

Spazmolitik Etki Gösteren Bazı Flavanon Eter Türevleri Üzerinde Sentez Çalışmaları I.*

Essais de Synthèse sur Quelques dérivés d'Ether de Flavanone ayant
l'Activité Spasmolytique.

Rahmiye ERTAN**

GİRİŞ

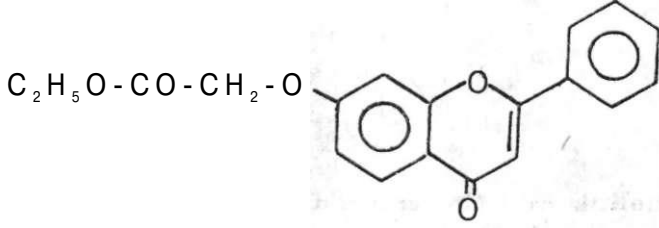
Günümüze kadar, çok sayıda familyaya ait yüzlerce bitki türünden bir çok flavanoit türevi madde izole edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. İncelenen bu flavanoitlerin sadece bitki organlarına renk vermekle kalmayıp aynı zamanda çok çeşitli (yaklaşık 40 kadar) fizyolojik etki gösterdikleri de saptanmıştır (1, 2, 3, 4). Bu etkilerden spazmolitik olanı bir çok araştırmacının dikkatini çekmiş ve doğal örneklerine benzer yapay türevlerinin hazırlanması düşünülmüştür.

Ammi visnaga (L.) bitkisinin meyvelerinden hazırlanan dekoksion, Kuzey Afrika ve özellikle Mısır'da eskiden halk arasında, antispazmodik olarak renal koliklerde, astım bronşit ve angina pektorisde kullanılıyordu (5-7). Bu meyvelerin belli başlı etken maddelerinden biri olan "Kellin", 2- metil -5,8- dimetoksi -6,7- (2', 3' -furano) kromon kimyasal yapısındadır. Bu nedenle araştırmacılar, spazmolitik etkinin kromon halkasından ileri gelebileceğini düşünerek çeşitli kromon (5) ve flavon (8) (= 2-fenil kromon) türevleri hazırlayarak bunları farmakolojik açıdan incelemişlerdir. Yapılan araştırmalar sonunda flavon grubundan, 7- flavonoksiasetik asit etil esteri (I) yapısında ve "Efloxate, Recordil" adları ile tanınan, spazmolitik ve vazodilatatör bir madde elde edilmiştir.

Redaksiyona verildiği tarih: 1 Ekim 1980

* *Aynı adlı doçentlik tezinin (1979) bir bölümüdür. 29 Eylül-3 Ekim 1980 arasında yapılan TÜBİTAK 7. Bilim Kongresinde tebliğ edilmiştir.*

**Farmasötik Kimya Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi. Ankara Üniversitesi.



(I)

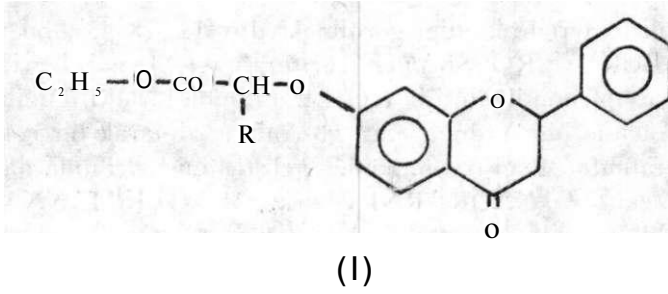
BaCl₂ ve C.C.C. (= Karbamino kolin klorür)'e etkileri yönünden 7- hidroksi flavon ve 7- hidroksi flavanon bileşikleri karşılaştırıldığında flavanon türevlerinin daha aktif olduğu ve genel olarak flavanoit türevlerinin muskulotrop spazmolitik bir etki gösterdikleri sonucuna varılmıştır (9). Yine aynı çalışmada, 7- hidroksi flavanon halkasının toksik etkisinin bulunmadığı, incelenen flavon ve flavanon türevlerinin her ikisinin de kellin'e oranla daha fazla etkili oldukları saptanmıştır.

Bu verilerden hareketle flavon yerine flavanon halkasını ele alıp bu çekirdeğin 7- hidroksi türevini hazırladıktan sonra Efloxate örneğinde olduğu gibi bir takım eter türevlerine geçerek bunları spazmolitik yönden incelemeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Adı geçen sentezleri gerçekleştirmek üzere kullanılan maddelerden; asetonitril (BDH), rezorsinol (Merck), benzaldehit (Merck), α - bromoasetik asit etil esteri (BDH), α - bromobütirik asit etil esteri (Merck-Schuchardt), dl- α - bromovalerik asit etil esteri (Merck - Schuchardt), yanı sıra temin edilemeyen; rezasetofenon, α - bromopropiyonik asit etil esteri, α - bromofenil asetik etil esteri de tarafımızdan sentezlendi. Ayrıca referans bileşik olarak kullanılan Efloxate, literatürde verilen patent yöntemi ile (8) elde edildi.

Hazırlamayı amaçladığımız flavanon türevlerinin elde edilmiş yöntemlerini ve teşekkül eden maddeleri aşağıda verilen genel formüle (II) göre 2 ayrı bölümde incelemek uygun olacaktır:



1- 7- Hidroksi-flavonun sentezi.

a- Rezasetofenon sentezi

b- Şalkon sentezi

c- Flavanon izomerizasyonu

2- Çeşitli α - süstitüe $-\alpha$ - bromoasetik asit etil esterleri ile 7-hidroksi-flavanon'un eter türevlerinin sentezi.

1-7- Hidroksi-flavanon (F₁) sentezi:

a- Resasetofenon Sentezi: COOPER (10) tarafından verilen ve Friedel-Crafts reaksiyonu esasına dayanan sentez yöntemi ile, Houben-Hoesch reaksiyonuna dayanan (11) bir başka sentez yöntemi ayrı ayrı uygulandığında En. = 142-143°C olan (142-144°C Lit (10)) aynı maddeye ulaşıldı. Ancak çalışma süresince gerekli olan rezasetofenon hazırlanmasında, hem verim hem de uygulama kolaylığı açısından Houben-Hoesch reaksiyonuna dayanan sentez yöntemi tercih edildi. Burada rezorsinol, $ZnCl_2-HCl$ varlığında asetonitril ile süstitüe edilmektedir. Böylece oluşan ketimin hidroklorür, hidroliz edilerek rezasetofenon'a geçilmekte ve madde sudan kristallendirilerek saflaştırılmaktadır.

b- Şalkon Sentezi (F₁,Ş): Şalkon oluşması genel anlamda bir aldol kondansasyonuna dayanmaktadır. Ancak burada geçen olay, bu genel reaksiyonun "Claisen-Schmidt kondansasyonu" adını taşıyan şeklinin bir uygulamasıdır (12, 13). Sonuçta bir aromatik aldehit ile keton'un asit (14) veya alkali (15, 16, 17) kataliz ile birbirine kenetlenmesi sağlanmaktadır. Burada adı geçen aldehit, benzaldehit veya türevleri, keton ise o-hidroksiasetofenon veya türevleri olacaktır. Bu reaksiyonlar sırasında yalnızca şalkon değil, izomeri olan flavanon'un da az miktarda olmakla beraber, karışım halinde oluştuğu bildirilmektedir. Her ne kadar şalkon sentezleri hem asit hem de alkali kataliz ile yapılabilirse de, verim açısından daha çok

alkali katalizin tercih edildiği görülmektedir (12, 18-43). Bu alanda KOSTANECKI ve ROSSBACH (16) tarafından 1 mol. benzaldehitin 1 mol. asetofenon ile derişik KOH li ortamda birleştirildiği zaman benzalasetofenon oluşturduğu esas göz önüne alınarak bir çok araştırmacı tarafından değişik yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan SA-IYAD ve ark. (14), NADKARNI ve ark. (21), GEISMANN ve ark. (30), DHAR ve ark. (12) tarafından verilen yöntemlerden yararlanılarak F₁Ş sentezinde daha yüksek verim sağlayan şöyle bir yöntem geliştirildi: Rezastofenon ve benzaldehitin eşit molar miktarları az miktar etanolde çözülüp üzerine resasetofenon'un 5 katı oranda KOH, % 50 lik çözeltisi halinde, oda sıcaklığında ilâve edildi. 60°C de 2-3 saat ısıtılıp oda sıcaklığında 1 gece bekletildi. Buz banyosunda 6N HCl ile asitlendirilerek % 49 verimle saf şalkon elde edildi.

c- **Flavanon tzomerizasyonu:** Flavanonlar, tekabül eden şalkonların halka izomerleri olup, genellikle bu şalkonların % 1-2 lik alkali veya asit kataliz ile dihidropiran halkasının kapatılması sonucu elde edilir (44). Alkali olarak çoğunlukla % 1.5-2.5 luk NaOH ten yararlanılır (19, 21, 30, 45). asit olarak ise etanollü H₂SO₄ (25, 27, 33), seyreklik HCl (18, 30, 31, 34, 42, 43, 46-49), etanollü H₃PO₄ (50) kullanılabilir. Bu çalışmada F₁Ş den hareketle F₁; izomerizasyonu için hem asit ortamdaki izomerizasyon yöntemlerinden (12, 30) hem de alkali izomerizasyon yöntemlerinden (19, 30) yararlanıldı. Her iki yöntemle de % 30-35 civarında bir izomerizasyon sağlandı. Bu arada verimi yükseltebilmek amacı ile flavanon glikozitlerinin izomerizasyonunda kullanılan CH₃COONa-NaOH (51) karışımından burada da yararlanılması düşünüldü. Çalışmalarımızda % 1.5 luk NaOH ile CH₃COONa karışımı kullanıldığında verimin % 48 civarına yükseldiği görüldü.

2- Çeşitli α -Süstitüe- α -Bromoasetik Asit Etil Esterleri ile 7-Hidroksi-Flavanon'un Eter Türevlerinin Sentezi:

F₁ de 7. konumda serbest bir -OH bulunmaktadır. Bu grup üzerinden eter türevi şeklinde moleküle bağlanması sağlanan α - süstitüe- α - bromoasetik asit türevlerinin "etil esteri' ele alınmıştır. Çünkü "Efloxate" bileşiminin elde edilişi sırasında (8), flavon ve çeşitli hidroksi kromon türevlerinin α - bromoasetik asit'in Na, K tuzlarından başlamak üzere çeşitli alkol ve aminoetanollerle esterleştirilerek bir seri madde elde edilmiş ve bunların "kellin" ile birlikte spaz-

molitik etki kontrolleri yapıldığında, flavon'un α - bromoasetik asit etil esteri ile eterleştirilmesiyle oluşan maddenin kellin'e oranla iki kat daha yüksek spazmolitik ve seçimli koroner vazodilatatör etki gösterdiği saptanmıştır. Bu nedenle çalışmamızda α - bromoasetik asit'in ester grubu "etil esteri" olarak sabit tutulup çeşitli süstitüe asetik asit türevleri ele alınmıştır. Bu türevler şöylece verilebilir:

α -Bromoasetik asit etil esteri = A

α -Bromo- α -metilasetik asit etil esteri = P

α -Bromo- α -etilasetik asit etil esteri = B

α -Bromo- α -propilasetik asit etil esteri = V

α -Bromo- α -fenilasetik asit etil esteri = F

Yukarda belirtilen bu bileşiklerden P ve F türevleri piyasadan temin edilemedikleri için tarafımızdan hazırlanmıştır. P Türevinin sentezinde NATELSON ve GOTTFRIED (52)'in etilbromoasetat hazırlamak için verdikleri yöntemden yararlanıldı. Bu amaçla başlangıç maddesi olarak sağlanan α -bromopropiyonik asit, Fischer sentez tekniğine göre etanol ile esterleştirildi. F Türevi, daha önce TIF-FANEAU ve ark. (53) tarafından fenil asetik asit klorürüne etanol ve Br_2 'un $80^\circ C$ de etki ettirilmesi ile hazırlanırken, burada fenilasetik asit etil esterinin allilik konumdan N- bromosüksinimid ile bromlanması yöntemi (54) uygulandı ve % 79.8 gibi yüksek bir verimle istenen bileşik elde edildi.

F₁ Türevinin A, P, B, V ve F bileşikleri ile eterleştirilmesi K_2OC_3 katalizörlüğünde (55), P_2O_5 üzerinden distillenerek kurutulup temizlenmiş aseton içinde, $60-65^\circ C$ de 8-10 saat geriçeviren soğutucu altında ısıtılarak gerçekleştirildi. Ön temizleme işlemlerinden sonra etanol veya petrol eterinden kristallendirilerek saflaştırıldı.

DENEYSEL BÖLÜM

Gerekli kromatografik çalışmalarda 0.250 mm kalınlığında adsorban kaplanarak hazırlanan plaklar kullanıldı. Yararlanılan adsorban ve solvan sistemleri aşağıda verilmiştir:

Adsorban: Kieselgel G (Merck) + Kieselgel HF_{254} (50:50)

Solvan sistemleri:

- A) n-Heksan + Etil asetat (80:20)
B) n-Heksan + Kloroform (90:30)
G) n-Heksan + Aseton (60:40)
D) Petrol eteri (Kn. 35-60°C) + Aseton (70:30)

Lekelerin belirlenmesinde UV lambası (254 nm dalga boyu) ve %5 FeCl₃ (metanollü çözelti), % 15 H₂ SO₄-metanol reaktiflerinden yararlanıldı. En. tayinleri Büchi SMP-20 aletinde kapiller yöntemle yapıldı. Elemanter analizler mikrometodla yapıldı. UV Spektral ölçmeleri PYE-UNICAM SP-1700, IR spektrumları PYE-UNICAM SP-110 spektrofotometresinde KBr diski hazırlanarak yapıldı. NMR spektrumları VARIAN T-60, Mass spektrumları EAI-Ms-30 spektrometresinde elektron iyonizasyon yöntemi ile yapıldı.

2',4'- Dihidroksi-Şalkon: (2, 4- Dihidroksifenil stiril keton) = F₁Ş

7.60 g (0.05 mol) rezasetofenon ve 5.30 g (0.05 mol) benzaldehit 40 ml aldehidsiz etanolde çözüldü, bir magnetik karıştırıcı ile karıştırılarak, oda sıcaklığında 38 g KOH'ın 38 ml sudaki çözeltisi ilâve edildi. Sonuçta elde edilen koyu kahverenkli çözelti 60°C lik sıcaklıkta 2 saat tutuldu ve sonra oda sıcaklığında bir gece bekletildi. Buzlu su ile 1/2 oranında seyreltildi, 50 ml eter ile iki kez tüketilerek reaksiyona girmeyen benzaldehit uzaklaştırıldı, sulu faz bir magnetik karıştırıcı ile karıştırılarak ve buz banyosunda soğutulurak 6N HCl ile pH=4-5 oluncaya kadar asitlendirildi. Oluşan yağlımsı çökelek, buz dolabında katılaşması sağlandıktan sonra nuçeden süzülde, 60-70°C lik su ile yıkanarak rezasetofenondan kurtarıldı, asetonla çözülecek aktif kömürden geçirildi ve aseton-metanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. % 49.1 verimle 5.9 g sarı renkli bir madde elde edildi. En: 148-150°G (150-151°C Lit. (19)). Rf. = 0.58 (solvan A), 0.72 (Solvan D). Elemanter analiz: C₁₅ H₁₂ O₃ için Hesaplanan: G: 75.00, H: 5.00; Bulunan: G: 74.95, H: 5.13.

7-Hidroksi Flavanon = F₁

4 g (0.017 mol). F₁Ş üzerine 20 ml etanol, 60 ml % 1.5 luk NaOH ve 20 g sodyum asetat (CH₃COONa; 3H₂O) ilave edilerek 100°C lik yağ banyosunda 2 saat geriçeviren soğutucu altında kaynatıldı. Bir gece oda sıcaklığında bekletildi, 80 ml su ilâve edilerek seyrel-

tildi ve % 20 lik asetik asit ile asitlendirildi. İki saat buz dolabında bekletildi, nuçeden süzüldü, su ile yıkanıp kurutuldu. Ham flavanon, benzen ile yıkanarak içerdiği şalkondan büyük ölçüde kurtarıldı. Flavanon metanolde çözüldükten sonra aktif kömürden geçirilerek sıcakta süzüldü ve kristallenmeye bırakıldı. Verim % 48, En.: 184–187°G (189-190°C Lit. (19)). Rf.: 0.30 (solvan A), 0.65 (solvan G). Elemanter analizi: C₁₅ H₁₂ O₃ için Bulunan: C: 74.91, H: 5.17.

[(4-Okso-2-Fenil -2, 3,-dihidrobenzopiran-7-il) oksi] asetik asit etil esteri: (7- Flavanonoksi asetik asit etil esteri) = F₁A

0.48 g (0.002 mol) F₁ üzerine 0.334 g (0.002 mol) α -bromoasetik asit etil esteri, 0.276 g (0.002 mol) susuz K₂CO₃ ve 30 ml P₂O₅ üzerinden distillenmiş kuru aseton ilave edildi. Magnetik karıştırıcı ile karıştırılarak, CaCl₂ başlığı taşıyan bir geriçeviren soğutucu altında 8 saat 60-65°C de kaynatıldı. Aseton distillendikten sonra ortama 30 ml su ilâve edildi. Karışım 3 kez 50 ml eter ile tüketildi. Birleştirilen eterli ekstreler iki kez 20 ml% 10 luk NaOH ile tüketildikten sonra su ile yıkandı. Eterli çözelti susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, aktif kömür ile muamele edildi. Renksiz eterli çözelti yoğunlaştırıldı. Petrol eteri ilâvesiyle çöktürülen madde eter-etanol karışımından kristallendirildi. % 76.92 verimle elde edilen 0.5 g beyaz iğnecikler halindeki maddenin Err 91-92°G, Rf.: 0.25 (solvan A), 0.65 (solvan C).

UV λ max. (Metanol): 213 nm (log ϵ = 4.42), 272 nm (log ϵ = 4.22), 313 nm (log ϵ = 3.90), IR.: (μ olarak) 5.75 (ester G=0), 3.43 (asimetrik C-H), 8.20-8.33 (fenil ester), 8.0 (C-CO-O), 9.62 (O-C-C), 6.06 (4. konum halka G=0). NMR.: (İnt. TMS, CDCl₃, δ ppm) 8.2 (d. H-5), 6.7-6.8 (q. H-6), 7.8 (s. B halkasının protonları), 5.7 (d.d. H-2), 3.0-3.1 (d.d. H-3) 1.2 (t. etil asetat grubunun -CH₃), 4.4 (q. etil asetat grubunun CH₂-), 4.98 (s. eter ve ester arasındaki aktif metilen protonları). Mass.: m/e = 326 (M⁺), 325, 253, 249, 222, 136, 108, 104, 77. Anal.: C 19 H 18 O 5 için hesaplanan: C: 69.93, H: 5.52; bulunan: C: 69.62, H: 5.53.

[(4-Okso-2-fenil-2,3-dihidrobenzopiran -7- il) oki) - α - metil-asetik asit etil esteri: (7-Flavanonoksi - α -metil asetik asit etil esteri) = F₁P

0.48 g (0.002 mol) F₁ üzerine 0.362 g (0.002 mol) α -bromopropiyonik asit etil esteri, 0.276 g (0.002 mol) susuz K₂CO₃ ve 30 ml kuru aseton ilâve edildi. F₁A daki şartlarda 10 saat geriçeviren soğu-

tucu altında ısıtıldı. F₁A daki işlemler aynen tekrarlandığında hiçbir çözücüde kristallenmeyen 0.450 g koyu kıvamlı sıvı bir madde elde edildi. Verim % 62.2 Rf.: 0.31 (solvan A), 0.63 (solvan C).

UV λ max. (Metanol): 214 nm (log ϵ =4.45), 272 nm (log ϵ =4.28), 313 nm (log ϵ = 3.93). **IR.:** (μ olarak) 3.36 (alkil C-H), 3.41 (asimetrik C-H), 5.71 (ester C=O), 5.95 (4. konum halka C=O), 7.94 (C-CO-O-), 8.20 (alkil aril eter), 9.62 (O-C-C). **NMR.:** (Int. TMS, CDCl₃ ppm) 8.2 (1H, d. H-5), 7,8 (s. 3 H, B halkası protonları) 6.9 (q. H-6) ve 6.7 (d. H-8) bir arada görülmekte, 5.7 (1H, d.d. H-2), 3.0-3.1 (2H, d.d. H-3). Eter fonksiyonu ile halkaya bağlanan ester bölümü: 1.3 (3H, t. estere ait etil grubu-CH₃). 1.7 (3H, d. propiyonik asit -CH₃), 4.4 (2H, q. -CH₂-), 5.0 (1H, q. -CH-). **Mass.:** m/e = 340 (M⁺), 267, 263, 236, 163, 136, 108, 104, 91, 77. **Anal.:** C₂₀H₂₀O₅ için hesaplanan: C: 70.58, H: 5.88; bulunan: C: 70.27, H: 5.62.

[(4-Okso-2-Fenil-2, 3-dihidrobenzopirane -7- il) oksil] α - etil-asetik asit etil esterini: (7- Flavanonoksi- α -etil-asetik asit etil esterini) = F₁B

0.48 g (0.002 mol) F₁ üzerine 0.390 g (0.002 mol) α - bromobütirik asit etil esterini, 0.276 g (0.002 mol) susuz K₂CO₃ ve 30 ml kuru aseton ilâve edildi. F₁A daki şartlarla 10 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. F₁A daki işlemler aynen tekrarlandı. Sonuçta hiçbir çözücüde kristallenmeyen sarımsı-beyaz renkli, koyu kıvamlı 0.460 g sıvı bir madde elde edildi. Verim % 64.9. Rf.: 0.35 (solvan A), 0.70 (solvan C).

UV λ max. (Metanol): 215 nm (log ϵ =4.43), 272 nm (log ϵ =4.23), 312 nm (log ϵ = 3.90). **IR.:** (μ olarak) 3.42 (asimetrik C-H), 5.75 (ester C=O), 5.99 (4. konum halka C=O), 8.0 (C-CO-O), 8.33 (aril alkil eter), 9.71 (O-C-C-). **NMR.:** (Int. TMS, CDCl₃, δ ppm) 7.8 (1H, d H-5), 6.4-6.5 (1H, q. H-6) ve 6.3 (1H, d. H-8) bir arada görülmekte, 7.38 (5H, s. B halkası protonları), 5.3 (1H, d.d. H-2), 2.6 (2H, d.d. H-3). Eter fonksiyonu ile halkaya bağlanan bütirik asit etil esterine ait protonlar: 0.5-1.0 (6H, t. t. hem esterini hem de asit zincirine bağlı etil grubunun -CH₃ protonları), 4.28 (1H, t. eter fonksiyonuna komşu, -CH-), 1.4-1.6 (2H, m. bir önceki CH-'a bağlı -CH₂), 4.0 (2H, q. CH₃-CH₂-O-CO grubundaki -CH₂-). **Mass.:** m/e = 354 (M⁺), 281, 277, 250, 239, 177, 163, 136, 108, 104, 91, 77. **Anal.:** C₂₁H₂₂O₅ için hesaplanan: C: 71.18, H: 6.21; bulunan C: 70.97, H: 6.08.

[(4-Okso-2-Fenil-2, 3-dihidrobenzopirane -7- il) oksil] α -propilasetik asit etil esterini: (7- Flavanonoksi- α -propilasetik asit etil esterini) = F₁V

0.48 g (0.002 mol) üzerinde 0.418 g (0.002 mol) dl-2- bromovalerik asit etil esterini, 0.276 g (0.002 mol) K₂CO₃ ve 30 ml kuru aseton ilâve edilerek F₁A da verilen şartlarda 10 saat geri çeviren

soğutucu altında kaynatıldı. Aynı temizleme işlemlerinden geçirilerek sonuçta elde edilen 0.470 g koyu kıvamlı sıvı maddeden 2 ayda oluşan renksiz prizmatik kristallerin En.: 60-63°C. Verim % 63.85, Rf.: 0.39 (solvan A), 0.26 (Solvan B), 0.72 (solvan C).

UV λ max. (Metanol): 214 nm (log ϵ =4.41), 272 nm (log ϵ =4.22), 312 nm (log ϵ = 3.90). **IR.:** (μ olarak) 3.46-3.36 (alkil C-H), 5.68 (ester C=O), 5.95 (4. konum halka C=O), 7.94-8.0 (C-CO-O), 9.43 (O-C-C). **NMR.:** (İnt. TMS, CDCl₃, δ ppm) 8.2 (1H, d. H-5), 6.8-7.0 (2H, H-6 ve H-8 protonları birarada), 7.7 (5H, s. B halkası protonları), 5.6 (1H, d.d. H-2), 3.0 (2H, d.d. H-3), Eter fonksiyonu ile halkaya bağlanan ester grubuna ait protonlar: 4.4 (2H, q. esteri oluşturan etil grubunun metilen protonları), 4.8 (1H, t. etere komşu-CH-), 0.9-2.0 (10H, ester grubunun -CH₃ ile etere komşu -CH-'ın taşıdığı -CH₂ CH₂-CH₃ protonları). **Mass.:** m/e=368 (M⁺), 295, 291, 264, 239, 191, 163, 136, 108, **104**, 91, 77. **Anal.:** C₂₂H₂₄O₅ için hesaplanan: C: 71.73, H: 6.52; bulunan: C: 71.62, H.: 6.37.

[**(4-Okso -2-Fenil-2, 3-dihidrobensopiran -7- il) oksij-**
 α - Fenilasetik asit etil esteri: (7- Flavanonoksi- α -Fenil asetik
asit etil esteri) = F₁F

0.48 g (0.002 mol) F₁ üzerine 0.486 g (0.002 mol) α -bromofenil asetik asit etil esteri, 0.276 g (0.002 mol) susuz K₂CO₃ ve 30 ml kuru aseton ilâve edildi. F₁A da uygulanan işlemler aynen tekrarlandı. Sonuçta etanol-aseton karışımından kristallendirilerek 0.520 g beyaz renkli bir madde elde edildi. Verim % 64.67, En.: 86-88°C, Rf.: 0.32 (solvan A), 0.25 (solvanB), 0.64 (solvan C).

UV λ max. (Metanol): 213 nm (log ϵ =4.49), 272 nm (log ϵ =4.27), 314 nm (log ϵ = 3.90). **IR.:** (μ olarak) 3.44-3.45 (alkil C-H), 575 (ester C=O), 5.95 (4. konum halka C=O), 8.06 (C-CO-O), 7.87, 8.33 (aril alkil eter), 9.43 (-O-C-C). **NMR.:** (İnt. TMS, CDCl₃, δ ppm) 8.3 (1H, d. H-5), 7.0 (1H, q. H-6) ve 6.8 (1H, d. H-8) bir arada görülmekte, 7.8 (10H, s. B halkası ile eter yan zincirindeki fenil protonları), 6.0 (1H, s. etere komşu -CH-), 5.7 (1H, d.d. H-2), 3.1 (2H, d.d. H-3), Eter fonksiyonu ile halkaya bağlanan ester grubuna ait protonlar: 1.3 (3H, t. estere ait etil grubunun -CH₃), 4.4 (2H, q. aynı grubun -CH₂). **Mass.:** m/e=402 (M⁺), 356, 329, 252, 225, 163, 136, 108, 104, 77. **Anal.:** C₂₅H₂₂O₅ için hesaplanan: C: 74.62, H: 5.47; bulunan: C: 74.34, H: 5.68.

7-Metoksi-4-okso-2-fenil-2,3-dihidrobensopiran: (7-Metoksi-Flavanon) = F₁M

0.480 g (0.002 mol) F₁ üzerine 0.426 g (0.003 mol) metil iyodür, 0.276 g (0.002 mol) susuz K₂CO₃, 30 ml kuru aseton ilâve edildi. F₁A da verilen şartlarda 4 saat geriçeviren soğutucu altında kaynatıldı. F₁A'daki işlemler tekrarlanarak etanolden kristallendirilen mad-

denin En.: 89-90°C (91°C Lit. (56)). Verim % 80.5, Rf.: 0.41 (solvan A), 0.35 (solvan B), 0.69 (solvan C).

UV λ max. (Metanol): 215 nm (log ϵ =4.42), 274 nm (log ϵ =4.23), 314 nm (log ϵ = 3.91). IR.: (μ olarak) 3.45-3.52 (alkil C-H), 6.02 (4. konum halka C=O), 7.84 (fenil alkil eter asimetrik) ve 9.80 (fenil alkil eter simetrik gerilme). NMR.: (İnt. TMS, CDCl₃, δ ppm) 8.2 (1H, d. H-5), 6.9 (1H, q. H-6) ve 6.8 (1H, d. H-8) bir arada görülmekte, 7.8 (5H, s. B halkasının protonları), 5.7 (1H, d.d. H-2), 2.9-3.1 (2H, d.d. H-3), 4.0 (3H, s. 7-OCH₃). Mass.: m/e=254 (M⁺), 177, 150, 135, 122, 107, 104, 91, 77. Anal.: C₁₆ H₁₄ O₃ için hesaplanan: C: 75.59, H: 5.51; bulunan: C: 75.42, H: 5.63.

SONUÇ ve TARTIŞMA

Hazırlanması düşünülen flavanon eter türevleri için önce 7-OH flavanon (F₁) sentezi gerekmiştir. Bu bileşik ise, kendisine tekabül eden şalkondan hareketle halka kapatılması ile elde edilmiştir. Adı geçen şalkon ve flavanon'un hazırlanmasında literatürde verilen yöntemler (12, 19, 30), verimi artırmak amacı ile bazı değişikliklerle uygulanmıştır. Sentezlenen 7-OH flavanon bileşiğinin saflığı ve kimyasal yapısının doğruluğu spektral analizlerle kanıtlandıktan sonra bunun 7-OH grubu üzerinden çeşitli α -bromo- α -süstitüe asetik asit etil esterleri ile eterleştirilmesi sağlanmıştır. Eterleştirme için seçilen α -bromo- α -süstitüe asetik asit esterlerinde ester grubu tüm bileşiklerde etil esteri olarak alınmıştır. Sonuçta α -bromo-asetik asit etil esteri ile F₁A, α -bromo- α -metil-asetik asit etil esteri ile F₁P, α -bromo- α -etil asetik asit etil esteri ile F₁B, α -bromo- α -propil asetik asit etil esteri ile F₁V, α -bromo- α -fenil-asetik asit etil esteri ile F₁F türevleri hazırlanmıştır. Bunların yanı sıra aynı halkanın metil iyodür ile sadece metoksilli eter türevi de hazırlanmıştır (F₁M) ve tümü referans bileşik olarak alınan Efloxate (literatürde verilen patent yöntemi (8) ile sentez edildi) ile birlikte BaCl₂, asetil kolin ve histamin agonistlerine karşı spazmolitik etki yönünden incelenmiştir. Bu amaçla günümüzde en çok uygulanan bir yöntemden (57) yararlanılmıştır. Buna göre, incelemeler cinsel fark gözetmeksizin 400-500 g ağırlığındaki kobaylardan alınan terminal ileum parçaları üzerinde ve izole organ banyosunda, sentez edilen maddelerin 1x10⁻⁵M /ml konsantrasyonları ile yapılmıştır. % İnhibisyon değerlerinin saptanabilmesi için önce agonist maddelerin (asetil kolin, histamin, BaCl₂) % maksimum kasılmaları kaydedilmiş, daha sonra antagonistlere (sentez edilen türevlere) karşı cevapları ölçülmüştür.

Kasılmalar palmer isli tambura veya 7005-UGO Basil transducer aracılığı ile 7050-UGO Basil mikrodinamometre'ye kaydedilmiştir. Her agonist için en az 3 aynı kasılma boyunu veren cevaplar standart olarak alınmıştır. Asetil kolin ve histamin için tekrarlanan dozlar arasındaki bekleme süresi 2 dakika, BaCl₂ 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 yüzde 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 bazı hallerde güven aralığı (güvenirlilik sınırları) doğal olarak geniş çıkmıştır. Elde edilen % inhibisyon sonuçları tablo-1 de bir arada verilmiştir.

Tablo değerleri incelendiği zaman bizzat halkanın kendisinin ve sadece metoksi şeklindeki eter türevinin de ester-eter fonksiyonlu türevlerinin yanı sıra bir miktar spazmolitik etki içerdiği görülmektedir. Asetil kolin'e olan etkiler Efloxate kadar olmamakla birlikte, histamin ve BaCl₂'e olan etkinlik açısından daha etkili görünen türevler de vardır. Ayrıca F₁P ve F₁F türevleri her üç agniste karşı da % 80 in üstünde etki içermeleri ile dikkat çekmektedir. Elde edilen bu türevlerin farmakolojik deneyler sırasında düz kaslar üzerine tersinir (reversibl) bir etki içerdikleri gözlenmiştir. Bu da maddeler için oldukça iyi bir özelliktir.

ÖZET

Bu çalışmada, 7-OH flavanon sentez edildikten sonra bu bileşiğin -OH grubu üzerinden, çeşitli α -halojenli asit esterleri ile eterleşme reaksiyonları incelenmiştir. Daha sonra Efloxate (Recordil) adı verilen bileşik referans alınarak, elde edilen eter türevlerinin asetil kolin, histamin ve BaCl₂ agonistlerine karşı spazmolitik etkileri araştırılmıştır.

RESUME

Dans ce travail, après avoir synthétisé le 7- hydroxy-flavanone, on a examiné les réactions éthérfication avec certain esters d'acides-

Tablo I. (Farmakolojik etki sonuçları)

antagonist 1. 10 ⁻⁵ M/ml	Agonist											
	% İnhibisyon											
	Asetil kolin (6.4 x 10 ⁻⁷ M/ml)			Histamin (1 X 10 ⁻⁶ M/ml)			BaCl ₂ (5 X 10 ⁻³ M/ml)					
F₁	83.8 ¹ ± 2.5 ²	(51.8	115.8) ³	(2) ⁴	94.8 ± 1.0	(82.0	107.6)	(2)	49.7 ± 3.3	(40.6	58.9)	(5)
F₁A	74.3 ± 1.5	(70.7	77.9)	(7)	55.8 ± 3.2	(47.6	64.0)	(6)	34.2 ± 0.8	(32.3	36.2)	(8)
F₁P	84.7 ± 4.0	(33.6	135.9)	(2)	84.4 ± 1.0	(81.2	87.5)	(4)	83.2 ± 1.5	(78.5	88.0)	(4)
F₁B	41.9 ± 2.2	(36.5	47.3)	(7)	77.5 ± 1.7	(72.9	82.1)	(5)	40.7 ± 3.2	(32.3	49.0)	(6)
F₁V	81.6 ± 0.5	(80.1	83.1)	(4)	87.7 ± 1.0	(84.6	90.9)	(4)	77.1 ± 1.3	(73.7	80.5)	(6)
F₁F	81.8 ± 1.8	(76.0	87.7)	(4)	80.0 ± 1.0	(76.5	82.9)	(4)	84.4 ± 0.6	(82.5	86.4)	(4)
F₁M	79.9 ± 0.5	(73.5	86.3)	(2)	80.5 ± 2.5	(72.5	84.4)	(4)	75.4 ± 1.3	(71.5	79.4)	(4)
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)

1- \bar{X} (Aritmetik ortalama)

2- S.E.M. = $\frac{S}{\sqrt{n}}$ (Aritmetik ortalamasının 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*

4- n= Deney sayısı

* HINCEN J.D.: Practical Statistics for Chemical Research; Methuen and Co. Science Paperbacks (1969)

halogènes sur le groupe de l'-OH de ce dernier. Puis en prenant l'efloxate (Recordil) comme référence, on a étudié l'activité spasmodique de tous ces dérivés vis-à-vis des agonistes tels que Pacetylcholine, l'histamine et le BaCl₂.

TEŞEKKÜR

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

LİTERATÜR

- 1- Willaman, J. J., *J. Amer. pharm. Assoc.*, **44**, 404 (1955)
- 2- Wenzel, D. G., Rosenberg, P., *Ibid.*, **45**, 367 (1956)
- 3- Höller, H., *Sci. Pharm.*, **24**, 247 (1956)
- 4- Kidd, D., *J. Chem. Soc.*, 1521 (1962)
- 5- Schönberg, A., Sina, A., *J. Amer. Chem. Soc.*, **72**, 1611 (1950)
- 6- Jongebreur, G., *Arch. Int. pharmacodyn.*, **90**, 384 (1952)
- 7- Uhlenbrock, K., Mulli, K., *Arzneim. Forsch.*, **7**, 166 (1957)
- 8- Colleoni, D.R., Setnikar, D. R., Brit. P. 803, 327 824, 547 (1958 and 1959 to Dr. Recordati-Laboratorio Farmacol. S. P. A.)
- 9- Formanek, K., Höller, H., Janisch, H., Kowac, W., *pharm. Acta. Helv.*, **33**, 437 (1958)
- 10- Cooper, S. R., *Org. Synth. Coll. Vol.*, **3**, 761 (1955)
- 11- Gulati, K. C., Seth, S. R., Venkataraman, K., *Ibid.*, **2**, 522 (1943);
- 12- Dhar, D. N., Lal, J. B., *J. Org. Chem.*, **23**, 1159 (1958)
- 13- Fine, S. A., Pulaski, Ph. *Ibid.*, **38**, 1747 (1973)
- 14- Clasiens, L., Clapered, A., *Chem. Ber.*, **14**, 2463 (1881)
- 15- Claisen, L., *Ibid.*, **14**, 2468 (1881)
- 16- Kostanecki, St. V., Rossbach, G., *Ibid.*, **29**, 1488 (1896)
- 17- Emilewicz, T., Kostanecki, St. V., *Ibid.*, **31**, 696 (1898)
- 18- Kostanecki, St. V., Lampe, V., Tambor, J., *Ibid.*, **37**, 784 (1904)
- 19- Saiyad, I. Z., Nadkarni, D. R., Wheeler, T. S., *J. Chem. Soc.*, 1737 (1937)
- 20- Mahal, H. S., Rai, H. S., Venkataraman, K., *Ibid.*, 866 (1935)
- 21- Nadkarni, D. R., Wheeler, T. S., *Ibid.*, 1320 (1938)
- 22- Herstein, F., Kostanecki, St. V., *Chem. Ber.* **32**, 318 (1899)
- 23- Göschke, A., Tambor, J., *Ibid.*, **44**, 3502 (1911)
- 24- Göschke, A., Tambor, J., *Ibid.*, **45**, 186 (1912)
- 25- Tambor, J., *Ibid.*, **49**, 1704 (1916)
- 26- Ellison, T. E., *J. Chem. Soc.* 1720 (1927)
- 27- Kurth, E. F., *J. Amer. Chem. Soc.*, **61**, 861 (1939)
- 28- Sheno, R. B., Shah, R. C., Wheeler, T. S., *J. Chem. Soc.*, 247 (1940)
- 29- Kotake, M., Kubota, T., *Liebig. Ann. Chem.*, **544**, 253 (1940)
- 30- Geissman, T. A., Clinton, O. R., *J. Amer. Chem. Soc.*, **68**, 697 (1946)

- 31- Browne, M. F., Shriver, R. L., *J. Org. Chem.*, **22**, 1320 (1957)
- 32- Rault, K. B., Wender, S. H., *Ibid.*, **25**, 50 (1960)
- 33- Amin, K. C., Amin, G. C., *J. Indian. Chem. Soc.*, **38** (7), 391 (1961)
- 34- Patel, D. R., Patel, S. R., *Ibid.*, **45** (8), 703 (1968)
- 35- Mishima, H., Kurabayashi, M., Hirai, K., *Ann. Sanyko. Res. Lab.*, **23**, 70 (1971)
- 36- Feuerstein, W., Kostanecki, St. V., *Chem. Ber.*, **31**, 710 (1898)
- 37- Mahal, H. S., Venkataraman, K., *J. Chem. Soc.*, 617 (1933)
- 38- Russel, A., Clark, S. F., *J. Amer. Chem. Soc.* **61**, 2651 (1939)
- 39- Reichel, L., Burkart, W., Müller, K., *Liebig. Ann. Chem.*, **550**, 146 (1942)
- 40- Reichel, L., Steude, J., *Ibid.*, **553**, 83 (1942)
- 41- Szeill, T., *Chem. Ber.*, **91**, 2608 (1958)
- 42- Clark-Lewis, J. W., Jackman, L. M., Williams, L. R., *J. Chem. Soc.* 3858 (1962)
- 43- Chopin, J., Dellamonica, G., Champetier, M. G., *C. R. Acad. Sc. Paris.*, **262** 1712 (1966)
- 44- Harborne, J. B., Mabry, T. J., Mabry, H., *The Flavanoids*, Chapman and Hall. London (1975)
- 45- Löwenbein, A., *Chem. Ber.*, **57**, 1515 (1924)
- 46- Bonifazi, E., Kostanecki, St. V., Tambor, J., *Ibid.*, **39**, 86 (1906)
- 47- Chadenson, M., Chopin, J. *Bull. Soc. Chim. France.*, 1457 (1962)
- 48- Kostanecki, St. V., Szabranski, W., *Chem. Ber.* **37**, 2634 (1904)
- 49- Freudenberg, K., Orthner, L., *Ibid.*, **55**, 1748 (1922)
- 50- Dean, H. F., Nierstein, M., *J. Amer. Chem. Soc.* **47**, 1680 (1925)
- 51- Ruger, R., Dissertation., Ludwig-Maximilians-Universitate. München (1969)
- 52- Natelson, S., Gottfried, S., *J. Amer. Chem. Soc.* **61**, 970 (1939)
- 53- Tiffeneau, M., Fourneau, E., *Bull. Soc. Chim. France.* (4) **13**, 979-Ref. Beilstein **9**, 452 (182); C.A. **8**, 657 (1914)
- 54- *Organicum. Practical Handbook of Organic Chemistry (English Translation by Hazard, B. J.)*. Pergamon Press. Oxford, New York (1973)
- 55- Allen, C. F. H., Gates, J. W., *Org. Synth. Coll. Vol.* **3**, 418 (1955)
- 56- Kostanecki, St. V., Stoppani, M. L., *Chem. Ber.*, **37**, 1180 (1904)
- 57- Turner, R. A., *Screening Methods in Pharmacology. Vol. I.* Academic Press. New-York, London (1965)