

PAPER DETAILS

TITLE: (s) Triazol-N-glihozitleri. IV: Bazi 1,3-Disübstitüe-1,2,4- triazol -5-on ve 1,2,4- Triozolidin -3,5-Dion (Urazol) N-Glikozitleri üzerinde sentez çalismalari

AUTHORS: Mevlüt ERTAN

PAGES: 65-82

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/425326>

(s) Triazol-N-glikozitleri. IV:

Bazı 1,3-Disübstitüe-1,2,4- triazol -5-on ve 1,2,4- Triazolidin -3,5-Dion (Urazol) N-Glikozitleri üzerinde sentez çalışmaları.

Die Untersuchungen über einige 1,3-Disübstitüerte-1,2,4- triazol 5-on und 1,2,4-triazolidin-3,5-dion "Urazole" N-glycoside.

Mevlüt ERTAN*

GİRİŞ

Bundan önceki çalışmalarda beş değişik 1,5-distübstitüe 1,2,4-Triazol-3-on türevi bileşik hazırlanmış ve bu heterosiklik nükleobazlarla asetobrom glukoz (1) ve asetobromksiloz (2) ile nükleozitleşmeleri yapılarak N-glikozitleri gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada 1,3-disübstitüe 1,2,4-triazol-5-on grubu üç değişik türev ile 1,2,4-triazolidin-3,5-dion "Urazol" hazırlanarak bunların N-glikozidasyon reaksiyon şartları incelenerek, sonuçta elde edilen nükleozitlerin tümünün antiviral aktivitelerinin karşılaştırılmaları yapılacaktır.

MATERYAL ve YÖNTEM

1,3-Dibüstitüe -1,2,4- Triazol-5-on ve 1,2,4-Triazolidin-3, 5-dion "Urazol" un hazırlanışı: 1,3-disübstitüe-2,4-triazol-5-on türevlerinin hazırlanması R U P E ve arkadaşları (3,4) tarafından verilen sentez yöntemi ile gerçekleştirilmektedir. Burada 2-fenil-semikarbazit'in 3. konumundaki sübstitüenti oluşturacak asit halojenür

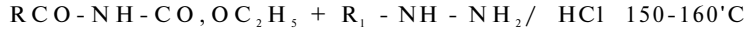
Redaksiyona verildiği tarih: 16 Ağustos 1982.

* Farmasötik Kimya kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi.
Spektrum-1.

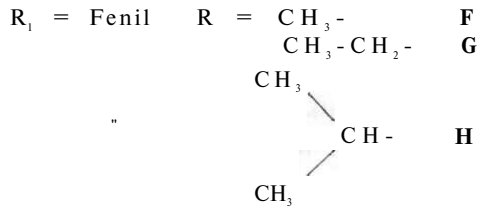
ile açılmesi sonucu alkali ortamda halka kapatılması gerçekleştirilmektedir. Ancak aynı araştırmacılar, bu reaksiyonu bir alkil hidrazini açıldıktan sonra klorokarbonik asit ile reaksiyona sokarak hazırlamaktadırlar.

Bu türevlerin hazırlanmasında şüphesiz en iyi yöntemi EINHORN - BRUNNER reaksiyonundan yararlanmak suretiyle yapılanıdır (5-8). Bu reaksiyonun esasını, primer veya sekonder amidkarbonillerinin hidrazin veya semikarbazinlerle, hidrazon ve semikarbazonlarını verebilmesi teşkil etmektedir. Elde edilen bu hidrazon ve semikarbazonların yüksek sıcaklıkta ısıtılmaları ile siklizasyon gerçekleştirilmektedir (9-18)

Çalışmalarımızda bu yolu deneyerek, önce hazırladığımız asetil, propionil ve izobutiril üretiler ile fenil-hidrazin'in çeşitli şartlardaki reaksiyonları denendi Söz konusu triazol halkalarının ancak asit ortamda veya fenilhidrazinin mineral asit tuzları ile 150-160°C de 15 saat ısıtılarak gerçekleştirildiği saptandı (Şema-1).



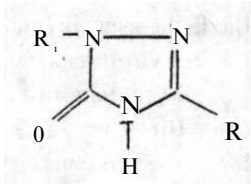
$R_1 = \text{Fenil}$



F

G

H



(Şema - 1)

1,2,4- Triazolidin-3,5-dion = I türevi ise GORDON ve AUDRÎETH (19) tarafından verilen yöntemle oldukça yüksek verimli elde edildi.

Nükleozitlerin hazırlanması: Ele alınan bu dört (s) Triazol **F,G** **H** ve **I** türevlerinin asetobrom ozlarla süstitüsyon şartları araştırıldı. Hem modifiye HILBERT-JOHNSON (1) hemde FISCHER (1) yönteminin çok değişik ortamlardaki reaksiyonları denenmesine karşın **F,G** ve **H** türevleri ile süstitüsyonun gerçekleşmediği, fakat 1,2,4- triazolidin-3,5-dion = I ile madde trimetilklorosilanla sililendikten sonra uygulanan modifiye Hilbert-Johnson yöntemi ile oldukça yüksek verimlerle süstitüe olduğu gözlemlendi.

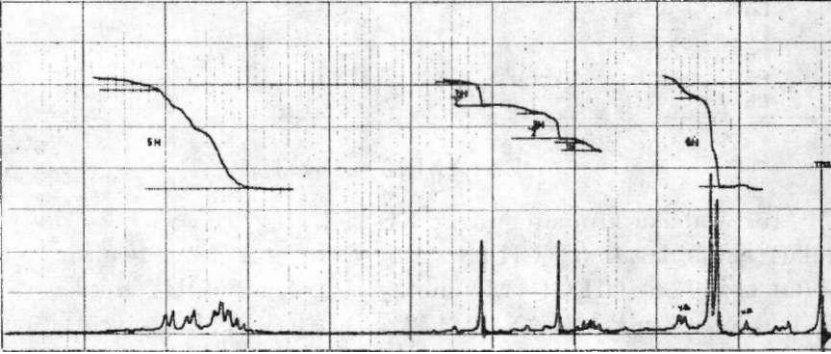
1,3-disübstitüe-1,2,4-triazol -5-on türevlerinin sübstitüsyona açık olmamaları incelendi. Diazometan ile yapılan metilasyon reaksiyonunu (Spektrum-1) pozitif verdiği NMR spektrumundan saptanmıştır. Bu durumda molekül sterik yönden sübstitüsyona açık değildir, yargısına varıldı.

Böylece sübstitüsyon şartları saptandıktan sonra Urazol ile asetobromglukoz = 1, asetobromgalaktoz = 2, esetobrommannoz = 3, asetobrommannoz = 4, asetobromramnoz = 5, asetobromarabinoz = 6, asetobromglukuronik asit ve asetobromriboz = 8 sübstitüe edildi. Böylece oza bağlı olarak aktivitede oluşacak bir değişikliğin gözlenmesi düşünülmüştür. Böylece elde edilen urazol'un sübstitüe I1, I2, I3, I4, I5, I6, I7 ve I8 türevleri deaçillenerek I11, I21, I31, I41, I51, I61, I71 ve I81 nükleozitleri elde edilmiştir.

(s) Triazol-N-glikozitlerin (Nükleozitlerin) antiviral aktivitelerinin karşılaştırılması:

ROLLY ve SCHORR (20) tarafından belirtildiği gibi bir maddede antiviral etki ya deney hayvanlarında yada doku kültüründe yapılmaktadır. Ancak günümüzde daha kesin ve daha kolay uygulandığı için doku kültüründen yararlanılmaktadır (20-28).

Çalışmalarımızda doku kültürü için primer hücre olarak Cervix carcinoma dokusundan elde edilen primer "He-La" hücresi kullanılmıştır. (29,30). Virus olarak poliomyelitis Tıp-I ve DNA grubu viruslardan adenovirus kullanılmıştır.*



Spektrum-1

* Uzm. Dr. Çiğdem ARTUK; Refiksaydam Hıfzısıhha Enstitüsü, Viroloji ve virüs aşılı şubesu şefi: Gerek doku gerekse virüs pasajlarında esirgemedikleri laboratuvar olanakları ve yardımlarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Önce denenecek tüm maddelerin hücreye toksik konsantrasyonları saptanmıştır. Hepsi için 5.10^{-5} Mol/ml konsantrasyonları bulunmuştur. 2 ml lik hücre kültür ortamında tek tabaka hücre üretilmesi yapıldıktan sonra bütün maddelerin saptanan yukarıdaki konsantrasyonları ortama ilâve edilmiştir. Ayrıca dört kontrol tüpü hazırlanmış bunlardan ikisine maddeler ile 2.5 saat temasta bırakıldıktan sonra virüs ekimi yapılmıştır. Ve ortamdaki kalan hücre miktarları ile kontrol tüplerdeki hücre miktarları karşılaştırılarak inhibisyon değerleri saptanmıştır. Tablo-1 de görüldüğü gibi inhibisyon değerleri % 0-25 (-), % 25-50 (+), % 50-75 (++) ve % 75-100 (+++) değerleri ile belirtilmiştir.

Tablo 1.

Madde	RNA	DNA	Lit.
	Poliomyelit Tip-I	Adenovirus	
A1a	++	++	1
A2a	++	++	2
B1b	+++	++	1
B2b	+++	++	2
C1c	+++	+++	1
C2c	+++	+++	2
Id	++	++	1
D ₂ d	++	++	2
E1e	+	+	1
E2e	+	++	2
Iu	++	++	
I21	++	++	
I3i	—	—	1
I41	—	—	1
I5i	—	+	1
I61	+	+	1
I7i	+++	+++	1
I81	++	++	1

DENEYSEL KISIM

İnce tabaka kromatografisi; Kieselgel HF 254 ve selüloz adsorbanları kullanılarak s1) CH_3Cl : Etilasetat (1:1), s2) Benzen: etilasetat (1:1), s3) CH_3Cl : Metanol (9:1), s4) nBuOH: asetikasit: su (4:1:5) ve s5) n.PrOH: NH_3 (% 25): su (6:3:1). Bu solvent sistemlerinden 4. ve 5. si selüloz adsorbanı kullanılarak sonuç nükleozitlerin kontrolünde kullanılmıştır. Erime noktaları; Metler-FP5 de kapiller yöntemle yapıldı değerler düzeltilmeden kaydedilmiştir. Elemanter analizler; mikrometotla yapıldı. UV. spektral ölçmeler Pye Unicam SP-1700, IR. KBr diski hazırlanarak Pye Unicam SP1100, NMR.

varian HA-100 MHz ve Mass spektrumları EAİ-MS-30 aletlerinde yapıldı.

1- Fenil-3-metil-1,2,4-triazol-5-on = F

10.48 g (0.08 mol) McCREATH (31) yöntemi ile hazırlanan (En.: 77-78°C) asetil üretan ve 10.11 g (0.08 mol) fenilhidrazin/HCl ile geriçeviren soğutucu altında 150-160°C de yağ banyosunda 15 saat ısıtıldı. Soğutulan karışım % 10 luk Na_2CO_3 çözeltisi ile nötralize edildi. Üç kez 50 ml etilasetat ile tüketildi. Na_2SO_4 üzerinden kurutulan organik faz konsantre edildi. Kristalizasyona bırakıldı. % 29.95 verimle 3.67 g madde elde edildi. En.: 163-164°C (163-164°C Lit (3)).

Elemanter analiz: ($\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$) için

Hesaplanan: C:61.71 H:5.14 N:24.00

Bulunan: C:61.75 H:5.12 N:23.73

1- Fenil-3-etil-1,2,4- triazol- -on - G

F Türevindeki yöntemle çalışılarak 11.6 g (0.08 mol) Propionil üretan (En.: 80-81°C), 10.11g (0.07 mol) fenilhidrazin/HCl ile reaksiyona sokuldu. % 34.99 verimle 4.63 g madde elde edildi. En.: 129-130°C

Elemanter analiz: ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}$) için

Hesaplanan : C:63.49 H:5.82 N:22.22

Bulunan : C:63.74 H:5.81 N:22.14

UV.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 208 (ϵ : 22800), 248 (ϵ : 33300) nm

IR.: μ . 3.3 (N-H), 3.4-3.7 (C-H), 5.85 (-N-C = O), 6.3, 6.75 ve 7.3 (Aromatik, C = N, -N-N-) gerilme, 9.4-10.1 de (triazol) deformasyon bantları görülmektedir.

NMR.: (CCl_4 , int. TMS) δ ppm. 1.25 t. (3H, CH_3), 2.55 q. (2H, - CH_2), 7.1-7.4 m. (3H, m.p. konumu fenil), 7.95d. (2H, o. konum fenil), 11.6 s. (H. NH) gözlenmektedir.

Kütle spektrumu: $m/e = 189 M$, 14b (M-HCNO), 77,64,43,32 iyonlarını veren sinyaller görülmektedir.

1- Fenil-3-izopropil-1,2,4-triazol-5-on - H

F Türevinde olduğu gibi izobutirilüretan hazırlandı (1 84-85°C). 6.36 g (0.04 mol) ü ile 5.05 g (0.035 mol) fenil hidra: H reaksiyona sokularak % 45 verimle 3.19 g madde elde ed: En.: 167-168°C

Elemanter analiz: ($C_{11}H_{13}N_3O$) için

Hesaplanan : C:65.02 H:6.40 N:20.68

Bulunan : C:65.11 H:6.32 N:20.62

UV.: λ_{max}^{MeOH} : 208 (ϵ : 20800), 248 (ϵ : 34100) nm

IR.: μ . 3.3 (N-H), 3.4-3.7 (C-H), 5.85 (-N-C = O), 6.3, 6.75, 7.3 (aromatik, -C = N, -N - N-) gerilme, 9.1. 10.1 de (triazol) deformasyon bantları görülmektedir.

NMR.: (CCl_4 , int. TMS) δ ppm 1.3 d. (6H. 2- CH_2), 2.89 m. (H, -CH-), 7.1-7.5 m. (3H. m. ve p. konum fenil), 7.95 d. (2H. o. konum fenil) 11.9 s. (H. NH) gözlenmektedir.

Kütle spektrumu: $m/e = 203 M^+$, 189 (M-14), 160/M-HCNO) ile 91, 77 64,53,32 iyonlarını veren sinyaller gözlenmektedir.

1,2,4- Triazolidin-3,5-dion (Urazol) = I

GORDON ve AUDRIETH (19) tarafından verilen tekniğe uygun olarak önce 120 g (2mol) üre ve 94.5 g (76.5 ml) (1 mol) metilklorokarbonat'tan hareketle hazırlanan metilallofanat'ın hidrazinhidrat ile muamelesiyle elde edildi En.: 247-249°C (249-250°C lit. (19).

Nükleozitlerin Hazırlanması:

(0.005 mol) Urazol — I, (0.015 mol) trimetil-siliklorür ile $LiAlH_4$ üzerinden kurutulmuş 25 ml benzen içinde (0.015 mol) trietilamin ilâve edilerek ve 8 saat geriçeviren soğutucu altında ısıtı-

olarak sililasyona bırakıldı. Karışım soğutulduktan sonra, süzülerek trietilamin hidroklorürden kurtarıldı. 25 ml benzenle yıkandıktan sonra benzenli faz 50°C de vakumda distillenerek sıvı halde sililli türev alındı. Üzerine LiAlH₄ üzerinden kurutulmuş 25 ml Benzen ve 25 ml toluen içinde çözülüp üzerine (0.005 mol) asetobromoz ilâve edildi. Balon rotavapora takılıp 2-5 torr luk vakum tatbik ederek alttan bir yağ banyosu ile 150-160°C de ısıtıldı. Sistem böylece 20-30 dakika tutuldu. Oda tamperatürüne kadar soğutulduktan sonra 50 ml % 96 lık etanol de çözüldü. Aynı zamanda moleküldeki trimetilsilil grupları koparılmış oldu. Etanol kuruluğu kadar distile edildi. Bakiye 50 ml kloroforma alındı. Gerektiğinde kloroformlu çözelti Na₂SO₄ ile kurutulurken aktif kömür ilâvesiyle dekolorize edildi. Kloroformlu faz kuruluğa kadar distile edildikten sonra şurup kıvamındaki bakiye eter-petroleteri karışımından veya mutlak etanol-den kristallendirildi.

Verilen bu metotla elde edilen süstitüe ürünler daha önceki çalışmalarda verilen yöntemle deağıllendiler (1,2).

1-(2',3',4',6', - Tetra-O-asetil-D-glikopiranozido) - 1,2,4- triazolidin3,5-dion = II

0.505 g (0.005 mol) I ve 2.06 g (0.005 mol) asetobromglukoz-dan hareketle genel sentez metodunda verilen teknikle hazırlandı, mutlak etanolden kristallendirilerek % 83.72 verimle 1.8 g madde elde edildi. En.: 213-215°C, Rf = 0.1 (sl), 0.11 (s2), 0.47 (s3).

Elemanter analiz: (C₁₆H₂₁N₃O₁₁) için

Hesaplanan : C:44.54 H:4.87 N:9.74

Bulunan : C:44.81 H:5.02 N:9.26

UV.: λ_{max} MeOH : 215 nm (ϵ : 20298)

IR. : μ . 3.08 (N-H), 3.2-3.3 (C-H), 5.6 (N-C=O), 6.95-7.2 (-C=N, -N-N-) gerilme, 8.0 (Ester), 8.9-9.5 (oza ve triazole ait) deformasyon bantları gözlenmektedir.

NMR.: (CDCl_3 + DMSO - d_6 , int TMS) δ ppm 2.05 (12H, 4 Asetil), 4.15-5.14 (7H, Glukoza ait), 9.6-10.9 (2H, N-H) protonları gözlenmektedir.

Kütle spektrumu: $m/e = 331$ ($M-100$)⁺, 101 ($B + H$), 32,43,60,109,169,187,211,229 ve 271 iyonlarım veren sinyaller görülmektedir.

1- (D-Glikoporanozido)- i,2,4-Triazolidin-3,5-dion: IIı

1.077 g (0.0025 mol) II den hareketle genel deaçilasyon (1) yöntemi uygulanarak elde edilen ham ürün mutlak etanolden kristallendirildi En.: 226-227°C, Rf = 0.31 (s4), 0.47 (s5).

Elemanter Analiz: ($\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_7$) için

Hesaplanan : C:36.50 H:4.94 N:15.96

Bulunan : C:36.29 H:5.01 N:15.17

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 212nm (ϵ : 18387)

IR.: μ 2.85 (serbest -OH), 3.2-3,3 (C-H), 5.6 (-N-C=O), 6.95, 7.25 (-C=N, -N-N-) gerilme, 8.9-9.5 (eter ve triazol) deformasyon bantları gözlenmektedir.

1 (2,3,4'-Tri-O-asetil-D-ksilopiranozido)-1,2,4-triazolidin-3,5-dion: I2

0.505 g (0.005 mol) I ve 1.695 g (0.005 mol) asetobromksiloz dan hareketle genel sentez yöntemiyle reaksiyona sokuldu. Mutlak etanolden kristallendirilerek % 77.99 verimle 1.4 g madde elde edildi. En.: 234-235°C Rf = 0.17 (s1), 0.16 (s2), 0.34 (s3).

Elemanter Analiz: ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_9$) için

Hesaplanan : C:43.45 H:4.73 N:11.69

Bulunan : C:43.05 H:4.77 N:11.51

UV.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 218 nm (ϵ : 21514)

IR.: μ 3.06 (N-H), 3.24-3.65 (C-H), 5.8 (-O-C=O ve -N-C=O), gerilme, 8.07 (ester), 9.1 -9.5 (C-O-C ve triazol) deformasyon bantları gözlenmektedir.

NMR: (CDCl_3 + DMSO-d_6 , int. TMS) δ ppm. 2.05 s. (9H. asetil), 3.7-5.4 (6H. ksiloza ait), 10-11 yaygın sinyal (2H_{NH}) protonları gözlenmektedir.

Kütle Spektrumu: m/e = 259 (M-100)⁺ oza, 101 (B+H) urazole, ait ve 32,43,60,97,115,139,157,199 iyonlarını veren sinyaller görülmektedir.

1 - (D-Ksilopiranozido)-1,2,1-triazolidin-3,5-dion = I21

0.897 g (0.0025 mol) I2 den hareketle genel deaçilasyon yöntemi uygulanarak elde edilen ham ürün mutlak etanolden kristallendirilcli. % 79.42 verimle 0.498 g madde elde edildi. En.: 184-185°C, Rf = 0.21 (s4) 0.36 (s5)

Elemanter Analiz: ($\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_6$) için

Hesaplanan : C:33.64 H:5.17 N:16.73

Bulunan : C:33.81 H:4.91 N:16.56

UV.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 213 nm (ϵ : 16100)

IR.: μ . 2.9 (serbest -OH), 3.25 (N-H), 3.3-3.7 (C-H), 5.8 (-N-C=O) - 6.8-7.1 (-C=N, -N-N-) gerilme, 8.9-10.1 (C-O-C ve triazol) deformasyon bantları görülmektedir.

1 -(2',3',4',6',-)-Tetra-O-asetil-D-galaktopiranozido)- 1,2,4-triazolidin-3,5-dion = I3

0.505 g (0.005 mol) **urazol** (I) ve 2.05 g (0.005 mol) aseto-bromgalaktoz dan hareketle genel metoda göre hazırlandı. Etilasetat: eter (1:1) karışımından kristallendirilerek % 87.44 verimle 1.88 g madde elde edildi. En.: 117-118°C, Rf = 0.39 (s1), 0.36 (s2), 0.54 (İs3)

Elemanter Analiz: ($\text{C}^{\text{H}}\text{N}^{\text{Oj}}$) için

Hesaplanan : C:44.54 H:4.87 N:9.74

Bulunan : C:45.21 H:5.07 N:9.24

UV.: $\lambda_{\text{max.}}^{\text{MeOH}} = 224 \text{ nm } (\epsilon: 23590)$

IR.: μ . 3.1 (N-H), 3.2-3.6 (C-H), 5.7 (-O-C=O, -N-G=O), 6.9, 7.25 (-C=N, -N-N-) gerilme, 8.1 (ester), 8.9-9.8 (C-O-C ve triazol) deformasyon bantları görülmektedir.

NMR.: (CDCl₃, int.TMS); δ ppm. 2.1 s. (12H, Asetil), 4.1-6.1 (7H. galaktoza ait), 9.6 (yaygın (2H, N-H) protonları gözlenmektedir.

Kütle Spektrum: m/e = 331 (M-100)+ oza ait, 101 (B+H) iyonları ile 43,60,109,169,211,271,289 iyonlarını veren sinyaller görülmektedir.

1-(D-Galaktopiranozido)-1,2,4-triazolidin-3,5-dion = I3i

1.075 g (0.0025 mol) I3 den hareketle genel deaçilasyon yöntemi uygulanarak elde edilen ham ürün mutlak etanolden kristallendirildi. % 77.71 verimle 0.511 g madde elde edildi. En.: 205-206°C Rf = 0.24 (s4) 0.42 (s5).

Elementer Analiz: (C₈H₁₃N₃O₇) için

Hesaplanan : C:36.50 H:4.94 N:15.96

Bulunan : C:36.28 H:5.15 N:15.44

UV.: $\lambda_{\text{max.}}^{\text{MeOH}} : 222 \text{ nm } (\epsilon: 17502)$

IR.: 2.9 μ da (serbest -OH), 3.2 μ (N-H), 3.4-3.7 μ (C-H) 5.8 μ da (-N-C=O), 6.9, 7.2 da (-C=N, -N-N-) gerilme, 8.9-9.9 μ (oza ait C-O-C ve triazol) deformasyon bantları görülmektedir.

1-(2',3',4',6',-Tetra-O-asetil-D-mannopiranozido)-12,4-trizaolidin-3,5-dion = I4

0.505 g (0.005 mol) urazol = I ile 2.05 g (0.005 mol) aseto-brommannoz'dan hareketle genel metoda göre elde edilen ham ürün etilasetat: eter (1:1) karışımından kristallendirildi. % 65.89 verimle 1.42 g madde ele edildi. En.: 117-119°C, Rf 0.09 (s1), 0.09 (s2), 0.21 (s3)

Elemanter Analizi: ($C_{16}H_{21}N_3O_{11}$) için

Hesaplanan : C:44.54 H:4.87 N:9.74

Bulunan : C:45.15 H:5.02 N:8.99

UV.: $\lambda_{\text{max.}}$ MeOH : 215 nm (ϵ : 22210)

IR.: μ 3.05 (N-H), 3.3-3.7 μ (C-H), 5.7 μ (-O-C=O) ve (-N-C=O), 6.95 -7.2 arasında (-C=N, -N-N) gerilme, 8.02 μ da (asetil-ester), 8.9-10.0 arasında (C-O-C, ve C-C ile triazol) deformasyon bantları görülmektedir.

NMR.: ($CDCl_3$ + C_6D_6) int TMS) δ ppm 2.1 (12H asetil), 4.15-5.61 (7H, mannoz protonları), 10.5 (2H. NH. protonları) görülmektedir.

Kütle Spektrumu.: m/e: 331 (M-100) oza, 101 (B + H) urazole ait iyonlar ile 32, 43, 60, 81, 109, 169,211,271 289 iyonlarını veren sinyaller gözlenmektedir.

1 - (D-Mannopiranozido)-1,2,4-triazolidin-3,5)-dion = I41

1.075 g (0.0025 mol) I4 den hareketle, genel deaçilasyon, yöntemi uygulanarak elde edilen ham ürün etanolde çözüldükten sonra eter ilâvesi ile çöktürüldü. Çökelek aseton: eter (1:1) karışımı ile yıkandı. 35°C $CaCl_2$ üzerinden vakum etüvünde kurutuldu. % 59.92 verimle 0.394 g madde elde edildi. En.: 148-150°C. Rf: 0.17 (s4), 0.37 (s5)

Elemanter Analizi : ($C_8H_{13}N_3O_7$) için.

Hesaplanan : C:36.50 H:4.94 N:15.95

Bulunan : C:35.96 H:5.04 N 15.71

UV.: $\lambda_{\text{max.}}$ MeOH : 212 nm (ϵ : 16048).

IR.: μ 2.92 (serbest-OH), 3.37 (N-H), 3.4-3.6 (C-H), 5.7 (-N-C=O) 6.9-7,1 (-C=N, -N-N-) gerilme, 8.9-9.9 (C-O-C ve triazole ait) deformasyon bantları gözlemlendi.

1 - (2',3',4',-Tri-O-benzoil-L-ramnopîranozido)-1,2,4-triazolidin-3,5-dion = I5

0.505 g (0.005 mol) urazol (I) ve 2.695 g (0.005 mol) benzo-bromoramnoz dan harekede genel metoda göre hazırlanan ham ürün mutlak etanolden kristallendirildi. % 76.56 verimle 2.14 g saf madde elde edildi. En.: 262-263°C, Rf.: 0.24 (s1), 0.22 (s2), 0.41 (s3) tespit edildi.

Elemanter Analizi : (C₂₉H₂₅N₃O₉) için

Hesaplanan : C:62.25 H:4.47 N:7.51

Bulunan : C:62.15 H:4.71 N:7.79

UV.: λ_{max} MeOH : 205 (ϵ : 20100), 231 (ϵ :25180), 276 (ϵ :21200)

ve 283 (ϵ : 38100) nm.

IR.: μ . 3.1 (N-H), 3.25-3.6 (C-H), 5.75 (-O-C=O ve -N-C=O), 6.2, 6.85, 7.0 (aromatik, -C=N, -N-N-) gerilme, 7.8 (ester), 8,8-9.8 (C-O-C, triazol halkasına ait) deformasyon bantları görülmektedir.

NMR. (CDCl₃ + DMS-d₆int. TMS) δ ppm 1.55 (d. 3H. 6'-CH₃), 4.5 m. (1H, 5'), 5.45-6,1 m. (6H. 2',3',4', H), 7.5-8.0 m. (15H, 3 fenil), 10.8 yaygın (2H, N-H) protonları görülmektedir.

Kütle Spektrumu: m/e: 459 (M-100), 101 (B + H) ile 105, 122, 215 ve 337 iyonlarını veren sinyaller gözlenmektedir.

1-(L-Ramnopiranozido)-1,2,4-triazolidin-3,5-dion = I51

1.397 g (0.0025 mol) I5, den genel deaçilasyon yöntemi uygulanarak elde edilen ham ürün, önce benzen ile yıkandı. Daha sonra mutlak etanolden kristallendirildi. En.: 195-197°C, Rf.: 0.22 (s4), 0.40 (s5).

Elemanter Analizi : (C₈H₁₃N₃O₆) için

Hesaplanan : C:38.86 H:5.26 N:17.00

Bulunan : C:37.58 H:5.38 H:16.89

UV.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 209 nm (ϵ : 19100)

IR.: μ . 2.9 (serbest -OH), 3.22 (N-H), 3.3-3.6 (C-H), 5.9 (-N-C=O), 6.85-7.2 (-C=N, -N-N-) gerilme, 8,9-10.1 (oza ait C-O-C ve triazol) deformasyon bantları gözlenmektedir.

1-(2',3',4',-Tri-O-asetil-L-arabopiranozido)-1,2,4-triazolidin-3,5-dion = 16

0.505 g (0.005 mol) Urazol (I) ile 1,695 g (0.005 mol) asetobromarabinoz'dan hareketle genel metoda göre elde edilen ham ürün etilasetat: eter (1:1) karışımından kristallendirildi. % 62,39 verimle 1.12 g saf madde elde edildi. En.: 139-141°C, Rf.: 0.20 (s1), 0.19 (s2), 0.37 (s3).

Elemanter Analizi : (C₁₃H₁₇N₃O₉) için

Hesaplanan : C:43.45 H:4.73 N:11.69

Bulunan : C:44.11 H:4.76 N:10.98

UV.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 221 nm (ϵ : 24520),

IR.: μ . 3.05 (N-H), 3.6 (C-H), 5.7 (-O-C = O ve -N-C = O), 6.9, 7.2 (-C = N, -N-N-) gerilme, 8.05 (asetil ester), 8.9-9.8 (oza ait C-O-C ve triazol) ait deformasyon bantları görülmektedir.

NMR.: (C₆D₆ + CDCl₃ int. TMS), δ ppm. 2.15 (9H, asetil), 4.0-5.85 (6H, oza ait), 10.8 (2H, N-H) protonları görülmektedir.

Kütle Spektrumu: m/e = 259 (M-100), oza, 101 (B + H) baza ait iyonlar yanında 32,43,115,139,157,199 ve 217 iyonları gözlenmektedir.

1-(L-arabopiranozido)-1,2,4-triazolidin-3,5-dion = 16ı

0.898 g (0.0025 mol) 16 dan hareketle genel deaçilasyon yöntemine göre elde edilen ham ürün etanolde çözüldükten sonra, eter ilâve edilerek çöktürüldü. eter: aseton (1:1) karışımı ile yıkandı. % 65.33 verimle 0.410 g madde elde edildi. En.: 129-131°C, Rf.: 0.32 (s4), 0.28 (s5)

Elemanter Analizi : (C₇H₁₁N₃O₆) için

Hesaplanan : C:33.64 H:5.17 N:16.73

Bulunan : C:33.71 H:4.97 N:16.64

UV.: λ_{max} MeOH 224 nm (ϵ : 19100)

IR.: μ , 2.9 (serbest -OH), 3.25 (N-H), 3.6 (C-H), 5.9 (-N-C=O) 6.9, 7.1 (-C=N, -N-N-) gerilme, 8.8 - 9.8 (C-O-C oza ve triazole) ait deformasyon bantları görülmektedir.

1-(2',3',4',-Tri-0-asetil-6',-karboksimetil-D-glukuropiranozido)-1,2,4-trizaolidin-3,5-dion = 17

0.505 g (0.005 mol) **urazol (I)** ile 1.982 g (0.005 mol) aseto-brom-metil-glukuronat'tan hareketle genel yöntemle elde edilen ham ürün, etanolden kristallendirildi. % 77.69 verimle 1.62 g saf madde elde edildi. En.: 231-232°C, Rf.: 0.19 (s1), 0.19 (s2), 0.31 (s3),

Elemanter Analizi : (C₁₅H₁₉N₃O₁₁) için

Hesaplanan : C:43.17 H:4.56 N:10.07

Bulunan : C:42.79 H:4.66 N:9.92

UV.: λ_{max} MeOH : 212 nm (ϵ : 20300)

IR.: μ , 3.05 (N-H), 3.3-3.6 (C-H), 5.7 (-O-C=O ve -N-C=O), 6.9, 7.2 (-C=N, -N-N-) gerilme, 8.0 (ester), 9.0-9.8 (C-O-C ve triazol) deformasyon bantları görülmektedir.

NMR.: (CDCl₃ int. TMS), δ ppm, 2.0 (9H, asetil), 3.7 s. (3H, OCH₃), 4.45-5.55 (5H, oza ait), 10.8 (2H, N-H) protonları gözlenmektedir.

Kütle Spektrumu: m/e = 317 (M-100)⁺, 101 (B + H), iyonları yanında, 43,60,137,155,197,215 ve 257 iyonlarını veren sinyaller gözlenmektedir.

1-(6-o-Metil-D-glukuropiranozido)-1,2,4-triazolidin-3,5-dion
= I7i

1.043 g (0.0025 mol) I7 den harekede, genel deaçilasyon yöntemi uygulanarak elde edilen ham ürün mutlak etanolden kristallendirildi. % 74.22 verimle 0.540 g saf madde elde edildi. En.: 207-280°C, Rf.: 0.15 (s4), 0.17 (s5).

Elemanter Analizi : (C₉H₁₃N₃O₈) için

Hesaplanan : C:37.11 H:4.46 N:14.43

Bulunan : C:36.88 H:4.68 N:14.19

UV.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 214 nm (ϵ : 20300)

IR.: μ , 2.9 (serbest-OH), 3.12 (N-H), 3.28 -3.65 (C-H), 5.8 (-NC=O ve -O-C=O), 6.9 -6.2 (-C=N, -N-N-) gerilme, 8.0 (ester), 8.9-9.5 (C-O-C ve triazol) deformasyon bantları görülmektedir.

NMR.: (DMSO-d₆, int TMS) δ ppm 3.3-3.6 (4H) ve 4.8-8.2 / 6H) oza ait 3.8 s. (-COOCH₃) protonları gözlenmektedir.

1-(2',3',5',-Tri-0-asetil-D-ribofuranozido)-1,2,4 triazolidin- 3,5 dion = I8

0.505 g (0.005 mol) urazol ve 1.695 g (0.005 mol) asetobrom-riboz dan hareketle elde edilen ham ürün, etilasetat: eter (1:1) karışımından kristallendirildi. % 86.9 verimle 1.56 g saf madde elde edildi. En.: 108-111°C, Rf: 0.16 (s1), 0.15 (s2), 0.35 (s3)

Elemanter Analizi : (C₁₃H₁₇N₃O₈) için

Hesaplanan : C:43.45 H:4.73 N:11.69

Bulunan : C:44.05 H:4.71 N:11.12

UV.: $\lambda_{\text{Max}}^{\text{MeOH}}$: 211 nm (ϵ : 20400)

IR.: μ , 3.1 (N-H), 3.4-3.6 (C-H), 5.8 (-O-C=O) ve -N-C=O), 6.9-7.3 (-C=N, -N-N-) gerilme, 8.05 (ester), 9.1-10.3 (C-O-C ile triazol) deformasyon bantları gözlenmektedir.

NMR.: (C_6D_6 + $CDCl_3$ int. TMS) δ ppm, 2.05 -2.25 (9H, asetil), 4.0-5.8 (6H, riboza ait), 10.2 (2H N-H) protonları gözlenmek

Kütle Spektrumu: m/e = 259 (M-100)+ oza, 101 (B+H) baza ait iyonlar yanında 43,60,139,157,199 ve 217 iyonları veren sinyaller görülmektedir.

1-(D-Ribofuranozido)-1,2,4-triazolidin-3,5-dion = **I8**

0.898 g (0.0025 mol) **I8** den hareketle genel deaçilasyon yöntemi uygulanarak elde edilen ham ürün etanolde çözülüp eter ilâvesiyle çöktürüldü. Eter: aseton (1:1) karışımı ile yıkanarak saflaştırıldı. % 65.23 verimle 0.380 g madde elde edildi. En.: 177-179°C, Rf.: 0.19 (s4), 0.41 (s5).

Elemanter Analizi: ($C_7H_{11}N_3O_6$) için

Hesaplanan : C:36.05 H:4.72 N:18.02

Bulunan : C:35.91 H:5.01 N:17.89

UV.: λ_{Max}^{MeOH} : 211 (ϵ : 21300)

IR.; μ . 2.9 (serbest-OH), 3.60 (N-H), 3.3-3.6 (C-H), 5.85 (-N-C=O), 6.2, 6.8, 7.0 (-C=N, -N-N-) gerilme, 9.1-9.9 (C-O-C, triazol) deformasyon bantları görülmektedir.

SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu çalışmada 1,3-disübstitüe-1,2,4- triazol -5-on türevi üç bileşik ile 1,2,4- triazolidin-3,5-dion "Urazol" sentez edilerek bunların ozlarla sübstitüsyon şartları incelenmiştir. Öncelikle 1,3-disüb- titüe-1,2,4-triazol-5-on türevlerini hazırlamak için EINHORN -BRUNNER reaksiyonundan yararlanılarak reaksiyon şartlarını ayarlamaya çalıştık. Bunun için asetil-, propil-, İzobutoril-üretan türevlerini, fenilhidrazinin mineral asit tuzu ile 150-160°C da 15 saat ısıtmak gerekmektedir.

Böylece hazırlanan 1-fenil-3-metil-1,2,4-triazol-5-on = **F**, 1-fenil -3-etil-1,2,4- triazol-5-on = **G**, 1-fenil-3-izopropil-1,2,4-triazol- 5-on = **H** ve 1,2,4-triazolidin- 3,5-dion (Urazol) = **I**, tü-

reylerinin nükleositlerinin hazırlanmasına çalışılmıştır. Gerek Hilbert-Johnson ve gerekse Fischer yöntemine göre **F,G,H** türevlerinin süstitüsyona açık olmadığı saptanmıştır. Urazol'un ise modifiye Hilbert-Johnson metoduna göre oldukça yüksek verimle elde edildiği gözlemlendi (1,2).

Daha önce 1,5-disüstitüe-1,2,4-triazol -3- on türevlerinin N-glikozitleri ile bu çalışmada elde edilen sekiz urazol -N- glikozitlerinin antiviral etkileri karşılaştırıldığında (Tablo-1); hem RNA ve hemde DNA virusuna karşı en yüksek aktivitenin C1c, C2c ile bu çalışmada elde edilen 171 türevlerinin olduğu saptanmıştır.

ÖZET

Bu çalışmada 1,3-disüstitüe-1,2,4-triazol-5-on türevi üç tane (1-fenil-3-metil-1,2,4-triazol-5-on = **F**, 1-fenil-3-etil-1,2,4-triazol-5-on = **G**, 1-fenil-3-izopropil-1,2,4-triazol-5-on = **H** ile 1,2,4-triazolidin-3,5-dion = **I** türevlerinin çeşitli asetobrom ozlarla süstitüsyonu gerçekleştirilmeye çalışılmış, ancak ilk üç türevin süstitüsyona açık olmadığı saptanmıştır. Daha sonra şimdiye kadar elde edilen nükleozitlerin antiviral etkileri karşılaştırılmış, RNA viruslarından poliomyelit Tip-I ve DNA viruslardan Adenovirus üzerinde denenmiştir.

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurden die Derivate von "1-phenyl-3-methyl-1,2,4-triazol-5-on = **F**, 1-phenyl-3-ethyl-1,2,4-triazol-5-on = **G**, 1-phenyl-3-isopropyl-1,2,4-triazol-5-on = **H** und 1,2,4-triazolidin-3,5-dion = **I**" mit verschiedenen Acetobromzuckern reagiert. Aber die Derivate **F,G**, und **H** wurden nicht süstitüiert. Nachher wurden die Antiviraleaktivität bisherigen synthetisierten Nucleoside verglichen. Dieser Vergleich wird über poliomyelit tip-I als RNA viren und Adenoviren als DNS-viren geprüft.

LİTERATÜR

1- Ertan, M., *J. Fac. Pharm. (Ankara)* ; **10**, **124** (1980)

2- Ertan, M., *İbid.* **11**, **118** (1981).

- 3- Rupe, H. und Labhard, H., *Chem. Ber.*; **33**, 233 (1900).
- 4- Rupe, H. und Metz, G., *Ibid.*, **36**, 1092 (1903).
- 5- Einhorn, A., Szelinsky, B. und Bischkopff, E., *Liebigs Ann. Chem.*: **343**, 229 (1905).
- 6- Brunner, K., *Chem. Ber.* **47**, 2671 (1914).
- 7- Atkinson, M.R. and Polya, B., *J. Chem. Soc.*, **3418** (1952).
- 8- Ün, R., *Chimica Acta Turcica*, **2**, 115 (1974).
- 9- Curtius, T. und Heidenreich. K., *Chem. Ber.*, **27**, 55 (1894), **27**, 773 (1894).
- 10- Voswinckel, H., *Ibid.*, **36**, 2483 (1903).
- 11- Bailey, R. and Moore, N.H., *J. Amer. Chem. Soc.*, **29**, 279 (1917), **29**, 1322 (1917)
- 12- Thompson, Q. E., *Ibid.*, **73**, 5841 (1951) **73**, 5914 (1951).
- 13- Gastaldi, C., *Gazz. Chim. Ital.* **53**, 629 (1923), Ref. C.A., **18.687** (1924)
- 14- Hoggarth, E., *J. Chem. Soc.*, **1918** (1948).
- 15- Ried, W. and Czack, A., *Liebigs, Ann. Chem.* **676**, 121 (1964).
- 16- Ün, R. and İkizler, A., *Chimica. Acta. Turcica* **5**, 113 (1975).
- 17- İkizler, A., Ün, R., *Ibid.*, **4**, 23 (1976).
- 18- Doyle, K.M. and Kurzer, K., *Tetrahedron*, **32**, 2347 (1976).
- 19- Gordon, P.G. and Audrieth, L.F., *J. Org. Chem.* **20**, 603 (1955).
- 20- Roily, U. und Schorr, M., Virusmittel, *Arzneimittel*, **5**, 313 (1972).
(Verlag chemie).
- 21- Perkin, E.S., Wood, R.M., Sears, M.L., Prusoff, W.H., Welch, A.D., *Natur*, **194**, 985 (1962).
- 22- Shen, T.Y., Ruyle W.Y. and Bugianesi, R.L., *J. Heterocycl. Chem.*, **2**, 495 (1965).
- 23- Shen, T.Y., Lewis, H.M. and Ruyle, W.V., *J. Org. Chem.* **30**, 835 (1965).
- 24- Muraoka, M., Takada, A. and Ueda, T., *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **18**, 261 (1970).
- 25- Swierkowski, M. and Shugar, D., *J. Med. Chem.* **12**, 533 (1969).
- 26- Muraoka, M. and Ueda, T., *Chem. Pharm. Bull.* (TokyoT), **21**, 1382 (1973).
- 27- Szekeres, G.L., Robins, R.K., Dea, P., Schweizer, M.P. and Long. R.A., *J. Org. Chem.* **38**, 3277 (1973).
- 28- Chiu, T.M.K., Warnock, D.H., Watanabe, K.A. and Fox. |. |., *J. Heterocycl. Chem.* **10**, 607 (1973).
- 29- Grist, N.R., Ross, C.A. and Bell, E.|., Diagnostic method in clinical virology., Blackwell-scientific. Pub. Oxford (1974).
- 30- Berke, M.Z., Tıbbi viroloji,; **B.2** (1974).
- 31- McCreath, D., *Chem. Ber.* **8**. 1181 (1975).