

Antitümör Etkili Ozların Yapı Değişimleri ile Yeni Türevlerin Sentezi Üzerinde Araştırmalar*

Studies on the Synthesis of New Derivatives by Structure
Variations of Antitumor Active Sugars

Ningur NOYANALPAN**

Hakverdi DEMİR***

GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser, önemi gittikçe artmakta olan öldürücü bir hastalıktır. Kesin nedeni bilinmemektedir. Fakat bir çok ajanın kansere neden olabileceği varsayımından çıkılarak çalışmalar yürütülmektedir.

Kanser oluşumunda aşırı hücre çoğalmasının varlığı göz önünde tutulup tedavide, bir çok araştırmacı tarafından ayrı ayrı alanlarda çalışmalar yapılmaktadır. Hücrelerin çoğalma olaylarının durdurulması esas alınmaktadır.

Zamanımızda kanser tedavisinde kimyasal bileşikler, radyoaktif ışınlar, cerrahi yöntemler ayrı ayrı veya birlikte kullanılmaktadır. Kimyasal bileşiklerin kullanılışı özellikle kanserli hücrelerin yaşamsal çalışmalarını azaltmayı, tümüyle yok etmeyi amaçlamaktadır. Bu bileşikler çok çeşitlidir. Bu çeşitlilik her geçen gün biraz daha artmaktadır. Yeni yeni kimyasal bileşikler tedavi alanına sokulmaktadır.

Bu çalışmada aminozlardan glikozamin üzerinde araştırmalar yürütülmüştür. 1964 yılından bu yana oz'ların değişik bileşikler tedavi alanına sokulmuştur. 1955 yılında sentez edilen, 1964 yılında aktivitesi saptanan Degranol'ün 18 yapı aktivite ilişkisi araştırıldığında or-

Redaksiyona verildiği tarih: 22 Nisan 1977

* *Eczacı Hakverdi DEMİR'in aynı isimli doktora tezinin özetidir. Sınav tarihi: TEMMUZ*
1976

** *Farmasötik kimya Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi*

*** *Ordu ilaç Fabrikası, Ankara*

ganizmada siklik yapıya dönüşerek ve alkilleyici rol oynayarak hücrelere etki ettiği bulunmuştur.¹¹. Daha sonra tedavi alanına sokulan Dibromo mannitol ve Dibromo Dulsitol'dede antieneoplastik aktivite saptanmıştır.¹¹. Dibromo mannitol ve Di bromo Dulsitel de görülen aktivitenin alkilleyici özellikten olmadığı kanıtlanmıştır.¹¹ Bu çalışmada Glikozaminden başlanarak bir amin özelliği taşıyan siklik yapıda 1.6 Dibromo Glikozamin türevini, bir sentez yöntemi geliştirerek hazırlamayı, antineoplastik oz'lar serisine bir yenisini katmayı hem alkilleyici etki hemde antimetaboliter etki içeren, yarı ömrü uzun olan bir antineoplastik bileşik elde etmeyi amaçladık.

II. TARİHÇESİ:

Tümör hastalığının yeryüzünde yaşama birlikte başladığını söylemek mümkündür. Milattan 50 Milyon yıl öncesine ait Dinazor fosilinde kemik tümörü olabilecek bulgular elde edilmiştir. Yine eski Hint ve Acem literatüründe ve Milattan 1500 Yıl önce Ebers papiruslarında da tümörlerle ilgili yazılara rastlanmıştır. Mısır mezarlarında osteosarkomalı kemikler görülmüştür. (1, 2, 3, 4, 5, 22). Tümörlerle ilgili bilgiler Hipokratla başlamıştır. Hipokrat bu hastalığa yengeç anlamına gelen (Carsinos) ve habis (Malign) nitelikli olanlarda (Carcinoma) demiştir. Yunan hekimliğine göre kanser siyah safranın yoğunlaşmasıyla oluşan bir hastalıktır.¹¹. Milattan önce 53 ile M. S. 7 yılları arasında yaşayan Romalı hekim Celsus'un ilk olarak meme kanserlerinde cerrahi tedaviyi uyguladığı görülmektedir. M. S. 180 yılında İskenderiye'li Leonidas tümörlerle birlikte çevresindeki sağlam dokularında temizlenmesi gerekliliğine inanıyordu.¹

Ortaçağda kanser konusundaki en ileri görüşler, İslam hekimlerince ortaya atılmıştır, İslam hekimlerinden İbni Sina kanser tedavisinde yeni bir çığır açmıştır.

Kanseri arsenikle tedaviye çalışarak kanser tedavisine kemoterapiyi getirmiştir. Yine aynı dönemde İbni Zühr yazdığı eserlerde mide ve özofagus kanserlerini tanımlamıştır.²¹.

Rönesansla beraber tıp ilmi, dolayısıyla kanser araştırmaları gelişmiştir. Bu yıllarda (1685 - 1970) sıra ile Henri Francois'le Drean otopsi ile kanser teşhisini yaparak hastalığın niteliğini ve lokal olarak başladığını "Letteres Anatomiquea" adlı kitaplarında yayınlamıştır. Asıl ilerlemeler 19 ncu asırda görülmektedir.

Xavier, Bichat, makroskopik bulgularla, Dupyrtren ise bulaşıcı olabileceği kanısı ile gelişimi hızlandırarak, Cruveilhier, tümörün normal dokudaki hücrelerin soysuzluğundan doğduğunu ileri sürerek kansere açıklık kazandırmaya çalışmışlardır (5) Virchov her türlü yaşamsal olayın hücrede olduğu verisinden çıkararak kanserin hücre patolojisinden doğduğunu ileri sürmüştür. (5, 21) Daha sonra kronik irritasyonların önemi belirtilmiştir. Remak, tümör patolojisini daha derinlemesine inceliyerek, tümörün bir dokudan çıktığını ve taklitler şeklinde yayıldığını söyleyerek, kanseri bugünkü seviyesine ulaştırmıştır. Tarihi gelişimini bugüne kadar sürdüren kanser araştırmalarının yanında kematerapik araştırmalarda aralıksız sürdürülmüştür. 1955 yılından sonra antineoplastik oz'lar üzerindeki araştırmalar yoğunlaştırılmıştır. DEGRANOL, BROMODEGRANOL, MANNOGRANOL, MESYLDEGRANOL, TETRAMESYL-MANNİTOL, DİBROMOMANNİTOL, DİBROMODULCİTOL sentezlenerek antineoplastik amaç ile kanser tedavisinde kullanılmıştır. (6, 7, 9, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16) Bu arada Glikozaminin türevlerinin yapılmamış olması dikkatimizi çekmiş ve söz konusu araştırma ele alınmıştır.

DENEYSEL KISIM

III. MATERYAL VE METOD:

Çalışmalarımızda başlangıç bileşiği olarak Glikozamin Hidroklorür (MERCK) kullanılmıştır. Birkaç araştırmamızda Glikoz (Merck) den başlanarak Glikoz türevleri de hazırlanmıştır. Sentez bileşiklerinin kristalizasyonu çoğunlukla 24 saat buz dolabında bekletilerek Eter-Petrol eteri sisteminde yapılmıştır. Kullanılan tüm solvanlar (Merck) arıdır. Çalışma sırasında kullanılan cam aygıtlar standart sentez takımlarıdır.

Kromatografik Çalışmalar:

Bu çalışmalarda uygulanan kromatografik yöntemler, ince tabaka kromatografisi ile sütun kromatografisidir.

İnce Tabaka Kromatografisi :

Adsorban olarak genellikle Kiselgel G²² kullanılmıştır. Plaklar 20 x 20, 20 x 10, 20 x 25 cm. ve çabuk yapılan tetkikler için 10 x 5

cm. boyutlu kullanılmıştır. Kullanılan tabaka kalınlığı 0.250 mm. 0.500 mm. dir. Plaklar (STAHL)19 göre hazırlanmıştır. Aktivasyonu 105 derecede 45 dakikada yapılmıştır. Renk revelatörü olarak % 5 Vanilin sülfürik asit ve % 5 Metanol Sülfürik asit kullanılmıştır, plaklar kurutulduktan sonra renk revelatörü püskürtülmüş, daha sonrada 150 derecede 10 dakika fırında bırakılarak plaklar üzerinde lekeler saptanmıştır. Birçok solvan sistemleri içinde bir kaçını uzun araştırmalardan sonra tercih edilmiştir.

Tercih edilen solvan sistemleri:

Solvan I: Kloroform-Metanol (95-5)

Solvan II: N-Butanol-Asetik asit (50-50)

Solvan III: Benzen-Metanol (100-5)

Bu solvanlar şeker türevlerinin ayrılmasında başarı ile kullanılmıştır. Literatürün verdiği solvanların çoğu denenmiş, yukardaki solvanlarla elde edilen başarı diğerlerinde görülmemiştir.

Sütun Kromatografisi:

Çalışmamızda adsorban Kiselgel G (Merck-MESH 200-325) kullanılmıştır. Hazırlanan sütun 200 ml. dir. İç çapı 40 mm. dir. Solvan olarak benzen kullanılmıştır. Daha sonra metanol yardımıyla polarite artırılmıştır. Fraksiyonlar 50 ml. olarak toplanmıştır. Sütundan elde edilen çözeltiler daima kromatografik incelemeden geçirilerek içeriği üzerinde karar verilmiştir. Sonra aynı fraksiyonlar birleştirilmiş, kristallendirilmiş kurutulmuştur. Bu şekilde elde edilen bileşik üzerinde kimyasal ve enstrümental çalışmalar yapılmıştır.

Kullanılan aygıtların nitelikleri:

Bütün araştırmalar boyunca kullanılan aygıtların nitelikleri aşağıya çıkartılmıştır.

Ergime Noktası saptama aygıtı:

Ergime noktalarının saptanması için Buck ergime noktası saptama mikroskobu kullanılmıştır.

Ergime noktaları düzeltilmeden verilmiştir.

Ultraviyole Spektrofotometresi:

U. V. ölçümleri Pye Unicam SP 1700 Ultraviyede spektrofotometresi ile yapılmıştır.

Infrared spektrofotometresi:

IR. spektrumları Pye Unicam SP 1100 infrared spektrofotometresi ile alınmıştır.

Spektrumlar potasyum bromür pelleti ile alınmıştır.

Çekirdek, manyetik titreşimi spektrometresi : nmr

NMR. spektrumları Perkin Ermer R-32 90 MHz. NMR spektrometresi ile alınmıştır.

IV. BULGULAR:

Her bileşiğın yanında parantez içinde romen rakamlarıyla çalışmamızdaki kod numarası yazılmıştır.

2- Asetamido 2- Dezoksi D glikopiranoz: (I)

Glikozamin üzerinde seri reaksiyonları yürütebilmek için amin fonksiyonunun bloke edilmesi gerekiyordu. Materyal ve metod'da verildiği gibi saf maddelerden hareket ederek sentez edildi. Sentez esnasında ortam ısısının 60 derecenin üstünde çıkarılışı, ortamda suyun varlığı, ortama piridin ilavesi, sentezin verimini düşürdü. Reaksiyonu yavaşlattı ve bozulmalara sebep oldu.

IR Spektrum:

3310 cm^{-1} - 3520 cm^{-1} , 2910 cm^{-1} - 2940 cm^{-1} , 1550 cm^{-1} - 1660 cm^{-1} 1290 cm^{-1} - 1450 cm^{-1} , 1040 cm^{-1} - 1150 cm^{-1} , 750 cm^{-1} - 860 cm^{-1}

Yapılan incelemeler sonunda maddenin 2- Asetamido 2- Dezoksi D glikopiranoz olduğuna karar verildi.

Pentaasetil glikopiranoz: (II)

Glikoz (Merck) den hareketle hazırlandı. Kristalizasyon işlemi Eter-Petrol eteri sistemiyle buz dolabında bekletilerek yapıldı. Kristalizasyondan önce ortamdaki suyun tamamının yok edilmesi gerektiği tesbit edildi.

IR Spektrumu:

1770 cm^{-1} , 1330 cm^{-1} , 1250 cm^{-1} , 1060 cm^{-1} - 1090 cm^{-1} , 930 cm^{-1}

NMR Spektrumu:

2,22 ppm, 4.40 ppm, 5,40 ppm, 5.92 ppm, 6,32 ppm.

Yapılan incelemeler sonunda maddenin Pentaasetil glikopiranoz olduğuna karar verildi.

1.6 Dibromo 1.6 Dezoksi glikopiranoz: (III)

Bu çalışmamızda daha önce sentezini hazırladığımız pentaasetil glikopiranoz kullanılmıştır. Sentez daha önce 1970 yılında yapılmıştır.

Çalışmamızda literatürde verilen miktarlar üzerinden hareket edildi. Koşullar, literatürde olduğu gibi hazırlandı. İnce tabaka kromatografisinde incelenen üründe 4 leke tesbit edildi. Sütun kromatografisi yöntemi ile bu ürünler ayırma tabi tutuldu, kristallendirildi, kurutuldu.

2--N Dibromo glikozamin (IV):

Saf maddeden hareket edilerek sodyum hipobromit hazırlandı. 2- Amino 2- Dezoksi D glikopiranoz ile reaksiyona girmesi sağlandı. Kristalizasyon su-aseton sistemiyle yapıldı. Sentez edilen bu madde oldukça dayanıklı ve parlak kristaller halindedir.

IR Spektrumu:

3330 cm^{-1} , 2950 cm^{-1} - 4000 cm^{-1} , 1545 cm^{-1} , 1430 cm^{-1} , 1045 cm^{-1} 780 cm^{-1} , 820 cm^{-1} , 580 cm^{-1}

Yapılan incelemeler sonunda maddenin 2 N Dibromo glikozamin olduğuna karar verildi.

2- Asetamido 2- Dezoksi 1.3 4. 6 Tetraasetilglikopiranoz: (V)

Daha önce hazırlanan 2- Asetamido 2- Dezoksi D glikopiranoz kullanıldı. Total asetilasyon yapıldı. Kristalizasyon eter-petrol eteri karışımıyla soğukta yapıldı. Pentaasetil glikopiranoz ile aynı Rf'lerde leke verdiği görüldü. Pentaasetil glikopiranoz ışıkta uzun süre beklemekle renk reaksiyonu vererek bozunmadığı halde yeni hazırlanan bileşiğin ışıkta renklenerek bozulduğu tesbit edildi.

IR Spektrumu:

3470 cm^{-1} , 3000 cm^{-1} , 1748 cm^{-1} , 1780 cm^{-1} , 1690 cm^{-1} , 1350 cm^{-1} , 1530 cm^{-1} , 1250 cm^{-1} , 1145 cm^{-1} , 1050 cm^{-1}

NMR Spektrumu:

2,8 - 2,7 ppm, 3,48 ppm, 4,44 ppm, 5.18 ppm, 5,55 ppm, 7.05 ppm, 8.81 ppm.

Yapıları incelemeler sonunda maddenin 2- Acetamido 2 De-zoksi 1. 3. 4. 6 Tetraasetilglikopiranoz olduğuna karar verildi.

I- Bromo 2. 3. 4. 6 Tetraasetilglikopiranoz (VI)

Çalışmamızda daha önce hazırladığımız ve yapı tayinini yaptığımız pentaasetilglikopiranoz kullanıldı. Bileşiğin sentezi daha önce LERTUX tarafından yapılmıştır. Bizim çalışmalarımız sonunda da sentezi hazırlanan madde ince tabaka kromatografisinde tek leke verdi. Bu leke pentaasetil glikopiranoz'dan farklı Rf değerinde olduğu görüldü. Maddenin halojen taşıdığı tesbit edildi. İğne şeklinde beyaz kristaller halinde kristalenen bileşik, literatürde verildiği gibi, ışıpta 2 saat sonra tamamen siyah bir kütle haline geldiği tesbit edildi.

Yapılan incelemeler sonunda maddenin 1- Bromo 2. 3. 4. 6 Tetraasetilglikopiranoz olduğuna karar verildi.

1- Bromo 2- Acetamido 2- Dezoksi 3. 4. 6 Triasetilglikopiranoz (VII) :

Bu çalışmamızda daha önce hazırladığımız 2- Acetamido 2- Dezoksi 1. 3. 4. 6 Tetraasetilglikopiranoz kullanıldı. Sentez edilen madde ince tabaka kromatografisi ile incelendi. Değişik solvanlar denendi, başlangıç maddesinden farklı Rf değerinde ve tek leke tesbit edildi.

IR Spektrumu:

3320 cm^{-1} , 3000 cm^{-1} , 3120 cm^{-1} , 1770 cm^{-1} , 1680 cm^{-1} , 1380 cm^{-1} , 1580 cm^{-1} , 1250 cm^{-1} , 1055 cm^{-1} .

NMR Spektrumu:

1,62 ppm, 2.58 ppm, 3,90 ppm

Yapılan incelemeler sonunda maddenin 1- Bromo 2- Asetamido 2- Dezoksi 3. 4. 6 triasetilglikopiranoz olduğuna karar verildi.

1- Kloro 2- Asetamido 3. 4. 6 Triasetil glikopiranoz (VIII)

Bu çalışmada başlangıç maddesi olarak daha önce hazırlanan 2- Asetamido 2- Dezoksi glikopiranoz kullanıldı. Saf maddelerle yapılan reaksiyon neticesinde hazırlanan madde ince tabaka kromatografisi ile incelendi. 1- Bromo 2- Asetamido 2- Dezoksi 3. 4. 6 Triasetil glikopiranoz ile aynı Rf. değerinde ve tek leke verdiği tesbit edildi.

IR Spektrumu:

3300 cm^{-1} , 3000 cm^{-1} - 3100 cm^{-1} , 1770 cm^{-1} , 1680 cm^{-1} , 1680 cm^{-1} 1390 cm^{-1} , 1570 cm^{-1} , 1250 cm^{-1} , 1045 cm^{-1} , 1145 cm^{-1} , 650 cm^{-1} , 950 cm^{-1}

NMR Spektrumu:

1,94 ppm, 4.18 ppm, 4.50, ppm, 5,20 ppm, 6,12 ppm.

Yapılan incelemeler sonunda maddenin 1- Kloro 2- Asetamido 3, 4. 6 Triasetilglikopiranoz olduğuna karar verildi.

1- Metoksi 2- Asetamido 2- Dezoksi 3. 4. 6 Triasetil glikopiranoz (IX)

Bu çalışmada daha önce hazırladığımız 1- Kloro 2- Asetamido 2- Dezoksi 3. 4. 6. Triasetil glikopiranoz kullanıldı. Sentez edilen bileşik ince tabaka kromatografisi yöntemi ile incelendi. Plakda tek leke verdiği tesbit edildi.

IR Spektrumu:

3310 cm^{-1} , 2980 cm^{-1} , 3120 cm^{-1} , 1770 cm^{-1} , 1680 cm^{-1} , 1386 cm^{-1} 1580 cm^{-1} , 1250 cm^{-1} , 1050 cm^{-1} , 920 cm^{-1} , 610 cm^{-1}

NMR Spektrumu:

1.92 ppm, 3, 39 ppm, 4.12 ppm, 4.52 ppm, 5.10 ppm, 6.08 ppm.

Yapılan incelemele sonunda maddenin 1 Metoksi 2- Asetamido 2- Dezoksi 3. 4. 6 Triasetil glikopiranoz olduğuna karar verildi.

1- Metoksi 2- Asetamido 2- dezoksi 3. 4. 6 trihidroksi glikopiranoz (X):

Çalışmamızda daha önce hazırlayıp yapısını tayin ettiğimiz 1- Metoksi 2- Asetamido 2- Dezoksi 3. 4. 6 triasetil glikopiranoz kullanıldı. Hazırlanan bileşik ince tabaka kromatografisi yöntemi ile incelendi. Kromatografi plağında tek leke verdiği tesbit edildi.

IR Spektrumu:

3310 cm^{-1} , 3500 cm^{-1} , 2880 cm^{-1} , 2980 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} , 1570 cm^{-1} , 1300 cm^{-1} , 1460 cm^{-1} , 1090 cm^{-1} , 900 cm^{-1} , 990 cm^{-1}

Çalışmalar neticesinde hazırlanan maddenin 1- Metoksi 2- Dezoksi 2- Asetamido 3. 4. 6 trihidroksi glikopiranoz olduğuna karar verildi.

1- Metoksi 2- Asetamido 2- dezoksi 6- tosil 3.4 Dihidroksi glikopiranoz (XI)

Bu reaksiyonda başlangıç maddesi olarak daha önce hazırlanan yapısı tayin edilen 1- Metoksi 2- asetamido 2- dezoksi 3. 4. 6 trihidroksi glikopiranoz kullanıldı. Bu bileşiğin 6 ncı mevkisinin tosilasyonu için spesifik reaksiyonundan yararlanıldı. Reaksiyon sonunda meydana gelen ürün ince tabaka kromatografisi ile incelendi. Plak üzerinde tek leke verdiği tesbit edildi.

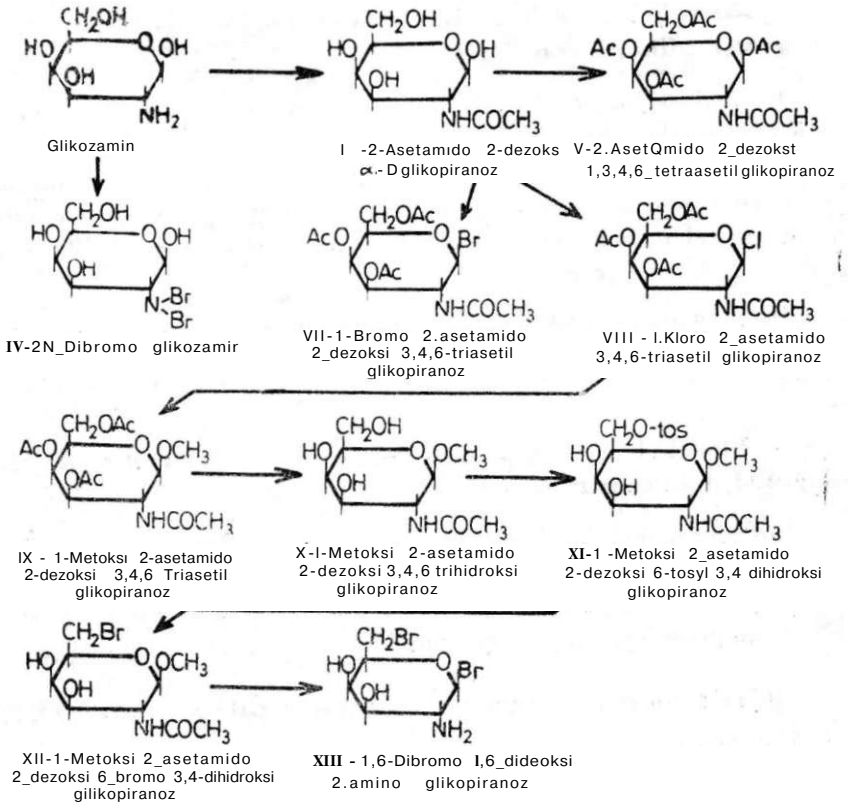
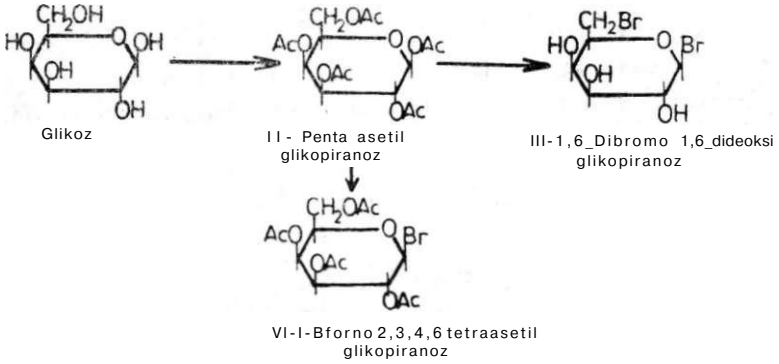
incelemeler sonunda hazırlanan bileşiğin 1- Metoksi 2- Asetamido 2- dezoksi 6- tosil 3. 4 dihidroksi glikopiranoz olduğuna karar verildi.

1- Metoksi 2- Asetamido 2- Dezoksi 6- Bromo 3.4. Di hidroksi Glikopiranoz (XII):

Bu çalışmada bir önceki hazırladığımız madde kullanıldı. Hazırlanan madde ince tabaka kromatografisi ile incelendi. Kromatografi plağında tek leke verdiği tesbit edildi. Halojen aranması reaksiyonu neticesinde, maddenin halojen taşıdığı tesbit edildi.

1.6 Dibromo 1.6 Dideoksi 2- Amino glikopiranoz (XIII):

Çalışmamızda daha önce hazırlanan 1- metoksi 2- asetamido 2- dezoksi 6- bromo 3. 4 dihidroksi glikopiranoz kullanıldı. Yeni



hazırlanan bileşik ince tabaka kromatografisi ile incelendi. Kromatografi plağında tek leke verdi.

IR Spektrumu:

3300 cm^{-1} , 3500 cm^{-1} , 1650 cm^{-1} , 1350 cm^{-1} , 1550 cm^{-1} , 1070 cm^{-1} , 690 cm^{-1} .

Yapılan incelemeler sonunda maddenin 1.6 Dibromo 1.6 Di-deoksi 2- Amino glikopiranoz olduğuna karar verildi.

V. DENEYLER:

2- Asetamido 2- Dezoksi D glikopiranoz: (I)

2, 3 gr. Sodyum tartıldı. Sodyumun taşıdığı oksitler metanol ile yıkanarak temizlendi. Tartılmış ve metanol ile oksitlerinden temizlenmiş sodyum, 50 ml. metanolde soğutularak çözüldü.

10 gr Glikozamin Hidroklorür tartıldı. Hazırlanan Sodyum metilat üzerine ilave edildi. 10 dakika magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Karışım süzöldü, çökelek metanol ile yıkandı. Süzöntü koyu kıvama gelinceye kadar 35 derece de vakum ile uçuruldu. Buz banyosu üzerinde sıfır dereceye getirildi. 25 ml. Anhidr AcOH buz banyosu üzerinde azar azar koyu kıvamlı karışıma ilave edildi. Karışım 24 saat buz dolabında bekletildi. Kristaller Dietil eter ile yıkanarak nuçeden süzöldü. Alındı, desikatörde kurutuldu. (8 gr verim % 88) ERGİME NOKTASI: 195 C°

Hazırlanan bileşğin kimyasal yöntemle asetat miktarı saptandı. Kromatografi çalışmaları IR'ı yapılarak yapı aydınlatılması tamamlandı.

Pentaasetil glikopiranoz (II):

20 gr. glikoz tartıldı. Üzerine anhidr AcOH'ın 35 ml. si yavaş yavaş buz banyosu içinde katıldı. Karışıma yine buz banyosu içinde 60 ml. piridin katıldı. 32 saat oda tempratüründe çalkalandı, 32 saat sonunda alındı, 0° derecedeki suya dököldü. Buzlu su ile 3 defa yıkandıktan sonra Kloroform alındı. Kloroformlu faz % 25'lik sülfirik asitle yıkandı. Sodyum sülfat ile suyundan ayrılan organik faz 35 derecede koyu kıvama gelinceye kadar uçuruldu. Koyu kıvamlı sıvı içine 25 ml. absolü etanol katıldı. Buz dolabında 24 saat kristal-

lendirmeye bırakıldı. Kristaller eter ile yıkandı kurutuldu. (38 gr. Verim % 90)

ERGİME NOKTASI: 100 C°

Hazırlanan bileşiğin kimyasal yöntemle asetat miktarı saptandı. Kromotografi çalışmaları IR, NMR'ı yapılarak yapı aydınlatılması tamamlandı.

1.6 Dibromo 1.6 Dezoksi glikopiranoz (III):

5 gr. pentaasetil glikoz tartıldı. 1 gr. aliminyum tribromür tartıldı. Pentaasetilglikoz ile aliminyumtribromür 50 ml. Diklorometan içinde çözüldü. Bu çözelti içerisinde gaz Hidrobromik asit geçirildi. Magnetik karıştırıcı ile 24 saat karıştırıldı. Organik faz kloroforma alındı. 2N Potasyumbikarbonat solvani ile organik faz yıkandı. Ayrılarak alındı. Sodyum sülfatla suyundan kurtarıldı. Kuruluğa kadar uçuruldu eter katılarak çöktürüldü. (2 gr. Verim % 51)

Hazırlanan bileşiğin halojen taşıyıp taşımadığı, kromotografik çalışmaları, IR, NMR'ı yapılarak yapı aydınlatılması tamamlandı.

2 N Dibromoglikozamin (IV):

250 mg. Brom tartıldı. Daha önceden iyice soğutulmuş 55 mg. sodyum hidroksit içeren sulu çözeltiye katıldı. Çalkalandıktan sonra 500 mg. 2- Amino 2- Dezoksi D glikopiranoz katıldı. 24 saat buz dolabı buzlukunda bekletildi. 24 saat sonra bu çözelti alınıp 60 derecede vakumla kuruluğa kadar uçuruldu. Su ile tekrar çözüldü. Çözeltiye aseton katılarak çöktürüldü. Çökelek asetonun fazlasında kristallendirildi, kurutuldu. (550 mg. Verim % 91)

ERGİME NOKTASI: 120 C°

Hazırlanan bileşiğin kimyasal yöntemle Brom miktar tayini, kromotografi çalışmaları, IR'ı yapılarak yapı aydınlatılması tamamlandı.

2- Asetamido 2- Dezoksi 1. 3. 4. 6 Tetraasetilglikopiranoz (V):

5 gr. 2- Asetamido 2- Dezoksi D- glikopiranoz tartıldı. Bir balona alındı. Balon buz banyosu üzerine yerleştirildi. Balondaki bileşik üzerine 15 ml. anhidr AcOH 25 ml. pridin katıldı, iyice çal-

kalandıktan sonra 50 dereceye kadar ısıtıldı. 24 saat manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. 24 saat sonra balondaki karışım 0 derecedeki Buz-Su karışımı üzerine döküldü. 50 ml. kloroform katıldı. Organik faz 3 defa soğuk su ile yıkandıktan sonra susuz sodyum sülfatla kurutuldu. Organik solvan 30 ile 40 derecede vakumla uçuruldu. Koyu kıvama gelince balon alınıp buz-su banyosu üzerine yerleştirildi. 10 ml. eter 2 ml. Petrol eteri katıldığında beyaz iğnecikler şeklinde kristaller oluştu. 50 ml. eter ile kristaller iyice yıkandı. Nuçeden süzüldü kurutuldu. (8 gr. Verim % 89)

ERGİME NOKTASI: 135 °C

Hazırlanan bileşikte kimyasal yöntemlerle asetat miktarı saptandı. Kromotografi çalışmaları, IR, NMR'ı yapılarak yapı aydınlatılması tamamlandı.

1- **Bromo 2. 3. 4. 6 Tetraasetilglikopiranoz (VI):**

5 gr. Pentaasetilglikopiranoz tartıldı. 5 ml. anhidr AcOH içinde çözüldü. 7 ml. % 40'lık Hidrobromik asit katıldı. 2 saat çalkalılarak beklendi. 2 saat sonra 100 ml. Kloroform katıldı. Organik faz 3 defa buzlu su ile bir defa sodyum bi karbonat ile yıkandı. Susuz sodyum sülfatla kurutuldu. Organik solvan 40 derecede vakum ile uçuruldu. Koyu kıvamlı karışıma 2 ml. eter 10 ml. petrol eteri katıldı. Buz dolabında bırakıldı. 15 Dakika sonra beyaz iğnecikler şeklinde kristaller oluştu. Kristaller petrol eteri ile yıkandı. Vakumlu desikatörde bekletilerek kurutuldu. (5 gr. Verim % 83)

ERGİME NOKTASI: 135 °C

Hazırlanan bileşikte halojen arandı. Kimyasal yöntemle asetat miktarı saptandı, kromotografi çalışmaları, IR'ı yapılarak yapı aydınlatılması tamamlandı.

1- **Bromo 2- Asetamido 2- Dezoksi 3. 4. 6. Triasetilglikopiranoz (VII):**

DENEY 1:

5 gr. Pentaasetilglikozamin üzerine su banyosu üzerinde 10 ml. % 40'lık Hidrobromik asit içeren asetik asit katılarak çalkalandı. 2 saat oda temperaturünde magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. 100

ml. kloroform katıldı. Organik solvan 3 defa buzlu su ile yıkandı. Susuz sodyum sülfatla organik solvanın suyu kurutuldu. 35 derecede organik solvan uçuruldu, hafif kıvamlanmaya başlayan çözelti içine 2 ml. petrol eteri 10 ml. eter katıldı. 24 saat buz dolabında bekletilerek kristalleridirildi, kristaller eter ile yıkanarak alındı. (4, 28 gr hazırlandı Verim % 81)

DENEY 2:

20 gr. 2- Asetamido 2- Dezoksi D- glikopiranoz tartıldı. Bir balona alındı. Balon buz banyosu üzerine yerleştirildi, balona 20 ml. asetil bromür damla damla ve çalkalı yarak katıldı. Çok şiddetli ısı çıkışı olduğundan Kalsiyum klorür buzu üzerinde çalışıldı. 24 saat oda temperatüründe karıştırılarak bırakıldı. 24 saat sonra sıfır derecedeki buz su karışımına döküldü. 100 ml. kloroform katıldı. Organik kısım ayrıldı. Bu kısım 3 defa buzlu su ile yıkandıktan sonra susuz sodyum sülfat ile kurutuldu. Organik solvan 35 derecede vakumla uçuruldu. Balondaki çözelti kıvamlanmaya başlayınca balona 2 ml. petrol eteri, 20 ml. eter katılarak kristallendirme işlemi yapıldı. Kristaller eter ile yıkanıp alındı, kurutuldu. (30.5 gr. Verim % 79)

ERGİME NOKTASI: 152 °C

Hazırlanan bileşikte halojen arandı, kimyasal yöntemle asetat miktarı saptandı, kromotografi çalışmaları, IR, NMR'ı yapılarak yapı aydınlatılması tamamlandı.

1- Kloro 2- Asetamido 3. 4. 6 Triasetilglikopiranoz (VIII):

15 gr. 2-Asetamido 2- Dezoksi D- glikopiranoz iyice kurutuldu. Kuru bileşik bir balona alındı, balon buz banyosu üzerine yerleştirildi. 20 ml. asetilklorür damla damla balona katıldı. Katım işlemi bittikten sonra balonun ağzı sıkıca kapatıldı. Magnetik katıştırıcı ile 24 saat karıştırıldı. 24 saat sonra balon alınıp buz banyosu üzerine yerleştirildi. Bir kaç küçük buz parçası balona konarak hafifçe çalkalandı. 50 ml. kloroform katılarak organik faz alındı, susuz sodyum sülfatla kurutuldu. Aktif karbondan geçirildi. Organik solvan vakumla 35 derecede koyu kıvama gelinceye kadar uçuruldu. 20 ml. petrol eteri katıldı. 24 saat buz dolabında kristallendirildi. Kristaller petroleteri ile yıkandı, kurutuldu. (20.49 gr Verim % 80)

ERGİME NOKTASI: 150 °C

Hazırlanan bileşikde kimyasal yöntemle halojen ve asetat miktarı saptandı. Kromotografi çalışmaları, IR, NMR'ı yapılarak yapı aydınlatılması tamamlandı.

1- Metoksi 2- Asetamido 2- Dezoksi 3. 4. 6 Triasetil glikopiranoz (IX):

10 gr. Asetoklor glikozamin tartıldı. Bir balona alındı. 250 derecede 1 saat etüvde bekletilmiş sodyum sülfat ile kurutulmuş metanolün 20 ml. si bu balona eklendi. Aynı balona 3 gr. Civa oksit katılarak oda sıcaklığında 48 saat magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Karışım süzülde, süzde % 20'lik Potasyum İyodür çözeltisi ile yıkandı. 100 ml. Kloroform katıldı. Organik solvan ayırma hunisi ile ayrılarak alındı. Kloroformlu kısım 3 defa su ile yıkandı. Organik solvan susuz Sodyum sülfatla kurutuldu. Vakumla 35 derecede uçuruldu. Koyu kıvama gelince alındı. 10 ml. eter katılarak buz dolabında 16 saat kristalizasyona bırakıldı. Kristaller eter ile yıkanarak alındı, kurutuldu. (8, 4 gr. Verim % 85)

ERGİME NOKTASI: 155 °C

Hazırlanan bileşikde kimyasal yöntemle halojen ve asetat miktarı saptandı. Kromotografi çalışmaları, IR, NMR'ı yapılarak yapı aydınlatılması tamamlandı.

1- Metoksi 2- asetamido 2- dezoksi 3. 4. 6 Trihidroksiglikopiranoz (X):

8 gr. 1- Metoksi 2- Asetamido 2- dezoksi 3. 4. 6 triasetil glikopiranoz tartıldı. 20 ml. kurutulmuş metanol içinde çözde. Çözeltiye 10 ml. sodyum metilat katıldı. 10 dakika geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı, soğutuldu, reçine ile nötralleştirildi. Ortama 10 ml. eter 10 ml. aseton katılıp 2 gün buz dolabında bekletildi, kristaller eter ile yıkanıp alındı, kurutuldu (5. 072 gr. Verim % 68)

ERGİME NOKTASI: 205°C

Hazırlanan bileşğin kimyasal yöntemle asetat miktarı saptandı. Kromotografi çalışmaları, IR, ı yapılarak yapı aydınlatılması tamamlandı.

1- Metoksi 2-Asetamido 2- dezoksi 6- tosil 3.4 dihidroksi glikopiranoz (XI):

4 gr. 1- Metoksi 2- Asetamido 2- dezoksi 3. 4. 6 trihidroksi glikopiranoz tartıldı. 3, 3 gr. Paratoluensülfon klorür'de tartılıp her iki madde bir balona alındı. Balona 5 ml. pridin konuldu. 24 saat buz dolabında bekletildi. 24 saat sonra alındı. Piridin tamamen uçuruldu. (4 gr. Verim % 65)

Hazırlanan bileşikde kimyasal yöntemle asetat niceliği saptandı. Kromotografik çalışmaları yapıldı.

1- Metoksi 2- asetamido 2- dezoksi 6- bromo 3.4 dihidroksi glikopiranoz (XII):

3 gr. 1- Metoksi 2- asetamido 2- dezoksi 6- tosil 3. 4. dihidroksi glikopiranoz 20 ml. aseton içinde çözüldü. Üzerine tam nicelikde sodyum bromür katıldı. 36 saat süre ile 70 derecede magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. 36 saat sonra alındı, süzüldü, aseton uçuruldu. Kuruluğa kadar uçurulduktan sonra vakumlu desikatör ile tamamen kuruması sağlandı. (2 gr. Verim % 90)

Hazırlanan bileşikde kimyasal yöntemle halojen ve asetat niceliği saptandı. Kromotografi çalışmaları yapıldı.

1-6 Dibromo 1 - 6 Dideoksi 2- amino glikopiranoz (XIII):

1.5 gr. 1- metoksi 2- asetamido 2- dezoksi 6- bromo 3.4 dihidroksi glikopiranoz tartıldı. Üzerine 5 ml. Hidrobromik asit katıldı. 24 saat oda sıcaklığında bırakıldı. 24 saat sonra alındı. Kuruluğa kadar uçuruldu. Metanolde çözüldü. 1-2 ml. etil asetat ilave edilerek kristallendirildi. Kristaller kurutularak alındı. (1.5 gr. Verim % 75)

ERGİME NOKTASI: 140°C

Hazırlanan bileşikde kimyasal yöntemle halojen arandı. Kromotografik çalışmalar, IR, NMR'ı yapılarak yapı aydınlatılması tamamlandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışma amaçda belirtilen bileşiklerin sentezleri yapılarak tamamlanmıştır. Daha öncede belirtildiği gibi halojenli poliollerin

ve şekerlerin hazırlanışında aminli türevler kullanılmamıştır. Amin fonksiyonunun bulunduğu yapılar örneğin (Mannomustin) bis (2 kloro etil) amin fonksiyonu içermektedir. Bu çalışmada Dibromo mannitol bileşiğinin aminli benzerlerinin hazırlanmasına çalışıldı, ve bu tür bileşikler sentezlendi.

Ana yapı olarak glikozamin ele alındı. Bu bileşikden hareketle elde edilen sentetik türevlerin sayısı Onüç'dür. Bu Onüç bileşikten iki tanesi farmakolojik etki vaad eden tiptedir. Bu iki bileşik ilk kez tarafımızdan sentezlenmişlerdir. Bu bileşikler 2 N— Dibromo glikozamin (IV) 1. 6. Dibromo 1.6 Dideoksi 2- Amino glikopiranoz (XIII) dur.

Görüldüğü gibi elde edilen bileşikler arasında 2N Dibromoglikozamin brom atomlarını azot üzerinde içermektedir. Bu yapı sulu ortamda yavaş yavaş hidroliz olmakta ve bromlarını kaybetmektedir.

1.6 Dibromo 1.6 Dideoksi 2- Amino glikopiranoz bileşiği (XIII) Didromo mannitol'e benzetilerek hazırlanmış bir türevdir. Bu bileşik piranoz şeklindedir ve bir amin fonksiyonu içermektedir.

Halojenli poliollerin bazılarının amin fonksiyonu içermeyen şekilleri, bazılarının ise çok az ayrıcalıkla benzerleri antitümör etkili bulunmuştur. Biyolojik etkileri daha sonra yayınlanacaktır. Ayrıca bu çalışma sırasında literatürde verilen solvan sistemleri dışında bir çok solvan sistemide kromatografik çalışmalarda denenmiştir. Sentez çalışmalarında daha önce verilmiş bulunan yöntemler başarı ile elimizdeki bileşiklerin hazırlanmasında uygulanmıştır.

Bu arada sürekli olarak molekülün çeşitli konumlarının seçimli blokajı yapılmış ve istenen yere arzu edilen fonksiyonlar yerleştirilmiştir. Sentez sonucu elde edilen bileşiklerin yapı aydınlatmaları için aletli çalışmalar başarı ile uygulanmıştır. Bunlar arasında ağırlık verilenler IR Spektrofotometresi ile NMR spektrometresidir. Bütün bileşiklerin IR spektrumları alınarak bileşiklerin istenen yapıya sahip olup olmadığı ve arılık derecesi saptanmıştır. Yine reaksiyonun gidişi yönünden başka olasılıkların bulunduğu durumlarda NMR spektrumu mutlaka alınmış yapının istenen yapı olduğu bu şekilde kanıtlanmıştır.

ÖZET

Bu çalışmada halen tedavide kullanılan yada sentezleri yapıp antineoplastik etkileri tesbit edilmiş bulunan bileşikler örnek alınarak çeşitli yapılar sentez edilmiştir.

Dibromomannitol'ün antineoplastik etkidiği ve bu türden hiç bir bileşiğin amin fonksiyonu içermediği dikkate alınarak, glikozaminden hareketle bir seri bileşik sentez edilmiştir. Molekülün kritik yerlerine brom fonksiyonu sokulmuştur. Hazırlanan bütün türevler amin fonksiyonu içermektedir. Amin fonksiyonu daima 2 numaralı konumdadır. Bu fonksiyona ek olarak XIII numaralı türevde 1 ve 6 numaralı konuma brom sokulmuştur. Daha önce sentezi yapılmış bulunan tek bromlu türevde sentez edilmiştir (XII)

Yukarda açıklanan bileşiklere ek olarak ilk kez glikozaminin N- Dibromo türevi hazırlanmıştır.

SUMMARY

In this research various molecules have been synthesized taking as models the compounds which are either clinically antitumor active or have been found active but not used currently.

Dibromomannitol is an antineoplastic compound but none of the compounds in this series contains an amino function, taking this point into consideration a series of compounds starting from glucoseamine has been synthesized. Bromine has been introduced onto the critical points of molecules. All the derivatives which were prepared contain amino function and this function is allways on position 2. On compound XIII bromine has been introduced on both position 1 and position 6. Also th synthesis of a compound which was made before has been realized (VII).

In addition to the compounds mentioned above also the N—dibromo derivative of glucoseamine has been prepared for the first time.

LİTERATÜR

1. Abraham. D. J. and N. R. Fransudrth: *J. Pharm. Sci.* 58 694. (1969)
2. Ackerman. Lauren V. and Juan A. Del Regato: *Cancer Diagnosis Treatment and prognosis* St. Louis Rosby Company. (1947).
3. Akçay Mehmet: *The Cancer Diagnosis and The Redoks-Capacity Index of plasma* Acta Medica Turcica. 8, 117 (1957).
4. Albrecht, Peter, Karsner H. T. and Arthur H. S. "Multiple Primary Malignant Tumors" ad Yearbook path. 45 (1952).
5. Condry, E. U. M. B. Saunders: *Cancer Colls. Philadelphic.* (1955).
6. Gati Eva Horvarth. I. Piroscia Int. Cong. Chemether Prec, 5 th. Eng. 2, 1 (151-4) 1967).
- 7k Gati Eva: *Comperative Cytological Examination of Ascites Tumors After Dibromodulcitol (DBM) and Degranol, Many Oncol. Hung.* 12, 4, (200-13) (1969)
8. Hidveği I. E. J. P. Lonai. 3. Holland. F. Antonu, L. Institor and I. P. Horvarth: *Biochem. Pharmacol. Eng.* 16, 11, (2143-53) (1967)
9. Horvarth, Jones, Stacey and Wiggins: *Arzneimittel-Forsch.* 3. 61 (1944).
10. Horvarth I. P. and I. Institoris: *İbid* 17, 149 (1967)
11. Institoris L. S. Eckhardt İ. P. Horvart and C. Sellei: *Ibid* 16, 1, 45-50 (1966)
12. İnstitoris L. S. Eckhardt I. P. Horvarth and C. Sellei: *İbid* 16, 45 (1966).
13. İnstitoris L. I. P. Horvarth and E. Csanyi: *Ibid* 17, 145 (1967)
14. İrene Piroscia, Horvarth and Lazelo Institoris: *İbid* 17, 2, (149-155) (1967).
15. Jambor. Bella, Eotvos, Lorand Tudomanyegvet, Movenyeletani Frans: Budapest. Hung. *Magy. Kern. Foly. Hung.* 75, 7 (296-302) (1969)
16. Jambor, Bela: *İbid* 75, 7, (292-296) (1969)
17. Rgussy, G. Çev. Adnan Uraz: *Cancer Istanbul Maarif Matbaası* (1941)
18. Sellei C, Eckhardt, L. Nerth *Chemotherapy of Neoplastic Diseasea Acedemia Kiado' Budapest Hung.* (1970).
19. Stahl, Egon: *Dunschichromotographie.* C Springer Verljaj Berlin 6, 796 (1967)
20. Stork G. J. Romo G. Rosenkranz and C. D. J. Rassi: *J. Am.Chem.* 73, 3546 (1951).
21. Uzluk Ferudun Nafiz: *Genel Tip Tarihi, Ankara* (1958)
22. Willis, R. A.: *Pathology of Tumors, 3, Ed. London Dutterworthe* (1960)