

5-Kloro-2-(p-Sübstitüebenzil) Benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlanması ve Antihistaminik Etkileri

Ningur NOYANALPAN(*)

Esin ŞENER(**)

Özet : Bu çalışmada, tümü ilk kez olmak üzere bir grup 5-kloro-2-(p-sübstitüebenzil)benzoksazol türevi sentezlenmiştir. Para konumunda H, OCH₃, Cl, Br ve NO₂ taşıyan bu türevler 2-amino-4-klorofenol ile uygun p-sübstitüefenilasetik asitlerin polifosfat esteri veya polifosforik asit varlığında ısıtılması ile elde edilmişlerdir. Bileşiklerin safılık kontrolleri ve yapı aydınlatmaları için İ.T.K., erime derecesi ve spektral analiz yöntemleri olarak UV, IR, NMR ve Kütlelden yararlanılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin histamine karşı % inhibisyon değerleri Magnus tekniğinden faydalanılarak izole organ banyosu içinde, kobay ileumu ile çalışılarak saptanmıştır. En etkili türev olarak 5-kloro-2-(p-bromobenzil) benzoksazol bulunmuştur (% İn. : 75.43).

THE SYNTHESIS, STRUCTURE ELUCIDATIONS AND ANTI-HISTAMINIC ACTIVITIES OF 5-CHLORO-2- (p-SUBSTITUTEDBENZYL) BENZOXAZOLE DERIVATIVES

Summary : In this research, some 5-chloro-2-(p-substitutedbenzyl)benzoxazole derivatives were synthesized for the first time. These compounds, substituted with H, OCH₃, Cl, Br, NO₂ at the para position were prepared by heating 2-amino-4-chlorophenol with appropriate

(*) G. Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Etiler-ANKARA.

(**) A. Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Tandoğan-ANKARA.

p-substitutedphenylacetic acid derivatives in the presence of polyphosphate ester or polyphosphoric acid. For the purity control and structure elucidations of these compounds T.L.C., melting point determination and UV, IR, NMR, Mass spectral analysis methods were used.

The % inhibition values of the compounds against histamine were assayed using Magnus method that works with guinea-pig ileum in isolated organ bath. 5-Chloro-2-(p-bromobenzyl) benzoxazole was found as the most active derivative (% Inh. : 75.43).

Key Words : 5-Chloro-2-(p-substitutedbenzyl) benzoxazoles, UV, IR, NMR, Antihistaminic Activity.

GİRİŞ

Çeşitli biyolojik etkiler gösteren benzoksazol yapısı ile ilgili önceki çalışmamızda, bir grup 2-(p-sübstitüebenzil)benzoksazol türevlerinin sentez, yapı açıklaması ve bileşiklerin histaminin kastırıcı etkisine karşı % inhibisyon değerleri incelenmiştir (1).

Benzoksazol türevlerinde 2. konumunda yer alan grupların genellikle etki şeklini yönlendirdiği (28), diğer konumlarda bulunan grupların ise etki şiddetinde rol oynadıkları (3,5,8-10) dikkati çekmektedir. Özellikle, 5. konumun etki şiddeti bakımından önemli olduğu görülmektedir (3,8,9). 5-Sübstitüe-2-(p-sübstitüefenil)benzoksazol türevlerinin serisinde en yüksek antienflamatuvar etkiye sahip oldukları da ortaya konulmuştur (3,8). Bu nedenle, daha önce çalıştığımız 2-(p-sübstitüebenzil)benzoksazol türevlerini bu kez, 5. konumdan klor ile sübstitüe edilmiş olarak ele alıp, histaminin kastırıcı etkisine karşı % inhibisyon değerle-

rini saptayarak etkideki değişiklikleri gözlemeyi tasarladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kimyasal Bileşikler :

Sentez çalışmalarında kullanılan tüm çözücüler (Aldrich, Merck ve Baker) teknik veya analitik niteliktedir. Sentez başlangıç maddeleri olarak kullanılan 2-amino-4-klorofenol ve p-sübstitüefenilasetik asitler (Ega, Merck) saf bileşiklerdir. Kromatografik çalışmalarda Kieselgel HF₂₅₄ (Merck), aletsel analiz çalışmalarında ise spektral saflıkta kloroform-d (Merck) ve potasyum bromür (Merck) kullanıldı.

Elektronik Cihazlar :

Aletsel analiz çalışmalarında Erime Noktası Tayin Cihazı (Mettler FP-5 ve FP-51), Ultraviyole Spektrofotometresi (Pye Unicam SP 1700), Infrared Spektrofotometresi (Pye Unicam SP 1025), Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometresi (Perkin Elmer R 32) ve Kütle Spektrometresi (Dupont 21 490-B) kullanıldı.

Benzoksazol Halka Sisteminin Oluşturulması (1) :

Benzoksazol halka sistemi kullanılan 2 ayrı katalizöre göre 2 yöntemle oluşturuldu. Kondensasyon katalizörü olarak birinci yöntemde polifosfat esteri (PPE) (1,11), ikinci yöntemde ise polifosforik asit (PPA)(1,12) kullanıldı.

Genel Yöntem I : 0.01 mol 2-amino-4-klorofenol ile 0.015 mol p-sübstüüefenilasetik asit türevleri 11 g PPE içinde, manyetik karıştırıcı üzerindeki yağ banyosunda ve geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı.

Genel Yöntem II : 0.01 mol 2-amino-4-klorofenol ile 0.02 mol p-sübstüüefenilasetik asit türevleri 12 g PPA içinde, manyetik karıştırıcı üzerindeki yağ banyosunda ve geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı.

Her 2 yöntemde uygulanan ısı ve sürelerin sonunda meydana gelen ürün buzlu suya döküldü ve karıştırıldı. Ortam % 10'luk NaOH çözeltisi ile alkali yapıldı. Alkali çözelti benzen ile 3 kez ekstre edildikten sonra nötr reaksiyon verinceye kadar su ile yıkandı. Vakumda yoğunlaştırıldıktan sonra susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, tekrar vakumda kuruluğa kadar uçuruldu. Metanol içinde çözülüp, aktif kömür ile rengi giderildikten sonra kristallendirildi.

Spektral Analizler :

Sentezlenen bileşiklerin UV spektrumları 1.69×10^{-5} — 2.80×10^{-5} M konsantrasyonda 1-oktanol içinde alındı. IR spektrumları po-

tasyum bromür pelletleri halinde, NMR spektrumları ise kloroform-d içinde çözülerek alındı. Kromatografik çalışmalar için ince tabaka kromatografisinden yararlanıldı. Plaklar HF₂₅₄ kullanılarak Camag İnce Tabaka Yayıcısı ile 0.300 mm olarak hazırlandıktan sonra 105°C lık etüvde 1 saat tutularak aktive edildi. Rf değerlerinin hesaplanmasında solvan olarak kloroform kullanıldı ve lekeler UV ışığı ve Dragendorff belirteci ile belirlendi.

Antihistaminik Etki Tayini (1) :

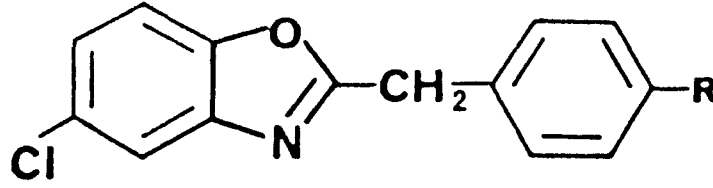
Sentezlenen 5-kloro-2-(p-sübstüüebenzil) benzoksazol türevlerinin histaminin kastırıcı etkisine karşı % inhibisyon değerleri Magnus tekniğinden yararlanılarak bulundu. (1,13). Çalışmalar esnasında izole organ banyosu içinde kobay ileumu kullanıldı. Bileşikler suda çözünmediklerinden % 60'lık etanol içinde çözülerek denendiler.

Bileşiklerin histamini inhibe edici etkilerinin saptanması amacıyla izole organ banyosuna asılan kobay ileumu 1 ml sinde 1 γ histamin içeren 0.1 ml histamin çözeltisi ile kontrakte edildi ve kontraksiyon değeri kimografa kaydedici ile çizdirildi. Daha sonra ileum Tirod çözeltisi (13) ile 3 kez yıkandı. Bileşikler % 60'lık etanolde çözülerek hazırlandıklarından, bu çözücünün ileum üzerindeki etkisini saptamak amacıyla 0.1 ml'lik miktar ile ileum 5 dakika bekletildikten sonra 0.1 γ histamin verilerek kimografa kasılma yazdırıldı. İleum 3 defa Tirod çözeltisi ile yıkandıktan sonra 3 dakika dinlendirildi. 0.1 γ histamin

uygulanarak cevapların ilk histamin cevapları ile aynı olup olmadığı kontrol edildi. Aynı cevap alınmaya kadar bu işlem tekrarlanıldı. İleum 3 defa Tirod çözeltisi ile yıkanarak 3 dakika bekletildi. Daha sonra 1.24×10^{-8} mol/ml konsantrasyonda 0.1 ml madde içeren çözelti ile ileum 5 dakika etki altında bırakıldı. Bu sürenin sonunda 0.1 γ histamin verilerek kontraksiyon değeri saptandı. İleum Tirod çözeltisi

ile 3 kez yıkanarak histamin ile verilen antihistaminik madde ortamdan uzaklaştırıldı. Aynı işlemler tüm maddeler için aynı şekilde yapıldı. Deneyle, her bileşik ve % 60'lık etanol çözeltisi için en az 3 kez olmak üzere tekrarlanarak, bulunan değerlerin ortalamaları alındı. Bileşiklerin histaminin kastırıcı etkisine karşı % inhibisyon değerleri Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 1 : Sentezlenen 5-Kloro-2-(p-sübstitüebenzil)benzoksazol türevleri ve sentezleri ile ilgili bilgiler



Bil. No*	R	Genel Yöntem	Fenilasetik Asit Türevi	Isı (°C)	Süre (Saat)
I	H	I	Fenilasetik asit	105-110	2.5
II	OCH ₃	I	p-Metoksifenilasetik asit	100-105	2
III	Cl	I	p-Klorofenilasetik asit	100-105	2
IV	Br	I	p-Bromofenilasetik asit	100-105	2
V	NO ₂	II	p-Nitrofenilasetik asit	100-110	2

* Tüm bileşikler ilk kez bu çalışmada sentezlenmiştir.

Tablo 2 : 5-Kloro-2-(p-sübstitüebenzil)benzoksazol türevlerinin erime dereceleri, Rf değerleri ve sentez verimleri

Bil. No	Erime Derecesi (°C)	Rf	% Verim
I	40.4	0.83	41
II	81.3	0.79	54
III	92.1	0.20	40
IV	80.8	0.87	43
V	145.9	0.75	55

Tablo 3 : 5-Kloro-2-(p-sübstitüebenzil)benzoksazol türevlerinin UV, NMR ve kütle spektrumu bulguları

Bil. No	UV		NMR (δ ppm)	Kütle
	λ maks. (nm)	log ϵ		
I	212	4.5026	4.32(2H,s), 7.33-7.63 (7H,m), 7.78 (1H,d)	M+243/245(% 72), m/e 242/244 (% 13), 65 (% 17), 63 (% 10)
	236	4.0583		
	282	3.7256		
	290	3.7122		
II	210	4.5108	3.80(3H,s), 4.20 (2H,s), 6.87 (2H,d), 7.15-7.45 (4H,m), 7.65 (1H,s)	M+273/275 (% 38), m/e 258/260 (% 13), 121 (% 100), 77 (% 12), 63 (% 14)
	283	3.8567		
	290	3.8087		
III	210	4.3831	4.26 (2H,s), 7.21-7.56 (6H,m), 7.71 (1H,d)	M+277/279 (% 80), m/e 242/244 (% 24), 125/127 (% 100), 89 (% 24), 63 (% 25)
	291	3.5832		
IV	211	4.5738	4.31 (2H,s), 7.22-7.97 (7H,m)	M+321/323/325 (% 100), m/e 242/244 (% 36), 169/171 (% 74), 90 (% 48), 89 (% 37), 63 (% 41)
	282	3.8097		
	290	3.7618		
V	209	4.5416	4.28 (2H,s), 7.00-7.70 (5H,m), 8.04 (2H,d)	M+288/290 (% 100), m/e 242/244 (% 28), 241/243 (% 16), 89 (% 19), 78 (% 10), 63 (% 12)
	240	4.0882		
	277	4.1642		
	283	4.1270		

Tablo 4 : 5-Kloro-2-(p-sübstitüebenzil)benzoksazol türevlerinin IR bulguları

Absorbsiyon Sahası (cm^{-1})	Atom Grubu
3100—3000	=C—H gerilimleri
2980—2850	—C—H gerilimleri
1625—1615	C=N gerilimleri
1270—1050	C—O—C gerilimleri
1350—1340	C—H eğilimleri
850—700	C—H plan dışı eğilimleri
1360—1340	NO ₂ simetrik gerilimleri (Bil. No: V)
1540—1530	NO ₂ asimetrik gerilimleri (Bil. No: V)

Tablo 5 : 1.24×10^{-8} mol/ml konsantrasyondaki 5-Kloro-2-(p-sübstitüebenzil)benzoksazol türevlerinin 0.1 δ histamine karşı % inhibisyon değerleri

Bil. No	% İnhibisyon Değeri
I	49.59
II	63.77
III	69.45
IV	75.43
V	35.27

BULGULAR

Sentezlenen bileşiklerin elde edilimleri ile ilgili bilgiler Tablo 1 ve 2'de, aletsel analiz sonuçları Tablo 3 ve 4'de ve bileşiklerin histaminin kastırıcı etkisine karşı %

inhibisyon değerleri Tablo 5 de verilmiştir.

SONUÇ VE TARTIŞMA

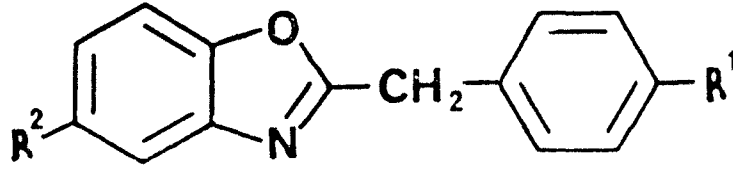
Bu araştırmada, bir grup 5-kloro-2-(p-sübstitüebenzil)benzoksazol türevi ilk kez olmak üzere sentezlenmiştir. Bileşiklerin benzil grubunun para konumu serbest ya da metoksil, klor, brom gibi elektron veren ve nitro gibi elektron çeken grupları taşımaktadır. Önceki çalışmalarımızda, 2-(p-sübstitüebenzil)benzoksazol türevlerinin eldesinde en uygun kondensasyon katalizörü olarak polifosfat esterinin, benzil grubunun para konumunda nitro bulunan türevde [2-(p-nitrobenzil)benzoksazol] ise polifosforik asidin olduğu bulunmuştur (1). Bu nedenle, 5-kloro-2-(p-sübstitüebenzil)ben-

zoksazollerin sentezleri, 2-amino-4-klorofenol ile uygun p-süstitüefenilasetik asit türevlerini, polifosfat esteri içinde ısıtarak gerçekleştirilmiştir. Benzil grubunun para konumunda nitro bulunan türevde (Bil. no: V) ise önceki çalışmada olduğu gibi (1) polifosfat esteri yerine polifosforik asit kullanılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları UV, IR, NMR ve Kütle Spektroskopisi ile kanıtlanmıştır. Bulgular kısmında da verildiği gibi bileşiklerin IR spektrumlarında görülen

bantlar, tüm bileşikler için benzerdir. Para konumunda halojen taşıyan türevlerde C-halojen gerilim bantları, bileşiklerin yapılarının karışık olmaları ve bu bantların moleküler vibrasyon bölgesinde görülmesi nedeniyle kesin olarak saptanamamıştır. NMR spektrumlarında fenil protonlarının sinyalleri, para konumunda yer alan süstitüentlere göre değişmektedir. Tüm bileşiklerin spektrumlarında benzil grubunun metilen protonları 4.20-4.42 δ ppm de görülmüştür. Kütle

Tablo 6 : 5-Kloro-2-(p-süstitüebenzil)benzoksazoller ile (2-p-süstitüebenzil)benzoksazollerin (1) 0.1 μ g histamine karşı % inhibisyon değerlerinin kıyaslanması



Bil. No	R ¹	R ²	% İnhisyon Değeri
I	H	Cl	49.59
II	OCH ₃	Cl	63.77
III	Cl	Cl	69.45
IV	Br	Cl	75.43
V	NO ₂	Cl	35.27
VI	H	H	22.05
VII	OCH ₃	H	29.56
VIII	Cl	H	47.56
IX	Br	H	58.16
X	NO ₂	H	18.62

spektrumları ise genellikle basit ve kolay çözümlenebilen pikler vermektedir.

Sentezlenen bileşiklerin, kobay ileumunda histaminin oluşturduğu kasılmayı inhibe edici etkileri, izole organ banyosunda, Magnus tekniğinden (1,13) faydalanılarak saptanmış ve en etkili türev olarak 5-kloro-2-(p-bromobenzil)benzoksazol (Bil. no: IV) bulunmuştur (% Inh. : 75.43) (Tablo 5).

Daha önce çalışılan 2-(p-sübsti-tüebenzil) benzoksazol türevleri, bu çalışmada ele alınan 5-kloro-2-(p-sübsti-tüebenzil)benzoksazoller ile etki bakımından kıyaslanacak olursa 2-(p-sübsti-tüebenzil)benzoksazol türevleri (I), 5. konumda klor taşıdıkları takdirde etkinin büyük ölçüde arttığı dikkati çekmektedir (Tablo 6). Her iki grupta da en etkili olarak para konumunda brom bulunan türevlerin (Bil. no: IV, IX), en etkisiz olarak da aynı konumda nitro taşıyan türevlerin bulunduğu görülmektedir (Bil. no: V, X). 5. Konumda klorun yer aldığı türevlerde etkinin aynı konumda hidrojen bulunanlara oranla artmış olması, moleküllerin reseptörlerle daha iyi etkileşebilmesine ve 5. konumdaki klor grubunun molekülün lipofilik özelliğini arttırmasına bağlanabilir.

(Geliş Tarihi : 31.10.1985)

Aletsel Analizdeki kıymetli yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Tuncel Özden'e teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

1. Noyanalpan, N., Şener, E., «2-(p-Sübsti-tüebenzil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Antihistaminik Etkileri», FABAD Farm. Bil. Der., 10, (4), 275-286, 1985,
2. Bywater, W.G., Coleman, W.R., Kamm, O., Merritt, H.H., «Synthetic Anticonvulsants. Preparation and Properties of Some Benzoxazoles», J. Am. Chem. Soc., 67, 905-907, 1945.
3. Cashin, C.H., Dunwell, D.W., Evans, D., Hicks, T.A., Kitchen, E.A., «2-Aryl-5-benzoxazolealkanoic Acid Derivatives with Notable Antiinflammatory Activity», J. Med. Chem., 18(1), 53-55, 1975.
4. Cashin, C.H., Dawson, W., Kitchen, E.A., «The Pharmacology of Benoxaprofen 2-(4-chlorophenyl) - α -methyl-5-benzoxazoleacetic acid), LRCL 3794, a New Compound with Antiinflammatory Activity Apparently Unrelated to Inhibition of Prostaglandin Synthesis», J. Pharm. Pharmac., 330-36, 1977.
5. Haugwitz, R.D., Angel, R.G., Jacops, G.A., Maurer, B.V., Narayanan, V.L., Cruthers, L.R., Szanto, J., «Antiparasitic Agents. 5. Synthesis and Antihelmentic Activity of 2-Heteroaromatic substituted Isothiocyanatobenzoxazoles and Benzothiazoles», J. Med. Chem., 25, 969-74, 1982.

6. Rips, R., Lachaize, M., Albert, O., Dupont, M., «Antiinflammatory 2-Arylbenzoxazoles», **Chim. Ther.**, 6(2), 126-30, 1971.
7. Schulze, W., Gutsche, W., Jungstand, W., «Schiff Bases and Phenylnitrones of Some N-Heterocyclic Compounds», **Arzneim. Forsch./Drug Res.**, 15 (10), 1235-38, 1965.
8. Evans, D., Dunwell, D. W., Hicks, T. A., «Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Heteroary-1 α -Methyl-5-Benzoxazoleacetic Acids», **J. Med. Chem.**, 18(11), 1158-59, 1975.
9. Holder, G.M., Little, P.J., Ryan, A.J., Watson, T.R., «Inhibitors of Hepatic Mixed Function Oxidases-II. Some Benzimidazoles, Benzoxazole and Benzothiazole Derivatives», **Biochem. Pharmacol.**, 25, 2747-50, 1976.
10. Evans, D., Smith, C.E., Williamson, W.R.N., «Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Substituted 4- and 7-Benzoxazoleacetic and α -Methylacetic Acids», **J. Med. Chem.**, 20 (1), 169-71, 1977.
11. Fieser, L. F., Fieser, M., **Reagents for Organic Synthesis**, New York - London - Sydney, John Wiley and Sons, Vol. I, 892, 1967.
12. Hein, D. W., Alheim, R.J., Leavitt, J.J., «The use of 2-Aryl and 2-Alkyl-substituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles», **J. Am. Chem. Soc.**, 79, 427-29, 1957.
13. Vugman, I., Rocha E Silva, M., «Tissues and Body Fluids», Eichler, O. E., Farah, A. (ed), «Histamine and Antihistaminics», Berlin - Heidelberg-New York, Springer - Verlag, Vol. 18, 86, 1966.