

5-Nitro-2-(p-Sübstitübenzil) Benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Antihistaminik Etkileri

Ningur NOYANALPAN (*)
Esin ŞENER (**)

Özet : Bu çalışmada, bir grup 5-nitro-2-(p-sübstitübenzil)benzoksazol türevi, ilk kez olmak üzere sentezlenmiş ve yapıları açıklanmıştır. Bu bileşikler, 2. konumdaki benzil grubunun para konumunda H, OCH₃, Cl, Br NO₂ grupları bulundurmaktadırlar. Bileşikler, 2-amino-4-nitrofenol ile uygun p-sübstitüefenilasetik asit türevlerini polifosforik asit içinde ısıtılması ile sentezlenmişlerdir. İ.T.K., Erime Derecesi ve spektral analiz yöntemlerinden UV, IR, NMR, Kütleden yararlanılarak, bileşiklerin saflık kontrolleri yapılmış ve yapıları kanıtlanmıştır.

Bileşiklerin histaminin kobay ileumunda oluşturduğu kasılmayı inhibe edici etkileri, Magnus tekniğinden yararlanılarak, izole organ banyosu içinde saptanmış ve en etkili türev olarak 5-nitro-2-(p-bromobenzil)benzoksazol bulunmuştur (% İnh. : 65.79).

(*) G.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı, Etiler
ANKARA.

(**) A. Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı, Tandoğan
ANKARA.

**THE SYNTHESIS, STRUCTURE ELUCIDATIONS AND
ANTIHISTAMINIC ACTIVITIES OF
5-NITRO-2-(p-SUBSTITUTEDBENZYL)
BENZOXAZOLE DERIVATIVES**

Summary : In this research, a group of 5-nitro-2-(p-substituted-benzyl)benzoxazole derivatives were synthesized for the first time and their structures were elucidated. These compounds, having H, OCH₃, Cl, Br, NO₂ groups at the para position of the 2-benzyl group, were prepared by heating 2-amino-4-nitrophenol with appropriate p-substitutedphenylacetic acids in the presence of polyphosphoric acid. The purity control and structure elucidations of these compounds were performed by using T.L.C., melting point determination and UV, IR, NMR, Mass spectral analysis methods.

The activity of the compounds against histamine were determined using Magnus method that works with guinea-pig ileum, in isolated organ bath and 5-nitro-2-(p-substitutedbenzyl)benzoxole was found as the most active derivative (% Inh. : 65.79).

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

GİRİŞ :

2-(p-Süstitüebenzil)benzoksazol türevleri ile ilgili önceki çalışmamızda, bileşiklerin sentezleri, yapı açıklamaları ve histaminin kobay ileumunda oluşturduğu kasılmayı inhibe edici etkileri incelenmiştir (1).

Benzoksazol türevlerinde, genellikle 2. konumda yer alan grupların etki şeklini yönlendirdiği (2-8), diğer konumlardaki grupların (3,5,8-10), özellikle 5. konumun (3, 8,9), etki şiddetinde rol oynadığı dikkati çekmektedir. Bu nedenle 2-

(p-süstitüebenzil)benzoksazol türevlerini (1) bu kez, 5. konumda nitro bulunduran şekillerini ele alıp, kobay ileumunda histamin ile oluşturulan kasılmayı inhibe edici etkilerini saptayarak, etkideki değişiklikleri gözlemeyi planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM :

Kimyasal Bileşikler :

Çalışmalar esnasında, sentez başlangıç maddeleri olarak kullanılan 2-amino-4-nitrofenol ve p-süstitüefenilasetik asitler (Ega, Merck) arı bileşiklerdir. Tüm çözücüler (Al-

drich, Merck, Baker) teknik ya da analitik niteliktedir. Kromatografi için Kieselgel HF₂₅₄ (Merck), aletsel analiz için potasyum bromür (Merck) ve kloroform-d (Merck) kullanıldı.

Elektronik Cihazlar :

Erime Derecesi 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) aletsel analiz çalışmalarında kullanılmıştır.

Benzoksazol Halka Sisteminin Oluşturulması (1) :

Benzoksazol halka sisteminin oluşturulmasında kondensasyon katalizörü olarak polifosforik asit (PPA) (1,11) kullanıldı.

Reaksiyon için 0.01 mol 2-amino-4-nitrofenol ile 0.02 mol uygun p-süstitüefenilasetik asit türevleri 12 g PPA içinde, manyetik karıştırıcı üzerinde, yağ banyosunda, geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Her bileşik için farklı ısı ve sürelerde reaksiyon yürütüldü (Tablo 1). Bu 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 edildi. Benzenli tabaka turnusol kağıdına nötr reaksiyon verinceye kadar su ile yıkandı. Vakumda yoğunlaştırıldı, susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Tekrar vakumda kuruluğa kadar uçtu-

ruduktan sonra kalıntı kristalizasyon çözücüsü olarak metanolde çözümlü, aktif kömür ile rengi giderildikten sonra kristallendirildi.

Spektral Analizler :

Bileşiklerin UV spektrumları 1-oktanol içinde alındı. Çözeltiler 1.69 x 10⁻⁵ — 2.60 x 10⁻⁵ M konsantrasyonda madde içerecek şekilde hazırlandı. IR spektrumları, potasyum bromür ile pelletler oluşturularak alındı. NMR spektrumlarının alınmasında ise çözücü olarak kloroform-d kullanıldı. İnce Tabaka Kromatografisinde Kieselgel HF₂₅₄ kullanılarak, plaklar Camag İnce Tabaka yayıcısı ile 0.300 mm olarak hazırlandı ve 1 saat 105°C lik etüvde aktive edildi. Kromatografik çalışmada solvan olarak sadece kloroform kullanılarak Rf değerleri hesaplandı. Lekeler UV ışığı ve Dragendorff belirteci ile belirlendi.

Antihistaminik Etki Tayini (1) :

Bileşiklerin kobay ileumunda histaminin kasırtıcı etkisine karşı % inhibisyon değerleri, Magnus tekniğinden (1,12) yararlanılarak, izole organ banyosu içinde çalışılarak saptandı. Bileşikler suda çözünmedikleri için % 60 lık etanol içinde çözülerek denendiler. Deneyler esnasında tüm kontraksiyonlar kimografa kaydedici ile çizdirildi.

Etki saptaması için kobay ileumu 0.1 γ histamin içeren 0.1 ml histamin çözeltisi ile kontrakte edildi. Daha sonra ileum Tirod çözeltisi (13) ile 3 kez yıkandı. Bileşikler için çözücü olarak % 60 lık etanol kullanıldığından, bu çözücü-

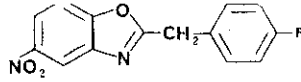
nün ileum üzerindeki etkisini saptamak amacıyla 0.1 ml % 60 lık etanol ile ileum 5 dakika bekletildikten sonra 0.1 γ histamin verilerek kasılma kaydedildi. İleum 3 defa Tirod çözeltisi ile yıkandıktan sonra 3 dakika dinlendirildi. 0.1 γ histamin uygulanarak cevapların ilk histamin cevapları ile aynı olup olmadığı kontrol edildi. Aynı cevap alınuncaya kadar bu işlem tekrarlandı. İleum 3 defa Tirod çözeltisi ile yıkanarak 3 dakika bekletildi. 1.24×10^{-8} mol/ml konsantrasyonda madde içeren 0.1 ml çözelti ile ileum 5 dakika etki altında bırakıldı. Bu sürenin sonunda 0.1 γ histamin verilerek kontraksiyon değeri

saptandı. İleum 3 kez Tirod çözeltisi ile yıkandı. Aynı işlemler tüm maddeler için aynı şekilde yapıldı. Deneyler, her bileşik ve % 60 lık etanol çözeltisi için en az 3 kez olmak üzere tekrarlanarak, bulunan değerlerin ortalamaları alındı. Bileşiklerin histaminin kasıtırıcı etkisine karşı % inhibisyon değerleri Tablo 5 de verilmiştir.

BULGULAR :

Sentezlenen bileşiklerin elde edilmişleri ile ilgili bilgiler Tablo 3 ve 4 de ve bileşiklerin histaminin kasıtırıcı etkisine karşı % inhibisyon değerleri Tablo 5 de verilmiştir.

Tablo 1. Sentezlenen 5-Nitro-2-(p-süstitübenzil)benzoksazol Türevleri ve Sentezleri ile İlgili Bilgiler



Bil. No	R	Fenilasetik Asit Türevi	Isl (°C)	Süre (Saat)
I	H	Fenilasetik Asit	110-120	2
II	OCH ₃	p-Metoksifenilasetik asit	110-120	2
III	Cl	p-Klorofenilasetik asit	115-125	2.5
IV	Br	p-Bromofenilasetik asit	115-125	2
V	NO ₂	p-Nitrofenilasetik asit	115-125	2.5

* Tüm bileşikler ilk kez bu çalışmada sentezlenmiştir.

Tablo 2. 5-Nitro-2-(p-sübstitübenzil)benzoksazol Türevlerinin Erime Dereceleri, Rf değerleri ve Sentez Verimleri

Şil. No	Erime Derecesi (°C)	Rf	% Verim
I	96.3	0.74	57
II	99.1	0.59	62
III	108.5	0.62	71
IV	131.1	0.60	48
V	134.8	0.43	73

Tablo 3. 5-Nitro-2-(p-sübstitübenzil)benzoksazol Türevlerinin UV, NMR ve Kütle Spektrumu Bulguları

Şil. No	UV λ _{maks.} (nm)	UV log ε	NMR (δ ppm)	Kütle
I	209	4.2917	4.32(2H,s), 7.30-7.60	M ⁺ 254(% 91), m/e 208
	230	4.4895	(5H,m), 7.67(1H,d), 8.35	(% 29), 91(% 100), 65
	276	3.8555	(1H,dd), 8.65(1H,d)	(% 11)
II	230	4.4742	3.87(3H,s), 4.33(2H,s),	M ⁺ 284(% 83), m/e 269
	277	3.9621	6.95(2H,d), 7.37(2H,d), 7.60(1H,d), 8.33(1H,dd), 8.60(1H,d)	(% 25), 121(% 100)
III	227	4.5165	4.34(2H,s), 7.49(4H,m),	M ⁺ 288/300(% 100), m/e
	276	3.9554	7.74(1H,d), 8.44(1H,dd), 8.80(1H,d)	242/244(% 19), 125/127 (% 50)
IV	207	4.3208	4.23(2H,s), 7.18(2H,d),	M ⁺ 332/334(% 100), m/e
	229	4.4721	7.41(2H,d), 7.48(1H,d),	286/288(% 13), 207
	276	3.8275	8.21(1H,dd), 8.46(1H,d)	(% 15), 169/171(% 70), 90(% 30), 89(% 30), 63 (% 17)
V	227	4.4719	4.42(2H,s), 7.37-7.62	M ⁺ 299(% 100), m/e 253
	271	4.2633	(3H,m), 8.00-8.27(3H,m) 8.42(1H,d)	(% 13), 207(% 19), 91 (% 26)

Tablo 4. 5-Nitro-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
1540-1530	NO_2 asimetrik gerilimleri

Tablo 5. 5-Nitro-2-(p-sübstitüebenzil)benzoksazol Türevlerinin 1.24×10^{-3} mol/ml Konsantrasyondaki çözeltilerinin 0.1 γ Histamine karşı % İnhibisyon Değerleri

Bil. No	% İnhibisyon Değeri
I	28.16
II	31.43
III	52.72
IV	65.79
V	11.04

SONUÇ VE TARTIŞMA :

Bu çalışmada, tümü ilk kez olmak üzere bir grup 5-nitro-2-(p-

sübstitüebenzil)benzoksazol türevi sentez edilmiştir. Bu bileşiklerin para konumu serbest olduğu gibi

OCH₃, Cl, Br, NO₂ gibi grupları da taşımaktadır. Önceki çalışmada, 2-(p-süstitüebenzil)benzoksazol türevlerinde, uygun kondensasyon katalizörü olarak polifosfat esteri bulunmuştu (1), ancak para konumunda nitro bulunan 2-(p-nitrobenzil)benzoksazolde ise sentez verimi polifosfat esteri ile düşük olduğundan, polifosforik asit kullanılmıştı. Bu çalışmada da sentezlenen bileşikler 5. konumda (Bil. No: I-V), bir bileşikde de (Bil. No: V) hem 5. konumda hem de para konumunda nitro grubu taşıdıklarından, polifosforik asit kondensasyon katalizörü olarak kullanılmıştır. Bileşikler, 2-amino-4-nitrofenol ile uygun p-süstitüefenilasetik asit türevlerini, polifosforik asit içinde ısıtılması ile elde edilmişlerdir.

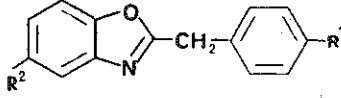
Sentezlenen 5-nitro-2-(p-süstitüebenzil)benzoksazol türevlerinin saflık kontrolleri ve yapı açıklamaları için erime derecesi, İ.T.K. ve spektral analiz yöntemlerinden UV, IR, NMR, Kütleden yararlanılmıştır. Bileşiklerin UV spektrumlarındaki maksimumlar para konumunda bulunan süstitüentlere göre değişiklik göstermektedir. Tüm bileşikler için IR spektrumlarında görülen bantlar, bulgular kısmında verildiği gibi benzerdir. Para konumunda halojen bulunan türevlerde (Bil. No: III, IV) C-halojen gerilim bantları bileşiklerin yapılarının karışık olması sebebiyle ve bu bantların moleküler vibrasyon bölgesinde görülmesinden dolayı, 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 spektrumları ise genellikle basit ve kolay çözümlenebilen pikler vermektedir. Spektrumlarda moleküllerin genellikle dayanıklı oldukları görülmektedir. Ana pik, 5-nitro-2-benzilbenzoksazol (Bil. No: I) ve 5-nitro-2-(p-metoksibenzil)benzoksazolün (Bil. No: II) dışında moleküler iyonlardır. Bu bileşiklerde ise ana pik tropilyum ve metoksitropilyum kanyonlarıdır. Molekülün dayanıklı olması nedeniyle benzoksazol halkasının parçalanması sonucu oluşan pikler spektrumlarda görülmemektedir.

5-Nitro-2-(p-süstitüebenzil) benzoksazol türevlerinin kobay ileumun da histamin ile oluşturulan kasılmayı inhibe edici etkileri, Magnus tekniğinden (1,13) faydalanılarak, izole organ banyosu içinde saptanmıştır. En etkili türev olarak 5-nitro-2-(p-bromobenzil)benzoksazol (Bil. No: IV) bulunmuştur (% İnh.: 85.79).

Önceki çalışmada histamine karşı etkileri incelenen 2-(p-süstitüebenzil)benzoksazoller (1) ile 5-nitro-2-(p-süstitüebenzil)benzoksazoller etki bakımından kıyaslanacak olursa (Tablo 6), 5. konumda nitro taşıyan türevlerin, 5. konumu serbest olan analoglarına göre genellikle daha etkili oldukları görülmektedir. Sadece, 5-nitro-2-(p-nitrobenzil)benzoksazolde (Bil. No: V)

Tablo 6. 5-Nitro-2-(p-süstitüebenzil)benzoksazoller ile 2-(p-Süstitüebenzil) benzoksazollerin (1), 0.1 γ Histamine karşı % İnhibisyon Değerlerinin Kıyaslanması



Bil. No	R ¹	R ²	% İnhibisyon Değeri
I	H	NO ₂	28.16
II	OCH ₃	NO ₂	31.43
III	Cl	NO ₂	52.72
IV	Br	NO ₂	65.79
V	NO ₂	NO ₂	11.04
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

etki 2-(p-nitrobenzil)benzoksazole göre düşmektedir. Genellikle, 5. konumda nitro bulunan türevlerde, nitro grubu nedeniyle (Bil. No: I-IV)) lipofilik özelliğin artmasından ya da moleküllerin reseptörlere daha iyi bağlanabilir hale gelmesinden etki şiddetinin artmış olduğu düşünülebilir. Ancak, 5. konumda, nitro taşıyan V numaralı bileşikte etkinin 5. konumda nitro taşımayan analoguna (Bil. No: X) göre azalmış olması, 5. ve para konumlarında 2 adet elektron çekici özellikteki nitro grubunun, molekülde oluşturacağı mezomerik ve indüktif etkilerin, diğer moleküllere göre

farklı oluşuna bağlanabilir.

(G.T. 31.10.1985)

KAYNAKLAR

1. Noyanalpan, N., Şener, E., «2-(p-Süstitüebenzil)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., T.A., Kitchen, A.E., «2-Aryl-5-benzoxazolealkanoic Acid Derivatives with Notable Anti-inflammatory 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 Anti-inflammatory Activity Apparently Unrelated to Inhibition of Synthesis», *J. Pharm. Pharmacol.*, 330-336, 1977.
5. 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, 969-74, 1982.
6. Rips, R., Lachaize, M., Albert, O., Dupont, M., «Anti-inflammatory 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 Anti-inflammatory Activity of Some 2-Heteroaryl- α -Methyl-5-Benzoxazoleacetic Acids», *J. Med. Chem.*, 18 (11), 1158-59, 1975.
9. Holder, G. M., Little, P.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., Smit, C.E., Williamson, W.R.N. «Synthesis and Anti-inflammatory 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. 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. Vol. 18, 86, 1968.

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