

Benzoik Asit Esterlerinin Sentez, Yapı Açıklamaları ve Kantitatif Lokal Anestezik Etkileri Üzerinde Çalışmalar - II

Studies on the Synthesis, Structure Elucidation and Quantitative Local Anesthetic Activities of Benzoic Acid Esters - II

Tuncel ÖZDEN*

ÖZET

Bu çalışmada lokal anestezik etkili, 2,4-dimetoksi ve 2,4-dimetilbenzoik asitin 2-dialkilaminoetil esterleri hazırlanmış ve 7 si orjinal olan 10 bileşiğin yapıları kanıtlandıktan sonra kantitatif lokal anestezik etkileri prokain hidroklorür ile de mukayese edilerek verilmiştir. Sonuçta. 2,4-dimetilbenzolik asitin 2-dialkilaminoetil esterleri, 2,4-dimetoksibenzoik asit esterleri ve prokain HCl den daha etkili bulunmuştur.

SUMMARY

In this research, 10. 2-dialkylaminoethyl esters of 2,4-dimethoxy and 2,4-dimethylbenzoic acids had been prepared and 7 of them were original. After the structure elucidation their local anesthetic activities were found and compared with the activity of procain hydrochloride. As a result, 2-dialkylaminoethyl esters of 2,4-dimethylbenzoic acid were found more active than esters of 2,4-dimethoxybenzoic acids and procaine HCl.

Anahtar Kelimeler: Lokal Anestezi ; Substitue benzoik asit ; Esterler; Prokain HCl

Redaksiyona verildiği Tarih: 4. Nisan 1984

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

Benzoik asit esteri lokal anestezi etkili bileşiklerde orto konumunda bulunan sübstitüentlerin etkiye katkılarının açıklanması amacıyla sentezlenen monosübstitüe benzoik asit esterlerinin sentezleri ve yapılarının açıklanması bundan önceki çalışmada verilmişti (1). Bu çalışmada da orto ve para disübstitüe benzoik asit türevleri ele alınmış ve 2,4-dimetoksi ve 2,4-dimetilbenzoik asitin 2-dialkilaminoetil esterlerinin sentezi, yapılarının açıklanması ve lokal anestezi etkileri ortaya konulmuştur.

DENEL KISIM

Materyal ve Metod

Çalışmada kullanılan, 2,4-dimetilbenzoik asit (Ega) saf bileşiktir. 2,4-Dimetoksibenzoik asit ise 2,4-dihidroksibenzoik asitten hareketle hazırlanmıştır. 2-Dialkilaminoetil klorür hidroklorür bileşikler ise 2-kloroetanol ve uygun dialkilaminlerden hareketle 2-dialkilaminoetanol basamağından geçilerek hazırlanmıştır (1).

Altsel analiz çalışmalarında spektral saflıkta potasyum bromür (Pye Unicam), metanol (Aldrich) ve dimetilsulfoksit- d_6 (J.T. Baker) kullanılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin UV spektrumları Pye Unicam SP 1700 Ultraviyole Spektrofotometresi, İR spektrumları Pye Unicam SP 1100 İnfrared Spektrofotometresi, NMR spektrumları Varian A-60 NMR Spektrometresi, kütle spektrumları Hitachi-Perkin Elmer Kütle Spektrometresi kullanılarak alınmıştır. Ergime dereceleri Mettler FP-5 Ergime Derecesi Tayin Cihazından yararlanılarak bulunmuş ve düzeltilmeden verilmiştir.

2,4-Dimetoksibenzoik Asit Sentezi (2)

24.66 g (0.16 mol) o,p-dihidroksibenzoik asit ve 56 g (1 mol) potasyum hidroksit 200 ml distile su içindeki çözeltisi 500 ml lik yuvarlak dipli bir balonda karıştırıldı. Karışıma 100.90 g (0.8 mol) dimetil sülfat ilave edildi. Balon içeriği yağ banyosu ve manyetik karıştırıcı üzerinde, geri çeviren soğutucu altında, 130 °C de 4 saat ısıtıldı. Bu süre sonunda karışımdan bir miktar alındı, üzerine 6 N hidroklorik asit çözeltisi ilavesiyle çöktürülen bileşik süzülerek alındı,

yıkama suları asit reaksiyon vermiyene kadar distile su ile yıkandı. Çökelek metanol içinde çözüldü ve % 5 lik demir-3-klorür çözeltisi ilavesiyle fenol grubunun varlığı araştırıldı. Fenol grubunun varlığı görülmediğinden reaksiyona son verildi. Reaksiyon karışımı soğutuldu, süzülde ve süzüntüye 6 N hidroklorik asit çözeltisi ilavesiyle bileşiğın tamamı çöktürüldü. Yıkama suları asit reaksiyon vermiyene kadar distile su ile yıkandı, kurutuldu ve metanol-aseton karışımından tekrar kristallendirilip vakum etüvünde 50 °C de kurutuldu. (Verim: % 65.36) E.d.: 108.9 °C

Sentez edilen bileşiğın E.d. ve İR spektrumu literatür verileri ile tamamen uyuşmaktadır (3).

Benzoik Asit Esteri Lokal Anestezik Bileşiklerin Sentezi

Bileşiklerin sentezi daha önce yapılan çalışmada verilen yöntemle yapılmıştır (1). Sentezlenen bileşikler Tablo: 1 de toplu halde verilmektedir. Tablodan görüldüğü gibi 10 bileşiğın 7 si ilk kez bu çalışmada sentezlenmiştir.

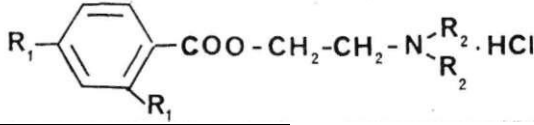
Bileşiklerin incelenmesi

UV Spektrumları: Tüm bileşiklerin UV spektrumları spektral safıkta metanol içinde, 2×10^{-5} M çözeltilerinden alınmış ve 190-400 nm arasında tarama yapılmıştır. Her bileşik için maksimum dalga boyu ve molar ekstinksiyon katsayısı değerleri verilmektedir.

İR Spektrumları: Bileşiklerin İR spektrumları potasyum bromür disk yöntemi kullanılarak alınmıştır. Aşağıda verilen pikler tüm spektrumlarda görülmektedir: 3050-3000 (=C-H gerilimleri), 2980-2850 (-C-H gerilimleri), 2600-2480 (N+-H gerilimleri). 1750-1730 (C=O gerilimleri), 1610-1500 (C=C gerilimleri), 1470-1380 (C-H eğilimleri), 1300-1010 (C-O gerilimleri), 850-770 (C-H plan dışı eğilimleri)

Yukarıda verilenlerin dışında karakteristik pik görülmemektedir. Bu sebeple her bileşiğın spektrumunun ayrı ayrı incelenmesine gerek duyulmamıştır.

NMR Spektrumları: Bileşiklerin NMR spektrumları, DMSO-d₆ içinde ve tetrametilsilan internal standartı kullanılarak çekilmiştir. Sentezlenen her bileşiğın NMR spektrumu ayrı ayrı çözümlenmek-



Bil. No.	R ₁	R ₂
* 1	CH ₃	Me
2 Lit. 4	CH ₃	Et
* 3	CH ₃	<i>n-Pr</i>
* 4	CH ₃	<i>i-Pr</i>
* 5	CH ₃	<i>n-Bu</i>

Bil. No.	R ₁	R ₂
6 Lit. 5	OCH ₃	Me
7 Lit. 5	OCH ₃	Et
8*	OCH ₃	<i>n-Pr</i>
9*	OCH ₃	<i>i-Pr</i>
* 10	OCH ₃	<i>n-Bu</i>

* İlk kez bu çalışmada sentezlenmiştir.

Tablo 1: Sentez edilen Bileşikler

tedir. Spektrumların bazılarında tersiyer amin tuzuna ait protonun sinyali çözücü etkisiyle görülmediğinden spektrumların çözümlenmesinde değerlendirilmemiştir.

Kütle Spektrumları: Sentezlenen tüm bileşiklerin kütle spektrumları çekilmiştir. Spektrumlar, yan zincirlerin kopuşu bakımından benzerdir ve her bileşik için ayrı ayrı açıklanmaktadır. Spektrumlarda aromatik halkanın parçalanması ile oluşan iyonlar yan zincirin parçalanma ürünleri ile karıştığından çözümlenmemiştir.

1) 2-Dimetilaminoetil o,p-dimetilbenzoat Hidroklorür

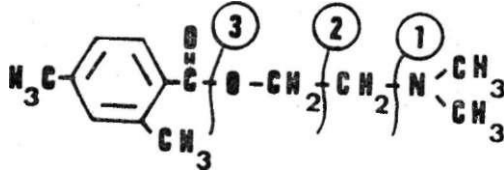
1.95 g (0.013 mol), o,p-dimetilbenzoik asit, 1.87 g (0.013 mol) 2-dimetilaminoetil klorür hidroklorür ve 2.63 g (0.026 mol) trietila-

min kullanılan sentez sonunda 2.63 g saf bileşik elde edildi. (Verim: % 78.57) E.d.: 120.0 °C

UV Spektrumu: λ maks. 207 ($\epsilon=20550$), 242 ($\epsilon=10700$) ve 281 ($\epsilon=500$) nm

NMR Spektrumu: δ ppm. 2.45 (para konumundaki metil protonları, 3H, s), 2.67 (orto konumundaki metil protonları, 3H,s), 3.00 (azota bağlı metil protonları, 6H,s), 3.68 (azota bağlı metilen protonları, 2H,t), 4.87 (oksijene bağlı metilen protonları, 2H,t), 7.40 (benzen halkasının m protonu, 1H,s), 7.53 (benzen halkasının m' protonu, 1H,d), 8.27 (benzen halkasının o' protonu, 1H,d)

Kütle Spektrumu:



M+ 221 (Moleküler İyon, % 3.73)

- 1) m/e 177 (M+-44, %43.28) 2) m/e 58 (Ana pik, % 100)
 3) m/e 133 (M+-88), % 68.95)

2) 2-Dietilaminoetil o,p-dimetilbenzoat Hidroklorür

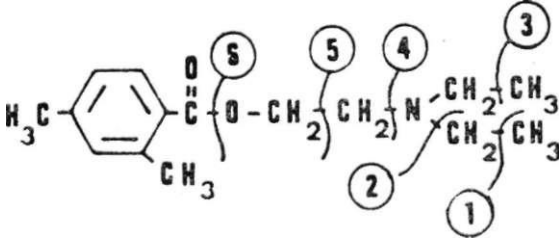
1.95 g (0.013 mol), o,p-dimetilbenzoik asit, 1.95 g (0.013 mol) 2-dietilaminoetil klorür hidroklorür ve 2.63 g (0.026 mol) trietilamin kullanılan sentez sonunda 2.84 g saf bileşik elde edildi. (Verim: % 76.52) E.d.: 141.2 °C

UV Spektrumu: λ maks. 207 ($\epsilon=26350$), 242 ($\epsilon=14000$) ve 281 ($\epsilon=1050$) nm

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.33 (etil gruplarının metil protonları, 6H,t), 2.45 (para konumundaki metil protonları, 3H,s), 2.60 (orto

konumundaki metil protonları, 3H,s), 3.10-3.90 (azota bağlı metilen protonları, 6H, m), 4.68 (oksijene bağlı metilen protonları, 2H,t), 7.40 (benzen halkasının m protonu, 1H, s), 7.53 (benzen halkasının m' protonu, 1H,d), 8.27 (benzen halkasının o' protonu, 1H,d)

Kütle Spektrumu:



M 249 (Moleküler İyon, % 11.94)

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| 1) m/e 234 (M+-15, % 22.39) | 2) m/e 220 (M+-29, % 25.97) |
| 3) m/e 205 (M+-44, % 4.48) | 4) m/e 177 (M+-72, % 62.69) |
| 5) m/e 86 (Ana pik, % 100) | 6) m/e 133 M 116, % 86.56) |

3) 2-Di-n-propilaminoetil o,p-dimetilbenzoat Hidroklorür

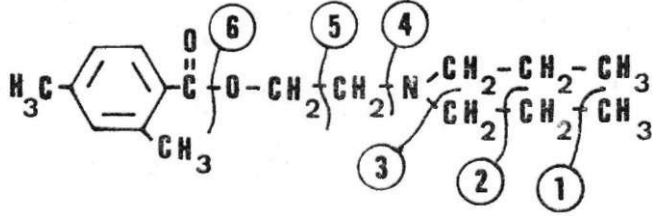
1.95 g (0.013 mol), o,p-dimetilbenzoik asit, 2.60 g (0.013 mol) 2-di-n-propilaminoetil klorür hidroklorür ve 2.63 g (0.026 mol) trietilamin kullanılan sentez sonunda 3.17 g saf bileşik elde edildi. (Verim: % 70.58) E.d.: 147.2 °C

UV Spektrumu: λ maks. 207 ($\epsilon=24350$), 242 ($\epsilon=12400$) ve 281 ($\epsilon=550$) nm

NMR Spektrumu: δ ppm. 0.83 (propil gruplarının metil protonları, 6H,t), 1.40-2.00 (propil gruplarının metillere komşu metilen protonları, 4H,m), 2.40 (para konumundaki metil protonları, 3H,s), 2.57 (orto konumundaki metil protonları, 3H,s), 2.80-3.78 (azota bağlı metilen protonları, 2H,t), 4.77 (oksijene bağlı metilen protonları, 2H,t), 7.33 (benzen halkasının m protonu, 1H,s), 7.47 (benzen hal-

kasının m' protonu, 1H,d), 8.12 (benzen halkasının o' protonu, 1H,d)

Kütle Spektrumu:



M+ 277 (Moleküler İyon, % 23.08)

- | | |
|-----------------------------|------------------------------|
| 1) m/e 262 (M+-15, % 7.69) | 2) m/e 248 (M+-29, % 83.08) |
| 3) m/e 234 (M+-43, % 6.50) | 4) m/e 177 (M+-100, % 93.85) |
| 5) m/e 114 (Ana pik, % 100) | 6) m/e 133 M 144, % 99.00) |

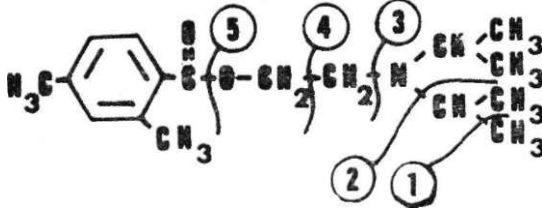
4) 2-Diizopropilaminoetil o,p-dimetilbenzoat Hidroklorür

1.95 g (0.013 mol) o,p-dimetilbenzoik asit, 2.60 g (0.013 mol) 2-diizopropilaminoetil klorür hidroklorür ve 2.63 g (0.026 mol) trietilamin kullanılan sentez sonunda 3.31 g saf bileşik elde edildi. (Verim: % 73.70) E.d.: 139.3 °G

UV Spektrumu: λ maks. 207 ($\epsilon=30350$), 242 ($\epsilon=10750$) ve 281 ($\epsilon=1050$) nm

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.42 (izoprol gruplarının metil protonları, 12H,dd). 2.40 (para konumundaki metil protonları, 3H,s), 2.62 (orto konumundaki metil protonları, 3H,s), 3.40-4.00 (azota bağlı metilen ve metin protonları, 4H,m), 4.80 (oksijene bağlı metilen protonları, 2H,t), 7.38 (benzen halkasının m protonu, 1H,s), 7.48 (benzen halkasının m' protonu, 1H,d), 8.23 (benzen halkasının o' protonu, 1H,d)

Kütle Spektrumu:



M+ 277 (Moleküler İyon, % 24.61)

- 1) m/e 262 (M+-15, % 70.77) 2) m/e 234 (M+-43, % 8.46)
 3) m/e 177 (M+-100, % 81.54) 4) m/e 114 (Ana pik, % 100)
 5) m/e 133 (M+-144, % 89.23)

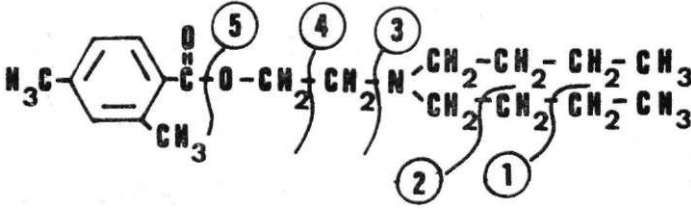
5) 2-Di-n-butilaminoetil o,p-dimetilbenzoat Hidtoklorür

1.95 g (0.013 mol), o,p-dimetilbenzoik asit, 2.96 g (0.013 mol) 2-di-n-butilaminoetil klorür hidroklorür ve 2.63 g (0.026 mol) trietilamin kullanılan sentez sonunda 3.25 g saf bileşik elde edildi. (Verim: % 66.94) E.d.: 144.2 °C

UV Spektrumu: λ maks. 207 ($\epsilon=17150$), 242 ($\epsilon=7600$) ve 281 ($\epsilon=450$) nm

NMR Spektrumu: δ ppm. 0.99 (butil gruplarının metil protonları, 6H,t), 1.10-2.20 (butil gruplarının 2 ve 3. konumlarındaki metilen protonları, 8H,m), 2.42 (para konumundaki metil protonları, 3H,s), 2.60 (orto konumundaki metil protonları, 3H,s), 3.00-4.00 (azota bağlı metilen protonları, 6H,m). 4.90 (oksijene bağlı metilen protonları, 2H,t), 7.40 (benzen halkasının m protonu, 1H,s), 7.50 (benzen halkasının m' protonu, 1H,d), 8.20 (benzen halkasının o' protonu, 1H,d)

Kütle Spektrumu :



M+ 305 (Moleküler iyon, % 6.12)

- 1) m/e 276 (M+-29, % 3.12) 2) m/e 262 (M+-43, % 61,90)
 3) m/e 177 (M+-128, % 71.42) 4) m/e 142 (Ana pik, % 100)
 5) m/e 133 (M+-172, % 80.95)

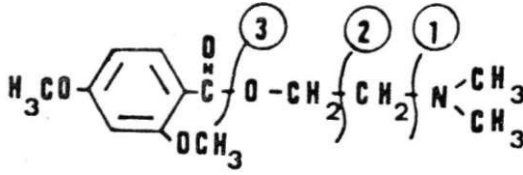
6) 2-Dimetilaminoetil o,p-dimetoksibenzoat Hidroklorür

2.36 g (0.013 mol) o,p-dimetoksibenzoik asit, 1.87 g (0.013 mol) 2-dimetilaminoetil klorür hidroklorür ve 2.63 g (0.026 mol) trietilamin kullanılan sentez sonunda 2.63 g saf bileşik elde edildi. (Verim: % 69.90) E.d.: 163.9 °C

UV Spektrumu: λ maks. 211 ($\epsilon=17600$), 223 (omuz, $\epsilon=11000$), 2475 ($\epsilon=10850$) ve 295 ($\epsilon=2600$) nm

NMR: Spektrumu: δ ppm. 2.93 (azota bağlı metil protonları, 6H,s), 3.59 (azota bağlı metilen protonları, 2H,t), 4.00 (metoksil protonları, 6H,s), 4.75 (oksijene bağlı metilen protonları, 2H,t), 6.80 (benzen halkasının m protonu, 1H,s), 6.95 (benzen halkasının m' protonu, 1H,d), 8.20 (benzen halkasının o' protonu, 1H,d)

Kütle Spektrumu:



M 253 (Moleküler İyon, % 7.57)

- 1) m/c 209 (M+-44), % 11.36) 2) m/e 58 (Ana pik, % 100)
3) m/c 165 (M+-88, % 69.69)

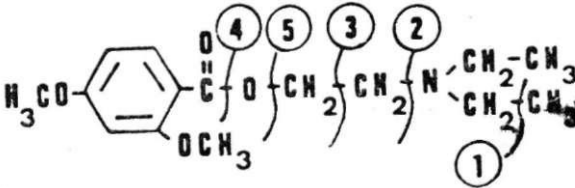
7) 2-Dietilaminoetil o,p-dimetoksibenzoat Hidroklorür

2.36 g (0.013 mol) o,p-dimetoksibenzoik asit, 2.23 g (0.013 mol) 2-dietilaminoetil klorür hidroklorür ve 2.63 g (0.026 mol) trietilamin kullanılan sentez sonunda 3.10 g saf bileşik elde edildi. (Verim: % 75.80) E.d.: 135.8°C

UV Spektrumu: λ maks. 211 ($\epsilon=13750$), 223 (omuz, $\epsilon=6850$), 257 ($\epsilon=9900$) ve 295 ($\epsilon=4900$)

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.30 (etil gruplarının metil protonları, 6H,t), 3.00-3.80 (azota bağlı metilen protonları, 6H,m), 4.08 (metoksil protonları, 6H,s), 4.80 (oksijene bağlı metilen protonları, 2H,t), 6.82 (benzen halkasının m protonu, 1H,s), 7.00 (benzen halkasının m' protonu 1H,d), 8.20 (benzen halkasının o' protonu, 1H,d)

Kütle Spektrumu:



M+ 281 (Moleküler İyon, % 7.57)

- 1) m/e 266 (M+-15, % 6.15) 2) m/e 209 (M+-72, % 39.39)
3) m/e 86 (Ana pik, % 100) 4) m/e 165 (M+-116, % 75.37)
5) m/e 99 (M+-182, % 90.90)

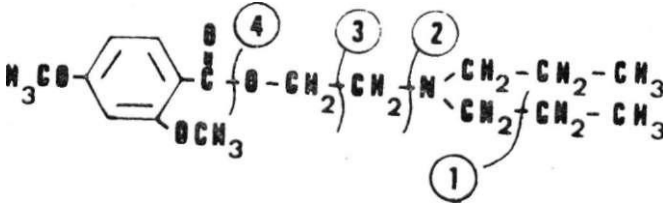
8) 2-Di-n-propilaminoetil o,p-dimetoksibenzoat Hidroklorür

2.36 g (0.013 mol), o,p-dimetoksibenzoik asit, 2.60 g (0.013 mol) 2-di-n-propilaminoetil klorür hidroklorür ve 2.63 g (0.026 mol) trietilamin kullanılan sentez sonunda 3.28 g saf bileşik elde edildi. (Verim: % 70.80) E.d.: 134.1 °C

UV Spektrumu: λ maks. 211 ($\epsilon=18900$), 223 (omuz, $\epsilon=10350$), 257 ($\epsilon=12800$) ve 295 ($\epsilon=5950$) nm

NMR Spektrumu: δ ppm. 0.97 (propil gruplarının metil protonları, 6H,t), 1.50-2.20 (propil gruplarının metile komşu metilen protonları, 4H,m), 3.00-3.81 (azota bağlı metilen protonları, 6H,m), 4.08 (metoksil protonları, 6H,s), 4.83 (oksijene bağlı metilen protonları, 2H,t), 6.83 (benzen halkasının m protonu, 1H,s), 7.00 (benzen halkasının m' protonu, 1H,d), 8.20 (benzen halkasının o' protonu, 1H,d)

Kütle Spektrumu:



M+ 309 (Moleküler İyon, % 3.12)

- 1) m/e 280 (M+-29, % 41.39) 2) m/e 209 (M+-100, % 53,23)
 3) m/e 114 (Ana pik, % 100) 4) m/e 195 (M+-144, % 88.70)

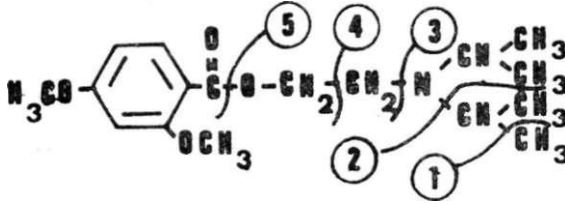
9) 2-Diizopropilaminoetil o,p-dimetoksibenzoat Hidroklorür

2.36 g (0.013 mol) o,p-dimetoksibenzoik asit, 2.60 g (0.013 mol) 2-diizopropilaminoetil klorür hidroklorür ve 2.63 g (0.026 mol) trietilamin kullanılan sentez sonunda 3.06 g saf bileşik elde edildi. (Verim: % 68.13) E.d.: 170.4 °C

UV Spektrumu: λ maks. 211 ($\epsilon=20550$), 223 (omuz, $\epsilon=11800$), 257 ($\epsilon=13950$) ve 295 ($\epsilon=6450$) nm

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.30-1.60 (izopropil gruplarının metil protonları, 12H,dd), 3.40-3.83 (azota bağlı metilen ve metin protonları, 4H,m), 4.08 (metoksil protonları, 6H,s), 4.80 (oksijene bağlı metilen protonları, 2H,t), 6.83 (benzen halkasının m protonu, 1H,s), 7.00 (benzen halkasının m' protonu, 1H,d), 8.23 (benzen halkasının o' protonu, 1H,d)

Kütle Spektrumu:



M+ 309 (Moleküler İyon, % 6.06)

- 1) m/e 294 (M+-15, % 31.25) 2) m/e 266 (M+-43, % 3.12)
 3) m/e 209 (M+-100, % 53.12) 4) m/e 114 (Ana pik, % 100)
 5) m/e 165 (M+-144, % 71.87)

10) 2-Di-n-butilaminoetil o,p-dimetoksibenzoat Hidroklorür

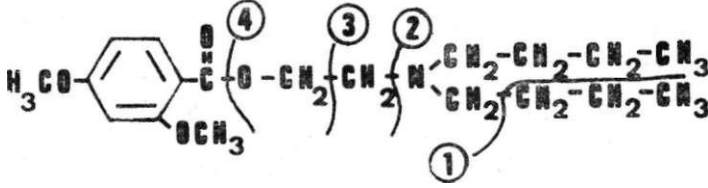
2.36 g (0.013 mol), o,p-dimetoksibenzoik asit, 2.96 g (0.013 mol) 2-di-n-butilaminoetil klorür hidroklorür ve 2.63 g (0.026 mol) tirtetilamin kullanılan sentez sonunda 3.35 g saf bileşik elde edildi. (Verim: % 68.99) E.d.: 98.3 °C

UV Spektrumu: λ maks. 211 ($\epsilon=19400$), 223 (omuz, $\epsilon=10550$), 257 ($\epsilon=12850$) ve 295 ($\epsilon=5950$) nm

NMR Spektrumu: δ ppm. 0.88 (butil gruplarının metil protonları, 6H,t), 1.10-2.00 (butil gruplarının 2 ve 3. konumlarındaki metilen protonları, 6H,m), 3.00-3.90 (azota bağlı metilen protonları, 6H,m), 4.08 (metoksil protonları, 6H,s), 4.80 (oksijene bağlı metilen protonları, 2H,t), 6.83 (benzen halkasının m protonu, 1H,s), 7.00 (benzen

halkasının m' protonu, 1H,d), 8.23 (benzen halkasının o' protonu, 1H,d)

Kütle Spektrumu:



M+ 337 (Moleküler İyon, % 6.16)

- 1) m/e 294 (M+-43, % 40.62) 2) m/e 209 (M+-128, % 59.37)
 3) m/e 142 (Ana pik, % 100) 4) m/e 165 (M+-172, % 87.50)

Farmakolojik Testler

Sentezlenen bileşiklerin lokal anestezik etkileri deri duyarlılığının yitirilmesi esasına dayanan Bülbring ve Wajda yöntemi ile yapılmıştır (6).

Farmakolojik deneyler 500 g civarında olan sağlıklı kobaylar üzerinde yapılmıştır. Kobayların sırtlarında takriben 10 cm² lik bir alan traş edilmiş, işaretlenen bu bölgeye izotonik sodyum klorür çözeltisinde hazırlanmış 0.1 M çözeltilerden 0.3 ml cilt altına zerk edilmiştir.

Önce etkinin ortaya çıkış süresi bulunmuş ve daha sonra etki süresinin saptanması için bileşiğin verildiği bölgeye iğne batırılarak refleksler gözlenmiştir. Reflekslerin gözlenmesi her 2.5 dakikada bir yapılmış ve reflekslerin geri geldiği anda bileşiğin etkisinin sona erdiği kabul edilmiştir. Deneylerde, duyarlılığın geri geldiği süre ile etkinin başladığı süre arasındaki fark bileşiğin etki süresi olarak alınmıştır. Kobay üzerinde, bileşiklerin etkisi denenirken her kobaya ay-

nı zamanda eşit konsantrasyonda prokain hidroklorür de enjekte edilmiş ve her bileşiğin prokain indeksi değerleri şu denklemle bulunmuştur;

$$\text{Prokain İndeksi} = \frac{\text{Bileşiğin Etki Süresi}}{\text{Prokain HCl'in Etki Süresi}}$$

Tablo: 2, sentezlenen bileşiklerin lokal anestezik etki sürelerini ve prokain indeksi değerlerini vermektedir. Tablodan görüldüğü gibi bileşiklerin kantitatif lokal anestezik etkileri yan zincirdeki karbon sayısına bağlı olarak artmaktadır. Zincirdeki karbon sayısı dörtten fazla olduğunda etkinin düştüğü bilindiğinden daha fazla karbon sayılı alkil gruplarını taşıyan yapılar sentezlenmemiştir (7). Yine Tablo'dan anlaşılacağı üzere orto ve para konumlarında metil grubu taşıyan yapılar, metoksil grubu taşıyanlara nazaran daha uzun süreli etki göstermektedir. 2,4- dimetoksibenzoik asitin 2-di-n-butilaminoetil esterinin aynı asitin diğer esterlerine nazaran çok uzun etki göstermesinin sebebi açıklanamamıştır.

Bil. No.	Etki Süresi (dakika)	Prokain İndeksi
1	75	1.36
2	205	3.72
3	200	3.63
4	210	3.81
5	210	3.81

Bil. No.	Etki Süresi (dakika)	Prokain İndeksi
6	10	0.18
7	40	0.72
8	45	0.82
9	30	0.54
10	195	3.54

Tablo 2: Bileşiklerin Lokal Anestezik Etki Sonuçları

SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu çalışmada, benzoik asit esterleri lokal anestezik etkili bileşiklerde orto konumunda bulunan sübstitüentlerin etkiye olan katkılarının ortaya konulması amacıyla sentezlenen o.p-dimetoksi- ve o.p-dimetilbenzoik asitin 2-dialkilaminoetil esterlerinin sentezleri, yapılarının açıklanması ve kantitatif lokal anestezik etkilerinin tayini ele alınmıştır.

Esterlerin alkol kısmını oluşturan dialkilaminoetil yapılarında alkil grupları metilden n-butile kadar değiştirilmiş; dallanmış bir yapının da etkisinin ortaya konulabilmesi için izopropil grupları da yerleştirilmiştir. Yan zincirdeki karbon sayısı dörtten fazla olduğunda etkinin düştüğü bilindiğinden daha fazla karbon sayılı alkil gruplarının konulmasına gerek duyulmamıştır.

Sentezlenen 10 bileşiğin 7 si ilk kez bu çalışmada yapılmıştır. Bileşiklerin tümünün UV, İR, NMR ve Kütle Spektrumları çekilerek yapıları kanıtlanmıştır. Ayrıca, hazırlanan her bileşiğin, deri duyarlılığın yitirilmesi esasına dayanan yöntemle kantitatif lokal anestezik etkileri de bulunmuş ve prokain hidroklorür ile mukayese edilmiştir.

Farmakolojik etki sonuçlarına bakıldığında, benzen halkası üzerinde orto ve para konumlarında metil grubu taşıyan yapıların metoksil taşıyan analoglarına nazaran daha uzun etkili olduğu anlaşılmaktadır. Bu durumun sebebi ileride yapılacak çalışmalarla açıklanabilecektir. Ancak, orto konumunda bulunan hacimli grupların bileşiğin reseptörden uzaklaşmasını sağlayarak etkiyi düşürdüğü düşünülmektedir. Orto konumunda bulunan metoksil grubu bileşiğin reseptörden uzaklaşmasını sağlamakta ve bileşiğin reseptöre bağlanması daha güç olduğundan etki düşmektedir.

LİTERATÜR

- 1- **Özden, T.**, Benzoik Asit Esteri Lokal Anestezik Bileşiklerin Sentez ve Yapı Açıklamaları 1, *Ankara Ecz. Fak. Mec.*, **13**, 111-29 (1983)
- 2- **Rohmann, C, Eckert, Th.**, Synthese und Einige Physikalisch-Chemische Eigenschaften der Diethylaminoethyl Estern von di- und tri alkoxybenzoesauren, *Arzt. Pharm.*, **291**, 450-63 (1958)

- 3- **Sadtler Research Laboratories Inc.**, Standart Infrared Grating Spectra, Philadelphia, U.S.A., **1972**.
- 4- **Barar, F. S. K., Sharma, V. N.**, The Effect of Three Aminoethyl Esters of Substituted Benzoic Acids on Cardiac, Skeletal and Smooth Muscles, *Indian J. Med. Res.*, 50, **209-17** (1962)
- 5- **Mndzhoyan, A. L., Afrikyan, V. G., Khorenyan, G. A., Lehsenyan, R. A., Marashyan, L. S.**, Synthesis of p-Alkoxybenzoic Acid Derivatives XXV-III. Aminoesters of W2,4- and 2,6- dialkoxybenzoic Acid, *Arm. Khim. Zh.*, 25 (7), **598-603** (1972)
- 6- **Bülbring, E., Wajda, I.**, Biological Comparasion of Local Anesthetics, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 85, **78-84** (1945)
- 7- **Kalow, W.**, Hydrolysis of Local Anesthetics by Human Serum Cholinesterase, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 104, **22-34** (1952)