

3-Kloroasetil-6-Açıl-2(3H)- Benzoksazolone Türevleri Üzerinde Çalışmalar

Hakkı ERDOĞAN (*)

Özet : Bu çalışmada 3-kloroasetil-6-açıl-2(3H)-benzoksazolone yapı-
sında bileşikler hazırlanmış ve analjezik etkileri incelenmiştir.

Sentezi yapılan bileşiklerin fiziksel özellikleri, ince tabaka kroma-
tografisinde Rf değerleri ve UV absorpsiyon özellikleri saptanmış;
IR, NMR spektroskopik yöntemleri ve elementer analizleri ile yapıları
kanıtlanmıştır.

Hazırlanan bileşiklerin değiştirilmiş KOSTER testi ile analjezik et-
kileri incelenmiş; referans bileşik olarak aspirin alınmıştır

STUDIES ON 3-CHLORO-ACETYL-6-ACYL-2(3H)- BENZOXAZOLONE DERIVATIVES

Summary : In this study, several new 3-chloroacetyl-6-acyl-2(3H)-
benzoxazolone derivatives have been prepared and their analgesic
activity have also been examined.

Physical properties, Rf values in TLC and UV absorption of the
compounds synthesized have been determined, and their chemical
structures have been elucidated utilizing their IR, NMR spectral data
and elementary analysis results.

Using aspirin as reference analgesic activity of synthesized compo-
unds have been examined with modified KOSTER's test.

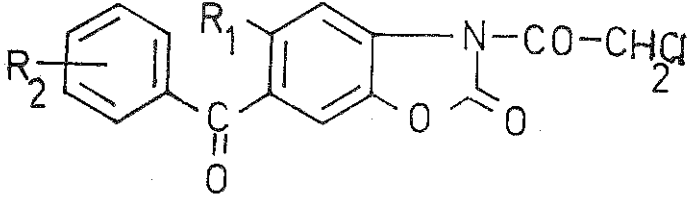
GİRİŞ :
2(3H)-Benzoksazolone lar üzerin-
de daha önce yaptığımız bir çalış-

mada, çeşitli 6-açıl-2(3H)-benzok-
sazolone bileşiklerinin sentezleri
yapılmış ve analjezik etkilerinin,

(*) H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ha-
cettepe - Ankara.

aspirine oranla, daha yüksek olduğu saptanmıştır (1). Aynı konuda yapılan diğer bazı çalışmalarda da (2,3) 6-açil-2(3H)-benzoksazolone- ların yüksek analjezik etkiye sahip oldukları gözlenmiştir.

Bu çalışmada ise 6-açil-2(3H)- benzoksazolone türevleri ele alınıp, 6-açil-3-kloroasetil-2(3H) - benzok- sazolon yapısında üç bileşiğin sentezi yapılmıştır.



Bileşik No	R ₁	R ₂
I	H	H
II	H	Cl (p)
III	Cl	H

Sentezi yapılan bileşiklerin IR, NMR ve elementer analizleriyle yapıları kanıtlanmıştır.

Çalışmalarımızda ayrıca sentezi yapılan bu bileşiklerin yaklaşık olarak Medyan Letal Dozları (LD₅₀) saptanmış ve analjezik etkileri incelenmiştir.

MATERYAL VE METOD

1 — Kimyasal Çalışmalar

Sentez Yöntemleri :

6-Açil-2(3H) - benzoksazolone (1,2,3)

0.1 mol 2(3H) - benzoksazolone türevi iki boyunlu bir balona konup, 200 g polifosforik asit ilave edilir. Üzerine açılme ajanı olarak kullanılacak asit (0.1 mol) azar azar ve mekanik karıştırıcıda

karıştırılarak ilave edilir. Karışım termostatlı yağ banyosunda, renk koyu kahverengi oluncaya kadar ısıtılarak karıştırılır. Karışım 900 ml buzlu su içerisinde karıştırılarak ilave edilir ve yedi saat karıştırılmaya bırakılır. Çöken madde su ile yıkayıp kurutulduktan sonra, uygun çözücülerle kristalendirilerek temizlenir.

3-Kloroasetil-6-açil-2(3H)-benzoksazolone (I-III)

0.04 mol 6-açil-2(3H)-benzoksazolone türevi ve 0.042 mol trietilamin 50 ml dioksanda çözülüp üzerine yavaş yavaş karıştırılarak 0.04 mol kloroasetilklorür ilave edilir. Çözelti oda temperaturunda 1 saat karıştırıldıktan sonra süzülür ve katı kısım uygun bir çözücü ile kristalendirilerek saflaştırılır.

Spektral Analizler:

Bileşiklerin UV spektrumları etanoldeki 10⁻⁴M çözeltileriyle PYE Unicam SP 130 spektrofotometresinde, IR spektrumları yaklaşık % 1-1,5 madde içeren potasyum bro-

mürle hazırlanmış disklerle Perkin Elmer Model 457 IR spektrofotometresinde, NMR spektrumları DMSO-d₆ içinde yaklaşık % 10'lük çözeltileriyle C-60 HL JEOL NMR spektrometresinde alındı.

2 — Farmakolojik Çalışmalar

a) Toksikite Çalışmaları

Çalışmamızda hazırladığımız bileşikler üzerinde yapılan toksisite çalışmalarında her maddenin Medyan Letal Dozu (LD₅₀) yaklaşık olarak saptanmıştır. Çalışmalarda «Swiss E.O.P.S.» dişi fareleri kullanılmıştır.

Deney Şartları: Bileşiklerin LD₅₀'ni yaklaşık olarak saptamak için, ortalama 25-30 g ağırlığında 8'er farelik gruplar kullanılmıştır. Bileşiklerin % 50 (a/a)'lık zamburak şurubundaki süspansiyonları, farelere oral olarak 500-5000 mg/kg dozlar da verilmiştir.

LD₅₀, medyan letal dozun yaklaşık minimum sınırının saptandığı bileşiğin deney hayvanına verilmesini takiben 3 gün içerisinde, deney hayvanlarının % 50'sini öldüren doz olarak tespit edilmiştir.

b) Analjezik Etkinin Nicel Olarak Saptanması

Materyal: Çalışmalarımızda, IFA CREDO hayvan yetiştirme merkezinden sağlanan, ortalama 22 ± 2 g ağırlığındaki «Swiss E.O.P.S.» dişi fareler kullanılmıştır.

Yöntem: «Asetik asit testi» (değiştirilmiş KOSTER testi) uy-

gulanmıştır. Referans analjezik olarak aspirin alınmıştır (4).

Deneyin yapılışı: Her biri 6'şar fareden oluşan gruplara bileşiklerin verilmesinden (hesap edilen dozlar da ve oral yolla) bir saat sonra farelerin her birine % 3 (a/h)'lük asetik asit çözeltisi 300 mg/kg dozda intraperitoneal yolla verilerek ağrı oluşturulmuştur. Diğer taraftan 3'er fareden oluşan iki ayrı kontrol grubuna ise, aynı hacimde % 5'lik zamburak şurubu verilmesinden 1 saat sonra, aynı dozda % 3'lük asetik asit uygulanmıştır. Daha sonra özel kafeslere konan bütün hayvan gruplarında 10 dakika süresince (asetik asit enjeksiyonundan sonra 5. dakika ile 15. dakika arasında) ortalama «Stretching» sayısı ayrı ayrı belirlenmiş ve % analjezik etki aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

Yüzde analjezik etki =

$$\frac{n-n'}{n} \times 100$$

n = kontrol grubunun ortalama «Stretching» sayısı

n' = deneme grubunun ortalama «Stretching» sayısı

1 — Kimyasal Çalışmalar

3 — Kloroasetil-6-benzoil-2(3H)-benzoksazon

9.56 g (0.04 mol) 6-benzoil-2-(3H)-benzoksazonun 4.52 g (0.04 mol) kloroasetil-klorürle reaksiyonu sonucu elde edilen ürünün aseton dan kristalendirilmesiyle saflaştırıldı (verim: % 60).

Beyaz renkte, iğne şeklinde kristallerdir. E.d. 202-203°C. Su, eter ve petrol eterinde çözünmez; etanol ve asetonda az çözünür. UV

EtOH

λ 230 (log ϵ : 4.30) ve 284 nm maks

(log ϵ : 4.05). IR 1795 (C=O gerilim, laktam), 1695 (C=O gerilim, aromatik keton), 1640 (C=O gerilim, -N-CO-CH₂-Cl), 1600-1590 (C=C gerilim), 1240 (C-N gerilim) 750 ve 690 cm⁻¹ (monosübstitüe benzen). NMR (DMSO-d₆) 4.78 (2H; siglet, -CO-CH₂-Cl) ve 7.30-8.30 pm (8H; multipllet, aromatik halka hidrojenleri). Analiz C₁₆H₁₀ClNO₄ için hesaplanan C, 60.87; H, 3.19; Cl, 11.23; N, 4.4; O, 20.27; bulunan C, 60.62; H, 3.10; Cl, 10.99; N, 4.39; O, 20.46

3 — Kloroasetil-6-(4-klorobenzoil)-2(3H)-benzoksazolun

10.25 g (0.04 mol) 6-(4-klorobenzoil)-2(3H)-benzoksazolunun 4.52 g (0.04 mol) kloroasetiklorürle reaksiyonu sonucu elde edilen ürünün asetondan kristallendirilmesiyle saflaştırıldı (verim: % 55),

Beyaz kristalize bir bileşiktir. E.d. 119-120°C. Su, Su benzen ve petrol eterinde çözünmez; etanol ve asetonda az çözünür. UV

EtOH

λ 228 (log ϵ : 4.40) ve 290 maks

nm (log ϵ : 4.20). IR 1790 (C=O gerilim, laktam), 1690 (C=O gerilim, aromatik keton), 1635 (C=O gerilim, -N-CO-CH₂-Cl), 1600, 1490

(C=C gerilim), 1250 (C-N gerilim) ve 830 (1,4-disübstitüe benzen). NMR (DMSO-d₆) 4.80 (2H; singlet, -CO-CH₂-Cl) ve 7.25-8.30 ppm (7H; multipllet, aromatik halka hidrojenleri). Analiz C₁₆H₉Cl₂NO₄ için hesaplanan C, 54.88; H, 2.59; Cl, 20.25; N, 4.00; O, 18.28; bulunan C, 54.68; H, 2.59; Cl, 20.02; N, 3.99; O, 18.61.

3 — Kloroasetil-5-kloro-6-benzoil-2((3H)-benzoksazolun

10.25 g (0.04 mol) 5-kloro-6-kloro-6-benzoil-2(3H) -benzoksazolunun 4.54 g (0.04 mol) kloroasetiklorürle reaksiyonundan elde edilen ürünün asetondan kristallendirilmesiyle saflaştırıldı (verim: % 50).

Beyaz, iğne şeklinde kristallerdir. E.d. 169-171°C. Su, benzen ve eterde çözünmez; etanol ve aseton

EtOH

da az çözünür. UV 234 maks

(log ϵ : 4.40) ve 278 nm (log ϵ : 3.98). IR 1800 (C=O gerilim, laktam), 1695 (C=O gerilim, aromatik keton), 1645 (C=O gerilim, -N-CO-CH₂-Cl), 1590-1400 (C=C gerilim), 1245 (C-N gerilim), 750 ve 690 cm⁻¹ (monosübstitüe benzen). NMR (DMSO-d₆) 4.77 (2H; singlet, aromatik halka hidrojenleri). Analiz C₁₆H₉Cl₂NO₄ için hesaplanan C, 54.88; H, 2.59; Cl, 20.25; N, 4.00; O, 18.28; bulunan C, 55.12; H, 2.67; Cl, 19.98; N, 4.01; O, 18.53.

2 — Farmakolojik Çalışmalar

a) Toksikite Çalışmaları

Sentezi yapılan 6-açıl-3-kloroasetil-2(3H)-benzoksazolun bileşikle-

rinin yaklaşık olarak tayin edilen Medyan Letal Dozları (LD₅₀) Tablo I'de gösterilmiştir.

Bileşik Medyan Letal Doz (LD₅₀)

- I 5000 mg/kg'dan yüksek
- II 5000 mg/kg'dan yüksek
- III 5000 mg/kg'dan yüksek

Tablo 1. 6-Açıl-3-Kloroasetil-2(3H) Benzoksazolollerin Medyan Letal Dozları

b) Analjezik Etki Çalışmaları

Sentezi yapılan bileşiklerin gözlenen analjezik etkileri Tablo 2 de gösterilmiştir.

Bileşik	Doz mg/kg	% Analjezik Etki
I	100	37.40
II	100	65.40
III	100	55.60
Aspirin	100	58.09

Tablo 2. 6-Açıl-3-Kloroasetil-2(3H) Benzoksazolollerin Analjezik Etkileri

TARTIŞMA

Bu çalışmada 3-kloroasetil-6-açıl-2(3H)-benzoksazolollerin türevleri hazırlanmış ve analjezik etkileri incelenmiştir.

6-Açıl-2(3H) benzoksazolollerin hazırlanmasında, Friedel-Crafts açılma reaksiyonu esasına dayanan yöntem uygulanmıştır (1,2,3). 3-Kloroasetil-6-açıl-2(3H) benzoksazolollerin yapısındaki bileşikler, N-açılma işlemleri sonucu hazırlanmışlardır. Klasik kaynaklarda da be-

lirtildiği gibi, değişik çözücüler ve bazların katalizliğinde N-açılma işlemleri yapılmaktadır. Çalışmamızda bu gruptan bileşiklerin sentezleri için dioksan içerisinde trietilamin ile N-açılma işlemi yapılmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerin UV, IR, NMR spektrumları ve elementer analizleri yapılarını kanıtlamaktadır.

Çalışmamızda ayrıca sentezi yapılan bileşiklerin değiştirilmiş KOSTER testiyle analjezik etkileri incelenmiştir. Bileşiklerin saptanan analjezik etkileri genellikle aspirine eşdeğer bulunmuştur.

(Geliş Tarihi: 7.12.1983)

KAYNAKLAR

1. Erdoğan, H., «Bazı 2(3H)-Benzoksazolollerin Türevleri Üzerinde Çalışmalar». **Doçentlik Tezi**. H. Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara, 1982.
2. Bonte, J.P., Lesieur, D., Lespagnol, C., Cazin, J.C., Cazin, M., «Acyl-6 Benzoxazolinones», **Eur. J. Med. Chem-Chim. Ther.**, 9 (5), 491, 1974.
3. Renard, P., Lesieur, D., Lespagnol, C., Cazin, M., Brunet, C., Cazin, J.C., «6-Acylbenzoxazolinones and 6-Acyl-2-Oxo-3-Benzoxazolinyl Alconic Acids. Chemical and Pharmacological Study», **Ibid.**, 15 (5), 453, 1980.
4. Koster, R., Anderson, M., Debeer, E.J., «Acid Acetic for Analgesic Screening, Fed. Proc. 18, 412, 1959.