

T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ (ARİLALKİL)PİRAZOL TÜREVİ OKSİM  
ETERLERİN SENTEZLERİ, ANTİKONVÜLSAN  
ve ANTİMİKROMİYAL AKTİVİTELERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Zeynep ÖZDEMİR  
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Arzu KARAKURT

MALATYA - 2010

T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ (ARİLALKİL)PİRAZOL TÜREVİ OKSİM  
ETERLERİN SENTEZLERİ, ANTİKONVULSAN  
ve ANTİMİKROMİYAL AKTİVİTELERİ**

Ecz. Zeynep ÖZDEMİR

Danışman Öğretim Üyesi: Yrd. Doç. Dr. Arzu KARAKURT

Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2009/25 proje numarası ile desteklenmiştir.

MALATYA - 2010

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Farmasötik Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Sevim DALKARA

Üye

Prof. Dr. Ünsal ÇALIŞ

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Arzu KARAKURT

ONAY:

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği' nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu ...../...../ 2010 tarih ve 2010/.....sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali OTLU  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasındaki katkılarından dolayı danışmanım Sayın Yrd.Doç.Dr. Arzu Karakurt'a,

Tezimin her aşamasında değerli katkılarını esirgemeyen, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof.Dr. Sevim Dalkara'ya,

Antikonvülsan aktivite tarama testlerini yapan Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof.Dr. Ünsal Çalış'a,

Antimikrobiyal aktivite tarama testlerini yapan İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Selami Günal'a,

Bileşiklerin UV spektrumlarının çekimindeki katkılarından dolayı İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. S. Ebru Büyüktuncel'e ve Sayın Kim. Hatice Çağlar'a,

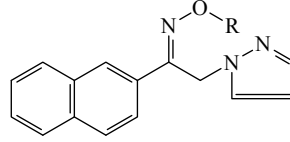
Her zaman ilgi ve desteklerini esirgemeyen İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı yüksek lisans öğrencileri Sayın Ecz. Suat Sarı'ya, Sayın Ecz. Mehmet Abdullah Alagöz'e ve Sayın Ecz. Fehmi Yorulmaz'a,

İlgi ve desteklerinden dolayı Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve araştırma görevlilerine,

Bana her zaman destek olan annem ve babama, kardeşlerime ve eşime teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Bu çalışmada, oksim eter türevi yeni 12 bileşiğin sentezi yapılmış, antikonvülsan ve antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirilmiştir.



R: -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), -CH<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-4-Cl, -CH<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)-2,6-Cl, -CH<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-4-NO<sub>2</sub>

Hazırlanan 1-(naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon oksimin çeşitli alkil grupları ile süstitisyon reaksiyonu sonucu oksim eter türevleri elde edilmiştir. Sentezi yapılan ve saflaştırılan bileşiklerin bazı fiziksel ve UV spektral özellikleri ile ince tabaka kromatografisinde R<sub>f</sub> değerleri saptanmıştır. Bileşiklerin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, kütle spektral verileri ve eleman analizleri ile kanıtlanmıştır.

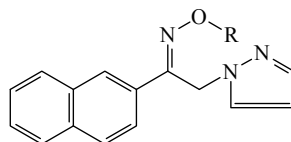
Bileşiklerin antikonvülsan aktiviteleri “National Institutes of Health” (NIH) Antiepileptik İlaç Geliştirme (ADD) programına yapılmış; antikonvülsan aktivite için maksimal elektroşok nöbet (MES) ve subkütan metrazol nöbet (ScM) testleri, nörolojik bozukluklar için ise rotorod toksisite testi uygulanmıştır. Alkil grubu olarak metil, allil ve izobütil bulunan oksim eterlerde (**1**, **6** ve **7**) 300 mg/kg dozda, 4 saatte antikonvülsan aktivite gözlenmiş; metil ve allil türevlerinde (**1** ve **7**) 300 mg/kg dozda yarım saatte toksisite gözlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin 1-süstitüe-1*H*-azol grubu antifungal bileşiklere yapısal benzerliği nedeniyle antimikrobiyal aktiviteleri mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak tayin edilmiştir. Bileşiklerde 12.5-50 µg/ml dozda antifungal aktivite gözlenirken, 100-800 µg/ml dozda antibakteriyel aktivite gözlenmiştir. En yüksek antifungal aktivite (12.5 µg/ml), alkil grubu olarak metil ve izopropil içeren oksim eterlerde (**1** ve **5**) bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Antikonvülsan, antimikrobiyal, oksim eter, pirazol.

**Destekleyen kurumlar:** İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi. (Proje no: 2009/25 tez)

## ABSTRACT

In this study, 12 new oxime ether derivatives were synthesized and evaluated their anticonvulsant and antimicrobial activities.



R:  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $-\text{CH}_2-(\text{C}_6\text{H}_5)$ ,  $-\text{CH}_2-(\text{C}_6\text{H}_4)-4-\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_2-(\text{C}_6\text{H}_3)-2,6-\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_2-(\text{C}_6\text{H}_4)-4-\text{NO}_2$ .

Oxime ether derivatives were synthesized by the reaction of the various alkyl halides with 1-(naphthalene-2-yl)-2-(1*H*-pyrazole-1-yl)ethanone oxime. Some physical and UV spectral properties of the compounds and their  $R_f$  values in thin-layer chromatography were determined. Their structures were confirmed by IR,  $^1\text{H-NMR}$ , Mass spectral and the elemental analysis data.

Anticonvulsant activity of the compounds was determined according to the Antiepileptic Drug Development (ADD) program of National Institutes of Health (NIH) by maximal electroshock seizure (MES) and subcutaneous metrazol seizure (ScMet) tests. Rotorod test in mice was applied for neurological deficits. Methyl, allyl and isobutyl oxime ethers (**1**, **6** and **7**) were shown anticonvulsant activity at 4 h at 300 mg/kg dose. Methyl and allyl derivatives (**1** and **7**) were also shown toxicity at 0.5 h at 300 mg/kg dose. Antimicrobial activities of the compounds were also determined by microdilution method due to the structural similarities of these compounds with 1-substituted-1*H*-azole antifungal compounds. The compounds were shown antifungal activity at 12.5-50  $\mu\text{g/ml}$  concentration and they were shown antibacterial activity at 100-800  $\mu\text{g/ml}$  concentration. The methyl and isopropyl oxime ethers (**1** and **5**) were the most active antifungal compounds.

**Key words:** Anticonvulsant, antimicrobial, oxime ether, pyrazole.

**Supported by:** İnönü University Scientific Researches Unit. (Project no: 2009/25 thesis)

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
<b>ONAY SAYFASI</b>	iii
<b>TEŞEKKÜR</b>	iv
<b>ÖZET</b>	v
<b>ABSTRACT</b>	vi
<b>İÇİNDEKİLER</b>	vii
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b>	x
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	xi
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	xii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	4
<b>2.1. Oksimler ve Oksim Eterler</b>	4
<b>2.1.1. Genel Özellikleri</b>	4
<b>2.1.2. Stereokimyası</b>	5
<b>2.1.3. Oksim Eterlerin Sentezleri</b>	8
<b>2.1.3.1. Oksimlerin O-Alkilasyonu ile Oksim Eter Sentezi</b>	8
<b>2.1.3.2. Ketonların O-Alkil Hidroksilaminlerle Reaksiyonu ile Oksim Eter Sentezi</b>	12
<b>2.1.3.2.1. O-Alkil Hidroksilaminlerin Sentezi</b>	12
<b>2.1.3.3. Diğer Sentezleri</b>	16
<b>2.1.4. Oksim Eterlerin Kimyasal Reaksiyonları</b>	17
<b>2.1.4.1. Katım Reaksiyonları</b>	17
<b>2.1.4.2. Hidroliz Reaksiyonları</b>	18
<b>2.1.4.3. Redüksiyon Reaksiyonları</b>	19
<b>2.1.4.4. Çevrilme Reaksiyonları</b>	20
<b>2.1.4.5. Eliminasyon Reaksiyonları</b>	21
<b>2.1.5. Oksim Eterlerin Spektral Özellikleri</b>	21
<b>2.1.5.1. UV Spektral Özellikleri</b>	21
<b>2.1.5.2. IR Spektral Özellikleri</b>	22
<b>2.1.5.3. NMR Spektral Özellikleri</b>	22
<b>2.1.5.4. Kütle Spektral Özellikleri</b>	25

2.1.6. Oksim Eter Türevi Bileşiklerin Biyolojik Özellikleri	26
2.2. Pirazol Halkası	31
2.2.1. Pirazol Türevi Bileşiklerde Biyolojik Aktivite	31
2.3. Antikonvülsan Aktivite	35
2.3.1. Antiepileptik İlaçlar ve Etki Mekanizmaları	35
2.3.2. (Arilalkil)azollerde Antikonvülsan Etki	37
2.3.3. Antikonvülsan Aktivite Tayin Yöntemleri	38
2.4. Antifungal ve Antibakteriyel Aktivite	43
2.4.1. Antifungal ve Antibakteriyel Aktivite Tayin Yöntemleri	44
2.4.1.1. Dilüsyon yöntemi	45
2.4.1.1.1. Tüp (Sıvı) dilüsyon yöntemi	45
2.4.1.1.2. Agar dilüsyon yöntemi	45
2.4.1.2. Difüzyon yöntemi	46
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	47
3.1. Kimyasal Çalışmalar	47
3.1.1. Materyal	47
3.1.2. Sentez Yöntemleri	47
3.1.2.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezleri	47
3.1.2.2. Bileşiklerin Sentezi	48
3.1.3. Analitik Yöntemler	49
3.1.3.1. Erime Derecesi Tayinleri	49
3.1.3.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller	49
3.1.3.3. Spektrometrik Kontroller	50
3.1.3.4. Eleman Analizleri	51
3.1.3.5. X-Işını Kırınımı Analizleri	52
3.2. Biyolojik Çalışmalar	52
3.2.1. Antikonvülsan Aktivite Tayini	52
3.2.1.1. Materyal	52
3.2.1.2. Yöntem	53
3.2.2. Antifungal ve Antibakteriyel Aktivite Tayini	54
3.2.2.1. Materyal	54
3.2.2.2. Yöntem	54



<b>4. BULGULAR</b>	56
4.1. Kimyasal Çalışmalar	56
4.2. X-Işını Kırınımı Analiz Çalışmaları	71
4.3. Antikonvülsan Aktivite Çalışmaları	76
4.4. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	77
<b>5. TARTIŞMA</b>	78
5.1. Kimyasal Çalışmalar	81
5.1.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi	81
5.1.2. Bileşiklerin Sentezi	83
5.2. Sentezi Yapılan Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması	84
5.2.1. UV Spektrumları	84
5.2.2. IR Spektrumları	84
5.2.3. <sup>1</sup> H-NMR Spektrumları	85
5.2.4. <sup>13</sup> C- Spektrumları	87
5.2.5. Kütle Spektrumları	88
5.2.6. X-Işını Kırınımı Analizleri	90
5.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	90
5.3.1. Antikonvülsan aktivite	90
5.3.2. Antimikrobiyal aktivite	91
<b>6. SONUÇ</b>	92
<b>7. KAYNAKLAR</b>	93
<b>8. EKLER</b>	106
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	110

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ADD	Antiepileptik İlaç Geliştirme
ASP	Antikonvülsan Tarama Projesi
COX	Siklooksijenaz
DMSO	Dimetilsülfoksit
GABA	$\gamma$ -amino bütanoik asit
IL	İnterlökin
i.p.	intra peritoneal
KBE	Kan-beyin engeli
MES	Maksimal Elektroşok
MİK	Minimal İnhibitör Konsantrasyon
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NMDA	N- metil-D-aspartat
PEG	Polietilen glikol
PTZ	Pentilentetrazol
S.c.	Sübkütan
ScM	Subkütan Metrazol
API	Pozitif İyonlaştırma Tekniği
ES	Elektron sprey

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa No.
2.1. Antiepileptik İlaç Geliştirmede Antikonvülsan Tarama Programı (ADD-ASP)	40
5.1. Bileşik 2'nin potasyum bromürde alınan IR spektrumu	85
5.2. Bileşik 3'ün DMSO içinde alınan <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (300 MHz)	86
5.3. Bileşik 7'nin DMSO içinde alınan <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (75 MHz)	87
5.4. Bileşik 12'nin ES'de alınan kütle spektrumu	88
5.5. Bileşik 11'nin ES'de alınan kütle spektrumu	89
5.6. Bileşik 4'ün Ortep III şekli	90

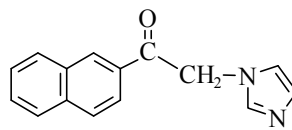
## TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa No.
1.1. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları	3
2.1. Tedavide kullanılan oksim eter fonksiyonel grubu taşıyan bazı ilaçlar	27
4.1. Bileşik 4'e ait veriler ve arıtım değerleri	72
4.2. Bileşik 4'e ait kesirsel koordinatlar (Å) ve eşdeğer izotropik yer değiştirme parametreleri (Å <sup>2</sup> )	73
4.3. Bileşik 4'e ait C-H...π etkileşimi geometrisi (Å, °)	74
4.4. Bileşik 4'e ait π-π etkileşimi	74
4.5. Bileşik 4'e ait bağ uzunlukları (Å)	74
4.6. Bileşik 4'e ait bağ açıları (°)	75
4.7. Bileşik 4'e ait torsiyon açıları (°)	75
4.8. Bileşiklerin Faz I Antikonvülsan Aktivite Taraması	76
4.9. Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivite Taraması	77
5.1. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, reaksiyon verimleri ve erime dereceleri	80
5.2. Bileşik 7'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumunda gözlenen kimyasal kayma değerleri	87

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, düzensiz elektriksel deşarjların neden olduğu, tekrarlayan nöbetlerle karakterize ve dünya nüfusunun yaklaşık % 5'inde görülen, hastaların hayatları boyunca devam eden nörolojik bir bozukluktur. Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar aktif epilepsinin görülme sıklığının, dünya nüfusunun yaklaşık % 1'i olduğunu göstermektedir. Epilepsili hastaların % 70-80'inde nöbetler önemli ölçüde kontrol altına alınmış; uygun ilaçlar kullanılarak hastaların % 60'ında tam kontrol sağlanmıştır (1-4). Bununla birlikte bu ilaçların sedasyon, ataksi, gastrointestinal bozukluklar, hepatoksisite, megaloblastik anemi gibi hayati tehlike oluşturabilecek önemli yan etkileri bulunmaktadır (4). Bu nedenlerle daha etkili ve güvenli antiepileptik ilaçların bulunması için araştırmaların devam etmesi gereklidir. Antiepileptik ilaçların son yıllarda migren, nöropatik ağrılar, gibi yeni endikasyonlarının bulunması bu ilaçların önemini daha da artırmıştır. (5-7).

Hidantoin, barbitürat, benzodiazepin, imid, oksazolidindion, sülfonamid ve valproat gibi pek çok farklı kimyasal yapıya sahip antiepileptik ilaç bulunmaktadır (2, 4). Antikonvülsan etkiye sahip bileşiklerin yapısal olarak farklı bir sınıfı ise imidazol, pirazol ve triazol analogları içeren (arilalkil)azolollerdir. *Walker ve diğerleri* (8) tarafından sentezi yapılan nafimidon, (arilalkil)azol yapısında antikonvülsan bileşiklerin öncülerindendir.



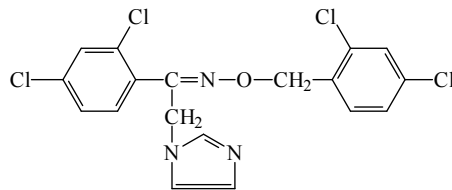
Nafimidon

Bu grup bileşiklerde yapılan yapı-aktivite çalışmaları, lipofilisiteyi artıran aril grubunun aktivite açısından gerekli olduğunu, imidazol halkası taşıyanların en aktif bileşiklerin başında geldiğini göstermiştir (9-11). Aril grubu ile azol halkası arasında bulunan alkil zinciri üzerinde fonksiyonel grup olarak keton, sekonder/tersiyer alkol, eter, ester, etilen oksit, amid, oksim eter ve oksim ester grupları kullanılmış ve bu bileşiklerin antikonvülsan etkilerinin yüksek olduğu literatürde kayıtlıdır (8, 9, 11-16).

İmidazol taşıyan bileşiklerde gözlenen aktivite kadar yüksek olmasa da pirazol halkası bulunan bileşiklerde de antikonvülsan aktivite gözlenmektedir. Literatürde pirazol halkası taşıyan oksim eterleri üzerinde yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır (17, 18). Bu nedenle bu tez çalışması kapsamında antikonvülsan etkili nafimidon molekülünde imidazol yerine pirazol halkasının geldiği yeni oksim eter türevlerinin sentezlerinin yapılması ve aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Güçlü ve etkili antimikrobiyal bileşik geliştirmek üzere yapılan çalışmalar, sadece ciddi enfeksiyonların kontrolü için değil, aynı zamanda kanser, cerrahi işlemler gibi diğer tedavilere bağlı muhtemel enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi için de önemlidir. Fungal enfeksiyonlar ise tüberküloz, kanser, AIDS ve organ transplantasyonu gibi immun sistemin baskılandığı durumlarda artmakta ve ölüm nedeni olabilmektedir (19). Bu nedenlerden dolayı, etki spektrumu geniş, yan etkileri en aza indirilmiş antifungal bileşikler geliştirilmesi önemli bir konudur. Antifungal ilaçlar genel olarak antibakteriyel bileşiklere göre daha toksik bileşiklerdir. Bunun temel nedeni mantar hücrelerinin, prokaryotik olan bakteri hücrelerinin aksine, memeli hücreleri gibi ökaryotik olmalarıdır. Bundan dolayı antifungal bileşiklerin, her ikisi de ökaryotik olan mantar ve memeli hücresi arasındaki seçicilik olanağı düşüktür (20). Antimikrobiyal aktiviteden sorumlu farmakofor gruplar arasında azol halkaları, daha etkili ve geniş spektrumlu antimikrobiallerin sentezinde kullanılan önemli gruplardır (20, 21). Literatürde azol grubu taşıyan pek çok farklı bileşikte antibakteriyel-antifungal aktivite bulunmaktadır (13, 15, 21-23).

Bu tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşikler pirazol ve oksim eter grubu taşımakta olup, antifungal etkili bir bileşik olan ve tedavide kullanılan, imidazol ve oksim eter grubu taşıyan oksikonazole yapısal olarak benzemektedir.



Oksikonazol

Yukarıdaki literatür verilerinden hareketle azol grubu olarak pirazol halkasının kullanıldığı yeni oksim eter türevi bileşiklerin sentezlerinin yapılması; bu bileşiklerin antikonvülsan ve antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılması amaçlanmıştır. Alkil grubunun aktiviteye katkısını incelemek amacıyla farklı zincir uzunlukları, dallanma, doymamışlık ve arilalkil grupları içeren bileşikler tasarlanmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları Tablo 1.1.'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.1.** Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları

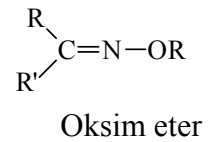
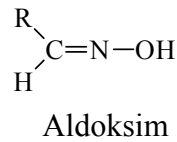
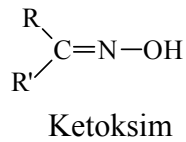
Bileşik	R
1	-CH <sub>3</sub>
2	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
5	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
6	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
7	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
8	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br
9	
10	
11	
12	

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. OKSİM VE OKSİM ETERLER

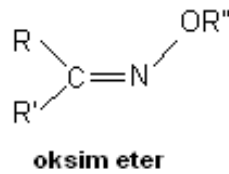
#### 2.1.1. Genel Özellikleri

Oksimler aldehit veya keton türevi, yapısında karbon-azot çifte bağı ve azota bağlı hidroksil grubu taşıyan bileşiklerdir. Oksim ismi, oksi-iminin ( $C=N-OH$ ) kısaltmasıdır. Aldehitten elde edilen oksimler aldoksim, ketondan elde edilenler ise ketoksim olarak isimlendirilir. Hidroksil grubundaki hidrojen yerine bir alkil grubunun gelmesiyle oluşan türevlere ise oksim eter adı verilir (24, 25).



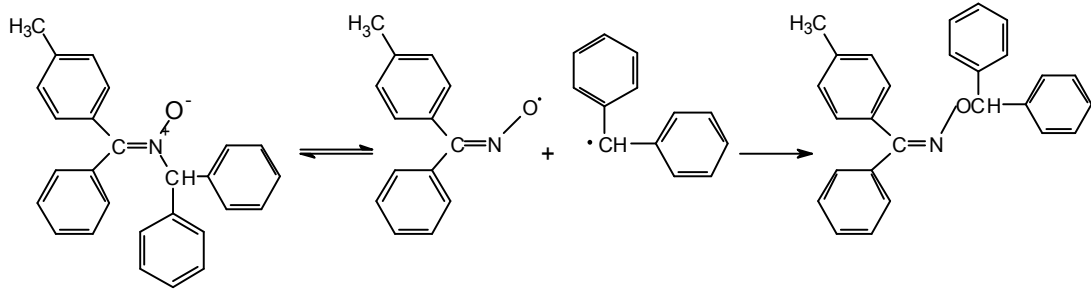
Oksimler taşıdıkları hidroksil protonundan dolayı asidik özellik gösterirken, azot atomu nedeniyle de zayıf bazik özelliğe ve bu nedenle amfoterik karektere sahiptirler. Böylece çok kuvvetli asit ve bazlarla tuz oluştururlar (26).

Oksim eterlerle nitron ve nitrozo yapıları izomerik yapılar olarak düşünülmektedir (25).





Nitronların geometrik izomerizasyonla oksim eterlere dönüştüğü bilinmektedir (27).



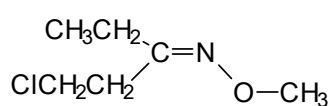
Oksim eterler daha kolay hazırlanmaları ve yüksek dayanıklılıklarından dolayı iminlerin daha üstün izosterleri olarak bilinmektedirler (28).

Oksim ve oksim eterler, yapılarında taşıdıkları diğer farmakofor gruplardan dolayı çok geniş bir farmakolojik aktivite spektrumuna sahiptirler. Bu bileşiklerin çoğunda oksimino grubu aktiviteyi modifiye edici veya nadiren direkt aktiviteden sorumlu grup olarak bulunmaktadır (24). Tedavide kullanılmakta olan, oksim eter yapısı taşıyan ilaç örnekleri vardır.

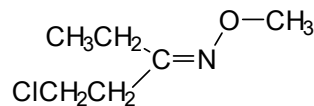
### 2.1.2. Stereokimyası

Oksim eterler yapılarında bulunan karbon-azot çifte bağı (C=N) nedeniyle geometrik izomerizm gösterirler. Çifte bağın uçlarında bulunan atomlara bağlı grupların birbirlerine göre konumlarını belirtmek amacıyla Cahn-Ingold-Prelog kuralları uygulanarak *E* (Alm. entgegen=karşıt) ve *Z* (Alm. zusammen=beraber) harfleri ile isimlendirme yapılır. Bu kurallara göre çifte bağın etrafındaki gruplar büyüklük önceliğine göre sıralanır; karbona bağlı gruplardan büyük olan hidroksil grubu ile aynı tarafta bulunması durumunda *Z*, farklı taraflarda bulunması durumunda da *E* olarak isimlendirilir (29-31).

Oksim eterlerin isimlendirilmesinde de aynı esas uygulanır. Ön ek olan *E* ve *Z* harfleri italik olarak ismin başına konur ve “-” işareti ile ayrılarak yazılır.



(*Z*)-1-kloropentan-3-on *O*-metil oksim



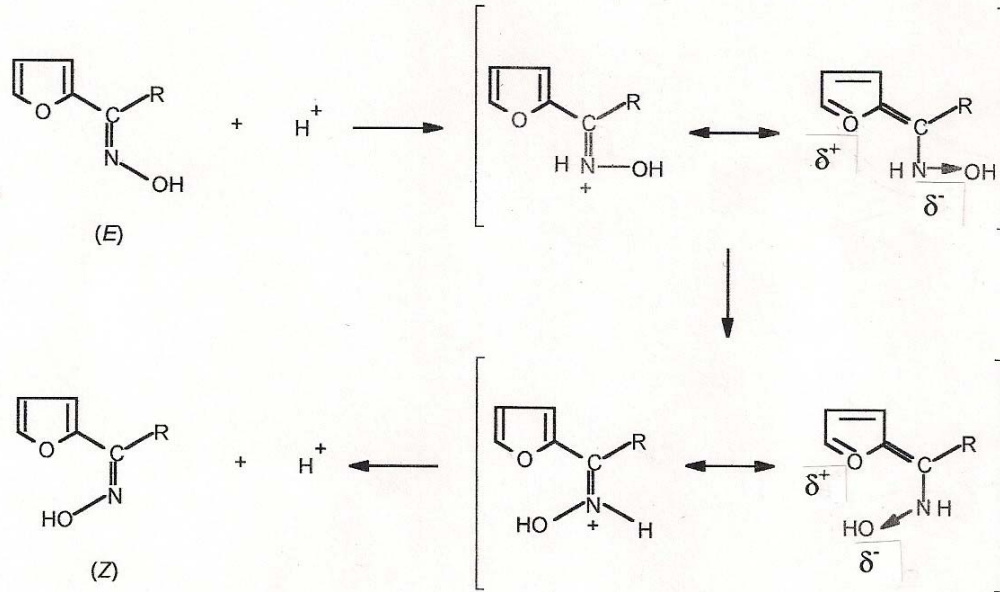
(*E*)-1-kloropentan-3-on *O*-metil oksim

Bütün diğer geometrik izomerlerde olduğu gibi, oksim eterlerde de *E/Z* izomerlerinin fiziksel, kimyasal ve sterik özellikleri farklı olabilir. Erime dereceleri, kaynama dereceleri, çözünürlükleri, hidrojen bağı yapma gibi özellikleri birbirlerinden farklı olan örnekler vardır (15, 24).

Oksimlerin *E* ya da *Z* izomerlerinin stereoselektif sentezi yapılabilmektedir. Örneğin; aldehit ya da ketonun hidroksilamin hidroklorürle 90°C’de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> katalizörlüğünde gerçekleşen reaksiyonda yalnızca *Z* izomer oluşurken, katalizör olarak CuSO<sub>4</sub>’ün kullanıldığı reaksiyonda yalnızca *E* izomeri oluşmaktadır. *Z* oksimlerin regioselektif sentezi 3A° büyüklüğündeki moleküler sieve ile karıştırılarak yapılabilmektedir (32). *Emami ve diğerleri* (33) kromanon oksim eterler sentezinde, saf *E* ve *Z* izomerlerin K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> varlığında dimetilformamit içinde benzil halojenürlerle *O*-alkilasyonu sonucu sırasıyla *Z* ve *E* oksim eterleri, ayrıca keton bileşiğinin *O*-(arilmetil)hidroksilamin hidroklorürle reaksiyonu sonucu ise *Z* oksim eterleri elde etmişlerdir.

Oksim ve oksim eterlerde *E/Z* izomerlerinin birbirine dönüşümü söz konusudur. Çözücü, sıcaklık, asitlik gibi çeşitli faktörler bu dönüşüm üzerinde etkilidir (24, 27, 34, 35). Çözeltilerden hidroklorik asit gazı geçirilmesi veya saf izomerin tekrar kristallendirilmesiyle ters izomere dönüşüm bildirilmektedir. Örneğin, nafimidon *O*-etil oksim eterin *E/Z* izomerleri, bileşiğin eterdeki çözeltisi üzerinden gaz HCl geçirilerek farklı zamanlarda çöktürülmesiyle elde edilmiştir (15).

Oksim izomerlerinin hidroklorik asit gazı geçirilmesi ile birbirine dönüşmesi, aşağıda verilen çevrilme mekanizması ile açıklanmaktadır (36).



Oksim eter izomerlerin ayrımı, bazı fiziksel ve kimyasal özelliklerinin farklı olması nedeniyle fraksiyonlu kristalizasyon, distilasyon ve çöktürme ile yapılabilir (15, 37). Ayrıca preparatif ince tabaka kromatografisi, kolon kromatografisi ve HPLC gibi kromatografik yöntemler de sıklıkla kullanılmaktadır (38, 39).

Oksim eterlerin *E* ve *Z* konfigürasyonlarının belirlenmesinde en yaygın kullanılan yöntem NMR spektroskopisidir. *E-Z* izomerlerinin  $^1H$ -NMR spektrumlarında,  $-C=N-O$  grubuna doğrudan bağlı veya  $\alpha$ -pozisyonundaki karbon atomlarına bağlı protonların biri veya birkaçının kimyasal kayma değerleri farklıdır. Oksim eter oksijeni ile  $\alpha$ -konumdaki karbon atomlarına bağlı protonların aynı yönde olduğu izomerlerde kimyasal kayma değerleri daha düşük alanda gözlenmektedir. Ancak kimyasal kayma değerlerini, bileşikte var olan aromatik bir grubun ve konformasyonel faktörlerin de etkilediği unutulmamalıdır. Ayrıca bazı NMR kimyasal kaydırma ajanlarının kullanılması da izomerlerin teşhisine yardımcı olmaktadır (15, 33).

Oksim eter izomerlerinin teşhisi için bazı durumlarda NMR spektroskopisinin yanısıra UV spektroskopisinden de yararlanılmaktadır. Literatürde *E* izomerlerinin daha yüksek dalga boylarında absorpsiyon gösterdiği ve molar absorptivite değerlerinin de *Z* izomerlerine kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmektedir (40).

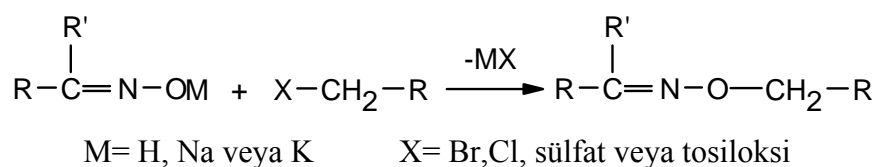
X-ışınları kristallografi tekniğinde bileşiğin üç boyutlu yapısı belirlendiğinden konfigürasyon tayinlerinde kesin sonuç veren bir yöntemdir (15).

Karışımların izomer oranlarının tayininde NMR spektroskopisi, HPLC ve GC yöntemleri de kullanılmaktadır (37, 41). Ancak *E* veya *Z* izomerlerine spesifik bir retensiyon zamanı olmadığı için izomerlerin konfigürasyonlarının tayininde kromatografik yöntemler tek başına yeterli değildir. *E* ve *Z* izomerlerin saf halde elde edilerek retensiyon zamanlarının belirlenmesi gerekmektedir.

### 2.1.3. Oksim Eterlerin Sentezleri

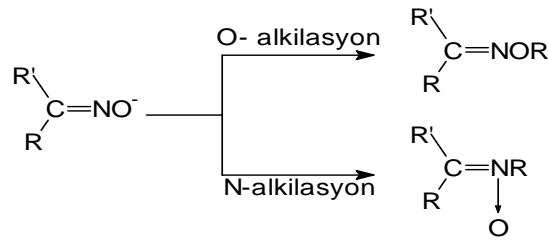
#### 2.1.3.1. Oksimlerin O-Alkilasyonu ile Oksim Eter Sentezi

Oksim eterler genellikle, keton veya aldehitlerin bir baz varlığında hidroksilamin ile reaksiyonu sonucu hazırlanan oksim üzerinden elde edilirler. Bu yöntem, başlangıç maddesi olan oksim üzerinde alkilleyici bileşiklerle reaksiyon verecek başka bir fonksiyonel grup bulunmadığı, oksim sentezinin yüksek verimle ve sorunsuz bir reaksiyonla elde edildiği durumlarda uygundur. Alkil halojenürler, alkil sülfatlar veya alkil tosilatlar yaygın olarak kullanılan alkilleme reaktifleridir (29). Reaksiyonda çözücü olarak genellikle etanol, metanol ve dimetilformamit kullanılmaktadır. Oksimler metalik sodyum, sodyum hidrür, potasyum hidroksit gibi metal hidrürleri gibi uygun bir alkali ile metal tuzuna (oksimat) çevrilir (15, 42-44).

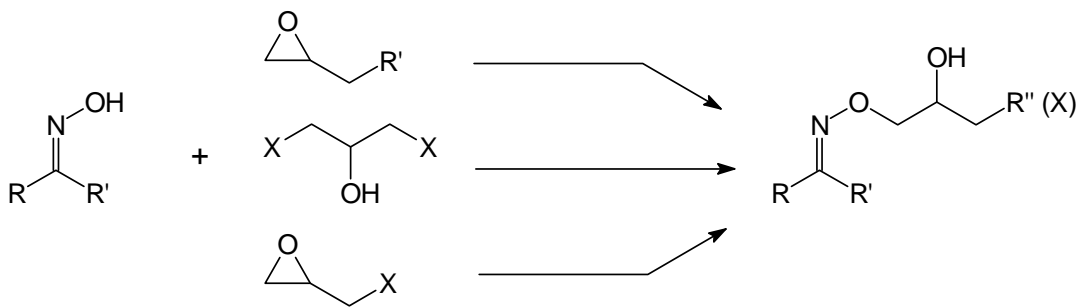


Bu yöntemle elde edilen oksim eterlerin konfigürasyonunun genellikle başlangıç oksimin konfigürasyonu ile aynı olduğu bildirilmektedir (45).

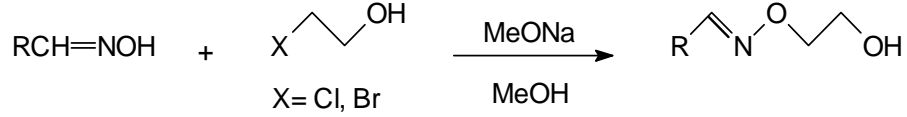
Oksimlerin uygun alkilleyici bileşiklerle reaksiyonu sonucu, oksim eterlerin yanısıra nitronlar da oluşur. Bunun nedeni, oksimin iki nükleofilik merkez taşımasıdır. O-alkilasyon ürünü olan oksim eter ve N-alkilasyon ürünü olan nitronların oluşumu, kullanılan reaktife, oksime ve reaksiyon şartlarına bağlıdır (46).



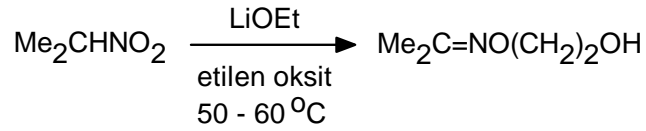
Oksim eterin alkil grubu üzerinde bulunması istenen fonksiyonel gruplara göre farklı alkilleyici bileşikler kullanılır. Örneğin, oksimlerin etilenoksit, dihalohidrin veya epiklorhidrinle reaksiyonu sonucu  $\beta$ -hidroksialkil eterler elde edilir. Reaksiyonda çözücü olarak metanol, aseton, dimetilsülfoksit veya benzen; katalizör olarak ise kuaterner amonyum tuzları (tetradesilamonyum bromür ve tetrabütilamonyum tribromür) ve taç eterler kullanılmaktadır (47-50).



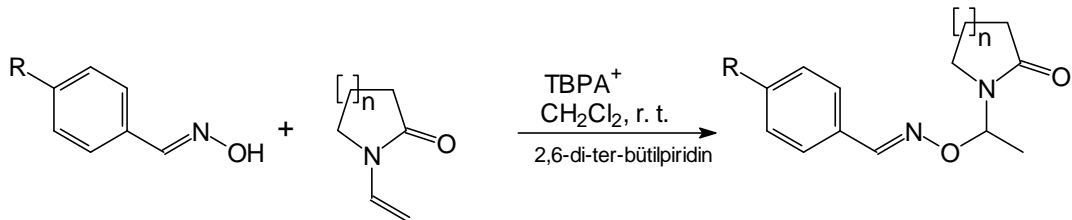
Oksim eterin alkil zincirinin terminal ucunda hidroksil grubu içeren bileşikler 2-halojenolanol veya etilenoksit kullanılarak elde edilmektedir (50).



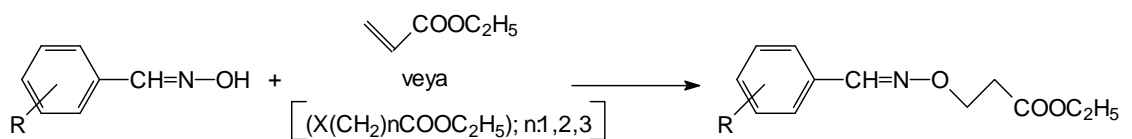
Nitroparafınların epoksitlerle lityumetoksit varlığında reaksiyonu sonucu  $\beta$ -hidroksialkiloksim eterler meydana gelmektedir (51).



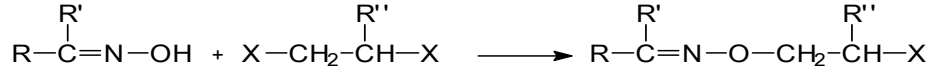
Oksimlerin O-alkilasyon reaksiyonu sonucu oksim eter sentezi, katalitik miktarda tris(aril)aminyum tuzları ve N-vinil laktam kullanılarak ılımlı koşullarda, yüksek verimle başarılmıştır (52).



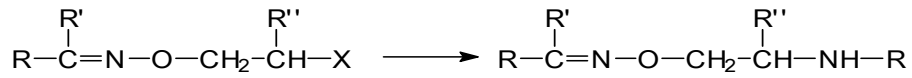
Oksimlerden oksim eter elde edilmesi, etil akrilat ve katalitik miktarda baz kullanılarak yürütülen Michael tipi katım reaksiyonu sonucu da gerçekleştirilmektedir. Oksim nükleofilik katım reaksiyonu ile etil akrilatın çifte bağına katılır. Aynı ürün etil akrilat yanı sıra ester grubu taşıyan alkil halojenürlerle de elde edilir (53, 54).



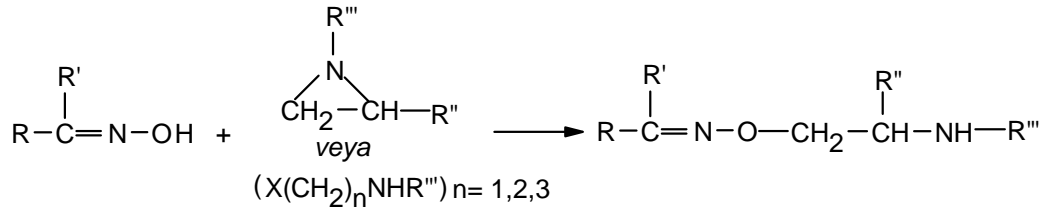
Oksimlerle dihalojenoalkanların reaksiyonuyla halojenoalkileterlere ulaşılır (55).



Bu şekilde elde edilen dihalojenoalkanların aminlerle reaksiyonu sonucu alkil zinciri ucunda amin grubu taşıyan oksim eter türevleri elde edilir (55).

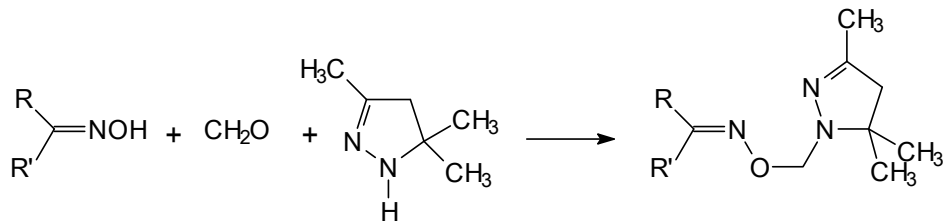


Alkil zinciri üzerinde amin grubu taşıyan oksim eterlerin hazırlanmasında kullanılan başka bir yöntem de, oksimin etilenimin türevleri veya aminoalkil halojenürlerle reaksiyonudur (56).



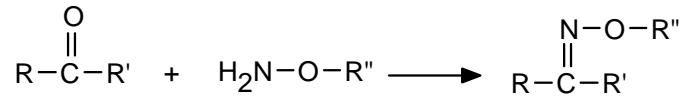
Oksimlerin alkollerle de oksim eterleri oluşturduğu bildirilmiştir. *Bittner ve diğerleri* (57), benzofenon oksimin trifenilfosfın-dietilazodiformat ( $\text{Ph}_3\text{P}-\text{EtO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Et}$ ) varlığında metanol ile reaksiyonu sonucu O-metil oksimi % 56 verimle elde etmişlerdir.

Oksimlerden formaldehit ve uygun bir sekonder amin varlığında oksim eter türevi Mannich bazları elde edilmektedir (58).



### 2.1.3.2. Ketonların O-Alkil Hidroksilaminlerle Reaksiyonu ile Oksim Eter Sentezi

Oksim eterler, değişik şekillerde hazırlanan O-alkil hidroksilaminlerle ketonların, zayıf alkali ortamda kondenzasyonu ile elde edilirler (59, 60). Başlangıç maddesi olan keton üzerinde alkilliyici bileşikler ile reaksiyona girebilecek reaktif gruplar bulunması durumunda bu yöntem tercih edilir .



Reaksiyonda çözücü olarak alkol, dioksan, dimetilformamid, tetrahidrofur veya bunların karışımı kullanılır. Reaksiyonda katalizör olarak sodyum asetat, piridin gibi bazlar kullanılır. Reaksiyon ısı oda sıcaklığı ile solvanın kaynama noktası arasında geniş bir aralıkta değişmektedir (24, 59, 60).

#### 2.1.3.2.1. O-Alkil Hidroksilaminlerin Sentezi

O-Alkil hidroksilaminlerin elde edilmesinde çok çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler genel olarak iki grup altında incelenebilir:

I-Hidroksilaminin amin grubunun korunmasından sonra O-alkilasyon esasına dayanan sentez yöntemleri,

II-Alkol veya fenollerin O-aminasyonu esasına dayanan sentez yöntemleri.

#### **I-Hidroksilaminin amin grubunun korunmasından sonra O-alkilasyonu:**

O-Alkil hidroksilaminleri elde edilmek için öncelikle hidroksilaminin amin grubu korunur ve bu bileşiklerin serbest hidroksil grubu üzerinden alkil sübstitüsyonu yapılır, daha sonra koruyucu grup hidroliz edilerek amin grubu tekrar serbest hale dönüştürülür. Elde edilen O-alkil hidroksilamin ile uygun karbonil bileşiğinin reaksiyonu sonucu oksim eter elde edilir.

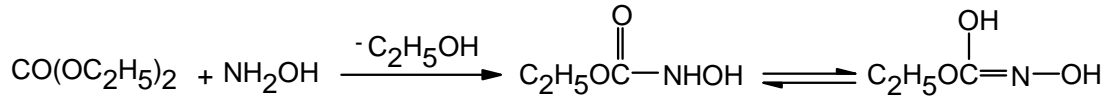


Hidroksilaminin amin grubunu korumak ve elde edilen N-süstitüe hidroksilamin üzerinden oksim eter elde etmek için beş farklı yöntem kullanılır (24):

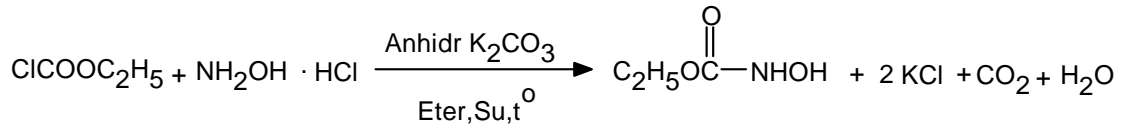
### Hidroksiüretan üzerinden O-alkil hidroksilamin sentezi

Hidroksiüretan sentezi için genellikle dietilkarbonat (yöntem A) veya etilkloroformat (yöntem B) ile hidroksilaminin reaksiyonları kullanılmaktadır (61, 62).

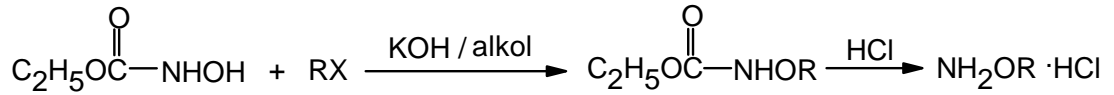
#### Yöntem A



#### Yöntem B



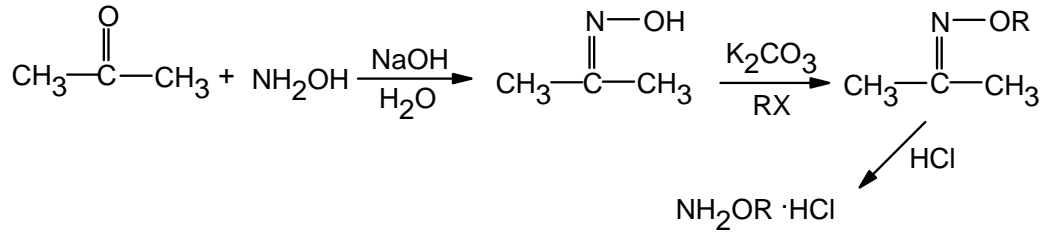
Elde edilen hidroksiüretanın bazik ortamda alkilhalojenürle reaksiyonu sonucu O-alkil hidroksiüretan ve bu bileşiğin asit hidrolizi ile O-alkil hidroksilaminler elde edilir (63).



Bu yöntem hem sadece karbon taşıyan alkil halojenürler, hem de alkil kökünde bazik grup bulunan alkil halojenürler için tercih edilir (24).

### Asetonoksim üzerinden O-alkil hidroksilamin sentezi

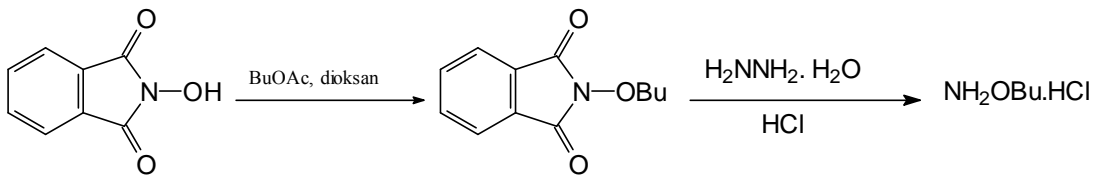
O-Alkil hidroksilamin elde etmek için kullanılan asetonoksim, aseton ile hidroksilamin hidroklorürden alkali ortamda, genel oksim sentez yöntemine göre elde edilir. Oluşan asetonoksimin alkil halojenürlerle O-alkilasyonu ve takiben hidroklorik asit ile hidrolizi sonucu O-süstitüe hidroksilamin elde edilir (63).



Bu yöntem genellikle alkil kökünde bazik gruplar içeren oksim eterlerin sentezinde kullanılmaktadır (63).

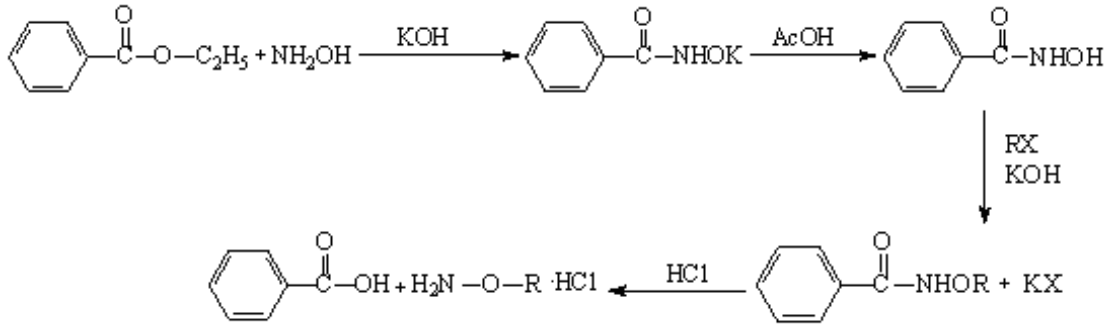
### N-Hidroksiftalimid üzerinden O-alkil hidroksilamin sentezi

N-hidroksiftalimid ve *ter*-bütil asetatın eser miktarda triflik asit ile muamelesi sonucu N-*ter*-bütoksiftalimid meydana gelir. Oluşan N-*ter*-bütoksiftalimidin, hidrazin hidrat ve hidroklorik asit ile hidrolizi sonucu O-*ter*-bütilhidroksilaminin HCl tuzu elde edilir (64). Hidroliz işleminde ısıtma gerektirmemesi nedeniyle hidrazin yerine metilhidrazin kullanılan çalışmalar da vardır (65). Asetik asit-hidroklorik asit veya sodyum hidroksit ile hidroliz işlemleri kullanılan başka hidroliz yöntemleridir (24).



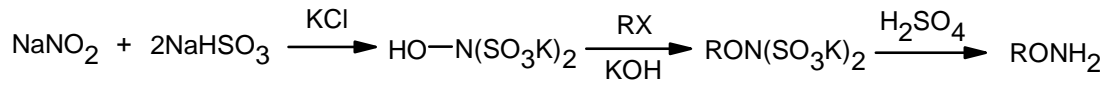
### Benzohidroksamik asit üzerinden O-alkil hidroksilamin sentezi

Benzohidroksamik asit, etilbenzoat ile hidroksilamin hidroklorürün alkali ortamdaki reaksiyonu ve dilüe asetik asit ile nötralizasyonu sonucu elde edilir. Bu yöntemle sentezi yapılan benzohidroksamik asidin, alkil halojenürle alkali varlığında reaksiyonundan O-alkil benzohidroksamik asit ve bunun da hidroklorik asit ile hidrolizi sonucu O-alkil hidroksilaminler elde edilir (24, 66).



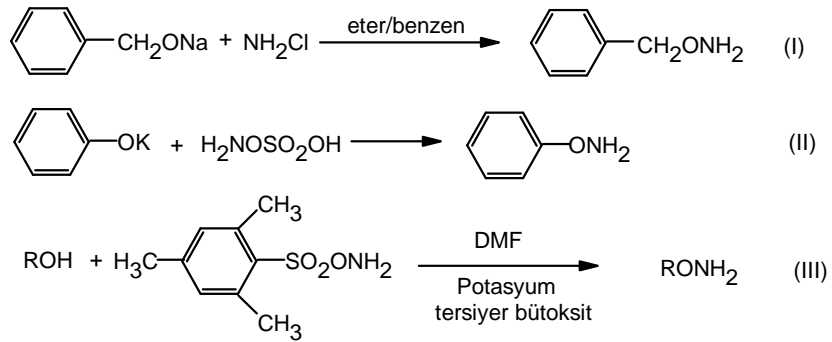
### Hidroksilamindisülfonik asit üzerinden O-alkil hidroksilamin sentezi

Hidroksilamindisülfonik asit tuzu, sodyum nitrit ve sodyum bisülfitten hazırlanır; alkil halojenür ile alkilenmesi ve sonra asit varlığında hidroliz edilmesi sonucu O-alkil hidroksilamin ürününe ulaşılır (66).



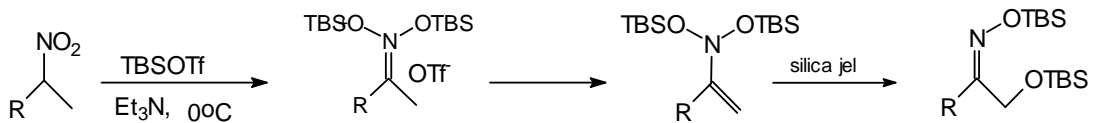
## II-Alkol veya fenollerin O-aminasyonu esasına dayanan sentez yöntemleri

Literatürde O-süstitüe hidroksilaminlerin hazırlanması için kullanılan yöntemler arasında alkol veya fenollerin kloramin (I), hidroksilamin O-sülfonik asit (II) ve o-mezitilensülfoniloksiamin (III) ile O-aminasyonunun gerçekleştirildiği çalışmalar bulunmaktadır (24, 66).

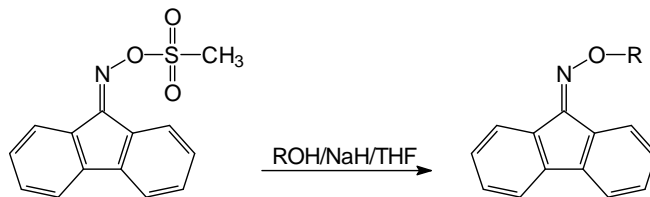


### 2.1.3.3. Diğer Sentezleri

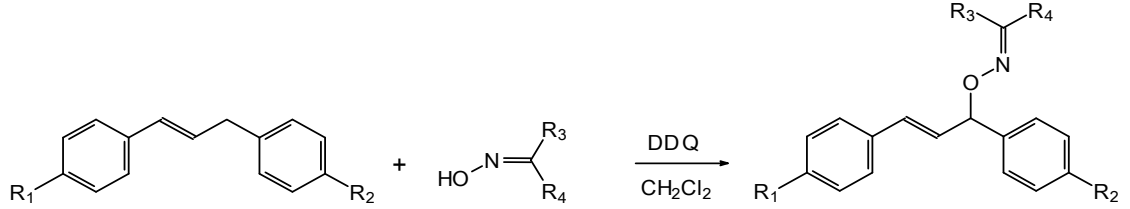
Organik nitro bileşiklerinin, ter-bütildimetilsilil trifluorometansülfonat (TBSOTf) ile radikalik alkilasyonu sonucunda bis(sililoksi)enamin bileşikleri oluşur. Daha sonra bu bileşiklere alkil radikali katımıyla N-O bağının homolitik ayrılması sonucu oksim eterler elde edilir (67).



Oksim tosilat ya da oksim mesilatın NaH varlığında çeşitli alkollerle reaksiyonu sonucu oksim eterler elde edilir (68).



Alilik  $sp^3$  C-H bağı içeren yapılarla oksimlerin 2,3-dikloro-5,6-disiyanokinon (DDQ) aracılığıyla oksidatif bağlanma reaksiyonu sonucu oksim eterler elde edilmiştir (69).

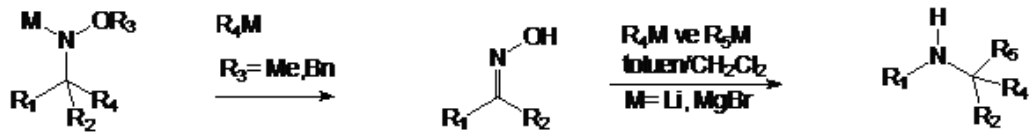


#### 2.1.4. Oksim Eterlerin Kimyasal Reaksiyonları

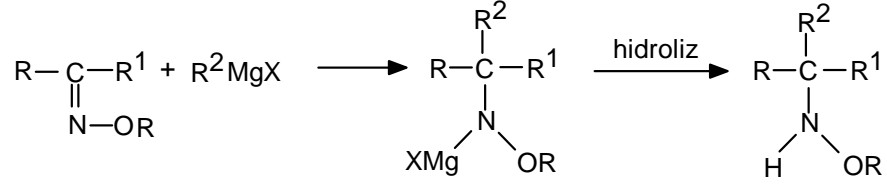
Oksimler taşıdıkları aktif C=N ve N-OH grupları nedeniyle süstitüsyon, katım, oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarına karşı çok hassas bileşiklerdir. Oksim eterler, genellikle oksimlerin alkillenmesi sonucu elde edilirler, oksimlerden farklı olarak aktif hidroksil grubu taşımadıkları için hidroksil grubu üzerinden yürüyen reaksiyonları vermezler. Karbon-azot çifte bağı taşıdıklarından dolayı bu yapı üzerinden yürüyen katım, hidroliz ve redüksiyon reaksiyonları oksimlere benzemektedir (70).

##### 2.1.4.1. Katım Reaksiyonları

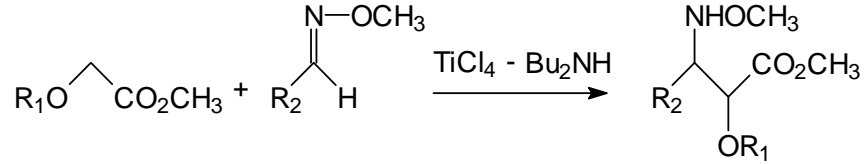
Oksim eterlere çeşitli organometalik reaktiflerin katım reaksiyonu sonucu kolaylıkla aminler ya da alkoksi aminler elde edilirler (71).



Oksim eterlere, Grignard katım reaksiyonu sonucu O-alkil hidroksilamin bileşikleri oluşur (29).

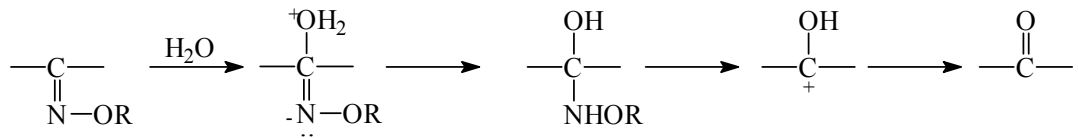


Aktif hidrojen taşıyan esterler oksim eterlerle titanyum klorür katalizörlüğünde tribütilamin içerisinde Mannich tipi katım reaksiyonu sonucu  $\beta$ -aminokarbonil bileşiklerini verirler (28).



#### 2.1.4.2. Hidroliz Reaksiyonları

Oksim eterler taşıdıkları çifte bağdan hidroliz olarak kendini oluşturan aldehit veya ketonlara dönüşürler. Su katımı ile başlayan karbon-azot çifte bağının hidrolizinden sonra azot taşıyan grup elimine olur.



Reaksiyon ortamına, açığa çıkan hidroksilamini uzaklaştırmak üzere formaldehit gibi aktif bir aldehit eklenir. Bu amaçla kullanılan diğer bir reaktif ise levulinik asittir. Bu reaksiyonda, hangi kademenin hız belirleyici olduğu, ortamın asit ya da bazik olmasına bağlı olarak değişir. Asidik ve bazik katalizörler dışında oksimlerin aldehit ve ketonlara hidrolizinde kullanılan diğer katalizörler talyum (III) nitrat, asetik asit/titan (III) klorür çözeltisi, sodyum bisülfid çözeltisi, demir pentakarbonil/bortriflorür, izopropilalkol/alimünyum-izopropoksit, kurşun tetraasetat, seryum (IV) iyonlarıdır (29).

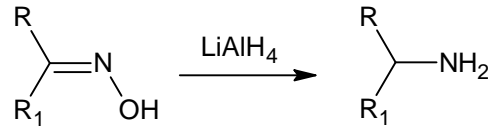
### 2.1.4.3. Redüksiyon Reaksiyonları

Oksim eterlerinin yapısında bulunan karbon-azot çifte bağının redüksiyonu sonucu genellikle aminler, bazı durumlarda da hidroksilaminler oluşur. Redüksiyon işleminde lityum alüminyum hidrür ve sodyum borohidrür gibi metal hidrürleri sıklıkla kullanılır (29).

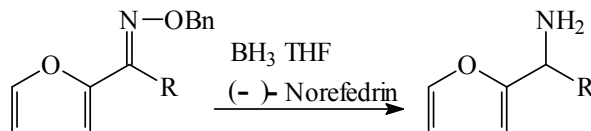
Literatürde oksim eterlerin redüksiyonu ve özellikle de oluşan aminin kiral merkez taşıdığı bileşiklerde stereospesifik redüksiyonu üzerinde çok sayıda çalışma bulunmaktadır (38, 72-74).

#### Oksim eterlerin primer aminlere redüksiyonu

Oksim eterlerin primer aminlere redüksiyonunda, lityum alüminyum hidrür sıklıkla kullanılan bileşiklerden biridir. Reaksiyon ketonların redüksiyonuna göre daha yavaş olarak yürür ve THF gibi bir çözücü içinde yapılır. Reaksiyon süresi ısıya ve oksimin yapısına göre değişmektedir (70).



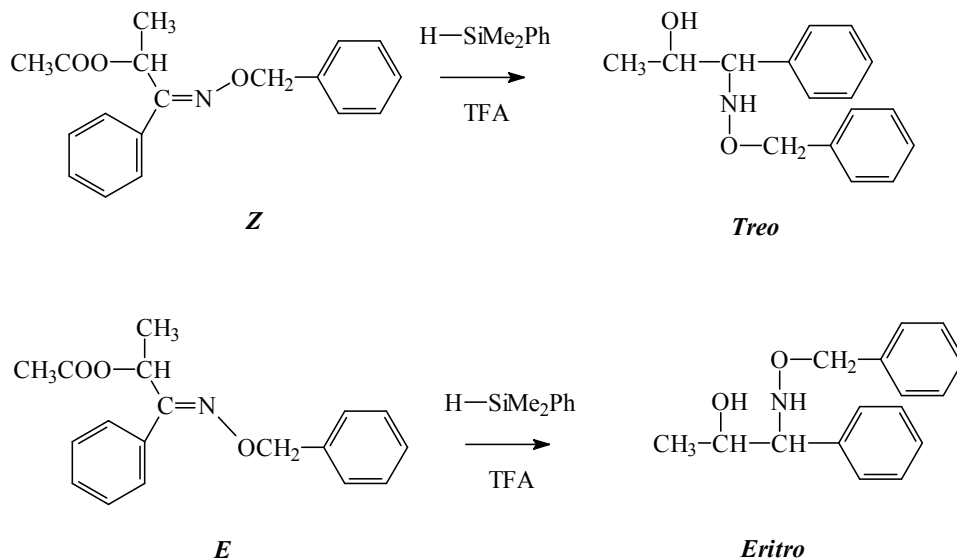
Oksim eterlerin enansiyoselektif boran redüksiyonuyla primer aminleri verdiği bildirilmektedir (73, 74). *Demir* (38) (-)-norefedrin ve kiral bor reaktifiyle oksim eterlerin enansiyoselektif redüksiyonunu yaparak % 88-96 verimle furil aminleri elde etmiştir.



Oksim eterlerinin enantiyoselektif redüksiyonu çeşitli kiral hidrojenasyon katalizörleri kullanılarak da yapılabilmektedir (70).

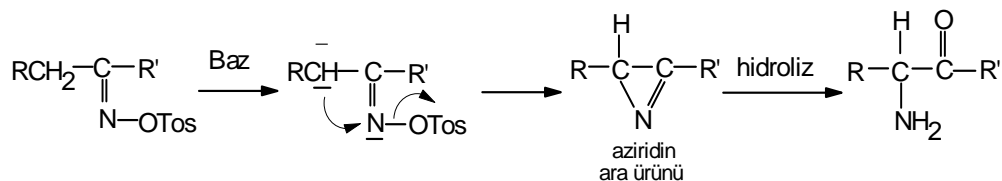
### Oksim eterlerin hidroksilaminlere redüksiyonu

Oksim eterler hidrosilan/ $H^+$  ( $HSiMePh/CF_3COOH$ ) reaktifiyle stereospesifik olarak redüklenerek hidroksilaminleri verir. Örneğin, *E*-(2-asetoksi-1-fenil propiliden)benziloksiamin % 99 *Eritro*-1-fenil-1-benziloksiamino-2-propanol verirken; *Z* formu % 76 *Treo*-1-fenil-1-benziloksiamino-2-propanol verir (75).



#### 2.1.4.4. Çevrilme Reaksiyonları

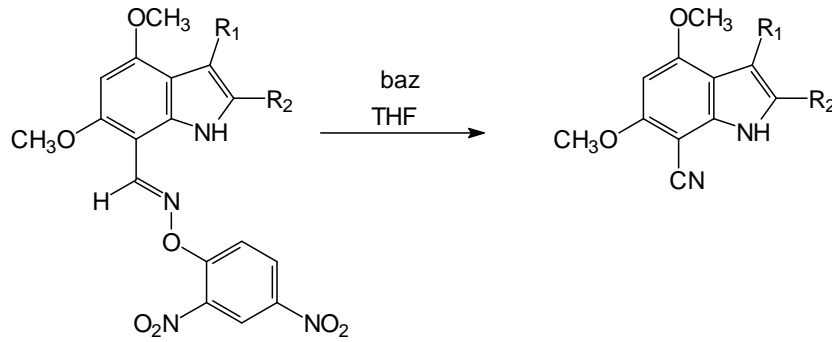
Oksim tosilatları sodyum etoksit veya piridin gibi bir baz varlığında reaksiyona sokulduklarında  $\alpha$ -aminoketonlar elde edilir. Bu reaksiyon “Neber çevrilmesi” olarak bilinir ve aziridin ara ürünü üzerinden yürür (76).





### 2.1.4.5. Eliminasyon Reaksiyonları

Oksim eterlerin sodyum hidrür ile trietilamin varlığında eliminasyon reaksiyonu sonucu nitriller elde edilir (77).



*Maeyama ve diğeri* (78), O-alkoksibenzaldoksim eterlerden nikel klorür ve çinko katalizörlüğünde O-alkoksibenzonitrilleri yüksek verimle elde etmişlerdir.

### 2.1.5. Oksim Eterlerin Spektral Özellikleri

#### 2.1.5.1. UV Spektral Özellikleri

Oksim eterler, yapılarında var olan karbon-azot çifte bağı ve heteroatomlardan dolayı başka kromoforik gruplar taşımadıkları takdirde,  $\pi \rightarrow \pi^*$  ve  $n \rightarrow \pi^*$  geçişleri nedeniyle 190 nm civarında zayıf absorpsiyon bantları verirler. Oksimino grubuna konjuge çifte bağ bulunan durumlarda  $\pi \rightarrow \pi^*$  geçişlerine ait bandın 240 nm'ye kadar kaydığı bildirilmektedir (79, 80).

Literatürde, *E-Z* izomerlerinin UV spektrumlarının bazı durumlarda farklı olabildiği, *E* izomerlerinin genellikle *Z* izomerlerine göre daha yüksek dalga boylarında absorpsiyon gösterdiği ve molar absorbtivite değerlerinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (40).

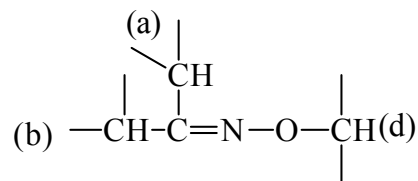
### 2.1.5.2. IR Spektral Özellikleri

Oksim eter türevlerinde, oksimin O-H grubundaki protonun alkil grubu ile yer değiştirmesi nedeniyle O-H titreşimlerine ait bantlar ( $3600-2700\text{ cm}^{-1}$  yayvan) gözlenmezken, C-O gerilim titreşimleri  $1100-1000\text{ cm}^{-1}$  de şiddetli bantlar olarak gözlenir. Ayrıca  $1600\text{ cm}^{-1}$  civarında C=N gerilim titreşimlerine ait pikler görülmektedir. C=N gerilme titreşimlerine ait bandın şiddetinin, C=C bandından genellikle daha fazla olduğu bildirilmektedir (79). Oksim eter türevlerinde N-O gerilimine ait pik  $1005-920\text{ cm}^{-1}$  de görülmektedir. N-O ve C-O gerilim titreşimlerine ait pikler izomerik nitronlarda görülmemekte, nitronların IR spektrumlarında oksim eterlerden farklı olarak  $1280-1170\text{ cm}^{-1}$  de N→O gerilim titreşimlerine ait pik gözlenmektedir. Oksim ve nitron türevlerinin C=N gerilim absorpsiyonlarında farklılık bulunmamaktadır (81).

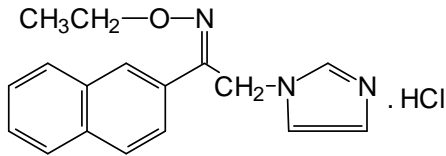
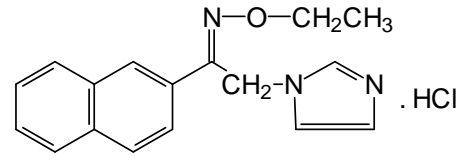
### 2.1.5.3. NMR Spektral Özellikleri

Oksimlerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında hidroksil protonuna ait pik çözücü, konsantrasyon ve sıcaklığa bağlı olarak 7-13 ppm arasında çıkmakta veya bazı durumlarda görülmemektedir. Oksim eter türevlerinde hidroksil protonuna ait pikin kaybolması eter türevine geçildiğini gösteren en önemli spektral verilerden birisidir (82).

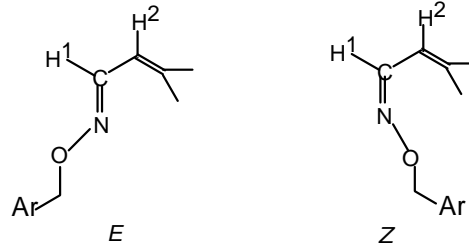
NMR spektroskopi verileri izomerlerin konfigürasyonlarının belirlenmesinde en sık başvurulan yöntemdir. Oksim eterlerde, aşağıdaki formül üzerinde gösterilen (a), (b) ve (d) protonlarının kimyasal kaymalarında görülen farklılıklar değerlendirilerek *E* ve *Z* izomerleri tanımlanır (82).



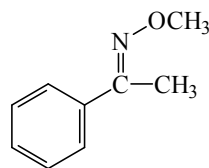
İzomerlerin a, b ( $\underline{\text{CH}}\text{-C}=\text{N}$ ) ve/veya d ( $\text{N-O-}\underline{\text{CH}}$ ) protonlarına ait kimyasal kayma değerlerinde farklılık gözlenmesi nedeniyle bu protonlar konfigürasyon tayininde sıklıkla kullanılırlar. Örneğin, aşağıda formülleri verilen bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında *E* izomere ait  $\text{CH}_2$  protonları 5.50 ppm'de gözlenirken, *Z* izomerde 5.80 ppm'e kaymaktadır (15).

*E* izomer*Z* izomer

Aşağıda formülü yazılı bileşiklerde, uzaysal olarak oksim eter oksijenine yakın olan  $\text{H}^1$  veya  $\text{H}^2$  protonların daha fazla kaymasının nedeni oksijenin paramagnetik etkisinden kaynaklanır. Bu etki nedeniyle *E* konfigürasyondaki  $\text{H}^1$  protonu, karşı geldiği *Z* izomere göre daha düşük alanda gözlenirken (sırasıyla 7.79 ve 6.42),  $\text{H}^2$  protonu oksim eter oksijenine aynı tarafta olduğu *Z* izomerinde *E* izomerinden daha fazla kayar (sırasıyla 7.07 ve 7.00) (70).



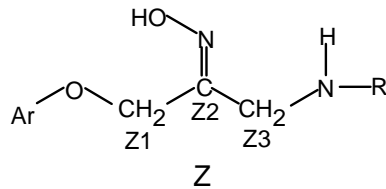
Aromatik oksim eter türevlerinde de oksijene bağlı protonlarda benzer bir durum söz konusudur. Aromatik grupla aynı tarafta olan proton, aromatik grubun elektronegativitesi (anizotropik etki) nedeniyle daha az gölgelenmekte ve daha düşük alana kaymaktadır (40).



Yukarıdaki anlatılan bilgilere göre *E* ya da *Z* izomere ait protonların daha fazla kayması gibi bir genelleme yapılamaz. *E/Z* izomerlerinde, molekülün konfigürasyonuna ve yapısına göre (C=N-O) grubuna bağlı olan protonlardan biri veya tamamı farklı kimyasal kaymaya uğrayabilir.

<sup>1</sup>H-NMR spektrum piklerinin farklı kimyasal kayma değerlerinde çıktığı durumlarda, pik şiddetlerinden yararlanılarak *E/Z* izomer oranı belirlenir. Kompleks spektrumlarda tris(dipi-valametanato)europium ve tris-1,1,1,2,2,3,3-heptafloro-7,7-dimetil-3,5-oktandionato europium gibi kimyasal kaydırma reaktifleri kullanılarak izomerler tanımlanır, ayrıca *E/Z* oranı tayini bu şekilde daha kesin olarak yapılmaktadır (70).

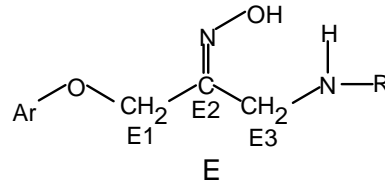
<sup>13</sup>C-NMR spektrumu da <sup>1</sup>H-NMR spektrumları gibi izomerlerin konfigürasyonlarının tayininde kullanılmaktadır. <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda C=N grubuna bağlı olan karbon atomlarının oksim eterin oksijeni ile aynı veya zıt tarafta olmasına göre kimyasal kayma değerleri değişmektedir (83).



$$Z1 = 61.47$$

$$Z2 = 148.50$$

$$Z3 = 42.58$$



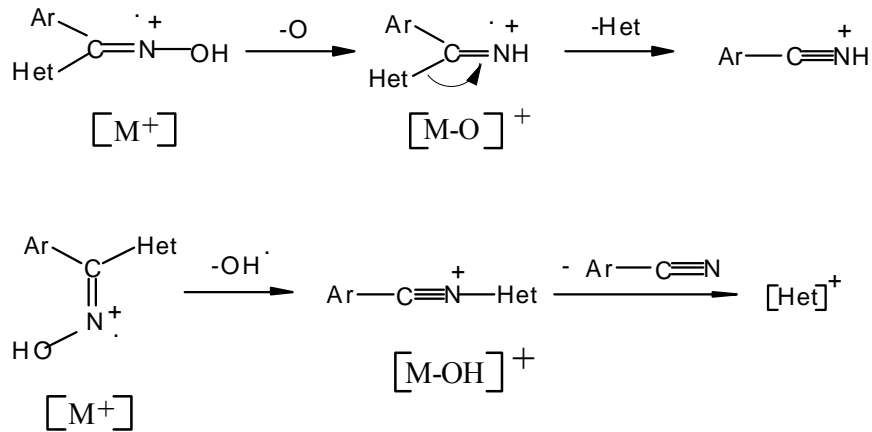
$$E1 = 67.49$$

$$E2 = 147.32$$

$$E3 = 37.27$$

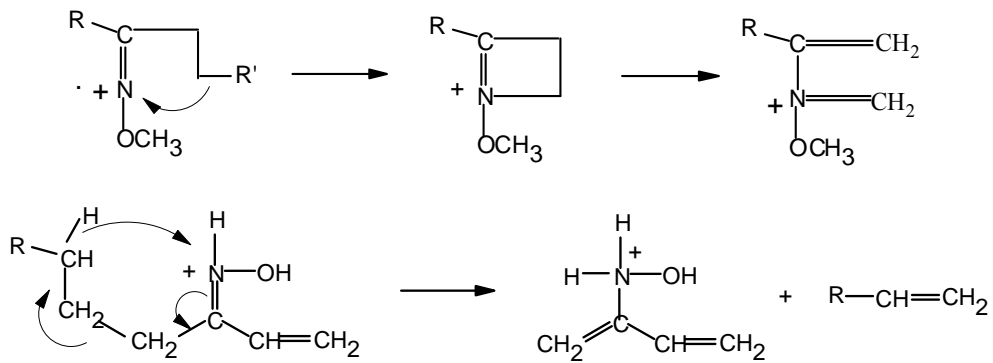
### 2.1.5.4. Kütle Spektral Özellikleri

Oksimlerde moleküler iyon pikinin şiddeti, taşıdığı gruplara bağlı olarak değişmekte, ayrıca moleküler iyon pikinin gözlenmemesi, bunun yerine M-O ve M-OH piklerinin gözlenmemesi durumuyla sıklıkla karşılaşılmaktadır (84).



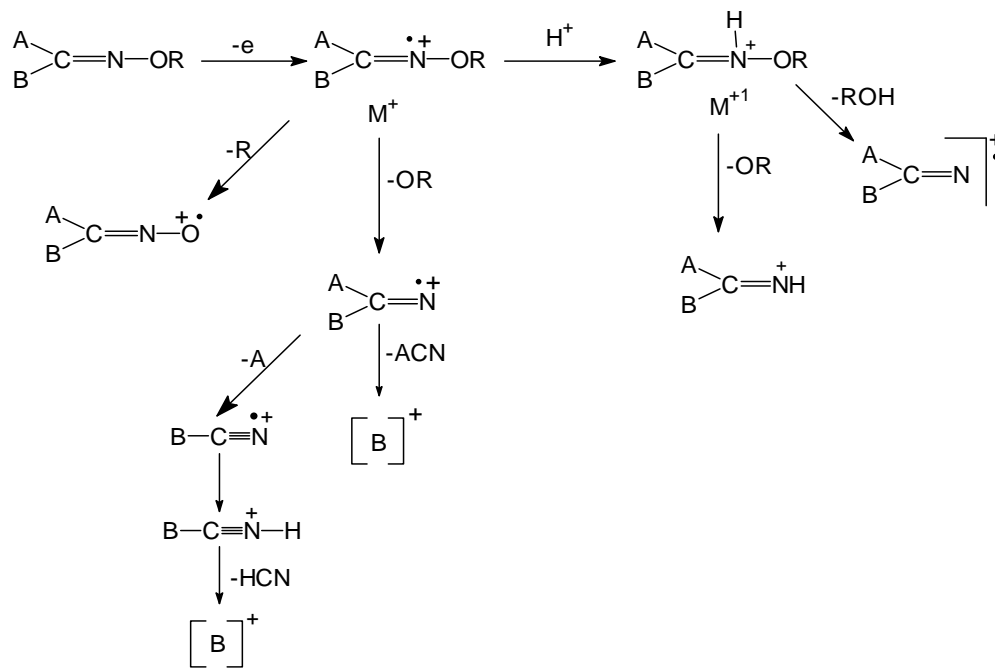
Oksim eterlerde ise türedikleri oksimlerle kıyaslandığında, moleküler iyon pikinin şiddeti genel olarak daha yüksektir (85).

Bazı alifatik oksim eterler üzerinde yapılan çalışmalarda, karbona bağlı gruplardan birinin uzun alkil zinciri olması durumunda Mc Lafferty çevrilmesine ait olan pikler görülmekte ve bununla ilgili aşağıdaki mekanizmalar önerilmektedir (85, 86).



Oksimlerin N-alkil türevleri olan nitronların kütle spektrumlarında, çalışma şartlarına bağlı olarak, nitronların oksim eterlere dönüşmesi nedeniyle çakışan pikler bulunmakla beraber, yapısal farklılıktan kaynaklanan farklı yarıma modelleri ve pikler de sözkonusudur. N-alkil nitronlarda, oksim eterlerde görülmeyen M-O, M-NCH<sub>3</sub>, M-RNCH<sub>3</sub> ve RCO<sup>+</sup> pikleri görülmektedir (87).

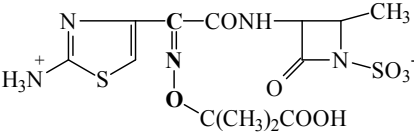
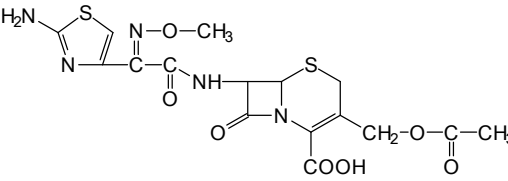
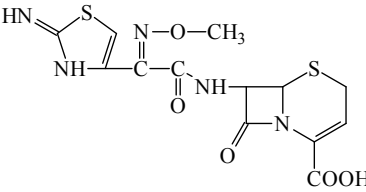
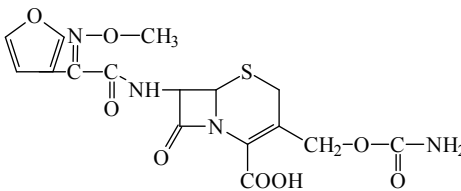
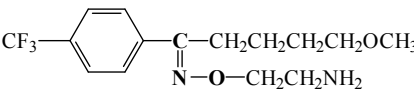
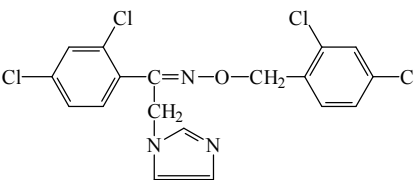
Oksim eter bileşikleri için, genel parçalanma kuralları ve literatür bilgilerinin ışığında verilen parçalanma şemasını önerilmektedir (79, 82, 88, 89).



### 2.1.6. Oksim Eter Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

Oksim eterler, yapılarındaki uygun farmakofor gruplara göre çok çeşitli farmakolojik aktivite spektrumuna sahiptirler. Bu bileşiklerin çoğunda oksimino grubu aktiviteyi modifiye edici grup olmasına rağmen nadiren direkt olarak aktiviteden sorumludur. Dünyada ve/veya Türkiye’de tedavide kullanılan oksim eter grubu taşıyan çok sayıda ilaç örneği mevcuttur (90). (Tablo 2.1)

**Tablo 2.1.** Tedavide kullanılan oksim eter fonksiyonel grubu taşıyan bazı ilaçlar.

Formül	Etken madde	Müstahzar örnekleri	Aktivite
	Aztreonam	Azactam	Antibakteriyel
	Sefotaksim	Sefagen Sefoksım Sefotak	Antibakteriyel
	Seftizoksım	Cefizox	Antibakteriyel
	Sefuroksım	Cefatin Oraceftin Zinnat	Antibakteriyel
	Fluvoksamin	Faverin	Antidepresan
	Oksikonazol	Oceral	Antifungal

### Antikonvülsan aktivite

*Karakurt ve diğerleri* (15), 1-(2-naftil)-2-(imidazol-1-il)etanon oksim ve 1-(2-naftil)-2-(triazol-1-il)etanon oksimin çeşitli eter türevlerini hazırlayıp antikonvülsan aktivite taraması yapmışlardır. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin çoğunun fare ve sıçanlarda MES testine karşı koruyucu olduğu gözlenmiş, alifatik türevlerin aromatik olanlardan daha aktif olduğu görülmüştür. Ayrıca fluoren, 1-indanon, disiklopropil

keton ve adamantan oksim eterlerinin antikonvülsan etkiye sahip olduğu yapılan farklı çalışmalarda bildirilmiştir (56, 91).

### **Antifungal-antibakteriyel aktivite**

*Parthiban ve diğerleri* (92), 2,6-diarilpiperidin-4-on oksimin çeşitli oksim eter türevlerini hazırlamışlar ve bu bileşiklerin *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* ve *Escherichia coli*' ye karşı antibakteriyel aktivitelerini ve *Candida albicans*, *Candida-51*, *Rhizopus sp.*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* ve *Cryptococcus neoformans*'a karşı da antifungal aktivitelerini taramışlardır. Hazırlanan bileşiklerden klor, metil ve metoksi sübstitüentleri taşıyan türevlerin, test edilen tüm mikroorganizmalara karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir.

*Bhandari ve diğerlerinin* (93), hazırladığı yeni tetrahidronaftil oksim eterlerinin çoğunda antibakteriyel etki görülmüştür. Yapılan yapı-aktivite çalışmalarında imidazol oksim eterlerin *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı triazol türevlerine göre daha etkili olduğu bildirilmiştir.

*Nam ve diğerlerinin* (94) hazırladıkları eritromisin A (*E*)-9-oksime eter türevlerinin, klaritromisinin standart olarak kullanıldığı aktivite taramalarında *in vitro anti-Helicobacter pylori* aktivite gösterdiği bulunmuştur. *Emami ve diğerlerinin* (33) hazırladığı kromanon oksime eter türevleri *C. albicans* ve *Microsporium gypseum*'a karşı, standart olarak kullanılan oksikonazol ve mikokonazolden daha aktif bulunmuştur. Ayrıca bileşiklerin *E* ve *Z* izomerleri arasında aktivite açısından belirgin farklar görülmüştür.

### **Antidepresan aktivite**

*Philips* (95) isimli araştırmacı fluvoksaminin de içinde bulunduğu güçlü antidepresan etkisi bulunan oksime eter türevi bileşiklerin sentezlerini yapmıştır. *Bozdağ ve diğerleri* (96), hazırladıkları asetofenon, haloperidol ve primaperon oksime eterlerinin fluvoksamin kadar etkili antidepresan olduğunu bildirmişlerdir.



Literatürde 5*H*-dibenzo[a,d]siklohepten-5-on O-dimetilaminoetil oksimlerin ve 3-(metilenaminooksii)metilpiperidin veya morfolin türevlerinin antidepresan aktivite gösterdiğini bildiren çalışmalar vardır (24).

### **Kalp-damar sistemine etki**

*Favara ve diğerleri* (97) tarafından, 1,4-dihidropiridinlerin oksim türevleri sentez edilmiş ve bileşiklerin *in vitro* kalsiyum antagonist etki gösterdikleri saptanmıştır. *Mariani ve diğerleri* (98) de, sentezlerini yaptıkları çeşitli bisiklik yapıların oksim eter türevlerinin hipotansif ve antiaritmik etkilerinin olduğunu bulmuşlardır. Fenilpiridilketonların oksim eterlerinin hipertansiyon ve anjina pektoriste etkili; estron oksim türevlerinin ise serum kolesterol düzeyini düşürücü etkilerinin olduğunu bildiren çalışmalar literatürde yer almaktadır (24, 56).

### **Antitümör aktivite**

*Park ve diğerleri* (99), pirazol oksim eter türevlerini hazırlayarak sitotoksik etkilerini doksorubisin ile karşılaştırarak araştırmışlardır. Özellikle 5-fenokspirazol türevi oksim eterlerinin XF 498 ve HCT15' e karşı güçlü sitotoksik etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

### **Analjezik-antiinflamatuvar aktivite**

*Van Dijk ve Zwagemakers* (100) aromatik oksimlerin 2-hidroksietil ve karboksialkil eterlerini hazırlayarak, ratlarda karragenle indüklenmiş pençe ödemi testiyle antiinflamatuvar aktivite taraması yapmışlardır. Sentez ettikleri bileşiklerden p-haloasetofenon oksim ve p-halobenzaldehit oksim türevlerinin *E* izomerlerinde aktivite olduğunu bildirmişler ve 2-(dimetilamino)etil (*E*)-[[p-kloro- $\alpha$ -metilbenziliden)-amino]oksi]asetat hidroklorürü öncü bileşik olarak seçmişlerdir. *Lapucci ve diğerleri* (54), elde ettikleri  $\beta$ -aminooksipropiyonik asit yapısındaki bileşiklerde diklofenak ile karşılaştırılabilecek kadar yüksek antiinflamatuvar etki

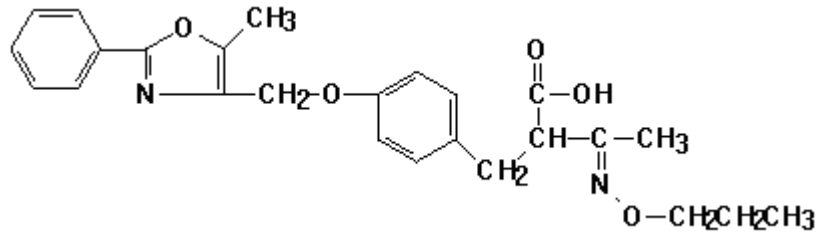
bulmuşlardır. 1-Asetonafton ve p-süstitüe asetofenon oksimlerde de aspirinle kıyaslanmasına göre daha fazla analjezik aktivite bulunmuştur (24).

### İnsektisidal ve herbisidal aktivite

Pentaflorobenzil, 2-kloro-6-florobenzil ve naftilimidazolilketon oksim eterinde yüksek insektisit etki bulunmuştur (101, 102). Bazı fenilalkilketonların oksim eterlerinin, alletrin,  $\alpha$ -naftil N-metil karbamat, 1-fenil-3-metilpirazolildimetilkarbamat gibi değişik yapıdaki insektisitlerle birlikte kullanılmasıyla insektisidal etkide sinerjistik etki gözlemlendiği bildirilmiştir (103). Literatürde ayrıca süstitüe sikloheksanon ve formilpiridil imidazolinon oksim eterlerinin geniş spektrumlu herbisidal etkileri olduğu bildirilmiştir (104, 105).

### Antidiyabetik aktivite

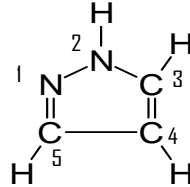
*Han ve diğerleri* (106),  $\alpha$ -açıl- $\beta$ -fenilpropanoik asidin oksim eterlerini PPAR $\alpha$  ve  $\gamma$  ikili agonistleri olarak sentez etmişlerdir. Hazırladıkları oksim eterlerden aşağıda formülü verilen bileşiğin güçlü in vitro aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



Bileşiğin, glikoz seviyesini rosiklitazondan daha fazla düşürdüğünü ve farelerde plasma trigliserit profilini de düzenlediğini bildirmişlerdir.

## 2.2. PİRAZOL HALKASI

Beş üyeli aromatik heterosiklik bir bileşik olan pirazol, 1,2-diazol yapısındadır.

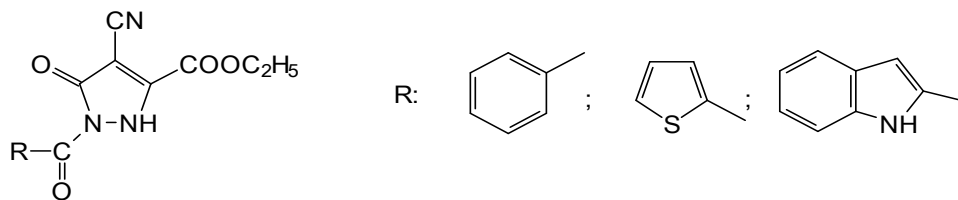


Pirazol türevleri önemli biyolojik etkileri olan heterosiklik bileşikler olarak bilinmektedir. Pirazol taşıyan bileşikler, antiinflamatuar, antipiretik, antimikrobiyal, antiviral, antitümöral, HIV-1 inhibitörü, antikonvülsan, antihistaminik, antidepresan ve insektisit aktivite gibi potansiyel farmakolojik aktivitelerinden dolayı pek çok araştırmaya konu olmaktadır (90, 107, 108).

### 2.2.1 Pirazol Türevi Bileşiklerde Biyolojik Aktivite

#### Antikonvülsan aktivite

*Abdel-Aziz ve diğerleri* (109) antikonvülsan aktivite bekledikleri pirazol türevi bileşikler hazırlamışlardır. Pirazol türevi bu bileşiklerden aşağıda yapısı bulunan üçünün, farelerde PTZ ile oluşturulmuş nöbetlere karşı 20 mg/kg dozda antikonvülsan aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



*Lankau ve diğerleri* (110), 3- ve 5-aminopirazol türevlerinin sentezini yapmışlar, 3-amino türevlerinin MES testinde güçlü antikonvülsan aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

Özdemir ve diğerleri (111), hazırladıkları 1-fenil, 1-tiyokarbamoil ve 1-*N*-süstitüe karbamoil-3-(2-furil)-5-fenil/(2-furil)-2-pirazolin türevlerinin, MES ve ScM testleriyle antikonvülsan aktivite taramalarını yapmışlar, bazı bileşiklerin antikonvülsan aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.

### **Antifungal-antibakteriyel aktivite**

Abdel-Hafez ve diğerleri (107), oksim veya nitrat esterleri gibi nitrik oksit donörü gruplar ile pirazol-3-karboksilik asit türevlerini bağlayarak bazı yeni pirazol-nitrik oksit hibrit molekülleri hazırlamışlardır. Bileşiklerden bazılarının *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Bacillus subtilis* ve *S. aureus*'a karşı siprofloksasinden daha güçlü antibakteriyel etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Tanitime ve diğerleri (112), hazırladıkları pirazol türevlerinde antibakteriyel aktivite taramaları yapmış, elde ettikleri bileşiklerin bazılarında antibakteriyel aktivite olduğunu ve bileşiklerin bazılarının bakteriyel topoizomeras enzimini seçici olarak inhibe ettiklerini belirtmişlerdir. Sentezledikleri pirazol türevlerinden 5-[(*E*)-2-(5-kloroindol-3-il)vinil]pirazol'ü en güçlü aktivite gösteren bileşik olarak belirlemişlerdir.

Bandgar ve diğerleri (113), 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-il)-propenon ve süstitüe 1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehit türevlerinin yeni bir serisini hazırlamışlar ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşiklerden bazılarının çeşitli dozlarda, *E. coli*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *A. flavus*'a karşı antimikrobiyal etki gösterdiğini tespit etmişlerdir.

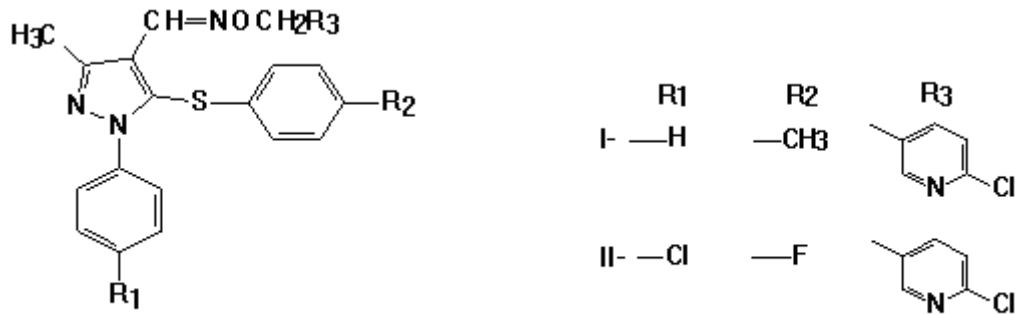
### **Antiviral aktivite**

Rashad ve diğerleri (108), 5-amino-1-süstitüe-1*H*-pirazol-4-karbonitril türevlerini prekürsör olarak kullanıp bazı yeni süstitüe pirazol ve pirazolo[3,4-*d*]pirimidin türevlerini hazırlamışlar ve bu bileşiklerden bazılarının, asiklovir ile

karşılaştırıldığında, herpes simplex tip-1 (HSV-1) virüsüne karşı daha yüksek antiviral aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

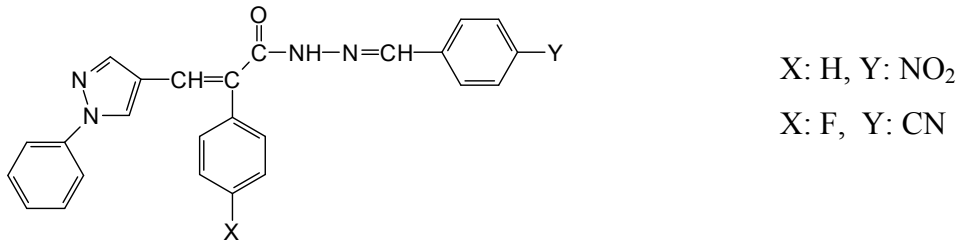
*El-Sabbagh ve diğerleri* (114), 4,5-dihidropirazolün N-asetil ve N-tiyokarbamoil türevlerini sentez etmişlerdir. Elde ettikleri bileşiklerden sadece N-asetil 4,5-dihidropirazol türevinin toksik dozdan daha düşük konsantrasyonlarda *vaccinia* virüsüne karşı aktif olduğunu tespit etmişlerdir.

*Ouyang ve diğerleri* (115) pirazolaldoksim eter analoglarını sentezleyerek antiviral aktivite taramalarını yapmışlardır. Bileşiklerden iki tanesinin *Tobacco mosaic* virüsüne (TMV) karşı güçlü antiviral etki gösterdiği bildirmişlerdir.



### Antiparazit aktivite

*Ver-DiVaio ve diğerleri* (116) Chagas hastalığının tedavisi için daha etkili ve güvenli bileşikler olarak pirazol türevlerini sentez etmişlerdir. Aşağıdaki bileşiklerin en güçlü antiparazitik etki gösterdiğini bildirmişlerdir.



*Fadda ve diğeri* (117), yeni bazı pirazol türevi bileşikler sentezlemişler, elde ettikleri bileşiklerin çoğunun *Biomphalaria alexandrina* salyangozlarına karşı mollussidal aktivitesinin olduğunu bildirmişlerdir.

### **Antiinflamatuvar aktivite**

Pirazol türevleri olan selekoksib (4-[5-(4-Metilfenil)-3-(trifloro metil)-1 H -pirazol-1-il]benzen sülfonamid), azaltılmış ülserojenik yan etkileriyle seçici COX-2 inhibitörüdür.

Antibakteriyel aktivite bölümünde bahsedilen *Abdel-Hafez ve diğeri* (107), hazırladıkları pirazol-NO hibrit moleküllerin çoğunda, karragen kullanılarak yapılan pençe ödemi yöntemiyle indometazine kıyasla belirgin antiinflamatuvar aktivite olduğunu da bildirmişlerdir.

*Balsamo ve diğeri* (118), (2-aril-1-siklopentenil-1-alkiliden)-(arilmetiloksi)amin'in pirazol halkası içeren türevlerini sentezlemişlerdir. Elde ettikleri 1-(*p*-metilsülfonilfenil)pirazol türevlerinden sadece bir tanesinde düşük oranda COX-1 ve COX-2 inhibisyonu görülürken, 1-(*p*-aminosülfonilfenil) süstitüe pirazollerde önemli ölçüde COX-1 inhibisyonu görülmüştür.

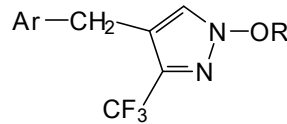
Antifungal-antibakteriyel aktivite kısmında bahsedilen *Bandgar ve diğeri* (113) hazırladıkları 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(1,3-difenil-1H-pirazol-4-il)-propenon ve süstitüe 1,3-difenil-1H-pirazol-4-karbaldehit türevlerinden bazılarının IL-6'yı inhibe ederek antiinflamatuvar aktivite gösterdiği ve yine bazılarının da serbest radikalleri yok edici etkisinin olduğunu bildirmişlerdir.

### **Antidepresan aktivite**

*Abdel-Aziz ve diğeri* (109), antidepresan ve antikonvülsan etkili yeni pirazol türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Elde ettikleri bileşiklerin aktivitelerini imipramin ile karşılaştırmış ve imipraminin 10 mg/kg dozdaki aktivitesinin yaklaşık iki katı kadar aktif olduğunu bildirmişlerdir.

### Antidiyabetik aktivite

*Kenneth ve diğerleri* (119) antihiperglisemik ajan olan 4-süstitübenziltrifluorometil pirazollerin yapı-aktivite ilişkilerini incelemişlerdir. Bu bileşikler diyabetli farelere 2 mg/kg dozda uygulandığında plazma glukoz düzeyinin % 16-30 oranında azaldığı görülmüştür. Aşağıda formülü verilen bileşiğin daha ileri farmakolojik çalışmalarında oral yolla ve subkütan glukoz tolerans testinde ED<sub>50</sub> değeri 9.85 mg/kg olarak bulunmuştur. Bu bileşik antihiperglisemik ajanların yeni bir sınıfını oluşturmaktadır ve renal tübüler glukoz reabsorpsiyonunun selektif inhibisyonu ile hipoglisemik etki göstermektedir.



## 2.3. ANTİKONVÜLSAN AKTİVİTE

### 2.3.1. Antiepileptik İlaçlar ve Etki Mekanizmaları

Epilepsi beynin sadece bir bölümü veya tamamını etkileyen, yaygın aktivite artışına neden olan bir santral sinir sistemi fonksiyon bozukluğudur. Aşırı geçici nöronal deşarjlar ve tekrarlayan hareket, duyu, davranış, algılama veya bilinç kaybı ile karakterize bulgular olarak tanımlanır (120).

Epilepsinin çeşitli türlerinin patojenezi hakkındaki bilgilerin halen yeterli olmaması ve bunların altında yatan temel bozuklukların açıkça henüz ortaya konulamaması, antiepileptik ilaçların etki mekanizmalarının belirlenmesinde önemli bir engel oluşturmaktadır (20).

Antiepileptik ilaçlar epileptik nöbetlerin sayısı ve şiddetini azaltmak amacıyla kullanılırlar. İlaçların etkilerinin moleküler mekanizmaları kesin olarak bilinmese de birçok ilaç nöbetin sıklığını azaltır veya nöbeti önler. İdeal bir antiepileptik ilaç

yüksek antikonvülsan etkiye sahip olmalı, ancak sedatif-hipnotik etkisi bulunmamalıdır (120).

Antiepileptik ilaçların nöbeti nasıl önlediği konusunda çeşitli görüşler vardır. Genellikle sinapslardaki iletimi engelleyerek, yüksek frekanslı düzensiz deşarjların primer odaklarından yayılmasını bloke ederek nöbet oluşumunu engelledikleri sanılmaktadır. Antiepileptik ilaçların bu nöronal etkinlikleri eksitasyon eşliğini yükselterek, refrakter periyodu uzatarak, presinaptik ve postsinaptik inhibisyonu potansiyalize ederek yaptıkları düşünülmektedir (4). Antiepileptik ilaçların aşağıdaki etki mekanizmalarına göre etkilerini gösterdiği düşünülmektedir (20, 121):

- I-  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Ca}^{2+}$  un hücre içine alınımının azaltılması:** Fenitoin, karbamazepin, etosüksimid, felbamat, lamotrijin, topiramat gibi antiepileptik ilaçlar etkilerini sodyum ve potasyum kanallarının voltaj aktivitesini direkt veya indirekt olarak değiştirerek gösterirler.
- II-  $\text{K}^+$ 'nin hücre dışına çıkışının artırılması:** Potasyumun hücre dışına çıkışının artması hiperpolarizasyona yol açmaktadır. Valproik asidin yüksek dozda bu şekilde bir etki oluşturduğu ve bu etkinin, diğerlerinin yanısıra, antiepileptik etkinliğe katkısının olacağı ileri sürülmüştür.
- III-  $\text{GABA}_A$ /benzodiazepin reseptör kompleksinin aktive edilmesi ve klorür iletkenliğinin artırılması:** Antiepileptik ilaçların çoğu, içindeki klorür kanalının açılmasını sağlayan  $\text{GABA}_A$ /benzodiazepin reseptör kompleksini aktive ederek nöronlarda hiperpolarizasyona (inhibisyona) neden olurlar. Benzodiazepinler ve barbitüratlar gibi bazı ilaçlar bu reseptörlere bağlanarak, onu aktive ederler. Diğer bazı ilaçlar ise  $\text{GABA}_{A\alpha}$ 'nin aşırımı başka yollardan güçlendirerek etki yaparlar. Bu,  $\text{GABA}$  biyosentezinin ve salıverilmesinin artırılması,  $\text{GABA}$  yıkımının azaltılması veya  $\text{GABA}$  geri-alımının azaltılması yoluyla ya da diğer bazı şekillerde yapılır. Başta benzodiazepinler, barbitüratlar ve valproik asit olmak üzere, etosüksimid, trimetadion ve fenitoin gibi ilaçlar  $\text{GABA}_{A\alpha}$ 'nin aşırımı güçlendirirler. Progabid  $\text{GABA}_A$  ve  $\text{GABA}_B$  reseptörlerinin

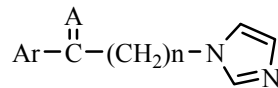


antagonistidir ve kan-beyin engelini geçer. Antiepileptik etkili vigabatrin GABA-T enzim inhibitörüdür. Etosüksimid ve valproik asit de yüksek konsantrasyonda GABA-T'yi inhibe eder.

**IV- Eksitatör amino asitlerle etkileşme:** Glutamerjik sinapslarda aşırının inhibe edilmesi antikonvülsan etkinliğe yol açar. Glutamat NMDA reseptör blokerleri güçlü antikonvülsan etkinlik gösterirler. Fenitoin ve fenobarbital, glutamerjik etkinliği antagonize eder. Lamotrijin, eksitatör amino asitlerin salıverilmesini inhibe eder. Felbamat ise NMDA reseptörlerinin etkinliğini azaltır.

### 2.3.2. (Arilalkil)azollerde Antikonvülsan Etki

Nafimidon (2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)etanon) ve denzimol (2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-fenetilfenil)etanol) yapısında bir aril grubu, bir imidazol halkası ve alkil ara zinciri taşıyan (arilalkil)azol grubu antikonvülsan bileşiklerin öncü molekülleridir (8, 12). Bu bileşikler üzerinde yapılan çok sayıda modifikasyonla (arilalkil)azol grubu antikonvülsan bileşiklerde yapı-etki ilişkileri tespit edilmiştir (8, 9, 11-16).



- Aril grubu moleküle lipofilik özellik kazandırmaktadır ve kan-beyin engelini geçerek antikonvülsan aktivite göstermesi için gereklidir. Aril grubu olarak naftalen, süstitüe benzen, fluoren, benzofuran, fenantren, dihidrofenantren, benzotiyofen ve bifenil halkaları taşıyan çeşitli bileşiklerde aktivite gözlenmiştir. Özellikle naftalen, 2-feniletılbenzen ve fluoren halkası taşıyan bileşiklerde yüksek aktivite bulunmuştur.
- Azol grubu olarak imidazol halkası yerine triazol, pirazol, amin ve pirrolidin getirilen bileşiklerde de aktivite bulunmasına rağmen en yüksek aktivite imidazol halkası taşıyan bileşiklerde bulunmuştur.

- İmidazol ile naftalen halkaları arasındaki ara zincirin naftalene 1 ve 2 numaralı konumdan bağlı olduğu türevlerde aktivite bulunmaktadır. Ancak 2-süstitüe türevlerde aktivite daha yüksektir.
- Naftalen halkasına farklı konumlardan çeşitli alkil gruplarının süstitüe edilmesinin aktiviteye önemli bir katkısı bulunmamıştır.
- N-Fenaçilimidazol türevlerinde, benzen halkası üzerinde hidrofilik süstitüentlerin (-H, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>) bulunduğu düşük log P değerlerine sahip türevlerde aktivite görülmezken, mono ve diklor süstitüsyonu (log P: 1.69-2.39) yapıldığında antikonvülsan aktivite ortaya çıkmaktadır. En yüksek aktivite fenil, sikloheksil ve feniletıl gibi lipofilik süstitüentlerin yapıya girdiği türevlerde (log P: 2.95-3.65) gözlenmiştir.
- En yüksek aktivite ara zincirde karbonil, asiklik ketal, etilendioksit, eter, ester, hidroksi, açiloksi, amid, oksim eter ve oksim ester gibi küçük oksijenli fonksiyonel grupları taşıyan türevlerde gözlenmiştir.
- Ara zincirdeki karbon sayısı n: 0,1,2 olacak şekilde bileşikler hazırlanmış ancak en yüksek aktivite bir karbon uzunlukta olan bileşiklerde görülmüştür.

### 2.3.3. Antikonvülsan Aktivite Tayin Yöntemleri

Antikonvülsan aktivite tayininde tarama yöntemlerinde amaç; deney hayvanlarında farklı yöntemlerle oluşturulan konvülsiyonların, sentezlenen bileşiklerle önlenip önlenmediğinin incelenmesidir (122-124).

Antikonvülsan aktivitenin tayininde kullanılan tarama yöntemleri üç grupta sınıflandırılır:

I- Maksimal nöbet testleri

- a- Maksimal elektroşok nöbet (MES) testi
- b- Maksimal metrazol nöbet (MMM) testi

II- Minimal nöbet eşik testleri

- a- Normal elektroşok nöbet eşik testi
- b- Düşük frekanslı elektroşok nöbet eşik testi
- c- Hiponatremik elektroşok nöbet eşik testi
- d- Subkütan metrazol nöbet eşik (ScM) testi
- e- Zamanlamalı i.v. metrazol enjeksiyon testi
- f- Subkütan striknin nöbet eşik testi
- g- Zamanlamalı i.v. striknin enjeksiyon testi
- h- Karbondioksit çekilim nöbet testi

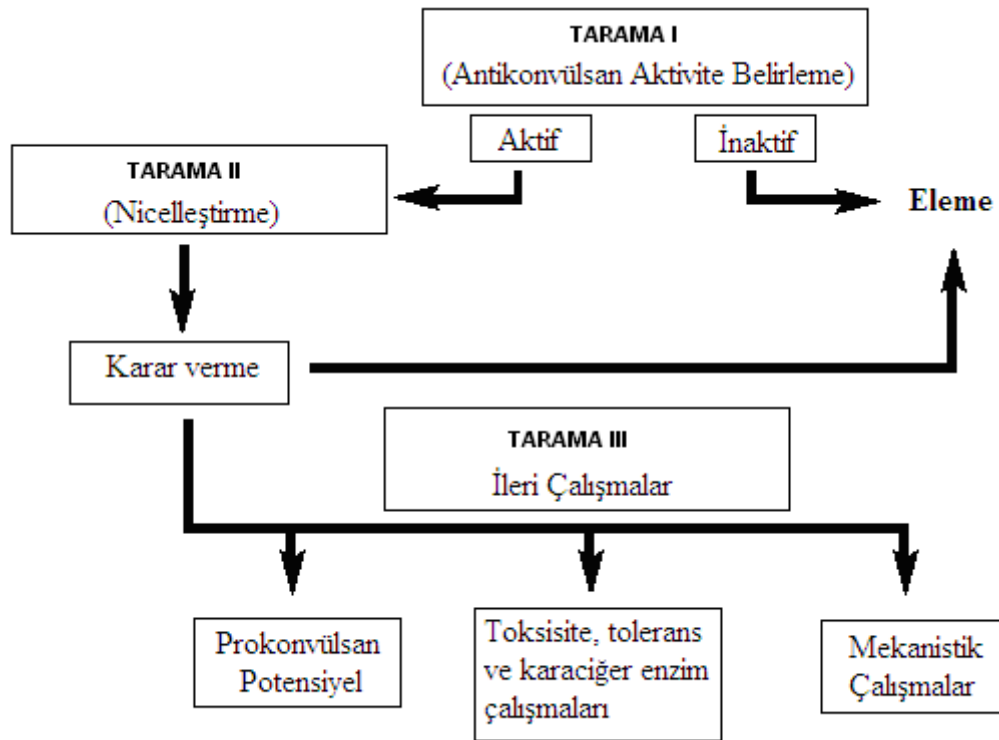
III- Kombine maksimal nöbet ve nöbet eşik testleri

Bu testlerden bazıları aktivite tayin amaçlı kullanılırken, bazıları ise aktivitesi tayin edilmiş bir bileşiğin etki mekanizmasını açıklamak ya da farklı tipte epilepsilerin temel patojen mekanizmalarını aydınlatmak amacıyla kullanılmaktadır (125).

Antikonvülsan aktivite tayininde maksimal elektroşok nöbet testi (MES) ve subkütan metrazol nöbet eşik (ScM) testi en çok kullanılan yöntemlerdir (122-124). Çünkü genellikle grand mal epilepside etkili olan ilaçlar, MES testine olumlu cevap verirken, ScM testinde etkisiz kalır; petit mal epilepside etkili olan ilaçlar ise subkütan ScM testine olumlu cevap verir, MES testinde ise etkisizdir (20, 120).

## Antiepileptik ilaç geliştirmede antikonvülsan tarama programı (ADD-ASP)

Yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesi ve tedaviye girmesini hızlandırmak amacıyla 1975’de ‘‘National Institute of Neurological Disorders and Stroke’’ (NINDS) tarafından ‘‘Antiepileptik İlaç Geliştirme’’ (Antiepileptic Drug Development) (ADD) programı geliştirilmiştir. Antiepileptik bileşiklerin seşilmesinde ve geliştirilmesinde uygulanan bu program birbirini izleyen 3 kademeli tarama testlerinden oluşur (122-124).



**şekil 2.1.** Antiepileptik ilaç geliştirmede antikonvülsan tarama programı (ADD-ASP)

### Tarama I (Antikonvülsan aktivite belirleme)

Bu aşamada tarama testleri uygulanarak bileşiklerin antikonvülsan aktivitesi olup olmadığını araştırılır. Bu aşamada amaç yeterli antikonvülsan aktivitesi bulunmayan veya toksisite gōsteren bileşiklerin elenmesidir. Bōylece kısa sūrede, sınırlı materyal ve az miktarda deney hayvanı kullanılarak çok sayıda bileşik

değerlendirilir. Antikonvülsan aktivite tayini için MES ve ScM testleri uygulanır; çünkü klinikte kullanılan antiepileptik ilaçlar bu testlerden birine karşı koruyucudur. Bileşiklerin nörolojik bozukluğa neden olup olmadığı farelerde rotorod, sıçanlarda pozisyon duyu ve yürüme-duruş testleri ile değerlendirilir.

### ***Maksimal elektroşok (MES) nöbet testi***

MES jeneralize tonik, klonik nöbet modelidir. Bu tarama testi kullanılarak epilepsi nöbetinin yayılmasını önleyip önlemediği saptanır. Bu modelde davranışsal ve elektrografik nöbet, insanlardaki epilepsi nöbeti ile uyumludur.

MES testinde, korneal elektrot kullanılarak 0.2 saniye süreyle elektrik akımı (60 Hz 50 mA fareler, 150 mA sıçanlar, 300 mA tavşanlar, 400 mA kediler için) uygulanır. Bu elektrik akımı, minimal elektroşok nöbetleri için gerekli olandan 5-7 kat daha fazladır. Bu nedenle taranan bileşik antikonvülsan etkiye sahip değilse hayvan nöbet geçirir. Elektriksel uyarı uygulanmadan önce gözlere anestezi madde içeren sodyum klorür gibi elektrolit çözeltisi tatbik edilir. 30, 100 ve 300 mg/kg test dozunda bileşik verilen farelere 30 dakika ve 4 saat sonra MES testi uygulanır. Sıçanlarda test maddeleri standart 30 mg/kg dozda oral veya i.p. verilerek 15 dakika ile 4 saat arasında sonuçlar değerlendirilir.

Maksimal nöbetler farelerde toplam 22 saniye kadar süren tipik nöbetlerdir; 1.6 saniye gibi çok kısa süren tonik fleksiyon, 13.2 saniye süren tonik ekstensiyon ve 7.6 saniye süren terminal klonustan oluşur. Arka ekstremitelerde tonik ekstensiyonun görülmemesi, yani arka bacakların vücut düzlemiyle yaptığı açının 90° yi geçmemesi bileşiğin MES yoluyla oluşturulan nöbeti önlediğini gösterir (122-124).

### ***Subkütan metrazol (ScM) nöbet eşik testi***

Bu tarama testi modelinde bileşiklerin nöbet eşikini artırıp artırmadığı saptanır. ScM'nin farmakolojik profili insanlardaki epilepsi modeliyle uyumludur.

Konvülsiyon oluşturmak üzere sıçanlar için 70 mg/kg, fareler için 85 mg/kg dozda metrazol (pentilentetrazol) sübkütan olarak verilir. Metrazol bu dozda hemen hemen tüm hayvanlarda en az 5 saniyelik klonik nöbetler oluşturur. Test maddesi farelere 30, 100 ve 300 mg/kg dozda i.p. olarak uygulandıktan sonra 30 dakika ve 4 saat sonra metrazol sübkütan olarak enjekte edilir ve 30 dakika süreyle fareler izlenir. Bu süre sonunda klonik spazmların olmaması, uygulanan bileşiğin metrazolün nöbet eşliğine olan etkisini önlediğini gösterir (122-124).

### ***Minimal toksisitenin saptanması (Nörotoksisite testleri)***

Bileşiklerin nörolojik bozukluğa neden olup olmadığını tespit edilmesi için farelerde rotorod testi yapılır. Bu testte 2.54 cm çapında ve 6 devir/dakika hızla dönen bir disk kullanılır. Bu dönen disk üzerinde en az bir dakika düşmeden durabilen farelerde nörolojik bozukluk olmadığına, duramayanlarda ise ataksi, sedasyon, hipereksitabilite gibi nörolojik bir bozukluk olduğuna karar verilir. Farelere ilaç enjekte edildikten 30 dakika ve 4 saat sonunda MES ve ScM testleri uygulanmadan önce rotorod toksisite testi yapılır.

Sıçanlarda pozisyon duyu testi ve yürüme-durma testi ile davranışsal toksisite değerlendirilir. Pozisyon duyu testinde arka bacaklardan biri sıçanın üzerinde durduğu masanın kenarından aşağıya doğru çekilir. Nörolojik etkilenme varsa sıçan bacağını normal pozisyona getiremez. Yürüme ve durma testinde ise yuvarlak ve zikzak yürüme, ataksi, dengesizlik, anormal postür, tremor ve koma nörotoksisiteyi gösteren belirtilerdendir.

Sıçanlarda ve farelerde belirgin antikonvülsan etki gösteren, nörotoksisite göstermeyen ve ölüme neden olmayan bileşikler, farmakodinamik ve farmakokinetik profilini incelemek için ileri değerlendirme testlerine alınır (122-124).

## **Tarama II (Nicelleştirme)**

Tarama I testlerinde aktif bulunan bileşiklerin aktivite ve nörotoksisite değerleri, bu ikinci aşamada nicelleştirilir. Bu taramada MES ve ScM testleri ile ED<sub>50</sub> ve rotorod testi ile TD<sub>50</sub> değerleri tespit edilir. Bu değerlendirme sonucu aktif olan, toksik olmayan ve terapötik indeks değeri düşük olan bileşikler, antikonvülsan etkinliklerinin daha iyi değerlendirildiği üçüncü aşamaya geçerler.

## **Tarama III (*in vivo* değerlendirme)**

Bu aşamada, seçilen öncü bileşikler birçok karmaşık değerlendirme sürecine girer. Bileşiklerin inhibitör etki mekanizması ve terapötik değerlendirilmesi için *in vivo* testler yapılır. Fare, sıçan, maymun ve tavuk gibi değişik hayvanlarda çalışılarak aktivitenin türe özgü olarak değerlendirilmesi yapılır. Rotorod TD<sub>50</sub> ve LD<sub>50</sub> değerleri saptanır ve uygulamanın 7.-14. günlerindeki antikonvülsan ve toksik etkileri araştırılır. Bileşiklerin prokonvülsan etkisi yani nöbet ortaya çıkma potansiyeli saptanır. Bileşiklerin eksitatör (glutamat) ve inhibitör (GABA) reseptör aracılı iyon kanallarıyla etkileşiminin değerlendirilmesi için iki mekanistik yöntem kullanılır. Çalışmaların sonuçları aday bileşiklerin etki mekanizmalarını açıklamamıza yarar. Bu çalışmalarda *in vitro* sonuçların hayvan tarama test sonuçları ile karşılaştırılması yapılır. Ayrıca uzun süreli uygulamalar ile bileşiklerin tolerans oluşturabilmesi, karaciğer toksisitesi ve P-450 enzimlerine etkisi değerlendirilir (122-124).

## **2.4. ANTİFUNGAL VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTE**

Antifungal ilaçlar, çeşitli kimyasal yapılara sahiptirler ve bu ilaçlardan azol antifungaller, üzerinde yoğun olarak çalışılan bir gruptur. Azol antifungaller, oral yolla etkili, yavaş metabolize olan, aktivite spektrumu geniş, tolere edilebilme profilleri iyileştirilmiş, fungal enzimlere spesifik ve insan sterol sentezini çok fazla etkilemeyen ve bu nedenle de diğer gruplara göre üstünlükleri olan bileşiklerdir (19, 20). Triazol, pirazol imidazol gibi azol grubu taşıyan pek çok bileşik antibakteriyel

ilaç olarak tedavide kullanılmaktadır ve son yıllarda bu grup üzerinde yapılan çalışmaların sayısı hızla artmıştır (13-15, 19, 21-23, 90).

#### **2.4.1. Antifungal ve Antibakteriyel Aktivite Tayin Yöntemleri**

Bileşiklerin antimikrobiyal etkinliklerini belirlemek için çeşitli *in vitro* yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle bileşiğin antimikrobiyal aktiviteye sahip olup olmadığı, aktif olanlarda üremeyi engelleyen en düşük madde konsantrasyonu (Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu=MİK) ve mikroorganizma spektrumu belirlenir.

Yeni bileşiklerin tarandığı testlerde aktifliği bilinen referans bir bileşiğin denenmesi uygulamadan gelen hataları belirleyebilmek için, ayrıca bakteri ve mikroorganizma suşlarının ve besiyerinin kontrolü açısından gereklidir. Referans olarak kullanılan bileşiklerin etkinliği bilinmeli ve çalışılan suşlara karşı inaktif olmamalıdır. Bir seri bileşik ile çalışılırken, bileşiklerin tümü aynı yöntemle test edilmeli ve mikroorganizmaların kültür koleksiyonlarından sağlanmasına dikkat edilmelidir (126).

Antifungal ve antibakteriyel aktivite yöntemlerinde aynı teknik kullanılır. Ancak besiyerleri, inkübasyon koşulları farklılık göstermektedir. Aktivite tayin yöntemleri genel olarak iki başlık altında incelenir (126, 127):

*1- Dilüsyon Yöntemi;* a- Tüp (Sıvı) Dilüsyon

-Makrodilüsyon

-Mikrodilüsyon

b- Agar dilüsyon

*2- Difüzyon Yöntemi*



### **2.4.1.1. Dilüsyon yöntemi**

Bu yöntemde bileşiğin iki kat artan konsantrasyonlarda bir seri dilüsyonları hazırlanarak mikroorganizmanın üremesinin engellendiği veya mikroorganizmaları öldüren en düşük konsantrasyon (MİK) tespit edilir. Sonuçlar kantitatif olarak ( $\mu\text{g/ml}$ ), kategori olarak (duyarlı, orta derecede duyarlı veya dirençli) veya her ikisini de içerecek şekilde verilebilir. Katı veya sıvı besiyeri kullanılabilen bu yöntem, buna göre tüp dilüsyon ve agar dilüsyon olmak üzere iki çeşittir.

#### **2.4.1.1.1. Tüp (Sıvı) dilüsyon yöntemi**

Dilüsyon yapmakta kullanılan besiyeri miktarı ve yerine göre ikiye ayrılır:

##### ***Makrodilüsyon yöntemi***

13-100 mm'lik deney tüplerinde  $\geq 1.0$  ml hacimde yapılan testlerdir. İyi standardize edilebilir ve güvenilirdir. Ancak işlemlerin zahmetli olması ve daha uygun başka yöntemler bulunmasından dolayı genellikle tercih edilmez.

##### ***Mikrodilüsyon yöntemi***

Mikrotitrasyon plakları kullanılarak 0.05-0.1 ml hacimde yapılan testlerdir. Bu yöntemin, birçok mikroorganizmanın kullanılmasına uygun olması nedeniyle uygulama kolaylığı vardır ve materyal kullanım seçeneği fazladır.

#### **2.4.1.1.2. Agar dilüsyon yöntemi**

Diğer yöntemlerin doğruluğunun değerlendirilmesinde referans olarak kullanılabilen, iyi standartize edilmiş bir yöntemdir. Aynı anda çeşitli mikroorganizmalarla çalışılabilmesi ve mikrobiyal kontaminasyonun diğer dilüsyon yöntemlerine göre daha rahat belirlenebilmesi yöntemin avantajlarından. Hazırlıklarının zor olması ve uzun sürmesi dezavantajlarındandır.

#### **2.4.1.2. Difüzyon yöntemi**

Aktivitesi incelenecek olan bileşğin, mikroorganizma ekimi yapılmış olan besiyerine difüzyonu esasına dayanan bir yöntemdir. Belirli konsantrasyonda bileşik içeren kağıt diskler mikroorganizma ekili besiyerine tatbik edilerek inkübasyona bırakılır. İnkübasyon süresi sonunda, mikroorganizma üremesinin engellendiği alan çapı ölçülerek, ilacın etkinliği saptanır. Difüzyon testi, hızlı üreyen bakterilerin test edilmesinde güvenilir olarak kullanılabilir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR

##### 3.1.1. Materyal

Bileşiklerin sentezinde kullanılan 1-(naftalen-2-il)-2-bromoetanon, 1-(naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon, 1-(naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon oksim literatür yöntemlerine göre tarafımızdan hazırlanmıştır (11, 128, 129).

Çalışmalarımızda; 2-asetilnaftalen (Merck), pirazol (Aldrich), hidroksilamin hidroklorür (Merck), iyodometan (Fluka), bromoetan (Aldrich), propilbromür (Fluka), 1-bromobütan (Fluka), allilbromür (Fluka), 2-bromopropan (Fluka), izobütilbromür (Fluka), 1,2-dibromoetan (Fluka), benzilchlorür (Fluka), 4-klorobenzilchlorür (Merck), 2,4-diklorobenzilchlorür (Aldrich) ve 4-nitrobenzilchlorür (Merck) kullanılmıştır.

##### 3.1.2. Sentez Yöntemleri

###### 3.1.2.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezleri

###### 1-(Naftalen-2-il)-2-bromoetanon (128)

Buz banyosunda soğutulmuş 0.05 mol 2-asetilnaftalenin asetik asitteki çözeltisi üzerine birkaç damla hidrobromik asit eklendikten sonra, asetik asitle seyreltilmiş 0.05 mol brom damlatma hunisi ile sürekli karıştırılarak damla damla ilave edilir. Brom ilavesi tamamlandıktan sonra 3 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon ortamı buzlu suya dökülür; süzülerek alınan çökelek sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkanır ve karanlıkta kurutulur. Metanol/su karışımından kristallendirilerek saflaştırılır (E.d.: 81-2 °C).

### **1-(Naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon (11)**

Buz banyosunda soğutulan 0.03 mol pirazolün 2.5 ml dimetilformamitteki çözeltisi üzerine, 0.01 mol 1-(naftalen-2-il)-2-bromoetanonun 2.5 ml dimetilformamitteki çözeltisi yavaş yavaş eklenir. 2 saat buz banyosunda, 1 gün oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon ortamı buzlu suya dökülür; çöken madde süzülür, kurutulur. Metanolden kristallendirilerek saflaştırılır (E.d.: 138-40 °C).

### **1-(Naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon oksim (129)**

0.015 mol 1-(Naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon ve 0.03 mol hidroksilamin hidroklorür 75 ml etanolde çözülür ve 15 N sodyum hidroksit çözeltisi ile pH=11'e kadar alkalilendirilir. 3 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Oluşan çökelek süzülür, kurutulur. Metanolden kristallendirilerek saflaştırılır (E.d.: 183-84.5 °C).

### **3.1.2.2. Bileşiklerin Genel Sentezi**

#### **1-(Naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon oksim eterler (Bileşik 1-12)**

0.011 mol metalik sodyum 10 ml absölü alkolde çözülür ve üzerine 0.01 mol 1-(naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon oksim eklenir; 30 dakika geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Etanol kuruluğa kadar uçurular, kalan artık 10 ml dimetilformamitte çözülür, 0.02 mol alkil halojenür ilave edilerek oda sıcaklığında 2-4 saat arasında tesbit edilen uygun sürede karıştırılır. Reaksiyon ortamı buzlu suya dökülür; çöken madde süzülür, kurutulur. Bileşikler monograflarda belirtilen uygun yöntemlerle saflaştırılır.

### 3.1.3. Analitik Yöntemler

#### 3.1.3.1. Erime Derecesi Tayinleri

Erime derecesi tayinleri kapiller yöntemiyle yapılmıştır. Verilen erime dereceleri düzeltilmemiş değerlerdir.

#### 3.1.3.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

##### **Materyal:**

Plaklar: Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) hazır plaklar kullanılmıştır. Çözücü sistemleri ve belirteçlerin hazırlanmasında kullanılan kimyasal maddeler Merck firmasının ürünleridir.

Çözücü sistemleri: Bileşiklerin kromatografik kontrollerinde aşağıda verilen çözücü sistemleri kullanılmıştır:

S-1: Kloroform - Metanol (90:10)

S-2: Kloroform (100)

S-3: Hekzan-Etilasetat (50:50)

##### **Yöntem**

**Sürüklenme şartları:** Kromatografi tanklarına çözücü sistemleri konulduktan sonra 24 saat oda sıcaklığında bekletilerek tankların doygunlukları sağlanmıştır. Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) hazır alüminyum plaklara sentez ürünleri ile bunların hazırlanmasında kullanılan başlangıç maddelerinin uygun çözücülerdeki çözeltileri tatbik edilmiş, R<sub>f</sub> değerleri oda sıcaklığında 10 cm'lik sürüklenme sağlandıktan sonra tayin edilmiştir.

**Lekelerin belirlenmesi:** Kromatogramlarda sentez ürünlerine ve başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (254 ve 365 nm) ve aşağıda verilen belirteçlerden yararlanılmıştır:

### **İyot buharı (130)**

İyot buharlarıyla doyurulmuş bir küvet içerisine yerleştirilen plakların iyot buharıyla teması sağlanır.

### **Dragendorff belirteci (131)**

Çözelti I: 0.86g bizmut bazik nitratın 10 ml asetik asit ve 40 ml su karışımındaki çözeltisi.

Çözelti II: 8g potasyum iyodürün 20 ml sudaki çözeltisi.

Stok çözelti: Çözelti I ve II'nin eşit hacimdeki karışımı.

Püskürtme çözeltisi: 1 ml stok çözelti üzerine 2 ml asetik asit ve 10 ml su eklenerek hemen püskürtülür.

### **3.1.3.3. Spektrometrik Kontroller**

#### **UV spektrumları**

Bileşiklerin UV spektrumları, İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde, yaklaşık  $10^{-5}$  M konsantrasyonda metanoldeki (Merck) çözeltilerinden 1 cm kalınlığında kuvarz küvetler kullanılarak, T80 + UV/VIS Spectrometer (PG Instruments Ltd.) cihazında alınmıştır.

#### **IR spektrumları**

Bileşiklerin IR spektrumları, potasyum bromür (Merck) ile  $10 \text{ t/cm}^2$  basınçta hazırlanan, yaklaşık % 1 oranında madde içeren diskler kullanılarak, İnönü

Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda, Perkin Emler Spectrum One FTIR Spektrometre'sinde alınmış ve dalga sayısı ( $\text{cm}^{-1}$ ) cinsinden değerlendirilmiştir.

### **$^1\text{H-NMR}$ spektrumları**

Bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları, kloroform veya dimetilsülfoksit- $\text{d}_6$  (Merck)'deki yaklaşık % 10'luk çözeltilerinden, İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda, Bruker Avonce 300 MHz Ultrashield<sup>TM</sup> NMR Spektrometre'sinde alınmış;  $\delta$  skalasında değerlendirilmiştir.

### **$^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları**

Bileşik 7'nin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu, dimetilsülfoksit- $\text{d}_6$  (Merck)'deki yaklaşık % 10'luk çözeltisinden İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda, Bruker Avonce 300 MHz Ultrashield<sup>TM</sup> NMR Spektrometre'sinde alınmış;  $\delta$  skalasında değerlendirilmiştir.

### **LC-Kütle spektrumları**

Bileşiklerin kütle spektrumları Agilent 1100 spektrometresi ve ACE 5-C18 dedektör ile elektron sprey yöntemi uygulanarak İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

#### **3.1.3.4. Eleman Analizleri**

Bileşiklerin C, H ve N elementlerinin analizleri LECO 932 CHNS Eleman analiz cihazı ile İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

### **3.1.3.5. X-Işını Kırınımı Analizleri**

Bileşik 4'ün X-Işını kırınımı analizi verileri Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü, X-ışınları laboratuvarında bulunan alan detektörlü STOE IPDS II (130) kırınım metresi ile toplanmıştır.

Yapı çözümü sırasında WinGX (131) paket programı içindeki SHELXS-97 (132) yazılımı, çözülen yapıların arıtımında ise SHELXL-97 (132) yazılımından yararlanılmıştır. Bulunan sonuçları görsel hale getirmekte ORTEP-III (133) ve Mercury (134) yazılımları kullanılmıştır.

## **3.2. BİYOLOJİK ÇALIŞMALAR**

### **3.2.1. Antikonvülsan Aktivite Tayini**

Bileşiklerin antikonvülsan aktiviteleri Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı laboratuvarında, NINDS Preclinical Pharmacology Section Epilepsy Branch, ADD Programına göre Antiepileptik Tarama Projesi Tarama I testleri uygulanarak belirlenmiştir.

#### **3.2.1.1. Materyal**

Aktivite ve toksisite tayinlerinde Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları laboratuvarından temin edilen  $20 \pm 2$ g ağırlığındaki erkek fareler (Swiss albino) kullanılmıştır. MES testinde bileşikler % 30'luk PEG 400 çözeltisindeki süspansiyonları halinde i.p. olarak uygulanmıştır. ScM testinde serum fizyolojik içindeki pentilentetrazolün % 0.85'lik çözeltisi kullanılmıştır.



### 3.2.1.2. Yöntem

Antikonvülsan tarama programında (ASP-Anticonvulsant Screening Programme) antikonvülsan aktivite için MES ve ScM olmak üzere iki konvülsan test ve toksisite taraması olarak rotorot testleri uygulanmıştır.

#### **MES testi**

Bu testte, farelere uygulanan elektriksel akım 0.2 saniye süreyle (60 Hz, 50 mA) korneal elektrot yardımıyla uygulanmıştır (135). Elektriksel uyarı uygulanmadan önce, gözlere elektrolit çözeltisi tatbik edilmiştir. Maddenin 30, 100 ve 300 mg/kg dozları i.p. olarak uygulanıp 30 dakika ve 4 saat sonra MES testi uygulanmıştır. Arka ekstremitelerde tonik ekstensiyonun görülmemesi, MES-uyarılmış nöbetten koruma olarak kabul edilmiştir. Buna göre her maddenin MES testi için her doz seviyesinde iki zaman (30 dakika ve 4 saat) test edildiğinden 6 (3x2) fare kullanılmıştır.

#### **ScM testi**

Maddelerin 30, 100 ve 300 mg/kg dozları i.p. olarak uygulanıp 30 dakika ve 4 saat sonra 85 mg/kg dozda metrazol sübkütan yolla farelerin kulak arkasındaki bölgeye verilmiştir. Metrazol enjeksiyonunu takiben 30 dakika süreyle fareler izlenmiştir. Bu süre içinde 5 saniyeden uzun süren klonik kasılmaların gözlenmemesi, maddenin metrazolün nöbet eşik üzerine etkisinden koruduğunu göstermiştir (136). Buna göre her maddenin ScM testi için her doz seviyesinde iki zaman (30 dakika ve 4 saat) test edildiğinden 6 (3x2) fare kullanılmıştır.

#### **Toksisite testi**

Rotorod testi, farelerde maddenin indüklediği minimal nörolojik bozukluğun tespit edilmesi için yapılmıştır. Bu testte 2.54 cm çapında ve 6 devir/dakika hızla dönen bir disk kullanılmıştır. Nörolojik bozukluk olmayan fareler bu dönen diske

yerleştirildiklerinde uzun süre dengelerini kaybetmeden yürürler. Nörolojik bozukluk, hayvanın bu disk üzerinde dengesini 1 dakika kadar koruma yeteneğinden yoksun oluşuyla belirlenmiştir (135). Toksikite testi her fareye bileşik verilmeden ve nöbet testi uygulamasından önce yapılmıştır.

### **3.2.2. Antifungal ve Antibakteriyel Aktivite Tayini**

#### **3.2.2.1. Materyal**

Mikrotitrasyon Plağı, Mc Farland 0.5 çözeltisi, dimetilsülfoksit (Merck), ampicilin (M. Nevzat), flukonazol (Pfizer Inc.), Mueller-Hinton broth (MHB), RPMI-1640 besiyeri, MOPS (3-(*N*-morfolino)propano sülfonik asit) buffer (ICN-Flow), Mueller-Hinton agarda (MHA), Sabouraud dekstroz agar (Merck) kullanılmıştır.

Antibakteriyel aktivite testlerinde *S. aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *C. albicans* ve *C. tropicalis* kullanılmıştır.

#### **3.2.2.2. Yöntem**

Bileşiklerin antimikrobiyal aktivite tayinleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından tavsiye edilen agar dilüsyon yöntemi modifiye edilerek test edilmiştir. Her bileşik için minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) standart bakteri ve mantar suşlarına karşı test edilmiştir. Bakteri suşları; *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 American Type Culture Collection (ATCC) Rockville, MD tarafından elde edilmiştir.

Mantar suşları; *C. albicans* ve *C. tropicalis* ise Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı tarafından tanımlanan suşlar kullanılmıştır. Bakteri suşları Muller Hinton Broth (HiMedia Laboratories Pvt. Ltd. Mumbai-India)

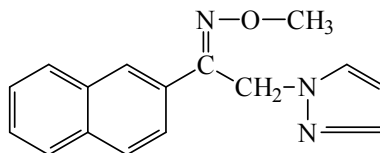
besiyerinde, mantar suçları ise RPMI 1640 Broth (Sigma-Aldrich Chemie GmbH Taufkirchen, Germany) besiyerinde test edilmeden önce üretilmişlerdir. Standart inokulum elde etmek için bakteri ve mantarların bulanıklığı Mcfarland 0.5 eşeline göre hazırlanmıştır. Bütün bileşiklerin çözeltileri DMSO'de hazırlanmıştır. Sulandırılmaların hepsi distile su ile yapılmıştır. Test bileşiklerinin derişimleri 800, 400, 200, 100, 50, 25, 12.5 ve 6.25 µg/mL değerlerindedir.

Flukonazol mantarlar için, ampisilin ve siprofloksasin bakteriler için standart ilaç olarak kullanılmıştır. Bakteri ve mantarların ( $10^6$  CFUs/mL) standart inokulumları steril plastik halka uçlu öze ile (0.01 mL) agar plaklarına ekim yapılmıştır. Ekim yapılan tüm plaklar 35 °C'de etüvde bakteriler için 16-20 saat, mantarlar için 48 saat bekletildikten sonra değerlendirilmiştir. Bakteri ve mantarların çoğalmasını önleyen en düşük derişimleri minimal inhibitor konsantrasyonu (MİK) olarak belirlenmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR

#### 1-(Naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon *O*-metil oksim (Bileşik 1)



2.86 g (1.25 ml) (0.02 mol) iyodometan ve 2.51 g (0.01 mol) 1-(naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Metanol/sudan kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 1.908 g (% 72).

Beyaz renkte, kristalize bir maddedir. E.D. 52-4 °C. Eter, petrol eteri ve suda çözünmez; aseton, etil asetat, kloroform ve metanolde soğukta; benzende sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.80, 0.44 ve 0.79'dur. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektumunda,  $\lambda_{max}$  MeOH 296.0 (log $\epsilon$ : 3.38), 284.0 (log $\epsilon$ : 3.49), 242.0 nm'de (log $\epsilon$ : 4.08) dir.

IR spektrumunda (KBr), 3014 (aromatik C-H gerilim), 2933 (alifatik C-H gerilim), 1590 (C=N gerilim), 1047 (C-O gerilim) ve 905  $cm^{-1}$  'de (N-O gerilim) pikler görülür.

$^1H$ -NMR spektrumunda ( $CDCl_3$ -*d*, 300 MHz),  $\delta$  4.15 (3H; s; -CH<sub>3</sub>), 5.56 (2H; s; CH<sub>2</sub>-N), 6.23 (1H; t; pirazol H<sup>4</sup>), 7.46-7.58 (3H; m; naftalen H<sup>6,7</sup> ve pirazol

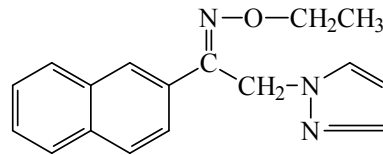
H<sup>3</sup>) 7.74-7.94 (5H; m; naftalen H<sup>3-5,8</sup> ve pirazol H<sup>5</sup>), 8.18 ppm'de (1H; s; naftalen H<sup>1</sup>) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (API-ES): *m/e* 266 (M<sup>+</sup>, temel pik), 252, 234, 171 ve 155'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O.1/3 H<sub>2</sub>O için M.A 271.31

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	70.83	5.82	15.49
Bulunan :	71.02	5.63	15.74

### 1-(Naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon *O*-etil oksim (Bileşik 2)



2.18 g (1.18 ml) (0.02 mol) bromoetan ve 2.51 g (0.01 mol) 1-(naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Metanol/sudan kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 2.037 g (% 73).

Beyaz renkte, kristalize bir maddedir. E.D. 47-9 °C. Suda çözünmez; aseton, etil asetat, kloroform, eter ve metanolde soğukta; benzende ve petrol eterinde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.80, 0.46 ve 0.81'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektumunda,  $\lambda_{\max}$  MeOH 296.0 (log $\epsilon$ : 3.80), 286.0 (log $\epsilon$ : 3.88), 242.0 (log $\epsilon$ : 4.35), 212.0 nm'de (log $\epsilon$ :4.22) dir.

IR spektrumunda (KBr), 3056 (aromatik C-H gerilim), 2971 (alifatik C-H gerilim), 1598 (C=N gerilim), 1041 (C-O gerilim) ve 927  $\text{cm}^{-1}$  'de (N-O gerilim) pikler görülür.

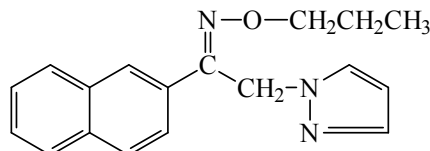
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3-d$ , 300 MHz),  $\delta$  1.42 (3H; t;  $-\text{CH}_3$ ), 4.38-4.45 (2H; q;  $-\text{CH}_2-\text{O}$ ) 5.57 (2H; s;  $\text{CH}_2-\text{N}$ ), 6.24 (1H; t; pirazol  $\text{H}^4$ ), 7.47-7.53 (3H; m; naftalen  $\text{H}^{6,7}$  ve pirazol  $\text{H}^3$ ) 7.79-7.96 (5H; m; naftalen  $\text{H}^{3-5,8}$  ve pirazol  $\text{H}^5$ ), 8.19 ppm'de (1H; s; naftalen  $\text{H}^1$ ) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (API-ES):  $m/e$  280 ( $\text{M}^+$ , temel pik), 252, 234 ve 171'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O} \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$  için M.A 283.84

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	71.94	6.21	14.80
Bulunan :	72.27	6.07	15.08

### 1-(Naftalen-2-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanon *O*-propil oksim (Bileşik 3)



2.46 g (1.82 ml) (0.02 mol) propil bromür ve 2.51 g (0.01 mol) 1-(naftalen-2-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Metanol/sudan kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 2.432 g (% 83).

Beyaz renkte, kristalize bir maddedir. E.D. 48-50 °C. Suda çözünmez; etil asetat, kloroform, benzen, eter ve metanolde soğukta; asetonda ve petrol eterinde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.80, 0.51 ve 0.85'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde

mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

MeOH

UV spektumunda,  $\lambda_{\max}$  296.0 (log $\epsilon$ : 4.03), 286.0 (log $\epsilon$ : 4.09), 242.0 (log $\epsilon$ : 4.50), 212.0 nm'de (log $\epsilon$ :4.40) dır.

IR spektumunda (KBr), 3057 (aromatik C-H gerilim), 2965 (alifatik C-H gerilim), 1598 (C=N gerilim), 1072 (C-O gerilim) ve 930  $\text{cm}^{-1}$  'de (N-O gerilim) pikler görülür.

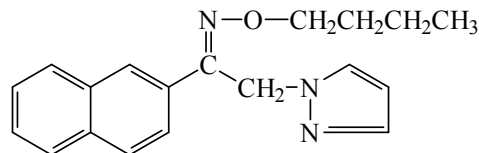
$^1\text{H-NMR}$  spektumunda (DMSO-*d*, 300 MHz),  $\delta$  0.94 (3H ; t; -CH<sub>3</sub>), 1.69-1.76 (2H; m; -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.21 (2H; t; -O-CH<sub>2</sub>), 5.57 (2H; s; CH<sub>2</sub>-N), 6.19 (1H; t; pirazol H<sup>4</sup>), 7.37-7.57 (3H; m; naftalen H<sup>6,7</sup> ve pirazol H<sup>3</sup>), 7.77 (1H; d; pirazol H<sup>5</sup>), 7.82-7.95 (4H; m; naftalen H<sup>3-5,8</sup>), 8.24 ppm' de (1H; s; naftalen H<sup>1</sup>) pikler görülür.

Kütle spektumunda (API-ES): *m/e* 293 (M<sup>+</sup>), 234, 172, 78 ve 60'da (temel pik) pikler görülür.

Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O.1/3 H<sub>2</sub>O için M.A 299.36

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	72.22	6.62	14.04
Bulunan :	72.24	6.39	14.10

#### 1-(Naftalen-2-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanon *O*-bütil oksim (Bileşik 4)



2.74 g (2.15 ml) (0.02 mol) 1-bromobütan ve 2.51 g (0.01 mol) 1-(naftalen-2-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. n-Hekzandan kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 2.579 g (% 84).

Beyaz renkte, kristalize bir maddedir. E.D. 46-8 °C. Suda çözünmez; etil asetat, kloroform, benzen ve eterde soğukta; aseton, metanolde ve petrol eterinde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.80, 0.51 ve 0.88'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektromunda,  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  296.0 (log $\epsilon$ : 4.41), 286.0 (log $\epsilon$ : 4.47), 244.0 nm'de (log $\epsilon$ : 4.76) dır.

IR spektromunda (KBr), 3051 (aromatik C-H gerilim), 2946 (alifatik C-H gerilim), 1599 (C=N gerilim), 1040 (C-O gerilim) ve 929  $\text{cm}^{-1}$  'de (N-O gerilim) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektromunda ( $\text{CDCl}_3-d$ , 300 MHz),  $\delta$  1.01 (3H; t;  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.42-1.54 (2H; m;  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.73-1.85 (2H; m;  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 4.37 (2H; t;  $-\text{CH}_2-\text{O}$ ), 5.56 (2H; s;  $\text{CH}_2-\text{N}$ ), 6.24 (1H; t; pirazol  $\text{H}^4$ ), 7.47-7.53 (3H; m; naftalen  $\text{H}^{6,7}$  ve pirazol  $\text{H}^3$ ), 7.79-7.96 (5H; m; naftalen  $\text{H}^{3-5,8}$ , pirazol  $\text{H}^5$ ), 8.19 ppm'de (1H; s; naftalen  $\text{H}^1$ ) pikler görülür.

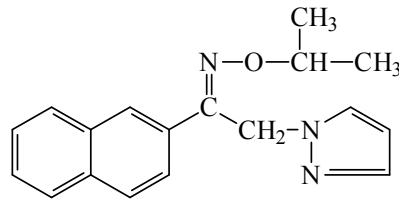
Kütle spektromunda (API-ES):  $m/e$  308 ( $\text{M}^+$ , temel pik), 253, 234, 172, 155 ve 55'de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  için M.A 316.17

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	72.13	7.01	13.28
Bulunan :	72.53	6.85	12.72



**1-(Naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon *O*-izopropil oksim (Bileşik 5)**



2.46 g (1.87 ml) (0.02 mol) 2-bromopropan ve 2.51 g (0.01 mol) 1-(naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. *n*-Hekzandan kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 1.871 g (% 77).

Beyaz renkte, kristalize bir maddedir. E.D. 75-7 °C. Suda çözünmez; aseton, etil asetat, kloroform, eter, benzen ve metanolde soğukta; petrol eterinde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.81, 0.46 ve 0.93'dür. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektumunda,  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  296.0 (log $\epsilon$ : 3.94), 286.0 (log $\epsilon$ : 4.00), 242.0 (log $\epsilon$ : 4.43) , 212.0 nm'de (log $\epsilon$ :4.29) dir.

IR spektumunda (KBr), 3044 (aromatik C-H gerilim), 2971 (alifatik C-H gerilim), 1599 (C=N gerilim), 1044 (C-O gerilim) ve 988  $\text{cm}^{-1}$  'de (N-O gerilim) pikler görülür.

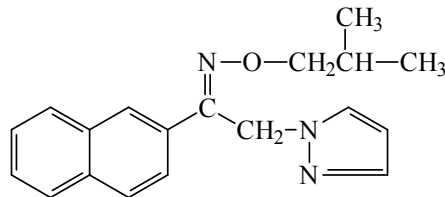
$^1\text{H-NMR}$  spektumunda (DMSO-*d*, 300 MHz),  $\delta$  1.31 (6H; d; -CH<sub>3</sub>), 4.47-4.55 (1H; m; -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.55 (2H; s; CH<sub>2</sub>-N), 6.20 (1H; t; pirazol H<sup>4</sup>), 7.37-7.57 (3H; m; naftalen H<sup>6,7</sup> ve pirazol H<sup>3</sup>), 7.76 (1H; d; pirazol H<sup>5</sup>), 7.75-7.94 (4H; m; naftalen H<sup>3-5,8</sup>), 8.25 ppm' de (1H; s; naftalen H<sup>1</sup>) pikler görülür.

Kütle spektumunda (API-ES): *m/e* 294 (M<sup>+</sup>, temel pik), 234 ve 172'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O.1/3 H<sub>2</sub>O için M.A 299.36

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	72.22	6.62	14.04
Bulunan :	72.04	6.37	14.08

### 1-(Naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon *O*-izobütil oksim (Bileşik 6)



2.74 g (2.17 ml) (0.02 mol) izobütil bromür ve 2.51 g (0.01 mol) 1-(naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Kloroform kullanılarak yapılan kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Metanol/sudan kristallendirilir. Verim 2.579 g (% 84).

Beyaz renkte, kristalize bir maddedir. E.D. 50-2 °C. Suda çözünmez; aseton, etil asetat, kloroform, eter, benzen ve metanolde soğukta; petrol eterinde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.81, 0.55 ve 0.88'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektumunda, <sup>MeOH</sup>λ<sub>max</sub> 296.0 (logε: 3.92), 286.0 (logε: 3.98), 244.0 (logε: 4.40) , 212.0 nm'de (logε:4.28) dir.

IR spektrumunda (KBr), 3105 (aromatik C-H gerilim), 2954 (alifatik C-H gerilim), 1597 (C=N gerilim), 1044 (C-O gerilim) ve 939 cm<sup>-1</sup> 'de (N-O gerilim) pikler görülür.

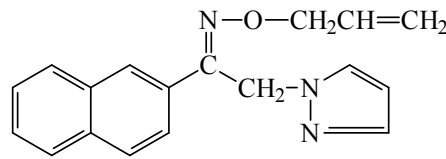
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (CDCl<sub>3</sub>-*d*, 300 MHz),  $\delta$  1.02 (6H; d; -CH<sub>3</sub>), 2.12-2.21 (1H; m; -CH<sub>2</sub>-CH-), 4.14 (2H; d; -O-CH<sub>2</sub>-), 5.58 (2H; s; -CH<sub>2</sub>-N), 6.24 (1H; t; pirazol H<sup>4</sup>), 7.47-7.54 (3H; m; naftalen H<sup>6,7</sup> ve pirazol H<sup>3</sup>), 7.79-7.96 (5H; m; naftalen H<sup>3-5,8</sup> ve pirazol H<sup>5</sup>), 8.19 ppm'de (1H; s; naftalen H<sup>1</sup>) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (API-ES): *m/e* 308 (M<sup>+</sup>), 233, 171, 79 ve 60'da (temel pik) pikler görülür.

Analiz: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O için M.A 307.17

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	74.24	6.89	13.67
Bulunan:	73.90	6.93	13.81

#### 1-(Naftalen-2-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanon *O*-allil oksim (Bileşik 7)



1.21 g (0.85 ml) (0.01 mol) alil bromür ve 2.51 g (0.01 mol) 1-(naftalen-2-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. Metanol/sudan kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 1.513 g (% 52).

Beyaz renkte, kristalize bir maddedir. E.D. 54-6 °C. Suda çözünmez; aseton, etil asetat, kloroform, eter, benzen, metanol ve petrol eterinde soğukta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.81, 0.51 ve 0.84'dür. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektumunda,  $\lambda_{\max}$  MeOH 296.0 (log $\epsilon$ : 3.93), 286.0 (log $\epsilon$ : 3.99), 244.0 (log $\epsilon$ : 4.43) , 214.0 nm'de (log $\epsilon$ :4.31) dir.

IR spektrumunda (KBr), 3058 (aromatik C-H gerilim), 2861 (alifatik C-H gerilim), 1510 (C=N gerilim), 1008 (C-O gerilim) ve 914  $\text{cm}^{-1}$  'de (N-O gerilim) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO-*d*, 300 MHz),  $\delta$  4.80 (2H; d;  $-\text{CH}_2\text{-O}$ ), 5.24-5.40 (2H; dd;  $=\text{CH}_2$ ), 5.60 (2H; s;  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 6.08-6.14 (1H; m;  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.19 (1H; t; pirazol  $\text{H}^4$ ), 7.38 (1H; d; pirazol  $\text{H}^3$ ), 7.51-7.57 (2H; m; naftalen  $\text{H}^{6,7}$ ), 7.78-7.94 (5H; m; naftalen  $\text{H}^{3-5, 8}$  ve pirazol  $\text{H}^5$ ), 8.24 ppm'de (1H; s; naftalen  $\text{H}^1$ ) pikler görülür.

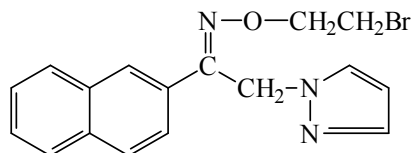
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (DMSO- *d*<sub>6</sub>), 45.62 (1C;  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 75.47 (1C;  $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 118.18 (1C;  $\text{CH}_2=\text{CH-}$ ), 133.60 (1C;  $\text{CH}_2=\text{CH-}$ ), 105.85 (1C; pirazol  $\text{C}^4$ ), 126.27-139.70 (12C, naftalen  $\text{C}^{1-10}$ , pirazol  $\text{C}^3, \text{C}^5$ ), 153.60 ppm' de (1C; C=N) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (API-ES): *m/e* 292 ( $\text{M}^+$ , temel pik), 233, 181, 172 ve 79'da pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O} \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$  için M.A 297.14

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	72.71	5.99	14.13
Bulunan :	72.97	5.88	14.26

### 1-(Naftalen-2-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanon *O*-2-bromoetil oksim (Bileşik 8)



3.76 g (1.72 ml) (0.02 mol) 1,2-dibromoetan ve 2.51 g (0.01 mol) 1-(naftalen-2-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde

edilir. Kloroform kullanılarak yapılan kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Metanol/sudan kristallendirilir. Verim 0.7335 g (% 51).

Beyaz renkte, kristalize bir maddedir. E.D. 43-5 °C. Suda ve petrol eterinde çözünmez; aseton, etil asetat ve kloroformda soğukta; eter, benzen ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.81, 0.54 ve 0.83 'dur. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektumunda,  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  284.0 (log $\epsilon$ : 4.71), 250.0 nm'de (log $\epsilon$ : 4.78) dir.

IR spektrumunda (KBr), 3052 (aromatik C-H gerilim), 2931 (alifatik C-H gerilim), 1600 (C=N gerilim), 1086 (C-O gerilim) ve 927  $\text{cm}^{-1}$  'de (N-O gerilim) pikler görülür.

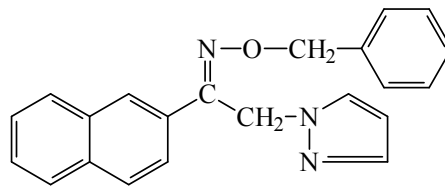
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3-d$ , 300 MHz),  $\delta$  3.70 (2H; t;  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$ ), 4.62 (2H; t;  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$ ), 5.60 (2H; s;  $\text{CH}_2-\text{N}$ ), 6.25 (1H; t; pirazol  $\text{H}^4$ ), 7.47-7.54 (3H; m; naftalen  $\text{H}^{6,7}$  ve pirazol  $\text{H}^{3-5}$ ), 7.59-7.93 (5H; m; naftalen  $\text{H}^{3-5, 8}$  ve pirazol  $\text{H}^5$ ), 8.22 ppm' de (1H; s; naftalen  $\text{H}^1$ ) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (API-ES):  $m/e$  357 ( $\text{M}^+$ , 100%), 359'de ( $\text{M}+2$ , % 98, temel pik) pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  için M.A 366.05

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	55.60	4.67	11.44
Bulunan :	55.62	4.47	11.16

**1-(Naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon *O*-benzil oksim (Bileşik 9)**



2.53 g (2.30 ml) (0.02 mol) benzil klorür ve 2.51 g (0.01 mol) 1-(naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. *n*-Hekzandan kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 2.933 g (% 86).

Beyaz renkte, kristalize bir maddedir. E.D. 55-7 °C. Suda ve petrol eterinde çözünmez; aseton, etil asetat, benzen ve kloroformda soğukta; eter ve metanol sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.81, 0.54 ve 0.81'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektumunda,  $\lambda_{max}^{MeOH}$  296.0 (log $\epsilon$ : 4.02), 286.0 (log $\epsilon$ : 4.08), 246.0 (log $\epsilon$ : 4.48) , 212.0 nm'de (log $\epsilon$ :4.43) dir.

IR spektrumunda (KBr), 3032 (aromatik C-H gerilim), 2929 (alifatik C-H gerilim), 1599 (C=N gerilim), 1038 (C-O gerilim) ve 929  $cm^{-1}$  'de (N-O gerilim) pikler görülür.

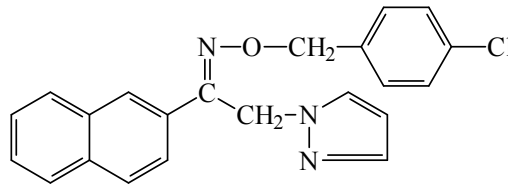
$^1H$ -NMR spektrumunda ( $CDCl_3-d$ , 300 MHz),  $\delta$  5.40 (2H; s;  $-CH_2-Ar$ ), 5.59 (2H; s;  $-CH_2-N$ ), 6.20 (1H; t; pirazol  $H^4$ ), 7.36-7.55 (8H; m; benzen, naftalen  $H^{6,7}$ , pirazol  $H^3$ ), 7.80-7.96 (5H; m; naftalen  $H^{3-5, 8}$  ve pirazol  $H^5$ ), 8.20 (1H; s; naftalen  $H^1$ ) ppm' de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (API-ES):  $m/e$  342 ( $M^+$ , temel pik), 235, 182, 172 ve 81'de pikler görülür.

Analiz: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O.1/2H<sub>2</sub>O için M.A 350.15

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	75.41	5.75	11.99
Bulunan :	75.49	5.44	11.67

**1-(Naftalen-2-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanon O-4-klorobenzil oksim (Bileşik 10)**



3.22 g (2.56 ml) (0.02 mol) 4-klorobenzil klorür ve 2.51 g (0.01 mol) 1-(naftalen-2-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. n-Hekzandan kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 2.028 g (% 54).

Beyaz renkte, kristalize bir maddedir. E.D. 62-4 °C. Suda ve petrol eterinde çözünmez; aseton, etil asetat, benzen ve kloroformda soğukta; eter ve metanol sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.81, 0.56 ve 0.83'dür. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektrumunda,  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  296.0 (log $\epsilon$ : 4.65), 286.0 (log $\epsilon$ : 4.70), 248.0 nm'de (log $\epsilon$ : 4.78) dir.

IR spektrumunda (KBr), 3055 (aromatik C-H gerilim), 2912 (alifatik C-H gerilim), 1599 (C=N gerilim), 1048 (C-O gerilim) ve 905 cm<sup>-1</sup> 'de (N-O gerilim) pikler görülür.

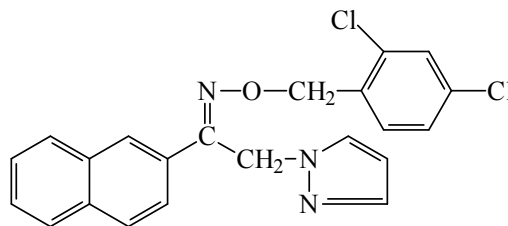
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (CDCl<sub>3</sub>-*d*, 300 MHz),  $\delta$  5.34 (2H; s; -CH<sub>2</sub>-Ar), 5.57 (2H; s; -CH<sub>2</sub>-N), 6.21 (1H; t; pirazol H<sup>4</sup>), 7.34-7.55 (7H; m; benzen, naftalen H<sup>6,7</sup> ve pirazol H<sup>3</sup>), 7.79-7.92 (5H; m; naftalen H<sup>3-5, 8</sup> ve pirazol H<sup>5</sup>), 8.18 (1H; s; naftalen H<sup>1</sup>) ppm' de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (API-ES): *m/e* 376 (M<sup>+</sup>, % 100, temel pik), 378 (M<sup>+2</sup>, % 33.3), 234, 180, 56'da pikler görülür.

Analiz: C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O.1/2H<sub>2</sub>O için M.A 384.11

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	68.66	4.98	10.92
Bulunan :	68.63	4.86	10.80

### 1-(Naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon *O*-2,4-diklorobenzil oksim (Bileşik 11)



3.91 g (2.78 ml) (0.02 mol) 2,4-diklorobenzil klorür ve 2.51 g (0.01 mol) 1-(naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. *n*-Hekzandan kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 3.28 g (% 80).

Beyaz renkte, kristalize bir maddedir. E.D. 88-90 °C. Suda çözünmez; aseton, etil asetat, benzen ve kloroformda soğukta; eter, metanol ve petrol eterinde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0.82, 0.63 ve 0.85'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde



mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektumunda,  $\lambda_{\max}$  MeOH 296.0 (log $\epsilon$ : 3.98), 286.0 (log $\epsilon$ : 4.04), 250 (log $\epsilon$ : 4.46), 226.0 (log $\epsilon$ : 4.43), 206.0 nm'de (log $\epsilon$ :4.46) dir.

IR spektumunda (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ), 3057 (aromatik C-H gerilim), 2922 (alifatik C-H gerilim), 1598 (C=N gerilim), 1037 (C-O gerilim) ve 904  $\text{cm}^{-1}$  'de (N-O gerilim) pikler görülür.

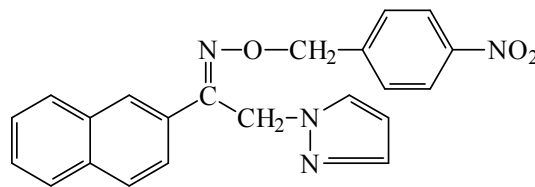
$^1\text{H-NMR}$  spektumunda ( $\text{CDCl}_3-d$ , 300 MHz),  $\delta$  5.44 (2H; s;  $-\text{CH}_2-\text{O}$ ), 5.60 (2H; s;  $\text{CH}_2-\text{N}$ ), 6.23 (1H; t; pirazol  $\text{H}^4$ ), 7.25-7.36 (2H; m; benzen  $\text{H}^6$ , pirazol  $\text{H}^3$ ), 7.45-7.55 (3H; m; naftalen  $\text{H}^{6,7}$  ve benzen  $\text{H}^5$ ), 7.79-7.92 (5H; m; naftalen  $\text{H}^{3-5, 8}$ , pirazol  $\text{H}^5$ ), 8.20 (2H; s; naftalen  $\text{H}^1$ , benzen  $\text{H}^3$ ) ppm' de pikler görülür.

Kütle spektumunda (API-ES):  $m/e$  410 ( $\text{M}^+$ , % 100), 412 ( $\text{M}^{+2}$ , %37.5), 414 ( $\text{M}^{+4+}$ , % 6.25), 235, 209, 180, 172 ve 60' da (temel pik) pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O} \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$  için M.A 415.08

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	63.47	4.28	10.09
Bulunan :	63.86	4.13	10.19

### 1-(Naftalen-2-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanon *O*-4-nitrobenzil oksim (Bileşik 12)



3.43 g (0.02 mol) 4-nitrobenzil klorür ve 2.51 g (0.01 mol) 1-(naftalen-2-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanon oksimden genel sentez yöntemine göre elde edilir. İzopropanolden kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 0.7693 g (% 50).

Sarı renkte, kristalize bir maddedir. E.D. 96-8 °C. Suda ve petrol eterinde çözünmez; aseton, benzen, etil asetat ve kloroformda soğukta; metanolde ve eterde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0.81, 0.42 ve 0.75'dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektumunda,  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  296.0 (log $\epsilon$ : 4.26), 286.0 (log $\epsilon$ : 4.35), 250.0 (log $\epsilon$ : 4.57), 212 nm'de (log $\epsilon$ : 4.51) dir.

IR spektrumunda (KBr), 3055(aromatik C-H gerilim), 2919 (alifatik C-H gerilim), 1599 (C=N gerilim), 1052 (C-O gerilim) ve 904  $\text{cm}^{-1}$  'de (N-O gerilim) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3\text{-}d$ , 300 MHz),  $\delta$  5.46 (2H; s;  $-\text{CH}_2\text{-O}$ ), 5.60 (2H; s;  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 6.24 (1H; t; pirazol  $\text{H}^4$ ), 7.45-7.55 (5H; m; benzen  $\text{H}^{2,6}$ , naftalen  $\text{H}^{6,7}$  ve pirazol  $\text{H}^3$ ), 7.79-7.89 (5H; m; naftalen  $\text{H}^{3-5, 8}$  ve pirazol  $\text{H}^5$ ), 8.17 (1H; s; naftalen  $\text{H}^1$ ) 8.25 (2H; d; benzen  $\text{H}^{3,5}$ ) ppm' de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (API-ES):  $m/e$  387 ( $\text{M}^+$ ), 172 ve 155' de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  için M.A 395.14

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	66.83	4.84	14.17
Bulunan :	66.99	4.63	13.81

## 4.2. X-IŞINI KIRINIMI ANALİZ ÇALIŞMALARI

### Bileşik 4 (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O)' ün X-Işını kırınımı yöntemi ile yapı çözümü ve arıtımı

Bileşik 4 kristalinin P-1, triklinik uzay grubunda kristallendiği belirlenmiştir. Toplam 10811 yansıma gözlenmiş ve bunların 3474 tanesinin bağımsız olduğu görülmüştür.  $I > 2\sigma(I)$  koşulunu sağlayan 2541 yansıma gözlenen yansıma olarak alınıp, SHELXS-97 yapı çözümleme programı ile direkt yöntemler kullanılarak yapı çözülmüştür. Arıtımda kullanılan 3474 yansıma karşılık saptanan parametre sayısı 208 dur. Arıtım sonucunda  $R_{int} = 0.034$  olarak bulunmuştur. Arıtım sonucunda elde edilen ayrıntılar Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Yapı çözümü sırasında hidrojen dışındaki atomların konumları belirlenmiş, çözüm işleminden sonra yapı arıtımına başlanmıştır. Arıtımın ilk aşamasında atomların konumlarının daha duyarlı hale gelmesi ve eksik atomların belirlenmesi için izotropik arıtım yapılmıştır. Arıtım sonucunda hidrojen atomları dışında eksik atom olmadığı görülmüştür ve anizotropik arıtım yapılmıştır.

Yapı çözümünde gözlenemeyen hidrojen atomlarının arıtımında riding model kullanılarak, aromatik C-H bağ uzunluğu 0.93 Å [ $U_{iso}(H)=1.2U_{eq}(C)$ ], metil C-H bağ uzunluğu 0.96 Å [ $U_{iso}(H)=1.5U_{eq}(C)$ ], metilen C-H bağ uzunluğu 0.97 Å [ $U_{iso}(H)=1.2U_{eq}(C)$ ] olarak sabitlenmiştir. Yapıdaki atomların  $U_{eq}$  değerleri Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Moleküle ait bağ uzunlukları, bağ açıları ve torsiyon açıları Tablo 4.5., 4.6. ve 4.7.'de verilmiştir.

Yapıda paketlenmeyi sağlayan, üç tane C-H... $\pi$ , bir tane  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi bulunmaktadır. Bu etkileşimlere ait bilgiler Tablo 4.3. ve 4.4.'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.:** Bileşik 4'e ait veriler ve arıtım değerleri.

Kimyasal Formül	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O
Kristal Rengi ve Biçimi	sarı, prizma
Kristal Boyutları (mm)	0.70, 0.59, 0.47
Formül Ağırlığı (a.k.b.)	307.39
Kırınım Toplanılan Cihaz	STOE IPDS II kırınım metre sistemi
Kırınım Toplama Metodu	$\omega$ -taraması
X – ışını ve Dalga Boyu (Å)	MoK <sub><math>\alpha</math></sub> , $\lambda = 0.71073$ Å
Monokromatör	Grafit
Veri Toplama Sıcaklığı	296 K
Kristal Sistemi	triklinik
Uzay Grubu	P-1
a (Å)	9.5599 (6)
b (Å)	9.6679 (7)
c (Å)	11.0651 (9)
$\alpha$ (°)	108.020 (6)
$\beta$ (°)	111.027 (6)
$\gamma$ (°)	102.722 (6)
Birim Hücre Hacmi (Å <sup>3</sup> )	842.19 (13)
Birim Hücredeki Molekül Sayısı	2
Hesaplanan Yoğunluk (Mg.m <sup>-3</sup> )	1.212
F <sub>000</sub>	328
Gözlenen Yansıma Sayısı	10811
Bağımsız Yansıma Sayısı	3474
Çizgisel Soğurma Katsayısı ((mm) <sup>-1</sup> )	0.08
h, k, l aralığı	-11→11, -12→12, -13→13
Kullanılan Programlar	SHELXS97, SHELXL97
Yapı Çözülmesi	Direkt Metotlar
Yapı Arıtımı	Tam matris (F <sup>2</sup> )'ye göre
Ağırlık Fonksiyonu	1/ $\sigma$ (F <sup>2</sup> )
Hidrojen Atomlarının Yerleştirilmesi	Geometrik ve izotropik arıtım
Parametre Sayısı	208
S(F <sup>2</sup> )	1.02
Rint	0.034
R	0.046
wR <sub>2</sub>	0.124

**Tablo 4.2.:** Bileşik 4'e ait kesirsel koordinatlar (Å) ve eşdeğer izotropik yer değiştirme parametreleri (Å<sup>2</sup>).

Atom	X	y	z	$U_{iso}^*/U_{eq}$
C1	-0.1525 (2)	-0.2804 (2)	0.35212 (18)	0.0676 (4)
H1	-0.1223	-0.3648	0.3555	0.081*
C2	0.0439 (2)	-0.19765 (19)	0.26601 (17)	0.0605 (4)
H2	0.0764	-0.2810	0.2687	0.073*
C3	0.11505 (19)	-0.09616 (17)	0.22450 (16)	0.0544 (4)
H3	0.1961	-0.1105	0.2003	0.065*
C4	0.06732 (16)	0.03171 (16)	0.21757 (14)	0.0464 (3)
C5	-0.05147 (17)	0.05133 (16)	0.25477 (15)	0.0516 (3)
H5	-0.0836	0.1345	0.2505	0.062*
C6	-0.12667 (18)	-0.05206 (17)	0.29967 (15)	0.0523 (4)
C7	-0.2466 (2)	-0.0308 (2)	0.34130 (18)	0.0669 (4)
H7	-0.2799	0.0520	0.3378	0.080*
C8	-0.3144 (2)	-0.1313 (2)	0.38689 (19)	0.0746 (5)
H8	-0.3930	-0.1161	0.4145	0.090*
C9	-0.2663 (2)	-0.2565 (2)	0.39207 (18)	0.0738 (5)
H9	-0.3129	-0.3239	0.4233	0.089*
C10	-0.07854 (18)	-0.17915 (17)	0.30514 (15)	0.0541 (4)
C11	0.14851 (16)	0.14218 (16)	0.17431 (14)	0.0457 (3)
C12	0.45869 (19)	0.19599 (19)	0.08141 (18)	0.0593 (4)
H12A	0.4117	0.0923	0.0033	0.071*
H12B	0.5422	0.1966	0.1638	0.071*
C13	0.52941 (18)	0.31604 (17)	0.03912 (17)	0.0533 (4)
H13A	0.5647	0.4198	0.1138	0.064*
H13B	0.4464	0.3082	-0.0478	0.064*
C14	0.6703 (2)	0.2964 (2)	0.0144 (2)	0.0688 (5)
H14A	0.7556	0.3111	0.1034	0.083*
H14B	0.6364	0.1899	-0.0551	0.083*
C15	0.7374 (2)	0.4081 (2)	-0.0380 (2)	0.0788 (5)
H15A	0.8262	0.3888	-0.0515	0.118*
H15B	0.7742	0.5140	0.0313	0.118*
H15C	0.6546	0.3928	-0.1273	0.118*
C16	0.09359 (17)	0.27336 (16)	0.15839 (15)	0.0479 (3)
H16A	0.1207	0.3013	0.0904	0.058*
H16B	-0.0229	0.2372	0.1205	0.058*
C17	0.3383 (2)	0.6191 (2)	0.49010 (19)	0.0674 (4)
H17	0.4308	0.7044	0.5624	0.081*
C18	0.1880 (2)	0.57273 (18)	0.48406 (18)	0.0635 (4)
H18	0.1636	0.6243	0.5553	0.076*
C19	0.32113 (19)	0.51229 (19)	0.36687 (18)	0.0624 (4)
H19	0.4014	0.5099	0.3385	0.075*
N1	0.26632 (15)	0.12023 (14)	0.15195 (14)	0.0536 (3)
N2	0.16800 (14)	0.41151 (13)	0.29397 (12)	0.0461 (3)
N3	0.08261 (16)	0.44655 (15)	0.36546 (14)	0.0583 (3)
O1	0.33719 (13)	0.23392 (12)	0.11552 (12)	0.0582 (3)

**Tablo 4.3.:** Bileşik 4'e ait C-H... $\pi$  etkileşimi geometrisi (Å, °).

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
C2-H2...Cg1 <sup>i</sup>	0.93	3.0903	3.967(2)	157.84
C9-H9...Cg1 <sup>ii</sup>	0.93	3.0993	3.858(2)	139.97
C13-H13B...Cg2 <sup>iii</sup>	0.97	2.9228	3.8314(18)	156.39

**Tablo 4.4.:** Bileşik 4'e ait  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi.

Cg(I)-Cg(J)	Cg-Cg (Å)	Dikey uzaklık (Å)
Cg2- Cg2 <sup>ii</sup>	3.7827(11)	3.536

Simetri Kodları: i=x, y-1, z; ii=-x, -y, 1-z; iii=-x, -y, -z

Cg1: N2-N3-C17-C18-C19 halkası Cg2: C1-C6-C7-C8-C9-C10 halkası.

**Tablo 4.5.:** Bileşik 4'e ait bağ uzunlukları (Å).

C1—C9	1.350 (3)	C13—C14	1.506 (2)
C1—C10	1.415 (2)	C3—C4	1.423 (2)
C14—C15	1.505 (2)	C4—C5	1.3700 (19)
C2—C3	1.359 (2)	C4—C11	1.4798 (19)
C2—C10	1.413 (2)	C5—C6	1.418 (2)
C6—C10	1.414 (2)	C16—N2	1.4548 (18)
C7—C8	1.371 (2)	C17—C19	1.359 (2)
C8—C9	1.396 (3)	C17—C18	1.378 (2)
C11—N1	1.2835 (17)	C18—N3	1.321 (2)
C11—C16	1.5100 (19)	C19—N2	1.3346 (19)
C12—O1	1.4292 (16)	N1—O1	1.4042 (15)
C12—C13	1.497 (2)	N2—N3	1.3514 (15)

**Tablo 4.6.:** Bileşik 4'e ait bağ açıları (°).

C9—C1—C10	121.04 (18)	C12—C13—C14	112.58 (13)
C2—C10—C6	118.43 (13)	C11—N1—O1	111.80 (11)
C2—C10—C1	122.82 (15)	C19—N2—N3	111.57 (12)
C6—C10—C1	118.74 (15)	C19—N2—C16	127.81 (12)
N1—C11—C4	116.58 (12)	N3—N2—C16	120.54 (11)
N1—C11—C16	122.66 (12)	C18—N3—N2	104.12 (12)
C4—C11—C16	120.76 (12)	N1—O1—C12	108.96 (10)
O1—C12—C13	108.05 (12)	N2—C16—C11	112.02 (11)
C5—C4—C3	118.58 (13)	C19—C17—C18	104.57 (15)
C5—C4—C11	121.48 (13)	N3—C18—C17	112.23 (14)
C3—C4—C11	119.92 (12)	C7—C6—C10	118.85 (14)
C4—C5—C6	121.61 (14)	C7—C6—C5	122.03 (15)
C8—C7—C6	120.43 (18)	C10—C6—C5	119.11 (13)
C7—C8—C9	120.39 (17)	N2—C19—C17	107.50 (14)
C1—C9—C8	120.55 (16)		

**Tablo 4.7.:** Bileşik 4'e ait torsiyon açıları (°)

C10—C2—C3—C4	-0.7 (2)	C3—C4—C11—N1	-3.54 (19)
C2—C3—C4—C5	0.5 (2)	C5—C4—C11—C16	-4.9 (2)
C2—C3—C4—C11	179.01 (13)	C3—C4—C11—C16	176.61 (13)
C3—C4—C5—C6	0.1 (2)	O1—C12—C13—C14	174.48 (13)
C11—C4—C5—C6	-178.41 (12)	C12—C13—C14—C15	176.03 (15)
C4—C5—C6—C7	178.55 (14)	N1—C11—C16—N2	-94.57 (16)
C4—C5—C6—C10	-0.5 (2)	C4—C11—C16—N2	85.27 (15)
C10—C6—C7—C8	0.3 (2)	C19—C17—C18—N3	-0.4 (2)
C5—C6—C7—C8	-178.68 (15)	C18—C17—C19—N2	0.67 (19)
C6—C7—C8—C9	-0.3 (3)	C4—C11—N1—O1	-178.33 (10)
C10—C1—C9—C8	0.5 (3)	C16—C11—N1—O1	1.51 (19)
C7—C8—C9—C1	-0.1 (3)	C17—C19—N2—N3	-0.71 (18)
C3—C2—C10—C6	0.3 (2)	C17—C19—N2—C16	-177.41 (13)
C3—C2—C10—C1	-178.46 (15)	C11—C16—N2—C19	72.12 (18)
C7—C6—C10—C2	-178.76 (14)	C11—C16—N2—N3	-104.32 (14)
C5—C6—C10—C2	0.3 (2)	C17—C18—N3—N2	0.01 (18)
C7—C6—C10—C1	0.0 (2)	C19—N2—N3—C18	0.44 (16)
C5—C6—C10—C1	179.07 (13)	C16—N2—N3—C18	177.40 (12)
C9—C1—C10—C2	178.29 (15)	C11—N1—O1—C12	-175.59 (12)
C9—C1—C10—C6	-0.4 (2)	C13—C12—O1—N1	178.48 (12)
C5—C4—C11—N1	174.93 (13)		

### 4.3. ANTİKONVÜLSAN AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Antikonvülsan aktivite çalışmalarının sonuçları Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.8.** Bileşiklerin faz I antikonvülsan aktivite taraması.

Testler	Saat	Doz (mg/kg)	Bileşikler												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
MES	1/2	30	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		100	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		300	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
	4	30	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		100	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
		300	<b>1/1</b>	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	<b>1/1</b>	<b>1/1</b>	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
ScM	1/2	30	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	
		100	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	
		300	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	
	4	30	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	
		100	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	
		300	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	
Toks.	1/2	30	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	
		100	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	
		300	<b>4/4</b>	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	<b>4/4</b>	0/4	0/4	0/4	0/4	
	4	30	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	
		100	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	
		300	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	

**MES:** Maksimal elektroşok testi (korunan hayvan sayısı/test edilen hayvan sayısı), **ScM:** Subkütan metrazol testi (korunan hayvan sayısı/test edilen hayvan sayısı), **Toksiste:** Rotarod testi (toksikite gözlenen hayvan sayısı/ test edilen hayvan sayısı). **0/1:** verilen doz düzeyinde aktivite yok, **1/1:** Verilen doz düzeyinde aktivite var.



#### 4.4. ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Antimikrobiyal aktivite çalışmalarının sonuçları Tablo 4.9’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.9.** Bileşiklerin antimikrobiyal aktivite taraması.

<b>Bileşik</b>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>
<b>1</b>	400	400	200	400	25	12,5
<b>2</b>	400	400	200	400	25	25
<b>3</b>	400	400	200	400	25	25
<b>4</b>	400	100	100	400	25	25
<b>5</b>	400	400	200	400	50	12,5
<b>6</b>	400	400	400	400	25	25
<b>7</b>	400	400	200	400	25	25
<b>8</b>	400	200	100	400	50	25
<b>9</b>	400	200	200	800	50	50
<b>10</b>	400	400	200	400	25	25
<b>11</b>	800	400	200	800	50	25
<b>12</b>	400	400	400	400	50	50
<b>AMP</b>	12,5	6,25	3,12	-	-	-
<b>CIP</b>	1,56	3,12	6,25	3,12	-	-
<b>FLUK</b>	-	-	-	-	3,12	1,56

**AMP:** Ampisilin, **CIP:** Siprofloksasin, **FLUK:** Flukonazol

## 5. TARTIŞMA

Epilepsi dünya genelinde % 0.5-1'lik popülasyonda yaklaşık 45-100 milyon kişiyi etkileyen yaygın nörolojik bir bozukluktur. Antiepileptik ilaçlarla sadece semptomatik tedavi uygulanmakta, hastalar uzun süreler hatta ömür boyu ilaç kullanmak zorunda kalmaktadır. Buna bağlı olarak ciddi yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Ayrıca piyasada bulunan ilaçlarla hala belli tip nöbetler kontrol altına alınamamaktadır. Bu nedenlerle daha etkin ve daha az toksik yeni bileşiklerin geliştirilmesi konusunda çalışmalar devam etmektedir (1-4).

(Arilalkil)azol yapısındaki bileşikler, klasik antikonvülsanlar (barbitüratlar, hidantoinler gibi) dışında, değişik yapıdaki antikonvülsan gruplardan biridir. Bu grup bileşiklerde yapılan yapı-aktivite çalışmaları, kan-beyin engelini geçmeyi sağlayan aril grubunun aktivite açısından gerekli ve 2-naftil türevlerinin 1- naftil türevlerinden daha aktif olduğunu göstermektedir (9, 10). İmidazol halkası yerine triazol, pirrolidin halkası veya amin grubunun (-NH<sub>2</sub>) getirildiği bileşiklerde de aktivite gözlenmektedir (11). Aril grubu ile azol halkası arasında bulunan alkil zinciri üzerinde yapılan değişikliklerde, fonksiyonel grup olarak özellikle keton, sekonder veya tersiyer alkol, eter, ester ve amid grupları içeren bileşikler önemli düzeyde antikonvülsan etki göstermektedirler (8, 9, 11-13). Yukarıda sayılan gruplara yapısal olarak yakın olduğu düşünülerek sentezleri yapılan (arilalkil)azol türevi oksim eterlerinin de yüksek antikonvülsan etki gösterdikleri bildirilmiştir (14, 15).

Diğer taraftan, AIDS ve kanser gibi yüksek dozda uzun süreli ilaç tedavisine gereksinim gösteren hastalıklar ve organ nakli gibi immün sistemi zayıflatan durumlar fungal enfeksiyonlarda artışa neden olmaktadır. Antifungal ilaçlar konusunda yoğun çalışmalar vardır ve yeni ilaçlar piyasaya sürülmektedir. Buna rağmen mikroorganizmaların kullanılan bileşiklere direnç geliştirmesi ve tedavide kullanılan bileşiklerin dar spektrumlu, yan etkilerinin fazla olması gibi problemlerin çözülmesi açısından yeni antimikrobiyal ilaç geliştirmek önemlidir (19). (Arilalkil)azol grubu bileşiklerin azol antifungallere yapısal benzerliği nedeniyle bu bileşiklerde önemli antimikrobiyal aktivite de gözlenmektedir (14, 15, 21). 1-

Sübstitüe-1*H*-azol grubu antifungal ilaçlar, oral yolla etkili, yavaş metabolize olan, etki spektrumu geniş, fungal enzimlere spesifik, yani insan sterol sentezini çok fazla etkilemeyen ve bu nedenle de diğer gruplara göre üstünlükleri olan bileşiklerdir (19, 20). Bileşiklerin antifungal etkilerinin yanı sıra, antibakteriyel etkileri de vardır (21).

Aynı zamanda literatürde pirazol halkası taşıyan bileşiklerde çok geniş farmakolojik etki profili içinde antikonvülsan ve antimikrobiyal aktivite gözlemlendiği de bildirilmektedir (107, 109-113).

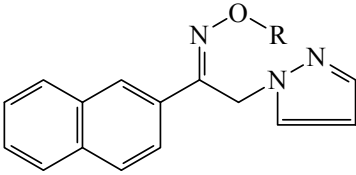
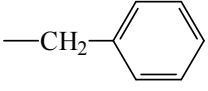
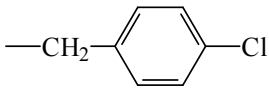
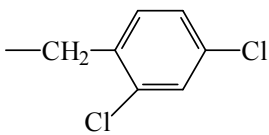
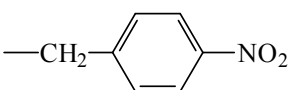
Oksim eterler, yapılarında taşıdıkları farmakofor gruplara bağlı olarak çok geniş farmakolojik aktivite spektrumuna sahiptirler. Bu bileşiklerin çoğunda oksimino grubu aktiviteyi modifiye edici veya nadiren direkt aktiviteden sorumlu grup olarak bulunmaktadır. Oksim eter yapısı ayrıca, yeni ilaç tasarımında moleküler modifikasyon amacıyla sık başvurulan önemli bir gruptur, bu nedenle antidepresan (24, 95, 96), analjezik-antiinflamatuvar (54, 100), kalsiyum antagonisti (97), antihipertansif-antiaritmik (56, 88), antidiyabetik (106), insektisit (101, 105) ve antitümör etki (99) gösteren pekçok bileşiğin yapısında bulunmaktadır.

Bu tez kapsamında, yukarıdaki bilgiler ışığında, antikonvülsan ve antimikrobiyal etki göstermesini beklediğimiz, nafimidon molekülündeki imidazol yerine pirazol halkası getirilen, oksim eter yapısı taşıyan yeni 12 bileşiğin sentezi yapılarak antikonvülsan ve antimikrobiyal etkileri incelenmiştir (Bkz: Ek-1, Tarih: 17/09/2009, Sayı: 2009/33-3).

Oksim eter türevlerinde süstitüent olarak metilden bütile doymuş düz zincirli alkil grupları, dallanmış alkil grupları olarak izopropil ve izobütil, doymamış alkil grubu olarak allil, aromatik bileşik olarak ise benzil, 4-kloroben zil, 2,4-dikloroben zil ve 4-nitroben zil grubu içeren türevler hazırlanmıştır.

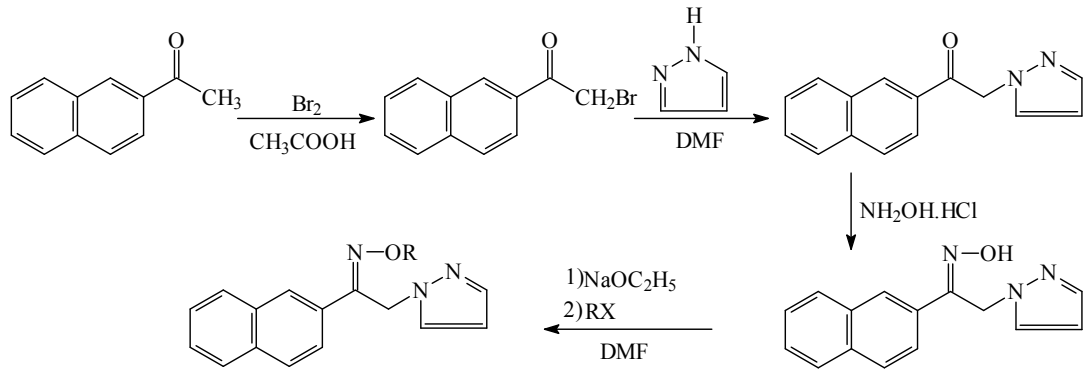
Elde edilen bileşiklerin yapıları, reaksiyon verimleri, erime dereceleri, moleküler ağırlıkları ve kapalı formülleri Tablo 5.1'de verilmektedir.

**Tablo 5.1.:** Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, reaksiyon verimleri ve erime dereceleri.

					
Bileşik no	R	Verim (%)	Erime derecesi (°C)	MA	Moleküler formül
1	-CH <sub>3</sub>	72	52-4	271.31	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O.1/3 H <sub>2</sub> O
2	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	73.42	47-9	283.84	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O.1/4 H <sub>2</sub> O
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	82.71	48-50	299.36	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O.1/3 H <sub>2</sub> O
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	84.43	46-8	316.17	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O.1/2H <sub>2</sub> O
5	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	77.45	75-7	299.36	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O.1/3 H <sub>2</sub> O
6	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	83.89	50-2	316.17	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O.1/2 H <sub>2</sub> O
7	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	51.55	54-6	297.14	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O.1/3 H <sub>2</sub> O
8	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	51.43	43-5	366.05	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O.1/2H <sub>2</sub> O
9		85.62	55-7	350.15	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O.1/2H <sub>2</sub> O
10		54.39	62-4	384.11	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O.1/2H <sub>2</sub> O
11		79.98	88-90	415.08	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O.1/3H <sub>2</sub> O
12		50.03	96-8	395.14	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> .1/2H <sub>2</sub> O

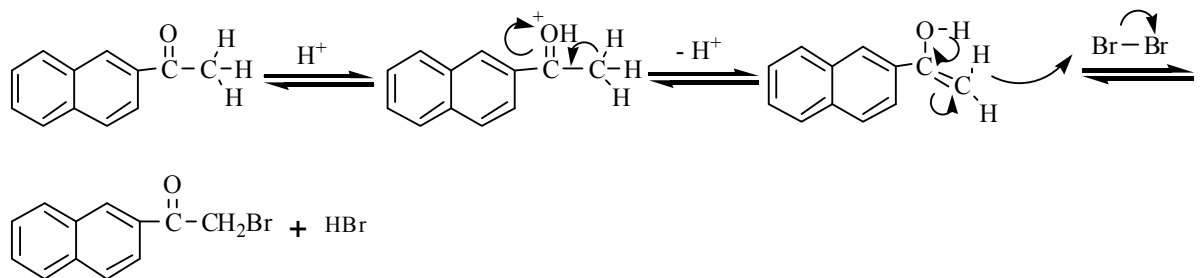
## 5.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR

Sentezlenen bileşiklerin toplu reaksiyon şeması aşağıda verilmektedir:



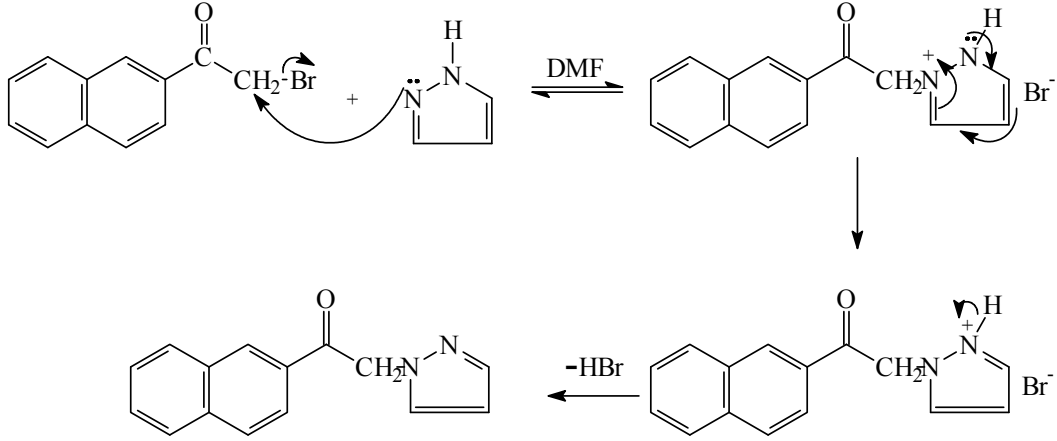
### 5.1.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

Başlangıç maddesi olarak kullanılan 1-(naftalen-2-il)-2-bromoetanon, 2-asetilnaftalenin asetik asit içinde eser miktarda hidrojen bromür varlığında bromlanması sonucu literatür yöntemine göre hazırlanmıştır (128). % 98 Verimle elde edilen bileşiğin erime derecesi  $81-2\text{ }^\circ\text{C}$  dir.



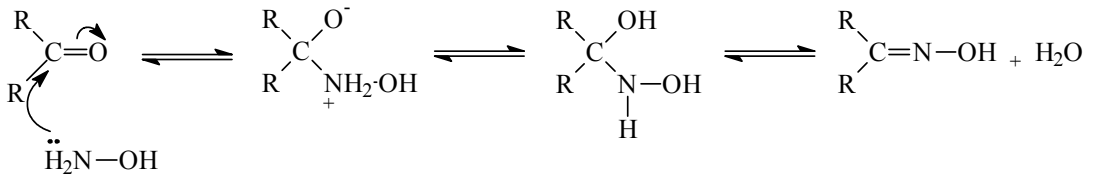
1-(naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon literatür yöntemi kullanılarak 1-(naftalen-2-il)-2-bromoetanon'un pirazol ile N-alkilasyon reaksiyonu sonucu % 92 verimle elde edilmiştir (11). Reaksiyonda baz olarak pirazolün fazlası kullanılmıştır. Reaksiyonun mekanizmasının  $\text{SE}^2$  olduğu ve süstitüsyonun önce tersiyer azot atomu üzerinden yürüdüğü, daha sonra çifte bağı diğer azot atomuna kayması ile

ürünün oluştuğu bildirilmektedir (132, 133). Bileşiğin sentez mekanizması aşağıdaki gibi öngörülmektedir:



Elde edilen bileşik metanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. (E.d.: 138-40°C)

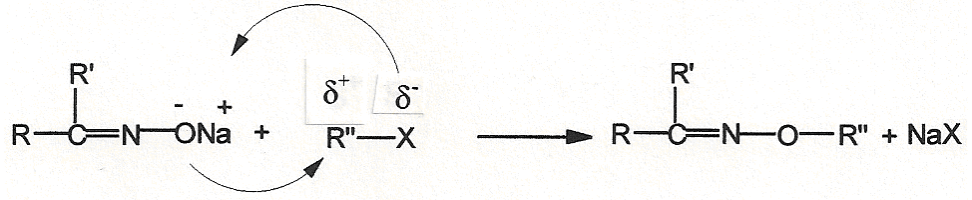
Oluşan ketonun hidroksilamin hidroklorür ile reaksiyonu sonucu 1-(naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon oksim elde edilmiştir (129). Bu reaksiyon için  $S_N^2$  mekanizması önerilmektedir (134).



Bazık ortamda nükleofil hale geçen hidroksilamin hidroklorür karbonil karbonuna hücum ederek katım reaksiyonu gerçekleştirir. Molekülden su çıkışı ile karbon ile azot arasında çifte bağ oluşarak eliminasyon reaksiyonu oluşur.

Reaksiyonun süresi ince tabaka kromatografisinde ketona ait lekenin tamamen kaybolması ile saptanmıştır. % 84 verimle elde edilen bileşik metanolden kristallendirilmiştir. (E.d.: 183-5 °C)

### 5.1.2. Bileşiklerin Sentezi



Oksim üzerinden oksim eter sentezi literatürde en çok kullanılan yöntemdir. Bu yöntemde sodyum etoksit, sodyum hidrür veya potasyum karbonat gibi bazlar sıklıkla kullanılmaktadır (15, 42-44). Daha önceki çalışmalarımızda da sodyum etoksit kullanmamız nedeniyle bu çalışmada da aynı yöntem uygulanmıştır. Reaksiyonda çözücü olarak dimetilformamid kullanılmıştır.

Reaksiyonlar için yapılan ön denemelerde 1 mol oksim ile 1 mol alkil halojenürün reaksiyonu denenmiş, reaksiyon 2-3 gün boyunca karıştırılmış, ısı uygulanmış ancak reaksiyonda başlangıç maddesinin tamamen bitmediği görülmüştür. Bunun üzerine alkil halojenür 2 mol kullanıldığında reaksiyonun 2-4 saat arasında tamamlandığı görülmüştür.

Reaksiyonun ince tabaka kromatografisi ile bittiği tespit edildikten sonra reaksiyon ortamı buzlu suya dökülerek madde katı halde elde edilmiştir. Bileşiklerin tuzuna geçilmesine gerek kalmamıştır. Maddeler bulgular kısmında verilen uygun kristalizasyon çözücüleri ile kristallendirilerek saflaştırılmışlardır. Bileşikler suya döküldükleri için yapılarında su tutmuş, eleman analizi verileri su tutmuş olarak hesaplanmıştır. İnfrared spektrumunda da sudan kaynaklanan O-H pikleri görülmüştür.

İnce tabaka kromatografisinde reaksiyon sırasında bazı bileşiklerde oksim eter lekesi çift leke halinde görülmüş ancak buza dökülen ürün tek leke olarak izole edilmiştir. Bileşiklerin ayrı ayrı izomerler halinde saflaştırılması mümkün olmamıştır.

## 5.2. SENTEZİ YAPILAN BİLEŞİKLERİN YAPILARININ AYDINLATILMASI

Sentezi yapılan bileşikler saflaştırıldıktan sonra UV, IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve kütle spektroskopisi gibi spektral yöntemler ve eleman analizi verileri kullanılarak yapıları kanıtlanmıştır. Sadece Bileşik 7'nin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu alınmıştır. Ayrıca uygun kristal elde edilen Bileşik 4 için X-ışınları kristalografisinden yararlanılmıştır.

### 5.2.1. UV spektrumları

Bileşiklerin UV spektrumlarında 210, 220, 240 (şiddetli), 280 ve 300 nm civarında gözlenen pikler, bileşiklerin yapılarında bulunan naftalene konjuge durumdaki C=N'e bağı, naftalen ve pirazol halkaları, bazı bileşiklerde fenil veya süstitüe fenil halkalarına ait  $\pi \rightarrow \pi^*$  ve  $n \rightarrow \pi^*$  geçişlerine ait absorpsiyon bantlarıdır (79, 80). Bulunan değerler literatürle uygunluk göstermektedir.

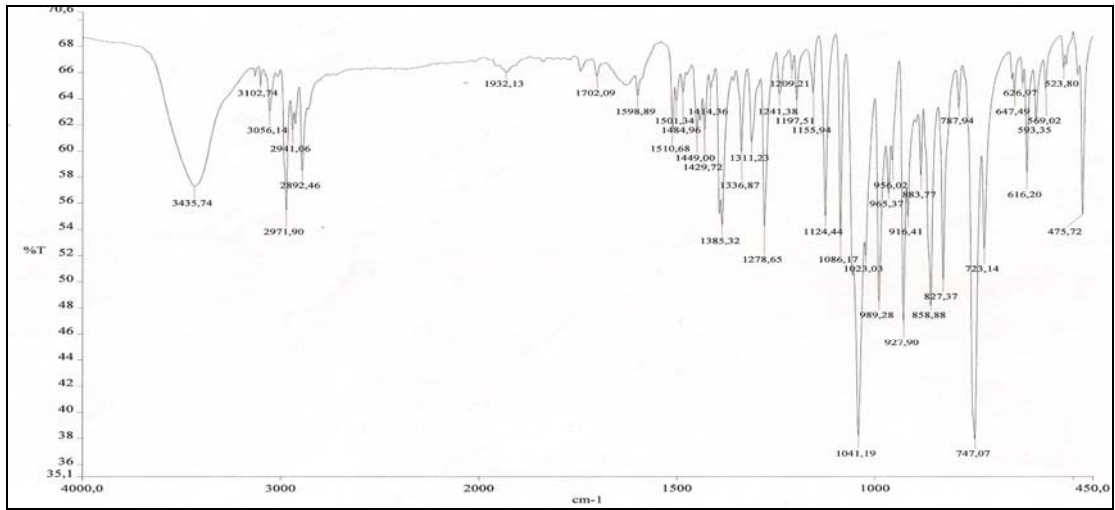
### 5.2.2. IR spektrumları

Oksim eter yapısındaki bileşiklerin IR spektrumları için literatür 1500-1600  $\text{cm}^{-1}$  de C=N gerilim, 1100-1000  $\text{cm}^{-1}$  de C-O gerilim ve 1000-900  $\text{cm}^{-1}$  de N-O gerilim titreşimlerine ait piklerin görüldüğü bildirilmektedir (79, 81). Sentezi yapılan bileşiklerin spektrumlarında bu bilgilere uygun olarak 1600-1510  $\text{cm}^{-1}$  de C=N gerilim, 1086-1008  $\text{cm}^{-1}$  de C-O gerilim ve 988-904  $\text{cm}^{-1}$  de N-O gerilim titreşimlerine ait pikler gözlenmiştir. Oksim yapısında bulunmayan C-O bandının gözlenmesi oksim eter yapısının oluştuğunu göstermektedir.

3428-3435  $\text{cm}^{-1}$  de yayvan olarak gözlenen O-H pikinin oksimden değil; bileşiklerin yapısında tutulan sudan kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü eleman analizi sonuçları bileşiklerin su tutmuş hesaplamalarını doğrulamakta ayrıca ince tabaka kromatografisinde oksime ait bir leke bulunmamaktadır.

Bileşiklerin IR spektral verileri literatürle uygunluk içindedir (82, 88).





Şekil 5.1.: Bileşik 2'nin potasyum bromürde alınan IR spektrumu.

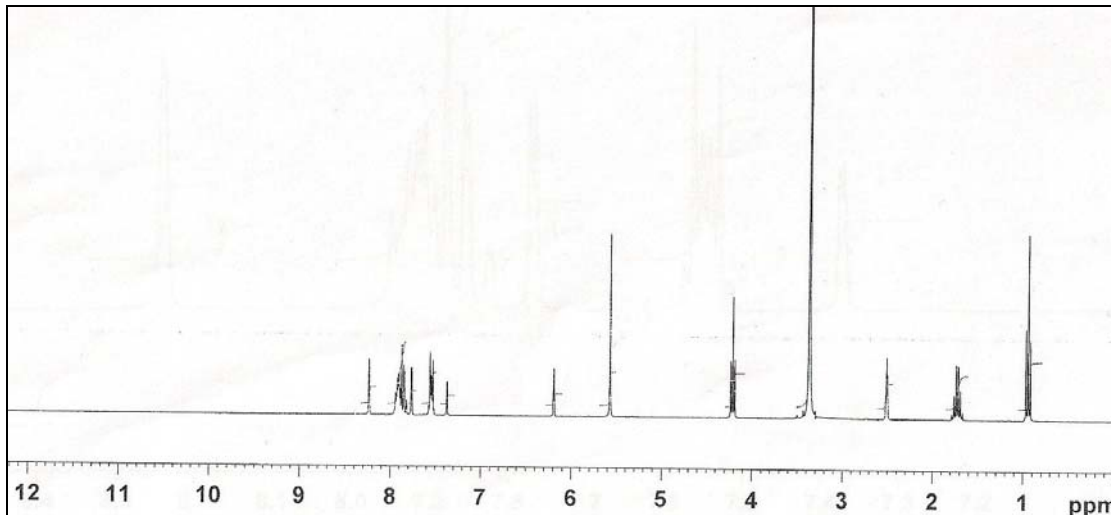
### 5.2.3. <sup>1</sup>H-NMR spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında, başlangıç maddesi olan oksimin (N-OH) protonuna ait 12 ppm civarında beklenen pikin görülmemesi, ayrıca alkil grubu protonlarının gözlenmesi bu hidrojenin alkil grubu ile yer değiştirdiğini göstermektedir.

Sentezi yapılan bileşiklerin tamamı 2-naftil türevidir. Naftalen halkası H<sup>1</sup> protonlarına ait pikler 8.18-8.25 ppm civarında singlet olarak gözlenirken, H<sup>6,7</sup> protonları 7.34-7.58 ppm ve H<sup>3-5,8</sup> protonları 7.59-7.96 ppm değerleri arasında literatür verilerine uygun olarak multipler olarak gözlenmiştir (82, 88).

Pirazol H<sup>4</sup> protonu 6.19-6.25 ppm civarında triplet, H<sup>3</sup> protonları naftalen H<sup>6,7</sup> protonları ile birlikte, H<sup>5</sup> protonları ise naftalen H<sup>3-5,8</sup> ile birlikte gözlenmektedir. Pirazol H<sup>5</sup> protonunun 7.59-7.96 ppm arasına kaymasının nedeninin Z konfigürasyonda olan oksim eter oksijeni ile aynı yönde olmasından dolayı oksijenin elektronegativitesinden etkilenerek kimyasal kaymaya uğradığı düşünülmüştür (15).

Bileşiklerin tımanında C=N grubu ile pirazol arasında bulunan CH<sub>2</sub> protonlarının 5.56-5.60 arasındaki bölgede birbirlerine çok yakın değerlerde gözlenmesi bileşiklerin tamamının Z izomeri halinde elde edildiğini düşündürmektedir.



**Şekil 5.2.:** Bileşik 3'ün DMSO içinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz).

Oksijene bağlı karbon üzerinde bulunan protonlar (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, CH) alkil grupları üzerinde bulunan diğer elektronegatif gruplardan da etkilenerek 4.14- 4.80 ppm civarında; arilalkil grupları (CH<sub>2</sub>-Ar) ise 5.34-5.46 ppm aralığındaki bölgede singlet olarak gözlenmiştir (88).

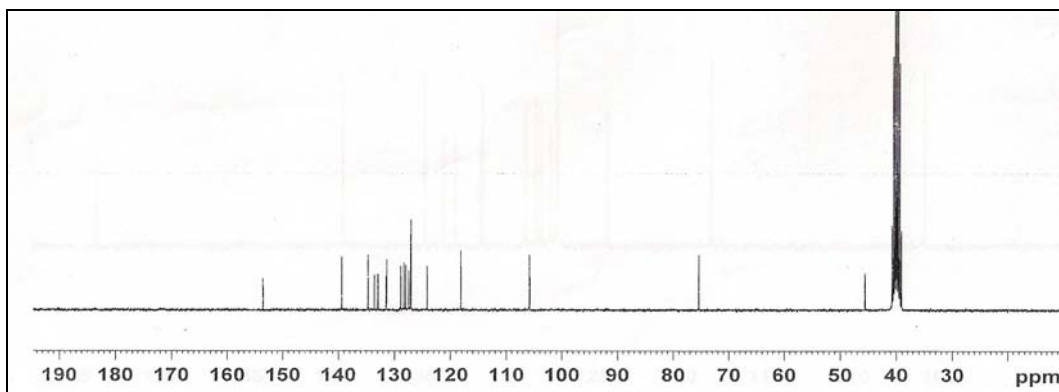
Allil türevi olan bileşik 7'nin CH<sub>2</sub>= protonlarının her biri gözlenmiştir. 5.24-5.40 ppm arasında doublet of doublet olarak gözlenmiştir. CH= protonu ise 6.08-6.14 ppm arasında multipler olarak gözlenmiştir.

Alkil grupları üzerindeki diğer protonlar NMR literatür bilgilerine uygun bölgelerde gözlenmiştir (82, 88).

Arilalkil türevi olan bileşik 9, bileşik 10, bileşik 11 ve bileşik 12'nin fenil halkası üzerindeki protonlar diğer aromatik protonlarla beraber 7.34-7.55 ppm arasında görülmektedir.

#### 5.2.4. $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları

Bileşik 7'nin DMSO-*d*<sub>6</sub> içinde alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda, C=N karbonu 153.66 ppm'de, naftalen ve pirazol C<sup>3</sup> ve C<sup>5</sup> karbonları 126.27-139.70, CH<sub>2</sub>=CH 133.6 ppm, CH<sub>2</sub>=CH 118.18, CH<sub>2</sub>-O 75.47, CH<sub>2</sub>-N 45.62 ppm'de görülmektedir.



Şekil 5.3.: Bileşik 7'nin DMSO içinde alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (75 MHz).

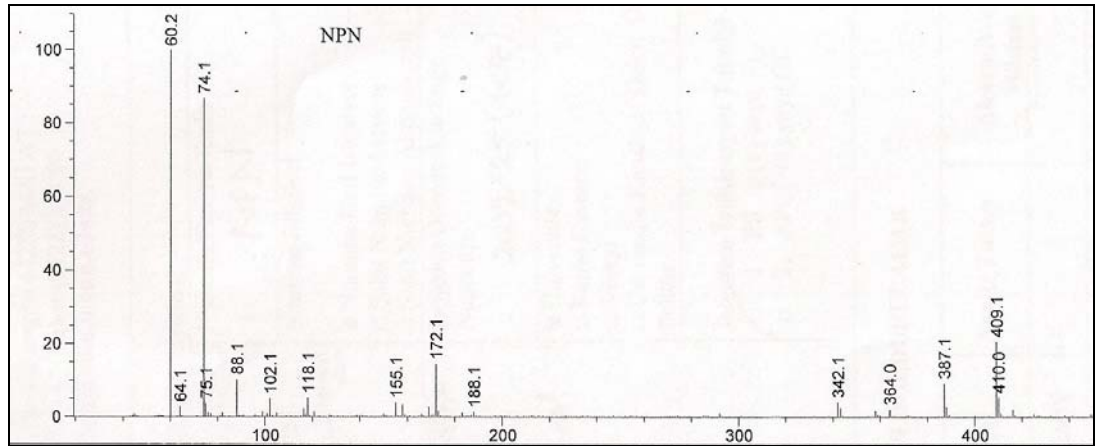
Tablo 5.2. Bileşik 7'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda gözlenen kimyasal kayma değerleri.

C	Kimyasal Kayma ( $\delta$ , ppm)	C	Kimyasal Kayma ( $\delta$ , ppm)
1	118.18	10	127.07
2	133.60	11	127.99
3	75.47	12	131.53
4	45.62	13	128.87
5	139.42	14	124.16
6	105.85	15	124.16
7	134.69	16	128.30
8	127.45	17	131.39
9	132.94	18	153.60

### 5.2.5. Kütle spektrumları

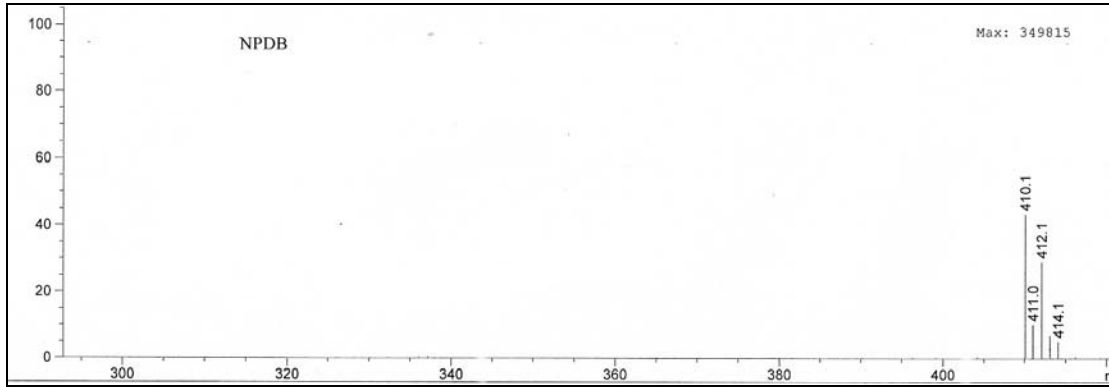
Sentezi yapılan bileşiklerin kütle spektrumları elektron spray yöntemi kullanılarak pozitif iyonlaştırma tekniği (API) ile alınmıştır. Kullanılan bu yöntem nedeniyle moleküler iyon piklerinden bir fazla değere sahip pikler gözlenmiştir.

Literatürde oksim eterlerin kütle spektrumları ile ilgili olarak moleküler iyon piki şiddetinin oksimlerden daha yüksek olduğu, bunun yanısıra M-R ve M-OR piklerinin görüldüğü bildirilmektedir. Biz de bileşiklerimizde bu yarılmalara uygun pikleri gözledik (85, 87). Bu piklerin gözlendiği bileşik **12**'nin kütle spektrumu örnek olarak verilmektedir (Şekil 5.4).



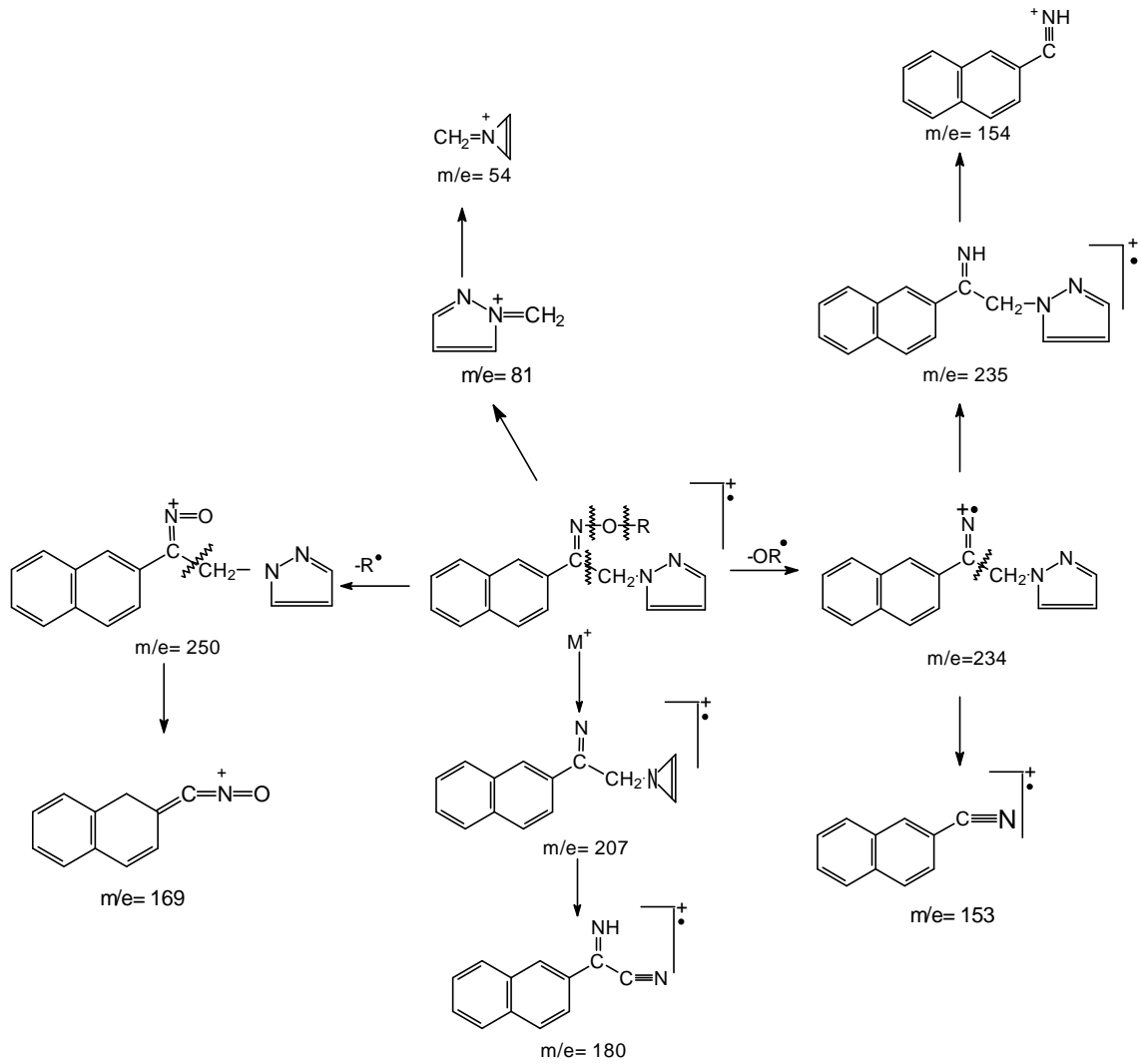
Şekil 5.4.: Bileşik 12'nin ES'de alınan kütle spektrumu.

8 numaralı bileşiğin kütle spektrumunda M+2 pikinin % 98 şiddetinde olması molekülün bir brom atomu taşıdığını, 10 numaralı bileşiğin kütle spektrumunda M+2 pikinin % 35 şiddetinde olması molekülün bir klor atomu taşıdığını, 11 numaralı bileşiğin kütle spektrumunda ise M+2 pikinin % 37.5 şiddetinde ve M+4 pikinin de % 6.25 şiddetinde olması molekülün iki klor atomu taşıdığını gösteren bir veridir (Şekil 5.5).



Şekil 5.5.: Bileşik 11'nin ES'de alınan kütle spektrumu.

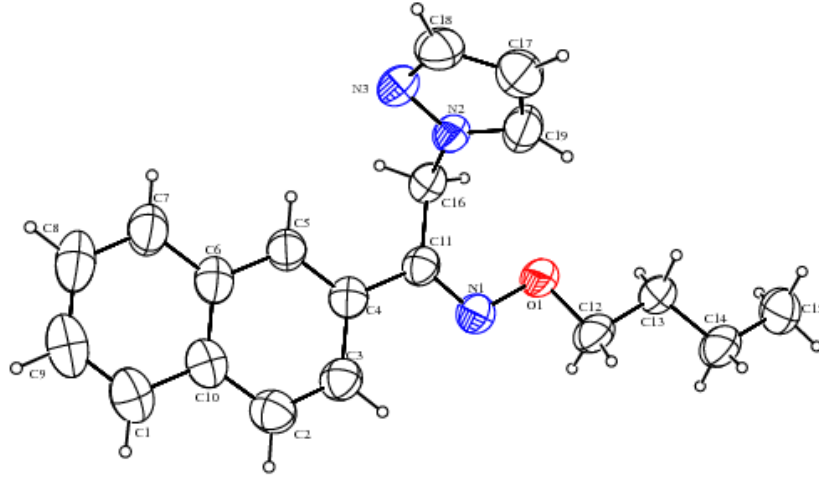
Sentezi yapılan oksim eter bileşikleri için önerilen parçalanma şeması aşağıda görülmektedir.



### 5.2.6. X-Işını kırınımı analizleri

Bileşiklerin Z konfigürasyonda olduğu, yani alkil grubunun pirazol halkası ile aynı yönde bulunduğu anlaşılmıştır.

Bileşik 4'te moleküldeki atomların elipsoidal çizimi şekil 5.6.'da gösterilmiştir. Pirazol ve naftalen halkalarının oluşturduğu düzlemler arasındaki açı  $70.75^\circ$  dir.



Şekil 5.6.: Bileşik 4'ün OrtepIII şekli

## 5.3. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

### 5.3.1. Antikonvülsan Aktivite

Sentezi yapılan bileşiklerin antikonvülsan aktiviteleri Hacettepe Üniversitesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında NINDS, ADD programına göre Tarama I testleri olan MES, ScM ve rotarod toksisite testi uygulanarak incelenmiştir.

Testler bileşiklerin (1-12), 30, 100 ve 300 mg/kg'lık dozlardaki çözeltileri kullanılarak, Swiss albino fareler üzerinde yapılmıştır.

Tarama I testleri olan MES ve ScM ve toksisite testleri ile aşağıdaki sonuçlar alınmıştır:

- Bileşiklerden 1 (metil), 6 (izobütil) ve 7 (allil) numaralı bileşikler MES testinde 300 mg/kg dozda 4 saatte koruyucu olarak bulunmuştur.
- Aktivite bulunan bileşiklerden 1 ve 7 numaralı bileşikler yarım saatte toksisite göstermiştir.
- Hazırlanan bileşiklerden ScM testinde aktivite gösteren bileşik bulunmamaktadır.

### 5.3.2. Antimikrobiyal Aktivite

Antimikrobiyal etki çalışmalarımızda kesin ve çabuk sonuç vermesi, çalışma kolaylığı ve ekonomik olması nedeniyle mikrodilüsyon yöntemi kullanılmış ve NCCSI ilkelerine uyulmuştur. Tarama testleri sırasında standart bileşik olarak antibakteriyel bileşikler olan ampisilin ve siprofloksasin ile antifungal bir bileşik olan flukonazol kullanılmıştır. Kullanılan besiyeri ve çözücünün kontrolleri yapılmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları incelendiğinde şu genellemeleri yapabiliriz (Bkz. Tablo 4.4.):

- Bileşiklerin tamamı Gr (+) ve Gr (-) bakterilere karşı yüksek konsantrasyonlarda (100-800 µg/ml) etkili bulunmuştur.
- Bileşiklerin antifungal etkileri antibakteriyel etkilerine göre daha yüksek bulunmuştur (12.5-50 µg/ml). Bileşiklerin azol grubu taşıması nedeniyle bu beklenen bir durumdur.
- Bileşiklerin *C. tropicalis*'e karşı etkileri *C. albicans*'a göre daha fazladır.
- Antifungal etkileri açısından en etkili bileşikler 1 (metil) ve 5 (izobütil) numaralı olanlardır.
- Bileşiklerden benzil sübstitüenti içerenlerden aromatik halka üzerinde klor, diklor ve nitro grubu içerenler beklenenin aksine en aktif bileşikler değildir.

## 6. SONUÇ

Bu tez kapsamında (arilalkil)pirazol grubu antikonvülsan bileşiklerde aktiviteye katkısı incelenmek üzere 1-(naftalen-2-il)-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanon oksim molekülünün çeşitli eter türevleri hazırlanmıştır.

Bileşiklerin antikonvülsan tarama testlerinde ümit verici sonuçlar elde edilememiştir. Bu nedenle pirazol yapısı içeren benzer türevleri üzerinde yeni çalışmalar planlanmamasına karar verilmiştir. Ancak antifungal etkilerinin daha yüksek olması nedeniyle bu amaçla yeni çalışmalar yapılabilir. Ayrıca literatürde pirazol halkasının üzerinde antidepresan etki konusunda çok sayıda çalışma bulunması nedeniyle bu tez çalışmasında hazırlanan bileşiklerin antidepresan etkilerinin de araştırılması planlanmaktadır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Browne, T. R., Holmes, G. L. (2001). Primary care: Epilepsy. *New England Journal of Medicine.*, 344, 1145-51.
2. Malawska, B. (2005). New Anticonvulsant Agents. *Curr Top Med Chem*, 5, 69-85.
3. Eadie, M. J. (2001). Can anticonvulsant drug therapy 'cure' epilepsy?. *CNS Drugs*, 15, 679-690.
4. Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A. A., Çalış, Ü., Gökhan, N., Dalkara, S., Erdoğan, H., Erol, D. D., Ertan, M., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak, C., Tozkoparan, B. (2004). *Farmasötik Kimya*. Ankara: Hacettepe Yayınları.
5. Ruiz, L., Ferrandi, D. (2009). Topiramate in migraine progression. *J. Headache Pain*, 10, 419-422.
6. Chong, M. S., Hester, J. (2007). Diabetic Painful Neuropathy Current and Future Treatment Options. *Adis Data Inf BV*, 67(4), 569-585.
7. Habibi-Asl, B., Hassanzadeh, K., Vafai, H., Mohammadi, S. (2009). Development of Morphine Induced Tolerance and Withdrawal Symptoms is Attenuated by Lamotrigine and Magnesium Sulfate in Mice. *Pak J Biol Sci*, 12 (10), 798-803.
8. Walker, K.A.M., Wallach, M.B., Hirschfeld, D.R. (1981). 1-(Naphthylalkyl)-1*H*-imidazole Derivatives, A New Class of Anticonvulsant Agents. *J. Med. Chem.*, 24, 67-74.
9. Robertson, D.W., Krushinski, J.H., Beedle, E.E., Leander, J.D., Wong, D.T., Rathbun, R.C. (1986). Structure-Activity Relationship of (Arylalkyl)imidazole Anticonvulsants: Comparison of the (Fluorenylalkyl)imidazoles with Nafimidone and Denzimol. *J. Med. Chem.*, 29, 1577-86.
10. Robertson, D.W., Beedle, E.E., Lawson, R., Leander, J.D. (1987). Imidazole Anticonvulsants: Structure-Activity Relationships of [(Biphenyloxy)alkyl]imidazoles. *J. Med. Chem.*, 30, 939-43.
11. Çalış, Ü., Dalkara, S., Ertan, M., Sunal, R. (1988). The Significance of the Imidazole Ring in Anticonvulsant Activity of (Arylalkyl)imidazoles. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 321, 841-6.

12. Nardi, D., Tajana, A., Leonardi, A., Pennini, R., Portioli, F., Magistretti, M.J., Subissi, A. (1981). Synthesis and Anticonvulsant Activity of N-(Benzoylalkyl)imidazoles and N-( $\omega$ -Phenyl- $\omega$ -hydroxyalkyl)imidazoles. *J. Med. Chem.*, 24, 727-31.

13. Özkanlı, F., Dalkara, S., Çalış, Ü., Willke, A.(1994). Synthesis of Some N-Arylazole Acetamide Derivatives and Their Anticonvulsant and Antimicrobial Activities. *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, 44(8), 920-4.

14. Karakurt, A., Aytemir, M. D., Stables, J. P., Özalp, M., Kaynak, F. B., Özbey, S., Dalkara, S. (2006). Synthesis of some oxime ether derivatives of 1-(2-naphthyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethanone and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *Arch Pharm (Weinheim, Germany)*, 339(9), 513-520.

15. Karakurt, A., Dalkara, S., Özalp, M., Özbey, S., Kendi, E., Stables, J. P. (2001). Synthesis of some 1-(2-naphthyl)-2-(imidazole-1-yl)ethanone oxime and oxime ether derivatives and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *Eur J Med Chem.*, 36, 421-33.

16. Selimoğlu, B. (2007). Bazı Yeni Oksim Esterleri Üzerinde Çalışmalar. Yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.

17. Kaymakcioglu, B. K., Rollas, S., Korcegez, E., Aricioglu, F. (2005). Synthesis and biological evaluation of new N-substituted-N'-(3,5-di/1,3,5-trimethylpyrazole-4yl)thiourea/urea derivatives. *Eur J Pharm Sci.*, 26, 97-103.

18. Lankau, H. J., Menzer, M., Rostock, A., Arnold, T., Rundfeldt, C., Unverferth, K. (1999). Synthesis and anticonvulsant activity of new 4-aminopyrazoles and 5-aminopyrazol-3-ones. *Pharmazie*, 54(9), 705-706.

19. Küçüköğlü, K. (2008). Antifungal Tedavide Son Gelişmeler. *Ankara Ecz. Fak. Derg.* 37(1), 63-90.

20. Kayaalp, O. (2009). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara, Pelikan Yayıncılık Ltd. Lti.

21. Rostom, S. A. F., Ashour, H. M. A., El Razik, H. A. A., Abd El Fattah A. E. F. H., El-Din, N. N. (2009). Azole antimicrobial pharmacophore-based tetrazoles: Synthesis and biological evaluation as potential antimicrobial and anticonvulsant agents. *Bioorg Med. Chem.*, 17, 2410-22.

22. Xu, Y., Sheng, C., Wang, W., Che, X., Cao, Y., Dong, G., Wang, S., Ji, H., Miao, Z., Yao, J., Zhang, W. (2010). Structure-based rational design, synthesis and

antifungal activity of oxime-containing azole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 20, 2942-2945.

**23.** Sattigeri, J. A., Sethi, S., Salman, M. (2010). Synthesis of 2[(1R,2R)-2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1,2,4-triazol-yl)-propyl]-4-[etrafluoro propoxy)phenyl]-3-(2H,4H)-1,2,4-triazol-3-thione. A novel and potent azole antifungal agent. *Synth Commun*, 40, 833–838.

**24.** Karakurt, A., Dalkara, S. (1999). Oksim ve Oksim Eterler: I. Sentezleri ve Farmakolojik Özellikleri. *FABAD J Pharm Sci.*, 24, 143-56.

**25.** Migrdichian, V. (1957). *Organic Synthesis, Open-Chain Saturated Compounds*. New York, Reinhold Pub. Corp.

**26.** Singh, R. B., Garg, B. S., Singh, R. P. (1979). Oximes as Spectrophotometric Reagents- A Review. *Tetrahedron*, 26, 425-444.

**27.** Dobashi, T. S., Parker, D. R., Grubbs, E. J. (1977). Rearrangements of Nitrones to O-Alkyl Oximes via Geometrically Isomerizing Iminoxy Radicals. *J Am Chem Soc.* 99, 16.

**28.** Funatomi, T., Nakazawa, S., Matsumoto, K., Nagase, R., Tanabe, Y. (2008). Ti-mediated direct and highly stereoselective Mannich reactions between esters and oxime ethers. *Chem. Commun.*, 6, 771-3.

**29.** Smith, M. B., March J. (2001). *Advanced Organik Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*. USA: Wiley-Interscience Publication.

**30.** Solomons, G. Fryhle, C. (2002). *Organik Kimya*. Çev. Ed.: Okay, G., Yıldırım, Y. İstanbul: Mart Matbaacılık.

**31.** Bilgin, A. A., Tozkoparan, B. (2008). *Örneklerle Organik Kimya Nomenklatiürü*. Ankara: Hacettepe Yayınları.

**32.** Rossiter, S., Dobbs, A. P. (2005). Imines and Their N-Substituted Derivatives: Oximes and Their O-R Substituted Analogs. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*. 3, 451-67.

**33.** Emami, S., Falahati, M., Banifatemi, A., Moshiri, K., Shafiee, A. (2002). Stereoselective Synthesis and in Vitro Antifungal Evaluation of (E)- and (Z)-Imidazolylchromanone Oxime Ethers. *Arch Pharm Pharm Med Chem.*, 7, 318-24.

**34.** Kawamura, Y., Abe, T., Tsukayama, M. (2003). One-way and two-way geometrical isomerizations of 1,1-diarylketone oxime O-methyl ethers induced by photosensitized electron transfer. *Intl J Mod Phys.* 17, 1487-91.

**35.** Lijser, H. J. P., Tsai, C. K. (2004). Photosensitized Reactions of Oxime Ethers: A Steady-State and Laser Flash Photolysis Study. *J Org Chem.*, 69, 3057-67.

**36.** Aydoğan, K. (1993). A Novel Enantioselective Synthesis of Furyl Aziridines as alfa-Amino acid Precursor. Master of Science in Chemistry, The Graduate School of Natural and Applied Science of Middle East Technical University, Ankara.

**37.** Kaiser, A., Wiegrebe, W. (1998). 1,3-Diphenylpropane-1,3-diamines XII (1). A Novel Approach to Stereodefined Oximes and Oxime Ethers of Monothioketalized 1,3-Diketones and their Conversion to 3-Aminooximes. *Monatsh Chem.*, 129, 937-52.

**38.** Demir, S. A. (1997). A novel Synthesis of optically active alfa-aminoacids. *Pure Appl Chem*, 69, 105-8.

**39.** Johnson, W. M. P., O'Keefe, D. F., Rihs, K. (1984). Separation of geometrical isomers of oxime O-ethers by high-performance liquid chromatography: use of extended multiple recycle on high-efficiency columns. *J Chromatogr.*, 291, 449-52.

**40.** Haney, W. G., Brown, R.G., Isaacson, E., Delgado, J. N. (1977). Synthesis and Structure-Activity Relationships of Selected Isomeric Oxime O-Ethers as Anticholinergic Agents. *J Pharm Sci*, 66(11), 1602-6.

**41.** Vivekananda, S., Nagaiah, K., Srinivas, R. (1998). Differentiation of E and Z Isomers of Tertiary Butyl-2-hydroxyimino-3-oxobutyrate by Gas Chromatography/Mass Spectrometry with Electron Impact and Chemical Ionization. *Rapid Commun., Mass Spectrom.*, 12, 1601-14.

**42.** Cozzi, P., Giordani, A., Menichincheri, M., Pillan, A., Pinciroli, V., Rossi, A., Tonani, R., Volpi, D., Tamburin, M., Ferrario, R., Fusar, D., Salvati, P. (1994). Agents Combining Thromboxane Receptor Antagonism with Thromboxane Synthase Inhibition: [ [2-(1H-Imidazol-1-yl)ethylidene]amino]oxy]alkanoic Acids. *J. Med. Chem.*, 37, 3588-3604.

43. Abid, M., Husain, K., Azam, A. (2005). Synthesis and antiamebic activity of new oxime ether derivatives containing 2-acetylpyridine/2-acetylfuran. *Bioorg Med Chem Lett*, 15, 4375–4379.
44. Rad, M. N. S., Nezhad, A. K., Behrouz, S. (2009). Design and Synthesis of Some Novel Oxiconazole-Like Carboacyclic Nucleoside Analogues, as Potential Chemotherapeutic Agents. *Helv Chim Acta*, 92, 1760-1774.
45. Balsamo, A., Macchia, B., Martinelli, A., Orlandini, E., Rossello, A., Macchia, F., Broccoli, G., Domiano, P. (1990). Synthesis and Antimicrobial Properties of Substituted 3-aminoxy-(*E*)-2-methoxyiminopropionyl Penicillins and Cephalosporins. *Eur. J. Med Chem.*, 25, 227-233.
46. Buehler, E. (1967). Alkylation of *Syn*- and *Anti*-Benzaldoximes. *J. Org. Chem.*, 32, 261-265.
47. Rad, M. N. S., Behrouz, S., Dianat, M. (2008). Aqueous-Mediated Ring Opening of Epoxides with Oximes: A Rapid Entry into beta-Hydroxy Oxime O-Ethers as Potential beta-Adrenergic Blocking Agents. *Synthesis*, 13, 2055-64.
48. Şen, N., Kar, Y., Kurbanov, S. (2005). Alkylation of Pyridinecarbaldehyde Oximes with Epoxy Compounds. *Russ J Org Chem*. 43, 450-4.
49. Koçak, A., Kurbanlı, S., Malkondu, S. (2007). O-Alkylation of Pyridine Aldo- and Ketoximes with Dihalohydrins under Phase-Transfer Conditions. *Synthetic Commun*, 37, 1155-65.
50. Kurbanlı, S., Şen, N., Güler, E., Koçak, A. (2004). The Investigation of the Alkylation Reactions of Hydroxy and En-Oximes with Some Halohydrins and Epoxides. *Synthetic Commun.*, 34, 1663-75.
51. Bachman, G. B., Hokama, T. (1959). Alkylation of Nitroparaffins and Oximes with Epoxides. *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 4223-4225.
52. Jia, X. D., Wang, X.E., Yang, C. X., Da, Y. X., Yang, L., Liu, Z. L. (2009). Synthesis of oxime ethers under single electron oxidation induced by radical cation tris(aryl)aminium salts: O-alkylation of oximes with n-vinyl lactams. *Tetrahedron.*, 65, 2334-8.
53. Macchia, B., Balsamo, A., Lapucci, A., Macchia, F., Martinelli, A., Nencetti, S., Orlandini, E., Baldacci, M., Mengozzi, G., Soldani, G., Domiano, P. (1990).

Molecular Design, Synthesis and Antiinflammatory Activity of a Series of  $\beta$ -aminoxypionic Acids. *J. Med. Chem.*, 33, 1423-1430.

**54.** Lapucci, A., Macchia, M., Martinelli, A., Nencetti, S., Orlandini, E., Rossello, A., Baldacci, M., Soldani, G., Mengozzi, G. (1994). Synthesis, Antiinflammatory Activity and Molecular Orbital Studies of a Series of Benzylideneaminoxypionic Acids Substituted on The Phenyl Ring. *Eur. J. Med Chem.*, 29, 33-39.

**55.** Van Dijk, J., Davies, J. E. (1974). Treatment of Depression. *US Pat*, 3,937,841.

**56.** Villani, F. J., Tavares, R. F., Ellis, C. A. (1969). Oximino Ethers: Dialkylaminoalkyl Derivatives. *J.Pharm. Sci.*, 58(1) 138-141.

**57.** Bittner, S., Grinberg, S. (1976). Alkylation, Acylation and Beckmann Rearrangement of Oximes in the Presence of an Oxidation- Reduction System. *J Chem Soc Perkin Trans I.*, 16, 1708-11.

**58.** Kukharev, B. F., Stankevich, V. K., Sadykov, E. Kh., Lobanova, N. A., Kukhareva, V. A. (2006). Ketone O-(3,5,5-Trimethyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-ylmethyl)oximes. *Russ J OrgChem*, 42, 1103-4.

**59.** Parthiban, P., Aridoss, G., Rathika, P., Ramkumar, V., Kabilan, S. (2009). Synthesis, stereochemistry and antimicrobial studies of novel oxime ethers of aza/diazabicycles. *Bioorg Med Chem Lett*, 19, 6981-6985.

**60.** Cui, Y. M., Yasutomi, E., Otani, Y., Yoshinaga, T., Ido, K., Sawada, K., Kawahata, M., Yamaguchi, K., Ohwada, T. (2008). Novel oxime and oxime ether derivatives of 12, 14-dichlorodehydroabietic acid: Design, synthesis, and BK channel-opening activity. *Bioorg Med Chem Lett*, 18, 6386-6389.

**61.** Hantzsch, A. (1894). Ueber Oxyurethan und Einige Reactionen der Benzhydroxamsaure. *Ber*, 27, 1254-1257.

**62.** Jones, L. W., Oesper, R. (1914). Some New Hydroxyurethanes and Chromoisomeric Silver Salts of Their Acyl Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 36, 2208-2223.

**63.** Markovo, Y. V., Ostrumova, N. G., Zenkova, L. N., Shchukina, M. N. (1966). Hydroxylamine Derivatives. *Zh Org Khim*, 2(2), 239-248.

64. Davies, S. G., Goodwin, C. J., Hepworth, D., Roberts, P. M., Thomson, J. E. (2010). On the Origins of Diasereoselectivity in the Alkylation of Enolates Derived from N-1-(1'-Naphthyl)ethyl-O-tert-butylhydroxamates: Chiral Weinreb Amide Equivalents. *J Org Chem*, 75, 1214-27.
65. Baji, H. F. V., Kimny, T., Gasquez, F., Compagnon, P. L., Delcourt, A. (1995). Synthesis and Antifungal Activity of Novel (1-aryl-2-heterocyclyl)ethylideneaminoxymethyl-Substituted Dioxalones. *Eur J. Med. Chem.*, 30, 617-26.
66. Ilvespaa, A. O., Marxer, A. (1964). Über O-substituierte Hydroxylamine und Deren Derivate. *Chimia*, 18 (1), 1-36.
67. Lee, J. Y., Hong, Y. T., Kim, S. (2006). Radical Alkylation of Bis(silyloxy)enamine Derivatives of Organic Nitro Compounds. *Angew Chem Int Ed.*, 45, 6182-6.
68. Hassner, A., Patchornik, G., Pradhan, T. K., Kumareswaran, R. (2007). Intermolecular Electrophilic O-Amination of Alcohols. *J Org Chem*, 72, 658-61.
69. Jin, J., Li, Y., Wang, Z., Qian, W., Bao, W. (2010). A Concise, Metal-Free Approach to the Synthesis of Oxime Ethers from Cross-Dehydrogenative-Coupling of sp<sup>3</sup> C-H Bonds with Oximes. *Eur J Org Chem*, 1235-8.
70. Karakurt, A., Dalkara, S. (1999). Oksim ve Oksim Eterler: II. Kimyasal ve Spektral Özellikleri. *FABAD J Pharm Sci.*, 24, 157-69.
71. Mukhopadhyay, P. P., Miyata, O., Naito, T. (2007). Novel One-Pot Synthesis of N-Alkyl Arylamines from Oxime Ethers Using Organometallic Reagents. *Synlett.*, 9, 1403-6.
72. Zhu, Q. C., Hutchins, R.O. (1994). Asymmetric Reductions of Carbon-Nitrogen Double Bonds. A Review. *Org. Prep. Proceed.*, 26(2), 193-236.
73. Chu, Y., Shan, Z., Liu, D., Sun, N. (2006). Asymmetric Reduction of Oxime Ethers Promoted by Chiral Spirborate Esters with an O<sub>3</sub>BN Framework. *J Org Chem*, 71, 3998-4001.
74. Huang, X., Marciales, M. O., Huang, K., Stepanenko, V., Merced, F. G., Ayala, A. M., Correa, W., De Jesus, M. (2007). Asymmetric Synthesis of Primary Amines via the Spiroborate-Catalyzed Borane Reduction of Oxime Ethers. *Org Lett.*, 9, 1793-5.

75. Fujita, M., Oishi, H., Hiyama, T. (1986). Reduction of Oximes with Hydrosilane/H<sup>+</sup> Reagent. *Chem. Lett.*, 5, 837-838.
76. O'Brien, C. (1964). The Rearrangement of Ketoxime O-Sulfonates to Amino Ketones (The Neber Rearrangement). *Chem. Rev.*, 64(2), 81-89.
77. Wahyuningsih, T. D., Kumar, N., Nugent, S. J., Black, D. S. (2005). Effective synthesis of some indole nitriles from the related carbaldoximes. *Tetrahedron*, 61, 10501-6.
78. Maeyama, K., Kobayashi, M., Kato, H., Yonezawa, N. (2002). Nickel/Zinc-Mediated Synthesis of Aromatic Nitriles from Aromatic Oxime Ethers. *Synth Commun*, 32, 2519-25.
79. Ergenç, N., Gürsoy, A., Ateş, Ö. (1989). *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*. İstanbul: Gençlik Basımevi.
80. Orenski, J., Closson, W. D. (1967). The Ultraviolet Absorption Spectra of Oximes, *Tetrahedron Lett*, 37, 3629-3632.
81. Gootjes, J., Funcke, A. B. H., Timmerman, H., Nauta, W. Th. (1972). Experiments in the 5H-Dibenzo[a,d]cycloheptene Series. *Arzneim-Forsch./Drug Res.* 22(12), 2070-2073.
82. Pretsch, E., Clerk, T., Seibl, J., Simon, W. (1983). Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds, Springer-Verlag, Berlin.
83. Simay, A., Prokai, L., Bodor, N. (1989). Oxidation of Aryloaminoalcohols with Activated Dimethylsulfoxide; a Novel C-N Oxidation Facilitated by Neighboring Group Effect. *Tetrahedron*, 45(13), 4091-4102.
84. Kallury, R. K. M. R., Rao, M. P. L. K. (1977). Electron Impact Studies on Some Aryl Heteryl Ketoximes. *Org. Mass Spectrom.* 12(6), 411-415.
85. Middleditch, B. S., Knights, B. A. (1972). The Mass Spectra of Some O-Methyloximes of Aliphatic Aldehydes and Ketones. *Org. Mass Spectrom.* 6,179-188.
86. Kraft, M., Spiteller, G. (1969). Die  $\beta,\gamma$ -Spaltung von Carbonylver Bindungen und Derivaten als Allgemeingültige Hauptabbau-Reaktion im Massenspektrometer. *Org. Mass Spectrom.*, 2, 541-46.
87. Leyshon, W. M., Wilson, D.A. (1973). Mass Spectra of N and O Methyl and Methylthiomethyl Derivatives of Benzophenone Oxime. *Org. Mass Spectrom.* 7, 251-257.



- 88.** Silverstein, R. M., Bassler, C. G., Morrill, T. C. (1974). *Spectrometric Identification of Organic Compound*. New York, John Wiley and Sons Inc., 3. Baskı.
- 89.** Lozynski, M., Krzyzanowska, E. (1986). Mass Spectra of 1-(2'-Hydroxy-5'-alkylphenyl)-1-alkanone (*E*)-Oximes. *Org. Mass Spectrom.*, 21, 33-39.
- 90.** Abele, E., Abele, R., Lukevics, E. (2007). Oximes of Five-Membered Heterocyclic Compounds with Two Heteroatoms 2.\* Reactions and Biological Activity (Review). *Chem Heterocyc Comp*, 43(8), 945-977.
- 91.** Philips, N. V. (1971). Pharmacologically Active Oxime Ethers. *Neth. Appl.*, 68 01,632, 08 Aug 1969, Appl. 06 Feb 1968.
- 92.** Parthiban, P., Aridoss, G., Rathika, P., Ramkumar, V., Kabilan, S. (2009). Synthesis, spectral, crystal and antimicrobial studies of biologically potent oxime ethers of nitrogen, oxygen and sulfur heterocycles. *Bioorg Med Chem Lett.*, 19, 2981-5.
- 93.** Bhandari, K., Srinivas, N., Keshava, G. B. S., Shukla, P. K. (2009). Tetrahydronaphthyl azole oxime ethers: The conformationally rigid analogues of oxiconazole as antibacterials. *Eur J Med Chem.*, 44, 437-47.
- 94.** Nam, G., Kang, T. W., Shin, J. H., Choi, K. I. (2006). Design, synthesis, and anti-*Helicobacter pylori* activity of erythromycin A (*E*)-9-oxime ether derivatives. *Bioorg Med Chem Lett.*, 16, 569-72.
- 95.** Philips, N. V. (1976). *Verbindingen Met. Antidepressieve Werking*. 7503310 *Nl Pat.*
- 96.** Bozdağ, O., Gümüşel, B., Demirdamar, R., Büyükbingöl, E., Rolland, Y., Ertan, R. (1998). Synthesis of some novel oxime ether derivatives and their activity in the 'behavioral despair test'. *Eur J Med Chem.*, 33, 133-41.
- 97.** Favara, D., Nicola, M., Pappalardo, M., Bonardi, G., Luca, C., Marchini, F., Sardi, B. (1987). Synthesis and Calcium Antagonistic Activity of a New Class of 1-Dihydropyridines Having an Alkoxyimino Group in Position 3. *Il Farmaco*, 42(10), 697-708.
- 98.** Mariani, E., Bargagna, A., Longobardi, M., Schenone, P., D'Amico, M., Filippelli, W., Falciani, M., Filippelli, A. (1994). O-(2-Dialkylaminoethyl)oximes of 5-(arylmethylidene)-1,3,3-trimethyl-2-oxabicyclo(2.2.2)octan-6-ones with Hypotensive, Antiarrhythmic and Other Activities. *Il Farmaco*, 49 (4), 267-270.

- 99.** Park, H. J., Lee, K., Park, S. J., Ahn, B., Lee, J. C., Cho, H., et al. (2005). Identification of antitumor activity of pyrazole oxime ethers. *Bioorg Med Chem Lett.*, 15, 3307-12.
- 100.** Van Dijk, J., Zwagemakers, M. A. (1977). Oxime ether derivatives, a new class of antiinflammatory compounds. *J. Med. Chem.*, 20, 1199-1206.
- 101.** Holan, G., Johnson, W. M. P., Rihs, K., Virgona, C. T. (1984). Insecticidal Isosteres of DDT-Pyrethroid Structures. *Pestic. Sci.*, 15, 361-368.
- 102.** Hokari, H., Masuda, K., Horii, T., Machida, Y., Shimazu, H. (1991). Preparation of Hydroximoylimidazoles or-triazoles as Insecticides. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP*, 03 68,559, 25 Mar 1991, Appl. 89/206,543, 09 Aug 1989.
- 103.** Brown, B. N., Wickham, J. C. (1964). Insecticidal Compositions and Formulations Containing Oxime Ethers, *Brit.* 960,241 June 10, 1964, Appl. 9, 1959.
- 104.** Finn, J. M. (1993). Oxime Derivatives of (formylpyridyl)imidazolinones as Herbicides and Method for Their Preparation, *Eur. Pat. Appl.* EP 539, 676, 05 May 1993. UA Appl. 786, 159, 31 Oct. 1991.
- 105.** Misslitz, U., Meyer, N., Kast, J., Kolassa, D., Westphalen, K. O., Gerber, M., Kardorff, U., Walter, H. (1994). Cyclohexenone-substituted Ketoxime Ether Herbicides, *Ger. Offen.* DE 4,227,896, 24 Feb 1994, Appl. 22 Aug. 1992.
- 106.** Han, H. O., Kim, S. H., Kim, K. H., Hur, G. C., Yim, H. J., Chung, H. K., Woo, S. H., Koo, K. D., Lee, C. S., Koh, J. S., Kim, G. T. (2007). Design and synthesis of oxime ethers of  $\alpha$ -acyl- $\beta$ -phenylpropanoic acids as PPAR dual agonists. *Bioorg Med Chem Lett*, 17, 937-41.
- 107.** Abdel-Hafez, E. S. M. N., Abuo-Rahma, G. E. D. A. A., Abdel-Aziz, M., Radwan, M. F., Farag, H. H. (2009). Design, synthesis and biological investigation of certain pyrazole-3-carboxylic acid derivatives as novel carriers for nitric oxide. *Bioorg Med Chem.*, 17, 3829-37.
- 108.** Rashad, A. E., Hegab, M. I., Abdel-Megeid, R. E., Fathalla, N., Abdel-Megeid, F. M. E. (2009). Synthesis and anti-HSV-1 evaluation of some pyrazoles and fused pyrazolopyrimidines. *Eur J Med Chem.*, 44, 3285-92.
- 109.** Abdel-Aziz, M., Abuo-Rahma, G. E. A., Hassan, A. A. (2009). Synthesis of novel pyrazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anticonvulsant activities. *Eur J Med Chem*, 44, 3480-3487.

**110.** Lankau, H. J., Menzer, M., Rostock, A., Arnold, T., Rundfeldt, C., Unverferth, K. (1999). 3-Amino- and 5-Aminopyrazoles with Anticonvulsant Activity. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 332, 219-221.

**111.** Özdemir, Z., Kandilci, H. B., Gümüsel, B., Çalış, Ü., Bilgin, A. A. (2007). Synthesis and studies on antidepressant and anticonvulsant activities of some 3-(2-furyl)-pyrazoline derivatives. *Eur J Med Chem*, 42, 373-9.

**112.** Tanitame, A., Oyamada, Y., Ofuji, K., Fujimoto, M., Iwai, N., Hiyama, Y., Suzuki, K., Ito, H., Terauchi, H., Kawasaki, M., Nagai, K., Wachi, M., Yamagishi, J. (2004). Synthesis and antibacterial activity of a novel series of potent DNA gyrase inhibitors. Pyrazole derivatives. *J Med Chem*, 47, 3693-6.

**113.** Bandgar, B. P., Gawande, S. S., Bodade, R. G., Gawande, N.M., Khobragade, C. N. (2009). Synthesis and biological evaluation of a novel series of pyrazole chalcones as anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem.*, 17, 8168-73.

**114.** El-Sabbagh, O. I., Baraka, M. M., Ibrahim, S. M., Pannecouque, C., Andrei, G., Snoeck, R., Balzarini, J., Rashad, A. A. (2009). Synthesis and antiviral activity of new pyrazole and thiazole derivatives. *Eur J Med Chem*, 44, 3746-53.

**115.** Ouyang, G., Cai, X. J., Chen, Z., Song, B., Bhadury, P. S., Yang, S., Jin, L. H., Xue, W., Hu, D. Y., Zeng, S. (2008). Synthesis and Antiviral Activities of Pyrazole Derivatives Containing an Oxime Moiety. *J. Agr. Food Chem.*, 56, 10160-7.

**116.** Vera-DiVaio, M. A. F., Freitas, A. C. C., Castro, H. C., de Albuquerque, S., Cabral, L. M., Rodrigues, C. R., Albuquerque, M. G., Martins, R. C. A., Henriques, M. G. M. O., Dias, L. R. S. (2009). Synthesis, antichagasic in vitro evaluation, cytotoxicity assays, molecular modeling and SAR/QSAR studies of a 2-phenyl-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-acrylic acid benzylidene-carbohydrazide series. *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 295-302.

**117.** Fadda, A. A., Abdel-Latif, E., El-Mekawy, R. E. (2009). Synthesis and molluscicidal activity of some new thiophene, thiadiazole and pyrazole derivatives. *Eur J Med Chem.*, 44, 1250-6.

**118.** Balsamo, A., Coletta, I., Guglielmotti, A., Landolfi, C., Mancini, F., Martinelli, A., et al. (2003). Synthesis of heteroaromatic analogues of (2-aryl-1-

cyclopentenyl-1-alkylidene)-(arylmethoxy)amine COX-2 inhibitors: effects on the inhibitory activity of the replacement of the cyclopentene central core with pyrazole, thiophene or isoxazole ring. *Eur J Med Chem.*, 38, 157-68.

**119.** Kenneth, L., Kees, J. J. F. Jr., Kurt, E., Steiner, J. F., Mattes, B. M., Theresa T., Diane M., Micheal L. McC. (1996). New Potent Antihyperglycemic Agents in db/db Mice: Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of (4-Substitutedbenzyl)(trifluoromethyl)pyrazoles and pyrazolones. *J Med Chem*, 39, 3920-8.

**120.** Litina, D. H. (1998). Review, Reevaluation and New Results in Quantitative Structure-Activity Studies of Anticonvulsants. *Med. Res. Rev.*, 18(2), 91-119.

**121.** Brunton, L. L., Lazo, J. S., Parker, K. L. (2009). *Godman-Gillman Tedavinin Farmakolojik Temeli*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.

**122.** Stables, J. P., Kupferberg, H. J., (1997). *The NIH Anticonvulsant Drug Development (ADD) Program: Preclinical Anticonvulsant Screening Project, Molecular and Cellular Targets for Antiepileptic Drugs*. Avanzini, G., Tanganelli, P., Avoli, M. London, John Libbey & Company Ltd.

**123.** Kupferberg, H. J., Stables, J. P. (1998). *Mechanism of Action Revisited: Drug Discovery, Testing and Clinical Prediction*. Stefan, H., Kramer, G., Mamoli, B. *Challenge Epilepsy-New Anticonvulsant Drugs*. Boston, Blackwell Science Ltd.

**124.** White, H. S., Wolf, H. H., Woodhead, J., Kupferberg, H. J. (1998). *The National Institutes of Health Anticonvulsant Drug Development (ADD) Program: Screening for Efficacy*. French, J., Leppik, I., Dichter, M. A. *Antiepileptic Drug Development. Advances in Neurology*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers.

**125.** Swinyard, E. A. (1973). *Assay of Antiepileptic Drug Activity in Experimental Animals: Standard Tests*. Radouco, C., Quebee, T. *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*. New York, Pergamon Pres, Cilt I.

**126.** Abbasoglu, U. (1996). Antimikrobiyal aktivite Araştırma Yöntemleri. *FABAD J. Pharm. Sci.*, 22, 111-8.

**127.** Woods, G.L., Washington, J.A. Antibacterial Susceptibility Tests: Dilution and Disk Diffusion Methods. *Manual of Clinical Microbiology*. Murray, P.R., Baron, E.J., Pfaller, M.A., Tenover, F.C., Tenover, R.H. 6. Baskı, ASM Press, Washington D.C., Chapter 113, 1995.

- 128.** Immediata, T., Day, A. R. (1940). Beta-Naphtyl Derivatives of Ethanolamine and N-Substituted Ethanolamines. *J Org Chem*, 5, 512-27.
- 129.** Özkanlı, F., Dalkara, S., Ertan, M. (1989). Bazı 2-Asetilnaftalen ve p-Kloroasetilbenzen Türevlerinin Oksim ve Redüksiyon Ürünleri Üzerinde Çalışmalar. *FABAD J Pharm Sci.*, 14(1), 13-22.
- 130.** Barrett, G. C. (1962). Iodine as a "Non-Destructive" Colour Reagent in Paper and Thin Layer Chromatography. *Nature*, 194, 1171-2.
- 131.** Stahl, E. (1969). Thin-Layer Chromatography. *Springer-Verlag*.
- 132.** Pinner, A. (1902). Ueber Glyoxaline. *Chem. Ber.*, 35, 4131.
- 133.** Wallach, O. (1883). Ueber Oxaline und Glyoxaline. *Chem. Ber.*, 16, 534.
- 134.** Sykes, P. (1975). *A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry*. Bungay, Fourth Edition, The Chaucer Press Ltd.

## 1. EKLER



## HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU

Hacettepe 06100, ANKARA

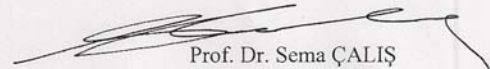
18 Eylül 2009

Sayı : B.30.2.HAC.0.01.00.05/60  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 17.09.2009 (PERŞEMBE)
TOPLANTI SAYISI	: 2009/8
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 2009/33
KARAR NUMARASI	: 2009/33-3
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Prof. Dr. Ünsal Çalış
HAYVAN DENEYLERİNDEN	
SORUMLU ARAŞTIRMACI	: Prof. Dr. Ünsal Çalış, Ecz. Zeynep Bulut
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	: Yrd. Doç. Dr. Arzu Karakurt
ONAYLANAN HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI	: 145 adet fare
ONAY GEÇERLİLİK SÜRESİ	: 12 ay

Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Farmosötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ünsal Çalış'ın araştırma yürütücüsü olduğu 2009/33 kayıt numaralı "*Sentezi Tamamlanmış, Yeni (Arilalkil) pirazol Türevi Oksim Eterler Bileşiklerinin Antikonvulsan Aktivitelerinin Taranması*" isimli çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne göre uygun bulunarak oy birliği ile onaylanmasına karar verilmiştir.

Sorumlu araştırmacı deneylere başlangıç tarihini Etik Kurula bildirmekle yükümlüdür

  
Prof. Dr. Sema ÇALIŞ  
Etik Kurul Başkan V.



**DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI**  
**CERTIFICATE OF ANIMAL USE IN EXPERIMENTAL RESEARCH**

*Zeynep BULLU*

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanlar Etik Kurulu'nun düzenlediği 80 saatlik  
Laboratuvar Hayvanları kursunu tamamlamış ve kurs sonunda başarılı olmuştur**

*Has completed the 80 hours course and passed the examination in Laboratory Animal Science  
organized by the Animal Research Ethic Committee of İnönü University Medical Faculty*

*Yusuf Türköz*

**Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ**  
**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ / İnönü University**  
**Deneysel Hayvanlar Etik Kurul Başkanı /**  
**Animal Research Ethic Committee Head**

**5-21 Haziran 2009 / June 5-21, 2009**  
**Malatya, TÜRKİYE / TURKEY**

*Cemil Çelik*

**Prof. Dr. Cemil ÇELİK**  
**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ / İnönü University**  
**Rektör**

## POSTER PRESENTATIONS

## CONCLUSION

In conclusion, we found that the Ugi-4C-3CR is an efficient method for the preparation of conformationally constrained enantiomeric  $\beta$ -lactams. Relative to MeOH, water as solvent has several advantages, such as its environmentally benign nature and the shorter reaction time, but it is additionally noteworthy that the reaction also occurred appropriately under solvent-free conditions (with some restrictions).

## ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to the Hungarian Research Foundation (OTKA No. NF69316 and T04407) for financial support.

## REFERENCES

1. Dömling A. Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry. *Chem Rev* 2006; 106:17–89 and references cited therein.
2. Fülöp F, Martinek TA, Tóth GK. Application of alicyclic beta-amino acids in peptide chemistry. *Chem Soc Rev* 2006; 35:323–334 and references cited therein.
3. Kanizsai I, Szakonyi Z, Sillanpää R, Fülöp F. A comparative study of the multicomponent Ugi reactions of an oxabicycloheptene-based  $\beta$ -amino acid in water and in methanol. *Tetrahedron Lett* 2006; 47:9113–9116.
4. Szakonyi Z, Fülöp F. Chiral cyclic  $\beta$ -amino acids and their derivatives, pharmaceutical compositions containing them and the use of such compounds. PCT: WO 2008/059299 A1.

206

### P101-SYNTHESIS OF SOME 1-(2-NAPHTHYL)-2-(PYRAZOL-1-YL)ETHANONE OXIME ETHER DERIVATIVES AND THEIR ANTICONVULSANT ACTIVITIES

Zeynep Bulut<sup>1</sup>, Arzu Karakurt<sup>1</sup>, Ünsal Çalış<sup>2</sup>, Sevim Dalkara<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Inönü University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, 44280, Malatya-Turkey<sup>1</sup>  
<sup>2</sup>Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, 06100, Ankara-Turkey<sup>2</sup>

## INTRODUCTION

There is continuing need to find more effective and safer antiepileptic drugs mainly because of inadequate treatment with existing drugs for almost one third of the patients and significant toxic side effects. Nafimidone, 1-(2-naphthyl)-2-(imidazol-1-yl)ethanone, is one of the representative of (arylalkyl)azole anticonvulsant compounds<sup>1</sup>. In our previous studies we found that oxime ether derivatives of nafimidone also showed anticonvulsant activity<sup>2</sup>. It is known that some pyrazole derivatives in different chemical structures show anticonvulsant activities<sup>3,4</sup>. Therefore in this project, as a continuation of our previous studies on (arylalkyl)azole derivatives we aimed to synthesize some new oxime ether derivatives of pyrazole analog of nafimidone as potential anticonvulsant compounds and then to evaluate their anticonvulsant activities.

## MATERIALS AND METHODS

## Chemistry

The oxime ethers<sup>1-3</sup> were synthesized by O-alkylation of 2-(pyrazol-1-yl)-1-(naphthalene-2-yl)ethanone oxime with appropriate alkyl halides (Scheme 1). The oxime was prepared by the reaction of hydroxylamine hydrochloride and the ketone which was obtained by N-alkylation of pyrazole with 2-bromo-1-(naphthalene-2-yl)ethanone according to the literature procedures<sup>2</sup>.

## Preparation of the compounds

0.01 mol 2-(pyrazol-1-yl)-1-(naphthalene-2-yl)ethanone oxime and 0.011 mol Na<sup>+</sup>/EtOH (5 ml) were stirred and refluxed for 30 minutes. Ethanol was evaporated in vacuo, the residue was dissolved in DMF and 0.02 mol appropriate alkyl halide was added. The mixture was stirred in room temperature for 4h, and then poured into ice. The precipitate was filtered and crystallized from the appropriate solvents.

## Anticonvulsant activity

Anticonvulsant activity of the compounds were determined by maximal electroshock seizure (MES) and subcutaneous metrazole seizure (ScM) tests in mice and neurotoxicity of the compounds was evaluated by rotarod test according to the Phase I tests of NIH-Anticonvulsant Screening Programme<sup>5</sup>.

The suspension of the compounds in methylcellulose was administered to mice by intraperitoneal route 30 min or 4 h before application of anticonvulsant and neurotoxicity screening tests for evaluation of their activity.

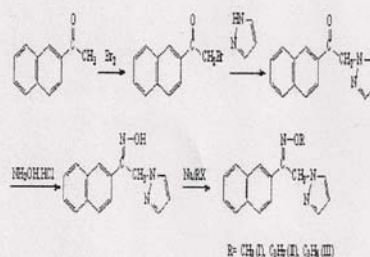
## RESULTS AND DISCUSSION

## Chemistry

The melting points and yields of the compounds synthesized are given in Table 1. Their chemical structures were confirmed by IR and <sup>1</sup>H-NMR spectral and elementary analysis data.

Table 1: The structures, melting points and yields of the compounds.

Comp	R	M.p. (°C)	Yield (%)
1	-CH <sub>3</sub>	52-4	72
2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	42-4	83
3	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	45-7	52



Scheme 1: Synthesis of the compounds





## POSTER PRESENTATIONS

2-(Pyrazol-1-yl)-1-(naphthalene-2-yl)ethanone oxime methyl ether (1), IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): (N-O) 906, (C-O) 1277.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -d ppm): 4.15 (3H; s;  $-\text{CH}_3$ ), 5.56 (2H; s;  $\text{CH}_2$ -N), 6.25 (1H; t; pyrazole H<sup>4</sup>), 7.28-7.58 (4H; m; naphthalene H<sup>6-7</sup> and pyrazole H<sup>3,5</sup>) 7.74-7.95 (4H; m; naphthalene H<sup>3,4</sup>), 8.18 (1H; s; naphthalene H<sup>1</sup>). Anal. Found: C, 71.02; H, 5.63; N, 15.74. Calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_1/3\text{H}_2\text{O}$  (271.31): C, 70.83; H, 5.82; N, 15.49%.

2-(Pyrazol-1-yl)-1-(naphthalene-2-yl) ethanone oxime propyl ether (2), IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):(N-O) 916, (C-O) 1276.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -d ppm): 0.97 (3H; t;  $-\text{CH}_3$ ), 1.74 (2H; m;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4.24 (2H; t;  $-\text{O}-\text{CH}_2$ ), 5.57 (2H; s;  $\text{CH}_2$ -N), 6.20 (1H; t; pyrazole H<sup>4</sup>), 7.37-7.57 (3H; m; naphthalene H<sup>6-7</sup> and pyrazole H<sup>5</sup>), 7.77 (1H; d; pyrazole H<sup>3</sup>), 7.82-7.95 (4H; m; naphthalene H<sup>3,4</sup>), 8.37 (1H; s; naphthalene H<sup>1</sup>). Anal. Found: C, 72.24; H, 6.39; N, 14.10. Calc. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_1/3\text{H}_2\text{O}$  (299.15): C, 72.22; H, 6.62; N, 14.04%.

2-(Pyrazol-1-yl)-1-(naphthalene-2-yl)ethanone oxime allyl ether (3), IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):(N-O) 914, (C-O) 1278.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -d ppm): 4.80 (2H; d;  $-\text{CH}_2$ -O), 5.24-5.40 (2H; dd;  $=\text{CH}_2$ ), 5.60 (2H; s;  $\text{CH}_2$ -N), 6.08 (1H; m;  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.196 (1H; t; pyrazole H<sup>4</sup>), 7.37-7.58 (3H; m; naphthalene H<sup>6-7</sup> and pyrazole H<sup>5</sup>), 7.38 (1H; d; pyrazole H<sup>3</sup>), 7.52-7.59 (2H; m; naphthalene H<sup>3,4</sup>), 7.78-7.94 (2H; m; naphthalene H<sup>3,4</sup>), 8.24 (1H; s; naphthalene H<sup>1</sup>). Anal. Found: C, 72.97; H, 5.875; N, 14.26. Calc. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_1/3\text{H}_2\text{O}$  (297.14): C, 72.71; H, 5.99; N, 14.13%.

## Pharmacology

Compounds 1 and 3 showed anticonvulsant activity against MES induced seizures in mice at 300  $\text{mg kg}^{-1}$  in 4h; but unfortunately these compounds were found to be neurotoxic at the same dose level in 30 min (Table II).

Table 2: Phase I anticonvulsant screening of the synthesized compounds.

ID	MES						SEI						Toxicity									
	15 min		30 min		4 hour		15 min		30 min		4 hour		15 min		30 min		4 hour					
	0	100	200	300	0	100	200	300	0	100	200	300	0	100	200	300	0	100	200	300		
1	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01
2	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01
3	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01

## ACKNOWLEDGEMENTS

This project was supported by İnönü University Research Fund (Project number: 2009/25 thesis).

## REFERENCES

- Walker KAM, Wallach BM, Hirschfeld RD. 1-(Naphthylalkyl)-1H-imidazole derivatives, a new class of anticonvulsant agents. *J Med Chem.* 1981; 24: 67-74.
- Karakurt A, Dalkara S, Özalp M, Özbey S, Kendi E, Stables JP. Synthesis of some 1-(2-naphthyl)-2-(imidazole-1-yl) ethanone oxime and oxime ether derivatives and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *Eur. J. Med. Chem.* 2001; 36: 421-433.
- Siddiqui N, Alam P, Ahsan W. Design, Synthesis and In-vivo Pharmacological Screening of N,3-(Substituted Diphenyl)-5-phenyl-1H-pyrazoline-1-carbothioamide Derivatives. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2009; 342: 173-181.
- Lankau HJ, Menzer M, Rostock A, Arnold T, Rundfeldt

C, Unverferth K. 3-Amino- and 5-Aminopyrazoles with Anticonvulsant Activity. *Arch. Pharm. Med. Chem.* 1999; 332: 219-221.

- Kupferberg HJ, Stables JP. In Challenge epilepsy-new anticonvulsant drugs.; Stefan H, Kramer G, Mamoli B, Ed.; Blackwell Science Ltd.: Boston 1998; pp 7-29.

## P102-FACTORS AFFECTING COMPLIANCE AMONG ORAL HYPOGLYCEMIC AGENTS (OHA) USERS AT A PUBLIC HOSPITAL IN MALAYSIA

Geok H. Yeo<sup>1</sup>, Mudassir Anwar<sup>1</sup>, Pei S. Wong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy and Health Sciences, International Medical University, Kuala Lumpur, Malaysia

## INTRODUCTION

Diabetes mellitus is an important public health concern and globally there is a rising trend in its prevalence. Nearly 1.2 millions of Malaysians are diagnosed with diabetes mellitus. Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) accounts for 90% of all the cases. Non-compliance is widespread with weighty consequences<sup>1</sup>. Many factors have been reported to influence compliance levels and overcoming these barriers will allow improvement of compliance. Compliance towards oral hypoglycaemic agents (OHA) in T2DM was reported to be poor to satisfactory in previous studies. Little has been done on compliance to specifically OHA in T2DM patients<sup>2,3</sup>. The study was designed with the objectives of investigating the compliance and factors affecting compliance among patients taking oral hypoglycaemic agents (OHA) treated in a public health-care setting.

## MATERIALS AND METHODS

The study was conducted in Hospital Tuanku Ja'afar, Seremban (HTJ) by using a validated 30-item questionnaire via face-to-face interview. Convenience sampling technique was used to select the subjects who were then given information sheets and written consent form to fulfill the ethical requirements. A 5-point Likert scale was used together with the responses. Compliance was assessed from the mean response to certain questions. The level of agreement for certain statements regarding the factors affecting compliance was determined by set parameters. Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 11.5 for Windows<sup>®</sup> was used to analyze the data obtained. Statistical tests were used to evaluate the difference in mean among the groups and to determine the correlation between variables in a bivariate form.

## RESULTS AND DISCUSSION

A total of 89 patients were approached but only 75 fulfilled the inclusion criteria and/or agreed to participate in the study out of which 58.7% were males and the rest were females. A majority of subjects interviewed were Indians (48.0%), followed by Malays (26.7%), Chinese (20.0%), and other races (5.3%). The compliance level as reported by the participants was low as only 20% of the patients were found to be compliant (taking more than 90% of the medications

## **ÖZGEÇMİŞ**

1985 yılında Erzurum'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Malatya'da tamamladı. 2003 yılında İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesine başladı. 2007 yılında mezun oldu. 2007 yılında İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı.