

**(s)-Triazol-N-Glikozitleri. VIII. Antiviral Etkili Bazı 3,5-Disübstitüe-1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentezleri ve Biyolojik Etkileri Üzerine Yapılan Çalışmalar**

(s)-Triazol-N-Glycosides-VIII. Synthesis and Biologic Studies on Some 3,5-Disubstituted-1,2,4-Triazole Derivatives Possessing Antiviral Activity.

Mevlüt ERTAN\*

Seyhan ERSAN\*\*

ÖZET

Bu çalışmada daha önce sentezleri gerçekleştirilen (1) 3-sübstitüe-5-merkaptto -1,2,4- triazol -lerden hareketle 5-Metil-merkaptto-1,2,4,-triazol = A<sub>1</sub>, 3-metil -5- metilmerkaptto -1, 2,4-triazol = B<sub>1</sub> ve 3-etil -5- metilmerkaptto -1,2,4- triazol = C<sub>1</sub> türevleri elde edildi. Bu türevlerin glikozaminle nükleozitleri hazırlandıktan sonra, hem bu türevlerin hemde bunların nükleozitlerinin doku kültüründe RNA virüslerinden poliomyelitis tip-3 e karşı antiviral etkileri denendi. Daha önce yayınlanan (1,2) beş değişik analog seri 1,2,4-triazol türevleri ve bunların nükleozitlerinin hidrofobik parametre R<sub>M</sub> değerleri bulunup antiviral inhibisyon değerleri ile bir ilişki araştırıldı. Bulunan determinasyon ve korelasyon katsayıları, analog seri bileşiklerin antiviral aktivite ve R<sub>M</sub> değerleri arasında sağlıklı bir ilişkinin varlığını gösterdi.

SUMMARY

In this research, starting from 3- substituted -5- mercapto -1,2, 4- triazol derivatives which was synthesized before (1), 5- methylmercapto -1,2,4- triazole = A<sub>1</sub>, 3-methly -5- methylmercapto -1,2,4-

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

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

triazole = B<sub>1</sub> and 3-ethyl -5- methylmercapto -1,2,4- triazole = C<sub>1</sub> derivatives were obtained. These substances were the derivatives of 5-methylmercapto. After preparing the nucleosides by using glucosamine of these derivatives, these derivatives of their nucleosides were checked against RNA-3 virus of polymyelittis for their antiviral activity on the tissue culture.

The five different analogs of the 1,2,4-triazole which were published before (1,2), and the results of **RM** of the hydrophobic parametre of their nucleosides were found, and searched for their viral inhibition results.

**Anahtar Kelimeler:** Nükleozit, Triazol, Antiviral etkiler.

Bundan önceki çalışmalarda; 1,2,4-triazol türevlerinden 3-sübstitüe-5- merkapto -1,2,4- triazol bileşikleri ile 3- sübstitue -5- tyoeter -1,2,4- triazol türevleri nükleobaz olarak sentez edildikten sonra bunların glikozaminle nükleozitleri elde edilmiş ve antiviral aktivite kontrolleri yapılmıştı (1,2).

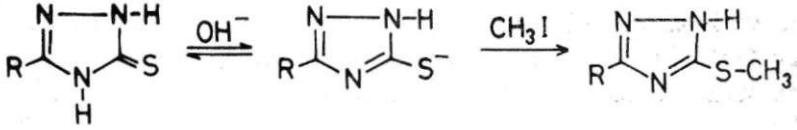
Bu çalışmada nükleobaz olarak 3-sübstitüç -5- metilmerkaptto -1,2,4- triazol türevleri sentez edildikten sonra bunların glikozaminle nükleozitlerinin hazırlanması, antiviral etkilerinin araştırılması ve bu çalışma ile daha önceki çalışmalarda verilen türevlerin, bir hidrofobik parametre olan **RM** değerlerinin tayin edilerek antiviral aktivite sonuçları ile ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## DENEYSEL KISIM

### **Materyal ve Metod**

Bu çalışmada, daha önceki çalışmalarda hazırlanış metotları verilen 3-sübstitüe -5- merkapto -1,2,4- triazolollerin 1. ve 5. konumlardan farklı sübstituent içeren türevleri hazırlanmış (1,2) ve 5. konumdan bir tyoeter sübstitüsüyonu metanollü alkali ortamda alkil halojenür ile gerçekleştirilmiştir (2,3) (Tablo-1).

3. konumdan sübstitue halkaların hazırlanış yöntemleri bundan önceki çalışmada verilmişti (1,2). Bu çalışmada 3-sübstitüe -5- metilmerkaptto -1,2,4- triazol türevlerinin (A<sub>1</sub>, B<sub>1</sub>, C<sub>1</sub>) hazırlanışları ile bunların 1. konumdan glikozaminle nükleozitlerinin hazırlanması ve daha sonra sentez edilen bu türevlerin antiviral etkilerinin araştırıl-



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

Tablo - I

ması için literatürde verilen bilgilerin ışığı altında aşağıdaki yöntemler uygulanmıştır.

### Analitik Yöntemler:

Kromatografik çalışmalarda; 0.3 mm adsorban kaplı cam plaklar kullanıldı. Adsorban olarak Kieselgel HF<sub>254</sub> den, solvan sistemleri olarak da 1) CHCl<sub>3</sub>: MeOH (9:1), 2) CHCl<sub>3</sub>: MeCOMe: HCOOH (70:29:1), 3) CHCl<sub>3</sub>: MeOH (1:1), 4) CHCl<sub>3</sub>: MeOH (2:1) den yararlanıldı. Lekelerin belirlenmesinde UV lambasından (254 nm) faydalanıldı. Ed. tayinleri Elektrotermal ve Mettler FP-5 aletlerinde kapiller yöntemle yapıldı, değerler düzeltilmeden verildi. UV Spektrofotometrik ölçmeler: PYE-Unicam Sp-1700 aletinde, IR Spektral çalışmalar PYE-Unicam SP-1025 spektrofotometresinde KBr diski hazırlanarak yapıldı. NMR spektrumları; Perkin-Elmer-R32, Varian-T 60 ve Bruker-80 MHz, Kütle spektrumları; EAI-Ms-30 aletinde elektron iyonizasyon yöntemiyle yapıldı. Elementer analizler; bileşiklerin kütle spektrumları yapıldığı için sadece azot tayini yapılmıştır. Azot, Mikro-Kjeldahl yöntemiyle tayin edildi.

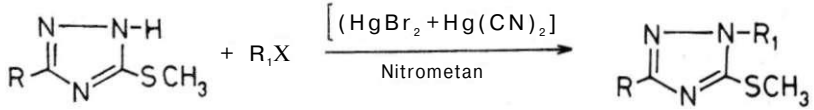
### Genel Sentez Yöntemleri:

#### 3-Sübstitüe-5-metilmerkaptö-1,2,4-triazol türevleri ve bunların nükleozitlerinin sentezi:

0.05 mol KOH 35 ml metanolde çözüldü. Üzerine 0.05 mol triazol türevi ilave edildi. Karıştırılarak 0.05 mol metil iyodür katılıp, oda hararetinde 5 saat karıştırıldı. Vakumda kuruluğa kadar distil-

lendikten sonra % 10 luk  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  ile karıştırılarak bir ayırma hunisinde etil asetat ile ekstre edildi. Birleştirilen etil asetat fazı su ile birkaç kez yıkandı. Susuz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutuldu. Organik faz vakumda konsantre edilerek kristalizasyona bırakıldı ( $\text{A}_1$ ,  $\text{B}_1$ ,  $\text{C}_1$ ).

Bu türevlerin asetokloglikozaminle süstitüsüyonu için bir önceki çalışmada belirtilen modifiye FISCHER yöntemi kullanıldı (2) (Tablo-II). Hazırlanan N-glikozitlerin NaOMe ile deaçilasyonları gerçekleştirildi (1) (Tablo-III).



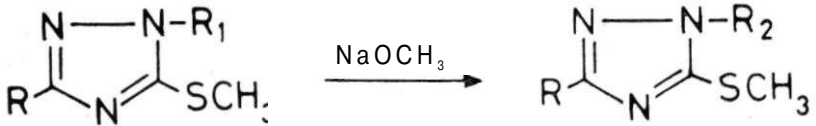
$\text{R}_1\text{X}$ : Asetokloglikozamin

<u>R</u>	<u>S<sub>1</sub></u>
- H	Tetraasetilglikozamin
- CH <sub>3</sub>	"
- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"

Madde no.

**A<sub>1</sub>G**  
**B<sub>1</sub>G**  
**C<sub>1</sub>G**

Tablo - II



<u>R</u>	<u>B<sub>2</sub></u>	<u>Madde no.</u>
- H	N-asetilglikozamin	<b>A<sub>1</sub>Gd</b>
	"	<b>B<sub>1</sub>Gd</b>
- CH <sub>3</sub>	"	<b>C<sub>1</sub>Gd</b>
- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		

Tablo - III

**5-Metilmerkpto-1,2,4-triazol = A1**

5 g 5-merkpto -1,2,4- triazol = A ile 3.1 ml metil iyodürden hareketle genel sentez yöntemi uygulanarak 3.6 g madde % 62.6 verimle elde edildi. Ed. 97°C (Lit. (3): 102°C), Rf: 0.65 (solvan-1), 0.56 (solvan-2).

Elementer analizi: (C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>S) için; Hesaplanan: N = 36.52

Bulunan: N = 36.30

UV  $\lambda_{\text{Me0H}_{\text{max}}} = 211 \text{ nm}$  ( $\epsilon$ : 6300). IR (cm<sup>-1</sup>): 3200 (N-H), 2900 (C-H), 1560, 1460 (C-S, C = N-N) gerilme, 1180, 1080, 1025 ve 1000 (tiyoeter ve triazol) deformasyon bantları, H<sub>1</sub>-NMR (İnt. TMS, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.6 s (3H, S-CH<sub>3</sub>), 8.5 s (1H, = C-H), Kütle; m/e = 115 (% 100) M+, 88 (20), 74 (30), 28 (90) iyonları görülmektedir.

**3-Metil-5-metilmerkpto-1,2,4-triazol = B1**

5.75 g 3-metil -5- merkpto -1,2,4- triazol = B ile 3.1 ml metil iyodürden hareketle genel sentez yöntemi uygulanarak 5.2 g ürün % 80 verimle elde edildi. Ed. 111 °C, Rf: 0.68 (solvan-1) 0.67 (solvan-2).

Elementer analiz: (C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S) için, Hesaplanan: N = 32.55

Bulunan: N = 32.65

UV  $\lambda_{\text{Me0H}_{\text{max}}} = 211 \text{ nm}$  ( $\epsilon$ : 5980), IR (cm<sup>-1</sup>): 3200 (N-H), 2850 (C-H), 1600, 1450 (=C-S, C=N-N gerilme, 1340, 1275 (sübsititue triazol) gerilme, 1070 (tiyoeter ve triazol) deformasyon bantları görülmektedir. H<sub>1</sub>-NMR. (int. TMS, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm. 2.3 s. (3H, CH<sub>3</sub>-C=), 2.6 s. (3H, -S-CH<sub>3</sub>) ve 14.0 s. (H,N-H). Kütle: m/e = 129 (% 100) M+, 89 (M-42), 74 (M-56), 57 (56-H) iyonları görülmektedir.

**3-Etil-5-Metilmerkpto-1,2,4-triazol = C1**

6.4 g 3- Etil -5- merkpto -1,2,4- triazol = C ile 3.1 ml metiliyodürden hareketle genel sentez yöntemi uygulanarak 5.8 g ürün % 81 verimle elde edildi. Ed.: 77°C, Rf = 0.73 (Solvan-1), 0.69 (solvan2).

Elementer analizi: (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>S) için, Hesaplanan: N = 29.37

Bulunan: N = 29.45

UV.  $\lambda_{\text{MeOH}_{\text{max}}} = 211 \text{ nm}$  ( $\epsilon$ : 4177). IR (cm<sup>-1</sup>): 3200 (N-H), 2850 (C-H), 1570, 1480 ve 1430 (=C-S, C=N-N) gerilme. 1350, 1310 ve 1270 (süstitüe triazol) 1070 (tiyoeter ve triazol) deformasyon bantları görülmektedir. H<sub>1</sub>-NMR (İnt. TMS, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.3 t. (3H, -CH<sub>3</sub>), 2.6 s. (3H, -SCH<sub>3</sub>), 2.8 q. (2H, -CH<sub>2</sub>-) 11.8 yaygın sinyal (N-H). Kütle: m/e = 143 (% 100) M<sup>+</sup>, 129 (M-CH<sub>3</sub>), 88, 74, 70 ve 56 iyonlarını veren sinyaller görülmektedir.

**1- (2-Asetamido-3,4,5-tri-0-asetil -D- glikopiranozido) -5-Metilmerkpto-1H-1,2,4-triazol = A1G**

Modifiye Fischer yöntemi uygulanarak 0.575 g (A<sub>1</sub>) ve 1.82 g asetoklor-glikozamin'den hareketle 0.9 g madde % 50 verimle elde edildi. Ed.: 148.7°C. Rf.:0.52 (solvan-1), 0.38 (solvan-2).

Elementer analiz: (G<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S) için, Hesaplanan: N=12.61

Bulunan: N = 12.50

UV.  $\lambda_{\text{MeOH}_{\text{max}}} = 212 \text{ nm}$  ( $\epsilon$ : 5251), IR (Cm<sup>-1</sup>): 3400 (N-H), 3100, 3000 (C-H). 1760 (ester C=O), 1680 (amid C=O), 1530,1450, 1380 (=C-S, C=N-N) gerilme, 1240 (ester), 1090, 1050 (eter) 930 (triazol) deformasyon bantları görülmektedir. H<sub>1</sub>-NMR: (int. TMS, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.8 s. (3H, N-Asetil), 2.05s. (9H, 3 O-Asetil), 2.6 s. (3H, -SCH<sub>3</sub>), 5.05-6.2 (Oza ait 7H), 8.3 s. (1H, triazol 3. ko-num C-H), Kütle: m/e = 444 M\* (% 5), 330 (% 50) oza ait. 115 (% 50) nükleobaza ait (B + H), 210, 168, 150 iyonlarını veren sinyaller görülmektedir.

**1- (2-Asetamido-2-Deoksi -D-Glikopiranozido) - 5 - Metilmerkpto- 1H-1,2,4-triazol = A1Gd**

1.11 g (0.0025 mol) A<sub>1</sub>G den hareketle genel deaçilasyon yöntemine uygun olarak yapılan deasetilasyon sonucu 0.577 g madde % 70.06 verimle elde edildi. Ed.: 114°C, Rf.: 0.72 (solvan-3), 0.48 (solvan-4).

Elementer analizi: (C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S) için, Hesaplanan: N = 17.61

Bulunan: N = 17.45

UV.  $\lambda_{\text{MeOH}_{\text{max}}} = 237 \text{ nm}$  ( $\epsilon$ : 10440), IR (Cm<sup>-1</sup>): 3500 (-OH), 1680 (amid karbonili), 1570, 1410, 1385 süstitüe triazol) gerilme, 1265 (açıl), 1120, 1090, 1060, 1030 (eter, tiocter vetriazol) deformasyon bantları görülmektedir. H<sub>1</sub>-NMR (int. TMS, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm.: 1.8 d. (3H, N-Asetil), 2.6 s. (3H, -SCH<sub>3</sub>) 3.2-4.3 (10H oza ait), 8.05 d. (1H, N-H),. Kütle: m/e = M+ iyonu alınamamakla birlikte ilk yarıлма ile oza ait 204 ve baza ait (B+H) 115 iyonları yanında 154, 129, 84 iyonları görülmektedir.

**1-(2-Asetamido-3,4,6-tri-0-asetil-D-glikopiranozido) -3- metil-5-Metilmerkpto -1H-1,2,4-triazol = B1G**

Modifiye Fischer yöntemi uygulanarak 0.645 g (B1) maddesi ve 1.82 g asetoklorglikozamin'den hareketle 1.1 g madde % 61.1 verimle elde edildi. Ed.: 190°C, Rf: 0.55 (solvan-1), 0.35 (solvan-2).

Elementer analizi: (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S) için, Hesaplanan: N = 12.22

Bulunan: N = 12.20

UV.  $\lambda_{\text{MeOH}_{\text{max}}} = 214 \text{ nm}$  ( $\epsilon$ : 6076).IR (cm<sup>-1</sup>): 3400 (N-H), 3100, 2950 (C-H), 1760 (ester karbonili), 1670 (amit karbonili), 1560, 1470, 1385 (süstitüetriazol) gerilme, 1280 (ester), 1090, 1050, 1010, 900 (eter ve triazol) deformasyon bantları görülmektedir. H<sub>1</sub>-NMR (İnt. TMS, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm.: 1.3 t. (3H, -CH<sub>3</sub>) 1.85 s. (3H, N-asetil) 2.1 s. (9H, 3-0-asetil) 2.5 s. (3H, = C-CH<sub>3</sub>) 4.2 s. (3H, S-CH<sub>3</sub>) 5-6.2 (7H oza ait). Kütle: m/e = 458 M<sup>+</sup> (% 5) ile ilk yarıлма iyonları oza ait, 330 (% 50), baza ait 129 (B+H), 210, 168, 150 iyonlarını veren sinyaller görülmektedir.

**1-(2-Asetamido-2-deoksi-D-glikopiranozido) -3- metil -5-metil merkpto-1H-1,2,4-triazol = B1Gd**

1.145 g (0.0025 mol) B1G den hareketle genel deaçilasyon yöntemine uygun olarak yapılan deasetilasyon sonucu 0.710 g madde % 85.5 verimle elde edildi. Ed.: 197°C, Rf.: 0.70 (solvan-3), 0.53 (solvan-4).

Elementer analizi: (C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S) için, Hesaplanan: N = 16.86

Bulunan: N = 16.60

UV  $\lambda_{\text{MeOH}_{\text{max}}} = 238 \text{ nm}$  ( $\epsilon$ : 10960), IR (cm<sup>-1</sup>): 3400 (-OH), 3300 (N-H), 2950 (C-H), 1680 (amit karbonili), 1570, 1430, 1385 (substitue triazol) gerilme, 1280 (N-açıl), 1080, 1010 (eter ve triazol) deformasyon bantları görülmektedir. H<sub>1</sub>-NMR (İnt. TMS. DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm.: 1.8 d. (3H, N-asetil) 2.2 d. (3H 3. konum -CH<sub>3</sub>) 2.6 s. (3H, S-CH<sub>3</sub>) 3.2-4.3 (10 Hoza ait) 8.05 d. (1H, N-H). Kütle.: m/e = 332 M<sup>+</sup> (% 0.5), oza ait m/e = 204, baza ait (B+H) m/e = 129, 219, 204, iyonlarını veren sinyaller görülmektedir.

**1-(2-Asetamido-3,4,6-tri -0- asetil-D-glikopiranozido) -3- etil-5-metil merkapt o -1,2,4- triazol = C1G**

Modifiye Fischer yöntemi uygulanarak 0.715 g (C<sub>1</sub>) maddesi ve 1.82 g asetoklorglükozamin'den hareketle 1.3 g madde % 72.2 verimle elde edildi. Ed.: 214.9°C Rf. : 0.56 (solvan-1), 0.47 (solvan-2).

Elementer analizi: (C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S) için, Hesaplanan: N = 11.83

Bulunan: N = 11.50

UV  $\lambda_{\text{MeOH}_{\text{max}}} = 215 \text{ nm}$  ( $\epsilon$ : 8306), IR (cm<sup>-1</sup>): 3320 (N-H) 3100, 3000 (C-H), 1760 (ester karbonili), 1690 (amit karbonili) 1570, 1450, 1385 (süstitüe triazol) gerilme, 1250 (ester) 1060, 930 (eter ve triazol) deformasyon bantları görülmektedir. H<sub>1</sub>-NMR (İnt. TMS. CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm.: 1.3 t. (3H, CH<sub>3</sub>) 1.8 s. (3H, N-asetil) 2.1 s. (9H, 3 0-asetil) 2.5 s. (3H, S-CH<sub>3</sub>) 2.8 q. (2H, -CH<sub>2</sub>-) 5-6.2 (7H oza ait). Kütle. : m/e = 472 M<sup>+</sup> (% 0.5) ile ilk yarıлма iyonları oza ait 330 ve baza ait (B+H) 143 ile 168, 150, 108 iyonlarını veren sinyaller görülmektedir.

**1-(2-Asetamido -2- deoksi -D- glikopiranozido) -3- etil -5- metil merkapt o -1,2,4- triazol = C1G d**

1.18 g (0.0025 mol) C<sub>1</sub>G den hareketle genel deaçilasyon yöntemine uygun olarak yapılan deasetilasyon sonucu 0.730 g madde % 84.3 verimle elde edildi. Ed.: 203.3°C, Rf. : 0.76 (solvan-3), 0.61 (solvan-4).



Elementer analizi: (C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S) için, Hesaplanan: N = 16.13

Bulunan: N = 16.05

UV  $\lambda$  MeOH<sub>max</sub> = 226 nm ( $\epsilon$ : 10980), IR (cm<sup>-1</sup>): 3320 (-OH ve N-H) 3120, 3000 (C-H) 1660 (amit karbonili) 1570, 1450, 1385 (süstitüe triazol) gerilme, 1250 (ester) 1060, 930 (eter ve triazol) deformasyon bantları görülmektedir. H<sub>1</sub>-NMR (İnt. TMS.DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.3 t. (3H,-CH<sub>3</sub>) 1.85 s. (3H, N-asetil) 2.7 q. (3H, S-CH<sub>3</sub>) 3.2-4.3 (12H oza ait) 8.3 d. (1H, N-H). Kütle: m/e = 346 M<sup>+</sup> (% 0.5) ile oza ait m/e = 204 ve baza ait 144 iyonları görülmektedir.

### **Hidrofobik parametre olarak RM değerlerinin Tayin Yöntemi:**

20x20 boyutlarında İ.T.K. cam plakları 0.3 mm. kalınlığında kieselgelG adsorbanı ile kaplandı. 105 °C 30 dakika aktive edildi. Daha sonra silikon: eter (5:95) sistemiyle empenye edilerek kieselgel adsorban silikon ile kaplanmış oldu. Böylece biyolojik sisteme benzer yağ fazı oluşturuldu. Diğer taraftan mobil faz olarak 12 ml. 0.2 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 9.5 ml. 0.2N NaOH, 26.5 ml. su ile hazırlanan pH = 7.4 tampon çözeltisine 2 ml. aseton ilave edilerek kullanıldı.

Maddelerin metanol içinde % 0.1 konsantrasyonundaki çözeltilerinden 0.1 ml. si hazırlanan plaklara tatbik edildi. 95 dakika develope edildikten sonra Dragendorf reaktifiyle lekeler belirlendi. R<sub>f</sub> değerleri saptandı. Bulunan bu değerler;

$$R_M = \text{Log} \left( \frac{1}{R_f} - 1 \right)$$

formülünde yerine konularak sentezlenen bileşiklerin R<sub>M</sub> değerleri bulundu (Tablo — V).

### **SONUÇ ve TARTIŞMA**

Bir önceki çalışmada 3-süstitüe-5-merkpto-1,2,4-triazol ve 3-süstitüe-5-tiyoeter-1,2,4-triazollerin hazırlanışları, asetokloglikozaminle süstitüsyon şartları ve antiviral aktivite test sonuçları incelenmişti. Elde edilen bileşiklerde 5. konumdan (S-CH<sub>3</sub>) tiyometil eter-

leri oluştuğu için nükleozit sentezlerinde endike protonun yeri olarak 1. konum saptanmış ve daha önceki çalışmada açıklanmıştı (1).

Bu çalışmada sentez edilen bileşiklerin spektral analiz sonuçları maddelerin yapılarını doğrulamaktadır. Ancak nükleozitlerin deaçilasyon sonucu kopması beklenen asetil gruplarından sadece glikozamin'deki 2. konum N-asetil grubunun kaldığı NMR spektrumlarında gözlenmektedir. Bu çalışmada 5. konumdan bir tiyoeter sbstitsyonunun gerçekleştirilmesi için türevler metanollü KOH de zldkten sonra metil iyodür ile muamele edilmiştir. Sentezlenen 3-sübstitüe-5-metil merkaptto-1,2,4-triazol türevlerinin nükleozitleri hazırlanmakla beraber bu bileşiklerin antiviral test sonuçları dikkate alındığında, A,B,C türevlerinden büyük bir farklılık göstermemektedir. Nükleozitlerin yapılmasındaki amaç "oz"un triazol halkasına getirebileceği antiviral aktivite değişikliğinin incelenmesidir. Bu (A<sub>1</sub>, B<sub>1</sub>, C<sub>1</sub>) türevlerde glikozaminin aktiviteye önemli bir katkısının olmadığı görülmektedir. Bununla beraber 3-sübstitüe-5-metil merkaptto-1,2,4-triazol türevlerinin glikozaminle verdiği nükleozitlerin deailli türevleri hazırlanarak antiviral aktiviteleri denenmiş ve homolg seri teşkil ettirilerek hidrofobik parametre (RM) değerleri ile aktivite arasında ilişki aranmaya çalışılmıştır.

Bir nceki çalışmada verilen antiviral aktivite testine göre bu bileşikler için elde edilen deney sonuçları 72 saat sonundaki hücre sayımı ile % inhibisyon değerleri Tablo-IV de gösterilmiştir.

Tablo - IV

Madde no	72 saat sonundaki hücre sayısı /ml	% inhibisyon değer.
A <sub>1</sub>	36100	36.1
B <sub>1</sub>	38700	38.7
C <sub>1</sub>	41800	41.8
A <sub>1</sub> Gd	31100	31.1
B <sub>1</sub> Gd	42000	42.0
C <sub>1</sub> Gd	46200	46.2

Bu sonuçlar incelendiğinde; 3-sübstitüe-5-metilmerkaptto-1,2,4-triazol türevlerinin antiviral aktivitelerinin bulunduğu 3. konumdaki alkil sbstitsyonunun etkiyi artırdığı, nükleozitlerde etkinin nkleobazlardan fazla olmadığı, 3. konumdan etil sübstitüe C<sub>1</sub> türevinin nükleozitinin en fazla aktivite gösterdiği grlmştir.

### Sentez edilen bileşiklerin $R_M$ değerleri ile antiviral etkilerinin bağdaştırılması:

Çalışmalarda ana yapı olarak ele alınan 3-sübsitü-5-merkapt-1,2,4-triazol türevleri gerçekte bir homolog seri oluşturmaktadır. 3. konumda sübstituent olarak -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> gruplarını içermektedir. Yapı-etki ilişkilerinde bileşiklerin fiziko kimyasal sabiteleri, belirli parametreler olarak kullanılmakta ve yapı ile biyolojik sonuçlar arasında bir matematiksel ilişkinin determinasyon ve korelasyon katısının saptanması ile yoruma gidilmektedir (4).

Her organik bileşik için dağılım katsayısı ve bunun bir uygulaması olan dağılım kromatografisi sonucu elde edilen Rf değerleri ile buna bağlı  $R_M = \log (1/Rf)$  değerleri sabittir ve bir hidrofobik parametre olarak nitelenmektedir (5,6).

Hazırlanan türevler Tablo-II de görüldüğü gibi beş ayrı analog seriler halinde incelendiği zaman;  $y = mx + n$  doğru denkleminde en küçük kareler yöntemine göre saptanan eğim (m) ve kesişim (n) değerleri bulunduktan sonra  $X = R_M$  değeri serbest değişken,

$$y = \% \text{ inhibisyon değeri (C) bağlı değişken veya } X = R_M$$

$$y = \log 1/C$$

değerleri kullanılarak yapılan regresyon analizi sonucu aşağıda bulunan determinasyon ve korelasyon katsayıları sağlıklı bir ilişkinin olduğunu göstermektedir.

Tablo - V

Madde	Rf	$x = R_M$	$y - \% \text{ in. değeri (C)}$	$y - \log 1/C$
<b>A</b>	0.83	-0.688	40.0	-1.6020
<b>B</b>	0.75	-0.477	62.0	-1.7923
<b>C</b>	0.67	-0.307	70.0	-1.8450
<b>A<sub>1</sub></b>	0.62	-0.212	36.1	-1.5575
<b>B<sub>1</sub></b>	0.55	-0.087	38.7	-1.5877
<b>C<sub>3</sub></b>	0.49	0.017	41.8	-1.6211
<b>A<sub>3</sub></b>	0.32	0.327	81.3	-1.9100
<b>B<sub>3</sub></b>	0.17	0.688	88.5	-1.9469
<b>C<sub>3</sub></b>	0.10	0.954	92.4	-1.9656
<b>A<sub>1</sub>Gd</b>	0.89	-0.922	31.1	-1.4927
<b>B<sub>1</sub>Gd</b>	0.83	-0.698	42.0	-1.6232
<b>C<sub>1</sub>Gd</b>	0.72	-0.425	46.2	-1.6646
<b>A<sub>3</sub>Gd</b>	0.79	-0.584	93.3	-1.9698
<b>B<sub>3</sub>Gd</b>	0.72	-0.429	75.5	-1.8779
<b>C<sub>3</sub>Gd</b>	0.63	-0.254	57.2	-1.7573

En küçük kareler yöntemiyle yapılan (Tablo - V) de verilen değerlere göre regresyon analiz sonuçları:

Tablo - VI

	y = C	y = log 1/C
<b>A, B, C, için:</b>		
Eğim (m)	79.7504	-0.648352
Kesişim (n)	96.4642	-2.06464
Determ. kat. sayısı	0.960081	0.936948
Korelasyon kat.	0.979837	-0.967961
<b>A<sub>1</sub>, B<sub>1</sub>, C<sub>1</sub> için:</b>		
Eğim (m)	24.7547	-0.276824
Kesişim (n)	41.1936	-1.61482
Determ. kat. sayısı	0.989441	0.992557
Korelasyon kat.	0.994707	-0.996271
<b>A<sub>3</sub>, B<sub>3</sub>, C<sub>3</sub> için:</b>		
Eğim (m)	17.8328	-0.089423
Kesişim (n)	75.6958	-1.88221
Determ. kat. sayısı	0.993238	0.989357
Korelasyon kat.	0.996613	-0.994667
<b>A<sub>1</sub>Gd, B<sub>1</sub>Gd, C<sub>1</sub>Gd için:</b>		
Eğim (m)	29.8426	-0.338848
Kesişim (n)	60.1093	-1.82453
Determ. kat. sayısı	0.908311	0.883847
Korelasyon kat.	0.953054	-0.940131
<b>A<sub>3</sub>Gd, B<sub>3</sub>Gd, C<sub>3</sub>Gd için:</b>		
Eğim (m)	-106.273	0.627674
Kesişim (n)	30.7697	-1.6052
Determ. kat. sayısı	0.998302	0.999197
Korelasyon kat.	-0.999151	0.999599

Sentezlenen tüm bileşiklerin aktivite sonuçları incelendiğinde; 5-merkaptol-1,2,4-triazol türevinin antiviral etkisi bulunmaktadır. 3. konumdaki alkil sübstitüsyonu, yapılarda etkiyi artırmaktadır. 5. konumdan tiyoeter türevleri olarak kloroasetik asitle hazırlanan türevlerin antiviral etkisinden bahsedilmekte, A<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>, C<sub>2</sub> türevlerinin etkisinin hidrofilik karakteri artmış olduğu için bunların etil esteri olan A<sub>3</sub>, B<sub>3</sub>, C<sub>3</sub> den daha düşük olduğu görülmektedir. Bu durumda molekülün hidrofobik özelliğinin artırılması aktiviteyi yükseltmektedir. Bunun hangi oranda olacağı 3. konumdaki alkil gruplarının karbon sayısının artırılması veya 5. konumdaki asetik asit tiyoeter grubunun esterini oluşturan etil fonksiyonunun değiştirilmesi gibi iki yönlü bir çalışmaya olanak vermektedir.

Elde edilen türevler içerisinde C<sub>3</sub> türevinin % 92.4 inhibisyon değeri ile yine glikozamin nükleozitleri içinde A<sub>3</sub> Gd türevinin % 93.3

inhibisyon değeri ile en yüksek aktivite gösterdikleri görülmektedir. Ancak uzun aktiviteye getirebileceği etkinin incelenmesi için doğal örneklerine yakın bir oz olan arabinoz kullanılarak yapılan nükleozitlerdeki sonuçlar görüldükten sonra kesin bir fikir verebilecektir.

#### LİTERATÜR

- 1- **Ertan M., Ersan, S.:** (s)-Triazol-N-Glikozitleri-VL Antiviral etkili Bazı 3,5-Disübstitüe-1, 2, 4- triazol türevlerinin sentezi ve biyolojik etkileri üzerinde çalışmalar. *Hacettepe Univ. Ecz. Fak. Dergisi*, **3**, 13 (1983)
- 2- **Ertan, M., Ersan, S.;** (s)-Triazol-N-Glikozitleri-VIL, Antiviral etkili Bazı 3,5-disübstitüe-1,2,4-triazol türevlerinin sentezleri ve biyolojik etkileri *Ecz. Fak. Mec. (Ankara)*, **13**, 78 (1983).
- 3- **Shah, M. H., Mhasalkar, M. Y., Varaya, N. A., Bellare, R. A. , Deliwala, C. V.:** 3,4-Disubstitued-5-carboxymethylthio -4H-1,2,4-triazoles as possible antiviral agents, *Indian J. Chem.*, **5**, 391 (1967)
- 4- **Özden, T.,** Benzoik asit esteri lokal anestetik bileşiklerde orto konumda bulunan sübsitüentlerin biyolojik etkiye katkıları yönünden incelenmesi, Doçentlik tezi (Ankara) (1980).
- 5- **Biagi, G. L., Barbaro, A. M., Gamba, M. F., Guerra, M. C.:** Partition data of Penicillins Determined by means of Reversed-phase Thin-layer Chromatography.: *J. Chromatography*. **41**, 371 (1969).
- 6- **Tischler, A. N., Thompson, F. M., Libertini, L. J., Calvin, M.:** Rifamycin derivatives as Inhibitors of a Ribonucleic Acid Instructed Deoxyribonucleic Acid Polymere-  
rase fonction, Effect of Lipophilicity.: *J. Med. Chem.* **17**, 948 (1974).