

**(s)- Triazol-N-Glikozitleri. II. Bazı 1, 5-Disübstitüe-1,2,4-triazol  
3-on—N-Glikozitleri Üzerinde Sentez Çalışmaları**

Die Untersuchung über einige 1,5-Disübstitüerte 1,2,4-triazol-  
3-on-N-glycoside

Mevlüt ERTAN\*

**GİRİŞ**

Günümüze kadar triazollerin çok sayıda türevleri hazırlanmış olmakla beraber, bunların aktivite yönünden değerlendirilmeleri çok yenidir. Böyle bir değerlendirme ilk defa TAFURO ve arkadaşları (1) nın 3-amino-1, 2, 4-triazol de herbisit aktivite saptamaları ile yapılmıştır. Daha sonra LEHMKUHL ve arkadaşları (2) tarafından sentezi yapılan 1-ribofuranozido-1,2,3-triazol-4-karboksamid'in geniş spektrumlu antibiyotik (3), WITKOWSKI ve arkadaşları (4, 5) tarafından sentez edilen 1-ribofuranozido-1,2,4-triazol-3- karboksamid'in geniş spektrumlu antiviral aktivitelerinin saptanması ile bu ana yapıdaki bileşikler farmasötik açıdan önem kazanmıştır.

Bu çalışmada bazı 1,5-disübstitüe- 1,2,4-triazol-3-on türevi bileşikler nükleobaz olarak sentez edildikten sonra, bunların bir heksos olan glukoz ile nükleozitlerinin sentez edilmesi amaçlanmıştır.

**MATERYEL ve YÖNTEM**

Çalışmada öncelikle 1,5-sübstitüe-1,2,4-triazol-3-on türevlerinden 1. ve 5. konumlarda farklı substituent içeren 1, 2, 4-triazol-3-on=A, 1-fenil-1,2,4-triazol-3-on=B, 1-(p-nitrofenil)-1,2,4-triazol-3-on = C, 1-fenil-5-etil-1,2,4-triazol-3-on=D ve 1-fenil-5-izopropil-1,2,4-triazol-3-on=E bileşiklerinin hazırlanması gerekmektedir.

Redaksiyona verildiği tarih: 30 Mayıs 1980

\*Farmasötik Kimya Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi.

Bu türevlerden A, B, C için literatürde çok değişik sentez yöntemleri verilmektedir (6-11), ancak bunlardan daha yüksek verimle ve daha kolay uygulanan bir yöntem KROGER ve arkadaşları (12) tarafından verilmiştir. Buna göre semikarbazin, 1-fenil semikarbazin, 1-(p-nitrofenil)-semikarbazin ile % 99-100 saflıkta formik asit 100°C civarında 15 saat geriçeviren soğutucu altında ısıtılmaktadır.

Diğer türevlerden D ve E için ise en uygun yöntem olan WIDMAN (6)ın tekniğinden yararlanarak, 1-fenil-semikarbazinin D için propiyonil klorür, E için izobütirilkorür ile açillenmesi sağlandıktan sonra % 10 luk KOH ile sıcakta muamele edilerek istenen halka kapatılması gerçekleştirildi.

Elde edilen bu nükleobazların glukoz ile süstitüsyonları için glukozun asetohalojen türevlerine gereksinme vardır. Çalışmamızda, daha stabl bir türev olduğu için asetobromglukoz dan yararlanıldı.

Süstitüsyonu sağlamak için daha yüksek verimle uygulandığı kaydedilen, modifiye Hilbert-Johnson yöntemi öncelikle denendi (13-18). Bu yöntem için nükleobazların sililli türevlerini hazırlamak gerekmektedir. Bu amaçla BIRKOFER ve arkadaşları (19-22) tarafından verilen üç ayrı sililasyon reaktifinden yararlanılmaktadır. Trimetilklorosilan- trietilamin; Trimetilklorosilan- heksametildisilazan; ve heksametildisilazan. Bu çalışmada verim ve uygulaması daha başarılı olan heksametildisilazan tercih edilmiştir.

A, B, C, D ve E'nin sililli türevlerinin asetobromglukoz ile süstitüsyonu değişik reaksiyon şartlarında gerçekleşebilmektedir. Bunlardan en verimli uygulamalar NISHIMURA ve arkadaşları (13-18) ile WITTENBURG (23-27) tarafından verilmiştir. Bu çalışmada reaksiyonun, 150-160°C ve 2-5 Torr luk bir vakum uygulanarak yürütülmesi sonucu, A türevinin çok yüksek bir verimle süstitüsyonunun sağlanmasına karşın B-E türevleri için uygun bir süstitüsyon yöntemi olmadığı saptandı (Şema-I).

Yöntemin, ortama çözücü ve katalizör ilâvesi ile modifikasyonu için CRISTESCU (28) tarafından verilen Hg (CH<sub>2</sub>COO)<sub>2</sub>/Toluen, WITTENBURG (26) un verdiği HgO-HgBr/ Ksilen ile HELFERICH ve ZIRNER (29) in verdikleri Hg(CN)<sub>2</sub>/ Nitrometan yöntemleri denedi. Sonuçta Hg(CN)<sub>2</sub> / Nitrometan ile yürütülen reaksiyonun süstitüsyon için uygun olmakla birlikte verimin düşük düzeyde kal-



Şema - I.

dığı görüldü. Bu durumda B-E türevlerinin süstitüsyonu için FISCHER (30-31) yönteminden yararlanılması düşünüldü.

Bu yöntemin esası; nükleobazm halojen çekici bir element ile (metal ile) tuzunun hazırlanması ve daha sonra asetobromglukoz ile reaksiyona sokulmasına dayanmaktadır. Çalışmamızda HELFERICH ve ZIRHER (29) yöntemi de göz önüne alınarak, tuz hazırlama yerine şöyle bir uygulamaya geçildi: Triazol + Hg(CN)2 + HgBr2 eşit moleküler miktarlarda karıştırıldıktan sonra, ortamdaki nemi uzaklaştırmak için önce Na üzerinden kurutulmuş benzen ilave edilip, sonra bunun azeotropik distilasyonu yapıldı. Sonunda nitrometan: Nitroetan:Benzen (1:1:1) çözücü sistemi ve asetobromglukoz ilave edilerek 2.5 saat 115°C de geriçeviren soğutucu altında ısıtıldı. Sonuçta B-E türevlerinin süstitüsyonununda oldukça yüksek verimle gerçekleştiği görüldü. (Şema-II).



Şema - II.

Elde edilen A1, B1, C1, D1, ve E1 bileşiklerinin saflık kontrolleri IR, NMR, Mass ve Elemanter analizler ile yapıldıktan sonra sonuç glikozitlere ulaşabilmek için deasetilasyon yapıldı.

Deaçilasyon için genellikle alkali ortam kullanılmaktadır. Ancak bu konudaki en iyi yöntemi WITTENBURG (23-27) vermektedir.

Buna göre 0.01 mol peraçilli-N-glikozit'in metanollü çözeltisi 5 ml N-NaOCH<sub>3</sub> ile muamele edilerek geri çeviren soğutucu altında 55-65°C de 15-20 dakika bekletilmektedir. Bu reaksiyon gerçekte bir metanolizdir ve sonuçta metilasetat oluşmaktadır. NaOCH<sub>3</sub> bir katalizör olduğu için ortamdan uzaklaştırılması gerekmektedir. Ancak mineral asitlerle yapılan nötralizasyon sonucu oluşan inorganik tuzların uzaklaştırma zorluğu dikkate alınarak iyondeğiştiricilerden yararlanılması düşünülmüş ve Amberlite-IR-120HP(H<sup>+</sup>) den yararlanılmıştır.

Deasetilasyon sonucu A1a, B1b, C1c, D1d, ve E1e. N-glikozitleri elde edilerek, bunların saflık kontrolleri modern metotlarla yapıldıktan sonra antiviral aktivitelerinin saptanmasına geçilmiştir.

#### DENEYSEL KISIM

İnce tabaka kromatografisi: Kieselgel FH<sub>254</sub> ve Selüloz adsorbanları kullanılarak 1) CHCl<sub>3</sub>: Etilasetat (1:1), 2) Benzen:Etilasetat (1:1) 3) CHCl<sub>3</sub>: MeOH (9:1), 4) n-BuOH: Asetikasit:Su (4:1:5), 5) n-PrOH:NH<sub>3</sub>(% 25): Su (6:3:1)

Erimenoktaları, Metler FP-5 de kapiller yöntemle yapıldı, değerler düzeltilmeden verildi.

Elemanter analizler mikrometotla yapıldı. UV Spektral ölçmeler Pye-Unicam SP-1700, IR. Pye-Unicam SP-1100, NMR. Varian HA-100 MHz ve Mass spektrumları EAI-Ms-<sup>3</sup>D aletlerinde yapıldı.

1,2,4-Triazol-3-on = A

5.625 g (0.05 mol) semikarbazin hidroklorür (Merck), 4.6 g (0.1) mol formikasit (Merck) ile yağ banyosunda 100°C de 15 saat geriçeviren soğutucu altında tutuldu. Formik asidin fazlası düşük basınçta distillendi. Kalan artık 30 ml buzlu su ile yıkandı. Daha sonra etanol:metanol (1:1) karışımından kristallendirildi, 3.64 g. Verim % 85.64, Ed.-.237-239°C (234-235°C lit. (10)). Diasetilli türevinin Ed.: 139-137°C

Elemanter analizi: (C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O) için

Hesaplanan	: C: 28.23	H: 3.52	N: 49.41
Bulunan	: C: 28.14	H: 3.61	N: 49.34

1 - Fenil 1,2,4-triazol-3-on=B

WTDMAN (11) tarafından verilen yöntemle hazırlanan 7.55 g (0.05 mol) 1-fenil-semikarbazinin, 4.6 g (0.1 mol) formik asit ile A daki metoda göre muamele edilerek % 55.23 verimle 4.45 g madde elde edildi. Ed.: 281-282°C (182-183°C Lit. (11)).

Elemanter analizi: (C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O) için

Hesaplanan : C: 59.62 H: 4.34 N: 26.08

Bulunan : C: 59.54 H: 4.44 N: 26.11

1-(p-Nitrofenil)-1,2,4-triazol-3-on=C

HYDE (32) tarafından verilen yöntemle hazırlanan 9.8 g (0.05 mol) 1-(p-nitrofenil)-semikarbazin 4.6 g (0.1 mol) formik asit ile A daki metoda uygun olarak çalışılıp % 50 lik etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. % 71.84 verimle 7.4 g madde elde edildi. Ed.: 323-325°C (322-324°C Lit. (12)).

Elemanter analizi: (C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) için

Hesaplanan : C: 46.60 H: 2.91 N: 27.18

Bulunan : C: 46.16 H: 3.01 N: 27.26

1-Fenil-5-etil-1,2,1-triazol-3-on = D

1-Fenil-semikarbazin'den hareketle, WIDMAN (6) tarafından verilen yöntemle 1-fenil-1-propionil-semikarbazin hazırlandı (Ed.: 184-186°C) Bu bileşikten 6.21 g (0.03) mol) alındı ve 50 ml % 10 KOH içinde çözününceye kadar subanyosunda ısıtıldı. Elde edilen çözelti alttan tuzbuz karışımı ile soğutulmuş asetik asit ilâvesi ile nötrleştirildi. Oluşan çökelek nuçeden süzülde. Buzlu su ile birkaç kez yıkandıktan sonra MeOH:etilasetat (1:1) karışımından kristallendirildi. % 73.89 verimle 4.19 g madde elde edildi. Ed.: 197-198°C (191-192 Lit.(6)).

Elemanter analizi: (C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O) için

Hesaplanan : C: 63.49 H: 5.82 N:22.22

Bulunan : C: 63.45 H: 5.94 N:22.18

1-Fenil-5-izopropil-1,2,1-triazol-3-on=E

6.63g (0.03 mol) 1-fenil-1-izobutiril-semikarbazin (Ed.: 219°C) den hareketle (E) türevindeki işlemler tekrarlanarak % 85.38 verimle 5.2 g madde elde edildi. Ed.: 242-244°C (242°C Lit.(6)).

Elementer analizi: ( $C_{13}H_{13}N_3O$ ) için

Hesaplanan : C: 65.02 H: 6.40 N: 20.68

Bulunan : C: 65.12 H:6.57 N: 20.64

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

**Metod-I: (Modifiye Hilbert-johnson metodu)** 0.005 mol (s) - Triazol 0.015 mol Hekzametildisilazan ile 25 ml  $LiAlH_4$  üzerinden kurutulmuş benzen içinde süspansiyon haline getirilir. Karışım geriçeviren soğutucu altında, bir yağ banyosu üzerinde 8 saat kaynatılır. Madde tamamen çözününce sililasyon işlemi tamamlanır. Daha sonra  $50^\circ C$  yi geçmeyen bir sıcaklıkta hegzametildisilazanın fazlası, açığa çıkan  $NH_3$  ve benzen vakumda distillenerek uzaklaştırılır. Böylece elde edilen tirmetilsililli triazol türevleri 50 ml susuz benzen içinde 0.005 mol asetobromglukoz ile karıştırılarak bir rotavapora takılan reaksiyon balonunda alttan  $150-160^\circ C$  lik bir yağ banyosu ile ısıtılarak ve 2-5 Torr luk vakum tatbik edilerek 20-30 dakika tutulur. Sistem oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra, eğer nükleobaz birden fazla trimetil silil grubu içeriyorsa, silil gruplarının hidrolizi için ortama 50 ml % 90 lık etanol ilâve edilir. Karışım su banyosunda 15 dakika ısıtılır. Rotavaporda kuruluğa kadar distillenir. Geriye kalan Artık 50 ml sıcak kloroform ile çözülür. Süstitüsyonun kantitatif yürümediği hallerde ortamda bir miktar nükleobaz bulunabilir. Bunlar süzülerek giderilir. Elde edilen berrak kloroform çözeltisi gerektiğinde aktif kömürden geçirilerek rengi giderilir. Susuz  $Na_2SO_4$  üzerinden kurutulup kuruluğa kadar distillenir. Şurup kıvamındaki artık 25 ml eter:petroleteri (1:1) karışımı ile muamele edilerek serbest penta veya tetraasetilli glukoz çözümlere uzaklaştırılır. Elde edilen ham ürün kristalisasyonla saflaştırılır.

**Metod-II: (Modifiye Fischer yöntemi):** 0.005 mol Triazol, ekivalan miktarda 0.0025 mol  $Hg(CN)_2$  ve  $HgBr_2$  ile  $LiAlH_4$  üzerinden kurutulmuş 50 ml benzen de süspansiyon haline getirilir. Daha sonra karışıma ilâve edilen benzen distillenir. Böylece ortamdaki bulunabilecek nem uzaklaştırılır. Kalan karışıma bu kez nitrometan: nitroetan:benzen (1:1:1) çözücü sistemi ilâve edilerek tetra süspansiyon hazırlanır. Üzerine 0.005 mol asetobromglukoz ilâve edilir. Bir yağ banyosunda, magnetik karıştırıcı ile karıştırılarak 2-3 saat geriçeviren soğutucu altında ısıtılır. Daha sonra çözücü sistemi

vakumda kuruluğa kadar distillenir. Kalan artık 75 ml kloroform ile tüketilir. Kloroformlu çözelti bir ayırma hunisine alınarak üç defa 100 ml % 20 KI ile, sonra su ile yıkanır. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulur, gerekirse aktif kömürden geçirilir. Kloroform kuruluğa kadar distillendikten sonra ham ürün önce 25 ml eter: petroleteri (1:1) karışımı ile yıkanır ve sonra kristalizasyonla temizlenir.

2- (2'3'4'6'-tetra-o-asetil-D-glikopiranozido) -1,2,4-triazol-3-on =Al

0.425 g (0.005 mol) A. maddesi ile 2.06 g (0.005 mol) asetobromglukoz dan hareketle metot-I e göre çalışılarak elde edilen ham ürün mutlak etanolden kristallendirilerek 1.84 g madde elde edildi. Verim % 88.67 Ed.: 1g0-1g1T1 Rf: 0.16 (Solvan-1), 0.21 (Solvan-2), 0.80 (solvan-3)

Elemanter analizi: (C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>) için

Hesaplanan : C: 46.26 H: 5.02 N: 10.12  
Bulunan : C: 46.31 H: 5.00 N: g.88

UV.: λ<sub>max</sub>. = 213 nm (ε: 38200)

IR.: (KBr Diski) 3.12μ da NH, 3.2-3.5μ da CH, 5.7 ve 5.85μ da -O-CO. ve -N-CO, 6.3 μ da -C=N ve 7.3μ da -N-N gerilme ;8.1μ da asetil, 9.1-9.6 μ da eter ve C-C deformasyon bantları görülmektedir.

NMR. (GDCL, de int. TMS) 2 . 1<sub>2</sub> H (asetil), 3.9-5.6 δ da 7H (glukoza ait), 7.65 δ da 1H (triazol halkasının 5. konum CH) ve 10.25 δ da 4.konum NH) gözlenmektedir.

Mass.: m/e = 415 (M+), 331 (M-84) ve 85 (Baz + H) iyonları yanı sıra m/e = 43, 60, 109, 127, 169, 271 iyonları gözlenmektedir.

2- (D-Glikopiranozido)-1,2,4-troizol-3-on= Ala

1.038 g (0.0025) mol Al den hareketle, 30 ml susuz metanol içinde 1.5 ml N NaOCH<sub>3</sub> ile 55-65 °C da 15 dakika reaksiyona sokulur. Deasetilasyon tamamlandıktan sonra reaksiyon kabı içerisine yavaş yavaş Amberlite IR-120 HP ilâve edilerek ortam pH = 6.5-7.5 arasına getirilir. Süzülerek reçineden kurtarıldıktan sonra gerekirse aktif kömürden geçirilir. Kuruluğa kadar rotavaporda distillendikten sonra mutlak alkolden kristallendirilir. Verim 0.506 g % 81.94 Ed.: 181-182 °C, Rf: 0.37 (Solvan-4), 0.16 (Solvan-5)

Elemanter analizi: (C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>) için

Hesaplanan : C: 38.86 H: 5.26 N:17.00

Bulunan : C: 39.12 H: 4.98 N:17.01

UV.:  $\lambda$  max. = 210 nm ( $\epsilon$  : 28300)

IR.: (KBr Diski) 3  $\mu$  da serbest O-H, 3.4-3.5  $\mu$  arasında C-H 5.9  $\mu$  da -N-CO, 6.39  $\mu$  da -C-N gerilme bantları görülmektedir. 6.7-7.3  $\mu$  da -N-N-gerilme, 8.9-10.0  $\mu$  arasında glukozu ait C-O-C ve triazol halkasına ait karakteristik bantlar görülmektedir.

1 - Fenil-2- (2'3'4'6'-tetra-O-asetil-D-glükopiranozido)-1,2,4-triazol-3-on = B1

0.805 g (0.005 mol) 1-fenil-1, 2, 4-triazol-3-on = B ile 2.06 g (0.005 mol) asetobromglukoz dan hareketle metot-II de verilen teknik ile çalışılarak elde edilen ham ürün mutlak etanolden kristallendirildi. % 78.2 verimle 1.92 g madde elde edildi. Ed.: 298-299 °C, Rf = 0.12 (Solvan-1), 0.10 (solvan-2), 0.73 (solvan-3)

Elemanter analizi: (C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>) için

Hesaplanan : C: 53.76 H: 5.09 N: 8.55

Bulunan : C: 53.96 H: 5.42 N:8.24

UV.:  $\lambda$  max. = 218 nm ( $\epsilon$  : 45800), 280nm ( $\epsilon$  : 22900)

IR. (KBr Diski) 3.3-3.4  $\mu$  da C-H, 5.73  $\mu$  da -O-CO, 6.0  $\mu$  da -N-CO-, 6.4  $\mu$  ve 7.3  $\mu$  da -C=N ve -N-N- gerilme, 8.1  $\mu$  da ester, 8.9-9.8  $\mu$  da glukozu ait C-O-C eter ve triazol halkasına ait deformasyon bantları görülmektedir.

NMR. (DMSO<sub>d</sub> + CDCl<sub>3</sub> de int. TMS) 2.0  $\delta$  da 12 H (Asetil), 4.0-5.9  $\delta$  da  $\gamma$ H (glukozu ait protonlar), 7.5  $\delta$  d. 3H (fenil grubunun m. ve p. konumundaki H lar), 7.75  $\delta$  d. 2H (fenil grubunun o. konum H ları), 10.1  $\delta$  da s.  $\beta$ H (5. konumdaki C-H)

Mass.: m/e = 491 (M<sup>+</sup>), glukozu ait 331 (M-160) ve baza ait 161 (B + H) iyonları yanı sıra, 32, 64, 77, 91, 134 iyonları gözlenmektedir.

1 - Fenil-2- (D-ghskopiranozido)-1,2, j-triazol-; -on=B1b

1.228 g (0.0025 mol) B1 den hareketle Ala verilen deaçilasyon yöntemi uygulanarak elde edilen ham ürün mutlak etanolden kristal-



lendirilerek % 80.54 verimle 0.650 g madde elde edildi. Ed.: 195-196°C Rf = 0.68 (Solvan-4), 0.39 (solvan-5),

Elemanter analizi: (C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>) için

Hesaplanan : G: 52.01 H: 5.26 N:13.00

Bulunan : C: 52.45 H: 5.08 N:12.44

UV.:  $\lambda$  max. = 206 nm ( $\epsilon$  : 44500), 232 nm ( $\epsilon$  : 44400), 280 nm ( $\epsilon$  : 13800)

IR. (KBr diski): 3.0  $\mu$  da serbest-OH, 3.45  $\mu$  da C-H, 6.0  $\mu$  da -N-CO, 6.25, 6.5 ve 6.7  $\mu$  da aromatik, -C=N ve -N-N- gerilme; 9.0-9.5  $\mu$  arasında glukoza ait eter ile triazol halkasına ait bantlar ve 13.4  $\mu$  14.8  $\mu$  da fenil halkasını belirleyen deformasyon bantları izlenmektedir.

1-(p-Nitrofenil)-2-(2'4'3'6'-tetra-o-asetil-D-glukopiranozido) 1,2,4, triazol-3-on = Cl

1.03 g (0.005 mol) C ile 2.06 g (0.005 mol) asetobromglukoz dan hareketle metot-II de verilen teknik uygulanarak elde edilen ham ürün mutlak etanolden kristallendirildi. % 78.35 verimle 2.1 g madde elde edildi. Ed.: 206-207° C, Rf = 0.10 (Solvan-1), 0.11 (solvan-2) ve 0.72 solvan-3)

Elemanter analizi: (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>) için

Hesaplanan : C: 49.25 H:4.47 N: 10.44

Bulunan : C: 48.91 H: 4.35 N: 9.98

UV.:  $\lambda$  max. = 206 nm ( $\epsilon$  : 46500), 256 nm ( $\epsilon$  : 34250) ve 318 nm ( $\epsilon$  : 36300)

IR (KBr diski): 3.2-3.55  $\mu$  da C-H, 5.7  $\mu$  da -O-CO, 6.0  $\mu$  da -N-CO ve 6.4, 6.6  $\mu$  da aromatik ve -C=N gerilme bantları izlenmektedir. 7.4  $\mu$  da -N-N ve NO<sub>2</sub>, 8.2  $\mu$  da asetil grupları, 8.9-9.7  $\mu$  arasında glukoza ait C-O-C ve triazole ait deformasyon bantları gözlenmektedir.

NMR. (DMSO-d<sub>6</sub> + ÇDCI<sub>3</sub> de int. TMS): 2.0  $\delta$  da 12 H (asetil), 4.0-5.1  $\delta$  da 7H (Glukoza ait), 8.1  $\delta$  d. 2H (fenil grubunun m.), 8.4  $\delta$  da d. 2H (fenil grubunun o.), 10.4  $\delta$  da s. 1H (triazol halkasının 5. konum CH) protonları görülmektedir.

Mass.:  $m/e = 536$  ( $M^+$ ) ve glukoza ait 331 ( $M-205$ ) ile nükleobaza ait 206 ( $B+H$ ) iyonları gözlenmektedir. Ayrıca glukoza ait  $m/e = 43, 60, 109, 169, 211, 271$  ile Nükleobaza ait = 32, 43, 136, 164 iyonları saptanmaktadır.

1 - (p.Nitrofenil)-2- (glukopiranozido)-1,2,4-triazol-3-on = Clc

1.34 g (0.0025 mol) Cl den hareketle, Ala da verilen deasetilasyon yöntemi uygulanarak elde edilen ham üründen, mutlak etanolden kristallendirilerek % 70.65 verimle 0.650 g saf madde elde edildi. Ed.: 234-235°C. Rf = 0.72 (solvan-4), 0.42 (solvan-5)

Elementer analizi: ( $C_{14}N_3H_{16}O_8$ ) için

Hesaplanan : C: 45.65 H: 4.34 N: 15.21

Bulunan : C: 45.26 H: 4.45 N: 15.54

UV.:  $\lambda$  max. 206 nm ( $\epsilon$  : 26500), 221 nm ( $\epsilon$  : 24200) ve 350 nm ( $\epsilon$  : 44200)

IR. (KBr Diski): 2.85-3.25  $\mu$  da serbest-OH, 3.5  $\mu$  da C-H, 6.0  $\mu$  da -N-CO-, 6.3  $\mu$  da ve 6.7  $\mu$  da -C=N ve aromatik, 7.5  $\mu$  da N-N- gerilme, 7.8  $\mu$  da -N<sub>2</sub>, 9.0-10.1 da C-O-C ve triazol halkasına ait, 12.0 ve 13.3  $\mu$  da aromatik deformasyon bantları görülmektedir.

1-Fenil-5-etil-2-(2'3'4'6'-tetra-o-asetil-D-glukopiranozido)-1,2,4-triazol-3-on = Dl

°-945 S (0.005 mol) D, 2.06 g (0.005 mol) asetobroglukoz dan hareketle, metot-II de verilen teknik uygulanarak elde edilen ham ürün Etilasetat:eter (1:1) karışımından kristallendirildi. % 70.13 verimle 1.82 g safmadde elde edildi. Ed.: 127-128°C, Rf = 0.51 (solvan-1), 0.51 (solvan-2) ve 0.91 (solvan-3)

Elementer analizi: ( $C_{24}H_{29}N_3O_{10}$ ) için

Hesaplanan : C: 55.49 H: 5.58 N:8.09

Bulunan : C: 55.38 H: 5.60 N: 7.85

UV.:  $\lambda$  max. = 208 nm ( $\epsilon$  : 50300), 234 nm ( $\epsilon$  : 44800),

IR. (KBr diskisi): 2.3-3.5  $\mu$  da C-H, 5.75  $\mu$  da-O-CO, 5.95  $\mu$  da -N-CO, 6.5  $\mu$ , 7.0 ve 7.3  $\mu$  da -C=N,N-N-ve aromatik gerilme, 8.0  $\mu$

da asetil, 8.9-10.0 da C-O-C ve triazol halkasına ait deformasyon, 13.0 ve 14.5  $\mu$  da aromatik deformasyon bantları görülmektedir.

NMR. (CDCl<sub>3</sub> de int. TMS): 1.3  $\delta$  da t. (5. konumdaki etil grubunun -CH<sub>3</sub>), 2.18  $\delta$  da 12H (Asetil), 2.8  $\delta$  da q. 2H (-CH<sub>2</sub>-), 3.8-5.8  $\delta$  da 7H (glukoza ait), 7.45  $\delta$  da s. (1. konumdaki fenil) protonlarını belirtmektedir.

Mass.: m/e = 519 (M<sup>+</sup>), 331 (M-188), 189 (B+H) iyonları yanı sıra glukoza ait 43, 60, 109, 127, 169, 211, 271 ile Nükleobaza ait 32, 53, 64, 77, 91, 146 iyonlarını veren sinyaller görülmektedir.

#### 1-Fenil-5-etil-2-(D-glukopiranozido)-1,2,4-triazol-3-on DId

1.3 g (0.0025 mol) DI den hareketle Al<sub>A</sub> da verilen yöntem uygulanarak, elde edilen ham ürün kristalizasyonla saflaştırılmadığı için, önce mutlak alkolde çözüldü, üzerine eter ilâvesi ile çöktürüldükten sonra aseton:eter (1:1) karışımı ile yıkanarak saflaştırıldı. % 47.86 verimle 0.420 g madde elde edildi. Ed.: 121-123°C, Rf = 0.78 (solvan-4), 0.75 (solvan-5)

Elemanter analizi: (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) için

Hesaplanan : C: 54.70 H: 5.98 N: 11.96

Bulunan : C: 54.02 H: 6.14 N: 11.56

UV.:  $\lambda_{max}$ . = 206 nm ( $\epsilon$  : 41200), 234 nm ( $\epsilon$  : 30900)

IR. (KBr Disk): 2.8-3.1  $\mu$  arasında-OH, 3.3-3.6  $\mu$  arasında aromatik C-H, 3.6-4.2  $\mu$  da alifatik C-H 6.3  $\mu$  da -N-CO, 6.75, 5.9 ve 7.1  $\mu$  da aromatik, -C = N, N-N- gerilme, 8.9-10.1  $\mu$  da C-O-C, triazol halkasına ait, 13.3, 14.3  $\mu$  da aromatik deformasyon bantları görülmektedir.

#### 1-Fenil-5-izoprapol-2- (2'3'4'6-tetra-o-asetil-D-glukopiranozido)-1,2,3-triazol-3-on = El

1.015 g (0.005 mol) E ve 2.06 g (0.005 mol) asetobromglukoz dan hareketle Metot-II de verilen teknik uygulanarak elde edilen ham ürün etlasetat:eter (1:1) karışımından kristallendirildi. % 69.79 verimle 1.86 g saf madde elde edildi. Ed.: 111-113°C, Rf = 0.61 (solvan-1), 0.66 (solvan-2), 0.90 (solvan-3)

(s) - Triazol - N - Glikozitleri. II..

Elemanter analizi: (C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>) için

Hesaplanan : C: 56.28 H: 5.82 N: 7.88

Bulunan : C: 56.02 H: 5.74 N: 7.78

UV.:  $\lambda$  max. = 208 nm ( $\epsilon$  : 41000), 234 nm ( $\epsilon$  : 28700)

IR. (KBr. diski): 3.3-3.45  $\mu$  da C-H, 5.7  $\mu$  da -O-CO, 6.25  $\mu$  da -N-CO 6.5, 6.8, 7.0  $\mu$  de 7.3 u da aromatik, -C=N, N-N- gerilme, 8.1  $\mu$  da asetil, 9.0-9.9  $\mu$  arasında C-O-C ve triazol halkasına ait, 13.0  $\mu$  ve 14.5  $\mu$  da aromatik deformasyon bantları görülmektedir.

NMR. (CDCl<sub>3</sub> de int. TMS): 1.3  $\delta$  da d. 6H (5. konumdaki izopropil -CH<sub>3</sub> leri), 2.1  $\delta$  da 12H (Asetil), 3.1  $\delta$  da m. 1H (İzopropil grubunun -CH), 3.8-5.8  $\delta$  arasında 7H (glukoza ait), 7.45  $\delta$  da s. 5H (1. konumdaki fenil) protonları gözlenmektedir.

Mass.: m/e = 533 (M<sup>+</sup>), 331 (M-202), 203 (B + H) iyonları yanı sıra glukoza ait 60, 109, 127, 169, 211 ve 271 nükleobaza ait 43, 64, 77, 91, 146, 189 iyonlarını veren sinyaller gözlenmektedir.

1 -Fenil-5-izopropil-2- (D-glukopiranozido)-1,2,4,-triazol-3-011-3- = Ele

1.33 g (0.0025 mol) El den hareketle Ala da verilen teknikte çalışılarak, elde edilen ham ürün mutlak etanolde çözüldükten sonra üzerine eter ilâve edilerek çöktürüldü. Çökelek aseton:eter (1:1) karışımı ile yıkanarak saflaştırıldı. % 78.9 verimle 0.720 g madde elde edildi. Ed.: 145-146°C, Rf = 0.80 (solvan-4), 0.83 (solvan-5)

Elemanter analizi: (C<sub>7</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>) için

Hesaplanan : C: 55.89 H: 6.30 NM150

Bulunan : C: 55.18 H: 6.50 N:11.02

UV.:  $\lambda$  max.: 208 nm ( $\epsilon$  : 40100), 241 nm ( $\epsilon$  : 28100)

IR. (KBr diski): 2.9  $\mu$  da serbest-OH 3.4 ve 3.5  $\mu$  da aromatik C-H, 3.6-3.8  $\mu$  da alifatik-C-H, 5.95  $\mu$  da -N-CO, 6.3 6.5 ve 6.8  $\mu$  da aromatik, -C=N ve -N-N- gerilme, 8.9-9.9 arasında C-O-C ve triazol halkasına ait, 13.3  $\mu$  ve 14.5  $\mu$  da aromatik diformasyon bantları gözlenmektedir.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Nükleozit sentezlerinde, ozların nükleobazlar ile süstitüsyonu sırasında azot içeren heterosiklik bileşiklerde azot atomları halkada bağlı buldukları komşu karbon atomları üzerinde bağlı bulunan oksijen atomunun yardımı ile bir Laktam = Laktim totomer formu oluşturabilmektedirler. Bu totomer formlarından yararlanılarak asetohalojen ozların süstitüsyonu gerçekleştirilebilmektedir. Çalışmada seçilen çeşitli triazol türevlerinde 2. konumdaki NH, ve 3. konumdaki karbonil ile bir laktam = laktim totomerizminden bahsetmek mümkündür. Eğer bu bileşiklerle bir alkilasyon yapılırsa, hem N-alkil hemde O-alkil türevlerine ulaşılabilir (33, 34). Bu özellikleri de dikkate alınarak, bir alkil kalojenür gibi düşünülen asetobromglukoz ile süstitüsyonun büyük olasılıkla azot atomu üzerinden gerçekleşerek N-glikozitlerin oluşmasına çalışılmış ve reaksiyon şartları buna göre ayarlanmıştır. Nitekim Hilbert-Johnson nükleozit sentez tekniğinin modifiye şekli kullanıldığı vakit **A1a** türevine ulaşmak mümkün olduğu halde, aynı metotla diğer türevleri elde etmek mümkün olmamıştır.

Ancak diğer türevlerde Fischer yönteminden yararlanılmıştır. Süstitüsyonun azot atomu üzerinden gerçekleşmesi için bir aprotik asit (35) karakterine sahip olan nitrometan ve nitroetanMan yararlanılmış ve böylece reaksiyonun istenen yönde gerçekleşmesi sağlanmıştır.

## ÖZET

Bu çalışmada önce, 1, 2, 4-triazol-3-on = **A**, 1-fenil-1, 2, 4-triazol-3-on = **B**, 1-(p-nitrofenil)-1, 2, 4-triazol-3-on = **C**, 1-fenil-5-etil-1, 2, 4-triazol-3-on = **D** ve 1-fenil-5-izopropil-1, 2, 4-triazol-3-on = **E** türevleri sentez edildi. Bu bileşikler ile asetobromglukozun süstitüsyon şartları araştırıldı. Böylece süstitüsyon ürünleri **Â1**, **B1**, **C1**, **D1** ve **E1** elde edildi. Elde edilen bu bileşiklerin deasetilasyonları ile **A1a**, **B1b**, **C1c**, **D1d** ve **E1e** sonuç bileşiklere ulaşıldı.

## ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurden zunächst die Derivaten von 1, 2, 4-triazol-3-on = **A**, 1-phenyl-1, 2, 4-triazol-3-on = **B**, 1-(p-nitrophenyl)

-1, 2, 4-triazol-3-on = C, 1-Phenyl-5-ethyl-1, 2, 4-triazol-3-on = D, und 1-phenyl-5-isopropyl-1, 2, 4-triazol-3-on = E synthetisiert. Die Voraussetzungen wurden für die Substitution dieser Verbindungen mit Acetobromglukose untersucht. Nach der Substitutionsreaktionen wurden Al, Bl, Cl, Dl und El als Endprodukte erhalten. Zuletzt, diese erhaltenen Verbindungen wurden durch die Verseifung der Acetyl gruppen Ala, Blb, Clc, Dld und Ele hergestellt.

### LITERATÜR

1. Tafuro, A.J., Beatty, R.H. and Guest, R.T., *Proc. Northeast. Weed. Control Coly.* 31, 9, (1951); **Ref.: C.A.**, 49 6527, 6527, (1955)
2. Lehmkuhl, A.F., Witkowski, J.T. and Robins, R.K., *J. Heterocycl. Chem.* 9, 1195, (1972)
3. Makabe, O., Fukatsu, S. and Umezawa, S., *Bullewin. Chem. Soc. (Japan)* 45, 2577, (1972)
4. Witkowski, J.T., Robins, R.K., Sidwell, R.W. and Simon, L.N., *J. Med. Chem.*, 15, 1150, (1972)
5. Sidwell, R.W., Huffman, J.H., Khare, G.P., Allen, L.B., *Science*, 177, 705, (1972)
6. Widman, O., *Chem. Ber.*, 29, 1946, (1896)
7. Kröger, C.F., Hummel, M., Mutscher, M. und Beyer, H., *Chem. Ber.* 98, 3025, (1965)
8. Gehlen, H., *Liebigs. Ann. Chem.*, 563, 185, (1949)
9. Widman, O. und Cleve, A., *Chem. Ber.*, 31, 378, (1898);
10. Runti, C., D'Osualdo, V. and Ulian, F., *Ann. Chimica.*, 49, 1668 (1959). **Fef., CA.**, 54, 22602f (1960)
11. Widman, O., *Chem. Ber.*, 26, 2612, (1893), *Ibid.*, 26, 2617, (1993)
12. Kröger, C.F., Selditz P. und Mutscher, M., **Ibid.**, 98, 3034, (1965)
13. Nishimura, T., Shimiu, B. and Iwai, I., *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 11, 1470, (1963)
14. Nishimura, T., Iwai, I., *Ibid.* 12, 352, (1964)
15. Nishimura, T., Iwai, I. *Ibid.* 12, 357, (1964)
16. Nishimura, T. and Chimizu, B., *Agr. Biol. Chem.* 38, 224, (1964)
17. Nishimura, T., Shimizu, B. and Iwai, I., *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 12, 1471, (1964)
18. Nishimura, T. and Shimizu, B., *Ibid.*, 13 (7), 803, (1965)
19. Birkofer, L., Richter, P. und Rither, A., *Chem. Ber.*, 93, 2804, (1960)
20. Birkofer, L., Ritter, A. und Kühlthau. H.P., *Angew. Chem.*, 75, 209, (1963)

21. Birkofer, L., Ritter, A., und Kühlthau, H.P., *Chem. Ber.*, 97, 934, (1964)
22. Birkofer, L., und Ritter, A., *Angew. Chem.*, 77, 414, (1965)
23. Wittenburg, E., *Z. Chem.*, 4, 303, (1964)
24. —————, *Chem. Ber.*, 99, 2380, (1966)
25. —————, *Ibid.* 99, 2391, (1966)
26. —————, Etzold, G. und Langen, P., *Ibid.*, 101, 494, (1968)
27. —————, *Ibid.*, 101, 1095, (1968)
28. Cristescu, C., *Rev. Roumanie. Chemie.*, 12, 365, (1968)
29. Helferich, B. und Zirner, J., *Chem. Ber.*, 95, 2604, (1962)
30. Fischer, E., und Raske, K., *Ibid.* 43, 1750, (1910)
31. Fischer, E. und Helferich, B., *Ibid.*, 47, 210, (1914)
32. Hyde, E., *Ibid.*, 32, 1810, (1899)
33. Acree, S.F., *Ibid.*, 36, 3139, (1903)
34. Arndt, F., Loeve, J. and Akon, A.T., *Rev. Fac. Sci. Üniv. (Ist)*. 13A, 127, (1948)
35. Reichardt, C, Tkatchenko. I. *Flammarion Sci.* ( 1971 )