

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**POTANSİYEL OLARAK AKTİF  
BAZI AMİT TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

**TC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

102807

Farmasötik Kimya Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Ecz. Ayşe Hande Tarıkoğulları**

102807

Danışman Öğretim Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Orhan Zincircioğlu

İZMİR-2001

*Bu çalışmada, değerli bilgi ve yardımlarından yararlandığım, tez danışmanım E. Ü. Eczacılık Fakóltesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Orhan Zincircioğlu'na ve son derece önemli destek ve yardımlarını aldığım E. Ü. Eczacılık Fakóltesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Varol Pabuçcuoğlu'na sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Ayrıca, bugüne kadar bana her konuda yol gösteren E. Ü. Eczacılık Fakóltesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Belkis Gözler'e şükranlarımı ve saygılarımı sunarım.*

*Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma ve beni her zaman destekleyen aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.*

# İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ</b> .....	1
<b>TEORİK BÖLÜM</b> .....	4
I. Epilepsi.....	4
A. Tarihçe.....	4
B. Epilepsinin Fizyolojik Tanımı.....	5
1. Epilepsinin Oluşma Nedenleri.....	6
C. Epilepsinin Sınıflandırılması.....	7
II. Antiepileptik İlaçlar.....	9
A. Antiepileptik İlaçların Tarihçesi.....	9
B. Tedevide Kullanılan Antiepileptik İlaçlar.....	10
C. Antiepileptik İlaçlarda Temel Etki Mekanizmaları.....	16
D. Antiepileptik İlaç Geliştirilmesinde Hedeflenen Biyolojik Sistemler..	19
1. İyon Kanalları.....	19
a. Na <sup>+</sup> Kanalları.....	19
b. Ca <sup>2+</sup> Kanalları.....	20
c. K <sup>+</sup> Kanalları.....	21
2. $\gamma$ - Aminobütirik asit-aracılığıyla inhibisyon.....	21
3. Glutamat aracılığıyla eksitasyon.....	22
III. 2(3H)-Benzoksazolone Türevleri Üzerinde Gerçekleştirilen Araştırmalar.....	24
IV. Sentez Tepkimeleri.....	33
A. 2(3H)-Benzoksazolone Sentezi.....	33
B. Amit Sentezi.....	33
1. Aminlerin Açıl Halojenürlerle Tepkimesinden Karboksamit Hazırlanması.....	34

<b>DENEYSEL BÖLÜM</b> .....	36
I. Sentezler ve Spektral Bulgular.....	36
A. Materyal.....	36
B. Yöntemler.....	36
1. Kromatografik Analizler.....	36
2. Spektral Analizler.....	37
3. Erime Noktası Tayinleri.....	38
4. Bileşiklerin Sentezi ve Spektral Bulguların Değerlendirilmesi..	38
a. 2-kloro- <i>N</i> -fenilasetamid Türevlerinin Sentezi.....	38
• A1 Bileşiğinin Spektral Bulguları.....	40
• A2 Bileşiğinin Spektral Bulguları.....	41
• A3 Bileşiğinin Spektral Bulguları.....	42
• A5 Bileşiğinin Spektral Bulguları.....	43
• A6 Bileşiğinin Spektral Bulguları.....	44
b. 2(3 <i>H</i> )-Benzoksazolinon Sentezi.....	45
• 2(3 <i>H</i> )-Benzoksazolinon Bileşiğinin Spektral Bulguları...46	
c. 2-okso- <i>N</i> -(süstitüefenil)benzoksazol-3-asetamid Türevlerinin Sentezi.....	47
• T1 Bileşiğinin Spektral Bulguları.....	49
• T2 Bileşiğinin Spektral Bulguları.....	54
• T3 Bileşiğinin Spektral Bulguları.....	59
• T5 Bileşiğinin Spektral Bulguları.....	63
• T6 Bileşiğinin Spektral Bulguları.....	68
<b>TARTIŞMA</b> .....	73
I. 2-Kloro- <i>N</i> -fenilasetamid Türevlerinin Spektral Bulgularının Tartışılması.....	75
II. 2(3 <i>H</i> )-Benzoksazolinon'un Spektral Bulgularının Tartışılması.....	76
III. 2-Okso- <i>N</i> -fenilbenzoksazolin-3-asetamid Türevlerinin Spektral Bulgularının Tartışılması.....	76
A. 2-Okso- <i>N</i> -fenilbenzoksazolin-3-asetamid Türevlerinin UV Bulgularının Değerlendirilmesi.....	76

B. 2-Okso- <i>N</i> -fenilbenzoksazolin-3-asetamit Türevlerinin IR	
Bulgularının Değerlendirilmesi.....	77
C. 2-Okso- <i>N</i> -fenilbenzoksazolin-3-asetamit Türevlerinin CIMS	
Bulgularının Değerlendirilmesi.....	78
D. 2-Okso- <i>N</i> -fenilbenzoksazolin-3-asetamit Türevlerinin <sup>1</sup> H NMR	
Bulgularının Değerlendirilmesi.....	79
1. 2-Okso- <i>N</i> -fenilbenzoksazolin-3-asetamit Bileşiğinin (T1)	
<sup>1</sup> H NMR Bulgularının Değerlendirilmesi.....	79
2. 2-Okso- <i>N</i> -( <i>o</i> -tolil)benzoksazolin-3-asetamit Bileşiğinin (T2)	
<sup>1</sup> H NMR Bulgularının Değerlendirilmesi.....	81
3. 2-Okso- <i>N</i> -( <i>p</i> -tolil)benzoksazolin-3-asetamit Bileşiğinin (T3)	
<sup>1</sup> H NMR Bulgularının Değerlendirilmesi.....	83
4. 2-Okso- <i>N</i> -( <i>o</i> -klorofenil)benzoksazolin-3-asetamit Bileşiğinin	
(T5) <sup>1</sup> H NMR Bulgularının Değerlendirilmesi.....	84
5. 2-Okso- <i>N</i> -( <i>p</i> -klorofenil)benzoksazolin-3-asetamit Bileşiğinin	
(T6) <sup>1</sup> H NMR Bulgularının Değerlendirilmesi.....	85
<b>SONUÇ</b> .....	87
<b>ÖZET</b> .....	91
<b>SUMMARY</b> .....	92
<b>KAYNAKLAR</b> .....	93
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	99

## TABLolar, ŐEMALAR VE SPEKTRUMLAR

### Tablolar

Tablo 1. Epilepsi Türlerinin Uluslararası Sınıflandırılması.....	8
Tablo 2. Tedavide Kullanılan Antiepileptik İlaçlar.....	12-14
Tablo 3. Sık Görülen Epilepsi Türlerinde Antiepileptik İlaçların Genel Tercih Sıraları.....	15
Tablo 4. Ara rnlerin Kristallendirme Çözücüleri, % Verim ve Erime Dereceleri.....	39
Tablo 5. Son rnlerin Kristallendirme Çözücüleri, % Verim ve Erime Dereceleri.....	48

### Őemalar

Şema 1.....	34
Şema 2.....	35
Şema 3.....	74

### Spektrumlar

Spektrum No 1. A1 BileŐiŐinin IR Spektrumu.....	40
Spektrum No 2. A2 BileŐiŐinin IR Spektrumu.....	41

Spektrum No 3. A3 Bileşığının IR Spektrumu.....	42
Spektrum No 4. A5 Bileşığının IR Spektrumu.....	43
Spektrum No 5. A6 Bileşığının IR Spektrumu.....	44
Spektrum No 6. 2(3H)-Benzoksazolinon Bileşığının IR Spektrumu.....	46
Spektrum No 7. T1 Bileşığının IR Spektrumu .....	51
Spektrum No 8. T1 Bileşığının <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	51
Spektrum No 9. T1 Bileşığının 1H NMR Spektrumu (genişletilmiş).....	52
Spektrum No 10. T1 Bileşığının CDCl <sub>3</sub> +DMSO-d <sub>6</sub> karışımında alınan <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	52
Spektrum No 11. T1 Bileşığının CIMS Spektrumu .....	53
Spektrum No 12. T2 Bileşığının IR Spektrumu .....	56
Spektrum No 13. T2 Bileşığının <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	56
Spektrum No 14. T2 Bileşığının <sup>1</sup> H NMR Spektrumu (genişletilmiş).....	57
Spektrum No 15. T2 Bileşığının 335 K' da alınan <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	57
Spektrum No 16. T2 Bileşığının 335 K' da alınan <sup>1</sup> H NMR Spektrumu (genişletilmiş).....	58
Spektrum No 17. T2 Bileşığının CIMS Spektrumu.....	58
Spektrum No 18. T3 Bileşığının IR Spektrumu.....	61
Spektrum No 19. T3 Bileşığının <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	61
Spektrum No 20. T3 Bileşığının 1H NMR Spektrumu (genişletilmiş).....	62
Spektrum No 21. T3 Bileşığının CIMS Spektrumu.....	62
Spektrum No 22. T5 Bileşığının IR Spektrumu.....	65
Spektrum No 23. T5 Bileşığının <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	65
Spektrum No 24. T5 Bileşığının 1H NMR Spektrumu (genişletilmiş).....	66
Spektrum No 25. T5 Bileşığının 335 K' da alınan <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	66
Spektrum No 26. T5 Bileşığının 335 K' da alınan <sup>1</sup> H NMR Spektrumu (genişletilmiş).....	67
Spektrum No 27. T5 Bileşığının CIMS Spektrumu.....	67
Spektrum No 28. T6 Bileşığının IR Spektrumu .....	70
Spektrum No 29. T6 Bileşığının <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	70
Spektrum No 30. T6 Bileşığının 1H NMR Spektrumu (genişletilmiş).....	71
Spektrum No 31. T6 Bileşığının 335 K' da alınan <sup>1</sup> H NMR Spektrumu.....	71

Spektrum No 32. T6 Bileşğinin 335 K' da alınan <sup>1</sup> H NMR Spektrumu (genişletilmiş).....	72
Spektrum No 33. T6 Bileşğinin CIMS Spektrumu.....	72

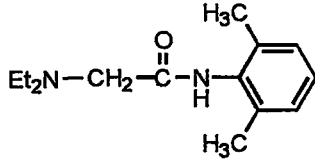




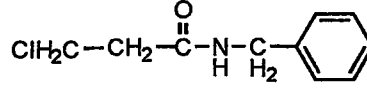
# GİRİŞ

Son yıllarda Farmasötik Kimya alanında yaygın olarak çalışılan heterosiklik sistemlerden biri de 2(3H)-benzoksazolinon halka sistemidir. Bu halka sistemini taşıyan bileşiklerin antinosiseptif, antienflamatuvar ve antibakteriyel etkiler gösterdiği bilinmektedir (8,9,14,29-31). Ayrıca son çalışmalar, 3-sübstitüe-2-benzoksazolinon türevlerinin, antikonvülzan aktivite taşıdıklarını ve gerek maksimal elektroşok testinde, gerekse pentilentetrazol testinde yüksek antikonvülzan aktivite gösterdiklerini bildirmektedir (31). Antikonvülzan aktiviteleri araştırılan 3-alkil ve 3-aminoalkil-2-benzoksazolinon türevleri arasında, 3-metil-2-benzoksazolinon bileşiği ümit verici aktivite gösteren türevlerden biri olmuştur.

Antiepileptik aktivite taşıdığı bilinen diğer bir grup bileşikte,  $\omega$ -(1H-1-imidazolil)-*N*-fenilasetamit, propiyonamit ve butiramit türevleridir (1,27,38). Bu grup bileşiklerde antikonvülzan aktivite açısından imidazol halkasının şart olmadığı, azotlu bir başka halka varlığında da , örneğin pirazol, aktivitenin devam ettiği saptanmıştır (27). Antiaritmik ve lokal anestezik olarak kullanılan Lidokain'in düşük dozlarda gösterdiği antikonvülzan aktivite ve antiepileptik ilaç olarak kullanılan Beklamit'in yapısının incelenmeside bu bulguyu desteklemektedir.

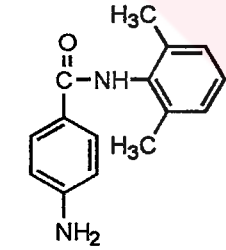


Lidokain

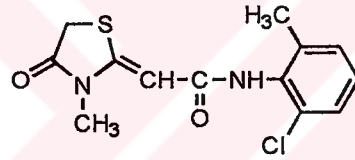


Beklamit

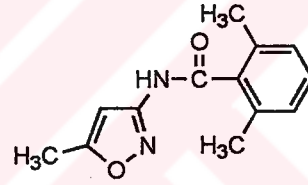
Son yıllarda, anilit türevlerinin yüksek düzeyde antikonvülzan aktivite gösterdiği ve hatta klinik incelemeler aşamasına gelmiş üç adet ilaç adayı olduğu bilinmektedir (**3,13,20**). Bunlar Ameltolid, D2916 ve ralitolin isimli bileşiklerdir.



Ameltolit



Ralitolin

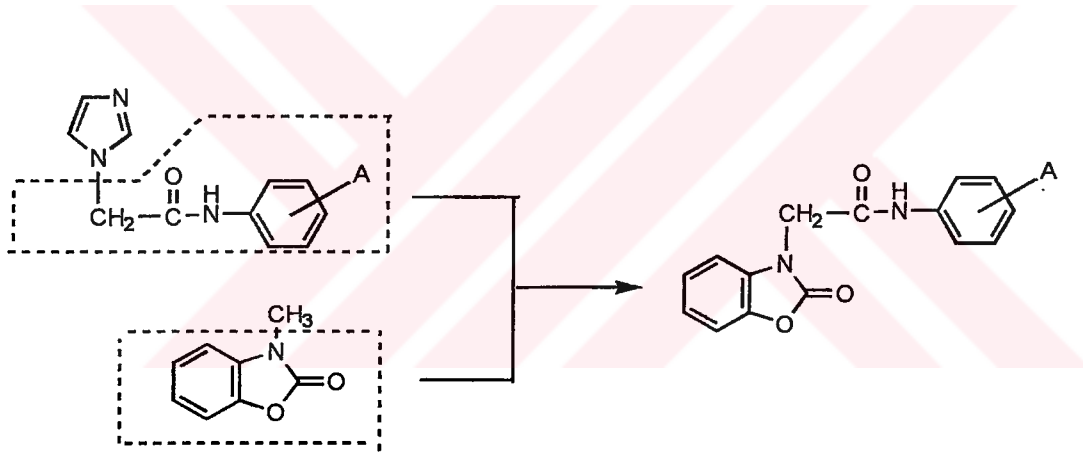


D 2916

Anilit türevlerinde gerçekleştirilen yapı-etki çalışmaları, antikonvülzan aktivitenin aktivitenin tamamıyla *N*-fenil halkasındaki sübstitüentlerin cinsine ve pozisyonuna bağlı olduğu, bu sübstitüentlerin özelliğinin ve kimyasal hacminin aktivitede çok kritik rol oynadığı saptanmıştır (**2,3,19**).

İlaç geliştirme çalışmalarında en verimli yöntemlerden birisi, moleküler modifikasyon yöntemidir. Moleküler modifikasyon yönteminin en sık uygulanan metodlarından biri, farklı farmakoforların kovalent bağ oluşumuyla birleştirilmesine dayanan moleküler melezleme metodudur (**17**). Çalışmamızda, bu düşünceden

hareketle, yeni antiepileptik bileşiklere duyulan gereksinim de dikkate alınarak, antikonvülzan aktivitesi daha önce saptanmış 3-metil-2-benzoksazolinon ve  $\omega$ -(1H-1-imidazolil)-*N*-fenilasetamid bileşiklerindeki olası kromoforların birleştirilmesiyle oluşturulmuş 2-okso-*N*-fenilbenzoksazolin-3-asetamid türevi bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmıştır (şekil 1). Anilit türevlerinde fenil halkası üzerindeki sübstitüentlerin ve pozisyonlarının antikonvülzan aktivite açısından taşıdığı önem nedeniyle sentezi planlanan 2-okso-*N*-fenilbenzoksazolin-3-asetamid türevlerinin *N*-fenil halkası üzerinde farklı elektronik ve lipofilik sübstitüentlerin yerleştirilmesi planlanmıştır.



Sekil 1

# TEORİK BÖLÜM

## I. Epilepsi

### A. Tarihçe

Epilepsi insanlık tarihinin ilk dönemlerinden beri tanınan bir hastalıktır. Hipokrat (M.Ö. 5. yy), yapıtlarında "kutsal denilen hastalık" başlığı altında ele alınan epilepsi hastalığının bir beyin hastalığı olduğunu belirtmiştir.

Epilepsinin tarihsel kökenlerinden gelen mistik ve doğa üstü yorumlar nedeniyle ülkemizde de birçok hastanın hekime gitmeden önce ya da hastalığının bir döneminde üfürükçü, medyum ya da cinci tabir edilen kişilere başvurduğu, muska taşıdığı ve yatırlara gittiği görülmektedir. Ayrıca, birçok hasta ya da hasta yakını bu hastalığı, saklanması hatta utanılması gereken bir durum gibi algılamaktadır (12).

Dünya genelinde değişik kültürlerde derece farklarıyla benzer bir değerlendirmenin yaygın olması ve epilepsi hastalığının toplumsal açıdan bir leke gibi görülmesi nedeniyle Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (ILAE), Uluslararası Epilepsi Bürosu (IBE) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Haziran 1997 tarihinde "epilepside küresel aydınlanma" kampanyasını başlatmışlardır.

Yurdumuzda epilepsi ile ilgilenen hekimleri yapısında toplayan Türk Epilepsi ile Savaş derneği alanındaki çağdaş gelişmeleri paylaşmak ve epilepsi araştırmalarını desteklemek başta olmak üzere, çeşitli bilimsel etkinliklerini 1973 yılından beri sürdürmektedir. 8-14 Haziran Günleri Epilepsi ile Savaş haftası olarak kabul edilmiştir (12).

### **B. Epilepsinin Fizyolojik Tanımı**

Epilepsi beyin fonksiyonlarının paroksizmal sapmaları sonucunda ortaya çıkan ve yinelenen konvülviz nöbetlerle karakterize durumlar için kullanılan ortak bir terimdir; yani epilepsi tek bir hastalık değildir; aynı temele dayanan hastalıkların oluşturduğu bir hastalık grubudur (16,21). Beyin lezyonları, kafa travması (doğum sırasında olanlar dahil), beyin tümörü, serebrovasküler hastalıklar, SSS enfeksiyonları, dejeneratif SSS hastalıkları, genetik nedenler ve bilinmeyen bazı nedenler epilepsinin etiyolojisine yardımcı faktörlerdir (21). Kişinin yaşça olgunlaşmasına göre değişen şekiller gösterir (16).

Epilepsi paroksizmal olarak başlar; kısa süren ve genellikle kendiliğinden geçen, bazen bilinç kaybına neden olan fokal ve/veya jeneralize kasılmaların ve duyuusal bozuklukların eşlik ettiği nöbetler şeklinde seyreder. Nöbetler (iktus'lar) arasındaki dönemde yani interiktal dönemde epilepsili hasta görünüşe göre normaldir (16).

Epilepsinin bütün formları beyinde oluşmaktadır. Elektrofizyolojik olarak konvülviz tutarıklar, sinirlerin aşırı ekzite olması sonucunda ölçsüz nöronal deşarjlarla karakterizedir ve elektroensefelografi ile açıkça ayırt edilebilir (21).

## 1. Epilepsinin oluşma nedenleri

Beyindeki nöronlarda eksitabilite düzeyi eksitatör ve inhibitör etkiler arasındaki dengeye bağlıdır. Eksitabilite artması, teorik olarak eksitatör etkinliğin artmasına veya inhibitör etkinliğin azalmasına yani disinhibisyonuna bağlıdır. Nöron düzeyinde eksitabilitenin ayarlanmasında temel olay,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  ve  $\text{Cl}^-$  iyonlarına karşı permeabilitenin (yani iyon konduktansının ve akımının) değiştirilmesidir. Nöron düzeyinde eksitasyon, nöron membranının  $\text{Na}^+$ 'a ve bazı nöronlarda (hipokampusun piramidal hücreleri gibi)  $\text{Ca}^{2+}$ 'a permeabilitesinin artmasına bağlıdır. Nöron düzeyindeki inhibisyon ise  $\text{Cl}^-$  veya  $\text{K}^+$ 'a permeabilitenin artması sonucu meydana gelir; sonuncu olayın bir şekli intraselüler  $\text{Ca}^{2+}$ 'a duyarlı olan potasyum konduktansının artması yani bu kanalların açılmasıdır.

Çeşitli nörotransmitter sistemleri esas olarak, nörotransmitter reseptörünün pre-veya -post sinaptik membranda kenetlendiği iyon kanallarının konduktansını (veya daha somut bir deyimle kanalların açıklığını veya açılıp kapanma frekansını) değiştirmek suretiyle eksitabiliteyi değiştirirler (16). Beyindeki ana eksitatör nörotransmitter L-glutamik asit (L-Glu); ana inhibitör transmitter ise  $\gamma$ -aminobütirik asittir (GABA). Beyin sinir hücrelerinde sinaptik bölgede, nörotransmitterlerle ve biyolojik fonksiyonları üretmek için orada yer alan interselüler maddelerle etkileşime giren çeşitli Glu ve GABA reseptörleri bulunmaktadır. Eksitatör hareket olan glutamerjik iletim ile inhibitör olan GABAerjik iletim arasındaki dengesizlik epilepsinin ana nedenidir (21). Normal inhibitör kontrolün kaybı ve nöronal eksitasyonun artışı epilepsi nöbetlerine yol açar. Bu mekanizma temel olarak alınır, yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde SSS'de eksitatör

nörotransmisyonu engellemek veya inhibitör süreci etkin kılmak rasyonel strateji olacaktır (21).

### **C. Epilepsinin Sınıflandırılması**

Epilepsi, parsiyel ve jeneralize olmak üzere iki ana tutarık tipinden oluşmaktadır. Bunlarda muhtelif semptomatik kategorilerle altgruplara ayrılır. Bu semptomatik çeşitlilik, beyin fonksiyonlarını etkileyen çok çeşitli patolojik neticeyi belirtmektedir. Dolayısıyla ilaç geliştirmede belirli tutarık problemleri için belirli ilaçların kullanılması gibi çok yönlü yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır (21).

“International League Against Epilepsy” nin 1981 yılında yaptığı ve tutarık deşarjlarının yaygınlığı ile bilinci bozup bozmamaları esasına dayanan epilepsi türlerinin uluslar arası sınıflandırılması Tablo 1’de verilmiştir (16).

**Tablo 1. Epilepsi Türlerinin Uluslararası Sınıflandırılması**

**I. KISMİ TUTARIKLAR:** Bunlara lokal başlayan tutarıklar adı da verilir.

**A. Basit Kısmi Tutarıklar** (Basit semptomatoloji gösteren ve bilinç bozulmasına neden olmayan kısmi tutarıklar)

1. Motor belirtiler gösterenler (Jaksoniyen tutarıklar bu gruptadır)
2. Somatoduyusal veya özel-duyusal belirtiler gösterenler
3. Otonom sinir sistemine ilişkin belirtiler gösterenler
4. Psşik semptomlar gösterenler

**B. Karmaşık (Kompleks) Kısmi Tutarıklar** (Karmaşık semptomatoloji gösteren ve bilincin bozulmasına neden olan kısmi tutarıklar, bunlara eskiden temporal lob tutarıkları veya psikomotor tutarıklar adı verilirdi).

1. Basit kısmi tutarıklar şeklinde başlayan ve sonra bilinç bozulmasına yol açanlar
2. Başlangıçtan itibaren bilinç bozukluğu olanlar
  - a. Sadece bilinç bozukluğu gösterenler
  - b. İlave olarak otomatizmalar gösterenler

**C. Sekonder Olarak Jeneralize Olan Kısmi Tutarıklar**

1. Basit kısmi tutarıklara sekonder olanlar
2. Kompleks kısmi tutarıklara sekonder olanlar

**II. JENERALİZE TUTARIKLAR** (Bilateral olarak simetriktiler ve lokal başlangıç göstermezler).

- A.** 1. Absens (kesinti) tutarıkları (eski adıyla petit mal)  
2. Atipik absens tutarıkları ( Lennox-Gastut sendromu dahil)

**B. Myoklonik tutarıklar**

**C. Klonik tutarıklar**

**D. Tonik tutarıklar**

**E. Tonik-klonik tutarıklar (eski adıyla grand-mal)**

**F. Atonik tutarıklar**

**III. SINIFLANDIRILMAMIŞ EPİLEPTİK TUTARIKLAR** ( Veriler tam değil veya yetersiz)



## II. Antiepileptik İlaçlar

Status epileptikus tedavisi ya da bir nöbet sırasında uygulanan tedavi bir yana bırakılacak olursa, antiepileptik tedavi genelde nöbet önleme tedavisidir (proflaktik tedavi). Çünkü günümüzde kullanılan antiepileptiklerin epileptik fenomenlerin başlayıp gelişmesine (epileptogeneze) etkili olduklarını gösterir yeterince inandırıcı kanıtlar bulunmamaktadır.

Genellikle çeşitli epilepsi tiplerinin tıbbi tedavisi daha çok, oluşmuş epileptik mekanizmaların etkinliğe geçmesini (iktogenez) baskılamak şeklinde olduğu görüşü daha fazla destek bulmaktadır. Bu açıdan bakıldığında antiepileptik tedavi semptomatik bir tedavidir ve sonuçta tedavinin, hastalığın gidişine, en azından olguların büyük çoğunluğunda etkili olmadığına inanılmaktadır (12).

Antiepileptik tedavi yıllarca süren ve hatta hastaların önemli bir bölümünde yaşam boyu devam eden bir tedavi biçimidir. Bu nedenle, böyle bir tedavi kararını alacak hekim, bu uygulama sonucu gelişecek ve hastasının bütün yaşam standartlarına yansıtacak bir dizi tıbbi, ekonomik ve sosyal sorunu dikkate almak zorundadır. Bu bakımdan, epilepsinin tıbbi tedavisi oldukça zengin sorunsalı olan bir tedavi alanıdır ve tedaviyi yüklenen hekimin hastasındaki nöbetlerin önlenmesinde kullanacağı uygun tedavi protokollerini sürdürürken, kaçınılmaz biçimde bu olası sorunlarla da uğraşması gerekmektedir (12).

### A. Antiepileptik İlaçların Tarihçesi

Antiepileptik ilaçlar geliştirilmeden önce, epilepsi tedavisi kafaya delik açmak, şişe çekmek ve bitkisel ilaçlar ile hayvansal ekstraların uygulanmasından oluşuyordu. 1857'de Sir Charles Locock, günümüzde katamenial epilepsi olarak

bilinen epilepsi tedavisinde, potasyum bromürü başarı ile kullanmıştır. 1912'de fenobarbital ilk olarak epilepsi tedavisi için kullanılmış ve sonraki 25 yılda, 35 fenobarbital analogu antikonvülzan olarak incelenmiştir. 1938'de fenitoin kedide deneysel nöbetlere karşı etkili bulunmuştur.

1935 ile 1960 arasında, hem deneysel modellerin geliştirilmesinde hem de yeni antiepileptik ilaçların taranması ve test edilmesinde çok önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Bu süre boyunca, 13 yeni antiepileptik ilaç geliştirilmiş ve pazarlanmıştır. 1962'de Amerika Birleşik Devletlerinde ilaç sektörüne dönük yeni yasal düzenlemeler sonrasında, antiepileptik ilaç geliştirilmesi dramatik olarak azalmış ve sonraki 30 yılda yalnız birkaç yeni antiepileptik ilaç piyasaya sürülebilmıştır (32). Ancak, son yıllarda yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesine dönük çabaların arttığı görülmektedir.

## **B. Tedavide Kullanılan Antiepileptik İlaçlar**

Tedavide kullanılan antiepileptik ilaçlar, kimyasal yapılarına göre şu gruplara ayrılırlar:

- 1) Barbitürik Asit Türevleri ve Benzer Yapılı Bileşikler
- 2) Hidantoin Türevleri
- 3) Oksazolidindion Türevleri
- 4) Süksinimit Türevleri
- 5) Dibenzazepin Türevleri
- 6) Açilüre Türevleri
- 7) GABA Türevleri

- 8) Propandiol Dikarbamat Türevleri
- 9) 1,2,4-Triazin Türevleri
- 10) Asetik Asit Türevleri
- 11) Benzodiazepin Türevleri
- 12) Sülfonamit Türevleri
- 13) Nipekotik Asit Türevleri

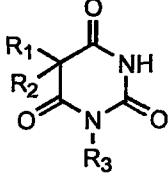
Klinikte kullanılan majör ilaçlar, örneğin fenitoin, karbamazepin, valproik asit, benzodiazepinler, etosüksimit, fenobarbital ve primidon 1950-1970 yılları arasında geliştirilmiş ilaçlardır. Bu grup ilaçlar *eski ilaçlar* ya da *ilk kuşak ilaçlar* olarak adlandırılırlar. 1970 yılından sonra tedaviye giren vigabatrin, gabapentin, felbamat, lamotrijin, oksakarbazepin, tiyagabin ve topirammat gibi türevler de *yeni ilaçlar* ya da *ikinci kuşak ilaçlar* olarak adlandırılmaktadır (1).

Bu ilaçların formülleri Tablo 2'de verilmektedir (1).

Ayrıca sık görülen epilepsi türlerinde antiepileptik ilaçların genel tercih sıraları da Tablo 3'te verilmektedir (16).

Tablo 2. Tedavide Kullanılan Antiepileptik İlaçlar

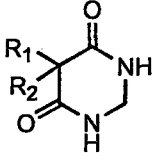
## 1) Barbitürik Asit Türevleri ve Benzer Yapılı Bileşikler



$R_1=C_2H_5$ ,  $R_2=C_6H_5$ ,  $R_3=H$  Fenobarbital

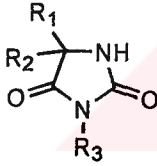
$R_1=C_2H_5$ ,  $R_2=C_6H_5$ ,  $R_3=CH_3$  Mefobarbital

$R_1=R_2=C_2H_5$ ,  $R_3=CH_3$  Metarbarbital



$R_1=C_2H_5$ ,  $R_2=C_6H_5$  Primidon

## 2) Hidantoin Türevleri



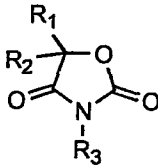
$R_1=R_2=C_6H_5$ ,  $R_3=H$  Fenitoin

$R_1=C_2H_5$ ,  $R_2=C_6H_5$ ,  $R_3=CH_3$  Mefenitoin

$R_1=C_6H_5$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=C_2H_5$  Etotoin

$R_1=R_2=C_6H_5$ ,  $R_3=CH_2-O-PO_3^{-2}Na_2^+$  Fosfenitoin

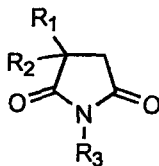
## 3) Oksazolidindion Türevleri



$R_1=R_2=R_3=CH_3$  Trimetadion

$R_1=CH_3$ ,  $R_2=C_2H_5$ ,  $R_3=CH_3$  Parametadion

## 4) Süksinimit Türevleri

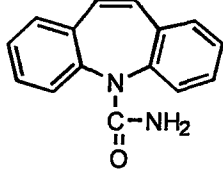


$R_1=C_2H_5$ ,  $R_2=CH_3$ ,  $R_3=H$  Etosüksimit

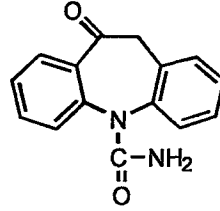
$R_1=C_6H_5$ ,  $R_2=R_3=CH_3$  Metsüksimit

$R_1=C_6H_5$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=CH_3$  Fensüksimit

### 5) Dibenzazepin Türevleri

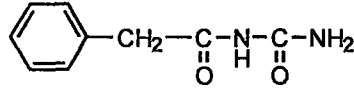


Karbamazepin



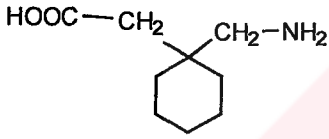
Okskarbazepin

### 6) Açılıre Türevleri

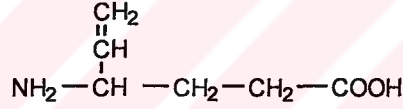


Fenasetim

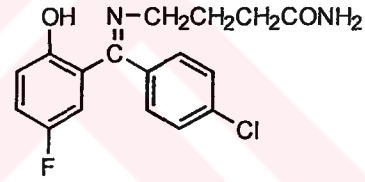
### 7) GABA Türevleri



Gabapentin

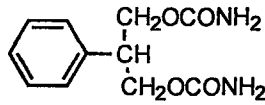


Vigabatrin



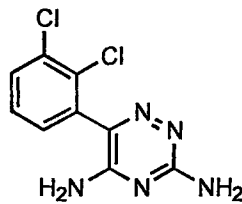
Progabite

### 8) Propandiol Dikarbamat Türevleri



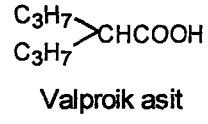
Felbamate

### 9) 1,2,4-Triazin Türevleri



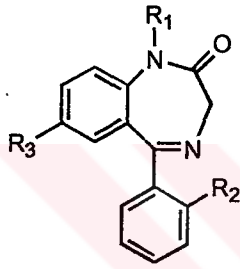
Lamotrijin

## 10) Asetik Asit Türevleri



## 11) Benzodiazepin Türevleri

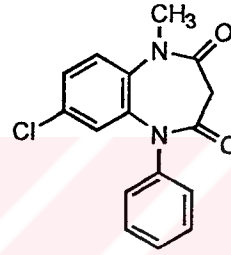
### 1,4-Benzodiazepin Türevleri



$R_1=\text{CH}_3$ ,  $R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{Cl}$  Diazepam

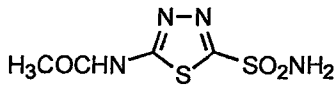
$R_1=\text{H}$ ,  $R_2=\text{Cl}$ ,  $R_3=\text{NO}_2$  Klonazepam

### 1,5-Benzodiazepin Türevleri

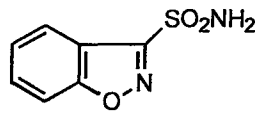


Klobazam

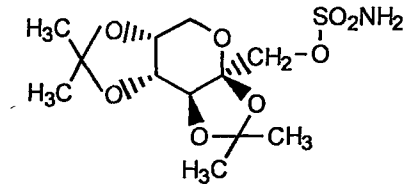
## 12) Sülfonamit Türevleri



Asetozolamit

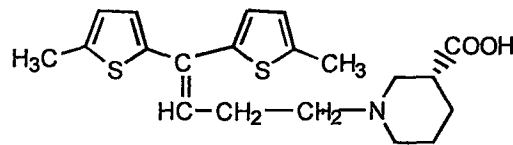


Zonisamit



Topiramamat

## 13) Nipekotik asit Türevleri



Tiyagabin

**Tablo 3**  
**Sık Görülen Epilepsi Türlerinde Antiepileptik İlaçların Genel Tercih Sıraları**

<b>Epilepsi Türü</b>	<b>En çok tercih edilenler</b>	<b>Seyrek Kullanılanlar</b>
<b>I. Kısmi Tutarıklar:</b> Basit kısmi tutarıklar, karmaşık kısmi tutarıklar ve sekonder olarak jeneralize olan kısmi tutarıklar	Fenitoin Karbamazepin Fenobarbital Primidon	Mefenitoin Mefobarbital Asetazolamit Valproik asit Felbamat Gabapentin Vigabatrin Lamotrigin Fenasemit
<b>II. Jeneralize Tutarıklar</b> 1. Absens tutarıklar (petit mal)	Etosüksimit Valproik asit Klonazepam	Klorazepat Diazepam Metsüksimit Fensüksimit Trimetadion Asetazolamit
2. Jeneralize tonik-klonik tutarıklar (grand-mal)	Fenitoin Karbamazepin Fenobarbital Valproik asit	Primidon Etotoin Mefenitoin Mefobarbital Metarbital Asetazolamit
3. Myoklonik tutarıklar a. İnfantil myoklonik tutarık (infantil spazm)	Kortikotropin (ACTH) Kortikosteroidler Klonazepam	Karbamazepin Fenitoin Fenobarbital Primidon
b. Diğerleri (postanoksik myoklonus dahil)	Valproik asit Klonazepam L-5-hidroksitriptofan	Karbamazepin Fenobarbital Diazepam Metarbital
4. Atonik tutarıklar	Valproik asit Klonazepam	Etosüksimit Trimetadion

### C. Antiepileptik İlaçlarda Temel Etki Mekanizmaları

Epilepsinin çeşitli türlerinin patojenezi hakkındaki bilgilerin halen yeterli olmaması ve bunların altında yatan temel bozuklukların açıkça ortaya konulamaması, antiepileptik ilaçların etki mekanizmalarının belirlenmesinde önemli bir engel yaratır. *In vivo* ve özellikle *in vitro* sistemlerde yapılan çeşitli incelemeler, bu ilaçların klinik antiepileptik etkinlikleri ile ilgili olabilecek bazı temel etkilerinin aydınlatılmasına yol açmıştır. Ancak bu incelemelerin bazılarının terapötik konsantrasyon düzeyinin üstündeki yüksek konsantrasyonlarda yapılması veya belirli bir etkinin ortaya çıkması için ilacın aşırı konsantrasyonlarda verilmesinin gerekmesi, bu tür temel etkilerin antiepileptik etki mekanizmasına katkısı yönünden önemlerini azaltır. Söz konusu ilaçların antiepileptik etkinliğinde rol oynayabilecek temel etkilerin başlıcaları aşağıda belirtilmiştir:

1) Fenitoin ve benzeri "maksimal elektroşok testine karşı etkili" ilaçlar, nöron depolarizasyonunda önemli rol oynayan  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Ca}^{2+}$  influksunu (dışarı çıkışını) azaltırlar. Böylece lokal anesteziklerin veya kalsiyum antagonistlerinin yaptığına benzer şekilde, nöron ve diğer eksitabl hücrelerin membranını stabilize ederler. Bu tür ilaçlar, epileptojenik odakta bulunan nöronlar gibi yüksek frekanslı deşarj yapan nöronları, daha fazla inhibe ederler. Presinaptik kalsiyum influksunun inhibe edilmesi, çeşitli nöromediyatörlerin salıverilmesini azaltır. Flunarizin, verapamil ve diğer bazı kalsiyum antagonistlerinin ( $\text{Ca}^{2+}$  kanal blokörlerinin) deneysel epilepsi modellerinde etkili oldukları saptanmıştır. Valproik asidin ise  $\text{Na}^+$  konduktansı üzerinde pek etkili olmadığı bulunmuştur.

2) Potasyum influks'unun artırılması, hiperpolarizasyona yol açan bir olaydır. Valproik asidin yüksek dozda bu şekilde bir etki oluşturduğu ve bunun, diğer etkiler



yanında, antiepileptik etkinliğe katkısının olacağı ileri sürülmüştür. Nöronlarda hücre içindeki bağlanmanın azaltılması sonucu sitoplazmadaki serbest  $Ca^{2+}$  düzeyinin yükselmesi,  $K^+$  konduktansını artırarak hiperpolarizasyona yol açabilir ve eksitabiliteyi azaltabilir.

3)  $GABA_A$ /benzodiazepin reseptör kompleksinin aktive edilmesi ve klorür konduktansının artırılması, önemli bir mekanizma olarak görünmektedir. Antiepileptik ilaçların birçoğu terapötik konsantrasyonda veya daha yüksek konsantrasyonda, klorür kanalının açılmasını sağlayan bu kompleksi aktive ederek nöronlarda hiperpolarizasyona (inhibisyona) neden olurlar. Bazı ilaçlar (benzodiazepinler ve barbitüratlar gibi) kompleks üzerindeki reseptörlerine bağlanarak, onu aktive ederler. Diğer bazı ilaçlar  $GABA_A$  aşırımı farklı yollardan güçlendirerek etki yaparlar.  $GABA_A$  iletimin güçlendirilmesi,  $GABA$  biyosentezinin ve saliverilmesinin artırılması,  $GABA$  yıkımını azaltılması veya  $GABA$  uptake'inin azaltılması suretiyle yapılır. Başta benzodiazepinler, barbitüratlar ve valproik asit olmak üzere, etosüksimid, trimetadion ve fenitoin gibi ilaçlar, derecesi ilaca göre değişmek üzere,  $GABA_A$  aşırımı güçlendirirler. Progabid,  $GABA_A$  ve  $GABA_B$  reseptörlerinin agonistidir ve kan-beyin engelini geçer; deneysel epilepsi modellerinde ve insandaki bazı epilepsi türlerinde etkili olduğu bulunmuştur.  $GABA-T$  enziminin inhibitörü vigabatrin ve  $GABA$  uptake inhibitörü THPO maddeleri de antiepileptik etkinlik gösterir. Vigabatrin Türkiye'de antiepileptik ilaç olarak pazarlanmıştır. Karbamazepin'in  $GABA_A$  sistemle etkileşmediği ve onun antiepileptik etkinliğinde bu sistemin rolünün olmadığı sanılmaktadır. Etosüksimid ve valproik asit yüksek konsantrasyonda  $GABA-T$ 'yi inhibe eder. Öte yandan,  $GABA_A$  sistemin blokajı, pikrotoksin, pentilentetrazol,

bikukulin, tetanoz toksini ve izoniazid gibi ilaçların konvülzan etkilerinin mekanizmasında rol oynar.

4) Adenozinerjik nöromodülatör sistemin aktivasyonu antiepileptik etkinliğe katkısı olabilecek bir olaydır. Karbamazepin'in bu sistemle etkileştiği ve bu etkileşmenin onun antiepileptik etkinliğine katkısının olabileceği ileri sürülmüştür. Adenozin, odiyojenik tutarıkları ve pentilentetrazol, pikrotoksin, kainik asit ve merkaptopropionik asitle oluşturulan deneysel tutarıkları önleyebilir. Kafein ve teofilin ise, adenozin reseptörlerini bloke ederek yüksek dozda konvülziyon yaparlar.

5) Eksitatör sistem olan glutamerjik sinapslarda aşırımın inhibe edilmesi antikonvulzan etkinliğe yol açar. Dizosilpin (M-801) adlı deneme döneminde bulunan bir bileşiğin ve diğer glutamat NMDA reseptör blokörlerinin güçlü antikonvülzan etkinlik gösterdikleri bulunmuştur. Fenitoin, fenobarbital,  $Mg^{2+}$  ve adenozin glutamerjik etkinliği antagonize ederler.

6) Diğer nöromediyatör sistemler olarak dopaminerjik, noradrenerjik, seratonerjik, kolinerjik ve enkefalinerjik sistemlerin beyinin eksitabilite düzeyi ile ilişkileri vardır. Ancak, kullanılan ilaçlar arasında bu sistemlerle spesifik olarak etkileşerek antiepileptik etkinlik gösteren ilaç yoktur. Bu sistemlerle spesifik olarak etkileşme bazı ilaçların prokonvulzif yan etkilerinde rol oynayabilir.

7) Fenitoin beyinden hazırlanan sinaptozomlarda  $Na^+$ ,  $K^+$ -ATPazı stimüle eder. Bu durum, nöron ve diğer eksitabl hücrelerin membranındaki sodyum pompasını teşkil eden bu enzimle yapılan  $Na^+/K^+$  değiş tokuşunun elektrojenik özelliği nedeniyle, hücreleri hiperpolarize eder; ayrıca hücre içi serbest  $Na^+$  düzeyini düşürdüğü için  $Ca^{2+}$  influksunu azaltır. Valproik asit, doğal yağ asitlerinin  $\beta$ -

oksidasyonunu inhibe ederek kanda keton cisimlerinin düzeyini yükseltir ve asidoz yapar. Keton cisimleri nöronlar tarafından glikojen yapımında kullanılır ve nöronda glikojen düzeyinin artması eksitabiliteyi düşürür (16).

## **D. Antiepileptik İlaç Geliştirilmesinde Hedeflenen Biyolojik Sistemler**

### **1. İyon Kanalları**

#### **a. Na<sup>+</sup> Kanalları**

Sinir sisteminde, voltaja duyarlı iyon kanalları hücre membranının yüzeyi ve içindeki katyonların akışını kontrol eder. Bunlar arasında Na<sup>+</sup> kanalları tartışılabilir olmakla birlikte esas önemli olanıdır. Voltaja duyarlı Na<sup>+</sup> kanalları nöronal aksiyon potansiyelini arttırmaktan sorumludur ve sinir sisteminin intrinsik eksitabilitesini kontrol eder. Nöronal Na<sup>+</sup> kanalı plazma membranında Na<sup>+</sup>-seçici, voltaja duyarlı por oluşturan çoklu-altünite yapısına sahiptir. Protein yapısı, membrandaki değişikliklere tepki olarak konformasyonel değişikliğe uğrayarak intrinsik pordaki iletkenliği regüle eder.

Normal membran potansiyelinde, Na<sup>+</sup> kanallarının çoğu kapalı, istirahat halinde bulunmaktadır. Depolarizasyon olduğunda, kanallar aktive olur, iyon akışını kolaylaştırır. Daha sonra Na<sup>+</sup> kanalı yeniden inaktive (aktivasyona hazır olmayan) hale geçer. Nöronal membranın tekrar polarizlenmesi kanalı bir sonraki depolarizasyonlara tepki verebilmesi için süratle istirahat haline geri döndürür. Nöronal Na<sup>+</sup> kanalları bu fonksiyonel durumlara geçişleri milisaniyeler düzeyinde gerçekleştirmektedir. Bu karakteristik olay, bazı normal beyin fonksiyonları için gerekli aksiyon potansiyelinin hızla birikmesini önlemesi açısından gereklidir ve bu

durum epileptik deşarjların oluşumu ile de ilişkilidir.  $\text{Na}^+$  kanalları, antiepileptik ilaç geliştirme çalışmalarında en önemli hedeflerden birini temsil eder (18).

### b. $\text{Ca}^{2+}$ Kanalları

Voltaja duyarlı  $\text{Ca}^{2+}$  kanalları, ana elementleri  $\text{Na}^+$  kanallarına karşılık gelen homolog serileriyle paylaşır.  $\text{Ca}^{2+}$  kanalının  $\alpha_1$ -altünitesi  $\text{Na}^+$  kanalının  $\alpha$ -altünitesine benzerdir. Bu altünite  $\text{Ca}^{2+}$ 'a duyarlı kanal porunu oluşturur ve voltaja duyarlı olmasını sağlar. Memeli beyinde,  $\alpha_1$ -altünitesi,  $\beta, \gamma$  ve  $\delta$  olarak adlandırılan diğer altünitelerle heterojen olarak ortak çalışmaktadır.

Voltaja duyarlı  $\text{Ca}^{2+}$  kanalları, onları aktive eden membran potansiyellerine bağlı olarak, düşük ve yüksek eşikli olarak kabaca sınıflandırılabilir. Düşük eşikli T-tipi  $\text{Ca}^{2+}$  kanalının (thalamocortical relay nöronları), jeneralize absans tutarıkların karakteristik deşarjlarından sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Yüksek eşikli  $\text{Ca}^{2+}$  kanalları farmakolojik özelliklerine göre L-, N-, P-, Q- ve R- alttiplerine ayrılır. Bu kanallar sinir sistemi boyunca dentritler, hücre gövdeleri ve sinir uçlarına yayılmışlardır. N-, P- ve Q- tipi kanallar, sinapsta nörotransmitter salınımını kontrol eder.

Son yıllarda, bazı nörolojik hastalıklarla ilişkili kanal yapısı ve/veya fonksiyonunu değiştirebilen altünite-spesifik genetik mutasyonların aydınlatılmasının ardından,  $\text{Ca}^{2+}$  kanalları ile ilgili araştırmalara olan ilgi artmıştır. Voltaja duyarlı  $\text{Ca}^{2+}$  kanallarını alttip-spesifik anlamda bloke eden böylece antiepileptik aktivite ile ilişkisi olabilecek bazı antiepileptik ilaçlar rapor edilmiştir (18).

### c. K<sup>+</sup> Kanalları

Nöronal K<sup>+</sup> kanalları, yapısal ve genetik olarak Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>2+</sup> kanallarının  $\alpha$  ve  $\alpha_1$ -altüniteleri ile ilişkili monomerler olan tetramerik yapıları oluşturan büyük protein kompleksleridir. Nöronal membrandaki 4 altünitenin (monomerler) birlikte çalışması, K<sup>+</sup>'a duyarlı porların dolayısıyla da kanal fonksiyonlarının oluşması için gereklidir. Bazı yardımcı altünitelerle birlikte 40'tan fazla K<sup>+</sup> kanal altüniteleri aydınlatılmıştır. Memeli beyinde ayrı fonksiyon ve dağılıma sahip sayılamayacak kadar çok K<sup>+</sup> kanalı vardır.

Nöronal düzeyde, K<sup>+</sup> kanalları eksitabiliteyle yakından ilişkilidirler. Bunlar aksiyon potansiyelinin düşmesinden yani Na<sup>+</sup> kanal aktivasyonunun ters etkisi olarak plazma membranının repolarizasyonundan sorumludur. Voltaja duyarlı K<sup>+</sup> kanallarının direk aktivasyonu nöronal membranı hiperpolarize eder ve aksiyon potansiyelinin ortaya çıkmasını engeller. Buna bağlı olarak, K<sup>+</sup> kanalını aktive eden maddeler, bazı deneysel tutarık modellerinde antikonvülzan aktivite gösterirken, K<sup>+</sup> kanal blokörleri tutarıkları hızlandırır.

Bu nedenlerle voltaja duyarlı K<sup>+</sup> kanalları antiepileptik ilaç geliştirme çalışmalarında önemli bir hedef olabilir (18).

## 2. $\gamma$ - Aminobütürik asit-aracılığıyla inhibisyon

GABA memelilerin SSS'de tüm sinaplardan %40 oranla salınan esas inhibitör nörotransmitterdir. GABA fonksiyonlarının bozulması tutarıkların kışkırtılmasına neden olurken, GABA'nın artışı antikonvülzan etki gösterir.

GABA, glutamik asit dekarboksilaz enziminin aktive olmasıyla GABAerjik nöronlarda glutamik asitten sentezlenir. Sinaptik salınımına bağlı olarak GABA, GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> ve GABA<sub>C</sub> olmak üzere 3 spesifik reseptör ile etkileşir. GABA reseptörleri farmakolojileri ve fonksiyonlarına göre birbirlerinden farklılaşırlar. GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>B</sub> reseptörlerinin farmakolojik ve yapısal olarak daha basit olan GABA<sub>C</sub>'den geliştiğini öne sürülmektedir.

Reseptör aktivasyonunun ardından, GABA sinaptik aralıktan belirli bazı membrana-bağlı transfer molekülleri yardımıyla sinir terminali ve glial hücrelerine taşınır. GABA sinapslardan alındıktan sonra, ya nörotransmitter havuzuna geridönüşümle gelir veya mitokondrial enzim olan GABA-transaminazın aktivasyonu ile inaktif süksinik asit semialdehitine metabolize olur.

Bazı antiepileptik ilaçlar etkilerini GABAerjik sistemin aktivasyonu ile gösterir. GABA sentezinin artışı, salınımının artışı, reseptör ile allosterik etkileşme ve GABA'nın inaktivasyonun engellenmesi günümüzde kullanılan ajanların aktivitesinin mekanizmasında rol oynar. GABA sistemi ayrıca yeni antiepileptik bileşiklerin rasyonel tasarımında en önemli hedeflerdir (18).

### 3. Glutamat aracılığıyla eksitasyon

Glutamat memeli beynindeki başlıca eksitatör nörotransmitterdir. Glutamatın odaksal enjeksiyonu hayvanlarda tutarlılığı artırır, bazı deneysel tutarlılık modellerinde ve insan epilepsi sendromunda glutamerjik iletimin aşırı aktivasyonu veya anormal glutamat reseptör özellikleri gözlenmiştir. Glutamatın nöronal

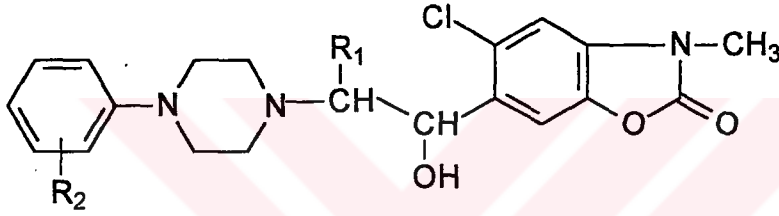
salınımının inhibisyonu ve reseptörlerinin blokajı, yeni antiepileptik ilaçların araştırılmasında büyük ilgi görmektedir.

Glutamat glutamerjik nöronlarda glutaminaz enziminin aktivasyonu ile glutaminden sentezlenir. Sinaptik salınımın ardından, glutamat farmakolojik etkilerini iyonotropik ve metabotropik gruplar olarak sınıflandırılan çeşitli reseptörler üzerinde gösterir. Glutamat sinaptik aralıktan çeşitli transfer maddelerinin yardımıyla sinir uçlarına ve glial hücrelerine alınır. Glial hücreleri glutamin sentetaz enziminin aktivasyonu ile glutamati glutamine çevirir. Glutamin daha sonra döngüyü tamamlamak üzere glutamerjik sinirlere transfer olur.

Sıkça kullanılan antiepileptik ilaçlar farmakolojik etkilerini sadece glutamat sisteminde göstermemekle birlikte, iyonotropik glutamat reseptörlerinin blokajının bazı bileşiklerin antiepileptik aktivitesiyle bağlantılı olduğuna inanılmaktadır (18).

### III. 2(3H)-Benzoksazolinon Türevleri Üzerinde Gerçekleştirilen Araştırmalar

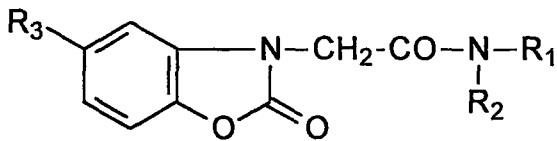
Erdoğan ve arkadaşları 1991 yılında, 8 yeni 1-(2-benzoksazolinon-6-il)-2-(4-arilpiperazin-1-il)etanol ve -propanol türevlerini sentezlemişlerdir. Sentez edilen bileşiklerin analjezik aktiviteleri tayin edilmiş olup 1-(5-kloro-3-metil-2-benzoksazolinon-6-il)-2-[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]etanol bileşiğinin O-asetil-salisilik asitten göreceli olarak daha aktif olduğu bulunmuştur (8).



$R_1 = \text{H, CH}_3$

$R_2 = \text{OCH}_3, \text{CF}_3, \text{F}$

Çalış ve arkadaşları da 1992 yılında konuyla ilgili yaptıkları çalışmalarında, 2-benzoksazolinon ile  $\alpha$ -bromo-N-arilasetamid türevlerini reaksiyona sokarak 6 yeni asetamid türevi sentezlemişlerdir. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin potansiyel antikonvulzan olarak tasarlandıkları belirtilmekle birlikte, biyolojik aktivite sonuçları rapor edilmemiştir (6).



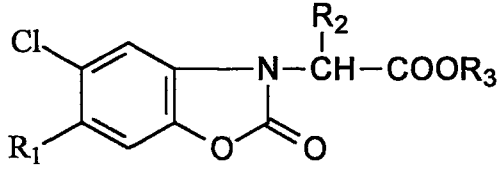
$R_1 = \text{H, Ar}$

$R_2 = \text{Ar, Naftil}$

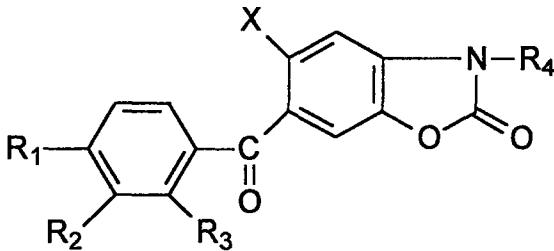
$R_3 = \text{H, Cl}$



Ünlü ve arkadaşları konuyla ilgili 1992 yılında yaptıkları çalışmada, 10 yeni 5-kloro-2-benzoksazolinon ve 5-kloro-6-açil-2-benzoksazolinonların alkanolik asit türevlerini sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin analjezik aktiviteleri de test edilmiştir (37).

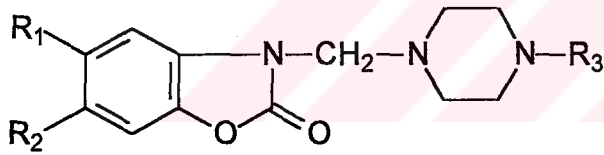


Pilli ve arkadaşları, 1993 yılında yaptıkları çalışmada 14 yeni 6-açil-2-benzoksazolinon, etil (6-açil-2-benzoksazolinon)asetat ve (6-açil-2-benzoksazolinon-3-il)asetik asit türevlerini sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin analjezik, antiinflamatuvar aktivite testleri yapılmıştır. Ayrıca sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin PGE<sub>2</sub> inhibisyon kapasiteleri de araştırılmıştır. Buna göre çoğu bileşikte analjezik aktivite gözlenmiş olup, bazılarının da PGE<sub>2</sub>'nin inhibisyonunda potansiyel olarak büyük rol oynadığı saptanmıştır (31).

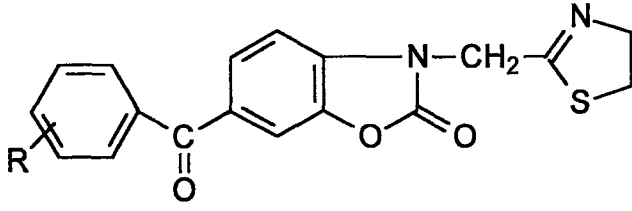




Palaska ve arkadaşları, 1995 yılında Mannich reaksiyonu ile uygun benzoksazolinon ve 4-sübstitüe piperazinleri kullanarak halkanın 3 konumunda piperazinometil grubu taşıyan 43 yeni benzoksazolinon türevlerini sentezlemiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin analjezik aktiviteleri tayin edilmiş ve çoğunun asetil salisilik asitten daha aktif olduğu saptanmıştır. Bileşikler ayrıca antiinflamatuvar aktivite ve PGE<sub>2</sub> inhibisyon testlerine de tabi tutulmuş ve çoğu bileşiğin indometazinden daha fazla aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Ülserojenik aktivite testlerinde, gastrointestinal kanama 100 mg/kg dozun altında görülmemiştir (30).

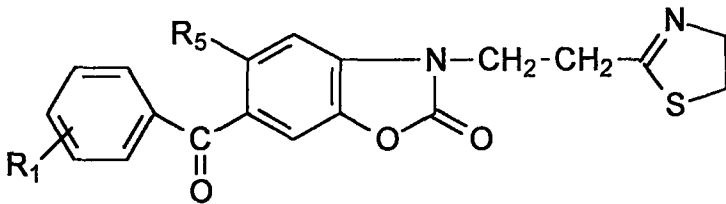
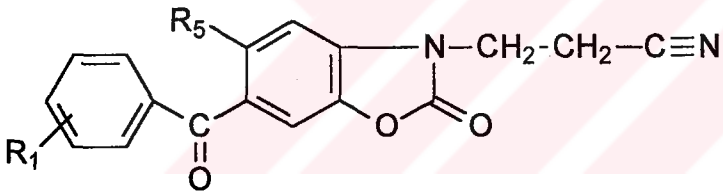


Erol ve arkadaşları da 1995 yılında, sistamin HCl ile 6-açil-2(3H)-benzoksazolon'un siyano türevlerini kullanarak tiyazolinoalkil-2(3H)-benzoksazolon türevlerini sentezlemiştir. Bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri test edilmiş olup etki gösterdikleri bakteri türleri tespit edilmiştir (10).



R= H, Cl, F, CH<sub>3</sub>O

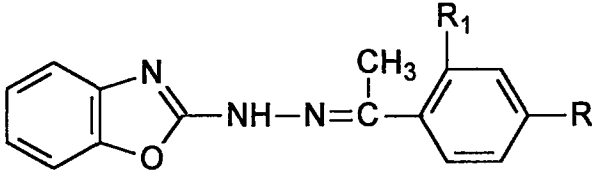
Erol ve arkadaşları 1996 yılında, bir yıl önceki çalışmalarının devamı olarak 6-açil-3-tiyazolinoetil-2(3H)-benzoksazolon türevlerini, 6-açil-2-(3H)-benzoksazolon'larla sistamin HCl'in etanolde reaksiyonuyla elde etmişlerdir. Bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri araştırılmış olup etki gösterdikleri bakteri ve mantar türleri saptanmıştır (9).



R<sub>1</sub>= H, Cl, F, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>O

R<sub>5</sub>= H, Cl

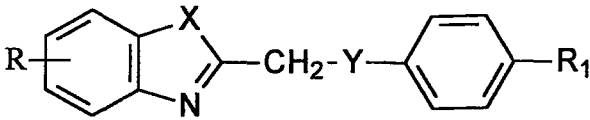
Ersan ve arkadaşları da 1997 yılında, *o*- veya *p*-süstitüe asetofenonlarla 2-hidrazinobenzoksazolü etanolde reaksiyona sokup yeni 2-[( $\alpha$ -metilbenziliden)hidrazino]benzoksazol türevlerini sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri test edilmiş, aktivite gösterdikleri bakteriler saptanmıştır (11).



R= H, Cl, OH, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>

R<sub>1</sub>= H, OH, OCH<sub>3</sub>

Ören ve arkadaşları 1997'de yaptıkları çalışmalarında, yeni bir seri 5 veya 6-metil-2-süstitüe benzoksazol ve benzimidazollerini sentezlemiş ve bu bileşiklerini mikrobiyolojik aktivite testlerine tabi tutmuşlardır. Bileşiklerin hangi bakteri türlerine karşı etkili olduğu saptanmıştır (26).



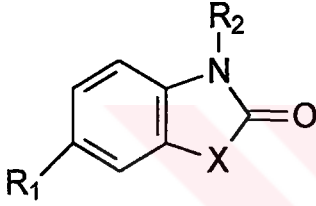
X= O, NH, S

Y= (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> n= 0,1,2

R= H, Cl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>

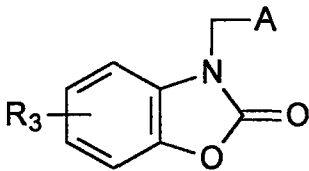
R<sub>1</sub>= H, R, X, NO<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>, OR

Uçar ve arkadaşları aynı yıl yaptıkları çalışmada, 100nM (+)-*N*-alilnormetazosin (NANM) varlığında [<sup>3</sup>H](+)-pentazosin veya [<sup>3</sup>H]1,3-di-*o*-tolilguanidin (DTG) i kullanarak bir seri 2(3H)-benzoksazolon ve 2(3H)-benzotiyazolon türevlerinin  $\sigma_1$  ve  $\sigma_2$  reseptör alttiplerine ilgisini değerlendirmişlerdir. Bu türevlerin bazıları  $\sigma_1$  bağlanma bölgelerine tercihli seçicidir. Bazı *in vivo* araştırmalar bu potansiyel  $\sigma_1$  reseptör ligandlarının farelerdeki maksimal elektroşok tutarıklara karşı belirgin antikonvülzan aktivite gösterdiğini açığa çıkarmıştır (35).



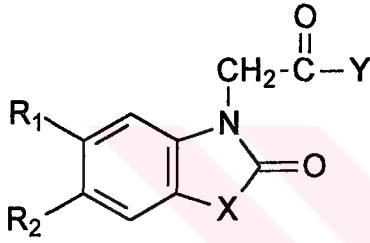
X= O, S      R<sub>1</sub>= (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NO

Shankaran ve arkadaşları 1997 yılında, literatür bilgilerini modifiye ederek bir seri benzoksazolon türevlerini sentezlemişlerdir. Ticari olarak uygun analogların beraberinde, bu sentetik benzoksazolon analogları, nitrit oksit sentetaz (NOS) inhibitörü olarak değerlendirilmiş olup ayrıca yapı-aktivite ilişkileri kurulmuştur (33).



A= NR<sub>2</sub>, 4-morfolin, 4-tiyomorfolin      R<sub>3</sub>=F, CN, CH<sub>3</sub>, Cl

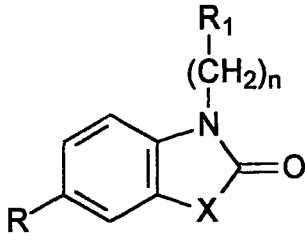
Doğruer ve arkadaşları 1998 yılında yaptıkları çalışmada, 16 tane (2-benzoksazolon-3-il ve 2-benzotiyazolon-3-il)asetik asit türevlerini sentezleyip, bu moleküllerin antinosiseptif ve antiinflamatuvar etkilerini test etmişlerdir. 4-[2-(6-benzoil-2-benzoksazolon-3-il)asetil]morfolin, 4-[2-[6-(2-klorobenzoil)-2-benzoksazolon-3-il]asetil]morfolin, 1-[2-(5-kloro-2-benzoksazolon-3-il)asetil]pirolidin, metil (6-metil-2-benzoksazolon-3-il)asetat diğerlerinden daha fazla potansiyel antinosiseptif aktivite göstermiştir (7).



Y= 4-morfolinil, 1-pirolidinil, Et<sub>2</sub>N, OR, OH      X= O, S

R<sub>1</sub>= H, Cl      R<sub>2</sub>= H, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO, ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO

Uçar ve arkadaşları aynı yıl yaptıkları çalışmada, bir seri 2(3H)-benzoksazolon ve 2(3H)-benzotiyazolon türevlerini sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin antikonvülzan aktiviteleri maksimal elektroşok (MES) ve pentilentetrazol (scMet) yöntemleriyle test edilmiştir. Bazı bileşikler belirgin antikonvülzan aktivite göstermişlerdir (36).

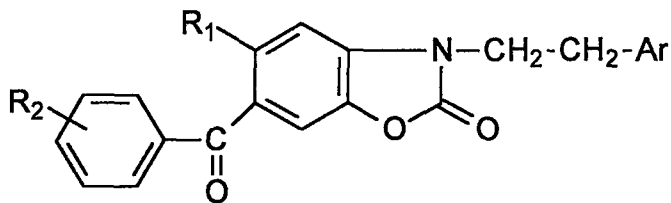


X= O, S      n= 1,2

R= H, C<sub>a</sub>H<sub>2a+1</sub>, C<sub>a</sub>H<sub>2a+1</sub>CO

R<sub>1</sub>=H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CO, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-morfonil, 1-piperidinil

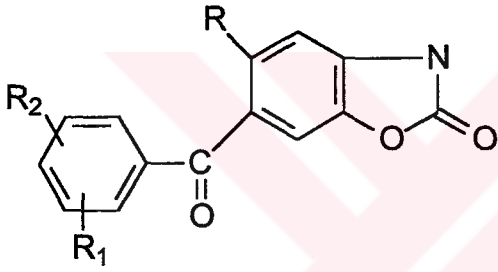
Palaska ve arkadaşları 1999 yılında yine bu konuyla ilgili yaptıkları çalışmada, uygun bezoksazolinonlarla 2- ve/veya 4-vinilpiridin' leri reaksiyona sokarak 12 yeni 3-[2-(2- ve/veya 4-piridil)etil]benzoksazolinon türevlerini sentezlemişlerdir. Analjezik aktivite testleri yapılmış olup bileşikler 100 mg/kg doz seviyesinde asetilsalisilik asit ve morfine kıyasla belirgin analjezik etkilerinin olduğu kanıtlanmıştır. Bileşiklerin antiinflamatuvar aktiviteleri de test edilmiş ve bazı bileşiklerin indometazinden daha aktif olduğu saptanmıştır. Gastrik ülserasyon çalışmalarında hiçbir bileşik 100 mg/kg doz seviyesinde gastrointestinal kanama göstermemiştir (29).



R<sub>1</sub>=H, Cl

R<sub>2</sub>= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO, FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO, ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO, Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CO

Gökhan ve arkadaşları da, 1999 yılında yaptıkları çalışmada polifosforik asit varlığında 2-benzoksazolinon ile aromatik karboksilli asitleri reaksiyona sokarak halkanın 6 konumunda disübstitüe benzoil grubu taşıyan 10 yeni benzoksazolinon türevi sentezlemişlerdir. Bu bileşiklere 6 konumunda açıl grubunun varlığının analjezik aktiviteyi arttırdığı bilgisine dayanarak analjezik aktivite testi yapılmış; 7 tane bileşiğin asetilsalisilik asitten daha fazla analjezik aktivite gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca 5 konumunda Cl atomunun varlığının aktiviteyi güçlendirdiği saptanmıştır (14).

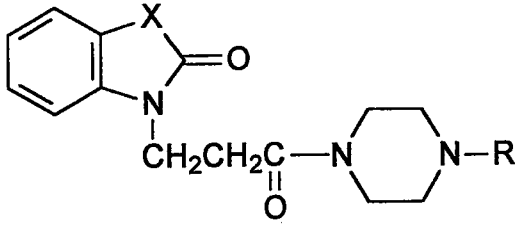


R= H, Cl    R<sub>1</sub>/R<sub>2</sub>= F

Önkol ve arkadaşları (2-benzoksazolinon-3-il)propionamid ve (2-benzotiyazolon-3-il)propionamid türevlerini sentezlemişlerdir. Farklı yöntemler kullanılarak bu bileşiklerin antinosiseptif aktiviteleri test edilmiştir.

X= S, R= -Ar ve X= O, R= -Ar-F bileşiklerinin en gelecek vaat edenler olduğu tespit edilmiştir (24).



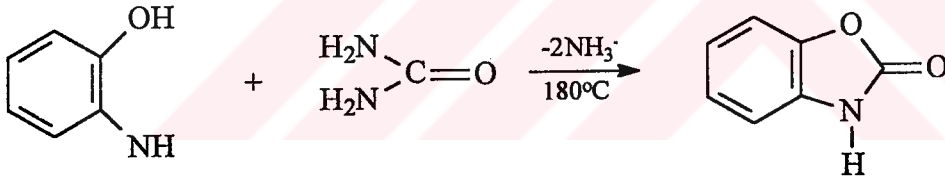


X= O, S      R= CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N

#### IV. Sentez Tepkimeleri

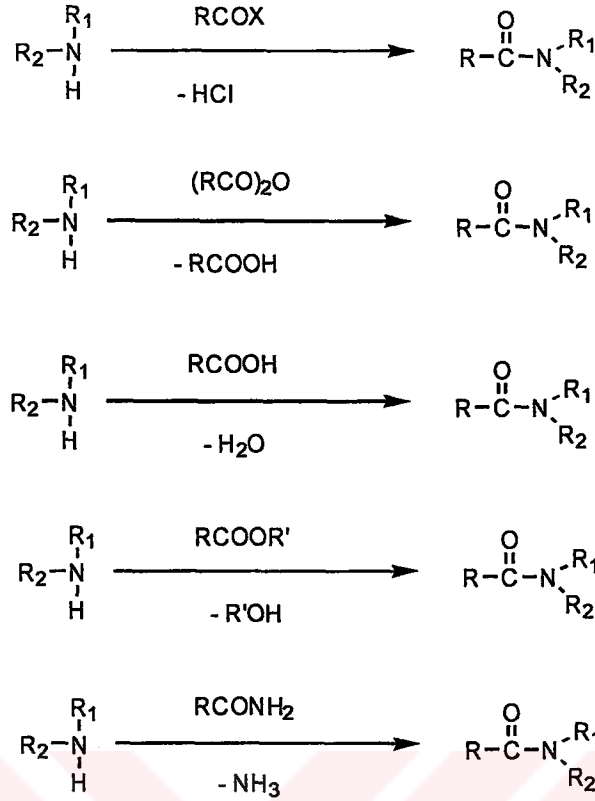
##### A. 2(3H)-Benzoksazolinon Sentezi

2(3H)-Benzoksazolinon, 2-aminofenol ile ürenin reaksiyona girmesiyle sentezlenir (7).



##### B. Amit Sentezi

Karboksamitler; amonyak veya primer ya da sekonder aminlerin, açıl halojenürler, anhidritler, asitler, esterler veya karboksamitlerle tepkimesi sonucunda elde edilirler (Şema 1) (22).



Şema 1

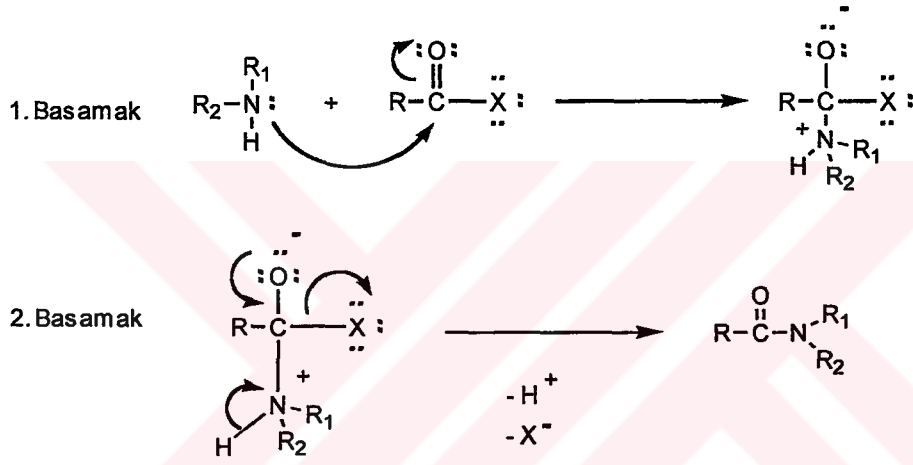
Açıl halojenürlerle gerçekleştirilen yöntem, en yaygın sentez yöntemi olduğu için ayrıntısıyla incelenecektir.

### 1. Aminlerin Açıl Halojenürlerle Tepkimesinden Karboksamit Hazırlanması

Açıl halojenürlerin amonyak veya primer ya da sekonder aminlerle tepkimesi amitlerin hazırlanmasında kullanılan en yaygın yöntemdir. Tepkime hayli ekzotermik olup dikkatli bir şekilde yürütülmelidir. Amonyak sübstitüe olmamış amitleri verirken, primer aminler N-sübstitüe amitleri, sekonder amitler de N,N-disübstitüe amitleri verirler. Arilaminler de benzer şekilde açillendirilebilirler. Bazı durumlarda açığa çıkan HCl'i tutmak için ortama şulu alkali eklenebilir. Bu yöntem Schotten-Baumann Yöntemi denir. Karboksamitleri oluşturmak üzere açıl

halojenürlerle aminlerin tepkimesi, tetrahedral mekanizmaya dayanan alifatik trigonal karbonda gerçekleşen bir nükleofilik süstitüsyon tepkimesidir. Tetrahedral mekanizma ikinci derece (bimoleküler) yani  $S_N2$  mekanizmasıdır (22).

Tetrahedral mekanizmada nükleofil (karboksamit elde edilmesinde amonyak veya primer ya da sekonder amin) açıl halojenürün karbonil karbonuna saldırarak bağlanır. Bu şekilde oluşan ara ürün daha sonra halojen kaybederek karboksamiti vermektedir. Tepkime mekanizması şema 2' de örneklenmektedir.



Şema 2

# DENEYSEL BÖLÜM

## I. Sentezler ve Spektral Bulgular

### A. Materyal

Sentez çalışmalarında başlangıç maddeleri olan anilin, *o*-toluidin, *p*-toluidin, *o*-kloroanilin, *p*-kloroanilin 2-kloroasetil klorür, 2-aminofenol ve üre Fluka firmasından temin edildi. Çalışmalarda kullanılan çözücülerin hepsi Merck firmasına ait olup analitik niteliktedir.

### B. Yöntemler

#### 1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında, tepkimeyi izlemek ve elde edilen bileşiklerin safılıklarını kontrol etmek amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İ.T.K.) faydalanıldı. İ.T.K. çalışmalarında silika jel 60F<sub>254</sub> (Merck 5715) ile kaplı 0.25 mm kalınlıkta hazır plaklar kullanıldı. Çalışmalar oda sıcaklığında yapıldı ve developman

işlemi kromatografi tanklarının çözücü buharıyla doyurulmasından sonra gerçekleştirildi. Sürüklenme işlemi tamamlandıktan sonra açık havada kurutulan plakların üzerindeki lekeler 254 nm deki ultraviyole ışığı altında belirlendi. Ayrıca lekelerin belirlenmesinde iyot tankından da faydalanıldı. İ.T.K. de çözücü sistemi olarak ara ürünler (A<sub>1</sub>-A<sub>6</sub> ve B bileşikleri) için kloroform-metanol (9.5:0.5) ve son ürünler (T<sub>1</sub>-T<sub>6</sub> bileşikleri) için kloroform-metanol (9.75:0.25) ve heksan-kloroform-aseton (6:2:1) kullanıldı.

## 2. Spektral Analizler

Sentezini gerçekleştirdiğimiz ara ürünler olan 2-kloro-*N*-fenilasetamid türevleriyle 2(3H)-benzoksazolinon, daha önce literatürde rapor edilmiş bileşikler olduklarından yapı teyitlerinde R<sub>F</sub>, erime derecesi değerleri ile UV, IR analizleri yeterli olmuştur. Sonuç maddelerimizin yapılarının aydınlatılmasında ise UV, IR, <sup>1</sup>H NMR yöntemlerine ilave olarak kütle spektroskopisi yöntemi de kullanıldı.

Bileşiklerin UV Spektrumları, metanoldeki çözeltileri halinde 1 cm lik kuartz küvet içinde Shimadzu 160-A Spektrofotometresinde alındı.

IR spektrumları, analitik saflıktaki KBr (Merck) içerisindeki pelletleri halinde Jasco FT/IR-400 Spektrofotometresinde ve Perkin-Elmer 1430 IR Spektrofotometresinde kaydedildi.

<sup>1</sup>H NMR spektrumları Bruker DPX-400 FT-NMR Spektrometre cihazında DMSO-d<sub>6</sub> veya CHCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub> karışımı içerisinde alındı.

Kütle spektrumları CI tekniği kullanılarak Mikromass VG Platform-II Kütle Spektrometresi cihazında alındı.

### 3. Erime Noktası Tayinleri

Bileşiklerin erime dereceleri Buchi 510 marka erime derecesi tayin aletinde saptandı. Erime dereceleri düzeltilmeden verilmiştir.

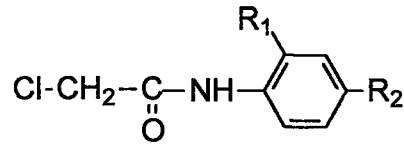
### 4. Bileşiklerin Sentezi ve Spektral Bulguların Değerlendirilmesi

#### a. 2-kloro-*N*-fenilasetamid Türevlerinin Sentezi

Sonuç bileşiklerin hazırlanması için gerekli olan ara ürünler aşağıda belirtilen yöntemle hazırlandı.

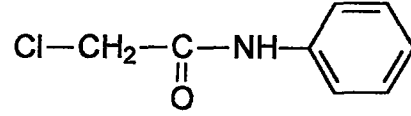
Anilin veya uygun *o*- veya *p*-sübstitüeanilinler (0.066 mol) 25 ml glasiyel asetik asit içerisinde çözüldü. Çözelti buzlu su içerisinde soğutularak ve manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak üzerine damla damla 2-kloroasetil klorür (0.074 mol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 15 dakika buzlu suda , 45 dakika oda temperaturünde karıştırıldı. Ardından karışım, doymuş sodyum asetat çözeltisine aktarıldı ve oluşan çökelti vakumla süzüldü. Suyu yıkanan ve kurutulan ham ürün uygun çözücü veya çözücü karışımlarından kristallendirilerek saflaştırıldı. Kristaller süzülerek alınıp oda sıcaklığında kurutuldu. (Kristallendirme çözücüleri, % verim ve erime dereceleri Tablo

5 de belirtilmektedir). Bu yöntemle, 2-kloro-*N*-fenilasetamit (A1), 2-kloro-*N*-(*o*-tolil)asetamit (A2), 2-kloro-*N*-(*p*-tolil)asetamit (A3), 2-kloro-*N*-(*o*-klorofenil)asetamit (A5), 2-kloro-*N*-(*p*-klorofenil)asetamit (A6) bileşikleri elde edildi.

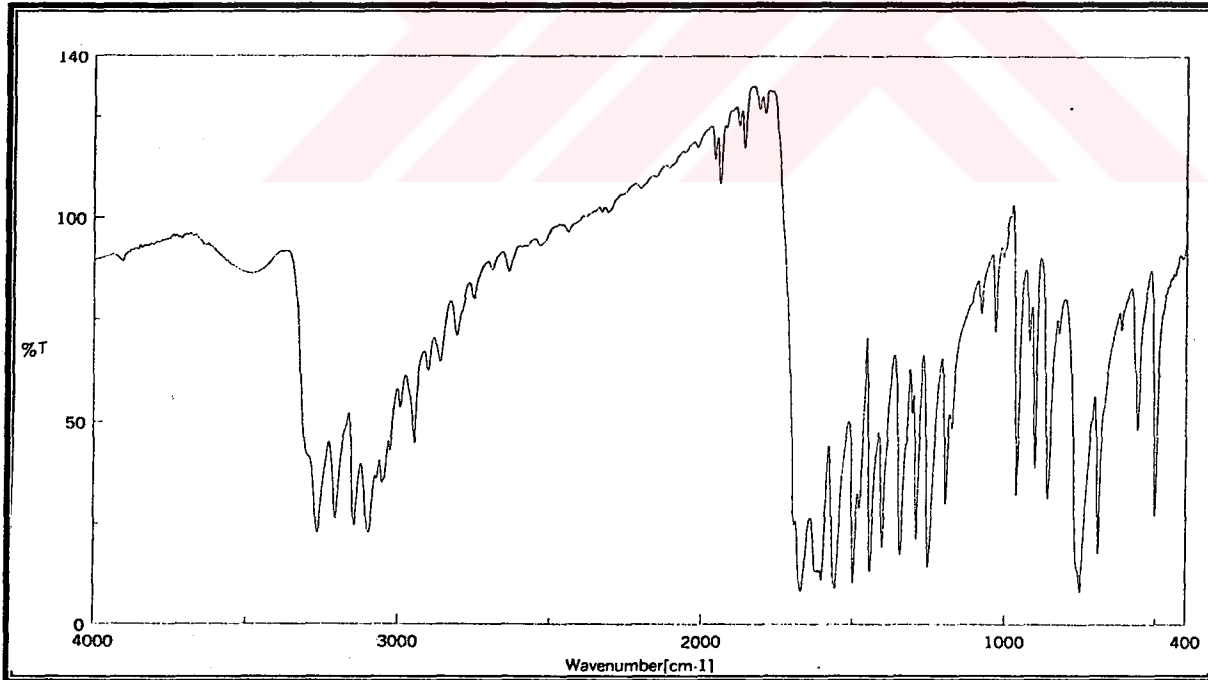


Bileşik No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Kristallendirme Çözücüsü	% Verim	Erime Derecesi (°C)
A1	H	H	etanol/su	44,21	133
A2	CH <sub>3</sub>	H	etanol/su	31,21	104
A3	H	CH <sub>3</sub>	etanol/su	48,38	164
A5	Cl	H	etanol/su	43,89	72
A6	H	Cl	etanol/su	47,89	170

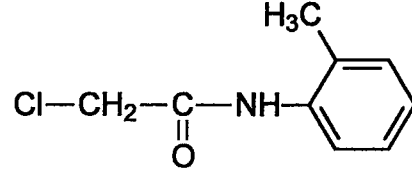
**Tablo 4. Ara Ürünlerin Kristallendirme Çözücüsü, % Verim ve Erime Dereceleri**

**A1 Bileşğinin Spektral Bulguları****UV** (MeOH) $\lambda_{\text{maks}}$  (log  $\epsilon$ ) 246 (4.06), 208 (3.96) nm.**IR** (Spektrum No 1)

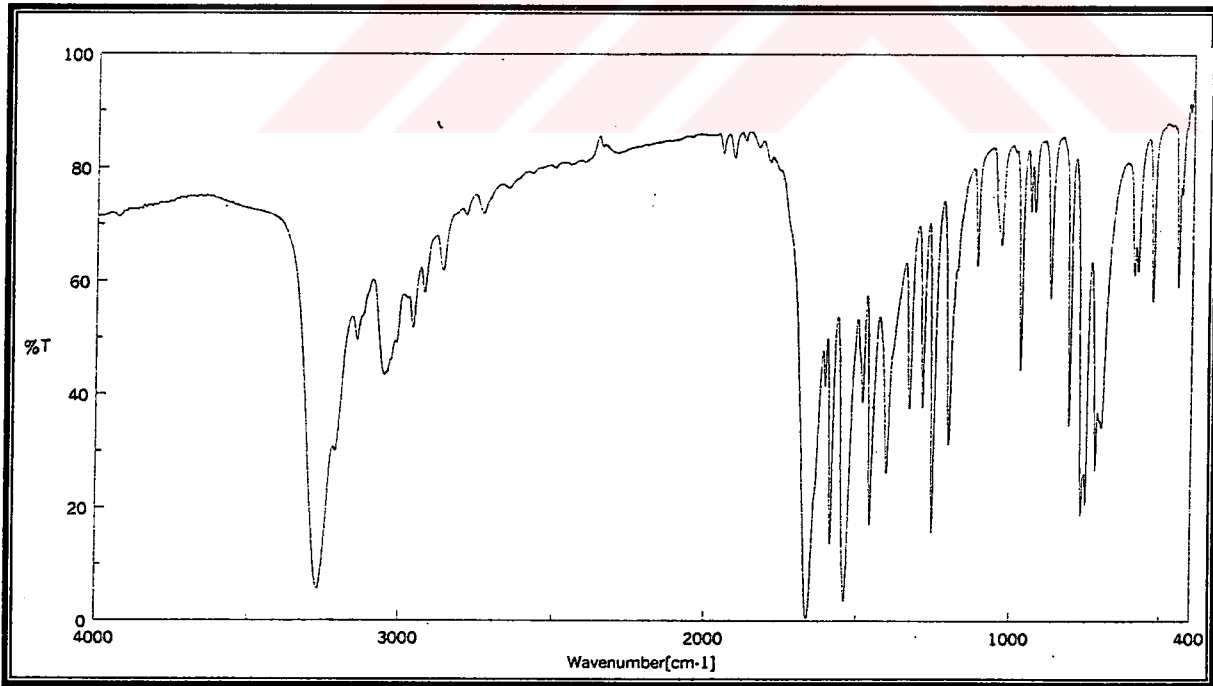
KBr

 $\nu_{\text{maks}}$  3265-3100 (N-H gerilme), 1672 (C=O, Amit I bandı), 1560 (Amit II bandı)**Spektrum No 1. A1 Bileşğinin IR Spektrumu**

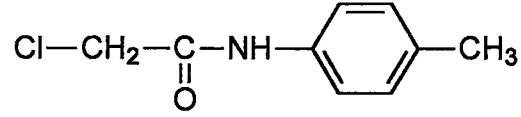


**A2 Bileşiminin Spektral Bulguları****UV** (MeOH) $\lambda_{\text{maks}}$  (log  $\epsilon$ ) 234 (3.79), 209 (4.11) nm.**IR** (Spektrum No 2)

KBr

 $\nu_{\text{maks}}$  3269-3144 (N-H gerilme), 1665 (C=O, Amit I bandı), 1540 (Amit II bandı)**Spektrum No 2. A2 Bileşiminin IR Spektrumu**

### A3 Bileşğinin Spektral Bulguları



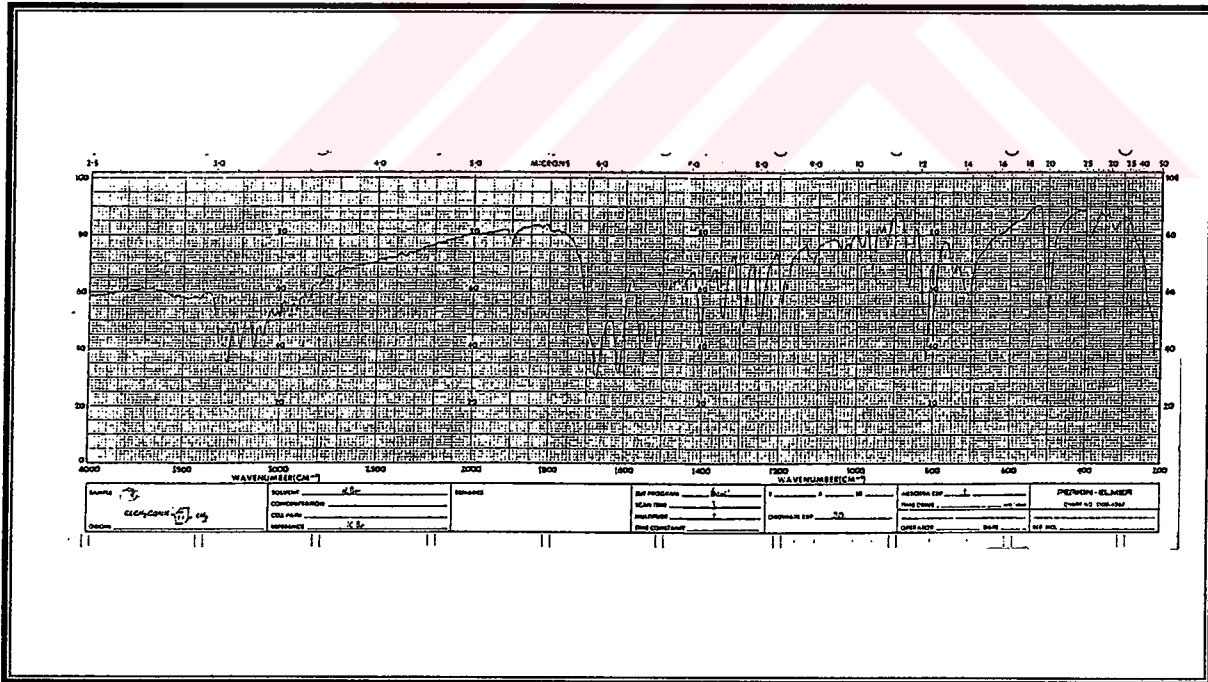
UV (MeOH)

$\lambda_{\text{maks}}$  (log  $\epsilon$ ) 206 (3.97), 248 (3.93) nm.

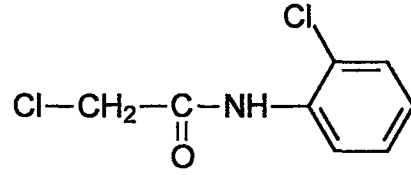
IR (Spektrum No 3)

KBr

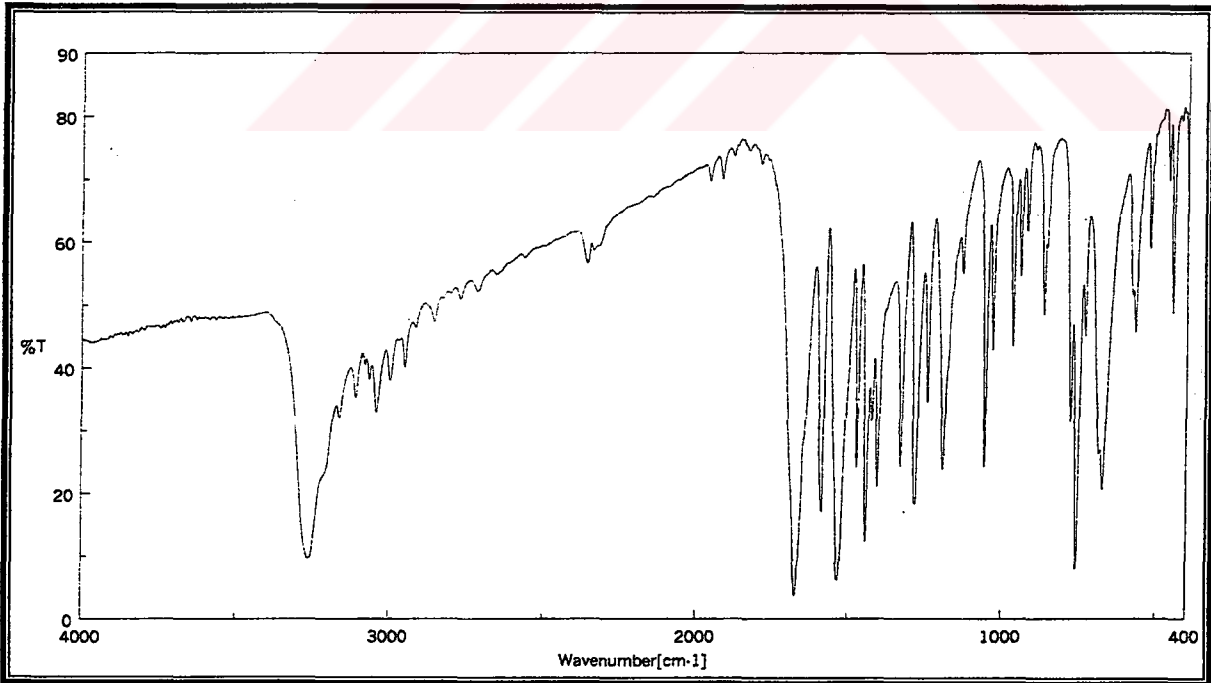
$\nu_{\text{maks}}$  3300-3120 (N-H gerilme), 1675 (C=O, Amit I bandı)

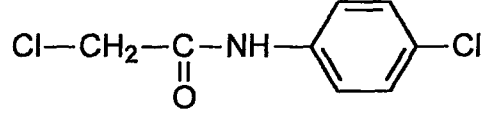


Spektrum No 3. A3 Bileşğinin IR Spektrumu

**A5 Bileşğinin Spektral Bulguları****UV** (MeOH) $\lambda_{\text{maks}}$  (log  $\epsilon$ ) 243 (3.98), 210 (3.26) nm.**IR** (Spektrum No 4)

KBr

 $\nu_{\text{maks}}$  3265-3110 (N-H gerilme), 1675 (C=O, Amit I bandı), 1530 (Amit II bandı)**Spektrum No 4. A5 Bileşğinin IR Spektrumu**

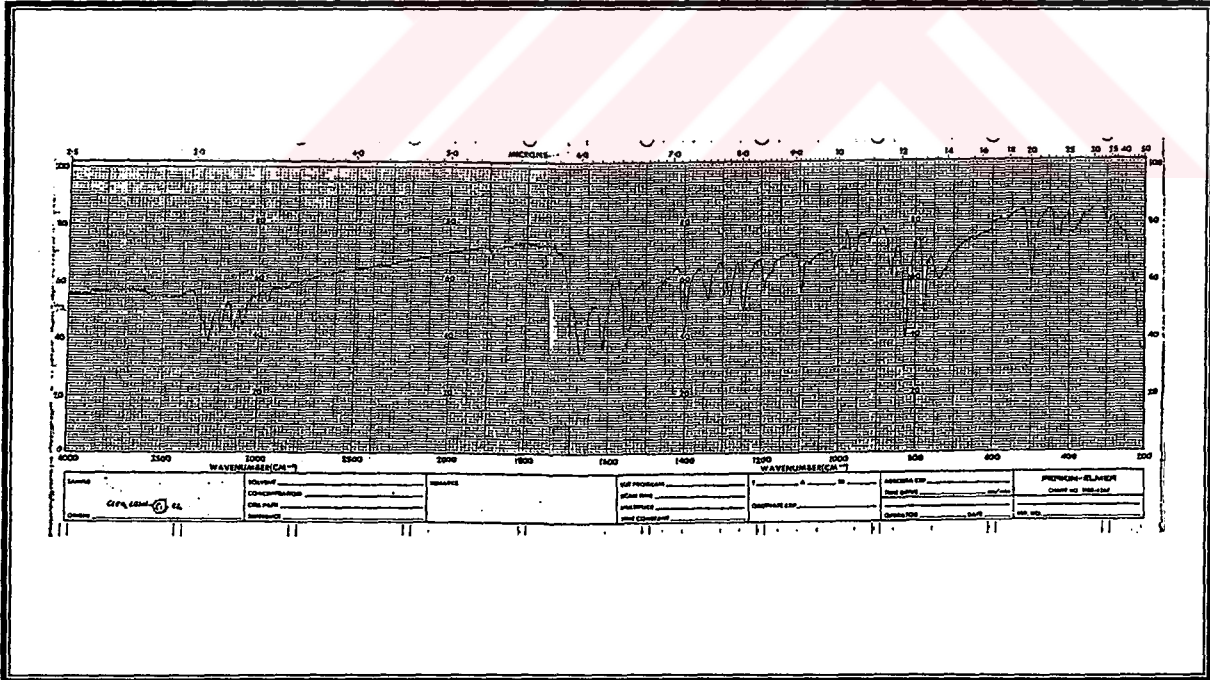
**A6 Bileşğinin Spektral Bulguları**

UV (MeOH)

 $\lambda_{\text{maks}}$  (log  $\epsilon$ ) 205 (4.1), 250 (4.14) nm.

IR (Spektrum No 5)

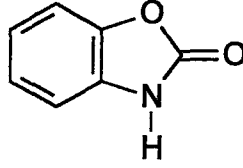
KBr

 $\nu_{\text{maks}}$  3320-3105 (N-H gerilme), 1685 (C=O, Amit I bandı)**Spektrum No 5. A6 Bileşğinin IR Spektrumu**

**b. 2(3H)-Benzoksazolinon Sentezi**

0.1 mol 2-Aminofenol ve 0.4 mol üre bir balonda karıştırıldı. 180 °C'de yağ banyosunda, NH<sub>3</sub> gazı çıkışı tamamlanıncaya kadar ısıtıldı. Tepkime sonunda karışım soğuk suya boşaltılıp çökelti alındı. Daha sonra bu çökelti 100 ml %10'luk NaOH çözeltisinde çözülüp süzüldü. Süzüntü %33'lük HCl ile asitlendirildi. Oluşan çökelti süzüldü ve su ile yıkandı. Çökelti sıcak suda çözülüp aktif kömürle kirliliklerinden kurtarıldı ve sudan kristallendirildi. Verim % 41.96 olup erime derecesi 135° C olarak saptanmıştır.



**2(3H)-Benzoksazolinon Bileşğinin Spektral Bulguları**

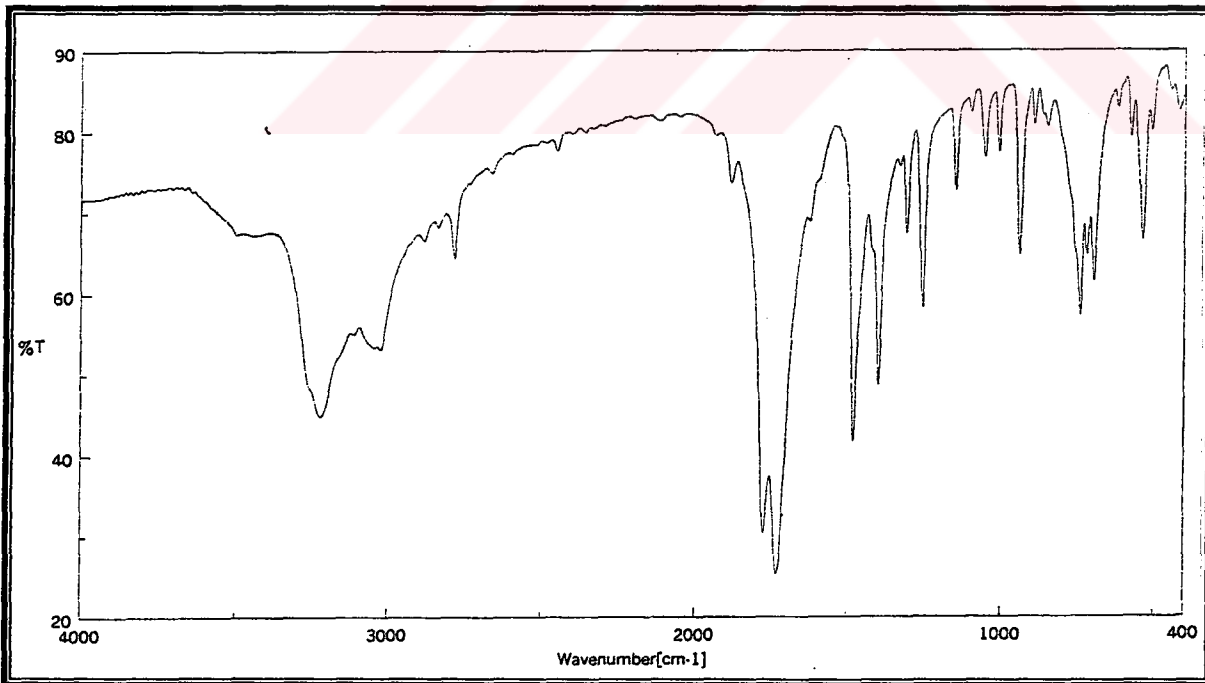
UV (MeOH)

$\lambda_{\text{maks}}$  (log  $\epsilon$ ) 274 (3.55), 228 (3.75) nm.

IR (Spektrum No 6)

KBr

$\nu_{\text{maks}}$  3218 (N-H gerilme), 1774 (C=O gerilme), 1731 (C=O gerilme)

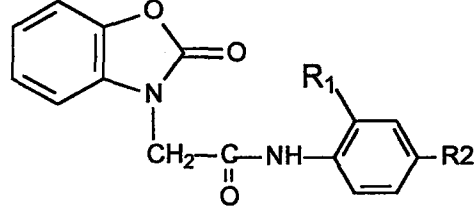


**Spektrum No 6. 2(3H)-Benzoksazolinon Bileşğinin IR Spektrumu**

**c. 2-okso-*N*-fenilbenzoksazolin-3-asetamit Türevlerinin Sentezi**

0.002 mol 2-benzoksazolinon ile 0.002 mol 2-Kloro-*N*-fenilasetamit veya 2-Kloro-*N*-(süstitüefenil)asetamit' i 0.0021 mol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> varlığında çözücü olarak aseton kullanılarak 6 saat kaynatıldı. Reaksiyonun bitişi İTK ile belirlendi. Çözücü uçurulduktan sonra kalan katı bakiye su içine döküldü ve vakumla süzülüp su ile yıkandı. Kalan bakiye kuruduktan sonra etanolden kristallendirildi.

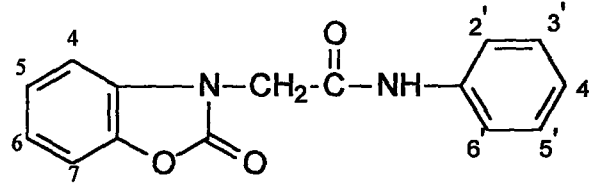
Bu yöntemle 2-okso-*N*-fenilbenzoksazolin-3-asetamit (T1), 2-okso-*N*-(*o*-tolil)benzoksazolin-3-asetamit (T2), 2-okso-*N*-(*p*-tolil)benzoksazolin-3-asetamit (T3), 2-okso-*N*-(*o*-klorofenil)benzoksazolin-3-asetamit (T5), 2-okso-*N*-(*p*-klorofenil)benzoksazolin-3-asetamit (T6) bileşikleri sentezlenmiştir.



Bileşik No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Kristallendirme Çözücüsü	% Verim	Erime Derecesi (°C)
T1	H	H	etanol	23	211
T2	CH <sub>3</sub>	H	etanol	10	232-234
T3	H	CH <sub>3</sub>	etanol	9	223-224
T5	Cl	H	etanol	9	208
T6	H	Cl	etanol	24	227-229

**Tablo 5. Son Ürünlerin Kristallendirme Çözücüleri, % Verim ve Erime Dereceleri**



**T1 Bileşğinin Spektral Bulguları****UV** (MeOH) $\lambda_{\text{maks}}$  (log  $\epsilon$ ) 254 (4.29), 293 (sh) (3.83) nm.**IR** (Spektrum No 7)

KBr

$\nu_{\text{maks}}$  3332 (N-H gerilme), 1762 (C=O gerilme), 1693 (C=O gerilme, Amit I Bandı),  
1559 (N-H eğilme)

 **$^1\text{H NMR}$**  (Spektrum No 8-10)DMSO- $d_6$ 

$\delta$  4.35 [2H (minör), s, CH<sub>2</sub>]  
4.60 [2H (majör), s, CH<sub>2</sub>]  
6.78 [1H (minör), *td*]  
6.81 [1H (minör), *dd*]  
6.96 [1H (majör), *t*,  $J = 7.4$  Hz, H-4']

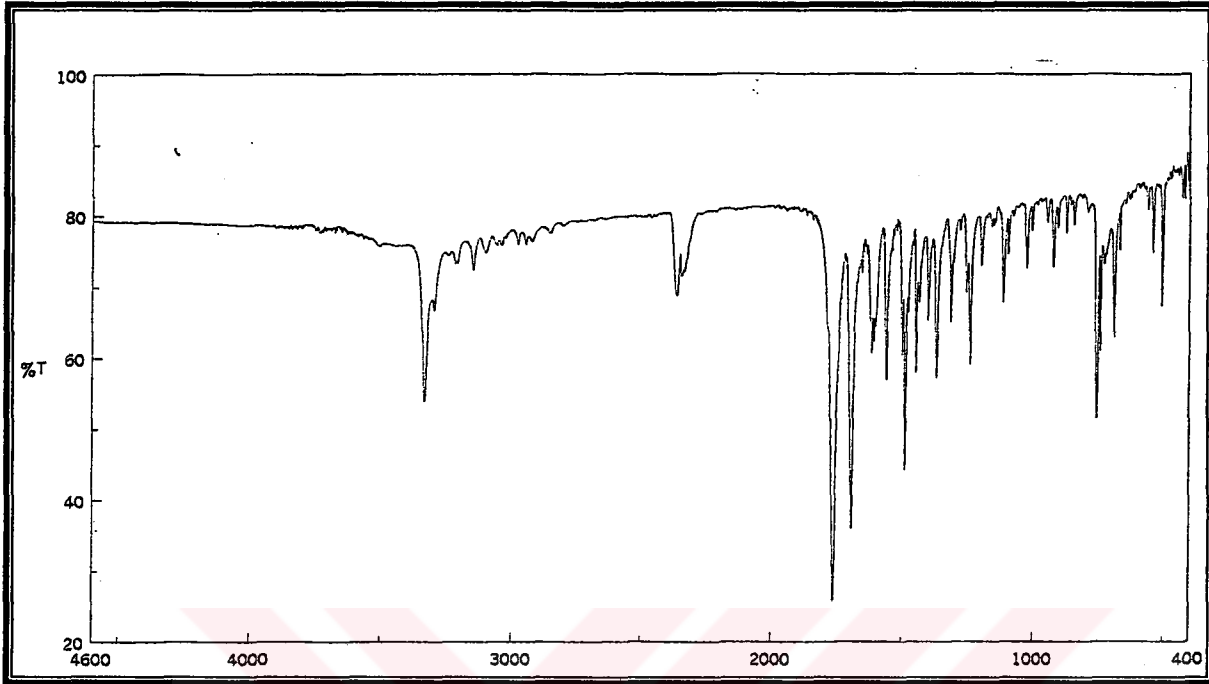
- 7.04 [1H (majör), *td*,  $J= 1.4, 7.7$  Hz, H-6\*]  
7.10 [1H (majör), *td*,  $J= 1.1, 7,7$  Hz, H-5\*]  
7.15 [1H (majör), *dd*,  $J= 1.2, 7.7$  Hz, H-7\*\*]  
7.20 [2H (majör), *t*,  $J= 7.9$  Hz, H-3' ve H-5']  
7.25 [1H (majör), *dd*,  $J= 0.6, 7.7$  Hz, H-4\*\*]  
7.34 [1H (minör), *td* ]  
7.38 [1H (minör), *d* ]  
7.46 [2H (majör), *d*,  $J= 7.7$  Hz, H-2' ve H-6']  
10.25 [1H (majör), *brs*, N-H]

\* iki protonun yeri değişebilir

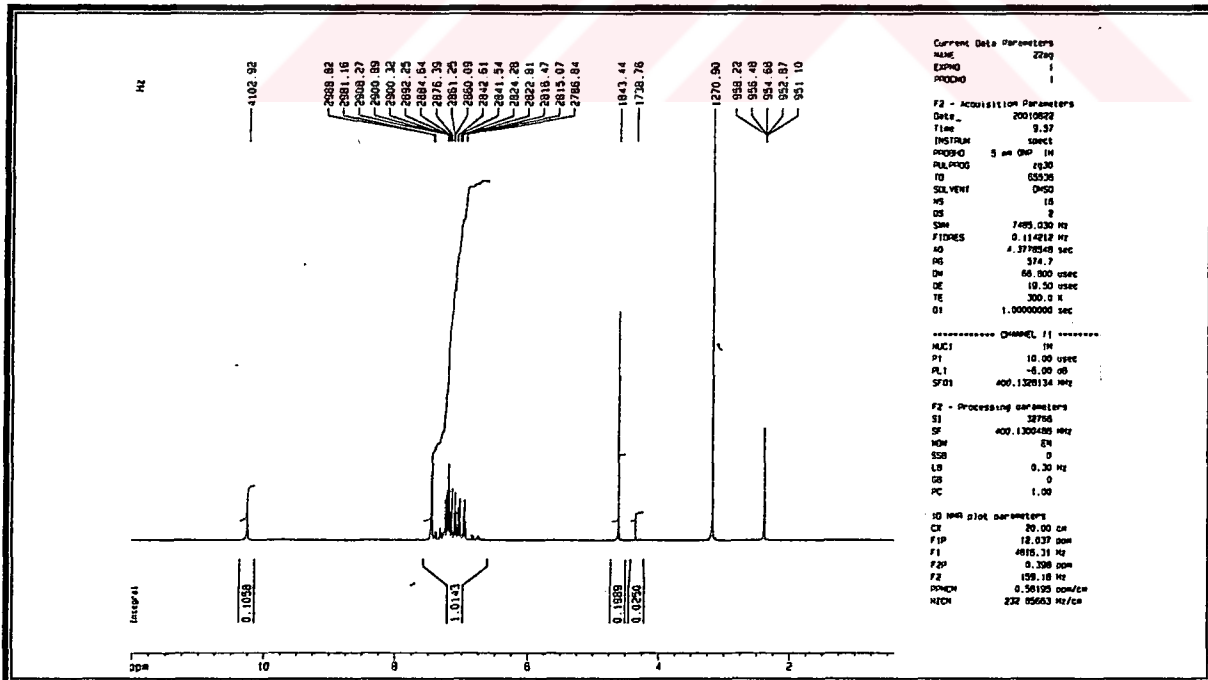
\*\* iki protonun yeri değişebilir

**CI MS** (Spektrum No 11)

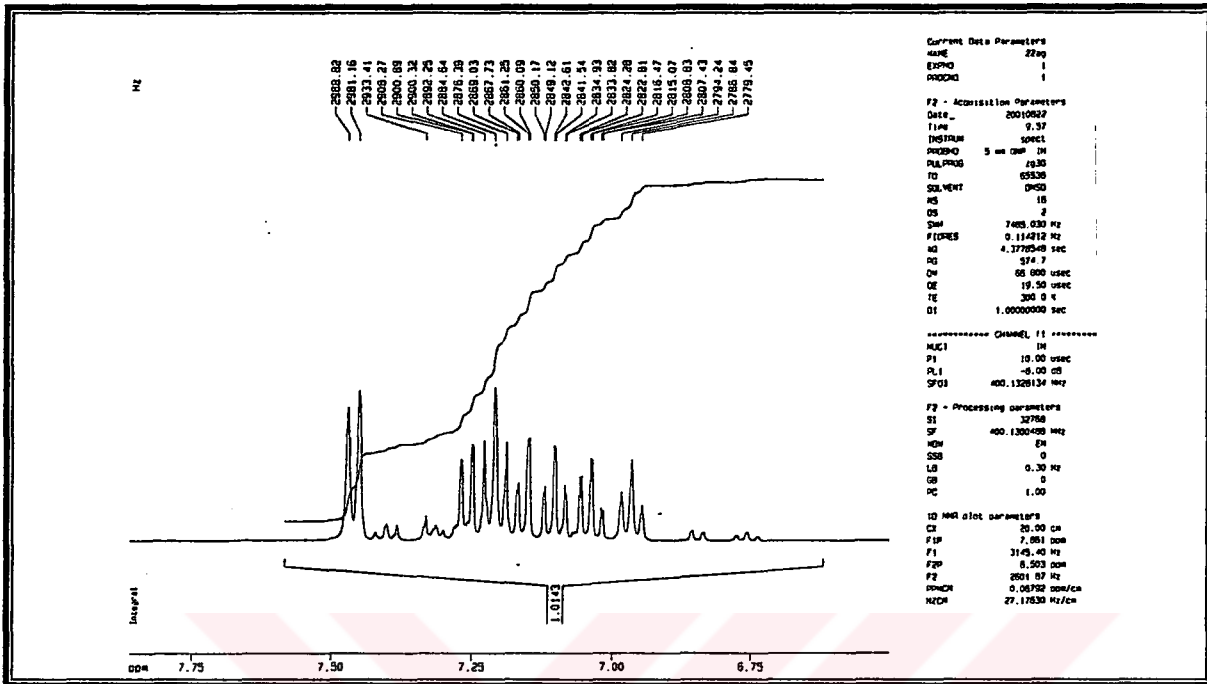
**M/Z** 269 [M+1]<sup>+</sup>



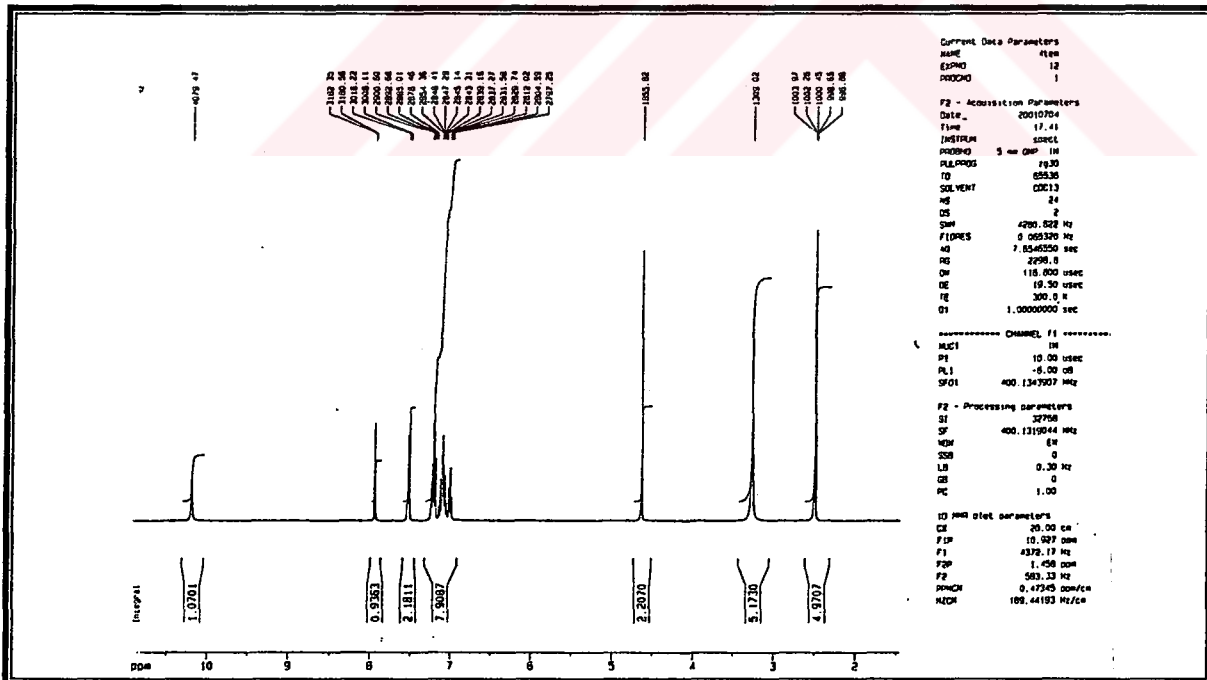
**Spektrum No 7. T1 Bileşğinin IR Spektrumu**



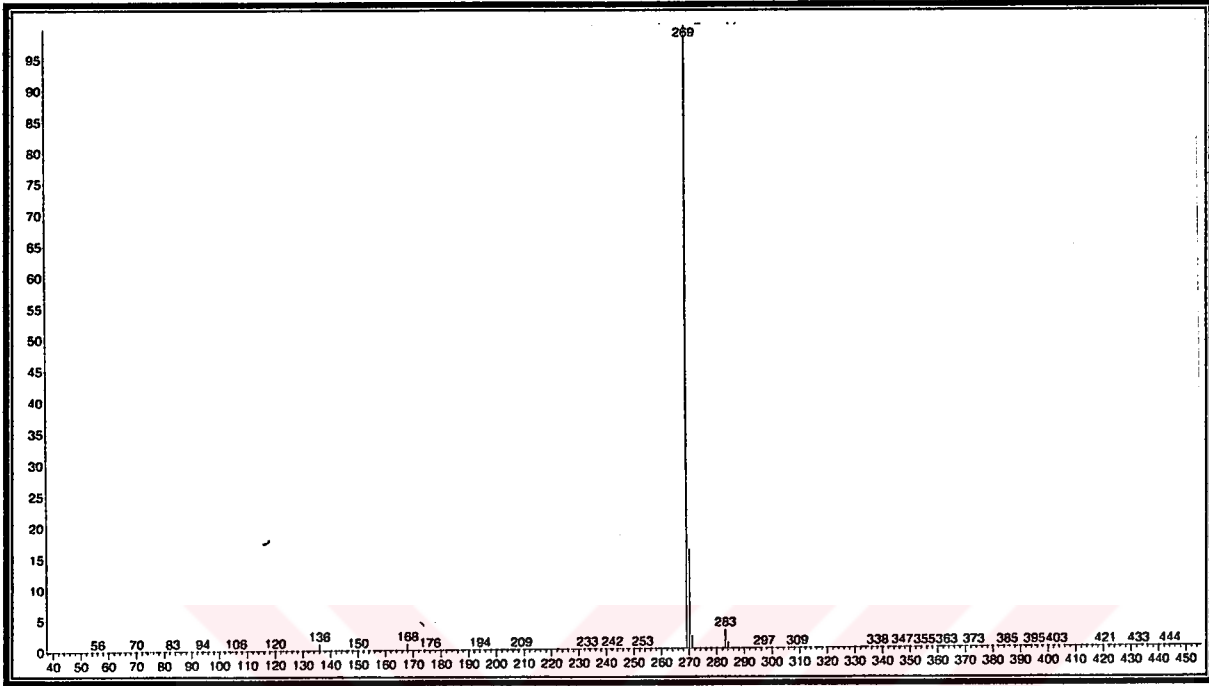
**Spektrum No 8. T1 Bileşğinin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu**



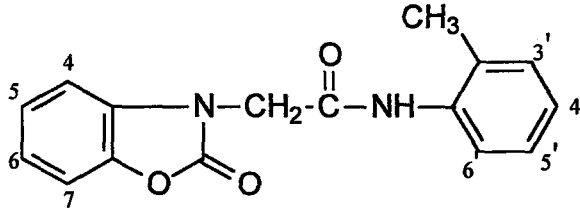
**Spektrum No 9. T1 Bileşğinin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (genişletilmiş)**



**Spektrum No 10. T1 Bileşğinin CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub> karışımında alınan <sup>1</sup>H NMR Spektrumu**



**Spektrum No 11. T1 Bileşğinin CIMS Spektrumu**

**T2 Bileşğinin Spektral Bulguları****UV** (MeOH) $\lambda_{\text{maks}}$  (log  $\epsilon$ ) 252 (4.25), 295 (3.84) nm.**IR** (Spektrum No 12)

KBr

$\nu_{\text{maks}}$  3261 (N-H gerilme), 1763 (C=O gerilme), 1666 (C=O gerilme, Amit I Bandı),  
1540 (N-H eğilme)

 **$^1\text{H NMR}$**  (Spektrum No 13-16)DMSO- $d_6$ 

- $\delta$  2.09 [3H (minör), s, CH<sub>3</sub>]  
 2.11 [3H (majör), s, CH<sub>3</sub>]  
 4.35 [1H (minör), d,  $J= 17.3$  Hz, HCH]  
 4.44 [1H (minör), d,  $J= 17.3$  Hz, HCH]

4.64 [2H (majör), s, CH<sub>2</sub>]

6.75 [1H (minör), *td*]


6.83 [1H (minör), *dd*]

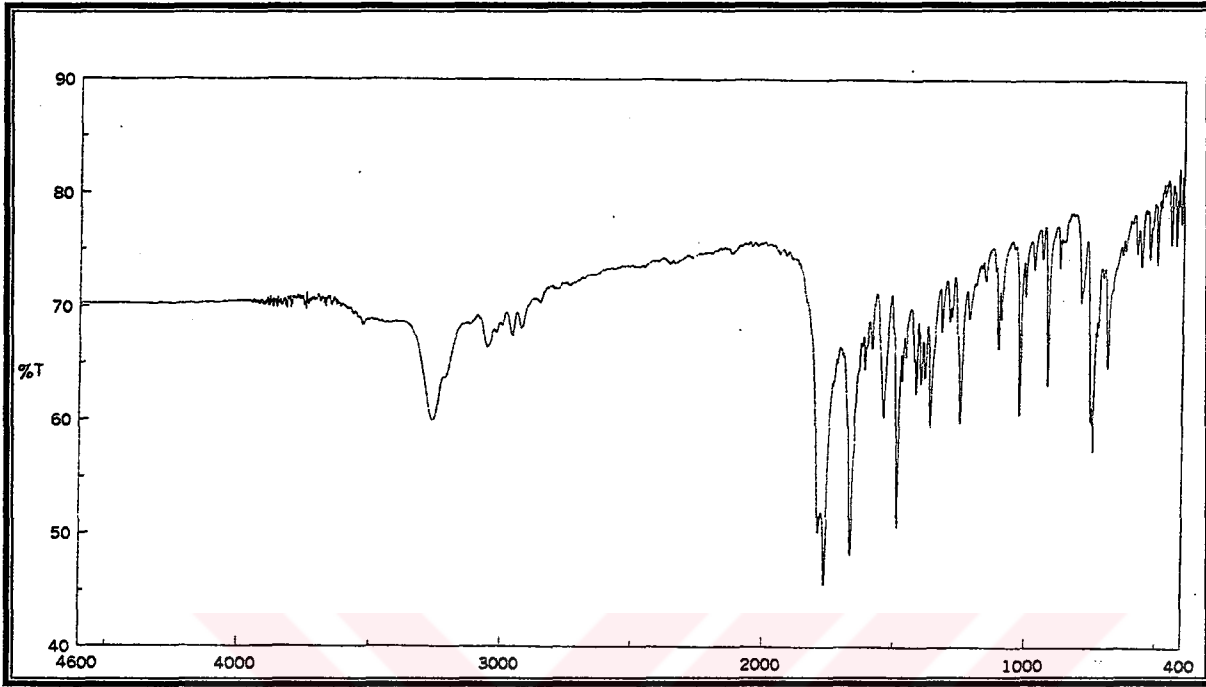
6.98-7.28 [8H (majör), Ar-H + 6H minör]

9.62 [1H, (majör), *brs*, N-H]

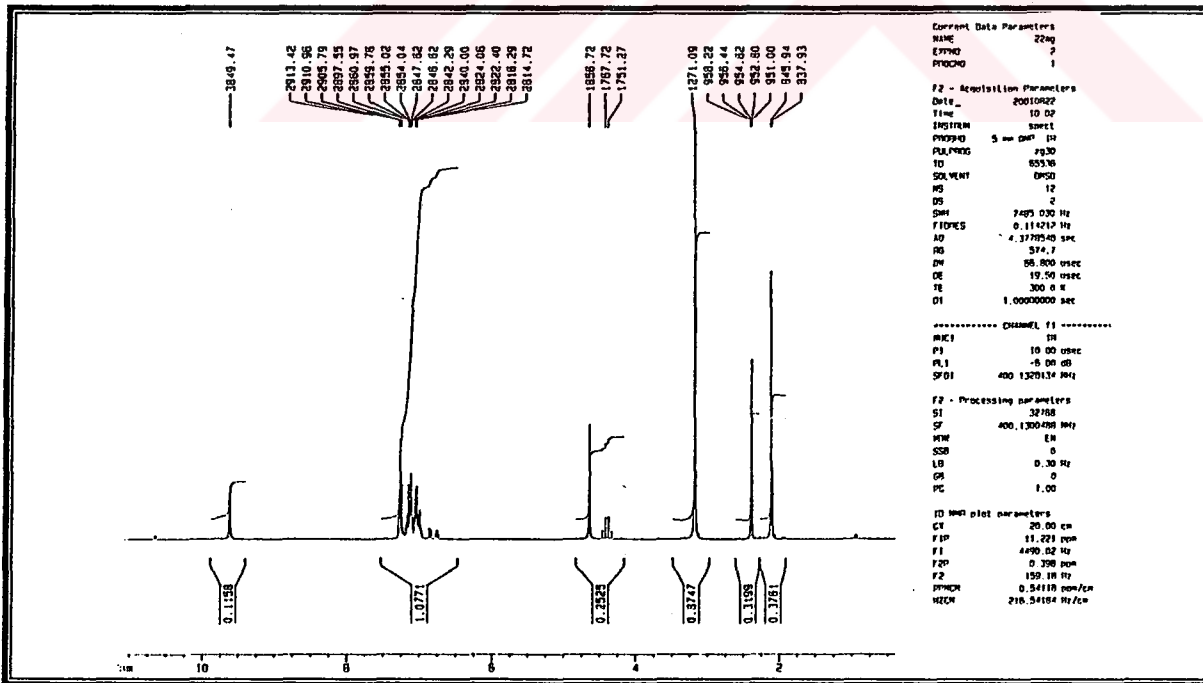
**CI MS** (Spektrum No 17)

**M/Z** 283 [M+1]<sup>+</sup>



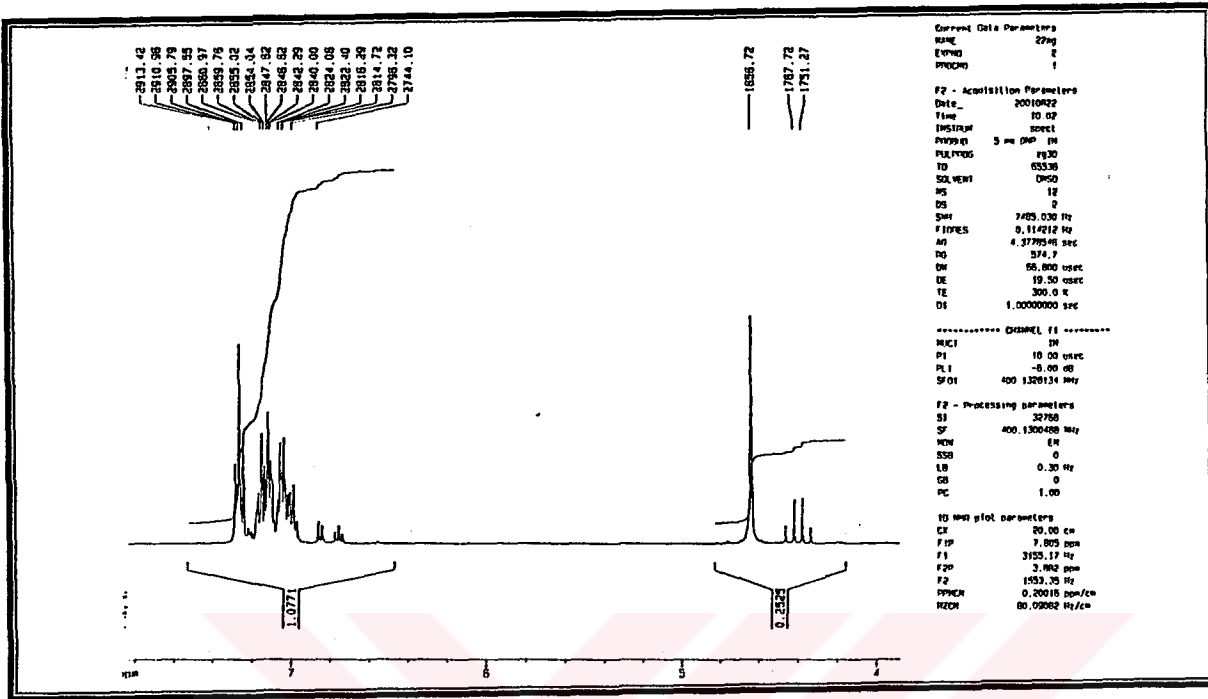


Spektrum No 12. T2 Bileşğinin IR Spektrumu

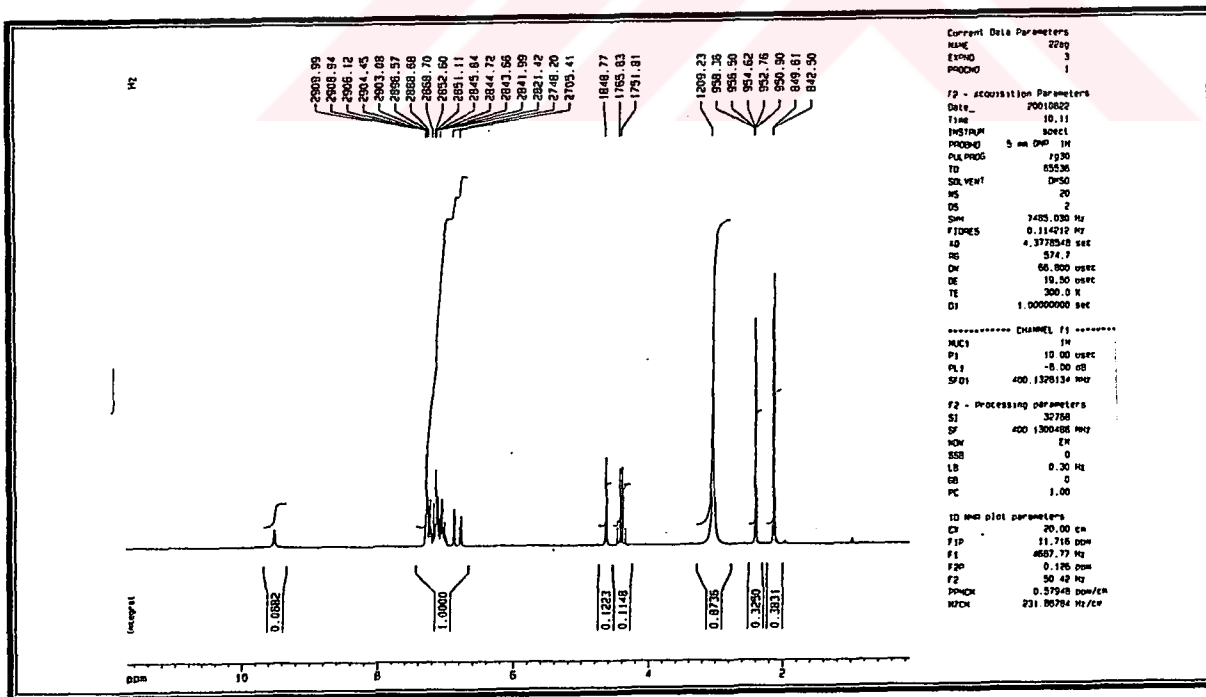


Spektrum No 13. T2 Bileşğinin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

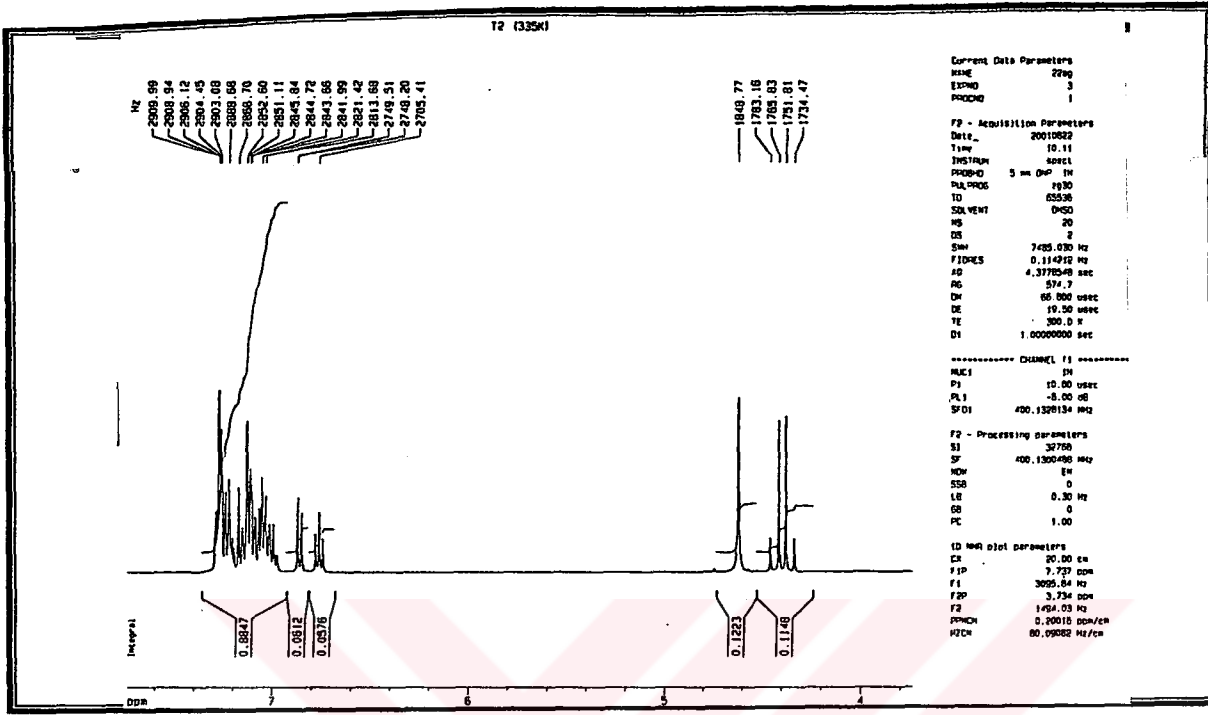




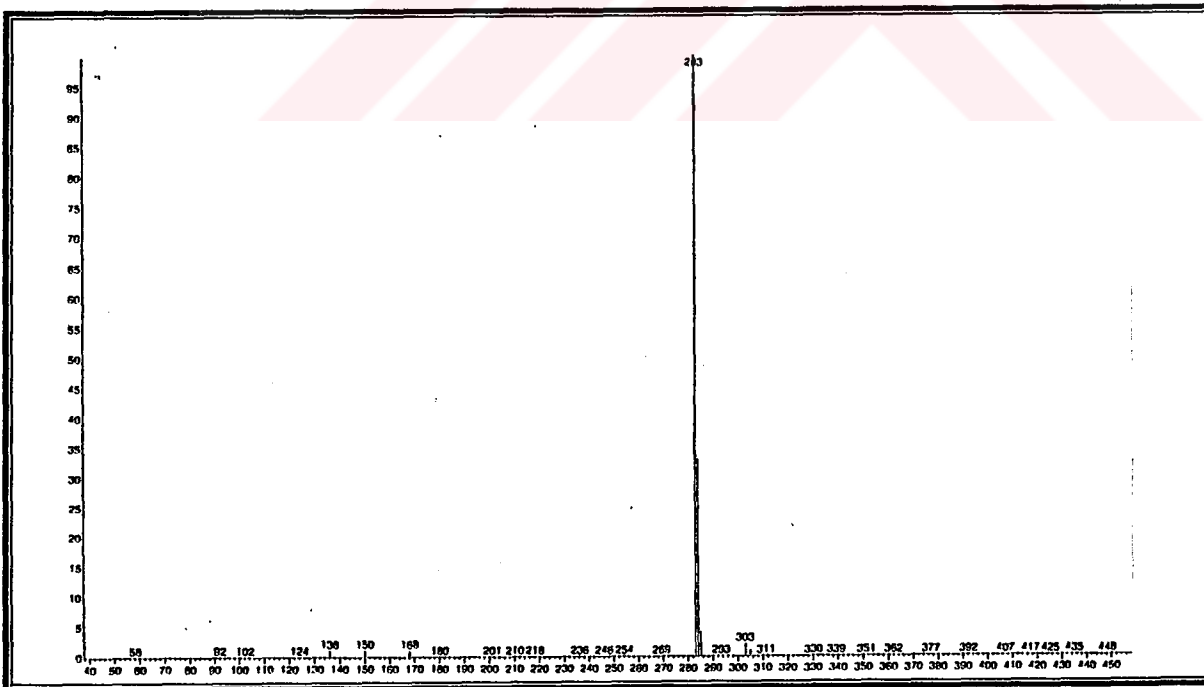
Spektrum No 14. T2 Bileşiminin 1H NMR Spektrumu (genişletilmiş)



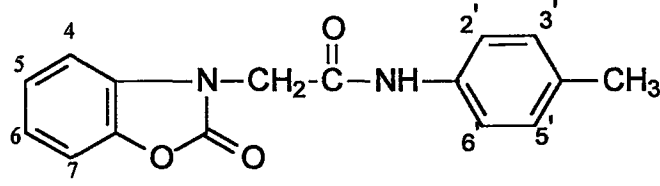
Spektrum No 15. T2 Bileşiminin 335 K'da alınan 1H NMR Spektrumu



**Spektrum No 16. T2 Bileşğinin 335 K'da alınan <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (genişletilmiş)**



**Spektrum No 17. T2 Bileşğinin CIMS Spektrumu**

**T3 Bileşğinin Spektral Bulguları****UV** (MeOH)

$\lambda_{\text{maks}}$  (log  $\epsilon$ ) 255 (4.23), 263 (4.22), 293 (sh) (3.87) nm.

**IR** (Spektrum No 18)

KBr

$\nu_{\text{maks}}$  3323 (N-H gerilme), 1773 (C=O gerilme), 1679 (C=O gerilme, Amit I Bandı),  
1548 (N-H eğilme)

**<sup>1</sup>H NMR** (Spektrum No 19,20)

DMSO-d<sub>6</sub>

$\delta$  2.24 [3H (majör), s, CH<sub>3</sub>]  
2.37 [3H (minör), s, CH<sub>3</sub>]  
4.56 [2H (minör), s, CH<sub>2</sub>]  
4.68 [2H (majör), s, CH<sub>2</sub>]  
6.83 [(minör), td]

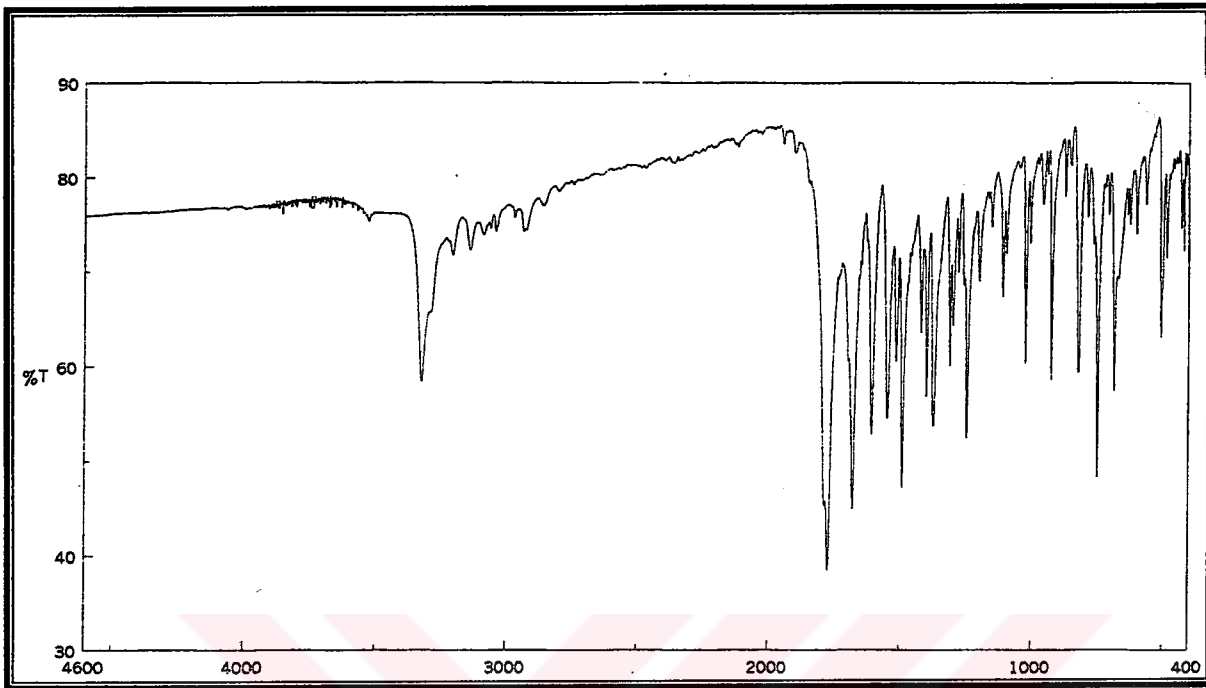
- 6.86 [(minör), *dd* ]
- 7.11 [2H (majör), *d*,  $J= 8.2$  Hz, H-3' ve H-5']
- 7.14 [1H (majör), *td*,  $J= 1.5, 7.8$  Hz, H-6\*]
- 7.20 [1H (majör), *td*,  $J= 1.2, 7.6$  Hz, H-5\*]
- 7.27 [1H (majör), *dd*,  $J= 1.2, 7.8$  Hz, H-7\*\*]
- 7.36 [1H (majör), *dd*,  $J= 0.6, 7.8$  Hz, H-4\*\*]
- 7.44 [2H (majör), *d*,  $J= 8.4$  Hz, H-2' ve H-6']
- 10.26 [1H (majör), *brs*, N-H]

\* iki protonun yeri değişebilir

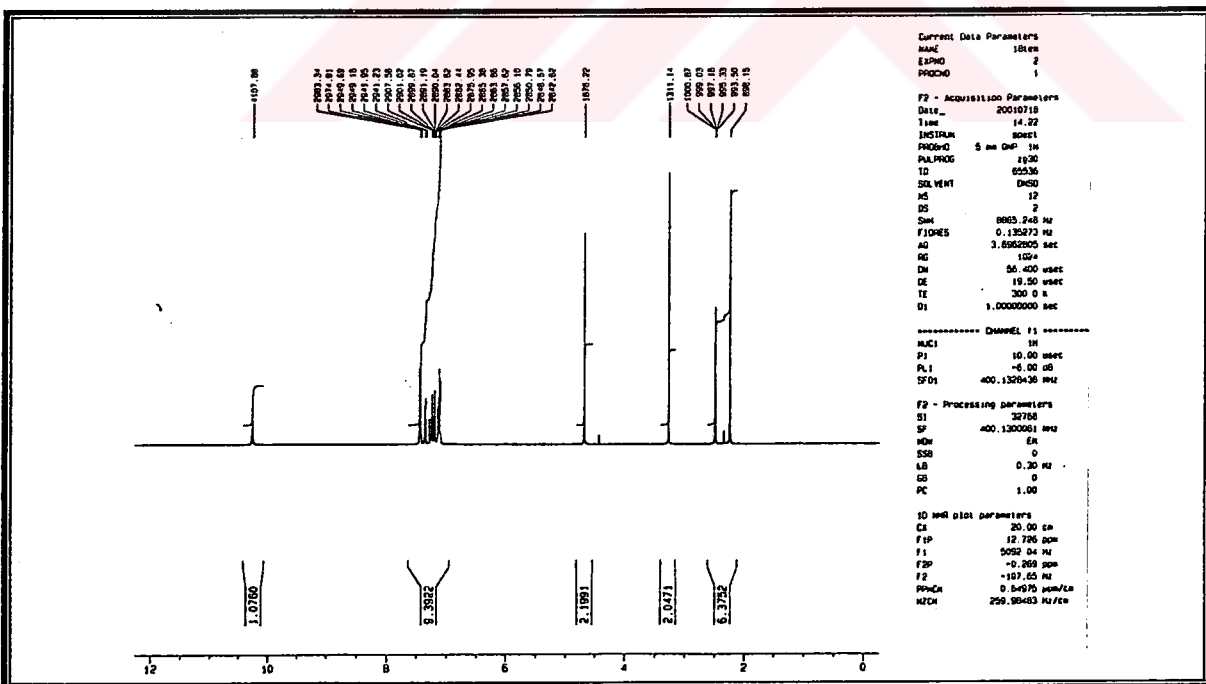
\*\* iki protonun yeri değişebilir

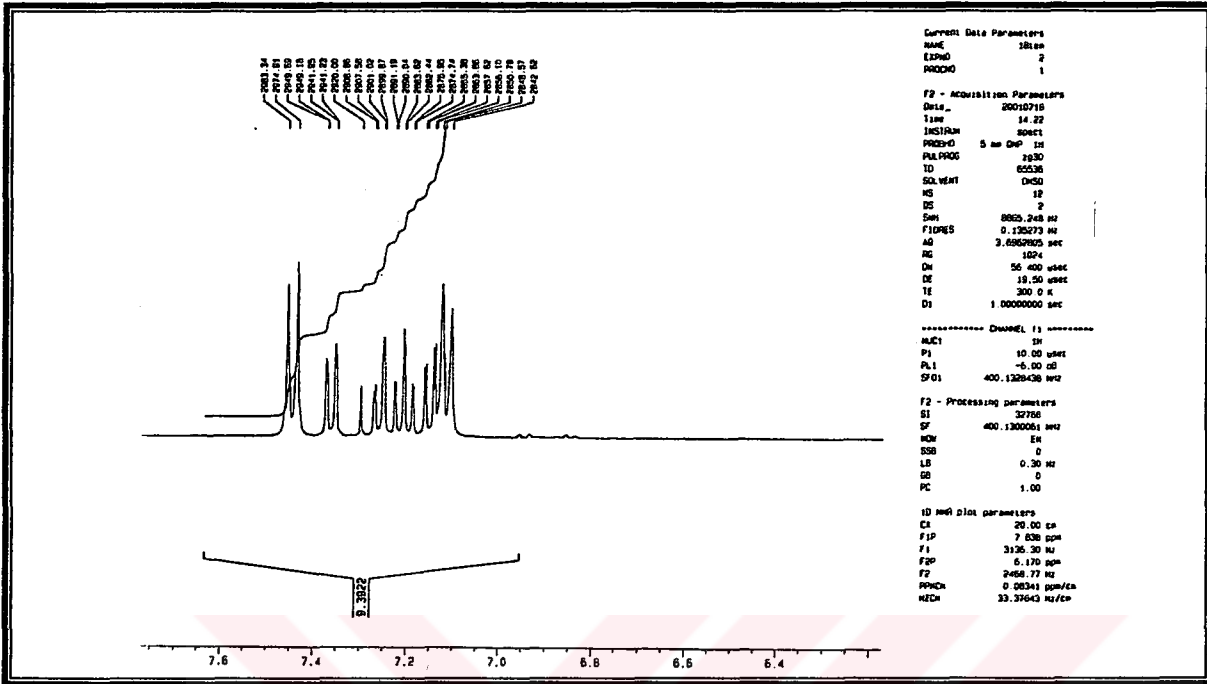
**CI MS** (Spektrum No 21)

**M/Z** 283 [M+1]<sup>+</sup>

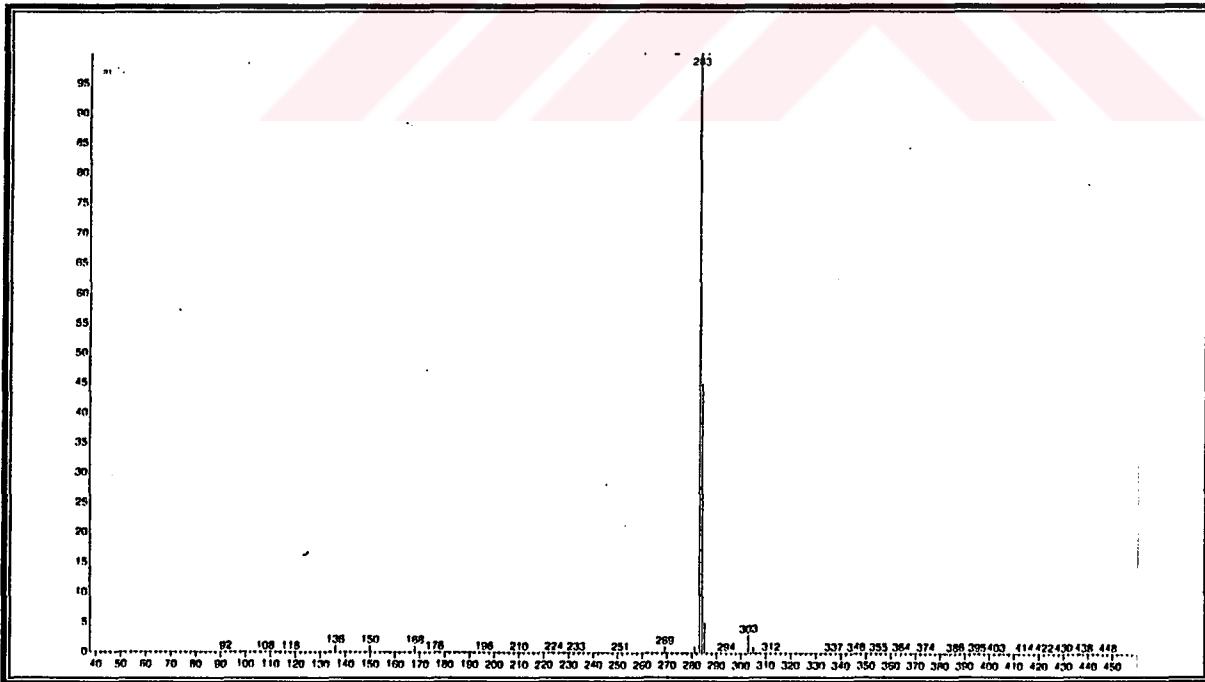


Spektrum No 18. T3 Bileşiminin IR Spektrumu

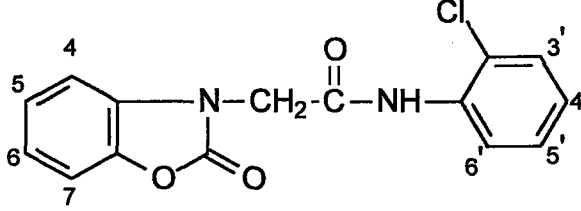
Spektrum No 19. T3 Bileşiminin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



**Spektrum No 20. T3 Bileşğinin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (genişletilmiş)**



**Spektrum No 21. T3 Bileşğinin CIMS Spektrumu**

**T5 Bileşğinin Spektral Bulguları****UV** (MeOH) $\lambda_{\text{maks}}$  (log  $\epsilon$ ) 252 (4.13), 295 (3.67) nm.**IR** (Spektrum No 22)

KBr

$\nu_{\text{maks}}$  3258-3216 (N-H gerilme), 1783 –1762 (C=O gerilme), 1673 (C=O gerilme, Amit I Bandı), 1544 (N-H eğilme)

 **$^1\text{H NMR}$**  (Spektrum No 23-26)DMSO- $d_6$ 

- $\delta$  4.39 [1H (minör), *d*,  $J= 17.6$  Hz, HCH]
- 4.52 [1H (minör), *d*,  $J= 17.6$  Hz, HCH]
- 4.70 [2H (majör), *s*, CH<sub>2</sub>]
- 6.84 [1H (minör), *td*,  $J= 1.3, 7.6$  Hz]
- 6.86 [1H (minör), *dd*,  $J= 1.2, 8.2$  Hz]

7.01-7.27 [4H (majör); 4H (minör), *m*, Ar-H]

7.39-7.45 [3H (majör); 1H (minör), *m*, Ar-H]

7.56-7.58 [1H (minör); *m*, Ar-H]

7.60 [1H (majör), *dd*,  $J = 1.5, 8.1$ , Ar-H]

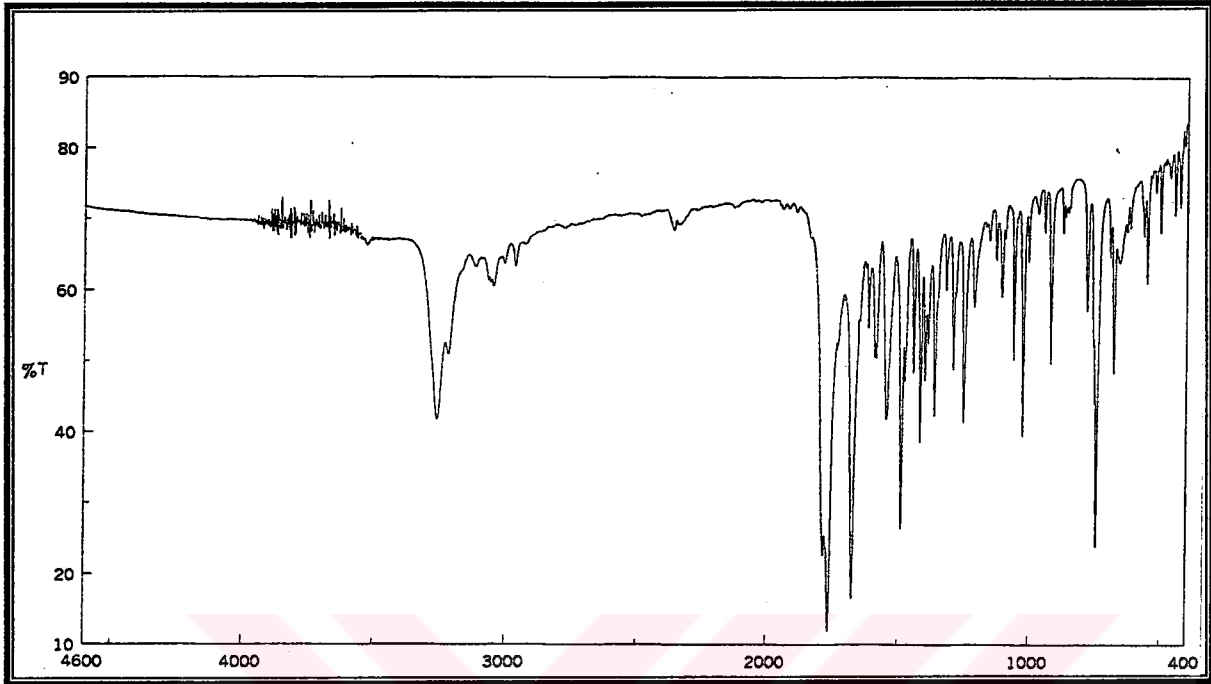
10.20 [1H (majör), *brs*, N-H]

**CI MS** (Spektrum No 27)

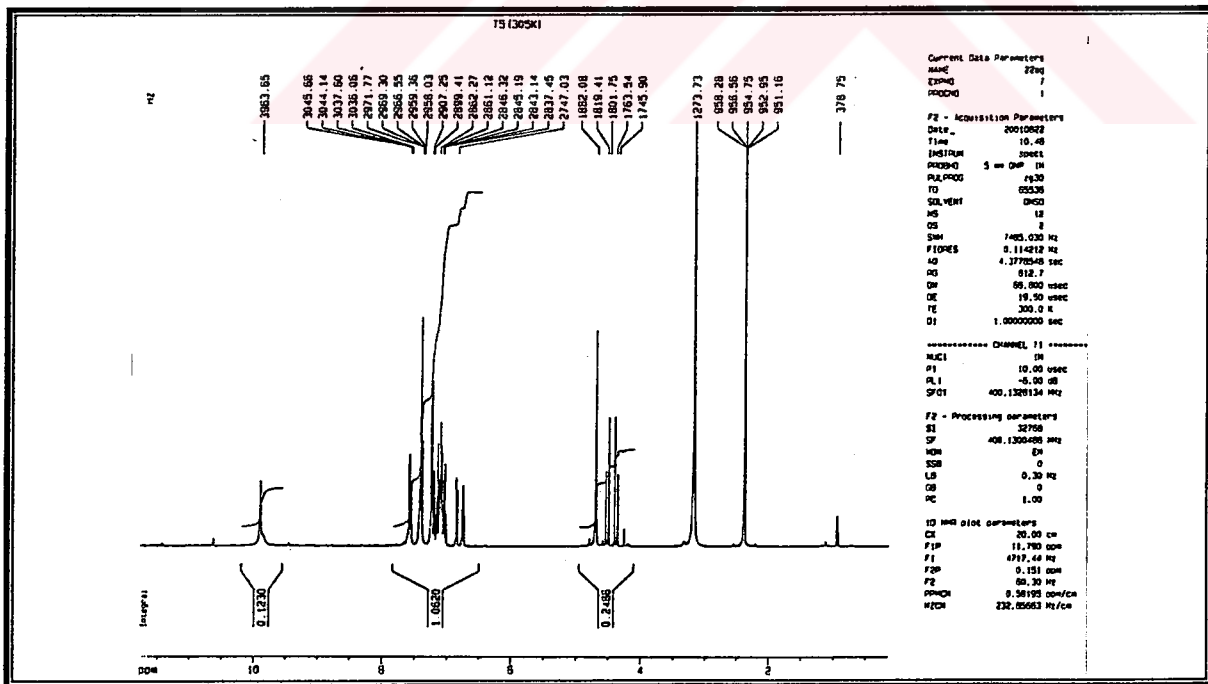
**M/Z** 303 [M+1]<sup>+</sup>



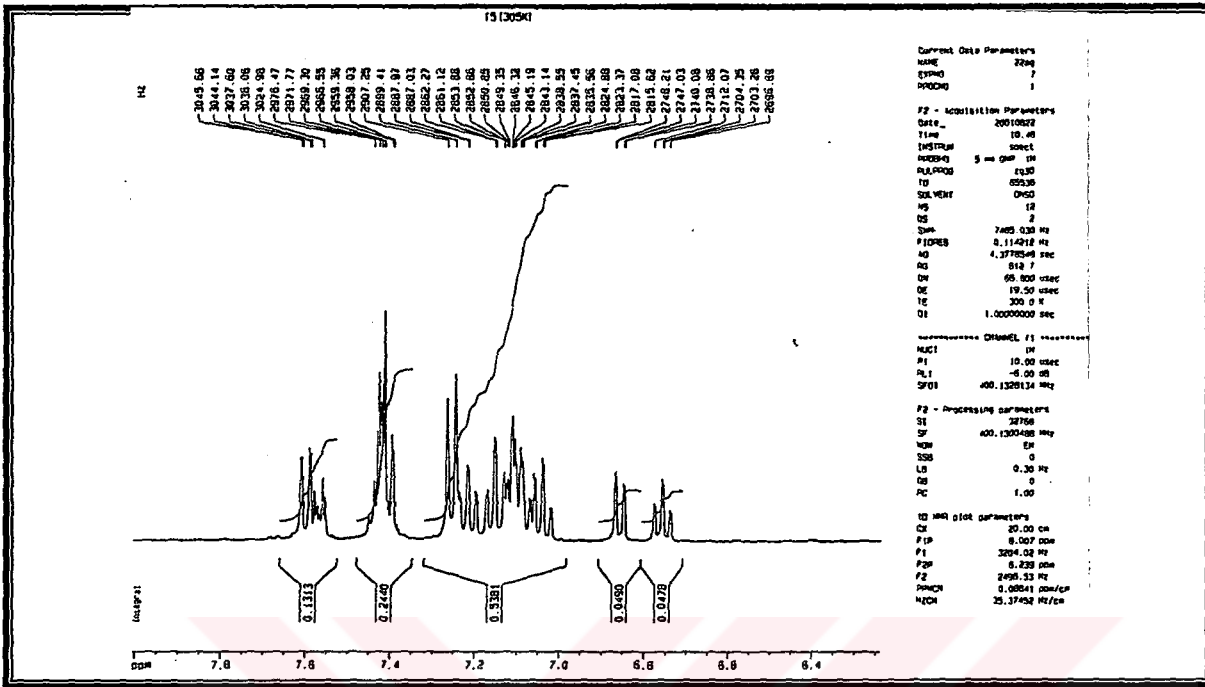




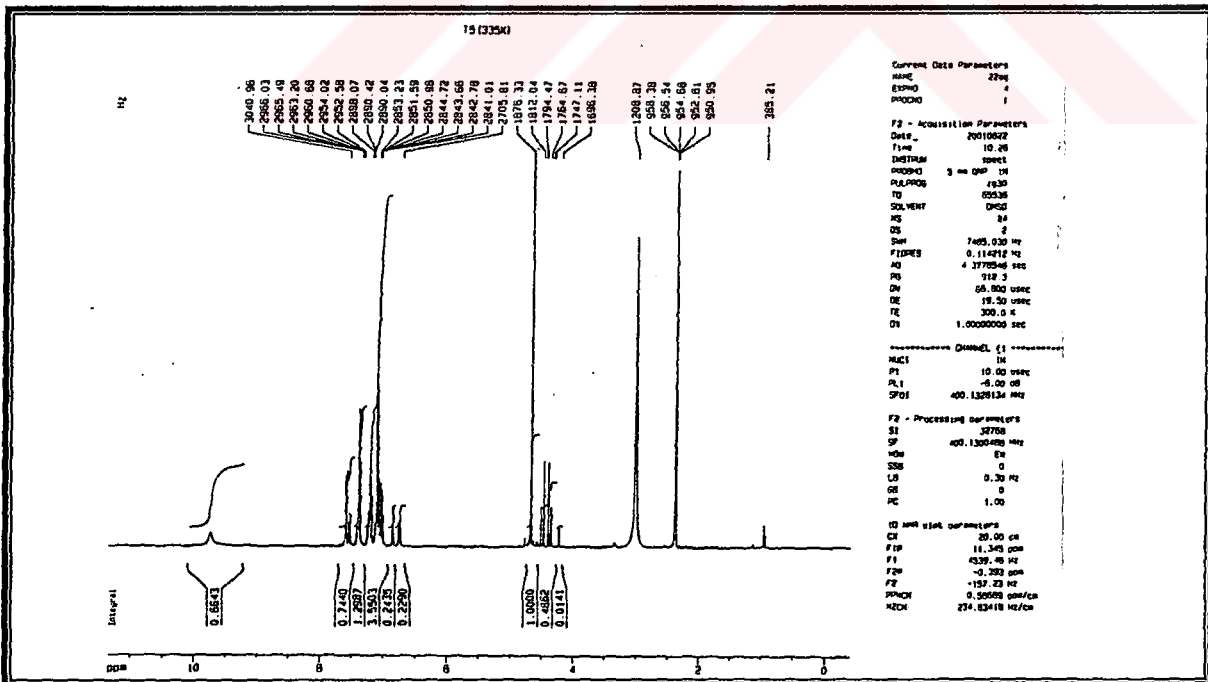
Spektrum No 22. T5 Bileşinin IR Spektrumu



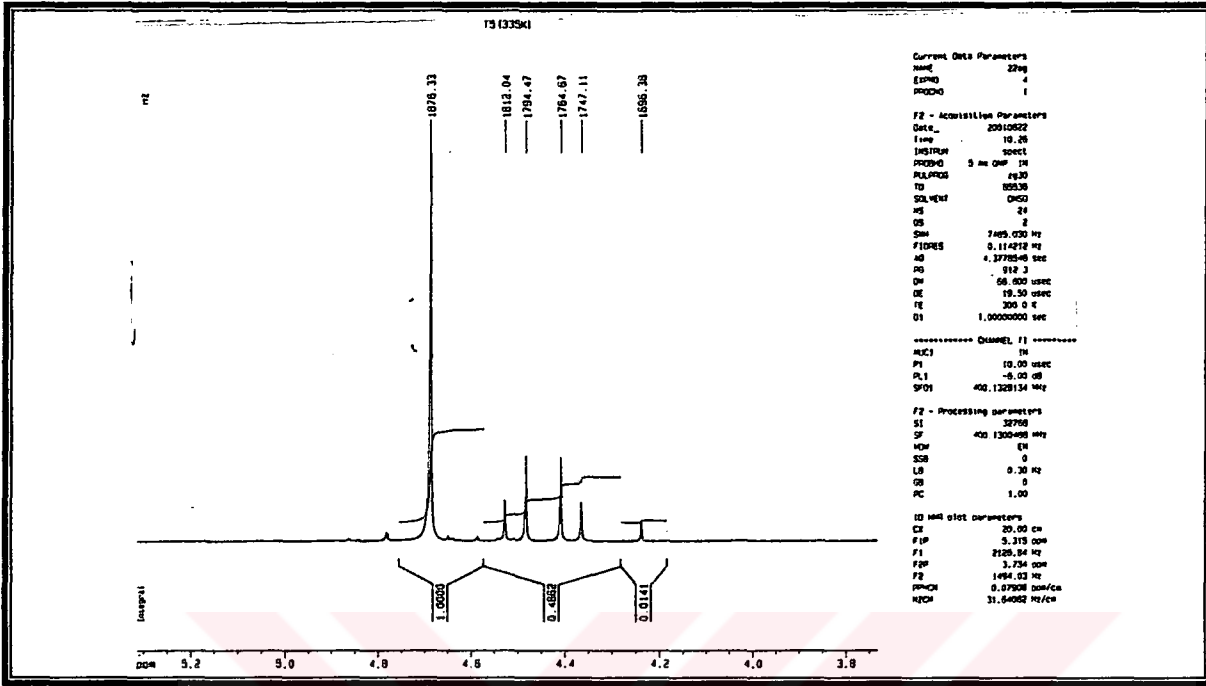
Spektrum No 23. T5 Bileşinin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



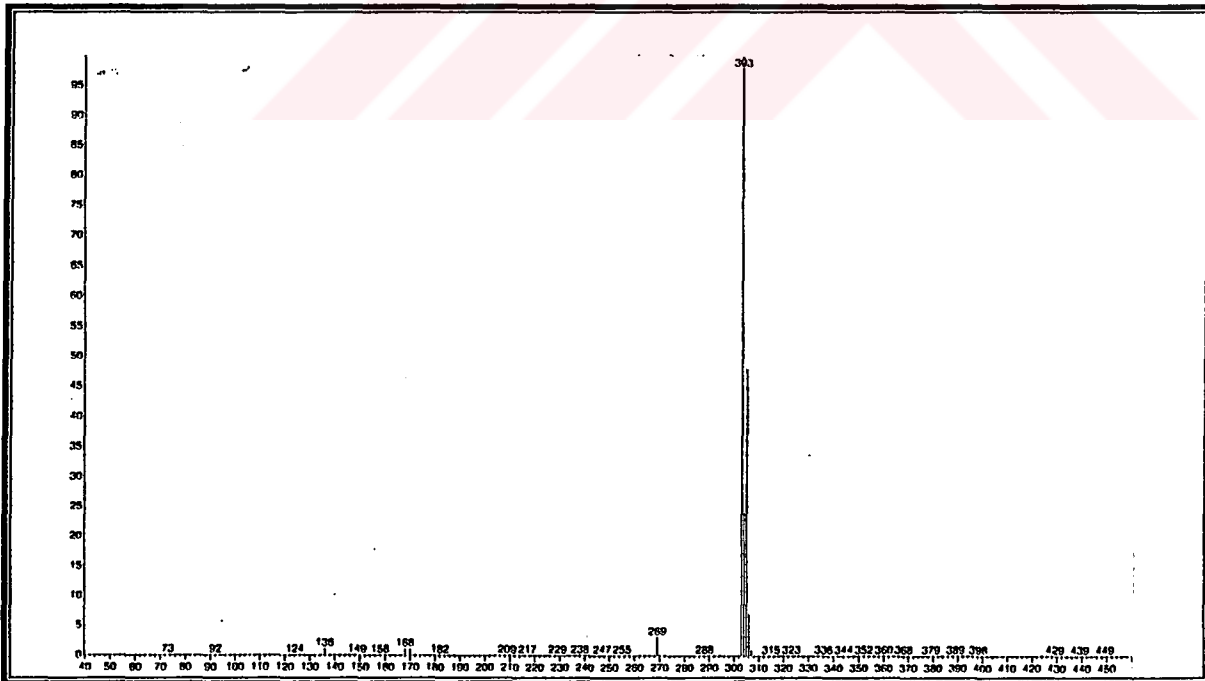
**Spektrum No 24. T5 Bileşğinin 1H NMR Spektrumu (genişletilmiş)**



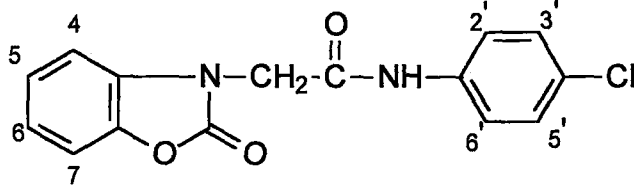
**Spektrum No 25. T5 Bileşğinin 335 K'da alınan 1H NMR Spektrumu**



**Spektrum No 26. T5 Bileşğinin 335 K'da alınan 1H NMR Spektrumu  
(genişletilmiş)**



**Spektrum No 27. T5 Bileşğinin CIMS Spektrumu**

**T6 Bileşğinin Spektral Bulguları****UV** (MeOH) $\lambda_{\text{maks}}$  (log  $\epsilon$ ) 232 (4.14), 246 (4.23), 280 (3.66) nm.**IR** (Spektrum No 28)

KBr

$\nu_{\text{maks}}$  3329 (N-H gerilme), 1780 (C=O gerilme), 1684 (C=O gerilme, Amit I Bandı),  
1540 (N-H eğilme)

 **$^1\text{H NMR}$**  (Spektrum No 29-32)DMSO- $d_6$ 

$\delta$	4.34	[2H (minör), s, CH <sub>2</sub> ]
	4.71	[2H (majör), s, CH <sub>2</sub> ]
	6.75	[1H (minör), <i>td</i> ]
	6.82	[1H (minör), <i>dd</i> , <i>J</i> = 1.2, 8.2 Hz]
	7.04	[1H (majör), <i>td</i> , <i>J</i> = 1.4, 7.7 Hz, H-6*]
	7.10	[1H (majör), <i>td</i> , <i>J</i> = 1.1, 7.7 Hz, H-5*]
	7.16	[1H (majör), <i>dd</i> , <i>J</i> = 1.1, 7.7 Hz, H-7**]

7.25-7.28 [1H (majör), *m*, H-4\*\*]

7.37 [2H (minör), *d*, *J*= 8.8 Hz]

7.26 [2H (majör), *d*, *J*= 8.9 Hz, H-3' ve H-5']

7.49 [2H (majör), *d*, *J*= 8.9 Hz, H-2' ve H-6']

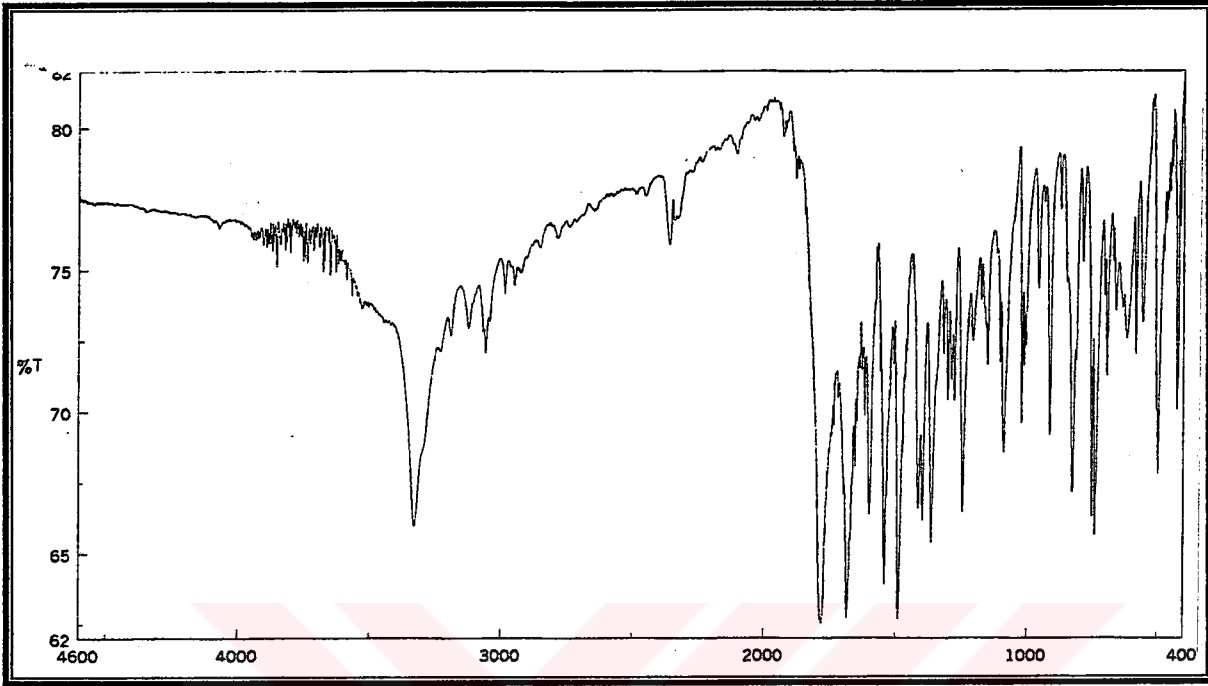
10.50 [1H (majör), *brs*, N-H]

\* iki protonun yeri değişebilir

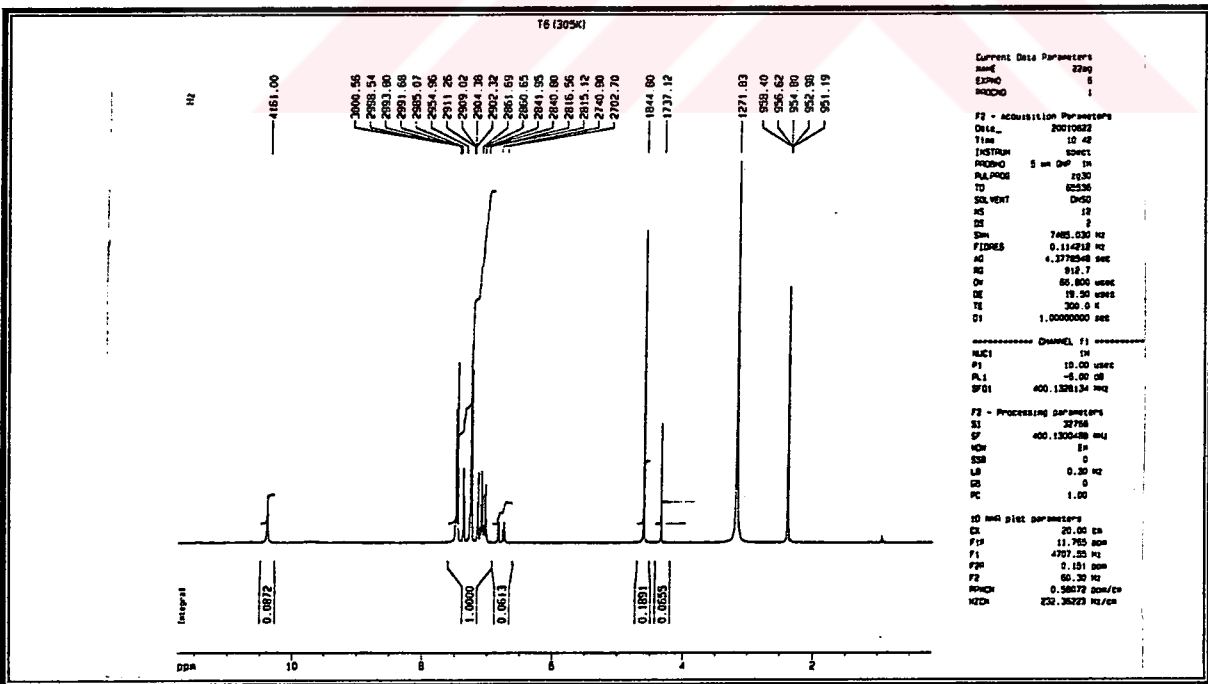
\*\* iki protonun yeri değişebilir

**CI MS** (Spektrum No 33)

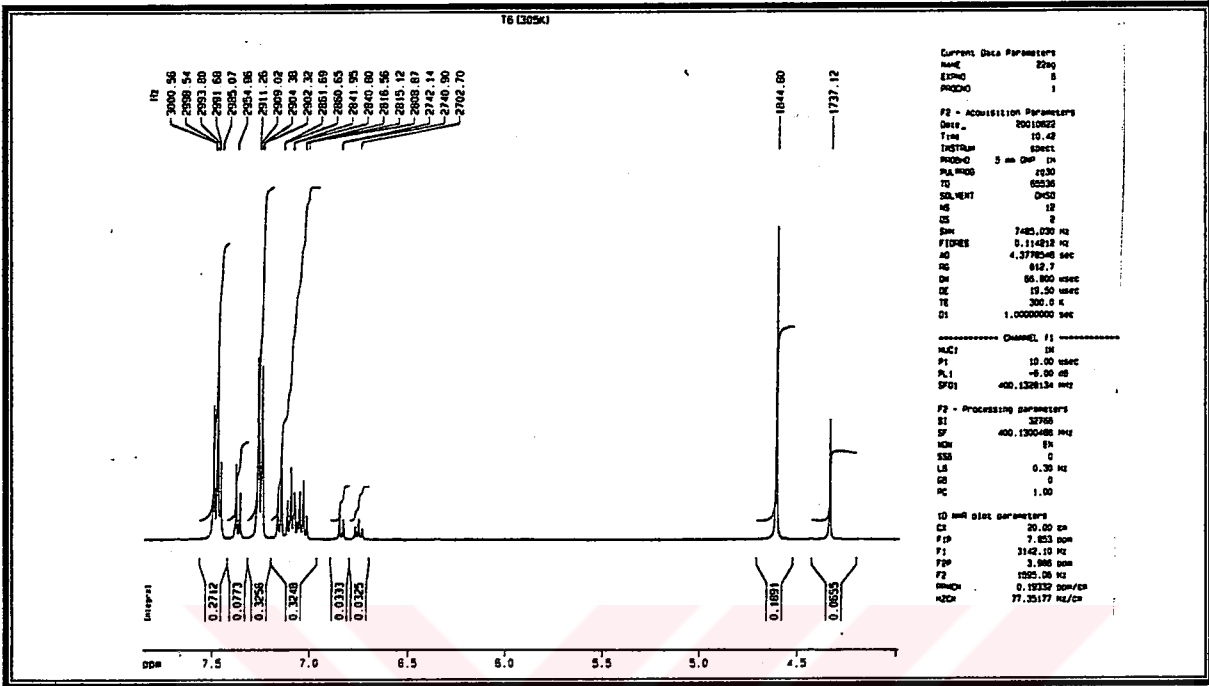
**M/Z** 303 [M+1]<sup>+</sup>



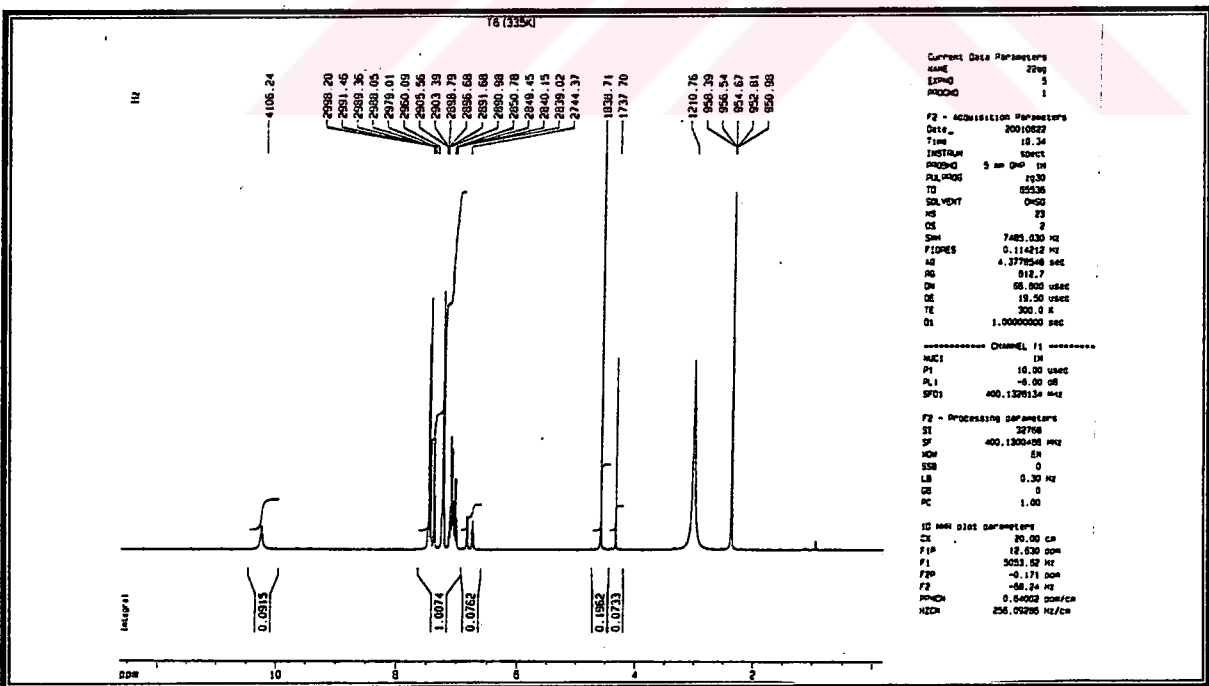
**Spektrum No 28. T6 Bileşğinin IR Spektrumu**



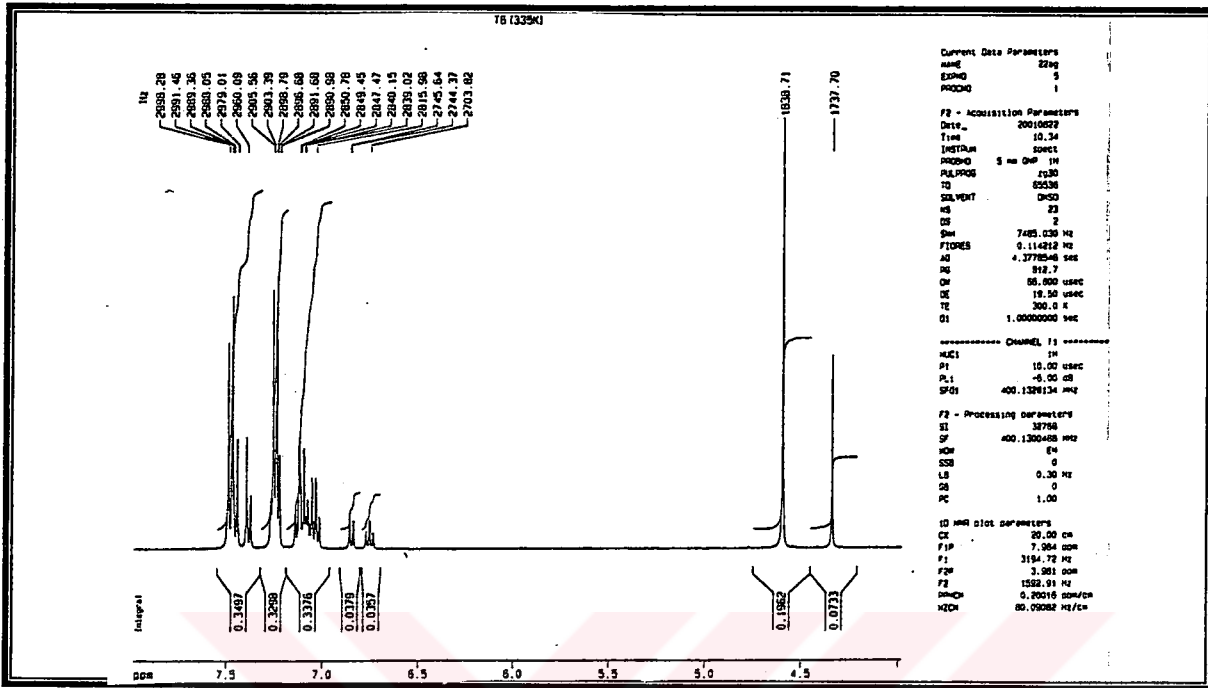
**Spektrum No 29. T6 Bileşğinin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu**



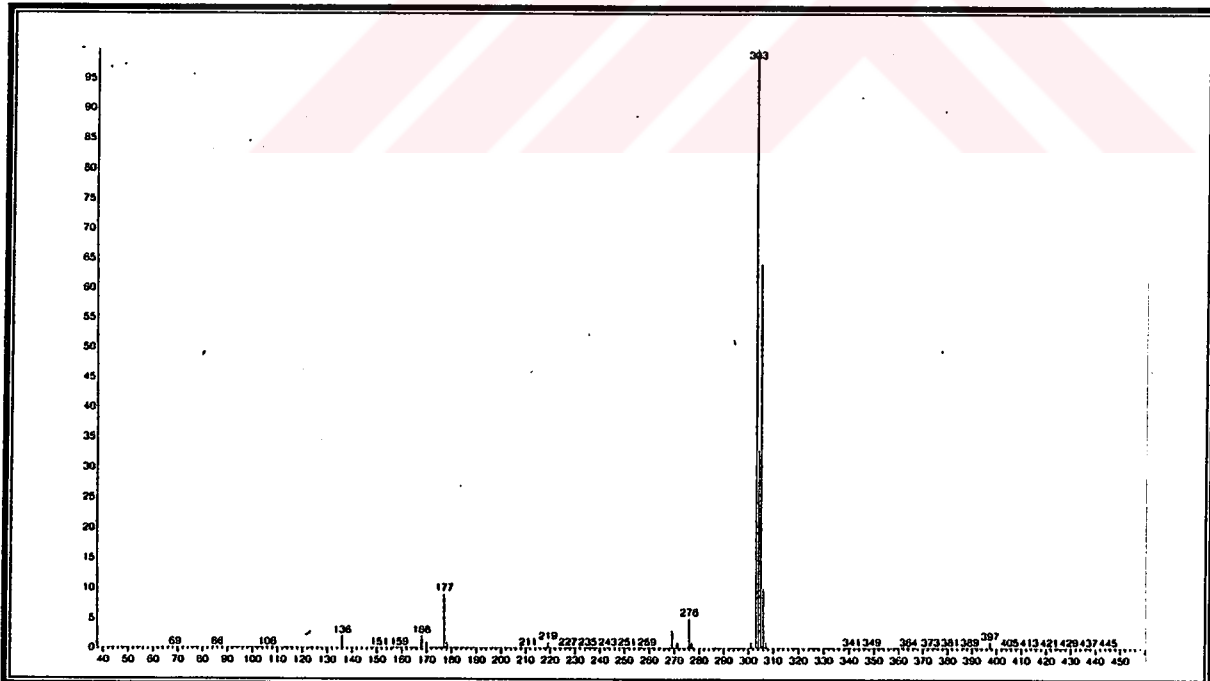
**Spektrum No 30. T6 Bileşğinin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (genişletilmiş)**



**Spektrum No 31. T6 Bileşğinin 335 K'da alınan <sup>1</sup>H NMR Spektrumu**



**Spektrum No 32. T6 Bileşinin 335 K'da alınan <sup>1</sup>H NMR Spektrumu  
(genişletilmiş)**



**Spektrum No 33. T6 Bileşinin CIMS Spektrumu**

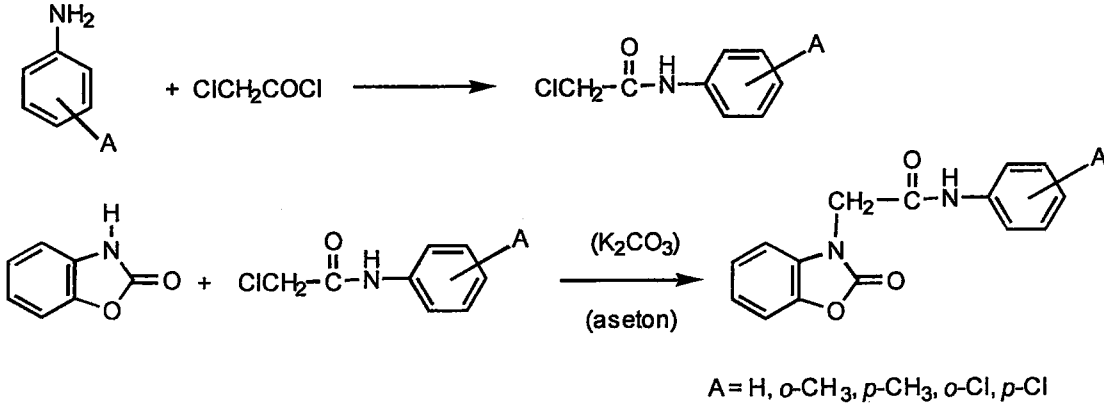


## TARTIŞMA

Çalışmamızda, potansiyel antikonvülzan olarak tasarlanan 2-okso-*N*-fenilbenzoksazolin-3-asetamit genel yapısında anilit türevi 5 bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Antikonvülzan aktivite taşıdığı bilinen anilit türevlerinde, aromatik halkanın taşıdığı sübstitüentlerin yerinin ve cinsinin antikonvülzan aktivitenin derecesini tayin eden en önemli yapısal faktörlerden biri olduğu bilinmektedir (2,3,19). Sentezini gerçekleştirdiğimiz bileşiklerin tasarımı aşamasında bu yapısal gereksinim özellikle dikkate alınmış ve *N*-fenil halkası üzerinde sübstitüent taşımayan 2-okso-*N*-fenilbenzoksazolin-3-asetamit bileşiği ile birlikte, *N*-fenil halkasının *orto* veya *para* konumlarında farklı elektronik ve lipofilik karakter gösteren metil veya kloro sübstitüentlerini taşıyan bileşikler de sentezlenmiştir. Metil sübstitüenti, hiperkonjugatif ve indüktif etki ile elektron verici olarak davranırken, sübstitüent olarak klor da rezonans etkiyle elektron verici olmasına karşın indüktif ve alan etkiyle elektron çekici özellik göstermektedir (17).

Çalışmamızda tasarlanan anilit türevi bileşiklerin sentezi iki basamakta gerçekleştirilmiştir. İlk basamakta, anilin ya da uygun anilin türeviyle 2-kloroasetil klorür'ün tepkimesinden 2-kloro-*N*-fenilasetamit türevleri hazırlanmıştır. Bir sonraki

basamakta da bu ara ürünler, 2(3*H*)-benzoksazolon ile aseton içinde potasyum karbonat varlığında kaynatılarak hedef bileşikler elde edilmiştir (Şema 3).



Şema 3

Sentez çalışmalarımızda kullandığımız 2(3*H*)-benzoksazolon, literatürde bildirilen yöntemle göre *o*-aminofenol ile ürenin tepkimesinden hazırlanmıştır (5). Çalışmamızda ara ürün olarak hazırlanan 2-kloro-*N*-fenilasetamid türevleri, literatürde bilinen ve anabilim dalımızda da sentezleri daha önceleri gerçekleştirilmiş bileşiklerdir. Bu nedenle bu bileşiklerin yapı teyidi, eldeki olanaklar ölçüsünde UV ve IR spektral verileri ile erime derecelerinin karşılaştırılması ile gerçekleştirilmiştir. Benzer şekilde, çalışmamızda hazırlanan 2(3*H*)-benzoksazolon'un da yapı teyidi aynı şekilde gerçekleştirilmiştir. Sonuç ürünlerimizin yapı teyitlerinde ise, UV, IR, <sup>1</sup>H NMR ve CIMS spektral verilerinden faydalanılmıştır. Sonuç ürünlerimizden T1, Çalı ve arkadaşları tarafından daha önce sentez edilmiştir (6). Bu bileşik dışında kalan T2, T3, T5 ve T6 bileşikleri ilk defa bu çalışmada hazırlanmıştır.

Gerek ara ürünlerimizin gerekse sonuç bileşiklerimizin spektral verileri ayrı ayrı tartışılacaktır.

## I. 2-Kloro-*N*-fenilasetamid Türevlerinin Spektrel Bulgularının Tartışılması

Ara ürünlerimiz olan 2-kloro-*N*-fenilasetamid türevlerinin hepsinde oksokromik süstitüsyona sahip benzen kromoforu ile, izole karbonil kromoforu bulunmaktadır. Benzen kromoforunun karakteristik absorpsiyonu, B ve E bantlarından oluşmaktadır. Her iki absorpsiyon bandı da  $\pi$ - $\pi^*$  geçişlerinden kaynaklanmaktadır. E bantlarının B bantlarından daha şiddetli olması beklenmektedir (15,34). Bileşiklerimizin UV spektrumları incelendiğinde, yukarıda yapılan değerlendirmeye uygun olarak her bir bileşiğin 205-210 nm arasında E bandından, 234-250 nm arasında da B bandından kaynaklanan absorpsiyon maksimumları verdiği görülmektedir. UV spektrumlarından elde edilen veriler, literatürde bu bileşikler için rapor edilen değerlerle tamamen uyum içerisindedir (1,28).

2-kloro-*N*-fenilasetamid türevlerinin IR spektrumlarından elde edilecek en önemli bilgi, anilit yapısının teyidini sağlayacak N-H ve karbonil grubu gerilme bantlarıdır. Sekonder amitlerin katı örneklerde hidrojen gerilme bölgesi olarak bilinen  $3000\text{ cm}^{-1}$  nin üzerinde  $3330$  ile  $3060\text{ cm}^{-1}$  bölgesinde çoklu bantlar verdiği bilinmektedir (15,34). Benzer şekilde sekonder amitlerin karbonil grubundan kaynaklanan gerilme bandı da çift bağ gerilme bölgesinde  $1640\text{ cm}^{-1}$  civarında izlenmektedir. Amit karbonilinin, azot atomunun ortaklanmamış elektron çiftiyle rezonans faaliyetini azaltan faktörler, bu bandın daha yüksek dalga sayılarına kaymasına yol açmaktadır (15,34). Ara ürünlerimizin IR spektrumlarında yukarıda yapılan değerlendirmeye tamamen uygun absorpsiyon bantları izlenmiştir. Bileşiklerimizin N-H gerilme bantları,  $3320$  - $3100\text{ cm}^{-1}$  karbonil gerilme titreşimleri de  $1665$ - $1685\text{ cm}^{-1}$  değerlerinde saptanmıştır.

Ayrıca bileşiklerimizin erime dereceleri, literatürde bildirilen değerlerle aynı bulunmuştur (1,28).

## II. 2(3H)-Benzoksazolinon'un Spektral Bulgularının Tartışılması

Üre ile *o*-aminofenol'ün kondensasyonu, literatürde bildirilen yöntemle göre hazırlanan 2(3H)-benzoksazolinon'un UV spektrumunda, beklendiği üzere oksokromik sübstitüsyona sahip benzen kromoforunun E ve B bantları sırasıyla, 228 ve 273 nm değerlerinde saptanmıştır (7). Bileşiğimizin IR spektrumu incelendiğinde, N-H gerilmesine ait absorpsiyon bandı  $3218\text{ cm}^{-1}$  de, karbonil grubuna ait gerilme bandı ise dublet halinde  $1774$  ile  $1731\text{ cm}^{-1}$  değerlerinde izlenmiştir. Bu değerler, 2(3H)-benzoksazolinon için literatürde verilen değerlerle uyum içerisindedir (23). Ayrıca bileşiğimizin erime derecesi, literatürde bildirilen erime derecesi değeri ile aynıdır (23).

## III. 2-Okso-N-fenilbenzoksazolin-3-asetamit Türevlerinin Spektral Bulgularının Tartışılması

Hedef bileşiklerimiz olan 2-okso-N-fenilbenzoksazolin-3-asetamit türevlerinin yapı teyitleri, UV, IR,  $^1\text{H}$  NMR ve CIMS spektral verileriyle gerçekleştirilmiştir. Her bir spektral yöneme ait bulgu ayrı ayrı tartışılacaktır.

### A. 2-Okso-N-fenilbenzoksazolin-3-asetamit Türevlerinin UV Bulgularının Değerlendirilmesi

Oksokromik sübstitüsyona sahip iki benzen kromoforu taşıyan hedef bileşiklerimizin UV spektrumlarında iki absorpsiyon maksimumu gözlenmektedir.

250 ve 290 nm civarında gözlenen bu maksimumlardan, 250 nm civarında gözlenen maksimum daha şiddetli bir absorpsiyon bandı vermektedir. Sentezi gerçekleştirilen hedef bileşiklerden sadece T3, 263 nm de ilave bir maksimum göstermiştir.

## **B. 2-Okso-*N*-fenilbenzoksazolin-3-asetamit Türevlerinin IR Bulgularının Değerlendirilmesi**

2(3*H*)-Benzoksazolon ile 2-kloro-*N*-fenilasetamit türevlerinin tepkimesi sonucu kazanılan hedef bileşiklerimizin elde edildiklerine dair en önemli kanıtlardan biri bileşiklerin IR spektrumlarından sağlanması beklenmelidir. Bilindiği gibi, IR spektrofotometrisi, karbonil grubunun saptanmasında ve bulunduğu işlevsel grubun cinsinin tayini hususunda da büyük öneme sahiptir. Karbonil grubunun temel titreşimi olan gerilme titreşimi, içinde bulunduğu işlevsel grubun karakterine bağlı olarak  $1750 \pm 150 \text{ cm}^{-1}$  bölgesinde izlenir (15,34). Hedef bileşiklerimizin yapısında iki karbonil grubu bulunmaktadır. Bunlardan biri benzoksazolinon halkasının 2 konumunda bulunan karbonil grubu, diğeri de anilit yapısında bulunan amit karbonilidir. Amit azotunun ortaklanmamış elektron çiftinin karbonil grubu ile rezonansa girmesi sebebiyle, karbonil grubunun karbonu ile oksijeni arasında bulunan çift bağın tek bağ karakteri artar. Bu nedenle, amit karbonilinin gerilme titreşimi, diğer işlevsel gruplara ait karbonillere göre daha düşük dalga sayılarında izlenir. Sekonder amit karbonili, katı örneklerde  $1640 \text{ cm}^{-1}$  civarında amit I bandı olarak bilinen karbonil gerilme titreşim bandı verir. Amit azotuyla, karbonil arasındaki rezonans faaliyetini azaltan faktörler bu bandın daha yüksek dalga sayılarına kaymasına neden olur (34). Sekonder amit grubunu

karakterize eden diğer iki önemli bant da, N-H gerilme bandı ile N-H eğilme titreşimlerinden kaynaklanan ve  $1570-1515\text{ cm}^{-1}$  bölgesinde izlenen Amit II bandıdır (15,34). Yukarıda yapılan değerlendirmeye uygun olarak, her bir bileşiğin IR spektrumunda karbonil gerilme titreşimlerinin izlendiği bölgede iki şiddetli absorpsiyon bandı izlenmiştir. Bu bantlardan daha yüksek dalga sayısına sahip olan bant, benzoksazolinon halkasının karbonil gerilme titreşimlerinden, daha düşük dalga sayısına sahip olan bant da amit I bandı olarak bilinen sekonder amit karbonilinin gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. Ayrıca bileşiklerimizin IR spektrumlarında N-H gerilme ve amit II bandı olarak bilinen N-H eğilme titreşimleri beklenen değerlerde bantlar vermiştir.

Bileşiklerimizin IR spektrumlarından elde edilen bulgular, hedef bileşiklerimizde amit işlevsel grubunun bulunduğunu göstermektedir.

### **C. 2-Okso-N-fenilbenzoksazolin-3-asetamit Türevlerinin CIMS Bulgularının Değerlendirilmesi**

Hedef bileşiklerimizin kütle spektrumları kimyasal iyonizasyon tekniğine göre alınmıştır. Kimyasal iyonizasyon tekniği, özellikle bileşiğin molekül ağırlığının tayininde çok faydalı bir yöntemdir (15,34). Bileşiklerimizin CIMS spektrumlarında, quasi-moleküler iyon değerleri ( $[M+1]^+$ ), hesaplanan ve beklenen molekül ağırlıklarıyla tam bir uyum içerisindedir.

#### **D. 2-Okso-*N*-fenilbenzoksazolin-3-asetamit Türevlerinin <sup>1</sup>H NMR Bulgularının Değerlendirilmesi**

Sonuç bileşiklerimizin <sup>1</sup>H NMR spektrumları incelendiğinde, her bir bileşiğe ait spektrumda değişen oranlarda beklenmeyen bazı sinyallerin bulundu görülmüştür. Yapılan detaylı spektrum incelemeleri ve bazı ilave <sup>1</sup>H NMR ölçümleri, bu beklenmeyen sinyallerin safsızlık olmadığını ve bileşiklerimizin farklı rotamerlerinden kaynaklanan bir yapısal özellik olduğu sonucuna varılmıştır. Her bir bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektral bulguları ayrı ayrı tartışılacaktır.

##### **1. 2-Okso-*N*-fenilbenzoksazolin-3-asetamit Bileşiğinin (T1) <sup>1</sup>H NMR Bulgularının Değerlendirilmesi**

Bileşiğimizin <sup>1</sup>H NMR spektrumunda, alifatik alanda metilen grubundan kaynaklanan iki proton değerinde bir singlet beklenmektedir. Aromatik sahada ise ABCD spin sistemine sahip benzoksazolinon halkasının 4 aromatik protonu ile AA'BB'C spin sistemine sahip *N*-fenil halkasının 5 aromatik protonu olmak üzere toplam 9 aromatik protonun sinyalinin izlenmesi gerekmektedir. Bileşiğimizin <sup>1</sup>H NMR spektrumu incelendiğinde, yukarıda yapılan değerlendirmeye uygun olarak, alifatik sahada metilen sinyalinin  $\delta$  4.60 da singlet olarak izlendiği, aromatik sahada ise benzoksazolinon halkasının 4 komşu aromatik protonunun sırasıyla  $\delta$  7.04 ve  $\delta$  7.10 da birer protonluk iki triplet-dublet,  $\delta$  7.15 ve  $\delta$  7.25 de de birer protonluk iki dublet-dublet verdiği, *N*-fenil halkasının protonlarının ise AA'BB'C spin sistemine uygun olarak  $\delta$  6.96 da bir protonluk 1 triplet,  $\delta$  7.20 de iki protonluk 1 triplet,  $\delta$  7.46 de ise 2 proton değerinde dublet verdiği görülmektedir. Amit protonu geniş singlet olarak  $\delta$  10.25 de sinyal vermiştir. Bileşiğimizin <sup>1</sup>H NMR

spektrumunun gerek alifatik gerekse aromatik sahası dikkatli bir şekilde tekrar incelendiğinde, beklenmeyen bazı sinyallerin de spektrumda bulunduğu saptanmıştır. Bu sinyaller sırasıyla, alifatik alanda  $\delta$  4.35 de bir singlet,  $\delta$  6.78 de bir triplet-dublet,  $\delta$  6.81 de bir dublet-dublet,  $\delta$  7.34 de pek belirgin olmamakla birlikte bir triplet-dublet,  $\delta$  7.38 de de bir dublet olarak sayılabilir. Sözü edilen sinyallerin integrasyon değerleri, aromatik sahada izlenen sinyallerin, alifatik sahadaki sinyalin yarısı kadar bir integrasyon değerine sahip olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, spektrumda majör ve minör iki bileşiğin bulunduğunu ve sinyallerin integrasyon değerlerine göre minör/majör oranının yaklaşık 1/8 olduğunu göstermektedir. Bileşiğimizin DMSO-d<sub>6</sub> ve CDCl<sub>3</sub> karışımında alınan diğer bir spektrumunda ise (Spektrum No 10), bu minör bileşiğe ait sinyaller izlenmemektedir. Bu bulgu, bileşiğimizin bir safsızlık taşımadığını, buna karşılık izlenen minör sinyallerin farklı bir rotamerden kaynaklandığını düşündürmüştür. Bu düşünceye göre DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan spektrumda da izlendiği gibi bileşiğimiz, bu çözügende iki farklı rotamer halinde bulunmaktadır ve rotamer oranı 1/8 civarındadır. Yapılan literatür çalışmaları başka araştırmacılarında benzoksazon halka sisteminin biyoizosteri olarak kabul edilen 2-benzotiyazolon-3-asetamit türevlerinde benzer bulgularla karşılaştıklarını göstermektedir. Örneğin Önkol ve arkadaşları, 2000 yılında yayınlanan 2-(5-kloro-2-benzotiyazolinon-3-il)asetamit türevleriyle ilgili bir çalışmalarında, asetamit grubunun metilen protonlarını iki singlet ya da iki dublet olarak rapor etmişlerdir (25). Benzer durum, Çakır ve arkadaşlarının (2/4-sübstitüe)benzaldehit (2-oksobenzotiyazolin-3-il)asetohidrazon türevleriyle ilgili çalışmalarında da izlenmektedir (5). Ancak araştırmacılar, yayınlarında bu bulgularıyla ilgili hiç bir açıklama getirmemişlerdir.



## 2. 2-Okso-*N*-(*o*-tolil)benzoksazolin-3-asetamit Bileşiğinin (T2) <sup>1</sup>H NMR Bulgularının Değerlendirilmesi

Bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu karışık bir görünüm sergilemektedir. Aşağıda açıklanacak verilerin değerlendirilmesi sonucu bileşiğin iki rotamer halinde bulunduğu saptanmıştır. Öncelikle bileşiğimizin spektrumundan beklenen sinyallerin neler olduğunun saptanması spektrumun yorumlanmasına yardımcı olacaktır. T2 bileşiğinin, alifatik sahada metil ve metilen gruplarından kaynaklanan iki singlet vermesi, aromatik sahada da benzoksazolinon ve 1,2-dibstitüe benzen halkalarından kaynaklanan toplam 8 proton değerinde iki adet ABCD spin sisteminin sinyallerinin izlenmesi gerekmektedir. Aromatik protonlar arasında yeterli kimyasal kayma farkı olmadığı bir durumda iki ABCD spin sisteminin son derece karmaşık bir spektruma yol açacağı aşikardır. T2 bileşiğinin spektrumunun incelenmesi, gerek alifatik, gerekse aromatik sahada beklenen sinyallerin dışında da sinyaller bulunduğunu göstermektedir. Alifatik sahada  $\delta$  2.11 de metil grubuna ait 3 protona karşılık gelen,  $\delta$  4.64 de de metilen grubuna ait 2 protona karşılık gelen toplam iki siglet sinyal izlenmiştir. Alifatik sahada bunların dışında minör bir bileşiğe ait olduğu düşünülen  $\delta$  2.09 da bir singlet,  $\delta$  4.33 ve  $\delta$  4.43 de de *J* değerleri 17.3 Hz olan iki dublet görülmüştür. Bu dubletlerin geminal iki protonun etkileşmesiyle ortaya çıktığı, etkileşme değişmezlerinden anlaşılmaktadır. Majör ve minör bileşiklere ait sinyallerin integrasyon değerlerinin karşılaştırılması majör/minör bileşik oranının 1/5 olduğunu göstermektedir. Spektrumun aromatik sahasında minör bileşiğe ait olan  $\delta$  6.75 da izlenen triplet-dublet ile  $\delta$  6.83 de izlenen dublet-dublet sinyallerinin yanında,  $\delta$  6.98-7.28 değerleri arasında majör ve

minör komponentlerden kaynaklanan karmaşık bir multiplet sinyal saptanmıştır. Spektrumun en karmaşık bölümü,  $\delta$  6.98-7.28 arasında gözlenen bu multiplet sinyaldir. Bu sinyali oluşturan piklerin integrasyon değeri majör bileşikten 8, minör bileşikten de 6 protonun varlığını işaret etmektedir. Spektrumun en aşağı alanında çıkan sinyal ise amit protonuna ait olan ve  $\delta$  9.62 de geniş singlet olarak gözlenen sinyaldir. Spektrumda izlenen majör ve minör sinyallerin bileşiğimizin iki farklı rotamer halinde bulunmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bu konuda yapılan literatür çalışmasında T1 bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR bulgularının tartışıldığı bölümde de değinildiği gibi, Önkol ve arkadaşları, 2-(5-kloro-2-benzotiyazolinon-3-il)asetamit türevleriyle ilgili bir çalışmalarında, asetamit grubunun metilen protonlarını bazı bileşiklerde geminal bölünmeyle oluşmuş iki dublet olarak rapor etmişlerdir (25).  $^1\text{H}$  NMR spektumları normal koşullarda oda temperaturünde kaydedilmektedir. Yüksek veya düşük sıcaklıklarda alınan spektrumların intramoleküler hareketliliğin incelenmesinde (örneğin rotamerlerin ya da inversiyonların çalışılmasında) çok faydalı olduğu bilinmektedir (15). Bu düşünceden hareketle  $^1\text{H}$  NMR spektumlarımızın alındığı, TÜBİTAK Enstrümantal Analiz Merkeziyle temas edilerek, bileşiğimizin spektrumunun farklı sıcaklıklarda alınması olanağı araştırılmıştır. Bileşiğimizin  $^1\text{H}$  NMR spektumu 335 K sıcaklığında ( $61.85^\circ\text{C}$ ) tekrar kaydedilmiştir. Bu spektrumda (Spektrum No 15 ve 16) minör bileşiğin sinyallerin integrasyon değerlerinde önemli bir artış görülmüş ve normal sıcaklıkta alınan spektrumdaki minör sinyaller, majör sinyallerle aynı şiddette izlenmeye başlamıştır. Bu durum iki spektrumun incelenmesiyle kolaylıkla saptanabilmektedir (Spektrum No 14 ve 16). Bu bulgu, bileşiğimizin safsızlık taşımayıp, spektrumun alındığı solvanda iki farklı

rotamer halinde bulunduğunu göstermektedir. Bu iki rotamerden birinde asetamit grubunun metilen sinyali singlet olarak gözlenirken, diğer rotamerin metilen protonları, geminal bölünmeye uğrayarak iki dublet halinde izlenmektedir. Geminal bölünmeye uğrayan metilen protonları kimyasal eşdeğerliklerini, muhtemelen rotasyonun yavaşlamasına bağlı olarak yitirmektedirler.

### **3. 2-Okso-*N*-(*p*-tolil)benzoksazolin-3-asetamit Bileşiğinin (T3) <sup>1</sup>H NMR Bulgularının Değerlendirilmesi**

T3 bileşiği, *o*-izomerinin (T2) aksine, yorumlanması bir hayli kolay spektrum vermiştir. *N*-fenil halkasının 4 konumunda yer alan metil grubu,  $\delta$  2.24 de 3 protona karşılık gelen bir singlet vermiştir. Benzer şekilde metilen grubunun sinyali de singlet olarak  $\delta$  4.68 de izlenmiştir. Spektrumun aromatik sahasında *p*-tolil grubuna ait, 1,4-disübstitüebenzen yapısından kaynaklanan  $\delta$  7.11 ve  $\delta$  7.44 de ikişer proton değerinde iki dublet izlenmiştir. Bu durum, farklı iki sübstitüent taşıyan 1,4-disübstitüe benzen türevlerinin taşıdığı AA'BB' spin sistemine güzel bir örnektir. Aromatik sahada bu sinyaller dışında benzoksazolinon halka sisteminin 4 aromatik protonu da, beklendiği üzere,  $\delta$  7.14, 7.20, 7.27 ve 7.36 da sırasıyla triplet-dublet, triplet-dublet, dublet-dublet ve dublet-dublet halinde gözlenen ve her biri 1 protona karşılık gelen sinyaller vermiştir. Bileşiğimizin taşıdığı amit protonu ise  $\delta$  10.26 da kısmen geniş bir singlet olarak gözlenmiştir. T3 bileşiğinin spektrumunda diğer bileşiklerin spektrumunda izlenen minör sinyallerin bazılarının integre edilemeyecek ölçüde küçük oranlarda bulunduğu da saptanmıştır. Bu sinyaller, yaklaşık olarak  $\delta$  2.37 de singlet,  $\delta$  4.56 da singlet,  $\delta$  6.83 de triplet-dublet  $\delta$  6.86 da dublet-dublet olarak izlenmektedir. Minör sinyal olan  $\delta$  2.37 deki sinyalin integrasyonu dikkate alındığında minör/majör rotamer oranı yaklaşık 1/15 dir.

#### 4. 2-Okso-*N*-(*o*-klorofenil)benzoksazolin-3-asetamit Bileşiğinin (T5) <sup>1</sup>H NMR Bulgularının Değerlendirilmesi

T5 Bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu kompleks bir görünüm sergilemektedir. Aşağıda açıklanacak verilerin değerlendirilmesi sonucu bileşiğin iki rotamer halinde bulunduğu saptanmıştır. Öncelikle bileşiğimizin spektrumundan beklenen sinyallerin neler olduğunun saptanması spektrumun yorumlanmasına yardımcı olacaktır. T5 bileşiğinin, alifatik sahada metilen grubundan kaynaklanan bir singlet vermesi, aromatik sahada da benzoksazolinon ve 1,2-düstitüe benzen halkalarından kaynaklanan toplam 8 proton değerinde iki adet ABCD spin sisteminin sinyallerinin izlenmesi gerekmektedir. Aromatik protonlar arasında yeterli kimyasal kayma farkı olmadığı bir durumda, T2 bileşiğinde olduğu gibi iki ABCD spin sisteminin son derece karmaşık bir spektruma yol açacağı açıktır. T5 bileşiğinin spektrumunda alifatik sahada majör rotamere ait,  $\delta$  4.70 de iki proton değerinde, metilen protonlarından kaynaklanan singlet sinyal görülmektedir. Bu alanda minör rotamerden kaynaklanan ve birer protona karşılık gelen sırasıyla  $\delta$  4.39 ve  $\delta$  4.52 de *J* değerleri 17.7 Hz olan iki dublet izlenmiştir. Dubletlerin bölünme değişmezleri, bu sinyallerin geminal bölünme ile oluştuğunu göstermektedir. Aromatik sahada sinyaller, majör ve minör komponentlerin sinyallerinin karışması sonucu son derece kompleks bir yapı göstermektedir. Minör rotamere ait,  $\delta$  7.04 de bir triplet-dublet,  $\delta$  7.16 da da bir dublet-dublet sinyal saptanmıştır.  $\delta$  7.01-7.27 değerleri arasında, integrasyon değerlerine dayanarak majör ve minör rotamerlerin dörder protonunun bu alanda sinyal verdiği düşünülmüştür. Benzer şekilde,  $\delta$  7.39-7.45 değerleri arasında da majör rotamerin

3, minör rotamerin de 1 protonu bulunmaktadır. Yine integrasyon değerlerinin yorumlanmasıyla,  $\delta$  7.56-7.58 arasında izlenen multipletin minör rotamere ait olduğu,  $\delta$  7.60 da izlenen dubletin de majör rotamerden kaynaklandığı saptanmıştır. Bileşiğimizin amit protonu  $\delta$  10.20 de geniş singlet olarak izlenmektedir. Minör / majör rotamer karışımı yaklaşık olarak 1 / 1.2 oranındadır. Bileşiğimizin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu 335 K sıcaklığında ( $61.85^\circ\text{C}$ ) tekrar kaydedilmiştir. Bu spektrumda (Spektrum No 25 ve 26 ) minör bileşiğin sinyallerin integrasyon değerlerinde önemli bir azalma görülmüş ve normal sıcaklıkta alınan spektrumdaki 1/1.2 olan minör/majör oranı 1/2 değerine yükselmiştir. Bu durum iki spektrumun incelenmesiyle kolaylıkla saptanabilmektedir (Spektrum No 23, 25 ve 26). Bu bulgu bileşiğimizin safsızlık taşımayıp, spektrumun alındığı solvanda iki farklı rotamer halinde bulunduğunu teyit etmektedir.

##### **5. 2-Okso-*N*-(*p*-klorofenil)benzoksazolin-3-asetamit Bileşiğinin (T6) $^1\text{H}$ NMR Bulgularının Değerlendirilmesi**

T6 bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda izlenen sinyaller yine çözüldüde majör ve minör iki rotamerin mevcut olduğunu düşündürmektedir. Majör rotamerin spektrumun alifatik sahasında metilen protonlarından kaynaklanan  $\delta$  4.71 de iki protonluk bir singlet verdiği görülmektedir. Yine bu rotamerin benzoksazolinon halkasının ABCD spin sistemine sahip 4 aromatik protonunun beklenen integrasyon değerlerinde sırasıyla  $\delta$  7.04 de triplet-dublet,  $\delta$  7.10 da triplet-dublet,  $\delta$  7.16 da dublet-dublet ve  $\delta$  7.25-7.28 aralığında da bir multiplet verdiği görülmektedir. Majör rotamerin *N*-(*p*-klorofenil) halkasına ait AA'BB' spin sistemine sahip aromatik protonları, sırasıyla,  $\delta$  7.26 ve  $\delta$  7.49 da ikişer protona karşılık

gelen iki dublet vermişlerdir.  $\delta$  10.50 de izlenen amit protonu spektrumda en aşağı alanda sinyal veren protonudur. Minör rotamerin saptanabilen sinyalleri arasında,  $\delta$  4.34 de iki protonluk singlet,  $\delta$  6.75 de bir protona karşılık gelen triplet-dublet,  $\delta$  6.84 de bir protonluk dublet-dublet,  $\delta$  7.37 de de iki protona karşılık gelen dublet bulunmaktadır. Minör/majör rotamerler arasındaki oran yaklaşık olarak 1/3 olarak saptanmıştır. Bileşiminin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu 335 K sıcaklığında ( $61.85^\circ\text{C}$ ) tekrar kaydedilmiştir. Bu spektrumda (Spektrum No 31 ve 32 ) minör bileşimin sinyallerinin integrasyon değerlerinde T2 ve T5 bileşiminde izlenen durumun tersine önemli bir artış görülmemiştir.



## SONUÇ

Çalışmamızda sentezleri hedeflenen 2-okso-*N*-fenilbenzoksazolin-3-asetamit türevi 5 bileşiğin spektral verileri, bileşiklerin elde edildiklerine yönelik destekleyici bulgular sağlamıştır. Bileşiklerimizin <sup>1</sup>H NMR spektrumlarından elde edilen en şaşırtıcı bilgi bu bileşiklerin, spektrumun alındığı çözügede iki farklı rotamer halinde bulduklarının saptanmasıdır. Rotamerler, tek bağ çevresinde dönüşün engellendiği ya da yavaşlatıldığı durumlarda oluşan konformerlerdir. 2-okso-*N*-fenilbenzoksazolin-3-asetamit genel yapısındaki bileşiklerimizde, fenil halkasında süstitüent bulunmadığı ya da *para* konumunda süstitüent bulunduğu bileşiklerde (T1, T3 ve T6), metilen sinyali her iki rotamerde de singlet olarak gözlenirken, *orto* süstitüye türevlerde (T2 ve T5) majör rotamerde singlet, minör rotamerde ise geminal bölünme göstererek iki dublet halinde izlenmiştir. Rotamerlerin hemen bütün protonlarında gözlenen kimyasal kayma değerlerindeki farklar, her bir konformerde, moleküler geometrideki değişikliklerden ötürü protonların farklı kimyasal çevrelere sahip olduğunu, diğer bir deyişle gölgelenmelerinin farklı olduğunu göstermektedir. Bu noktada cevaplandırılması

gereken iki soru ortaya çıkmaktadır. Birincisi, bileşiklerimizde rotamer oluşumuna sebep olan faktörler nelerdir; diğeri de *orto* izomerlerde metilen protonlarına ait sinyalin bir rotamerde singlet verirken diğesinde neden geminal bölünmeye uğradığıdır?

T1 bileşinin DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H NMR spektrumunda iki rotamer izlenirken, CDCl<sub>3</sub> ve DMSO-d<sub>6</sub> karışımında alınan spektrumunda bu durum söz konusu değildir. Bu bulgu, rotamer oluşumunda çözünenin etken olduğunu düşündürmektedir. Bileşiklerimizin yapısı incelendiğinde, amit protonu ile, amit karbonili arasında veya moleküler geometrinin izin verdiği ölçüde benzoksazolinon halkasının karbonil oksijeni arasında bir intramoleküler hidrojen bağı gerçekleşebilir. Böyle bir hidrojen bağı imit tautomeriyle, benzoksazolinon karbonili arasında da meydana gelebilir. Bu olasılıklar tek bağ çevresinde dönüşü engelleyerek bir rijit konformer ortaya çıkartabilir. DMSO, polar karakterli bir solvandır. Bileşiklerimizde bulunan amit hidrojeni ile sülfoksit oksijeni arasında gerçekleşebilecek bir hidrojen bağı teşekkülü, molekülde intramoleküler hidrojen bağı bir konformer yanında, çözünen ile intermoleküler hidrojen bağı yapmış bir ikinci konformerin oluşumuna neden olabilir. Apolar karakterli bir solvan varlığında (örneğin CDCl<sub>3</sub>), intramoleküler hidrojen bağı daha fazla destekleneceğinden, bir tek bu rotamer spektrumunda izleniyor olabilir. Bileşiklerimizin <sup>1</sup>H NMR spektrumlarında amit hidrojeninin beklenenden daha aşağı alanda çıkması bu protonların hidrojen bağı yaptıklarını destekler bir bulgudur. Bu düşünceye paralel olarak anilit yapısındaki amit bağından kaynaklanan rotamerler de dikkate alınmalıdır. Yukarıda değinilen moleküller arası veya molekül içi kuvvetlerin ya da sterik faktörlerin etkisiyle, amit grubunun N-CO bağından kaynaklanan *E/Z*



rotamerlerinin oluşması olasıdır. *N*-süstitüeanilit türevlerinde *N*-CO bağındaki dönüşün engellenmesi sonucu *E/Z* rotamerlerinin ortaya çıktığı ve bu rotamerlerin, bileşiklerin spektrumlarının alındığı NMR solvanlarında farklı oranlarda bulunduğu tespit edilmiştir. Çözgen polaritesinin artışı *E/Z* rotamer miktarlarını birbirine yaklaştırmaktadır. Literatür verilerine göre  $\text{CDCl}_3$  de 1/60 olan oran,  $\text{DMSO-d}_6$  da 1/20 oranına kadar inmektedir (4).

Bu noktada dikkate alınması gereken diğer husus da *orto* izomerlerin rotamer karışımlarında izlenen, metilen sinyalinin singlet yanında geminal bölünmeye uğrayarak iki dublet vermesidir. Geminal bölünme, ancak metilen grubunun serbest dönüşünün engellendiği, metilen protonlarının kimyasal çevrelerinin farklılaştığı, yani kimyasal ve manyetik eşdeğerliklerini kaybettikleri bir durumda söz konusu olabilir. Bu duruma en güzel örnek diastereotopik gruplardır. Kiral veya uygun prokiral merkezlere bağlı metilen protonları, kimyasal ve manyetik eşdeğerliklerini kaybedeceklerdir. Moleküllerimizde de bir kiral merkez bulunmamaktadır. Buna karşın, benzoksazon halkasının 3 konumunda bulunan azot atomu uygun bir prokiral merkez sayılabilir. Azot atomunun ortaklanmamış elektron çiftinin şemsiye hareketinin engellendiği ya da azaldığı yani hızlı inversiyonun engellendiği ya da azaldığı durumlarda, bu atoma bağlı olan metilen protonlarının eşdeğerliklerini yitirdikleri bilinen bir durumdur (15). Azot atomunun hızlı inversiyonun engellendiği bilinen en iyi örnek bileşikler, azot atomununun 3 üyeli halkalarda bulunduğu bileşiklerdir (15,22) . Bileşiklerimizde böyle bir durum bulunmamakla beraber, *orto* izomerlerde benzoksazoninon halkasının 3 konumunda bulunan azot atomunun, minör rotamerlerde sterik faktörlerin etkisiyle şemsiye hareketi yavaşlayabilir. Buna bağlı olarak da metilen protonları kimyasal

eşdeğerliklerini kaybederek geminal bölünme gösterebilir. Bir diğer olasılık da anilit yapısındaki N-Ar bağının, *orto* sübstitüentin sterik etkisi nedeniyle, dönüşünün azalması olabilir. Bu da enantiomerik atropizomerleri ortaya çıkartacaktır. Böyle bir durumda, söz konusu metilen protonları diastereotopik özellik kazanacaklardır. Hacimli *orto* sübstitüent taşıyan anilit türevlerinde bu tür atropizomerlerin oluştuğu bilinen bir durumdur (4).

Burada değinilenlerin dışında da başka faktörler, bu bileşiklerin rotamer karışımları halinde bulunmasına yol açıyor olabilir. Hiç şüphesiz bu konuda kesin yargıya varmak ancak daha detaylı çalışmalarla mümkündür. Bunlardan biri, bileşiklerin farklı solvanlarda ve farklı sıcaklıklarda  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarının alınması olabilir. Olanaklarımızın dışında kalan daha ileri analizlerin yapılabilmesi için çabalarımız sürecektir.

## ÖZET

Bu çalışmada, antikonvulzan aktivite gösterdiği bilinen iki farklı farmakoforun birleştirilmesiyle tasarlanan nonsüstitüe veya *N*-fenil halkasının o- veya p- konumunda Cl veya CH<sub>3</sub> bulunan beş tane 2-okso-*N*-fenil benzoksazolin-3-asetamit türevi bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla ilk basamakta anilin veya süstitüe anilin ile 2-kloroasetil klorür'ün tepkimesiyle 2-kloro-*N*-fenilasetamit türevleri hazırlanmış, ikinci basamakta bu araürünler 2(3H)-benzoksazolinon ile tepkimeye sokularak hedef bileşiklere varılmıştır.

Bileşiklerimizin yapıları UV, IR, <sup>1</sup>H NMR ve CIMS spektral verileriyle teyit edilmiştir. Hedef bileşiklerimizin, <sup>1</sup>H NMR spektrumlarının alındığı solvanda (DMSO-d<sub>6</sub>) iki rotamer halinde bulunduğu saptanmıştır. Rotamer oluşumuna yol açan konformasyonel sınırlamaların tespiti için daha detaylı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Olanaklarımız dışında kalan daha ileri analizlerin yapılabilmesi için çabalarımız sürecektir.

## SUMMARY

In this study, two different pharmacophores which are known to have an anticonvulsant activity were combined and consequently four 2-oxo-N-phenylbenzoxazolin-3-acetamide derivatives having chloro or methyl on the *ortho* or *para* position and a nonsubstituted derivative were obtained.

Due this purpose, as the first step aniline or substituted aniline were reacted with 2-chloroacetyl chloride to prepare 2-chloro-N-phenyl acetamide derivatives, then these intermediates were reacted with 2(3*H*)-benzoxazolinon to reach the final compounds.

The compounds' structures were elucidated by UV, IR, <sup>1</sup>H NMR spectral data. The <sup>1</sup>H NMR spectrums taken in DMSO-d<sub>6</sub> solution revealed that our target compounds were present as 2 rotamers. For the determination of the conformational restriction which causes rotamer formation, more detailed studies must be done. We will carry on our attend to realise further analyses which we're incapable of completing, as it is not feasible for the time being.

## KAYNAKLAR

1. Aktürk, Z. " $\omega$ -(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-sübstitüe Alkanoik Asit Amitlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin Araştırılması", (Doktora Tezi), Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İzmir, (2001).
2. Bailleux, V., Vallee, L., Nuyts, J. P., Vemecq, J., "Anticonvulsant Activity of Some 4-amino-*N*-phenylphthalimides and *N*-(3-amino-2-methylphenyl)phthalimides", **Biomed & Pharmacother**, 48, (1994), 95-101.
3. Clark, C. R., Lin, C. M., Sansom, R. T., "Anticonvulsant Activity of Some 4-amino benzanilides", **J. Med. Chem.**, 28, (1985), 1259-1262.
4. Curran, D. P., Hale, G. R., Geib, S. J., Balog, A., Cass, Q. B., Degani, A. L. G., Hernandes, M. Z., Freitas, L. C. G., "Rotational Features of Carbon-Nitrogen Bonds in Axially Chiral *o*-*tert*-butyl Anilides and Related Molecules. Potential Substrates for the 'Prochiral Auxiliary' Approach to Asymmetric Synthesis", **Tetrahedron: Asymmetry**, 8, No 23, (1997), 3955-3975.

5. Çakır, B., Ulucay, A., Doğruer, D. S., Isimer, A., Şahin, M. F., "Synthesis and Antinociceptive Activity of Some 3-Substituted Benzothiazolone Derivatives", **II Farmaco**, 54, (1999), 846-851.
6. Çalış, Ü., Pilli, H. G., Özkanlı, F., "Bazı Yeni N-Arilasetamid Türevlerinin Sentezleri", **Hacettepe Üniv. Eczacılık Fak. Dergisi**, 12, sayı 2, (1992), 71-76.
7. Doğruer, D. S., Ünlü, S., Şahin, M. F., Yeşilada, E., "Anti-nociceptive and Anti-inflammatory Activiy of Some (2-Benzoxazolone-3-yl and 2-Benzothiazolone-3-yl)acetic acid Derivatives", **II Farmaco**, 53, (1998), 80-84.
8. Erdoğan, H., Debaert, M., Cazin, J. C., "Synthesis of Some 2-Benzoxazolinone Derivatives and Their Analgesic Properties", **Arzneim.-Forsch./Drug Res.**, 41 (I), Nr. 1, (1991), 73-76.
9. Erol, DD., Aytemir, MD., Yuluğ, N., "Synthesis and Antibacterial and Antifungal Properties of Thiazolinoethyl-2(3H)-benzoxazolone Derivatives (II)", **Eur. J. Med. Chem.**, 31, (1996), 731-734.
10. Erol, DD., Aytemir, MD., Yuluğ, N., "Synthesis and Antimicrobial Activity of Thiazolinomethyl-2(3H)-benzoxazolone Derivatives (I)", **Eur. J. Med. Chem.**, 30, (1995), 521-524.
11. Ersan, S., Nacak, S., Berkem, R., Özden, T., "Synthesis and Antimicrobial Activities of 2-[( $\alpha$ -Metyhlbenzylidene)-hydrazino]benzoxazoles", **Arzneim.-Forsch./Drug Res.**, 47 (II), Nr. 8, (1997), 963-965.

12. Eşkazan, E., **Epilepsilerde Tanı ve Tedavi**, 1. Basım, İstanbul, 1998, s. 57-80.
13. Gillardin, J. M., Verleye, M., Ralambosoa, C., Lepage, F., Levi, R. H.,  
“Anticonvulsant Profile and Plasma-Brain Concentrations of a New 2,6-Dimethylbenzamide *N*-(5-methyl-3-isoxazolil)”, **Epilepsia**, 34, (1993), 38.
14. Gökhan, N., Erdoğan, H., Durlu, N. T., Demirdamar, R., “Analgesic Activity of Acylated 2-Benzoxazolinone Derivatives”, **Il Farmaco**, 54, (1999), 112-115.
15. Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B., **Spectroscopic Methods in Organic Chemistry**, D. Enders, R. Noyori, B. M. Trost (Series Ed.), Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1997.
16. Kayaalp, O., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji-2, 9. Basım, Hacettepe-Taş, Ankara, 2000, s. 1070-1087.
17. Korolkovas, A., **Essentials of Medicinal Chemistry**, 2<sup>nd</sup> Ed., John Wiley and Sons, 1988.
18. Kwan, P., Sills, G. J., Brodie, M. J., “The Mechanisms of Action of Commonly Used Antiepileptic Drugs”, **Pharmacology & Therapeutics**, 90, (2001), 21-34
19. Lepage, F., Tombret, F., Cuvier, G., Marivain, A., Gillardin, J. M., “New *N*-aryl Isoxazolecarboxamides and *N*-isoxazolylbenzamides as Anticonvulsant Agents”, **Eur. J. Med. Chem.**, 27, (1992), 581-593.
20. Leppik, I. E., “Antiepileptic Drugs in Development: Prospects for the Near Future”, **Epilepsia**, 35 (4), (1994), 29-40.

21. Lin, Z., Kadaba, P. K., "Molecular Targets for the Rational Design of Antiepileptic Drugs and Related Neuroprotective Agents", **Medicinal Research Reviews**, 17 (6), (1997), 537-572
22. March, J., **Advanced Organic Chemistry- Reactions, Mechanisms and Structure**, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley & Sons, New York, 1985.
23. Nachman, R. J., "Convenient Preparation of 2-Benzoxazolinones with 1,1-carbonyldiimidazole", *J. Heterocycl. Chem.*, 19, 1545-1547, (1982).
24. Önkol, Ito, S., Yıldırım, E., Erol, K., Şahin, M. F., "Synthesis and Antinociceptive Activity of (2-Benzolon-3-yl)propionamide Derivatives", **Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.**, 334, (2001), 17-20.
25. Önkol, T., Doğruer, D. S., Ito, S., Şahin, M. F., "Synthesis and Antinociceptive Activity of (5-Chloro-2-benzothiazolinon-3-yl)acetamide Derivatives", **Arch. Pharm. Med. Chem.**, 333, (2000), 337-340.
26. Ören, İ., Temiz, Ö., Yalçın, İ., Şener, E., Akın, A., Uçartürk, N., "Synthesis and Microbiological Activity of 5(or 6)-Methyl-2-substituted Benzoxazole and Benzimidazole Derivatives", **Arzneim.-Forsch./Drug Res.**, 47 (II), Nr. 12, (1997), 1393-1397.
27. Özkanlı, F., Dalkara, S., Caluis, U., Willke, A., "Synthesis of Some N-arylazole Acetamide Derivatives and Their Anticonvulsant and Antimicrobial Activities", **Arzneim.-Forsch./Drug Res.**, 44 (8), (1994), 920-924.
28. Pabuçcuoğlu, V., and Ozer, A., "ω-(1*H*-1-Imidazolil)-*N*-(*p*-süstitüefenil)alkanoik Asit Amitlerinin Sentezi ve Yapı aydınlatmaları", **Doga Tr. J. Of Pharmacy**, 1, (1991), 103-116.



29. Palaska, E., Gökhan, N., Erdoğan, H., Tel, B. C., Demirdamar, R., "Synthesis of Some New Pyridyl-ethylated Benzoxazolinones with Analgesic and Anti-inflammatory Activities", **Arzneim.-Forsch./Drug Res.**, 49 (II), Nr. 9, (1999), 754-758.
30. Palaska, E., Ünlü, S., Özkanlı, F., Pilli, G., Erdoğan, H., Şafak, C., Demirdamar, R., Gümüşel, B., Duru, S., "3-Substituted Piperazinomethyl Benzoxazolinones", **Arzneim.-Forsch./Drug Res.**, 45 (I), Nr. 6, (1995), 693-696.
31. Pilli, G., Erdoğan H., Sunal R., "Some New Benzoxazolinone Derivatives with Analgesic and Anti-inflammatory Activities", **Arzneim.-Forsch./Drug Res.**, 43 (II), Nr. 12, (1993), 1351-1354.
32. Porter, R. J., Meldrum, B. S., Çeviren: Eşkazan, E., Denizbaşı, A., "Antiepileptik İlaçlar", **Temel ve Klinik Farmakoloji**, 6 th Edition, Katzung B. G., (Ed.), (1995), s. 483-510.
33. Shankaran, K., Donnelly, K. L., Shah, S. K., Humes, J. L., Pacholok, S. G., Grant, S. K., Green, B. G., MacGoss, M., "Inhibition of Nitric Oxide Synthase by Benzoxazolones", **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 7, No. 22, (1997), 2887-2892.
34. Silverstein, R. M., Bassler, G. C., Morrill, T. C., **Spectrometric Identification of Organic Compounds**, 4<sup>th</sup> Ed., John Wiley & Sons Inc., New York, 1981.
35. Uçar, H., Cacciaguerra, S., Spampinato, S., Van derpoorten, K., Isa, M., Kanyonyo, M., Poupaert, J. H., "2(3H)-benzoxazolone and 2(3H)-

benzothiazolone derivatives: Novel, potent and selective  $\sigma_1$  receptor ligands”, **European Journal Of Pharmacology**, 355, (1997), 267-273.

36. Uçar, H., Van derpoorten, K., Cacciaguerra, S., Spampinato, S., Stables, J. P., Depovere, P., Isa, M., Massereel, B., Delarge, J., Poupaert, J. H., “Synthesis and Anticonvulsant Activity of 2(3H)-Benzoxazolone and 2(3H)-Benzothiazolone Derivatives”, **J. Med. Chem.**, 41, (1998), 1138-1145.
37. Ünlü, S., Erdoğan, H., Sunal, R., “Synthesis of Some (2-Benzoxazolinones-3-yl)alkanoic acid Derivatives and Their Analgesic Properties”, **Hacettepe Univ., Journal of Faculty of Pharmacy**, 12, No. 1, (1992), 23-31.
38. Üstünes, L., Pabuçcuoğlu, V., Berkan, T., Özer, A., “Preliminary Studies on a New Group of Imidazole Derivatives with Anticonvulsant Activity”, **J. Fac. Pharm. Ankara**, 19 (1-2), (1989), 39-45.

## ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında İzmir' de doğdum. 1995 yılında ortaöğretimimi Özel İzmir Amerikan Lisesi' nde tamamladım ve aynı yıl Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi' ne girdim. 1999 yılında mezun oldum ve E. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü' nde Yüksek Lisans Programı' na kabul edildim.

**E.Ü. YÜKSEK ÖĞRETİM ENSTİTÜSÜ  
EKİPMANTASYON BİRİMİ**