

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ * FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KLORALOZLARIN 1,2,3-TRİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Pınar ÖZDEMİR

DANIŞMAN

Doç. Dr. Nilgün YENİL

Anabilim Dalı: Kimya

Programı: Organik Kimya

MANİSA 2015

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ * FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KLORALOZLARIN 1,2,3-TRİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Pınar ÖZDEMİR

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 09.02.2015

Tezin Savunulduğu Tarih : 15.01.2015

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Nilgün YENİL

Diğer Jüri Üyeleri : Doç. Dr. Haluk DİNÇALP

Doç. Dr. Mahmut A. ASLANI

MANİSA 2015

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER.....	I
SEMBOL LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
ÇİZELGE LİSTESİ.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
TEŞEKKÜR.....	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1. Karbohidratlar.....	1
2.1.1. Şeker Asetal ve Ketalleri.....	2
2.1.2. Trikloroetiliden Asetaller (Kloralozlar).....	3
2.2. Azit Türevleri.....	5
2.3. 1,2,3-Triazol Türevleri.....	6
2.3.1. İki tane C-N Bağlarının (C(5)-N(1) ve C(4)-N(3) Bağları) Oluşum Yöntemleri.....	7
2.3.2. Azitlerin Sübstitüe Asetilenler ile Reaksiyonu.....	8
2.3.3. Azitlerin CH Grubu Aktif Organik Moleküllerle Reaksiyonu.....	8
2.3.4. Azitlerin Alkenlerle Reaksiyonu.....	9
2.3.5. 1,2,3-Triazol Türevlerinin Tarihi ve Özellikleri.....	9
2.4. Klık Kimyası.....	12
2.5. Bakırsız Klık Reaksiyonu (Biyootogonal Kimya).....	15
2.5.1. Literatürde Yer Alan Bakırsız Klık Reaksiyonları.....	16
2.6. Kloralozların Biyootogonal Reaksiyonları.....	20
3. MATERYAL-YÖNTEM.....	21
3.1. Genel Bilgiler.....	21
3.2. Kullanılan Alkin ve Şeker Türevleri ile Bunların Saflandırma ve Sentez Yolları.....	21
3.2.1. α -Kloralozun (1) Saflandırılması.....	22
3.2.2. Kloral Hidratın Klorala Dönüştürülmesi.....	22
3.2.3. Galaktozdan Galaktokloraloz (3) Sentezi.....	22
4. DENEYSEL KISIM.....	23
4.1. Bileşiklerin Sentez Şeması.....	23
4.2. Bileşiklerin Sentezi.....	25
4.2.1. 6-O-Tosil-1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (4) Sentezi.....	25
4.2.2. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (5) Sentezi.....	25

4.2.3. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (6) Sentezi.....	26
4.2.4. Sentez için Ön Denemeler	26
4.2.5. 6-O-Tosil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (7) Sentezi.....	28
4.2.6. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (8) Sentezi	28
4.2.7. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (9) Sentezi.....	29
4.2.8. Sentez için Ön Denemeler.....	29
4.2.9. Ürün Verimini Belirleme Denemeleri	32
4.2.10. 6-O-Tosil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (10) Sentezi.....	34
4.2.11. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (11) Sentezi	35
4.2.12. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (12) Sentezi.....	35
4.2.13. Sentez için Ön Denemeler	35
4.2.14. Ürün Verimini Belirleme Denemeleri	37
5. BULGULAR	41
5.1. Sentezlenen Maddelerin Yapısal Analiz Değerlendirmeleri.....	41
5.1.1. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (5) IR Spektrum Analizi	41
5.1.2. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (8) IR Spektrum Analizi	42
5.1.3. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (9) Yapı Analiz Spektrumları	43
5.1.4. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz'un (11) Maddesinin Yapı Analiz Spektrumları	48
5.1.5. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz'un (12) Maddesinin Yapı Analiz Spektrumları.....	49
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	54
6.1. Infrared Spektroskopisi (IR) ile UV-VIS Spektroskopisi: Sonuç Tartışma	59
6.2. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR): Sonuç Tartışma	62
7. KAYNAKLAR.....	65
ÖZGEÇMİŞ	69

SEMBOL LİSTESİ

$^{\circ}\text{C}$	Celsius derece
λ	Dalga boyu
eq	Eşdeğer miktar
g	Gram
kcal	Kilokalori
mL	Mililitre
μL	Mikrolitre
M	Molar

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.1. Canlı hücredeki genel bioortogonal reaksiyon.....	1
Şekil 2.1. Bazı karbohidrat türevleri.....	2
Şekil 2.2. Karbohidrat kimyasında en çok kullanılan asetaller ve ketaller.....	3
Şekil 2.3. Monoasetaller, diasetaller ve stereoizomerleri.....	4
Şekil 2.4. 1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz.....	5
Şekil 2.5. Literatürdeki azit türevleri.....	6
Şekil 2.6. Literatürdeki 1,2,3 triazol içeren türevler.....	6
Şekil 2.7. Triazol halkasının belirli bağlarının oluşumu ile hazırlanan türevler	7
Şekil 2.8. Azitlerin süstitüe asetilenler ile reaksiyonu.....	8
Şekil 2.9. Azitlerin CH grubu aktif bileşiklerle reaksiyonu	8
Şekil 2.10. Azitlerin alkenlerle reaksiyonu.....	9
Şekil 2.11. İnsektisit ve pestisit özellikler gösteren bileşikler	10
Şekil 2.12. Biyolojik aktiviteye sahip triazol halkası içeren bazı moleküller.....	10
Şekil 2.13. Klik reaksiyonu için uygun bileşikler	12
Şekil 2.14. Klik kimyasının uygulama alanları	13
Şekil 2.15. Klik reaksiyonunun gösterimi.....	13
Şekil 2.16. Bakırlı klik reaksiyon mekanizması	14
Şekil 2.17. Huisgen'in 1,3-dipolar siklokatalizma reaksiyonu	14
Şekil 2.18. Bakırsız klik reaksiyon mekanizması	15
Şekil 2.19. Fenil yapıları iç alkin ile haloazitten elde edilen klik ürünü.....	16
Şekil 2.20. Regioizomer klik ürünleri.....	16
Şekil 2.21. 5-Azidovalerat'ın dietilasetilendikarboksilat ve etilpropinoat iç alkinle reaksiyonundan elde edilen 1,2,3-triazol halkasına sahip ürünler	17
Şekil 2.22. Diazido bileşiklerinin dietilasetilendikarboksilat ile verdiği reaksiyonun biyoortogonal klik ürünü.....	17
Şekil 2.23. Aromatik diazido bileşiğinin dietilasetilendikarboksilat ile reaksiyonundan elde edilen klik ürünü.....	18
Şekil 2.24. Azido-silikon-cam ile Fisher karben kompleksinin reaksiyonu sonucu elde edilen klik ürünü.....	18
Şekil 2.25. Florlu siklooktin problemlerin protein yüzeyine takılmasını gösteren reaksiyon şeması.....	19
Şekil 2.26. Siklooktin problemleri ile hücreye O-glikozidik bağıyla bağlanmış azido şekerlerin hücre yüzeylerinin görüntüsü	19
Şekil 2.27. Glukozdan elde edilen biyoortogonal klik ürünü	20

Şekil 2.28. Azido şekerlerin iç alkinle oluşturduğu biyoortogonal klik ürünü.....	20
Şekil 3.1. Kullanılan alkin ve şeker türevleri.....	21
Şekil 5.1. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (5) FT-IR Spektrumu.....	41
Şekil 5.2. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (8) FTIR Spekturumu.....	42
Şekil 5.3. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (9) FT-IR Spektrumu.....	43
Şekil 5.4. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (9) ^1H -NMR Spektrumu.....	45
Şekil 5.5. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (9) ^{13}C -NMR Spektrumu	46
Şekil 5.6. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (9) UV-VIS Spektrumu	47
Şekil 5.7. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz'un (11) FT-IR Spektrumu.....	48
Şekil 5.8. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz'un (12) FT-IR Spektrumu.....	49
Şekil 5.9. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz'un (12) ^1H -NMR Spektrumu.....	51
Şekil 5.10. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz'un (12) FT-IR ^{13}C -NMR Spektrumu	52
Şekil 5.11. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz'un (12) UV-VIS Spektrumu	53

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 4.1. Molekül 6'nın Sentezi için Ön Deneme Reaksiyon Koşulları	27
Tablo 4.2. Molekül 9'un Sentezi için Ön Deneme Reaksiyon Koşulları	31
Tablo 4.3. Molekül 9'un Sentezinde Verim Belirleme Deney Koşulları	34
Tablo 4.4. Molekül 12'nin Sentezi için Ön Deneme Reaksiyon Koşulları	37
Tablo 4.5. Molekül 12'nin Sentezinde Verim Belirleme Deney Koşulları	40
Tablo 5.1. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un(5) FT-IR Spektrum Değerleri.....	41
Tablo 5.2. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (8) FT-IR Spektrum Değerleri.....	42
Tablo 5.3. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (9) FT-IR Spektrum Değerleri	43
Tablo 5.4. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (9) ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrum Değerleri	44
Tablo 5.5. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (9) UV-VIS Spektrum Değerleri	47
Tablo 5.6. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz'un (11) FT-IR Spektrum Değerleri	48
Tablo 5.7. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz'un (12) FT-IR Spektrum Değerleri	49
Tablo 5.8. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz'un (12) ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrum Değerleri	50
Tablo 5.9. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (12) UV-VIS Spektrum Değerleri	53
Tablo 6.1. 6-Triazoil- α -kloraloz (6) ve 6-Triazoil- β -kloraloz (9) Türevlerinin Ön Deneme ve Verim Belirleme Denemelerinde Kullanılan Reaksiyon Koşulları.....	55
Tablo 6.2. 6-Triazoil-galaktokloraloz (12) Türevinin Ön Deneme ve Verim Belirleme Değerleri.....	57
Tablo 6.3. Bileşik 5, 8, 9, 11 ve 12'nin IR Spektrum Değerleri.....	61
Tablo 6.4. Bileşik 9 ve 12'nin ^1H -NMR Spektrum Değerleri.....	63
Tablo 6.5. Bileşik 9 ve 12'in ^{13}C NMR Spektrum Değerleri.....	64

KISALTMALAR

A.G.	Asimetrik gerilme
CH ₂ Cl ₂	Diklorometan
Cu(I)	Bakır(I)
DMAD	Dimetilasetilendikarboksilat
DMF	N,N-Dimetilformamid
DMSO	Dimetilsülfoksit
E.n.	Erime noktası
FT-IR	Fourier transform infrared spektroskopisi
H ₂ SO ₄	Sülfirik asit
KBr	Potasyum bromür
MeOH	Metanol
NaN ₃	Sodyum azit
NMR	Nükleer manyetik rezonans
RT	Oda sıcaklığı
S.G.	Simetrik gerilme
İTK	İnce tabaka kromatografisi
TsCl	<i>p</i> -toluensülfonil klorür

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmalarımın başlangıcından son aşamasına kadar ki süreçte, değerli bilgi birikimi ve bilimsel tecrübelerini esirgemedi paylaşan, maddi ve manevi olarak iyi olanakları temin eden, alakasını ve desteklerini kesintisiz olarak devam ettiren ve yolumu aydınlatan danışman hocam Sayın Doç. Dr. Nilgün YENİL'e sonsuz sabır ve özverilerinden dolayı teşekkür ediyorum.

Ayrıca, çalışmalarım boyunca bilgi ve yardımlarını benimle paylaşan Doktora öğrencisi Sayın Selda KUZU'ya ve Dr. Emriye Ay'a teşekkür ediyorum. Benzer biçimde samimi yardımlarını benden esirgemeyen Araş. Gör. Gözde Murat SALTAN ile Araş. Gör. Abdullah KARANFİL'e de teşekkür ederim.

Tezimin edebi olarak özenle okunması ve yazım hatalarının düzeltilmesi aşamasında kıymetli zamanlarını bana ayırarak, bana yardımcı olan Kimya Mühendisliği öğrencisi arkadaşım Serkan YAVUZ'a ve sevgili ablam Av. Müge ÖZDEMİR'e teşekkür ederim.

Ve elbetteki hayatımın her döneminde olduğu gibi tez çalışmalarım boyunca da her an yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini benden hiç esirgemeyen, başarıya dair attığım her imzada önemli ve inkar edilemez katkıları bulunan değerli aileme de sonsuz teşekkür ediyorum.

Pınar ÖZDEMİR

2015

ÖZET

KLORALOZLARIN 1,2,3-TRIAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Bu tezde, karbohidrat molekülerinden bakırsız klik kimyasının kullanımıyla yeni biyoortogonal ürünler sentezlenmiştir.

İlk olarak, içinde % 15 oranında β -kloraloz (**2**) formu ihtiva eden α -kloraloz (**1**) kaynar sudan kristallendirilerek saflandırılmıştır. Saflandırılan α -kloraloz (**1**), β -kloraloz (**2**) ve galaktoz ile taze hazırlanmış kloral'in reaksiyonundan elde edilen galaktokloraloz (**3**), türevleri tosilklorür ile muamele edilerek sırasıyla 6-*O*-tosil-1,2-*O*-(*R*)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (**4**), 6-*O*-tosil-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (**7**) ve 6-*O*-tosil-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (**10**) elde edilmiştir. Bu yolla, monosakkarit birimlerinin 6. konumundaki hidroksiller kolaylıkla tosillenebilmektedir. Sonra, elde edilen bu tosillenmiş ara türevlerin sodyum azit ile tepkimesinden 6-azido-6-*deoksi*-1,2-*O*-(*R*)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (**5**), 6-azido-6-*deoksi*-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (**8**), 6-azido-6-*deoksi*-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (**11**) gibi azido ürünler elde edilmiştir. Daha sonra, bu azido şeker türevleri (**5**, **8** ve **11**) sırasıyla 6-[4,5-di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-*deoksi*-1,2-*O*-(*R*)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (**6**), 6-[4,5-di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-*deoksi*-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (**9**) ve 6-[4,5-di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-*deoksi*-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (**12**) moleküllerinin sentezlenmeleri için dimetilasetilendikarboksilat ile reaksiyona sokulmuştur. Sonuç olarak, bu yeni moleküllerin iskelet formunda hem karbohidrat birimi hem de 1,2,3-triazol grubunun aynı anda bulundurulması suretiyle orijinal yapılı biyoortogonal türevlerin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Bütün son ürünlerin molekül yapıları FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektroskopik teknikleri kullanılarak aydınlatılmış ve elemental analiz, erime noktası tayini ve optik çevirme açısı ölçümleri de ayrıca gerçekleştirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Biyoortogonal Kimya, Klik Kimyası, α -kloraloz, β -kloraloz, Galaktokloraloz.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF 1,2,3-TRIAZOLE DERIVATIVES OF CHLORALLOSES

In this thesis, new bioorthogonal products were synthesized from carbohydrate molecules by using non-cuprous click chemistry.

Firstly, α -chloralose (**1**) containing β -chloralose (**2**) in rate of 15% as a form of both isomers was crystalized from hot water to get its pure form. Purified α -chloralose (**1**), β -chloralose (**2**) and galactochloralose (**3**), obtained by the reaction of galactose with freshly prepared chloral, derivatives were treated with tosylchloride in order to get tosylated products such as 6-O-tosyl-1,2-O-(*R*)-trichloroethylidene- α -D-glucofuranose (**4**), 6-O-tosyl-1,2-O-(*S*)-trichloroethylidene- α -D-glucofuranose (**7**) and 6-O-tosyl-1,2-O-(*S*)-trichloroethylidene- α -D-galactofuranose (**10**), respectively. In this way, hydroxyl groups at 6 position of monosaccharide units can easily be tosylated. Then, the azido products, 6-azido-6-deoxy-1,2-O-(*R*)-trichloroethylidene- α -D-glucofuranose (**5**), 6-azido-6-deoxy-1,2-O-(*S*)-trichloroethylidene- α -D-glucofuranose (**8**), 6-azido-6-deoxy-1,2-O-(*S*)-trichloroethylidene- α -D-galactofuranose (**11**), were obtained by the reactions of these intermediate tosyl derivatives with sodium azide. Afterwards, these azido sugar derivatives (**5**, **8** and **11**) were reacted with dimethylacetylenedicarboxylate to synthesize the 6-[4,5-di-(methoxycarbonyl)-1,2,3-triazol]-6-deoxy-1,2-O-(*R*)-trichloroethylidene- α -D-glucofuranose (**6**), 6-[4,5-di-(methoxycarbonyl)-1,2,3-triazol]-6-deoxy-1,2-O-(*S*)-trichloroethylidene- α -D-glucofuranose (**9**) and 6-[4,5-di-(methoxycarbonyl)-1,2,3-triazol]-6-deoxy-1,2-O-(*S*)-trichloroethylidene- α -D-galactofuranose (**12**), respectively. Finally, on condition of keeping these new molecules in form of skeleton form available both in carbohydrate unit and 1,2,3 triazole group, synthesis of bioorthogonal derivatives having original structure was realized.

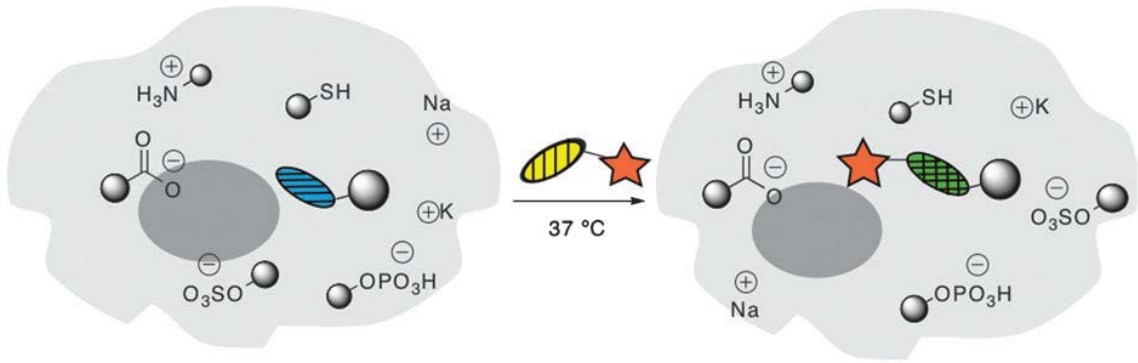
Molecular structures of these all final compounds were identified by using FT-IR, ^1H -NMR and ^{13}C -NMR spectroscopic techniques and also elemental analysis, melting point analysis and optical rotation measurements were carried out.

Key Words: Biyoortogonal Chemistry, Click Chemistry, α -chloralose, β -chloralose, Galactochloralose

1. GİRİŞ

Son yıllarda araştırmacıların ilgi alanı haline gelen bakırsız ortamda gerçekleştirilen klik reaksiyonları, zararlı toksik maddelerin canlı hücreye olumsuz etkilerinin önlenmesi açısından hayati önem taşımaktadır. Bu tür kimyasal reaksiyonlar, literatürde biyoortogonal kimya sınıfında tanımlanmaktadır (Jewett and Bertozzi, 2010).

Literatürde yer aldıkları günden bu yana, biyoortogonal kimya kavramı, hücresel toksisite olmayan canlı sistemlerde, glukanlar, proteinler ve lipidler gibi biyomolekülerin çalışılmasına olanak sağlamıştır (Plass et al., 2011; Neef and Schultz, 2009).



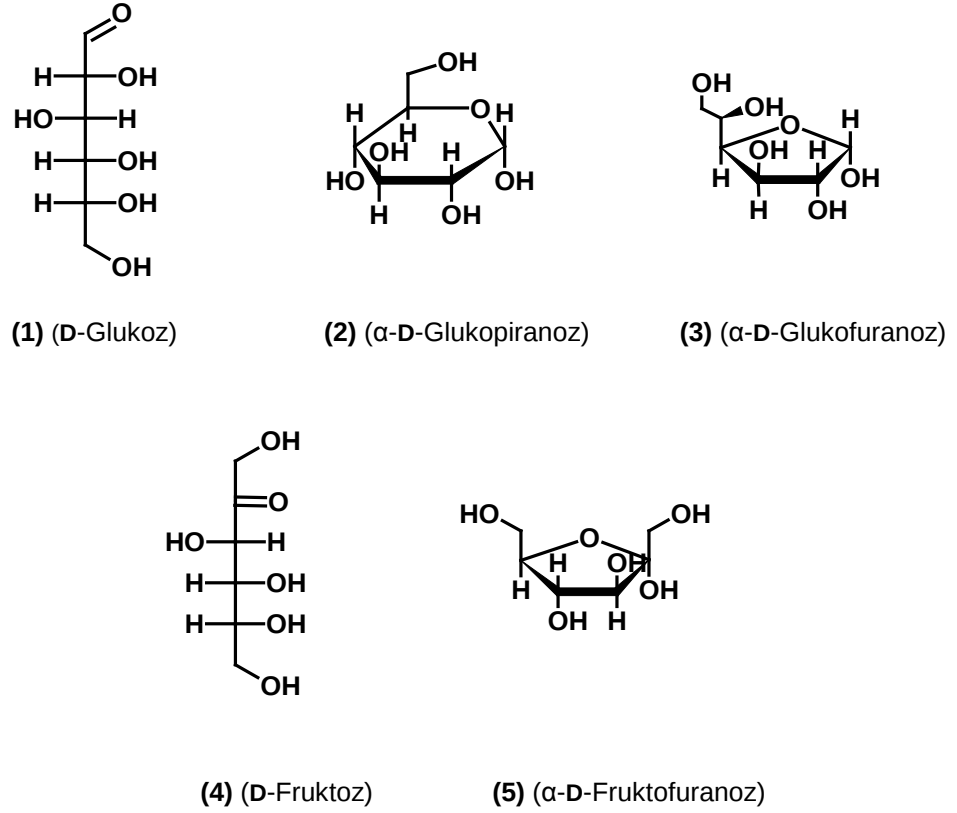
Şekil 1. 1. Canlı hücredeki genel bioortogonal reaksiyon (Jewett and Bertozzi, 2010)

Sentetik şekerler üzerinde, biyoortogonal klik kimyasının çalışılmasıyla ilaç keşiflerinde sıklıkla kullanılan karbohidrat moleküllerinin elde edildiği görülmektedir. Bu çalışmalar sayesinde sentezlenen ürünlerin konformasyonel esneklik, yüksek biyo-uyumluluk, düşük toksisite özelliklerinin olumlu yönde artırılması mümkün olabilmektedir (Rajaganesh et al, 2010; Dedola et al, 2007).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karbohidratlar

Karbohidratlar, kimyasal olarak polihidroksi aldehit veya keton yapısında bulunan, hidroliz edildiklerinde ise bu tarz bileşiklere verebilen molekküllerdir. Bu sınıftaki çoğu madde için C:H:O oranı, 1:2:1 şeklindedir; genel formülleri $(CH_2O)_n$ şeklinde gösterilebilir (Junicke and Steinborn, 2003).



Şekil 2.1. Bazı karbohidrat türevleri (Ferrier and Collins, 1972)

Karbohidratların yapılarında aldehit veya keton gibi bir karbonil grubunun yanı sıra, primer ve sekonder alkol formunda hidroksil grupları da bulunmaktadır (Şekil 2.1.).

Karbohidratlar ve türevlerinin canlı organizmalarda birçok görev üstlenmeleri onları daha ilginç moleküller haline getirmektedir. Karbohidrat ve türevleri AIDS, diyabet ve kanser tedavisinde terapötik ajan olarak kullanılmaktadır (Gemmell et al, 2003). Ayrıca, canlılarda görülen metallerin dağılımından ve kompleks görevlerinden dolayı, metal-karbohidrat etkileşimleri nedeniyle biyoinorganik kimyayı da içeren bir konu haline gelmektedir (Junicke and Steinborn, 2003).

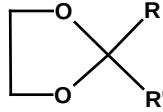
2.1.1. Şeker Asetal ve Ketalleri

Aldehit ve ketonların, alkollerle ve poliollerle kondenzasyon reaksiyonu, organik kimyanın ilk reaksiyonları arasındadır. Karbohidrat moleküllerinde de hidroksil gruplarının bu şekilde korunmasıyla asetal veya ketal oluşumları gerçekleşmektedir. Mesela; D-fruktozun (5)

aseton ile tepkimesi molekülün polialkol uçlarında ilgili ketal oluşumlarını verir. Karbohidrat moleküller üzerinde benzer biçimde birçok asetal ve ketal oluşumlarına ait sonuçlara literatürde sıklıkla rastlanmaktadır (Şekil 2.1. ve Şekil 2.2.)(Yüceer, 1977; Özgener ve Yüceer, 2002; Yenil ve Yüceer, 2003; Yenil ve Ay, 2004; Çetin ve ark., 2005). Sonrasında bu koruyucu grupların karbohidrat kimyasında sıkça kullanılmaya başlandığı görülmüştür.

Poliollerin halkalı asetallere dönüştürülmek suretiyle korunması yüksek verimlerle ve kolaylıkla elde edilebilmelerinin ötesinde değişik reaktifler kullanılarak farklı koruyucu gruplar içeren şeker moleküllerinin elde edilebilir olmasına da olanak sağlamaktadır. Bu denli ciddi bir avantaj, hidroksil gruplarını koruyucu asetal halkalarının oluşturulmasında kullanılan reaktiflerin ucuz olması sebebi ile önemini daha da arttırmaktadır. İlaveten, koruyucu grupların moleküler iskelet yapısından zahmetsiz ve yüksek verim kaliteleri ile çıkarılabilir olması karbohidratların koruyucu gruplarla reaksiyonlarındaki cazibeyi arttırmıştır.

Karbohidrat kimyasında kullanılan aldehit ve keton yapısına bağlı olarak sıklıkla kullanılan asetal ve ketal formları aşağıda verilmiştir (Şekil 2.2.). O-İzopropiliden şekerler, karbohidrat moleküllerinin önemli koruyucu grupları arasındandır (Ay, 2007).



- (6a) (O-metiliden; $R=R'=H$)
 (6b) (O-etiliden; $R=Me, R'=H$)
 (6c) (O-izopropiliden; $R=R'=Me$)
 (6d) (O-benziliden; $R=Ph, R'=H$)
 (6e) (O-sikloalkiliden; $R=R'=(CH_2)_n$)

Şekil 2. 2. Karbohidrat kimyasında en çok kullanılan asetaller ve ketaller (Ay, 2007)

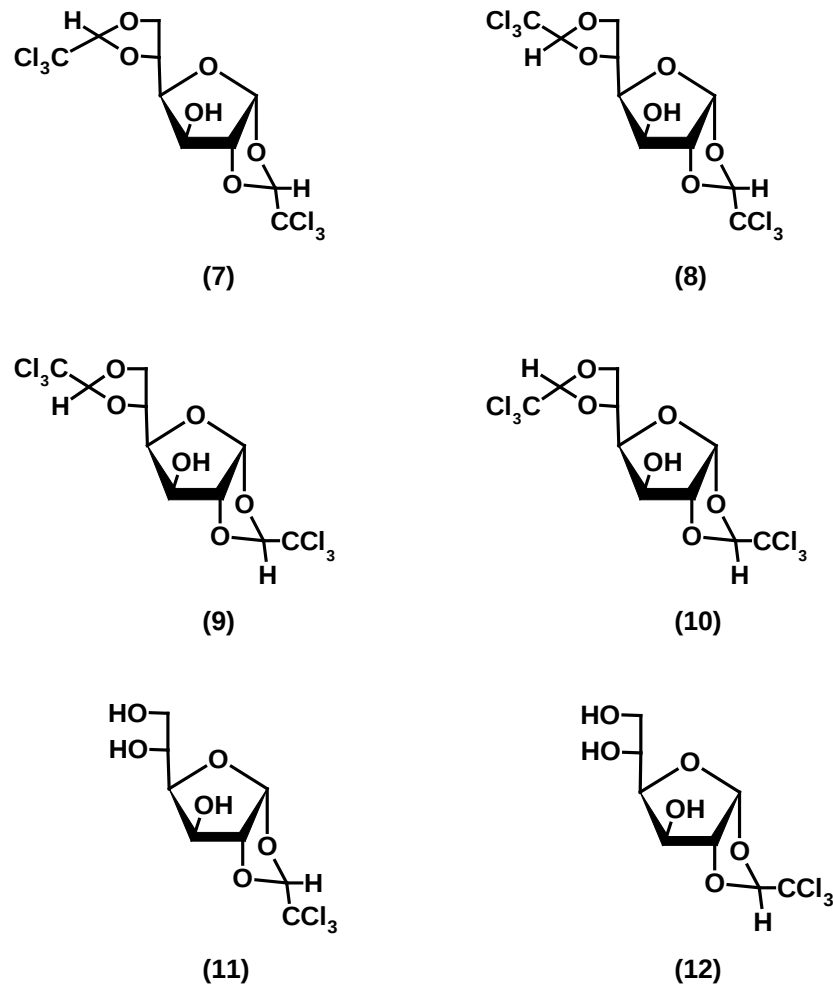
2.1.2. Trikloroetiliden Asetaller (Kloralozlar)

Molekül yapısında bulunan hidroksil gruplarının korunması için asetal ve ketal yapılarının oluşturulması yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak asetal ve ketal yapılarının, asidik koşullara dayanıksız oldukları ve seyreltik asitle kolaylıkla hidrolizlenebildikleri bilinmektedir. Buna karşılık trikloroetiliden asetallerin ise kuvvetli asidik koşullara bile dayanıklı olduğu, kolayca hidrolizlenemedikleri ve molekül yapısından uzaklaştırılmak istendiğinde ise Raney Nickel katalizörüne ihtiyaç olduğu rapor edilmiştir (Yüceer, 1978).

Şekerlerin trikloroetiliden asetalleri ile oluşturulan türevleri, potansiyel biyolojik aktif bileşiklerdir. Bu ürünlerin stereoizomer oluşumu çok olduğundan dolayı genellikle ayrılmaları pek kolay olmamaktadır (Forsen et al, 1965).

Glukoz molekülünün, trikloroasetaldehit ile sülfürik asit katalizörlüğünde reaksiyonu ilk defa Hefter tarafından yapılmış ve kloralozlar (glukokloralozlar) sentezlenmiştir. 1,2;5,6-Di-O-trikloroetiliden- α -glukofuranoz (**7, 8, 9, 10**) sentezlenebildiği gibi trikloroasetaldehitin 1:1 oranda kullanımıyla 1,2-O-trikloroetiliden- α - ve - β -glukokloralozların da sentezlenebildiği bilinmektedir. Reaksiyondan α -glukokloraloz (**11**) ve β -glukokloraloz (**12**) olmak üzere iki ürün meydana gelir. Triklorometil grubunun konumuna göre izomerler, α veya β olarak belirlenir. Eğer triklorometil grubu *endo* konumdaysa α -kloraloz yani *R*-izomer, *ekzo* konumdaysa β -kloraloz yani *S*- izomer elde edilir (Anıl ve Yüceer, 1983).

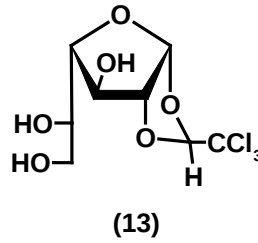
Trikloroasetaller ve onların D-glukoz molekülleriyle oluşturduğu mono ve diasetal yapıları ürünler aşağıda Şekil 2.3.'de verilmiştir (Forsen et al, 1965).



Şekil 2.3. Monoasetaller, diasetaller ve stereoizomerleri (Forsen et al, 1965)

Bazı trikloroasetaldehit türevlerinin hipnotik özelliğe sahip olduğu bilinmesine rağmen, β -kloraloze (monoasetal türevlerinde triklorometil grubunun *ekzo*-pozisyonundaki formu) toksik bir bileşiktir. α -Kloraloze (monoasetal türevlerinde triklorometil grubunun *endo*-pozisyonundaki formu) ise düşük toksisiteye sahip güçlü bir hipnotik bileşiktir. Bu bileşik, çekirdek yüzeyini kaplama gibi alanlarda kullanılarak, bitki çekirdeklerine kuşların zarar vermesini önler. Ayrıca α -kloraloze'un veterinerlikte anestezi materyali olarak kullanılmasının yanı sıra, biyokimyasal ve toksik çalışmaları da bulunmaktadır (Allender and Keegan 1992; Shaw, 1992; Ueki et al, 1992).

Benzer biçimde D-galaktozun trikloroasetaldehit ile oluşturduğu 1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (galakto- β -kloraloze) (**13**), S konfigürasyonuna sahip monoasetal yapı bir bileşik olup, galakto- β -kloraloze olarak literatüre geçmiştir (Şekil 2.4.)(Yüceer, 1978; Anıl et al, 1983; Yenil ve Yüceer, 2003).



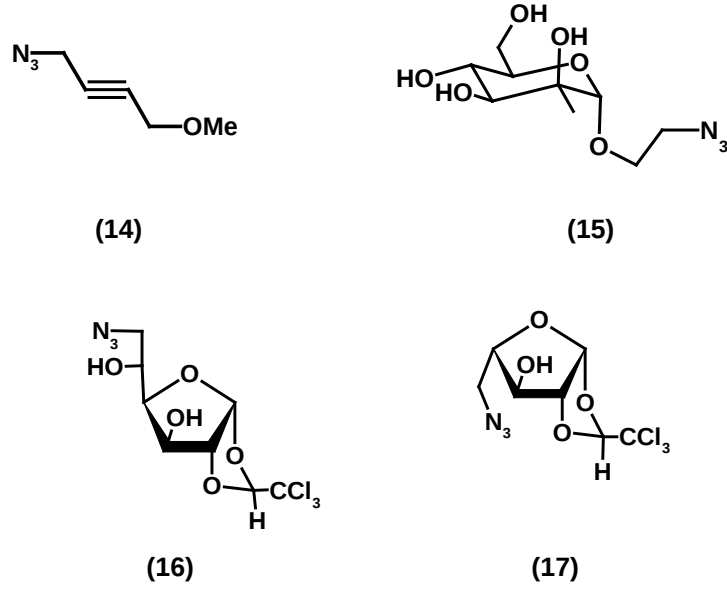
Şekil 2.4. 1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (Yüceer, 1978; Anıl et al, 1983)

2.2. Azit Türevleri

Azit yapı bir çok bileşiğin organik kimya sentezlerinde önemli roller üstlendikleri bilinmekte dolayısıyla, azitlerin kimyası birçok kimyagerin dikkatini çekmektedir. Literatürde azit yapı bir çok orijinal organik molekül sentezinin gerçekleştirilebildiği bilinmektedir (Şekil 2.5.). Azitlerin yararlı sentetik uygulamalarından biri, asetilen yapı birleşikler ile 1,3-dipolar siklo katılma reaksiyonu vermesidir. Bu yolla 1,2,3-triazoller hazırlanabilmektedir (Abu-Orabi, 2002).

Jewett ve Bertozzi ise en popüler bioortogonal fonksiyonel gruplarından birinin azit olduğunu rapor etmiştir. Küçük boyutlu azit molekülleri, içsel biyolojik fonksiyonlarına yönelik olan inert bir yapı ile birleştğinde farklı bir azit türevi oluşturur. Buna ek olarak azit, özellikle fosfinler ve alkinler ile kullanıldığında, farklı biyoortogonal fonksiyonlar içeren benzersiz kimyasal yapılar elde edilebilir (Jewett and Bertozzi, 2010).

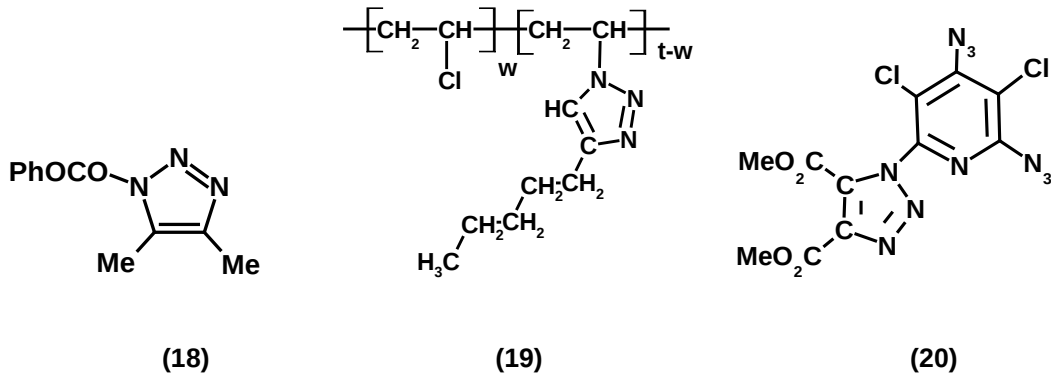
Ayrıca azitler, hem endüstriyel hem de biyolojik uygulamalarından dolayı çok önemli bileşikler olarak kabul edilirler. Azit türevi, kauçuk vulkanizasyonunda, polimer çapraz bağlamada, boyalarda, lastik özlü yapıştırıcılarda, plastiklerin köpüklerinde, ilaçlarda, pestisit ve herbisitlerde kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak birçok azit bileşiğinin, mutajenik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Abu-Orabi, 2002).



Şekil 2.5. Literatürdeki azit türevleri (Yenil, 2010)(Krivopalov and Shkurko, 2005)

2.3. 1,2,3-Triazol Türevleri

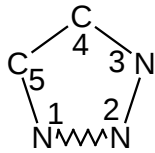
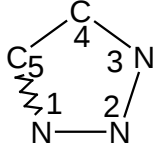
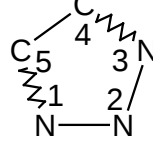
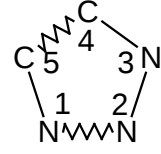
Bir azit ile bir alkinin Huisgen 1,3 dipolar siklo katılma reaksiyonu sonucu 1,2,3 triazol türevleri oluşur. 1,2,3-Triazol türevi içeren bileşikler klik kimyası içerisinde yer alır (Şekil 2.6.)(Ün, 2012). Klik kimyası yoluyla birçok farklı triazol yapısı sentezlenebildiği gibi polimerik yapıların triazol halka oluşumları ile modifiye edilmeleri de sağlanabilmektedir (Ay,2012).



Şekil 2.6. Literatürdeki 1,2,3 triazol içeren türevler (Ay, 2012)(Chapyshev, 1999)(Krivopalov and Shkurko, 2005)

Bir heterosiklik sistemin oluşumu, yapısal bloklardaki belirli bağların oluşumu yönünden değerlendirilerek nitelendirilir. Bu yaklaşım çerçevesinde, triazol halka sistemlerinde bağların oluşumu 4 farklı biçimde olmaktadır. Şekil 2.7.'de de gösterildiği üzere triazol halkasının belirli

bağları, N(1)-N(2) bağları **(21)**, C(5)-N(1) [ve ya C(4)-N(3)] bağları **(22)**, C(5)-N(1) ve C(4)-N(3) bağları **(23)** ile C(4)-C(5) ve N(1)-N(2) bağları **(24)** şeklinde sınıflandırılan oluşumlardır (Krivopalov and Shkurko, 2005).

**(21)****(22)****(23)****(24)**

(21) (N(1)-N(2) bağları)

(22) (C(5)-N(1) veya C(4)-N(3) bağları)

(23) (C(5)-N(1) ve C(4)-N(3) bağları)

(24) (C(4)-C(5) ve N(1)-N(2) bağları)

Şekil 2.7. Triazol halkasının belirli bağlarının oluşumu ile hazırlanan türevler (Krivopalov and Shkurko, 2005)

Bazı durumlarda araştırmacılar triazol sistemlerinin sentezi için orijinal yöntemler önermektedirler. Bununla birlikte, ilgili reaksiyonların adım adım mekanizmaları dikkate alındığında, yukarıdaki triazol halka oluşumuna ilişkin gruplardan sadece birini biçimsel olarak belirlemek mümkün olabilmektedir (Şekil 2.7). Bu gruplardan en yaygın olanı molekül **23**'deki gibi triazol halkası içerisindeki C ve N atomları arasında gerçekleştiği bilinen iki tane bağ oluşumudur (Krivopalov and Shkurko, 2005).

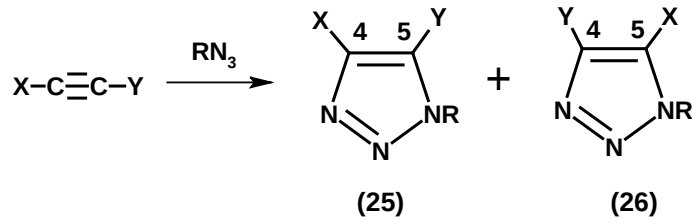
2.3.1. İki tane C-N Bağlarının (C(5)-N(1) ve C(4)-N(3) Bağları) Oluşum Yöntemleri

Triazol halka sistemi, heterohalkalı bir sistemin oluşum reaksiyonu temeline dayanmaktadır. Bu halkanın oluşumunda Şekil 2.7.'de görüldüğü üzere dört farklı bağ oluşum yöntemi söz konusu olabilmekte ise de en sık rastlanan ve en çok örnek teşkil eden yapı molekül **23**'deki gibi iki tane C-N bağlarının oluşumu yönündedir. Bu oluşum, doymamış bileşikler için organik azitlerin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonuna dayanmaktadır. Bu tür bir oluşum üç farklı şekilde gerçekleşmektedir (Krivopalov and Shkurko, 2005);

- 1) Azitlerin, süstitüe asetilenler ile reaksiyonu,
- 2) Azitlerin, CH grubu aktif olan organik moleküllerle reaksiyonu ve
- 3) Azitlerin, alkenlerle reaksiyonudur.

2.3.2. Azitlerin Sübstitüe Asetilenler ile Reaksiyonu

Triazol türevleriyle sonuçlanan, azit ve alkinlerin reaksiyonlarının yayınlanmış örnekleri oldukça fazladır. Bunlardan biri; aril ve benzil azitlerin asetilenlerle reaksiyonudur. Aril azit ve benzil azitlerin sübstitüe asetilenlere siklo katılması sübstitüentin, elektron çekici grupları olması halinde oldukça kolaylaşır. Simetrik alkin kullanımı tek ürün oluşumu verirken, asimetrik alkin kullanılan reaksiyonlardan **(25)** ve **(26)** regioizomer yapılar oluşur (Şekil 2.8.).



(25 ve 26) (R= Ph veya Bn, X= H veya CO₂Me, Y= Ph veya CO₂Me ve CO₂Et)

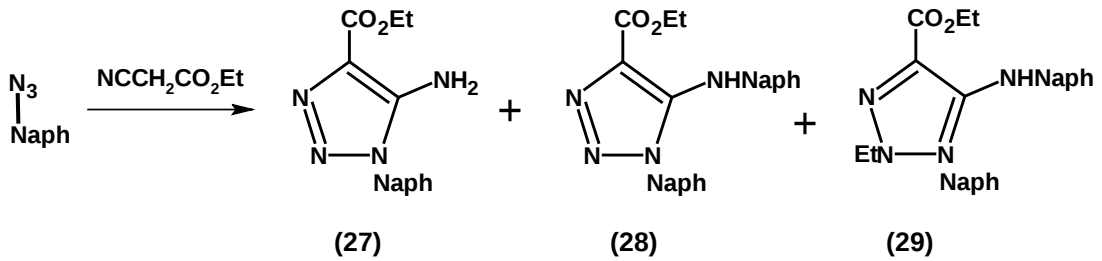
(25 ve 26) (R= 4-C₅F₄N, X= H, Y= Ph)

(25 ve 26) (R= Ph(CH₂)_n, X= H, Y= CONHBn; n:1,3.)

Şekil 2.8. Azitlerin sübstitüe asetilenler ile reaksiyonu (Krivopalov and Shkurko, 2005)

2.3.3. Azitlerin CH Grubu Aktif Organik Moleküllerle Reaksiyonu

Etil siyanoasetat ile 1-naftil azitin kullanıldığı, CH grubu aktif bileşiklerle azitlerin reaksiyonunda, C-C, N-N ve C-N atomları arasındaki çift bağ oluşumlarının gerçekleştiği farklı ürünler elde edilmiş ve 5-amino-4-etoksikarboniltriazol **(27)** ürünü %35 verimle diğer ürünlerden izole edilmiştir (Şekil 2.9.).

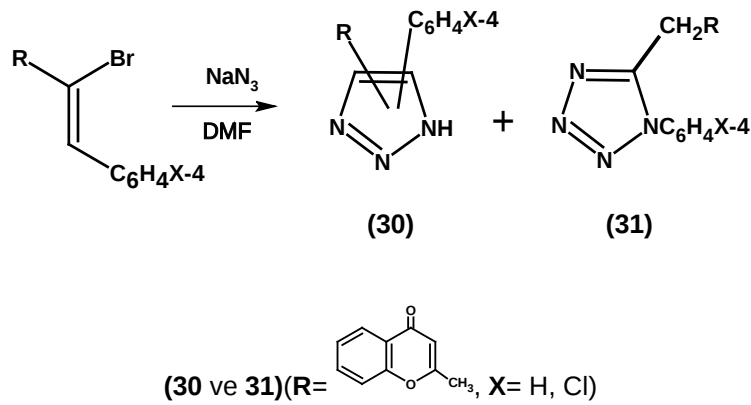


Şekil 2.9. Azitlerin CH grubu aktif bileşiklerle reaksiyonu (Krivopalov and Shkurko, 2005)

2.3.4. Azitlerin Alkenlerle Reaksiyonu

Azitlerin, C=C çift bağı sahip bileşiklerle 1,3-dipolar siklo katılma reaksiyonları, yüksek bölgesel seçici özelliğe sahip reaksiyonlardır.

Örneğin, (Z)-2- α -bromostirilkromon ile sodyum azitin DMF içindeki reaksiyonu, %40 verimle beklenen 4(5)-aril-5(4)-(2-kromonil)triazol (**30**) molekülünü verirken, bunun yanı sıra yaklaşık %10 civarında tetrazol türevlerini (**31**) de verdiği ve tetrazol yapısındaki bu yan ürünlerin ara basamaklarda oluşan keten iminlerin sodyum azit ile verdiği reaksiyonlardan oluşabildikleri literatürde rapor edilmiştir (Şekil 2.10.).



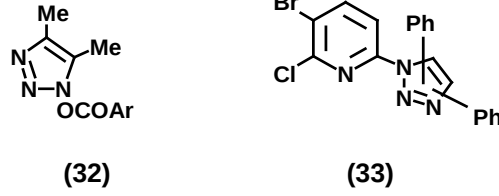
Şekil 2.10. Azitlerin alkenlerle reaksiyonu (Krivopalov and Shkurko, 2005)

2.3.5. 1,2,3-Triazol Türevlerinin Tarihi ve Özellikleri

Kripalov'un araştırma çalışmalarına göre 1,2,3-triazol yapılı hetero halkalı sistemler, uzun yıllardan beri bilinmektedir ve bu bileşiklerin ilk sentezi 19. yüzyılın sonlarına doğru Pechmann tarafından rapor edilmiştir. 20. ve 21. yy.'da yayınlanan 1,2,3-triazol halkası oluşumu ile ilgili veriler de ise çok işlevli triazollerin elde edilmesi üzerine tasarlanan birçok araştırma sonucuna rastlanmaktadır. Bu araştırmalar sonucunda triazol türevlerinin çeşitli biyolojik aktivitelerindeki keşif çalışmaları hız kazanmış dolayısıyla 1,2,3 triazol yapılı birçok yeni organik molekülün sentezi üzerindeki araştırmalar artış göstermiştir. Bu tür triazol yapılı türevler, biyolojik faaliyetlerinden dolayı veterinerlikte, tıpta ve tarımsal kimyasallarda kullanılabilmektedirler (Kripalov and Shkurko, 2005).

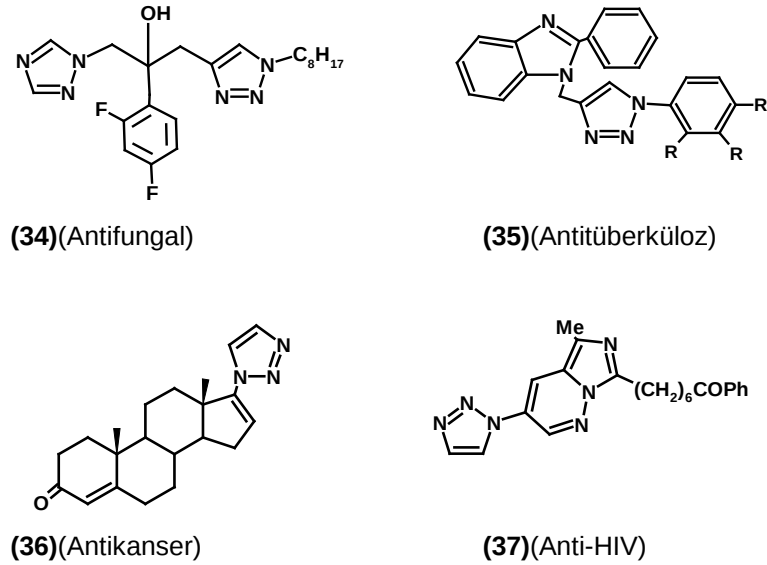
Triazol yapılı bileşiklerin tarımsal kimyasal olarak kullanımında, 1-aril-5-fenoksitriazollerin, herbisit (bitki öldürücü) olarak, 2-[2-alkil-ve sikloalkil(2H-triazol-4-il)]akrilonitrillerin ise insektisit (böcek öldürücü), kene öldürücü ve nematosidler olarak önerilmiş olduğu bilinmektedir. Bazı (het)ariltriazollerin, yüksek insektisit ve pestisit özellikler (**32**, **33**)

gösterdikleri ve 1-(diarilmetil)triazollerin halojen ve haloalkin türevlerinin ise insektisit özellik sergiledikleri literatür bilgilerinden anlaşılmaktadır (Şekil 2.11.)(Kripalov and Shkurko, 2005).



Şekil 2.11. İnsektisit ve pestisit özellikler gösteren bileşikler (Krivopalov and Shkurko, 2005)

Triazol içeren bazı bileşikler orta düzeyli sentetik antibiyotikler, antihistaminik ajanlar, Alzheimer hastalığının tedavisi için muskarinik agonisti, nükleosidler, rotaksanlar, kemilüminesans bileşikler ve nöroleptik aktivite ile poliheterosiklik bileşikler olarak tespit edilmişlerdir. Bu özelliklere ek olarak bu bileşiklerin sitostatik, virostatik (viral replikasyonu inhibe için eğilimi olan), antiproliferatif ajanlar ve GABA-antagonisti tedavi edici olarak uygulanması, tıpta ve eczacılıkta kullanımına karşı ilgiyi arttırmıştır (Katritzky et al). Triazol türevlerinin tıp alanındaki başka bir önemli özelliği ise antibakteriyel, antiinflamatuvar, antifungal **(34)**, antitüberküloz **(35)**, antimikrobiyal, antikanser **(36)**, antiviral, anti-HIV **(37)**, antihepatit ve antihipertensif etkisinin yanı sıra tümör azaltıcı etkisi olması, hastanın durumunu stabilize etmesi, damar genişletici özelliği olması ve artrit tedavisinde kullanılmasıdır (Şekil 2.12.)(Kripalov and Shkurko, 2005)(Agaleve et al, 2012).



Şekil 2.12. Biyolojik aktiviteye sahip triazol halkası içeren bazı moleküller (Agaleve et al, 2012)

Doğal antibiyotiklerin triazolil analogları mükemmel bir antibakteriyel etki göstermiştir. β -enamino asitlerin esterlerinin triazolil türevlerinin, 7 β -(triazolil-4-formamido) sefalosporinlerin, 4-aril-1-[5-metil-1-(4-klorofenil) triazol-4-karbonil] tiyosemikarbazidlerin ve onların heterohalkalı türevlerinin de antibakteriyel özellik gösterdiği literatürde bildirilmiştir. Karboksiamido triazoller, antiinflamatuar aktivite gösterirken, sterik engelli triazol-4-karboksilik asitler ve amidlerin 5-(4-hidroksifenil) türevlerinin artrit tedavisinde etkin olduğu kanıtlanmıştır (Kripalov and Shkurko, 2005).

Hetero halkada ya da yan zincirinde (tiyo) morfolino grubu ile sübstitüe edilmiş 5-dimetilaminometiltriazollerin serisi, analjezik özellik sergiler. Ayrıca bu tür bileşikler, inflamasyonlar, baş ağrısı ve nöraljilerin önlenmesi için önerilmiştir. Bazı 4-piperidil-sübstitüe edilmiş triazoller ve sübstitüe edilmiş triazolo [1,5- α] kinazolinler, Alzheimer hastalığına karşı kullanılan ilaçlar olmalarından ötürü özel bir öneme sahiptir. Bir karbamoiltriazol parçası içeren trisiklik benzoazepin bileşikler, anti-alerjik ilaçlar olarak kullanılabilir. Sübstitüe amidinotriazoller, düşük toksisiteye sahipken, antihipertensif bir etki göstermiştir. 5-(2-nitroanilino)triazoller ve 1-(4-karbamidotriazol-5-il) benzotriazoller ise, potasyum kanal açıcı aktivasyonu nedeniyle damar genişletici bir özelliğe sahiptirler (Kripalov and Shkurko, 2005).

İlaveten, bazı 1-(β -D-ribofuranosil)-5-alkil karbamoiltriazol türevleri ve 4-karbamoiltriazol parçasını içeren ribavirinin karboksilik analogları, yüksek anti-HIV ve anti-hepatit aktiviteler gösterdikleri bilinmektedir (Kripalov and Shkurko, 2005).

Triazol bileşiklerin yukarıda belirtildiği gibi bir çok biyolojik özelliklerinin yanı sıra, optik parlaticılar, korozyon inhibitörleri, teller, plastikler ve boyalar için fotoğraf sabitleyici olarak kullanılması da söz konusudur (Katritzky et al). Örneğin, fotoğraf malzemeleri için boya olarak uç 5-hidroksitriazol içeren çoklu doymamış konjuge sistemlerde ve organik elektrolüminesans cihazlarda, bis(triazol-2-il)-substitute arilenlerin farklı kenetlenme parçalarında kullanımı önerilmiştir. (2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-fenol Benazol-P ışık stabilizatörü olarak da bilinmektedir. Floresan beyazlatma maddeleri triazol türevleri esas alınarak hazırlanabilir (Kripalov and Shkurko, 2005).

Azot türevlerinin önemli bir enerji içeriği göz önüne alındığında ise patlayıcı karışımların bileşenleri olarak nitrotriazol kullanımı önerilmekte ve 1,1-bitriazol, 1 H-triazol ve 1-amino türevleri, otomobil güvenlik çantalarında azot jeneratörü olarak kullanılmaktadır.

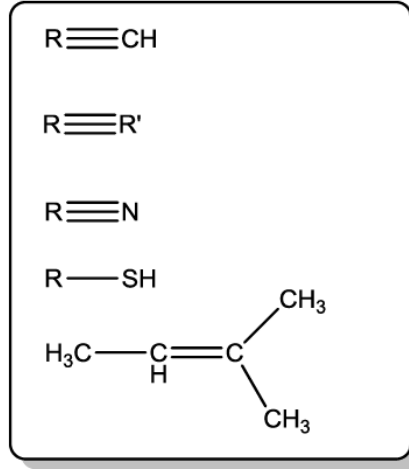
1-Benzil-4,5-dibenzoil- ve -4,5-dialkoksikarboniltriazoller, asit ortamında bazı metallerin korozyonunu inhibe ederler; 4-alkil (hidroksi, nitrozo, merkapt)-triazol ise alüminyum ve alaşımları korumak için de kullanılabilirler (Kripalov and Shkurko, 2005).

1,2,3-triazol içeren bileşiklerin ilginç kimyasal yapısı ve önemli biyolojik aktiviteye sahip olmaları klik kimyasının temelini oluşturan temel sebepler olmuştur (Kripalov and Shkurko, 2005).

2.4. Klık Kimyası

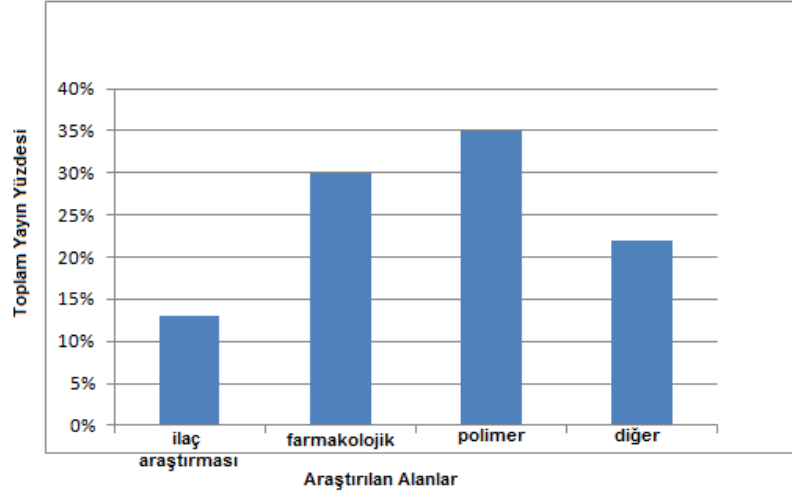
İlk defa 1999'da Dr. Barry Sharpless'ın grubu tarafından ortaya atılan klık kimyası (CC), insanlığa hizmet eden orjinal yapılı birçok organik molekülün elde edilebilmesinde kullanılan klık sentez ürünleri üzerindeki yayınların artmasına ve araştırmalarda önem kazanmasına sebep olmuştur (Yılmaz, 2010).

Klık kimyası (CC), geniş kapsamlı, kantitatif, modüler, yüksek verim sağlayan, stereospesifik ve nonkromatografik metotlarla kolaylıkla izole edilebilen özelliklere sahip olmalıdır. Reaksiyon basit şartlarda ve hızlı gerçekleşmelidir. Ayrıca başlangıç maddesi kolay erişilebilir madde seçilmeli, çözücü ise ya hiç kullanılmamalı ya da tehlikesiz çözücüler tercih edilmelidir. Klık reaksiyonlarında kullanılan bileşenlerin çoğu alkenler ve alkinlerden türetilmiştir dolayısıyla karbon-karbon çoklu bağları klık bağlanmaları için gerekli olan reaktif yapıları sağlamaktadır. Bununla beraber çoğu klık reaksiyonunda karbon-hetero atom (N, O ve S) bağlarının bulunduğu reaktif yapıların da kullanılabildiği bilinmektedir (Şekil 2.13.). Bu özelliklere ek olarak, klık reaksiyonlarının kuvvetli ekzotermik reaksiyonlar olduğu tespit edilmiştir (Ün, 2012).



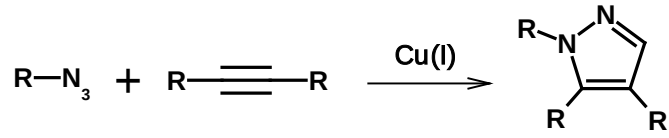
Şekil 2.13. Klık reaksiyonu için uygun bileşikler (Ün, 2012)

Yukarıdaki özellikler ilaç kimyası araştırmaları için çok cazip görünmekle birlikte klık kimyası çalışmalarının tıbbi alandaki uygulamaları, Şekil 2.14.'te görüldüğü gibi SciFinder Scholar kullanılarak elde edilen sonuçlar doğrultusunda, sadece %14'lük kısmının ilaç keşiflerinde kullanılmakta olduğunu belgelemektedir. Buna karşılık, polimer bilimindeki klık reaksiyonunun uygulamaları ise hızla büyümekte ve polimer kimyasına katkı sağlamaktadır. Klık reaksiyonunun biyomedikal uygulamalarının da bulunduğu bilinmekte ve özellikle farmakoloji bilimi için büyük ilgi alanı olarak görünmektedir (Yılmaz, 2010).



Şekil 2. 14. Klık kimyasının uygulama alanları (Yılmaz, 2010)

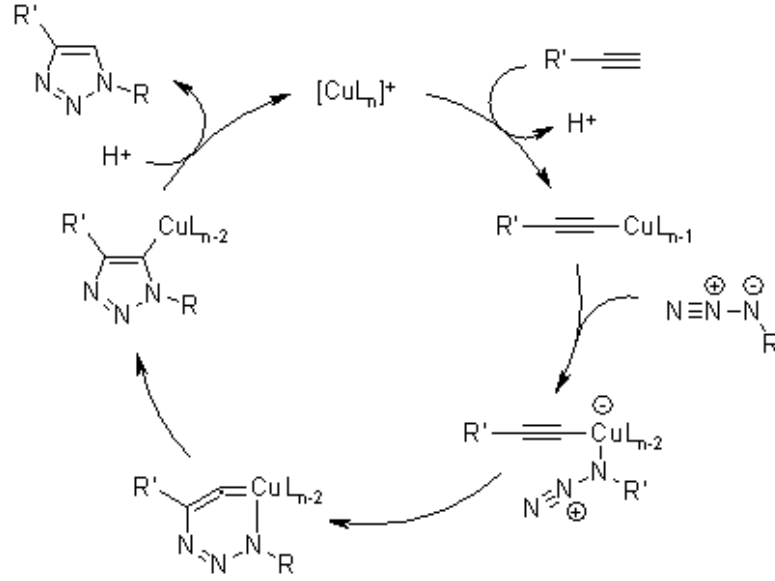
Çeşitli klık reaksiyonları ortaya atılmış olmakla birlikte bunlardan en önemli klık reaksiyonu (Şekil 2.15.), Sharpless ve Meldal grupları tarafından bağımsız olarak tanımlanan, 1,2,3-triazol halkasının oluştuğu bir alkin ve bir azit arasındaki bakır (I) katalizli Huisgen (3+2) dipolar siklo katılma reaksiyonu olarak literatüre geçmiştir. Klık reaksiyonlarının en az 20 kcal/mol termodinamik entalpi kazancı olmalıdır (Ün, 2012).



(38)(1,2,3 Triazol Halkası)

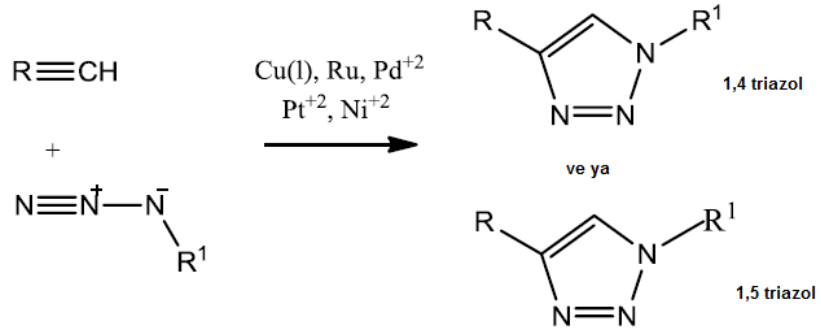
Şekil 2.15. Klık reaksiyonunun gösterimi (Ün, 2012)

Şekil 2.16'da da görüldüğü gibi, Cu(I) katalizli azit-alkin siklokatılma reaksiyon mekanizması, Cu(I)-asetilid π -kompleks oluşumuyla başlar ve bu kompleksin azit molekülü ile oluşturduğu yeni bir alkin-Cu(I)- azit kompleksi oluşumu ve halkalaşma ile devam eder. Sonrasında bu döngüyü protonasyon takip eder. Ürün ayrışır ve ayrışmasıyla oluşan katalizör-ligand kompleksi daha sonra tepkime çevrimi için yeniden oluşturulur (Temel, 2009).



Şekil 2.16. Bakırlı klik reaksiyon mekanizması (Spiteri, 2010)

Özellikleri verilen klik kimyası aslında bir Cu(I) katalizli azit-alkin siklo katılma tepkimesi olarak tanımlanan bir reaksiyon olup terminal alkinlerle sınırlıdır. Fakat klik kimyası üzerinde yapılan çalışmalarda katalizör değiştirilerek iç alkinlere de uygulanmaya başlanmıştır. Cu(I) katalizörünün yanısıra Ru(II), Pd(II), Pt(II) gibi metaller de azit-alkin siklo katılma reaksiyonlarının katalizlenmesi için kullanılmaktadır (Şekil 2.17.).(Temel, 2009).



Şekil 2.17. Huisgen'in 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu

Günümüzde, araştırmacılar katalizör gerektirmeyen klik kimyası çalışmaları üzerinde yoğunlaşmışlardır. Çünkü katalizörsüz klik reaksiyonları da, Cu(I) katalizli azit-alkin klik reaksiyonlarının yararlı özelliklerine birebir sahiptir. Katalizörsüz azit-alkin siklo katılmalarında fikir ortaya atan ilk öncü araştırmacılardan birisi Lutz'dur.

Ayrıca klik kimyası sadece siklo katılmalarla sınırlandırılmayıp nükleofilik substitüsyon, radikalik katılma, Michael katılması ve Diels-Alder gibi diğer etkili reaksiyonlara da uygulanabilmektedir (Ün, 2012).

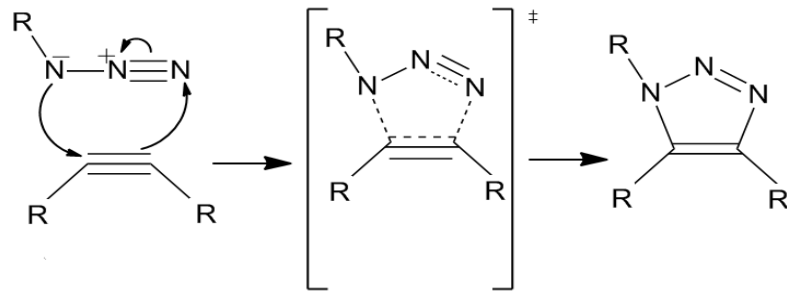
2.5. Bakırsız Klik Reaksiyonu (Biyootogonal Kimya)

Bakırın toksik etkileri nedeniyle bakterilerde ve memeli hücrelerinde klik reaksiyonunu istenilen doğrultuda gerçekleştirmek mümkün değildir. Bu sebeple biyokimyasal prosesler ile girişim yapmaksızın yaşayan sistemlerin içerisinde oluşabilen kimyasal reaksiyonlar incelenmiş ve bu araştırmalar, ilk defa Carolyn R. Bertozzi tarafından 2003 yılında biyootogonal kimya olarak tanımlanmıştır (Jewett and Bertozzi, 2010).

Biyootogonal kimyayı içeren reaksiyonlar;

- İzonitrile dayalı klik reaksiyonları (Stöckmann et al, 2011),
- Tetrazin ligasyonu (Blackman et al, 2008),
- Aldehit ve ketonlardan oluşan oksim ya da hidrazon reaksiyonları (Yarema et al, 1998),
- Nitronlar ve siklooktinler arasındaki reaksiyonlar (Ning et al, 2010),
- Kuadrisilan reaksiyonları (Sletten and Bertozzi, 2011),
- Bakırsız klik reaksiyonları şeklinde sınıflandırılır (Baskin et al, 2007).

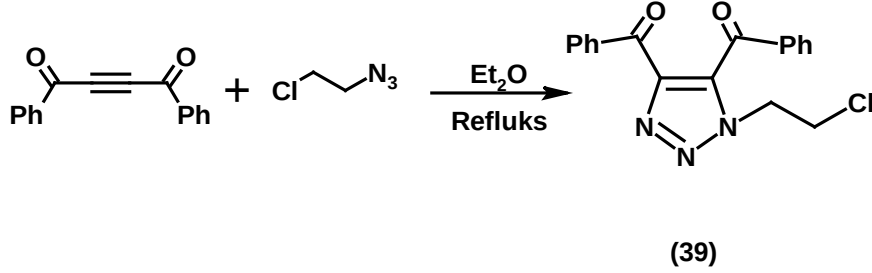
Bakırsız klik reaksiyon mekanizmasının Şekil 2.18.'de görüldüğü gibi gerçekleştiği düşünülmektedir.



Şekil 2.18. Bakırsız klik reaksiyon mekanizması (Lewis et al, 2002)

2.5.1. Literatürde Yer Alan Bakırsız Klık Reaksiyonları

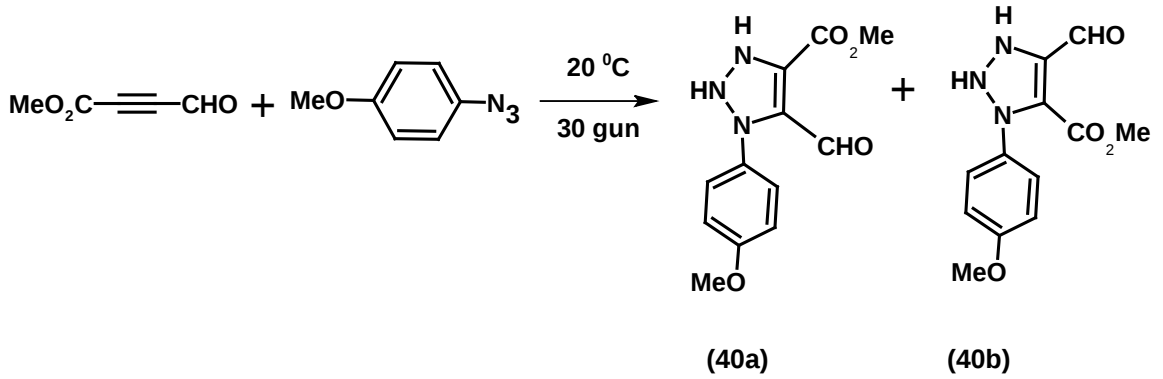
Katritzky ve arkadaşları tarafından, 1,4-difenil-but-2-in-1,4-dion ile 1-azido-2-kloroetan, eterde reflux yapılarak triazol halkasına sahip olan molekül **39**, %86 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.19.).



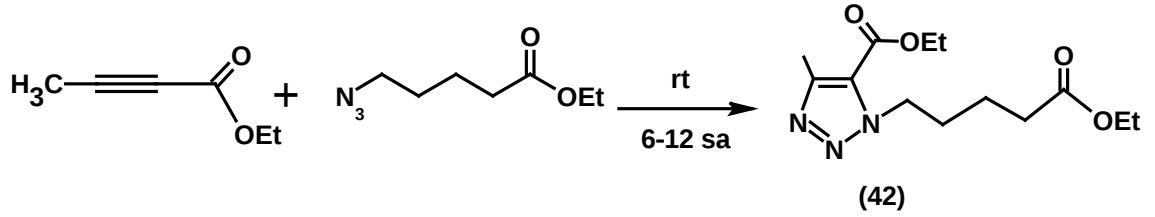
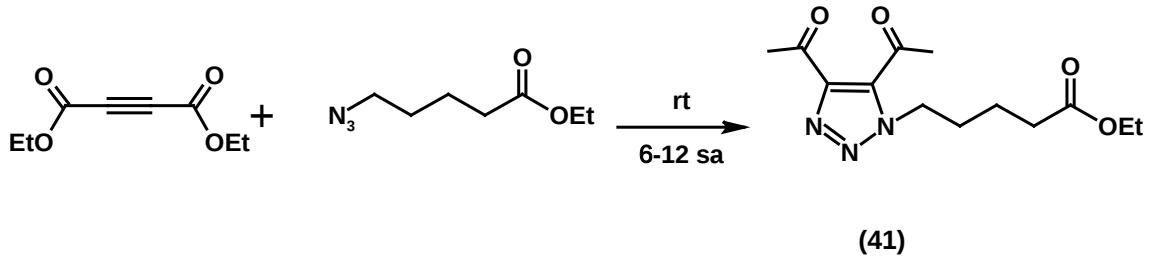
Şekil 2.19. Fenil yapılı iç alkin ile haloazitten elde edilen klık ürünü (Katritzky et al)

Disubstitüe asetilen ester-aldehit ile 4-metoksifenilazitin, 20 °C'de ve 30 gün sonundaki reaksiyonundan %95 verimle regioizomer karışımı olan molekül **40a** ve **40b** elde edilmiştir (Şekil 2.20.)(Katritzky et al).

Li ve arkadaşları, bir azit türevi olan 5-azidovaleratı iki farklı iç alkin ile oda koşullarında, su içinde, 6-12 saat süreyle reaksiyona tabi tutmuş ve 1,2,3 triazol halkasına sahip olan ürünleri (**41** ve **42**), sırasıyla %81 ve %94 verimlerle elde etmeyi başarmışlardır (Şekil 2.21.) (Li, et al, 2004).

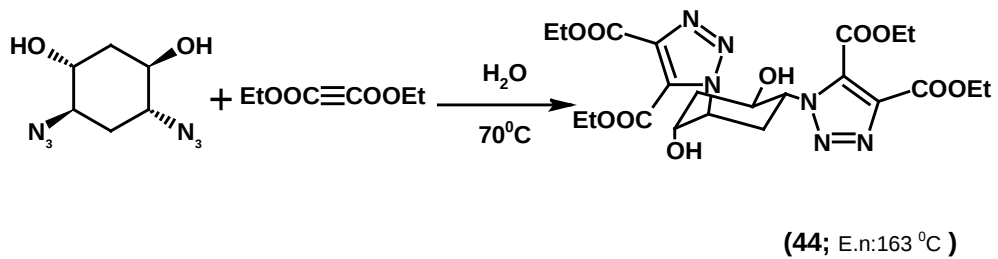
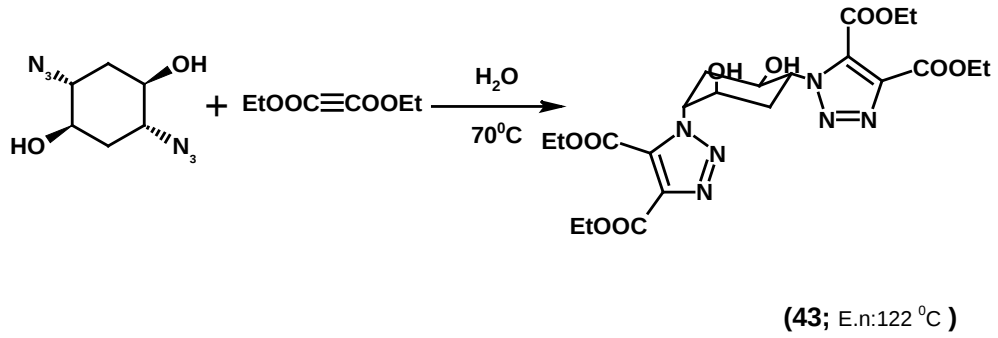


Şekil 2.20. Regioizomer klık ürünleri (Katritzky et al)



Şekil 2.21. 5-Azidovalerat'ın dietilasetilendikarboksilat ve etilpropinoat iç alkinle reaksiyonundan elde edilen 1,2,3-triazol halkasına sahip ürünler (Li et al, 2004)

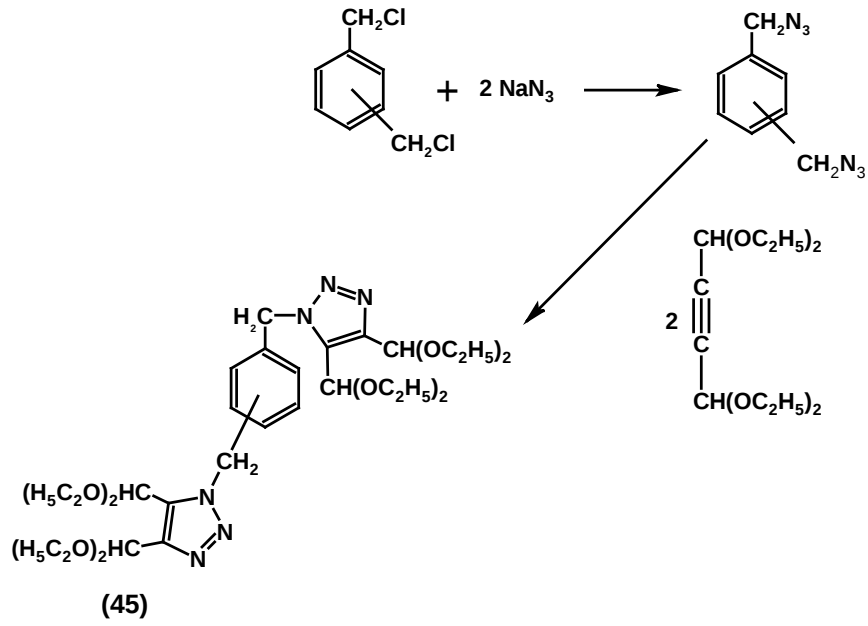
Kolb ve arkadaşları, *p*-diazit ve *m*-diazit yapıları ile dietilasetilendikarboksilat iç alkininin 70 °C sıcaklıkta, sulu ortam reaksiyonunu incelemiş ve biyoortogonal ürünler olan molekül **43** ve **44**'ü %97 verimlerle sentezlemişlerdir (Şekil 2.22.)(Kolb, 2001).



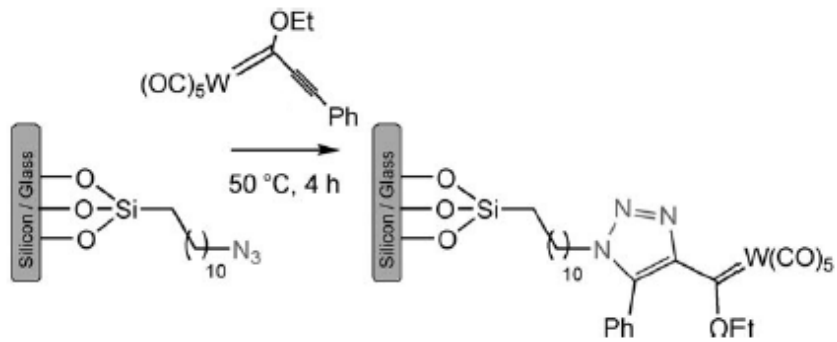
Şekil 2.22. Diazido bileşiklerinin dietilasetilendikarboksilat ile verdiği reaksiyonun biyoortogonal klik ürünü (Kolb, 2001)

Abu-Orabi ve arkadaşları, bis(azidometil)benzen ile asetilendikarboksialdehit bisdietilasetal'in reaksiyonundan fenilenbis(metilen)bis(triazol-4,5-dikarboksialdehit)tetrakis (etilasetal) **(45)** oluşumunu gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.23)(Abu-Orabi, 2002).

Becer'in literatür araştırmalarına göre, Sarkar ve çalışma arkadaşları tarafından, azit grubunun silikon cam üzerine takılmasıyla geliştirilen azit türevinin Fisher karben kompleksi ile argon altında muamelesi, Fisher karben kompleksi ile modifiye olmuş 1.2.3 triazol halkalı siliko cam yapılarının elde edilmesini sağlamıştır (Şekil 2.24)(Becer, 2009).

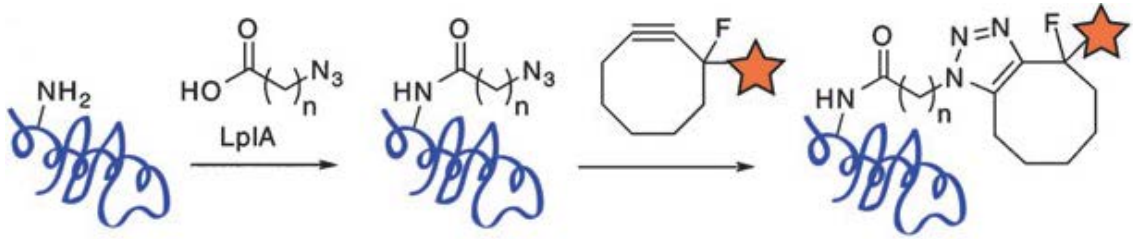


Şekil 2.23. Aromatik diazido bileşiğinin dietilasetilendikarboksilat ile reaksiyonundan elde edilen klik ürünü (Abu-Orabi, 2002)



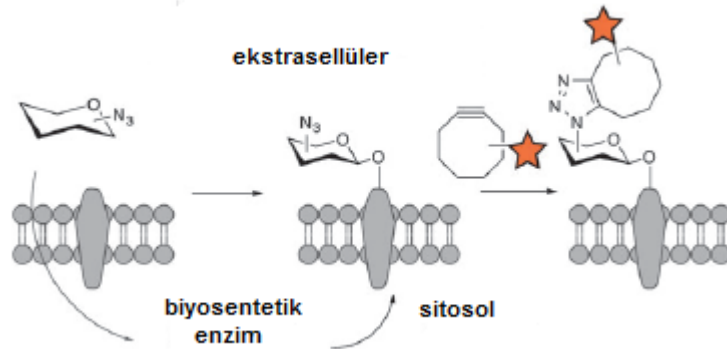
Şekil 2.24. Azido-silikon-cam ile Fisher karben kompleksinin reaksiyonu sonucu elde edilen klik ürünü (Becer, 2009)

Jewett 2010 yılındaki makalesinde, Ting ve çalışma arkadaşlarının, lipoik asit ligaz adlı enzimini kullanarak, memeli hücre yüzey proteinleri içine azit bağladığını, proteinin daha sonra florlanmış siklooktin-konjuge floresan boya ile işaretlendiğini ve bu şekilde istenilen hücre yüzeyinin tespit edilebildiğini bildirmiştir (Şekil 2.25). Benzer şekilde, Zou ve Yin arkadaşlarıyla, toksik olmayan bakırsız klik kimyasını kullanarak, bakteriyal konak hücrelere zarar vermeden, bakteriyofaj etiketlemek için bu reaksiyondan faydalandığını belirtmiştir (Jewett and Bertozzi, 2010).



Şekil 2.25. Florlu siklooktin problemin protein yüzeyine takılmasını gösteren reaksiyon şeması (Jewett and Bertozzi, 2010)

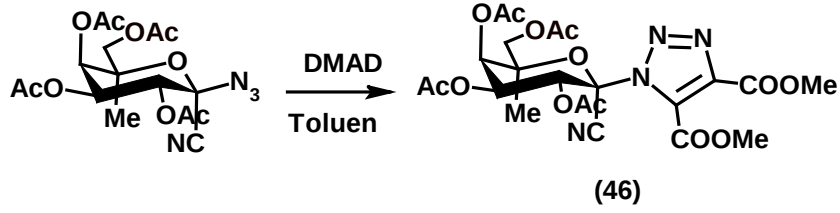
Jewett ve arkadaşları, biyolojik sistemlerde siklooktinlerin çok sayıda uygulamaları olduğunu belirtmiştir. Siklooktinler kullanılarak gerçekleştirilen bu tarz uygulamalarda, hücreler etiketlenerek azido şekerlerin metabolik olarak glukoprotein gibi davranması sağlanmıştır (Şekil 2.26.) (Jewett and Bertozzi, 2010).



Şekil 2.26. Siklooktin problemleri ile hücreye O-glikozidik bağıyla bağlanmış azido şekerlerin hücre yüzeylerinin görüntüsü (Jewett and Bertozzi, 2010)

Krivopalov ve arkadaşları ise azido türevlerinden glikozil triazollerini sentezlemişlerdir. Asetillenmiş 1-azidoglikopiranosil siyanitin, DMAD ile toluen içinde geri soğutucu altında

kaynatılması ile %64 verimle siklokatılma ürünü olan molekül **46**'nın elde edildiği rapor edilmiştir (Şekil 2.27)(Krivopalov and Shkurko, 2005).

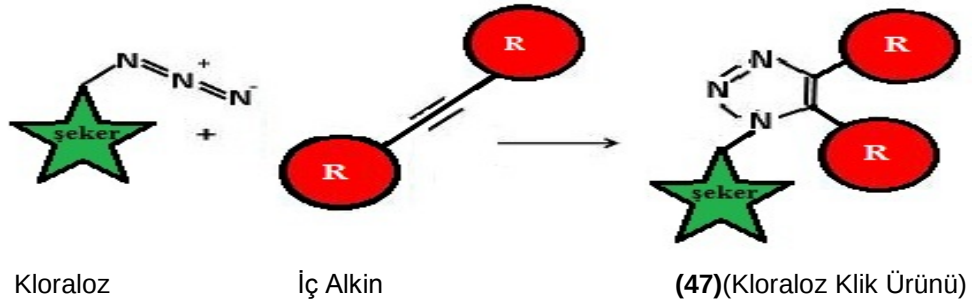


Şekil 2.27. Glukozdan elde edilen biyoortogonal klik ürünü (Krivopalov and Shkurko, 2005)

3-Azido-3-deoksi-α-D-glukofuranoz ve 6-azido-6-deoksisiklodekstrin türevleri, DMAD ile reaksiyona sokulmuş ve 1,2,3 triazol içeren bileşikler sentezlenmiştir. Ayrıca asetilendikarboksilik asidin çeşitli esterleri ile azidlerin reaksiyonu kullanılarak, oligosakaritlerin ve antrasiklin antibiyotiklerin sentezinde kullanılan 1-glikobiosiltriazololler elde edilmiştir (Krivopalov and Shkurko, 2005).

5-Azido-5-deoksi-α-D-ksilofuranoz, metil 5-azido-5-deoksi-β-D-ribofuranosid ve diğer azido şeker türevlerinin çeşitli asetilenlerle reaksiyonları sonucu, triazol halkası içeren nükleosid analogların elde edildiği literatürde bildirilmiştir (Krivopalov and Shkurko, 2005).

2.6. Kloralozların Biyoortogonal Reaksiyonları



Şekil 2.28. Azido şekerlerin iç alkinle oluşturduğu biyoortogonal klik ürünü

Literatür verilerinin ışığında, bu tez çalışmasında kloraloz türevlerinin kullanılması planlanmıştır (Şekil 2.28.). Kloralozların uygun reaksiyonlar ile azido formları hazırlanmış ve bunların dimetilasetilendikarboksilat iç alkinini ile klik reaksiyonları incelenmiştir. Cu(I) iyonları kullanılmaksızın gerçekleştirilen bu tip klik kimyası da bir çeşit biyoortogonal kimya olarak tanımlanabilen oldukça ilginç ve önemli reaksiyonlardır. Dolayısıyla biyoortogonal klik kimyasının kloraloz yapılı monosakaritler üzerinde gerçekleştirilmesi ve molekül **47**'deki formların literatüre kazandırılması hedeflenmiştir.

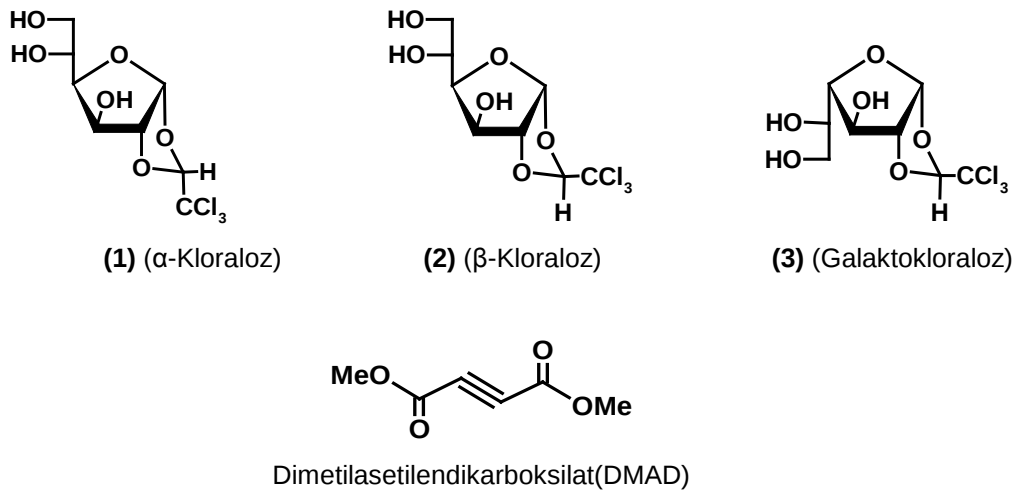
3. MATERYAL-YÖNTEM

3.1. Genel Bilgiler

- İnce tabaka kromatografisi için silikajelin alüminyum üzerine yayılarak hazırlanmış olduğu ticari tabakalar (Merck 5554), kolon kromatografisi için silikajel G60 (Merck 7734) kullanıldı. Tabakalar öncelikle UV lambasıyla incelenerek UV aktif bölgeler tespit edildi, daha sonra “%20’lik H_2SO_4 çözeltisi püskürtülüp, $120^\circ C$ ’de yaklaşık 3 dakika ısıtılarak noktaların belirlenmesi sağlandı.
- İTK ve kolon kromatografisi için genellikle toluen:MeOH; 9:1 ve CH_2Cl_2 :MeOH; 9:1 çözgen sistemleri kullanıldı ve her reaksiyon için kullanılan çözgen sistemi ilgili deneysel bölümde ayrıca belirtildi.
- Çözgenler moleküler sieve (type 4 A°) ile kurutularak kullanıldı.
- Erime noktası Electrothermal 9100 erime noktası cihazıyla ölçüldü.
- UV-VIS spektrumları Perkin Elmer Lambda 35 UV-VIS Spektrometre cihazıyla kaydedildi.
- IR spektrumları Perkin Elmer FT-IR System Spectrum BX cihazıyla kaydedildi.
- 1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları Varian AS 400 cihazıyla kaydedildi.

3.2. Kullanılan Alkin ve Şeker Türevleri ile Bunların Saflandırma ve Sentez Yolları

Deneysel çalışmalarda kullanılan gerekli ham maddeler ve reaktifler ticari olarak temin edildi ve ilgili literatür yöntemine göre hazırlandı. Bu tez çalışmasında ticari yoldan temin edilen ve daha önceden literatüre göre saflandırılan α -kloraloz ve β -kloraloz ile literatüre göre sentezlenen galaktokloraloz kullanıldı.

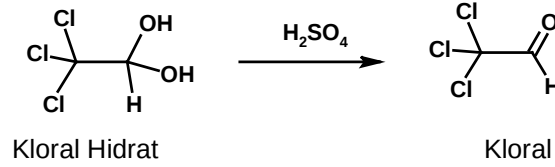


Şekil 3.1. Kullanılan alkin ve şeker türevleri (Yüceer, 1977; Yenil, 2009)

3.2.1. α -Kloralozun (1) Saflandırılması

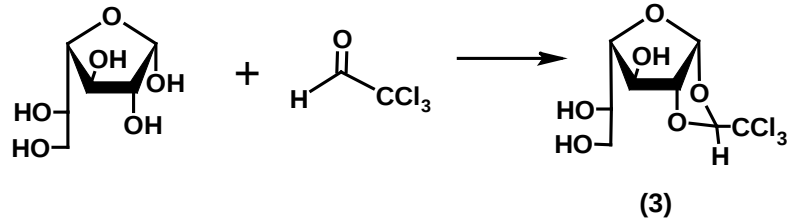
Ticari olarak satın alınan 1,2-*O*-(*R*)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (α -kloraloz) (**1**) maksimum %15 miktarda, 1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (β -kloraloz) (**2**) içerir. α -kloraloz kaynar suda β -kloralozdan daha çok çözünür. Bu nedenle, α -kloraloz'un 50 gramı suda kaynatılır ve sıcak sıcak süzülür. Çözeltiye geçen α -kloraloz oda sıcaklığında bırakıldığında suda kristallenir. Süzgeç kağıdında çözünmeden kalan kısım ise β -kloralozdur. Soğuyan suda oluşan α -kloraloz kristalleri süzülür, kurutulur ve tartılır. Tartılan α -kloraloz kristalleri 44,2 g ve süzgeç kağıdından alınan β -kloraloz kristalleri ise 4,5 g elde edilir. [lit. E.n. 182-184 °C (α -kloraloz); lit. E.n. 234-236 °C (β -kloraloz)] (Yüceer, 1977; Yenil, 2009).

3.2.2. Kloral Hidratın Klorala Dönüştürülmesi



500 g Kloral hidratın üzerine 250 mL H_2SO_4 eklenip, destilasyon düzeneği kurulur ve yaklaşık 80 °C'de distile kloral elde edilir (Yüceer, 1983; Yenil, 1999).

3.2.3. Galaktozdan Galaktokloraloz (3) Sentezi

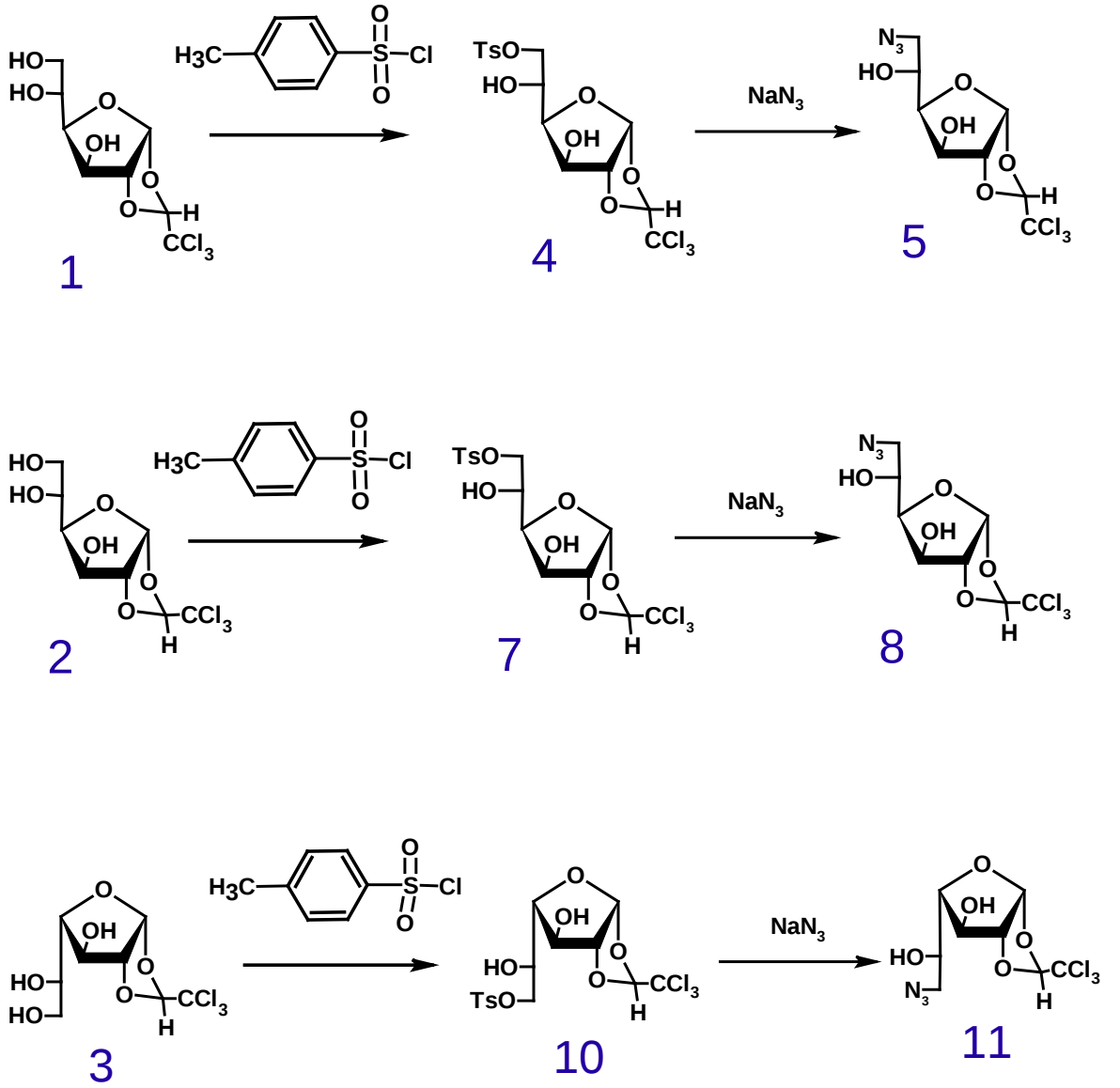


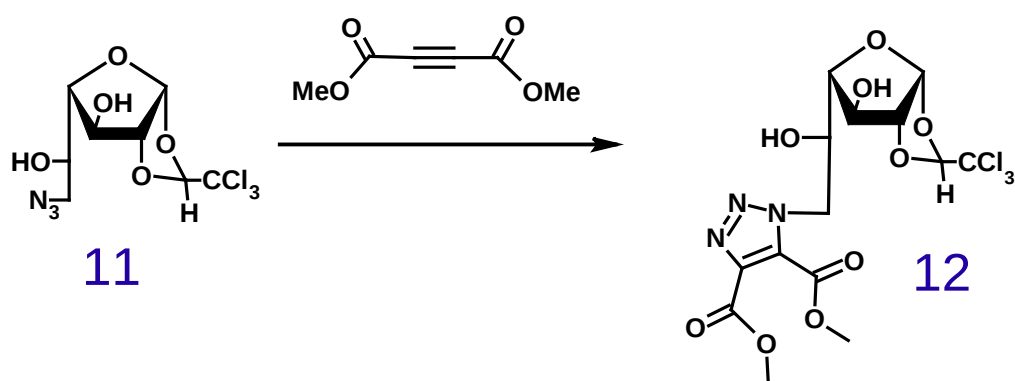
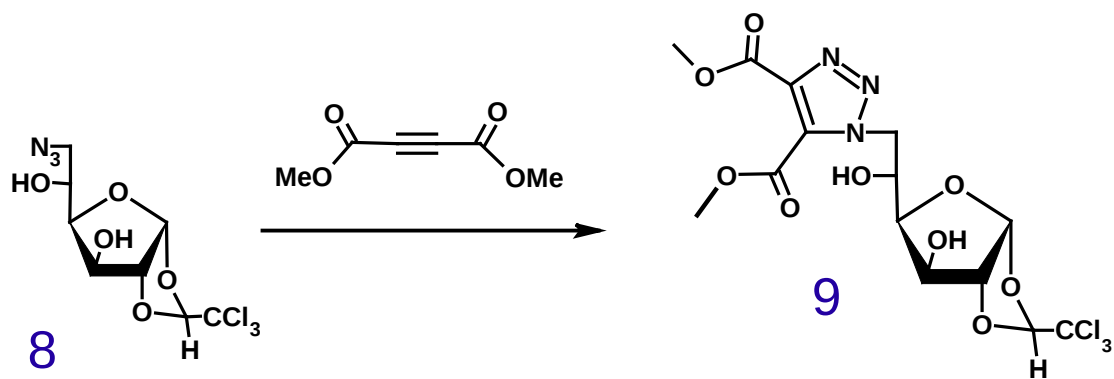
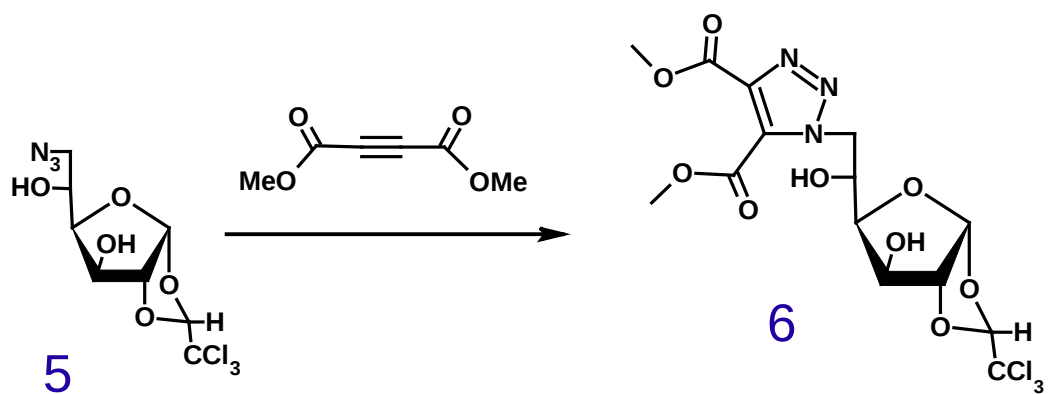
90 g D-Galaktoz (Lit. E.n.: 159-161 °C) 105 °C'de 1 gece etüvde bekletilir. Ertesi gün 90 g galaktoz üzerine 150 mL kloral eklenir ve 105 °C'de geri soğutucu altında iyice karıştırılır. Daha sonra 4 mL H_2SO_4 soğutucunun üzerinden eklenir. Başlangıçta beyaz olan karışım siyah akışkan bir macun haline gelir. Macunumsu haldeki bu karışım, 100 °C'de 2 saat karıştırılır ve asfalt gibi bir ürün elde edilir. Karıştırma süresi sonunda, maddenin bulunduğu balon henüz sıcakken süratle üzerine diklorometan eklenir ve madde bu yolla behere aktarılır. Beherde çökelti olur. Oluşan çökelti süzülerek ayrılır ve süzüntü evapore edilir. Çökerek ayrılan ve süzüntünün evaporasyonu ile elde edilen madde toplanır, oda koşullarında kurutulur ve sonrasında metanol içirisine aktif karbon dökülerek kaynatılır, yarım saat süren renk giderme

işleminde sonra madde süzülür ve sudan kristallendirilir, 53,28 g saf madde elde edilir. Verim %35, E.n: 209 °C (lit. verim % 52, lit. E.n: 205-207 °C) (Yüceer, 1983; Yenil, 1999).

4. DENEYSEL KISIM

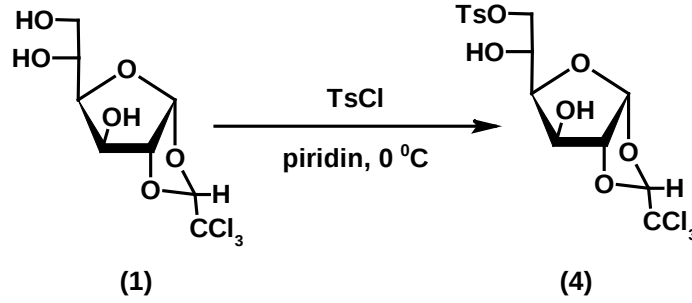
4.1. Bileşiklerin Sentez Şeması





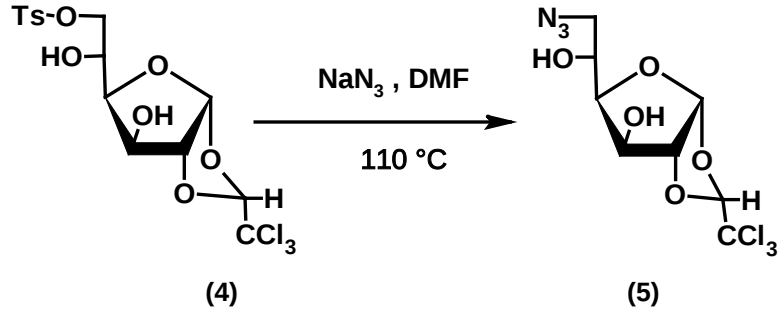
4.2. Bileşiklerin Sentezi

4.2.1. 6-O-Tosil-1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (4) Sentezi



α -Kloralozun (1; 20 g, 0.0646 mol) piridindeki (45 mL) çözeltisine, tosil klorürün (16 g, 0.0839 mol) piridindeki 20 mL çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon 0 °C'de karıştırıldı. İTK (toluen:MeOH, 9:1) çözgen sistemi ile izlenen reaksiyonda 1 saat sonra di tosil ve tri tosil oluşumları gözlemlendi. Bu süre sonunda reaksiyon 150 mL buza dökülerek sonlandırıldı. Diklorometan ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik faz kurutulup evapore edildi ve 32,29 g ham ürün (4) karışımı elde edildi. Saflandırma işlemi yapılmadan bir sonraki reaksiyon basamağında kullanılmak üzere hazırlandı. Ham verim %108($\pm$ 6)(Yenil, 106T410, 2009).

4.2.2. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (5) Sentezi

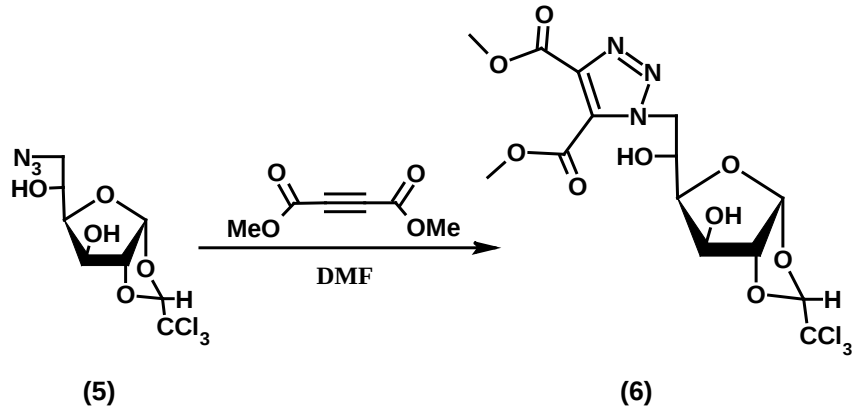


6-O-Tosil- α -kloraloz (4; 29,06 g; 0.0626 mol; di ve tritosil ihtiva eden) türevinin, DMF (90 mL)'deki çözeltisi üzerine sodyum azit (24,12 g, 0.371 mol) ilave edildi. Reaksiyon 110 °C' de geri soğutucu altında karıştırıldı. Reaksiyon, İTK (toluen:MeOH; 9:1) ile kontrol edildiğinde 2 saat sonunda reaksiyonun bittiği ancak istenen ürün dışında yan ürünlerin de varlığı gözlemlendi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra DMF evaporasyon ile vakum altında uzaklaştırıldı. Safsızlıklar (toluen:MeOH; 9:1) çözgen sistemiyle kolon kromatografisi kullanılarak arındırıldı ve 14,1137 g sarımsı beyaz renkli kristaller elde edildi. Verim %67,5 ($\pm$ 3); E.n: 84,5-87,5 °C. (Yenil, 106T410, 2009).

4.2.3. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (6) Sentezi

4.2.4. Sentez İçin Ön Denemeler

Hedef molekül **6**'nın sentezlenebilmesi adına optimum reaksiyon koşullarını belirlemek ve en iyi verimlerle istenen molekülü elde edebilmek için birçok deneme gerçekleştirilmiş ve tüm ön denemelerin (*Deneme 1-3*) detayları alt başlıklarda anlatılmıştır.



Deneme 1

6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranozun (**5**; 0,01 g; 0.00003 mol) saf olan türevi, DMF (3 mL) içinde çözüldü ve üzerine DMAD'nin (0.004 mL; 0.00003 mol) çok küçük miktarlarını ekleme zorluğundan dolayı 1 damla (0.02 mL; 0.00015 mol yani yaklaşık **5 eq**) DMAD eklenip, 55 °C sıcaklıkta reflux yapıldı. Reaksiyon İTK ile toluen:MeOH:9:1 çözgen sistemi kullanılarak kontrol edildi. Ancak İTK analizleri reaksiyonun sonlandırılması için net ve kesin bilgiler vermediğinden reaksiyon sırasında ortamdan alınan numunelerin FT-IR spektroskopisiyle incelemesi yapıldı. IR spektrumunda büyük oranda kaybolan (ancak kısmen varlığı gözlenen) azit pikine bağlı olarak reaksiyonun 23 saat sonrasında sonlandırılmasına karar verildi. Reaksiyon ortamındaki DMF vakum altında buharlaştırıldı. Ham ürün 0,01506 g olarak tartıldı.

Deneme 2

6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranozun (**5**; 0,5 g; 0.0015 mol) saf olan türevi, DMF (25 mL) içinde çözüldü ve üzerine DMAD'nin (0.2 mL; 0.0015 mol) eklenip, 55 °C sıcaklıkta reflux yapıldı ve IR spektrumunda gözlenen azit pikinin (2100 cm⁻¹) şiddetine

göre 10 saat sonrasında reaksiyon ortamına 0.003 mol DMAD daha eklendi. Reaksiyon sıcaklığı 15. saatte 57 °C'ye, 18. saatte 60 °C'ye çıkarıldı. 21. saatte 0.003 mol DMAD, 26. saatte ise 0.00075 mol DMAD daha eklendi (Eklenen toplam DMAD miktarı: **5,5 eq**). Reaksiyon belirli aralıklarla İTK ile, toluen:MeOH; 9:1 çözgen sistemi kullanılarak kontrol edildi. Ancak İTK kontrolü belirgin ve net sonuçlara ulaştırmadığından reaksiyon ortamından belirli aralıklarla alınan numunelerin FT-IR spektrum incelemeleri de yapıldı. IR spektrum verilerine dayanılarak reaksiyonun 32 saat sonunda sonlandırılmasına karar verildi. Reaksiyon ortamındaki DMF vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün 0,94 g olarak tartıldı. Ham ürün CH₂Cl₂:MeOH; 9:1 çözgen sistemiyle kolon kromatografisi kullanılarak ayrılması denendi ancak saflandırma çalışmaları başarılı olamadı.

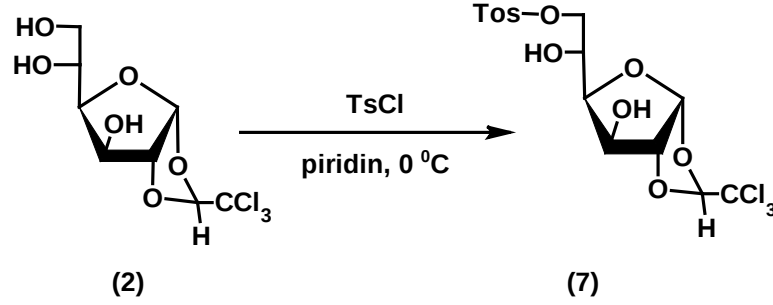
Deneme 3

6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(*R*)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranozun (**5**; 0,05 g; 0.00015 mol) saf olan türevi, DMF (9 mL) içinde çözüldü. Üzerine DMAD (100 μ L; 0.00075 mol; 5 eq) eklendi. Reaksiyon oda koşullarında karıştırıldı ve belirli aralıklarla İTK ile, toluen:MeOH; 9:1 çözgen sistemi kullanılarak kontrol edildi. Ancak İTK kontrolü belirgin ve net sonuçlara ulaştırmadığından reaksiyon ortamından 9. gün, 19. gün, 29. gün sonunda alınan numunelerin FT-IR spektrum incelemeleri de yapıldı. IR spektrum verilerine dayanılarak reaksiyonun 29 gün sonunda sonlandırılmasına karar verildi. Reaksiyon ortamındaki DMF vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün 0,156 g olarak tartıldı. Ham ürün CH₂Cl₂:MeOH; 9:1 çözgen sistemiyle kolon kromatografisi kullanılarak ayrılması denendi ancak saflandırma çalışmaları gerçekleştirilemedi.

Tablo 4.1. Molekül 6'nın Sentezi için Ön Deneme Reaksiyon Koşulları

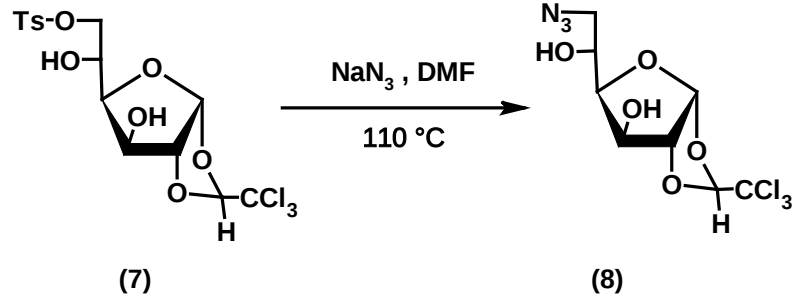
Ön Denemeler	α -Glukoazido Şeker/DMAD (Mol oranları)(eq)	Sıcaklık (°C)	Süre (saat veya gün)
Deneme 1	1 / 5	55	23 saat
Deneme 2	1 / 5.5	55-60	32 saat
Deneme 3	1 / 5	Oda Sıcaklığı	29 gün

4.2.5. 6-O-Tosil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (7) Sentezi



β -Kloralozun (2; 20g, 0.0646 mol) piridindeki (180 mL) çözeltisine, tosil klorürün (16g, 0.0839 mol) piridindeki (20 mL) çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon 0 °C' de karıştırıldı. İTK (toluen:MeOH, 9:1) çözgen sistemi ile izlenen reaksiyonun 2 saat sonunda tamamlandığı ve başlangıç maddesinin yanında beklenen ürünle birlikte yan ürün varlığı gözlemlendi. Reaksiyon 150 mL buza dökülerek sonlandırıldı ve çökme olmadı. Madde diklorometan ile ekstrakte edildi. Organik faz kurutulup evapore edildi. Ham ürün (7) 29,84 g tartıldı ve saflandırma işlemi yapılmadan bir sonraki reaksiyon basamağında kullanıldı. Ham Verim %99,5($\pm$ 5). (Yenil, 106T410, 2009; Yenil, 2010).

4.2.6. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (8) Sentezi



6-O-Tosil- β -kloralozun (7; 20 g; 0.0431 mol; di ve tritosil ihtiva eden) DMF (80 mL) içerisindeki çözeltisi üzerine sodyum azit (16,6 g, 0.2553 mol) ilave edildi. Reaksiyon 110 °C'de geri soğutucu altında karıştırıldı. Reaksiyon İTK (toluen:MeOH; 9:1) ile kontrol edildiğinde 2,5 saat sonunda reaksiyonun sonlandığı ve yan ürünlerin varlığı gözlemlendi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra DMF evapore edildi. Safsızlıklar (toluen:MeOH; 9:1) çözgen sistemiyle kolon kromatografisi kullanılarak arındırıldı ve beyaz renkli katı madde elde edildi. Verim %69($\pm$ 5). E.n.:165,3-167,6 °C. (Ay, 2009, Yenil, 2010). Lit E.n: 165-168 °C, Lit. Verim: % 94, $[\alpha]_D^{20}$: -5.0 (c 0.4, MeOH). Literatür verilerine göre spektral analiz değerlendirmeleri aşağıdaki gibidir;

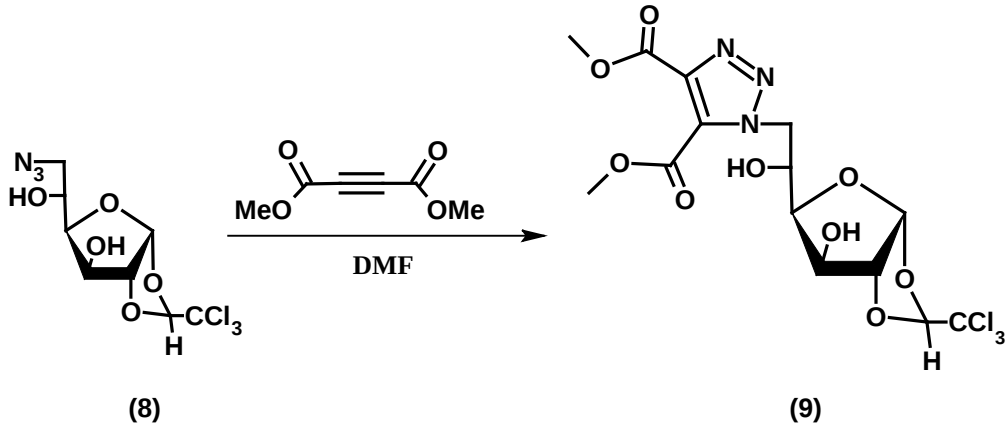
IR cm⁻¹ (KBr): 3478–3399 (–OH), 2124 (–N₃).

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6): 6.18 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-1), 5.84 (s, 1H, H-acetal), 5.43 (d, 1H, H-3), 5.34 (m, 1H, H-5), 4.70 (d, 1H, H-2), 4.14 (dd, 1H, H-4), 3.90 (br s, 2H, 2 $\times$ OH), 3.38 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 2.0 Hz, $J_{6a,6b}$ 12.4 Hz, H-6a), 3.23 (m, 1H, H-6b).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (DMSO- d_6): 108.7, 106.8 (HC- CCl_3 , C-1), 100.6 (HC- CCl_3), 87.8, 82.2, 73.4, 67.2 (C-2, C-3, C-4, C-5), 54.9 ($-\text{CH}_2\text{N}_3$).

Elemental Analiz: ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_5$), Hesaplanan (%): C, 28.72; H, 3.01; N, 12.56. Bulunan: C, 28.82; H, 2.94; N, 11.87.

4.2.7.6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (9) Sentezi



4.2.8. Sentez için Ön Denemeler

Hedef molekül **9**'un sentezlenebilmesi adına optimum reaksiyon koşullarını belirlemek ve en iyi verimlerle istenen molekülü elde edebilmek için birçok deneme gerçekleştirilmiş ve tüm ön denemelerin (*Deneme 4-9*) detayları alt başlıklarda anlatılmıştır.

Deneme 4

6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz türevi (**8**; 0,05 g; 0.00015 mol), DMF (9 mL) içinde çözüldü ve üzerine DMAD (0.02 mL; 0.00015 mol) eklendi. Reaksiyon oda koşullarında karıştırıldı ve belirli aralıklarla İTK ile toluen:MeOH; 9:1 çözgen sistemi kullanılarak kontrol edildi. Ancak İTK kontrolü belirgin ve net sonuçlara ulaştırmadığından reaksiyon ortamından belirli aralıklarla alınan numunelerin FT-IR spektrum incelemeleri de yapıldı. IR spektrum verilerine dayanılarak reaksiyonun 9 gün sonunda sonlandırılmasına karar verildi. Reaksiyon ortamındaki DMF vakum altında uzaklaştırıldı ve ham ürün MeOH'den kristallendirildi, 0,0408 g beyaz renkli kristaller elde edildi. Verim %57, E.n: 207,8-208,6 $^{\circ}\text{C}$.

Deneme 5

6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz türevi (**8**; 0,5 g; 0.0015 mol) DMF (25 mL) içinde çözüldü. Üzerine DMAD (0.2 mL; 0.0015 mol) eklendi. Reaksiyon oda koşullarında karıştırıldı ve belirli aralıklarla İTK ile toluen:MeOH; 9:1 çözgen sistemi kullanılarak kontrol edildi. Ancak İTK kontrolü belirgin ve net sonuçlara ulaştırmadığından reaksiyon ortamından belirli aralıklarla alınan numunelerin FT-IR spektrum incelemeleri de yapıldı. IR spektrum verilerine dayanılarak reaksiyonun 19 gün sonunda sonlandırılmasına karar verildi. Reaksiyon ortamındaki DMF vakum altında uzaklaştırıldı, 0,1312 g ürün elde edildi. Ham ürün MeOH'den kristallendirildi ve saf beyaz kristaller elde edildi. Verim: %69, E.n: 208-208,8 °C, $[\alpha]_D^{20}$: -13.0, (c 1, DMSO),

IR cm^{-1} (KBr): 3518-3280 (-OH), 1727 (-C=O), 1553 (-C=C), 1463 (-N=N), 1284 (1,2,3-triazol), 802 (-C-Cl).

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6): 6,24 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3,6 Hz, H-1), 5,83 (s, 1H, H-A), 5,48 (d, 1H, H-2), 5,47 (d, 1H, H-4), 4,77 (dd, 1H, $J_{6a,6b}$ 13,8 Hz, H-6a), 4,71 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3,6 Hz, H-3), 4,57 (dd, 1H, H-6b), 4,14 (dd, 1H, $J_{3,OH}$ 4,8 Hz, $J_{5,OH}$ 2,8 Hz, 3-OH), 4,04 (m, 1H, $J_{4,5}$ 3,6 $J_{5,6a}$ 8,4 Hz, $J_{5,6b}$ 8,8 Hz, H-5), 3,89 (s, 3H, O-CH₃), 3,88 (dd, 1H, $J_{5,OH}$ 8,0 Hz $J_{6a,OH}$ 3.2 Hz, 5-OH), 3,85 (s, 3H, O-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (DMSO- d_6): 160.8 (C-9), 159.5 (C-10), 139 (C-7), 132.5 (C-8), 108.7 (C-14), 106.8 (C-13), 100.3 (C-1), 87.6 (C-2), 82.6 (C-4), 73.4 (C-3), 66.7 (C-5), 54.1 (C-11), 53.9 (C-12), 53 (C-6).

Elemental Analiz: (C₁₄H₁₆Cl₃N₃O₉), Hesaplanan (%); C, 35.2783, H, 3.3832, N, 8.8155; Bulunan; C, 35.10, H, 3.53, N, 8.73.

Deneme 6

6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz türevi (**8**; 0,01 g; 0.00003 mol) DMF (3 mL) içinde çözüldü ve üzerine DMAD'nin (0.004 mL; 0.00003 mol) çok küçük miktarları ekleme zorluğundan dolayı 1 damla (0.02 mL; 0.00015 mol yani yaklaşık 5 eq) DMAD eklenip, 46 °C sıcaklıkta reflux yapıldı. Reaksiyon İTK ile toluen:MeOH; 9:1 çözgen sistemi kullanılarak kontrol edildi. Ancak İTK analizleri reaksiyonun sonlandırılması için net ve kesin bilgiler vermediğinden reaksiyon sırasında ortamdan alınan numunelerin FT-IR spektroskopisiyle incelemesi yapıldı. IR spektrumunda büyük oranda kaybolan (ancak kısmen varlığı gözlenen) azit pikine bağlı olarak reaksiyonun 16,5 saat sonrasında sonlandırılmasına karar verildi. Reaksiyon ortamındaki DMF vakum altında buharlaştırıldı. Maddenin MeOH'den kristallendirmek suretiyle saflaştırılması çalışmaları sonuç vermedi.

Deneme 7

Deneme 6'daki reaksiyon aynı orandaki madde ve reaktiflerin kullanımıyla 50 °C sıcaklıkta reflux yapıldı. Reaksiyon ortamından alınan numunelerin IR spektrum analizlerine dayanılarak reaksiyonun 26,5 saat sonra sonlandırılmasına karar verildi. DMF vakumda altında uzaklaştırıldı, ham ürün MeOH'den kristallendirildi ve 0.0089g saf beyaz kristaller tartıldı. Yaklaşık verim %64, E.n: 207-208 °C.

Deneme 8

6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz türevi (**8**; 0,3 g; 0,0009 mol) DMF (20 mL) içinde çözüldü ve üzerine DMAD (0.11 mL; 0.0009 mol) eklendi. Reaksiyon 50 °C sıcaklıkta 30 saat süreyle reflux yapıldı. Reaksiyon İTK ile toluen:MeOH; 9:1 çözgen sistemi kullanılarak ve FT-IR spektroskopi incelemeleri ile belirli aralıklarla kontrol edildi. IR spektrumunda kısmen varlığı gözlenen azit pikine rağmen reaksiyon 30 saat sonra sonlandırıldı. Ham ürün DMF'in vakum altında uzaklaştırılmasıyla elde edildi ve MeOH'den kristallendirildi. Oluşan saf beyaz kristaller 0,2963 g olarak tartıldı. Verim: %69, E.n: 207,6-208,2 °C.

Deneme 9

Deneme 6'deki reaksiyon aynı orandaki madde ve reaktiflerin kullanımıyla 55 °C sıcaklıkta reflux yapıldı. Reaksiyon ortamından alınan numunelerin IR spektrum analizlerine dayanılarak reaksiyonun 25 saat sonunda sonlandırılmasına karar verildi. DMF vakum altında uzaklaştırıldı, ham ürün MeOH'den kristallendirildi ve elde edilen 0.0088g saf beyaz kristaller tartıldı. Yaklaşık verim %64, E.n.: 207.2-208.2 °C.

Tablo 4.2. Molekül 9'un Sentezi için Ön Deneme Reaksiyon Koşulları

Ön Denemeler	β -Glukoazido Şeker/DMAD (Mol oranları)(eq)	Sıcaklık (°C)	Süre (saat veya gün)
Deneme 4	1 / 1	Oda Sıcaklığı	9 gün
Deneme 5	1 / 1	Oda Sıcaklığı	19 gün
Deneme 6	1 / 5	46	16.5 saat
Deneme 7	1 / 5	50	26.5 saat
Deneme 8	1 / 1	50	30 saat
Deneme 9	1 / 5	55	25 saat

4.2.9. Ürün Verimini Belirleme Denemeleri

Hedef molekül **9**'un sentezinde ve ürün veriminde reaksiyon sıcaklığı, zaman ve kullanılan maddelerin eşdeğer miktarlarının oranlarının etkili olduğu tespit edilmiş ve bu sebeple verim miktarındaki değişimlerin bu parametrelere bağlı olarak ön denemeler ışığında hangi ölçülerde değiştiğinin belirlenmesi için aşağıdaki verim belirleme denemeleri (*Deneme 10–17*) de ayrıca yapılmıştır.

Deneme 10

6-Triazoil- β -kloraloz (**9**) molekülünün sentezi için, DMF (9 mL) içinde çözünmüş azido şeker (**8**) (0,05 g; 0.00015 mol) ile DMAD (0.02 mL; 0.00015 mol), Deneme 4 ve Deneme 5'teki eşdeğer madde oranları ve reaksiyon sıcaklığında 29 gün karıştırıldı ve bu süre sonunda 0,1176 g ham ürün elde edildi. Ham ürün ön denemelerdeki gibi MeOH'den kristallendirilemedi ve bu sebeple kolon kromatografisi yöntemiyle CH_2Cl_2 :MeOH; 9:1 çözgen sistemi kullanılarak saflaştırıldı. İğne şekilli 0,0535 g saf beyaz kristaller elde edildi. Verim:%72, E.n: 208,2-208,8 °C.

Deneme 11

6-Triazoil- β -kloraloz (**9**) molekülünün sentezi için, DMF (9 mL) içinde çözünmüş azido şeker (**8**) (0,05 g; 0.00015 mol) ile DMAD (0.06 mL; 0.00045 mol), Deneme 4 ve Deneme 5'teki reaksiyon sıcaklığında 29 gün karıştırıldı ve bu süre sonunda 0,1134 g ham ürün elde edildi. Ham ürün MeOH'den kristallendirildi ve 0,0538 g beyaz renkli kristaller elde edildi. Verim:%76, E.n: 207,4-208 °C.

Deneme 12

6-Triazoil- β -kloraloz (**9**) molekülünün sentezi için, DMF (9 mL) içinde çözünmüş azido şeker (**8**) (0,05 g; 0.00015 mol) ile DMAD (0.1 mL; 0.00075 mol), Deneme 4 ve Deneme 5'teki reaksiyon sıcaklığında 29 gün karıştırıldı ve bu süre sonunda 0,1107 g ham ürün elde edildi. Ham ürün MeOH'den kristallendirildi ve 0,0496 g beyaz renkli kristaller elde edildi. Verim:%69, E.n: 207,6-208,2 °C.

Deneme 13

6-Triazoil- β -kloraloz (**9**) molekülünün sentezi için, DMF (9 mL) içinde çözünmüş azido şeker (**8**) (0,05 g; 0.00015 mol) ile DMAD (0.02 mL; 0.00015 mol), Deneme 8'deki reaksiyon süresi ve eşdeğer madde oranları kullanılarak 55 °C'de reflux yapıldı ve bu süre sonunda 0,0964 g ham ürün elde edildi. Ham ürün MeOH'den kristallendirildi ve 0,0538 g beyaz renkli kristaller elde edildi. Verim:%75, E.n: 207,4-208,4 °C.

Deneme 14

6-Triazoil- β -kloraloz (**9**) molekülünün sentezi için, DMF (9 mL) içinde çözünmüş azido şeker (**8**) (0,05 g; 0.00015 mol) ile DMAD (0.06 mL; 0.00045 mol), Deneme 8'deki reaksiyon süre ve sıcaklığında reflux yapıldı ve bu süre sonunda 0,0989 g ham ürün elde edildi. Ham ürün ön denemelerdeki gibi MeOH'den kristallendirilemedi ve bu sebeple kolon kromatografisi yöntemiyle CH₂Cl₂:MeOH; 9:1 çözgen sistemi kullanılarak saflaştırıldı. İğne şekilli 0,057 g saf beyaz kristaller elde edildi. Verim:%80, E.n: 207-207,6 °C.

Deneme 15

6-Triazoil- β -kloraloz (**9**) molekülünün sentezi için, DMF (9 mL) içinde çözünmüş azido şeker (**8**) (0,05 g; 0.00015 mol) ile DMAD (0.06 mL; 0.00045 mol) Deneme 14'deki reaksiyon süresi ve eşdeğer madde oranlarında 55°C'de reflux yapıldı ve reaksiyon sonunda 0,1092 g ham ürün elde edildi. Ham ürün MeOH'den kristallendirildi ve 0,0587 g beyaz renkli kristaller elde edildi. Verim:%82, E.n: 207,4-208 °C.

Deneme 16

6-Triazoil- β -kloraloz (**9**) molekülünün sentezi için, DMF (9 mL) içinde çözünmüş azido şeker (**8**) (0,05 g; 0.00015 mol) ile DMAD (0.1 mL; 0.00075 mol) Deneme 8'deki reaksiyon süre ve sıcaklığında reflux yapıldı ve reaksiyon sonunda 0,114 g ham ürün elde edildi. Ham ürün MeOH'den kristallendirildi ve 0,0451 g beyaz renkli kristaller elde edildi. Verim:%63, E.n: 207-207,6 °C.

Deneme 17

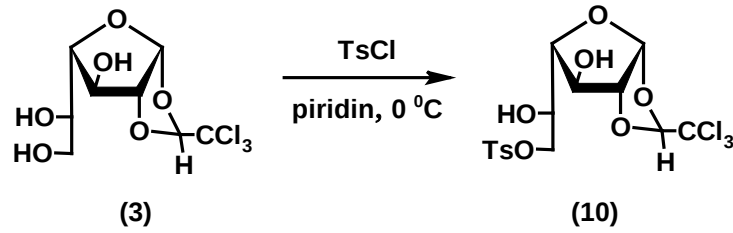
6-Triazoil- β -kloraloz (**9**) molekülünün sentezi için, DMF (9 mL) içinde çözünmüş azido şeker (**8**) (0,05 g; 0.00015 mol) ile DMAD (0.1 mL; 0.00075 mol), Deneme 13'deki reaksiyon

süresi ve sıcaklığı kullanılarak reflux yapıldı ve bu süre sonunda 0,142 g ham ürün elde edildi. Ham ürün MeOH'den kristallendirildi ve 0,0469 g beyaz renkli kristaller elde edildi. Verim:%66, E.n: 207,2-207,8 °C.

Tablo 4.3. Molekül **9**'un Sentezinde Verim Belirleme Deney Koşulları

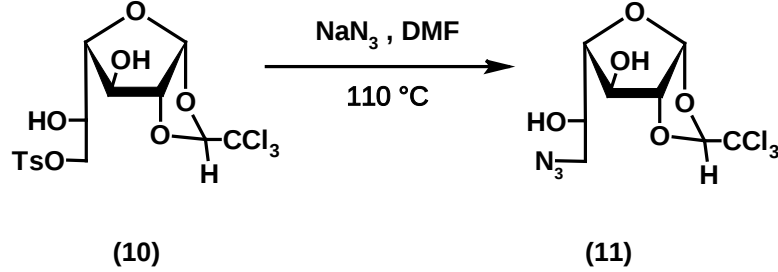
Ön Denemeler	β -Glukoazido şeker/DMAD (Mol oranları)(eq)	Sıcaklık (°C)	Süre (saat veya gün)	Verim (%)
Deneme 4	1 / 1	Oda Sıcaklığı	9 gün	57
Deneme 5	1 / 1	Oda Sıcaklığı	19 gün	69
Deneme 10	1 / 1	Oda Sıcaklığı	29 gün	72
Deneme 11	1 / 3	Oda Sıcaklığı	29 gün	76
Deneme 12	1 / 5	Oda Sıcaklığı	29 gün	69
Deneme 8	1 / 1	50	30 saat	69
Deneme 13	1 / 1	55	30 saat	75
Deneme 14	1 / 3	50	30 saat	80
Deneme 15	1 / 3	55	30 saat	82
Deneme 16	1 / 5	50	30 saat	63
Deneme 17	1 / 5	55	30 saat	66

4.2.10. 6-O-Tosil-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (**10**) Sentezi



Galaktokloraloza (**3**; 20 g, 0.0646 mol) piridindeki (60 mL) çözeltisine tosil klorürün (16 g, 0.0839 mol) piridindeki (20 mL) çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon 0 °C'de karıştırıldı. İTK (toluen:MeOH; 9:1) çözgen sistemi ile izlenen reaksiyonun 6 saat sonunda tamamlandığı ve başlangıç maddesinin yanında beklenen ürünle birlikte yan ürün varlığı gözlemlendi. Reaksiyon 150 mL buza dökülerek sonlandırıldı. Çökme oldu ve 1 gece buzdolabında bekletildi. Ertesi gün süzüldü ve kurutuldu. Ham ürün (**10**) 29,24 g tartıldı ve saflandırma yapılmayarak bir sonraki reaksiyon için hazırlandı. Ham Verim: %97,5(±2), (Yenil, 106T410, 2009).

4.2.11. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (**11**) Sentezi

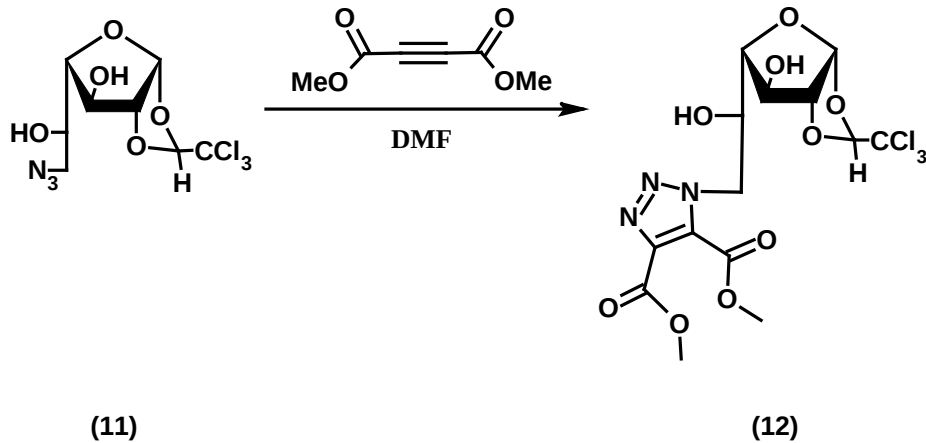


6-O-Tosil-galaktokloraloaz (**10**; 20 g; 0.0431 mol; di ve tritosil ihtiva eden) türevi, DMF (80 mL) içinde çözüldü ve üzerine sodyum azit (16,6 g, 0.2553 mol) ilave edildi. Reaksiyon 110 °C'de geri soğutucu altında karıştırıldı. Reaksiyonlar İTK (toluen:MeOH; 9:1) ile kontrol edildiğinde 3 saat sonunda reaksiyonun tamamlandığı ancak yan ürünlerin de oluştuğu gözlemlendi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra DMF evaporasyon ile vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün (**11**) 13,78 g tartıldı ve toluen:MeOH; 9:1 çözgen sistemiyle kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. 10,161 g saf ürün (**11**) elde edildi. Verim %70(±4), E.n.:148,8-150 °C, (Yenil, 106T410, 2009).

4.2.12. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (**12**) Sentezi

4.2.13. Sentez için Ön Denemeler

Hedef molekül **12**'nin sentezlenebilmesi için optimum reaksiyon koşullarını belirlemek ve en iyi verimle istenen molekülü elde edebilmek için birçok deneme gerçekleştirilmiş ve tüm ön denemelerin (*Deneme 18–20*) detayları alt başlıklarda anlatılmıştır.



Deneme 18

6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (**11**; 0,01 g; 0.00003 mol) türevi, DMF (3 mL) içinde çözülüp, üzerine DMAD (0.004 mL; 0.00003 mol) çok küçük miktarları eklemedeki zorluktan dolayı 1 damla (0.02 mL; 0.00015 mol yani yaklaşık **5 eq**) DMAD eklenip, 55 °C sıcaklıkta reflux yapıldı. Reaksiyon İTK ile toluen:MeOH; 9:1 çözgen sistemi kullanılarak kontrol edildi. Ancak İTK analizleri reaksiyonun sonlandırılması için net ve kesin bilgiler veremediğinden reaksiyon sırasında ortamdan alınan numunelerin FT-IR spektroskopisiyle incelemesi yapıldı. IR spektrumunda büyük oranda kaybolan (ancak kısmen varlığı gözlenen) azit pikine bağlı olarak reaksiyonun 30 saat sonrasında sonlandırılmasına karar verildi. Reaksiyon ortamındaki DMF vakum altında buharlaştırıldı. Ham ürün 0,0231 g olarak tartıldı. Ürün kristallendirme çalışmalarından başarılı sonuçlar alınamadı.

Deneme 19

6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (**11**; 0,5 g; 0.0015 mol) türevi, DMF (25 mL) içinde çözülüp, üzerine DMAD (0.2 mL; 0.0015 mol) eklendi ve 55 °C sıcaklıkta karıştırılıp reflux yapıldı. Reaksiyonun FT-IR spektroskopisiyle incelemesi yapıldı, 53. saatte 0.0003 mol daha DMAD eklendi ve 60. saatte reaksiyon sıcaklığı 60 °C'ye çıkarıldı. Reaksiyon ortamına 66. saatte 0.0006 mol DMAD ilave edildi ve 67. saatte sıcaklık 65 °C'ye çıkarıldı. Daha sonra 77. saatte 0.0006 mol, 83. saatte 0.00045 mol, 92. saatte ise 0.0003 mol DMAD daha eklendi (Eklenen toplam DMAD miktarı: **2,5 eq**). IR spektrum verilerine dayanılarak reaksiyonun 93 saat sonunda sonlandırılmasına karar verildi. Reaksiyon ortamındaki DMF vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün 1,1239 g olarak tartıldı. Ham ürün CH₂Cl₂:MeOH; 9:1 çözgen sistemiyle kolon kromatografisi kullanılarak ayrıldı ve 0,1063 g şurubumsu katı madde elde edildi.

Deneme 20

6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (**11**; 1 g; 0.003 mol) türevi, DMF (40 mL) içinde çözülüp, üzerine DMAD (0.92 mL; 0.0075 mol) eklendi ve 55 °C sıcaklıkta reflux yapıldı. Reaksiyonun FT-IR spektroskopisi bakılarak, 45. saatte 0.0015 mol DMAD daha eklenip, 48. saatte sıcaklık 58 °C'ye çıkarıldı. Daha sonra reaksiyon ortamına 51. saatte 0.0015 mol DMAD ilave edilip, 55. saatte sıcaklık 60 °C'ye çıkarıldı. Daha sonra 93. saatte 0.0015 mol DMAD daha eklendi (Eklenen toplam DMAD miktarı: 4 eq). Reaksiyon belirli aralıklarla İTK ile, toluen:MeOH; 9:1 çözgen sistemi kullanılarak kontrol edildi. IR spektrum

verilerine dayanılarak reaksiyonun 116 sa sonunda sonlandırılmasına karar verildi. Reaksiyon ortamındaki DMF vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün 2,89 g olarak tartıldı. 1,3943 g ham ürün $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$; 9:1 çözgen sistemiyle kolon kromatografisi kullanılarak ayrıldı ve 0,5083 g şurubumsu katı madde elde edildi.

Tablo 4.4. Molekül **12**'nin Sentezi için Ön Deneme Reaksiyon Koşulları

Ön Denemeler	Galaktoazido Şeker/DMAD (Mol oranları)(eq)	Sıcaklık ($^{\circ}\text{C}$)	Süre (saat veya gün)
Deneme 18	1 / 5	55	30 saat
Deneme 19	1 / 2.5	55-65	93 saat
Deneme 20	1 / 4	55-60	116 saat

4.2.14. Ürün Verimini Belirleme Denemeleri

Hedef molekül **12**'nin sentezinde ve ürün veriminde reaksiyon sıcaklığı, zaman ve kullanılan maddelerin eşdeğer miktarlarının oranlarının etkili olduğu tespit edildi ve bu sebeple verim miktarındaki değişimlerin bu parametrelere bağlı olarak ön denemeler ışığında hangi ölçülerde değiştiğinin belirlenmesi için aşağıdaki verim belirleme denemeleri (*Deneme 21–29*) de ayrıca yapıldı. Saflandırılma işleminde kolon kromatografisi kullanılarak ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$; 9:1) çözgen sisteminin kullanımıyla gerçekleştirildi. Kolondan alınan saf ürün diklorometan ve hegzan kullanılarak kristallendirildi. Kolon kromatografisinde ikili gelen noktalar tekrar aynı çözgen sistemi ile kolona verilerek, ikili madde ayrılarak saflandırıldı. İkinci kez yapılan kolondan alınan ürün yine diklorometan ve hegzan kullanılarak kristallendirildi ve ilk kolondan elde edilen kristallere eklenerek verim hesabı yapıldı.

Deneme 21

6-Triazoil-galaktokloraloiz (**12**) molekülünün sentezi için, DMF (9 mL) içinde çözünmüş azido şeker (**11**) (0,05 g; 0.00015 mol) ile DMAD (0.02 mL; 0.00015 mol), oda sıcaklığında 29 gün karıştırıldı ve bu süre sonunda 0,124 g ham ürün elde edildi. Ham ürün, Deneme 19 ve Deneme 20'deki gibi kolon kromatografisi yöntemiyle $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$; 9:1 çözgen sistemi kullanılarak saflandırıldı. Şurubumsu katı 0,0581 g elde edildi ve $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Hegzan}$ çözgen sistemi kullanılarak kristallendirildi. Verim %81, E.n.: 147,6-148,2 $^{\circ}\text{C}$.

Deneme 22

6-Triazoil-galaktokloralo (12) molekülünün sentezi için, DMF (9 mL) içinde çözünmüş azido şeker (11) (0,05 g; 0.00015 mol) ile DMAD (0.06 mL; 0.00045 mol), oda sıcaklığında 9 gün karıştırıldı ve bu süre sonunda 0,140 g ham ürün elde edildi. Ham ürün, Deneme 19 ve Deneme 20'deki gibi kolon kromatografisi yöntemiyle CH_2Cl_2 :MeOH; 9:1 çözgen sistemi kullanılarak saflandırıldı. Şurubumsu katı 0,0516 g elde edildi ve CH_2Cl_2 :Hegzan çözgen sistemi kullanılarak kristallendirildi. Verim: %72, E.n.: 147,6-148 °C.

Deneme 23

6-Triazoil-galaktokloralo (12) molekülünün sentezi için, DMF (9 mL) içinde çözünmüş azido şeker (11) (0,05 g; 0.00015 mol) ile DMAD (0.06 mL; 0.00045 mol), Deneme 22'nin sıcaklığı ve eşdeğer madde oranlarında 19 gün karıştırıldı ve bu süre sonunda 0,1041 g ham ürün elde edildi. Ham ürün, Deneme 19 ve Deneme 20'deki gibi kolon kromatografisi yöntemiyle CH_2Cl_2 :MeOH; 9:1 çözgen sistemi kullanılarak saflandırıldı. 0,0525 g şurubumsu katı elde edildi ve CH_2Cl_2 :Hegzan çözgen sistemi kullanılarak kristallendirildi. Verim: %74, E.n.: 147,6-148,4 °C.

Deneme 24

6-Triazoil-galaktokloralo'nun (12) sentezi için, DMF (9 mL) içinde çözünmüş azido şeker (11; 0,05 g; 0.00015 mol) ile DMAD (0.06 mL; 0.00045 mol), Deneme 22'nin sıcaklığı ve eşdeğer madde oranlarında 29 gün karıştırıldı ve bu süre sonunda 0,1112 g ham ürün elde edildi. Ham ürün, Deneme 19 ve Deneme 20'deki gibi kolon kromatografisi yöntemiyle CH_2Cl_2 :MeOH; 9:1 çözgen sistemi kullanılarak saflandırıldı ve şurubumsu katı madde 0,0525 g olarak elde edildi ve CH_2Cl_2 :Hegzan çözgen sistemi kullanılarak kristallendirildi. Verim: %84, E.n.: 147,8-148,8 °C.

Deneme 25

6-Triazoil-galaktokloralo (12) molekülünün sentezi için, DMF (9 mL) içinde çözünmüş azido şeker (11) (0,05 g; 0.00015 mol) ile DMAD (0.06 mL; 0.00045 mol), Deneme 24'ün sıcaklığı ve süresinde karıştırıldı ve bu süre sonunda 0,1114 g ham ürün elde edildi. Ham ürün, Deneme 19 ve Deneme 20'deki gibi kolon kromatografisi yöntemiyle CH_2Cl_2 :MeOH; 9:1 çözgen sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Şurubumsu katı 0,0551 g elde edildi ve CH_2Cl_2 :Hegzan çözgen sistemi kullanılarak kristallendirildi. Verim %77, E.n.: 147,6-148,4 °C.

Deneme 26

6-Triazoil-galaktokloralo α z (**12**) molekülünün sentezi için, DMF (9 mL) içinde çözünmüş azido şeker (**11**) (0,05 g; 0.00015 mol) ile DMAD (0.06 mL; 0.00045 mol), Deneme 24'ün eşdeğer madde oranlarında 55 °C sıcaklıkta, 30 saat süresince reflux yapıldı ve bu süre sonunda 0,1149 g ham ürün elde edildi. Ham ürün, Deneme 19 ve Deneme 20'deki gibi kolon kromatografisi yöntemiyle CH₂Cl₂:MeOH; 9:1 çözgen sistemi kullanılarak saflandırıldı. Şurubumsu katı 0,0494 g elde edildi ve CH₂Cl₂:Hegzan çözgen sistemi kullanılarak kristallendirildi. Verim %69, E.n.: 147,4-148 °C.

Deneme 27

6-Triazoil-galaktokloralo α z (**12**) molekülünün sentezi için, DMF (9 mL) içinde çözünmüş azido şeker (**11**) (0,05 g; 0.00015 mol) ile DMAD (0.06 mL; 0.00045 mol), Deneme 25'in eşdeğer madde oranlarında 60 °C sıcaklıkta, 30 saat süresince reflux yapıldı ve bu süre sonunda 0,1192 g ham ürün elde edildi. Ham ürün, Deneme 19 ve Deneme 20'deki gibi kolon kromatografisi yöntemiyle CH₂Cl₂:MeOH; 9:1 çözgen sistemi kullanılarak saflandırıldı. Şurubumsu katı 0,0630 g elde edildi ve CH₂Cl₂:Hegzan çözgen sistemi kullanılarak kristallendirildi. Verim %88, E.n.: 147,6-148,2 °C, [α]_D²⁰: -28,54, (c 0.8, MeOH),

IR cm⁻¹ (KBr): 3392 (-OH), 1732 (-C=O), 1558 (-C=C), 1463 (-N=N), 1280 (1,2,3-triazol), 814 (-C-Cl).

¹H-NMR δ (CDCl₃-d₆): 6,27 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4 Hz, H-1), 5,63 (s, 1H, H-A), 5,01 (d, 1H, H-2), 4,87 (dd, 1H, $J_{6a,5OH}$ 3,6 Hz, H-6a), 4,81 (dd, 1H, $J_{5,6b}$ 7,2 Hz, $J_{6a,6b}$ 14,2 Hz, H-6b), 4,52 (s, 1H, 5-OH), 4,14 (m, 1H, H-5), 4,00 (s, 3H, O-CH₃), 3,96 (s, 3H, O-CH₃), 3,38 (br s, 1H, H-4), 3,133 (d, 1H, $J_{3,4}$ 4.4 Hz, H-3), 1,67 (s, 1H, 3-OH).

¹³C-NMR δ (CDCl₃-d₆): 160,1 (C-9), 159 (C-10), 139,3 (C-7), 131,9 (C-8), 109,4 (C-14), 107,255 (C-13), 99,1 (C-1), 89,4 (C-2), 88,7 (C-4), 75,6 (C-3), 69,6 (C-5), 53,6 (C-11), 52,8 (C-12), 52,1 (C-6).

Elemental Analiz: (C₁₄H₁₆Cl₃N₃O₉), Hesaplanan (%); C, 35.2783, H, 3.3832, N, 8.8155; Bulunan; C, 34.22, H, 3.555, N, 8.434.

Deneme 28

6-Triazoil-galaktokloralo (12) molekülünün sentezi için, DMF (9 mL) içinde çözünmüş azido şeker (11) (0,05 g; 0.00015 mol) ile DMAD (0.1 mL; 0.00075 mol), Deneme 26'nın reaksiyon sıcaklığında ve süresinde karıştırıldı ve bu süre sonunda 0,1225 g ham ürün elde edildi. Ham ürün, Deneme 19 ve Deneme 20'deki gibi kolon kromatografisi yöntemiyle CH_2Cl_2 :MeOH; 9:1 çözgen sistemi kullanılarak saflandırıldı. Şurubumsu katı 0,0605 g elde edildi ve CH_2Cl_2 :Hegzan çözgen sistemi kullanılarak kristallendirildi. Verim %84, E.n.: 147,2-148 °C.

Deneme 29

6-Triazoil-galaktokloralo (12) molekülünün sentezi için, DMF (9 mL) içinde çözünmüş azido şeker (11) (0,05 g; 0.00015 mol) ile DMAD (0.1 mL; 0.00075 mol), Deneme 27'nin reaksiyon sıcaklığında ve süresinde karıştırıldı ve bu süre sonunda 0,1157 g ham ürün elde edildi. Ham ürün, Deneme 19 ve Deneme 20'deki gibi kolon kromatografisi yöntemiyle CH_2Cl_2 :MeOH; 9:1 çözgen sistemi kullanılarak saflandırıldı. 0,0642 g şurubumsu katı elde edildi ve CH_2Cl_2 :Hegzan çözgen sistemi kullanılarak kristallendirildi. Verim %90, E.n.: 147,4-148 °C.

Tablo 4.5. Molekül 12'nin Sentezinde Verim Belirleme Deney Koşulları

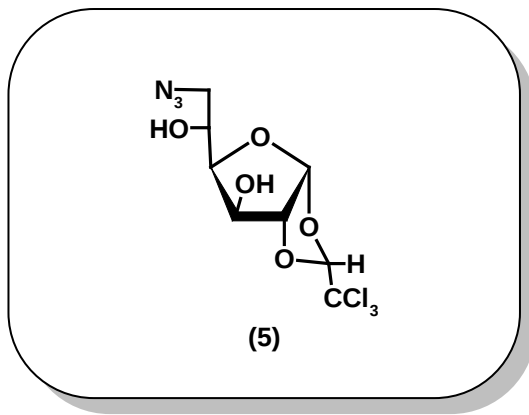
Denemeler	Galaktoazido şeker/DMAD (Mol oranları)(eq)	Sıcaklık (°C)	Süre (saat veya gün)	Verim (%)
Deneme 21	1 / 1	Oda Sıcaklığı	29 gün	81
Deneme 22	1 / 3	Oda Sıcaklığı	9 gün	72
Deneme 23	1 / 3	Oda Sıcaklığı	19 gün	74
Deneme 24	1 / 3	Oda Sıcaklığı	29 gün	84
Deneme 25	1 / 5	Oda Sıcaklığı	29 gün	77
Deneme 26	1 / 3	55	30 saat	69
Deneme 27	1 / 3	60	30 saat	88
Deneme 28	1 / 5	55	30 saat	84
Deneme 29	1 / 5	60	30 saat	90

5. BULGULAR

5.1. Sentezlenen Maddelerin Yapısal Analiz Değerlendirmeleri

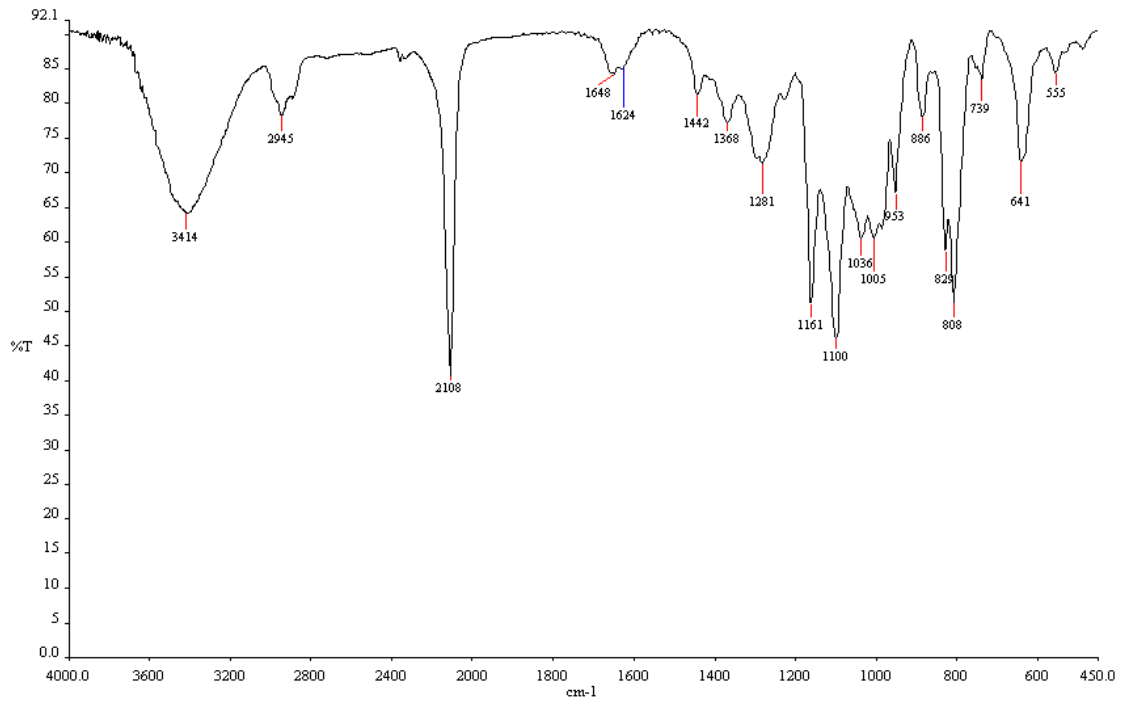
5.1.1. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (5) IR Spektrum Analizi

Tablo 5.1. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un(5) FT-IR Spektrum Değerleri



FTIR Spektrum Analizi (cm⁻¹)(KBr Disk)

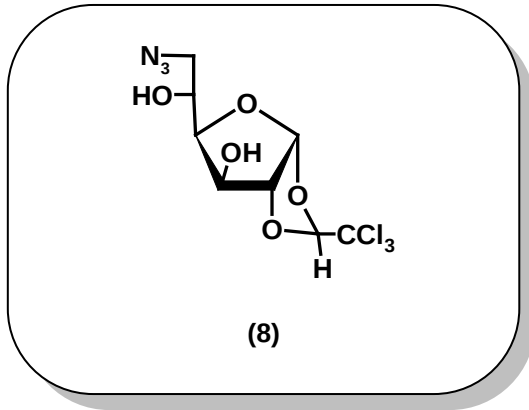
-OH	3414
-C-H	2945
-N ₃ Asimetrik gerilme	2108
-N=N	1442
-N ₃ Simetrik gerilme	1281
-C-O	1161
-C-Cl	808



Şekil 5.1. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (5) FT-IR Spektrumu

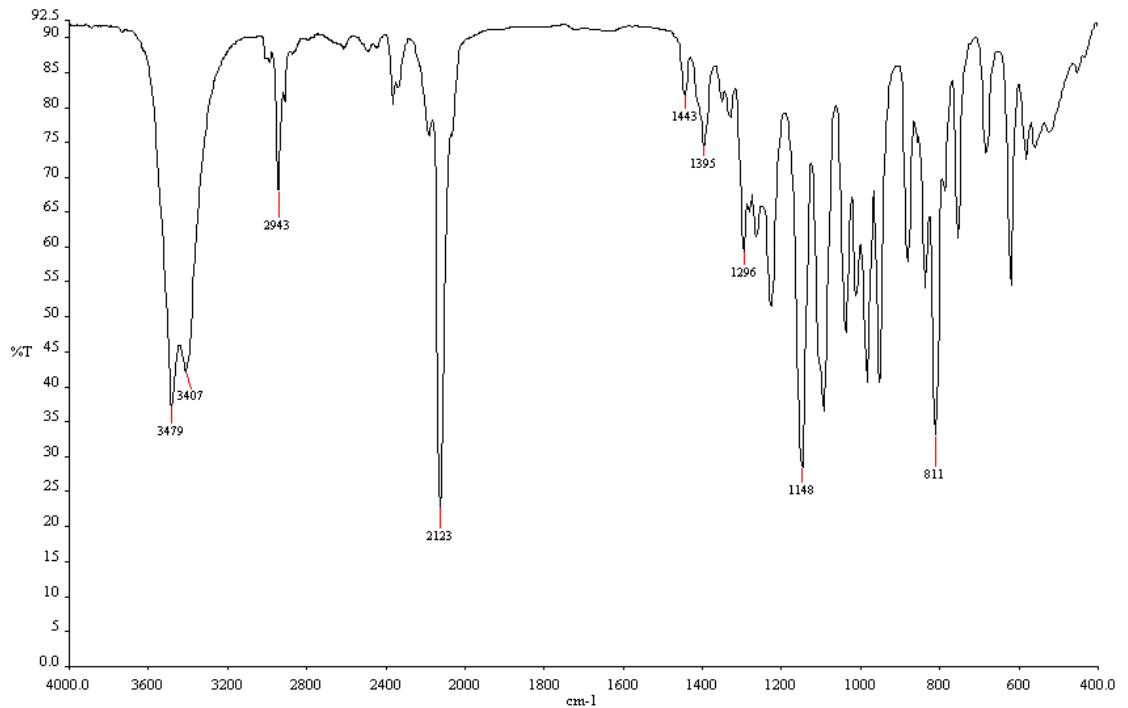
5.1.2. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (8) IR Spektrum Analizi

Tablo 5.2. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (8) FT-IR Spektrum Değerleri



FTIR Spektrum Analizi (cm⁻¹)(KBr Disk)

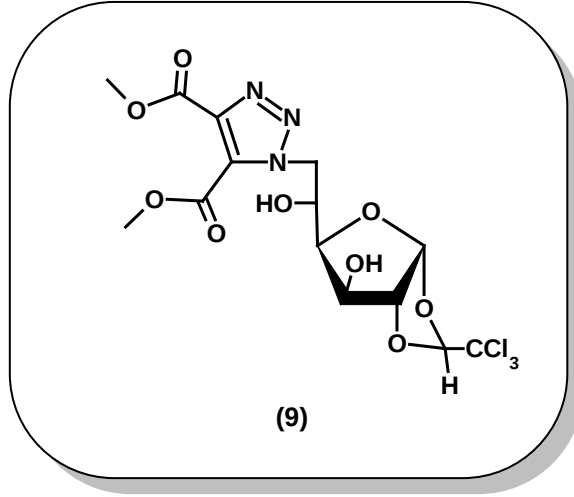
-OH	3479-3407
-C-H	2943
-N ₃ Asimetrik gerilme	2123
-N=N	1443
-N ₃ Simetrik gerilme	1296
-C-O	1148
-C-Cl	811



Şekil 5.2. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (8) FTIR Spekturumu

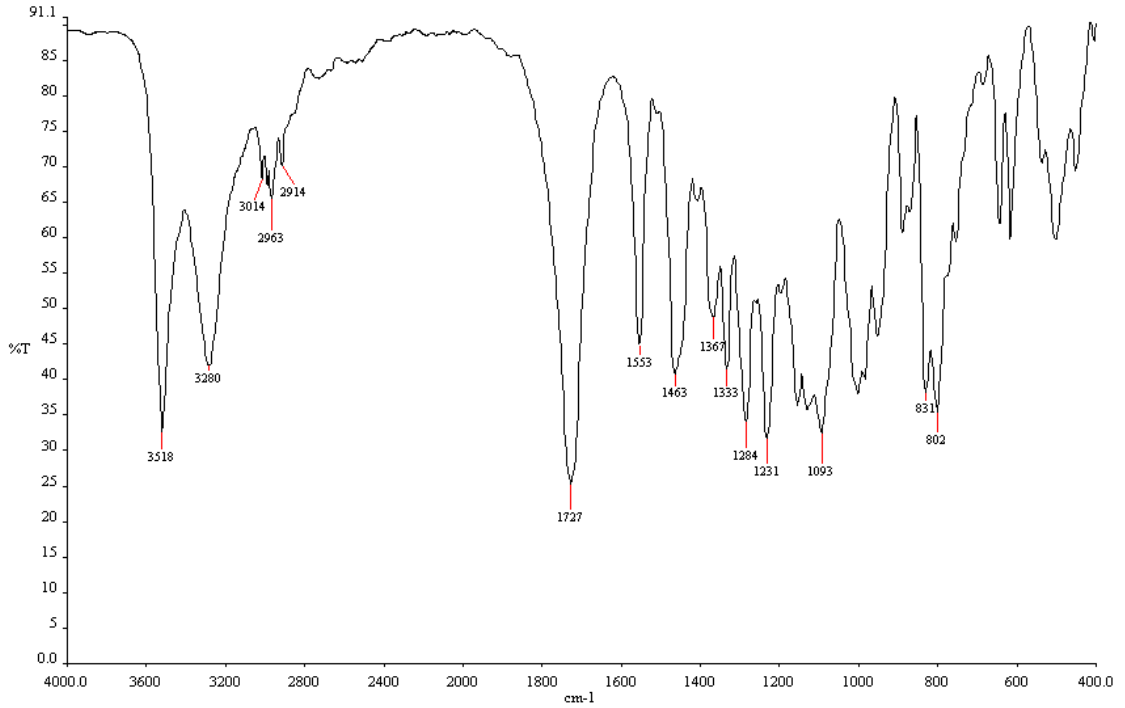
5.1.3. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (9) Yapı Analiz Spektrumları

Tablo 5.3. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (9) FT-IR Spektrum Değerleri



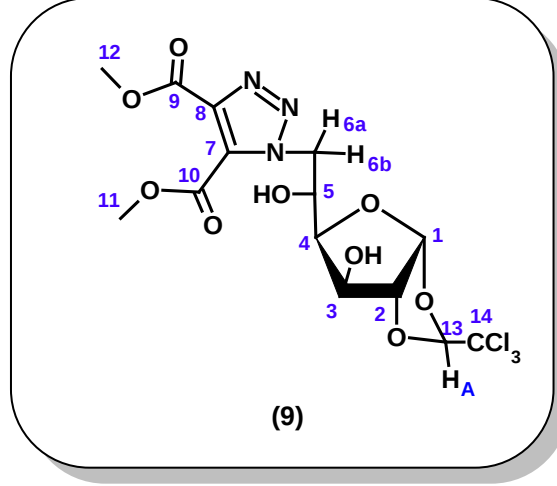
FTIR Spektrum Analizi (cm⁻¹)(KBr Disk)

-OH	3518-3280
-C-H	2963
-C=O	1727
-C=C	1553
-N=N	1463
1,2,3-triazol	1284
-C-O (ester)	1231
-C-O (şeker)	1148
-C-Cl	802



Şekil 5.3. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (9) FT-IR Spektrumu

Tablo 5.4. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (**9**) ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrum Değerleri

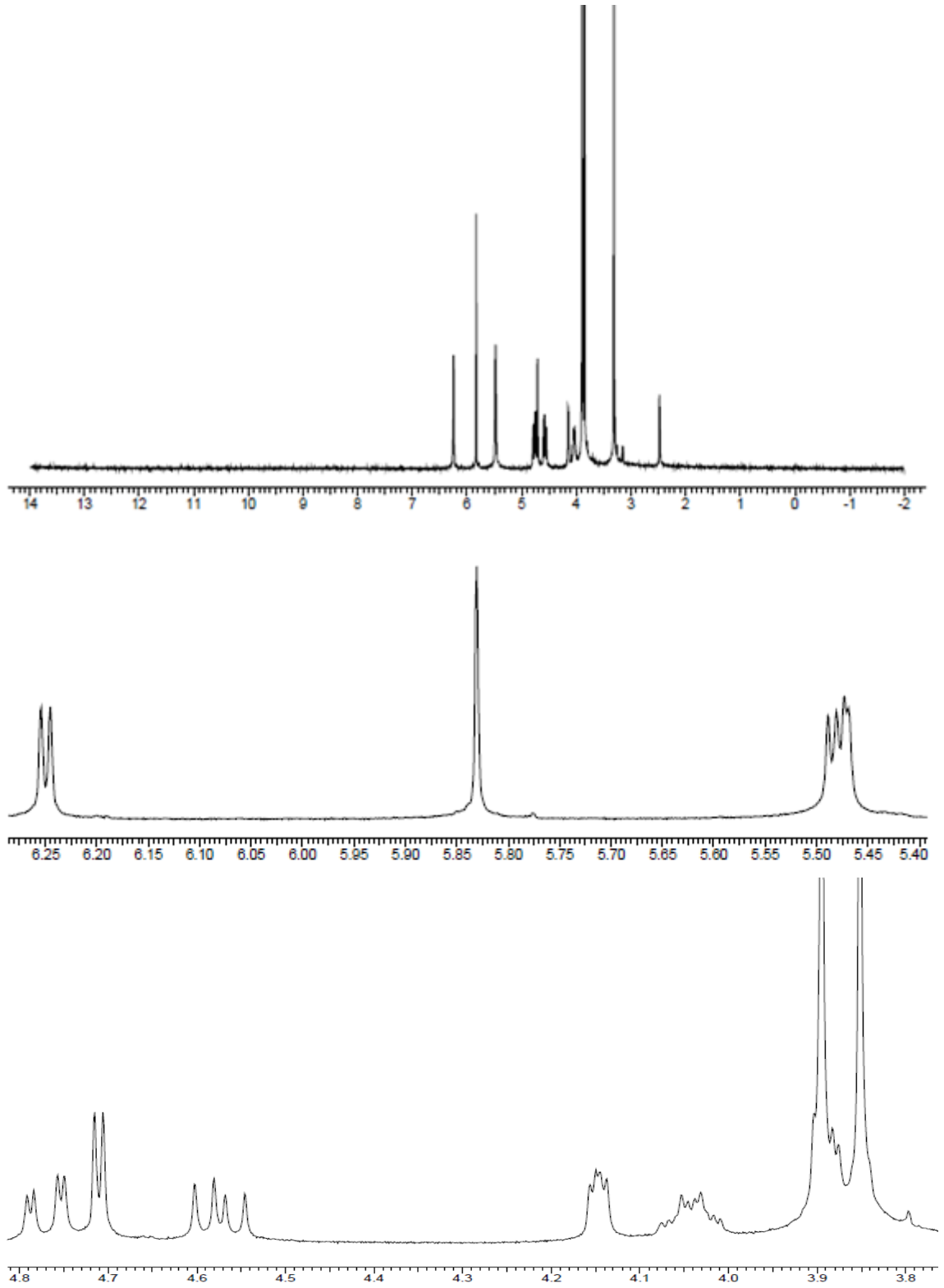


^1H -NMR Spektrum Pikleri (δ ppm)(DMSO içinde)

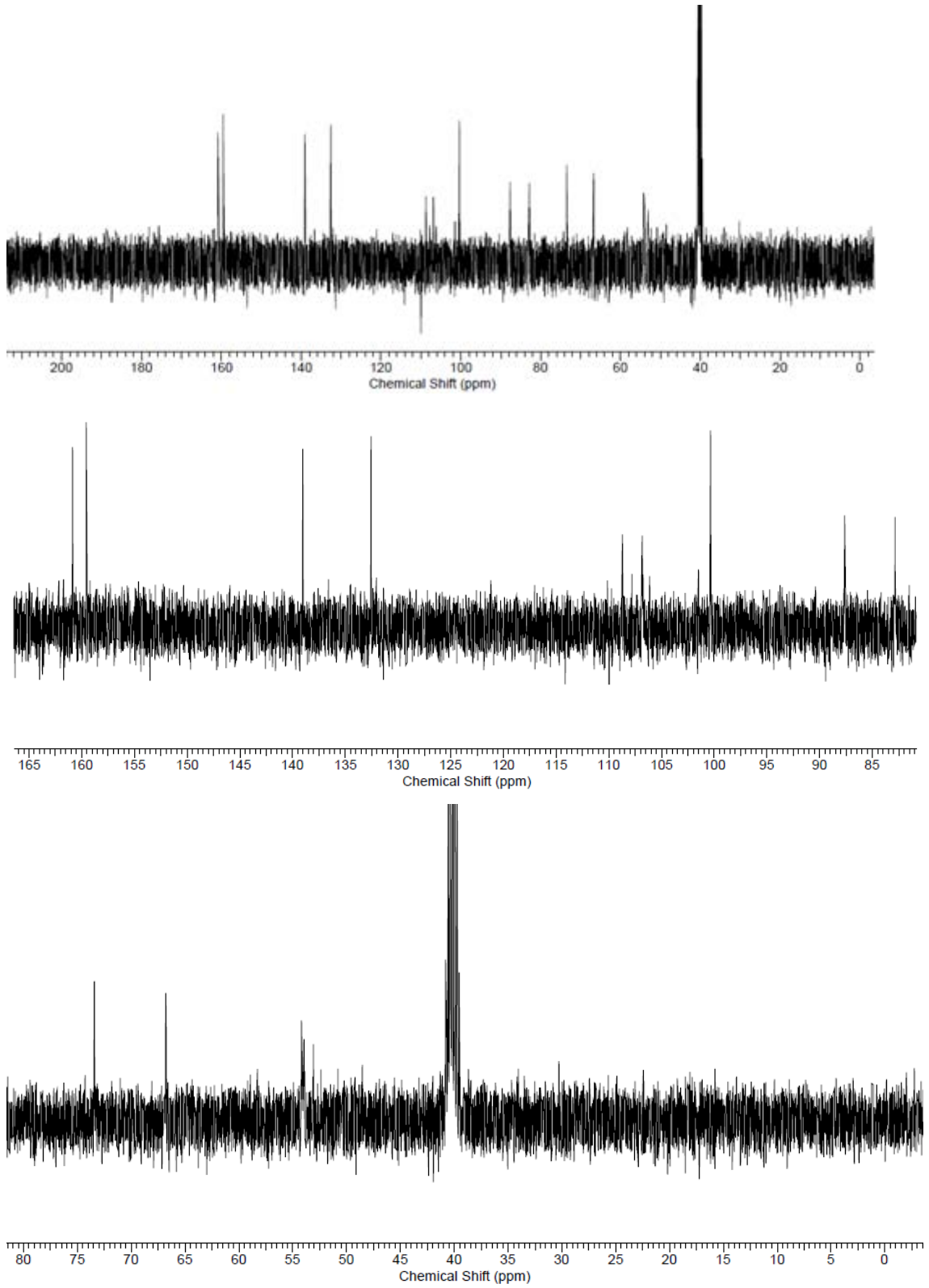
H_A	5,830	1H	s	
H_1	6,249	1H	d	$J_{1,2} = 3,6 \text{ Hz}$
H_2	5,484	1H	d	
H_3	4,710	1H	d	$J_{3,4} = 3,6 \text{ Hz}$
H_4	5,470	1H	d	
H_5	4,041	1H	m	$J_{4,5} = 3,6 \text{ Hz}, J_{5,6a} = 8,4 \text{ Hz}, J_{5,6b} = 8,8 \text{ Hz}$
H_{6a}	4,770	1H	dd	$J_{6a,6b} = 13,8 \text{ Hz}$
H_{6b}	4,573	1H	dd	
OH (3)	4,146	1H	dd	$J_{3,OH} = 4,8 \text{ Hz}, J_{5,OH} = 2,8 \text{ Hz}$
OH (5)	3,889	1H	dd	$J_{5,OH} = 8,0 \text{ Hz}, J_{6a,OH} = 3,2 \text{ Hz}$
OCH_3	3,895	3H	s	
OCH_3	3,851	3H	s	

^{13}C -NMR Spektrum Pikleri (δ ppm)(DMSO içinde)

C_1	100,376	C_8	132,565
C_2	87,656	C_9	160,887
C_3	73,442	C_{10}	159,560
C_4	82,868	C_{11}	54,164
C_5	66,785	C_{12}	53,989
C_6	53,089	C_{13}	106,835
C_7	139,054	C_{14}	108,726



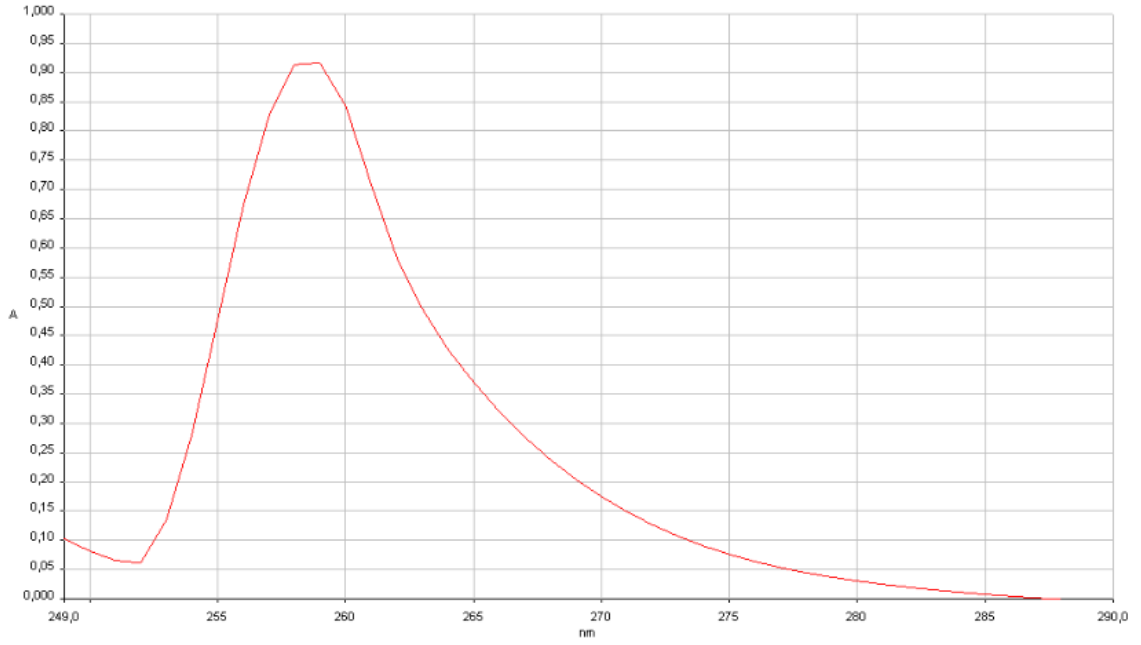
Şekil 5.4. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-*deoksi*-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (**9**) ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 5.5. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (**9**) ^{13}C -NMR Spektrumu

Tablo 5.5. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (**9**) UV-VIS Spektrum Değerleri

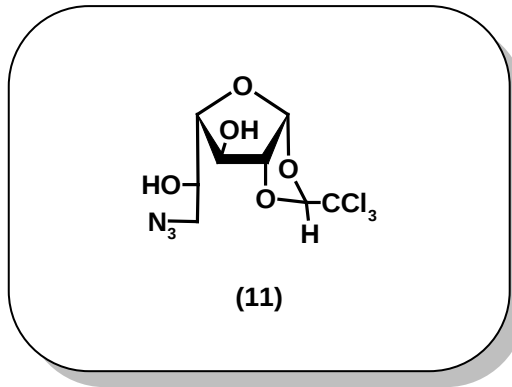
Madde 9'un DMSO içinde 10^{-4} M konsantrasyonda hazırlanmış olan çözeltisi	
λ (Dalga Boyu) (nm)	A (Absorbans)
258,75	0.9161



Şekil 5.6. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz'un (**9**) UV-VIS Spektrumu

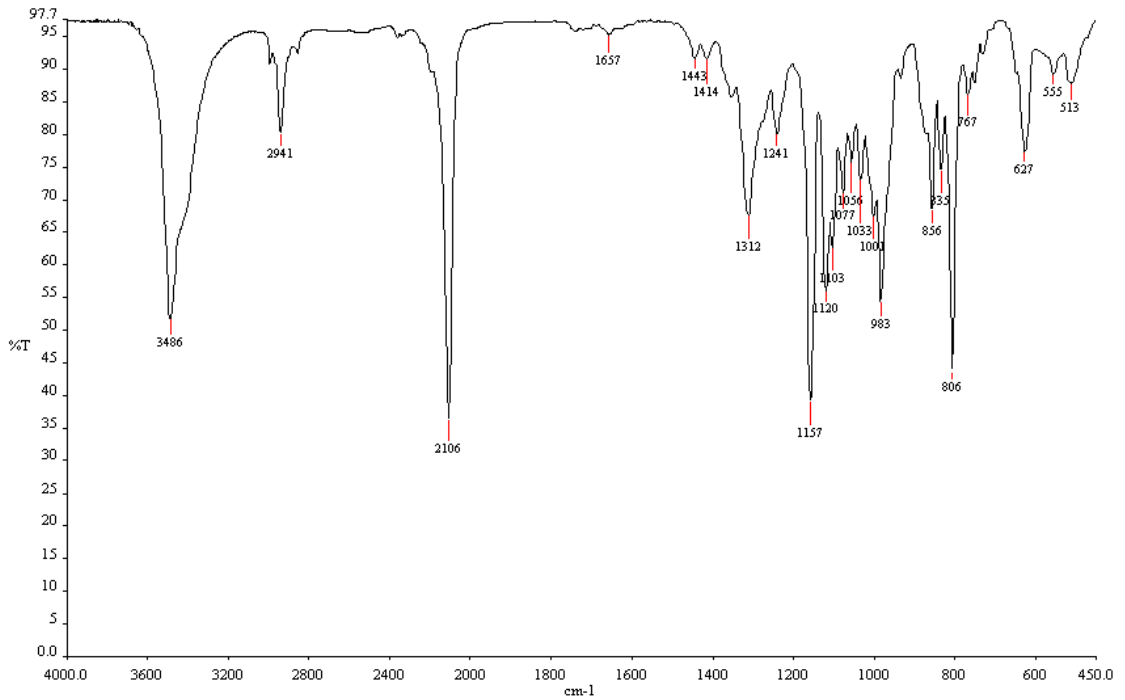
5.1.4. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz'un (11) Maddesinin Yapı Analiz Spektrumları

Tablo 5.6. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz'un (11) FT-IR Spektrum Değerleri



FTIR Spektrum Analizi (cm⁻¹)(KBr Disk)

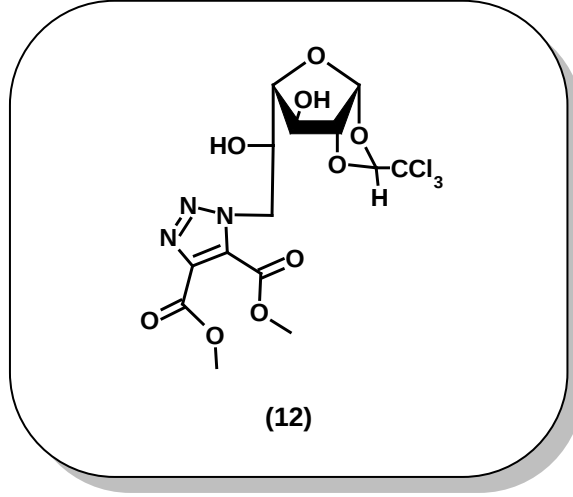
-OH	3486
-C-H	2941
-N ₃ Asimetrik gerilme	2106
-N=N	1443
-N ₃ Simetrik gerilme	1312
-C-O	1157
-C-Cl	806



Şekil 5.7. 6-Azido-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz'un (11) FT-IR Spektrumu

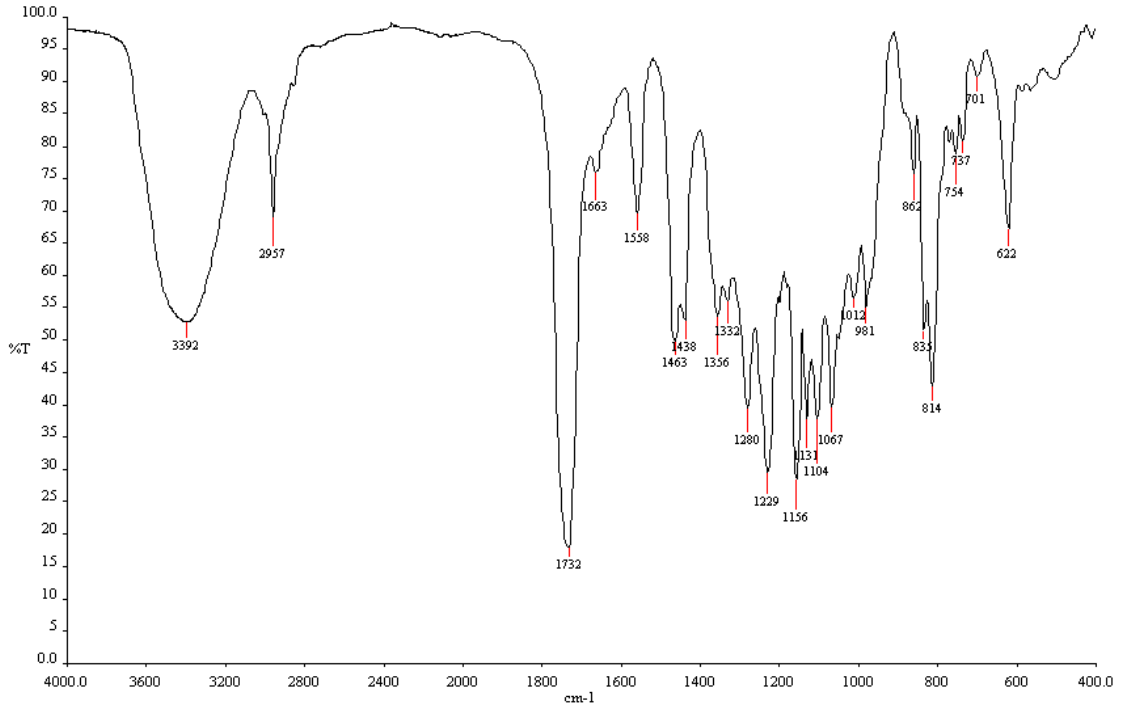
5.1.5. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz'un (12) Maddesinin Yapı Analiz Spektrumları

Tablo 5.7. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz'un (12) FT-IR Spektrum Değerleri



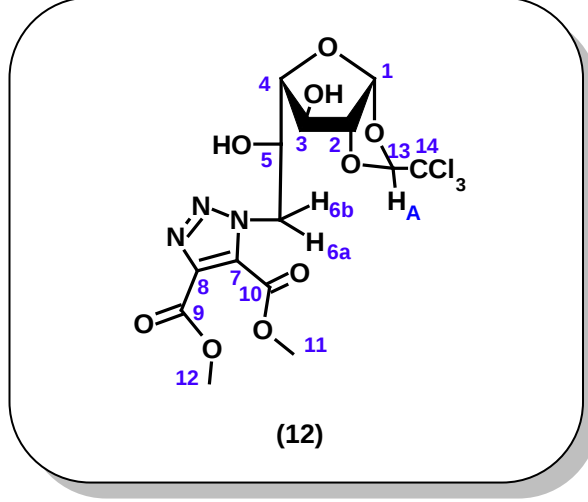
FTIR Spektrum Analizi (cm⁻¹)(KBr Disk)

-OH	3392
-C-H	2957
-C=O	1732
-C=C	1558
-N=N	1463
1,2,3-triazol	1280
-C-O (ester)	1239
-C-O (şeker)	1156
-C-Cl	814



Şekil 5.8. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz'un (12) FT-IR Spektrumu

Tablo 5.8. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz'un (**12**) ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrum Değerleri

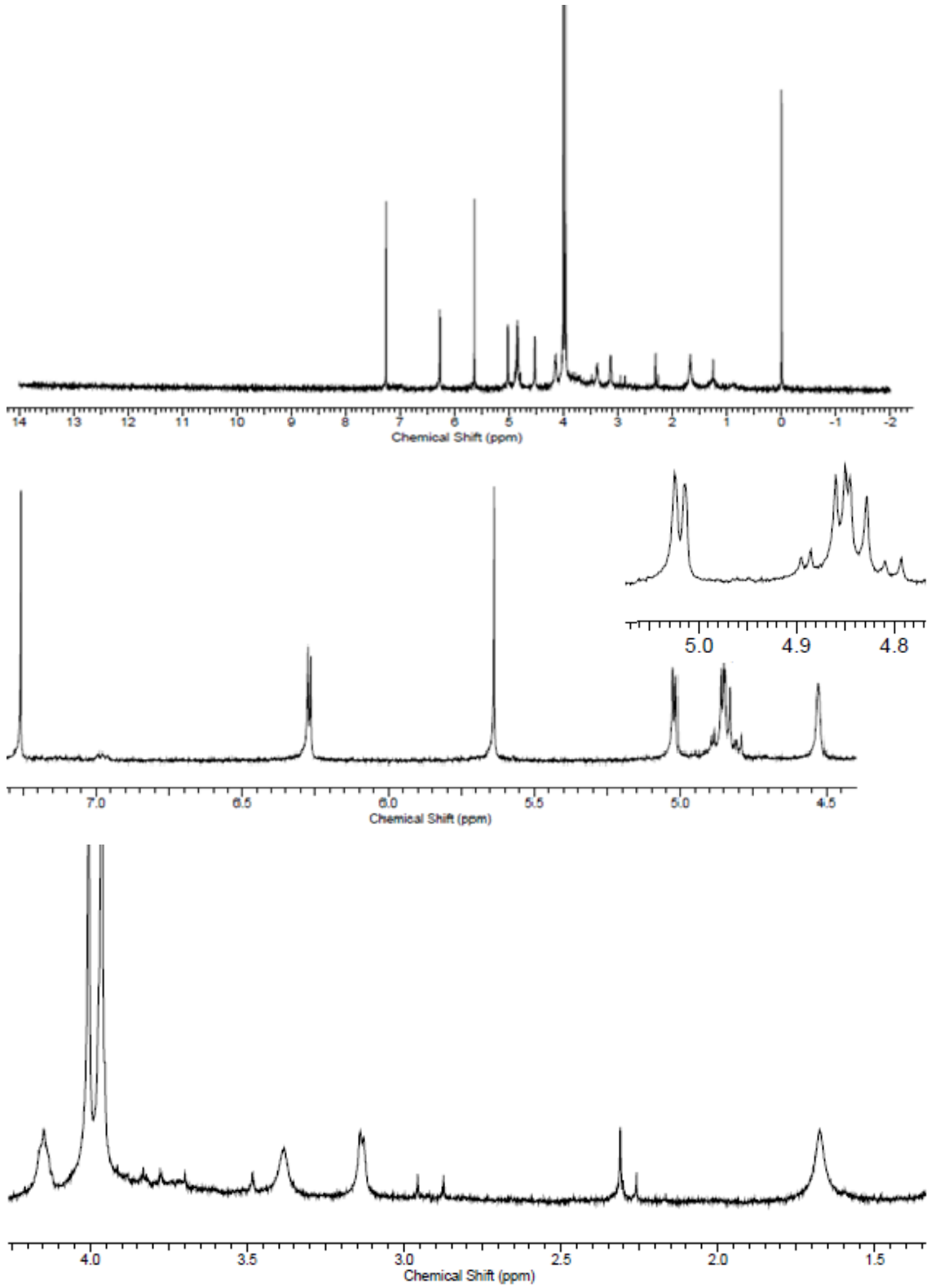


^1H -NMR Spektrum Pikleri (δ ppm)(CDCl_3 içinde)

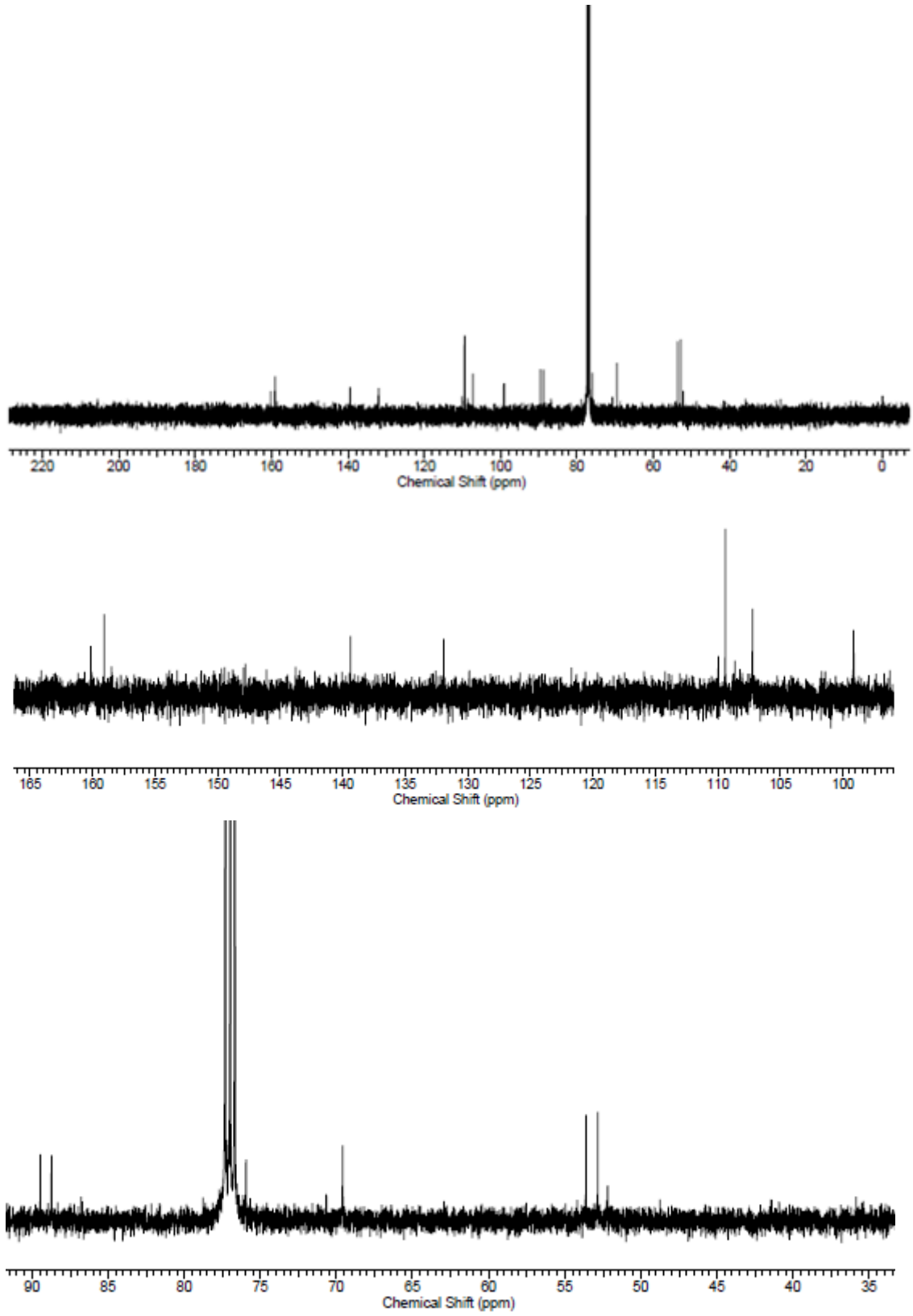
H_A	5,636	1H	s	
H_1	6,270	1H	d	$J_{1,2} = 4$ Hz
H_2	5,019	1H	d	
H_3	3,133	1H	d	$J_{3,4} = 4,4$ Hz
H_4	3,380	1H	brs	
H_5	4,146	1H	m	
H_{6a}	4,872	1H	dd	$J_{6a,5OH} = 3,6$ Hz
H_{6b}	4,818	1H	dd	$J_{5,6b} = 7,2$ Hz, $J_{6a,6b} = 14,2$ Hz
OH (3)	1,675	1H	brs	
OH (5)	4,524	1H	brs	
OCH_3	3,963	3H	s	
OCH_3	4,004	3H	s	

^{13}C -NMR Spektrum Pikleri (δ ppm)(CDCl_3 içinde)

C_1	99,164	C_8	131,939
C_2	89,487	C_9	160,170
C_3	75,966	C_{10}	159,080
C_4	88,739	C_{11}	53,615
C_5	69,606	C_{12}	52,829
C_6	52,196	C_{13}	107,255
C_7	139,397	C_{14}	109,436



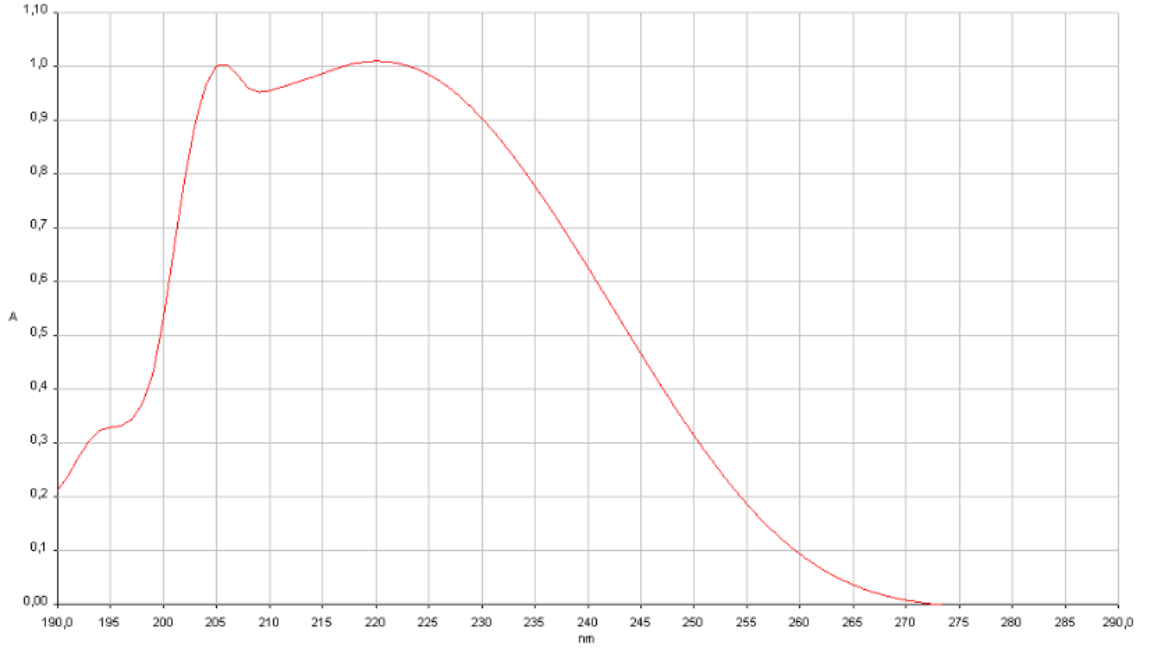
Şekil 5.9. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz'un (**12**) ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 5.10. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz'un (**12**) FT-IR ^{13}C -NMR Spektrumu

Tablo 5.9. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (**12**) UV-VIS Spektrum Değerleri

Madde 12'nin MeOH içinde 10^{-4} M konsantrasyonda hazırlanmış olan çözeltisi	
λ (Dalga Boyu) (nm)	A (Absorbans)
220	1,0099
205	1,001



9Şekil 5.11. 6-[4,5-Di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz'un (**12**) UV-VIS Spektrumu

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Klik kimyası olarak da bilinen Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarıyla 1,2,3-triazol grubu taşıyan türevlerin elde edilebilmesi mümkündür. Klasik bakır katalizli ortamda bir azitle bir alkinin siklo katılma reaksiyonu, son derece hızlı ve yüksek verimle gerçekleşir. Ancak, canlı hücreler için Cu(I) iyonlarının toksik etkileri gözardı edilemeyecek kadar önemlidir. Zararlı toksik maddelerin canlı hücreye olumsuz etkilerinin önlenmesi açısından bakırsız klik reaksiyonu olan, biyoortogonal kimya olarak tanımlanabilen oldukça ilginç ve önemli reaksiyonlar ortaya çıkmıştır.

Triazol türevlerinin çeşitli biyolojik aktivitelerinin araştırılması ve bir çoğunun biyoaktif yapılı olmaları bu moleküllerin veterinerlikte, tıpta ve tarımsal kimyasallarda kullanılabilir olduklarını göstermiştir. Dolayısıyla 1,2,3 triazol yapılı birçok yeni organik molekül sentezinin gerçekleştirilmesi üzerindeki çalışmalar artmıştır.

Klik kimyası yoluyla, karbohidrat türevlerinden glikozil-triazol türü bileşikler sentezlenebilmekte ve bu türevlerin anti-diyabetik, antioksidant aktivite ve protein triozin fosfataza karşı inhibitör aktivitesi gösterdiği bilinmektedir. Bu sebeple biyoortogonal kimyanın canlı hücrelere uyumlu olabilen moleküllerin elde edilmesinde elverişli olduğu söylenebilir.

Bu araştırma çalışması kapsamında da basit yapılı karbohidrat moleküllerinin iskelet formları üzerinde canlı hücre ile uyumlu olacağı düşünülen 1,2,3-triazol halkasına sahip biyoortogonal yapılı yeni moleküllerin sentezi hedeflenmiştir.

Bu hedef doğrultusunda α -kloraloz (1), β -kloraloz (2) ve galaktokloralo (3) kullanılmıştır. Bu basit şekerlerin 6. pozisyonundaki primer hidroksil grubunun tosil klorür ile tosillemesiyle molekül 4, 7 ve 10 sırasıyla elde edilmiştir. Elde edilen tosil türevlerinin (4, 7 ve 10) sodyum azit ile reaksiyonu 6-azido- α -glukokloralo (5), 6-azido- β -glukokloralo (8) ve 6-azido- β -galaktokloralo (11) yapılarının elde edilmesini sağlamıştır. Azido ürünler 5, 8 ve 11 sırasıyla dimetilasetilendikarboksilat ile muamele edilmiş ve yapısında 1,2,3 triazol taşıyan 6-[4,5-di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (6), 6-[4,5-di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (9) ve 6-[4,5-di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloro-etiliden- α -D-galaktofuranoz (12) elde edilmiştir. Molekül 6, 9 ve 12 orijinal biyoortogonal yapılı moleküller sınıfında yer alabilecek kloraloz türevleri olarak literatüre kazandırılmıştır.

Tablo 6.1. ve Tablo 6.2'de görüldüğü gibi, 6-[4,5-di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(R)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (6), 6-[4,5-di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (9) ve 6-[4,5-di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (12) moleküllerinin sentezi için öncelikle bazı ön denemeler yapılmış ve yaklaşık verimleri hesaplanmıştır. Ön deneme olarak gerçekleştirilen ilk deneyler β -glukokloralo izomeri üzerinde yapılmıştır. İlâveten, başlangıçta

her bir reaksiyon için uygun eşdeğer miktar, reaksiyon süresi ve reaksiyon sıcaklığı gibi parametrelerin belirlenmesinde İTK analizleri yeterli olamamıştır. Dolayısıyla reaksiyon ortamından kısa zaman aralıkları ile alınan numunelerin IR spektrum analizleri yapılmış ve azit pikinin ya tamamen kaybolduğu duruma veya şiddetindeki azalmaya bağlı olarak bu parametrelerin belirlenmesi sağlanabilmiştir (Tablo 6.1 ve Tablo 6.2).

Tablo 6.1. 6-Triazoil- α -kloraloz (**6**) ve 6-Triazoil- β -kloraloz (**9**) Türevlerinin Ön Deneme ve Verim Belirleme Denemelerinde Kullanılan Reaksiyon Koşulları

Ön Denemeler	α -Glukoazido Şeker/DMAD (Mol oranları)(eq)	Sıcaklık ($^{\circ}\text{C}$)	Süre (saat veya gün)	Verim (%)
Deneme 1	1 / 5	55	23 saat	-
Deneme 2	1 / 5.5	55-60	32 saat	~29
Deneme 3	1 / 5	Oda Sıcaklığı	29 gün	~33
Ön Denemeler	β -Glukoazido Şeker/DMAD (Mol oranları)(eq)	Sıcaklık ($^{\circ}\text{C}$)	Süre (saat veya gün)	Verim (%)
Deneme 4	1 / 1	Oda Sıcaklığı	9 gün	57
Deneme 5	1 / 1	Oda Sıcaklığı	19 gün	69
Deneme 6	1 / 5	46	16.5 saat	-
Deneme 7	1 / 5	50	26.5 saat	~64
Deneme 8	1 / 1	50	30 saat	69
Deneme 9	1 / 5	55	25 saat	~64
Verim Denemeleri	β -Glukoazido Şeker/DMAD (Mol oranları)(eq)	Sıcaklık ($^{\circ}\text{C}$)	Süre (saat veya gün)	Verim (%)
Deneme 4	1 / 1	Oda Sıcaklığı	9 gün	57
Deneme 5	1 / 1	Oda Sıcaklığı	19 gün	69
Deneme 10	1 / 1	Oda Sıcaklığı	29 gün	72
Deneme 11	1 / 3	Oda Sıcaklığı	29 gün	76
Deneme 12	1 / 5	Oda Sıcaklığı	29 gün	69
Deneme 8	1 / 1	50	30 saat	69
Deneme 13	1 / 1	55	30 saat	75
Deneme 14	1 / 3	50	30 saat	80
Deneme 15	1 / 3	55	30 saat	82
Deneme 16	1 / 5	50	30 saat	63
Deneme 17	1 / 5	55	30 saat	66

β -Glukokloraloz izomeri ile gerçekleştiren ilk denemelerden alınan öncü sonuçlar α -glukokloralozun benzer reaksiyonları için daha sert reaksiyon koşullarına ihtiyaç duyacağı kanaatini oluşturmuş, dolayısıyla 6-triazoil- α -kloraloz (**6**) türevinin sentezi için 1 eşdeğer miktardaki şeker için 5 ve/veya 5.5 eşdeğer oranlarında DMAD kullanılmıştır. Ayrıca reaksiyon sıcaklığı olarak da oda sıcaklığının yanı sıra 55 °C ve 60 °C sıcaklıklarda da çalışılmıştır. Diğer şeker türevlerine göre daha sert reaksiyon koşullarının tercih edilmesi elektronegativitesi yüksek olan trikloroetiliden halkasının furanoz halkasına *endo* pozisyonunda yönelmiş olmasının istenen reaksiyonu vermede zorluk çıkaracağı öngörüsüdür. Deneme 2 ve Deneme 3'den elde edilen ürünlerin, kristallendirme ve kolon kromatografisi kullanılarak saflandırılması üzerinde çalışılmış ancak ürün istenilen saflıkta izole edilememiştir. Deneme 1, 2 ve 3'den %100'den fazla ham ürün verimi alınmış (sırasıyla %219, %190 ve %211) Deneme 2 ve 3 için yapılan saflandırma sonucunda ise sırasıyla yaklaşık olarak %29 ve %33 gibi verimlerin elde edilebildiği tespit edilmiştir. IR ve İTK analizleri ile ham ürün verimleri kabaca dikkate alınacak olursa, Deneme 1'in saflandırma çalışmalarının yapılması halinde bu denemeden de yaklaşık %30 lar civarında bir verim elde edilmesi mümkün görünmektedir. Muhtemelen α -kloralozun konfigürasyonundan kaynaklı olarak, ön denemelerdeki izolasyon çalışmalarından yüksek verimler elde edilememiş dolayısıyla bu türev üzerinde gerçekleştirilen denemelerde verim artırma yönündeki çalışmalar üzerinde yoğunlaşmamıştır (Tablo 6.1; Deneme 1, 2 ve 3). Buna karşılık 6-triazoil- β -kloraloz (**9**) ve 6-triazoil-galaktokloraloz (**12**) türevlerinin ise daha ılımlı reaksiyon koşullarında daha iyi verimlerle sentezlenebildiği gözlemlenmiştir. Kullanılan DMAD oranının β -glukoazido şeker miktarına karşılık 1, 3 ve 5 eşdeğer miktarlarda tercih edilmesi ile oda sıcaklığı, 50 °C ve 55 °C gibi sıcaklıkta çalışılarak yapılan farklı reaksiyonlarda ise hedef ürünün veriminin hangi şartlarda nasıl değiştiği belirlenmeye çalışılmıştır (Tablo 6.1; Deneme 4, 5, 8, 10-17 ve Tablo 6.2; Deneme 21-29).

6-Triazoil- β -glukokloraloz (**9**) türevinin sentezi için öncelikle β -glukoazido şeker ve DMAD 1'e 1 eşdeğer madde oranlarında kullanılmış ve reaksiyonlar oda sıcaklığında takip edilmiştir. Üç paralel reaksiyonun biri 9 gün sonunda, ikincisi 19 gün sonunda ve üçüncüsü 29 gün sonunda sonlandırılmış ve her üçünün saflandırma çalışmaları yapıldıktan sonra iyi verimlerle istenilen ürünün sentezlenebildiği tespit edilmiştir. Oda sıcaklığında gerçekleştirilen bu üç deneme reaksiyon süresinin uzatılmasının verim artışı üzerinde olumlu sonuçlar doğurduğunu göstermiştir (Tablo 6.1; Deneme 4, 5 ve 10). Oda sıcaklığında gerçekleştirilen bu üç denemeden 29 gün sonunda izole edilen reaksiyondan en yüksek verim alındığı tespit edilmiştir. Reaksiyon süresindeki artış ile orantılı biçimde artış gösteren verimin DMAD'nin eş değer miktarındaki artış ile nasıl değiştiğinin tespiti için Deneme 11 ve Deneme 12, 29 günlük reaksiyon süresine tabi tutulmuş ve en iyi verimin üç eşdeğer miktarda DMAD kullanımıyla elde edildiği sonucuna varılmıştır. Deneme 8'de ise, 50 °C sıcaklıkta çalışılmış ve 30 saat süre sonunda molekül 9'un %69 verimle elde edilebildiğini ispatlamıştır. Zaten Deneme 8, 14 ve 16

aynı sıcaklıkta gerçekleştirilen fakat farklı eşdeğer miktarlarda DMAD kullanımı ile reaksiyonun verim değişimlerinin kaydedildiği ve en iyi verimin 3 eşdeğer oranda DMAD kullanımından alındığını gösteren denemelerdir. Benzer sonuç oda sıcaklığındaki denemelerle birebir örtüşmekte ve hedef molekülün sentezinde hem oda koşulları hem de 50 °C sıcaklık uygulanmasıyla 1'e 3 oranında DMAD kullanıldığında hedef molekülün sentezinde en yüksek verimin elde edildiği sonucunu göstermektedir. Sıcaklığın 55 °C'ye çıkarılması halinde de yine 1'e 3 orandaki DMAD kullanımının hedef molekül sentezinde en iyi verimin sağlandığı tespit edilmiştir (Deneme 13, 15 ve 17). DMAD'nin 5 eşdeğer miktarı ile 50 °C sıcaklıkta çalışıldığında ise reaksiyonun daha kısa sürede (ortalama 25 saat) tamamlandığı ve hedef moleküle yaklaşık %64 verimle ulaşılabildiği, aynı oranlarla ve aynı reaksiyon süresi ile gerçekleştirilen bir başka paralel reaksiyonun ise 55 °C'de ısıtılmasından yine yaklaşık %64 verime ulaşılabildiği tespit edilmiştir (Tablo 6.1; Deneme 7 ve 9).

Tablo 6.2. 6-Triazoil-galaktokloraloz (**12**) Türevinin Ön Deneme ve Verim Belirleme Değerleri

Ön Denemeler	Galaktoazido Şeker/DMAD (Mol oranları)(eq)	Sıcaklık (°C)	Süre (saat veya gün)	Verim (%)
Deneme 18	1 / 5	55	30 saat	-
Deneme 19	1 / 2.5	55-65	93 saat	~15
Deneme 20	1 / 4	55-60	116 saat	~25
Verim Denemeleri	Galaktoazido şeker/DMAD (Mol oranları)(eq)	Sıcaklık (°C)	Süre (saat veya gün)	Verim (%)
Deneme 21	1 / 1	Oda sıcaklığı	29 gün	81
Deneme 22	1 / 3	Oda sıcaklığı	9 gün	72
Deneme 23	1 / 3	Oda sıcaklığı	19 gün	74
Deneme 24	1 / 3	Oda sıcaklığı	29 gün	84
Deneme 25	1 / 5	Oda sıcaklığı	29 gün	77
Deneme 26	1 / 3	55	30 saat	69
Deneme 27	1 / 3	60	30 saat	88
Deneme 28	1 / 5	55	30 saat	84
Deneme 29	1 / 5	60	30 saat	90

İlaveten Deneme 12'de DMAD'nin 5 eşdeğer madde miktar kullanımıyla ürün veriminin beklenildiği şekilde artış göstermemiş olması bozunma ile birlikte yan ürün oluşumundaki artma ihtimalini düşündürmektedir.

6-Triazoil-β-kloraloz (**9**) türevinin sentezi için, 50 °C ve 55 °C sıcaklıklarda yapılan Deneme 8 ile Deneme 13, Deneme 14 ile Deneme 15, Deneme 16 ile Deneme 17 paralel reaksiyonları kendi içinde değerlendirildiklerinde de kullanılan DMAD eşdeğer madde miktarına

bağlı olmaksızın sıcaklık artışının her üç grup reaksiyonda da verimini arttırdığı ve sırasıyla % 69'dan %75'e, %80'den %82'ye ve %63'ten %66 verimlere ulaşılabilirdiği sonucuna varılmıştır. Deneme 8 ve Deneme 14'e kıyasla Deneme 16'da verimin azalması yan ürün oluşumundan kaynaklı olarak tahmin edilmektedir (Tablo 6.1.).

6-Triazoil- β -galaktokloralo (12) türevinin sentezinde 1 eşdeğer miktardaki galaktoazido şeker için 2.5, 4 ve 5 eşdeğer miktarda DMAD kullanılmıştır. Ayrıca reaksiyon sıcaklığı olarak da 55 °C, 60 °C ve 65 °C sıcaklıklarında çalışılmış ve birçok önemli veriler elde edilmiştir. Deneme 19 ve Deneme 20'de reaksiyonlara DMAD'nin sırasıyla 1 ve 2.5 eşdeğer miktarlarının kullanımıyla başlanmış ve tabloda gösterilen oranlara ulaşınca kadar reaksiyon sırasında belirli aralıklarla DMAD ilaveleri yapılmıştır. Reaksiyonun 92-93. saatlerinde yapılan son DMAD eklemelerinde reaksiyon karışımının renginin kahverengiden morumsu renge döndüğü gözlenmiştir. Morumsu renk gözlenmesinden sonra DMAD eklenmesi durdurulmuş ve reaksiyonlar 93. ve 116. saatte sonlandırılmıştır. Deneme 19 ve Deneme 20'den elde edilen ürünlerin kolon kromatografisi kullanılarak saflandırma işlemi yapılmıştır. Deneme 18, 19 ve 20'nin ham ürün verimleri sırasıyla %165, %158 ve %205'tir. Deneme 19 ve 20 için yapılan saflandırma işlemi sonucunda sırasıyla yaklaşık olarak %15 ve %25 verimlerle hedef ürünün elde edilebildiği tespit edilmiştir. Deneme 19 ve 20'de reaksiyonlardan düşük verimlerle hedef ürüne ulaşılmış olmasında reaksiyon sürelerinin uzun olmasının ve DMAD'nin parça parça ilave edilmesinin etkili olmuş olabileceği kanaati oluşturmuştur (Tablo 6.2.) (Deneme 18-20).

Bu sebeple, DMAD'nin tek seferde reaksiyon ortamına verilmesi ve kullanılan DMAD oranlarının galaktoazido şeker miktarına karşılık 1, 3 ve 5 eşdeğer miktarlarda olması ile oda sıcaklığı, 55 °C ve 60 °C gibi sıcaklık tercihleriyle yapılan farklı reaksiyon çalışmaları ile ürün verimini arttırmak hedeflenmiştir (Tablo 6.2.; Deneme 21-29).

Tablo 6.2.'de görüldüğü gibi oda koşullarında yapılan ve DMAD madde miktarının sabit tutulduğu paralel reaksiyonlarda reaksiyon süresindeki artışa bağlı olarak hedef molekülün sentezinde elde edilen ürün miktarının da arttığı sonucuna varılmıştır (Deneme 22, 23 ve 24). Oda koşullarında yapılan bu deneme sonuçları β -glukoazido şekerle benzer şekilde neticelenmiştir. Yine benzer bir sonuç, reaksiyon süresinin sabit tutulduğu Deneme 21, 24 ve 25'ten alınmış ve en iyi verimin 3 eşdeğer miktarda DMAD kullanımıyla elde edildiği tespit edilmiştir.

β -galaktoazido şekerin oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyonlarından (Deneme 21, 24 ve 25) ve β -glukoazido şekerden elde edilen sonuçlarla benzer sonuçlar alınmıştır. Dolayısıyla oda sıcaklığında gerçekleştirilen bu reaksiyonlarda sıcaklık artışının verimi orantılı biçimde arttırdığı, DMAD'nin eşdeğer miktarındaki artışta ise en iyi verimin 3 eşdeğer oranda DMAD kullanımında alındığı tespit edilmiştir. 50 °C ve 55 °C sıcaklıklarda gerçekleştirilen denemelerde ise hem DMAD miktarının artışı hem de sıcaklıktaki artışın ürün verimini orantılı biçimde arttırmış olduğu sonucuna varılmıştır. β -Galaktoazidoşeker ile β -glukoazido şeker

türevlerinde triklorometil grubu *ekzo* pozisyonunda olup her iki şekerinde (S) konfigürasyonunda olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla elektronegativitesi yüksek olan bu grubun şeker iskeleti üzerindeki varlığının etkisi benzer olmalıdır. Ancak glukoz ve galaktoz birbirinin epimeri olan şeker türevleridir. Dolayısıyla bu şeker türevleriyle yapılan denemelerde hem sıcaklıkla hem de kullanılan DMAD eşdeğer miktarıyla doğru orantılı olarak artış gösteren verimlerinin elde edilmiş olması, galaktoz türevlerinde 4. karbon atomunun konfigürasyonu sebebiyle dimetilasetilendikarboksilat grubunun klik reaksiyonu yoluyla şeker iskeletine bağlanması ve oluşan hacimli triazol halka sisteminin *ekzo* yönlenmiş triklorometil grubundan β -glukokloraloza formundaki bağlanmaya kıyasla hemen hemen hiç etkilenmiyor olması olarak yorumlanabilir.

6.1. Infrared Spektroskopisi (IR) ile UV-VIS Spektroskopisi: Sonuç Tartışma

Karbohidrat kimyasında fonksiyonel grupların tanınmasında infrared spektroskopisi önemli yer tutmaktadır. Ancak IR spektroskopisi yapısal tayinlerde yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle yapısal tayinlerde NMR, kütle spektroskopisi ve elemental analiz yöntemlerine de başvurulması gerekmektedir.

Spektrumlardan da görüldüğü üzere elde edilen IR spektroskopisi verileri beklenen yapılarla uyum içerisindedir (Tablo 6.3.). Azido şeker türevlerin (**5**, **8** ve **11**) ve triazol halkasına sahip klik ürünlerine ait (**9** ve **12**) spektrumlarında, 800-820 cm^{-1} civarında gözlenen keskin pikler -C-Cl grubuna, 1100 cm^{-1} civarındaki keskin pikler -O-CH₃ grubunu, 2800-3000 cm^{-1} civarındaki pikler -C-H grubuna ve 3300-3500 cm^{-1} civarındaki pikler ise -OH grubuna ait gerilme titreşimlerinin varlığı göstermektedir.

Azitlemiş olan şeker türevlerinin 6-azido-6-*deoksi*-1,2-*O*-(*R*)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (**5**), 6-azido-6-*deoksi*-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (**8**) ve 6-azido-6-*deoksi*-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (**11**) bileşiklerinin spesifik pikleri, -N₃ asimetrik gerilme pikleri olan 2100 cm^{-1} civarındaki piklerdir. Yeni biyoortogonal yapılı ürünler olan 6-[4,5-di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-*deoksi*-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (**9**) ve 6-[4,5-di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-*deoksi*-1,2-*O*-(*S*)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (**12**) bileşiklerinin yorumlanmasında öncelikle 2100 cm^{-1} civarındaki pikin yok olma durumuna bakılmıştır. Sonrasında ise yeni oluşum pikleri olan 1700 cm^{-1} civarında -C=O bağı,

1550 cm^{-1} civarında -C=C bağı, 1230 cm^{-1} civarında ise  bağına ait piklerin gözlemlendiği tespit edilmiştir. 1280 cm^{-1} civarındaki pikler ise 1,2,3-triazol halkasının varlığını göstermiştir. Bu değerler, iç alkin formunda olan DMAD'nin karbohidrat iskelet yapısına bağlandığını ve biyoortogonal yapılı 1,2,3-triazol halkasına sahip yeni bir ürünün oluştuğunu ispatlar niteliktedir (Tablo 6.3.).

Doymamış moleküllerdeki çift bağlar, π orbitali barındırdığından bu tür bileşiklerde $n \rightarrow \pi^*$ ve $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri söz konusudur. 6-Triazoil- β -kloraloza (**9**) ve 6-triazoil-galaktochloraloza

(12) türevleri renksiz bileşikler olduğundan UV bölgede çalışılmış ve C=C bağı, N=N bağı ve C=O bağına varlığını tespit edebilecek uygun dalga boyları ve absorpsiyonlar belirlenmiştir. Bu geçişlerin gözlenmesinde kullanılan çözgenin polaritesi oldukça etkilidir. 6-Triazoil- β -kloraloz (9)'un UV spektrumu DMSO içinde alınırken, 6-triazoil-galaktokloraloz (12)'un UV spektrumu metanolde alınmıştır. Molekül 9'da kullanılan çözücünün polaritesi molekül 12'nin kullanılan çözücüye oranla daha az polardır. Bu sebeple beklenildiği gibi çözgene de bağlı olarak gözlenen dalga boyları değerleri, molekül 9'da molekül 12'ye göre daha yüksektir. Çözücünün polaritesi arttıkça, $n \rightarrow \pi^*$ geçişleriyle gerçekleşen pikler çoğunlukla daha düşük dalga boyuna kaymakta (mavi kayma), $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinde ise genellikle tam tersi olmaktadır (kırmızı kayma). Bu sebeple, 6-triazoil-galaktokloraloz (12) türevinin UV çalışmalarında, 6-Triazoil- β -kloraloz (9) türevine oranla kullanılan çözgene göre daha düşük dalga boylarında çalışılmıştır. Bileşik 9'da 258 nm'de karbonile ait $n \rightarrow \pi^*$ geçişinin absorpsiyon bandı görülürken, bileşik 12'de ise 220 nm'de karbonile ait $n \rightarrow \pi^*$ geçişinin ve 205 nm'de alken yapısına ait $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinin iki omuz vermiş olduğu absorpsiyon bandları gözlenmiştir.

Tablo 6. 3. Bileşik 5, 8, 9, 11 ve 12'nin IR Spektrum Değerleri

FT-IR Spektrum Pikleri (cm⁻¹)(KBr Disk)

	-OH	-C-H	- N ₃ (A.G.)	-C=O	-C=C	-N=N	- N ₃ (S.G.)	1,2,3-triazol	-C-O (ester)	-C-O (şeker)	-C-Cl
BİLEŞİK 5	3414	2945	2108	-	-	1442	1281	-	-	1161	808
BİLEŞİK 8	3407 3479	2943	2123	-	-	1443	1296	-	-	1148	811
BİLEŞİK 9	3518 3280	2963	-	1727	1553	1463	-	1284	1231	1148	802
BİLEŞİK 11	3486	2941	2106	-	-	1443	1312	-	-	1157	806
BİLEŞİK 12	3392	2957	-	1732	1558	1463	-	1280	1239	1156	814

6.2. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR): Sonuç Tartışma

Bütün karbohidrat türevlerinde anomerik proton olarak isimlendirilen H_1 protonu her zaman çok aşağı alanda bulunmaktadır. Bunun nedeni, bu protonun yarı-asetal karbonu üzerinde bulunması ve böylece iki komşu hidrojen tarafından perdelenme etkisinin azalmasıdır. Bu anomerik protonun her zaman ikili (doublet) pik vermesi analiz için kolaylık sağlamaktadır. Aynı zamanda H_1 ve H_2 arasındaki spin-spin etkileşmesi ($J_{1,2}$) şekerin anomerik konfigürasyonu hakkında bilgi vermektedir. Sandalye konformasyonunda bir değişiklik olmadığı takdirde furanoz halkasında $J_{1,2}$ değerinin 3-5 Hz aralığında olduğu durumlarda anomerik proton olan H_1 'in α -pozisyonunda olduğu $J_{1,2}$ değerinin 6-8 aralığında olduğunda ise β -pozisyonunda olduğu bilinmektedir.

Furanoz halka protonlarında $J_{2,3}$ değerinin 0 olduğu kaydedilmiş ve elde edilen triazol halkasına sahip ürünlerde de aynı değer gözlenmiştir.

6-Triazoil- β -kloralo (9) ve 6-triazoil- β -galaktokloralo (12) türevlerinin H_2 protonları, H_4 'ten daha aşağı alanda gözlenmektedir. Bunun nedeni, β -konfigürasyonundaki triklorometil grubunun H_2 'ye yakın gelmesi ve klorun elektronegatif özelliğinden dolayı bu protonu aşağı alana kaydırmasıdır.

6-Triazoil- β -kloralo (9) türevinde 3. karbona bağlı OH sinyalleri triazol halkasının çift bağ elektronlarından kaynaklı olarak 5. karbondaki OH sinyallerine kıyasla daha aşağı alanda rezonans olurken, 6-triazoil- β -galaktokloralo (12) türevinde ise 5. karbondaki OH sinyallerinin 3. karbondaki OH sinyallerine göre daha aşağı alanda rezonans olduğu tespit edilmiştir. 6-Triazoil- β -kloralo (9) türevinde H_3 ve H_4 sinyallerinin, 6-triazoil- β -galaktokloralo (12) türevine kıyasla daha aşağı alanda rezonans olması bileşik 9'da H_3 ve H_4 protonlarının triazol halkasındaki C=C bağı, N=N bağı veya C=O bağlarının perdeleme etkisinden kaynaklıdır diye düşünülmektedir.

^{13}C NMR spektrum değerlerin de, 6-[4,5-di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-glukofuranoz (9) ve 6-[4,5-di-(metoksikarbonil)-1,2,3-triazol]-6-deoksi-1,2-O-(S)-trikloroetiliden- α -D-galaktofuranoz (12) biyoortogonal klik ürünlerinde Tablo 6.5.'de görüldüğü üzere, karbonil karbonuna ait (-C=O) sinyaller, 155-160 ppm'de ve doymamış karbon-karbon bağlarına ait sinyaller (C=C), 130-140 ppm civarında gözlenmiştir. Elde edilen ürünlerdeki C atomu sayısı ile ^{13}C NMR sinyalleri örtüşmekte ve spektral analiz sonuçları yapıların doğruluğunu teyit etmektedir (Tablo 6.5.).

Tablo 6.4. Bileşik 9 ve 12'nin ^1H -NMR Spekturum Değerleri

^1H -NMR Kimyasal Kayma Değerleri (δ ppm)

	H_A	H_1	H_2	H_3	H_4	H_5	$\text{H}_{6\text{a}}$	$\text{H}_{6\text{b}}$	$\text{OH}(3)$	$\text{OH}(5)$	OCH_3	OCH_3
BİLEŞİK 9 (DMSO içinde)	5,83	6,24	5,48	4,71	5,47	4,04	4,77	4,57	4,14	3,88	3,89	3,85
BİLEŞİK 12 (CDCl_3 içinde)	5,63	6,27	5,01	3,13	3,38	4,14	4,87	4,81	1,67	4,52	3,96	4,00

^1H -NMR Spin-Spin Etkileşme Değerleri (Hz olarak)

	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6\text{a}}$	$J_{5,6\text{b}}$	$J_{6\text{a},6\text{b}}$	$J_{3,3\text{OH}}$	$J_{5,3\text{OH}}$	$J_{5,5\text{OH}}$	$J_{6\text{a},5\text{OH}}$
BİLEŞİK 9	3,6	0	3,6	3,6	8,4	8,8	13,8	4,8	2,8	8	3,2
BİLEŞİK 12	4,0	0	4,4	-	-	7,2	14,2	-	-	-	3,6

Tablo 6.5. Bileşik 9 ve 12'in ^{13}C NMR Spektrum Değerleri

^{13}C -NMR Spektrum Pikleri (δ ppm)

	C₁	C₂	C₃	C₄	C₅	C₆	C₇	C₈	C₉	C₁₀	C₁₁	C₁₂	C₁₃	C₁₄
BİLEŞİK 9 (DMSO içinde)	100,37	87,35	73,44	82,86	66,78	53,08	139,05	132,56	160,88	159,56	54,16	53,98	106,83	108,72
BİLEŞİK 12 (CDCl ₃ içinde)	99,16	89,48	75,96	88,73	69,6	52,19	139,39	131,93	160,17	159,08	53,61	52,82	107,25	109,43

7. KAYNAKLAR

- Abu-Orabi, S.T., 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of substituted benzyl azides with acetylenic compounds, *Chemistry Department*, 2002.
- Agalave, S. G., Maujan S.R., Pore V.S., Click Chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores, *Chemistry Asian Journal*, 6, 2696 – 2718, 2011.
- Allender, W., Keegan, J., Chromatographic analysis of cis-and trans-mevinphos in poisoned wild life, *Veterinary and Human Toxicology*, 33(2): 161-5, 1992.
- Anil H., Yüceer L., Effects of the trichloromethyl group in displacement reactions of some 3-O-tosyl-1,2-O-trichloroethylidene- α -D-galacto- and -gluco-furanose derivatives, *Carbohydrate Research*, 123, 315-319, 1983.
- Ay, E, Peptit bağı içeren karbohidrat moleküllerinin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2007, (yayınlanmamış sonuçlar).
- Ay, E., Glukoz'un PVC ve PVA ile modifikasyonu, Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2012, (yayınlanmamış sonuçlar).
- Ay, E., Ay, K., Oskay, M., Yenil , N., Kuzu, S., Synthesis, Characterization and antimicrobial properties of thiosemicarbazone derived from α -chloralose, [ECSOC-USC]-14, 2010.
- Baskin, J. M., Prescher, J. A., Laughlin, S. T., Agard, N. J., Chang, P. V., Miller, I. A., Lo, A., Codelli, J. A. et al., Copper-free click chemistry for dynamic in vivo imaging, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104 (43): 16793–7, 2007.
- Becer, C., R., Hoogenboom, R., Schubert, U., S., Click chemistry beyond metal-catalyzed cycloaddition, *Angew. Chem. Int. Ed*, 48, 4900-4908, 2009.
- Blackman, M. L., Royzen, M., Fox, J. M., The tetrazine ligation: fast bioconjugation based on inverse-electron-demand diels-alder reactivity, *Journal of the American Chemical Society*, 130 (41): 13518–9, 2008.
- Chapyshev, S., V., Synthesis and regioselective cycloaddition reactions of 2,4,6-triazido-3,5-dichloropyridine, *Mendeleev Communications*, 9(4), 164-165, 1999.

- Çetin, F., Yenil, N., Yüceer, L., Stable spiro-endoperoxides by sunlight-mediated photooxygenation of 1,2-*O*-alkylidene-5(*E*)-eno-5,6,8-trideoxy- α -d-xylo-oct-1,4-furano-7-uloses, *Carbohydrate Research*, 340(17), 2583–2589, 2005.
- Dedola, S., Nepogodiev, S. A., Field, R. A., Recent applications of the Cu^I-catalyzed Huisgen azide-Alkyne 1,3-dipolar cycloaddition reaction in carbohydrate chemistry, *Organic Biomolecular Chemistry*, 5, 1006-1017, 2007.
- Forsen S., Lindberg, B. Silvaner B.G. D-glukoz'un trikloroetiliden türevi, *Acta Chemica Scandinavica*, 19, 359, 1965.
- Gemmell, N., Meo, P., Osborn, H. M. I., *Organic Letters*, 5, 10, 1649-1652, 2003.
- Katritzky, A. R., Zhang Y., Singh S. K., 1,2,3-Triazole formation under mild conditions via 1,3 dipolar cycloaddition of acetylenes with azides, *Department of Chemistry*, 32611-7200.
- Kolb H. C., Finn M.G., Sharpless K. B., Click Chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions, *Angewandte Chemie International Edition*, 40, 2004-2021, 2001.
- Krivopalov V. P., Shkurko O.P., 1,2,3-Triazole and its derivatives. Development of Methods for the Formation of the Triazole Ring, 74, (4), 339-379, 2005.
- Jewett, J. C., Bertozzi, C. R., Cu-free click cycloaddition reactions in chemical biology, *Chemical Society Reviews*, 39, 1272-1279, 2010.
- Junicke, H., Steinborn, D., Synthesis and characterization of trimethylplatinum (IV) complexes with sugar alcohol and amino sugar alcohol ligands-platinum assisted formation of *O*-isopropylidene protecting groups and Schiff bases, *Inorganic Chimica Acta*, 346, 129-136, 2003.
- Lewis W.G., Green L.G., Grynszpan F., Radic Z., Carlier P.R., Taylor P., Finn M.G., Sharpless K.B., Click chemistry in situ: Acetylcholinesterase as a reaction vessel for the selective assembly of a femtomolar inhibitor from an array of building blocks, *Angewandte Chemie*, 114, (6), 2002.
- Li Z., Seo S. T., Ju J., 1,3-Dipolar cycloaddition of azides with electron-deficient alkynes under mild condition in water, *Tetrahedron Letters*, 45, 3143-3146, 2004.

- Neef, A. B., Schultz, C., Selective fluorescence labeling of lipids in living cells, *Angewandte Chemie International Edition*, 48 (8): 1498–500, 2009.
- Ning, X., Temming, R. P., Dommerholt, J., Guo, J., Ania, D. B., Debets, M. F., Wolfert, M. A., Boons, Geert-Jan et al., Protein modification by strain-promoted alkyne-nitrone cycloaddition, *Angewandte Chemie International Edition*, 49 (17): 3065, 2010.
- Özgeneer, H., Yüceer, L., 2-Dichloromethyl-1, 3-dioxolan-2-yl orthoesters. A potential protecting group for sugar derivatives, *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 21(6), 559-567, 2002.
- Plass, T., Milles, S., Koehler, C., Schultz, C., Lemke, E. A., Genetically encoded copper-free click chemistry, *Angewandte Chemie International Edition*, 50 (17): 3878, 2011.
- Rajaganesh, R., Jayakumar, J., Sivaraj, C., Raaman, N., Das, T. M., Synthesis and antioxidant activity of a novel class of 4,6-O-protected O-glycosides and their utility in disaccharide synthesis, *Carbohydrate Research*, 345, 1649-1657, 2010.
- Shaw, N.A., The Effects of chloralose on the brainstem auditory evoked potential of the rat, *Neuropharmacology*, 29(6):561-5, 1992.
- Stöckmann, H., Neves, A. A., Stairs, S., Brindle, K. M., Leeper, F. J., Exploring isonitrile-based click chemistry for ligation with biomolecules, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 9 (21): 7303, 2011.
- Sletten, E. M., Bertozzi, C. R. , A Bioorthogonal quadricyclane ligation, *Journal of the American Chemical Society*, 133 (44): 17570–3, 2011.
- Spiteri, C., Moses, J. E., Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition: Regioselective Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted 1,2,3-Triazoles, *Angewandte Chemie International Edition*, 49, 31 – 33, 2010.
- Temel, İ., G., Polimer fotobaşlatıcıların sentezi ve fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinin incelenmesi, Doktora Tezi, YTÜ, 2009.
- Ueki, M., Mies, G. Hosmann, K.A., Effect of α -chloralose, halothane, pentobarbital, and nitrous oxide anesthesia on metabolic coupling in somatosensory cortex of rat, *Acta Anesthesiol Scandinavica*, 36(4): 318-22, 1992.

- Ün İ., Adamantan türevi siklofosfazen bileşiklerinin süstitüsyon ve click reaksiyonları sentezi, Doktora Tezi , Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü, 2012.
- Yarema, K. J., Mahal, L.K., Bruehl, R.E., Rodriguez, E.C., Bertozzi, C.R., Metabolic delivery of ketone groups to sialic acid residues., *Journal of Biological Chemistry* 273 (47): 31168–79, 1998.
- Yenil, N., “The Synthesis of some unsaturated sugar derivatives and their reactions”, Ege University, *PhD Thesis*, 1999.
- Yenil, N., Yüceer, L., 1,2-O-Trichloroethylidene acetal group protected 3,5-dieno-1,4-furanose derivatives, *Carbohydrate Research*, 338, 2013-2016, 2003.
- Yenil, N., Ay K., Some carbohydrate orthoester derivatives which have biological activity, *Journal of Engineering and Natural Sciences*, 2004.
- Yenil, N., Furanoz türevi aminoşekerlerden yeni sülfailağlarının sentezi ve antimikrobiyal aktivileri, TÜBİTAK 1001 Araştırma Projesi, 106T410, 2009. (Yayınlanmamış Sonuçlar)
- Yenil, N., Ay E., Ay K., Oskay M., Maddaluno J., Synthesis and antimicrobial activities of two novel amino sugars derived from chloraloses, *Carbohydrate Research*, 345, 1617–1621, 2010.
- Yılmaz, Y., Click kimyası ile yeni ftalosiyanın türevlerinin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, 2010.
- Yüceer, L., Formation of the butylidene acetate of α -chloralose, *Carbohydrate Research*, 56(1), 87-91, 1977.
- Yüceer L., Galakto ve Glukokloralozlar, Bazı tosil türevlerinin nükleofilik süstitüsyon reaksiyonlarında sterik ve polar etkenler, Doçentlik Tezi, Ege Üniversitesi, 1978.
- Yüceer, L., Tricyclic ortho ester formation from trichloroethylidene acetals of sugars via ketene acetals, National Institutes of Health and National Cancer, 1985.

ÖZGEÇMİŞ

Ünvanı Adı Soyadı: Pınar ÖZDEMİR

Doğum Tarihi ve Yeri: 01/09/1989/ İstanbul

Öğretim Durumu

Lisans, Celal Bayar Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 2007-2011.

Yüksek Lisans, Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Organik Kimya Anabilim Dalı 2011-2014.

Ulusal ve Uluslararası Kongrelerde Sunulmuş Çalışmalar:

1. Kuzu, S., N. Yenil, F. Yemiş, P. Özdemir ve B. Gülgün, "Caper; the evaluation of its effects on humanity and environment, *International Conference of Ecosystem (ICE-2013)*, Tirana, Albania, 2013-(Sözel Sunumu).
2. Kuzu, S., E. Ay, P. Özdemir ve N. Yenil, "The synthesis of new carbohydrate alkyne derivatives" *44 th World Chemistry Congress (IUPAC-2013)*, İstanbul, Turkey, 2013-(Poster Sunumu)
3. Özdemir, P., S. Kuzu Aydın ve N. Yenil, "Yeni biyoortogonal bir karbohidratın sentezi", *1. Organik Kimya Kongresi, Sakarya*, 2013-(Sözlü Sunum).
4. Özdemir, P., N. Yenil, B. Pehlivan ve Ş. Üzmez, "Genetiği değiştirilmiş organizmalar", *4. Ulusal Kimya Öğrenci Kongresi*, Manisa, 2013-(Poster Sunumu).
5. Özdemir, P., N. Yenil, İ. Durucasu, G. Atahan, E. Özkan ve E. Turp, "Beta-laktam antibiyotikler; kimyasal yapıları ve kullanım alanlar", *4. Ulusal Kimya Öğrenci Kongresi*, Manisa, 2013-(Poster Sunumu).
6. Özdemir, P., N. Yenil, Ş. Üzmez, P. Karatekin, S. Ekinci ve S. İpek, "Üzüm çekirdekleri, özütlenmeleri ve kimyasal yapıları", *4. Ulusal Kimya Öğrenci Kongresi*, Manisa, 2013-(Sözel Sunumu).
7. Ay, E., P. Özdemir ve N. Yenil, "PVC'nin uç alkin ile modifikasyonu: 1-heptinin PVC türevleri ile klik reaksiyonları", *4. Ulusal Polimer Bilim ve Teknoloji Kongresi*, Çanakkale, 2012-(Poster Sunumu).
8. Ay, E., P. Özdemir ve N. Yenil, "Klik Reaksiyonu: PVC türevlerinin propalil alkol ile modifikasyonu", *4. Ulusal Polimer Bilim ve Teknoloji Kongresi*, Çanakkale, 2012-(Poster Sunumu)