

## **MONOSAKKARİT BİRİMLERİNİN O-GLİKOZİDİK BAĞLANMASI; O-DİSAKKARİT OLUŞUMLARI**

**Nilgün YENİL<sup>1\*</sup>, Selda KUZU<sup>1</sup>, Kadir AY<sup>1</sup>, Emriye AY<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Celal Bayar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 45140 Manisa, TÜRKİYE

**Özet :** Bu derlemede, iskelet yapısında *O*-glikozidik bağ oluşumlarını taşıyan *O*-disakkarit türevleri incelenmiştir. Bu *O*-disakkarit türevlerinin canlı organizma için oldukça önemli olduğu bilinen bir gerçektir. Doğada birçok bitkide ve hayvansal ürünlerde bulunan *O*-disakkarit türevleri yapısal özellikleri, sentez yolları ve biyolojik aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Bu derlemede ayrıca, *O*-disakkarit türevlerinin sentetik yollardan da elde edilmelerine ait literatür bilgileri özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** *Disakkarit, O-Glikozidik Bağ, Laktoz, Sükroz, Glukozaminoglikan.*

## **O-GLYCOSIDIC LINKAGE OF MONOSACCHARIDE UNITS; O-DISACCHARIDE FORMATIONS**

**Abstract :** In this review, *O*-disaccharide derivatives which have *O*-glycosidic bond on their skeletons are investigated. It is a known fact that these *O*-disaccharide derivatives are greatly important for the organisms. In the nature, *O*-disaccharide derivatives existing on plants and products of animals are evaluated in terms of their structure properties, synthesis techniques and biological activities. In addition, the literature background related with the synthetic routes of these *O*-disaccharide derivatives are summarized.

**Keywords:** *Disaccharide, O-Glycosidic Linkage, Lactose, Sucrose, Glucosaminoglycan.*

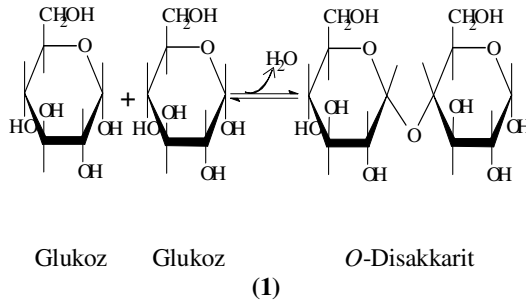
---

**\*Sorumlu yazar**

nilgun.yenil@bayar.edu.tr

## 1. GİRİŞ

*O*-Glikozitler yapısal ve kimyasal özellikleri bakımından *C*-glikozitlere çok benzer olmasına karşın kimyasal reaktiviteleri açısından kıyaslandıklarında birbirlerinden farklılıklar gösterebilen yapılardır. İskelet yapısında *O*-glikozit birimi taşıyan bir organik molekül H-bağı yapabilmesi, anomerik etkiye sahip olması ve asit veya enzim varlığında parçalanabilmesi bakımından önemlidir. Aynı veya farklı molekül yapısına sahip iki veya daha fazla sayıda monosakkarit biriminin –OH gurupları arasındaki reaksiyonlar, glikozidik bağ oluşumu ile gerçekleşen ve karbohidrat kimyası için de oldukça önemli olan reaksiyonlardır. Disakkaritler, iki monosakkarit biriminin glikozidik bağlanma reaksiyonu sonucu oluşan şeker türevleridir (1). Glikozidik bağlanmanın gerçekleştiği atomun cinsine göre *C*-disakkaritler, *O*-disakkaritler, *N*-disakkaritler veya *S*-disakkaritler olarak tanımlanabilirler [1].



Literatür bilgilerinde de kaydedildiği üzere karbohidratlar ve bunların türevleri, yaşayan organizmada oldukça geniş fonksiyonları bulunan biyomoleküllerdir [2]. Sentetik organik kimyanın araştırma alanı içerisinde biyosentetik başlatıcılar olarak önemli rol oynayan bu biyo-organik yapıli moleküllerin üstün kimyasal özellikleri ve biyolojik işlevleri onlara canlı organizmanın temel yapı taşı olma özelliğini kazandırır. Anti-inflamatuar, antikanser, antidiabetik, antibiyotik ve antiviral etkilere sahip olduğu bilinen birçok organik molekül karbohidrat yapı birimlerini bünyesinde taşır [3]. Örneğin;

antibiyotik özellik taşımasının yanı sıra trisakkarit, polisakkarit veya oligosakkarit gibi bazı moleküllerin sentezlerinde ara başlatıcı olarak kullanılan *Bleomicin A<sub>2</sub>* ve geniş spektrumlu antibiyotik özellik gösteren *Streptomisin* iskelet yapısında bir *O*-disakkarit birimi taşıyan biyoaktif moleküllerdir [4].

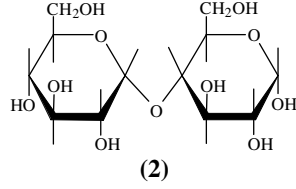
### 1.1. Doğal *O*-Disakkarit Türevleri

Doğada doğal olarak bulunabildikleri gibi yapay olarak da sentezlenebilen disakkarit birimleri suda çözünebilen ve tatlılık dereceleri birbirinden farklılık gösterebilen yapılardır. Hücre duvarından geçemeyen bu türevler, sindirim enzimleri ve sulu asit çözeltisi ile kolaylıkla parçalanabilen yapılar olup polisakkaritlerin sentezinde ara başlatıcılar olarak sıklıkla kullanılırlar. Doğal olarak meydana gelen önemli disakkaritlerin başında maltoz, sellobioz, laktoz, trehaloz ve sükröz gelir. Laktoz memeli canlılarda, sükröz bitkilerde trehaloz ise böceklerin dolaşım sistemlerinde depolanma özellikleri ile bilinen ve canlı organizma yapısında hayati önem arz eden disakkaritlerdir [5,6].

#### 1.1.1. Maltoz

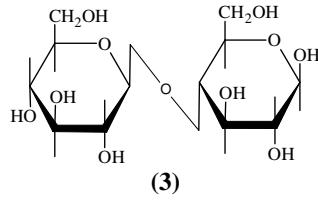
İki glukoz biriminin  $\alpha(1\rightarrow4)$  *O*-glikozidik bağ ile bağlandığı doğal bir disakkarit olan maltoz (2), doğada serbest halde bulunmayıp polisakkarit yapıli nişastanın hidroliz ile parçalanması sonucu oluşur ve bebek besini olarak bilinir. Ayrıca filizlenmiş arpadan elde edilebilen maltoz, metabolizmada  $\alpha$ -glikozidaz enzimi varlığında hücreler tarafından glukoz birimlerine parçalanmaktadır. Bir mol glukozun hücre tarafından parçalanması sırasında 38 ATP'lik (adenozin tri fosfat) enerji üretilirken 6 mol CO<sub>2</sub> ve 6 mol H<sub>2</sub>O açığa çıkmaktadır. Maltoz molekül yapısında serbest halde bir yarı asetal hidroksil bulundurur ve bundan dolayı Fehling çözeltisindeki Cu<sup>+2</sup>'yi Cu<sup>+1</sup>'e indirgeme yeteneğine sahiptir. Fehling çözeltisine karşı pozitif reaksiyon verebilmesi

disakkarit yapısındaki bu şeker birimine indirgen özellik kazandırır [6-8].



### 1.1.2. Sellobioz

İki glukoz biriminin  $\beta(1\rightarrow4)$  O-glikozidik bağ ile bağlandığı doğal bir disakkarit olan sellobioz (3) da maltoz gibi doğada serbest halde bulunmaz ve polisakkarit yapılu selülozun susuz asetik asit veya sülfürik asit ile kısmi hidrolizi sonucu elde edilir. Metabolizmada selülozu parçalayacak enzim gastrointestinal kanalda bulunmadığı için bu disakkarit insan sindirim sisteminde sindirilemez. Kimyasal yapı olarak maltoza benzer olması sebebi ile Fehling çözeltisine karşı pozitif sonuç verir ve indirgen şeker özelliği gösterir [9,10].



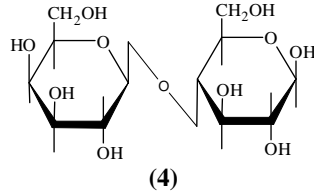
### 1.1.3. Laktoz

Süt şekeri olarak da bilinen laktoz (4), D-glukozun 4 epimeri olan D-galaktoza  $\beta(1\rightarrow4)$  O-glikozidik bağ ile bağlanmasıyla oluşur [10]. Endüstriyel fermantasyon işlemlerinde, büyüme ortamında substrat olarak disakkarit türevleri kullanılmaktadır. Homofermentatif laktik asit bakterisi ile laktik asit üretimini sağlamak için endüstriyel amaçlı olarak kullanılan laktoz bu tür disakkarit yapılarına verilebilecek en iyi örneklerden birisidir. Sadece memeli canlılarda görülen laktoz, canlı metabolizmasında enzimatik olarak D-glukoz

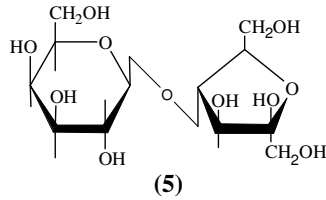
ve D-galaktoz monosakkarit birimlerine hidroliz olur. Daha sonra D-galaktoz metabolizmaya uygun olarak D-glukoza çevrilerek organizma tarafından kullanılır. Bu çevrilmeyi sağlayan enzimin insan metabolizmasında eksikliğine genellikle bebeklik dönemlerinde rastlanır ve tıp literatürlerinde laktozamia veya galaktosemia rahatsızlığı olarak tanımlanmaktadır [6,11,12]. Bu enzimin insan bünyesinde noksanlığı laktozun sindirilemeyen bölümünden kaynaklanır ve bağırsaklarda sindirilemeyen laktozun, bakteriyel fermantasyon sonucu  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2$  ve  $\text{CH}_4$  gibi gazlar ile asetik asit, laktik asit, propiyonik asit gibi kısa zincirli yağ asitlerine çevrildiği tespit edilmiştir [9]. Sütteki mikro-organizmaların laktozu laktik asite dönüştürmesi sütün bozulmasına sebep olurken canlı organizmanın sindirim sisteminde ise laktoz ve laktik asidin oluşturduğu ozmotik basınç, bağırsaklarda gaz toplanmasına, kramplara ve hatta diyare oluşumuna sebep olur [13,14].

Disakkaritler üzerinde mikro-organizmaların büyümesine ilişkin çalışmalar geliştirilerek fermantasyon sistemlerini analiz etmek ve biyoreaktörlerin kontrollerini daha iyi bir şekilde sağlamak mümkün olabilir. Bir disakkarit üzerinde mikro-organizmanın büyütülmesi işlemi enzim kontrolü yöntemi ile gerçekleştirilebilen oldukça zor bir yöntemdir. Laktoz gibi disakkaritler üzerinde mikro-organizmaların büyümesi, bu disakkaritlerin enzimatik degradasyon oranına çok bağlıdır. Laktozun degradasyonundan sonra mikro-organizma büyümesi aslında fermente besinde bulunan glukoz ve galaktoz birimlerine parçalanarak meydana gelir. Venkatesh, disakkarit üzerinde mikro-organizmanın büyütülmesi durumunda büyüme profilini tespit etmek amacı ile geliştirdiği model sayesinde laktoz üzerinde *Lactobacillus bulgaricus*'un bakteri besi ortamındaki büyümesi üzerine deneyler yapmış ve model laktoz üzerindeki fermantasyon boyunca glukozun mikro-organizmanın büyümesine ilişkin vereceği

reaksiyonları incelemiştir [15]. Laktoz da maltoz ve sellebioza benzer şekilde iskelet formunda serbest yarı asetal hidroksil bulundurması sebebi ile Fehling çözeltisindeki  $Cu^{+2}$ 'yi  $Cu^{+}$ 'e indirgeme yeteneğine sahiptir. Bundan dolayı da indirgen şeker özelliği taşıyan bir diğer disakkarit türevidir [7].

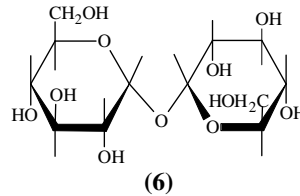


Doğada serbest halde bulunmayan ve ancak sütün ısıtılması esnasında laktozun izomerizasyonu sonucu oluşan laktuloz (5), yarısentetik bir disakkarit türevidir olup galaktozun fruktoza  $\beta(1\rightarrow4)$  *O*-glikozidik bağ ile bağlanması sonucu oluşmuştur. Laktulozun bilimsel çalışmalarca kolon kanserini önlemesi, üriner sistem enfeksiyonlara karşı koruması, vajinal mycosis'e karşı etkili olmasının yanında antidiabetik ve prebiyotik etkilere sahip olduğu ve insan sağlığı açısından önem arz ettiği bildirilmiştir. Bifidus factor adı ile prebiyotik olarak kullanılan laktuloz diğer prebiyotiklere kimyasal ve fiziksel benzerlik gösterse de yarı sentetik bir disakkarit türevidir olması sebebi ile insan sağlığı açısından bu amaç için kullanımı uygun ve yaygın değildir. Ancak İtalya, Japonya ve Hollanda gibi bazı ülkelerde gıda maddesi, içecek katkı maddesi, çocuk mamalarına konularak veya saf prebiyotik madde olarak halen kullanılmakta olduğu literatürde ayrıca bildirilmiştir. Diğer prebiyotikler sadece gıda sektöründe kullanılmasına rağmen laktuloz aynı zamanda tıbbi ilaç olarak da kullanılmaktadır [16].



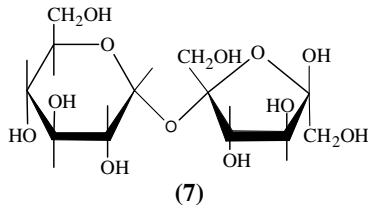
#### 1.1.4. Trehaloz

İki glukoz biriminin  $\alpha,\alpha(1\rightarrow1)$  *O*-glikozidik bağ ile bağlandığı doğal bir disakkarit olan trehalozun (6)  $\alpha,\beta(1\rightarrow1)$  ve  $\beta,\beta(1\rightarrow1)$  şeklinde iki anomeri daha olmasına karşın bunlardan sadece  $\alpha,\alpha(1\rightarrow1)$  trehaloz canlılardan izole edilebilmekte ve sadece bu anomeric formun biyosentezi gerçekleştirilebilmektedir [6,17]. Böcek kan şekeri olarak da bilinen trehaloz, Pers ve Osmanlı İmparatorluğu dönemlerinde 17. yüzyıl ortalarından bu yana tıbbi amaçlara yönelik olarak geniş bir kullanım alanına sahip olup diğer disakkarit türevleri gibi indirgen özellikte değildir [6,7,18]. Bunun yanı sıra trehaloz, molekül içi hidrojen bağı yapmayan, oldukça yüksek hidrofilik özellik gösteren ve asit hidrolizlerine karşı dayanıklı olduğu bilinen kararlı bir disakkarittir. Çoğunlukla böceklerin dolaşım sistemlerinde, maya, mantar, bakteri, alg gibi basit canlıların yapısında bulunur. Trehaloz, trehalaz enzimi varlığında ilgili *D*-glukoz monosakkarit birimlerine parçalanır ve bu birimler metabolizma tarafından kullanılarak tüketilir. Enerji deposu olarak da bilinen bu disakkaritin, böceklerin donmalarını engellediği, beslenme alışkanlıkları ve hormonal dengelerinin düzenlenmesine yardımcı olduğu bilinmektedir [18]. Ayrıca trehalozun hücre içindeki miktarına bağlı olarak çeşitli stres şartlarına karşı hücreleri koruduğu ve hayatta kalmalarını sağladığı literatürde kaydedilmiştir [18,19]. Endüstriyel amaçlı olarak da yaygın kullanımı olan trehaloz, ekmek mayasının dayanıklılığını arttırma ve stabilitesini sağlamada önem arz eden bir disakkarittir. Ayrıca kozmetik sanayinde, farmakolojide ve gıda sanayinde dayanıksız ürünlerin dayanıklılığını arttırmada kullanılan kaliteli bir stabilizatördür [20].



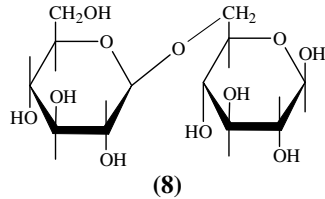
### 1.1.5. Sükroz

Doğada, birçok sebze ve meyvede serbest halde bulunduğu bilinen sükroz (7), D-glukozun D-fruktoza  $\alpha(1\rightarrow2)$  O-glikozidik bağ ile bağlanmasıyla oluşmuş disakkarit yapıları bir moleküldür. Sakkaroz olarak da isimlendirilebilen ve oldukça tatlı olduğu bilinen bu türevin ana kaynağı şeker kamışı ve şeker pancarıdır. Sükroz da trehaloz gibi yarı asetal hidroksil içermediği için Fehling çözeltisine karşı negatif reaksiyon verir ve  $\text{Cu}^{+2}$ 'yi  $\text{Cu}^{+}$ 'e indirgemez. Bundan dolayı sükroz da trehaloz gibi indirgen özellik taşımaz. Sükrozun hidrolizi sonucu invert şeker oluşur ki, bu glukoz ve fruktozun eşit miktardaki karışımını içeren ve sanayide tatlandırıcı madde olarak kullanılan beyaz renkli bir sıvıdır. Sükroz, ağız yolu ile alındığında metabolizma tarafından kullanılabilmesinin yanı sıra,  $185\text{ }^{\circ}\text{C}$  sıcaklıkta yapısındaki suyu kaybederek karamelize olur [6,7,21,22].

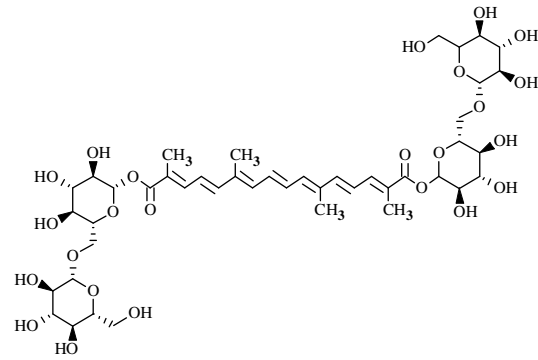


### 1.1.6. Gentiobioz

Doğada safran bitkisinde bulunan ve bitkiye rengini veren krosinin yapısında bulunan gentiobioz (8), iki glukoz biriminin  $\beta(1\rightarrow6)$  O-glikozidik bağ ile bağlandığı disakkarit türevidir. Yapısında yarı asetal hidroksil olması sebebi ile gentiobioz da indirgen şeker özelliği taşımaktadır [23].



Çiğdem ve gardenya çiçeklerinde bulunan krosin (9), karotenoid yapısında doğal bir bileşik olup krosetin dikarboksilik asit ile 2 mol gentiobiozun esterleşme reaksiyonu sonucu oluşan ve disakkarit birimlerini iskelet yapısında taşıyan ester türevidir. Biyolojik aktivitesi oldukça yüksek olan bu türevin antioksidan, antikanserojen ve antidepresan özellik gösterdiği literatürde kaydedilmiş olan önemli bilgilerdir [24,25].



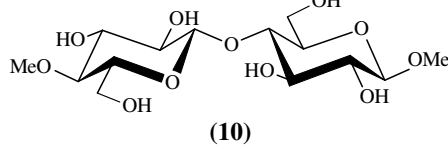
### 1.1.7. Sophoroz, Laminariboz, Kojibioz

Balın içinde varlığı tespit edilen sophoroz, laminariboz ve kojibioz sırasıyla  $\beta(1\rightarrow2)$ ,  $\beta(1\rightarrow3)$ , ve  $\alpha(1\rightarrow2)$  O-glikozidik bağ ile bağlanmış iki glukoz biriminin oluşturduğu disakkarit türevlerinden birkaçıdır. Bunun yanı sıra gentiobioz, maltuloz, izomaltoz, melesitoz gibi birçok türev balın yapısında var olan disakkarit birimleridir [26,27].

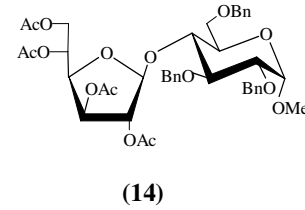
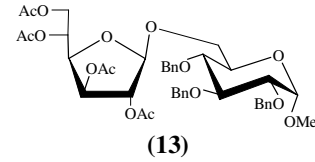
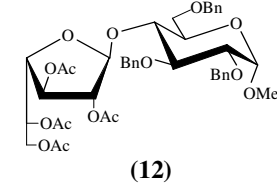
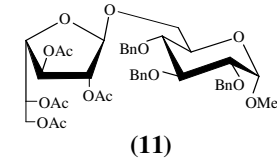
## 1.2. Yapay O-Disakkarit Türevleri ve Sentezleri

Biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinen birçok O-disakkarit türevinin canlılar üzerinde olumlu etkiler gösterdikleri bilinmektedir. Bu sebeple araştırmacıların ilgi kaynağı olan disakkaritler, bunların türevleri olan birçok oligosakkarit ve polisakkaritin sentezinde de ara başlatıcı olarak görev aldıkları için ayrıca önem taşıyan moleküllerdir. Bu sebeple,

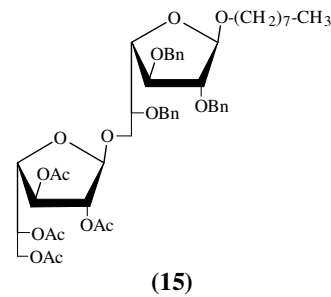
doğada bulunan *O*-disakkaritlerin sentetik yollar ile elde edilmesi araştırmacıların ilgi konusu olmuştur. Bilindiği gibi bir *O*-disakkarit piranoz-piranoz, piranoz-furanoz veya furanoz-furanoz birimlerinin *O*-glikozidik bağ ile bağlanması sonucu sentezlenebilmektedir. Yuko Yoneda ve arkadaşları *D*-glukozdan yola çıkarak yaklaşık %100'e yakın bir verimle metil 4-*O*-metil-β-*D*-sellobioz molekülünü (10) sentezlemeyi başarmışlardır [28]. Literatürde sentez yolu kaydedilen bu molekül, iki piranoz halkasının birbirine *O*-glikozidik bağ ile bağlanması sonucu oluşmuştur ve sellobiozun piranoz halkalarından birinde anomerik karbon atomu ve diğerinde ise 4. karbon atomu üzerindeki hidroksillerin metillenmesi sonucu elde edilmiş bir türevidir.



Furanosid birimleri içeren disakkarit türevleri ise, yapılarındaki furanoz birimlerinden dolayı tıp alanında insan sağlığına hizmet etmede kullanılan oldukça önemli bileşiklerdir. Bu tür disakkaritlerin oligosakkarit sentezinde kullanılan başlangıç ürünleri olması, bilimsel araştırmalarda kullanılmalarını ve bu türevlere olan ilgiyi daha da arttırmıştır. Daniel Plusquellec ve arkadaşları galaktofuranozid ve glukofuranozid türevleri içeren disakkarit birimlerini uygun kimyasal teknikler ile sentezlemişler ve galaktofuranozil birimlerini taşıyan disakkarit türevleri 11 ve 12'nin kuvvetli antijenik özelliklere sahip olduklarını kaydetmişlerdir. Glukofuranozid birimlerine sahip disakkarit türevleri olan 13 ve 14'ün ise, antiparasitik ilaçların tasarlanmasında kullanılabildikleri ve *Trypanosoma* veya *Leishmania* türü bakterilere karşı etkili oldukları bildirilmiştir [29].

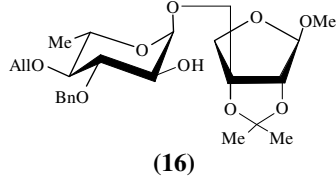


Benzer biçimde furanozil furanozid yapısındaki disakkarit 15'in oktil 2,3,5-tri-*O*-benzil-β-*D*-galaktofuranozid'in penten-4-il 2,3,5,6-*tetra-O*-asetil-α,β-*D*-galaktofuranozid ile verdiği reaksiyon sonucu %55 verimle sentezlenebildiği literatürde ayrıca bildirilmiştir [30].

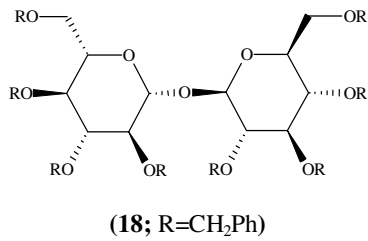
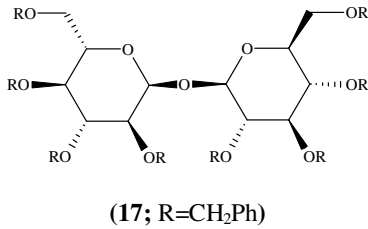


β-glukoz ile β-ramnozun β-glikozidik bağ ile bağlandığı disakkarit türevi ise Rich tarafından yaklaşık %45 verimle sentezlenebilmiştir. Nadir olarak rastlanan bir monosakkarit türevi olan *L*-quinovose (16) (6-deoksi-*L*-glukoz) sentezlenen bu disakkaritin

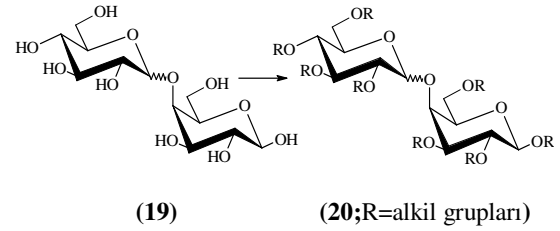
yapısında bulunur ve bu monosakkarit birimi de çeşitli oligosakkaritlerin sentezinde kullanılan ender türevlerden birisidir [30].



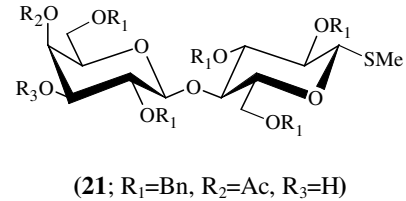
**D**-trehaloz ve **L**-trehaloz disakkarit türevlerinin, canlı organizma üzerindeki yaygın kullanımından ve biyomoleküllerin ısı, enzim veya dehidrasyon ile bozunmasını önlemede koruyucu görev üstlenmelerinden dolayı araştırmalardaki ilgi yapay disakkarit birimi olan **L**-trehalozun sentezi üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu sebeple, trehalozun  $\alpha,\beta(1\rightarrow1)$  ve  $\beta,\beta(1\rightarrow1)$  anomerik yapılarına ait sentezleri birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Sentezler sırasında molekül **17** ve molekül **18**, trehalozun  $\alpha,\beta$  ve  $\beta,\beta$  stereoisomerik karışımları olarak elde edilmiş, ancak bu karışımın kromatografik saflandırılma aşamasının oldukça güç olduğu ve  $\alpha,\beta$  izomer içeren ürün karışımlarının yaklaşık %36-49 verim aralığında sentezlenebildiği bildirilmiştir [31].



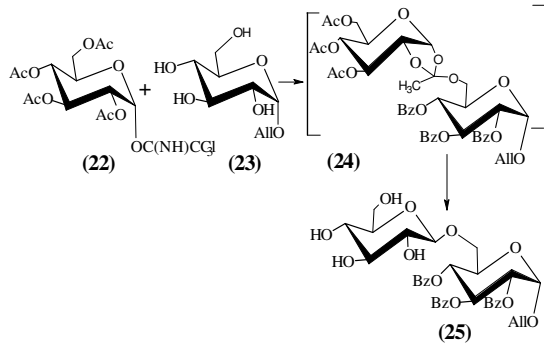
Mendonca ve Laine **D**-glukozun anomerik disakkarit çiftlerinin per-alkillenmiş (metil, etil, propil, bütül ve pentil), per-esterlenmiş (asetil, pivoil, mesitoil) ve per-sillillenmiş (tert-bütül-dimetil sillil) olan sterik engelli türevlerinin bir serisini (**20**) sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu türevlerin hormonların, bağışıklık sisteminin ve çeşitli patolojik olayların tanımlanmasında önemli rol oynadığı ve bazı oligosakkaritlerin yapısal tanımlanmalarında ara başlatıcılar olarak görev yapan bu disakkarit birimlerinin perasetillenmiş türevlerinin yaygın olarak kullanıldığı literatürde belirtilmiştir [32].



Oligosakkarit sentezlerinde molekül yapısında kısmi koruma işleminin yapılması oldukça zor ve aşılması gerekli bir durumdur. Bu sebeple, şeker halkası üzerinde kısmi koruma işlemi için Field ve arkadaşları tarafından önerilen uygun sentetik yol ortoesterifikasyon-benzilasyon-ortoester hidrolizi şeklinde basit birkaç basamaktan oluşmaktadır. Bu şekilde kısmen korunmuş olan monosakkarit biriminin tek basamakla bir glikozidik bağ oluşumu veren metil 4-*O*-asetil-2,6-di-*O*-benzil- $\beta$ -**D**-galaktopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-*O*-benzil-1-tiyo- $\beta$ -**D**-glukopiranozid türevine (**21**) %72 verimle dönüştürülmesi sağlanabilmektedir [33].



Benzer biçimde Zhu ve Kong da ortoesterleşme reaksiyonu üzerinden  $\alpha(1\rightarrow6)$  manno-oligosakkarit ve  $\beta(1\rightarrow6)$  glukoligosakkarit sentezleri için kısmen korunmuş monosakkarit veya koruma yapılmamış monosakkarit birimlerini kullanmışlar ve öncelikle ilgili  $\alpha(1\rightarrow6)$  ve  $\beta(1\rightarrow6)$  *O*-disakkaritleri sentezlemişlerdir [34].



### 1.3. Glukozaminoglikan Yapılı *O*-Disakkarit Türevleri

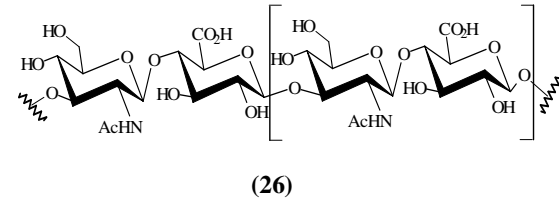
Glukozaminoglikanlar, molekül yapısında çok sayıda farklı ve tekrarlanabilen disakkarit birimleri taşıyan, insan vücudunda kan pıhtılaşmasını önleyen, derinin temel yapısını oluşturan ve birçok proteinin biyolojik aktivitesinin düzenlenmesinde önemli rol oynayan lineer yapılu bileşiklerdir. Aynı zamanda hücrelere virüs girişi ve anjiyogenez gibi faktörlerin oluşumunu engelleyen biyomedikal öneme sahip kuvvetli asidik özellikte biyopolimerlerdir [35].

Glukozaminoglikanlar glukoproteinlere kıyasla, şeker kısımlarında sülfat veya karboksil grupları bulundurmaları sebebi ile negatif yük taşıyan moleküllerdir. Kimyasal yapıları gereği büyük oranda suyu bünyesine bağlama yeteneğine sahip olmaları vücudun tuz ve su dengesini sağlamasına yardımcı olur [36,37]. Şeker biriminin sülfatlanmış veya karboksil grubu ile türevlendirilmiş olduğu bir seri glukozaminoglikan varlığından

bahsedilebilir ki bunların en önemli ve temel olanları şu şekilde sıralanabilir;

#### 1.3.1. Hyalüronik Asit

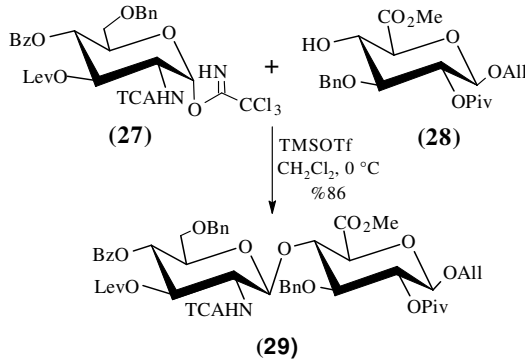
$\beta(1\rightarrow4)$  *D*-glukoüronik asit birimleri ile  $\beta(1\rightarrow3)$  *D*-*N*-asetilglukozamin birimlerinin oluşturduğu disakkarit yapılarının tekrarlanarak birbirine bağlanması sonucu hyalüronik asit (26) meydana gelir ve sülfatlanmamış olan tek glukozaminoglikandır [38,39].



Bakterilerde bulunmasının yanı sıra hayvan dokularında ekstrasellüler matris ve eklem sıvılarında bulunan hyalüronik asit, kırıkdağın ve tendonların elastikiyetini sağlaması ve eklemlerin kayganlığını artırması bakımından önemlidir. Bununla birlikte, hücre adezyonunda, hücre hareket yeteneğinde, embriyo gelişiminde ve büyüme hormonu destekleyicisi olarak canlı organizmada oldukça önemli rol üstlenmiştir. Ayrıca, yaraların iyileşmesi, kanser metastazlarında, sinir bozukluğu hastalıkları ve artrit (mafsal iltihabı) gibi rahatsızlıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Klinik olarak modifiye edilen hyalüronik asitin, doku mühendisliği ve ilaç dağılımı gibi uygulamalar için biyolojik parçalanma materyali ve anti yapıştırıcı olarak da kullanıldığı literatürde kaydedilmiştir. Hyalüronik asit polimerleri suda çok fazla çözünme yeteneği olan organik maddeler oldukları için, bulunduğu sıvılarda (Ör: eklemlerdeki sinoviyal sıvılar) vizkoziteyi artırıcı bir ajan olarak görev almalarından ötürü ayrıca önem taşırlar [36,38,39].



Hyalüronik asidin biyolojik sistemlerdeki rolü oligosakkaritlerin tanımlanması açısından oldukça önemlidir. Bugünkü yöntemler, hyalüronik asidin enzimatik fermentasyon veya hayvansal kaynaklardan polimer degradasyonu yoluyla izole edilmelerini mümkün kılmaktadır. Doğal kaynaklardan izole edilmelerinin yanı sıra sentetik olarak elde edilebilmeleri de mümkün olan bu türevler organik kimya araştırmalarında önem arz etmektedir. Palmicci ve arkadaşları; hyalüronik asit oligosakkaritlerin sentezi için farklı şekillerde korunmuş glukozamin türevi olan molekül **27** ve gluköronik asit türevi olan molekül **28**'in verdiği glikozidasyon reaksiyonu sonucu %86 verimle bir disakkarit türevi olan molekül **29**'u sentezlemişlerdir. Elde edilen bu disakkarit molekülünün oligosakkarit yapılı hyalüronik asit türevinin sentezinde ara başlatıcı olarak kullanıldığı literatürde kaydedilmiştir [36].



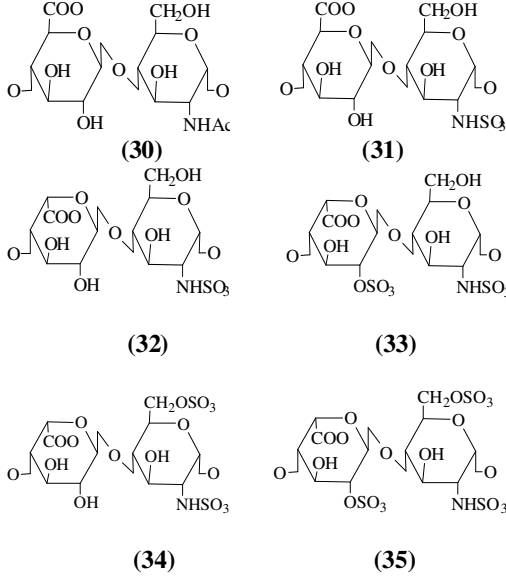
Tıp alanındaki çalışmalar hyalüronik asitin kırıldak onarımını olumlu etkilediğini göstermekte olup bu türevin osteokondral lezyon tedavisinde yararlı kullanımlarının olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca, uygun ortopedik tedavinin yanında akut osteokondral yaralanmalarda eklem içine hyalüronik asit enjekte edilmesinin klinik uygulamada yararlı olabileceği tıp araştırmalarında vurgulanmakta olan önemli bilgilerdir [40].

### 1.3.2. Heparin, Heparan Sülfat

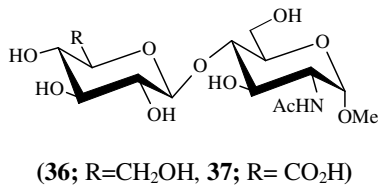
Tekrarlanan sülfatlanmış disakkarit birimlerinden oluşmuş olan heparin ve heparan sülfat, glukozaminoglikan yapılı moleküllerdir. Heparin idüronik asit ve N-asetil/N-sülfo glukozamin birimlerinin  $\alpha(1\rightarrow4)$  O-glikozidik bağ ile bağlanmış formundadır. Akciğer, karaciğer, dalak, kas ve deride bulunmasının yanı sıra diğer glukozaminoglikanlardan farklı olarak mast hücrelerinin yapısında da bulunur. Ayrıca antikoagülan (pıhtılaşma önleme) özellik taşıyan tek glukozaminoglikandır ve alerjik rinit, astım, kanser gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir [6,41]. Heparan sülfat ise, bütün hayvan dokularında bulunan bir polisakkarit türevi olup hücre membranında, kan damarlarında ve beyinde bulunur. Heparinden farklı olarak antikoagülan özellik göstermemekle birlikte heparan sülfat iskelet formunda daha az sülfatlanmış grup ve daha fazla asetillenmiş glukozamin taşımaktadır. Ancak heparine benzer biçimde tekrarlayan disakkarit birimlerinden oluşmuş bir polisakkarit türevidir. Heparin sülfatta tekrarlayan bu disakkarit yapıları gluköronik asit ile  $\alpha(1\rightarrow4)$  O-glikozidik bağ yapmış olan N-asetil/N-sülfo glukozamin birimlerinden oluşmaktadır [35,41].

Molekül **30** (GlcA-GlcAc), **31** (GlcA-GlcNS), **32** (IdoA-GlcNS), **33** (IdoA(2S)-GlcNS), **34** (IdoA-GlcNS(6S)), **35** (IdoA(2S)-GlcNS(6S)) bünyesinde heparin ve heparan sülfat bulunduran bazı disakkarit birimlerine örnek olarak verilebilir. 2-O-sülfatlanmış idüronik asit ile 6-O-sülfatlanmış, N-sülfo glukozaminden oluşan molekül **35**, heparin birimleri arasında en yaygın bulunan disakkarit türevidir. Bu heparin türevinin %85 oranında sığır akciğerinden ve %75 oranında domuz intestinal mukozasından elde edildiği literatürde kaydedilmiştir. N-asetilglukozamin (GlcNAc) ile glukuronik asitten (GlcA) oluşan molekül **30** ise, heparan sülfat birimleri arasında en yaygın bulunan disakkarit olup

bütün disakkarit türevlerinin %50 si civarında bulunur [41].

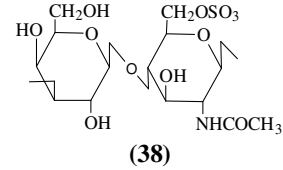


Fibroblast büyüme faktörleri olarak bilinen FGF-1 ve FGF-2; tümör anjiyogenezi, hücre üremesi, ayrışması ve göçünde etkin olan proteinler ile yapısal bağlanma açısından oldukça önemlidir. Heparin/heparan sülfatla ilişkili olduğu bilinen disakkarit yapıli molekül **36** ( $\beta$ -D-Glc-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-GlcNAc-1-OMe), molekül **37** ( $\beta$ -D-GlcA-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-GlcNAc-1-OMe) gibi türevlerin ve diğer küçük sülfatlanmamış oligosakkaritlerin fibroblast tümör faktörünü (FGF) aktive edebilme yetenekleri kanıtlanmıştır. Bu sebeple bu türevlerin elde edilmesine ait literatürde farklı sentetik yollar tanımlanmıştır [42,43].



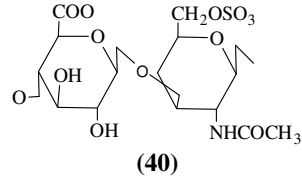
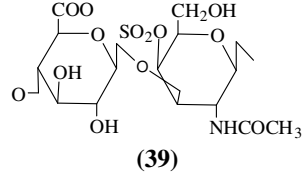
### 1.3.3. Keratan Sülfat

Keratosülfat olarak da bilinen keratan sülfat (**38**), özellikle kornea, kıkırdak doku ve kemiğin yapısında bulunmaktadır. Molekül yapısında mannoz, fruktoz, sialik asit ve N-asetil galaktoz bulunabilen ve diğer glukozaminoglikanlara benzer biçimde tekrarlayan disakkarit birimlerinden oluşmuş polisakkarit yapıli molekülüdür. Tekrarlanan disakkarit birimi, galaktoz ve N-asetil glukozaminden oluşmaktadır. Hücre yüzeyi ve ekstrasellular matriks proteinlerine bağlanabilen özellikte olan keratan sülfat; keratan sülfat I, keratan sülfat II ve keratan sülfat III formunda proteoglikan zinciri şeklindedir. Keratan sülfat I, proteine GlcNAc-O-Asn bağı ile bağlanmış olup korneada bulunmaktadır. Keratan sülfat II, proteine GalNAc-O-Ser/Thr bağı ile bağlanmış olup kıkırdak dokuda bulunmaktadır. Keratan sülfat III ise, proteine Man-O-Ser/Thr bağı ile bağlanmış olup beyinde bulunmaktadır [6,35,44].



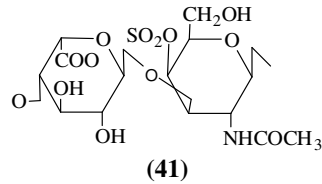
### 1.3.4. Kondroitin Sülfat

Kondroitin sülfat, kornea, kıkırdak ve tendon yapısında bulunan ve alternatif şeker zinciri içeren sülfatlanmış glukozaminoglikan birimidir. Glukoüronik asit ve N-asetil-D-galaktozaminden oluşan disakkarit birimlerinin tekrarlarından oluşmaktadır ve kondroitin 4 sülfat (**39**) ve kondroitin 6 sülfat (**40**) olmak üzere iki farklı türde bulunmaktadır. Kondroitin 4 sülfat yapısında GalNAc'nin 4 nolu karbon atomu sülfat grubu taşırken, kondroitin 6 sülfat yapısında ise GalNAc'nin 6 nolu karbon atomu sülfat grubu taşımaktadır [6,35,45].



### 1.3.5. Dermatan Sülfat

Çoğunlukla deride bulunduğu bilinen ve kondroitin B sülfat olarak da bilinen dermatan sülfat (41), kan damarları, kalp kapakçıkları, tendonlar ve akciğerlerde de bulunmaktadır. Dermatan sülfat idöüronik asit ve GalNAc'in oluşturduğu disakkarit birimlerinin tekrarlarından oluşmuş olan polisakkarit yapı bir moleküldür. Dermatan sülfatın koagülasyon, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyon, tekrarlayan yaralarda ve fibrozda tedavi edici özellik gösterdiği kanıtlanmıştır [6,35,46].

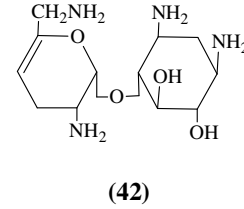


### 1.4. Pseudo Disakkarit Türevleri

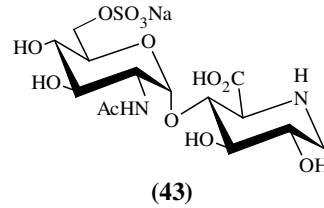
Antibiyotik özellik gösterebilen birçok pseudo-trisakkaritin sentezinde ara ürün olarak kullanılabilen pseudo-disakkaritler oldukça önemli moleküllerdir. Özellikle, gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal ajan olarak davranış sergileme yetenekleri sıcak kanlı hayvanlardaki bakteriyel hastalıklar ile mücadelede ilaç olarak kullanılabilirliklerini mümkün kılmıştır. Ayrıca; *E.coli*, *Proteus*, *Klebsiella* ve

*Pseudomonas* gibi bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlardan korunmada tedaviye yönelik olarak tıpta kullanımı uygun olan disakkarit türevleridir [47].

Pseudo disakkaritler (42) serbest halde bulunabildikleri gibi asitler ile oluşturdukları uygun tuz formlarında da bulunabilen türevlerdir. O-glikozidik bağ yapmış kısmen şeker formundaki bu moleküllerin yüksek verimler ile sentezlenebildiği, farmakolojik açıdan oldukça değerli ve insan sağlığını korumada tıp alanında kullanılabildikleri literatürde bildirilmiştir [47].

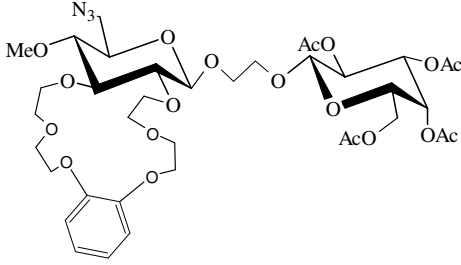


Endoglikozidaz inhibitörleri üzerindeki kimyasal çalışmalar ışığında Takahashi ve arkadaşları, katı tümör hücresi tarafından üretilen heparanaza karşı kuvvetli bir inhibitör olan heparanaz inhibitörünü (43), kısmi korunumlu 1-deoksinojirimisin ile fenil-2-azid-1-tiyo-D-gluko-piranozid'ten yola çıkarak %96 verimle sentezlemişlerdir. Bu heparanaz inhibitörü bir aza-pseudo-disakkarit birimi olup heparan sülfatın tekrarlanan basit disakkarit türevidir ve tümör hücre heparanaza karşı aktivitesi 58-63µM (IC<sub>50</sub>) olarak saptanmıştır [6,35,48].



İskelet yapısında taç eter oluşumları bulunduran disakkarit veya trisakkarit türevleri de ayrıca literatürde yer almaktadır. Bu türevler ile bunların ilgili etoksi-pseudo

disakkarit (**44**) oluşumları kıyaslandıklarında; pseudo türevlerinin, *in vitro* ortamda *Kluyveromyces bulgaricus* türü mayaya karşı artan inhibisyon değerleri verdiği ve biyolojik aktivitelerinin çok daha kuvvetli olduğu literatürde kaydedilmiştir [49].



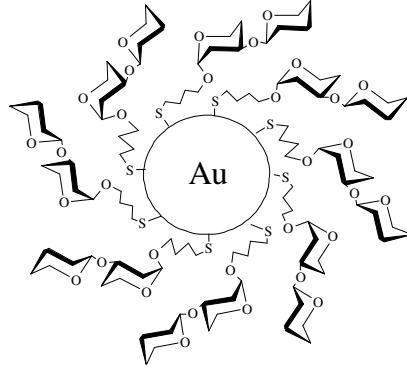
(44)

Ayrıca, endüstriyel ve tıbbi yönden önem arz eden birçok disakkarit yapılı molekülün enzim katalizörlüğünde sentezlenmesi de mümkündür. Enzimatik metodlar arasında glikozidaz, galaktozidaz ve fosforilaz gibi enzimler di- ve trisakkaritlerin sentezleri için pratik olarak kullanılmaktadır. Enzimatik reaksiyonlarda disakkarit birimleri enzimin türüne bağlı olup bölgesel seçicilik göstererek elde edilebilmektedir [50,51].

## 2. TARTIŞMA VE SONUÇ

Karbohidrat alanında gerçekleştirilen araştırmalar, bünyesinde *O*-glikozit birimleri taşıyan disakkarit yapılı birçok organik molekülün insanoğluna hizmet etmedeki önemini açıkça belgelemektedir. Bu sebeple, *O*-disakkaritlerin biyolojik sistemlerde, ziraatta, sanayide, farmakolojide, tıp alanında ve daha birçok endüstriyel veya sentetik uygulamalarda kullanılmaları araştırmacılar için giderek artan bir ilgi alanı oluşturmaktadır. Şöyle ki; Karben-kompleksleri içeren *O*-disakkarit ve *C*-disakkarit yapılı moleküllerin çoğu canlı organizmanın ihtiyacı olarak bilinen vitamin, antibiyotik, aminoasit, peptit gibi birçok doğal ürünün sentetik yollar ile elde edilmesinde kullanılmaktadır [52,53]. Bilindiği gibi *O*-

disakkarit yapılı moleküllerin metaller ile verdiği kompleks yapılı birçok bileşik kanser tedavisinde kullanılabilir. Mesela; Thomsen Friedenreich olarak tanımlanan bir disakkarit türevinin kanser kitlesinin %90'ında bulunduğu ve insan tümörüne bağlı bir karbohidrat antijeni olduğu bilinmektedir. Anti-metastatik biyoanalizler sonucunda, bu disakkarit türevinin altın ile yapmış olduğu kompleks yapılı molekül **45**'in *in vivo* çalışmaları, tümör büyümesinin engellendiğini ve meme metastazında kanser hücrelerinin implantasyonuna karşı etkin olduğunu özellikle de akciğer metastazlarında kanser hücrelerini tamamen inhibe ettiğini göstermiştir [54].



(45)

Bununla birlikte, geçiş metali-disakkarit komplekslerinin ise monosakkarit komplekslerine kıyasla hidrolitik kararlılıklarının fazla olması biyo-inorganik alandaki araştırmacılar için oldukça önemlidir [55].

Polimer ve endüstriyel kimya araştırmalarında disakkaritlerin polimer yüzeyine bağlanması sonucu polimerin çözünürlüğünün artırılması da *O*-disakkarit yapılı moleküllerin endüstriyel alandaki uygulanabilirliklerinin önemini arttırmaktadır [56]. Ayrıca, disakkaritlerden yola çıkılarak sentezlenebilen bakteriyel lipopolisakkaritlerin karbohidrat uçlarının bağışıklık sistemine cevap verdikleri ve *Haemophilus influenza* tipi B bakterisinin

sebepl olduğu çocuk menenjitine karşı aşı özelliği gösterebildikleri de bilinen bir gerçektir [57]. Bu sonuçlar ışığında O-disakkarit yapıllı birçok türevin günlük yaşantıda insanoğluna hizmet edebilecek hemen her alanda kullanılabilmesi ve özellikle de antimikrobiyal karakterler taşıyor olmaları endüstriyel ve sentetik uygulamalardaki önemlerini daha da arttırmaktadır.

### Kaynaklar

- [1] Levy, D. E., Tang, C., "The Chemistry of C-Glycosides", 1 st Edit, Pergamon, USA (1995).
- [2] He, X. M., Liu, H-W., Formation of unusual sugars: Mechanistic studies and biosynthetic applications, Annual Review of Biochemistry, 71: 701-754 (2002).
- [3] Witczak, Z. J., Nieforth, K. A., "Carbohydrates in Drug Design", Dekker, M., New York (1997).
- [4] Yenil, N., Ay, K., Some carbohydrate orthoester derivatives which have biological activity, Sigma Journal of Engineering and Natural Sciences, 3: 13-27 (2004).
- [5] Akşit, A., "Beslenmeye Giriş", Edit. Üstünoğlu, Ü., Eskişehir (1991).
- [6] Gözükar, E. M., "Biyokimya", 4. baskı, Cilt-1, İstanbul (2001).
- [7] Fessenden, R. J., Fessenden, J. S., Logue, M. W., "Organik Kimya", 6. baskı, Edit. Uyar, T., Ankara (2002).
- [8] Güler, D. A., "Tıbbi Biyoloji ve Genetik", 1. baskı, Eskişehir (2006).
- [9] Dalğıç, B., Çocukluk çağı kronik ishallerinde beslenme, The Journal of Current Pediatrics, 6,1 (2007).
- [10] Ferrier, R. J., Collins, P. M., "Monosaccharide Chemistry", Penguin 1975.
- [11] Klinworth, G. K., Garner, A., Heathcote, J. G., "Garner and Klintworth's Pathobiology of Ocular Disease", 3 th edition, 45 (2008).
- [12] Ravel, R., "Clinical Laboratory Medicine: Clinical Application of Laboratory Data", 34 (1994).
- [13] Ladero, M., Santos, A., Garcia, J. L., Garcia-Ochoa, F., Activity over lactose and ONPG of a genetically engineered  $\beta$ -galactosidase from *Escherichia coli* in solution and immobilized: Kinetic modelling, Enzyme and Microbial Technology, 29:181-193 (2001).
- [14] Theodore, M., Bayless, M. D., Nigholas, L., Christopher, M. D., Disaccharidase Deficiency, The American Journal of Clinical Nutrition, 22 (2): 181-190 (1969).
- [15] Venkatesh, K. V., An optimal model to simulate growth of micro-organism on a disaccharide, Process Biochemistry, 33 (5): 483-490 (1998).
- [16] Özden, A., Laktuloz-Prebiyotik, Güncel Gastroenteroloji, 9 (4): 209-222 (2005).
- [17] Haines, A. H., Synthesis of L-trehalose and observations on isomer and by-product formation, Carbohydrate Research, 338: 813-818 (2003).
- [18] Thompson, S. N., Trehalose- the insect 'blood' sugar, Advances In Insect Physiology, 31: 205-285 (2003).
- [19] Attfield, P. V., Trehalose accumulates in *saccharomyces cerevisiae* during exposure to agents that induce heat shock response, FEBS Lett., 225: 259-263 (1987).
- [20] Lillie, S. H. Pringle, J. R., Reserve carbohydrate methabolism in *Saccharomyces cerevisiae*: Responses to nutrient limitation, Journal of Bacteriology, 143 (3): 1384-1394 (1980).
- [21] Akoh, C. S., Swanson, B. G., Optimized synthesis of sucrose polyesters: Comparison of physical properties of sucrose polyesters, raffinose polyesters and salad oils, The Society for Food Science & Technology, 55 (1): 236-243 (2006).
- [22] Fischer, D., Geyer, A., NMR analysis of bioprotective sugars: Sugar and oligomeric (1 $\rightarrow$ 2)- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-fructofuranosides, Top Curr Chem., 272: 169-185 (2007).
- [23] Palmer, R. E., Anderson, R. L., Metabolism of gentiobiose in *aerobacter aerogenes*, Journal of Bacteriology, 112 (3): 1316-1320 (1972).
- [24] Ochiai, T., Shimeno, H., Iwasaki, K., et al., Protective effects of carotenoids from saffron on neuronal injury in vitro and in vivo, Biochim Biophys Acta, 1770 (4): 578-583 (2006).

- [25] Escribano, J., Alonso, G. L., Coca-Prados, M., et al., Crocin safranal and picrocrocin from saffron (*Crocus sativus* L.) inhibit the growth of human cancer cells in vitro, *Cancer Letters*, 100 (1-2):22-30 (1996).
- [26] Belitz, H. D., Grosch, W., Schieberle, P., "Food Chemistry", 3rd edition, New York (2005).
- [27] Clarke, A. J., "Biodegradation of Cellulose, Enzymology and Biotechnology", CRC Press (1996).
- [28] Yoneda, Y., Kawada, T., Rosenau, T., Kosma, P., Synthesis of methyl 4'-O-methyl-<sup>13</sup>C<sub>12</sub>-β-D-cellobioside from <sup>13</sup>C<sub>6</sub>-D-glucose. Part 1: Reaction optimization and synthesis, *Carbohydrate Research*, 340: 2428-2435 (2005).
- [29] Veltý, R., Benvegnu, T., Gelin, M., Privat, E., Plusquellec, D., A convenient synthesis of disaccharides containing furanoside units, *Carbohydrate Research*, 299: 7-14 (1997).
- [30] Rich, J. R., McGavin, R. S., Reimer, K. B., Synthesis of an L-quinovose-containing disaccharide, *Carbohydrate Research*, 330: 517-521 (2001).
- [31] Haines, A. H., Synthesis of L-trehalose and observations on isomer and by-product formation, *Carbohydrate Research*, 338: 813-818 (2003).
- [32] Mendonca, S., Laine, R. A., Synthesis of sterically crowded derivatives of anomeric pairs of D- glucose disaccharides, *Carbohydrate Research*, 340: 2055-2059 (2005).
- [33] Mukhopadhyay, B., Field, R. A., A simple one-pot method for the synthesis of partially protected mono- and disaccharide building blocks using an orthoesterification-benzylation-orthoester rearrangement approach, *Carbohydrate Research*, 338: 2149-2152 (2003).
- [34] Zhu, Y., Kong, F., A facile and effective synthesis of α-(1→6)-linked mannose di-, tri-, tetra-, hexa-, and β-(1→6)-linked glucose di-, tri-, tetra-, hexa-, and octasaccharides using sugar trichloroacetimidates as the donors and unprotected or partially protected glycosides as the acceptors, *Carbohydrate Research*, 332: 1-21 (2001).
- [35] Stanford, I., Lamberg, M. D., Stoomiller, A. C., Glycosaminoglycans. A biochemical and clinical review, *The Journal of Investigative Dermatology*, 63 (6): 433-449 (1974).
- [36] Palmacci, E. R., Seeberger, P. H., Toward the modular synthesis of glycosaminoglycans: synthesis of hyaluronic acid disaccharide building blocks using a periodic acid oxidation, *Tetrahedron*, 60: 7755-7766 (2004).
- [37] Önder, M., Influencing factors on skin aging, *T Klin J Cozmetol*, 1: 17-20 (1998).
- [38] Şahiner, N., Jia, X., One step synthesis of hyaluronic acid-based (sub) micron hydrogel particles: process optimization and preliminary characterization, *Turk J Chem*, 32: 397-409 (2008).
- [39] Necas, J., Bartosikova, L., Brauner, P., Kolar, J., Hyaluronic acid (hyaluronan): a review, *Veterinarni Medicina*, 53 (8): 397-411 (2008).
- [40] Birinci, B., Öztürk, A. M., Tabak, A. Y., Aktekin, C. N., Korkusuz, P., Korkusuz, F., Prostaglandin E2 and hyaluronic acid facilitates treatment of osteochondral defects, *Cerrahisi Joint Diseases and Related Surgery Joint Dis Rel Surg*, 19(2): 78-83 (2008).
- [41] Garg, H. G., Linhardt, R. L., Hales, C. A., "Chemistry and Biology of Heparin and Heparan Sulfate", Elsevier (2005).
- [42] Brien, A., Lynch, C., Boyle, K. M., Murphy, P. V., Synthesis of disaccharides derived from heparin and evaluation of effects on endothelial cell growth and on binding of heparin to FGF-2, *Carbohydrate Research*, 339: 2343-2354 (2004).
- [43] Liu, L., Bytheway, I., Karoli, T., Fairweather, J. K., Cochran, S., Li, C., Ferro, V., Design, synthesis, FGF-1 binding, and molecular modeling studies of conformationally flexible heparin mimetic disaccharides, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18 (1): 334-349 (2008).
- [44] Funderburgh, J. L., Keratan sulfate: structure, biosynthesis, and function, *Glycobiology*, 10 (10): 951-958 (2000).
- [45] Clement, A. M., Nadanaka, S., Masayama, K., Mandl, C., Sugahara, K., Faissner, A., The DSD-1 carbohydrate epitopes depends on sulfation, correlates with chondroitin sulfate D motifs, and sufficient to promote neurite outgrowth, *The Journal of Biological Chemistry*, 273 (43): 28444-28453 (1998).
- [46] Trowbridge, J. M., Gallo, R. L., Dermatan sulfate: new functions from an old glycosaminoglycan, *Glycobiology*, 12 (10): 117-125 (2002).

- [47] Paulsen, H., Jansen, R., Stadler, P., Process for preparing pseudo-disaccharides, United States Patent, 4,195,173 (1980).
- [48] Takahashi, S., Kuzuhara, H., Nakajima, M., Design and synthesis of a heparanase inhibitor with pseudodisaccharide structure, *Tetrahedron*, 57: 6915-6926 (2001).
- [49] Hornebeck, B. D., Joly, J. P., Coulon, J., Chapleur, Y., Synthesis of ethoxy-linked pseudo-disaccharides incorporating a crown ether macrocycle and lectin recognition, *Carbohydrate Research*, 321: 214-227 (1999).
- [50] Santiago, R., Mayoralas, A. F., Junceda, E. G., Enzymatic synthesis of disaccharides by  $\beta$ -galactosidase-catalyzed glycosylation of a glycocluster, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 11: 71-79 (2000).
- [51] Aisaka, K., Kato, T. M., Chikamune, T., Kamitori, K., Uosaki, Y., Saito, Y., Enzymatic synthesis of novel disaccharides using disaccharide phosphorylases, *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 90 (2): 208-213 (2000).
- [52] Janes, E., Dötz, H., Organotransition metal modified sugars Part 21. Synthesis of organometallic disaccharides bearing two monosaccharide moieties linked by a chromium carbene spacer, *Journal of Organometallic Chemistry*, 622: 251-258 (2001).
- [53] Bandwar, R. P., Sastry, M. D., Kadam, R. M., Rao, C. P., Transition-metal saccharide chemistry: synthesis and characterization of D-glucose, D-fructose, D-galactose, D-xylose, D-ribose, and maltose complexes of Co(II), *Carbohydrate Research*, 297: 333-339 (1997).
- [54] Svarovsky, S. A., Szekely, Z., Barchi, J. J., Synthesis of gold nanoparticles bearing the Thomsen-Friedenreich disaccharide: a new multivalent presentation of an important tumor antigen, *Tetrahedron: Asymmetry*, 16: 587-598 (2005).
- [55] Bandwar, R. P., Rao, C. P., Transition-metal saccharide chemistry: synthesis and characterization of D-glucose, D-fructose, D-galactose, D-xylose, D-ribose, and maltose complexes of Ni(II), *Carbohydrate Research*, 297: 341-347 (1997).
- [56] Oikawa, M., Tanaka, T., Kusumoto, S., Sasaki, M., Simple formylacetal (CH<sub>2</sub>) as a novel linker for saccharide synthesis on soluble-polymer support, *Tetrahedron Letters*, 45: 787-790 (2004).
- [57] Nilsson, M., Norberg, T., Synthesis of a spacer-containing disaccharide fragment of *Bordetella pertussis* lipopolysaccharide, *Carbohydrate Research*, 327: 261-267 (2000).

Geliş Tarihi: 02/03/2009

Kabul Tarihi: 08/06/2009

