

**(s)-Triazol-N-Glikozitleri. VII- Antiviral etkili bazı 3,5-disübstitüe-1,2,4-triazol türevlerinin sentezleri ve biyolojik etkileri\***

The synthesis and biological activity of some antiviral 3,5-disubstitue-1,2,4-triazole derivatives.

Mevlüt ERTAN\*\*

Seyhan ERSAN\*\*\*

GİRİŞ

Bundan önceki çalışmada 1,2,4-triazol türevlerinden 3-sübstitüe-5-merkaptö-1,2,4-triazol bileşikleri nükleobaz olarak sentez edildikten sonra bir heksoz olan glikozaminle nükleozitleri elde edilmiş ve antiviral aktivite kontrolleri yapılmıştı (1). Bu çalışmada 3-sübstitüe-5-tiyoeter-1,2,4-triazol türevleri nükleobaz olarak sentez edildikten sonra bunların glikozaminle nükleozitlerinin hazırlanması ve antiviral etkilerinin araştırılması amaçlandı.

MATERYAL VE YÖNTEM

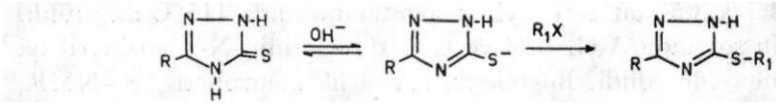
Çalışma için öncelikle 3-sübstitüe-5-tiyoeter-1,2,4-triazollerden 1. ve 5. konumlarda farklı sübstitüent içeren türevlerin hazırlanması gerekmektedir. 5. konumdan bir tiyoeter sübstitüsyonunun gerçekleştirilmesi ancak bazik ortamda olmaktadır (2, 3). (Formül I).

Redaksiyona verildiği tarih: 3 Mart 1983.

\* Seyhan ERSAN'ın aynı isimli doktora tezinin bir bölümüdür.

\*\* Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi.

\*\*\* Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Gazi Üniversitesi.



R	R <sub>1</sub>	Madde no.	R	R <sub>1</sub>	Madde no.
H	CH <sub>2</sub> COOH	A <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> COOEt	A <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COOH	B <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COOEt	B <sub>3</sub>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> COOH	C <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> COOEt	C <sub>3</sub>

Bu çalışmada sentezlenen bileşikleri 2 ayrı bölümde ele almak uygun olacaktır.

### 1) 3-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyoasetikasit türevlerinin (A<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>) hazırlanışı:

**YÖNTEM-I:** 0.02 mol triazol, 22,5 ml % 10 luk KOH çözeltisinde çözüldü. Üzerine 0.02 mol kloroasetik asit ilave edildi, ortam pH'sı nötr oluncaya kadar oda ısısında magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı ve % 15 lik HCl ile asitlendirildi, çökelek süzüldü, sonra suyla yıkandı ve etanolden kristallendirildi. Bu türevler suda çözündükleri için N-glikozitleri hazırlanmadı. Doğrudan antiviral aktivite kontrollerine geçildi.

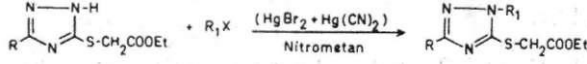
### 2) 3-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyoasetik asit etil esteri türevlerinin (A<sub>3</sub>, B<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>) hazırlanışı:

**YÖNTEM-II:** 0.05 mol KOH'in 35 ml metanoldeki çözeltisine 0.05 mol triazol türevinden ilave edildi ve karıştırılarak çözüldü. Üzerine 0.05 mol etilbromoasetat ilave edilerek oda ısısında 3 saat karıştırıldı. Süzüldü ve çökelek metanolla yıkandı. Metanollü çözelti vakumda yoğunlaştırıldı ve metanolden kristallendirildi.

Sentezlenen A<sub>3</sub>, B<sub>3</sub>, C<sub>3</sub> türevlerinin, bir önceki çalışmada hazırlanışı verilen asetoklorglikozamin (1) ile süstitüsüyonu için modifiye Fischer yönteminden (4) yararlanıldı. Buna göre, triazol+Hg(CN)<sub>2</sub>-f-HgBr<sub>2</sub> karışımı hazırlandı. Bu karışımın taşıdığı nemi azeotropik karışım meydana getirerek uzaklaştırmak için ortama metalik sodyum üzerinden kurutulmuş benzen ilave edildi ve vakumdan distillendi. Bu işlem birkaç kez tekrarlandı ve reaksiyon ortamına nitroetan: nitrometan: benzen (1:1:1) çözücü sistemi ve asetoklorglikozamin

ilave edilerek 3.5 saat geri çeviren soğutucu altında 115°C da ısıtıldı. Reaksiyon sonunda A<sub>3</sub>G, B<sub>3</sub>G ve C<sub>3</sub>G türevlerinin N-glikozitleri iyi bir verimle elde edildi. Bu bileşiklerin saflık kontrolleri, IR, NMR, Mass ve elementer analizleri yapıldı.

Elde edilen bu türevlerin daha sonra NaOMe ile deaçillasyonları gerçekleştirildi (1). Böylece A<sub>3</sub>Gd, B<sub>3</sub>Gd ve C<sub>3</sub>Gd N-glikozitleri elde edilerek antiviral aktivitelerinin kontrolüne geçildi (Formül-II).



R,X = Asetokloglikozamin

R	R <sub>1</sub>	Madde no.
H	Asetilglikozamin	A <sub>3</sub> G
CH <sub>3</sub>	"	B <sub>3</sub> G
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	C <sub>3</sub> G

#### DENEYSEL KISIM

İnce tabaka kromatografisi: Adsorban, Kieselgel HF<sub>2,5,4</sub>, solvan sistemleri: 1) CHCl<sub>3</sub>: MeOH (9:1), 2) CHCl<sub>3</sub>: Aseton: Formik asit (70:29:1), 3) CHCl<sub>3</sub>: MeOH (1:1), 4) CHCl<sub>3</sub>: MeOH (2:1).

Elementer analizler: Bileşiklerin kütle spektrumları yapıldığı için sadece azot tayini yapılmıştır. Azot tayini, mikro kjeldahl kullanılarak tayin edildi. UV spektral ölçmeler Pye-Unicam SP-1700, IR spektrumları Pye-Unicam SP-1025 spektrofotometresinde KBr diski hazırlanarak alındı. NMR. Perkin-Elmer R-32, Varian T-60 ve Bruker-80 MHz, kütle spektrumları, EAI-Ms-30 aletinde elektron iyonizasyon yöntemiyle yapıldı.

#### 5-tiyoasetik asit türevlerinin hazırlanması:

##### 1,2,4-triazol-5-tiyoasetik asit: A<sub>2</sub>

2.02 g 5-merkпто-1,2,4-triazol—A ile 1.9 g kloro asetik asitten hareketle YÖNTEM-I uygulanarak elde edilen ham ürün alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı.. Verim % 56.6 Ed=153.8°C (Lit(3) = 154°C), Rf=0.29 (solvan-1), 0.25 (solvan-2).

Elementer analizi: (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S) için hesaplanan: N=26.41; bulunan N = 26.50

MeOH

<sup>UV</sup>  $\lambda_{maks}$  = 212 nm ( $\epsilon$  = 26018).IR.(cm<sup>-1</sup>): 3240 (asosiye —OH ve N—H), 2540, 2740, 2970 (C—H), 1720 (O = C—OH), 1500, 1380 (= C—S ve C=N—N) gerilme, 1320, 1285 (süstitüe-triazol), 1190-1210 (O = C—OH), 1080, 1005 (tiyoeter ve triazol) deformasyon bantları görülmektedir. NMR.(İnt.TMS, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 3.9 (2H, s.—S—CH<sub>2</sub>), 8.5 (1H, s. = C—H).Kütle: m/e=159 (20)M<sup>+</sup>, 141 (M-18) (100), 114 (M-45), 101 (M—CH<sub>3</sub>—COO) iyonlarını veren sinyaller görülmektedir.

### 3-metil-1,2,4-triazol-5-tiyoasetik asit: B<sub>2</sub>

2.3 g 3-metil-5-merkapt-1,2,4-triazol=**B** ile 1.9 g kloroasetik asitten hareketle YÖNTEM-I uygulanarak %69.3 verimle elde edildi. Ed=224°C. Rf=0.11 (solvan-1), 0.30 (solvan-2).

Elementer analizi: (C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S) için hesaplanan: N=24.27; bulunan N=24.35

MeOH

UV  $\lambda_{maks}$  = 212 nm ( $\epsilon$  = 26687).IR.(cm<sup>-1</sup>): 3250 (—OH, N—H), 2550 (C—H), 1720 (COOH), 1560, 1490, 1445 (= C—S, C = N—N), 1340, 1310 (süstitüe-triazol) gerilme, 1220 (COOH), 1075, 1040, 1000 (tiyoeter ve triazol) deformasyon bantları görülmektedir. NMR.(İnt.TMS, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.4 (3H, s.CH<sub>3</sub>—C=), 3.95 (2H, s.—S—CH<sub>2</sub>—COO), 8.2 (2H, s.N—H). Kütle: m/e=173 (20)M<sup>+</sup>, 155 (M-18), 129 (100) (M-44) iyonları yanında 105, 99, 84 iyonları görülmektedir.

### 3-etil-1,2,4-triazol-5-tiyoasetik asit: C<sub>2</sub>

2.58 g 3-etil-5-merkapt-1,2,4-triazol=**C** ile 1.9 g kloroasetik asitten hareketle YÖNTEM-I uygulanarak %69.5 verimle elde edildi. Ed=180°C. Rf=0.32 (solvan-1), 0.39 (solvan-2).

Elementer analizi: (C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S) için hesaplanan: N=22.45; bulunan N=22.40

meOH

UV  $\lambda_{maks}$  = 212 nm ( $\epsilon$  = 22669).IR.(cm<sup>-1</sup>): 3200 (—OH), 3130 (N—H), 2500 (C—H), 1720 (COOH), 1560, 1480 (= C—S ve C=N—N), 1375, 1310, 1270 (süstitüe-triazol) gerilme, 1200 (COOH), 1080, 1000 (tiyoeter ve triazol) deformasyon bantları görülmektedir. NMR.(İnt.TMS.CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.2 (3H, t.—C—:CH<sub>3</sub>), 2.6 (2H, q.—C—CH<sub>2</sub>—C), 3.95 (2H, s.—S—CH<sub>2</sub>), Kütle: m/e=187 M<sup>+</sup>, 169 (M-18), 143 (M-44) baz pik, ana iyonlar yanında 129, 100, 98, 70 iyonları görülmektedir.

### 5-Tiyoasetik asit etil esteri türevlerinin hazırlanması:

#### 1,2,4-triazol-5-tiyoasetik asit etil esteri: A<sub>3</sub>

2.8 g "A" maddesiyle 5.6 ml etilbromoasetatdan hareketle

YÖNTEM - II uygulanarak %69.5 verimle elde edildi.  $E_d = 55.7^\circ\text{C}$ .  
 $R_f = 0.62$  (solvan-1),  $0.66$  (solvan-2).

Elementer analizi: ( $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ ) için hesaplanan:  $N = 22.45$ ; bulunan  $N = 22.10$

MeOH

UV  $\lambda_{\text{maks}} = 212 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 2824$ ).IR.( $\text{cm}^{-1}$ ): 3320 (N—H), 3140 (C—H), 1735 (ester), 1510, 1305 (= C—S ve —C=N—N), 1290 (süstitüe-triazol) gerilme, 1200 (ester), 1070, 970 (tiyoeter ve triazol) deformasyon bantları görülmektedir. NMR.(İnt.TMS.  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.25 (3H, t.—C—CH<sub>3</sub>), 3.95 (2H, s.—S—CH<sub>2</sub>), 4.2 (2H, q.—OCH<sub>2</sub>), 8.3 (1H, s.=C—H), 9.0 (1H, s.N—H), Kütle:  $m/e = 187 \text{ M}^+$ , 141 ( $\text{M—C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ), 114 ( $\text{M—COOEt}$ ) iyonları yanında 101, 70 (%10 altında) iyonları görülmektedir.

### 3-metil-1,2,4-triazol-5-tiyoasetik asit etil esteri: B<sub>3</sub>

2.8 g "B" maddesiyle 5.6 ml etilbromoasetatdan hareketle YÖNTEM - II uygulanarak %77.6 verimle elde edildi.  $E_d = 84.2^\circ\text{C}$ .  
 $R_f = 0.63$  (solvan-1),  $0.70$  (solvan-2).

Elementer analizi: ( $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ ) için hesaplanan:  $N = 20.89$ ; bulunan  $N = 20.60$

MeOH

UV  $\lambda_{\text{maks}} = 212 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 2190$ ).IR.( $\text{cm}^{-1}$ ): 3260 (N—H), 3000 (C—H), 1750 (ester), 1560, 1490, 1440, 1380 (= C—S ve —C=N—N) gerilme, 1320, 1280 (süstitüe-triazol), 1200 (ester), 1070, 1030 (tiyoeter, triazol) deformasyon bantları görülmektedir. NMR. (İnt.TMS. $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.3 (3H, t.—C—CH<sub>3</sub>), 2.5 (3H, s.CH<sub>3</sub>—C=), 3.95 (2H, s.—S—CH<sub>2</sub>), 4.25 (2H, q.O—CH<sub>2</sub>—C), 9.6 (1H, s.N—H), Kütle:  $m/e = 201 \text{ M}^+$ , 155 ( $\text{M—C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ), 128 ( $\text{M—COOEt}$ ) baz pik iyonları yanı sıra 114,99 iyonları görülmektedir.

### i-etil-1.2.1-triazol-J-tiyoasetik asit etil esteri: C<sub>3</sub>

2.8 g "C" maddesiyle 5.6 ml etilbromoasetatdan hareketle YÖNTEM - II uygulanarak %76.2 verimle elde edildi.  $E_d = 82.7^\circ\text{C}$ .  
 $R_f = 0.71$  (solvan-1),  $0.79$  (solvan-2).

Elementer analizi: ( $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ ) için hesaplanan:  $N = 19.53$ ; bulunan  $N = 19.50$

MeOH

UV  $\lambda_{\text{maks}} = 212 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 2525$ ).IR.( $\text{cm}^{-1}$ ): 3260 (N—H), 3000 (C—H), 1750 (ester), 1560, 1480, 1430 (=C—S ve C=N—N) gerilme, 1300 (süstitüe-triazol), 1200 (ester), 1080, 1030 (tiyoeter ve triazol) deformasyon bantları görülmektedir. NMR. (İnt. TMS,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.24 (3H, t.—CH<sub>3</sub>), 1.31 (3H, t.—CH<sub>3</sub>), 2.8 (2H, q.=C—CH<sub>2</sub>),

3.92 (2H, s.—S—CH<sub>2</sub>), 4.2 (2H, q.O—CH—), 10.15 (1H,s.N—H). Kütle: m/e = 215 M+, 169 (M—CH<sub>2</sub>OH), 142 (100) (M—COOEt) iyonları yanında 129, 103, 98 iyonları görülmektedir.

### **N-Glikozitlerin (Nükleozitlerin) hazırlanması:**

**GENEL YÖNTEM:** (Modifiye Fischer Metodu): 0.005 mol triazol, kantitatif miktar 0.0025 mol Hg(CN)<sub>2</sub> ve HgBr<sub>2</sub> ile LiAlH<sub>4</sub> üzerinden kurutulmuş 50 ml benzende süspansiyon haline getirildi. Daha sonra karışıma ilave edilen benzen vakumda distillendi. Geriye kalan karışımın bu kez nitrometan: benzen (1:1) çözücü sistemiyle süspansiyonu yapıldı, üzerine 0.005 mol asetoklorglikozamin ilave edildi, vakum tatbik edilerek kaynama derecesinde 3 saat karıştırıldı, soğutuldu, sonra vakumda kuruluğa kadar distillendi. Kalan artık 75 ml CHCl<sub>3</sub> ile tüketildi. Kloroformlu faz üç defa 100 ml %20 lik KI çözeltisi ve sonrada suyla yıkanıp susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Kloroformun düşük ısı ve vakumda kuruluğa kadar distillenmesiyle elde edilen koyu kıvamlı artık 25 ml eter: petroleteri (1:1) karışımı ile çöktürüldü. Çökelek rekristalizasyonla saflaştırıldı.

### **1-(2-asetamido-3,4,6-tri-O-asetil-2-deoksi -D- glikopiranozido)-1,2,1-triazol-5-tiyoasetik asit etil esteri=A<sub>3</sub>G**

Genel yöntemde verilen teknik uygulanarak 0.93 g "A<sub>3</sub>" maddesi ve 1.82 g asetoklorglikozaminden % 33.3 verimle elde edildi. Ed=67.7°C.Rf=0.51 (solvan-1), 0.42 (solvan-2).

Elementer analizi: (C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>S) için hesaplanan: N=10.85; bulunan N=10.30

MeOH

UV  $\lambda_{maks}$  = 217 nm ( $\epsilon$  12988).IR.(cm<sup>-1</sup>): 3350 (N—H), 3100, 3050 (C—H), 1760 (ester karbonili), 1680 (amit karbonili), 1560, 1505, 1450 (= C—S ve C = N—N) gerilme, 1240 (ester), 1050 (eter), 930 (triazol) deformasyon bantları görülmektedir. NMR. (Int.TMS, CDCl<sub>3</sub>  $\delta$  ppm: 1.3 (3H, t—CH<sub>3</sub>), 1.8 (3H, s.N—asetil), 2.1 (9H, s.3—O—asetil), 3.8-7.2 (10H, —S—CH<sub>2</sub>, O—CH<sub>2</sub> ve oza ait 1', 2', 3', 4', 5', 6', 6'), 8.4 (1H, s. = C—H). Kütle: m/e = 516 (%5), 457 (M—CH<sub>3</sub>COO), 330 (%60) oza ait 187 (%70) (B+H) iyonları yanında 167, 150, 114, 108 iyonları görülmektedir.

### **1-(2-asetamido-2-deoksi -D- glikopiranozido)-1, 2, 4-triazol-5-tiyoasetik-asit etil esteri= A<sub>3</sub>Gd**

1.21 g (0.0025 mol) "A<sub>3</sub>G" maddesinden hareketle deasetilasyon sonucu elde edilen ham ürün mutlak alkolden kristallendirilerek

%81.6 verimle elde edildi.  $E_d = 85.2^\circ$   $G.R.f = 0.73$  (solvan-3), 0.51 (solvan-4).

Elementer analizi: ( $C_{13}H_{20}N_4O_7S$ ) için hesaplanan  $N = 14.89$ ; bulunan  $N = 14.65$

MeOH

UV  $\lambda_{maks} = 218$  nm ( $\epsilon = 83714$ ). IR. ( $cm^{-1}$ ): 3500 (—OH), 1750 (ester karbonili), 1670 (amid karbonili), 1560, 1510, 1450, 1385 (süstitüe-triazol) gerilme, 1260 (ester), 1060, 1010 (eter ve triazol) deformasyon bantları görülmektedir. NMR. (İnt.TMS,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1.8 (3H, d.N—asetil), 3.1-5.6 (15H, oza ait 10H ve S—CH<sub>2</sub> ile —CO—OCH<sub>3</sub>), 7.8 (1H, d.N—H), 8.5 (1H, s. = C—H) Kütle: m/e = 376 ( $M^+$ ) iyonu alınamamakta, ilk yarıлма sonucu oza ait 204 ve baza ait 173 iyonları, ayrıca 114 (173-COOCH<sub>3</sub>), 187, 141 iyonları görülmektedir.

**1-(2-asetamido-3, 4, 6-tri-O-asetil-2-deoksi-D-glikopiranozido)-3-metil-1, 2, 4-triazol-5-tiyoasetik asit etil esteri = B<sub>3</sub>G**

Genel yöntemde verilen teknik uygulanarak 1 g "B<sub>3</sub>" maddesi ve 1.82 g asetoklorglikozaminden hareketle %60.4 verimle elde edildi.  $E_d = 113.6^\circ$   $C.R.f = 0.49$  (solvan-1), 0.41 (solvan-2).

Elementer analizi: ( $C_{21}H_{30}N_4O_{10}S$ ) için hesaplanan:  $N = 10.56$ ; bulunan  $N = 10.46$

MeOH

UV  $\lambda_{maks} = 217$  nm ( $\epsilon = 7950$ ). IR. ( $cm^{-1}$ ): 3320 (N—H), 3100, 2990 (C—H), 1760 (ester karbonili), 1670 (amid karbonili), 1580, 1450, 1385 (=C—S ve C=N—N) gerilme, 1240 (ester), 1050, 930 (eter ve triazol) deformasyon bantları görülmektedir. NMR. (İnt.TMS.  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1.3 (3H, t.—CH<sub>3</sub>), 1.85 (3H, s.N—asetil) 2.1 (9H, s.3—O—asetil), 2.5 (3H, s. = C—CH<sub>3</sub>), 3.8-4.4 (7H, —S—CH<sub>2</sub> ve O—CH<sub>2</sub>, 6', 6', 5'), 5.0-6.4 (4H, 1', 2', 3', 4'). Kütle: m/e = 530  $M^+$  (%5), 471 ( $M-59$ ), 330 (oza ait) (%50), 201 (960) iyonları ile 411, 383, 351, 228 iyonları görülmektedir.

**1-(2-asetamido-2-deoksi-D-glikopiranozido)-3-etil-1, 2, 4-triazol-5-tiyoasetik asit etil esteri: B<sub>3</sub>Gd**

1.325 g (0.0025 mol) "B<sub>3</sub>G" maddesinden hareketle deasetilasyon sonucu elde edilen ham ürün alkolden kristallendirilerek %82.8 verimle elde edildi.  $E_d = 142.8^\circ$   $G.R.f = 0.76$  (solvan-3), 0.54 (solvan-4).

Elementer analizi: ( $C_{14}H_{22}N_4O_7S$ ) için hesaplanan  $N = 14.35$ ; bulunan  $N = 14.15$

MeOH

UV  $\lambda_{maks} = 218$  nm ( $\epsilon = 11820$ ). IR. ( $cm^{-1}$ ): 3400 (—OH), 3250 (N—H), 2950 (O—H), 1750 (ester karbonili), 1670 (amid karbonili), 1560, 1450, 1385 (süstitüe-triazol)

gerilme, 1300 (amid asetil), 1200 (ester), 1080, 1010 (ester ve triazol) deformasyon bantları görülmektedir. NMR.(İnt.TMS.CDCl<sub>3</sub> δ ppm: 1.8 (3H,s.N—asetil), 2.45 (3H, CH,—C), 3.5-5.7 (15H, oza ait 10H,—S—CH<sub>2</sub> ve COOCH<sub>3</sub>), 7.9 (1H, N—H). Kütle: m/e = 390 M+ iyonu alınamamakta, ilk yarıлма sonucu 204 (oza ait), 187 (B+H) iyonları yanında 155, 128 (187—COOCH<sub>3</sub>) iyonları görülmektedir.

**1-(2-asetamido-3, 4, 6-tri-O-asetil-2-deoksi D-glikopiranozido)-3-etil-1, 2, 4-triazol-5-tiyoasetik asit etil esteri = C<sub>3</sub>G**

Genel yöntemde verilen teknik uygulanarak 1.07 g "C<sub>3</sub>" maddesi ve 1.82 g asetoklorglikozaminden hareketle % 65.9 verimle elde edildi. E d = 112.3 °C.Rf=0.60 (solvan-1), 0.57 (solvan-2).

Elementer analizi: (C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>S) için hesaplanan N= 10.29; bulunan N= 10.20

MeOH

UV λ<sub>maks</sub> = 217 nm (ε = 10800).IR.(cm<sup>-1</sup>): 3320 (N—H), 3100, 2990 (C—H), 1760 (ester karbonili), 1670 (amid karbonili), 1580, 1450, 1385 (=C—S, C=N—N) gerilme, 1240 (ester), 1050, 930 (eter ve triazol) deformasyon bantları görülmektedir. NMR. (İnt.TMS.CDCl<sub>3</sub> δ ppm: 1.3 (6H, t.—CH<sub>3</sub>), 1.85 (3H, s.N—asetil), 2.1 (9H, s.3—O—asetil), 2.95 (2H, q.—CH<sub>2</sub>—), 4.0-4.6 (7H, —S—CH<sub>2</sub>, O—CH<sub>2</sub>—5', 6', 6'), 5.0-6.7 (4H, oza ait 1', 2', 3', 4') protonları görülmektedir. Kütle: m/e = 544 (%10) M<sup>+</sup>, 485 (M-59), 330 (oza ait %50), 216 (%60) iyonları yanısıra 397, 210, 168, 150 iyonlarını veren sinyaller görülmektedir.

**1-(2-asetamido-2-deoksi-D-glikopiranozido)-3-etil-5-tiyoasetik asit etil esteri: C<sub>3</sub>Gd**

1.36 g (0.0025 mol) "C<sub>3</sub>G" maddesinden hareketle deasetilasyon sonucu elde edilen ham ürün mutlak alkolden kristallendirilerek %82 verimle elde edildi. E d = 139.7 °C.Rf=0.77 (solvan-3), 0.66 (solvan-4).

Elementer analizi: (C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S) için hesaplanan N= 13.86; bulunan N= 13.70

MeOH

UV λ<sub>maks</sub> = 218 nm (ε = 11500).IR.(cm<sup>-1</sup>): 3400 (—OH, N—H), 2990 (C—H), 1760 (ester karbonili), 1670 (amid karbonili), 1550, 1450, 1385 (süstitüe-triazol) gerilme, 1210 (zayıf ester), 1170, 1060, 1010 (eter, triazol) deformasyon bantları görülmektedir. NMR.(İnt.TMS, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.3 (3H, t.—CH<sub>3</sub>), 1.85 (3H, s.N—asetil), 2.7 (2H, q.—CH<sub>2</sub>—), 3.4-5.9 (15H, oza ait 10H, S—CH, ve O—CH<sub>3</sub>), 8.3 (1H, d.N—H). Kütle: m/e=404 (M<sup>+</sup>) iyonu alınamamakta, ilk yarıлма ile oluşan oza ait 204 ve baza ait 201 iyonları görülmektedir. Buna ek olarak 142 (201—COOCH<sub>3</sub>) 169 iyonları izlenmektedir.



## SONUÇ ve TARTIŞMA

Bir önceki çalışmada 3-sübstitüe-5-merkaptö-1,2,4-triazöl türevlerinden; 5-merkaptö-1,2,4-triazöl = **A**, 3-metil-5-merkaptö-1, 2,4-triazöl = **B** ve 3-etil-5-merkaptö-1, 2, 4-triazöl = **C** nükleobazları ele alınarak asetokloglikozaminle sübstitüsyon şartları, reaksiyonun kontrolü bakımından incelenmişti. Nükleobaz olarak kullanılan bu beşli heterosiklik bileşiklerin kimyasal özellikleri incelendiğinde, asit ortamda tiyolaktam, kalevi ortamda ise tiyolaktim totomer formlarında bulunduğu görülmüştür (1, 5).

5. Konumdan bir tiyoeter sübstitüsyonunun gerçekleşebilmesi ancak bazik ortamda olacaktır. Bunun için türevler metanollü KOH de çözüldükten sonra kloroasetik asit ve etilbromoasetat ile muamele ederek tiyoeter sübstitüsyonu oldukça yüksek verimle gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden 3-sübstitüe-5-tiyoasetik asit türevleri suda çözünen bileşikler olduğu için bunların nükleozitlerinin hazırlanması yerine bu bileşiklerin tiyoasetik asit etil esteri türevleri sentezlenerek asetokloglikozaminle sübstitüsyonları sağlanmıştır. Fischer nükleozit sentez tekniğinin modifiye şekli kullanılarak **A<sub>3</sub>Gd**, **B<sub>3</sub>Gd** ve **C<sub>3</sub>Gd** türevlerine ulaşılmıştır. Bu türevlerle **A<sub>2</sub>**, **B<sub>2</sub>**, **C<sub>2</sub>** bileşiklerinin antiviral aktivite testleri yapılarak aktivitede olabilecek değişiklik gözlenmiştir. Bir önceki çalışmada verilen aktivite testine göre bu bileşiklerle yapılan deney sonuçları, 72 saat sonundaki hücre sayımı ve % inhibisyon değerleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. (Antiviral aktivite sonuçları).

Madde no.	72. saat hücre sayımı	% İnhibisyon
A <sub>3</sub>	37 400	37.4
	40 000	40.0
C <sub>3</sub>	41 800	41.8
A <sub>3</sub>	81 300	81.3
B <sub>3</sub>	88 500	88.5
C <sub>3</sub>	92 400	92.4
A <sub>3</sub> Gd	93 300	93.3
B <sub>3</sub> Gd	75 500	75.5
C <sub>3</sub> Gd	57 200	57.2

Bu sonuçlar incelendiğinde; 3-sübstitüe-5-tiyoasetik asit-1,2,4-triazöl türevlerinin antiviral aktivitelerinin bulunduğu 3. konumdaki alkil sübstitüsyonunun etkiyi artırdığı, nükleozitlerde etkinin nükle-

obazlardan oldukça fazla olduğu, 3. konumdan nonsübstitüe= $A_3$  türevinin nükleozitinin ise en fazla aktivite gösterdiği görülmüştür.

Nükleozitleri yapmaktaki amacımız, uzun triazol halkasına getirebileceği antiviral aktivite değişikliğidir. Glikozamin'in nükleobaza göre aktiviteye oldukça önemli katkısı olduğu tespit edilmiştir.  $A_2$ ,  $B_3$ ,  $C_3$  türevlerinde etkinin artması; 5. konumdaki tiyoasetik asit etil esteri fonksiyonunun, molekülün lipofilik özelliğini artırdığı için bir etki yükselmesine neden olduğunu göstermektedir.

Bu konudaki yapı-etki ilişkileri daha sonraki çalışmada açıklanacaktır.

#### ÖZET

Bu çalışmada daha önce sentezleri gerçekleştirilen (1), 3-sübstitüe-5-merkaptol-1, 2, 4-triazol'lerden hareketle 5-tiyoeter türevleri olan; 1, 2, 4-triazol-5-tiyoasetik asit= $A_2$ , 3-metil-1, 2, 4-triazol-5-tiyoasetik asit= $B_2$ , 3-etil-1, 2, 4-triazol-5-tiyoasetik asit= $C_2$ , 1, 2, 4-triazol-5-tiyoasetik asit etil esteri= $A_3$ , 3-metil-1, 2, 4-triazol-5-tiyoasetik asit etil esteri= $B_3$ , 3-etil-1, 2, 4-triazol-5-tiyoasetik asit etil esteri= $C_2$  türevleri sentez edildi. Bu bileşiklerden  $A_3$ ,  $B_3$  ve  $C_2$  türevlerinin antiviral etkileri karşılaştırılarak  $A_2$ ,  $B_2$ ,  $C_2$  türevlerine uzun getireceği etkiyi incelemek ve suda çözünebilir hale dönüştürmek üzere glikozaminle nükleozitleri hazırlandı.

Elde edilen nükleozitlerin deasetilasyonlarıyla  $A_3Gd$ ,  $B_3Gd$  ve  $C_3Gd$  elde edildi. Daha sonra antiviral etkileri araştırıldı. RNA grubu virüslerden poliomielitis Tip-3 virusuna etkili oldukları görüldü.

#### SUMMARY

In this study, 5-thioeter derivatives; 1, 2, 4-triazole-5-thioacetic acid= $A_2$ , 3-methyl-1, 2, 4-triazole-5-thioacetic acid= $B_2$ , 3-ethyl-1, 2, 4-triazole-5-thioacetic acid= $C_2$  and their ethyl esters 1, 2, 4-triazole-5-thioacetic acid ethyl ester= $A_3$ , 3-methyl-1, 2, 4-triazole-5-thioacetic acid ethyl ester= $B_3$ , 3-ethyl-1,2,4-triazole-5-thioacetic acid ethyl ester= $C_3$  were prepared using 3-substitued-5-mercapto-1, 2, 4-triazoles synthesised previously.

In order to investigate the effect of the ose molecule on activity, the compounds were converted to their nucleosides. The water soluble derivatives, **A<sub>3</sub>Gd**, **B<sub>3</sub>Gd** and **C<sub>3</sub>Gd** obtained by deacylation of corresponding N-glucosides, were compared with **A<sub>2</sub>**, **B<sub>2</sub>**, **C<sub>2</sub>**- All compounds were tested for their antiviral activity and it was found that they were highly active against poliomyelitis type-3 virus.

#### LİTERATÜR

- 1- Ertan, M., Ersan, S.: *Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi*, Baskıda.
- 2- Rudnicka, W., Sawlewicz, J.: *Gdansk.Tow.Nauk., Rozpr.Wydz.* 4, 333 (1967).
- 3- Rudnicka, W., Sawlewicz, J.: *Gdansk.Tow.Bauk., Rozpr.Wydz.* 4, 324 (1967).
- 4- Ertan, M.: *A.Ü. Ecz.Fak.Mec.* 10,124 (1980).
- 5- Atkinson, M.R. and Polya, J.B.: *J.Chem.Soc.* 141, 3319 (1945).