

## Spazmolitik Etki Gösteren Bazı Flavanon Eter Türevleri Üzerinde Sentez Çalışmaları II \*

Essais de Synthèse sur Quelques Derivés d'Ether de Flavanone  
ayant l'Activité Spasmodique II.

Rahmiye ERTAN \*\*

### GİRİŞ

Khellin adı verilen 2 - metil - 5,8 - dimetoksi - 6,7 - (2'3' - furano) kromon yapısındaki bileşiğin spazmolitik etkisinin kromon halkasından ileri gelebileceği düşüncesinden hareketle "Flavon" (= 2-fenil kromon) bileşikleri üzerindeki sentez çalışmaları sırasında "Efloxate, Recordil" isimleri ile tanınan, 7 - Flavonoksi - asetik asit etil esterine ulaşılmıştır (1). Bundan önceki çalışmamızda bu bişikteki flavon halkası yerine "Flavanon" halkası ele alınıp 7. konumda oluşturulan serbest -OH grubu üzerinden,  $\alpha$  - bromo -  $\alpha$  sübtitüe asetik asit etil esterlerinin eter türevleri sentezlenmiş ve elde edilen ürünlerin Efloxate referans alınarak, asetükolin, BaCl<sub>2</sub> ve histamin agonistlerine karşı spazmolitik etkileri incelenmiştir (2). Bu incelemeler sonucu bazı türevlerin her üç agoniste karşı % 80 nin üstünde bir inhibisyon göstermeleri ve düz kaslar üzerine tersinir bir etki içermeleri bu kez 7. konumdaki grubun sabit tutularak B halkasından yapılacak sübtitüsyonun aynı aktivitedeki etkisini araştırmayı düşündürmüştür. Böylece B halkasından, p-metoksi grubu içeren türevler sentezlenerek spazmolitik açıdan incelenmeleri amaçlanmıştır.

### MATERYAL ve METOD

Elde edilmesi düşünülen bileşiklerin sentezleri için gerekli maddelerden asetonitril (BDH), rezorsinol (Merck), p-anizaldehit (Merck),  $\alpha$  - bromoasetik asit etil ester (BDH),  $\alpha$  - bromobütirik asit etil ester (Merck - Schuchardt),  $\alpha$  - bromovalerik asit etil es-

Redaksiyona verildiği tarih : 26 Kasım 1981

\* Aynı adlı Doçentlik tezinin (1979) bir bölümüdür.

\*\* Farmasotik Kimya Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi.

teri (Merck - Schuchardt) ve temin edilemeyen rezasetofenon.  $\alpha$  - bromopropiyonik asit etil esteri,  $\alpha$  - bromofenil asetik asit etil esteri de tarafımızdan sentezlendi. Ayrıca referans bileşik olarak kullanılan Efloxate, literatürde verilen patent yöntemi ile (1) elde edildi.

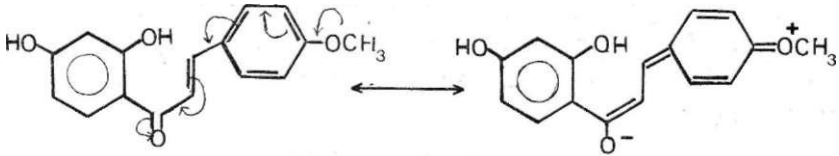
Bu çalışmada da (I). bölümde olduğu gibi, sentezlenen bileşik-leri 2 ayrı bölümde ele almak gerekmiştir :

1 — 7 - Hidroksi - 4' - metoksi flavanon (= F<sub>2</sub>) sentezi :

a) Rezasetofenon sentezi : Bundan önceki çalışmada verilmiştir (2).

b) Şalkon sentezi : 2'4' - Dihidroksi - 4 - metoksi Şalkon (=F<sub>2</sub>Ş). Bundan önceki çalışmada tartışılan yöntem uygulanmış ve % 75 verimle istenen maddeye ulaşılmıştır. Verimdeki bu yükseliş ilgi çekici olup oluşan maddelerin molekül yapıları incelenerek şöyle açıklanabilir (Formül I) :

F<sub>1</sub>Ş türevinde (=2'4' - Dihidroksi Şalkon) karbonil fonksiyonu, rezasetofenon karbonilinden farklı olarak etilenik çift bağ aracılığı ile B halkası ile de rezonansa girecektir. Bu etkileşme F<sub>2</sub>Ş de B halkasındaki p-metoksi grubunun +M etkisi ile daha da güçlenecek ve sonuç madde olan şalkon daha kararlı bir yapıda olacağı için, reaksiyon termodinamik kontrol altında şalkon verecek şekilde yönlenecek ve verim yükselmiş olacaktır.



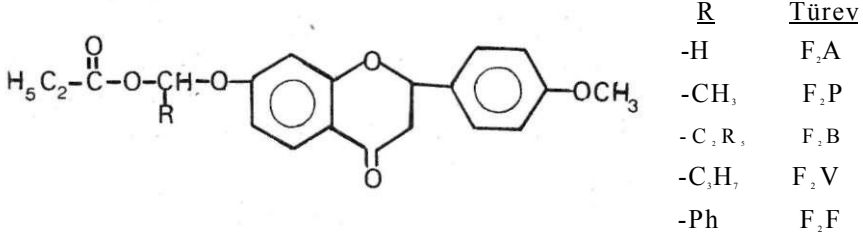
Formül I.

c) Flavanon izomeri zasyonu : I. Bölümde geliştirilen yöntemle sağlandı.

2 — 7 - Hidroksi - 4' - Metoksi Flavanon'un  $\alpha$  - Süstitüe -  $\alpha$  - bromo asetik asit etil esteri ile eter türevlerinin sentezi : F<sub>1</sub> de olduğu gibi F<sub>2</sub> de de 7. konumda bulunan serbest -OH fonksiyonu üzerinden, Efloxate örneğinde olduğu gibi, bir ester grubu taşıyan yan zincir eter köprüsü ile halkaya bağlanabilecektir. Bu konum-

## Rahmiye ERTAN

dan halkaya bağlanacak yan zincirlerin sabit tutulması düşünüldüğü için  $F_1$  türevlerinde gerçekleştirilen bütün işlemler burada da aynen sağlanmıştır. Uygulanan reaksiyonlar sırasında  $F_1$  e oranla büyük bir farklılık gözlenmemiştir. Sonuçta aşağıdaki türevler elde edilmiştir (Formül II) :



Formül II.

Ayrıca, yine  $F_1$  örneğinde olduğu gibi  $F_2$  halkasının da 7 - metoksi türevi ( $F_2M$ ) hazırlanmış ve diğer ester-eter yan zincirli türevlerle aktivite açısından mukayese edilmiştir.

### DENEYSEL BÖLÜM

Gerekli kromatografik çalışmalarda 0.250 mm adsorban kaplı plaklar kullanıldı. Yararlanılan adsorban ve solvan sistemleri :

Adsorban	Kieselgel G (Merck) + Kieselgel HF <sub>254</sub>	(50 : 50)
Solvan sistemleri:	A) n-Heksan + Etil asetat	(80:20)
	B) n-Heksan + Kloroform	90 : 30)
	C) n - Heksan + Aseton	(60 : 40)
	D) Petrol eteri (Kn. 35-60°) + Aseton	(70 : 30)

Lekelerin belirlenmesinde UV lambası (254 nm dalga boyu) ve % 5 FeCl<sub>3</sub> (Metanollü), % 15 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/Metanol reaktiflerinden yararlandı.

En. tayinleri Büchi SMP - 20 aletinde kapiller yöntemle yapıldı.

Elementer analizler mikrometodla, UV Spektral ölçmeleri PYE-UNICAM SP -1700, IR spektrumları PYE - UNICAM SP - 1100 spektrofotometresinde KBr diski hazırlanarak alındı. NMR Spektrumları VARIAN - T - 60 ve Mass spektrumları EAI - Ms - 30 spektrometresinde elektron iyonizasyon yöntemi ile yapıldı.

### Spazmolitik Etki Gösteren Bazı Flavanon Eter Türevleri

2'4' - Dihidroksi - 4 - Metoksi Şalkon (= 2.4 - Dihidroksifeaül - 4 - Metoksi Stiril Keton) = F<sub>2</sub>Ş :

7.60 g (0.05 mol) rezasetofenon, 40 ml aldehidsiz etanolde çözüldü, üzerine 6.8 g (0.05 mol) anizaldehit katıldı ve 38 g KOH'ın 38 ml sudaki yeni hazırlanıp soğutulmuş çözeltisi, oda sıcaklığında bir magnetik karıştırıcı ile karıştırılarak yavaş yavaş damlatıldı. Elde edilen koyu kahverenkli çözelti 60°C lik sıcaklıkta 2 saat tutuldu ve sonra oda sıcaklığında 1 gece bekletildi. Buzlu su ile 1/2 oranında seyretildi ve 50 ml eter ile 2 kez tüketilerek reaksiyona girmeyen benzaldehit uzaklaştırıldı. Sulu faz buz banyosunda soğutularak, PH = 4-5 oluncaya kadar 6N HCl ile asitlendirildi. Böylece oluşan yağimsı çökelek buz dolabında 1 gece bekletilerek katılaşması sağlandı, sonra nuçeden süzülde. 60 - 70°C lik su ile yakararak rezasetofenondan kurtarıldı. Asetonda çözölüp, aktif kömürden geçirildi. Aseton-metanolden kristallendirilerek saflaştırılan 10,1 g turuncu renkli bir madde elde edildi. Verim % 74.8, En. 184 - 188°C (186°C Lit) (3). % 5 FeCl<sub>3</sub> ile morumsu kahverenk, NaOH ile turuncu - kırmızı renk verir. Rf — 0.57 (solvan C), 0.70 (solvan D).

UV  $\lambda_{max}$  (metanol) : 208 nm (log  $\epsilon$  = 4.29), 238 nm (log  $\epsilon$  = 0.04), 364 nm (log  $\epsilon$  = 4.57). IR. ( $\mu$ ) : 3.09 (yaygın -OH bandı), 5.17 (C = O), 6.32 ve 6.71 (C — C halka titreşim), 9.21 - 9.43 ve 12.19 (1.4 disübstitüe oramatik halka deformasyon) (4), 7/84-8.33 (asimerik alkil - artil eter), 10.52 - 10.10 (trans şalkon) (5, 6, 7). NME (İnt. TMS, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{ppm}$ ) : 7.8 (d. A halkasının 6' -H), 6.4 (q. 5' -H), 6.3 (d. 3' -H), 6.8 (d. B halkasının 3,5 - protonları), 7.6 (d. 2,6 - protonları). Etilenik grubun protonları ise 7.6 - 7.8 de halka protonları ile örtölmüş olarak izlenmekte, 3.8 (s. 3H integrasyon değeri ile 4' - metoksil), 13.55 (2' -OH), 10.1 (4' -OH). Anal. : C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> için; Hesaplanan : C : 71.11; H : 5.18, Bulunan C : 70.98; H : 5.02.

7 — Hidroksi - 4' - Metoksi - Flavanon = F<sub>2</sub>

4 g (0.015 mol) F<sub>2</sub>Ş üzerine 20 ml etanol, 60 ml % 1.5 NaOH çözeltisi ve 20 g sodyum asetat (CH<sub>3</sub>COONa; 3H<sub>2</sub>O) ilave edildi, 100°C lik yağ banyosunda 2 saat geriçeviren soğutucu altında kaynatıldı. Bir gece oda sıcaklığında bekletildi, 80 ml su ilavesiyle seyreltildi ve % 20 lik asetik asit ile asitlendirildi, pH=7 civarında çö-

## Rahmiye ERTAN

kelme başladı. Asitlendirmeye pH = 5-6 oluncaya kadar devam edildi, 2 saat buz dolabında bekletildikten sonra nuçeden süzüldü, su ile yıkanarak kurutuldu. Ham flavanon benzen ile muamele edilerek İçerdiği şalkonundan büyük ölçüde temizlendi. Metanolde çözülen ham flavanon sıcakta aktif kömürden geçirildi. Aseton-metanol karışımından elde edilen kristallerin En : 183 - 185°C (184.5 - 185°C (Lit. 8)), verim % 51.

% 5 FeCl<sub>3</sub> ile renksiz, NaOH ile sarı. Shinoda testi ile mor-memneşe renk gözlemlendi. R<sub>f</sub> = 0.25 (solvan A), 0.54 (solvan C).

UV  $\lambda_{max}$  (metanol) : 216 nm (log  $\epsilon$  = 4.45), 276 nm (log  $\epsilon$  = 4.27) ve 314 nm (log  $\epsilon$  = 3.95). IR. ( $\mu$ ) : 3.09 (7 -OH), 6.09 (C = O), 6.36 - 6.71 ve 6.92 (C — C halka titreşim), 7.84 - 8.33 (aril - alkil asimetrik eter deformasyon), 12,04 (B halkası protonlarının düzlem dışı deformasyon vibrasyon). NMR. (İnt. TMS, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{ppm}$ ) : 8.00 (d. H - 5, 7 -OH ile birlikte), 7.7 (d. 2', 6' - protonları), 7.2 (d. 3', 5' - protonları), 6.6 - 6.8 (q. H-6), 6.6 (d. H-8 H - 6 protonu ile birlikte), 5.5 (q. H - 2; J<sub>trans</sub> = 11 Hz, J<sub>cis</sub> = 5 Hz), 3.9 (s. 4' -OCH<sub>3</sub>), 2,9 (d. H - 3<sub>ax</sub>; J = 11Hz), 2,8 (d. d. H - 3<sub>eq</sub>, J = 5 Hz). Mass. : m/e = 270 (M<sup>+</sup>), 269, 163, 137, 134, 119, 108, 91, 77. Anal. : C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> için Hesaplanan : C : 71.11; H : 5.18, Bulunan : C : 70.90; H : 5.18.

114 - Okso - 2 - (4' - metoksifenil) - 2,3 - dihidrobenzopirran - 7 - ill oksil asetik asit etil esteri; 7 - (4' - metoksiflavanon) oksil asetik asit etil esteri = F<sub>2</sub>A : 0.405 g (0.0015 mol) F<sub>2</sub> üzerine 0.250 g (0.0015 mol)  $\alpha$  - bromo asetik asit etil esteri, 0.207 g (0.0015 mol) susuz K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve 25 ml kuru aseton ilave edildi. Karışım, bir magnetik karıştırıcı ile karıştırılarak, CaCl<sub>2</sub> kurutma başlığı taşıyan geriçeviren soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Aseton distillendikten sonra ortama 30 ml su ilave edildiğinde hemen yağlımsı bir bölüm ayrıldı. Bu karışım 3 kez 50 ml eter ile tüketildi. Birleştirilen eterli ekstraler 2 kez 20 ml % 10 luk NaOH ile tüketildi. Yıkama suyu nötr oluncaya kadar su ile yıkandı. Eterli çözelti susuz Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu, aktif kömürden geçirildi, renksiz eterli çözelti yoğunlaştırıldı. Petrol eteri ilavesiyle çöktürülen madde eter-etanol karışımından kristallendirildi, verim : % 73. En. : 101 - 102°C. Eter ve asetonda çok çözünür, MeOH, EtOH, CHCl<sub>3</sub> ve petrol ete-

### Spazmolitik Etki Gösteren Bazı Flavanon Eter Türevleri

rinde çözünür. % 5 FeCl<sub>3</sub> ile renksiz, Shinoda testi ile mor-menekşe renk verir. Rf = 0.18 (solvan A), 0.64 (solvan C).

UV  $\lambda_{max}$  (metanol) : 216 nm (log  $\epsilon$  = 4.38), 232 nm (log  $\epsilon$  = 4.35), 276 nm (log  $\epsilon$  = 4.28), 314 nm (log  $\epsilon$  = 3.90). IR. ( $\mu$ ) : F<sub>2</sub> de izlenen -OH bandının kaybı yanısıra, 3.44 - 3.53 (alkil -CH), 5.92 (4. konum C = O), 5.75 (eter C = O), 7.84, 8.33 (fenil-alkil eter gerilme), 8.08, 8.55 (C-CO-O deformasyon), 9.43 (O-C-C deformasyon). NMR. (İnt. TMS, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{ppm}$ ) : 8.2 (d. H -5), 7.7 (d. 2' 6' - protonları), 7.2 (d. 3', 5' - protonları), 6.9 (q. H-6), 6.7 (d. H-8), 5.6 (d. d. H-2), 4.0 (s. 4' -OCH<sub>3</sub>), 2.9 - 3.09 (d. d. H-3). Eter yan zinciri : 4.9 (s. -O -CH<sub>2</sub> -), 4.4 (q. etil ester -CH<sub>2</sub> -), 1.3 (t. etil ester -CH<sub>3</sub>). Mass : m/e = 356 (M<sup>+</sup>), 269, 249, 161, 134, 121, 119, 108, 107, 91. Anal. : C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> için Hesaplanan : C : 67.41; H : 5.61, Bulunan : C : 67.46; H : 5.87.

114 - Okso - 2 - (4' - metoksi - fenil) - 2,3 - dihidrobenzopiran - 7 - ili oksil -  $\alpha$  - metil asetik asit etil ester; 7 - (4' - meoksi - flavanon) oksil -  $\alpha$  - metil asetik asit etil ester = F<sub>2</sub>P : 0.405 g (0.0015 mol) F<sub>2</sub> üzerine 0.271 g (0.0015 mol)  $\alpha$  - bromopropiyonik asit etil ester, 0.207 g (0.0015 mol) susuz K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve 25 ml kuru aseton ilave edildi. F<sub>2</sub>A'da verilen işlemler aynen tekrarlanarak hiç bir çözücünde kristallenmeyen açık sarı renkli, koyu kıvamlı sıvı bir madde elde edildi. Verim % 72,1, Eter, aseton, MeOH, EtOH, CHCl<sub>3</sub> ve petrol eterinde çözünür. % 5 FeCl<sub>3</sub> ile renksiz, Shinoda testi ile koyu mavi - menekşe renk reaksiyonu verir. Rf = 0.24 (solvan A), 0.69 (solvan C).

UV  $\lambda_{max}$  (metanol) : 216 nm (log  $\epsilon$  = 4.43), 232 nm (log  $\epsilon$  = 4.3S), 276 nm (log  $\epsilon$  = 4.30), 314 nm (log  $\epsilon$  = 3.92). IR. ( $\mu$ ) : 3.34 - 3.53 (alkil C - H), 5.67 (ester C = O), 5.92 (4. konum C = O), 7.94 (fenil - alkil eter gerilme), 8.13, 8.55 (C-CO-O), 9.7 (O-C-C deformasyon). NMR (İnt. TMS, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{ppm}$ ) : 8.2 (d. H-5), 7.8 (d. 2', 6' - protonları), 7.3 (d. 3', 5' - protonları), 6 (q. H-6), 6.8 (d. H - 8), 5.8 (d. d. H - 2), 4.0 (s. 4' -OCH<sub>3</sub>), 3.0 - 3.1 (d. d. H-3); eter yan zinciri : 5.0 (q. etere komşu -CH-) 4.4 (q. etil ester grubu -CH<sub>2</sub>-), 1.78 (d. etere komşu karbon'un taşıdığı CH<sub>3</sub>), 1.3 (t. etil ester grubu -CH<sub>3</sub>). Mass. : m/e = 370 (M<sup>+</sup>), 297, 269, 262, 168, 161, 134, 121, 108, 91, 77, Anal. : C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> için, Hesaplanan : C : 68.10; H : 5.94, Bulunan : C : 68.17; H : 5.73.

### Rahmiye ERTAN

114 - Okso - 2 - (4' - metoksi - fenil) - 2,3 - dihidrobenzopiran - 7 - ill oksil -  $\alpha$  - etil - asetik asit etil esteri; 7 - (4' - metoksi - flavanon) oksil -  $\alpha$  - etil asetik asit etil esteri = F<sub>2</sub>B : 0.405 g (0.0015 mol) F<sub>2</sub> üzerine 0.293 g (0.0015 mol)  $\alpha$  - bromobütirik asit etil esteri, 0.207 g (0.0015 mol) susuz K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve 25 ml kuru aseton ilave edildi. F<sub>2</sub>A'da verilen şartlarda 12 saat kaynatıldı ve diğer işlemler aynen tekrarlandı. Hiç bir çözücüde kristallenmeyen açık sarı renkli, koyu kıvamlı sıvı bir madde elde edildi, verim % 71.12, eter, aseton, MeOH, EtOH, CHCl<sub>3</sub> ve petrol eterinde çözünür. % 5 FeCl<sub>3</sub> ile renksiz, Shinoda testi ile mavi - menekşe renk reaksiyonu verir. Rf = 0.26 (solvan A), 0.70 (solvan C).

UV  $\lambda_{max}$  (metanol) : 216 nm (log  $\epsilon$  = 4.39), 3,22 nm (log  $\epsilon$  = 4.35), 276 nm (log  $\epsilon$  = 4.28), 314 nm (log  $\epsilon$  = 3.90). ER. ( $\mu$ ) : 3.34-3.52 (alkil -CH-), 5.68 (ester C = O), 5.91 (4. konum halka C = O), 7.93 (fenil-alkil eter gerilme), 8,13 - 8.54 (C-CO-O ester deformasyon), 9.70 (O-C-C deformasyon). NMR. (Int. TMS, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ppm) : 8.2 (d. H-5), 7.7 (d. 2', 6' - protonları), 7.2 (d. 3', 5' - protonları), 6.9 (q. H-6), 6.8 (d. H-8), 5.6 (d. d. H-2), 4.0 (s. 4' - OCH<sub>3</sub>), 2,9 - 3.1 (d. d. H-3). Eter yan zinciri : 4,7 (t. etere komşu -CH-), 4,4 (q. etil ester grubu -CH<sub>2</sub>-), 2.0 (m.  $\alpha$  - etil grubu CH<sub>2</sub>-), 0.9 - 1.2 (t. 6H, etil ester grubu -CH<sub>3</sub> ve  $\alpha$  - etil grubu -CH<sub>3</sub>). Mass : m/e = 384 (M<sup>+</sup>), 311, 277, 269, 177, 161, 134, 119, 108, 91, 77. Anal. : C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> için Hesaplanan : C : 68.75; H : 6.25, Bulunan : C : 68.63; H : 6.07.

114 - Okso - 2 - (4' - metoksi - fenil) - 2, 3 - dihidrobenzopiran 7 - ill oksil -  $\alpha$  - propilasetik asit etil esteri; 7 - (4' - metoksi - flavanon) oksil -  $\alpha$  - propilasetik asit etil esteri = F<sub>2</sub>V : 0.405 g (0.0015 mol) F<sub>2</sub> üzerine 0.315 g (0.0015 mol)  $\alpha$  - bromovalerianik asit etil esteri, 0.207 g (0.0015 mol) susuz K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve 25 ml kuru aseton ilave edildi. F<sub>2</sub>A'da verilen şartlarda 12 saat kaynatıldı, ve diğer temizleme işlemleri aynen tekrarlandı. Hiç bir çözücüde kristallenmeyen sarımsı beyaz renkli, koyu kıvamlı sıvı bir madde elde edildi, verim % 70.4. Eter, aseton, EtOH, MeOH, CHCl<sub>3</sub> ve petrol eterinde çözünür. % 5 FeCl<sub>3</sub> ile renksiz, Shinoda testi ile mor - menekşe renk reaksiyonu verir. Rf = 0.30 (solvan A), 0.70 (solvan C).

UV  $\lambda_{max}$  (metanol) : 216 nm (log  $\epsilon$  = 4.39), 282 nm (log  $\epsilon$  = 4.30), 276 nm (log  $\epsilon$  = 4.28), 314 nm (log  $\epsilon$  = 3.93). IR. ( $\mu$ ) :

### Spazmolitik Etki Gösteren Bazı Flavanon Eter Türevleri

3.38 - 3.53 (alkil -CH-), 5.68 (ester C = O), 5.92 (4. konum C = O). 7.94 (fenil-alkil eter gerilme), 8.13 - 8.62 (C-CO-O ester deformasyon), 9.71 (O-C-C deformasyon). NMR. (İnt. TMS, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ppm) : 8.2 (d. H-5), 7.8 (d. 2', 6'-protonları), 7.2 (d. 3', 5'-protonları), 6.9 (q. H-6), 6.7 (d. H-8), 5.7 (d. d. H-2), 4.0 (s. 4' -OCH<sub>3</sub>), 2.95-3.1 (d. d. H-3), Eter yan zinciri : 4.8 (t. etere komşu -CH), 4.4 (q. etil esteri-CH<sub>2</sub>-), 1.6 - 2.0 (m. 4H integral değeri ile valerianik aside ait metilen protonları), 0.9 - 1.3 (6H integral değeri ile etil esteri -CH<sub>3</sub> ve valerianik aside ait -CH<sub>3</sub> protonları). Mass. : m/e = 398. (W + ), 325, 291, 269, 191, 161, 134, 121, 119, 108, 91. Anal. : C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub> için; Hesaplanan : C : 69.34; H : 6.53, Bulunan : C : 69.28; H : 6.41.

[[4 - Okso - 2 - (4' - metoksi - fenil) - 2,3 - dihidrobenzopirran - 7 - ill oksil -  $\alpha$  - fenilasetik asit etil esteri; 7 - (4' - metoksi-flavanon) oksil -  $\alpha$  - fenil-asetik asit etil esteri = F<sub>2</sub>F : 0.405 g (0.0015 mol) F<sub>2</sub> üzerine, 0.365 g (0.0015 mol)  $\alpha$  - bromofenil asetik asit etil esteri, 0.207 g (0.0015 mol) susuz K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve 25 ml kuru aseton ilave edildi. F<sub>2</sub>A'da verilen şartlarda 14 saat kaynatıldı, ve diğer temizleme işlemleri aynen tekrarlandı. Etanol-aseton karışımından elde edilen beyaz renkli kristallerin En. = 92 - 95°C, verim % 66.4 Eter, asetonda çok çözünür. EtOH, MeOH, CHCl<sub>3</sub> da çözünür. % 6 FeCl<sub>3</sub> ile renksiz, Shinoda testi ile vişne çürüğü renk reaksiyonu verir, Rf = 0.24 (solvan A), 0.66 (solvan C).

UV  $\lambda_{max}$  (metanol) : 220 nm (log  $\epsilon$  = 4.52), 276 nm (log  $\epsilon$  = 4.33), 314 nm (log  $\epsilon$  = 3.93). IR. ( $\mu$ ) : 3.44 - 3.53 (alkil -CH-), 5.65 (ester C = O), 5.92 (4. konum C = O), 7.87 (fenil-alkil eter gerilme), 8.13 - 8.62 (C-CO-O ester deformasyon), 9.17 (O-C-C deformasyon). NMR. (İnt. TMS, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ppm) : 8.2 (d. H-5), 7.8 (7H integral değeri ile 2', 6' -protonları ve eter yan zincirindeki fenil halkası protonları), 7.2 (d. 3', 5' -protonları), 7.0 (q. H-6), 6.8 (d. H-8), 5.8 (d. d. H-2), 4.0 (s. 4' -OCH<sub>3</sub>), 2.9-3.1 (d. d. H-3). Eter yan zinciri : 5.8 (s. etere komşu -CH-), 4.4 (q. ester etil grubu -CH<sub>2</sub>-), 1.2 (t. ester etil grubu -CH<sub>3</sub>). Mass. : m/e = 432 (M<sup>+</sup>), 388, 359, 289, 225, 163, 135, 134, 119, 107, 91. Anal. : C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> için; Hesaplanan : C : 72.22; H : 5.95, Bulunan : C : 71.97; H : 5.86.



## Rahmiye ERTAN

7 - **Metoksi** - 4 - **okso** - 2 (4' - **metoksifenil**) - 2,3 - **dihidrobenezopiran**; 7,4' - **Dimetoksi-flavanon** =  $F_2M$  : 0.405 g (0.0015 mol)  $F_2$  üzerine 0.355 g (0.0025 mol) metil iyodür, 0.207 g (0.0015 mol) susuz  $K_2CO_3$  ve 25 ml kuru aseton ilave edildi,  $F_2A$ 'da verilen şartlarda 8 saat kaynatıldı ve  $F_2A$ 'daki temizleme işlemleri aynen uygulandı. Aseton-eter karışımından kristallendirilen maddenin En. = 92 - 94° (94 - 95°C Lit. (9)), verim % 70.4. Eter, asetonunda çok çözüdür, EtOH, MeOH,  $CHCl_3$  da çözüdür. % 5  $FeCl_3$  ile renksiz, Shinoda testi ile koyu - kırmızı renk reaksiyonu verir. Rf = 0.36 (solvan A), 0.67 (solvan C), 0.82 (solvan D).

UV  $\lambda_{max}$  (metanol) : 216 nm (log  $\epsilon$  = 4.25), 232 nm (log  $\epsilon$  = 4.25), 275 nm (log  $\epsilon$  = 4.26), 314 nm (log  $\epsilon$  = 3.85). **IR.** ( $\mu$ ) : 3.38 - 3.52 (alkil -CH-), 5.95 (4. konum C = 0), 7.87 (fenil-alkil asimetric eter gerilme), 9.80 (eter grubu deformasyon). **NMR.** (İnt. TMS,  $CDCl_3$ ,  $\delta_{ppm}$ ) : 8.2 (d. H-5), 7.8 d( 2', 6' - protonları), 7.2 (d. 3', 5' - protonları), 6.9 (q. H-6), 6.7 (d. H-8), 5.7 (d. d. H-2), 4.0 (s. 6H integral değeri ile 4' ve 7-metoksi grubu protonları), 3.0 - 3.1 (d. d. H-3). **Mass.** : m/e = 284 ( $M^+$ ), 270, 177, 150, 135, 134, 122, 121, 119, 107, 91. **Anal.** :  $C_{17}H_{16}O_4$  için; Hesaplanan : C : 71.83; H : 5.63; Bulunan : C : 71.67, H : 5.52.

## SONUÇ ve TARTIŞMA

7 - hidroksi - 4' - metoksi - flavanon ( $F_2$ ) halkası sentez edildikten sonra, halka üzerindeki serbest 7 - OH grubu üzerinden çeşitli a - bromo - a - süstitue asetik asit etil esterleri ile eterleştirilmesi sağlanarak :

- |   |            |
|---|------------|
| $\alpha$ - bromo-asetik asit etil esterleri ile                     | ( $F_2A$ ) |
| $\alpha$ - bromo - $\alpha$ - metil asetik asit etil esterleri ile  | ( $F_2P$ ) |
| $\alpha$ - bromo - $\alpha$ - etil asetik asit etil esterleri ile   | ( $F_2B$ ) |
| $\alpha$ - bromo - $\alpha$ - propil asetik asit etil esterleri ile | ( $F_2V$ ) |
| $\alpha$ - bromo - $\alpha$ - fenil asetik asit etil esterleri ile  | ( $F_2F$ ) |

Aynı halkanın 'metil iyodür' ile ( $F_2M$ ) türevleri elde edilmiştir. Elde edilen bu eter türevlerinin, literatürde verilen patent yöntemi üe (1) sentezlenen "Efloxate" bileşiği referans alınarak  $BaCl_2$ , asetil kolin ve histamin agonistlerine karşı spazmolitik etkileri incelenmiştir. Bundan önceki çalışmada olduğu gibi buradaki uygulamada da aynı yöntemden (10) yararlanılmış-

### Spazmolitik Etki Gösteren Bazı Flavanon Eter Türevleri

tır. Buna göre incelemeler cinsel fark gözetmeksizin 400 - 500 g ağırlığındaki kobaylardan ahnan terminal ileum parçaları üzerinde ve izole organ banyosunda, sentez edilen maddelerin  $1 \times 10^{-5}$  M/ml konsantrasyonları ile yapılmıştır. % İnhibisyon değerlerinin saptanabilmesi için önce agonist maddelerin (asetil kolin, histamin,  $BaCl_2$ ) % maksimum kasılmaları kaydedilmiş, daha sonra antagonistlere (sentez edilen türevlere) karşı cevaplan ölçülmüştür. Kasılmalar, palmer isli tambura veya 7005 - UGO Basil transducer aracılığı ile 7050 - UGO Basil mikrodinamometreye kaydedilmiştir. Her agonist için en az üç aynı kasılma boyunu veren cevaplar standart olarak alınmıştır. Asetil kolin ve histamin için tekrarlanan dozlar arasındaki bekleme süresi 2 dakika.  $BaCl_2$  için 10 dakika olarak alınmıştır. Antagonist etkinin saptanmasında incelenen maddeler ileum ile 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Antagonistlere karşı bütün agonistler için yeniden kaydedilen cevaplardaki doz aralığı 2 dakikaya indirilmiştir. Böylece agonistlerle elde edilen kasılma boyu ile antagonistler verildikten sonra elde edilen kasılma boyu oranlanarak % spazmolitik etkiler saptanmıştır. Her türev için en az iki defa tekrarlanan deney sonuçları Student "t" testine göre istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Ancak deney sayısının az olduğu türevler için güven aralığı (güvenirlilik sınırları) doğal olarak geniş çıkmıştır. Elde edilen % inhibisyon değerleri Tablo : 1 de bir arada verilmiştir.

Tablo değerleri incelendiği zaman, halkanın bizzat kendisinin de eter köprüsü ile bağlı ester yan zincirli türevler yanı sıra bir miktar spazmolitik etki içerdiği görülmektedir. Elde edilen türevlerin asetil koline olan etkileri Efloxate'tan daha düşük olmakla birlikte  $BaCl_2$  ve histamine karşı daha yüksek etkili türevler de mevcuttur ( $BaCl_2$  e karşı  $F_1P$  ve  $F_1B$ ; histamine karşı  $F_1V$  ve  $F_1F$ ). Ayrıca  $F_1P$  ve  $F_1B$  her üç agoniste karşı da % 80'in üstünde bir inhibisyon gösterdiklerinden daha detaylı bir farmakolojik incelemeye değer görülebilir.  $F_1M$  ile diğer  $F_1$  türevleri mukayese edildiği zaman, tablo değerlerinden de görüldüğü gibi  $F_1M$ 'in daha az etkili olduğu söylenebilir. Böylece bu türevler için, eter-ester yan zincirinin aktivite üzerinde rol oynadığı düşünülebilir.

Elde edilen  $F_2$  türevlerinin de, bundan önceki çalışmada verilen (2)  $F_1$  türevlerinde olduğu gibi, farmakolojik deneyler sırasın-

Tablo I. (Farmakolojik Etki Sonuçları)

Agonist Antagonist 1 x 10.5 M/ml	% İ N H İ B İ S Y O N								
	Asetil kolin (6.4 x 10-7 M/ml)			Histamin (1 x 10-8 M/ml)			BaCl <sub>2</sub> (5 x 10-3 M/ml)		
F <sub>2</sub>	77.81	±0.82	(75.4 ~ 80.1)3 (4)4	55.7	± 2.8	(47.0 ~ 64.5) (4)	74.1	± 0.8	(71.8 ~ 76.6) (4)
F <sub>2</sub> A	89.9	± 1.3	(85.9 ~ 93.9) (4)	80.6	+ 1.3	(76.6 ~ 84.6) (4)	60.3	± 0.8	(57.9 ~ 62.7) (4)
F <sub>2</sub> P	83.3	± 2.7	(76.5 ~ 90.2) (6)	86.2	± 1.8	(80.7 ~ 91.8) (4)	87.0	± 3.8	(76.6 ~ 97.5) (5)
F <sub>2</sub> B	88.7	± 1.3	(84.8 ~ 92.7) (4)	84.5	± 3.3	(74.1 ~ 94.8) (4)	95.4	± 1.8	(89.9 ~ 100.9) (4)
F <sub>2</sub> V	91.0	± 1.3	(87.0 ~ 95.0) (4)	95.3	± 1.0	(82.5 ~ 108.1) (2)	52.3	± 3.5	( 7.5 ~ 97.1) (2)
F <sub>2</sub> F	88.1	± 1.0	(85.9 ~ 91.0) (6)	94.1	±0.8	(91.8~ 96,5) (4)	47.5	± 4.2	(34.0 ~ 61.0) (4)
F <sub>2</sub> M	52.7	± 2.5	(20.7 ~ 84.7) (2)	57.3	± 2.5	(25.3~ 89.3) (2)	50.4	± 3.0	(12,0 ~ 88.8) (2)
Efloxate	93.4	± 3.3	(83.1 ~ 103.8) (4)	86.3	± 2.3	(79.2 ~ 93.5) (4)	76.3	± 4.3	(62.8 ~ 89.8) (4)

Rahmiye İRRTAN

1 —  $\bar{X}$  (aritmetik ortalama)

2 — S. E. M. =  $\frac{S}{\sqrt{n}}$  (aritmetik ortalamanın standart hatası; S = standart sapma, n = deney sayısı)

3 — Güvenirlik sınırları — t x (S. E. M.); t = n-1 serbestlik derecesi için % 95 olasılıklı tablo değeri

M 4 — n = Deney sayısı

## Spazmolitik Etki Gösteren Bazı Flavanon Eter Türevleri

da düz kaslar üzerine tersinir (reversibl) bir etki içerdikleri gözlenmiştir. Bu da bu maddeler için oldukça iyi bir özelliktir.

### ÖZET

Bu çalışmada 7 - hidroksi - 4' - metoksi - flavanon halkası sentez edilmiş ve sonra bu bileşiğin serbest hidroksil grubu üzerinden, çeşitli  $\alpha$  - bromo -  $\alpha$  -substitue asetik asit etil esterleri ile eterleştirme reaksiyonları incelenmiştir. Daha sonra Efloxate (Recordil) adı verilen bileşik referans alınarak, elde edilen eter türevlerinin asetil kolin, histamin ve BaCl<sub>2</sub> agonistlerine karşı spazmolitik etkileri araştırılmıştır.

### RESUME

Dans ce travail nous avons synthétisé le 7 - hydroxy - 4' - methoxy - flavanone et ensuite examiné les réactions d'étherification sur le groupe de 1' -OH libre de la flavanone obtenue, avec certain ethyl ester de l'acide acétique  $\alpha$  - bromo -  $\alpha$  - substitué. Puis, en prenant l'Efloxate (Recordil) comme référence, nous avons étudié l'activité spasmolytique de tous ces dérivés vis-a-vis des agonistes tels que l'acétylcholine, l'histamine et le BaCl<sub>2</sub>.

### TEŞEKKÜR

Bu çalışmadaki farmakolojik deneylerin yapılmasında, fakültemiz Farmakoloji Kürsüsü Başkanı Sayın Prof. Dr. Orhan Altınkurt ve asistanlarına değerli yardımlarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

### LİTERATÜR

1. Colleoni, D. R., Setnicar D. R., Brit. P. 803, 327, 824, 547 (1958 and 1959 to Dr. Recordati - Daboratorio Farmacol. S.P.A.)
2. Ertan, R., *A. Ü. F. Ecz. Fak. Mec.*, 11, 9 - 22 (1981)
3. Shinoda, J., *J. Pharm. Soc. Japan.*, 48, 214 (1928); Ref. C. A. 22, 2947 (1928)
4. Brieskorn, C. H. und MEISTER, G., *Arch. Pharm.* 298, 435 (1965)
5. Wasserman, H. H. and Aubrey, N. E., *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 590 (1955)
6. Pineau, J-P. et Chopin, J., *Pull. Soc. Chim. France.*, 3678 (1971)
7. Aubry, C. et Chopin, J., *Ibid*, 4503 (1971)
8. Geissman, T. A. and Clinton, O. R., *3. Amer. Csem. Soc.* 68, 697 (1946)
9. Juppen, K. and Kostanecki, St. V., *Chem. Ber.* 37, 4160 (1904)
10. Turner, R. A. Screening Methods in Pharmacology. Vol. I. Academic Press New York London (1965)