1741 cm^{-1}
-CH	2939 cm^{-1}
-C-Cl	836 cm^{-1}
-C-O	754 cm^{-1}

Şema 3.17. 3-O-metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentadialdoz(**23**)'un IR Spektrum Analizi

Sema3.18. 3-O-metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-pentadialdoz(**23**)'un IR Spektrum



3-O-metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz- 1,4- oksim(E-Z İzomer Karışımı) (24)

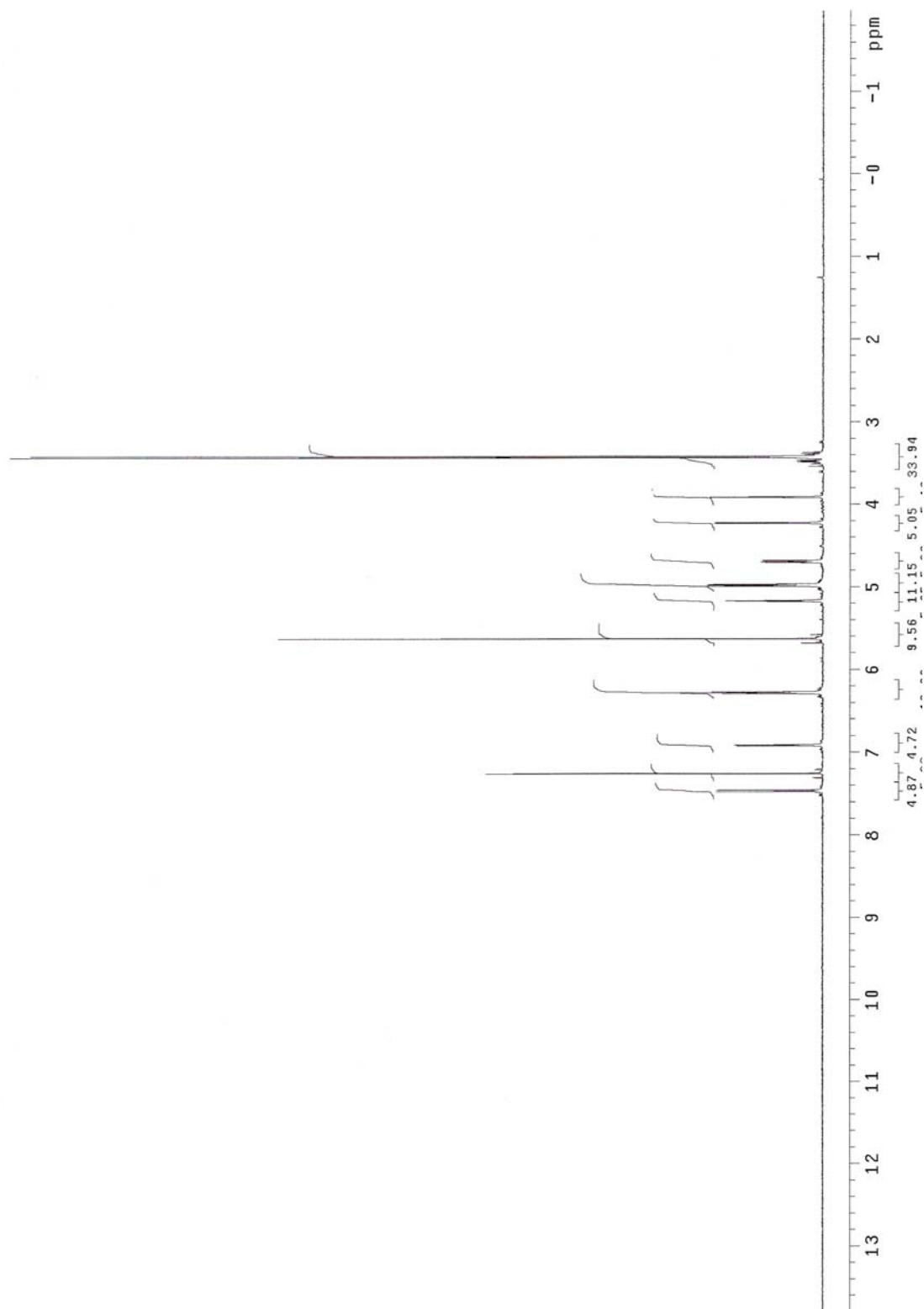


¹H-NMR Spektrum Pikleri Analizi

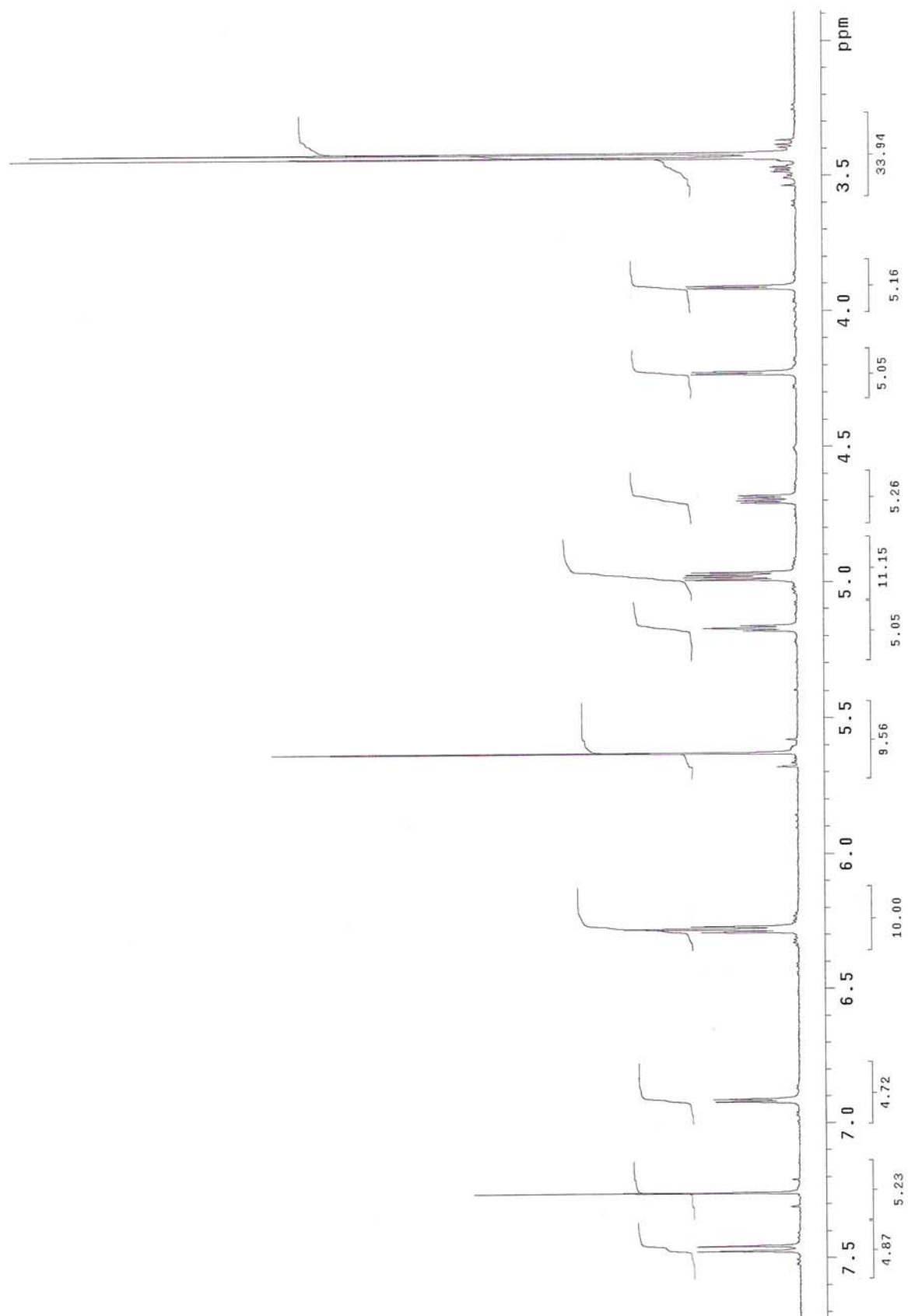
δ 7,47 ppm	d ,	1H ,	$J_{4,5} : 7,2 \text{ Hz}, H_5$
δ 6,92 ppm	d ,	1H ,	$J_{1,2} : 4,0 \text{ Hz}, H_1$
δ 6,93 ppm	t ,	1H ,	H_2
δ 5,63 ppm	s ,	1H ,	H_A
δ 4,23 ppm	d ,	1H ,	OH
δ 3,92 ppm	d ,	1H ,	OH
δ 3,43 ppm	d ,	1H ,	OCH ₃

Şema 3.19. 3-O-metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz- 1,4- oksim (**24**)'in ¹H-NMR Spektrum Analizi

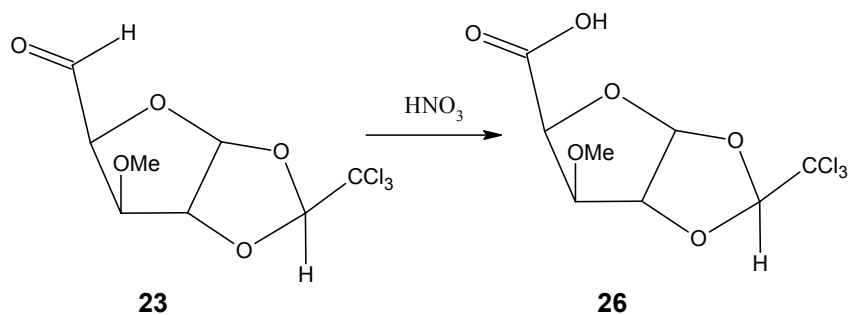
Şema 3.20.1 3-O-metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz- 1,4- oksim (**24**)'in ^1H -NMR Spektrumu



Şema 3.20.2. 3-O-metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz- 1,4- oksim (**24**)'in ^1H -NMR Spektrumu(2)



3-O-metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-uronik Asit (26)

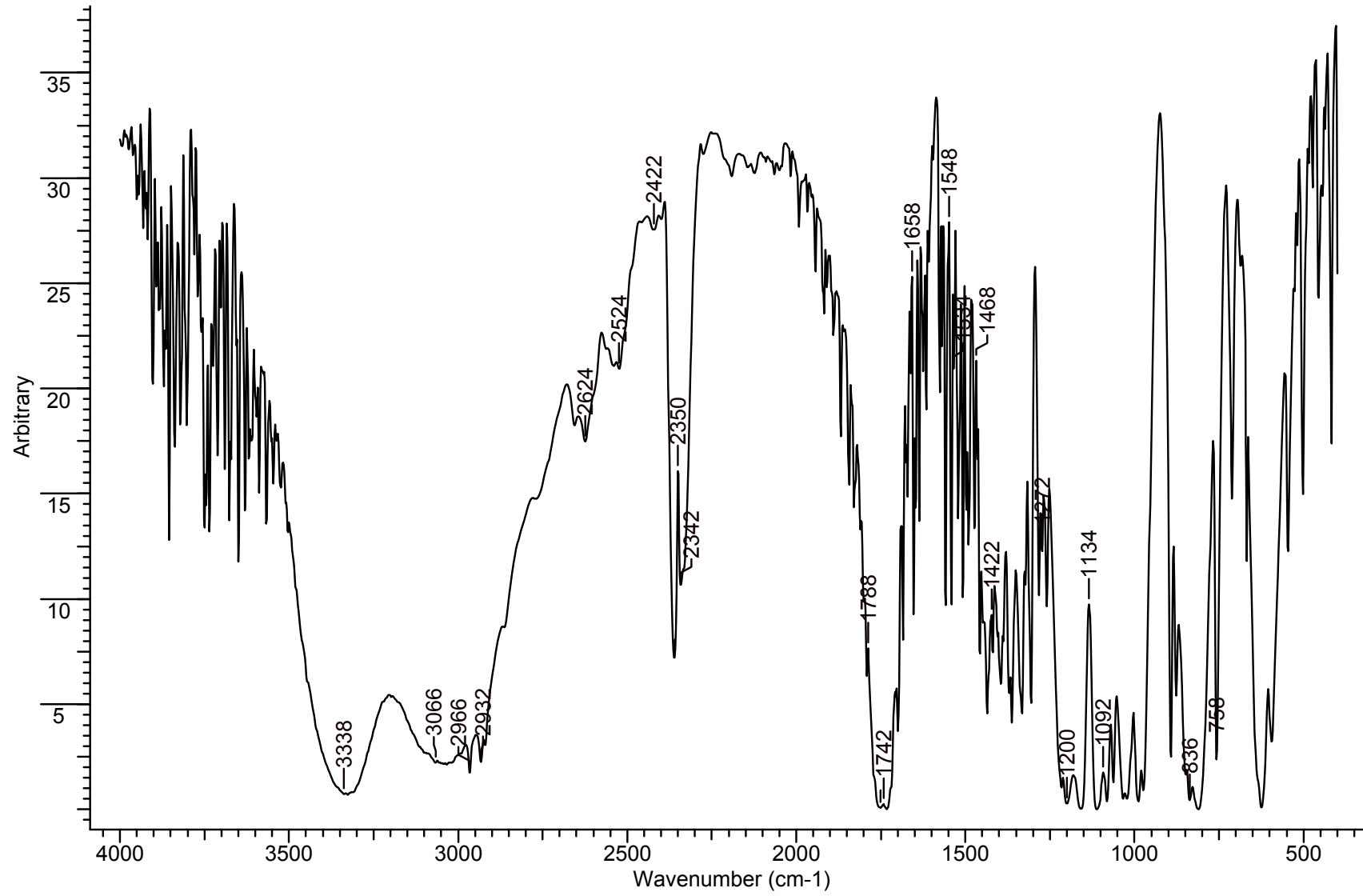


IR Spektrum Pikleri(KBr Disk)

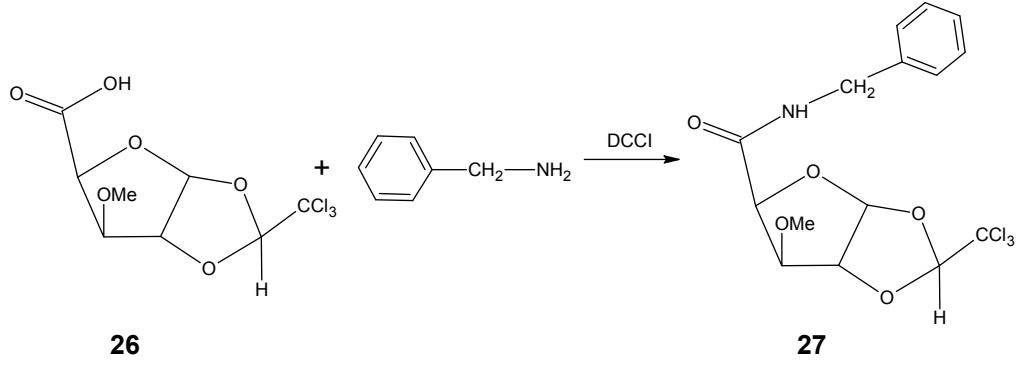
-CH	2932-3066 cm^{-1}
-C=O	1742 cm^{-1}
-C-Cl	838 cm^{-1}
-OH	3338 cm^{-1}
-OH	2342-2350 cm^{-1} (Karboksilli Asit Dimer Piki)

Şema 3.21. 3-O-metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-uronik Asit (**26**)'in IR Spektrum Analizi

Şema 3.22. 3-O-metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-ksilo-uronik Asit (**26**)'in IR Spektrumu



5-Benzilamido-3-O-metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-ksilofuranoz (27)



IR Spektrum Pikleri(KBr Disk)

-NH	3033 cm ⁻¹
-C=O	1534-1574 cm ⁻¹
-Aromatik C-H	3036 cm ⁻¹
-C-H	2850 cm ⁻¹

Şema 3.23. 5-Benzilamido-3-O-metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-ksilofuranoz (**27**)'un IR Spektrum Analizi



Şema 3.24. 5-Benzilamido-3-O-metil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-ksilofuranos (**27**)'un IR Spektrumu

KAYNAKLAR

- 1-) Abiraj K., and Gowda C. D., J. Chem. Res. (6) 332-334, 2003.
- 2-) Anil H., Yüceer L., Carbohydrate Research, 123, 315-319, 1983.
- 3-) Arman D., Ankem Derg., 20, 112-116, 2006.
- 4-) Arnold K., Davies B., Giles R. L., Grosjean C., Adv.Synth. Catal., 348, 813-820, 2006
- 5-) Ay K., 2006, Synthesis Of 3-C-Branched-Chain Anhydro Sugars By The Acid Catalysed Ring-Closure Reaction Via 3-C-Acetylmethylene-Furanose Derivatives, Ph.D. Thesis, Ege University, 16-17p. 2006.
- 6-) Aytemir M. D., Hider C. R., Erol D. D., Turk J. Chem., 27, 445-452, 2003.
- 7-) Bode J. W., Drug Discovery&Development, Vol.6, No.9, 765-775, 2006.
- 8-) Chen H., Thomas M.G., Hubbard K. B., Biochemistry, Vol.97, No.22, 11947, 2000.
- 9-) Çetin F., Yenil N., Yüceer L., Carbohydrate Research, 340, 2583-2589, 2005.
- 10-) Deck M. B., Sjölin P., Unanue E., The Journal of immunology, 162, 4740-4747, 1999.
- 11-) Dubey L. V. and Dubey I. Y., Ukrainica Bioorganica Acta1, 13-19, 2005
- 12-) Fascio M. L., Alvarez-Larena A., Carbohydrate Research, 337, 2419-2425, 2002.
- 13-) Han So-Yeap., Kim Young-Ah., Tetrahedron., 60, 2447-2467, 2004.
- 14-) Hannessian, S., Preparative Carbohydrate Chemistry, Marcel Dekker, 266-267, 1997.
- 15-) Khalafi-Nezhad A., Parhami A., Rad. M. N. S., Tetrahedron Let.46, 6879-6882, 2005.
- 16-) Kimmerli T., and Seebach D., Journal of Peptide Research, Vol.65, Issue.2, 229-260, 2005.
- 17-) Li P., and Xu J. C., J. Chem. Soc. Perkin Trans.2., 113-120, 2001.
- 18-) Lin W., Zhang X., He Z., Synthetic Comm.Vol.32, No.21, 3279-3284, 2002.
- 19-) Lo.Man R., Bay S., Vichier-Guarre S., Cancer Research, 59, 1520-1524, 1999.
- 20-) Mamoru M., Trends In Glycoscience and Glycotechnology, Vol.13, No.69.11-30, 2001.
- 21-) McEachem E. J., Yang W., Chen G., Synth. Comm. Vol.33, No.20, 3497-3502, 2003.
- 22-) Monzavi-Karbassi B., Arnesty C. G., Luo P., International Immunology, Vol.13, No.11, 1361-1371, 2001.
- 23-) Monzavi-Karbassi B., Luo P., Jousheghany F., Cancer Research, 64, 2162-3166, 2004.
- 24-) Mas T., Pardo C., Elguero J., 2004
- 25-) Malkinson P. J., Falconer R. A., Toth I., J. Org. Chem., 65, 5249-5252, 2000.
- 26-) Peri F., Airoidi C., Colombo S., ChemBioChem, 6, 1839-1848, 2005.

- 27-) Röckendorf N., and Lindhorst T. K., Jour. Org.Chem., 69, 4441-4445, 2004.
- 28-) Rawe S., Zaric V., Murphy V. P., Bioorganic&Medicinal Chemistry Lett., 16, 1316-1319, 2006.
- 29-) Ryng S., Zimecki M., Wieczorek Z., Eur.J. Med. Chem., 33, 831-836, 1998.
- 30-) Rauter A. P., Ramoa-Riberio F., Fernandes A. C., Tetrahedron, 51(23), 6529-6540, 1995.
- 31-) Sumbatyan N. V., Korshunava G. A., Bogdanov A. A., Biochemistry(Moscow), Vol.68, No.10, 1156-1158, 2003.
- 32-) Sümer,E., Synthesis of New Pentadialdose Derivatives, M.Sc. Thesis, Ege University,8,15p, 1999.
- 33-) Seçen S., Aminoşeker Türevlerinin Sentezi,Yük.Lis.Tezi,Celal Bayar Üniv., 2005.
- 34-) Solomons G., Fryhle C., Organik Kimya, 7.Basımdan Çeviri, 836-839s, 2002.
- 35-) Pehlivanoğulları H.C., The Synthesis Of New Derivatives Of Daldofuranose, M.Sc. Thesis, Ege University, 1999.
- 36-) Temelkoff D. P., Smith C. R., Kibler D. A., Carbohydrate Research, Vol.341, Issue.10, 1665-1656, 2006.
- 37-) Tosin M., Murphy P. V., Org. Lett., Vol.4, No.21, 2001.
- 38-) Ye Y., Li H., Jiang X., INC.Biopolymers(Pept.Sci.) 80, 172-178, 2005.
- 39-) Yüceer L., 1978, Galakto Ve Glukokloraloşlar. Bazı Tosil Türevlerinin Nükleofilik Süstitüsyon Reaksiyonlarında Sterik Ve Polar Etkenler.Doçentlik Tezi,Ege Üniversitesi,121 s.
- 40-) <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/misc/glycp.html>

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Emriye AY
Doğum Tarihi : 10/02/1982
Doğum Yeri : BALIKESİR
Lisans : Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü (1999-2004)
Görevi: : Araştırma Görevlisi-Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (2005-)

Ulusal Kuruluşlarca Desteklenen Projeleri: “Karbohidrat-Peptit Türevlerinin Sentezi”, Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi, FEF 2005/094 no'lu proje, Yrd. Doç.Dr. Nilgün Yenil, Emriye Ay (2005, -); “ Furanoz Türevi Aminoşekerlerden Yeni Sülfä İlaçların Sentezi Ve Antimikrobiyal Aktiviteleri”, 106T410 No.lu TÜBİTAK projesi. Yrd.Doç.Dr.Nilgün Yenil, Dr. Kadir Ay, Emriye Ay, Prof.Dr. A. Uşame TAMER , Yrd.Doç.Dr. Erdal Balcan, Dr. Mustafa Oskay (2006 -)