

283856

T. C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI 2 (3H) - BENZOKSAZOLON TÜREVLERİ
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

DOKTORA TEZİ
FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI

Eczacı
Dilek (DEMİR) EROL

ANKARA - 1984

(12)

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI 2 (3H) - BENZOKSAZOLON TÜREVLERİ
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

DOKTORA TEZİ
FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI

Eczacı

Dilek (DEMİR) EROL

Öğretim Üyesi

Doç.Dr. Hakkı ERDOĞAN

ANKARA - 1984

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAC	1
GENEL BİLGİLER	5
2.(3H)-BENZOKSAZOLONLAR	5
Sentez Yöntemleri	6
Kimyasal Özellikleri	10
Yapı-Etki İlişkilerine Genel Bakış	21
Biyolojik Özellikleri	23
DENEYSEL KISIM	29
KİMYASAL ÇALIŞMALAR	29
Materyal	29
Yöntemler	30
Erime Derecesi Tayinleri	30
İnce Tabaka Kromatografisiyle Yapılan Kontroller	31
Spektrometrik Kontroller	33
Elementer Analizler	33
BİYOLOJİK ÇALIŞMALAR	34
Analjezik Etki Çalışmaları	34
Antibakteriyel ve Antifungal Etki Çalışmaları	36
BULGULAR	44
KİMYASAL ÇALIŞMALAR	44
BİYOLOJİK ÇALIŞMALAR	73

Sayfa

Analjezik Etki Sonuçları	73
Antibakteriyel ve Antifungal Etki Sonuçları..	75
TARTIŞMA VE SONUÇ	81
ÖZET	92
SUMMARY	95
KAYNAKLAR	98
Özgeçmiş	113

G I R I S V E A M A C

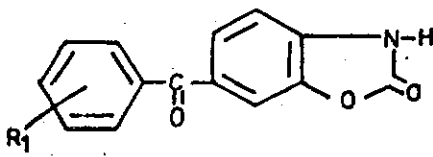
GİRİŞ VE AMAÇ

2(3H)-Benzoksazolon ve bazı türevleri, çeşitli biyolojik etkinlikleri nedeniyle, uzun süreden beri araştırmacıların ilgisini çekmektedir. 1941 yılında Lespagnol ve arkadaşları(1), 2(3H)- benzoksazolonlar üzerinde sürdürdükleri çalışmalarının bir bölümünde, 2(3H)-benzoksazolon ve bazı türevlerinin hipnotik etkiye sahip olduklarını gözlemişlerdir. Bunu takip eden yıllarda konu üzerindeki çalışmalar yoğunlaşmış ve hazırlanan çeşitli 2(3H)-benzoksazolon türevlerinin biyolojik özellikleri incelenmiştir.

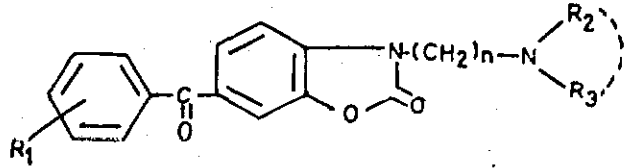
2(3H)-Benzoksazolonlar üzerinde çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan yapısal değişiklikler, daha çok molekülün 3 numaralı mevkiinden olmuştur. Ayrıca 5 ve 6 numaralı mevkiler sistematik olarak değiştirilerek, bu değişikliklerin neden olduğu biyolojik özellikler incelenmiştir. Bu çalışmalar sonucu - çeşitli etkilerin yanı sıra - 2(3H)-benzoksazolon ve türevlerinin analjezik (2-12), antienflamatuvar (7-9) ve antipiretik (3,7,13) etkiye sahip oldukları da tespit edilmiştir.

2(3H)-Benzoksazolonların analjezik etkileri üzerine ilk yayınlar Close ve arkadaşları (2) tarafından yapılmıştır. Çalışmalar sonucunda bu grup bileşiklerin zayıf bir analjezik

etkiye sahip oldukları gözlenmiştir. Ancak, ilk defa 1973'de Bonte ve arkadaşları (8), daha sonraları değişik araştırmacılar (12,14) tarafından hazırlanan 6-açıl-2(3H)-benzoksazolone- ların [A] analjezik etkisinin aspirinin etkisinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. 6-Açıl-2(3H)-benzoksazolone- lar da gözlenen bu etkinin özellikle 3 numaralı mevkiye aminoalkil sübs- titüenti getirilmiş bileşiklerde [B] yüksek olması da ilgi çekicidir (14-16).



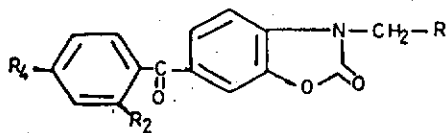
[A]



[B]

Diğer taraftan 2(3H)-benzoksazolone- ların yukarıda bah- sedilen etkileri yanında antifungal (17-20) ve antibakteriyel (17,21-25) etki gösterdikleri de bildirilmektedir. Çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalar sonucu, antibakte- riyel ve antifungal etkinin 2(3H)-benzoksazolone- ların özellik- le Mannich bazlarında daha yüksek olduğu gözlenmiştir(26-31).

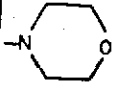
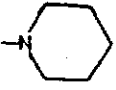
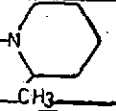
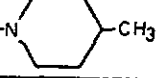
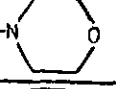
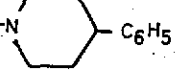
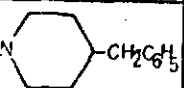
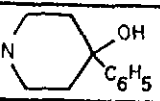
Biz de bu çalışmada, 6-açıl-2(3H)-benzoksazolone- türev- lerinin bazı yeni Mannich bazlarını hazırlamayı (Tablo 1) ve bunları analjezik, antibakteriyel ve antifungal etki yönünden incelemeyi amaçladık.



Bileşik No.	R	R ₂	R ₄
1		H	H
2		H	H
3		H	H
4		H	H
5		Cl	H
6		Cl	H
7		Cl	H
8		Cl	H
9		H	O ₂ N-
10		H	O ₂ N-
11		H	O ₂ N-

Tablo 1

(Tablo 1'in devamı)

Bileşik No.	R	R ₂	R ₄
12		H	O ₂ N-
13		H	CH ₃ O-
14		H	CH ₃ O-
15		H	CH ₃ O-
16		H	CH ₃ O-
17		H	CH ₃ O-
18		H	CH ₃ O-
19		H	CH ₃ O-

Tablo 1

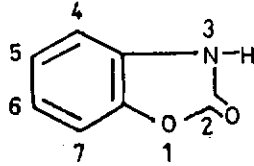
Hazırlanan Mannich bazları

GENEL BİLGİLER

GENEL BİLGİLER

2(3H)-BENZOKSAZOLONLAR

2(3H)-Benzoksazolon, benzen ve 2(3H)-oksazolon halkalarından oluşan bir bileşiktir. Molekülün klasik olarak numaralandırılması aşağıda gösterildiği gibidir.



2(3H)-Benzoksazolon

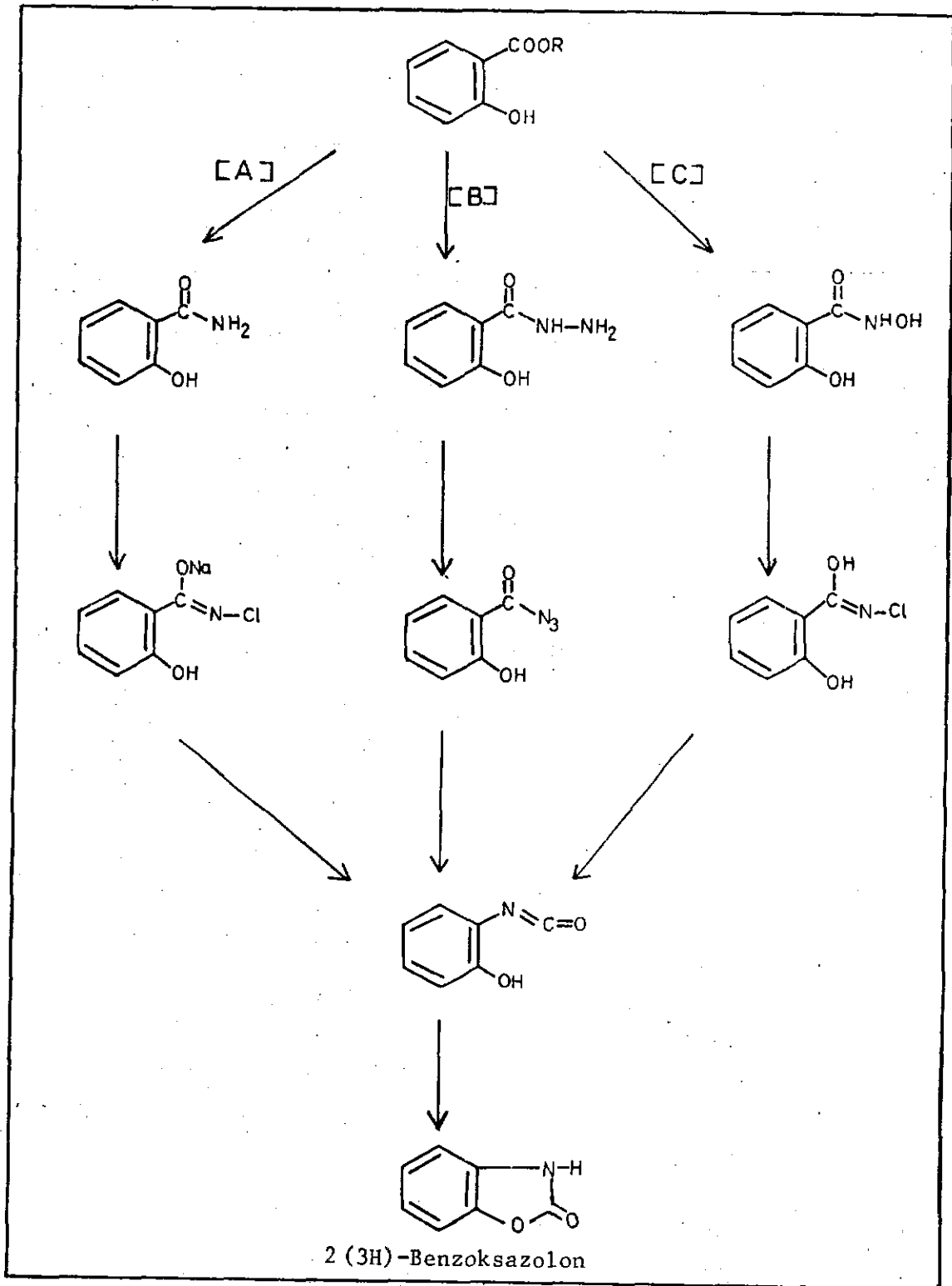
2(3H)- Benzoksazolonlar üzerinde çalışmalar, 1876'da Groenvik'in (32) o-hidroksifenilüretandan 2(3H)-benzoksazolonu sentez etmesiyle başlar. Bunu takip eden yıllarda - uzun bir süre - bu yapıdaki bileşikler üzerinde sadece kimyasal çalışmalar yapılmıştır. Ancak 1941 yılında

bir grup araştırıcının bu yapıdaki bazı bileşiklerin hipnotik etkiye (1) sahip olduğunu açıklamaları, konu üzerinde yoğun çalışmalara yol açmış ve 2(3H)-benzoksazolun yapısındaki bileşiklerin hazırlanmaları için çeşitli sentez yöntemleri geliştirilmiştir.

S e n t e z Y ö n t e m l e r i

2(3H)-Benzoksazolun halkası içeren bileşiklerin hazırlanmasında - sentetik veya bitkisel kaynaklı bazı heterosiklik bileşiklerde yapılan kimyasal değişikliklere dayanan yöntemlerin yanısıra - daha çok halka kapatılmasına dayanan sentez yöntemlerinden yararlanılmaktadır.

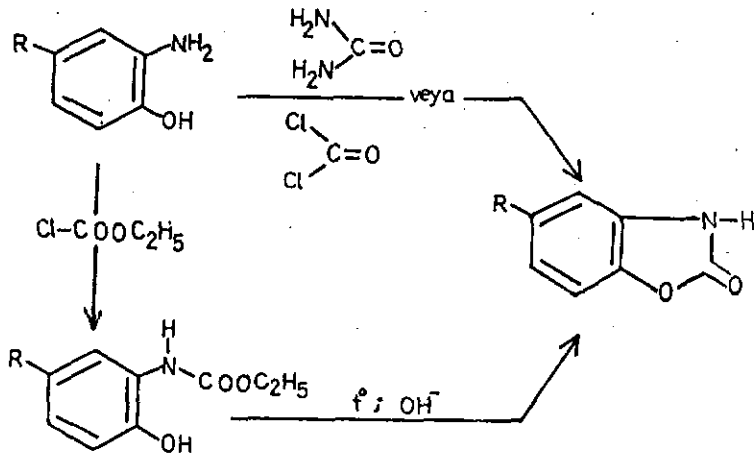
Halka kapatılmasına dayanan sentez yöntemlerinde genellikle salisilik asit türevlerinden hareket edilmektedir. Tablo 2'de görüldüğü gibi [A] yönteminde metil veya etil salisilat üzerine amonyak ilavesiyle hazırlanan salisilamid, sodyum hipoklorit ile reaksiyona sokulmakta ve oluşan bileşikten - amidlerin Hoffman devrilmesi mekanizması sonucu -2(3H)-benzoksazolun elde edilmektedir (33). Salisilik asit türevi olarak salisilhidrazit [B] (34) ve salisilhidroksamik asitten [C] (35) hareketle de 2(3H)-benzoksazolun elde edilmesi mümkündür.



Tablo 2

Salisilik asit türevlerinden hareketle 2(3H)-benzoksazolon sentezi

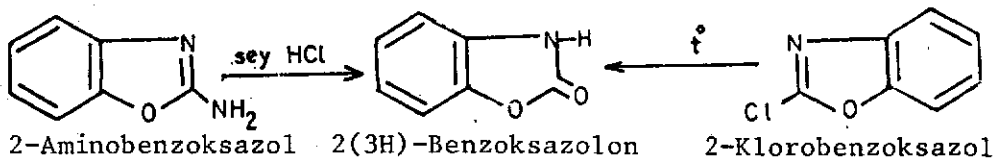
2(3H)-Benzoksazolone'ların hazırlanmasında uygulanan yukarıdaki yöntemler, verim düşüklüğü ve saflaştırma işlemlerindeki güçlükler nedeniyle önemlerini kaybetmişlerdir. o-Aminofenolden hareketle halkanın kapatılmasında, o-aminofenol türevi olarak ilk defa o-hidroksifenilüretandan (32) yararlanılmasına rağmen, günümüzde - verimin yüksek olması nedeniyle-2(3H)-benzoksazolone'un hazırlanmasında o-aminofenol fosgen veya üre ile reaksiyona sokulmaktadır. o-Aminofenol ve fosgenden yararlanarak 2(3H)-benzoksazolone'un elde edilmesini ilk defa Chetmicki (36) gerçekleştirmiştir. Aynı konu üzerinde daha sonra yapılan çalışmalarda bir grup araştırmacı, reaksiyon verimini % 90'a kadar yükseltmeyi başarmışlardır (2,37).



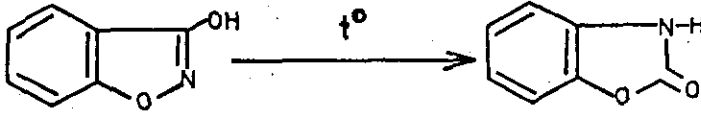
Üre ve o-aminofenolden yararlanarak 2(3H)-benzoksazolonun hazırlanmasını Sandmeyer (38) gerçekleştirmiştir. Daha sonraki yıllarda - reaksiyon verimini artırmak amacıyla - çeşitli araştırmacıların birbirini takip eden çalışmalarında, reaksiyon süresi ve ortam temperaturünün ayarlanmasıyla verim % 76 - 90'a kadar yükseltilmiştir(2,18,39-41).

2(3H)-Benzoksazolon hazırlanmasında uygulanan bu yöntemler - sübstitüe salisilik asit veya o-aminofenolden hareketle - sübstitüe 2(3H)-benzoksazolonların sentezlerine de uygulanabilmektedir. Ayrıca, 2(3H)-benzoksazolon halkasının kimyasal özelliklerinden yararlanarak da sübstitüe 2(3H)-benzoksazolonlar hazırlanmıştır. Bu konu, 2(3H)-benzoksazolonların kimyasal özellikleri kısmında kapsamlı olarak verilecektir.

Yukarıda belirtilen yöntemlerden farklı olarak, bazı benzoksazol ve heterosiklik yapıda sentetik veya bitkisel kaynaklı bileşiklerden yararlanarak da 2(3H)-benzoksazolonların elde edilmeleri mümkündür. Mesela, 2-aminobenzoksazolonun asit (42) ve 2-klorobenzoksazolonun sulu ortamda (43) ısıtılmalarıyla 2(3H)-benzoksazolonun hazırlandığı bildirilmektedir.

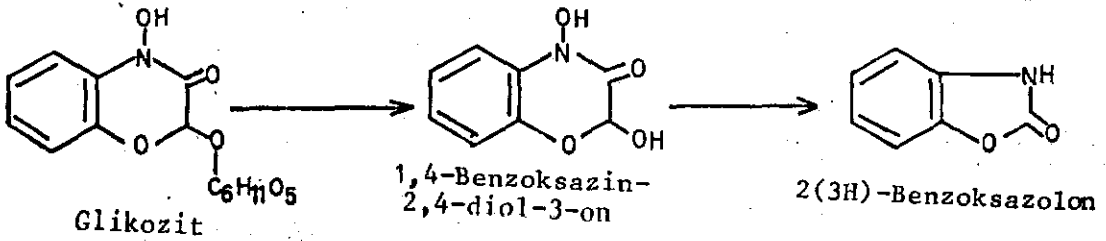


Kinstle ve Darlage (44), 3-hidroksibenzisoksazolun sıcakta 2(3H)-benzoksazolona dönüştüğünü açıklamışlardır.



3-Hidroksibenzisoksazol 2(3H)-Benzoksazolun

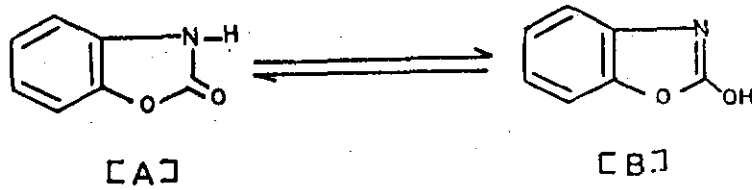
Gerek sentez edilerek hazırlanan gerekse Graminae familyası bitkilerinden elde edilen 1,4-benzoksazin-3-on yapısındaki bileşiklerin, sulu ortamda ısıtılmalarıyla 2(3H)-benzoksazolun yapısına dönüştükleri belirtilmiştir(45-47).



K i m y a s a l Ö z e l l i k l e r i

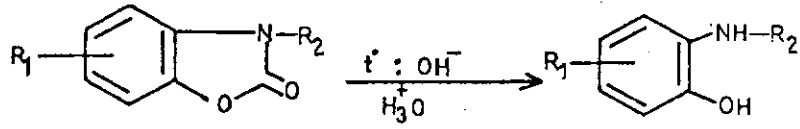
2(3H)-Benzoksazolunlar üzerinde yapılan çalışmalarda, 3 numaralı mevkiide süstitüent içermeyen 2(3H)-benzoksa-

zolon türevlerinin, azot atomundaki serbest hidrojeninden dolayı totomerik karakter gösterebilecekleri öne sürülmüştür (48-51). Seidel (48), 2(3H)-benzoksazolunların, 2(3H)-benzoksazon [A] ve 2-hidroksibenzoksazol [B] şeklinde iki totomerik yapıda olabileceğini öne süren ilk araştırmacıdır.

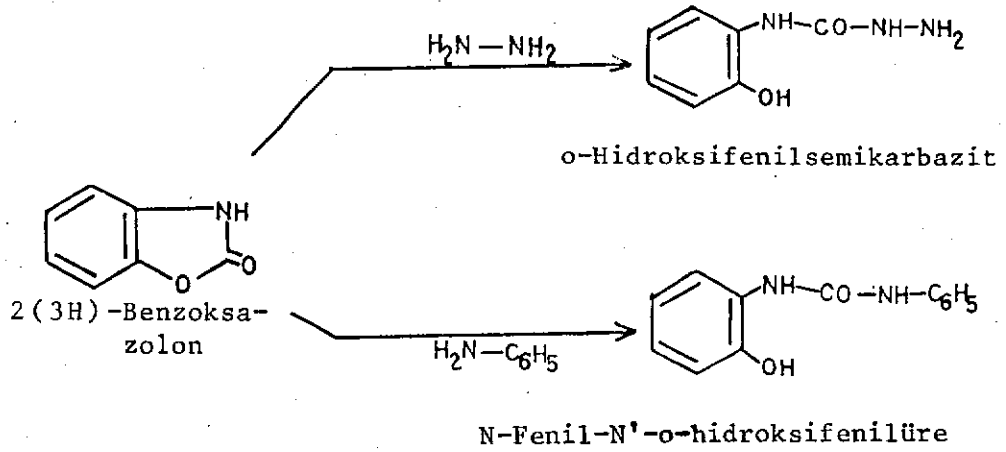


2(3H)-Benzoksazolunların totomerisi, Seidel'den bu yana çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiş, ancak ortaya kesin sonuçlar konulamamıştır (52,53). Daha sonraki yıllarda Hartley ve arkadaşları (54) ile Zinner ve arkadaşları (49,55,56), spektral ve kimyasal bulgulara dayanarak bu totomer dengenin 2(3H)-benzoksazon [A] lehine olduğunu belirtmişlerdir. Diğer bazı çalışmalarda, ortamda [A] totomer yapısı yanında az miktarda [B] totomer yapısının bulunduğu da bildirilmiştir (50,51).

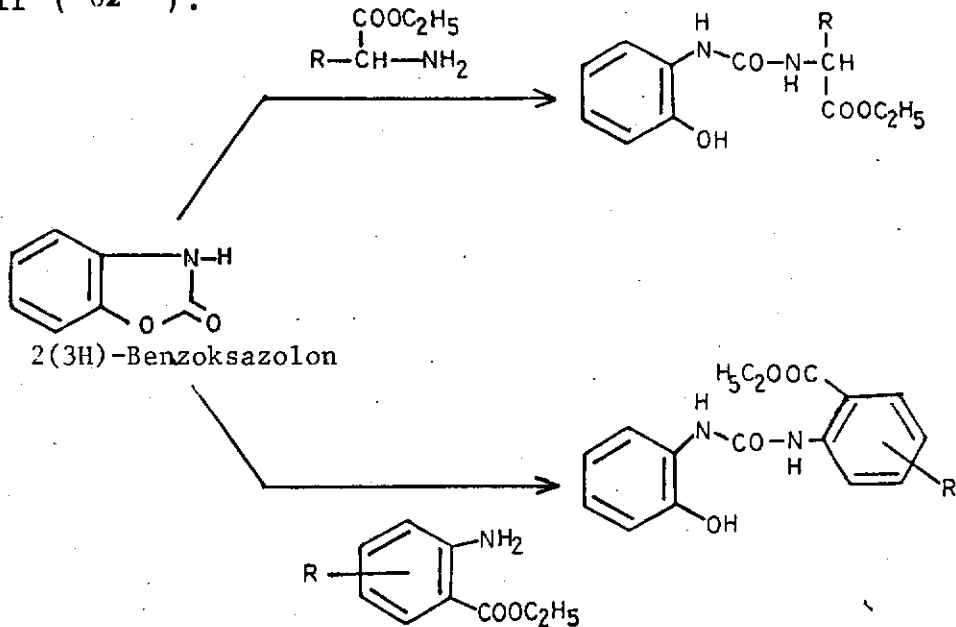
2(3H)-Oksazon ve benzen halkasından oluşan 2(3H)-benzoksazon, bu halkaların karakteristik reaksiyonlarını verirler. 2(3H)-Benzoksazonun hidroliz ajanlarına karşı dayanıklı olduğu, fakat derişik alkali (8,56) ve derişik asit (57-59) çözeltileriyle uzun süre ısıtmakla o-aminofenol türevlerine dönüştüğü bildirilmiştir.



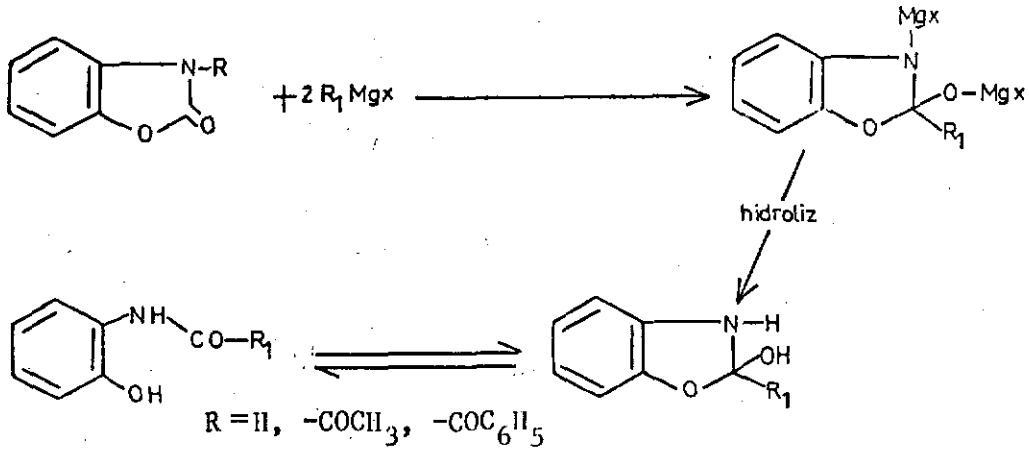
Halkadaki karbonil oksijenine, bazı ajanların etkisiyle de laktam yapısının açıldığı belirtilmiştir. Mesela, hidrazinle o-hidroksifenilsemikarbazit (60), anilinle o-hidroksifenilüre türevleri oluşur (61).



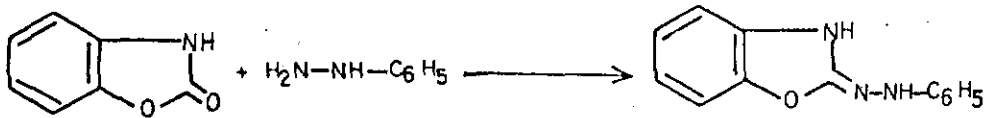
Ayrıca, aminoasit ve antranilik asit esterleriyle de halka açılır (62).



Mustafa ve arkadaşları(63), 2(3H)-benzoksazolon türevlerinin Grignard bileşikleriyle katım reaksiyonu sonucu halkanın açıldığını bildirmişlerdir.



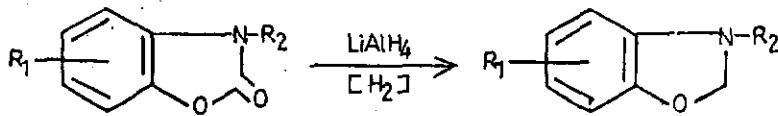
2(3H)-Benzoksazolonlar, fenilhidrazinle reaksiyona girerek laktam karbonilinden kondenzasyon ürünleri verir(64).



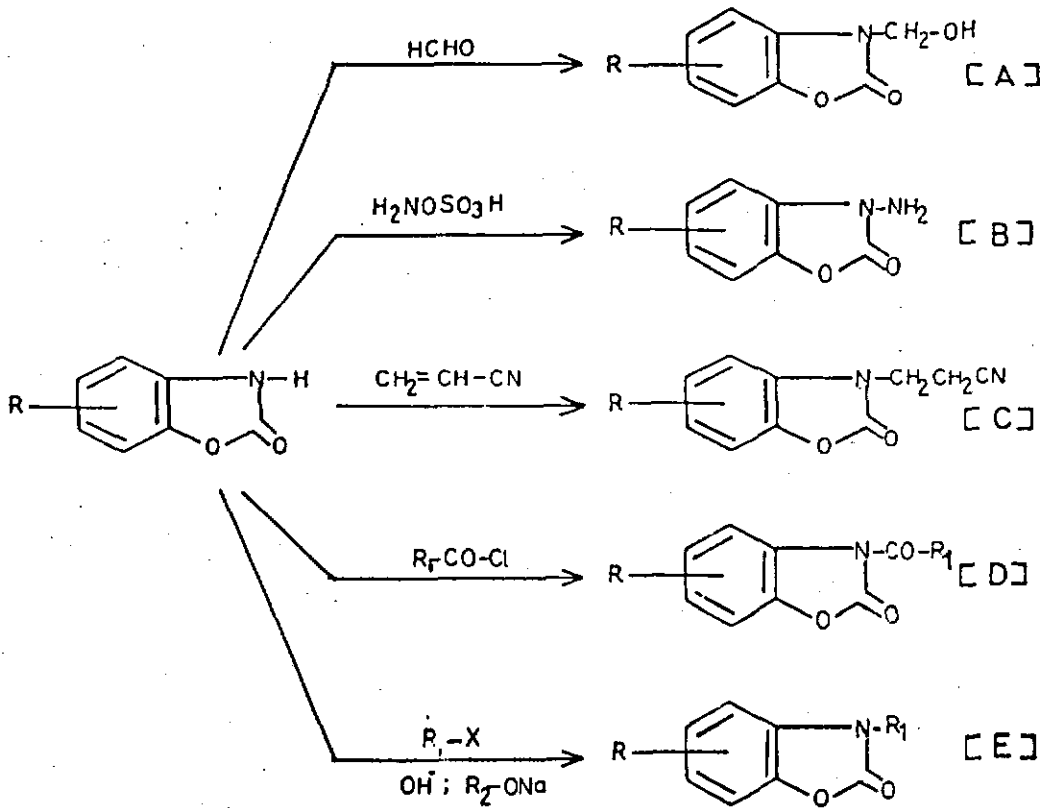
2(3H)-Benzoksazolon

2-Fenilhidrazino-2(3H)-benzoksazolon

2(3H)-Benzoksazolonlar, lityum alüminyum hidrür ile redüksiyonları sonucu benzoksazolin yapısına dönüşürler(65).



Uç numaralı mevkide süstitüent içermeyen 2(3H)-benzoksazonların bu mevkideki hidrojeni, süstitüsyon ve katım reaksiyonlarına girebilir. Bu bileşikler formaldehitle 3-hidroksimetil-[A] (56), hidroksilamin-O-sülfonik asitle 3-amino-[B] (66), akrilonitrille 3-siyanoetil-[C] (67,68), asit klorürleri ile 3-açıl-[D] (18,27,51,69), alkali hidroksit veya alkoksitler karşısında, alkil halojenürler ile 3-alkil-2(3H)-benzoksazon [E] (70-72) yapısında ürünler verirler.



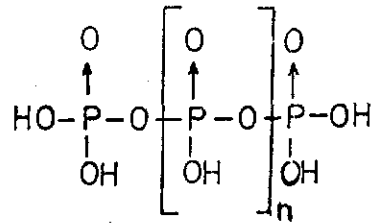
2(3H)-Benzoksazon molekülü, klasik elektrofilik sübstitüsyon ajanlarına (halojenleme, nitrolama ajanları gibi) karşı özel bir ilgi gösterir. Benzen çekirdeği üzerindeki sübstitüsyonlar, halka içi azot tarafından yönlendirilir; diğer bir ifadeyle 2(3H)-benzoksazonların sübstitüsyon reaksiyonları, anilidlerdeki yönlendirici etkiyle yapılan sübstitüsyon reaksiyonlarına benzer şekilde yürür. Altı numaralı mevkide sübstitüent içermeyen 2(3H)-benzoksazonlar, çeşitli elektrofilik ajanlarla bu mevkiiden sübstitüe olurlar. Mesela, halojenlerle 6-halojeno-(18,73,74.), nitrik asitle 6-nitro-(2,18,73-75), sülfonlama ajanlarıyla 6-sülfonil-(76) ve 6-klorosülfonil-(77), alkilleme ajanlarıyla 6-alkil-2(3H)-benzoksazonlara (64) dönüşürler. Sübstitüsyonun ileri aşamalarında 5,6-disübstitüe-(75,78,79) veya 4,6-disübstitüe-2(3H)-benzoksazon türevlerinin (79, 80) elde edildiği de bildirilmiştir.

6- Açıl - 2(3H)-Benzoksazonlar

2(3H)-Benzoksazonun benzen halkasının açılmesi için yapılan çalışmalarda öncelikle klasik Friedel-Crafts açilleme reaksiyonu deney şartlarının denendiği bildirilmiştir(8). Klasik kaynaklarda belirtildiği gibi Friedel-Crafts açilleme reaksiyonu genellikle karbon sülfür, nitrobenzen

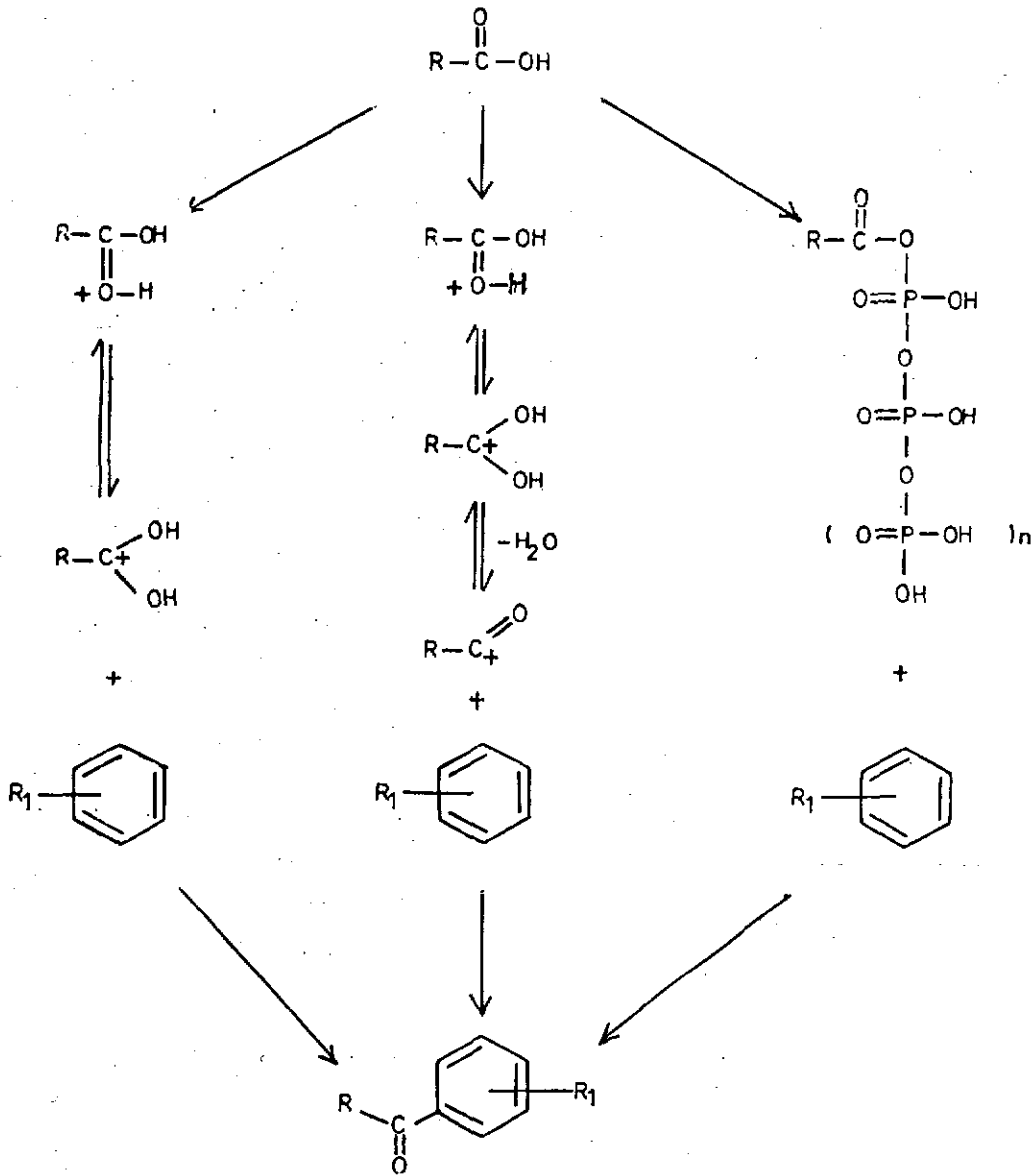
veya diklorometan içerisinde yapılır. Reaksiyonun verimi, reaksiyon süresi, temperatur ve reaktiflerin ilave edilme sırasına bağlıdır. Açılma ajanı olarak asit klorürü veya anhidriti, katalizör olarak ise Lewis asitleri kullanılmaktadır. Lewis asitleri arasında en çok tercih edilen ise alüminyum klorürdür. 2(3H)-Benzoksazonun benzen halkasının açılmesi için yapılan çalışmalarda araştırmacılar, alüminyum klorür varlığında reaksiyonun yürümediğini ancak sülfürik asit veya perklorik asit ile % 1'i geçmeyen verimlerle 6-açıl-2(3H)-benzoksazonların elde edildiğini açıklamışlardır. Araştırmacılar daha sonraki deneylerinde Friedel-Crafts açılma reaksiyon şartlarından vazgeçerek, çözücü ve katalizör olarak polifosforik asit kullandıklarını bildirmişler ve süstitüsyonun 6 numaralı mevkiden monosüstitüsyon halinde yürüdüğünü belirtmişlerdir (8,12).

Aşağıda formülde gösterildiği gibi polimer bir yapıya sahip olan polifosforik asit (81,82), organik bileşikler için iyi bir çözücüdür. Ayrıca kuvvetli asit reaktifler yerine de kullanılmaktadır.



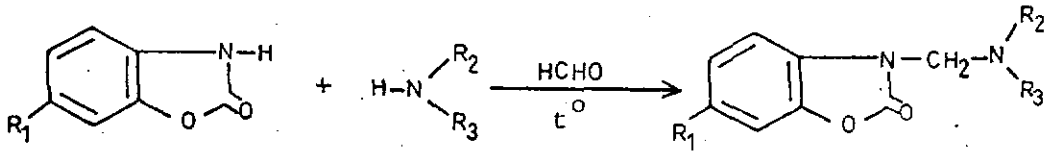
Sülfürik asit gibi oksidan özelliği olmayan polifosforik asit, anhidr grubu nedeniyle susuz bir reaksiyon ortamı sağlar. Aromatik sübstitüsyon reaksiyonlarına girme eğilimi göstermeyen bu asit, açılme reaksiyonlarında organik asit kullanımına da uygundur. Bu üstünlükleri yanısıra, akışkanlığının az olması, 90°C'nin altında çalışıldığında kullanımının ve reaksiyon sonucu hidrolizinin güçlüğü gibi sakıncalı yanları da vardır. Ancak tüm bu sakıncalarına rağmen, 2(3H)-benzoksazonun benzen halkasını açılme reaksiyonlarında, katalizör ve çözücü olarak kullanıldığında reaksiyon veriminin yükseldiği tespit edilmiştir (8,12,14).

Polifosforik asitin çözücü ve katalizör olarak kullanıldığı açılme reaksiyonlarında reaksiyon mekanizmasının aşağıda gösterilen şekillerde olduğu bildirilmektedir(81).



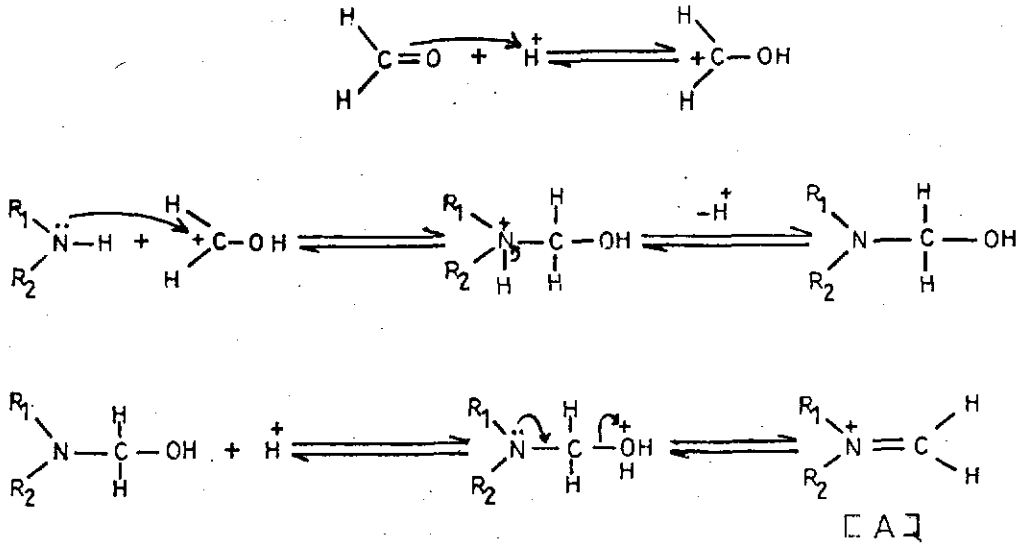
2(3H)-Benzoksazolonların Mannich Bazları :

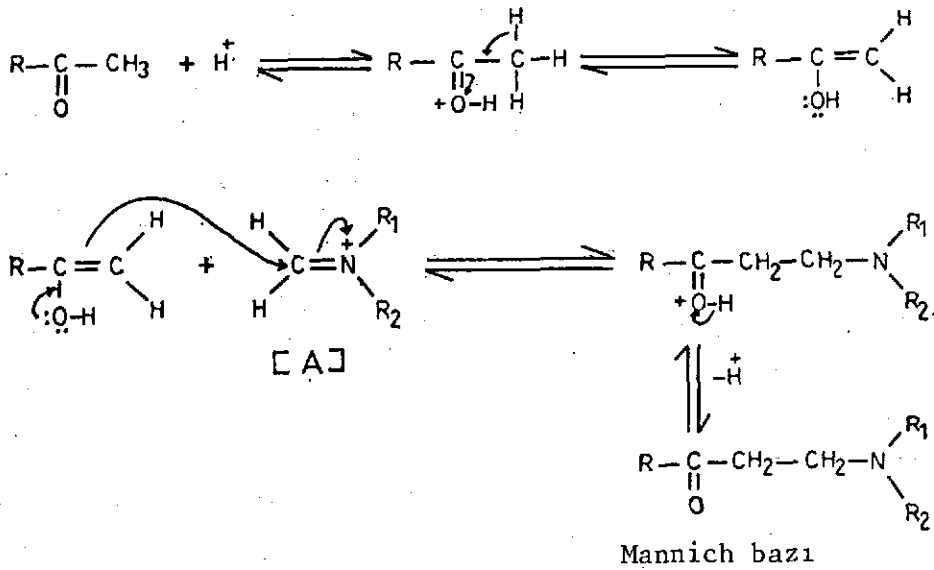
2(3H)-Benzoksazolonlar üzerinde yapılan çalışmalarda bu yapıdaki bileşiklerin primer veya sekonder aminlerle - formaldehit karşısında- Mannich bazlarını verdikleri bildirilmiştir(7,16,23-25,27-29,83-85).



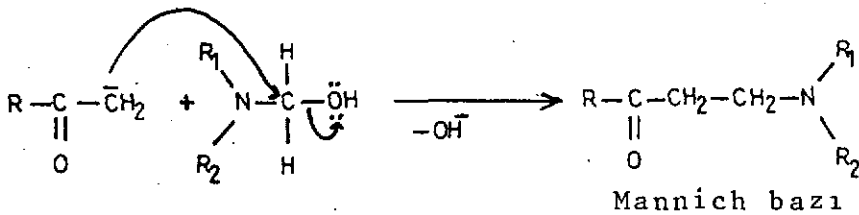
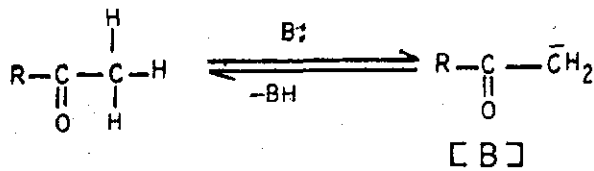
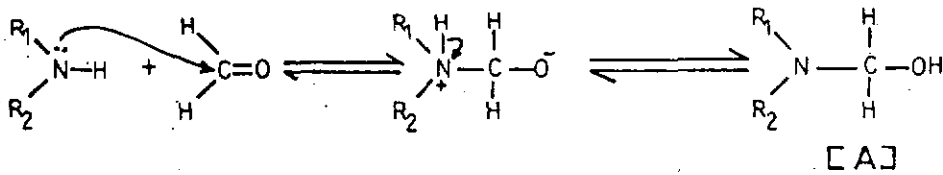
Aktif hidrojen içeren bileşiklerin, bir aldehit (özellikle formaldehit ve paraformaldehit) karşısında primer veya sekonder aminlerle verdikleri reaksiyona Mannich reaksiyonu, reaksiyon ürünü olan aminometil türevlerine de Mannich bazları denir. Klasik kaynaklarda Mannich reaksiyonunun bazı uygulamalarında, katalizör olarak asit veya baz ilavesi önerilmektedir (85 -89) .

Mannich reaksiyonu, asit ortamda aldehit grubuna amin grubunun nükleofilik katımı ile başlar ve daha sonra eliminasyonla iminyum iyonu meydana gelir [A] . Oluşan iminyum iyonunun C = N grubuna, aktif hidrojen içeren bileşiğin nükleofilik katımı ile Mannich bazı elde edilir. Reaksiyon mekanizmasının aşağıda gösterilen şekilde olduğu bildirilmektedir (87 -89) .





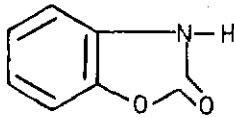
Bazik ortamda (87,89) ise reaksiyon yine aldehit grubuna amin grubunun nükleofilik katımıyla başlamakta ve hidroksimetilamin bileşiği oluşmaktadır [A]. Bu bileşiğe aktif hidrojen içeren bileşiğin konjuge bazının [B] nükleofilik süstitüsüyonu sonucu - aşağıda belirtildiği gibi- Mannich bazı meydana gelmektedir.



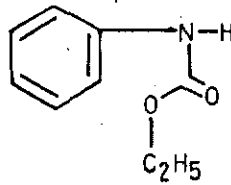
2(3H)-Benzoksazolonların Yapı-Etki İlişkilerine Genel Bakış

2(3H)-Benzoksazolon halkasının gösterdiği yapısal özellikler, bileşiği yapı ile etki ilişkileri açısından bazı kimyasal ilaç gruplarına yaklaştırır (13). Bu yaklaşımlar, 2(3H)-benzoksazolonların biyolojik özelliklerinin araştırılmasına yardımcı olabilecek ilişkilerdir.

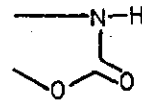
2(3H)-Benzoksazolonlarda ilk dikkati çeken yapısal özelliklerden birisi, molekülün yapısında üretana benzeyen bir kısmın bulunmasıdır. Bu yapı benzerliğinden dolayı 2(3H)-benzoksazolonlar üzerindeki ilk çalışmalar, üretan serisi özelliklerinin araştırılmasına yönlendirilmiştir. Üretan serisinde gözlenen hipnotik, antipiretik ve analjezik etkiler, 2(3H)-benzoksazolonlarda da incelenmiştir (1,2,7).



2(3H)-Benzoksazolon



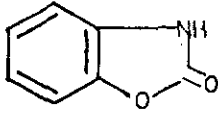
Fenilüretan



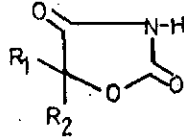
ortak kısım

2(3H)-Benzoksazolonların gerçekte siklik üretanlar olması, yapıyı 3(H)-oksazolidin-2,4-dionlara da yaklaştırır. Tedavide kullanılan 3(H)-oksazolidin-2,4-dionlar genellikle antikonvulsan etkili olup; bazıları bu etkinin yanısıra anal-

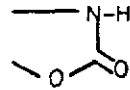
jezik etki de gösterirler (mesela, Trimetadion).



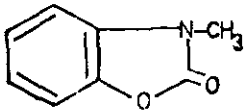
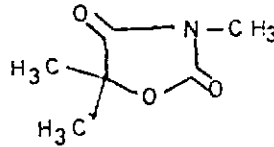
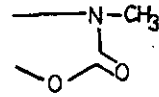
2(3H)-Benzoksazolone



Oksazolidin-2,4-dionlar

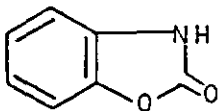


ortak kısım

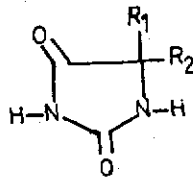
3-Metil 2(3H)-Benzok-
sazolone3,5,5-Trimetiloksazolidin-
2,4-dion (Trimetadion)

ortak kısım

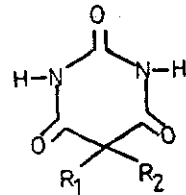
Diğer taraftan 2(3H)-benzoksazolone yapısında bulunan -NH-CO-O- grubu; hipnotik ve antikonvulsan olarak kullanılan barbitüratlar ve hidantoinlerin -NH-CO-NH- grubuna benzer. Bu gruplar birbirlerinin bioizosteridirler.



2(3H)-Benzoksazolone



Hidantoinler



Barbitüratlar

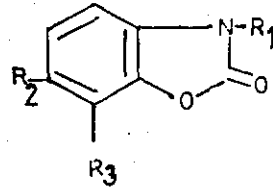
B i y o l o j i k Ö z e l l i k l e r i

2(3H)-Benzoksazolonlar üzerinde yapılan biyolojik araştırmaların esası, "Yapı-Etki ilişkileri"nde belirtilen kimyasal yapılar ile bunların biyolojik özellikleri arasındaki ilişkilere dayandırılabilir.

Aşağıda 2(3H)-benzoksazolonların ortaya çıkarılan biyolojik özellikleri ve bu özelliklerle ilgili önemli kaynaklar belirtilmiştir.

Hipnotik Etkileri :

2(3H)-Benzoksazolon üzerinde yapılan çalışmalarda, bu bileşiğin 3 numaralı mevkiine farklı sübstitüentler getirilerek hazırlanan türevlerinin barbitüratlarla karşılaştırılması yapılmıştır (79). 3 numaralı mevkiye alkil radikalinin sübstitüsüyonu bileşiğin - sudaki çözünürlüğünü azaltıp yağ/su dağılma katsayısını artırarak- etkisinin artmasına neden olmaktadır (1). Ayrıca bileşiğin benzen halkası üzerindeki alkil radikallerinin de etkiyi artırdığı gözlenmiştir (75). Ancak, çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan deney sonuçları birbirini doğrular nitelikte değildir. Tablo 3'de hipnotik etkiye sahip bazı 2(3H)-benzoksazolon türevleri gösterilmiştir.



R_1	R_2	R_3	Kaynaklar
H	H	H	(13,50)
$-\text{CH}_3$	H	H	(1,13,50)
$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	(1,13,50)
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	H	H	(13,50)
$-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H	H	(13)
H	H	$-\text{CH}_3$	(1)
H	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	(1)
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	H	H	(79)
H	$-\text{OH}$	H	(79)
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$ (p)	H	H	(79)
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$ (p)	$-\text{OH}$	H	(79)
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	H	(79)
H	$-\text{NH}_2$	H	(79)
$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	H	(79)
$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	(13)
$-\text{CO}-\text{CH}_3$	H	H	(13)
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$	H	H	(13)

Tablo 3

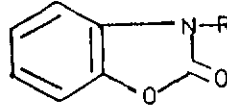
Hipnotik etkideki bazı 2(3H)-benzoksazolone türevleri

Antikonvulsan etkileri :

2(3H)-Benzoksazolun ve bazı türevlerinin, deney hayvanlarında pentetrazol enjeksiyonu ile yaratılan konvulsif krizlere karşı koruyucu etki gösterdikleri tespit edilmiştir (3,78) (Tablo 4).

Antipiretik etkileri :

Bu etki öncelikle 2(3H)-benzoksazolun, daha sonrada türevleri üzerinde klinik deneylerle gösterilmiştir(3,13) (Tablo 4).



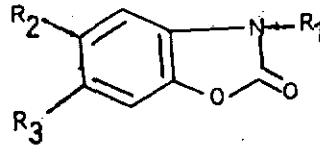
R	K a y n a k l a r	
	Antikonvulsan Etki	Antipiretik Etki
H	(3)	(3)
-CH ₃	(75)	(13)
-C ₂ H ₅	(3)	(3)
-CH ₂ -CH ₂ OH	(3)	(3)
-CH ₂ -CH = CH ₂	(3)	(3)
-CO - CH ₃	(75)	(13)
-CH ₂ -COONa	(3)	(3)
-CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	(3)	(3)

Tablo 4

Antikonvulsan ve antipiretik etkideki bazı 2(3H)-benzoksazolun türevleri

Analjezik Etkileri :

2(3H)-Benzoksazolonun 3 numaralı mevkide ve benzer çekirdeği üzerinde değişik süstitüent içeren türevlerinin analjezik etkileri incelenmiş ve bazılarının etkileri aspirinin etkisinden daha fazla bulunmuştur (Tablo 5).



R ₁	R ₂	R ₃	Kaynaklar
H	H	H	(13)
H	CH ₃ -	CH ₃ -	(2)
CH ₃ -	H	H	(2,13)
H	H	C ₆ H ₅ -CO-	(8)
-CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	(2,13)
-CH ₂ -CH ₂ OH	H	H	(13)
-COCH ₃	CH ₃ O-	H	(2)
-CH ₂ -COONa	H	H	(13)
-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	(2)
H	Cl-	C ₆ H ₅ -CO-	(14)
H	Cl	(o)Cl-C ₆ H ₄ -CO-	(14)
-CH ₂ -N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ N-C ₆ H ₄ F (p)	Cl-	H	(14)
-(CH ₂) ₃ -N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ N-C ₆ H ₄ F(p)	Cl-	CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CO-	(14)

Tablo 5

Analjezik etki gösteren bazı 2(3H)-benzoksazolon türevleri

Antiromatizmal ve Kas Gevşetici Etkileri :

Klinik çalışmalar sonucu, 2(3H)-benzoksazolonun romatizmal ağrılara karşı analjezik etki gösterdiği ve antiromatizmal etkinin bu bileşiğe özgü olduğu bulunmuştur (6). 2(3H)-Benzoksazolon ayrıca antienflamatuvar (7,9) bir etkiye de sahiptir.

2(3H)-Benzoksazolon bileşiklerinin kas gevşetici etkisi, ürikozürük ve kas gevşetici bir ilaç olan 2-amino-5-kloro-benzoksazolonun (Zoksazolamin) metabolitlerinin incelenmesi sonucu ortaya çıkmıştır (42,58,90). Bu bileşiğin amin grubunun vücutta oksidatif olarak koparıldığı ve 5-kloro-2(3H)-benzoksazolon (Klorzoksazon) yapısına dönüştüğü gözlenmiştir(90).

Antihelmintik Etkileri :

2(3H)-Benzoksazolon türevlerinin antihelmintik etkileri üzerinde ilk çalışmalar 1945 yılında gerçekleştirilmiştir. Kıl kurdu taşıyan fareler üzerinde yapılan deneyler sonucu bu yapıdaki bileşiklerin bazılarında antihelmintik etki gözlenmiş ancak mekanizması açıklanamamıştır (79).

Antibakteriyel Etkileri :

Martin ve arkadaşları (21) ile Lespagnol ve arkadaşlarının (22) 2(3H)-benzoksazolonun *P.aeruginosa* ve *E.coli*'ye karşı antibakteriyel etki gösterdiğini tespit etmeleri, bu

gruptan başka antibakteriyel türevlerin aranmasına neden olmuştur. Konu üzerinde yoğun araştırmalar yapan Virtanen ve arkadaşlarının (17) 1956'da 2(3H)-benzoksazolon ve 6-metoksi-2(3H)-benzoksazolonun *E.coli* ve *S.aureus*'a karşı etkili olduklarını bildirmişlerdir. Ayrıca Noda (91) ile Tacquet ve arkadaşları (68), 2(3H)-benzoksazolon yapısında bazı türevlerin tüberkülostatik etki gösterdiklerini tespit etmişlerdir. Varma ve arkadaşları (7,23-25,84) ise, 2(3H)-benzoksazolon türevleriyle hazırlanan Mannich bazlarının antibakteriyel etkide olduklarını bildirmişlerdir. Daha sonraki yıllarda bazı araştırmacılar da, 2(3H)-benzoksazolonların- özellikle Mannich bazlarının-antibakteriyel etkiye sahip olduklarını tespit etmişlerdir(28-31).

Antifungal Etkileri :

2(3H)-Benzoksazolon yapısındaki bileşikler üzerinde ilk antifungal etki çalışmaları, Virtanen ve arkadaşları (17,92) tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar, buğdaygiller bitkilerinde bulunan 2(3H)-benzoksazolon ve 6-metoksi türevinin *penicillium*, *aspergillus* gibi küflere ve maya benzeri funguslara karşı düşük konsantrasyonlarda etkili olduklarını tespit etmişlerdir (17). Daha sonraki çalışmalarda, 2(3H)-benzoksazolonların ve bunlarla hazırlanan Mannich bazlarının (26,27,29), antifungal etkiye sahip oldukları bildirilmiştir. 2(3H)-Benzoksazolonun ayrıca klorlu(18-20), tiyofosforik asit(93) ve 3-aminoalkil(29-30) türevlerinin de ilgi çekici antifungal etkileri tespit edilmiştir.

DENEYSEL KISIM

DENEYSEL KISIM

KİMYASAL ÇALIŞMALAR

M a t e r y a l

Bileşiklerimizin sentezinde kullanılan başlangıç maddelerinden hazır olarak sağlanamayan 6-benzoil-, 6-(2-klorobenzoil)-, 6-(4-nitrobenzoil)- ve 6-(4-metoksibenzoil)-2(3H)-benzoksazon literatürde verilen yöntemlere göre tarafımızdan hazırlanmıştır.

Çalışmalarımızda kullandığımız 2(3H)-benzoksazon, benzoik asit, 2-klorobenzoik asit, 4-nitrobenzoik asit, 4-metoksibenzoik asit, polifosforik asit, piperidin, 2-metilpiperidin, 4-metilpiperidin, 4-fenilpiperidin, 4-hidroksi-4-fenilpiperidin, 4-benzilpiperidin, morfolin ve diğer kimyasal bileşikler Aldrich, Merck ve Fluka A.G. firmalarının ürünüdür.

Y ö n t e m l e r

6-Açıl-2(3H)-benzoksazolone lar (12,14)

0,1 mol 2(3H)-benzoksazolone iki boyunlu bir balona konulup, 200 g polifosforik asit ilave edilir. Üzerine açılmede kullanılacak asit türevi (0,1 mol) azar azar- mekanik karıştırıcıda karıştırılarak - ilave edilir. Yağ banyosunda, renk koyu kahverengi oluncaya kadar ısıtılarak karıştırılır. Karışım 900 ml buzlu su içerisine ilave edilerek yedi saat karıştırılmaya bırakılır. Çöken kısım su ile yıkanıp kurutulduktan sonra, uygun çözücülerle kristallendirilerek saflaştırılır.

6-Açıl-3-(morfolin-4-il)metil- ve 6-açıl-3-(piperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazolone lar

0,01 mol 6-açıl-2(3H)-benzoksazolone ve 0,01 mol sekonder aminin (piperidin türevi veya morfolin) 30 ml metanoldeki çözeltisine, karıştırılarak 1 ml (0,013 mol) % 37(a/a)'lik formaldehit çözeltisi damla damla ilave edilir. Karışım otuz dakika ısıtılır. Çöken kısım uygun çözücülerle kristallendirilerek temizlenir.

E r i m e D e r e c e s i T a y i n l e r i

Bileşiklerimizin erime dereceleri, "Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus" erime derecesi tayin cihazında tespit edilmiştir. Verilen erime dereceleri düzeltilmiş değerlerdir.

İnce Tabaka Kromatografisiyle Yapılan Kontroller

MATERYAL

Plaklar : Kieselgel HF₂₅₄₋₃₆₆ Typ 60 (Merck) ile 0,3 mm kalınlıkta kaplanmış ve 120°C'de yirmi dakika ısıtılarak aktive edilmiş plaklar kullanılmıştır.

Solvan Sistemleri : Bileşiklerimizin kromatografik kontrollerinde kullanılan tarafımızdan geliştirilmiş solvan sistemleri, ileride kullanılacak olan kod numaralarıyla birlikte aşağıda belirtilmiştir.

S-1 : Etil asetat-Kloroform-Benzen (60:50:10)

S-2 : Toluen-Tetrahidrofuran (60:40)

S-3 : Sikloheksan-Aseton-Benzen (50:50:20)

S-4 : Benzen-Etanol-Etil asetat (85:10:5)

Solvan sistemlerinin hazırlanmasında Merck malı çözücüler kullanılmıştır.

YÖNTEM

Sürüklenme Şartları : Kromatografi kuvvetlerine solvan sistemleri konulduktan sonra yirmidört saat bekletilerek doygunlukları sağlanmıştır. Adsorban kaplı plaklara sentez ürünlerimizin ve bunların hazırlanmasında kullanılan başlangıç maddeleri tatbik edilmiştir. Lekelerin Rf değerleri 20°C'de 10 cm'lik sürüklenme sağlanarak tespit edilmiştir.

Lekelerin Belirlenmesi : Kromatogramlarda sentez ürünleri ve başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (254 ve 366 nm) ve aşağıda verilen belirteçlerden yararlanılmıştır.

Dragendorff belirteci (94)

Çözelti I: 0,85 g bazik bizmut nitratın 10 ml asetik asit - 40 ml su karışımındaki çözeltisi.

Çözelti II: 8 g potasyum iyodürün 20 ml sudaki çözeltisi.

Stok çözelti: I ve II'nin eşit hacimdeki karışımı.

Püskürtme çözeltisi: 1 ml stok çözelti üzerine 2ml asetik asit ve 10 ml su konup hemen püskürtülür.

Potasyum ferrisiyanür - Ferri klorür (95)

Potasyum ferrisiyanürün sudaki %1'lik çözeltisi ile ferri klorürün sudaki %2'lik çözeltisinden eşit hacimde alınıp, kullanılmadan önce karıştırılarak püskürtülür.

2,4- Dinitrofenilhidrazin (96)

Çözelti I: 2,4- Dinitrofenilhidrazinin 2N HCl'deki %0,4'lük çözeltisi.

Çözelti II: 1 g 2,4-dinitrofenilhidrazinin 1000 ml metanoldeki çözeltisine 10 ml %36'lık hidroklorik asit ilave edilir.

Püskürtme çözeltisi: Önce çözelti I, sonra çözelti II püskürtülür.

İyot buharı (97)

İyot buharıyla doyurulmuş kapalı bir kap içine plaklar konularak iyot buharıyla teması sağlanır.

S p e k t r o m e t r i k K o n t r o l l e r

UV Spektrumları : Bileşiklerin spektrumları metanoldeki yaklaşık 10^{-4} M çözeltilerinden 1 cm'lik kuvars küvetlerde, Hitachi 220 A UV spektrofotometresinde alınmıştır.

IR Spektrumları : Spektrumlar, potasyum bromür ile 10 t/cm^2 basınçta hazırlanmış, yaklaşık %1 oranında bileşik içeren diskler kullanılarak Perkin Elmer Model 457 IR spektrofotometresinde alınmış ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirilmiştir.

NMR Spektrumları : Spektrumlar, bileşiklerin kloroform-d (Merck veya dimetilsülfoksit- d_6 (Merck) deki yaklaşık %10'luk çözeltileri ile C-60 HL JEOL NMR spektrometresinde alınıp, δ skalasında değerlendirilmiştir.

E l e m e n t e r A n a l i z l e r

Bileşiklerin C ve H elementlerinin analizleri "Orta Doğu Teknik Üniversitesi Kimya Mühendisliği Fakültesi"nde, N elementinin analizi "Microanalytisches Laboratorium Beller, Batı Almanya"da yaptırılmıştır.

BİYOLOJİK ÇALIŞMALAR

Ana l j e z i k E t k i Ç a l ı Ő m a l a r ı

Deneysel Olarak Ağrı OluŐturma Yöntemleri :

Deneysel olarak ağrı oluŐturmak için bazı kimyasal bileşiklerden yararlanılmaktadır. Bunlar arasında fenilbenzo-kinon (98) asetik asit (99) ve bradikin, triptamin, adenosin trifosfat, potasyum klorür ve asetilkolin(100,101) en çok kullanılan bileŐiklerdir.

Kimyasal bileşikler kemirgenlere intraperitoneal olarak verildiğinde "Writhing Semptomu"u (kıvrınma belirtileri) görülür. "Writhing Semptomu"u arka ayakların gerilmesi ve göğüs kafesinin öne çıkması ile belirlenir. Bu Őekildeki ağrı reaksiyonları "stretching" gerilme sözcüğü ile ifade edilmektedir. Bununla beraber spazmolitik, lokal anestezi, anti-tussif, antimalaryal olarak kullanılan ve analjezik olmayan pek çok bileşiğin de asetik asit ile oluŐturulan spazmları ortadan kaldırdığı belirtilmiştir (102).

Analjezik Etkinin Tespit Edilmesi :

Materyal : Çalışmamızda Hıfıssıhha Enstitüsü Serum Üretme Çiftliği'nden sağlanan ortalama 23 ± 2 g ağırlığındaki beyaz diŐi fareler (Swiss albino) kullanılmıştır.

Yöntem : "Asetik Asit Testi" (değiştirilmiş KOSTER testi) (99) uygulanmıştır. Referans analjezik olarak aspirin alınmıştır.

Bileşiklerin Verilişi : Referans ve etkisi araştırılan bileşikler farelere - bileşiklerin % 50 (a/a)'lik basit şuruptaki (T.F.) süspansiyonları halinde - oral yolla verilmiştir.

Deneyin yapılışı : Herbiri 6'şar fareden oluşan gruplara, bileşiklerin 100 mg/kg dozlarında ve oral yolla verilişinden bir saat sonra, farelerin herbirine % 3(a/h)'lük asetik asit çözeltisi 300 mg/kg dozda intraperitoneal yolla verilerek ağrı oluşturulmuştur. Diğer taraftan 6'şar fareden oluşan iki ayrı kontrol grubuna ise, aynı hacimde % 50'lik basit şurup verilmesinden bir saat sonra, aynı dozda % 3'lük asetik asit uygulanmıştır. Daha sonra kafeslere konan bütün hayvan gruplarında 10 dakika süresince (asetik asit enjeksiyonundan sonra 10. dakika ile 20.dakika arasında farede gerilim hareketlerinin gözlenmesi başlangıç olarak alınmıştır) ortalama "Strechinq" sayısı ayrı ayrı belirlenmiş ve % analjezik etki aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$\text{Yüzde analjezik etki} = \frac{n - n'}{n} \times 100$$

n = kontrol grubunun ortalama "Strechinq" sayısı

n' = deneme grubunun ortalama "Strechinq" sayısı

Antibakteriyel ve Antifungal Etki Çalışmaları

Materyal

Çalışmamızda, sentezini yaptığımız 19 bileşiğin 6 bakterisi, 9 fungus olmak üzere toplam 15 mikroorganizmaya karşı etkinlikleri tespit edilmiştir. Deneylerde kullandığımız bu mikroorganizmalar* aşağıda gösterilmiştir.

Bakteriler :

Gram (-) olanlar:

Shigella flexneri

Salmonella thyphi

Pseudomonas aeruginosa

Proteus vulgaris

Gram (+) olanlar

Staphylococcus aureus

β -hemolitik streptococcus

Funguslar :

Maya benzeri funguslar:

Candida albicans

Candida tropicalis

Candida pseudotropicalis

Cryptococcus neoformans

Torulopsis dattila

Küfler :

Aspergillus niger

Penicillium notatum

Microsporum gypseum

Tricophyton menthagrophytes

*

Mikroorganizmalar "Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı"ndan temin edilmiştir.

Çalışmalarımızda, antibakteriyel etki için, Buyyon Besiyeri ve D.S.T Agar, antifungal etki için ise; maya benzeri funguslarda Sabouraud Dekstroz Sıvı Besiyeri ve D.S.T. Agar, küflerde Sabouraud Dekstroz Agar Besiyerleri kullanılmıştır. Bu besiyerleri Oxoid ve Difco firmalarının ürünleri olup, bileşimleri hazırlanış ve sterilizasyon şekilleri aşağıda verilmiştir:

Buyyon Besiyeri

Pepton (Difco)	10 g
Siğir eti ekstraktı.....	3 g
Sodyum klorür.....	5 g
Distile su	1000 ml

pH 7,2 - 7,4

Hazırlanışı : Maddeler suya ilave edilip, ısıtılarak çözülür; pH sı 7,4'e ayarlanır. Kaplara dağıtılarak otoklavda 115°C'de onbeş dakika sterilize edilir.

D.S.T. Agar Besiyeri

Proteaz pepton (Oxoid L46).....	10 g
Dana eti ekstraktı.....	10 g
Dekstroz	2 g
Sodyum klorür.....	3 g
Disodyum fosfat.....	2 g
Sodyum asetat.....	1 g
Adenin sülfat.....	0,01 g
Guanin hidroklorür.....	0,01 g
Urasil.....	0,01 g
Ksantin.....	0,01 g
Tiyamin.....	0,00002 g
Agar No 1 (Oxoid L11).....	12 g

Hazırlanışı : 40 g besiyerinin 1000 ml distile sudaki süspansiyonu ısıtılarak maddelerin çözünmesi sağlanır. Otoklavda 115°C'de onbeş dakika tutularak sterilize edilir.

Sabouraud Dekstroz Sıvı Besiyeri

Neopepton (Difco).....10g

Dekstroz (Bacto).....20g

pH = 5,6

Hazırlanışı : 30 g besiyerinin 1000 ml distile sudaki süspansiyonu ısıtılarak maddelerin çözünmesi sağlanır. Otoklavda 115°C'de onbeş dakika tutularak sterilize edilir.

Sabouraud Dekstroz Agar Besiyeri

Neopepton (Difco)..... 10 g

Dekstroz (Bacto)..... 40 g

Agar (Bacto)..... 15 g

pH = 5,6

Hazırlanışı : 65 g besiyerinin 1000 ml distile sudaki süspansiyonu ısıtılarak maddelerin çözünmesi sağlanır. Otoklavda 115°C'de onbeş dakika tutularak sterilize edilir.

Yöntemler

Çalışmalarımızda, antibakteriyel ve antifungal etki tespitinde uygulanan yöntemler ve bu yöntemlerde kullanılan besiyerleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

ANTİBAKTERİYEL ETKİ		ANTİFUNGAL ETKİ			
		Maya Benzeri Funguslar		Küfler	
Yöntem	Besiyeri	Yöntem	Besiyeri	Yöntem	Besiyeri
Tüpte sıvı Dilüsyon	Buyyon	Tüpte sıvı Dilüsyon	Sabouraud Dekstroz sıvı	Agar Dilüsyon	Sabouraud Dekstroz Agar
Kağıt Disk	D.S.T.Agar	Kağıt Disk	D.S.T. Agar		

Tablo 6

Antimikrobik etki sonuçlarının tespitinde kullanılan yöntemler ve besiyerleri

Kullandığımız yöntemlerin uygulanışı ile ilgili ayrıntılı bilgiler aşağıda verilmiştir.

T ü p t e S ı v ı D i l ü s y o n Y ö n t e m i

Bileşikleri İçeren Sıvı Besiyeri Serilerinin Hazırlanması :

Antimikrobik etkisi saptanacak bileşiğin, asetonda belirli konsantrasyondaki çözeltisi hazırlanır. Çözelti milipor filtreden ($0,45\mu$) süzülerek sterilize edilir. Bileşiğin hazırlanan çözeltisinden, besiyerindeki konsantrasyonu $1000\mu\text{g/ml}$ olacak şekilde sıvı besiyerine ilave edilir. Bu besiyerinden, steril besiyeri ile iki katı seyreltme yapıla-

rak 15 dilüsyon hazırlanır. Her dilüsyondan steril deney tüplerine 5 ml konarak değişik konsantrasyonlarda (1000,500,250,125,62,50,31,25,15,62,7,81,3,90,1,95,0,97,0,48,0,24,0,12,0,06 µg/ml) bileşik içeren besiyeri serileri hazırlanır.

Mikroorganizmanın Hazırlanışı ve Besiyerinin İnokülasyonu:

Mikroorganizma ile inoküle edilmiş sıvı besiyerinin 37°C'de 18-24 saat inkübasyonu sonucunda elde edilen kültürden steril besiyeri ile 1/100 oranında sulandırma yapılarak, besiyeri serilerinin inokülasyonunda kullanılacak mikroorganizma süspansiyonu hazırlanır.

Besiyeri serilerinin inokülasyonu, hazırlanan mikroorganizma süspansiyonundan her tüpe 1 damla (0,05 ml) ilave edilerek yapılır. Böylece, deney tüplerinde mikroorganizmaların son sulandırımı 1/10000 olmaktadır (103).

Besiyerinin inkübasyonu : Çalışmalarımızda kullanılan bakteriler ve maya benzeri funguslar 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılır.

Sonuçların Değerlendirilmesi : Inkübasyon süresi sonunda mikroorganizmanın üremesi ile oluşan bulanıklık dikkate alınarak; hiç bulanıklık göstermeyen, diğer bir ifadeyle üreme görülmeyen, dilüsyondaki bileşik konsantrasyonu minimum inhibisyon konsantrasyonu (M.i.K) olarak tespit edilir.

A g a r D i l ü s y o n Y ö n t e m i

Bileşikleri İçeren Agarlı Besiyeri Serilerinin Hazırlanması :

Antifungal etkisi tespit edilecek bileşiğin, 56°C' de sıvı hale getirilmiş ve 45°C'ye soğutulmuş steril agarlı besiyerinde—tüpte sıvı dilüsyon yönteminde olduğu gibi— 1000, 500, 250, 125 µg/ml konsantrasyonlardaki çözeltisi hazırlanır. Bu besiyerlerinden düz bir zemine yerleştirilmiş steril petri kutularının herbirine 12,5 ml dağıtım yapıp homojen yayılma sağlanarak katılaşımaya bırakılır. Böylece değişik konsantrasyonlarda bileşik içeren agarlı besiyeri serisi hazırlanmış olur.

Küflerin Hazırlanışı ve Besiyerinin İnokülasyonu :

İnokülasyon, kullanılacak küfler ile inoküle edilmiş agarlı besiyerlerinin 26°C'de 2 hafta (dermatofitler için 3 hafta) inkübasyonu sonucu elde edilen kültürlerden standart çaplı cam boru yardımıyla kesilen 5,5 mm çapındaki küf disklerinin besiyeri merkezine gelecek şekilde yerleştirilmesiyle yapılır. İnoküle edilmiş besiyerlerinden su kaybını önlemek amacıyla, petri kutularının kenarları flaster ile kapatılmıştır.

Besiyerinin İnokübasyonu : Çalışmamızda kullanılan küfler 26°C'de 2 hafta (dermatofitler 3 hafta) inkübasyona bırakılır.

Sonuçların Değerlendirilmesi : İnkübasyon süresi sonunda, hiç üreme görülmeyen petri kutusundaki dilüsyon konsantrasyonu, minimum inhibisyon konsantrasyonu (M.i.K.) olarak tespit edilir.

Dilüsyon yöntemlerinde oluşabilecek hataları önlemek amacıyla her deney iki paralel seri halinde yapılmıştır. Ayrıca—mikroorganizmaların üremelerini kontrol etme amacıyla içinde bileşik bulunmayan besiyerleri aynı şartlarda inoküle edilerek kontrollü olarak çalışılmıştır.

K a ğ ı t D i s k Y ö n t e m i

Disklerin Hazırlanması : Whatman (No 4) süzgeç kağıtları 5,7 mm çapında diskler halinde kesilerek sterilize edilir. Antimikrobik etkisi tespit edilecek bileşiğin asetonunda 10 mg/ml konsantrasyondaki çözeltisi hazırlanıp; tüpte sıvı dilüsyon yönteminde olduğu gibi, sterilize edilir. Bu çözeltinin 0,1 ml'si steril petri kutusu içerisinde emme gücü önceden tespit edilmiş-10 adet diske emdirilerek herbirinde 100 µg bileşik içeren kağıt diskler hazırlanır ve asetonun uçması sağlanır.

Besiyerinin İnokülasyonu : Tüpte sıvı dilüsyon yönteminde olduğu gibi hazırlanan mikroorganizma süspanسیونunun 0,2 ml'si 12,5 ml sterilize edilmiş D.S.T. Agar besiyeri konularak hazırlanmış steril petri kutularına konur.

Mikroorganizma süspansiyonu, steril "L" şeklindeki cam baget yardımı ile, besiyeri yüzeyine homojen şekilde yayılır.

Disklerin Tatbiki : 100 μ g bileşik içeren kağıt diskler, inoküle edilmiş besiyeri üzerine, steril şartlarda, petri kutusunun kenarından 2 cm içeriye ve uygun aralıklarla yerleştirilir.

Besiyerinin İnkübasyonu : Kağıt diskleri yerleştirildiği besiyerleri, tüpte sıvı dilüsyon yönteminde olduğu gibi inkübasyona bırakılır.

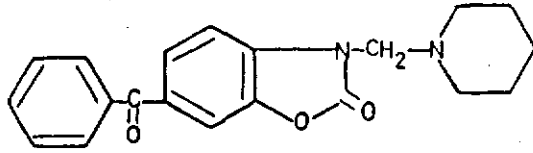
Sonuçların Değerlendirilmesi : İnkübasyon süresi sonunda disklerin etrafında meydana gelen inhibisyon zonlarının çapları kompas ile ölçülür. Sonuçlar mm cinsinden değerlendirilir.

BULGULAR

BULGULAR

KİMYASAL ÇALIŞMALAR

6-Benzoil - 3 - (piperidin - 1 - il)metil - 2(3H)-
benzoksazolon



Bileşik 1

2,39 g (0,01 mol) 6-benzoil-2(3H)-benzoksazolon,
0,85 g (0,01 mol) piperidin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lik
formaldehitten genel yönteme göre elde edilip, n-heksandan
kristallendirilmiştir. Verim 2,19 g (%65,10).

Beyaz renkte, toz halinde bir bileşiktir (e.d. 140-
1°C). Karbontetraklorür, eter ve petrol eterinde çözünmez;
su, etanol, benzende az, aseton ve kloroformda çok çözünür.

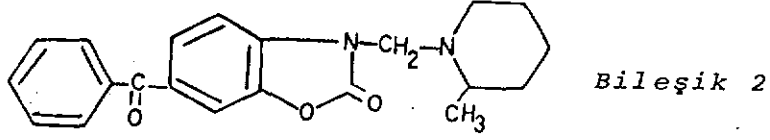
İnce tabaka kromatografisinde, s-1, s-2 ve s-3 solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0,58, 0,47 ve 0,45 dir. UV ışıkta, 254 ve 366 nm'de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu, iyot buharları ile kırmızı-kahverengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle açık mavi zeminde koyu mavi renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 240 (log ϵ : 4,02), 254 (omuz: log ϵ : 3,97) ve 302 nm'de (log ϵ : 4,11) dir. IR spektrumunda 2920 (C-H gerilim, piperidin), 1760 (C = O gerilim, laktam), 1650 (C = O gerilim, aromatik keton), 1600-1440 (C = C ve C-N gerilim), 870, 840 (1,2,4-trisübstitüe benzen), 760, 700 cm^{-1} 'de (monosübstitüe benzen) pikler verir. NMR spektrumunda δ 1,20 - 1,90 (6H; multiplet; piperidin H³, H⁴, H⁵), 2,50 - 2,80 (4H; multiplet, piperidin H², H⁶), 4,60 (2H; singlet; - N - CH₂ - N -), 7,10 - 7,90 ppm'de (8H; multiplet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz: C₂₀ H₂₀ N₂O₃ formülü için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	71.41	5.99	8.33
Bulunan :	71.41	5.85	8.39

6-Benzoil-3-(2-metilpiperidin-1-il)metil - 2(3H)
benzoksazon



2,39 g (0,01 mol) 6-benzoil-2(3H)-benzoksazon, 0,99 g (0,01 mol) 2-metilpiperidin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lik formaldehit ilavesiyle genel yöntemle göre sentez edilmiş, n-heksandan kristallendirilmiştir. Verim 1,57 g (%44.85).

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir (e.d. 129-30°C). Eter, petrol eterinde çözünmez; su, etanol, izopropil alkolde az; dimetilsülfoksit, aseton ve kloroformda çok çözüdür.

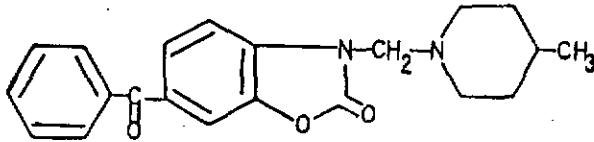
İnce tabaka kromatografisinde, S-1, S-2 ve S-3 solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0,62, 0,48 ve 0,54 dür. UV ışıkta 254 ve 366 nm'de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu, iyot buharları ile kırmızı-kahverengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle açık mavi zeminde koyu mavi renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 242 (log ϵ : 4,06), 254 (log ϵ : 4,06) ve 304 nm'de (log ϵ : 4,12) dir. IR spektrumunda 2940 (C-H gerilim, piperidin), 1785 (C = O gerilim, laktam), 1640 (C = O gerilim, aromatik keton), 1600 - 1440 (C = C ve C - N gerilim), 870, 830 (1,2,4-trisübstitüe benzen), 760, 705 cm^{-1} de (monosübstitüe benzen) pikler verir. NMR spektrumunda δ 0.98 (3H; dublet; - CH_3), 1,07 - 1,20 (6H; multiyet, piperidin $\text{H}^3, \text{H}^4, \text{H}^5$), 2,60 - 3,80 (3H; multiyet; piperidin H^2, H^6), 4,70 (2H; singlet; - $\text{N}_1 - \text{CH}_2 - \text{N}_1 -$), 7,30 - 7,90 ppm'de (8H; multiyet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{21} \text{H}_{22} \text{N}_2 \text{O}_3$ formülü için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	71.98	6.33	7.99
Bulunan :	71.80	6.12	7.79

6-Benzoil-3-(4-metilpiperidin-1-il)metil - 2(3H)-
benzoksazolon



Bileşik 3

2,39 g (0.01 mol) 6-benzoil-2(3H)-benzoksazolon,
0,99 g (0,01 mol) 4-metilpiperidin ve 1 ml (0,013 mol) %37
(a/a)'lik formaldehitten genel yöntemle göre elde edilmiş

n-heksandan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 1,62 g (%46,28).

Beyaz renkte, ince toz halinde bir bileşiktir (e.d. 143 - 4°C). Karbontetraklorür ve petrol eterinde çözünmez; su, etanol, benzende az; dimetilsülfoksit ve asetonda çok çözünür.

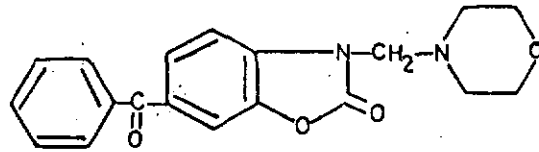
İnce tabaka kromatografisinde, S-1, S-2 ve S-3 solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.60, 0.55 ve 0.52 dir. UV ışıkta 254 ve 366 nm'de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu, iyot buharları ile kırmızı-kahverengi, potasyum ferri-siyanür-ferri klorürle açık mavi zeminde koyu mavi renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 242 (log ϵ : 4,03), 254 (omuz: log ϵ : 4,03) ve 303 nm'de (log ϵ : 4,11) dir. IR spektrumunda 2940 (C - H gerilim, piperidin), 1770 (C = O gerilim, laktam), 1650 (C = O gerilim, aromatik keton), 1600 - 1440 (C = C ve C - N gerilim), 870, 840 (1,2,4-trisübstitüe benzen), 745, 705 cm^{-1} 'de (monosübstitüe benzen) pikler verir. NMR spektrumunda δ 0,95 (3H; dublet; $-\text{CH}_3$), 1,10 - 2,00 (5H; multipler; piperidin H^3 , H^4 , H^5), 2,10 - 3,20 (4H; multipler; piperidin H^2 , H^6), 4,77 (2H; singlet; $-\text{N}_1 - \text{CH}_2 - \text{N}_1 -$), 7,10 - 7,95 ppm'de (8H; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz: $C_{21}H_{22}N_2O_3$ formülü için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	71.98	6.33	7.99
Bulunan :	71.90	6.31	7.96

6-Benzoil-3-(morfolin-4-il)metil - 2(3H)-benzoksazolon



Bileşik 4

2,39 g (0,01 mol) 6-benzoil-2(3H)-benzoksazolon, 0,87 g (0,01 mol) morfolin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lik formaldehit ilavesiyle genel yöntemle göre sentez edilmiş, n-hekzandan kristallendirilmiştir. Verim 2,01 g (%59,46).

Beyaz renkte, iğne şeklinde kristalize bir bileşiktir (e.d. $124 - 5^{\circ}C$). Karbontetraklorür ve petrol eterinde çözünmez; su, etanol, benzende az; etilasetat, aseton ve kloroformda çok çözünür.

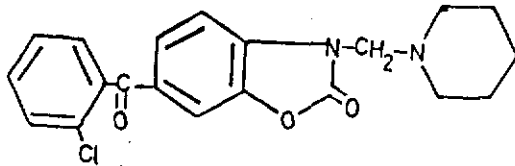
İnce tabaka kromatografisinde, S-1, S-2 ve S-3 solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0,52, 0,56 ve 0,50 dir. UV ışıkta 254 ve 366 nm'de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu, iyot buharları ile kırmızı-kahverengi, potasyum ferri-siyanür-ferri klorürle açık mavi zeminde koyu mavi renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 240 ($\log \epsilon : 4,16$), 254 (omuz: $\log \epsilon : 4,14$) ve 300 nm'de ($\log \epsilon : 4,25$)dir. IR spektrumunda 2940 (C-H gerilim, morfolin), 1760 (C=O gerilim, laktam), 1649 (C=O gerilim, aromatik keton), 1600-1440 (C=C ve C-N gerilim), 870, 840 (1,2,4-trisübstitüe benzen), 740, 705 cm^{-1} 'de (monosübstitüe benzen) pikler verir. NMR spektrumunda δ 2,55-2,70 (4H; multipllet; morfolin H^3, H^5), 3,55-3,67 (4H; multipllet; morfolin H^2, H^6), 4,60 (2H; singlet; -N-CH₂-N-), 7,00-7,90 ppm'de (8H; multipllet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz: C₁₉ H₁₈ N₂ O₄ formülü için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	67,45	5,36	8,28
Bulunan :	67,38	5,32	8,22

6-(2-Klorobenzoil)-3-(piperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazon



Bileşik 5

2,74 g (0,01 mol) 6-(2-klorobenzoil)-2(3H)-benzoksazon, 0,85 g (0,01 mol) piperidin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lik formaldehit ilavesiyle genel yönteme göre sentez edilmiş, izopropanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2,52 g (%68,10).

Beyaz renkte, toz halinde bir bileşiktir (e.d. 158-9°C). Eter, petrol eterinde çözünmez; su, metanol, n-heksanda az; aseton ve kloroformda çok çözünür.

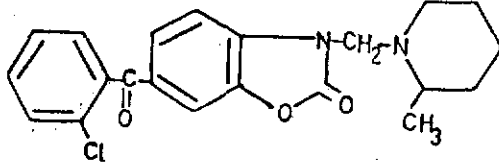
İnce tabaka kromatografisinde, s-1, s-2 ve s-3 solvan sistemlerinde Rf değerleri sırası ile 0,57, 0,70 ve 0,45 dir. UV ışıkta 254 ve 366 nm'de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4 - dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu, iyot buharları ile kırmızı-kahverengi, potasyum ferri-siyanür-ferri klorürle açık mavi zeminde koyu mavi renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 238 (log ϵ : 3,92), 284 (omuz: log ϵ : 4,01) ve 308 nm'de (log ϵ : 4,12) dir. IR spektrumunda 2930 (C-H gerilim, piperidin), 1782 (C=O gerilim, laktam), 1649 (C=O gerilim, aromatik keton), 1600-1440 (C=C ve C-N gerilim), 860, 830 (1,2,4-trisübstitüe benzen), 760, 740 cm^{-1} 'de (1,2-disübstitüe benzen) pikler verir. NMR spektrumunda δ 1,10-1,70 (6H; multiplet; piperidin H³, H⁴, H⁵), 2,20-2,80 (4H; multiplet; piperidin H², H⁶), 4,60 (2H; Singlet; -N-CH₂-N-), 7,05-7,70 ppm'de (7H; multiplet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz: C₂₀ H₁₉ Cl N₂ O₃ formülü için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	64,78	5,16	7,55
Bulunan :	65,10	5,46	7,62

6-(2-Klorobenzoil)-3-(2-metilpiperidin-1-il)metil-
2(3H)-benzoksazon



Bileşik 6

2,74 g (0,01 mol) 6-(2-klorobenzoil)-2(3H)-benzoksazon, 0,99 g (0,01 mol) 2-metilpiperidin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lik formaldehitten genel yöntemle göre elde edilmiş, izopropanolden kristallendirilmiştir. Verim 2,23 g (%58,07).

Beyaz renkte, iğne şeklinde kristalize bir bileşiktir (e.d. 158-9°C). Karbontetraklorür, petrol eterinde çözünmez; su, etanol, asetonitrilde az; dimetilsülfoksit, aseton ve kloroformda çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1, S-2 ve S-3 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,56, 0,64 ve 0,37 dir. UV ışıkta 254 ve 366 nm'de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu, iyot buharları ile kırmızı-kahverengi, potasyum ferri-siyanür-ferri klorürle açık mavi zeminde koyu mavi renk verir.

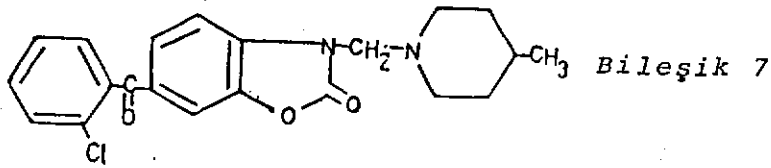
UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 238 (log ϵ : 3,97), 280 (omuz: log ϵ : 4,01), 310 nm'de (log ϵ : 4,13) dir. IR spektrumunda 2930 (C-H gerilim, piperidin), 1775 (C=O gerilim, laktam), 1645 (C=O gerilim, aromatik keton), 1600-1440 (C=C ve C-N gerilim), 860, 830 (1,2,4- trisübstitüe benzen),

765, 735 cm^{-1} 'de (1,2 - disübstitüe benzen) pikler verir.
 NMR spektrumunda δ 1,30 (3H; dublet; $-\text{CH}_3$), 1,40 - 1,80
 (6H; multipler; piperidin $\text{H}^3, \text{H}^4, \text{H}^5$), 2,30 - 3,10 (3H; mul-
 tipler; piperidin H^2, H^6), 4,90 (2H; singlet; $-\text{N} - \text{CH}_2 - \text{N}-$),
 7,40 - 8,10 ppm'de (7H; multipler; benzen halkaları hidrojen-
 leri) pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{21} \text{H}_{21} \text{Cl} \text{N}_2 \text{O}_3$ formülü için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65,54	5,50	7,28
Bulunan :	65,45	5,33	7,22

6-(2-Klorobenzoil)-3-(4-metilpiperidin-1-il)metil-
 2(3H)-benzoksazon



2,74 g (0,01 mol) 6-(2-klorobenzoil)-2(3H)-benzoksa-
 zolon, 0,99 g (0,01 mol) 4-metilpiperidin ve 1 ml (0,013 mol)
 %37 (a/a)'lik formaldehit ilavesiyle genel yöntemle göre elde
 edilmiş, n-heksandan kristallendirilmiştir. Verim 2,32 g
 (%60,41).

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir (e.d. 139 -
 40°C). Karbontetraklorür ve eterde çözünmez; su, metanolde
 az; aseton ve kloroformda çok çözünür.

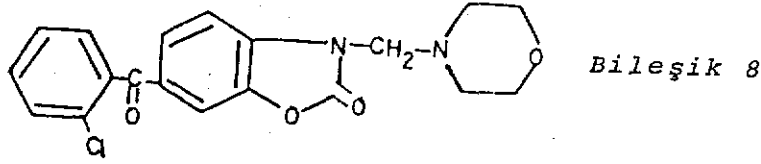
İnce tabaka kromatografisinde, S-1, S-2 ve S-3 solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0,60, 0,70 ve 0,47 dir. UV ışıkta 254 ve 366 nm'de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu, iyot buharları ile kırmızı-kahverengi, potasyum ferri-siyanür-ferri klorürle açık mavi zeminde koyu mavi renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 236 ($\log \epsilon : 3,93$), 280 (omuz: $\log \epsilon : 3,99$) ve 307 nm'de ($\log \epsilon : 4,11$) dir. IR spektrumunda 2940 (C-H gerilim, piperidin), 1765 (C=O gerilim, laktam), 1660 (C=O gerilim, aromatik keton), 1600-1440 (C=C ve C-N gerilim), 875, 825 (1,2,4-trisübstitüe benzen), 755, 730 cm^{-1} 'de (1,2-disübstitüe benzen) pikler verir. NMR spektrumunda δ 0,95 (3H; dublet; -CH₃), 1,10-1,90 (5H; multipllet; piperidin H³, H⁴, H⁵), 2,10-3,30 (4H; multipllet; piperidin H², H⁶), 4,60 (2H; singlet; -N-CH₂-N-), 7,05-7,85 ppm'de (7H; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz : C₂₁ H₂₁ Cl N₂ O₃ formülü için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65,54	5,50	7,28
Bulunan :	65,51	5,49	7,37

6-(2-Klorobenzoil)-3-(morfolin-4-il)metil-2(3H)-
benzoksazon



2,74 g (0,01 mol) 6-(2-klorobenzoil)-2(3H)-benzoksazon, 0,87 g (0,01 mol) morfolin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lık formaldehitten genel yöntemle göre elde edilip, izopropanolden kristallendirilmiştir. Verim 2.46 g (%66,12).

Beyaz renkte, toz halinde bir bileşiktir (e.d. 162-3°C). Karbontetraklorür ve petrol eterinde çözünmez; suda az; dimetilsülfoksit, aseton ve kloroformda çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1, S-2 ve S-3 solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0,49, 0,69 ve 0,47 dir. UV ışıkta 254 ve 366 nm'de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu, iyot buharları ile kırmızı-kahverengi, potasyum ferri-siyanür-ferriklorürle açık mavi zeminde koyu mavi renk verir.

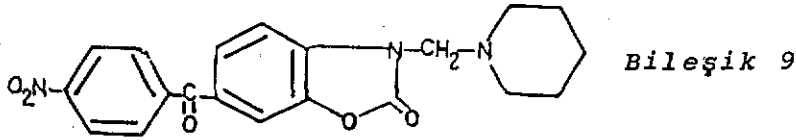
UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 238 (log ϵ : 3,96), 278 (omuz: log ϵ : 4,07), 306 nm'de (log ϵ : 4,19) dir. IR spektrumunda 2950 (C-H gerilim, morfolin), 1760 (C=O gerilim, laktam), 1658 (C=O gerilim, aromatik keton) 1600-1440 (C=C ve C-N) gerilim), 865, 835 (1,2,4-trisübstitüe benzen), 775 ve 735 cm^{-1}

de (1,2 - disübstitüe benzen) pikler verir. NMR ve spektrumunda δ 2,60 - 2,85 (4H; multipler; morfolin H^3, H^5), 3,55 - 3,90 (4H; multipler; morfolin H^2, H^6), 4,60 (2H; singlet; $-N-CH_2-N-$), 7,05 - 7,85 ppm'de (7H; multipler; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz : $C_{19} H_{17} Cl N_2 O_4$ formülü için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	61,21	4,60	7,51
Bulunan :	61,19	4,56	7,51

6-(4-Nitrobenzoil)-3-(piperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazolun



2,84 g (0,01 mol) 6-(4-nitrobenzoil)-2(3H)-benzoksazolun, 0,85 g (0,01 mol) piperidin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lik formaldehit ilavesiyle genel yöntemle göre elde edilip, sikloheksandan kristallendirilmiştir. Verim 2,50 g (%65,61).

Açık sarı renkte, toz halinde bir bileşiktir (e.d. 177 - 8°C). Eter ve petrol eterinde çözünmez; su, etanol, benzende az; aseton ve kloroformda çok çözünür.

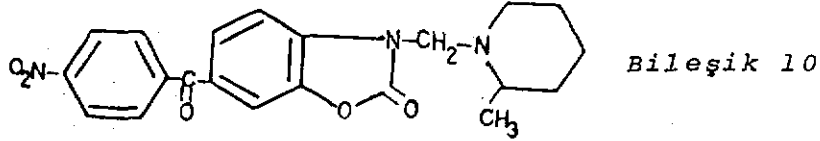
İnce tabaka kromatografisinde, s-2, s-3 ve s-4 solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0,61, 0,52 ve 0,73 dür. UV ışıkta 254 ve 366 nm'de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu, iyot buharları ile kırmızı-kahverengi, potasyum ferri-siyanür-ferri klorürle açık mavi zeminde koyu mavi renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 264 (omuz: $\log \epsilon : 4,20$), 272 ($\log \epsilon : 4,20$) ve 310 nm'de ($\log \epsilon : 4,16$) dir. IR spektrumunda 2930 (C - H gerilim, piperidin), 1765 (C = O gerilim, laktam), 1660 (C = O gerilim, aromatik keton), 1600 - 1440 (C = C, N - O ve C - N gerilim), 895, 825 cm^{-1} 'de (1,2,4-trisübstitüe benzen ve 1,4-disübstitüe benzen) pikler verir. NMR spektrumunda δ 1,20 - 1,78 (6H; multiplet; piperidin $\text{H}^3, \text{H}^4, \text{H}^5$), 2,60 - 2,85 (4H; multiplet; piperidin H^2, H^6), 4,78 (2H; singlet; - $\text{N} - \text{CH}_2 - \text{N} -$), 7,60 - 8,50 ppm'de (7H; multiplet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{20} \text{H}_{19} \text{N}_3 \text{O}_5$ formülü için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	62,99	5,02	11,02
Bulunan :	62,89	4,96	11,03

6-(4-Nitrobenzoil)-3-(2-metilpiperidin-1-il)metil-
2(3H)-benzoksazolon



2,84 g (0,01 mol) 6-(4-nitrobenzoil)-2(3H)-benzoksazolon, 0,99 g (0,01 mol) 2-metilpiperidin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lık formaldehitten genel yönteme göre elde edilip, sikloheksandan kristallendirilerek temizlenmiştir. Verim 2,10 g (%53,16).

Sarı renkte, toz halinde bir bileşiktir (e.d. 150 - 1°C). Karbontetraklorürde çözünmez; su metanol, izopropanolde az; aseton ve kloroformda çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1, S-2 ve S-4 solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0,45, 0,58 ve 0,84 dür. UV ışıkta 254 ve 366 nm'de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu, iyot buharları ile kırmızı-kahverengi, potasyum ferri-siyanür-ferri klorürle açık mavi zeminde koyu mavi renk verir.

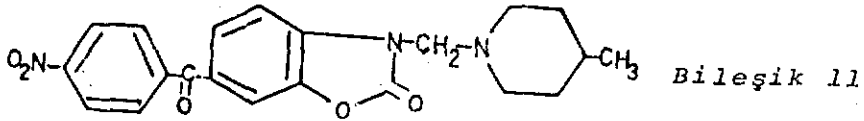
UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 264 (log ϵ : 4,17), 272 (log ϵ : 4,18) ve 310 nm'de (log ϵ : 4,12) dir. IR spektrumunda 2940 (C-H gerilim, piperidin), 1765 (C=O gerilim, laktam), 1660 (C=O gerilim, aromatik keton), 1600-1440 (C=C, N-O ve

C-N gerilim), 820, 895 cm^{-1} 'de (1,2,4-trisübstitüe benzen ve 1,4-disübstitüe benzen) pikler verir. NMR spektrumunda δ 1,30 (3H; dublet; - CH_3), 1,42 - 1,78 (6H; multipllet; piperidin H^3 , H^4 , H^5), 2,21 - 2,60 (3H; multipllet; piperidin H^2 , H^6), 4,95 (2H; singlet; - $\text{N} - \text{CH}_2 - \text{N} -$), 7,95 - 9.00 ppm'de (7H; multipllet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{21} \text{H}_{21} \text{N}_3 \text{O}_5$ formülü için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	63,79	5,35	10,63
Bulunan :	63,99	5,34	10,75

6 - (4-Nitrobenzoil) - 3 - (4-metilpiperidin-1-il)metil-
2(3H)-benzoksazolun



2,84 g (0,01 mol) 6-(4-nitrobenzoil)-2(3H)-benzoksazolun, 0,99 g (0,01 mol) 4-metilpiperidin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lik formaldehit ilave edilerek, genel yöntemle göre sentez edilmiş, sikloheksandan kristallendirilmiştir. Verim 2,18 g (%55,18).

Koyu sarı renkte, toz halinde bir bileşiktir (e.d. 155 - 7°C). Petrol eterinde çözünmez; su, metanolde az; aseton ve kloroformda çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1, S-3 ve S-4 solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0,59, 0,64 ve 0,74 dür. UV ışıktta 254 ve 366 nm'de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu, iyot buharı ile kırmızı-kahverengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle açık mavi zeminde koyu mavi renk verir.

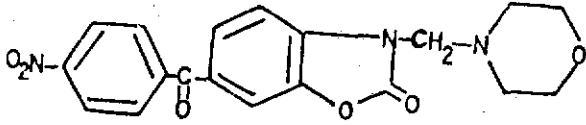
UV spektrumunda $\lambda_{\text{MeOH maks}}$ 264 (log ϵ : 4,22), 274 (omuz: log ϵ : 4,20) ve 310 nm'de (log ϵ : 4,18) dir. IR spektrumunda, 2940 (C - H gerilim, piperidin), 1765 (C = O gerilim, laktam), 1660 (C = O gerilim, aromatik keton), 1600 - 1440 (C = C, N - O ve C - N gerilim), 898, 820 cm^{-1} 'de (1,2,4-trisübstitüe benzen ve 1,4-disübstitüe benzen) pikler verir. NMR spektrumunda δ 0,99 (3H; dublet; - CH_3), 1,15 - 2,00 (5H; multipllet; piperidin H^3 , H^4 , H^5), 2,22 - 3,40 (4H; multipllet; piperidin H^2 , H^6), 4,90 (2H; singlet; - $\text{N} - \text{CH}_2 - \text{N} -$), 7,82 - 8,81 ppm'de (7H; multipllet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{21} \text{H}_{21} \text{N}_3 \text{O}_5$ formülü için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	63,79	5,34	10,63
Bulunan :	63,64	5,13	10,64

6-(4-Nitrobenzoil)-3-(morfolin-4-il)metil-2(3H)-

benzoksazon



Bileşik 12

2,84 g (0,01 mol) 6-(4-nitrobenzoil)-2(3H)-benzoksazon, 0,87 g (0,01 mol) morfolin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lik formaldehitten genel yöntemle göre elde edilip, benzen-petrol eteri karışımından kristallendirilmiştir. Verim 2,60 (%67,88).

Açık sarı renkte, kristalize bir bileşiktir (e.d. 214 - 5°C). Karbontetraklorürde çözünmez; su, etanol ve n-hekzanda az; dimetilsülfoksit ve kloroformda çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, S-2, S-3 ve S-4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,67, 0,58 ve 0,77 dir. UV ışıkta 254 ve 366 nm'de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu, iyot buharları ile kırmızı-kahverengi, potasyum ferri-siyanür-ferri klorürle açık mavi zeminde koyu mavi renk verir.

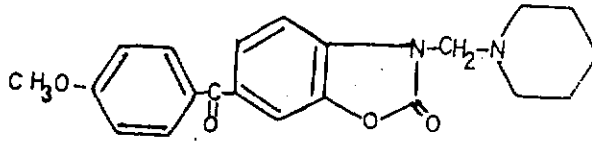
UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 260 (omuz: log_e : 4,20), 272 (log_e : 4,21) ve 310 nm'de (log_e : 4,17) dir. IR spektrumunda 2940 (C-H gerilim, morfolin), 1765 (C=O gerilim, laktam), 1665 (C=O gerilim, aromatik keton), 1600-1440 (C=C, N-O ve C-N gerilim), 890, 830 cm⁻¹'de (1,2,4-trisübstitüe benzen

ve 1,4-disübstitüe benzen) pikler verir. NMR spektrumunda δ 2,50 - 2,85 (4H; multipler; morfolin H^3, H^5), 3,50 - 3,90 (4H; multipler; morfolin H^2, H^6), 4,70 (2H; singlet; -N-CH₂-N-), 7,25 - 8,40 ppm'de (7H; multipler; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz : C₁₉ H₁₇ N₃ O₆ formülü için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	59,53	4,47	10,96
Bulunan :	59,50	4,38	11,03

6-(4-Metoksibenzoil)-3-(piperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazolon



Bileşik 13

2,69 g (0,01 mol) 6-(4-metoksibenzoil)-2(3H)-benzoksazolon, 0,85 g (0,01 mol) piperidin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lik formaldehit ilavesiyle genel yöntemle göre sentez edilip, sikloheksandan kristallendirilmiştir. Verim 2,30 g (%62,84).

Beyaz renkte, toz halinde bir bileşiktir (e.d. 139 - 40°C). Eter ve petrol eterinde çözünmez; su, metanolde az; aseton ve kloroformda çok çözünür.

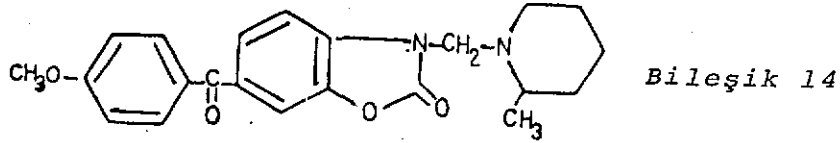
İnce tabaka kromatografisinde, s-2, s-3 ve s-4 solvan sistemlerinde Rf değerleri sarısıyla 0,40, 0,50 ve 0,55 dir. UV ışıkta 254 ve 366 nm'de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu, iyot buharları ile kırmızı-kahverengi, potasyum ferri-siyanür-ferri klorürle açık mavi zeminde koyu mavi renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 238 (log ϵ : 3,99), ve 302 nm'de (log ϵ : 4,25) dir. IR spektrumunda 2940 (C-H gerilim, piperidin), 1780 (C=O gerilim, laktam), 1630 (C=O gerilim, aromatik keton), 1600-1440 (C=C ve C-N gerilim), 1290 (C-O-C gerilim), 885, 845 cm^{-1} 'de (1,2,4-trisübstitüe benzen ve 1,4-disübstitüe benzer) pikler verir. NMR spektrumunda δ 1,12-1,75 (6H; multiplet; piperidin H³, H⁴, H⁵), 2,50-2,80 (4H; multiplet; piperidin H², H⁶), 3,89 (3H; singlet; -CH₃O), 4,65 (2H; singlet; -N-CH₂-N-), 6,90-7,90 ppm'de (7H; multiplet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz : C₂₁ H₂₂ N₂ O₄ formülü için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	68,84	6,05	7,64
Bulunan :	68,75	5,97	7,19

6-(4-Metoksibenzoil)-3-(2-metilpiperidin-1-il)metil-
2(3H)-benzoksazolon



2,69 g (0,01 mol) 6-(4-metoksibenzoil)-2(3H)-benzoksazolon, 0,99 g (0,01 mol) 2-metilpiperidin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lik formaldehitten genel yöntemle göre elde edilip, asetondan kristallendirilmiştir. Verim 2,41 g (%63,42).

Beyaz renkte, toz halinde bir bileşiktir (e.d. 200 - 1°C). Karbontetraklorürde çözünmez; su, metanolde az; kloroformda çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1, S-2 ve S-4 solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0,57, 0,47 ve 0,60'dır. UV ışıkta 254 ve 366 nm'de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu, iyot buharları ile kırmızı-kahverengi, potasyum ferri-siyanür-ferri klorürle açık mavi zeminde koyu mavi renk verir.

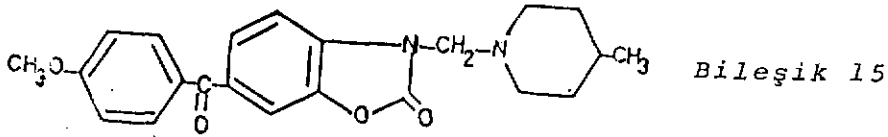
UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 238 (log ϵ : 4,02) ve 302 nm'de (log ϵ : 4,28) dir. IR spektrumunda 2950 (C-H gerilim, piperidin), 1785 (C = O gerilim, laktam), 1635 (C = O gerilim, aromatik keton), 1600 - 1440 (C = C ve C - N gerilim), 1290 (C - O - C gerilim), 890, 845 cm^{-1} 'de (1,2,4 - trisübstitüe benzen ve 1,4-disübstitüe benzen) pikler verir. NMR spektrumunda

δ 1,33 (3H; dublet; -CH₃), 1,49 - 2,10 (6H; multipllet; piperidin H³, H⁴, H⁵), 2,40 - 3,10 (3H; multipllet; piperidin H², H⁶), 4,10 (3H; singlet; -CH₃O), 4,95 (2H; singlet; -N-CH₂-N-), 7,20 - 8,10 ppm'de (7H; multipllet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz : C₂₂ H₂₄ N₂ O₄ formülü için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	69,46	6,36	7,36
Bulunan :	69,63	6,38	7,49

6-(4-Metoksibenzoil)-3-(4-metilpiperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazolon



2,69 g (0,01 mol) 6-(4-metoksibenzoil)-2(3H)-benzoksazolon, 0,99 g (0,01 mol) 4-metilpiperidin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lik formaldehit ilavesiyle genel yöntemle göre sentez edilip, izopropanolden kristallendirilmiştir. Verim 1,95 g (%51.31).

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir (e.d. 198 - 9°C). Eter, petrol eterinde çözünmez; suda az; aseton ve kloroformda çok çözünür.

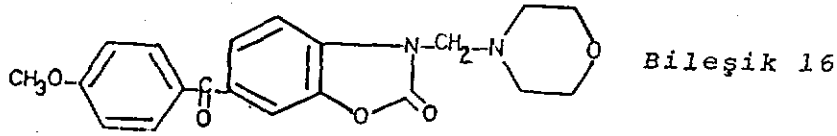
Ince tabaka kromatografisinde, *s-1*, *s-2* ve *s-4* solvan sistemlerinde Rf değerleri sarısayla 0,50, 0,39 ve 0,60 dır. UV ışıkta 254 ve 366 nm'de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu, iyot buharları ile kırmızı-kahverengi, potasyum ferri-siyanür-ferri klorürle açık mavi zeminde koyu mavi renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 240 (log ϵ : 4,12) ve 300 nm'de (log ϵ : 4,29) dir. IR spektrumunda 2950 (C-H gerilim, piperidin), 1765 (C=O gerilim, laktam), 1645 (C=O gerilim, aromatik keton), 1600-1440 (C=C ve C-N gerilim), 1295 (C-O-C gerilim), 890, 845 cm^{-1} 'de (1,2,4-trisübstitüe benzen ve 1,4-disübstitüe benzen) pikler verir. NMR spektrumunda δ 0,96 (3H; dublet; -CH₃), 1,05 - 2,45 (5H; multipler; piperidin H³, H⁴, H⁵), 2,98 - 3,84 (4H; multipler; piperidin H², H⁶), 4,00 (3H; singlet; -CH₃O), 4,95 (2H; singlet; -N-CH₂-N-), 7,38 - 8,40 ppm'de (7H; multipler; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz : C₂₂ H₂₄ N₂ O₄ formülü için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	69,46	6,36	7,36
Bulunan :	69,46	6,17	7,31

6-(4-Metoksibenzoil)-3-(morfolin-4-il)metil-2(3H)-
benzoksazolon



2,69 g (0,01 mol) 6-(4-metoksibenzoil)-2(3H)-benzoksazolon, 0,87 g (0,01 mol) morfolin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lik formaldehitten genel yöntemle göre elde edilip, sikloheksandan kristallendirilmiştir. Verim 2,48 g (%67,39).

Beyaz renkte toz halinde bir bileşiktir (e.d. 154 - 5°C). Karbontetraklorürde çözünmez; su, metanolde az; aseton ve kloroformda çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, S-2, S-3 ve S-4 solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0,42, 0,54 ve 0,60 dır. UV ışıkta 254 ve 366 nm'de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu, iyot buharları ile kırmızı-kahverengi, potasyum ferri-siyanür-ferri klorürle açık mavi zeminde koyu mavi renk verir.

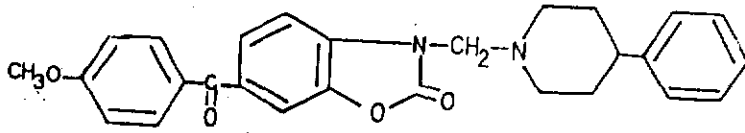
UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 238 (log ϵ : 4,02) ve 302 nm'de (log ϵ : 4,27) dir. IR spektrumunda 2940 (C-H gerilim, morfolin), 1775 (C=O gerilim, laktam), 1630 (C=O gerilim, aromatik keton) 1600 - 1440 (C=C ve C-N gerilim), 1290 (C-O-C gerilim), 890, 850 cm^{-1} 'de (1,2,4-trisübstitüe benzen

ve 1,4-disübstitüe benzen) pikler verir. NMR spektrumunda δ 2,50 - 2,89 (4H; multipler; morfolin H^3, H^5), 3,48 - 3,80 (4H; multipler; morfolin H^2, H^6), 3,90 (3H; singlet; - CH_3O) 4,68 (2H; singlet; - $N - CH_2 - N -$), 6,80 - 8,00 ppm'de (7H; multipler; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz : $C_{20} H_{20} N_2 O_5$ formülü için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65,21	5,47	7,60
Bulunan :	65,03	5,45	7,53

6-(4-Metoksibenzoil)-3-(4-fenilpiperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazon



Bileşik 17

2,69 g (0,01 mol) 6-(4-metoksibenzoil)-2(3H)-benzoksazon, 1,61 g (0,01 mol) 4-fenilpiperidin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lik formaldehit ilavesiyle genel yöntemle elde edilip, benzen-petrol eteri karışımından kristallendirilmiştir. Verim 2,10 g (%47,51).

Beyaz renkte, toz halinde bir bileşiktir (e.d. 136 - 7°C). Eterde çözünmez; su, n-heksanda az; aseton ve kloroformda çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1, S-2 ve S-4 solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0,42, 0,47 ve 0,32 dir.

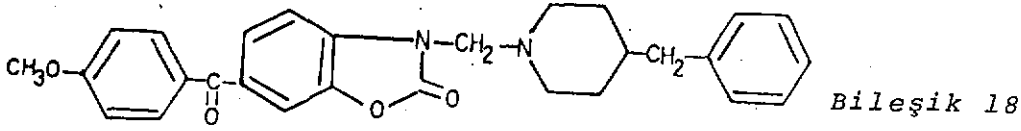
UV ışıkta 254 ve 366 nm'de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu, iyot buharları ile kırmızı-kahverengi, potasyum ferriyanur-ferri klorürle açık mavi zeminde koyu mavi renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 238 (log ϵ : 4,06) ve 304 nm'de (log ϵ : 4,28) dir. IR spektrumunda 2930 (C-H gerilim, piperidin), 1775 (C=O gerilim, laktam), 1630 (C=O gerilim, aromatik keton), 1600-1440 (C=C ve C-N gerilim), 1285 (C-O-C gerilim), 890,845 (1,2,4-trisübstitüe benzen ve 1,4-disübstitüe benzen), 760, 705 cm^{-1} 'de (monosübstitüe benzen) pikler verir. NMR spektrumunda δ 1,20 - 2,00 (5H; multiplet; piperidin H³, H⁴, H⁵) 3,00 - 3,65 (4H; multiplet; piperidin H², H⁶), 4,00 (3H; singlet; -CH₃O) 4,99 (2H; singlet; -N₁-CH₂-N₁-), 7,16 - 8,30 ppm'de (12H; multiplet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz: C₂₇ H₂₆ N₂ O₄ formülü için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	73,28	5,92	6,35
Bulunan :	73,33	5,93	6,25

6-(4-Metoksibenzoil)-3-(4-benzilpiperidin-1-il)metil-
2(3H)-benzoksazolon



2,69 g (0,01 mol) 6-(4-metoksibenzoil)-2(3H)-benzoksazolon, 1,75 g (0,01 mol) 4-benzilpiperidin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lik formaldehitten genel yöntemle elde edilip, sikloheksandan kristallendirilmiştir. Verim 2,48 g (%54,38).

Beyaz renkte, kristalize bir bileşiktir (e.d. 122 - 3°C). Petrol eterinde çözünmez; su, etanolde az; asetonda çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1, S-2 ve S-3 solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0,58, 0,56 ve 0,30 dur. UV ışıkta 254 ve 366 nm'de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu, iyot buharları ile kırmızı-kahverengi, potasyum ferriyanür-ferri klorürle açık mavi zeminde koyu mavi renk verir.

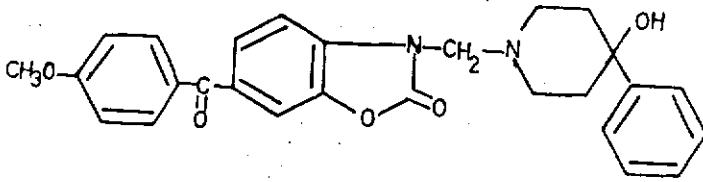
UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 236 (log ϵ : 3,89) ve 302 nm'de (log ϵ : 4,18) dir. IR spektrumunda 2920 (C-H gerilim, piperidin), 1770 (C=O gerilim, laktam), 1645 (C=O gerilim,

aromatik keton), 1600 - 1440 (C = C ve C - N gerilim), 1295 (C - O - C gerilim), 890, 840 (1,2,4-trisübstitüe benzen ve 1,4-disübstitüe benzen), 765, 700 cm^{-1} 'de (monosübstitüe benzen) pikler verir NMR spektrumunda δ 1,20 - 1,60 (5H; multiplet; piperidin $\text{H}^3, \text{H}^4, \text{H}^5$), 1,88 - 2,40 (2H; multiplet; $-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-$), 2,85 - 3,70 (4H; piperidin H^2, H^6), 4,08 (3H; singlet; $-\text{CH}_3\text{O}$), 4,98 (2H; singlet; $-\overset{|}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{CH}_2-\overset{|}{\underset{|}{\text{N}}}-$), 7,17 - 8,30 ppm'de (12H; multiplet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{28} \text{H}_{28} \text{N}_2 \text{O}_4$ formülü için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	73,66	6,18	6,14
Bulunan :	73,80	6,21	5,95

6-(4-Metoksibenzoil)-3-(4-hidroksi-4-fenilpiperidin-1-il)motil-2(3H)-benzoksazolon



Bileşik 19

2,69 g (0,01 mol) 6-(4-metoksibenzoil)-2(3H)-benzoksazolon, 1,77 g (0,01 mol) 4-hidroksi-4-fenilpiperidin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lik formaldehitten genel yöntemle göre sentez edilip, benzen-petrol eteri karışımından kristallendirilmiştir. Verim 2,43 g (%53,05).

Beyaz renkte, toz halinde bir bileşiktir (e.d. 153 - 5°C). Karbontetraklorürde çözünmez; su, metanolde az; asetonunda çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde *S-1*, *S-2* ve *S-3* solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,42, 0,47 ve 0,31 dir. UV ışıkta 254 ve 366 nm'de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenmiştir. Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu, iyot buharları ile kırmızı-kahverengi, potasyum ferri-siyanür-ferri klorürle açık mavi zeminde koyu mavi renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 238 (log ϵ : 4,10) ve 300 nm'de (log ϵ : 4,29) dir. IR spektrumunda 3500 (O-H gerilim), 2960 (C-H gerilim, piperidin), 1765 (C=O gerilim, laktam), 1630 (C=O gerilim, aromatik keton), 1600 - 1440 (C=C ve C-N gerilim), 1290 (C-O-C gerilim), 890, 845 (1,2,4-trisüstitüe benzen ve 1,4-disüstitüe benzen), 760, 700 cm⁻¹'de (monosüstitüe benzen) pikler verir. NMR spektrumunda δ 1,20 - 2,60 (5H; multiplet; -OH ve piperidin H³, H⁵), 2,90 - 3,20 (4H; multiplet; piperidin H², H⁶), 4,05 (3H; singlet; -CH₃O), 4,98 (2H; singlet; -N-CH₂-N-), 7,10 - 8,30 ppm'de (12H; multiplet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

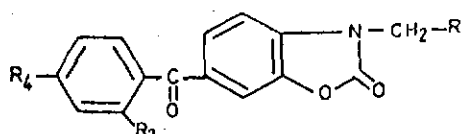
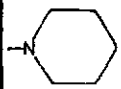
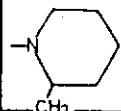
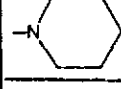
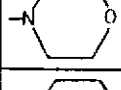
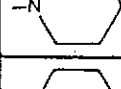
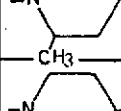
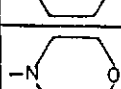
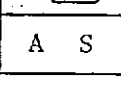
Analiz : C₂₇ H₂₆ N₂ O₅ formülü için

	%C	%H	%N
Hesaplanan	: 70,73	5,72	6,11
Bulunan	: 69,96	5,80	6,00

BİYOLOJİK ÇALIŞMALAR

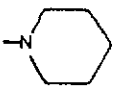
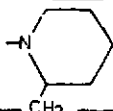
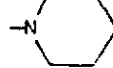
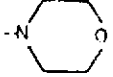
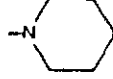
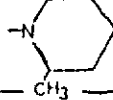
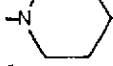
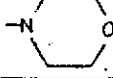

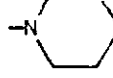
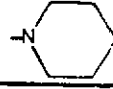
Analjezik Etki Sonuçları

Sentezini yaptığımız 19 bileşiğin analjezik etkileri incelenmiş, sonuçlar Tablo 7'de gösterilmiştir.

				
R	R ₂	R ₄	Doz (mg/kg)	% Analjezik Etki
	H	H	100	72,91
	H	H	100	32,26
	H	H	100	49,86
	H	H	100	26,56
	Cl	H	100	30,08
	Cl	H	100	47,70
	Cl	H	100	50,14
	Cl	H	100	42,55
A S P İ R İ N			100	37,67

Tablo 7

(Tablo 7'nin devamı)

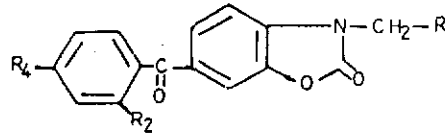
R	R ₂	R ₄	Doz (mg/kg)	% Analjezik Etki
	H	O ₂ N-	100	37,72
	H	O ₂ N-	100	39,02
	H	O ₂ N-	100	36,58
	H	O ₂ N-	100	67,23
	H	CH ₃ O-	100	30,89
	H	CH ₃ O-	100	20,32
	H	CH ₃ O-	100	30,08
	H	CH ₃ O-	100	48,24
	H	CH ₃ O-	100	40,48
	H	CH ₃ O-	100	45,36
	H	CH ₃ O-	100	36,58
A S P İ R İ N			100	37,67

Tablo 7

Hazırlanan bileşiklerin analjezik etki sonuçları

Antibakteriyel ve Antifungal Etki Sonuçları

Hazırlanan bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etki sonuçları Tablo 8 - 10'da gösterilmiştir.



Bil. No.	R	R ₂	R ₄	a	b	c	d	e	f
1		H	H	*500 **-	500 -	1000 -	500 -	125 +++	500 -
2		H	H	500 -	500 -	1000 -	250 +	125 +++	250 +
3		H	H	500 -	500 -	1000 -	250 +	250 +	250 +
4		H	H	250 +	250 +	1000 -	125 +++	125 +++	500 -
5		Cl	H	250 -	250 -	250 -	250 -	250 -	250 -
6		Cl	H	250 -	250 -	500 -	250 -	125 +++	250 -
7		Cl	H	250 -	125 +++	500 -	500 -	62,5 ++++	250 -
8		Cl	H	250 -	125 +++	500 -	250 -	125 +++	250 -
9		H	O ₂ N-	1000 -	500 -	1000 -	1000 -	125 +++	250 +
10		H	O ₂ N-	1000 -	1000 -	1000 -	1000 -	250 +	125 +++
11		H	O ₂ N-	1000 -	500 -	1000 -	500 -	62,5 ++++	62,5 ++++

Tablo 8

(Tablo 8'in devamı)

Bil. No.	R	R ₂	R ₄	a	b	c	d	e	f
12		H	O ₂ N-	1000 -	500 -	1000 -	500 -	125 +++	125 +++
13		H	CH ₃ O-	500 -	1000 -	1000 -	1000 -	125 +++	500 -
14		H	CH ₃ O-	500 -	1000 -	1000 -	1000 -	250 +	500 -
15		H	CH ₃ O-	500 -	1000 -	1000 -	1000 -	500 -	500 -
16		H	CH ₃ O-	500 -	1000 -	1000 -	1000 -	62,5 ++++	500 -
17		H	CH ₃ O-	500 -	1000 -	1000 -	1000 -	125 +++	500 -
18		H	CH ₃ O-	500 -	1000 -	1000 -	1000 -	250 +	1000 -
19		H	CH ₃ O-	500 -	1000 -	1000 -	1000 -	125 +++	500 -

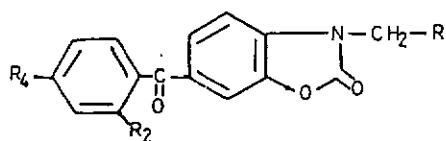
Tablo 8

Bileşiklerin, tüpte sıvı dilüsyon ($\mu\text{g/ml}$) ve kağıt disk yöntemiyle tespit edilen antibakteriyel etki sonuçları

- * Tüpte sıvı dilüsyon yöntemiyle tespit edilen minimum inhibisyon konsantrasyonları (M.I.K.)
- ** Kağıt disk yöntemiyle tespit edilen inhibisyon zonları

- : inhibisyon yok, + : 6-8 mm, ++ : 9-11 mm, +++ : 12-15 mm, ++++ : 15 mm.

a : *S.flexneri*, b: *S.thyphi*, c : *P.aeruginosa*, d: *P.vulgaris*, e : *S.aureus*, f: β -hemolitik streptococcus.



Bil. No.	R	R ₂	R ₄	a	b	c	d	e
1		H	H	62,50 +++	500 -	500 -	500 -	15,62 +++++
2		H	H	62,50 +++	125 ++	500 -	500 -	31,25 ++++
3		H	H	31,25 ++++	500 -	500 -	500 -	62,50 +++
4		H	H	62,50 +++	125 ++	125 ++	125 ++	125 ++
5		Cl	H	500 -	500 -	500 -	500 -	500 -
6		Cl	H	500 -	500 -	500 -	500 -	500 -
7		Cl	H	500 -	500 -	500 -	500 -	125 ++
8		Cl	H	500 -	500 -	500 -	500 -	500 -
9		H	O ₂ N-	500 -	1000 -	500 -	125 ++	250 +
10		H	O ₂ N-	500 -	1000 -	500 -	1000 -	125 ++
11		H	O ₂ N-	500 -	1000 -	500 -	1000 -	250 +

Tablo 9

(Tablo 9'un devamı)

Bil. No.	R	R ₂	R ₄	a	b	c	d	e
12		H	O ₂ N-	500 -	1000 -	500 -	1000 -	250 +
13		H	CH ₃ O-	500 -	1000 -	500 -	62,5 +++	62,5 +++
14		H	CH ₃ O-	500 -	1000 -	500 -	500 -	1000 -
15		H	CH ₃ O-	500 -	1000 -	500 -	500 -	125 ++
16		H	CH ₃ O-	500 -	1000 -	500 -	62,5 +++	62,5 +++
17		H	CH ₃ O-	500 -	1000 -	500 -	250 +	250 +
18		H	CH ₃ O-	500 -	1000 -	500 -	250 +	125 ++
19		H	CH ₃ O-	500 -	1000 -	500 -	125 ++	125 ++

Tablo 9

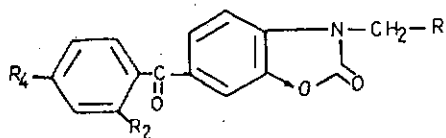
Bileşiklerin, tüpte sıvı dilüsyon ($\mu\text{g/ml}$) ve kağıt disk yöntemiyle tespit edilen antifungal etki sonuçları.

* Tüpte sıvı dilüsyon yöntemiyle tespit edilen minimum inhibisyon konsantrasyonu (M.I.K)

** Kağıt disk yöntemiyle tespit edilen inhibisyon zonları

- : inhibisyon yok, + : 6-8 mm, ++ : 9-11 mm, +++ : 12-15 mm, ++++ : > 15 mm

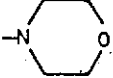
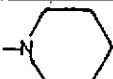
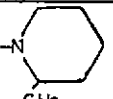
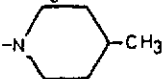

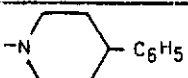
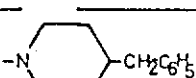
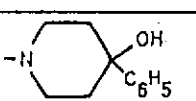
a : *C. tropicalis*, b : *T. dattila*, c : *C. neoformans*, d : *C. pseudotropicalis*, e : *C. albicans*.



Bil. No.	R	R ₂	R ₄	A	B	C	D
1		H	H	1000	1000	125	125
2		H	H	1000	1000	125	125
3		H	H	1000	1000	125	125
4		H	H	1000	1000	125	125
5		Cl	H	1000	1000	125	125
6		Cl	H	1000	1000	125	125
7		Cl	H	1000	1000	125	125
8		Cl	H	1000	1000	125	125
9		H	O ₂ N-	1000	1000	125	125
10		H	O ₂ N-	1000	1000	125	125
11		H	O ₂ N-	1000	1000	125	125

Tablo 10

(Tablo 10'un devamı)

Bil. No.	R	R ₂	R ₄	A	B	C	D
12		H	O ₂ N-	1000	1000	125	125
13		H	CH ₃ O-	1000	1000	125	125
14		H	CH ₃ O-	1000	1000	125	125
15		H	CH ₃ O-	1000	1000	125	125
16		H	CH ₃ O-	1000	1000	125	125
17		H	CH ₃ O-	1000	1000	125	125
18		H	CH ₃ O-	1000	1000	125	125
19		H	CH ₃ O-	1000	1000	125	125

Tablo 10

Bileşiklerin agar dilüsyon yöntemiyle, $\mu\text{g/ml}$ olarak tespit edilen minimum inhibisyon konsantrasyonları (M.I.K)

A: *A.niger*, B: *P.notatum*, C: *M. gypseum*,
D: *T.menthagrophytes*

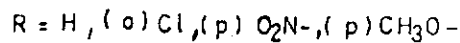
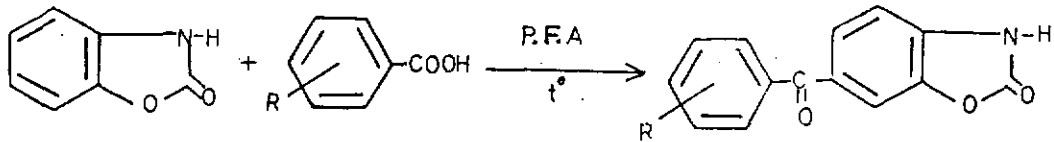
TARTIŞMA VE SONUÇ

TARTIŞMA VE SONUÇ

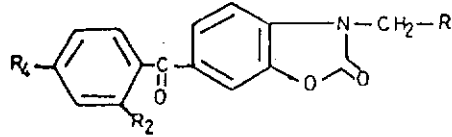
Kimyasal Çalışmalar

Bu çalışmada, 6-açıl-2(3H)-benzoksazolon türevleri sekonder aminlerle (piperidin, 2-metilpiperidin, 4-metilpiperidin, 4-fenilpiperidin, 4-benzilpiperidin, 4-hidroksi-4-fenilpiperidin ve morfolin) Mannich reaksiyonuna sokularak 6-açıl-3-(piperidin-1-il)metil-ve 6-açıl-3-(morfolin-4-il)metil-2(3H)-benzoksazolon yapısında 19 bileşik hazırlanmıştır.

Başlangıç maddeleri olarak kullanılan-literatürde kayıtlı-6-açıl-2(3H)-benzoksazolon türevleri, 2(3H)-benzoksazolonun aromatik karboksilli asitlerle - polifosforik asitli ortamda - reaksiyonu sonucu hazırlanmıştır.



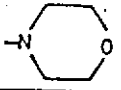
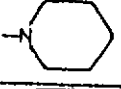
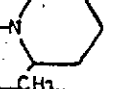


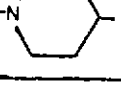


Hazırlanan bu bileşikler ve reaksiyon verimleri
Tablo 11'de gösterilmiştir.



Bil. No.	R	R ₂	R ₄	% Reaksiyon verimi
1		H	H	65,10
2		H	H	44,85
3		H	H	46,28
4		H	H	59,46
5		Cl	H	68,10
6		Cl	H	58,07
7		Cl	H	60,41
8		Cl	H	66,12
9		H	O ₂ N-	65,61
10		H	O ₂ N-	53,16
11		H	O ₂ N-	55,18

Tablo 11

(Tablo 11'in devamı)

Bil. No.	R	R ₂	R ₄	% Reaksiyon verimi
12		H	O ₂ N-	67,88
13		H	CH ₃ O-	62,84
14		H	CH ₃ O-	63,42
15		H	CH ₃ O-	51,31
16		H	CH ₃ O-	67,39
17		H	CH ₃ O-	47,41
18		H	CH ₃ O-	54,38
19		H	CH ₃ O-	53,05

Tablo 11

6-Açıl-3-(piperidin-1-il)metil- ve 6-açıl-3-(morfolin-4-il)metil-2(3H)-benzoksazolone türevleri ve reaksiyon verimleri.

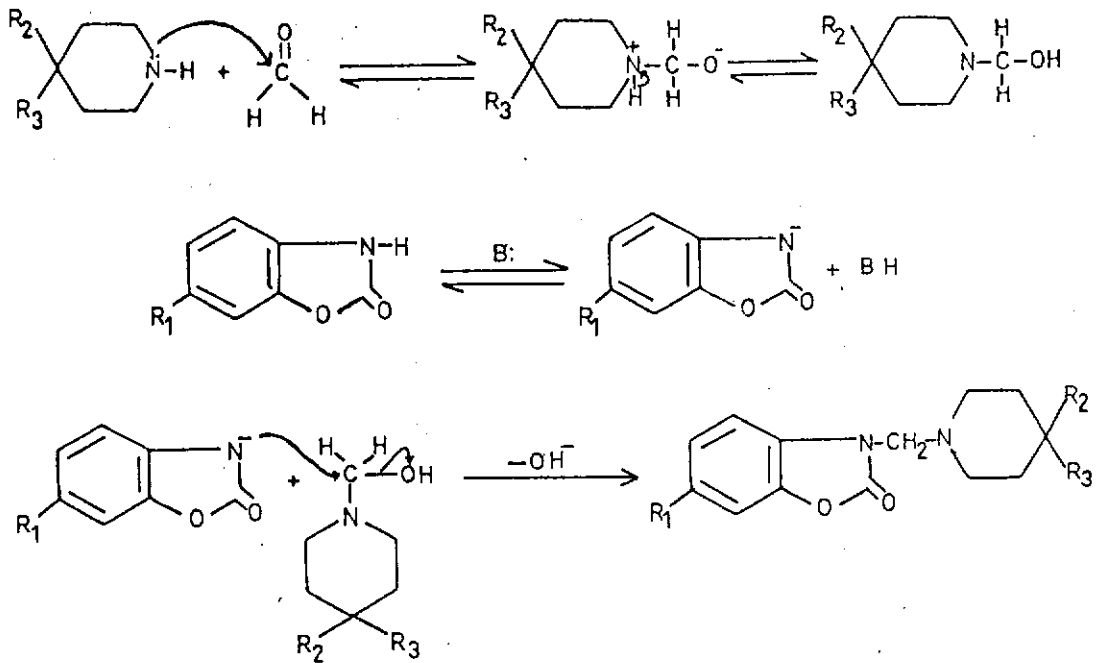
Başlangıç maddeleri olarak kullanılan 6-açil-2(3H)-benzoksazolonların hazırlanmasında, Friedel-Crafts açilleme reaksiyonu esasına dayanan yöntem uygulanmıştır(8). 2(3H)-Benzoksazolonun benzen halkası üzerine açil grubunun elektrofilik süstitüsüyonu, molekülün 6 numaralı mevkiinden olmaktadır (8,12). Bu bulgu molekülün genel aktivitesiyle uygunluk gösterir. Çünkü 2(3H)-benzoksazolonlar, benzen halkası üzerindeki süstitüsyon reaksiyonlarına anilidler gibi girerler (2,75,79).

6-Açil-2(3H)-benzoksazolonların sentezlerinde kullanılan aromatik karboksilli asitlerin çözünürlük ve kimyasal aktivite yönünden çok farklı olmamaları nedeniyle, 6-açil-2(3H)-benzoksazolonların sentez verimleri birbirlerine çok yakındır. Ayrıca çözünürlüklerinin birbirine yakın olması nedeniyle, reaksiyon ortamından kazanılmaları ve saflaştırılmalarında da büyük farklılıklar yoktur.

6-Açil-3-(piperidin-1-il)metil- ve 6-açil-3-(morfolin-4-il)metil-2(3H)-benzoksazolon yapısındaki bileşiklerin hazırlanmasında klasik Mannich reaksiyonu uygulanmıştır. Bu çalışmada aktif hidrojen taşıyan bileşik olarak 6-açil-2(3H)-benzoksazolon, amin bileşiği olarak ise piperidin ve morfolin türevleri kullanılmıştır. Başlangıç maddeleri-metanol içerisinde - % 37 (a/a)'lik formaldehit ile ısıtılarak Mannich bazları hazırlanmıştır. Klasik kaynaklarda Mannich reaksiyonunun bazı uygulamalarında katalizör olarak asit veya

baz ilavesi önerilmektedir (87-89). Ancak çalışmamızda-Mannich bazı yapısındaki bu bileşiklerin hazırlanması için -asit veya baz ilavesine gerek kalmamıştır. Bileşiklerin sentezlerinde kullanılan 6-açıl-2(3H)-benzoksazolonlar ve amin türevlerinin çözünürlük ve kimyasal aktivite yönünden çok farklı olmamaları nedeniyle hazırlanan Mannich bazlarının sentez verimleri birbirine çok yakındır (Tablo 11).

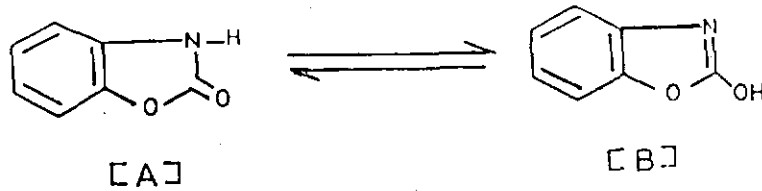
Çalışmamızda 6-açıl-3-(piperidin-1-il) metil-ve 6-açıl-3-(morfolin-4-il) metil -2(3H)-benzoksazolon yapısındaki bileşiklerin hazırlanması için uyguladığımız reaksiyonun - aşağıda gösterildiği gibi - bazık ortamdaki Mannich reaksiyonu şartlarında yürüdüğü görüşündeyiz.



Reaksiyonda ilk safha hidrokümetilasyondur. Hidrokümetilasyon, 2(3H)-benzoksazolun veya sekonder amin üzerinden olabilir. Oluşan her iki hidrokümetil türevinin de kimyasal aktivitesi aynıdır. Bu görüş 2(3H)-benzoksazolunların Mannich bazları üzerinde yapılan çalışmalarla da ortaya konmuştur (83,86).

Hazırlanan bileşiklerin fiziksel özellikleri, ince tabaka kromatografisiyle Rf değerleri ve UV absorpsiyonlarına ait özellikleri tespit edilmiş; IR, NMR spektrumları ve elementer analizleri ile yapıları kanıtlanmıştır.

Sentezini yaptığımız bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde, 2(3H)-benzoksazolun için araştırmacıların bildirdiği asosiye N-H gerilim piki görünmemektedir (8,12,14). Bileşiklerin hepsinde 2(3H)-benzoksazolun halkasının laktam karboniline ait pik 1785-1760 cm^{-1} de gözlenmektedir (16,23,73,104). Ayrıca, 2(3H)-benzoksazolunun laktam [A] - laktim [B] totomer formlarından laktim [B] totomer formuna ait O-H gerilim pikinin gözlenmesi de bileşiklerin bu totomer formlarından laktam [A] formunda bulduklarını doğrulamaktadır (8,9,12,58).



Spektrumlarda ayrıca beklenildiği gibi 3500 cm^{-1} 'de O-H gerilim (*Bileşik 19* için), $1785-1760\text{ cm}^{-1}$ 'de laktam C=O gerilim, $1665-1630\text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik keton C=O gerilim, $1600-1440\text{ cm}^{-1}$ arasında C=C ve C-N gerilim, $1295-1285\text{ cm}^{-1}$ de ise C-O-C gerilim pikleri bulunmaktadır. Bileşiklerin IR spektrumlarında ana yapıyı belirleyen yukarıda belirtilen piklere ek olarak; piperidin ve morfolin artığı nedeniyle C-H, C-N gerilim ve süstitüe benzen halkalarına ait düzlem dışı C-H deformasyon piklerinin görülmeside beklenir. Bu piklerden piperidin ve morfolin halkalarına ait C-H gerilim pikleri $2960-2920\text{ cm}^{-1}$ arasında belirgin olarak görünmektedir. Ancak halkalara ait C-N gerilim piklerinin görüleceği sahada başka piklerin bulunması nedeniyle bu pikler için kesin bir değerlendirme yapılamamıştır. Bu pikler dışında beklenen sahalarda- süstitüe benzen halkalarına ait düzlem dışı C-H deformasyon pikleride klasik kaynaklarda belirtilen frekanslarda gözlenmiştir.

Bileşiklerin NMR spektrumlarında piperidin (H^2, H^6 ve $\text{H}^3, \text{H}^4, \text{H}^5$) (105), morfolin (H^2, H^6 ve H^3, H^5) (104, 106) alifatik ara zincir, süstitüent içeren piperidin türevlerinde $-\text{CH}_3$ (*Bileşik 2, 3, 6, 7, 10, 11, 14, 15*), $-\text{OH}$ (*Bileşik 19*) ve aromatik halka hidrojenlerine ait pikler beklenen kimyasal kayma ve uygun integral değerlerinde gözlenmiştir (16, 23, 106, 107). Spektrumlarda tüm bileşiklere ait metilen grubu $-\text{CH}_2-$ hidrojen pikleri $4.60-4.99\text{ ppm}$ 'de singlet şeklinde görünmektedir. Piperidin halkası H^2, H^6 hidrojenleri $2,10-3,84\text{ ppm}$ arasında $\text{H}^3, \text{H}^4, \text{H}^5$ hidrojenlerine ait pikler ise $1.05 - 2.60\text{ ppm}$ 'de

multiplet şeklinde gözlenmiştir. Morfolin halkası H^3, H^5 hidrojenleri (*Bileşik 4, 8, 12, 16*), 2.50-2.89 ppm'de H^2, H^6 hidrojenlerine ait pikler ise 3.48 - 3.90 ppm'de multiplet olarak tespit edilmiştir. Hidroksil grubu içeren piperidin türevinde hidroksil grubu -O-H hidrojeni ve piperidin halkasının H^3, H^5 hidrojenlerine ait pikler girişim yapmış olarak 1.20 - 2.60 ppm arasında multiplet şeklinde gözlenmiştir (108). Sübstitüent olarak metil grubu içeren piperidin türevlerinde, bu grup hidrojenlerine ait $-CH_3$ pikler - komşu karbon atomunda tek hidrojen bulunması nedeniyle - 0.98-1.33 ppm'de dublet şeklinde görülmektedir. Spektrumlarda ayrıca, aromatik halkaların hidrojenlerine ait pikler 6.80 - 9.00 ppm arasında multiplet olarak tespit edilmiştir.

Analjezik Etki Çalışmaları

Sentezini yaptığımız 6-açıl-3-(piperidin-1-il)metil-ve 6-açıl-3-(morfolin-4-il)metil-2(3H)-benzoksazolun yapısındaki türevler üzerinde yapılan biyolojik çalışmalar, bunların öncelikle analjezik etkilerinin araştırılmasına yönlendirilmiştir.

Günümüzde yapılan analjezik etki tespiti çalışmalarında genellikle - diğer yöntemlere oranla daha iyi sonuçlar vermesi nedeniyle - asetik asitin kullanıldığı değiştirilmiş KOSTER testi (99) tercih edilmektedir (109,110). Ayrıca, 2(3H)-benzoksazolunlar üzerinde yapılan analjezik etki araş-

tırmalarında da aynı testin uygulandığı bildirilmektedir(5, 8,9). Bu nedenlerle çalışmalarımızda analjezik etkinin tespiti için - asetik asitin kullanıldığı - değiştirilmiş KOSTER testi (99) seçilmiştir.

Hazırladığımız bileşiklerin analjezik etki çalışmaları sonuçları incelendiğinde, 19 bileşikten 10 tanesinin aspirine oranla daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Bunlar arasında özellikle *Bileşik 1* (% analjezik etki: 72,91) ve *Bileşik 12* (% analjezik etki: 67,23) analjezik etki yönünden dikkat çekicidir.

Antibakteriyel ve Antifungal Etki Çalışmaları

Hazırladığımız bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkilerinin araştırılmasında, difüzyon (kağıt disk) ve dilüsyon (tüpte sıvı dilüsyon ve agar dilüsyon) yöntemleri uygulanmıştır.

Difüzyon yöntemleri, antimikrobik etkisi tespit edilecek bileşiğin, mikroorganizma ile inoküle edilmiş katı besiyerine difüzyonu sonucunda, difüzyon alanında üremenin önlenmesi nedeni ile oluşan inhibisyon zonlarının ölçülmesi esasına dayanır. İnhibisyon zonlarının büyüklüğü, antimikrobik etkinin şiddetini belirlemede yararlıdır (111-114).

Dilüsyon yöntemleri ise, antimikrobik etkisi tespit edilecek bileşiği değişik konsantrasyonlarda içeren sıvı veya katı besiyerinin mikroorganizma ile inoküle edilip, uygun

ıssıda belirli bir süre inkübe edilmesi sonunda, üremenin önlenip önlenemediğinin tespiti esasına dayanır. Bu yöntemlerin, minimal inhibisyon konsantrasyonu (M.İ.K.) tespit etmede güvenilir sonuçlar verdiği belirtilmiştir(112,115,116).

Bileşiklerin antimikrobik etki gücünü kantitatif olarak belirleyen ve minimal inhibisyon konsantrasyonlarının, (M.İ.K) tespit edilmesinde kullanılan dilüsyon yöntemlerinin ekonomik olmaması, uzun süre ve daha çok malzeme gerektirmesi nedeniyle genellikle kolay uygulanabilen ve daha ekonomik olan kağıt disk yöntemine öncelik verilmektedir(111-113,116).

Tüpte sıvı dilüsyon yöntemi ile saptanan minimal inhibisyon konsantrasyonları, disk difüzyon yöntemi ile tespit edilen inhibisyon zonları ile kıyaslamada iyi bir gösterge olarak kullanılmaktadır (111). Bu nedenle çalışmamızda - farklı yöntemler arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarabilmek amacıyla - aynı mikroorganizma ve bileşiklere iki ayrı yöntem (difüzyon ve dilüsyon yöntemleri) uygulanmıştır.

Hazırlanan bileşiklerin gözlenen antibakteriyel etki sonuçlarına göre, *Bileşik 7* ve *Bileşik 16'nın S.aureus* (M.İ.K; 62,50 µg/ml) yanında diğer bakterilerden *β-hemolitik streptococcus'a* (M.İ.K; 62,50 µg/ml) karşı etkilerinin - diğer bileşiklere oranla - daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Maya benzeri funguslar üzerinde yapılan çalışmalarda, hazırladığımız bileşiklerden *6-benzoil-3-(piperidin-1-il) metil-2(3H)-benzoksazolone* (*Bileşik 1*; M.İ.K; 15,62 µg/ml) ve

6-benzoil-3-(2-metilpiperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazon'un (Bileşik 2; M.i.K: 31,25 µg/ml) *C.albicans*'a karşı etkilerinin diğer bileşiklere oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, 6-benzoil-3-(4-metilpiperidin)metil-2(3H)-benzoksazonun (Bileşik 3) *C.tropicalis*'e karşı etkisi yüksek olarak bulunmuştur (M.i.K: 31,25 µg/ml).

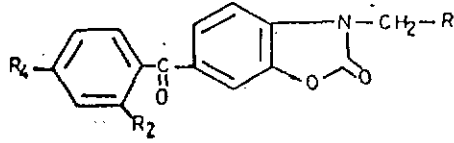
Bileşiklerin küflere karşı antifungal etkileri ise genellikle maya benzeri funguslardan daha düşük olarak gözlenmiştir.

Bu sonuçlara göre, hazırladığımız bileşikler arasında özellikle 6-benzoil-3-(piperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazon (Bileşik 1) gerek analjezik (% analjezik etki: 72,91 gerekse *C.albicans*'a karşı antifungal (M.i.K: 15,62 µg/ml) etki yönünden dikkate değer bulunmuştur.

Ö Z E T

ÖZET

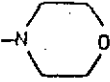
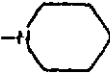
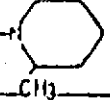


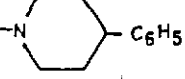
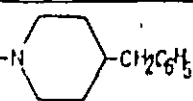
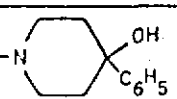
Bu çalışmada, 6-açıl-3-(piperidin-1-il) metil-ve 6-açıl-3-(morfolin-4-il)metil-2(3H)-benzoksazolone yapısında 19 bileşiğin sentezi yapılmış; analjezik, antibakteriyel ve antifungal etkileri incelenmiştir.



Bil. No.	R	R ₂	R ₁	E.d. °C	% Verim
1		H	H	140-1	65,10
2		H	H	129-30	44,85
3		H	H	143-4	46,28
4		H	H	124-5	59,46
5		Cl	H	158-9	68,10
6		Cl	H	158-9	58,07
7		Cl	H	139-40	60,41
8		Cl	H	162-3	66,12
9		H	O ₂ N-	177-8	65,61
10		H	O ₂ N-	150-1	53,16
11		H	O ₂ N-	155-7	55,18

Tablo 12

(Tablo 12'nin devamı)

Bil. No.	R	R ₂	R ₄	E.d. °C	% Verim
12		II	O ₂ N-	214-5	67,88
13		II	CH ₃ O-	139-40	62,84
14		H	CH ₃ O-	200-1	63,42
15		H	CH ₃ O-	198-9	51,31
16		II	CH ₃ O-	154-5	67,39
17		H	CH ₃ O-	136-7	47,51
18		H	CH ₃ O-	122-3	54,38
19		II	CH ₃ O-	153-5	53,05

Tablo 12

Bileşiklerin erime dereceleri ve reaksiyon verimleri

Sentezi yapılan bileşiklerin fiziksel özellikleri, ince tabaka kromatografisinde Rf değerleri ve UV absorpsiyon özellikleri tespit edilmiş; IR, NMR spektroskopik yöntemleri ve elementer analizleri ile yapıları kanıtlanmıştır.

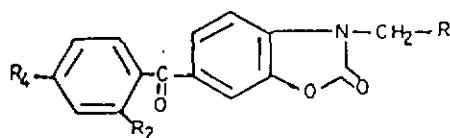
Hazırlanan bileşiklerin analjezik etkileri-aspirin referans alınarak- değiştirilmiş KOSTER testiyle incelenmiştir. Bileşiklerin gözlenen analjezik etkileri genellikle aspirinden daha yüksek olarak bulunmuştur. Bunlar arasında 6-benzoil-3-(piperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazolunun (Bileşik 1) etkisinin diğerlerine oranla daha yüksek olduğu gözlenmiştir (% analjezik etki; 72,91).

Bileşiklerin antimikrobiyal etkilerinin araştırılmasında; bakteriler ve maya benzeri funguslar için tüpte sıvı dilüsyon ve kağıt disk, küfler için ise agar dilüsyon yöntemleri uygulanmıştır. Hazırlanan bileşiklerin antibakteriyel etkileri antifungal etkilerinden daha düşük olarak gözlenmiştir.

Maya benzeri funguslar için yapılan antifungal etki çalışmalarında 6-benzoil-3-(piperidin-1-il) metil-2(3H)-benzoksazolunun (Bileşik 1) özellikle *C.albicans*'a karşı etkisinin diğer bileşiklere oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (M.i.K: 15.62 µg/ml). Ayrıca, 6-benzoil-3-(4-metilpiperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazolunun (Bileşik 3) *C.tropicalis*'e karşı etkisi dikkate değer bulunmuştur (M.i.K. 31.25 µg/ml). Bileşiklerin küflere karşı antifungal etkileri ise genellikle maya benzeri funguslardan daha düşük olarak gözlenmiştir.

SUMMARY

In this study, nineteen 6-acyl-3-(piperidine-1-yl)-methyl-, and 6-acyl-3-(morpholine-1-yl)methyl-2(3H)-benzoxazolones have been synthesized and their analgesic, antibacterial and antifungal activities have also been tested.



Comp. No.	R	R ₂	R ₄	m.p. °C	Yields %
1		H	H	140-1	65.10
2		H	H	129-30	44.85
3		H	H	143-4	46.28
4		H	H	124-5	59.46
5		Cl	H	158-9	68.10
6		Cl	H	158-9	58.07
7		Cl	H	139-40	60.41
8		Cl	H	162-3	66.12
9		H	O ₂ N-	177-8	65.61
10		H	O ₂ N-	150-1	53.16
11		H	O ₂ N-	155-7	55.18

Table 12

(Continuation of table 12)

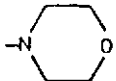
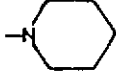
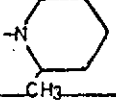

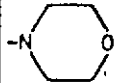
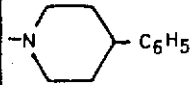
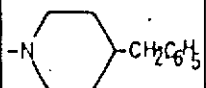
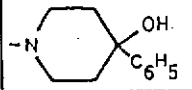
Comp. No.	R	R ₂	R ₄	m.p. °C	Yields %
12		H	O ₂ N-	214-5	67.88
13		H	CH ₃ O-	139-40	62.84
14		H	CH ₃ O-	200-1	63.42
15		H	CH ₃ O-	198-9	51.31
16		H	CH ₃ O-	154-5	67.39
17		H	CH ₃ O-	136-7	47.51
18		H	CH ₃ O-	122-3	54.38
19		H	CH ₃ O-	153-5	53.05

Table 12

Percent yields, and melting points of compounds synthesized

UV absorptions, physical properties of the compounds synthesized, and their R_f values on TLC have been determined. Their chemical structures have been proved by the means of their NMR, IR spectroscopic data and elementary analysis.

Analgesic activity of the compounds prepared have been tested by modified KOSTER's test using aspirin as the

reference. Observed analgesic activity of the compounds have been found higher than that of aspirin in general. Among these compounds, analgesic activity of 6-benzoyl-3-(piperidine-1-yl)methyl-2(3H)-benzoxazolone (Compound I) has been observed higher in comparison with those of others (analgesic activity % : 72.91).

In investigation of antimicrobial activity of the compounds, tube dilution and paper disc techniques were used for bacteria and yeast-like fungi and agar dilution method for molds. Antibacterial activity of compounds prepared have been found lower than their antifungal activity.

In antifungal activity studies performed for yeast-like fungi, activity of 6-benzoyl-3-(piperidine-1-yl)methyl-2(3H)-benzoxazolone particularly against *C.albicans* (M.I.C. 15.62 mcg/ml) have been found higher than those of other compound synthesized. In addition, activity of 6-benzoyl-3-(4-methylpiperidine-1-yl)methyl-2(3H)-benzoxazolone (Compound 3) against *C.tropicalis* has been found noticeable (MIC. 31.25 mcg/ml). Antifungal activity of the compounds against the molds have been observed lower than those against yeast-like fungi.

KAYNAKLAR

KAYNAKLAR

1. LESPAGNOL, A., DURBET, M., MONGY, G.: Sur le Pouvoir Hypnotique de la Benzoxazolone; Comp.Rend.Soc.Biol. Lille 135, 1255(1941).
2. CLOSE, W.J., TIFFANY, B.D., SPIELMAN, M.A.: The Analgesic Activity of Some Benzoxazolone Derivatives; J.Am.Chem. Soc.71, 1265(1949).
3. LESPAGNOL, A., MERCIER, J., LESPAGNOL, C.: Etude de la Benzoxazolone et de Certains de Ses Dérives; Arch. Int. Pharm. Ther.94,211(1953).
4. MERCIER, F., ETZENSPERGER, P.: Potentialisation par la Spartéine de L'activité Analgésique Expérimentale; Comp. Rend. Soc. Biol. 148,1431(1954).
5. LESPAGNOL, C., CAZIN, M., CAZIN, J.C., LESIEUR, D., DUPONT, C.: Analgesic Activity of Benzoxazolinone Derivatives; Chem. Ther.2, 347(1967).
6. ARIES, R.: 3-Acylbenzoxazolinone Derivatives Having Antiinflammatory, Anthirhaumatic, Analgesic, Antipyretic and Muscular Relaxative Properties; Fr. Pat. 1,593,066 03 Jul.(1970).
7. VARMA, R.S.: Potential Biologically Active Agents VII. Synthesis of 3-Substituted-6-chlorobenzoxazolinones-2; Pol.J.Pharmacol.Pharm.26,449(1974).

8. BONTE, J.P., LESIEUR, D., LESPAGNOL, C., CAZIN, J.C.,
CAZIN, M.: Acyl-6-benzoxazolinones; Eur. J. Med. Chem-
Chim. Ther. 9, 491 (1974).
9. LESPAGNOL, C., LESIEUR, D., CAZIN, J.C., CAZIN, M.,
BRUNET, C.: Etude Chimique et Pharmacodynamique de
 β -amino-cétones de Structure Benzoxazolinonique;
ibid. 11, 33 (1976).
10. CAZIN, J.C., CAZIN, M., BRUNET, C.: Propriétés Antihista-
miniques du Chlorhydrate de (pipéridino-3'-propanoyl)-
6-méthyl-3-benzoxazolinone; ibid. 13, 223 (1978).
11. RENARD, P., LESIEUR, D., LESPAGNOL, C., SERIO, F., VALLEE,
J.: Produits de Transformation de la Formyl-6-méthyl-
3-benzoxazolinone; Bull. Soc. Pharm. Lille. 35, 125 (1979).
12. RENARD, P., LESIEUR, D., LESPAGNOL, C., CAZIN, M., BRUNET,
C., CAZIN, J.C.: 6-Acylbenzoxazolinones and 6-Acyl-
2-oxo-3-benzoxazolinyl alcanoic acids. Chemical and
Pharmacological Study; Eur. J. Med. Chem- Chim. Ther. 15,
453 (1980).
13. LESPAGNOL, A., MERCIER, J., SESTIER, R., MARINACCE, P.:
Etude de la Benzoxazolone et de Certains de Ses
Dérivés; Bull. Soc. Chim. Biol. 34, 597 (1952).
14. ERDOĞAN, H.: Bazı 2(3H)-Benzoksazolon Türevleri Üzerinde
Çalışmalar; Doçentlik Tezi, H.Ü. Eczacılık Fakültesi,
Ankara. (1982).

15. OXFORD, J.S., RICHMOND, C.W.: 3-Piperazinoalkyl-2-benzoxazolinones; U.S. Pat. 3,369,022 13 Feb. (1968).
16. SAM, J., VALENTINE, J.L., ABOUL-ENEIN, M.N.: Reaction of 3-(Chloroalkyl)-2-benzoxazolinones with Amines: Formation of 3-(Aminoalkyl)-2-benzoxazolinones and 5-Substituted-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzoxazepines; J.Pharm.Sci. 60, 1370 (1971).
17. VIRTANEN, A.I., HIETALA, P.K., WAHLROOS, O.: An Anti-fungal Factor in Maize and Wheat Plants; Suomen Kemistil. 29B, 143 (1956).
18. ECKSTEIN, Z., ZUKOWSKI, E.: The Fungicidal Properties of Certain Derivatives of Benzoxazolone; Przemysl.Chem. 37, 418 (1958).
19. BINDLER, J., MODEL, E.: Fungizide Mittel, Ger.Pat. 1,023, 627 17 Jul. (1958).
20. MODEL, E., BINDLER, J.: 5,6-Dichlorobenzoxazolinone-2 and 5,6-Dichlorobenzothiazolinone-2; U.S.Pat. 2,922, 794 Jan. (1960).
21. MARTIN, J.G., MOSS, N.J.: In Vitro Effects of Metabolite Displacers on Pseudomonas aeruginosa; Am.J.Pharm. 121, 169 (1949).
22. LESPAGNOL, A., VINCENT, M., LESPAGNOL, C.: Action de la Benzoxazolone et de Ses Dérivés sur la Croissance du Colibacille; Bull.Soc.Pharm.Lille. 35, 10, (1953).

23. VARMA, R.S., NOBLES, L.: Synthesis and Antibacterial Activity of Certain 3-Substituted Benzoxazolinones; J.Pharm. Sci. 57,39 (1968).
24. VARMA, R.S.: Potential Biologically Active Agents VI. Synthesis of 3-Substituted 6-Nitrobenzoxazolin-2-ones; Curr.Sci.42, 464 (1973).
25. VARMA, R.S., IMAM, S.A.: Antimicrobial Activity of Substituted 6-Nitrobenzoxazolinones-2, 6-Chlorobenzoxazolinones-2 and Benzoxazolin-2-thiones; Def. Sci.J.25,67(1975).
26. STRUTZ, I., HERBIG, H., POPPE, K., ZINNER, H.: Fungistatische Wirkung von Benzazolen; Naturwiss. 43,281 (1956).
27. TIKHONOVA, N.A., POZNANSKAYA, N.I., ROSAKOVA, V.A., OVANOVA, S.N., FADEEV, Y.N.: Studies on Fungicidal Activity of Some Benzoxazoline Derivatives; Mikol. Fitopatol.7, 450(1973).
28. SENGUPTA, A.K., CHANDRA, U.: New Mannich Bases Derived from Substituted Benzimidazole, Benzoxazole-2-one, Benzoxazol-2-thione and Their Antibacterial and Insecticidal Activity; Indian J.Pharm.Sci.40,197 (1978).

29. SENGUPTA, A.K., GARG, M., CHANDRA, U.: Synthesis of Some New Mannich Bases Derived from Substituted Benzimidazole, Benzoxazol-2-one, Benzoxazol-2-thione, Oxadiazol-2-thiones and Their Biological Activities; Indian J. Chem. Soc. 56, 1230(1979).
30. BAHADUR, S., VARMA, R.S., SAXENA, M.: Synthesis of Some New (3-Benzazolylmethyl)-aminodiphenyl Ethers as Potential Biologically Active Agents; J. Chem. Eng. Data 25, 291 (1980).
31. VARMA, R.S., KAPOOR, A.: Synthesis of 4-(Benzazolylmethyl)-aminodiphenyl Ethers and Other Related Products as Potential Antimicrobial Agents; Pharmazie 35,78(1980).
32. GROENVIK, M.E.: Sur L'action de L'ether Chloroxycarbonique Sur L'amidophénol; Bull. Soc. Chim. France 25,178 (1876).
33. GRAEBE, C., ROSTOVZEFF, S.: Ueber die Hofmann'sche Reaction (Ueberführung der Amide in Amine); Chem. Ber.35,2751(1902).
34. STOERMER, R.: Umlagerung Aromatischer Saureazide in Arylisocyanate; *ibid.* 42, 3133(1909).
35. MARQUIS, C.: 2-Oxy-benzoxazol; Comp.Rend. Acad.Sci. 143,1164, (1907).

36. CHETMICKI, S.V.: Ueber das Carbonyl-o-amidophenol und Thiocarb-o-amidophenol; Chem. Ber. 20, 177(1887).
37. MEYER, F.: Uber Abkömmlinge des o-Aminophenols; J.Pr. Chem. 92, 270(1915).
38. SANDMEYER, T.: Ueber die Einwirkung von Imidokohlensäure-ester auf Aromatische Orthoverbindungen; Chem.Ber. 19, 2650(1886).
39. BYWATER, W.G., COLEMAN, W.R., KAMM, O., MERRITT, H.H.: Synthetic Anticonvulsants. The Preparation and Properties of Some Benzoxazoles; J.Am.Chem.Soc. 67, 905(1945).
40. MACDONALD, S.F., CHECHAK, A.J.: A Note on The Preparation of Benzoxazolone and of 2,8-Dihydroxynapht [1,2] oxazole; Can.J.Res. 26, 432(1948).
41. TAKAHASHI, T., YONEDA, F.: Über die Synthese der Heterozyklischen Verbindungen Mit Stickstoff. CXIII. Synthese der Azaphenoxazinderivate; Chem.Pharm.Bull. (Tokyo) 6, 378(1958).
42. SAM.J., PLAMPIN, J.N.: Benzoxazoles: Potent Skeletal Muscle Relaxants; J.Pharm.Sci. 53, 538(1964).
43. SAM.J., PLAMPIN, J.N., POOS, G.I.: Methylated 2-Amino-5-chlorobenzoxazoles; J.Org.Chem. 23, 1500(1958).
44. KINSTLE, T.H., DARLAGE, L.J.: Thermal Conversion of 3-Hydroxy-2,2-benzisoxazole to Benzoxazolinone; J. Heterocyc.Chem. 6, 123(1969).

45. WAHLROOS, O., VIRTANEN, A.I.: The Precursors of 6-Methoxybenzoxazolinone in Maize and Wheat Plants, Their Isolation and Some of Their Properties; Acta. Chem. Scand. 13, 1906 (1959).
46. WAHLROOS, O., VIRTANEN, A.I.: Isolation of an Anti-Fusarium Substance Present in Intact Rye Seedlings; *ibid.* 13, 1725 (1959).
47. VIRTANEN, A.I., WAHLROOS, O.: Absence of 6-Methoxybenzoxazolinone in Uninjured Maize Tissue; J. Pharm.Sci. 52, 713 (1963).
48. SEIDEL, P.: Ueber die Benzoxazolons; J.Pr.Chem. 42, 455 (1890).
49. ZINNER, H., HERBIG, H.: Benzazole, II.Mitteil: Das Chemische Verhalten des 5,7-Dinitrobenzoxazolons Gegen Diazomethane, Carbonsaure-und Sulfonsaure-chloride; Chem.Ber. 88, 1241 (1955).
50. KOYAMA, T., YAMATO, M., KUBOTA, K.: Constituents of Coix Species; J.Pharm.Soc.Japan 76, 1002 (1956).
51. ZINNER, H., WIGERT, H.: Amino-und Hydroxy-Benzoxazolone; Chem.Ber. 93, 1331 (1960).
52. NAGANO, T., ITOH, M., MATSUMARA, K.: Preparation of Certain Derivatives of Benzoxazole; J.Am.Chem.Soc. 75, 2770 (1953).
53. CARONNA, G., PALAZZO, S.: Reazioni con Acido Azotidrico in Soluzione Solforica. Nota XX. Formazione di 2-Ossibenzossazoli; Gazz.Chim.Ital. 90, 1100 (1960).

54. HARTLEY, W.N., DOBBIE, J.J., PALIATSEAS, G.: Absorption Spektra of Benzoxazolones in Alcohol; J.Chem.Soc. 1900, 839(1900).
55. ZINNER, H., HERBIG, H.: Zur Lactam-Lactim-Tautomerie des Benzoxazolinones; Chem.Ber.88,693(1955).
56. ZINNER, H., HERBIG, H., WISTUP, I., WIGERT, H.: Über das Chemische Verhalten der Nitro-Benzoxazolone; *ibid.* 92, 407(1959).
57. DESAI, R.D., HUNTER, R.F., KHALIDI, A.R.K.: The Unsaturation and Tautomeric Mobility of Heterocyclic Compounds; J.Chem.Soc. 1934, 1186(1934).
58. BRAY, H.G., CLOWES, R.C., THORPE, W.V.: The Metabolism of Aminophenols, o-Formamidophenol, Benzoxazole, 2-Methyl-and 2-Phenyl-benzoxazoles and Benzoxazolone in the Rabbit; Biochem.J. 51,70(1952).
59. BRANSTAD, J.O.: Hydrolyses of Some 2-Benzoxazolinones; Acta. Pharm. Succicia 7, 303(1970).
60. BOWER, J.D., STEPHENS, F.F.: The Action of Hydrazine on Benzoxazolones; J.Chem.Soc. 1951,325(1951).
61. YOUNG, G., DUNSTAN, A.E.: Contributions to The Chemistry of The Amidines (II) 2-Anilinobenzoxazole and The Supposed Anilindihydrobenzoxazole; *ibid.* 1908,1052 (1908).
62. SAM, J., VALENTINE, J.L.: Preparation and Properties of 2-Benzoxazolinones; J.Pharm.Sci.58, 1043(1969).

63. MUSTAFA, A., ASKER, W., HISHMAT, H.O.: Action of Grignard Reagents. VIII. Action of Organomagnesium and Lithium Compounds on Benzo-, Naphtho-(2'-3')-oxazol-2-ones and Their N-Substituted Derivatives; J.Am.Chem.Soc. 77, 5127 (1955).
64. BENDER, G.: Ueber Kohlensäureäther; Chem.Ber. 19, 2269 (1886).
65. GAYLORD, N.G., KAY, D.J.: Complex Metal Hydride Reactions. I. Lithium Aluminum Hydride Reduction of Heterocyclic Nuclei; J.Am.Chem.Soc. 78, 2167 (1956).
66. ATKINSON, R.S., REES, C.W.: Stereospecific Addition of on Aminonitrene to Mono and Dienes; Chem.Comm. 23, 1230 (1967).
67. ZINNER, H., RANDOW, H.: Benzazoles. XXI. (Benzoxazol-3-yl)carboxylic acids; J.Pr.Chem. 33, 130 (1966).
68. TACQUET, A., LESPAGNOL, C., BEERENS, H., LESIEUR, D., DEVULDER, B.: Antimicrobial Activity of Benzoxazolones Derivatives; Ann.Int.Pasteur Lille 22, 189 (1971).
69. RANSOM, J.H.: Ueber die Reduction von Aethyl-o-nitrophenylcarbonat und Über o-Oxyphenylurethan; Chem.Ber. 31, 1063 (1898).
70. RANSOM, L.: 3-Methyl-benzoxazolone; Am.Chem.J. 23, 33 (1900).

71. LUCAS, R., VANTU, M.V.: Spectrachimie des Corps Azotés Organiques. Structure et Absorption des Benzoxazoles des Benzoxazolones et des Phenemorpholones; Bull. Soc.Chim.France 3, 1165 (1936).
72. LESPAGNOL, C.: Dérivés de la Benzoxazolone; *ibid.*5,393 (1954).
73. LESPAGNOL, C.: Considération sur la Structure des Benzoxazolones; Bull.Soc.Pharm.Lille 37, 71(1955).
74. KERVENNAL, J., COGNION, J.M., DURVAL, P.: 2-Benzoxazolone and Its Derivatives from o-Nitrophenols and Carbon Monoxide; Eur.Pat.87,347 31 Aug (1983); ref.C.A.100, 6498y (1984).
75. CLARK, R.L., PESSOLANO, A.A.: Synthesis of Some Substituted Benzoxazolones; J.Am.Chem.Soc.80, 1662 (1958).
76. BEECH, W.F.: Preparation of Certain Nuclear-Substituted 2-Aminophenolsulfonic Acids; J.Chem.Soc.1948, 212 (1948).
77. SCUDI, J.V., BUHS, R.P.: Stable Derivative of 1-Amino-2-hydroxy-4-benzenesulfonamides; J.Am.Chem.Soc.63, 879(1941).
78. CLARK, R.L., PESSOLANO, A.A.: 6-Carbamoylbenzoxazolinone, Antiepileptic, Anticonvulsant; U.S. Pat.2,806,853 04 Nov.(1957).
79. LESPAGNOL, C., MARCINCAL-LEFEBVRE, A.: La Benzoxazolinone et Ses Dérivés Considérés Sous l'angle de la Chimie Thérapeutique; Extr.Bull.Chim.Thér.5, 395(1967).

80. WAGNER, G., LEINSTNER, S.: Darstellung von 4,6-Dinitrobenzoxazolinonen und Deren Spaltung zu 3,5-Dinitro-2-aminophenolen; Pharmazie 26, 280 (1971).
81. RAPHAEL, R.A., TAYLOR, E.C., WYNBERG, H.: Advances in Organic Chemistry, Cilt I; UHLIG, F., SYNDER, H.R.: "Polyphosphoric Acid as a Reagent in Organic Chemistry" Interscience Publishers, Inc. New York (1960).
82. DENTON, D.A., SUSCHITZKY, H.: Synthetic Uses of Polyphosphoric Acid; J.Chem. Soc. 1963, 4741 (1963).
83. ZINNER, H., HERBIG, H.: Mannich-Basen des Benzoxazolons Mit Primaren Aromatischen Aminen; Chem.Ber. 94, 2209 (1961).
84. VARMA, R.S., NOBLES, L.: Antiviral, Antibacterial and Antifungal Activities of Isatin N-Mannich Bases; J.Pharm.Sci. 64, 881 (1975).
85. KALCHEVA, V.: N-Substituierte Benzoxazolonderivate; God. Sofii.Univ.Khim.Fac. 63, 375 (1971).
86. ZINNER, H., HERBIG, H.: Strukturbeweis und Bildungsmechanismus der Mannich-Basen des Benzoxazolons, Chem.Ber. 90, 1548 (1957).
87. COMMINGS, T.F., SHELTON, J.R.: Mannich Reaction Mechanisms; J.Org.Chem. 25, 419 (1960).
88. ROTH, H.J.: Zum Mechanismus der Mannich-Reaktion; Archiv der Pharmazie 66, 623 (1961).

89. MARCH, J.: Advanced Organic Chemistry, Mc Graw-Hill Kogakusha, Ltd., Tokyo (1977).
90. LESPAGNOL, A., WAREMBOURG, H., LESPAGNOL, C., BUTAEYE, P.: Considérations Relatives à la Benzoxazolone; Lille Médical 6, 8(1961).
91. NODA, T.: Fundamental Studies on Chemotherapy of Tuberculosis; Jap.J.Tuberculosis 4, 11(1957).
92. VIRTANEN, A.I., HIETALA, P.K., WAHLROOS, O.: Additional Note on an Anti-Fungal Factor in Maize and Wheat Plants; Suomen Kemistil. 29B, 171(1956).
93. ALBERT, W.: Heterocyclic Thiophosphoric Acid Esters and Pesticidal Compositions Containing Them; Brit.Pat. 875,828 23 Aug.(1961).
94. MUNIER, R.; MACHEBOUEUF, M.: Microchromatographie de Partage sur Papier des Alkaloids et de Diverses Bases Azotées Biologique; Bull.Soc.Chim.Biol.33, 846(1951).
95. GILLIO-TOS, M., PREVITERA, S.A., VIMERCATI, A.: Separation of Some Aromatic Amines by Thin-Layer Chromatography; J.Chromatog.13, 571(1964).
96. SAVITSKAYA, E.M., KARTSEVA, D.V.: Physicochemical Method of Determination of Antibiotics. I. Colorimetric Method for Quantitative Determination of Streptomycin; Zhur. Anal.Khim.8, 46 (1953); Ref.C.A.47, 5070(1953).
97. BARRETT, G.C.: Iodine as a Non-destructive Colour Reagent in Paper and Thin-Layer Chromatography; Nature,194,1171 (1962).

98. SIEGMUND, E., CADMUS, R., LU, G.: A Method for Evaluating Both Non-narcotic and Narcotic Analgesics; Proc.Soc. Exp.Biol.Med.95, 729(1957).
99. KOSTER, R., ANDERSON, M., DEBEER, E.J.: Acid Acetic for Analgesic Screening; Fed.Proc.18, 412(1959).
100. ELLIS, G.P., WEST, G.B.: Progress in Medicinal Chemistry; SEWELL, R.D.E., SPENCER, P.S.J.: The Role of Biogenic Agents in The Actions of Centrally-Acting Analgesics; Vol.4, Biomedical Press (1977).
101. THUILLIER, G., THUILLIER, J.: Recherches Récentes Dans le Domaine des Analgésiques; Chim.Ther.5, 79(1970).
102. BOISSIER, J.R., SIMON, P.: Etude Pharmacologique Prévisionnelle d'une Substance Psychotrope; Ther. 11, 799 (1966).
103. ÇETİN, E.T.: Genel ve Pratik Mikrobiyoloji, Serbest Matbaası, İzmir (1973).
104. SHYAM, B., ADVANI, J.S.: Potential Anticancer and Antiviral Agents. Substituted 3-[1'(2',3',4'-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)] -2-benzoxazolinones; J.Hetero.Chem. 5,119 (1968).
105. BERGESEN, K., PEDERSEN, B., SONGSTAD.J.: NMR Studies on Some Tris-(dialkylamino)phosphines,Tris-(dialkylamino)-phosphine Chalcogenides and Tris-(dialkylamino)-arsines; Acta.Chem.Scand.35,147(1981).

106. FLETTON, R.A., PAGE, J.E.: Proton Chemical Shifts for Solvents and Other Simple Substances; *Analyst*.96, 370 (1971).
107. FORCHIASSIN, M., PITACCO, G., RISALITI, A., RUSSO, C., VALENTIN, E.: Benzoxazol-2(3H)-one and 1,3,4-Oxadiazol-2(3H)-one Derivatives from Substituted Enaminones and Ketoenamines; *J.Heterocyc.Chem.*20, 305(1983).
108. POUCHERT, C.J., CAMPBELL, J.R.: The Aldrich Library of NMR Spectra; Vol.5. Aldrich Chemical Company Inc. Wisconsin (1974).
109. DERAEDT, R., JOUQUEY, S., BENZONI, J., PETERFALVI, M.: Inhibition of Prostaglandin Biosynthesis by Non-Narcotic Analgesic Drugs; *Arch.Int.Pharmacodyn.*224,30(1976).
110. CYRES, K., TORMA, Z.: The Use of The Writhing Test in Mice for Screening Different Types of Analgesics; *Int.Pharmacodyn.*267,131(1984).
111. WICK, W.E.: Influence of Antibiotic Stability on Results of In-vitro Testing Procedures; *J.Bact.*87,1162(1964).
112. PETERSDORFF, R.G. SHERRIS, J.G.: Methods and Significance of In-vitro Testing of Bacterial Sensitivity: *Am. J.Med.*39,766(1965).
113. BAUER, W.A., KIRBY, M.M.W., SHERRIS, J.G., TURCK, M.: Antibiotic Susceptibility Testing by a Standardized Single Disc Method; *Am.J.Clin.Path.*45,493(1966).

114. DOWLING, H.F.: Disease-a-Month; GARROD, L.P., WATER-
WORTH, P.M.: Tests of Bacterial Sensitivity to
Drugs; Year Book Medicinal Publishers Inc.,
Chicago (1971).
115. SCHNELERSON, S., AMSTERDAM, D.: A Simplified Tube
Procedure for The Routine Determination of Bacterial
Sensitivity to Antibiotics; J.Clin.Path.31,81
(1959).
116. LEVEN, M., BERGHE, D.A.V., MERTENS, F., VLIENTINCK, A.,
LAMMENS, E.: Screening of Higher Plants for Biologi-
cal Activities I. Antimicrobial Activity; 36,311
(1979).

Özgeçmiş

1955 yılında Eskişehir'de doğdum. İlk öğrenimimi Merzifon'da, orta öğrenimimi Ankara'da tamamladım. 1973 yılında öğrenime başladığım Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden 1978 yılında mezun oldum. Aynı yıl Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalında asistan olarak göreve başladım. 1981 yılında "Bazı 2-Hidrazinotiyazol Türevleri Üzerinde Çalışmalar" konulu tez ve sınavla bilim uzmanlığı ünvanını aldım. Halen aynı anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim ve bir çocuk annesiyim.

