

2-(p-Sübstitüebenzil) Benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Antihistaminik Etkileri

Ningur NOYANALPAN(*)

Esin ŞENER(**)

Özet : Bu çalışmada, 3 ü ilk kez olmak üzere, toplam 5 adet 2-(p-sübstitüebenzil) benzoksazol türevi sentezlenerek yapıları aydınlatılmış ve antihistaminik etkileri saptanmıştır. Bileşiklerin sentezi, o-aminofenol türevlerinin p-sübstitüefenilasetik asit türevleriyle polifosfat esteri veya polifosforik asit içinde ısıtılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerin saflık kontrolleri ve yapı aydınlatmaları için İ.T.K., erime noktası ve spektral analiz yöntemlerinden yararlanılmıştır.

Bileşiklerin antihistaminik etkileri, Magnus tekniğinden faydalanılarak, izole organ banyosu içinde, kobay ileumu ile çalışılarak saptanmış ve en etkili türev olarak 2-(p-bromobenzil) benzoksazol bulunmuştur (% İnh. : 58. 16).

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

Summary : In this research, synthesis, structure elucidations and antihistaminic activities of 2-(p-substitutedbenzyl) benzoxazole deriva-

(*) G. Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Etiler, Hipodrum, Ankara.

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

tives were studied. Totally 5 compounds were synthesized, 3 of them being for the first time. Synthesis of these compounds were accomplished through heating either in polyphosphate ester or in polyphosphoric acid, the derivatives of o-aminophenol with the p-substituted derivatives of phenylacetic acid. For the purity control and structure elucidations of these compounds T.L.C., melting point determination and spectral analysis were performed.

Antihistaminic activity of the compounds were assayed using Magnus method that works with guinea pig ileum in isolated organ bath. The most active derivative was 2-(p-bromobenzyl) benzoxazole (% Inh.: 58. 16).

Key Words : 2-(p-Substitutedbenzyl) benzoxazoles, UV, IR, NMR, Mass, Antihistaminic Activity.

GİRİŞ

Benzoksazol yapısı çok uzun yıllar çeşitli amaçlarla inceleme konusu olmuştur. Organizmanın normal yapı taşlarına benzerliği nedeniyle biyopolimerlerle kolay etkileşebileceği düşünülmüştür. Bu nedenlerle çok sayıda türevi araştırılmıştır. Bu türevler arasında son yıllarda dikkati çeken yapı 2-benzilbenzoksazol yapısıdır. Benzil grubu serbest rotasyon gösterebilecek bir metilen grubu aracılığı ile bağlanan bir fenil grubu içerdiğinden ilginçliği daha da artmaktadır. Biyopolimerlerle fenil grubu yardımı ile etkileşebilen bu sübstitüent aynı zamanda üzerinde taşıdığı değişik gruplar nedeni ile selektif etki göstermektedir. Yapılan literatür taramalarında yapının etki ile olan yakın ilişkisi gözlenmiştir. Antienflamatuvar etkili 5-sübstitüe-2-(p-sübstitüefenil) benzoksazol türevlerinde serisinde en yüksek aktiviteye sahip oldukları gö-

rüldüğünden (1,2), sentezlemeyi amaçladığımız 2-benzilbenzoksazol türevlerinde benzil sübstitüentini para konumundan çeşitli gruplarla sübstitüe edilmiş olarak ele almayı ve bu grupların biyolojik etkiye katkılarını incelemeyi planladık.

Benzoksazol türevlerinin anti-enflamatuvar (2-7), antipiretik (7), analjezik (8), antikonvülzan (9), vazokonstriktör (10), antihelmentik (11), antibakteriyel (12), antiviral (13, 14), antifungal (15), tüberkülostatik (16), antitümör (17) etki, monoamino oksidaz (18), hepatik mikrozomal oksidaz (19), serin proteinaz (20) inhibitörü ve β -adrenerjik blokörü (21), adele gevşetici (22), gibi bir çok farmakolojik etkisi mevcuttur. Antienflamatuvar etkili Benoksaprofen (7, 23) ve adele gevşeticisi Zoksazolamin (22) iyi bilinen benzoksazol türevlerindedir. Benzoksazol türevlerinin biyolojik etkileri arasında en önemlilerinden birisi antienflamatuvar etkidir. Bu

etkinin açıklanmasında bugün kabul edilen mekanizmalar arasında prostaglandin sentezinin inhibisyonu (24-26) ve sıklık AMP üzerine etki (27) yer almaktadır. Benoksaprofenin, prostaglandin sentezini çok zayıf olarak inhibe ettiği belirtildiğinden (7), etki mekanizmasının sıklık AMP üzerinden olabileceği düşünülmüştür. Histaminin ise sıklık AMP seviyesi üzerine etkili olduğu saptanmıştır (27, 28). Ayrıca, benzoksazol türevlerinin antienflamatuvar etkileri oldukça fazla çalışılmasına rağmen, enflamasyon mediatörlerinden histamine karşı etki üzerinde durulmamıştır. Bu nedenlerden dolayı, benzoksazol türevlerinin antienflamatuvar etki mekanizmasına katkıda bulunabileceği düşüncesiyle biyolojik etki olarak antihistaminik etki ele alınmıştır. Böylelikle, histamine karşı etki gösteren bileşiklerin dolaylı olarak sıklık AMP seviyesine etki yapabilecekleri düşünülmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kimyasal Bileşikler :

Çalışmalar esnasında kullanılan bütün çözücüler (Aldrich, Merck ve Baker) teknik ya da analitik niteliktedir. Sentez başlangıç maddeleri olarak kullanılan o-aminofenol ve tüm süstitüe fenilasetik asitler (Ega, Merck) arı bileşiklerdir. Aletsel analiz çalışmalarında, spektral saflıkta kloroform-d (Merck), kromotografik çalışmalarda Kieselgel HF₂₅₄ (Merck) kullanıldı.

Elektronik Cihazlar :

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

Polifosfat Esterinin

Hazırlanılışı :

150 g (1.06 mol) fosforpentaoksit, 300 ml metanolünden artırılmış kloroform içinde 150 ml dietileter (1.44 mol) ile ortamdaki çökelek tamamen kaybolup da berrak bir çözelti oluşana kadar geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Cam pamuğundan süzüldükten sonra rotovaporu da yoğunlaştırıldı. 36 saat 40°C de vakum etüvünde tutulduktan sonra 373.98 g ürün elde edildi (Verim % 82.01) (29).

Benzoksazol Halka Sisteminin Oluşturulması :

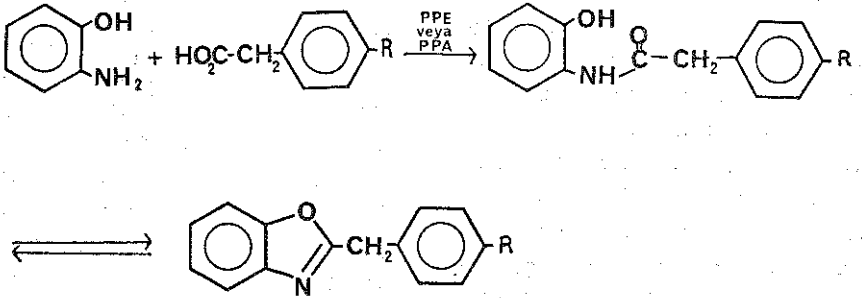
Benzoksazol halka sisteminin oluşturulabilmesi için yararlanılan iki değişik katalizöre göre iki yöntem uygulandı. Bu yöntemlerden birinde polifosfat esteri (30), diğerinde ise polifosforik asit (31) su çekici ajan olarak konuldu.

Genel Yöntem I: 0.01 mol o-aminofenol ile 0.015 mol değişik fenilasetik asitler 11 g polifosfat esteri içinde manyetik karıştırıcı ve yağ banyosu üzerinde, geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı.

Genel Yöntem II: 0.01 mol o-aminofenol ile 0.02 mol sübstitüefenilasetik asit 12 g polifosforik asit içinde manyetik karıştırıcı ve yağ banyosu üzerinde, geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı.

Her iki yöntemde uygulanan ısı ve sürelerin sonunda meydana gelen ürün buzlu suya döküldü ve karıştırıldı. Turnusol kağıdına alkali reaksiyon verinceye kadar %

10 luk NaOH çözeltisi ilave edildi. Benzenli tabaka su ile nötr reaksiyon verinceye kadar yıkandı. Vakumda yoğunlaştırıldı. Susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, tekrar vakumda kuruluğa kadar uçuruldu. Kristalizasyon çözücüsü içinde çözülüp 200 mg aktif kömür ile rengi giderildikten sonra kristallendirildi. Süzülüp alındı ve vakum etüvünde oda ısısında kurutuldu (Şekil 1).



Şekil 1. 2-(p-Sübstitüebenzil) benzoksazol türevlerinin genel elde edilmiş reaksiyonu

Spektral Analizler :

Bileşiklerin UV spektrumları 1-oktanol içinde alındı. Çözeltiler 1.69×10^{-5} — 2.80×10^{-5} M konsantrasyonda hazırlandı. IR spektrumları potasyum bromür pelletleri halinde, NMR spektrumları ise kloroform-d içinde çözülerek alındı. Kromatografik çalışmalar için ince tabaka kromatografisi uygulandı, adsorban olarak Kieselgel HF₂₅₄ kullanılarak plaklar Camag İnce Tabaka yayıcısı ile 0.300 mm olarak hazırlandı. Plaklar 105°C lik

etiüvde 1 saat tutularak aktive edildi. Rf değerlerinin hesaplanmasında solvan olarak kloroform kullanıldı ve lekelerin belirlenmesi için UV ışığı ve Dragendorff belirtecinden yararlanıldı.

Antihistaminik Etki Tayini:

Sentez edilen 2-benzilbenzoksazol türevlerinin histaminin kastırıcı etkisine karşı % inhibisyon değerleri Magnus tekniğinden yararlanılarak bulundu (32, 33). Bu çalışmada izole organ banyosu içinde kobay ileumu kullanıldı. Bileşikler

suda çözünmedikleri için % 60 lık etanol çözeltisinde çözümlenerek hazırlandı.

Bileşiklerin histamini inhibe edici etkilerinin saptanması amacıyla kobay ileumu izole organ banyosuna asıldı. 1 ml sinde 1 γ histamin içeren 0,1 ml histamin çözeltisi ile ileum kontrakte edildi ve kontraksiyon değeri kimografa kaydedici ile çizdirildi. Daha sonra histaminin etkisini önlemek amacıyla ileum Tirod çözeltisi (32) ile 3 kez yıkandı. Çözücü olarak % 60 lık etanol çözeltisi kullanıldığından, bu çözeltinin ileum üzerindeki etkisini saptamak amacıyla 0,1 ml lik miktar ile ileum 5 dakika bekletildi. Daha sonra 0,1 γ histamin verilerek kimograf üzerine kasılma yazdırıldı. Üç kez ileum Tirod çözeltisi ile yıkandıktan sonra 3 dakika dinlendirildi. 0,1 γ histamin uygulanarak meydana gelen kasılma kaydedildi. Cevaplar ilk histaminin cevapları ile aynı olana kadar bu işlem tekrar edildi. İleum 3 defa Tirod çözeltisi ile yıkandıktan sonra 3 dakika bekletildi. Daha sonra 1.24×10^{-8} mol/ml konsantrasyonda 0,1 ml madde içeren çözelti ile 5 dakika etki altında bırakıldı. Bu sürenin sonunda, tekrar 0,1 γ histamin verilerek kontraksiyon gözlemlendi ve bu kontraksiyon değeri kimografa çizdirildi. İleum Tirod çözeltisi ile 3 kez yıkandıktan sonra histamin ile verilen antihistaminik madde ortamdan uzaklaştırıldı. Aynı işlemler tüm maddeler için aynı şekilde yapıldı. Her bileşik ve % 60 lık alkol çözeltisi için en az 3 kez

olmak üzere deneyler tekrarlanarak bulunan değerlerin ortalamaları alındı. Bileşiklerin % inhibisyon değerleri Tablo 1 de verilmiştir.

BULGULAR

2-Benzilbenzoksazol (I):

Genel yöntem I'e göre 1.091 g o-aminofenol ve 2.042 g fenilasetik asit kullanılarak yapılan sentezde, 2,5 saat sürede 100-105°C lik sıcaklık uygulandı. Kristallendirme çözücüsü olarak eter-petrol eteri karışımı kullanıldı ve 1.537 g saf bileşik elde edildi (Verim % 74) (9,34-36).

UV Spektrumu : λ maks. 209 (log ϵ : 4.2015), 236 (log ϵ : 4.0100), 272 (log ϵ : 3.6807) ve 279 nm (log ϵ : 3.6772).

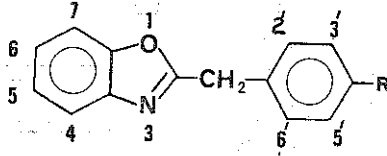
NMR Spektrumu: δ ppm 4.20 (benzil grubunun metilen protonları, 2H, s), 6.88-7.78 (tüm fenil protonları, 9H, m).

Kütle Spektrumu: M^+ 209 (Moleküler iyon, ana pik, % 100), m/e 208 ($M^+ -1$, hidrojen kopuşu, % 26), m/e 180 ($M^+ -29$, $HC \equiv O^+$ kopuşu, % 12), m/e 91 (tropilyum kationu, % 87), m/e 65 (siklopentadienil kationu, m/e 91-25 asetilen kopuşu, % 18).

2-(p-Metoksilbenzil)benzoksazol (II):

Genel yöntem I'e göre 1.091 g o-aminofenol ve 2.493 g p-metoksi-fenilasetik asit kullanılarak yapılan sentezde, 2,5 saat sürede 100-

Tablo 1. Sentezlenen 2-Benzilbenzoksazol Türevleri ve 1.24×10^{-8} mol/ml Konsantrasyondaki Bileşiklerin, 0.1 μ Histamine Karşı % İnhibisyon Değerleri



Bil. No	R	E.N. (°C)	R _f Değeri	% İnhibisyon Değeri
I	H	33.9	0.80	22.05
* II	OCH ₃	57.0	0.64	29.56
* III	Cl	84.1	0.73	47.56
IV	Br	94.3	0.70	58.16
* V	NO ₂	121.5	0.55	18.62

* İlk kez bu çalışmada sentezlenmiştir.

105°C lık sıcaklık uygulandı. Kristallendirme çözücüsü olarak metanol kullanıldı ve 1.202 g saf bileşik elde edildi (Verim % 50).

UV Spektrumu : λ maks. 209 (log ϵ : 4.3155), 233 (log ϵ : 4.2527), 273 (log ϵ : 3.9051) ve 279 nm (log ϵ : 3.9089).

NMR Spektrumu: δ ppm 3.75 (metoksil protonları, 3H, s), 4.20

(2. konumdaki benzil grubunun metilen protonları, 2H, s), 6.86 (3',5' konumlardaki protonlar, 2H, d), 7.13-7.78 (4, 5, 6, 7, 2' ve 6' konumlardaki protonlar, 6H, m).

Kütle Spektrumu: M⁺ 239 (Moleküler iyon, % 75), m/e 224 (M⁺ -15, metil kopuşu, % 43), m/e 121 (metoksitropilyum katyonu, ana

pik, % 100), m/e 77 ($C_5H_5N^+$ iyonu, % 14), m/e 63 ($C_5H_3^+$ iyonu, % 11).

2(p-Klorobenzil)benzoksazol :
(III) :

Genel yöntem I'e göre 1.091 g o-aminofenol ve 2.5559 g p-klorofenilasetik asit kullanılarak yapılan sentezde, 2.5 saat sürede 100-105°C lik sıcaklık uygulandı. Kristallendirme çözücüsü olarak metanol kullanıldı ve 1.336 g saf bileşik elde edildi (Verim % 55).

UV Spektrumu: λ maks. 208 (log ϵ : 4.3269), 272 (log ϵ : 3.7619) ve 279 nm (log ϵ : 3.7587)

NMR Spektrumu: δ ppm 4.26 (benzil grubunun metilen protonları, 2H, s), 7.08-7.83 (tüm fenil protonları, 8H, m).

Kütle Spektrumu: M+ 243/245 (Moleküler iyon, ana pik, % 100), m/e 242/244 (M+ -1, hidrojen kopuşu, % 13), m/e (M+ -35/37, klor kopuşu, % 30), m/e 125/127 (klorotropilyum katyonu, % 34), m/e 89 (m/e 125/127-36/38, hidroklorik asit kopuşu, % 16), m/e 63 ($C_5H_3^+$ iyonu, m/e 89-26, asetilen kopuşu, % 16).

2(p-Bromobenzil) benzoksazol :

Genel yöntem I'e göre 1.091 g o-aminofenol ve 3.226 g p-bromofenilasetik asit kullanılarak yapılan sentezde, 2.5 saat sürede 105-110°C lik sıcaklık uygulandı. Kristallendirme çözücüsü olarak metanol kullanıldı ve 1.759 g saf bileşik elde edildi (Verim % 61) (20).

UV Spektrumu: λ maks. 211 (log ϵ : 4.4262), 272 (log ϵ : 3.8370) ve 279 nm (log ϵ : 3.8169).

NMR Spektrumu: δ ppm 4.23 (benzil grubunun metilen protonları, 2H, s), 7.10-7.85 (tüm fenil protonları, 8H, m).

Kütle Spektrumu: M+ 287/289 (Moleküler iyon, ana pik, % 100), m/e 286/288 (M+ -1, hidrojen kopuşu, % 10), m/e 208 (M+ -79/81, brom kopuşu, % 53), m/e 207 (M+ -80/82, hidrobromik asit kopuşu, % 13), m/e 169/171 (bromotropilyum katyonu, % 35), m/e 89 (m/e 109/171-80/82, hidrobromik asit kopuşu, % 19), m/e 63 ($C_5H_3^+$ iyonu, m/e 89-26, asetilen kopuşu, % 13).

2(p-Nitrobenzil)benzoksazol :

Genel yöntem II'e göre 1.091 g o-aminofenol ve 3.623 g p-nitrofenilasetik asit kullanılarak yapılan sentezde, 135°C de karışım sıvı hale geçti. Daha sonra sıcaklık 110°C a düşürüldü, 1.5 saat sürede 110 - 120°C lik ısıda reaksiyon yürütüldü. Kristallendirme çözücüsü olarak metanol kullanıldı ve 1.541 g saf bileşik elde edildi (Verim % 61).

UV Spektrumu: λ maks. 208 (log ϵ : 4.4092), 273 (log ϵ : 4.1664) ve 279 nm (log ϵ : 4.1401).

NMR Spektrumu: δ ppm 4.38 (benzil grubunun metilen protonları, 2H, s), 7.20-7.90 (4, 5, 6, 7, 2' ve 6' konumlardaki protonlar, 6H, m), 8.22 (3' ve 5' konumlardaki protonlar, 2H, d).

Kütle Spektrumu: M+ 254 (Moleküler iyon, ana pik, % 100), m/e 208 (M+ -46, nitro kopuşu, % 29), m/e 207 (m/e 208-1, hidrojen kopuşu, % 18), m/e 89 (m/e 207-118, ben-

zoksazol kopuşu, % 27), m/e 78 ($C_5H_4N^+$ iyonu, % 16), m/e 77 ($C_5H_3N^+$ iyonu, % 11), m/e 53 ($C_5H_3^+$ iyonu m/e 89-26, asetilen kopuşu, % 23).

Tüm Bileşiklerin IR Spektrumları :

IR spektrumlarında görülen bantlar bütün bileşikler için benzerdir (37). Bu bantlar şu şekildedir: 3100-3000 cm^{-1} =C—H gerilimleri, 2980-2850 cm^{-1} —C—H gerilimleri, 1625—1615 cm^{-1} C—H eğilimleri, 700-850 cm^{-1} C—H plan dışı eğilimleri (süstitüe benzen halkaları). Ayrıca, 2-(p-nitrobenzil) benzoksazolde 1360-1350 cm^{-1} de simetrik nitro gerilimleri ve 1540-1530 cm^{-1} de asimetrik nitro gerilimleri görüldü.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu araştırmada, 3 tanesi ilk kez olmak üzere, toplam 5 adet 2-benzilbenzoksazol türevi sentezlenmiştir. Bileşiklerin benzil grubu para konumundan serbest olduğu gibi, metoksil, klor, brom gibi elektron veren ve nitro gibi elektron çeken grupları içermektedir.

Benzoksazol halkasının kolay parçalanabilir özelliği nedeniyle (38), bu tip yapıların eldesinde kullanılan Phillips yöntemi (39) gibi kuvvetli asidik ortamlarda halka kapama işlemi gerçekleştirilemedi. Ayrıca, zamana bağlı olarak yüksek sıcaklıkta halka açılarak amid şekline dönüştüğünden (Şekil 1), düşük ısı ile yürüyebilen reaksi-

yonlar tercih edildi. Pridin ve ksilen gibi çözücüler içinde yürütülen reaksiyonların veriminin az olması nedeniyle, kondensasyon ajanı olarak 100-120°C civarında çalışmaya olanak veren polifosfat esteri kullanıldı. Benzil grubu üzerinde para konumundan nitro taşıyan türevde(V), nitronun negatif mezomer etki özelliğinden dolayı polifosfat esteri ile sentez verimi düşük olmuştur. O nedenle polifosforik asit ile bu bileşik elde edildi.

2-Benzilbenzoksazol türevi bileşiklerin yapıları UV, IR, NMR ve Kütle spektroskopisi ile kanıtlandı. IR spektrumlarında görülen bantlar, bulgular kısmında verildiği gibi bütün bileşikler için benzerdir. Para konumunda halojen bulunan 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, benzil grubunun para konumunda yer alan süstitüentlere göre değişmektedir. Benzil grubunun metilen protonları tüm bileşiklerin spektrumlarında 4.20-4.42 δ ppm' de görülmüştür. Kütle spektrumlarında, ana pik 2-(p-metoksibenzil) benzoksazol (II) dışında moleküler iyonlardır. II. Bileşikte ise ana pik metoksitropilyum katyonudur. Moleküler iyon ise % 74 olarak bulunmuştur. Molekülün dayanıklı olması nedeniyle benzoksazol halkasının parçalanması sonucu oluşan pikler spektrumlarda görülmemiştir.

Sentezlenen bileşiklerin enflamasyon mediatörlerinden histamine karşı etkileri Magnus tekniğinden faydalanılarak, izole organ banyosu içinde, kobay ileumu ile çalışılarak saptanmıştır. En etkili türev olarak 2-(p-bromobenzil)benzoksazol (IV) bulunmuştur (% İnh.: 58.16). Bileşiklerin yapıları ile etkileri arasındaki ilişki incelenecek olursa, para konumuna metoksil, klor, brom gibi elektron verici gruplar yerleştirildiğinde, bu konumdan süstitüe edilmemiş olan türeve (I) göre etki artmaktadır. Bunun tersi olarak aynı konuma nitro gibi elektron çekici bir grup yerleştirildiğinde ise etki azalmaktadır.

Antienflamatuvar etkinin açıklanmasında bugün kabul edilen mekanizmalar arasında siklik AMP seviyesine etki de yer almaktadır (27). Histaminin de siklik AMP üzerine etkisi olması nedeniyle (27, 28), 2-(p-süstitüebenzil) benzoksazol türevlerinin histamine karşı etkileri araştırılarak, etkili bulunan bu bileşiklerin, siklik AMP'ye de dolaylı olarak etki yapabilecekleri düşünülmektedir.

(Geliş Tarihi : 14.6.1985)

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Evans, D., Dunwell, L.W., Hicks, T.A., «Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Heteroaryl- α -Methyl-5-Benzoxazoleacetic Acids», *J. Med. Chem.*, 18(11), 1158-1159, 1975.
3. Evans, D., Dunwell, D.W., «Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Aryl-6-benzoxazoleacetic Acid Derivatives», *J. Med. Chem.*, 20(6), 797-801, 1977.
4. Evans, D., Dunwell, D.W., Hicks, T.A., «o-Aminophenol Derivatives», *Brit. J.*, 435, 722, 12 May. 1976.
5. 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), 169-171, 1977.
6. Rips, R., Lachaize, M., Albert, O., Dupont, M., «Antiinflammatory 2-Arylbenzoxazoles», *Chim. Ther.*, 6(2), 126-130, 1971.
7. Cashin, C.H., Dawson, W., Kitchen, E.A., «The Pharmacology of Benoxapofen (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.*, 29, 330-336, 1977.
8. Evans, D., Dunwell, D.W., Hicks, T.A., «Benzoxazole Deri-

- vatives», **Ger. Offen.** 2, 324, 443, 29 Nov 1973, Ref: **Chem. Abstr.**, Vol. 80, 70798 s, 1974.
9. 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.
 10. Panov, I.V., Bednyagina, N.P., «Structure and Pharmacological Activity of 2-Hydrazinobenzoxazoles», **Farmakol. (i) Toksikol.**, 20(6), 25-27, 1957. Ref: **Chem. Abstr.**, Vol. 52, 104241, 1960.
 11. Haugwitz, R.D., Angel, R.G., Jacobs, G.A., Maurer, B.V., Narayanan, V.L., Cruthers, L.R., Szanto, J., «Antiparasitic Agents. 5. Synthesis and Antihelminthic Activity of 2-Heteroaromatic-substituted Isothiocyanatobenzoxazoles and Benzothiazoles», **J. Med. Chem.**, 25, 969-974, 1982.
 12. Feuer, H., Lawrence, J.P., «Bicidal Dihalomethylnitro Heterocycles», **Ger. Offen.** 2, 450, 864, 30 Apr 1975. Ref: **Chem. Abstr.**, Vol. 83, 58802t, 1975.
 13. Haskell, T.H., Peterson, F.E., Watson, D., Plessas, N.R., Culbertson, T., «Neuraminidase Inhibition and Viral Chemotherapy», **J. Med. Chem.**, 13(4), 697-704, 1970.
 14. Skinner, W.A., Gualtiere, F., Brody, G., Fieldsteel, A.H., «Antiviral Agents. 1. Benzothiazole and Benzoxazole Analogs of 2-(α -Hydroxybenzyl) - benzimidazole», **J. Med. Chem.**, 14(16), 546-549, 1971.
 15. Winkelmann, E., Raether, W., Sinharay, A., «Chemotherapeutical Active Nitro Compounds. 4,5-Nitroimidazoles. Part II», **Arzneim-Forsch.**, 28(31), 351-366, 1978.
 16. Wagner, W.H., Vonderbank, H., «Über die Hemmwirkung Einiger Amine auf das Wachstum von Tuberkelbazillen», **Naturwissenschaften**, 36, 30, 1949.
 17. Schulze, W., Futsche, W., Jungst, W., «Schiff Bases and Phenylhydrazones of Some N-Heterocyclic Compounds», **Arzneim-Forsch.**, 15(10), 1235-1238, 1965.
 18. Bolt, A.G., Ghosh, P.B., Sleight, M.J., «Benzo-2,5-oxadiazoles. A Novel Class of Heterocyclic Monoamine Oxidase Inhibitors», **Biochem. Pharmacol.**, 23(14), 1963-1968, 1974.
 19. 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, 2747-2750, 1976.
 20. Wagner, G., Eppner, B., «Synthesis of 2-(4-Amidinophenyl)-benzofuran, - benzoxazole and -benzothiazole as well as of 2-(4-Amidinobenzyl) benzoxazole», **Pharmazie**, 35(5-6), 285-288, 1980.

21. Crowther, A.F., Howe, R., Mc Loughlin, B.J., Malbion, K., Rao, B.S., Smith, L.H., Turner, R.W., « β -Adrenergic Blocking Agents. 12. Heterocyclic Compounds Related to Propranolol», *J. Med. Chem.*, 15(3), 260-266, 1972.
22. Daniels, T.C., Jorgensen, E.C., «Central Nervous System Depressants», Wilson, C.O., Gisvold, O., Doerge, R.F., (ed), **Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry**, Philadelphia-Toronto, J.P. Lippincott Company, 421, 1971.
23. Thomas, G., «Inhibition of Calcium ionophore A 23187-induced Contraction of Guinea-pig Ileum by Antiinflammatory Agents», *J. Pharm. Pharmacol.*, 32, 141-142, 1980.
24. Yoshimoto, T., Yamamoto, S., Hayaishi, O., «Selective Inhibition of Prostaglandin Endoperoxide Thromboxane Isomerase by 1-Carboxyalkylimidazoles», *Prostaglandins*, 16(4), 529-539, 1978.
25. Flower, R.J., «Drugs which Inhibit Prostaglandin Biosynthesis», *Pharmacol. Rev.*, 26(1), 33-63, 1974.
26. Bowmann, W.C., Rand, M.J., «Prostaglandins», **Textbook of Pharmacology**, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 12. 39, 1980.
27. Melmon, K.L., Bourne, H.R., «Mechanisms of Inflammation», *Clin. Pharmacol. Ther.*, 16 (5 Part 2), 886-891, 1974.
28. Whittle, B.J.R., «Calcium and the Inhibition of Histamine Release from rat Peritoneal Mast Cells by Non-steroid Antiinflammatory Agents», *Br. J. Pharmacol.*, 58(3), 446, 1976.
29. Fieser, L.F., Fieser, M., **Reagents for Organic Synthesis**, New York - London - Sydney, John Wiley and Sons, Vol. I, 892, 1967.
30. Kanaoka, Y., Hamada, T., Yonemitsu, O., «Polyphosphate Ester as a Synthetic Agent. Syntheses of 2-Substituted-Benzoxazoles and Benzothiazoles with PPE», *Chem. Pharm. Bull.*, 18(3), 587-590, 1970.
31. Hein, D.W., Alheim, R.J., Leavitt, J.J., «The Use of 2-Aryl and 2-Alkyl-substituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles», *J. Amer. Chem. Soc.*, 79, 427-429, 1957.
32. 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.
33. Özden, S., «3H-İmidazo (4,5-b) ve (4,5-c) pridinlerin 2-Alkil Sübstitüe Türevlerinde Nicel Yönden Yapı-Etki Bağdaştırılması Üzerinde Araştırmalar», A.Ü. Ecz. Fak., Doç. Tezi. 1977.
34. Hamer, F.M., «Some Chain-substituted Methinecyanines

- and Styryl Dyes», *J. Chem. Soc.* 1480-1498, 1956.
35. Higginbottom, R., Suschitzky, H., «Synthesis of Heterocyclic Compounds», *J. Chem. Soc.* 2367-2370, 1962.
 36. Rash, F.H., Swanson, C.E., «2-Substituted Benzoxazoles», *Ger. Offen.* 1, 939, 072, 05 Feb 1970.
 37. Simanov, A.P., Bazov, V.P., Braz, G.I., Voznesenokaya, N. N., Yakubovich, A.Y., «Infrared Absorption Spectra of Benzoxazoles», *Khim. Geterosikl. Soedin.*, Sb. 2, 292-299, 1970. Ref: *Chem. Abstr.*, Vol. 77, 74375N, 1972.
 38. Skraup, S., Moser, M., «Benzoxazole Derivatives», *Ber.* 55B, 1080-1101, 1922.
 39. Phillips, M.A., «The Formation of 2-Substitutedbenzimidazoles», *J. Chem. Soc.*, 2393, 1928.

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