

(s)-Triazol-N-Glikozitleri.I.
"İzoniazit" İzonikotinic Asit Hidrazitinden Hareketle Hazırlanan 5-(γ -piridil)-1,2,4-Triazol-3-Tion'un N-Glikozitleri

N-Glycosides de (s)-Triazoles.I.

N-Glycosides de 5-(pyridyl)-1,2,4-Triazole-3-Thion préparé à partir de l'Hydrazide de l'Acide Isonicotinique "Isoniazid"

Mevlüt ERTAN *

Rahmiye ERTAN *

GİRİŞ VE AMAÇ

INH (İzonikotinihidrazit= İzoniazit), tüberküloz tedavisinde tartışmasız yeri olan bir maddedir. Üzerinde yapılan çalışmalarla sayısız türevi hazırlanmıştır (1,2). Bunlardan konumuza ışık tutan bileşikler; glukuronik asit ile yapılan 1-N-(D-glukuro-laktonil)-izonikotinic hidrazit (3,4) ve 1-N-(2'-asetamino-2'-deoksi-D-glukopiranozil)-izonikotinic hidrazit (5)'lerdir. Bu türevler gerek toksisite ve gerekse aktiviteleri yönünden INH'nin önemli türevlerini teşkil etmektedirler.

INH ve tioüre'den hareketle hazırlanan 1,2,4-triazol-3-tion (6) türevinin suda çözünür olmaması onun tüberküloz tedavisindeki etkisinin kontrolüne olanak vermediği için invitro olarak saptanan antiviral etkisi ile tanınmıştır (7).

Bu çalışmada, INH'nin 1,2,4-triazol-3-tion türevi üzerinde yapılacak N-Glikozitleşme sonucu bir ölçüde suda çözünür türevlerinin hazırlanması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE YÖNTEM

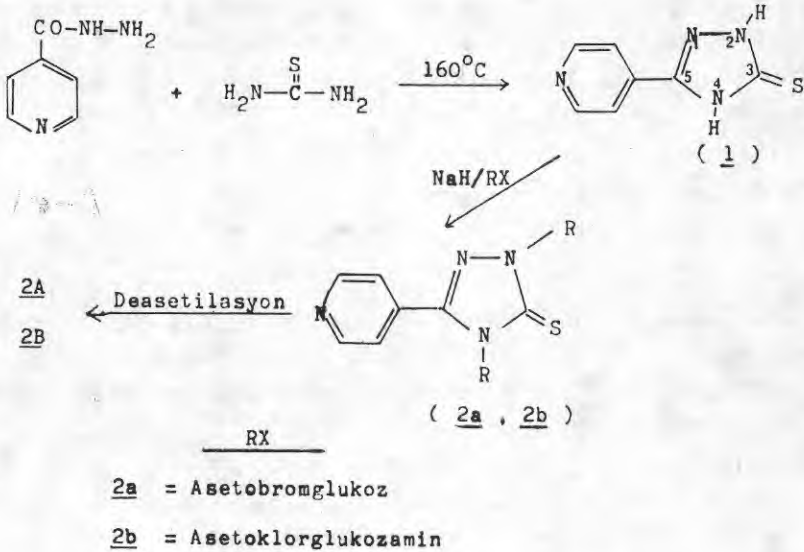
İlk defa BEYERMANN ve arkadaşları (6), izoniazitin tioüre ile 160°C de iki saat ısıtılması sonucu izonikotinitiosemikarbazit ve 5-(γ -piridil) 1,2,4-triazol-3-tion'un karışımı olan bir ürün elde

Redaksiyona verildiği tarih: 25 Aralık 1977

* Farmasötik Kimya Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi

edildiğini açıklamışlardır. Daha sonraları SADLER (8) sözkonusu triazol halkasının kapatılması için izonikotilaldehit'ten hareketle elde ettiği izonikotiniltiosemikarbazon'un $FeCl_3$ ile muamelesi sonucu oksidatif bir yolu denemiştir. KUBOTA ve arkadaşları (9,10) 5-(β -piridil)-1,2,4-triazol-3-tion türevlerinin hazırlanmasında izonikotiniltiosemikarbazit'i % 10 luk NaOH çözeltisi içinde veya N Na-Metilal ile iki saat ısıtmak suretiyle triazol halkasını kapatma tekniğini vermişlerdir. Çalışmamızda hem BEYERMANN (6) hemde KUBOTA ve arkadaşlarının (9,10) verdiği teknikler birleştirilerek uygulanmıştır. İzoniazit ve tioüre eşit moleküler miktarlarda karıştırılıp $160^\circ C$ de iki saat tutulduktan sonra elde edilen ham ürün N Na-metilal ile çözüldü ve 1.5 saat daha geriçeviren soğutucu altında ısıtıldı. Daha sonra çözelti, konsantre asetik asit ile nötralleştirildi ve sıcakken süzülükten sonra, teşekkül eden triazol, metanolden kristallendirildi.

Anlatılan bu yöntemle hazırlanan, 5-(γ -piridil)-1,2,4-triazol-3-tion (1) ile asetohalojen glukoz ve asetohalojenglukozamin'in sübtütasyonu için modifiye Hilbert-Johnson ve Fischer yöntemleri (11) denendi. Ancak her iki yöntemle de sübtütasyon gerçekleşmedi. Buna neden olarak, 5. konumdaki piridil grubunun triazol halkasının elektron yoğunluğuna azaltıcı yöndeki etkisinin olabileceği düşünüldü ve bu sübtütasyon için değişik başka bir katalizör denemesine geçildi.



Bu amaçla NaH'den yararlanıldığına, süstitüsyonun gerçekleştiği fakat sonuçta elde edilen türevin beklendiği gibi 2-N-glikozit değil 2,4-N-di-glikozit olduğu, bu maddelerin spektral analizleri ile anlaşıldı. Zira 13.45 δ da görülen iki -NH- protonundan bir tanesinin elde edilen ürünlerde görülmesi gerekirken her ikisi de kaybolmuş ve oza ait sinyallerin entegral değerleri, 5. konumdaki piridil grubuna ait protonların entegral değerlerine göre iki katı olarak ortaya çıkmıştır.

Bu veriler reaksiyon sonucu teşekkül eden maddenin, beklendiği gibi mono-N-glikozit değil bir di-N-glikozit olduğunu göstermiştir.

DENEL KISIM

Yapılan sentez çalışmalarında elde edilen ürünlerin analitik kontrollerinde, Kiesegel HF 254 adsorbantı ve CHCl_3 : MeOH (9:1) solvan sistemi kullanılarak incetabaka kromatografisinden yararlanıldı. IR spektrumları PYE-unıcam SP-1100, NMR spektrumları Varian TA-60 MHz, Ed. leri Büchi SMP-20 aletlerinde yapıldı, (Ed. leri düzeltilmeden verildi.).

5-(γ -piridil)-1,2,4-triazol-3-tion (**1**): 6.85 g (0.05 mol) INH (izoniazit) ve 3.8 g (0.05 mol) tioüre, bir magnetik karıştırıcı ile karıştırılarak yağ banyosu üzerinde, geriçeviren soğutucu altında, 160°C de 2 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra üzerine 100 ml metanol ve 25 ml N Na-Metilal ilâve edildi. 1.5 saat daha geriçeviren soğutucu altında ısıtıldı. Asetik asit ile nötralleştirildikten sonra sıcakken süzüldü. 35 ml ye kadar çözelti konsantre edildikten sonra kristalizasyona bırakıldı. % 59 verimle 5.25 g madde elde edildi.

Elde edilen ürünün; Ed.: 209-211°C

Elementer analizi: ($\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{S}$) için

Bulunan : C:47.02 H:3.45 N:31.33 S:17.69

Hesaplanan : C:47.19 H:3.37 N:31.45 S:17.97

IR spektrumu (KBr): 3000 de (NH), 2800 de (C-H) aromatik, 1585 de (C=S), 1550, 1520 ve 1470 de (pidin halkası, C=N, =N-N-), 1240 da (C=S), 990 ve 960 cm^{-1} de triazol halkasının karakteristik pikleri görülmektedir.

NMR spektrumu (DMSO-d₆, İnt. TMS): 7.8 δ (d) 2H ve 8.7 δ (d) 2H ile piridil grubunun, 13.45 δ da yaygın sinyal ile triazol halkasının 2. ve 4. konumdaki -NH- protonları-gözlenmektedir.

1- Bromo-2,3,4,6-tetra-0-asetil-D-glukopiranoz: BARCZAI ve arkadaşları (12) tarafından verilen tekniğe göre hazırlandı. Ed: 88-89°C (Lit. 88°C).

1- Kloro-2-asetamido-2-deoksi-3,4,6-tri-O-asetil-D-glukopiranoz: Harton (13) un verdiği yonteme göre Glukozamin, HCl (Merck) den hareketle hazırlandı. Ed.: 127°C, (Lit. 127 - 128°C).

2,4-Bis (2',3',4',6'-tetra-O-asetil-D-glukopiranozido) -5-(γ -piridil)-1,2,4-triazol-3-tion (**2a**): 0.45 g (0.0025 mol) (**1**) ve 0.12 g (0.005 mol) NaH 20 ml benzen ve 20 ml DMF (Dimetilformamid) içinde geriçeviren soğutucu altında gaz çıkışı bitinceye kadar 60-70°C de ısıtıldı. Daha sonra üzerine (0.005 mol) 2.05 g asetobromglukoz ilâve edildi. 72 saat oda ısısında karıştırıldı. Benzen distillendikten sonra kalan DMF li çözelti 100 ml buzlu su içine karıştırılarak döküldü. Teşekkül eden çökelek süzöldü ve su ile birkaç defa yıkandı. Daha sonra kloroforma alınarak kristallendirildi. % 77.3 verimle 1.62 g madde elde edildi. Ed.: 219-220°C ve Rf: 0.78

Elementer analizi: (C₃₅H₄₂O₁₈N₄S) için

Bulunan : C:50.21 H:5.13 N:6.58 S:3.74

Hesaplanan : C:50.12 H:5.01 N:6.68 S:3.81

IR spektrumu (KBr): 2910, 2850 (aromatik C-H), 2500, 2620 (alifatik C-H) 1750 (ester -CO-O-), 1610 (C=S), 1550, 1430, 1375 (piridil, C=N-, =N-N-), 1220 (asetil), 1070, 1030 (oza ait C-O-C) ve 990 cm⁻¹ de (triazol halkasına ait) bantlar görölmektedir.

NMR spektrumu (DMSO-d₆, int. TMS): 2.11 δ da(s)24H (asetil CH₃), 3.9-5.7 δ da 14H (ozlara ait protonlar), 7.8 ve 8.5 δ da 4H (5- γ -piridil protonları) gözlenmektedir.

2,4-Bis - (D-glukopiranozil)-5-(γ -piridil)-1,2,4-triazol-3-tion (**2A**): 0.838 g (0.001 mol) (**2a**) 25 ml metanol de çözüldü. 5 ml N Na-Metilal ilâve edilip oda sıcaklığında, reaksiyon ortamı bir saat bekletildi. Amberlit IR-120 (H) katyon değıştiricisi ile nötralleştirildikten sonra rotovaporda 5 ml ye kadar konsantre edildi. Üzerine 5 ml aseton ilâve edilerek kristalizasyona bırakıldı. % 88 verimle 0.441 g madde elde edildi. Ed.: 212-213°C.

Elementer analizi: (C₁₉H₂₆O₁₀N₄S) için

Bulunan : C:45.52 H:5.22 N:11.02 S:6.27

Hesaplanan : C:45.42 H:5.18 N:11.16 S:6.37

IR spektrumu (KBr): 3490–3300 de (serbest –OH), 1610 da (C=S), 1480, 1450, 1340, 1310 da (piridil, C=N, =N–N–), 1070, 1030 da (oza ait C–O–C) ve 990, 970 cm^{-1} de (triazol halkasına ait) bantlar görülmektedir.

2,4-Bis (2'-asetamido –2'-deoksi-3',4',6',-tri-O-asetil –D- glukopiranozil)–5- (γ -piridil)– 1,2,4-triazol –3-tion (**2b**): 0.45 g (0.0025 mol) (**1**), 0.12 g (0.005 mol) NaH den ve 1.83 g (0.005) mol asetoklor-asetamino-glukozamin den hareketle (**2a**) da verilen yöntem uygulanarak kloroformdan kristallendirilmiş 0.98 g madde elde edildi. Verim % 46.88, Ed.: 237–238°C ve Rf: 0.68

Elementer Analizi: : ($\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{O}_{16}\text{N}_6\text{S}$) için

Bulunan : C:49.92 H:5.36 N:10.11 S:3.92

Hesaplanan : C:50.24 H:5.26 N:10.05 S:3.82

IR spektrumu (KBr): 3300 de (2'deki NH), 2940, 2860 da (aromatik CH) 2500 (alifatik CH), 1750 de (–CO–O), 1670 de (–CO–NH), 1610 da (C=S), 1530, 1430, 1380 de (piridil, C=N, =N–N–), 1250–1200 de (asetil), 1070, 1030 da (oza ait C–O–C), 990, 970 cm^{-1} de (triazol halkasına ait) bantlar görülmektedir.

NMR spektrumu (DMSO– d_6 , int. TMS): 2.1 δ da 24H (asetil CH_3), 3.8–5.4 δ da 14H (oza ait protonlar), 8.00 δ da 4H piridil grubunun protonları görülmektedir. 8.8 δ da görülen 2H, ozda bulunan 2' NH protonlarını belirlemektedir.

2,4-Bis (2'-asetamido–2'-deoksi–D–glukopiranozil) –5- (γ - piridil)–1,2,4- triazol–3-tion (**2B**): 0.836 g (0.001 mol) (**2b**) den hareketle (**2a**) da verilen yöntem uygulanarak % 84 verimle 0.420 g madde elde edildi. Ed.: 165–167°C.

Elementer analizi: ($\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{N}_6\text{S}$) için

Bulunan : C:45.72 H:5.81 N:16.61 S:6.32

Hesaplanan : C:45.61 H:5.61 N:16.81 S:6.42

IR spektrumu (KBr): 3350, 3200 de (NH ve OH), 2950, 2870 de(aromatik C–H), 2570 de (alifatik C–H), 1660 (–CO–NH), 1610 (C=S), 1530, 1440, 1380 de (piridil, C=N,=N–N–), 1070, 1040 da (C–O–C) ve 975 cm^{-1} de (triazol halkasına ait) bantlar gözlenmektedir.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Çalışmada, INH'den hareketle 5-(γ -piridil)-1,2,4-triazol-3-tion (**1**), farklı araştırmacıların verdikleri yöntemler birleştirilerek daha temiz olarak elde edilmiş ve saflığı spektral analizlerle de kanıtlanmıştır.

Elde edilen bu maddeden hareketle, bunun suda çözünebilen ve böylece antitüberküloz aktivitesinin kontrolüne olanak sağlayabilecek N-glikozitlerinin hazırlanması için asetohalojen-glukoz ve -glukozamin ile süstitüsyonunu sağlamak üzere çeşitli yöntemlerden yararlanılmıştır (11). Sonuçta katalizör olarak NaH kullanıldığında istenen süstitüsyonun gerçekleştiği ve sözkonusu triazol halkasında süstitüsyona açık her iki -NH üzerinden olmak üzere Di-N-glikozitlerinin teşekkül ettiği saptanmıştır. Elde edilen Di-N-glikozitlerin, amaca uygun olarak sudaki çözünlüklerinin arttığı gözlenmiştir.

ÖZET

İzoniazit'ten hareketle hazırlanan 5-(γ -piridil)-1,2,4-triazol-3-tion'un (**1**) asetobromglukoz ve asetoklorglukozamin ile vereceği süstitüsyon ürünleri incelenmiş ve bu süstitüsyon için reaksiyon şartlarının ayarlanmasına, özellikle reaksiyon için uygun bir katalizörün saptanmasına çalışılmıştır. Bu araştırmalar sonucu, triazol halkasının 5. konumundaki piridil grubunun, bu halkanın elektron dansitesi üzerine azaltıcı yönde etki göstermesi nedeniyle, gerek modifiye Hilbert-Johnson ve gerekse Fischer yöntemleri ile yapılan süstitüsyonun gerçekleşmediği saptanmıştır. Katalizör olarak NaH den yararlanılması halinde ise hem 2. hem de 4. konumdaki süstitüsyona açık -NH- gruplarının aynı derecede süstitüsyona katılmalarından dolayı mono-N- glikozit yerine di -N-glikozit sentezi gerçekleşmiştir. Böylece 2,4-Bis- (D-glukopiranozil)-5- (γ -piridil)-1,2,4-triazol-3-tion (**2A**) ve 2,4-Bis (2'-asetamido-2'-deoksi-D-glukopiranozil)-5-(γ -piridil)-1,2,4-triazol-3-tion (**2B**) türevleri hazırlanmıştır.

RESUME

Après avoir préparé le 5-(γ -pyridyl)-1,2,4-triazole-3-thion (**1**) à partir de l'isoniazide, on a examiné la réaction de la substitu-

tion de ce composé avec les dérivés acétohalogénés de glucose et de glucosamine. Pour arriver à un résultat satisfaisant, on a cherché de bonnes conditions et un bon catalyseur. A la fin des analyses des produits formés, on a constaté que le groupe pyridiyl qui se trouve à la position 5. du cycle triazolique exerce un effet desactivant à la densité électronique du même cycle. Pour cette raison on n'a pas pu réaliser la substitution prévu soit avec la methode modifié de Hilbert-Johnson soit avec celle de Ficher.

En utilisant NaH comme catalyseur, on a réalisé cette substitution, mais au lieu d'avoir mono-N-glycoside on a obtenu di-N-glycoside. Car dans le cycle triazolique il y a deux groupes de -NH- aux position 2. et 4. accessible à cette substitution. De cette manière, on a pu préparer les dérivés de 1,4-Bis (D-glucopyranosyle)-5-(γ -pyridyl)-1,2,4-triazole-3-thion (**2A**) et 2, 4- Bis (2'acetamido-2'-deoxy-D-glucopyranosyle)-5-(γ -pyridiyl)-1,2,4-triazole-3-thion (**2B**).

LİTERATÜR

1. Fox, H.H., *J. Org. Chem.* **17**, 555, (1952).
2. Fox, H.H., Gibas, J.T.: *Ibid.* **18**, 983, (1953), 21, 356. (1956).
3. Sah, P.P.T.: *J. Amer. Chem. Soc.*; **75**, 2512, (1953).
4. Orłowski, E.H., Rosenfeld, M., Wolter, H. und Schunk, R., *Arzneim. Forsch.* **26**, 409, (1976).
5. Rudy, H., Krüger, F., Miksch, J., Bauer, L. und Kimmig, J., *Chem. Ber.* **93**, 2851, (1960).
6. Beyermann, H.C., Bontakoe, J.S., Van der Burg, W.J. and Veer, W.L.C., *Rec. Trav. Chim.* **73**, 109, (1964), *Ref. C.A.* 49, 3959e (1955).
7. Jones, D.H., Slack, R., Squires, S. and Wooldridge, K.R.H., *J. Med. Chem.* **8**, 676, (1965).
8. Sadler, P.W., *J. Org. Chem.*, **26**, 1315, (1961).
9. Kubota, S., Uda, M. and Ohtsuka, M., *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo); **19**, 2331, (1971)
10. Kubota, S. and Uda, M., *Ibid.* **20**, 2096, (1972).
11. Ertan, M., Bazı 1,2,4-Triazololler ve N-Glikozitleri üzerinde sentez çalışmaları. A.Ü. Eczacılık Fakültesi Doçentlik tezi (1977).
12. Barczai, M.M. und Körösy, F., *Natur.*, **165**, 369 (1952).
13. Horton, D., *Methodes in Carbohydrate Chemistry.* **6**, 282 (1972).