

## Glikozamin'in Mono ve di (2-bromoetil) amin Türevlerinin Sentezi ve Yapı Aydınlatması Üzerinde Çalışmalar<sup>1\*</sup>

Studies On the Synthesis and Sturcture Elucidation of mono and di (2-bromoethyl) amino Derivatives of Glucosamine<sup>1\*</sup>

Ningur NOYANALPAN\*\*

Hakverdi DEMİR\*\*\*

Bazı halojenli poliollerin ve şekerlerin antineoplastik etki gösterdikleri bilinmektedir.<sup>1</sup>, et ref loc cit. Literatür araştırmaları çeşitli şekerlerin hardal gazı yapısı içeren türevlerinin hazırlandığını ama bu arada amin fonksiyonu içeren moleküllerin hardal gazı türevlerinin hazırlanmadığını göstermiştir<sup>1</sup>. Bunun üzerine antineoplastik etkiyi elde etmek amacı ile laboratuvarımızda, amin fonksiyonu içeren şekerlerden glikozaminden başlayarak mono ve di türevleri şeklinde (2-bromoetil) amino yapıları elde edilmiştir. Bu yapılar temel olarak antineoplastik etki gösteren Degranol ve buna bağlı bileşiklere benzemektedir, aralarındaki en önemli ayrıcalık sentezi yapılan bu bileşiklerin amino fonksiyonu içermesidir.

### MATERYAL ve YÖNTEM

Çalışmamızda başlangıç bileşiği olarak Glikozamin hidroklorür (Merck) kullanılmıştır. Sentez bileşiklerinin kristalizasyonu eter-petrol eteri karışımından ve buz dolabında 24 saat bekletilerek yapılmıştır.

Kullanılan çözücüler arıdır (MERCK) ve bütün çalışma boyunca standard cam sentez takımları kullanılmıştır.

Redaksiyona verildiği tarih: 28 Aralık 1977

\* Eczacı Hakverdi DEMİR'in "Antitümör etkili ozların yapı değişimleri ile yeni türevlerin sentezi üzerinde araştırmalar" adlı doktora tezinden alınmıştır.

\*\* Farmasötik Kimya Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi

\*\*\* Ordu İlaç Fabrikası, Ankara

Bu çalışmada kromatografik yöntemler (ince tabaka kromatografisi, sütun kromatografisi), Ultraviyole spektrofotometresi (Pye Unicam Sp 1700), Infrared spektrofotometresi (Pye Unicam Sp 1100), NMR Spektrometri (Perkin Elmer R-32, 90 MHz), ergime noktası saptama aygıtı (Büchi) kullanılmıştır.

Ergime noktaları düzeltilmeden verilmiştir. IR spektrumları potasyum bromür pelleti ile alınmıştır.

#### BULGULAR

Her bileşiğin yanında bundan önceki yayınlara birlikte verilmiş bulunan kod numarası bulunmaktadır.

#### 1 (2-bromoetil) amino-2-asetamido-3,4,6-trihidroksi glikopiranoz: (XVII)

Bu bileşik daha önce sentezi verilmiş bulunan<sup>1</sup>, 1-kloro-2-asetamido-3,4,6-triasetil glikopiranoz ve etilenimin kullanılarak yapıldı. Hazırlanan bileşik kromatografik olarak incelenip arılığı saptandı. Er:210°C (dekompozisyonla) Halojen arama reaksiyonu ile halojenin varlığı saptandı, brom olduğu kanıtlandı. IR spektrumunda; 3460 cm<sup>-1</sup>, 1590 cm<sup>-1</sup>, 1440 cm<sup>-1</sup>, 1070 cm<sup>-1</sup> bandları saptandı.

Tüm incelemeler sonunda bileşiğin 1(2-bromoetil) amino-2-asetamido-3,4,6-trihidroksi glikopiranoz olduğu saptandı.

#### 1-etilimino-2-asetamido-6-tosil-3,4-dihidroksi-glikopiranoz: (XVIII)

Bu çalışmada daha önce hazırlanan 1-kloro-2-asetamido-2-dezoksi-3,4,6-triasetil glikopiranoz ile etilenimin ve p-toluensülfonil klorür kullanıldı. Elde edilen ürünün kromatografik düzeyde arılığı saptandı. Bu reaksiyonda daha önce yararlanılmış bulunan spesifik tosilyasyon<sup>1</sup> kullanıldı.

Yapılan incelemeler sonunda bileşiğin 1-etilimino-2-asetamido-6-tosil-3,4-dihidroksi glikopiranoz olduğu saptandı.

#### 1-etilimino-2-asetamido-6-bromo-3,4-dihidroksi glikopiranoz: (XIX)

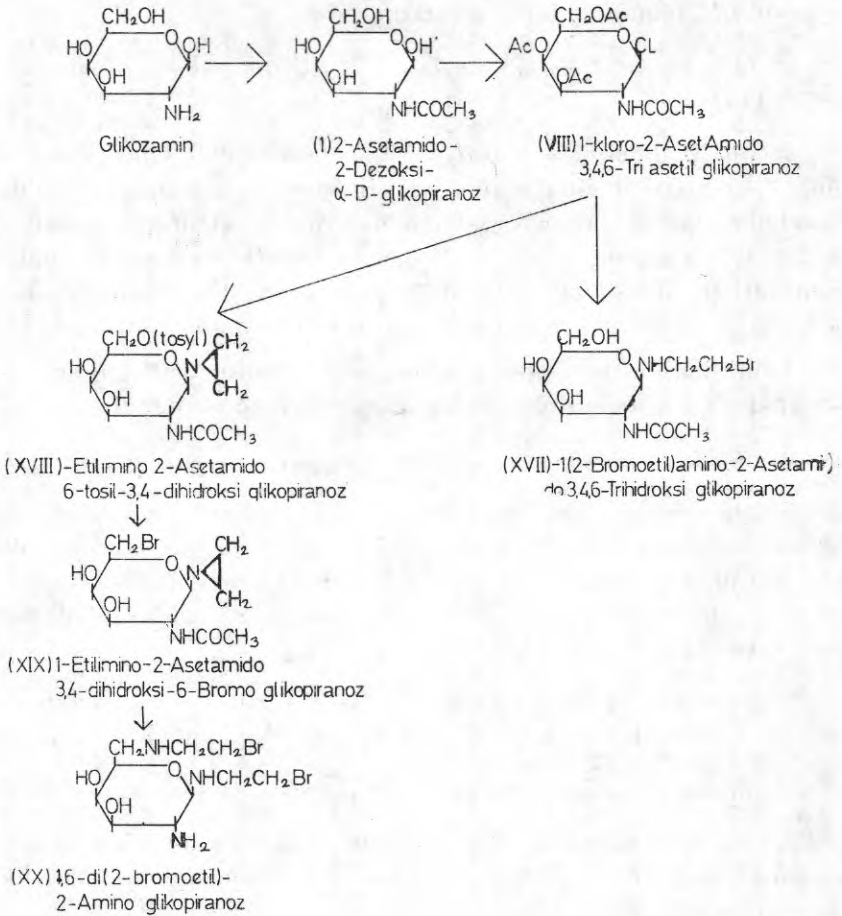
XVIII nolu bileşikten hareket edildi. Elde olunan bileşiğin ince tabaka kromatografisi ile arılığı saptandı. Halojen aranarak, varlığı ve brom olduğu gösterildi.

1.6-di (2-bromoetil) amino-2-amino glikopiranoz: (XX)

Başlangıç bileşiği olarak XIX nolu bileşik kullanıldı. Tüm reaksiyonların sonunda elde edilen bileşiğin kromatografik düzeyde arı olduğu saptandı. Kristalizasyonla temizlenen bileşik daha ileri incelemelere sokuldu.

En: 239°C (dekompozisyonla), halojen aranması reaksiyonu olumlu sonuç verdi. IR spektrumunda 3460 cm<sup>-1</sup>, 1590 cm<sup>-1</sup>, 1440 cm<sup>-1</sup>, 1070 cm<sup>-1</sup>, 655 cm<sup>-1</sup> bandları saptandı.

Yukarıda anlatılan tüm incelemeler sonucu bileşiğin 1.6-di (2-bromoetil) amino-2-amino glikopiranoz olduğu saptandı.



## DENEYSEL KISIM

*2-kloroetil amin hidroklorür : (XIV)*

61 g (1 Mol) etanol amin tartıldı. Buz banyosu üzerine kanularak 30 dakika soğutuldu. 129.8 g (1.1 Mol) tiyonil klorür tartıldı. buz banyosu içindeki etanol amin üzerine 2.5 saat süre içinde damla damla katıldı. Kahverengi bir çökelek oluştu. Bu çökelek 24 saat açık havada tutuldu. 24 saat sonra bu kahverengi çökelek suda çözüldü, aseton katılarak kristallenmesi temin edildi. Kristaller vakumda süzülerek ayrıldı ve kurutuldu.

Elde olunan bileşikte şu çalışmalar yapıldı:

En: 143°C. Halojen aranması olumlu sonuç verdi. Kromatografik tek leke olduğu saptandı, IR spektrumu çizildi.

*β- kloroetil amin : (XV)*

115 g (1 Mol) 2-kloroetil amin hidroklorür tartıldı, balon içindeki bileşik bir buz banyosu üzerine konuldu. Üzerine 150 ml 8N NaOH çözeltisinden damla damla katıldı. Tüm NaOH katıldıktan sonra balonun ısısı 50°C a getirilip 2 saat bekletildi. Daha sonra 70-90°C arasında distile edildi. Distilatın fiziksel özellikleri ve klor taşıyıp taşımadığı araştırıldı, klor içerdiği ve serbest baz olduğu anlaşıldıktan sonra hemen etilenimin hazırlanılışına geçildi.

*Etilenimin (Aziridin) : (XVI)*

100 ml kloroetilamin bir balona alındı. 50 g NaOH tartıldı ve katı haldeki NaOH birinci balona yavaş yavaş katıldı. 70°C de geçen distillat toplandı (17 ml) içerisine 3-4 NaOH pelleti katılarak ağzı kapatıldı ve buz dolabında bekletilmeye konuldu.

*1(2-bromoetil) amino-2-asetamido-3.4.6-trihidroksi glikopiranoz : (XVII)*

5 g kloroasetamido triasetil glikozamin tartıldı, üzerine 50 ml susuz benzen katıldı, daha sonra 5 ml aziridin katıldı. 96 saat çalkalayarak beletildi. Bu süre sonunda balon buz banyosu üzerine yerleştirildi, % 48 lik HBr asit katılarak kristallendirildi. Kristaller HBr ile yıkanarak alındı ve kurutuldu.

En: 210°C (dekompozisyonla), halojen aranması olumlu sonuç verdi.

*1-etilimino-2-asetamido-6-tosil-3.4-dihidroksi glikopiranoz : (XVIII)*

5 g Etilimino-2-asetamido-3.4.6-trihidroksi glikopiranoz tartıldı, bir balona alındı, üzerine 5 ml piridin, 4 g p-toluensülfonil-klorür katıldı. 24 saat buzdolabında bekletildi. 24 saat sonra kuruluğa kadar uçuruldu. Kalıntıdan hareketle yapılan kromatografik çalışmalar başlangıç bileşiğinden ayrı ve tek leke veren bir bileşiğin elde edildiğini gösterdi. Bu bileşiğin daha fazla araştırılmasına çalışılmadan hemen bir sonraki reaksiyona geçildi.

*1-etilimino-2-asetamido-3.4-dihidroksi-6-bromo glikopiranoz : (XIX)*

Bir önceki reaksiyonda elde edilen (XVIII Nolu bileşik) bileşikten 5 g tartıldı, 20 ml aseton içinde çözüldü. Bu çözelti üzerine nicel yönden denk oranda NaBr katıldı. Geri çeviren soğutucu altında 70°C de 36 saat süre ile ısıtıldı. 36 saat sonra 0°C ye getirildi ve süzülde. Süzüntü kuruluğa kadar uçuruldu, 20 ml aseton katıldı, kristalizasyona bırakıldı. Kristaller eter ile yıkanarak alındı, kurutuldu.

*1.6-di (2-bromoetil) amino-2-amino glikopiranoz : (XX)*

5 g 1-etilimino-2-asetamido-3.4-dihidroksi-6-bromo glikopiranoz tartıldı, önce 20 ml benzen daha sonra 5 ml aziridin katıldı. 96 saat oda ısısında bekletildi. Bu süre sonunda: % 48 lik HBr çözeltisinden katılarak kristallendirildi. Kristaller HBr in fazlasıyla yıkanarak alındı, kurutuldu.

En: 239 C (dekompozisyonla), halojen aranması reaksiyonu olumlu sonuç verdi, kromatografik leke sayısı bir olarak bulundu, IR spektrometri ile elde edilen yapı kesinlik kazandı.

#### SONUÇ ve TARTIŞMA

Giriş kısmında da belirtildiği gibi bu çalışmada Degranol benzeri 2-bromoetil aminli şeker türevleri hazırlandı. Ancak bu kez sentezlenen türevler amin grupları içermektedir. Amin grubu içeren türev olarak glikozamin ele alınmıştır. Çalışmanın sonunda elde edilen iki türev; hem bir adet 2-etil amino fonksiyonu taşıyan hem de iki adet 2-etil amino fonksiyonu taşıyanlar yeni türevlerdir.



Bu bileşikler taşıdıkları alkilleyici gruplar nedeni ile zamanımızda kullanılmakta olan antineoplastik bileşiklere benzemektedir<sup>1</sup>. Türedikleri ana yapı olarak da organizmada kolay metabolize edilen bileşiklerdir. Glikozaminin bu yapılar içinde yer alışı ile etkinin daha iyi olacağı düşünülmüştür.

#### ÖZET

Bu çalışmada glikozaminden başlayarak, DEGRANOL benzeri bileşikler sentez edildi. Sentezi yapılan bileşikler: 1(2-bromoetil) amino ve 1.6-di (2-bromoetil) amino glikozamin türevleridir. Ayrıca bu türevlerin sentezi için gerekli olan başlangıç bileşiği niteliğindeki bazıları ile sonuç bileşiklerine varabilmek için gerekli olan ara ürünleri niteliğindeki glikoz türevleri de hazırlanmıştır.

Hazırlanan bu türevlerin yapı aydınlatmaları çalışılmıştır.

Bu türevlerin biyolojik etkileri daha sonra yayımlanacaktır.

#### SUMMARY

In this research, DEGRANOL like derivatives have been synthesized starting from glucosamine. These compounds are: 1(2-bromoethyl) amine and 1.6-di (2-bromoethyl) amino derivatives of glucosamine. Also some other starting compounds and intermediary ones which were needed for obtaining the above mentioned target derivatives have been synthesized.

Structure elucidation of all compounds have been worked out.

Biological effects of these derivatives will be published later.

#### LİTERATÜR

1. **Noyanalpan, N., Demir, H.,** *Ankara Ecz. Fak. Mec.* **7**, 77 (1977)
2. **Sellei, C., L.N.,** *Chemotherapy of Neoplastic Diseases*, Academia Kiedo, Budapest (1970).

## BİLİMSEL HABERLER

### I. Tezler:

1. Ecz. Bilge İren  
“D-Homosteroid yapısının sentezi ve yapı aydınlatması üzerinde çalışmalar”. Doktora Tezi (1977)

### II. Seminer ve Konferanslar:

1. Hollanda Leiden Üniversitesi Farmasötik Teknoloji ve Biyofarmasötik Kürsüsü Profesörü Prof. Dr. Polderman 27-28 Aralık 1977 tarihlerinde fakültemizde konferanslar vermiştir.
2. Prof. Dr. Enver İzgü ve Dr. Pharm. Nilüfer Tarımcı 4-9 Eylül 1977 tarihlerinde Lahay'de yapılan 37. Uluslararası Eczacılık Kongresine katıldılar.
3. Dr. İlbeyi Ağabeyoğlu ve Dr. Kandemir Canefe 7-8 Ekim 1977 tarihlerinde Trabzon'da iki konferans verdiler.

**Fakülte Profesörler Kurulunun 10.3.1970 tarih  
ve 358 sayılı Kararı ile Fakülte Mecmuasında  
yayınlanacak yazılar için tesbit edilen esaslar**

1) Dergide, başka bir mecmuada aynı isimle ve aynı tarzda neşredilmemiş orijinal çalışmalar yayınlanır.

2) Yazılar Komisyona verildiği tarih sırasıyla yayınlanır.

3) Metin 15 daktilo sayfasını geçmemek üzere Türkçe veya yabancı dilde yazılabilir. Metin başlığı ve özeti Türkçe ve yabancı dilde yazılacaktır.

Yabancı dilde yazılmış başlık, metin ve özetlerin dil kurallarına uygun olmasının temini, yazara aittir.

4) Yazılar, kâğıdın bir yüzüne, daktilo ile ve normal aralıkla yazılmalı, italik yazılacak kelimelerin altı çizilmeli, klişesi yapılacak grafik, şema, formül gibi şekiller, çini mürekkep ile, aydinger kâğıdına çizilmeli; fotoğraflar parlak kâğıda ve kontrastlı olarak çekilmelidir. Şekillerin her biri ayrı kâğıtlarda olmalı ve kâğıdın üzerinde yazarın adı, kaçınıcı şekil olduğu, resim altı yazılması istenen ibare kaydedilmelidir.

5) Yazı plâni aşağıdaki şekilde olmalıdır: Konunun takdimi, bulgular, denel kısım, münakaşa, Türkçe özet, yabancı dilde özet, literatür.

Konunun takdimi 2 daktilo sahifesini geçmemeli; materyal, metot ve yapılan ameliyeler "denel kısım" da yer almalı, "münakaşa" kısmı, gerekli ise konmalıdır.

Literatür, metinde parentez içindeki numaralarla belirtilmesi ve metin sonunda bu numaralara uygun olarak sıralanmalıdır. Sırasıyla yazarın soyadı, adının ilk harfi, mecmuanın milletlerarası kullanılan kısaltılmış ismi, cilt numarası (italik), sayfa ve parentez içinde tarih yazılmalıdır.

6) Tashihler yazar tarafından yapılacaktır.

7) Yazara 50 ayrı baskı verilir.