

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POTANSİYEL OLARAK AKTİF BAZI AMİT
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

Yüksek Lisans Tezi

Eczacı Uğur ALAKUŞ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Varol PABUÇCUOĞLU

İZMİR

2007

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POTANSİYEL OLARAK AKTİF BAZI AMİT
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Programı

Yüksek Lisans Tezi

Eczacı Uğur ALAKUŞ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Varol PABUÇCUOĞLU

İZMİR

2007

DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ

(Adı Soyadı)

(İmza)

Başkan : Prof. Dr. Varol PABUÇCUOĞLU

(Danışman)

Üye : Prof. Dr. Bijen KIVÇAK

Üye : Yrd. Doç. Dr. Vildan ALPTÜZÜN

Yüksek Lisans Tezinin Kabul Edildiği Tarih:01/10/2007.....

Bu çalışmayı çok değerli bilgi ve yardımları ile yöneten Hocam Prof. Dr. Varol PABUÇCUOĞLU' na,

Her konuda desteklerini gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Belkıs GÖZLER' e, Prof. Dr. Erçin ERCİYAS' a ve Prof. Dr. Semih GÜNEŐ' e,

Çalışmalarım esnasında beni sonsuz sabır ve sevgiyle destekleyen ve verdikleri enerjiyle çalışmalarıma daha sıkı sarılmamı sağlayan ailem, çalışma arkadaşlarım ve tüm dostlarıma en içten teşekkürlerimi, sevgilerimi ve saygılarımı sunarım.

İZMİR

Ecz. Uğur ALAKUŞ

2007

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
TEORİK BÖLÜM	3
I. EPİLEPSİ.....	3
A. EPİLEPSİNİN FİZYOLOJİK TANIMI.....	3
B. EPİLEPSİNİN SINIFLANDIRILMASI.....	4
1. Kısmi Tutarıklar.....	4
2. Jeneralize Tutarıklar.....	5
II. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR.....	5
A. GÜNÜMÜZDE KULLANILAN ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR...	5
B. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI.....	10
1. Hücre Uyarılabilirliğini Değiştiren İlaçlar.....	11
2. Eksitasyonu İnhibe Eden Antiepileptik İlaçlar.....	11
3. İnhibisyonu Arttıran Antiepileptik İlaçlar.....	13
III. ANTİKONVÜLZAN ETKİLİ FONKSİYONLANDIRILMIŞ AMİNO ASİT TÜREVİ BİLEŞİKLER ÜZERİNDE YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	16
IV. SENTEZ ÇALIŞMALARINDA KULLANILAN ÖZEL REAKSİYONLAR.....	20
A. DELEPİNE REAKSİYONU.....	20

DENEYSEL BÖLÜM	21
I. SENTEZLER VE SPEKTRAL BULGULAR	21
A. MATERYAL	21
B. YÖNTEMLER	21
1. Kromatografik Analizler.....	21
2. Spektral Analizler.....	22
3. Erime Noktası Tayinleri.....	22
C. BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE SPEKTRAL BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	23
1. Ara Ürünlerin (A1a, A2a, B1a) Sentezi.....	23
2. 2-Ftalimido- <i>N</i> -(<i>p</i> -süstitüefenil)asetamit Türevi Bileşiklerin (A1, A2) Sentezi ve Spektral Bulguları.....	24
a. A1 Bileşiğinin Spektral Bulguları.....	25
b. A2 Bileşiğinin Spektral Bulguları.....	29
3. 2-Benzamido- <i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)asetamit (B1) Bileşiğinin Sentezi Ve Spektral Bulguları.....	33
a. 2-Amino- <i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)asetamit Hidroklorür (B1b) Bileşiğinin Sentezi.....	33
b. 2-Benzamido- <i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)asetamit (B1) Bileşiğinin Sentezi.....	33
c. B1 Bileşiğinin Spektral Bulguları.....	34

TARTIŞMA	41
1. 2-Ftalimido- <i>N</i> -(<i>p</i> -tolil)asetamit (A1) Bileşğinin Sentezi ve Spektral Bulgularının Tartışılması.....	42
2. 2-Ftalimido- <i>N</i> -(<i>p</i> -klorofenil)asetamit (A2) Bileşğinin Sentezi ve Spektral Bulgularının Tartışılması.....	45
3. 2-Benzamido- <i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)asetamit (B1) Bileşğinin Sentezi ve Spektral Bulgularının Tartışılması.....	46
SONUÇ	50
ÖZET	52
SUMMARY	53
KAYNAKLAR	54
ÖZGEÇMİŞ	60

TABLO, ŞEMA VE SPEKTRUMLAR

TABLolar

Tablo 1. Tedavide Kullanılan Antiepileptik İlaçlar.....	8-9
Tablo 2. Ara Ürünlerin % Verim ve Erime Dereceleri.....	23
Tablo 3. Ftalimit Türevi Bileşiklerin Reaksiyon Süreleri, % Verim ve Erime Dereceleri.....	24

ŞEMALAR

Şema 1. Delepine Reaksiyonu.....	20
---	----

SPEKTRUMLAR

Spektrum No 1. A1 Kodlu Bileşiğın UV Spektrumu.....	26
Spektrum No 2. A1 Kodlu Bileşiğın IR Spektrumu.....	27
Spektrum No 3. A1 Kodlu Bileşiğın ¹ H NMR Spektrumu.....	28
Spektrum No 4. A2 Kodlu Bileşiğın UV Spektrumu.....	30
Spektrum No 5. A2 Kodlu Bileşiğın IR Spektrumu.....	31
Spektrum No 6. A1 Kodlu Bileşiğın ¹ H NMR Spektrumu.....	32
Spektrum No 7. B1 Kodlu Bileşiğın UV Spektrumu.....	36
Spektrum No 8. B1 Kodlu Bileşiğın IR Spektrumu.....	37
Spektrum No 9. B1 Kodlu Bileşiğın ¹ H NMR Spektrumu.....	38

Spektrum No 10. B1 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu.....	39
Spektrum No 11. B1 Kodlu Bileşğin APCI-MS Spektrumu.....	40

GİRİŞ

Günümüzde ilaç araştırmalarında öncelikli hedef antienfektif, antineoplastik, kardiyovasküler sistem, endokrin sistem ve santral sinir sistemi ilaçlarına yeni ilaçlar kazandırmaktadır (32). Santral sinir sistemi ilaçları arasında antiepileptik ilaçlar özel bir öneme sahiptir. Epidemiyolojik çalışmalara göre epilepsi, dünya nüfusunun yaklaşık olarak %1'ni etkileyen bir hastalıktır. Mevcut antiepileptik ilaçların, hastaların sadece %60-70'inde yeterli tutarık kontrolü sağlandığı bilinmektedir (12, 19, 26, 39, 40). Dünyada antiepileptik tedavi için yazılan reçetelerde kullanılan ilaçların %95'i 1975 yılından önce geliştirilen ilaçlardır. Bu nedenle daha etkili ve daha az toksik yeni antiepileptik ilaçlara büyük gereksinim duyulmaktadır (12).

Son yıllarda antiepileptik ilaç adayı yeni moleküllerin geliştirilmesine yönelik birçok çalışma gerçekleştirilmektedir. Bu çalışmalarda izlenen stratejiler arasında iki yaklaşımın öne çıktığı görülmektedir. Bunlardan birincisi mevcut antiepileptik ilaçların üzerinde gerçekleştirilen moleküler modifikasyon yaklaşımı diğeri de tutarık patofizyolojisiyle ilişkili mekanizmaya dayalı rasyonel ilaç geliştirilmesidir. Her iki yaklaşımın da yarattığı ilaç adayı moleküller bulunmaktadır (40).

Epileptik nöbetlerin, santral sinir sisteminde eksitator iletim ile inhibitör iletim arasındaki dengenin eksitator iletim lehine bozulmasından kaynaklandığı bilinmektedir. Bu nedenle santral sinir sisteminin eksitator ya da inhibitör iletim sistemleri, yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde önemli moleküler hedefleri temsil etmektedir. Santral sinir sisteminin inhibitör aminoasitleri GABA ve glisin,

yeni antiepileptik ilaç adayı moleküllerin geliştirilmesinde farmakofor olarak sıklıkla kullanılmaktadır (39).

Glisin, fonksiyonlandırılmış aminoasitler (FAA) olarak bilinen bir grup yeni antiepileptik molekülün de iskeletini oluşturmaktadır. Fonksiyonlandırılmış aminoasitler, esas itibarıyla Amino azotu ile α karbondaki çeşitli sübstitüentler taşıyan glisinamid türevleri olarak da düşünülebilir (29, 30, 38, 41). Özellikle amino fonksiyonu üzerinde açıl grubu taşıyan glisinamidlerin yoğun olarak çalışıldığı ve bu çalışmalar sonucunda lakozamid jenerik adıyla bilinen (*R*)-2-asetamido-*N*-benzil-3-metoksipropanamid yapısına sahip molekülün klinik denemeler aşamasına kadar ulaştığı görülmektedir (3, 7).

Anilit türevleri de antiepileptik olarak son yıllarda çalışılan diğer bir kimyasal grubu temsil etmektedir. Antikonvülzan anilit türevleri üzerinde gerçekleştirilen yapı-etki çalışmaları, antikonvülzan etkinliğin, *N*-fenil halkasındaki sübstitüentlerin cinsine ve sübstitüsyon şekline bağlı olduğunu göstermektedir (1, 5, 6, 9, 14-16, 24, 35, 44, 46, 50, 51).

Çalışmamızda, yukarıda yapılan değerlendirmelerin de ışığında bir grup *N*-açilglisinanilit türevi bileşiğin potansiyel antikonvülzan molekül olarak sentez edilmesi ve elde edilen moleküllerin yapılarının spektral verilerle doğrulanması hedeflenmiştir.

Bu amaçla tasarlanan bileşikler, 2-benzamido-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamid ve 2-ftalimido-*N*-(*p*-tolil)asetamid ve 2-ftalimido-*N*-(*p*-klorofenil)asetamid türevleridir.

TEORİK BÖLÜM

I. EPİLEPSİ

A. EPİLEPSİNİN FİZYOLOJİK TANIMI

Epilepsi, paroksizmal olarak başlayan ve genellikle kendiliğinden geçen, bazen bilinç kaybına neden olan fokal ve/veya jeneralize kasılmaların ve duyuşal bozuklukların eşlik ettiği nöbetler şeklinde seyreden nörolojik hastalıklar bütünüdür (26). Diğer bir deyişle epilepsi, santral sinir sisteminin farklı serebral hastalıklarının bir sendromudur (19, 39). Bu sendrom, çok sayıdaki nöronun paroksizmal, ekşesif ve hiperkronik deşarjları ile karakterizedir. Bu deşarjlar, elektrokimyasal dengede düzensizlikler meydana getirerek normal beyin fonksiyonlarını bozar. Epilepsi nöbetlerine tutarık adı verilir. Tutarıklar ani olup, psişik, otonomik, duyuşal ve motor kaynaklı anormal geçici nöbetler halinde gözlenir. Motor nöbetlere konvülsiyon adı verilir (19, 26).

Epilepside görülen tutarıkların oluşma nedeni, nöronların üst düzeyde uyarılması sonucu ortaya çıkan aşırı deşarja bağlı olarak beyin korteksinin belirli bir bölgesinde veya korteksin genelinde eksitabilitenin artmasıdır (26, 39). Kabul edilen bir teoriye göre, epilepsi nöbetlerinin oluşmasına primer bir odak neden olur. Bu odak, nöbetler arasında kalan dönemde aralıklı veya sürekli olarak yüksek frekanslı elektriksel deşarjı sürdürür. Bu odağın fokal veya jeneralize tutarıkları başlatabilmesi

için korteksin bir kısmına veya tamamına yayılması gereklidir. Primer odak oluşmasının nedenleri arasında lokal dolaşım ve metabolizma bozuklukları, travma, iltihabi bozukluklar, kafa içi basıncını artıran beyin ödemi, beyin tümörü ve abse gibi faktörler önem taşımaktadır. Bu primer odaktan gelen uyarının yayılmasını kolaylaştıran etkenler arasında fiziksel yorgunluk, aşırı mental aktivite, duygusal stres, kan şekeri ve elektrolit düzeyi ile pH değerlerinin değişmesi sayılabilir (19, 26, 39).

B. EPİLEPSİNİN SINIFLANDIRILMASI

Çeşitli epilepsi tiplerini birleştirmek amacıyla, “International League Against Epilepsy” sınıflandırma ve terminoloji komisyonu kurulmuştur (26). Buna göre epilepsi tutarıkları, kısmi tutarıklar ve jeneralize tutarıklar olarak iki ana gruba ayrılır:

1. Kısmi Tutarıklar

Klinik ya da elektroensefalografik (EEG) bulgular, beyinde kısmi tutarıkların lokal bir başlangıcının olduğunu göstermektedir. Bu tip olgular beynin bir yarı küresinde spesifik bir noktada başlar ve aşırı nöronal boşalma, beynin fokal alanı içinde lokalize kalır. Bu tutarıklara bazen bilinç kaybı da eşlik edebilir. Kısmi tutarıklar bölgesel, duyuşsal belirtiler ya da bir kas grubu veya tek bir ekstremitede sınırlı olan konvülziyonlarla karakterizedir (19, 26, 40).

Anormal elektrik deşarjından beynin etkilenme derecesine göre kısmi tutarıklar: basit kısmi tutarıklar, kompleks kısmi tutarıklar ve jeneralize şekle dönüşebilen kısmi tutarıklar olmak üzere üç sınıfa ayrılır (40).

2. Jeneralize Tutarıklar

Bu tip tutarıklar, mevcut veriler ışığında lokal başlangıçtan yoksundur ve bilinç kaybıyla birlikte görülür. Çeşitli tipleri vardır. Tonik-klonik (grand-mal), absens (petite-mal), myoklonik, atonik tutarıklar bu gruba girer (40). En çok karşılaşılan jeneralize tutarıklar, tonik-klonik (grand-mal) tiptedir. Majör konvülziyonlarla karakterize olan bu tutarıklarda vücuttaki tüm kaslarda sıralı tonik spazmlar görülür. Bunları klonik boşalmalar ve uzun bir santral sinir sistemi depresyonu izler (19).

II. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

A. GÜNÜMÜZDE KULLANILAN ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Antiepileptik ilaçlar, epileptik nöbetlerin önlenmesinde ve kontrol edilmesinde kullanılırlar. Epilepsinin radikal tedavisini sağlamazlar. Kullanıldıkları sürece nöbet oluşmasını engelleyebilirler (26, 42). İdeal bir antiepileptik ilacın sahip olması gereken özellikler önem sırasına göre aşağıdaki gibi sıralanabilir (36):

- Epilepsi nöbetlerini tamamen önlemeli
- Geniş terapötik indekse sahip olmalı
- Toksik olmamalı
- Teratojenik etki göstermemeli
- İlaç etkileşmesine neden olmamalı
- Uzun yarılanma ömrüne sahip olmalı
- Proteinlere bağlanmamalı

Günümüzde bu özelliklerin hepsini taşıyan bir antiepileptik ilaç bulunmamaktadır.

Antiepileptik ilaçlar, epilepsi türlerinden yalnızca bir kısmına karşı etkili oldukları için tedaviye başlamadan önce hastada hangi tür epilepsinin bulunduğunu veya karma tutarıkların olup olmadığını tespit etmek gerekir (26). Kısmi tutarıklarda kullanılan ilaçlar az veya çok bu gruptaki bütün tutarık tiplerine karşı kullanılır. Buna karşılık jeneralize tutarıklarda kullanılan ilaçlar her tutarık tipine göre farklılık gösterir.

Klinikte kullanılan majör ilaçlar (fenitoin, karbamazepin, valproik asit, benzodiazepinler, etosüksimit, fenobarbital ve primidon), 1910 ile 1970 yılları arasında geliştirilmiştir. Bu grup ilaçlar “*eski ilaçlar*” ya da “*ilk kuşak ilaçlar*” olarak adlandırılır. 1970 Yılından sonra tedaviye giren ilaçlar (vigabatrin, gabapentin, felbamat, lamotrijin, okskarbazepin, tiyagabin ve topiramet) ise “*yeni ilaçlar*” ya da “*ikinci kuşak ilaçlar*” olarak adlandırılmaktadır. Halen klinik deneme aşamasında bulunan farklı yapılar taşıyan yeni antiepileptik ilaç adayları moleküller ise “*üçüncü kuşak ilaçlar*” olarak kabul edilmektedir (8, 40). Burada sayılan ilaçların pek çoğu rastgele tarama ve moleküler modifikasyon yaklaşımlarıyla geliştirilmiş moleküllerdir. Epilepsi ve tutarık patofizyolojisiyle ilişkili mekanizmaya dayalı rasyonel tasarım ile geliştirilerek tedaviye giren ilaçlar, ikinci kuşaktan vigabatrin, tiyagabin ve gabapentin ile sınırlıdır. Bu üç bileşik de, santral sinir sisteminde GABA etkinliğini arttıracak mekanizmalar hedeflenerek tasarlanmışlardır (40).

Tedavide kullanılan antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde üç farklı stratejinin izlendiği görülmektedir (40). Bu stratejiler kısaca aşağıda özetlenmiştir:

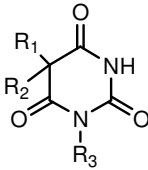
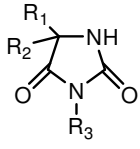
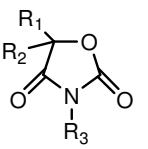
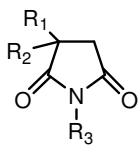
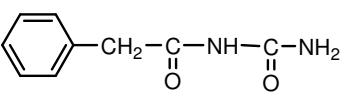
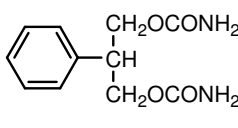
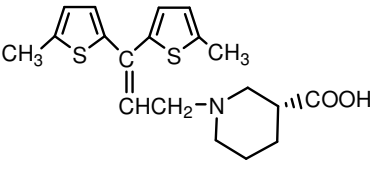
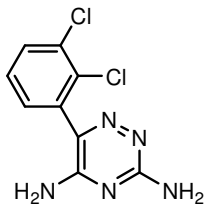
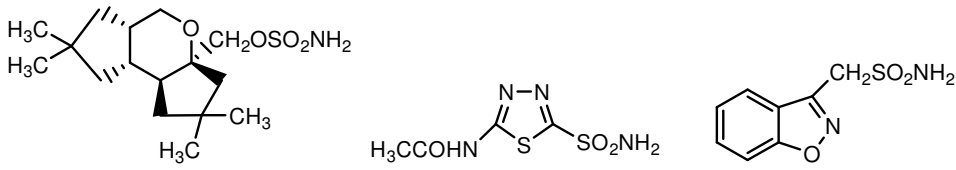
- Rastgele Tarama- Farklı kimyasal yapı taşıyan bileşiklerin sentezlenerek, deneysel epilepsi modellerinde antikonvülzan aktivite açısından taranması
- Moleküler Modifikasyon- Tedavide kullanılan antiepileptik ilaçların yapısal modifikasyonları ile yeni antiepileptik ilaçların elde edilmesi
- Rasyonel Tasarım- Epilepsi ve tutarık patofizyolojisiyle ilişkili mekanizmaya dayalı rasyonel ilaç geliştirilmesi

Her üç strateji ile elde edilmiş klinikte yararlı antiepileptik ilaçlar bulunmaktadır.

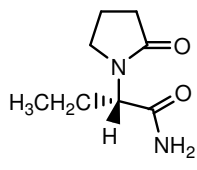
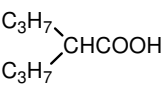
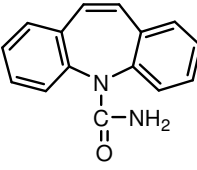
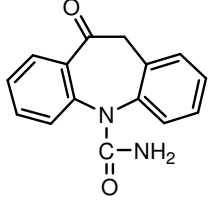
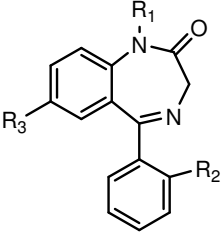
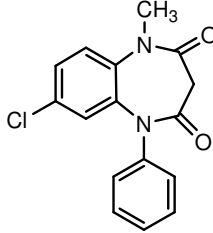
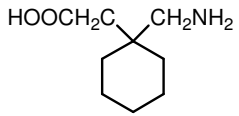
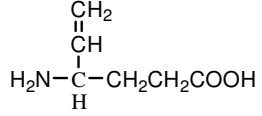
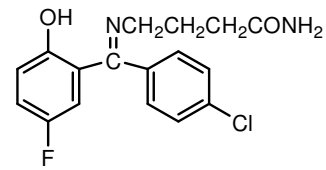
Tedavide kullanılan antiepileptik ilaçlar kimyasal yapılarına göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılırlar (8, 20, 26, 52, 53).

1. Barbitürik Asit Türevleri
2. Hidantoin Türevleri
3. Oksazolidindion Türevleri
4. Süksinimit Türevleri
5. Açilüre Türevleri
6. Propandiol Dikarbamat Türevleri
7. Nipekotik Asit Türevleri
8. 1,2,4-Triazin Türevleri
9. Sülfonamit Türevleri
10. Pirolidin-2-on Türevleri
11. Asetik Asit Türevleri
12. Dibenzazepin Türevleri
13. GABA Türevleri
14. Benzodiazepin Türevleri

Antiepileptik olarak kullanılan ilaçların formülleri Tablo 1 de verilmiştir.

<p>1. Barbitürük Asit Türevleri</p>  <p>Fenobarbital ($R_1=C_2H_5$, $R_2=C_6H_5$, $R_3=H$) Mefobarbital ($R_1=C_2H_5$, $R_2=C_6H_5$, $R_3=CH_3$) Metabarbital ($R_1,R_2=C_2H_5$, $R_3=CH_3$)</p>	<p>2. Hidantoin Türevleri</p>  <p>Fenitoin ($R_1,R_2=C_6H_5$, $R_3=H$) Mefenitoin ($R_1=C_2H_5$, $R_2=C_6H_5$, $R_3=CH_3$) Etotoin ($R_1=C_6H_5$, $R_2=H$, $R_3=C_2H_5$) Fosfenitoin ($R_1,R_2=C_6H_5$, $R_3=CH_2OPO_3Na_2$)</p>
<p>3. Oksazolidindion Türevleri</p>  <p>Trimetadion ($R_1,R_2,R_3=CH_3$) Parametadion ($R_1=CH_3$, $R_2=C_2H_5$, $R_3=CH_3$)</p>	<p>4. Süksinimit Türevleri</p>  <p>Etosüksinimit ($R_1=C_2H_5$, $R_2=CH_3$, $R_3=H$) Metsüksinimit ($R_1=C_6H_5$, $R_2,R_3=CH_3$) Fensüksinimit ($R_1=C_6H_5$, $R_2=H$, $R_3=CH_3$)</p>
<p>5. Açılıre Türevleri</p>  <p>Fenasemit</p>	<p>6. Propandiol Dikarbamat Türevleri</p>  <p>Felbamat</p>
<p>7. Nipekotik Asit Türevleri</p>  <p>Tiyagabin</p>	<p>8. 1,2,4-Triazin Türevleri</p>  <p>Lamotrijin</p>
<p>9. Sülfonamit Türevleri</p>  <p>Topiramate Asetazolamit Zonisamit</p>	

Tablo 1. Tedavide Kullanılan Antiepileptik İlaçlar

<p>10. Prolidin-2-on Türevleri</p>  <p>Levetirasetam</p>	<p>11. Asetik Asit Türevleri</p>  <p>Valproik Asit</p>
<p>12. Dibenzazepin Türevleri</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="365 630 560 798">  <p>Karbamazepin</p> </div> <div data-bbox="901 598 1112 798">  <p>Okskarbamazepin</p> </div> </div>	
<p>13. Benzodiazepin Türevleri</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="365 934 771 1323"> <p>a. 1,4-Benzodiazepin Türevleri</p>  <p>Diazepam ($R_1=CH_3, R_2=H, R_3=Cl$) Klonazepam ($R_1=H, R_2=Cl, R_3=NO_2$)</p> </div> <div data-bbox="917 934 1323 1281"> <p>b. 1,5-Benzodiazepin Türevleri</p>  <p>Klobazam</p> </div> </div>	
<p>14. GABA Türevleri</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="389 1449 625 1617">  <p>Gabapentin</p> </div> <div data-bbox="690 1449 950 1617">  <p>Vigabatrin</p> </div> <div data-bbox="1015 1396 1339 1617">  <p>Progabit</p> </div> </div>	

Tablo 1. Tedavide Kullanılan Antiepileptik İlaçlar

B. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

Patofizyolojik olarak epilepside, santral sinir sistemine ait çok sayıdaki nöronun paroksizmal, eksefif ve hiperkronik deşarjları, beynin elektrokimyasal dengesinde değişiklikler meydana getirir. Bu durumun, normal beyin fonksiyonlarını bozduğu bilinmektedir (19). Nöron membranlarında oluşan aksiyon potansiyelinin ateşlenmesiyle ortaya çıkan aşırı elektriksel boşalmalar nöronların aşırı uyarılmasına neden olur (39). Bu süreç sinapslarda eksitator nörotransmitterlerin salıverilmesine, bunun sonucunda da normal inhibitör kontrolün kaybolmasına ve epileptik tutarıkların ortaya çıkmasına yol açar (26, 39). Tedavide kullanılan antiepileptik ilaçların nihai olarak nöron eksitasyonu ile nöron inhibisyonu arasındaki dengeyi değiştirerek etki ettikleri bilinmektedir (33). Bu etki, hücresele düzeyde üç farklı mekanizma ile sağlanabilmektedir:

- Voltaja duyarlı iyon kanallarının modülasyonu
- İnhibitör iletimin kuvvetlendirilmesi
- Eksitator iletimin azaltılması

Buna göre antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları,

(1) Doğrudan veya dolaylı olarak nöron boşalmalarına aracılık eden voltaja duyarlı iyon kanallarının aktivitesini etkilemek suretiyle hücre uyarılabilirliğini değiştiren antiepileptik ilaçlar

(2) Eksitasyonu inhibe eden antiepileptik ilaçlar

(3) İnhibisyonu arttıran antiepileptik ilaçlar

olmak üzere 3 farklı başlık altında incelenecektir (20, 33, 40).

1. Hücre Uyarılabilirliğini Değiştiren İlaçlar

Nöronların normal dinlenme membran potansiyeli, hücre içi elektrolit konsantrasyonunun sürdürülmesiyle sağlanır. Bu durumda hücreler arası sıvıya göre hücre içinde potasyum iyonu konsantrasyonu fazla, sodyum iyonu konsantrasyonu azdır. Aksiyon potansiyeli oluşturacak düzeyde bir eksitator postsinaptik depolarizasyon gerçekleştiğinde sodyum iyonu hücre içine yönelir, repolarizasyon sırasında ise bu olayın tam tersi gerçekleşir. Epilepside hipersinkronik boşalmaların başlangıcında ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonu azalır, hemen ardından ekstrasellüler potasyum konsantrasyonu ise artar (25).

Hücre uyarılabilirliğini değiştiren ilaçlar, antikonvülzan etkilerini sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarının voltaj aktivitesini doğrudan veya dolaylı olarak değiştirme suretiyle gösterir (33).

2. Eksitasyonu İnhibe Eden Antiepileptik İlaçlar

Glutamat, santral sinir sisteminin, en önemli ve en hızlı etki eden eksitator aminoasididir (33, 37, 39). Glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonunun epilepsinin de dahil olduğu, farklı birçok nörolojik rahatsızlığın patogenezinde rol aldığı bilinmektedir (25, 39). Nörofarmakolojik olarak, eksitator karakterli glutamaterjik iletim ile inhibitör karakterli GABAerjik iletim arasında ortaya çıkan dengesizliğin, epileptik tutarıkları oluşturan ana faktör olduğu da bildirilmektedir (28, 39). Rasyonel strateji ile planlanan antiepileptik ve nöroprotektif ilaç geliştirme programlarında, glutamaterjik iletimin inhibe edilmesi ana moleküler hedeflerden biri haline gelmiştir (25, 28, 37, 40).

Glutamat reseptörleri, iyonotropik (iGluR) ve metabotropik (mGluR) olarak iki ana büyük gruba ayrılmaktadır (33, 39). İyonotropik glutamat reseptörleri selektif

agonistlere göre AMPA [α -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propiyonik asit], kayinat [3-karboksimetil-4-(1-metiletetil)pirolidin-2-karboksilik asit] ve NMDA [*N*-metil-*D*-aspartat] reseptörleri olmak üzere üç alt gruba ayrılır. İyonotropik glutamat reseptörlerinden AMPA ve kayinat alt tiplerinin, hızlı eksitatör iletimde görev aldığı, NMDA reseptörlerinin ise, membran dinlenme potansiyelinde hareketsiz olduğu, uzun depolarizasyon süreçlerinde ise aktive olduğu bilinmektedir (33). NMDA reseptörleri aktive olduklarında, iyon kanalları üzerindeki etkilerine bağlı olarak, monovalan (esas olarak sodyum) ve divalan (esas olarak kalsiyum) katyonların hücre içine girişine yol açarlar (37). NMDA reseptörleri ile birlikte bulunan katyon kanallarının, epilepsi tutarıklarının ortaya çıkışından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Deneysel hayvan modellerinde, NMDA reseptör antagonistlerinin antikonvülzan yanıt oluşturduğu bilinmektedir (45).

Santral sinir sisteminin önemli inhibitör amino asitlerinden biri olan glisin, postsinaptik glisin reseptörleri (striknine duyarlı Glisin_A reseptörleri) dışında, NMDA reseptörleri üzerinde de kendine özgü, modülatör bir yöre (striknine duyarsız Glisin_B reseptörleri) taşır (25, 37, 39). NMDA reseptörleri üzerinde bulunan bu modülatör bölgede ancak glisin varlığında, glutamat ve dolayısıyla NMDA reseptörleri tarafından iyon kanal aktivasyonu gerçekleştirilebilmektedir. Glisin'in bu reseptör yöredeki etkisi o ölçüde önem taşımaktadır ki, bazı araştırmacılar glisin'in bu fonksiyonu için "NMDA reseptör modülatörü" yerine "glutamat koagonisti" terimini kullanmayı tercih etmektedirler (37, 39). Glisin'in, NMDA reseptörleri üzerinde bulunan bu reseptör bölgesinde antagonist etki gösteren bileşiklerin (Glisin_B reseptör antagonistleri), epilepsinin de dahil olduğu birçok farklı akut ve kronik santral sinir sistemi hastalığında terapötik olarak yararlı olacakları düşünülmektedir (25, 28, 37).

Yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde NMDA reseptörleri oldukça önemli bir hedefi oluşturmakta ve kompetitif ya da nonkompetitif NMDA reseptör antagonistleri geniş bir antikonvülzan aktivite spektrumu göstermektedir (19, 28). Ancak glutamaterjik iletimin bazı çok önemli fizyolojik olaylarda (öğrenme ve bellek üzerinde) ve patofizyolojik olaylarda (akut ve kronik nörodegradasyonda) karmaşık işlevleri, bu sisteme dönük ilaç tasarımında problemler yaratmaktadır. NMDA reseptör blokörlerinin yan etkileri arasında nörodegradasyon, psikomimetik etkiler ve öğrenme yeteneğinde bozulmalar özellikle öne çıkmaktadır (28, 39). NMDA reseptörlerinin Glisin yöresinde antagonist etki gösteren NMDA reseptör antagonisti bileşiklerin (Glisin_B reseptör antagonistleri) ise, klasik NMDA reseptör blokörlerinin yan etkileri arasında öne çıkan nörodegradasyon, psikomimetik etkiler ve öğrenme yeteneğinde bozulmalar gibi istenmeyen etkiler taşımadıkları ve bu nedenle de daha iyi terapötik indekse sahip oldukları düşünülmektedir (25, 28). Sayılan nedenlerden ötürü, yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde Glisin_B reseptör antagonizması rasyonel bir moleküler hedef olarak görülmektedir (25, 28, 37, 40).

Tedavide kullanılan ilaçlar arasında felbamat'ın diğer mekanizmalar yanında NMDA reseptörleriyle etkileştiği ve aktivitesinin bu etkiye bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (28).

3. İnhibisyonu Arttıran Antiepileptik İlaçlar

Santral sinir sisteminin majör inhibitör transmitterleri GABA ve glisin'dir. Gerek deneysel hayvan epilepsi modellerinde gerekse epilepsili hastalarda beyin GABA fonksiyonlarında değişiklikler meydana geldiği, GABA'nın etkinliğinin arttırılmasının antikonvülzan yanıt oluşturduğu bilinmektedir (11). İlerleyen bölümlerde de bahsedileceği gibi, bazı antiepileptik ilaçlar santral sinir sisteminde

GABA düzeyini arttırmaktadırlar (10, 33, 40, 48). Günümüzde etkin, yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde en başarılı rasyonel strateji, GABAerjik iletimin güçlendirilmesi olmuştur (40). GABA, SSS de yer alan ve sinaptik geçişi ve nöron uyarılmasını kontrol eden majör inhibitör transmitter olarak, postsinaptik iyon kanallarını aktive ederek klorür iyonlarının hücre içine girişini artırır ve nöronları hiperpolarize ederek eksitabilitelerini azaltır. Bu nedenle GABA eksefif senkronize deşarjları lokalize ederek yayılmalarını engeller (45). GABA, GABAerjik nöronlarda *L*-glutamik asitten, glutamat dekarboksilaz (GAD) enziminin katalizlediği, dekarboksilasyon tepkimesiyle oluşur. GABA'nın yıkılması ise, GABA transaminaz (GABA-T) enzimiyle süksinik semialdehite dönüşmesi sonucunda gerçekleşir. GABA'nın $GABA_A$, $GABA_B$ ve $GABA_C$ olmak üzere üç alt reseptörü bulunmaktadır (39).

Yukarıda bahsedilen nedenlerden ötürü, GABAerjik sistemde, GABA'nın metabolizması, salınması, taşınması ve spesifik reseptörlerinin aktivasyonu, yeni antiepileptik ilaçlar için hedefler olarak görülmektedir (11). Tedavide kullanılan antiepileptik ilaçlar arasında, GABA anabolizmasını stimüle eden bir ilaç bulunmamakla beraber, GABA'nın lipofil siklik analogu olarak sentez edilen gabapentin'in ve valproik asit'in GAD'ın aktivitesini arttırdığı yönünde bulgular saptanmıştır (11). Sinaptik aralığa salınan GABA'nın inaktivasyon yollarından biri sinir uçlarına ve glial hücrelere geri emilimidir. Bu emilimin inhibe edilmesi sinaptik aralıktaki GABA konsantrasyonunu artırır (19). Nipekotik asit, GABA geri emilim inhibitörü olarak aktivite göstermesine karşın kan-beyin engelini aşamadığı için tedavide lipofil bir analogu olan antiepileptik ilaç tiyagabin geliştirilmiştir (8, 33). GABA'nın, GABA-T enzimi tarafından yıkılmasının engellenmesi diğer bir rasyonel ilaç tasarım hedefi olmuştur. Son yıllarda tedaviye giren vigabatrin, geri

dönüşümsüz bir şekilde GABA-T'yi inhibe eden ilk antiepileptik ilaçtır (11, 33, 53). Bir ön ilaç olan vigabatrin, GABA-T enzimiyle aktif metabolite dönüşür. Bu aktif metabolit, enzimin aktif yöresine Michael katım tepkimesiyle irreversibl bağlanarak enzimi inaktive eder (11, 53). GABA, hızlı inhibitör etkilerinin çoğunu iyonotropik GABA_A reseptörleriyle gerçekleştirir. Bu reseptörler, klorür kanallarına bağlı olan majör GABA reseptörleridir (11). GABA_A reseptör kompleksinin antikonvülzan ilaçların farmakolojisinde önemli rol oynadığı saptanmıştır (19, 20, 39). GABA'nın ön ilacı gibi davranarak kan-beyin engelini kolaylıkla aşabilen lipofil bir GABA türevi olan progabit, GABA_A reseptörleri düzeyinde agonist etki oluşturan bir antiepileptiktir (45). GABA_A reseptör kompleksi çeşitli allosterik modülatör yöreler taşır. Bu allosterik yöreler, GABA agonist/antagonist yöresi, benzodiazepin yöresi, barbitürat yöresi, pikrotoksin yöresi, steroid yöresi ve diğer modülatör yöreler olarak sınıflandırılabilir (11, 39).

1,4-Benzodiazepin ve 1,5-benzodiazepin türevleri, benzodiazepin reseptör yörede GABA'nın etkisini modüle etmektedir (19, 53). Bu yöre ile etkileşen ligandlar, GABA_A reseptörlerinin aracılık ettiği inhibisyonu kuvvetlendirmektedir. Bu inhibisyon, reseptör aktivasyonunu takip eden klorür kanallarının açılma hızının değiştirilmesiyle ortaya çıkmaktadır (19, 39). Barbitürat yöre ise, barbitürat analoglarının anestezi ve antikonvülzan etkilerine aracılık etmektedir (39).

GABA'dan sonra santral sinir sisteminin en yoğun inhibitör aminoasidi glisin'dir. Glisin geniş bir grup motor ve duyu fonksiyonu kontrol etmekte ve muhtemelen GABA ile birlikte faaliyet göstermekte ve bazı hücrelerde de birlikte bulunmaktadır (10, 11). Glisin'in postsinaptik reseptörleri strikinin'e duyarlı Glisin_A reseptörleridir. Bu reseptörler, GABA_A reseptörlerine benzemektedir, aktivasyonları klorür kanallarını açarak, hücre içine klorür girişine yol açmakta, bunun sonucunda

da nöron membran potansiyelini hiperpolarize etmektedirler. Ayrıca, hatırlanacağı gibi glisin'in glutamat koagonisti olarak NMDA reseptörleri üzerindeki modülatör reseptör yöresine (striknin'e duyarsız Glisin_B reseptörleri) daha önce değinilmişti. Glisin_A reseptörleri üzerinde agonist etki gösteren bileşiklerin potansiyel antikonvülzan olduğu, spastisite tedavisi yanı sıra kas gevşetici ve ağrı dindirici etki potansiyeli taşıyacakları bildirilmektedir (10, 11, 34). Bu reseptörler üzerine, glisin dışında β -alanin ve taurin de agonist etki göstermektedir. Ancak bu bileşikler, özgünlükten ve yüksek afiniteden yoksundurlar (11, 22, 54). Tedavide kullanılan antiepileptik ilaçlar arasında glisin reseptörleri ile etkileşerek etkisini gösteren bir ilaç bulunmamaktadır (11). Glisin, GABA'nın aksine, proteinlerin yapısına katılmakta ve nörotransmitter olması yanında bazı önemli metabolik yollarda metabolit olarak yer almaktadır. Bu nedenle glisin hemen hemen tüm dokularda bulunmaktadır. Glisinerjik sistemin inhibitör etkinliğini hedefleyen ilaçların, glisin'in sözü edilen farklı metabolik yollarına bir şekilde müdahale ederek ciddi yan etkiler oluşturma riski bulunmaktadır (11).

III. ANTİKONVÜLZAN ETKİLİ FONKSİYONLANDIRILMIŞ AMİNO ASİT TÜREVİ BİLEŞİKLER ÜZERİNDE YAPILAN ÇALIŞMALAR

Antikonvülzan olarak tasarlanmış fonksiyonlandırılmış amino asit türevi bileşikler üzerinde en kapsamlı araştırmaları Kohn ve arkadaşlarından oluşan çalışma grubu yürütmüştür (2, 3, 7, 13, 29-31, 38).

Bu araştırma grubu ilk olarak 1989 yılında, daha önceki yıllarda güçlü antikonvülzan aktivitesi tespit edilmiş olan (*R,S*)- α -asetamido-*N*-benzil- α -fenilasetamit bileşiğinden hareketle α karbondaki aromatik/heteroaromatik yapılar taşıyan amino asit türevi 23 bileşik sentezlemişlerdir (29). Sentezlenen bileşiklerin

antikonvülzan aktiviteleri maksimal elektroşok testi (MES) ve toksisiteleri nörolojik toksisite testi (tox) ile tayin edilmiştir. Lider bileşikteki α -fenil grubu yerine göreceli olarak daha küçük, elektronca zengin heteroaromatik gruplar yerleştirildiğinde elde edilen yeni bileşiklerin daha iyi antikonvülzan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada stereokimyasal özelliklerin antikonvülzan aktivite açısından önemli olduğu tespit edilmiş ve *R* izomerlerinin *S* izomerlerine göre MES testine karşı 10 kat daha aktif olduğu gözlenmiştir. Sentezlenen seride en iyi aktivite (*R,S*)- α -asetamido-*N*-benzil-2-furanasetamit ve (*R,S*)- α -asetamido-*N*-benzil-2-pirolasetamit bileşiklerinde gözlenmiştir (29).

Bu araştırma grubunun 1990 yılındaki ikinci çalışmalarında ise etkin antikonvülzan aktiviteye sahip olduğu saptanmış olan (*R,S*)-2-asetamido-*N*-benzil-2-metilasetamit lider bileşik olarak kabul edilmiştir (30). Lider bileşiğin ana yapısını oluşturan asetamit grubundaki α -metil sübstitüenti, azot, oksijen ve kükürt taşıyan gruplarla yer değiştirilerek toplam 26 adet bileşik sentezlenmiştir. Yeni fonksiyonlandırılmış amino asit türevlerinin antikonvülzan aktiviteleri MES testine ve toksisiteleri tox testine karşı tayin edilmiştir. Bu türevler içerisinde en aktif bileşikler (*R,S*)- α -asetamido-*N*-benzil-2-(metoksiamino)asetamit ve (*R,S*)- α -asetamido-*N*-benzil-2-(metoksimetilamino)asetamit bileşikler olup, MES testine karşı ED₅₀ değerlerinin güçlü antikonvülzan ilaç olan fenitoin ile kıyaslanabilir düzeyde olduğu gösterilmiştir (30).

Aynı araştırma grubu, 1994 yılında fonksiyonlandırılmış α,α -diamino asitlerin de MES testinde yüksek aktivite gösterdiğini bildirmiştir (31).

Kohn ve arkadaşlarının 1996 yılındaki araştırmaları sübstitüe *N*-benzil-2-asetamidoasetamitlerin MES testi karşısında mükemmel koruma sağladığını ortaya koymuş ve ayrıca 2-asetamido yöresinin antikonvülzan aktivite için önem taşıdığını

göstermiştir (13). *N*-benzil-2-asetamido-2-fenilasetamit yapısındaki 2-asetamido grubunun metil, halojen sübstitüentleriyle ve oksijen atomu taşıyan gruplarla yer değiştirilmesi sonucu hazırlanan toplam 10 adet bileşiğin antikonvülzan aktiviteleri MES testiyle tespit edilmiştir. Aktivite sonuçları, 2-asetamido yerine hidroksil ve metoksi grubu taşıyan bileşiklerin tam koruma sağladığını göstermiştir. Ayrıca stereoizomerler içerisinde en iyi aktivite hidroksil grubu taşıyan *R* izomerinde gözlenmiştir. Çalışma sonucunda, 2-asetamido grubunun aktivite için önemli olduğu fakat gerekli olmadığı ortaya çıkmıştır. Araştırmacılar, *N*-benzil-2,3-dimetoksipropionamit ile *N*-benzil-2-asetamido-3-metoksipropionamit bileşiklerinin farmakolojik aktivitelerini kıyaslayarak 2-asetamido grubunun gerekliliği konusunda daha detaylı bilgiler elde etmişlerdir (13).

1999 Yılında yine aynı araştırmacılar, (*R,S*)-2,3-dimetoksipropionamit'in MES testi sonuçlarından yola çıkarak bu bileşiğe benzeyen fonksiyonlandırılmış amino asit adını verdikleri MES-selektif antikonvülzan bileşikler sentezlemişlerdir (3). Bu bileşiklerde enantiomerler arasında aktivite farklılıkları gözlenmesine karşın 2,3-dimetoksi-*N*-benzilpropionamit bileşiğinin *R* ve *S* enantiomerlerinin MES testine karşı neredeyse aynı etkiyi gösterdiği saptanmıştır. 2,3-dimetoksi-*N*-benzilpropionamit bileşiğinin yapı-etki ilişkisi incelendiğinde 2 konumundaki metoksi grubunun aktivite için önemli olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca (*R*) ve (*S*)-2,3-dimetoksi-*N*-benzilpropionamit enantiomerlerinin subkutan Metrazol aktivite testinde valproat ile kıyaslanabilir antikonvülzan aktivite gösterdikleri saptanmıştır. Ayrıca 2-hidroksi-3-metoksi-*N*-benzilpropionamit bileşiği farelere oral yoldan verildiğinde antikonvülzan aktivitede artış gözlenmiştir (3).

Kohn ve arkadaşları 2000 yılında ise daha önce üzerinde çalıştıkları fonksiyonlandırılmış amino asitlerin 2 konumunda bulunan tetrahedral karbon atomunu trivalan azot atomu ile yer değiştirerek 6 adet *N*(2)-süstitüe semikarbazit türevi yeni bileşik sentezlemişlerdir (2). Sentezlenen 1-asetil-4-benzil-2-(tiyazol-2-il)semikarbazit bileşiğinin X-ışını kristallografi analiz sonuçları, bileşiğin asimetrisini kaybettiğini ve karşılık gelen *D*- ve *L*- amino asitlerinin arasında bir konfigürasyona adapte olduğunu göstermiştir. Farelerle intraperitoneal ve per oral yoldan yapılan çalışmalar, bileşiklerin önemli antikonvülzan aktivite gösterdiğini fakat bu aktivitenin karşılık gelen amino asitlere göre daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bileşikler içerisinde sadece 1-asetil-4-benzil-2-(tiyazol-2-il)semikarbazit bileşiğinin fenitoin ile kıyaslanabilir bir aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (2).

Aynı araştırma grubu 2002 yılında ise, antikonvülzan etkili fonksiyonlandırılmış amino asitlerin nükleofillere karşı afinite düzeylerini değerlendirmek amacıyla yeni bir araştırma yapmışlardır (38). Araştırma sonucunda (*R*)-*N*-benzil-2-asetamido-3-metoksipropiyonamit bileşiği fonksiyonlandırılmış amino asitlerin lider bileşiği olarak kabul edilmiştir. Bu bileşik Schwarz Pharma firması tarafından epilepsi ve nöropatik ağrı konusunda Faz II klinik çalışmalara geçirilmiştir (38).

Beyreuther ve ekibinden oluşan başka bir araştırma grubu 2007 yılında daha önceden Harkoserit ya da ADD 234037 adıyla da bildirilmiş olan Lakozamit (LCM) ((*R*)-2-asetamido-*N*-benzil-3-metoksipropiyonamit) bileşiği hakkında yapılmış çalışmaları derlemiştir (7). Son çalışmalar LCM'in dual aktivite gösterdiğini, antikonvülzan ve analjezik etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu sebepten

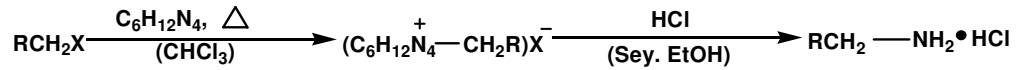
dolayı LCM'nin epilepside, diabetik nöropatik ağrıda ve diğer endikasyonlarda yeni bir ilaç olarak faydalı olacağı bildirilmiştir (7).

IV. SENTEZ ÇALIŞMALARINDA UYGULANAN ÖZEL REAKSİYONLAR

A. DELEPİNE REAKSİYONU

Alkil halojenürlerin heksametilentetramin ile girdikleri reaksiyon sonucu oluşan katerner tuzlarının, hidrojen klorür varlığında, asit hidrolizi (alkolizi) ile primer aminlerin hazırlanması metodudur (17, 18).

Delepine reaksiyonu iki basamaktan oluşur. Birinci basamaktaki heksametilentetramin azotlarından birisi katerner tuzu oluşturmak üzere alkillenir. Bu basamağın gerçekleşebilirliği ve şartları substratın elektrofilitesine bağlıdır. İkinci basamakta ise amin tuzunu oluşturmak amacıyla, katerner bileşiğin asit katalizli alkolizi gerçekleştirilir (21).



Şema 1. Delepine Reaksiyonu

DENEYSEL BÖLÜM

I. SENTEZLER VE SPEKTRAL BULGULAR

A. MATERYAL

Sentez çalışmalarında kullanılan 2,6-dimetilanilin, 2-kloroasetil klorür, ürotropin (heksametilentetramin), 4-metilanilin, potasyum ftalimit, tiyonil klorür, benzoik asit, asetik asit ve hidroklorik asit Merck firmasından, 4-kloroanilin Fluka firmasından temin edildi. Çalışmalarda kullanılan çözücülerin tamamı ise Merck firmasına ait olup analitik saflıktadır.

B. YÖNTEMLER

1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında tepkimeyi izlemek ve sentezlenen bileşiklerin saflıklarını kontrol etmek amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İ.T.K.) yararlanıldı. İ.T.K. için silikajel 60 F₂₅₄ (Merck Art 5715) ile kaplı 0.25 mm kalınlıktaki hazır kromatografi plakları kullanıldı. Çalışmalar oda sıcaklığında yapıldı ve sürüklenme işlemi kromatografi tankının çözücü buharıyla doyurulmasından sonra gerçekleştirildi. Sürüklenme işleminden sonra açık havada kurutulan plaklar üzerindeki lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından faydalanıldı. Çözücü sistemi olarak da ürünlerin tepkimelerinin

izlenmesinde A1 ve A2 bileşikleri için benzen:metanol (9:1), B1 bileşiği için benzen:kloroform (1:1) kullanıldı.

2. Spektral Analizler

Sentezini gerçekleştirdiğimiz ürünlerin yapıları UV, IR, ¹H NMR spektral analiz yöntemlerinin kullanılmasıyla kanıtlandı. Ayrıca B1 bileşiği için kütle spektroskopisi yöntemi de kullanılmıştır.

Bileşiklerin UV spektrumları, metanoldeki çözeltileri halinde 1 cm'lik kuvarz küvetlerde Shimadzu 160-A spektrofotometresinde kaydedildi.

IR spektrumları, analitik saflıktaki KBr (Merck) içerisindeki pelletleri halinde Jasco FT/IR-430 spektrofotometresinde kaydedildi.

¹H NMR spektrumları, CD₃OD, DMSO-d₆ ya da CDCl₃ çözücöleri içinde Varian AS 400 Mercury Plus NMR Spektrometresinde alındı.

B1 bileşiğinin kütle spektrumu, APCI tekniği kullanılarak Agilent 1100 MSD kütle spektroskopisi cihazında alındı.

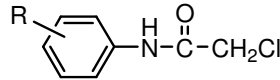
3. Erime Noktası Tayinleri

Bileşiklerin erime dereceleri Buchi 510 ve Electrothermal IA9100 marka erime derecesi tayin cihazlarında tespit edildi. Erime dereceleri düzeltilmeden verilmiştir.

C. BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE SPEKTRAL BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

1. Ara Ürünlerin (A1a, A2a, B1a) Sentezi

Süstitüe anilinler (0.02 mol), 7.5 ml glasiyel asetik asit içinde çözüldü. Çözelti buz banyosu içerisinde manyetik karıştırıcı ile karıştırılırken, üzerine bir ayırma hunisi yardımı ile 2-kloroasetil klorür (0.023 mol) damla damla ilave edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı 15 dakika buz banyosunda, 45 dakika süreyle de oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Ardından, karışım, doymuş sodyum asetat çözeltisi içerisine boşaltıldı ve oluşan çökelek vakum altında süzüldü. Suyla yıkanan ve kurutulan ham ürün etanol:su çözücü karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Bu şekilde 2-kloro-*N*-(*p*-tolil)asetamit (A1a), 2-kloro-*N*-(*p*-klorofenil)asetamit (A2a) ve 2-kloro-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit (B1a) türevleri hazırlandı. Elde edilen bileşiklerin % verim ve erime dereceleri Tablo 2 de belirtilmektedir.



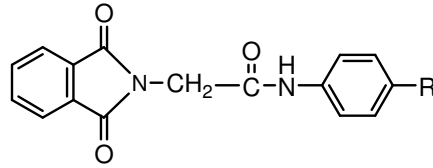
Bileşik	R	% Verim	Erime Derecesi (°C)
A1a	CH ₃	40	155-163
A2a	Cl	84	169
B1a	2,6- (CH ₃) ₂	66	145

Tablo 2. Ara Ürünlerin % Verim ve Erime Dereceleri

2. 2-Ftalimido-*N*-(*p*-süstitüefenil)asetamit Türevi Bileşiklerin (A1, A2)

Sentezi ve Spektral Bulguları

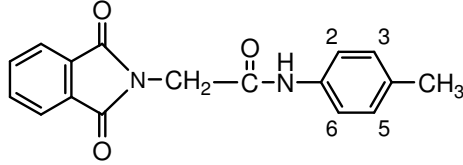
2-kloro-*N*-(4-süstitüefenil)asetamit (0.006 mol) ve potasyum ftalimit (0.009 mol) 10 ml *N,N*-dimetilformamit (DMF) içerisinde geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Tepkimeler İ.T.K. ile izlenerek reaksiyonun bittiği tespit edildikten sonra reaksiyon içeriği su-buz karışımına boşaltıldı. Çöken ham ürün süzülüp, su ile yıkandı. Kurutulduktan sonra etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Reaksiyon süreleri, % verim ve erime dereceleri Tablo 3 de belirtilmektedir.



Bileşik	R	Reaksiyon Süresi (saat)	% Verim	Erime Derecesi (⁰ C)
A1	CH ₃	12	84	271
A2	Cl	9	61	251

Tablo 3. Ftalimit Türevi Bileşiklerin Reaksiyon Süreleri, % Verim ve Erime Dereceleri

a. A1 Bileşiminin Spektral Bulguları



2-Ftalimido-*N*-(*p*-tolil)asetamit

2-(1,3-dioksoizoindolin-2-il)-*N*-(*p*-metilfenil)asetamit

UV (MeOH) (Spektrum No 1)

λ_{maks} (log ϵ) 286 sh (0.83), 240.5 (1.90), 219 (2.12), 205.5 (2.1) nm.

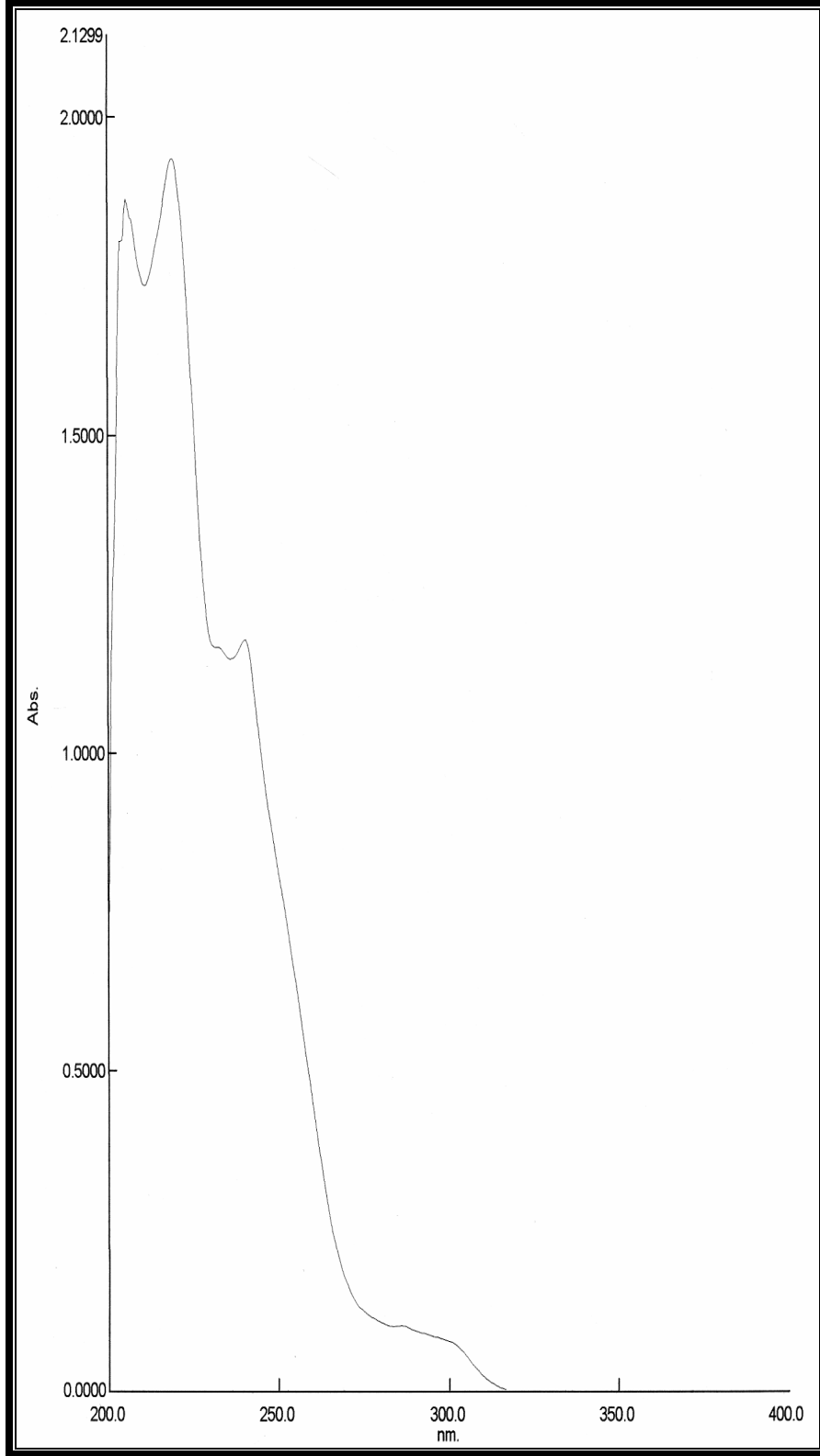
IR (Spektrum No 2)

ν_{maks} (KBr) 3269 (N-H gerilme), 1776, 1726 (C=O, ftalimit), 1664 (C=O, Amit I bandı), 1543 (Amit II bandı) cm^{-1} .

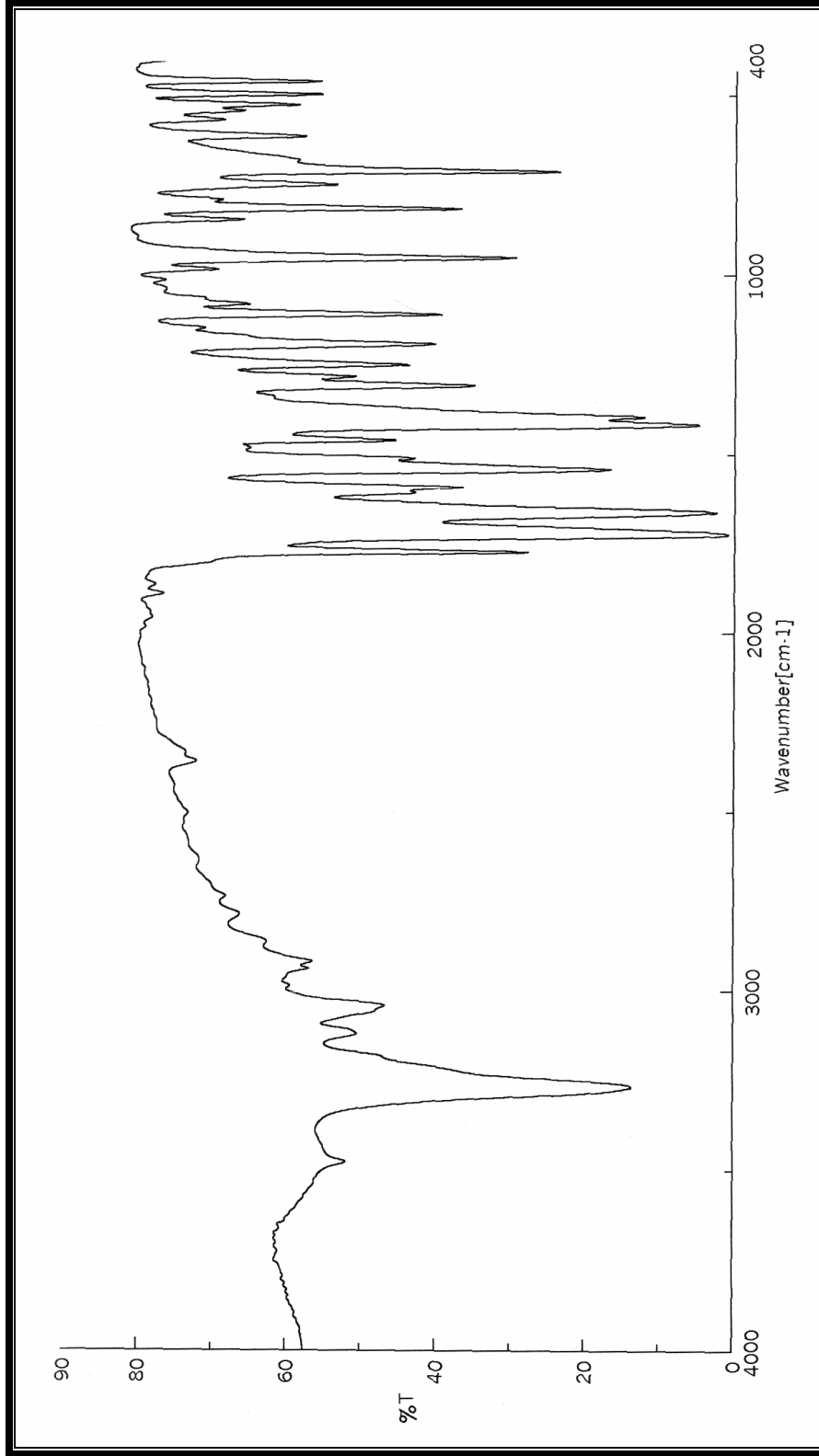
$^1\text{H NMR}$ (Spektrum No 3)

400 MHz, CDCl_3

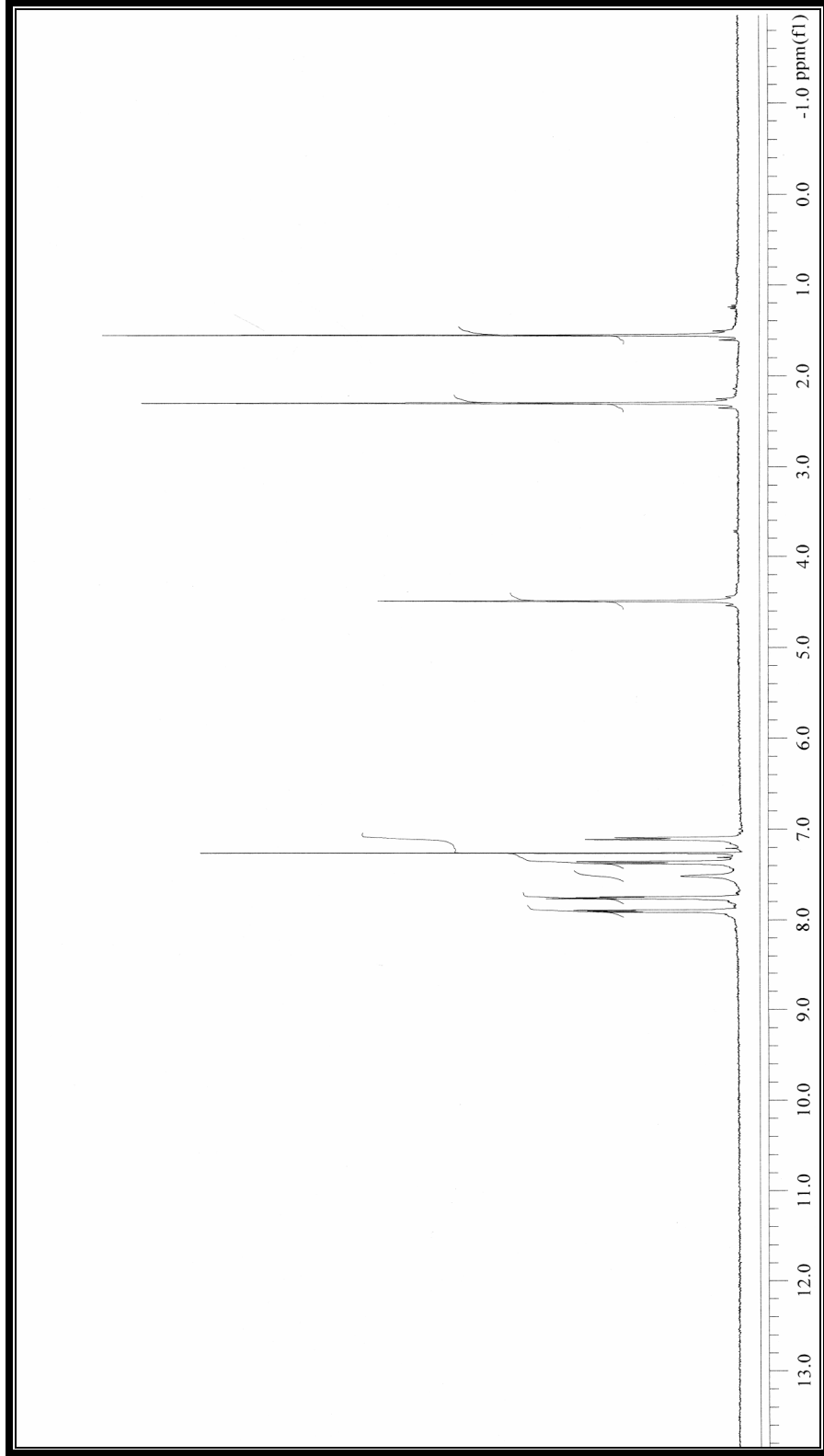
δ 7.91-7.89 (2H, *m*, ftalimit-H), 7.76-7.74 (2H, *m*, ftalimit-H), 7.51 (1H, *brs*, NH), 7.36 (2H, *d*, *J* 8.6 Hz, H-2 ve H-6), 7.10 (2H, *d*, *J* 7.9 Hz, H-3 ve H-5), 4.49 (2H, *s*, CH_2), 2.30 (3H, *s*, CH_3) ppm.



Spektrum No 1. A1 Kodlu Bileşğin UV Spektrumu

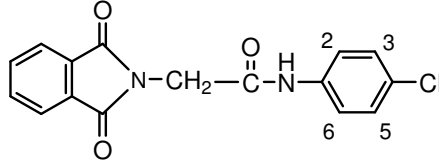


Spektrum No 2. A1 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 3. A1 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu

b. A2 Bileşiminin Spektral Bulguları



2-Ftalimido-*N*-(*p*-klorofenil)asetamit
2-(1,3-dioksoizoindolin-2-il)-*N*-(*p*-klorofenil)asetamit

UV (MeOH) (Spektrum No 4)

λ_{maks} (log ϵ) 290 sh (0.94), 241 (2.01), 218.5 (2.19), 206.5 (2.14) nm.

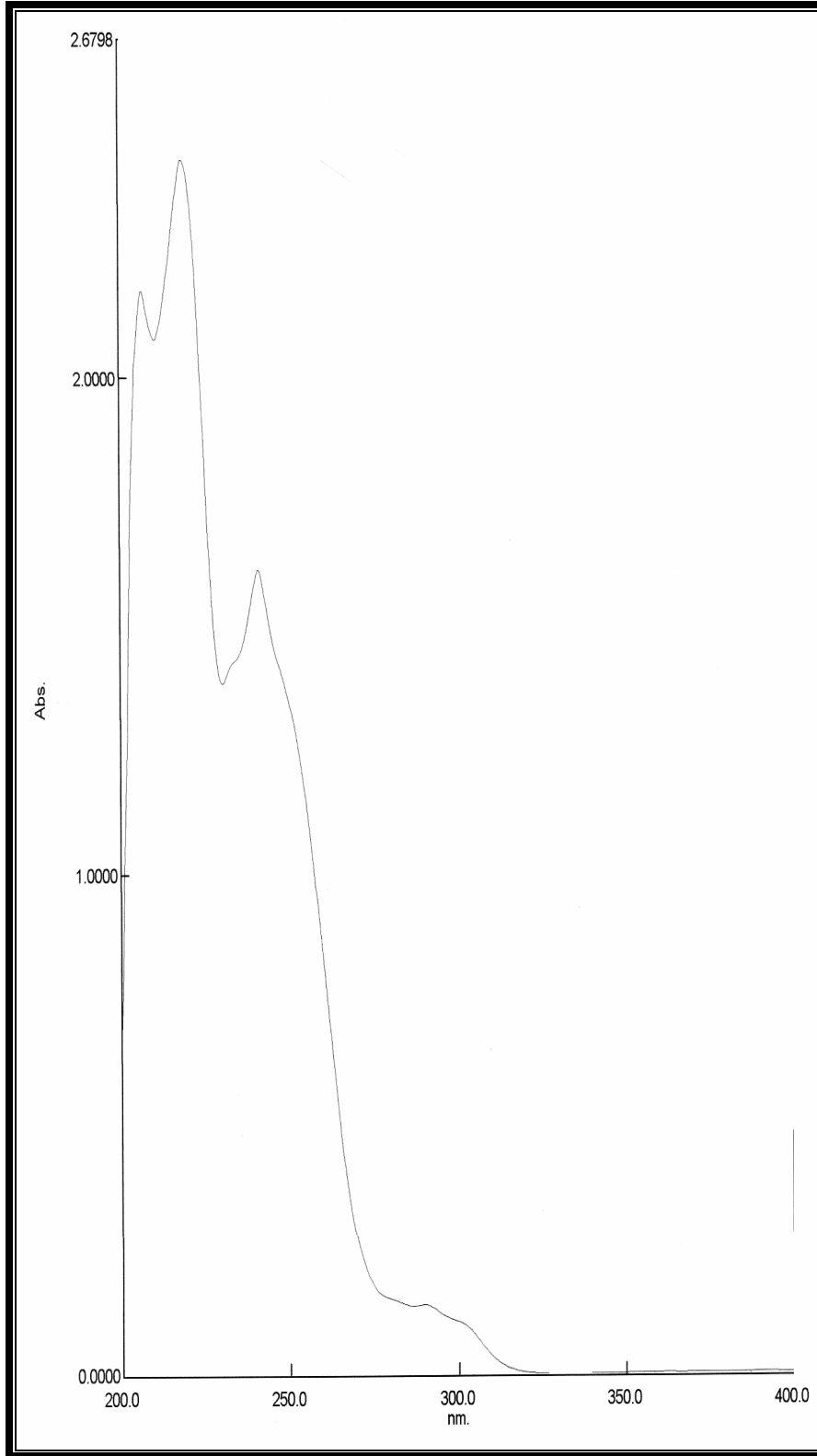
IR (Spektrum No 5)

ν_{maks} (KBr) 3269 (N-H gerilme), 1774, 1728 (C=O, ftalimit), 1668 (C=O, Amit I bandı), 1545 (Amit II bandı), cm^{-1} .

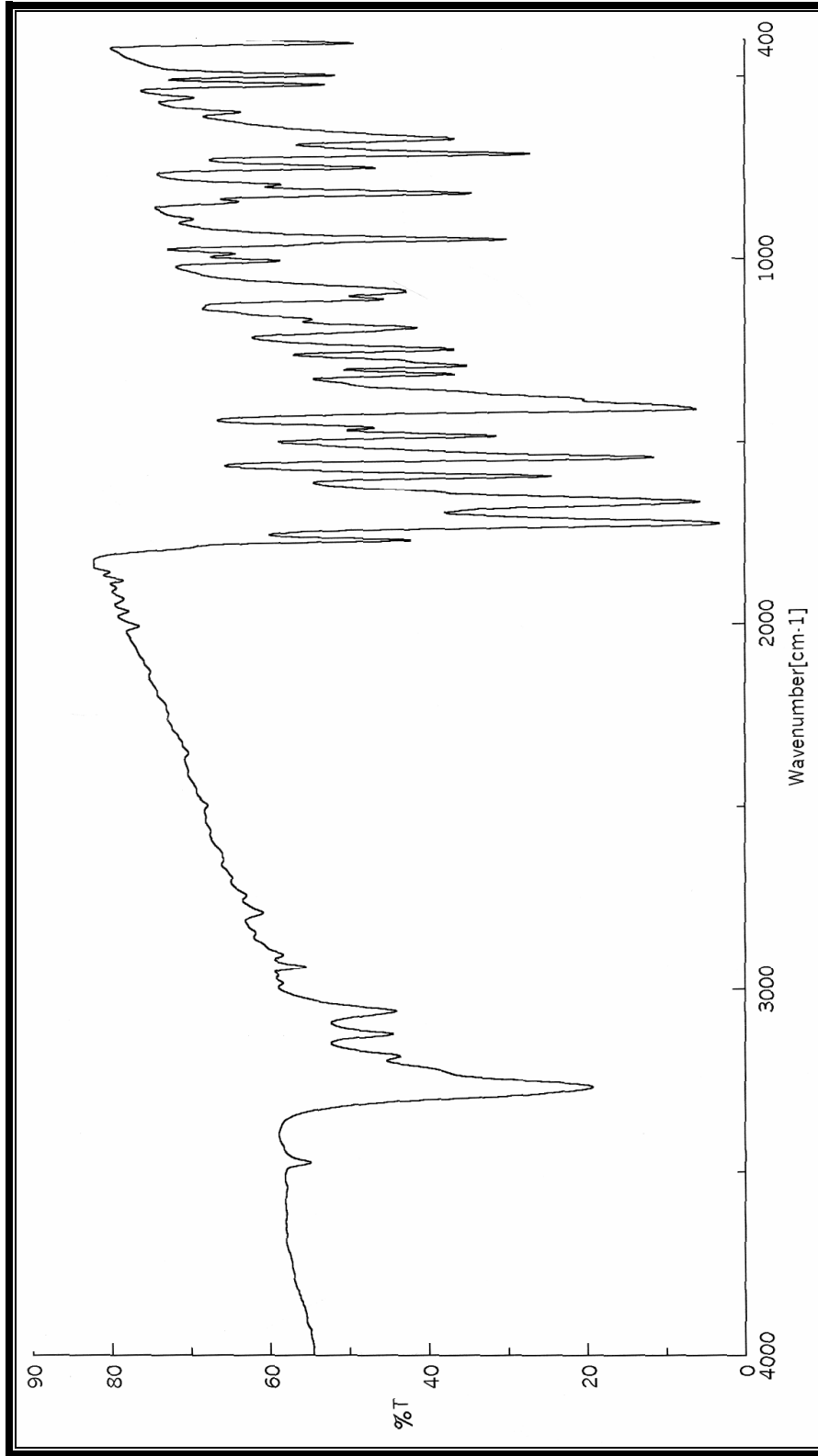
$^1\text{H NMR}$ (Spektrum No 6)

400 MHz, CDCl_3

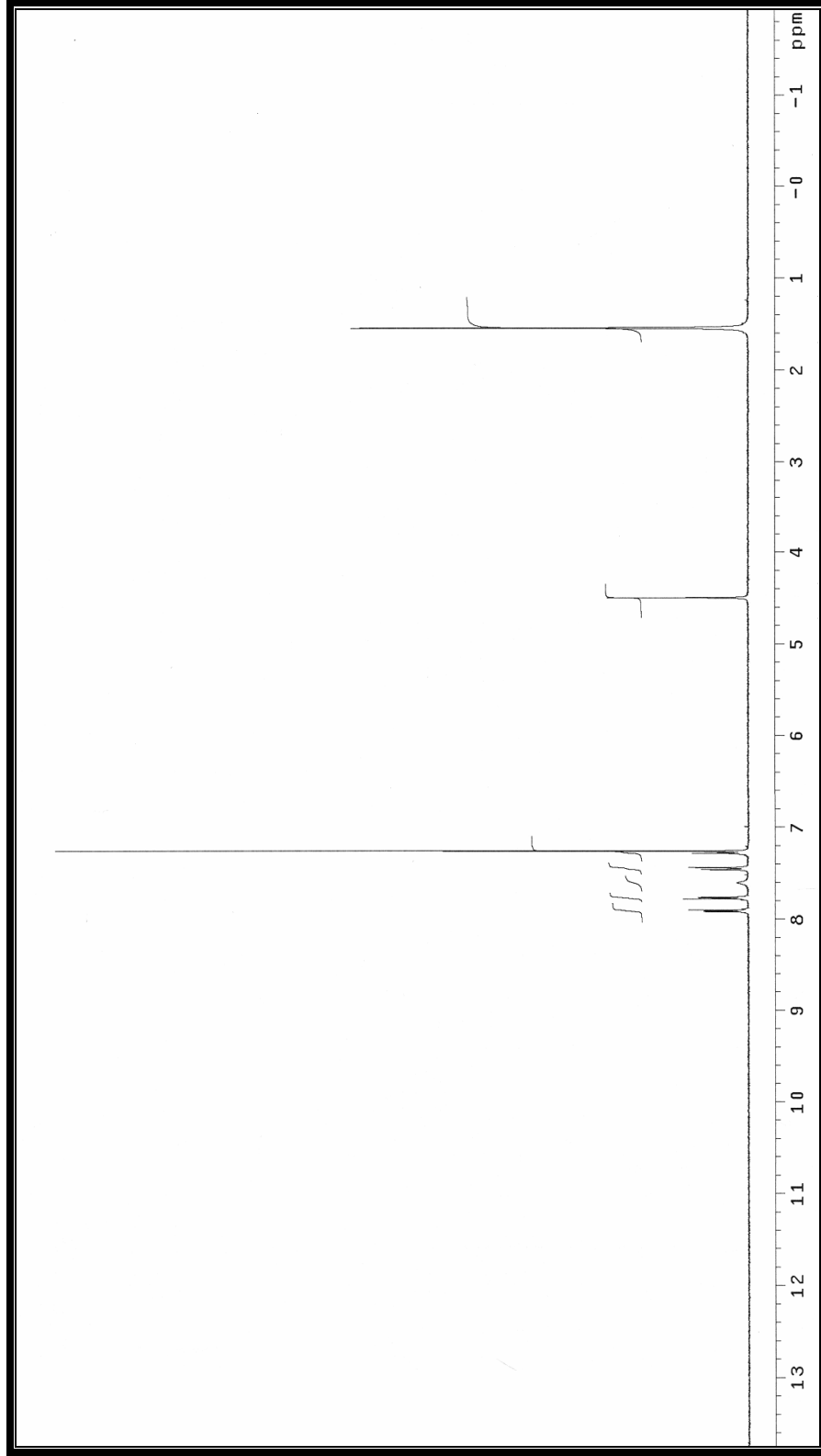
δ 7.92-7.9 (2H, *m*, ftalimit-H), 7.79-7.76 (2H, *m*, ftalimit-H), 7.60 (1H, *brs*, NH), 7.45 (2H, *d*, *J* 8.8 Hz, H-2 ve H-6), 7.28-7.25 (2H, *m*, H-3 ve H-5), 4.50 (2H, *s*, CH_2) ppm.



Spektrum No 4. A2 Kodlu Bileşğin UV Spektrumu



Spektrum No 5. A2 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 6. A1 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu

3. 2-Benzamido-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit (B1) Bileşğinin Sentezi ve Spektral Bulguları

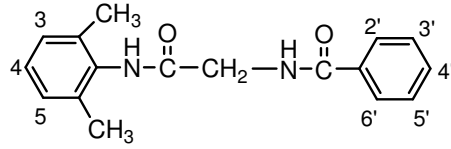
a. 2-Amino-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit hidroklorür (B1b) Bileşğinin Sentezi

2-kloro-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit (B1a) bileşğı (0.005 mol) 10 ml asetonitril içerisinde çözüldü. Bu çözeltiliye heksametilentetramin (0.005 mol) bileşğı ilave edilip, karışım 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda çöken katerner tuz süzüldü, 5 ml soğuk kloroform ile 3 kez yıkandı. Ham ürün 4 ml hidroklorik asit, 8 ml etanolden oluşan karışım içinde çözüldü. Çözelti, manyetik karıştırıcı ile karıştırılmak suretiyle oda temperaturünde 72 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 5 °C'ye kadar soğutuldu. Oluşan çökelek süzüldü, ham ürün soğuk etanol ile yıkandı. Bir sonraki aşamaya bu ham ürün üzerinden devam edildi.

b. 2-Benzamido-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit (B1) Bileşğinin Sentezi

2-Amino-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit hidroklorür az miktar suda çözüldürölüp %10'luk sodyum hidroksit çözeltilisiyle alkalilendirildi, kloroform ile ekstre edildi. Kloroformlu faz vakum altında uzaklaştırılarak 2-amino-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit bileşğı elde edildi. Benzoik asit (0.003 mol) üzerine 5 ml tiyonil klorür ilave edildi ve karışım geri çeviren soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Daha sonra tiyonil klorür'ün aşırısı vakum altında uzaklaştırıldı. Bakiye 5 ml diklorometan içinde çözüldü ve 2-amino-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit'in 10 ml diklorometan'da hazırlanmış çözeltilisine soğukta damla damla ilave edildi. İlave işlemi bittikten sonra reaksiyon karışımı önce 30 dakika buz banyosu içerisinde daha sonra 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda oluşan çökelek vakum altında süzölüp, etanol:su (1:1) karışımından kristallendirildi. (Verim : %30, Erime Derecesi: 204°C)

c. B1 Bileşiminin Spektral Bulguları



2-Benzamido-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit

UV (MeOH) (Spektrum No 7)

λ_{maks} (log ϵ) 286 sh (0.15), 240.5 (1.41), 215 (1.75) nm.

IR (Spektrum No 8)

ν_{maks} (KBr) 3440, 3255 (N-H gerilme), 1674, 1635 (C=O, Amit I bandı), 1547, 1466 (Amit II bandı) cm^{-1} .

^1H NMR (Spektrum No 9)

400 MHz, DMSO- d_6

δ 9.27 (1H, *brs*, NH), 8.84 (1H, *t*, J 5.6 Hz, $\text{CH}_2\text{N-H}$), 7.91-7.89 (2H, *m*, H-2' ve H-6'), 7.55-7.44 (3H, *m*, H-3', H-4' ve H-5'), 7.25-7.1 (3H, *m*, H-3, H-4 ve H-5), 4.05 (2H, *d*, J 5.9 Hz, CH_2), 2.13 (6H, *s*, $2 \times \text{CH}_3$) ppm.

^1H NMR (Spektrum No 10)

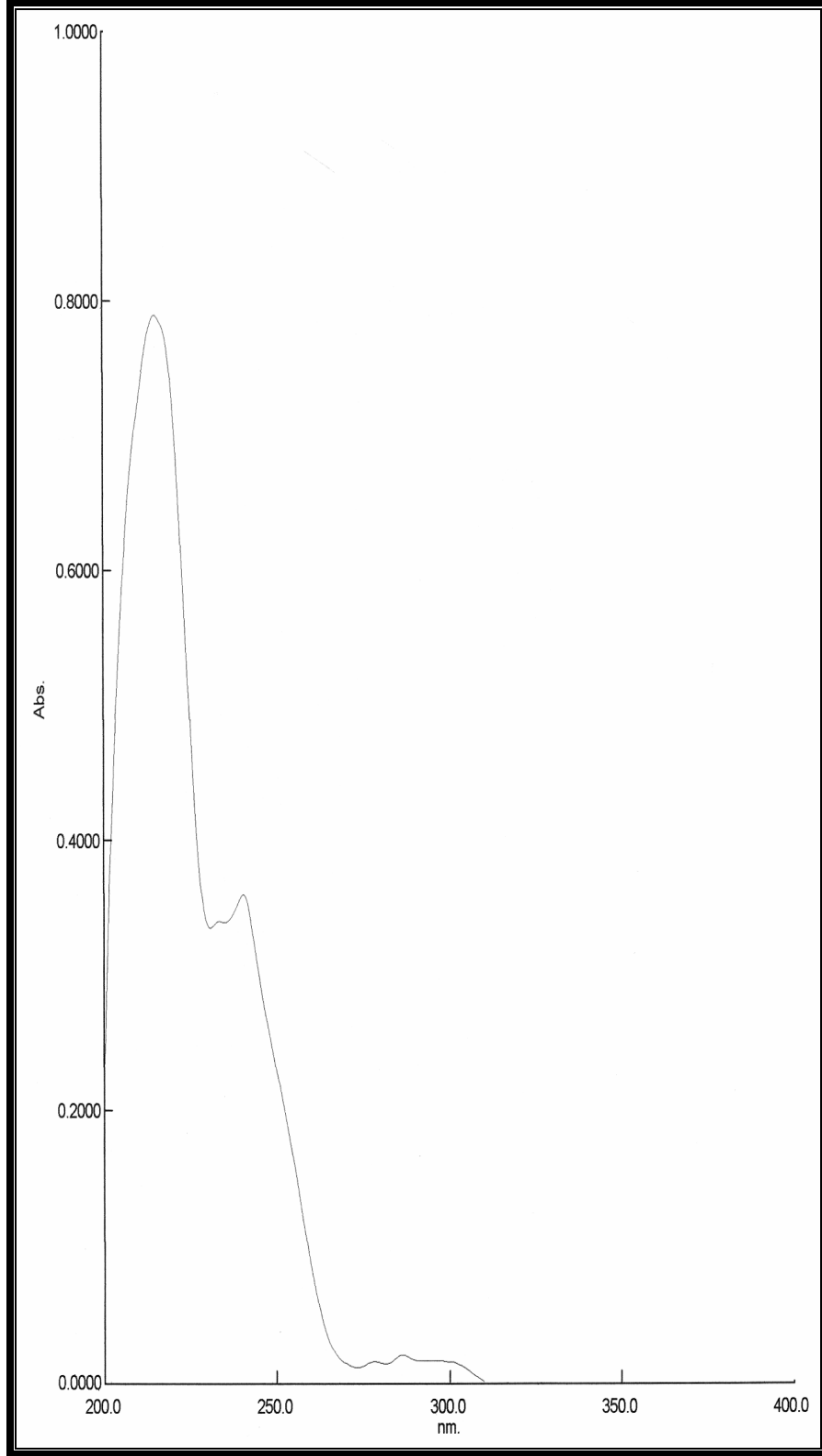
400 MHz, CD_3OD

δ 7.91-7.89 (2H, *m*, H2' ve H6'), 7.55-7.53 (1H, *m*, H-4'), 7.45-7.49 (2H, *m*, H3' ve H5'), 7.06-7.08 (3H, *m*, H-3, H-4 ve H-5), 4.24 (2H, *s*, CH_2), 2.23 (6H, *s*, $2 \times \text{CH}_3$) ppm.

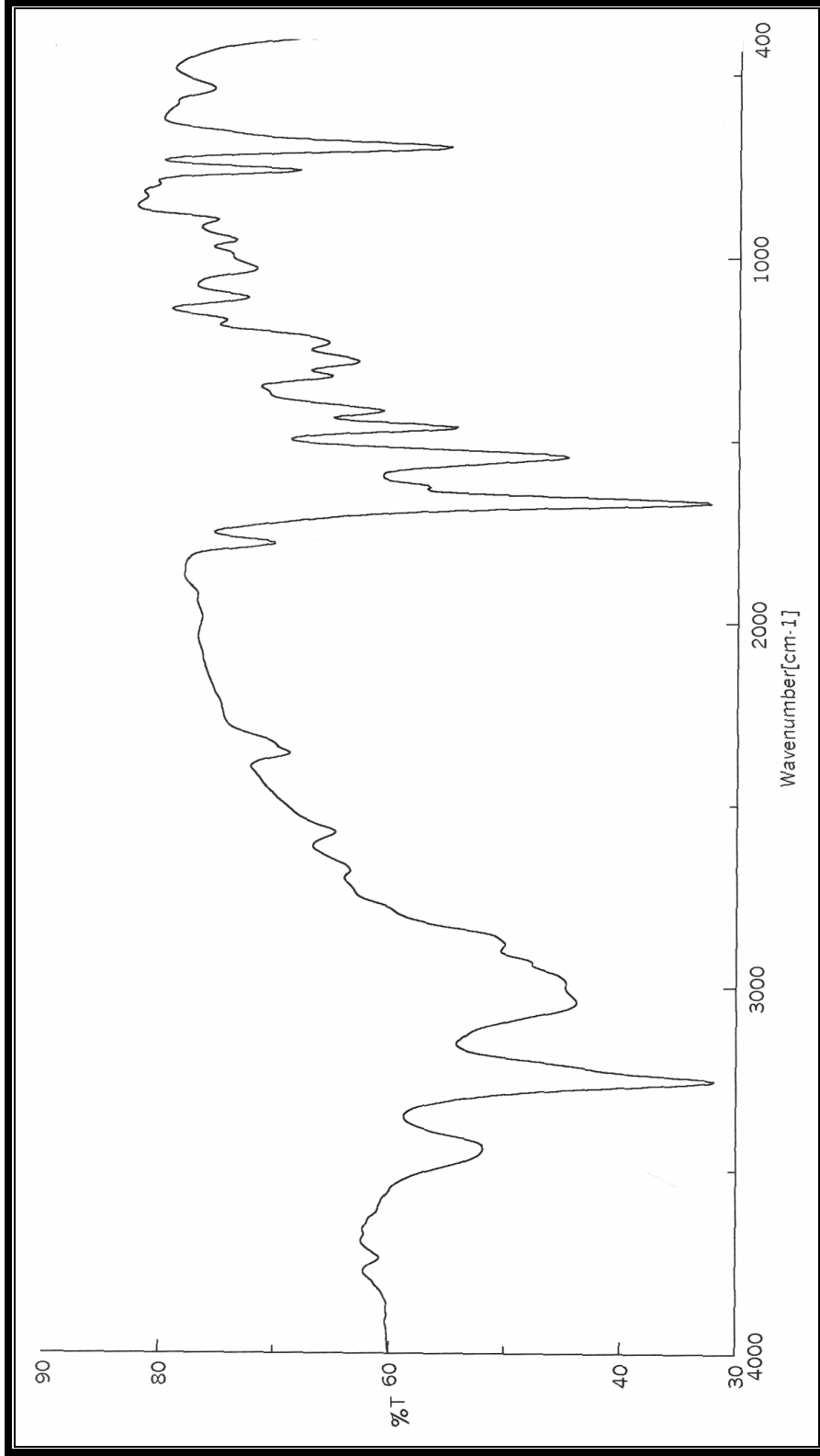
APCI-MS (Spektrum No 11)

m/z (% bağıl bolluk)

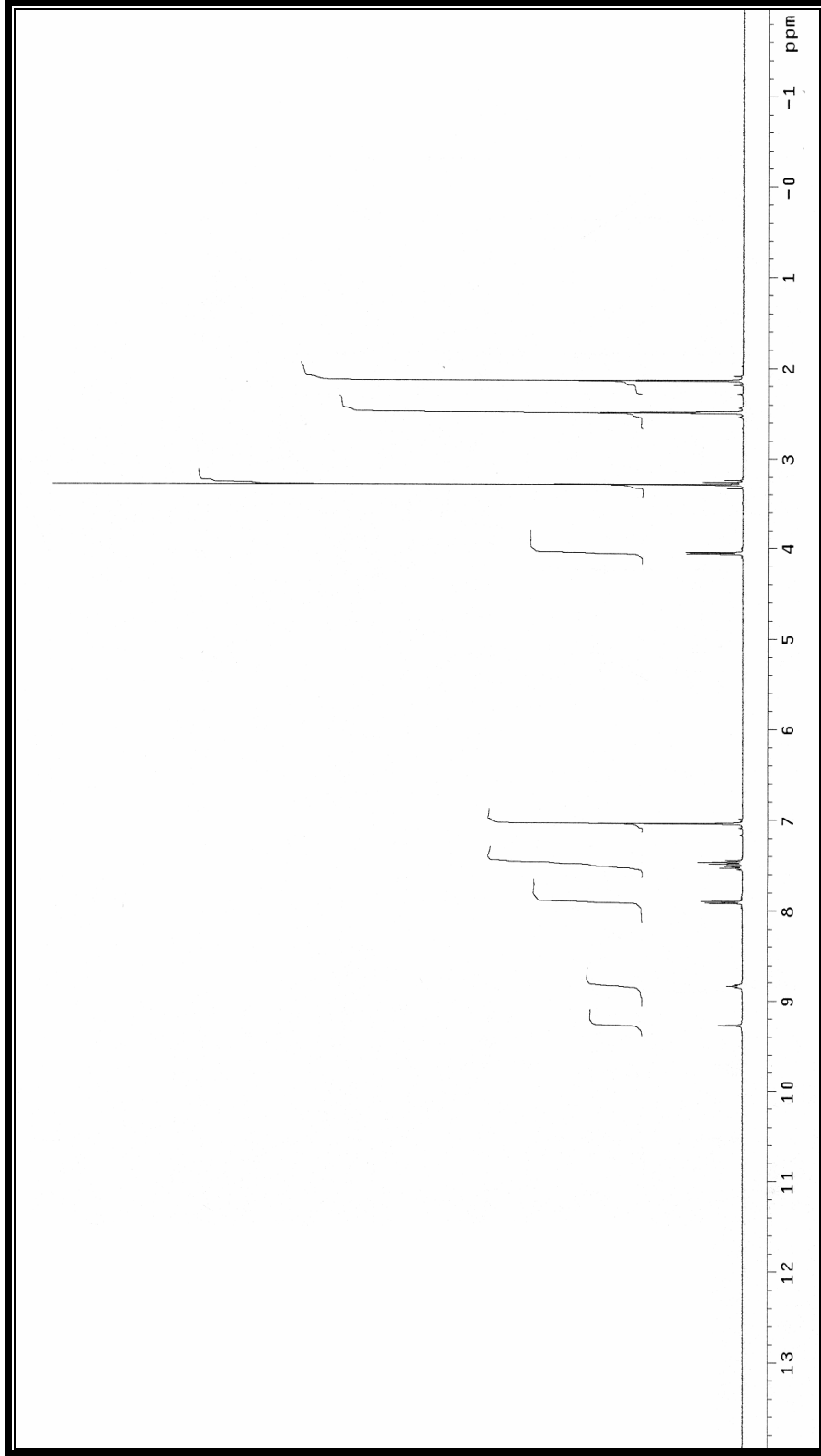
283 (15, [M+1]⁺), 282 (11, M⁺), 267 (12), 258 (8), 245 (33), 244 (20), 177 (2),
176 (6), 162 (51), 134 (8), 123 (5), 122 (23), 79 (100).



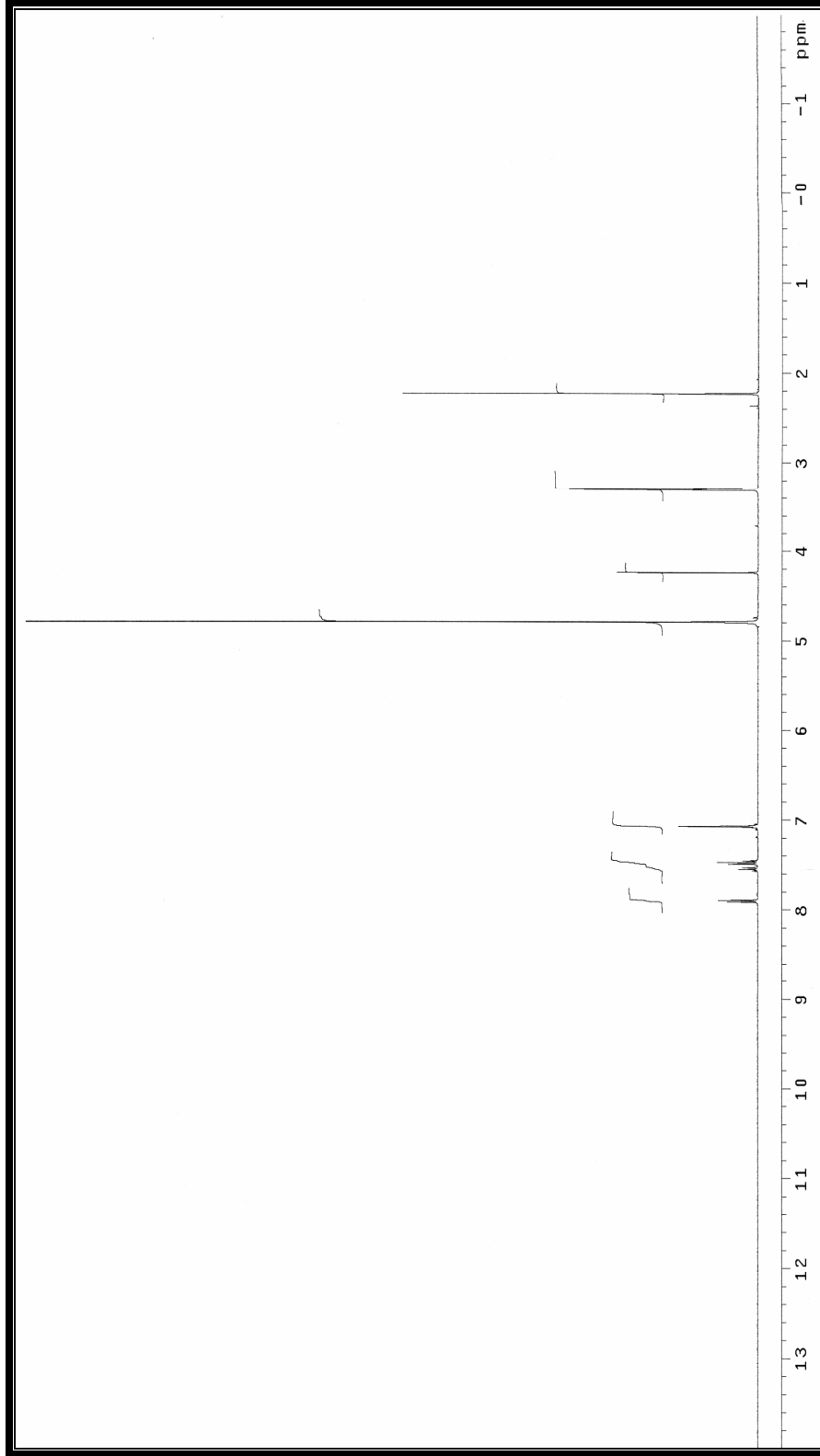
Spektrum No 7. B1 Kodlu Bileşğin UV Spektrumu



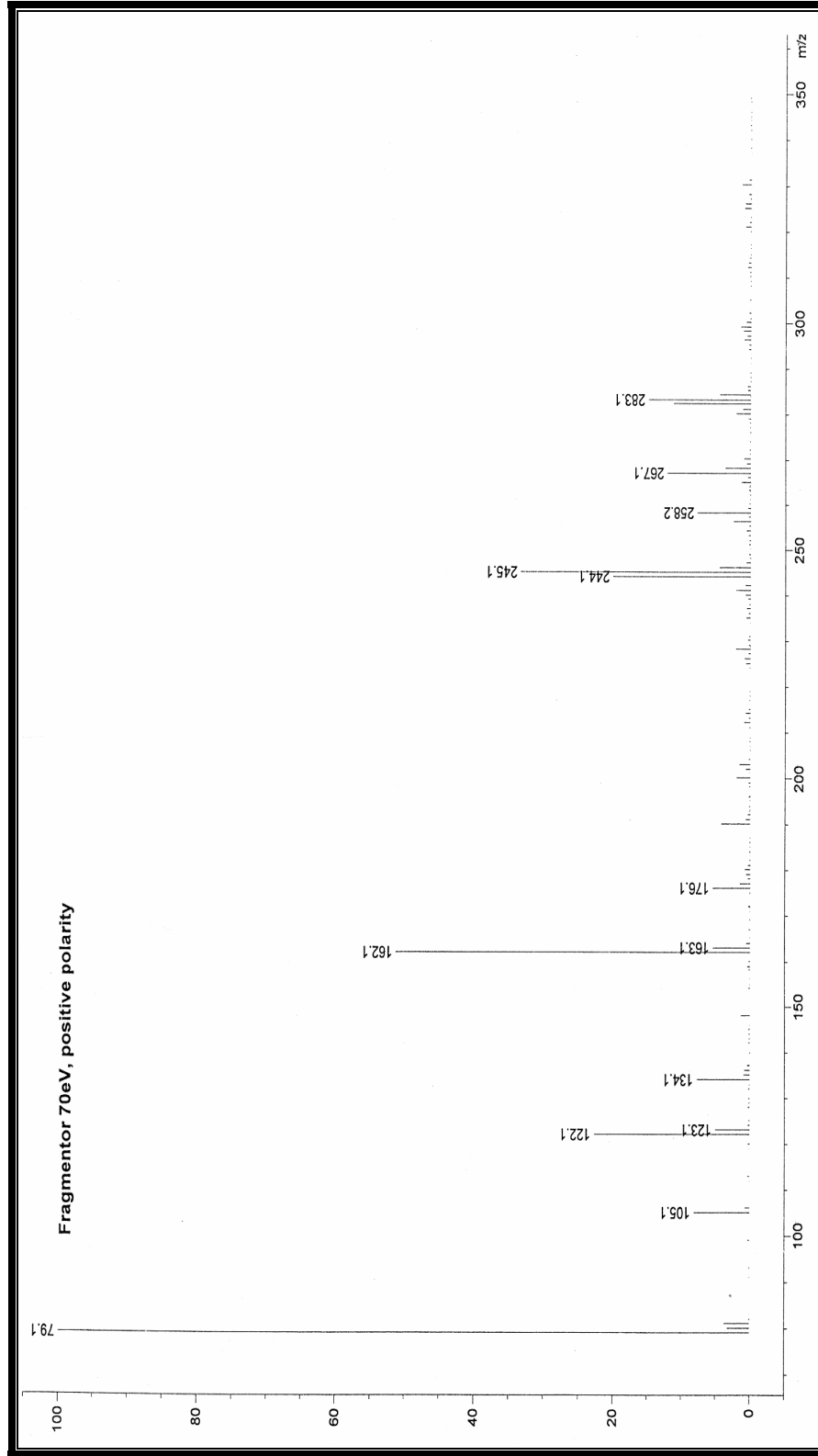
Spektrum No 8. B1 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 9. B1 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 10. B1 Kodlu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 11. B1 Kodlu Bileşğin APCI-MS Spektrumu

TARTIŞMA

Epidemiyolojik çalışmalara göre dünya nüfusunun yaklaşık olarak %1’ni etkileyen bir rahatsızlık olan epilepsiye karşı kullanılan ilaçların tutarık kontrolünde çok başarılı olamamaları ve ciddi yan etkiler oluşturmaları nedeniyle daha etkili ve daha az toksik yeni antiepileptik ilaçlara büyük gereksinim duyulmaktadır (12). Bu düşünceden yola çıkarak, çalışmamızda potansiyel antikonvülzan olarak tasarlanan bir grup bileşiğin sentezinin gerçekleştirilerek, yapılarının doğrulanması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, etkin antikonvülzan bileşikler yarattığı bilinen anilit farmakoforu ile amino azotunun açillendiği glisinamit türevleri olarak bilinen fonksiyonlandırılmış aminoasit yapılarından esinlenerek üç bileşik tasarlanmıştır (1, 5, 6, 9, 14-16, 24, 35, 41, 44, 46, 50, 51). 2-Açilamino-*N*-fenilasetamit genel yapısı taşıyan bu bileşiklerde, açil grubu olarak benzoil ya da ftaloil gruplarının kullanılması hedeflenmiştir. *N*-fenil halkası üzerinde ise farklı elektronik ve lipofilik özellikler taşıyan süstitüentler düşünülmüştür. Bu düşünceden hareketle gerçekleştirilen çalışmamızda, 2-ftalimido-*N*-(*p*-tolil)asetamit (A1), 2-ftalimido-*N*-(*p*-klorofenil)asetamit (A2) ve 2-benzamido-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit (B1) yapısı taşıyan üç bileşiğin sentezi başarılımış, yapı doğrulamaları A1 ve A2 bileşikleri için UV, IR, ¹H NMR analizleri ile B1 bileşiği için de bu yöntemlere ilave olarak kütle

spektroskopisinin kullanılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin sentezleri ve spektral özellikleri ayrı başlıklar altında tartışılacaktır.

1. 2-Ftalimido-*N*-(*p*-tolil)asetamit (A1) Bileşiğinin Sentezi ve Spektral Bulgularının Tartışılması

A1 bileşiğimiz, *p*-toluidin'den yola çıkılarak hazırlanmıştır. Bu amaçla, *p*-toluidin, 2-kloroasetil klorür ile karşılık gelen 2-kloro-*N*-(*p*-metil)fenilasetamit (A1) bileşiğine dönüştürülmüş, daha sonra DMF içinde potasyum ftalimit ile tepkimeye sokularak hedef bileşiğimiz elde edilerek etanolden kristallendirilmiştir. Literatürde kayıtlı olan A1 bileşiğinin erime derecesi 271 °C olarak saptanmıştır. Bileşiğimiz için literatürde bildirilen değer 259-261 °C dir (4).

A1 bileşiğinin UV spektrumundan elde edilen verilerin değerlendirilmesinden önce, kromofor yapısının tanıtılması gerekir. A1 bileşiğinin, Burawoy Harf Sistemine göre taşıdığı kromoforlardan kaynaklanan 4 absorpsiyon bandına yol açması gerekmektedir (23). Bu bantlardan üçü, aromatik halka karakteristiği olan ve etilenik bantlar olarak bilinen E1 ve E2 bantları ile, benzen kromoforunun absorpsiyonundan kaynaklanan B bantlarıdır. E1 bantlarının genellikle 200 nm civarında izlendiği, bazı durumlarda da uzak UV alana doğru kaydığı da bildirilmektedir (23, 47). E2 ve B bantlarının oksokromik süstitüsyon ile batokromik kaymaya uğradığı da bilinmektedir (47). A1 bileşiğimizin kromofor yapısından kaynaklanan diğer bir bant da iki kromoforun konjuge bağlantısından kaynaklanan K bantlarıdır. İki konjuge kromoforun mezomerik etkileşiminin etkinliği ile bant şiddetinin doğrusal ilişkili olduğu K bantları, UV spektrumlarının en kuvvetli bantları olarak da bilinirler. A1 bileşiğimizin UV maksimumlarının

incelenmesi, bileşliğimizden beklenen absorpsiyon maksimumlarının oluştuğunu da göstermekte olup, bileşliğimizin taşıdığı kromoforik yapıyı doğrulamaktadır.

A1 bileşliğimizin IR spektrumundan elde edilecek verilerin yapı doğrulaması açısından önemli bilgiler sağlayacağı düşünülebilir. Vibrasyonal-rotasyonal spektrumlar olarak IR spektrumları, organik yapılarda özellikle heteroatoma bağlı hidrojenlerin bağ gerilme bantları ile karbonil grubunun içinde bulunduğu işlevsel grubun karakterine bağlı olarak oluşturduğu gerilme bantları verileriyle yapı doğrulamalarına önemli katkılar sağlamaktadır (43). A1 bileşliğinin IR spektrumundan beklenen ve tanı açısından önem taşıyan absorpsiyon bantları anilit işlevsel grubuna ait N-H ve karbonil grubundan kaynaklanan gerilme bantları ile imit işlevsel grubundan kaynaklanan karbonil gerilme bantları olacaktır. Literatür verilerine göre, sekonder amitlerin katı fazda alınan spektrumlarında N-H gerilme bantları, $3460\text{--}3060\text{ cm}^{-1}$ arasında çoklu bantlar halinde izlenmektedir. Sekonder amitlerin karbonil gerilmeleri ise, katı fazda 1640 cm^{-1} civarında görülmektedir (43). Ftalimit işlevsel grubundan kaynaklanan karakteristik bantlar ise $1770\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ bölgeleri arasında vibrasyonal etkileşmeden dolayı dublet olarak izlenen karbonil gerilme titreşim bantlarıdır (23).

A1 bileşliğimizin potasyum bromür içerisinde katı fazda alınan IR spektrumunda, N-H gerilme bantı 3269 cm^{-1} de izlenmiştir. Ftalimit grubundan kaynaklanan karbonil gerilme bantları $1776\text{--}1726\text{ cm}^{-1}$ arasında beklendiği üzere dublet olarak, amit I bandı olarak bilinen amit grubunun karbonil gerilme frekansı ise 1664 cm^{-1} de izlenmiştir. A1 bileşliğinin IR spektrumundan sağlanan bu veriler, imit ve amit işlevsel gruplarının moleküldeki varlığını doğrulamaktadır.

A1 bileşiminin ^1H NMR spektrumu CDCl_3 içerisinde alınmıştır. A1 bileşiminin ^1H NMR spektrumunda beklenen sinyallerin bulunması yapı doğrulamasının tamamlanması açısından önem taşımaktadır. 2-Ftalimido-*N*-(*p*-tolil)asetamit yapısına sahip A1 bileşiminde alifatik alanda metil grubundan kaynaklanan 3 protona karşılık gelen bir singlet halinde izlenmesi gereken metil sinyali ile amit karboniliyle ftalimido grubu arasında kalan ve daha aşağı alanda iki protona karşılık gelen bir singlet sinyal halinde izlenmesi beklenen α -hidrojenlerin varlığı spektrumda ilk aranan veriler olmuştur. Gerçekten de A1 bileşiminin ^1H NMR spektrumunda metil grubundan kaynaklanan ve integrasyon değeri 3 protona karşılık gelen sinyal δ 2.30 de, α -hidrojenlere ait iki protona karşılık gelen singlet sinyal ise δ 4.49 da izlenmiştir. A1 bileşiminin ^1H NMR spektrumunda aromatik alanda beklenen en önemli doğrulayıcı bilgi 1,4-disüstitüe benzen halkasının, kimyasal olarak eşdeğer olan H-3 ve H-5 protonları ile H-2 ile H-6 protonlarının oluşturacağı, ikişer protona karşılık gelen dublet sinyallerdir. Bileşiminin ^1H NMR spektrumunda δ 7.91-7.89 ile δ 7.76-7.74 arasında izlenen ikişer protonluk multipllet sinyaller, ftalimit halkasının aromatik protonlarından kaynaklanan karakteristik sinyaller olarak saptanmışlardır (49). A1 bileşiminin *N*-fenil protonlarına ait sinyaller ise ikişer protona karşılık gelen ve orto bölünmeyi doğrulayan etkileşme değişmezleri ile ($J \sim 8.6$ Hz) iki dublet halinde sırasıyla δ 7.10 ve δ 7.36 da izlenmişlerdir.

A1 bileşiminin amit protonu, heteroatoma bağlı proton olarak kendinden beklenen bir karakteristik davranış göstermiş, δ 7.51 de yaygın bir singlet vermiştir.

A1 bileşiminin yukarıda detaylandırılan spektral bulguları, bileşimin sentezinin başarıyla gerçekleştirildiğini göstermektedir.

2. 2-Ftalimido-*N*-(*p*-klorofenil)asetamit (A2) Bileşiğinin Sentezi ve Spektral Bulgularının Tartışılması

A2 bileşiği, A1 bileşiğine benzer bir metotla iki basamakta elde edilmiştir. Bu amaçla, *p*-kloroanilin ile 2-kloroasetil klorürün etkileşmesinden elde edilen 2-kloro-*N*-(*p*-klorofenil)asetamit, DMF içerisinde potasyum ftalimit ile tepkimeye sokulmuştur. Bu şekilde ham ürün olarak elde edilen A2 bileşiği, etanolden kristallendirilmiştir. Bileşiğimizin erime derecesi 251 °C olarak saptanmıştır. Daha önce literatürde bildirilen bir bileşik olan A2 bileşiği için rapor edilen erime derecesi 251-253 °C dir (4).

A2 bileşiğinin yapı doğrulaması, UV, IR ve ¹H NMR spektral verilerinin değerlendirilmesiyle gerçekleştirilmiştir.

2-Ftalimido-*N*-(*p*-klorofenil)asetamit yapısındaki A2 bileşiğimiz, A1 bileşiği ile aynı kromofor yapısı taşınması nedeniyle, benzer spektrum vermiştir. A2 bileşiğinin UV maksimumları 207, 218, 241 nm lerde izlenmiş, ayrıca 290 nm de bir omuz da görülmüştür. Saptanan UV maksimumları, bileşiğimizin kromofor yapısı ile uyum içindedir (47).

A2 bileşiğinin katı fazda potasyum bromür içinde alınan IR spektrumu ise, bileşiğimizden beklenen absorpsiyon bantlarının varlığını teyit etmiştir. Amit işlevsel grubunun varlığını doğrulayacak N-H gerilmeleri 3269 cm⁻¹ de, karbonil gerilmesi ise 1668 cm⁻¹ de izlenmiştir. İmit işlevsel grubunun varlığının en önemli doğrulayıcılarından biri olan ve vibrasyonel etkileşmeden dolayı dublet olarak izlenmesi gereken karbonil gerilme titreşim bantları da 1774–1728 cm⁻¹ arasında dublet olarak izlenmiştir.

A2 bileşiğinin yapı doğrulamasında en önemli bulgular ^1H NMR spektrumundan elde edilmiştir. Alifatik alanda metilen protonlarından kaynaklanan iki protona karşılık gelen singlet (δ 4.5), komşu grupların gölgeleme değişmezleri dikkate alındığında beklenen kimyasal kaymaya sahiptir. Benzer şekilde aromatik alanda izlenen ikişer protona karşılık gelen multipler sinyaller, ftalimit halkasının protonlarını karakterize etmektedir. Bileşiğimizin *N*-fenil protonları, 1,4-disübstitübenzen yapısının karakteristiği olan, ikişer protona karşılık gelen ve orto bölünme ile oluşan iki dublet halinde izlenmişlerdir. A2 bileşiğinin N-H protonu ise beklendiği üzere δ 7.6 da yaygın bir sinyal olarak izlenmiştir.

Bileşiğimizin UV, IR ve ^1H NMR verileri, yapıyı doğrulamış, çalışmamızda hedef bileşiklerimizden biri olan A2 bileşiğinin elde edildiği sonucuna varılmıştır.

3. 2-Benzamido-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamid (B1) Bileşiğinin Sentezi ve Spektral Bulgularının Tartışılması

B1 bileşiğimiz, 3 basamaklı bir tepkimeyle elde edilmiştir. Bu amaçla öncelikle 2,6-ksilidin ile 2-kloroasetil klorür tepkimeye sokularak 2-kloro-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamid hazırlanmış, daha sonra Delepine tepkimesi koşullarında 2-amino-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamid türevine dönüştürülmüştür. Bu türevin de, benzoik asit ile tiyonil klorür'ün tepkimesiyle hazırlanan benzoil klorür ile açillenmesiyle, B1 bileşiğimiz elde edilmiştir. B1 bileşiği, etanol-su karışımından kristallendirilmiş olup, erime derecesi 204 °C olarak saptanmıştır. B1 bileşiği 747411-49-0 CAS kayıt numarasıyla literatürde kayıtlı bir bileşik olmasına karşın, literatür araştırmalarımız, bu bileşikle ilgili bir bilimsel makalenin bulunmadığını göstermiştir.

B1 bileşiminin yapı doğrulaması, UV, IR, ^1H NMR ve kütle spektrumlarından sağlanan bulgularla gerçekleştirilmiştir.

B1 bileşiminin UV spektrumunda maksimum absorpsiyona sahip olduğu 3 dalga boyu tespit edilmiştir. Bu absorpsiyon maksimumları 215, 241 ve 286 nm de izlenmiştir. B1 bileşiminin kromofor yapısı incelendiğinde, benzenoid kromofor yanında benzoil grubundan kaynaklanan konjuge kromoforlar sistemi de taşımaktadır. Burawoy sistemine göre benzenoid bantlar E1, E2 ve B bantlarını, konjuge kromoforlar ise en şiddetli absorpsiyon maksimumlarını veren K bantlarını oluşturmaktadır (47). Bileşiminin metanolde alınan UV spektrumlarında izlenen absorpsiyon maksimumları, taşıdığı kromoforlardan beklenen absorpsiyon maksimumlarıyla uyum içerisinde olduğunu göstermektedir.

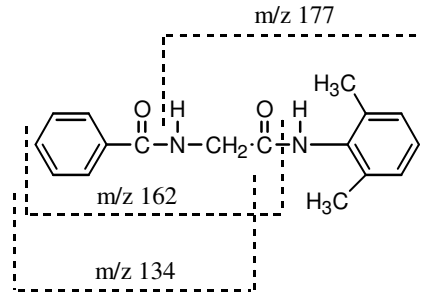
2-Benzamido-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamid yapısındaki B1 bileşiminin IR spektrumu katı fazda potasyum bromür pellet içinde alınmıştır. Bileşiminin IR spektrumundan sağlanacak en önemli veriler, amidoamid yapısının karakteristik bantları olan N-H ve karbonil gerilmeleri olacaktır. Bilindiği üzere literatür verilerine göre, sekonder amidlerin katı fazda alınan spektrumlarında N-H gerilme bantları, 3460–3060 cm^{-1} arasında çoklu bantlar halinde izlenmektedir. Sekonder amidlerin karbonil gerilmeleri ise, katı fazda 1640 cm^{-1} civarında görülmektedir (23). Bileşiminin IR spektrumunun incelenmesi, 3440-3255 cm^{-1} arasında N-H bağ gerilmelerinden kaynaklanan bantların varlığını doğrulamıştır. IR spektrumlarının karbonil gerilme bölgesi olarak adlandırılan bölgesinde 1674 ve 1635 cm^{-1} de şiddetli iki absorpsiyon bantı izlenmiştir. Bu bantların molekülün taşıdığı iki karbonil grubundan kaynaklandığı görülmektedir. Bu iki banttan daha yüksek frekansta çıkan bantın (1674 cm^{-1}) anilid karboniline, daha düşük frekansta çıkan bantın (1635 cm^{-1})

ise benzamit karbonil grubundan kaynaklandığı düşünülebilir. Bunun da nedeni, anilit yapısında bulunan azot atomunun ortaklanmamış elektronlarının sadece karbonil grubuyla değil aynı zamanda fenil halkasıyla mezomerik faaliyete geçmesi, benzamit karbonilinin ise amit azotu yanında fenil halkasıyla konjuge olmasıdır. Karbonil grubunun, doymamış sistemlerle konjugasyonu, karbonil grubunun tek bağ karakterini arttırmakta buna bağlı olarak da karbonil gerilme frekansını azaltmaktadır (23, 47).

Bileşimizin ^1H NMR spektrumu, CD_3OD ve DMSO-d_6 olmak üzere iki farklı çözügede alınmıştır. Bu bölümde DMSO-d_6 da alınan spektrum tartışılacaktır. Bileşimizin *N*-fenil halkasında bulunan metil grupları, en yukarı alanda izlenen sinyali oluşturmuş ve bu sinyal δ 2.13 de izlenen 6 protona karşılık gelen bir singlet olarak tespit edilmiştir. Asetamit yapısında bulunan α -hidrojenler, *J* değeri 5.9 olan visinal bölünmeye uğramışlar ve δ 4.05 de iki protona karşılık gelen bir dublet vermişlerdir. Molekülün aromatik bölgesine ait 8 aromatik protondan altı tanesi δ 7.55-7.44 ile δ 7.25-7.10 arasında kalan bölgede üçer protona karşılık gelen multipler sinyaller oluşturmuşlardır. Molekülümüzün yapısında bulunan iki benzen halkasının taşıdığı süstitüentlerin gölgeleme değişmezleri dikkate alındığında daha aşağı alanda kalan multipler sinyalin molekülün benzamit parçasında bulunan fenil halkasının 3, 4 ve 5 nolu protonlarına, diğer multipler sinyalin ise anilit grubunu oluşturan fenil halkasının 3,4 ve 5 nolu protonlarına ait olduğu sonucuna varılmıştır (23, 47). δ 7.91-7.89 arasında izlenen ve integrasyon değeri iki protona karşılık gelen sinyalin ise, molekülün benzamit halkasının 2 ve 6 konumlarında bulunan protonlarına ait olduğu düşünülmüştür. Bileşimizin yapısında bulunan iki amit grubunun N-H protonları iki farklı kimyasal kayma değerinde absorpsiyon

yapmışlardır. δ 9.27 de geniş bir sinyal olarak izlenen N-H, anilit grubundan kaynaklanmakta, buna karşın δ 8.84 de triplet olarak izlenen ve 5.6 Hz'lik bölünme değişmezi sinyal ise, α -karbona bağlı olan N-H grubundan kaynaklanmaktadır. Bileşiğimizin ^1H NMR verileri, hedeflediğimiz molekülü elde ettiğimizi doğrulamaktadır.

B1 bileşiğimizin yapı doğrulamasında kullanılan diğer bir yöntem, APCI tekniğiyle kaydedilen kütle spektrumu olmuştur. Bu spektrumda izlenen moleküler iyonun m/z değeri, molekülümüzün molekül ağırlığını karşılamaktadır. Molekülümüzün kütle parçalanması, amidoamit genel yapısından beklenen şekilde olmuş, molekül α -parçalanmaya uğrayarak, m/z 177, m/z 162 ve m/z 134 iyonlarını vermiştir (23).



SONUÇ

Epidemiyolojik çalışmalara göre dünya nüfusunun yaklaşık olarak %1'ni etkileyen bir hastalık olan epilepsinin tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçların, hastaların sadece %60-70'inde tutarık kontrolü sağladığı bilinmektedir. Dünyada epilepsi tedavisi için yazılan reçetelerde kullanılan ilaçların %95'inin 1975 yılından önce geliştirilen ilaçlar olması daha etkili ve daha az toksik yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesi için yapılacak çalışmaların taşıdığı önemi de göstermektedir.

Çalışmamızda bu düşünceden yola çıkarak santral sinir sisteminin ana inhibitör amino asitlerinden olan glisin ile antikonvülzan farmakofor özelliği bilinen anilit işlevsel grubunun birleştirilmesi düşünülmüş, potansiyel olarak antikonvülzan etkinlik taşıyacağı düşünülen üç bileşiğin sentezinin gerçekleştirilmesi hedeflenmiş ve çalışmamızda bu hedef gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda sentezi gerçekleştirilen bu üç bileşik, 2-benzamido-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit, 2-ftalimido-*N*-(*p*-tolil)asetamit ve 2-ftalimido-*N*-(*p*-klorofenil)asetamit bileşikleridir. Her üç bileşiğin de yapı doğrulamaları spektral analiz verilerinin değerlendirilmesiyle yapılmıştır. Her üç bileşiğin yapı doğrulamalarında kullanılan UV spektrumlarında beklenen kromofor absorpsiyonları izlenmiş, IR spektrumlarında ise yapılarının karakteristiği olan karbonil grubuna ait gerilme bantları saptanmıştır. Bileşiklerimizin ¹H NMR spektrumlarında, taşıdıkları

proton sayılarını açıklayacak integral değerlerine sahip absorpsiyon sinyalleri, beklenen kimyasal kayma değerleri ve bölünme değişmezleriyle saptanmıştır.

Çalışmamızda sentezi gerçekleştirilen üç bileşikten sadece 2-benzamido-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamid bileşiğinin kütle spektrumu kaydedilmiştir. APCI yöntemiyle kaydedilen kütle spektrumunda beklenen moleküler iyon izlenmiştir.

Tasarlanan bileşiklerin sentezlerinin başarıyla tamamlanması çalışmamızda hedeflediğimiz amaca ulaştığımızı göstermektedir.

ÖZET

Epidemiyolojik çalışmalara göre dünya nüfusunun yaklaşık olarak %1'ni etkileyen bir rahatsızlık olan epilepsiye karşı kullanılan ilaçların tutarık kontrolünde çok başarılı olamamaları ve ciddi yan etkiler oluşturmaları nedeniyle daha etkili ve daha az toksik yeni antiepileptik ilaçlara büyük gereksinim duyulmaktadır. Çalışmamızda bu düşünceden yola çıkarak, potansiyel antikonvülzan olarak tasarlanan bir grup bileşiğin sentezinin gerçekleştirilmesi ve yapılarının spektroskopik yöntemlerle doğrulanması amaçlanmıştır.

Tasarlanan bileşikler, 2-ftalimido-*N*-(*p*-tolil)asetamit (A1), 2-ftalimido-*N*-(*p*-klorofenil)asetamit (A2) ve 2-benzamido-*N*-(2,6-dimetilfenil)asetamit (B1) yapısı taşımakta olup, yapı doğrulamaları A1 ve A2 bileşikleri için UV, IR, ¹H NMR analizleri ile, B1 bileşiği için de bu yöntemlere ilave olarak APCI-MS kütle spektroskopisi kullanarak gerçekleştirilmiştir.

SUMMARY

According to epidemiological research, the population of world which is approximately %1 can be effected by epilepsy. Current antiepileptic drugs are not enough succesful on preventing seizure, and moreover, they have side affects. For this reason it is needed to develop more active and less toxic drugs. The idea behind this dissertation is to synthesize a group of potential aniconvulsant compounds and confirm their structures by spectral analyses.

In this study, 3 compounds were synthesized which include 2-phthalimido-*N*-(*p*-tolyl)acetamide (A1), 2-phthalimido-*N*-(*p*-chlorophenyl)acetamide (A2) and 2-benzamido-*N*-(2,6-dimethylphenyl)acetamide (B1). To confirm their structures, compound A1 and A2 are analyzed with UV, IR, ¹H NMR and also for compound B1, this methods and APCI-MS mass spectroscopy are used.

KAYNAKLAR

1. Aktürk, Z., Kılıç, F., Erol, K., Pabuçcuoğlu, V., (2002). Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some ω -(1-*H*-imidazolyl)-*N*-phenylalkanoic Acid Amide Derivates, *Farmaco*, 57: 201-206
2. Andurkar, S. V., Béguin, C., Stables, J. P., Kohn, H., (2001). Synthesis and Structural Studies of Aza Analogues of Functionalized Amino Acids: New Anticonvulsant Agents, *J. Med. Chem.*, 44: 1475-1478
3. Andurkar, S. V., Stables J. P., Kohn, H., (1999). The Anticonvulsant Activities of *N*-Benzyl 3-Methoxypropionamides, *Bioorg. Med. Chem.*, 7: 2381-2389
4. Arief, M. M. H., Shaaban, A. F., Essawy, S. A., Khalil, A. A. M., (1988). Synthesis and Reactions of *N*-(Phthalimido)-Acetoxy- and Benzoyloxy-Phthalimides, *Egypt. J. Chem.*, 31(2): 151-166
5. Bailleux, V., Vallée, L., Nuyts, J. P., Vamecq, J., (1994). Anticonvulsant Activity of Some 4-Amino-*N*-phenylphthalimides and *N*-(3-amino-2-methylphenyl)phthalimides, *Biomed. Phar.*, 48: 95-101
6. Bailleux, V., Vallée, L., Nuyts, J. P., Vamecq, J., (1994). Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some *N*-Phenylphthalimides, *Chem. Pharm. Bull.*, 42(9): 1817-1821
7. Beyreuther, B. K., Freitag, J., Heers, C., Krebsfänger, N., Scharfenecker, U., Stöhr, T., (2007). Lacosamide: A Review of Preclinical Properties, *CNS Drug Reviews*, 13(1): 21-42

8. Bialer, M., Johannesen, S. I., Kupferberg, H., Levy, R. H., Loiseau, P., Perucca, E., (2001). Progress Report on New Antiepileptic Drugs: A Summary of The Fifth Eilat Conference (EILAT V), *Epilepsy R.*, 43: 11-58
9. Bourhim, M., Poupaert, J. H., Stables, J. P., Vallée, L., Vamecq, J., (1999). Design, Anticonvulsive and Neurotoxic Properties of Retrobenzamides, *Arzneim-Forch./Drug Res.*, 49(1): 81-87
10. Bowery, N. G., Smart, T. G., (2006). GABA and Glycine as Neurotransmitters: a Brief History, *Br. J. Pharmacol.*, 147: 109-119
11. Böhme, I., and Lüddens, H., (2001). The Inhibitory Neural Circuitry as Target of Antiepileptic Drugs, *Curr. Med. Chem.*, 8: 1257-1274
12. Brodie, M. J., (2001). Do We Need Any More New Antiepileptic Drugs?, *Epilepsy R.*, 45: 3-6
13. Choi, D., Stables, J. P., Kohn, H., (1996). The anticonvulsant activities of functionalized *N*-benzyl 2-acetamidoacetamides. The importance of the 2-acetamido substituent, *Biorg. Med. Chem.*, 4(12): 2105-2114
14. Clark, C. R., Lin, C. M., Sansom, R. T., (1986). Anticonvulsant Activity of 2- and 3-Aminobenzanilides, *J. Med. Chem.*, 29: 1534-1537
15. Clark, C. R., Sansom, R. T., Lin, C. M., Norris, N., (1985). Anticonvulsant Activity of Some 4-Aminobenzanilides, *J. Med. Chem.*, 28: 1259-1262
16. Clark, C. R., Wells, M. J. M., Sansom, R. T., Norris, G. N., (1984). Anticonvulsant Activity of 4-Aminobenzamides, *J. Med. Chem.*, 27: 779-782
17. Delepine, M., (1895). *Compt. Rend.*, 120: 501
18. Delepine, M., (1897). *Compt. Rend.*, 124: 292

19. Edafiogho, I. O., Scott, K. R., (1996). Anticonvulsants in Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery-3, Wolf, M. E. (Ed.), Newyork: John Wiley and Sons Inc., 5th Ed., 175-260
20. Fraser, A. D., (1996). New Drugs for The Treatment of Epilepsy, *Clin. Bioch.*, 29: 97-110
21. Galat, R., Elion, G., (1939). The Preparation of Primary Amines, *J. Am. Chem. Soc.*, 61: 3585-3586
22. Gupta, R. C., Win, T., Bittner, S., (2005). Taurine Analogues; A New Class of Therapeutics: Retrospect and Prospects, *Curr. Med. Chem.*, 12: 2021-2039
23. Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B., (1997). Spectroscopic Methods in Organic Chemistry, Enders, D., Noyori, R., Trost, B. M., (Series Ed.), New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart
24. Ho, B., Venkatarangan, P. M., Cruse, S. F., Hinko, C. N., Andersen, P. H., Crider, A. M., Adloo, A. A., Roane, D. S., Stables, J. P., (1998). Synthesis of 2-Piperidinecarboxylic Acid Derivates as Potential Anticonvulsants, *Eur. J. Med. Chem.*, 33: 23-31
25. Jansen, M., Dannhardt, G., (2003). Antagonists and Agonists at The Glycine Site of The NMDA Receptor for Therapeutic Interventions, *Eur. J. Med. Chem.*, 38(7-8): 661-670
26. Kayaalp, O., (2000). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji-2, Ankara:Hacettepe-Taş, 9. Basım, 1070-1087
27. Khorana, H. G., (1952). *J. Chem. Soc.*, 2081-2088
28. Kohl, B., K., Dannhardt, G., (2001). The NMDA Receptor Complex: A Promising Target for Novel Antiepileptic Strategies, *Curr. Med. Chem.*, 8: 1275-1289

29. Kohn, H., Sawhney, K. N., LeGall, P., Conley, J. D., Robertson, D. W., Leander, J. D., (1990). Preparation and Anticonvulsant Activity of a Series of Functionalized α -Aromatic and α -Heteroaromatic Amino Acids, *J. Med. Chem.*, *33*: 919-926
30. Kohn, H., Sawhney, K. N., LeGall, P., Robertson, D. W., Leander, J. D., (1991). Preparation and Anticonvulsant Activity of a Series of Functionalized α -Heteroatom-Substituted Amino Acids, *J. Med. Chem.*, *34* 24444-2452
31. Kohn, H., Sawhney, K. N., Robertson, D. W., Leander, J. D., (1994). Anticonvulsant Properties of N-Substituted α,α -Diamino Acid Derivates, *J. Pharm. Sci.*, *83*(5): 689-691
32. Korolkovas, A., (1998). Essentials of Medicinal Chemistry, 2nd Ed., 67-74
33. Kwan, P., Sills, G., J., Brodie, M., J., (2001). The Mechanisms of Action of Commonly Used Antiepileptic Drugs, *Pharm. Thera.*, *90*: 21-34
34. Laube, B., Maksay, G., Schemm, R., Betz, H., (2002). Modulation of Glycine Receptor Function: A Novel Approach for Therapeutic Intervention at Inhibitory Synapses, *Trends Pharmacol. Sci.*, *23*(11): 519-527(9)
35. Lepage, F., Tombret, F., Cuvier, G., Marivain, A., Gillardin, J. M., (1992). New N-aryl Isoxazolecarboxamides and N-Isoxazolylbenzamides as Anticonvulsant Agents, *Eur. J. Med. Chem.*, *27*: 581-593
36. Leppik, I. E., (1994). Antiepileptic Drugs in Development: Prospects for The Near Future, *Epilepsia*, *35*(suppl. 4): S29-S40
37. Lesson, P. D., Iversen, L. L., (1994). The Glycine Site on The NMDA Receptor: Structure-Activity Relationships and Therapeutic Potential, *J. Med. Chem.*, *37*(24): 4054-4065

38. LeTiran, A., Stables, J. P., Kohn, H., (2002). Design and Evaluation of Affinity Labels of Functionalized Amino Acid Anticonvulsants, *J. Med. Chem.*, *45*: 4762-4773
39. Lin, Z., Kabada, P. K., (1997). Molecular Targets for The Rational Design of Antiepileptic Drugs and Related Neuroprotective Agents, *Med. Res. Rev.*, *17*(6): 537-572
40. Löscher, W., (1998). New Visions in the Pharmacology of Anticonvulsions, *Eur. J. Pharm.*, *342*: 1-13
41. Malawska, B., (2005). New Anticonvulsant Agents, *Curr. Topics Med. Chem.*, *5*: 69-85
42. McNamara, J. O., (1996). "Drugs Effective in the Therapy of The Epilepsies" in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, International Edition, 9th Edition, 461-487
43. Nakanishi, K., Solomon, P. H., (1977). Infrared Absorption Spectroscopy, 2nd Ed., Sanfransisco:Holden-Day Inc.
44. Özkanlı, F., Dalkara, S., Çalış, Ü., Wilke, A., (1994). Synthesis of Some *N*-Arylazole Acetamide Derivates and Their Anticonvulsant and Antimicrobial Activities, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, *44*(8): 920-924
45. Porter, R. J., (1993). New Developments in The Search for Improved Antiepileptic Drugs, *Jpn. J. Psychiatr. Neurol.*, *47*(2): 145-162
46. Poupaert, J. H., Hamoir, G., Barbeaux, P., Lambert, D., Henichart, J. P., (1995). Anticonvulsant Activity of Some *N*-Phenylphthalimide Derivates in Rats and Mice, *J. Pharm. Pharmacol.*, *47*: 89-91

47. Silverstein, R. M., Bassler, G. C., Morrill, T. C., (1974). Spectroscopic Identification of Organic Compounds, 3rd Ed., Newyork:John Wiley and Sons Inc.
48. Treiman, D. M., (2001). GABAergic Mechanisms in Epilepsy, *Epilepsia*, 42(suppl. 3): 8-12
49. Usifoh, O. C., Lambert, D. M., Wouters, J., Scriba, G. K. E., (2001). Synthesis and Anticonvulsant Activity of *N,N*-Phthaloyl Derivates of Central Nervous System Inhibitory Amino Acids, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 334: 323-331
50. Vamecq, J., Bac, P., Herrenknecht, C., Maurois, P., Delcourt, P., Stables, J. P., (2000). Synthesis and Anticonvulsant and Neurotoxic Properties of Substitued *N*-Phenyl Derivates of the Phthalimide Pharmacophore, *J. Med. Chem.*, 43: 1311-1319
51. Vamecq, J., Lambert, D., Poupaert, J. H., Masereel, B., Stables, J. P., (1998). Anticonvulsant Activity and Interactions with Neuronal Voltage-Dependent Sodium Channel of Analogues of Ameltolide, *J. Med. Chem.*, 41: 3307-3313
52. Vida, J. A., (1989). "Anticonvulsants" in Principles of Medicinal Chemistry, Foye, W. O. (Ed.), Philadelphia, London:Lea&Febiger, 3th Ed., 173-188
53. Wolfe, J. F., Greenwood, T. D., Mulheron, J. M., (1998). Recent Trends in The Development of New Antiepileptic Drugs, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8(4): 361-381
54. Xu, H., Zhou, K., Huang, Y., Chen, L., Xu, T., (2004). Taurine Activates Strychnine-Sensitive Glycine Receptors in Neurons of the Rat Inferior Colliculus, *Brain Res.*, 1021: 232-240

ÖZGEÇMİŞ

1982 Yılında Sinop'ta doğdum. İlköğrenimimi Sinop İstiklal İlkokulu'nda, orta ve lise öğrenimimi Sinop Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2000 Yılında Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ni kazandım ve 2004 yılında mezun oldum. Aynı yıl Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün açtığı Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans sınavını kazandım. 2005 Yılı Ekim ayı ve 2006 Yılı Temmuz ayları arasında Erasmus Öğrenci Değişim Programı vasıtasıyla Trieste Üniversitesi/İTALYA da öğrenim gördüm. 2005 Yılı Aralık ayında Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım. Halen Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda görev yapmaktayım. Bekarım.