

## SOME CARBOHYDRATE ORTHOESTER DERIVATIVES WHICH HAVE BIOLOGICAL ACTIVITY

**Nilgün YENİL\***, Kadir AY

*Çelal Bayar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Muradiye-MANİSA*

**Geliş/Received: 05.05.2003 Kabul/Accepted: 22.06.2004**

### ABSTRACT

In this study, structures of orto ester have been investigated. Sugar molecules having different orto ester functional groups on, facilitate the synthesis of targeted products in carbohydrate chemistry. Furthermore, orto ester functional groups can be also placed on sugar molecules including cyclic acetal and ketal groups. *O*-Alkyldene and *O*-Alkyldine derivatives in cyclic acetal structure have protective properties. These cyclic structures on sugar molecules are very important compounds while they are used as starting substances to syntheses new compounds.  $\alpha$ -Chloralose, [(R)-1,2-*O*-trichloroethylidene- $\alpha$ -D-glukofuranose] in cyclic acetal structure is a hypnotic compounds which is used in seed coating process in agricultural activities and as an anaesthetic substance in veterinary science. Therefore, cyclic acetal and ketal groups obtained from the reaction between polyhydroxyl compounds and aldehydes or ketones are in addition very important compounds since they have interesting biological activities.

**Keywords:** Orthoester, cyclic orthoester, glucose, galactose, arabinose, mannose

### BİYOLOJİK AKTİVİTEYE SAHİP OLAN BAZI KARBOHİDRAT ORTO ESTER TÜREVLERİ

#### ÖZET

Bu çalışmada, genel anlamda orto ester yapıları incelenmiştir. Değişik orto ester yapılarının şeker molekülleri üzerinde bulunması karbohidrat kimyasında sentezlenmesi hedeflenen ürünü elde etmek için kolaylık sağlamaktadır. Ayrıca orto ester grupları halkalı asetal veya ketal grubu taşıyan şeker molekülleri üzerinde de bulunabilmektedir. *O*-Alkiliden ve *O*-Alkilidin türevleri halkalı asetal yapısında olan koruyucu grup özelliğine sahip bileşiklerdir. Şeker molekülünde bulunan bu halkalı yapılar yeni bileşiklerin sentezlenmelerinde başlangıç maddeleri olarak kullanılabilirler nedeniyle karbohidrat kimyasında oldukça önemlidirler. Halkalı asetal yapısında bulunan  $\alpha$ -kloraloz [ (R)-1,2-*O*-trikloroetiliden- $\alpha$ -D-glukofuranoz ] hipnotik bir bileşik olup, ziraat çalışmalarında tohum yüzey kaplamasında ve anestezi madde olarak veterinerlikte kullanım alanı bulmaktadır. Bu nedenle polihidroksi bileşikleri ile aldehit veya ketonların reaksiyonlarından oluşan halkalı asetaller ve ketaller ilginç biyolojik aktiviteye sahip olmalarından dolayı ayrıca önem taşırlar.

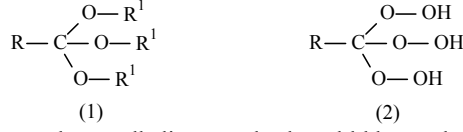
**Anahtar Sözcükler:** Orto ester, halkalı orto ester, glukoz, galaktoz, arabinoz, mannoz

#### 1. GİRİŞ

Orto ester yapıları (1) basitçe, karboksilik orto asitlerin (2) yapısında bulunan hidrojen atomlarının alkil fonksiyonel grupları ile yerdeğiştirmiş halleri olarak tanımlanırlar. Basit orto esterler tamamıyla kararsız yapılar oldukları halde bunlardan türetilmiş olan bileşikler özellikle de

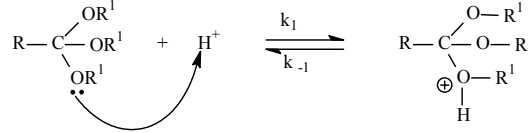
\* Sorumlu Yazar/Corresponding Autor: e-mail:nyenil1@hotmail.com, Tel: (0236) 241 2151/173

karbohidrat orto esterler kararlıdır. Bundan dolayı, yeni reaksiyonlarda kullanılabilirlikleri fazladır [1-3].

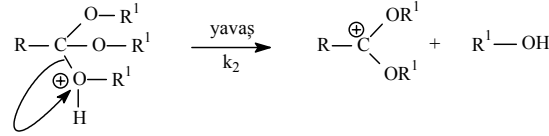


Orto esterler nötral ve alkali ortamda kararlılıklarını korumalarına rağmen asit katalizörlü ortamda kolaylıkla ve hızla hidrolizlenebilen çok hassas organik bileşiklerdir. Hidrolizlenme üç basamakta gerçekleşen bir reaksiyon mekanizması üzerinden yürür ve şöyle gösterilir;

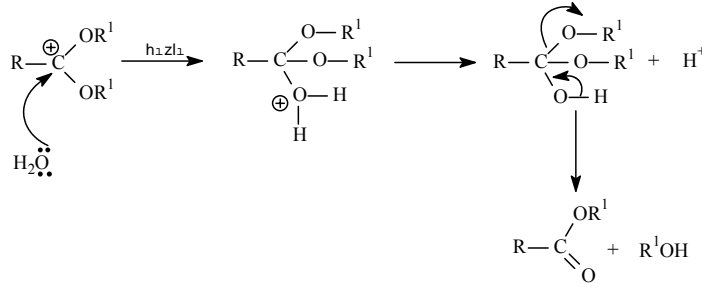
1. basamak



2. basamak



3. basamak



Karbohidrat orto esterler ve türevleri, aynen basit yapılı ortoester yapı birimleri gibi asidik şartlarda kolaylıkla hidrolizlenerek hidrolizlenme ürünlerini verirler; fakat alkali ortamda hidrolizlenmeden kararlılıklarını koruyabilen bileşiklerdir [4,5].

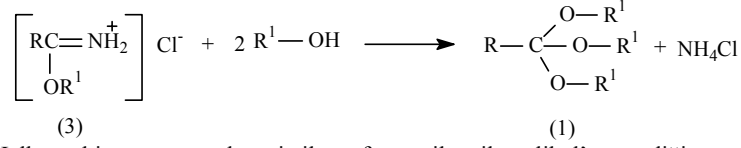
Orto esterin alkil ( R<sup>1</sup> ) gruplarına -OOR fonksiyonel grubunun bağlanması ile peroksi orto ester yapılar; -OCOR fonksiyonel grubunun bağlanması durumunda ise açiloksi orto ester yapılar oluşurlar[6].

Birçok alifatik orto karboksilat bileşiği renksiz sıvılar halinde bulunur ve tipik eter kokusuna sahiptirler. Özellikle bisiklik ve trisiklik halka yapısına sahip orto esterlerin çok az bir kısmı renksiz katı haldedir ve organik çözücüler içinde çözünabilirler. Karboksilik orto esterler UV ışığını absorblamazlar. İnfrared absorpsiyon spektrumlarındaki karakteristik özellikleri, kuvvetli C-O gerilme titreşimlerinin yaklaşık 1100 cm<sup>-1</sup> civarında gözlenmesidir [7-11].

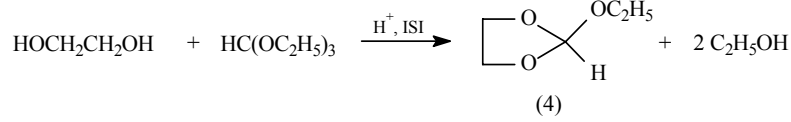
Halkalı ve halkasız orto ester yapılarının sentezlenme yolları, literatürde kaydedilmiştir [7,12-14]. Pinner reaksiyonu olarak da bilinen en genel yöntem imidik ester hidroklorürlerinin (3) alkoller ile reaksiyonundan orto ester yapılarının sentezlendiğini göstermiştir [1]. İmidik ester

## Some Carbohydrate Orthoester Derivatives Which...

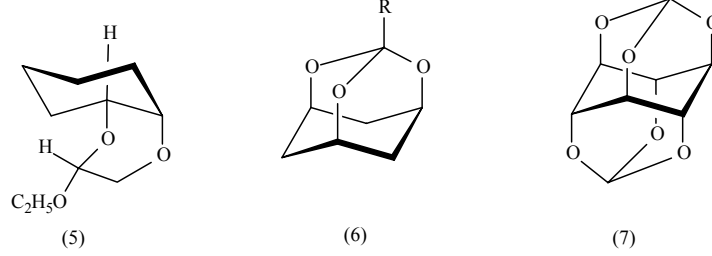
hidroklorür yapıları ise nitriller ile alkollerin susuz hidrojen klorür varlığında verdikleri reaksiyon sonucu elde edilebilirler.



Halkasız bir orto ester olan trietil ortoformat ile etilen glkol'ün verdiği transesterleşme reaksiyonu sonucu monosiklik yapıdaki 2-etoksi-1,3-dioksalan (4) çok iyi verimlerle elde edilmiştir [15].

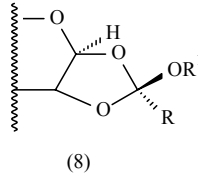


Literatürde; bisiklik orto ester halka sistemine sahip olan [16] cis-3-etoksi-3-metil-2,4-diokzabisiklo[4.4.0]dekan (5) molekülünün sentezlenebildiği gösterilmiştir [9]. Ayrıca trisiklik orto ester [17-19] yapıları ve polisiklik orto ester yapıları olan bileşik 6 ve bileşik 7'nin de sentezlendiği görülmektedir [1].

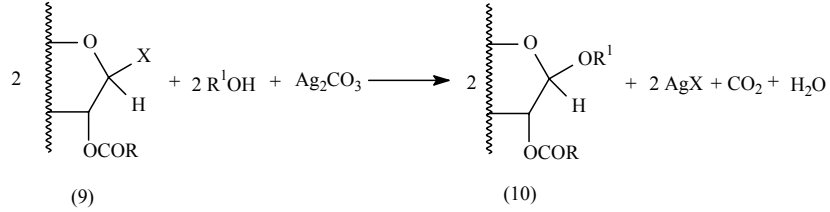


### 1.1. Karbohidrat Orto Esterler

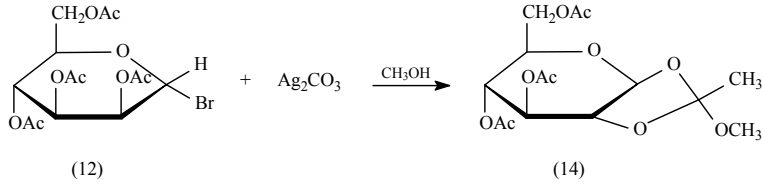
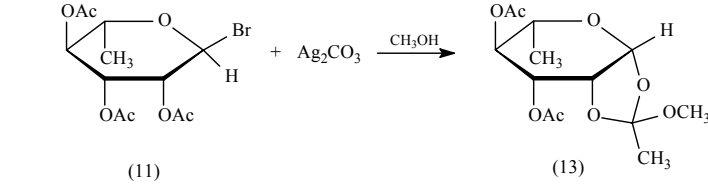
Karbohidrat orto esterlerinin çoğu bisiklik yapıda bulunur. Karbohidrat orto ester niteliğindeki bir bileşik, 2-alkoksidioksalan halkasından ve bu halka ile kondense karbohidrat furanoz veya piranoz halka sisteminden oluşur. 8 Numaralı bileşikte gösterildiği gibi bu halka sistemi çoğunlukla karbohidrat molekülünün anomerik karbonu ve bu karbona komşu olan karbonun bağlanmasıyla gerçekleşir [20].



Karbohidrat orto esterler ilk kez açıl glikozil halojenür (9) yapısındaki bir şeker molekülünden açıl glikozit (10) türevinin sentezlenmesi sırasında yan ürün olarak elde edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır [15].

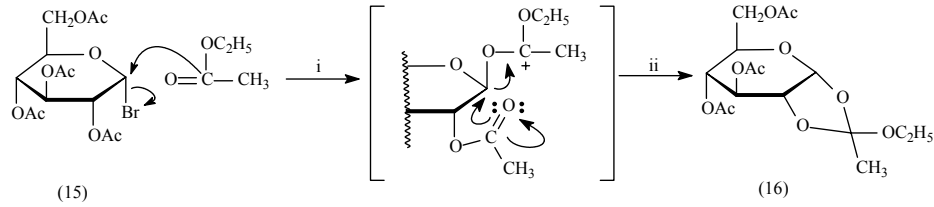


Koenigs- Knorr reaksiyonu olarak bilinen bu reaksiyon, anomerik C atomunda halojen atomu taşıyan açıl glikozil bileşiğinin bir hidroksil grubu taşıyan organik bileşik ile gümüş tuzları ( $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  veya  $\text{Ag}_2\text{O}$  gibi) varlığında istenen *O*-glikozit yapısına dönüştürülmesinde kullanılır. Ancak 2,3,4-tri-*O*-asetil-6-deoksi- $\beta$ -*L*-ramnopiranozil bromür (11) ve 2,3,4,6-*tetra-O*-asetil- $\alpha$ -*D*-mannopiranozil bromür'ün (12)  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  ile metanol içindeki reaksiyonundan 1,2-orto ester yapısındaki halkalı metil orto asetat türevlerinin (13 ve 14) elde edilmiş olması reaksiyonun beklenen metil glikozit yapılarını vermediğini göstermektedir[1].



### 1.1.1. 1,2-Orto Ester Yapıları

1,2-Orto ester yapılarının sentezlenmesinde, 1,2-*trans*-glikozil halojenürler (Bileşik 11 ve 12) kullanılabilirler gibi 1,2-*cis*-glikozil halojenür yapıları da kullanılabilir. Örneğin; 2,3,4,6-*tetra-O*-asetil- $\alpha$ -*D*-glukopiranozil bromür'ün (15) % 62 verim ile ilgili 1,2-orto ester türevine (16) dönüştürülebildiği gözlenmiştir [20].

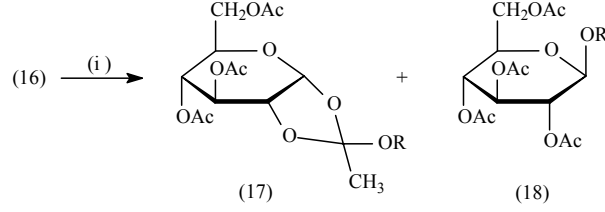


- (i)  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{PbCO}_3$ ,  $\text{CaSO}_4$ , reflux, 4 h  
(ii)  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$

Reaksiyon 1,2-*trans*-glikozit ara ürünü üzerinden yürür ve 1,2-orto ester oluşumu ile sonlanır. Bileşik 16'nın, Lewis asit katalizör varlığında bir alkol ile reaksiyonundan elde edilecek olan yeni ürün ya bir ester dönüşümünün olduğu reaksiyon yolu ile yeni bir orto ester bileşiği ya da bir *O*-glikozit bileşiği olacaktır. Bu tip reaksiyonlarda oluşacak ana ürünü, kullanılan katalizör

## Some Carbohydrate Orthoester Derivatives Which...

ve çözgenin etkileri belirlemektedir[18]. Örneğin, bileşik 16'nın ROH gibi bir alkol ile reaksiyonundan yeni bir orto ester olan bileşik 17 ve bileşik 18 farklı yüzdesel verimlerle elde edilebilir[21].

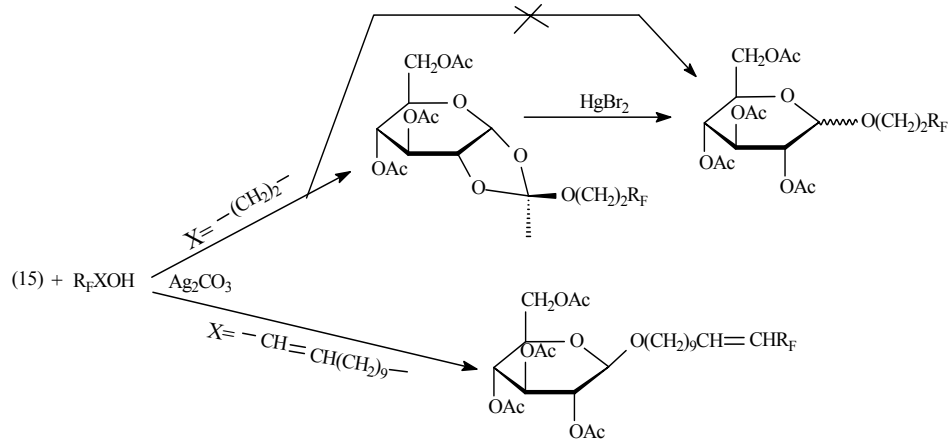


(i)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , ROH,  $\text{HgBr}_2$

0,001 mol Cıva (II) bromür kullanılması ana ürün olarak 1,2-orto ester olan bileşik 17 yi verirken katalizörün 0,05 mol kullanılması ana ürünün bir *O*-glikozit olduğu bileşik 18'in oluşumunu sağlamaktadır. Bileşik 16'nın benzeri olan ancak karbonhidrat iskelet yapısındaki serbest hidroksil gruplarının benzil grupları ile korunmuş olarak elde edildiği bileşik 3,4,6-*tri-O*-benzil-1,2-*O*-(1-etoksietiliden)- $\alpha$ -D-glukopiranoz'un ve değişik 1,2-orto ester yapılarının sentezlenmesine ilişkin yöntemler literatürde bulunmaktadır [22,23].

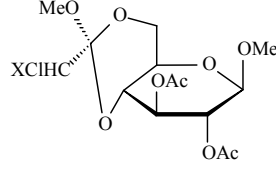
### 1.1.2. Florlu 1,2-Orto Ester Yapıları

Yüksek yüzey aktiviteye sahip ve biyolojik yönden oldukça önemli olan F-alkil zincirine sahip 1,2-orto ester yapıları ve ilgili *O*-glikozit molekülleri de literatürde mevcuttur [24-27]. Molekül içinde toksik olmayan ve hidrofilik baş olarak görev alan kısmı şeker yapısı iken, florofilik kuyruk olan flor ucu ile hidrofilik baş arasında yer alan karbon zinciri ise molekülün lipofilik bölümüdür. Lipofilik alkil zincirinin uzunluğu sentezlenmesi hedeflenen molekülün oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Örneğin; üzerinde flor grubu taşıyan bir alkolün bileşik 15 ile Koenigs-Knorr tepkimesi sonucunda, alkolün karbon zincirinin uzunluğuna bağlı olarak ya F-alkillenmiş 1,2-orto ester yada F-alkillenmiş *O*-glikozit yapısındaki ürünler şeklinde gerçekleşir [24]. Perfloroalkil zincirindeki karbon zincirinin kısa olması bu yapının düşük nükleofilik etkisinin göstergesidir. Bu nedenle, hidroksil grubunun perfloroalkil zincirinden ayrılması güçleştirmektedir ve reaksiyon, 1,2-orto ester oluşumu ile sonlanmaktadır. Ancak, hidrofilik ve lipofilik dengenin kurulduğu uzun karbon zincirine sahip florlu alkol kullanılan reaksiyonlarda, *O*-glikozit yapıları elde edilebilmiştir [24,25].

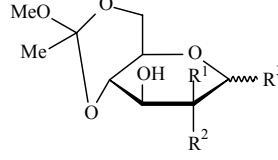


### 1.1 3. 2,3-Orto Ester ve 4,6-Orto Ester Yapıları

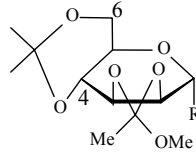
1,2-Orto ester yapılarının sentezlenebilmesinin yanı sıra 4,6-orto esterlerin de karbohidrat iskelet yapısında oluşturulmaları mümkün olmaktadır. Bu amaçla, orto asetat bileşiği (19) bir diol'ün  $(\text{MeO})_3\text{CCH}_2\text{Cl}$  veya  $(\text{MeO})_3\text{CCHCl}_2$  ile katalitik *p*-toluensülfonik asit varlığında reaksiyonundan kolaylıkla sentezlenmiştir [28].



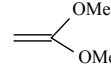
(19) X= H veya Cl



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
(20) a	H	OH	$\alpha$ , $\beta$ -OH
b	OH	H	$\alpha$ , $\beta$ -OH
c	H	OH	$\alpha$ -OMe



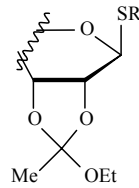
(21) R= OH veya OMe



(22)

Ayrıca **D**-glukoz, **D**-mannoz ve metil- $\alpha$ -**D**-glukopiranoz gibi şeker moleküllerinin *p*-toluensülfonik asit katalizörlüğünde *N,N*-dimetilformamit içinde keten dimetil asetal (22) ile reaksiyonlarından ilgili 4,6-orto ester türevleri olan 20 a, b ve c yapıları sentezlenmiştir [29,30]. Bileşik 21'inde, 4,6-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -**D**-mannopiranozun keten dimetil asetal (22) ile kinetik kontrollü reaksiyonundan sentezlenebildiği Bouchra ve arkadaşları tarafından ispatlanmıştır [30]. Bununla birlikte kinetik kontrollü reaksiyon koşullarında, biyolojik ve endüstriyel öneme sahip olan ve disakkarit yapılarında bulunan sukroz, maltoz ve  $\alpha$ , $\alpha$ -treloz gibi şeker moleküllerinin orto-esterleşme reaksiyonları rahatlıkla gerçekleştirilmiştir [31]. 21 nolu bileşikte olduğu gibi 4. ve 6. hidroksiller korunduğunda, reaksiyonda keten asetallerin kullanılması 2,3-orto esterlerin oluşumunu kolaylıkla sağlayacaklardır. **D**-glukoz türevleri 2. ve 3. karbon atomlarında *trans* konfigürasyona sahip hidroksil atomları bulundurulur ve bunlarda da 4. ve 6. hidroksillerin korunması gerçekleştirilerek bilinen yol ile 2,3-orto ester türevleri sentezlenebilir [30].

Literatürde, şeker molekülünün anomerik C atomunda tiyo gruplarının bulunduğu 2,3-orto esterler (23)'e de sıkça rastlanmaktadır [32-36].

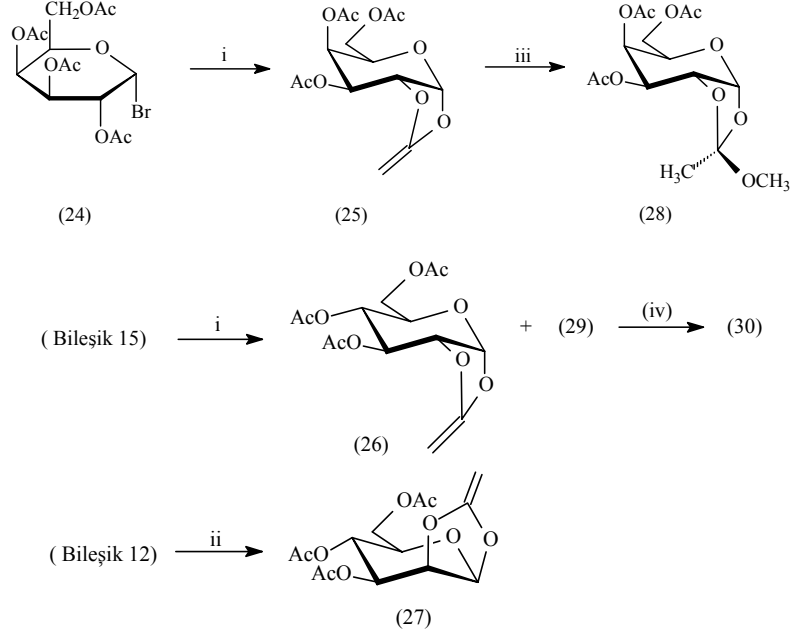


(23)

## Some Carbohydrate Orthoester Derivatives Which...

### 1.1.4. Halkalı Keten Asetal Oluşumu ile Orto Ester Yapıları

Halkalı keten asetaller [37-40] yeni orto esterlerin sentezlenmesinde kullanılmışlardır. Galaktoz, glukoz ve mannoz'dan türetilmiş olan *tetra-O*-asetil- $\alpha$ -**D**-hekzapiranozil bromür (24, 15, 12) bileşikleri organik sentezlerde ara ürünler olarak önemli görevleri olan ilgili karbohidrat halkalı keten asetal türevlerine dönüştürülmüşlerdir ( Bileşik 25, 26 ve 27 ).

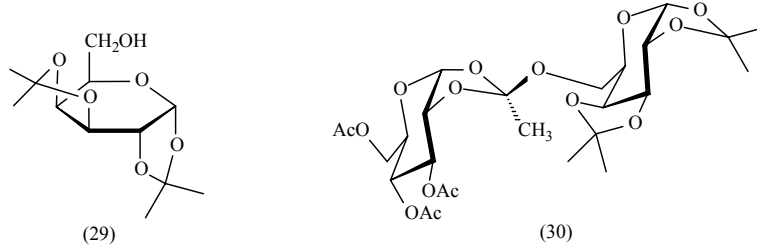


(i)  $\text{Ag}_2\text{O}$ , benzen, i -  $\text{Pr}_2\text{NEt}$ , 6 h, reflux; (ii)  $\text{Ag}_2\text{O}$ , benzen, i -  $\text{Pr}_2\text{NEt}$ , 24 h, 25 °C

(iii) *p*-toluen sülfonil klorür, MeOH,  $\text{CHCl}_3$ , 4 A° moleküler elek

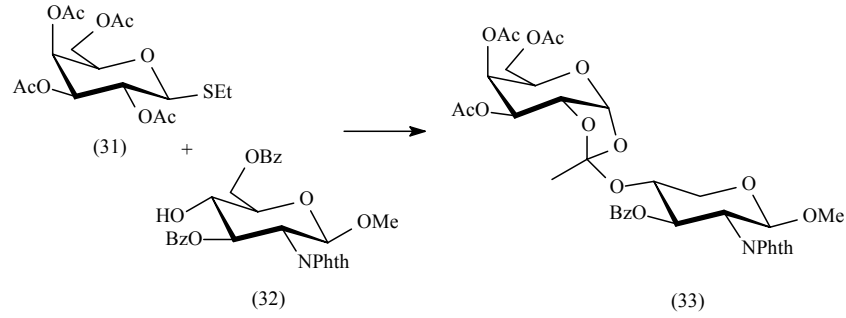
(iv) kamfor sülfonik asit,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4 A° moleküler elek

Karbohidrat halkalı keten asetal yapısına sahip olan bileşik 25 metanol ile uygun reaksiyon şartlarında ilgili 1,2-orto ester türevine (28) dönüştürülürken, bileşik 26'nın 1,2:3,4-*di-O*-isopropiliden- $\alpha$ -**D**-galaktopiranoz (29) ile stereokontrollü reaksiyonundan yeni bir orto ester yapısına sahip olan bileşik 30, % 85 verimle elde edilmiştir [38].

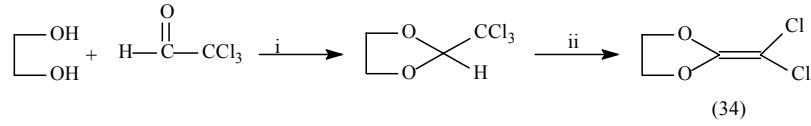


Literatürde, bileşik 30'a benzer olan bileşik 33'ün de varlığına rastlanmaktadır. 1,2-orto ester yapısındaki bu bileşik; 3,4,6-tri-*O*-asetil- $\alpha$ -**D**-galaktoz 1,2-(metil-3,6-di-*O*-benzoil-2-deoksi-

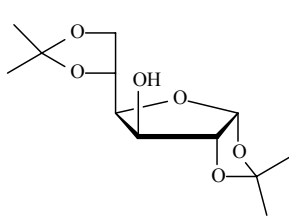
2-ftalimido- $\beta$ -D-glukopiranozit-4-il-orto-asetat (33), anomerik carbon atomunda tiyo grubu taşıyan 2,3,4,6-tetra-O-asetil- $\alpha$ -D-galaktoz (31) ile 3,6-di-O-benzoil-2-ftalimido metil glikozit'in (32), 1,1,3,3-tetra-metilüre varlığında oluşturduğu reaksiyondan elde edilmiştir[41].



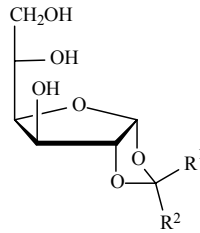
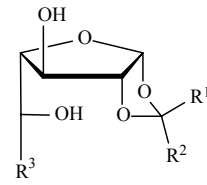
2-Diklorometilen-1,3-dioksolan [42] yapısındaki keten asetalin (34), reaktivitesinin çok iyi olduğu 1,2:3,4-di-O-izopropiliden- $\alpha$ -D-galaktopiranoz (29) ve 1,2:5,6-di-O-izopropiliden- $\alpha$ -D-glukofuranoz (35) ile verdiği reaksiyonlar sonucunda kanıtlanmıştır [43]. Reaksiyon bir karbohidrat halkalı asetal [44,45] yapısındaki etiliden asetal [37-39,46-49] oluşumu üzerinden gerçekleşir. Bu etiliden halka sisteminin Bu<sup>t</sup>OK ile reaksiyonu sonucu halkalı keten asetal (34) sentezlenmiştir. Bileşik 34'ün, (*R*)-1,2-O-izopropiliden- $\alpha$ -D-glukofuranoz (Bileşik 36),  $\alpha$ -kloraloz (Bileşik 37),  $\beta$ -kloraloz (Bileşik 38) ve galaktokloraloz (Bileşik 39) ile ayrı ayrı reaksiyonları incelenmiş ve sonuçta yeni karbohidrat orto ester türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir [39].



i) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ii) potasyum *tert*-butoksit, THF/ N<sub>2</sub>



(35)

(36) R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>(37) R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CCl<sub>3</sub>(38) R<sup>1</sup> = CCl<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H(39) R<sup>1</sup> = CCl<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>OH(40) R<sup>1</sup> = CCl<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H

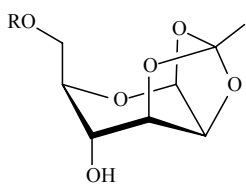
### 1.1.5. Trisiklik Orto Ester Yapıları

Karbohidrat halkalı keten asetal ara ürünü üzerinden yürüyen ve reaksiyon sonucunda 1,2,3-trisiklik orto esterlerin (41) [50] ve 1,2,4-trisiklik orto esterlerin (41,42) [18,50] yanısıra 1,2,5-trisiklik orto esterlerin (44,45) de elde edilebileceği literatürde belirlenmiştir[37]. (*S*)-1,2-O-trikloroetiliden- $\alpha$ -D-galaktofuranoz (39) [46] ve (*S*)-1,2-O-trikloroetiliden- $\alpha$ -D-arabinofuranoz

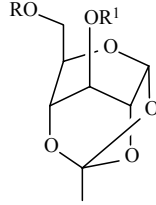


## Some Carbohydrate Orthoester Derivatives Which...

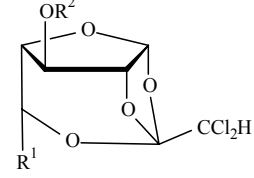
(40) [37] bileşikleri potasyum tersiyer bütoksit ile muamele edilerek ilgili trisiklik 1,2,5-orto ester yapılarına dönüştürülmüşlerdir. Ancak hayvanlar üzerinde anestezi etkisi olan [47]  $\alpha$ -kloralo $\alpha$ 'un (37) [48] 5,6-O-izopropiliden türevi aynı reaksiyon şartlarının uygulanmış olmasına rağmen keten asetal ara ürününü ve ilgili trisiklik orto ester yapısını vermemiştir ve  $\alpha$ -kloralo $\alpha$ 'un diastereoizomeri olan  $\beta$ -kloralo $\alpha$ 'un (38) ise halkalı keten asetal ara ürün oluşumunu verdiği gözlenmiştir. Bu ara ürünün asetik anhidrit ile piridin içindeki reaksiyonu sonucunda disakkarit yapılarının [20] oluşum izlerine rastlanmıştır [51].



(41) R = H veya Tr



(42) R = H veya Tr  
(43) R<sup>1</sup> = H veya Ac

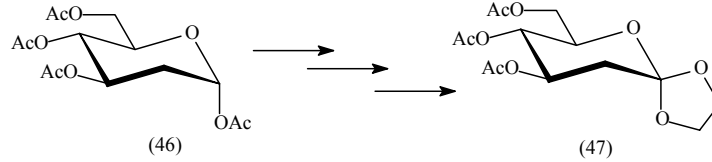


(44) R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>OH, R<sup>2</sup> = H  
(45) R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H

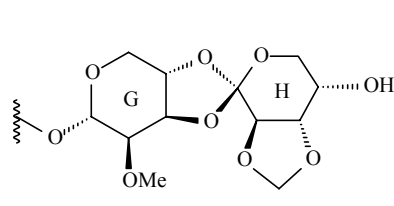
**D**-Arabino $\alpha$ 'dan türetilen trisiklik yapı 1,2,5-orto esterlerin polimerizasyonu polisakkarit yapı moleküller [52] elde edilmiştir. Özellikle de mikrobakteriyel enfeksiyonlara ve insanlarda görülen tüberküloza karşı etkili olduğu bilinen tetra- ve pentasakkarit yapısındaki yeni antitüberküloz ilaçlar sentezlenmiştir [53,54]. **D**-Arabino $\alpha$ 'un 1,2,5-orto ester türevinde bölgesel ve stereoseçimli olarak nükleofilik yolla halka açılması yapılabilir. Bu yolla, hem donör hem de akseptör olarak davranabilen monoarabinofuranozit yapı birimleri elde edilebilir. Bu arabinofuranozit yapı birimleri faydalı birer ara başlatıcı oldukları için, insan patolojisinde olumlu etkiler sağlayan yeni oligoarabinofuranoz yapılarına dönüştürülmeleri mümkündür [55].

### 1.1.6. Spiro Orto Ester Yapıları

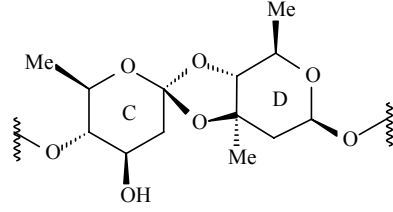
Glikozidik birimler arasında bulunan spiro-ortolakton bağları, oligosakkarit antibiyotiklerdeki ortosomicin gruplarının karakterize edilmesinde önemli yapı taşlarıdır. Karbohidrat spiro-ortolakton birimleri şeker moleküllerinin 2-deoksi sistemlerinden elde edilebilmektedir. Örneğin; 1,3,4,6-tetra-*O*-asetil-2-deoksi- $\alpha$ -**D**-arabino-hekzapirano $\alpha$ 'dan (46) ilgili spiro-ortolakton molekülü (47) kolaylıkla sentezlenebilmektedir. Literatürde de antibiyotik özellikler gösteren, biyolojik aktivitesi yüksek olan ve özellikle de oligosakkarit molekül yapılarında bulunan glikozidik spiro orto esterlere rastlanmaktadır [56,57]. Ayrıca bileşik 47'ye benzer spiro yapı bir başka molekül olan 3,4,6-tri-*O*-asetil-1,2-*O*-(2'-okzasiklopentiliden)- $\alpha$ -**D**-glukopirano $\alpha$ , 3,4,6-tri-*O*-asetil- $\alpha$ -**D**-glukoz'un 1,2-orto ester türevi olan bileşik 16'nın  $\gamma$ -lakton ile asidik koşullardaki reaksiyonu sonucu *endo:exo* izomerik ürün karışımı olarak elde edilebilmiştir [ 58 ].



Biyoaktif ortolakton birimleri uyarıcı ilaç özelliği de gösterebildikleri için önemlidirler ve ortolakton oluşumunu içeren 48 ile 49 yapı birimlerinin Everninomycin C molekül yapısının içinde bulunduğu tesbit edilmiştir [59].



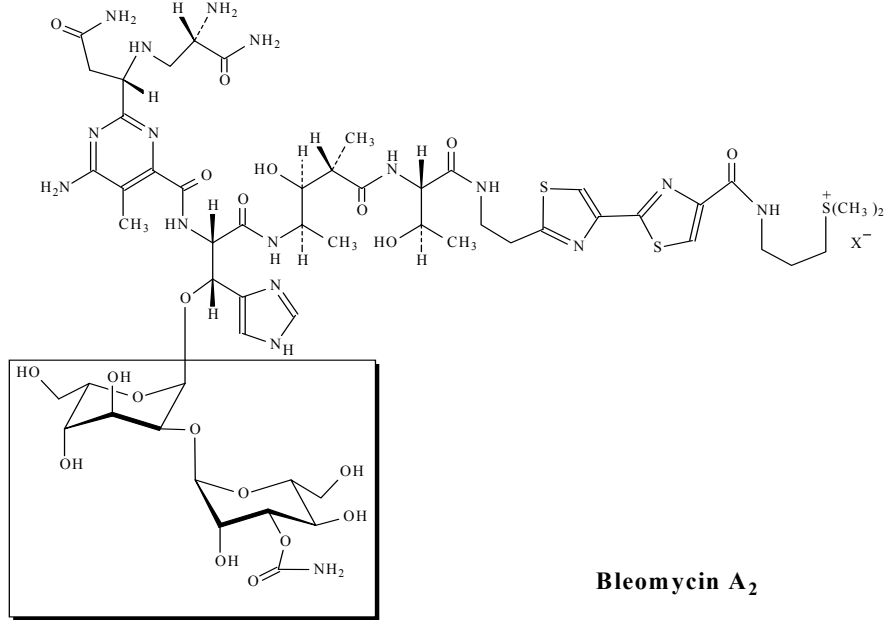
(48)



(49)

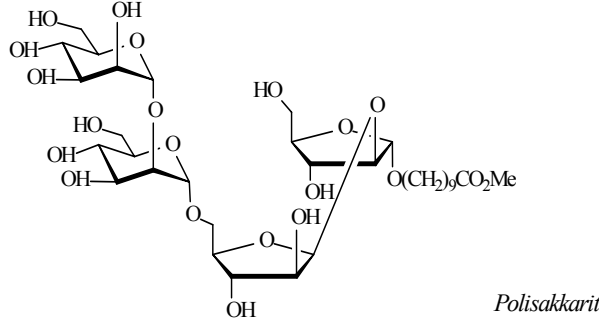
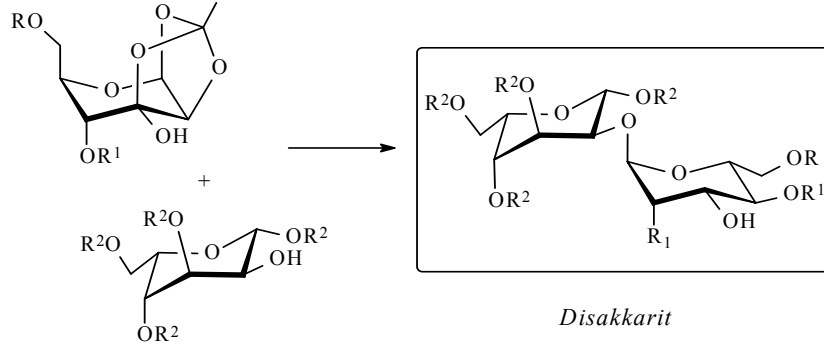
## 2. SONUÇ

Karbohidrat yapısına sahip olan ve klasik glikozil donörleri olarak kullanılan 1,2-orto ester (8) yapıları [6,23,38,60-65] gibi 2,3-orto ester (21) yapıları da [32-36,66,67] uygun ve basit yöntemler ile sentezlenebilmektedirler. Karbohidrat orto esterler sentetik ara ürünler olarak mono glikozit yapılarının (18) elde edilinde kullanılan en uygun bileşiklerdir. Bundan dolayı, antibiyotik özellikteki biyoaktif molekül Bleomicin A<sub>2</sub> gibi disakkarit yapıli moleküller, trisakkarit yapıli moleküller ve yüksek antijenik özellikteki polisakkaritlerin elde edilmesi ve ayrıca antibiyotik özellik gösteren bazı oligosakkaritlerin sentezlenmelerinde de kullanılan önemli ara başlatıcılardır [50,68-73].



**Bleomicin A<sub>2</sub>**

### Some Carbohydrate Orthoester Derivatives Which...



Karbohidrat orto ester yapılarının oluşumu üzerinden gerçekleşen reaksiyonlarda, stereokimyanın kontrolünün yanı sıra bölgesel ve stereoseçimlilik de sağlanabilir. Sonuç olarak, orto ester molekülü üzerindeki yeni düzenlemeler ile sentezlenmesi hedeflenen yeni bileşiklere, kolayca ulaşılabilir.

Ayrıca şekerlerden türetilmiş olan florosurfaktanlar, gösterdikleri biyolojik aktivitelerinden dolayı ilaç hammaddeleri olarak klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. F-alkil zincirleri taşıyan bazı oligosakkaritlerin anti-HIV aktiviteye sahip olmaları bu tür bileşiklere insanoğlunun sağlığını korumada kullanım alanı tanımaktadır. Oksijen taşıma yeteneğine sahip olan florlu bileşikler [74] ile karbohidrat yapı birimlerinin bir araya gelmeleri sonucu oluşan bileşikler hidrofobik ve hidrofilik olan bölümleri üzerinde taşımalarından dolayı biyo-yüzey aktif maddeler olarak kullanılmaktadırlar.

Bununla birlikte orto ester fonksiyonel grupları ile karbohidrat bileşiklerindeki hidroksil gruplarının korunması da gerçekleştirilebilmektedir[39]. Dolayısıyla orto esterlerin karbohidrat kimyasında koruyucu grup olarak da kullanılmaları onlara bir sonraki reaksiyon basamaklarında birçok avantaj sağlamaktadır.

### KAYNAKLAR

- [1] Wolfe D., "Carbocyclic Ortho Acid Derivatives", Organic Chemistry, Vol. 14, Academic Press. Inc., New York and London WIX 6BA, 1970, 1-547.
- [2] Bonner A.W., "On the Structure of 1,2,3,6-tetra-O-acetyl-β-D-Glucose", J. Am. Chem. Soc., 80, 3697-3702, 1958.

- [3] Richtmyer N.K., Hudson C.S., "The Rearrangement of Sugar Acetates by Aluminum Chloride. Crystalline Celtribiose and Some of its Derivatives", *J. Am. Chem. Soc.*, 58, 2534-2540, 1936.
- [4] Oscarson S., Szönyi M., "Acidic Opening of 4,6-O-orthoesters of Pyranosides", *J. Carbohyd. Chem.*, 8, 4, 663-668, 1989.
- [5] Pascu E., "The Configuration and the Mechanism of Hydrolysis of the Maltose Derivatives with Orthoesters Structure", *J. Am. Chem. Soc.*, 57, 537-538, 1935.
- [6] Wolfrom M.L., de Lederkremer M.R., "Products from the Orthoester Form of Acetylated Maltose", *J. Org. Chem.*, 30, 1560-1563, 1965.
- [7] Hoffmann R.W., Schneider J., "Themische Spaltung von 7,7-Dimethoxycycloheptatrien", *Tetrahedron Lett.*, 8, 4347-4350, 1967.
- [8] Altona C., Vander Week A.P.M., "Conformation of Non-aromatic Ring Compounds-XLIV; NMR Spectra and Some Dipole Moments", *Tetrahedron Lett.*, 24, 4377- 4378 , 1968.
- [9] Kovacs O.J., Scheneider G., Lang L.K., et.al., "Neighboring Group Participantion-I: ACO-6 Participation in the Solvolysis of 2-Hydroxymethylcyclohexanol Derivatives", *Tetrahedron.*, 4181-4196, 1967.
- [10] Bellamy L.J., "The Infra-red Spectra of Complex Molecules", Vol.1, 3<sup>th</sup>.Edit., Halsted Press., John Wiley and Sons, New York, 1975, 203-218.
- [11] Bellamy L.J., "Advances in Infrared Group Frequencies", Vol.2, 3<sup>th</sup>.Edit., Halsted Press., John Wiley and Sons, New York, 1975, 166-168.
- [12] Hoffmann R.W., Hausen H., "Themische Spaltung von 7,7-Dimethoxy-bicycloheptadien-[2:2:1]-derivaten, Ein Wag Zum Tetramethoxy-Athylen", *Tetrahedron Lett.*, 5, 197-201, 1964.
- [13] Hoffmann R.W., Hausen H., "Tetramethoxy-athylen-I: Themische Spaltung von 7,7-Dimethoxy-norbornadien-derivaten", *Tetrahedron.*, 21, 891-902, 1965.
- [14] Weistein S., Buckles R.E., "The Role of Neighboring Groups in Replacement Reactions. VI.Cyclohexene Ethyl Orthoacetate", *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 613-618, 1943.
- [15] Goldschmid H.R., Perlin A.S., "Some Factors Affecting the Königs-Knorr Synthesis of Glycosides", *Can. J. Chem.*, 39, 2025-2032, 1961.
- [16] Barnes A.R., Doyle G., Hoffmann A.J., "Bicyclic Orthoester by Direct Esterification", *J. Am. Chem. Soc.*, 27, 90-93, 1961.
- [17] Helfrich B., Bottenbruch L., "Neue Derivaten der Fructofuranose", *Chem. Ber.*, 86, 651-657, 1955.
- [18] Fletcher G.H., Ness R.K., "Orthobenzoik Acid Aerivatives of D-Ribopyranose. Preparation and Some Properties of 1,2-O-(1-benzyloxybenzylidene)- $\alpha$ -D-ribopyranose and 1,2,4-O-orthobenzoyl)- $\alpha$ -D-ribopyranose", *J. Org. Chem.*, 77, 5337-5340, 1955.
- [19] Hedgley E.J., Mérés O., "A New Sugar Orthoformate", *Proceedings. Chem. Soc.*, 399, 1964.
- [20] Ferrier R.J., Collins P.M., "Monosaccharide Chemistry", Penguin, England, 1<sup>st</sup>. Edit., 1972, 1-317.
- [21] Kochetkov N.K., Khorlin A.J., Bochkov A.F., "New Synthesis of Glycosides", *Tetrahedron Lett.*, 6, 289-293, 1964.
- [22] Ferrier R.J., "Carbohydrate Chemistry", vol.28, The Royal Society of Chemistry, 111-112, 1996.
- [23] Ernst B., DeMesmaeker A., Wagner B., et. al., "Haloenamenes-II. A Rapid Efficient Synthesis of Carbohydrate 1,2-Orthoesters", *Tetrahedron Lett.*, 31, 6167-6170, 1990.
- [24] Greiner J., Millius A., Reiss J.G., "The Abnormal Issue of the Königs-Knorr Reaction with Perfluoroalkylated Alcohols", *Tetrahedron Lett.*, 29, 18, 2193-2194, 1988.
- [25] Millius A., Greiner J., Reiss J.G., "Synthesis of F-Alkylated Glycosides as Surfactants for in vivo Uses. Effects of the Length of the Hydrocarbonated Spacer in the a Glycone on

### *Some Carbohydrate Orthoester Derivatives Which...*

- Koenigs-Knorr Reaction, Surface Activity and Biological Properties”, *New. J. Chem.*, 15, 337-344, 1991.
- [26] Reiss J.G., Greiner J., “Carbohydrate- and Related Polyol-derived Fluorosurfactants: An Update”, *Carbohydr. Res.*, 327, 147-168, 2000.
- [27] Charpiot B., Greiner J., LeBlanc M., et.al., “Polyhydroxylated and Highly Fluorinated Compounds, Their Preparation and Their Uses as Surfactants”, United States Patent, No.4, 985, 550, 1991.
- [28] Ferrier R.J., “Carbohydrate Chemistry”, vol.30, The Royal Society of Chemistry, 113, 1998.
- [29] Ferrier R.J., “Carbohydrate Chemistry”, vol.29, The Royal Society of Chemistry, 113-114, 1997.
- [30] Bouchra M., Calinaud P., Gelas, J., “A New Method of Orthoesterification, Under Kinetic Control, at Non-anomeric Positions. Application to the D-Glucose and D-Mannose Series and Selective Hydrolysis of the Corresponding Orthoesters”, *Carbohydr. Res.*, 267, 227-237, 1995.
- [31] Bouchra M., Gelas J., “Further Examples of Orthoesterification Under Kinetically Controlled Conditions. Application to the Selective Acylation of Sucrose, Maltose and  $\alpha,\alpha$ -Trehalose”, *Carbohydr. Res.*, 305, 17-25, 1998.
- [32] Yang Z., Cao H., Hu J., et. al., “1 $\rightarrow$ 2 Migration and Cocurrent Glycosidation of Phenyl 1-Thio- $\alpha$ -mannopyranosides via 2,3-O-cyclic Dioxonium Intermediates”, *Tetrahedron*, 59, 249-254, 2003.
- [33] Auzanneau F.I., Bundle D.R., “Incidence and Avoidance of Stereospecific 1,2-Ethylthio Group Migration During the Synthesis of Ethyl 1-Thio- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside 2,3-Orthoester”, 212, 13-14, 1991.
- [34] Pozsgay V., “A Simple Method for Avoiding Alkylthio Group Migration During the Synthesis of Thioglycoside 2,3-Orthoesters. An Improved Synthesis of Partially Acylated”, *Carbohydr. Res.*, 235, 295-302, 1992.
- [35] Yu B., Yang, Z., “A Novel and Expedient Approach to the Stereoselective Synthesis of 2-S-ethyl(phenyl)-2-deoxy- $\beta$ -glycosides, Ready Precursors to 2-Deoxy- $\beta$ -glycosides”, *Tetrahedron Lett.*, 41, 2961-2964, 2000.
- [36] Yang Z., Yu B., “Stereoselective Synthesis of 2-S-ethyl(phenyl)-2-thio- $\beta$ -glucopyranosides via 1,2-Migration and Concurrent Glycosidation of Ethyl(phenyl) 2,3-Orthoester-1-thio- $\alpha$ -mannopyranosides”, *Carbohydr. Res.*, 333, 105-114, 2001.
- [37] Salman Y.G., Makinabakan Ö., Yüceer, L., “Tricyclic Orthoester Formation from Trichloroethylidene Acetals of Sugars via Ketene Acetals”, *Tetrahedron Lett.*, 35, 9233-9236, 1994.
- [38] Sznajdman M.L., Johnson S.C., Crasto C., et. al., “Carbohydrate Cyclic Ketene Acetals”, *J. Org. Chem.*, 60, 3942-3943, 1995.
- [39] Özgüner H., Yüceer L., “2-Dichloromethyl-1,3-dioxolan-2-yl Orthoesters. A Potential Protecting Group for Sugar Derivatives”, *J. Carbohydr. Chem.*, 21, 6, 559-567, 2002.
- [40] Wang S.L.B., Su J., Wulf W.D., “C-H Insertions in the Reactions of Fischer Carbene Complexes with Ketene Acetals”, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 10665-10666, 1992.
- [41] Kihlberg J.O., Leig D.A., Bundle D.R., “The in situ Activation of Thioglycosides with Bromine: An Improved Glycosylation Method”, *J. Org. Chem.*, 55, 2860-2863, 1990.
- [42] McElvain S.M., Curry M.J., “Ketene Acetals. XIX. 2-Methylene-1,3-dioxolanes and 1,3-Dioxanes”, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 3781-3786, 1948.
- [43] Gelas J., Calinaud P., “Synthesis of Isopropylidene, Benzylidene and Related Acetals”, In *Preparative Carbohydrate Chemistry.*, Hannesian, S., Edit., Marcel Dekker, New York, 1997, 3-33.
- [44] Clode D.M., “Carbohydrate Cyclic Acetal Formation and Migration”, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 6, 491-513, 1979.

- [45] Kerékgyarto J., Liptak A., "Stereoselective Preparation of Dioxolane-type endo-benzylidene Acetals by Kinetically Controlled Reactions", *Carbohydr. Res.*, 248, 361-364, 1993.
- [46] Anil H., Yüceer T., Yüceer L., "1,2-O-Trichloroethylidene- $\alpha$ -D-galactofuranose", *Carbohydr. Res.*, 123, 153-156, 1983.
- [47] Metz C.J.S., Ise T., Haberle D.A., "Chloralose/ketamine Anesthesia Preserver A Form of Postprandial Sodium Chloride Balance in Wistar Rats", *Eur. J. Physiol.*, 432, 944-947, 1996.
- [48] Forsen S., Lindberg B., Silvander B.G., "Trichloroethylidene Derivatives of D-Glucose", *Acta. Chem. Scand.*, 19, 359-369, 1965.
- [49] Rentsch D., Miethchen R., "A Convenient Synthesis of endo-H Ethylidene Acetals", *Carbohydr. Res.*, 293, 139-145, 1996.
- [50] Millar A., Kim K.H., Minster D.K., "Synthesis of the Carbohydrate Moiety of Bleomycin. 2,3,4,6-Tetra-O-substituted D-Mannose Derivatives", *J. Org. Chem.*, 51, 189-196, 1986.
- [51] Salman Y.G., "The Synthesis and Reactions of Trichloroethylidene Acetals of Some Sugars", PhD. Thesis, E.Ü. Graduate School of Natural and Applied Science, Department of chemistry, 1996.
- [52] Kochetkov N.K., Bochkov A.F., Yazlovetsky, I.G., "The Synthesis of Branched and Linear Arabinans", *Carbohydr. Res.*, 9, 49-59, 1969.
- [53] Bamhaoud T., Sanchez S., Prandi J., "1,2,5-Orthoesters of D-Arabinose as Versatile Arabino Furanosidic Building Blocks. Concise Synthesis of the Tetrasaccharide Cap of the Lipoarabinomannan of Mycobacterium Tuberculosis", *Chem. Com.*, 659-660, 2000.
- [54] Sanchez S., Bamhaoud T., Prandi J., "A Comprehensive Glycosylation System for the Elaboration of Oligoarabino furanosides", *Tetrahedron. Lett.*, 41, 7447-7452, 2000.
- [55] Sanchez S., Bamhaoud T., Prandi J., "Elaboration of Monoarabino Furanosidic Building Blocks", *Eur. J. Org. Chem.*, 3864-3873, 2002.
- [56] Buchanan J.G., Clelland A.P.W., Wightman R.H., et. al., "Synthesis of Glycosidic and 2-Deoxyglycosidic Ortholactones from 1-Bromoglycosyl Cyanides", *Carbohydr. Res.*, 237, 295-301, 1992.
- [57] Iimori T., Ohtake H., Ikegami S., "A Highly Stereoselective  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-Glycosidic Bond Formation by Reductive Cleavage of Cyclic Orthoesters", *Tetrahedron Lett.*, 38, 19, 3415-3418, 1997.
- [58] Lemieux R.U., Detert D.H., "1,2-Alkylidene and 1,2-Ortholactone Derivatives of 3,4,6-Tri-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucose", *Can. J. Chem.*, 46, 1039-1040, 1968.
- [59] Beau J.M., Jaurand G., Esnault J., et.al., "Synthesis of the Disaccharide C---D Fragment Found in Everninomicin-C and -D, Avalamycin-A and -C and Curamycin-A: Stereochemistry at the Spiro-ortholactone Center ", *Tetrahedron Lett.*, 28, 1105-1108, 1987.
- [60] Garrido F.E., Trautwein W.P., Paulsen H., "Untersuchungen Über Reationen der D-Idose. Acetoxonium-umbagerung der D-Idose zu D-Galactose", *Chem. Ber.*, 101, 191-197, 1968.
- [61] Korytnyk W., Mills J.A., "Preparation and Properties of Some Poly-O-acetylglucosyl Chlorides of the "Unstable" Series", *J. Am. Chem. Soc.*, 636-649, 1959.
- [62] Ernst B., DeMesmaeker A., Wagner B., et.al., "Haloenamines-II. A Rapid and Efficient Synthesis of Carbohydrate 1,2-Orthoesters", *Tetrahedron Lett.*, 31, 43, 6167-6170, 1990.
- [63] Yang Z., Lin W., Yu B., "Rearrangement of Sugar 1,2-Orthoesters to Glycosidic Products: A Mechanistic Implication", *Carbohydr. Res.*, 329, 879-884, 2000.
- [64] Kochetkov N.K., Zhulin V.M., Klimov E.M., et.al., "The Efficient of High Pressure on the Stereospecificity of the Glycosylation Reaction", *Carbohydr. Res.*, 164, 241-254, 1987.

*Some Carbohydrate Orthoester Derivatives Which...*

- [65] Toshimo K., Tatsuta K., "Recent Progress in O-glycosylation Methods and its Application to Natural Products Synthesis", *Chem. Rev.*, 93, 1503-1531, 1993.
- [66] Eckstein F., Cramer F., "Notiz Uber 2', 3'-O-Athoxy-methylen-derivate von Ribonucleosiden", *Chem. Ber.*, 98, 995-997, 1965.
- [67] Griffin B.E., Reese C.B., "Oligoribonucleotide Synthesis via 2', 5'-protected Ribonucleoside Derivatives", *Tetrahedron Lett.*, 40, 2925-2931, 1964.
- [68] Kochetkov N.K., Nepogod'ev S.A., Backinowsky L.V., "Synthesis of Cyclo-[(1-6)]- $\beta$ -D-galactofurano-oligosaccharides", *Tetrahedron.*, 46, 139-150, 1990.
- [69] Gass J., Strobly M., Loibner A., et. al., "Synthesis of Allyl O-[sodium ( $\alpha$ -D-glycero-D-talo-2-octulopyranosyl) onate]- (2 $\rightarrow$ 6)-2-Acetamido-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranoside, A Cere Constituent of the Lipopolysaccharide from *Acinetobacter Calcoaceticus* NCTC 10305", *Carbohydr. Res.*, 244, 69-84, 1993.
- [70] Magnus V., Kikic-Topic D., Iskric S., Kveder S., "Competitive Formation of Peracetylated  $\alpha$ -L-Arabinopyranosides and  $\beta$ -L-Arabinopyranose 1,2-(Alkyl-ortho acetates) in Koenigs-Knorr Condensations", *Carbohydr. Res.*, 114, 209-224, 1983.
- [71] Sanders W.J., Manning D.D., Koeller K.M., et.al., "Synthesis of Sulfated Trisaccharide Ligands for the Selectins", *Tetrahedron*, 53, 16391-16422, 1997.
- [72] Urban F.J., Moore B.S., Breitenbach R., "Synthesis of Tigogenyl  $\beta$ -O-Cellobioside Heptaacetate and Glycoside Tetraacetate via Schmidt's Trichloroacetimidate Method; Some New Observatons", *Tetrahedron Lett.*, 31, 4421-4424, 1990.
- [73] Raghaven S., Kahne D., "A One Step Synthesis of the Ciclamycin Trisaccharide", *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 1580-1581, 1993.
- [74] Riess J. G., "Oxygen Carriers ( "Blood Substitutes" ) Raison d'Etre, Chemistry and Physiology", *Chem. Rev.*, 101,2797-2919, 2001.