

T. C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

283849

# 3 - AMİNOALKİL - 2 (3H) - BENZOKSAZOLON TÜREVLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI

BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Ecz.SERDAR ÜNLÜ

ANKARA — 1984

63

Araştırmamı yöneten her türlü bilgi ve yardım\_ larından yararlandığım hocam Sayın Doç. Dr. Hakkı Erdoğan'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. A. Altan Bilgin'e, desteğini esirgemeyen Eczacılık Mes\_ lek Bilimleri Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Suna Duru'ya, Mikrobiyolojik çalışmalar sırasında labora\_ tuvar olanaklarını sağlayan ve değerli bilgilerinden yararlandığım H.Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Nuran Yuluğ'a te\_ şekkürlerimi sunarım.

Spektrumların alınmasındaki yardımlarından dola\_ yı Prof. Michel Debaert'e, Doç. Dr. Tuncel Özden'e, karşılaştığım her sorunda yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Araştırma Görevlisi Dr. M. Fethi Şahin, Dr.O. Cihat Şafak ve anabilim dalımızın tüm personeline teşekkür ederim.

Ayrıca eşime ve aileme şükranlarımı sunarım.

## İ Ç İ N D E K İ L E R

|   |    |
|---|----|
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....  | 1  |
| 2. 2(3H)-BENZOKSAZOLONLAR HAKKINDA GENEL BİLGİLER .....       | 4  |
| 2.1. Sentez Yöntemleri .....                                  | 4  |
| 2.2. Kimyasal Özellikleri .....                               | 8  |
| 2.3. Yapı ile Etki Arasındaki İlişkilere Genel Bakış .....    | 18 |
| 3. DENEYSEL KISIM .....                                       | 20 |
| 3.1. Kimyasal Çalışmalar .....                                | 20 |
| 3.1.1. Materyal .....   | 20 |
| 3.1.2. Yöntemler .....  | 21 |
| 3.1.3. Erime Derecesi Tayinleri .....                         | 22 |
| 3.1.4. İnce Tabaka Kromatografisiyle Yapılan Kontroller ..... | 22 |
| 3.1.5. Spektrometrik Kontroller .....                         | 24 |
| 3.1.6. Elementer Analizler .....                              | 24 |
| 3.2. Mikrobiyolojik Çalışmalar .....                          | 24 |
| 3.2.1. Materyal .....   | 24 |
| 3.2.2. Yöntemler .....  | 28 |
| 4. BULGULAR .....   | 32 |
| 4.1. Kimyasal Çalışmalar .....                                | 32 |
| 4.2. Mikrobiyolojik Çalışmalar .....                          | 42 |
| 4.2.1. Antibakteryel Etki Çalışmaları .....                   | 42 |
| 4.2.2. Antifungal Etki Çalışmaları .....                      | 44 |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....                                    | 46 |
| 6. TÜRKÇE ÖZET .....  | 53 |
| İNGİLİZCE ÖZET .....  | 55 |
| 7. KAYNAKLAR .....  | 57 |
| ÖZGEÇMİŞ .....  | 69 |

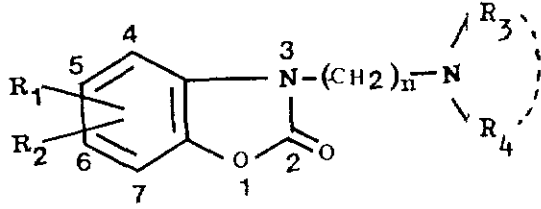
## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

2(3H)-Benzoksazolonlar üzerinde ilk çalışmalar, 1876'da Groenvik'in (1) o-hidroksifenilüretandan 2(3H)-benzoksazolonun sentezini yapmasıyla başlar. Bunu takip eden yıllarda uzun bir süre 2(3H)-benzoksazolon ve türevleri üzerinde sadece bazı kimyasal çalışmalar yapılmıştır. Ancak 1941 yılında Lespagnol ve arkadaşlarının (2) 2(3H)-benzoksazolon ve bazı türevlerinin hipnotik etkiye sahip olduğunu açıklamalarıyla, konu üzerindeki araştırmalar yoğunlaşmış ve çok sayıda 2(3H)-benzoksazolon türevleri hazırlanarak çeşitli biyolojik özellikleri incelenmiştir. Bu çalışmalar sonucu 2(3H)-benzoksazolon ve türevlerinin hipnotik (2-5), analjezik (4-13), antipiretik (4,9,14), antiromatizmal (9), kas gevşetici (15-17), antifungal (18-25), antihelmintik (26) ve antibakteriyel (10,19,25,27-31) etkiye sahip oldukları gözlenmiştir.

2(3H)-Benzoksazolonlar üzerinde yapılan yapısal değişiklikler, daha çok molekülün 3 numaralı konumundan olmuştur. Ayrıca, 5 ve 6 numaralı konumlardaki süstitüentler de sistematik olarak değiştirilerek; bu değişikliklerin neden olduğu biyolojik özellikler incelenmiştir.

2(3H)-Benzoksazolon ve türevleri üzerinde yapılan çalışmalar, bu

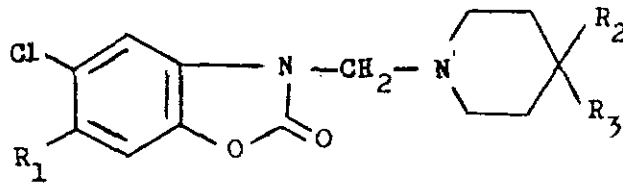
grup bileşiklerin zayıf bir analjezik etkiye sahip olduklarını göstermiştir (4-9). Ancak, ilk defa 1973'de Bonte ve arkadaşları (10), 1978'de Renard (11) tarafından hazırlanan 6-açıl-2(3H)-benzoksazolunların analjezik etkisinin 2(3H)-benzoksazolun ve aspirinin etkisinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. 2(3H)-Benzoksazolunlarda gözlenen bu etkinin özellikle 3 numaralı konuma aminoalkil süstitüenti getirilmiş, genel yapısı aşağıda gösterilen, bileşiklerde daha yüksek olması ilgi çekicidir (32-34).



2(3H)-Benzoksazolun ve türevlerinin antifungal etkileri, 2(3H)-benzoksazolun ve 6-metoksi-2(2H)-benzoksazolunun ilk kez 1956'da Virtanen ve arkadaşları (22) tarafından buğdaygiller bitkilerinde bulunması ve antifungal özelliklerinin gösterilmesiyle ortaya konmuştur. Daha sonraki çalışmalarda, 2(3H)-benzoksazolunun klorlu (23,24,35), civalı (36), 3-aminoalkil (25,29-31) ve tiyofosforik ester (37,38) türevlerinin ilgi çekici antifungal etkiye sahip oldukları bildirilmiştir.

Lespagnol ve arkadaşlarının (27) 2(3H)-benzoksazolun türevlerinin E.coli'ye karşı etkili olduğunu saptamaları, antibakteryel etkide yeni türevlerin aranmasına neden olmuştur. Konu üzerinde yoğun araştırmalar yapan Virtanen ve arkadaşları (22) 1956'da bu yapıdaki bazı türevlerin diğer bazı bakteriler üzerine de etkili olduklarını ortaya koymuşlardır. Ayrıca Noda ve arkadaşları (28) ile Tacquet (19), bazı 2(3H)-benzoksazolun türevlerinin tüberkülostatik etki gösterdiğini saptamışlardır.

Bu çalışmada, yukarıda belirtilen literatür bilgilerine dayanarak, aşağıda yapıları gösterilen, literatürde kayıtlı olmayan, bazı 5-kloro-, 5-kloro-6-açıl-3-(piperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazolun yapısında bileşikler hazırlamayı ve bunları analjezik, antibakteriyel ve antifungal etki yönünden incelemeyi amaçladık.



| Bileşik No | R <sub>1</sub>                            | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                   |
|------------|---|----------------|--|
| I          | -H  | -OH            | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  |
| II         | (o) Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO- | -OH            | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  |
| III        | -H  | -H             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> - |
| IV         | (o) Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO- | -H             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  |
| V          | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-        | -OH            | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  |
| VI         | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-        | -H             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  |
| VII        | (m) Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO- | -OH            | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  |
| VIII       | (m) Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO- | -H             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  |

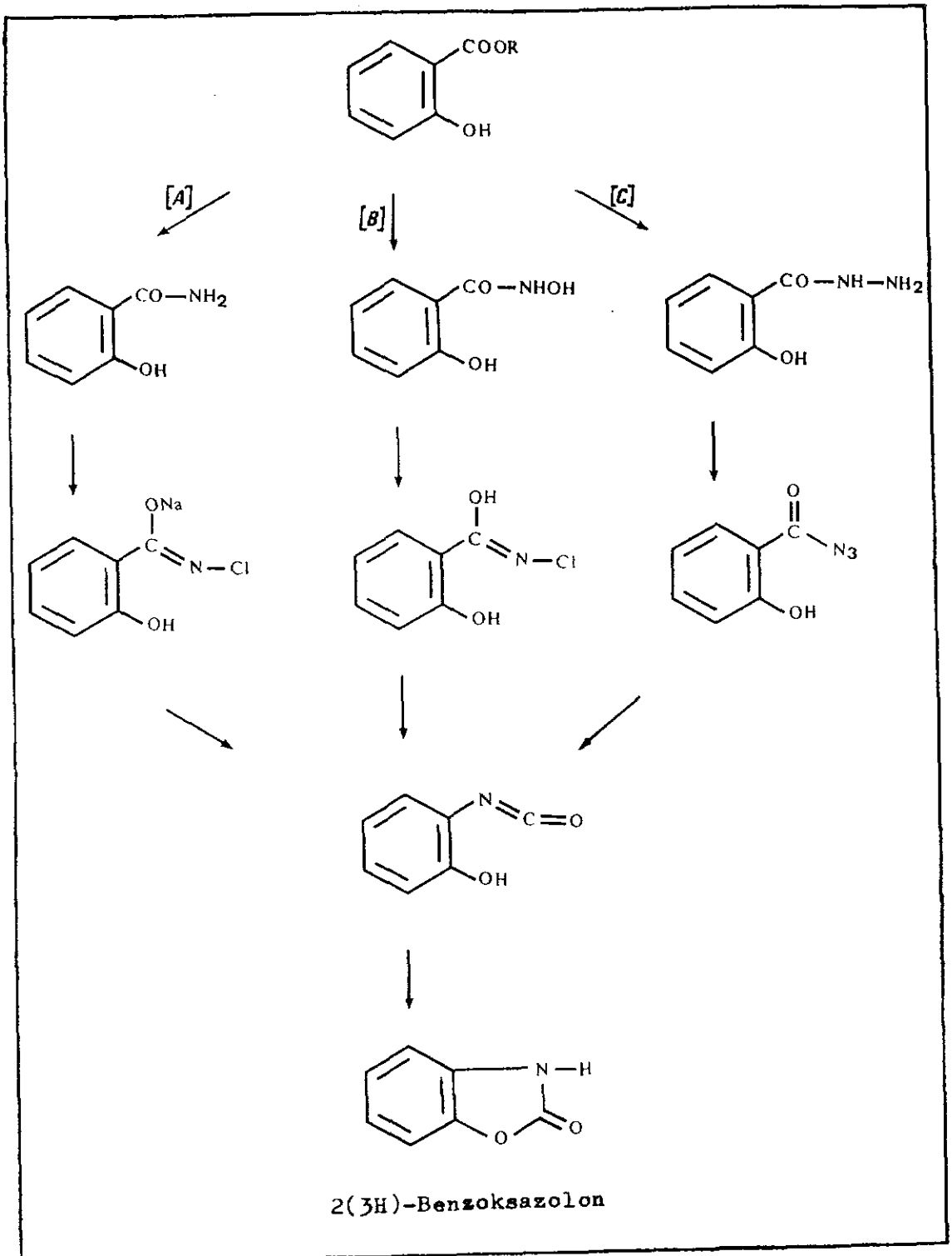
6-Açıl-2(3H)-benzoksazolun ve bunların Mannich bazlarının analjezik etkiye sahip olduklarını belirten çalışmaların ışığı altında, hazırladığımız bileşiklerin analjezik etki gösterme olasılığı fazladır. Ancak, deney hayvanı teminindeki güçlükler ve uygun çalışma koşullarının sağlanamaması nedeniyle analjezik etkinin incelenmesi, ilgili bilim dalı uzmanlarıyla beraber, ayrı bir çalışma olarak düşünülmektedir.

## 2. 2(3H)-BENZOKSAZOLONLAR HAKKINDA GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sentez Yöntemleri

2(3H)-Benzoksazolon halkası içeren bileşiklerin hazırlanmasında, halka kapatılmasına dayanan sentez yöntemleri yanısıra, sentetik ve bitkisel kaynaklı bazı heterosiklik bileşiklerde yapılan kimyasal değişikliklere dayanan yöntemlerden de yararlanılmaktadır.

2(3H)-Benzoksazolon halkasının sentezinde salisilik asit türevlerinden hareket edilmektedir. Tablo-I'de görüldüğü gibi, [A] yönteminde salisilaminin sodyum hipoklorit ile reaksiyonu sonucu oluşan bileşik, Hoffman devrilmesi reaksiyonuyla, 2(3H)-benzoksazolona dönüşmektedir (39). 2(3H)-Benzoksazolonun hazırlanmasında, salisilik asit türevi olarak salisilhidroksamik asitin kullanıldığı [B] yöntemi (40) ve salisilhidrazitin kullanıldığı [C] yöntemi (41) de uygulanmaktadır.

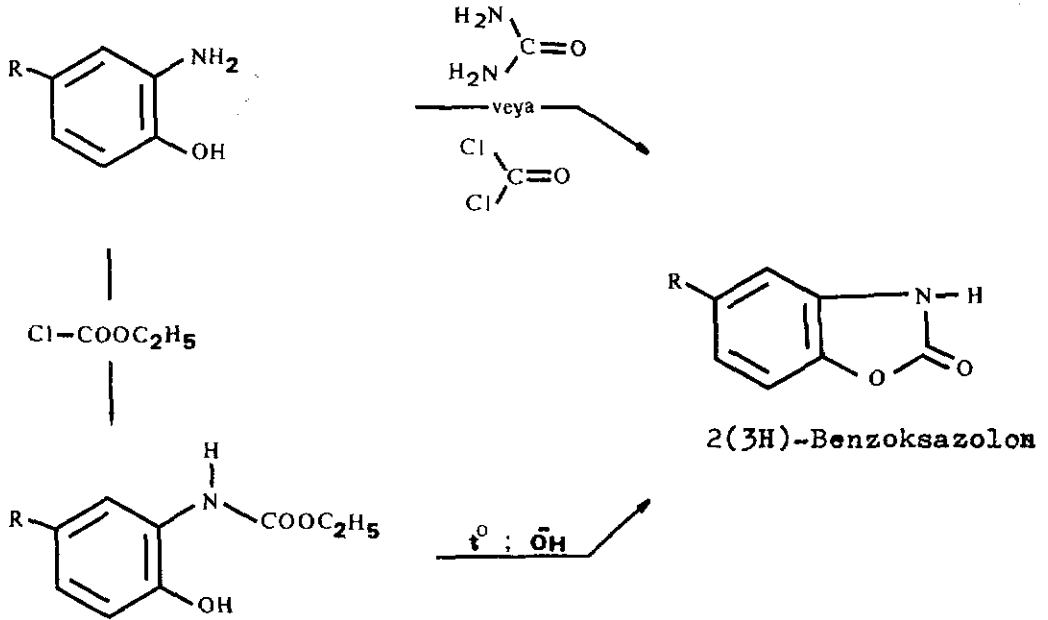


Tablo-I : Salisilik asit türevlerinden hareketle 2(3H)-benzoksazolon sentezi



2(3H)-Benzoksazolon ve türevlerinin hazırlanmasında uygulanan yukarıdaki yöntemler, verim düşüklüğü ve saflaştırma işlemlerindeki güçlükler nedeniyle önemlerini kaybetmiştir.

2(3H)-Benzoksazolon halkasının kapatılmasında o-aminofenolden de hareket edilmektedir. o-Aminofenol türevi olarak ilk kez o-hidroksifenilüretan (1) kullanılmış olmasına rağmen, 2(3H)-benzoksazolonun hazırlanmasında, verimin yüksek olması nedeniyle, o-aminofenol, fosgen veya üre ile reaksiyona sokulmaktadır.

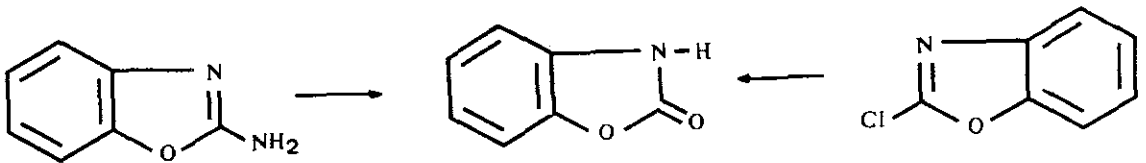


Üreden yararlanarak, o-aminofenolün 2(3H)-benzoksazolona siklize edilmesini ilk kez Sand Meyer (42) gerçekleştirmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, reaksiyon süresi ve ortam sıcaklığının ayarlanmasıyla, verim %76-90'a kadar yükseltilmiştir (6,43-45). Fosgenden yararlanarak o-aminofenolün 2(3H)-benzoksazolona siklize edilmesini Chelmicki

(46) gerçekleştirmiştir. Bunu takiben yapılan çalışmalarda Meyer (47), reaksiyon verimini %82'ye; Close ve arkadaşları (6) aynı başlangıç maddelerinden hareketle verimi %90'a kadar yükseltmeyi başarmışlardır.

2(3H)-Benzoksazolon hazırlanmasında uygulanan bu yöntemlerden, süstitüe salisilik asit veya süstitüe o-aminofenolden hareketle, süs\_ titüe 2(3H)-benzoksazolonların sentezlerinde de yararlanılmaktadır. Ayrıca, 2(3H)-benzoksazolon halkasının kimyasal özelliklerinden yarar\_ lanarak da süstitüe 2(3H)-benzoksazolonlar hazırlanmıştır (6,10,11,23, 48-54).

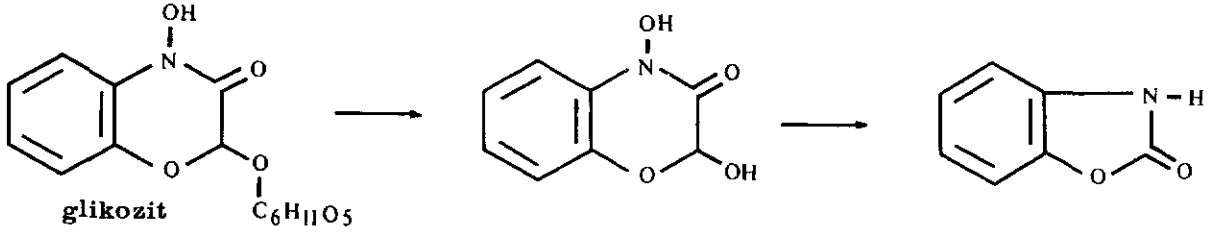
Yukarıda belirtilen yöntemlerden farklı olarak, bazı benzoksazol türevlerinden ve heterosiklik yapıda sentetik veya bitkisel kaynaklı bileşiklerden hareketle de 2(3H)-benzoksazolonların sentezi yapılmakta\_ dır. Örneğin 2-aminobenzoksazolun asit (16) veya 2-klorobenzoksazo\_ lun sulu ortamda (17) ısıtılmalarıyla 2(3H)-benzoksazolonların elde edil\_ diği bildirilmektedir.



Kinstle ve arkadaşları (55), 3-hidroksibenzisoksazolun sıcakta 2(3H)-benzoksazolona dönüştüğünü açıklamışlardır.

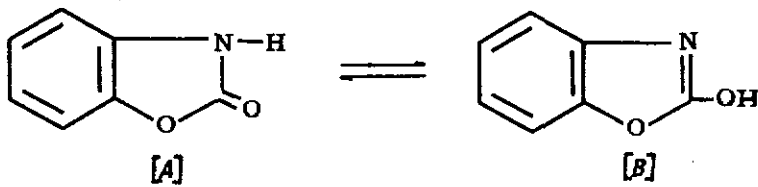


Bir grup araştırıcı tarafından yapılan çalışmalar sonucu, Graminae famil\_ yasi bitkilerinden elde edilen, 1,4-benzoksazin-3-on yapısındaki bileşik\_ lerin sulu ortamda ısıtılmalarıyla 2(3H)-benzoksazolon yapısına dnüşük\_ leri belirtilmiştir (56-59).



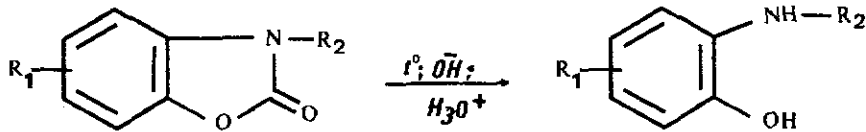
## 2.2. Kimyasal zellikleri

2(3H)-Benzoksazolonlar üzerinde yapılan çalışmalarda, 3 numaralı konumda sübstitüent içermeyen 2(3H)-benzoksazolon türevlerinin, azot atomundaki serbest hidrojenden dolayı totomerik karakter gsterebile\_ cekleri ne srlmştir (60-63).

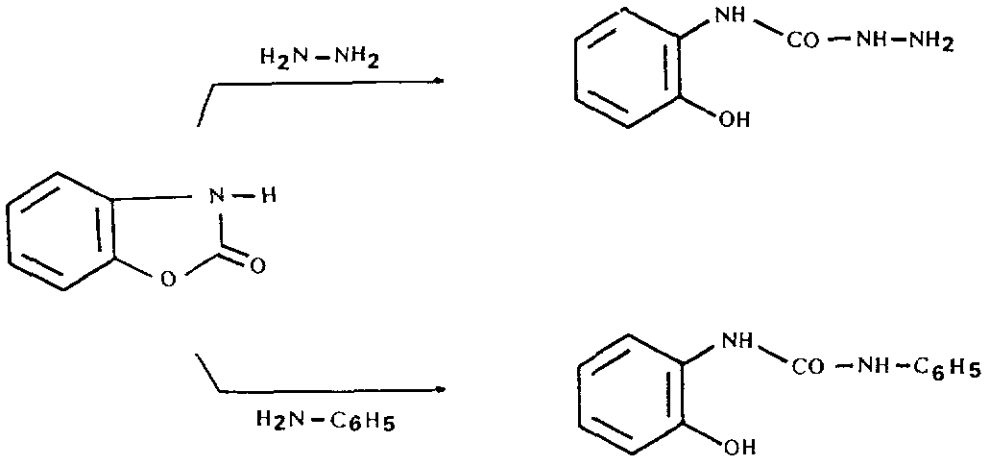


Seidel (60), 2(3H)-benzoksazolonların 2(3H)-benzoksazolon [A] ve 2-hidroksibenzoksazol [B] şeklinde iki totomerik yapıda olabileceğini öne süren ilk araştırmacıdır. 2(3H)-Benzoksazolonların totomerisi, Seidel'den bu yana çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiş ancak ortaya kesin sonuçlar konulamamıştır (64,65). Daha sonraki yıllarda Hartley ve arkadaşları (66) ile Zinner ve arkadaşları (61,67,68), spektral ve kimyasal bulgulara dayanarak bu totomer dengenin 2(3H)-benzoksazolon [A] lehine olduğunu belirtmişlerdir. Diğer bazı çalışmalarda, ortamda [A] totomer yapısı yanında az miktar da [B] totomer yapısında bulunduğu bildirilmiştir (62,63).

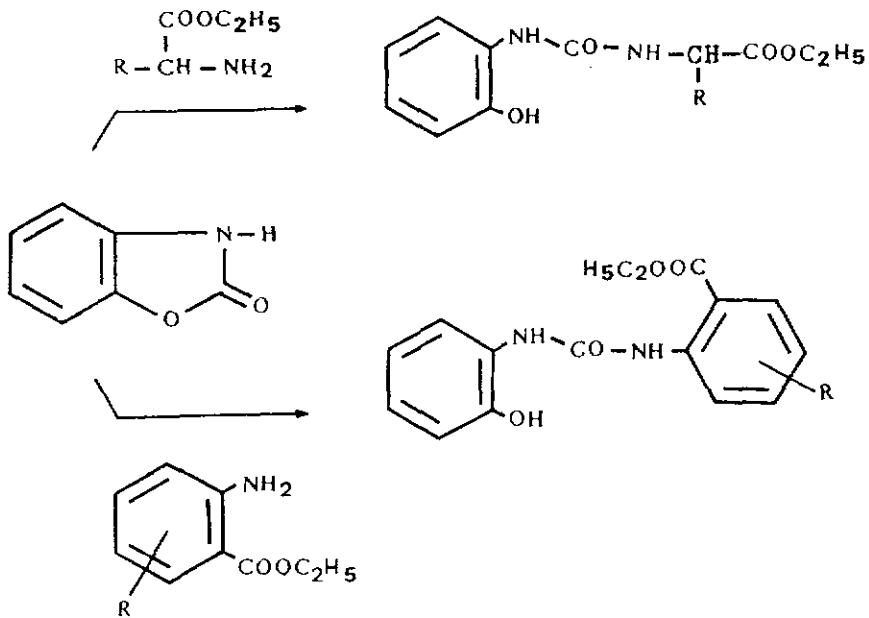
2(3H)-Oksazolon ve benzen halkasından oluşan 2(3H)-benzoksazolon, bu halkaların karakteristik reaksiyonlarını verir. 2(3H)-Benzoksazolonun hidroliz ajanlarına karşı dayanıklı olduğu, fakat derişik alkali hidrok sit (10,48,61,69,70) ve derişik asit (71,72) çözeltileriyle uzun süre ısıtmakla o-aminofenol türevlerine dönüştüğü bildirilmiştir.



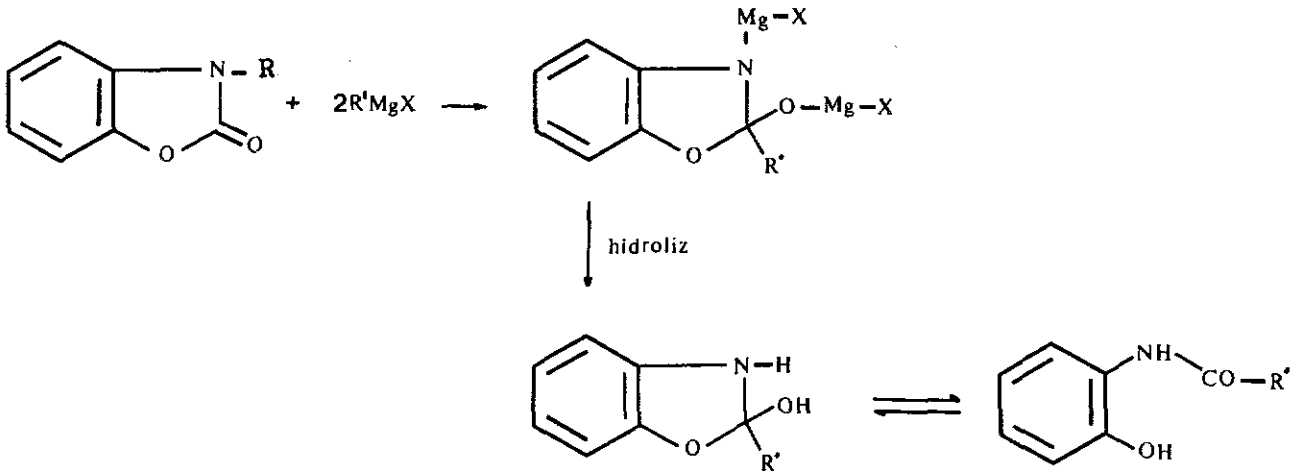
Halkadaki karbonil oksijenine bazı ajanların etkisiyle de laktam yapısının açıldığı belirtilmiştir. Örneğin, hidrazinle 4-(2-hidroksifenil)semikarbazit (73), anilinle N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>2</sup>-(2-hidroksifenil)üre türevleri oluşur (74).



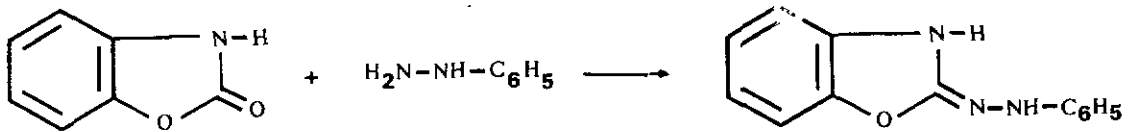
Ayrıca, aminoasit ve antranilik asit esterleriyle de halka açılır (75).



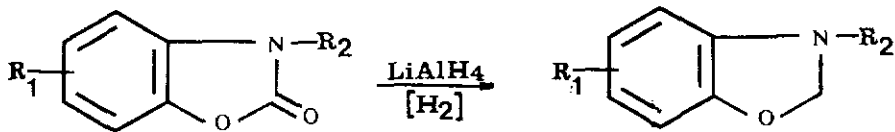
Bir grup araştırmacı (76), 2(3H)-benzoksazolone türevlerinin Grignard bileşikleriyle katım reaksiyonu sonucu halkanın açıldığını bildirmişlerdir.



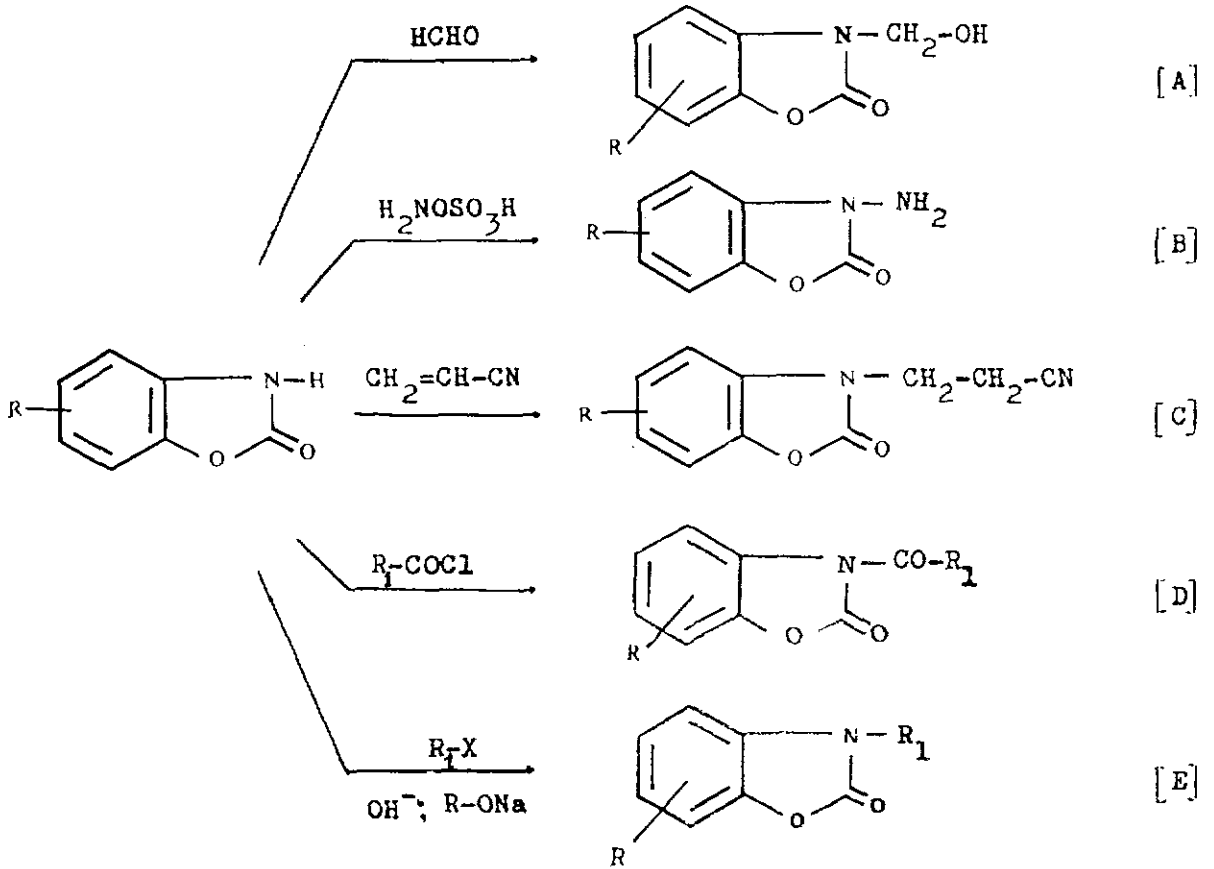
2(3H)-Benzoksazolonlar, fenilhidrazinle reaksiyona girerek laktam karbo-  
nilinden kondenzasyon ürünleri verir (49).



2(3H)-Benzoksazolonlar, lityum alüminyum hidrür ile redüksiyonları  
sonucu, benzoksazolin yapısına dönüşürler (77).



Üç numaralı konumda süstitüent içermeyen 2(3H)-benzoksazolonların bu konumdaki hidrojeni, süstitüsyon ve katım reaksiyonlarına girebilir. Bu bileşikler formaldehitte 3-hidroksimetil- [A] (61), hidroksilamin-O-sülfonik asitle 3-amino- [B] (78), akrilonitrille 3-siyanoetil- [C] (19, 79), asit klorürleri ile 3-açıl- [D] (23,62), alkali hidroksit veya alkoksitler karşısında, alkil halojenürler ile 3-alkil-2(3H)-benzoksazolon [E] (80-83) yapısında ürünler verirler.



2(3H)-Benzoksazolon molekülü, klasik elektrofilik süstitüsyon ajanlarına (halojenleme, nitrolama ajanları v.b. gibi) karşı özel bir ilgi gösterir. Benzen çekirdeği üzerindeki süstitüsyonlar, halka içi azot tarafından yönlendirilir; diğere bir ifadeyle 2(3H)-benzoksazolonla

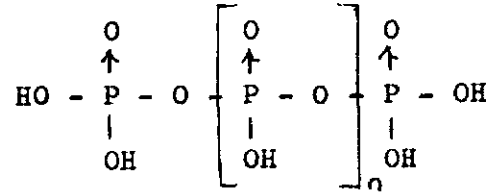
rın sübstitüsyon reaksiyonları, anilidlerdeki yönlendirici etkiyle yapılan sübstitüsyon reaksiyonlarına benzer şekilde yürür. Altı numaralı konumda sübstitüent içermeyen 2(3H)-benzoksazolonlar, çeşitli elektrofilik ajanlarla bu konumdan sübstitüe olurlar. Örneğin, halojenlerle 6-halojeno-(6,23,50), nitrik asitle 6-nitro-(6,23,50-53), sülfonlama ajanlarıyla 6-sülfonil-(48) ve 6-klorosülfonil-(54), alkilleme ajanlarıyla 6-alkil-2(3H)-benzoksazolonlara (49) dönüşürler. Sübstitüsyonun ileri aşamalarında 5,6-disübstitüe-(24,51,84) veya 4,6-disübstitüe-2(3H)-benzoksazolon türevlerinin de (53,84) elde edildiği bildirilmiştir.

2(3H)-Benzoksazolonun benzen halkasının açılmesi için yapılan çalışmalarda öncelikle klasik Friedel-Crafts açilleme reaksiyonu deney şartlarının denendiği bildirilmiştir (10). Klasik kaynaklarda belirtildiği gibi Friedel-Crafts açilleme reaksiyonu, genellikle karbon sülfür, nitrobenzen veya diklorometan içerisinde yapılır. Reaksiyonun verimi sıcaklık, reaksiyon süresi ve reaktiflerin ilave edilme sırasına bağlıdır. Açilleme ajanı olarak asit klorürü veya anhidriti, katalizör olarak ise Lewis asitleri kullanılmaktadır. Lewis asitleri arasından en çok tercih edilen ise alüminyum klorürdür. 2(3H)-Benzoksazolonun benzen halkasının açılması için yapılan çalışmalarda araştırmacılar, alüminyum klorür varlığında reaksiyonun yürümediğini, sülfürik asit veya perklorik asit ile %1'i geçmeyen verimlerle 6-açıl-2(3H)-benzoksazolonların elde edildiğini açıklamışlardır. Araştırmacılar daha sonraki deneylerinde, Friedel-Crafts açilleme reaksiyon şartlarından vazgeçerek, çözücü ve katalizör olarak polifosforik asit kullandıklarını bildirmişler ve sübstitüsyonun 6 numaralı konumdan monosübstitüsyon halinde yürüdüğünü belirtmişlerdir.

Aşağıda formülde gösterildiği gibi polimer bir yapıya sahip olan

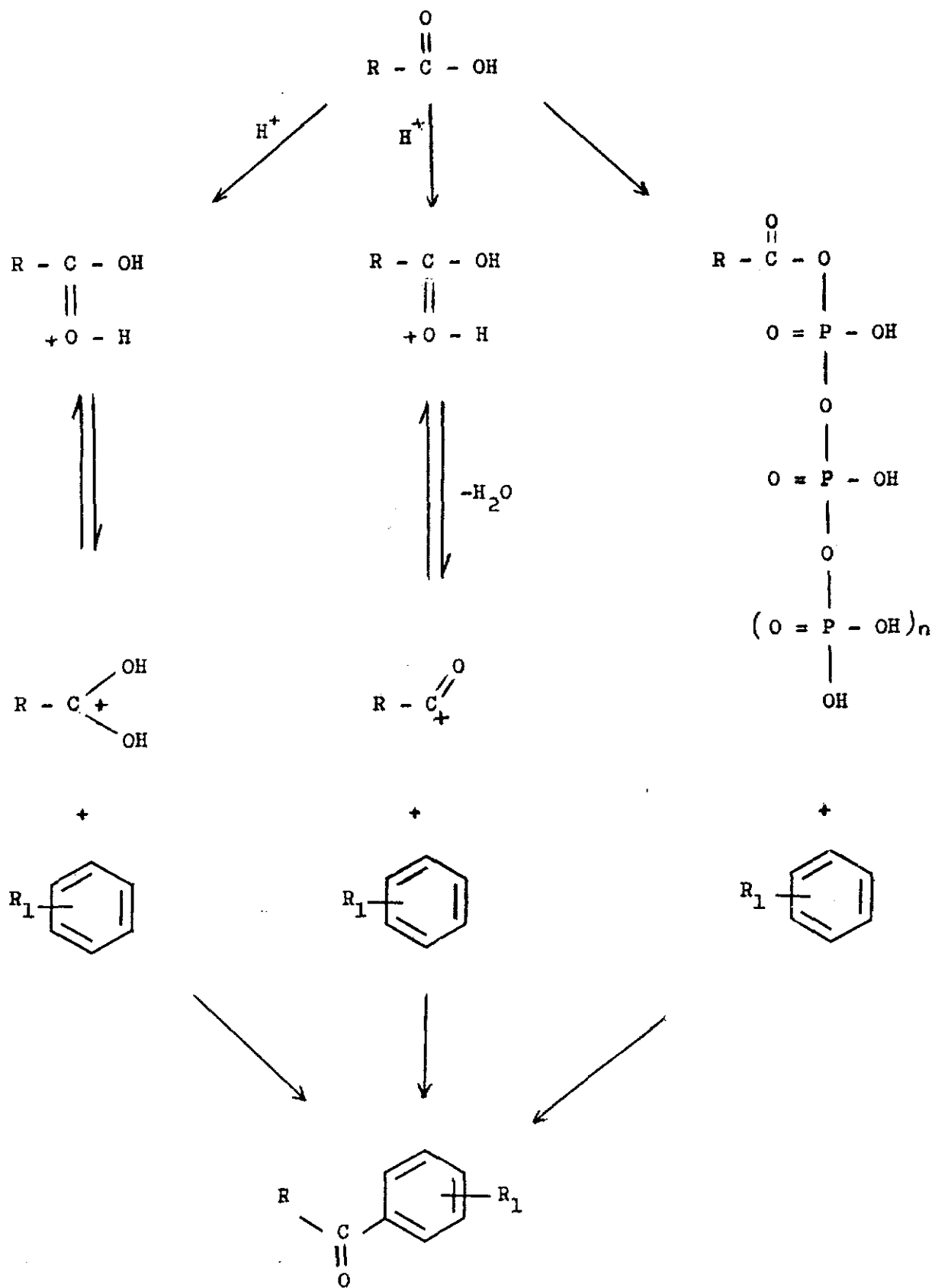


polifosforik asit (85,86), organik maddeler için iyi bir çözücüdür. Ayrıca, kuvvetli asit reaktifler yerine de kullanılmaktadır.



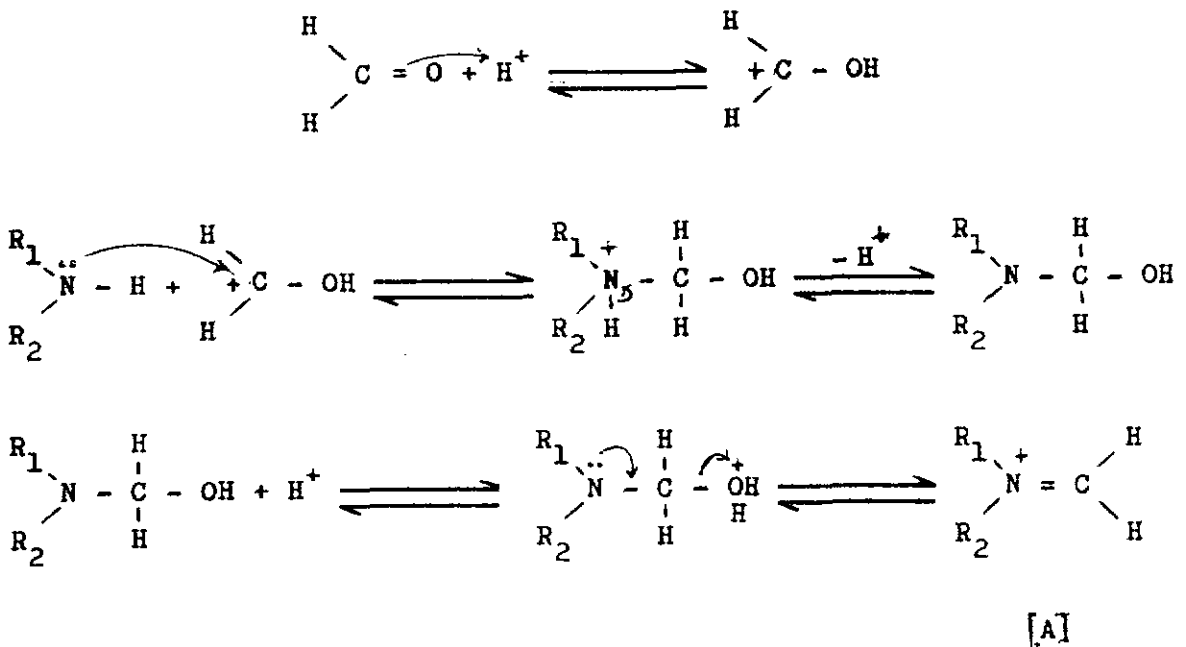
Sülfürik asit gibi oksidan özelliği olmayan polifosforik asit, anhidrid grubu nedeniyle susuz bir reaksiyon ortamı sağlar. Aromatik sübstitüsyonlara girme eğilimi göstermeyen bu asit, açılme reaksiyonlarında organik asit kullanımına da uygundur. Bu üstünlükleri yanısıra, akışkanlığının az olması, 90°C 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 arttığı bildirilmiştir (10,11,34).

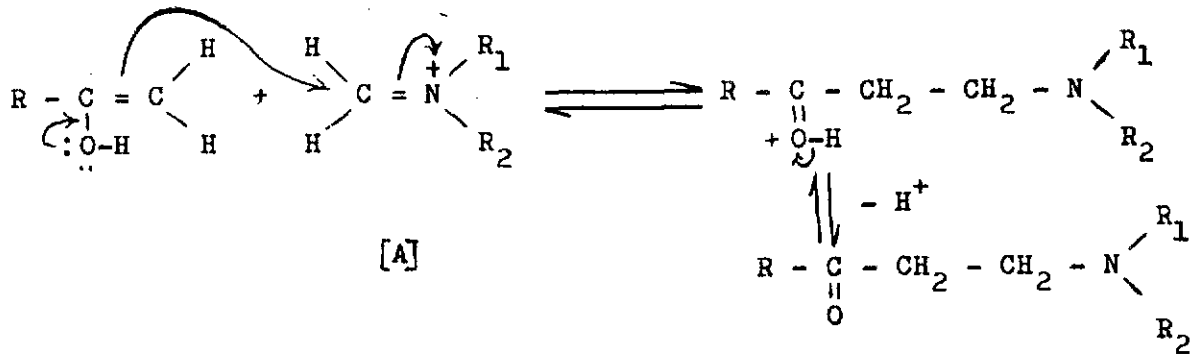
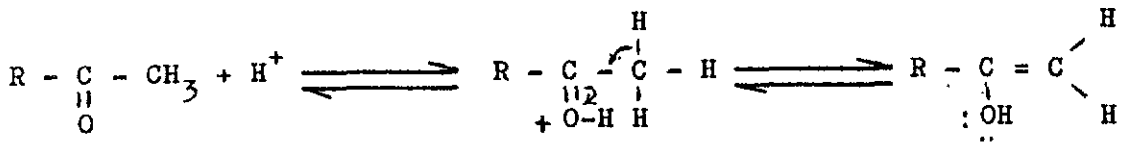
Çözücü ve katalizör olarak polifosforik asitin kullanıldığı açılme reaksiyonlarında, reaksiyon mekanizmasının aşağıda gösterilen şekillerde olduğu bildirilmektedir (85).



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 (87-89).

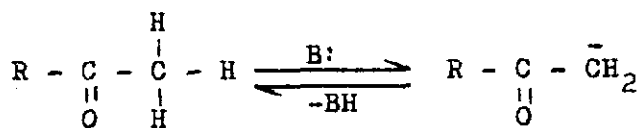
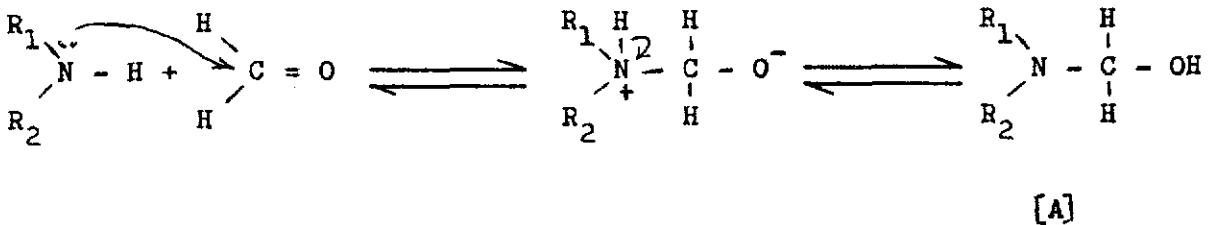
Mannich reaksiyonu, asit ortamda, aldehit grubuna amin grubunun nükleofilik katımı ile başlar ve daha sonra eliminasyonla iminyum iyonu meydana gelir [A]. Oluşan iminyum iyonunun C=N grubuna, aktif hidrojen içeren bileşiğin nükleofilik katımı ile Mannich bazı elde edilir. Reaksiyon mekanizmasının aşağıda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



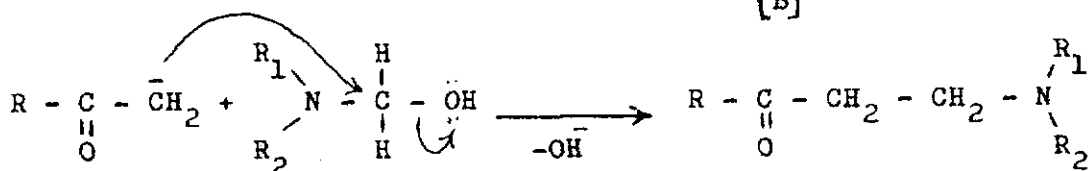


Mannich bazı

Bazik ortamda (87,88) ise reaksiyon yine aldehit grubuna amin grubunun nükleofilik katımıyla başlamakta ve hidroksimetilamin bileşiği oluşmaktadır [A]. Bu bileşiğe aktif hidrojen içeren bileşiğin konjüge bazının [B] nükleofilik süstitüsüyonu sonucu, aşağıda belirtildiği gibi, Mannich bazı meydana gelmektedir.

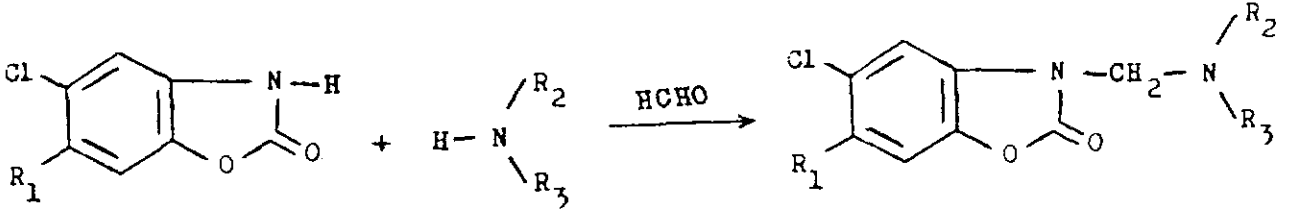


[B]



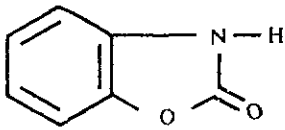
Mannich bazı

2(3H)-Benzoksazolone üzerinde yapılan çalışmalarda bu yapıdaki bileşiklerin de, formaldehit karşısında, primer veya sekonder aminlerle Mannich bazlarını verdikleri bildirilmiştir (29,61,89-93).

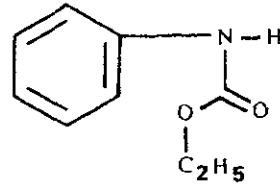


### 2.3. Yapı ile Etki Arasındaki İlişkilere Genel Bakış

2(3H)-Benzoksazolone'larda ilk dikkati çeken yapısal özelliklerden birisi, molekülün yapısında üreтана benzeyen bir kısmın bulunmasıdır. Bu yapı benzerliğinden dolayı 2(3H)-benzoksazolone'lar üzerindeki ilk farmakolojik çalışmalar, üretan serisi özelliklerinin araştırılmasına yönlendirilmiştir. Üretan serisinde gözlenen hipnotik, antipiretik ve analjezik etkiler, 2(3H)-benzoksazolone'larda da incelenmiştir (2,6).

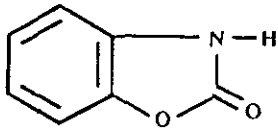


2(3H)-Benzoksazolone

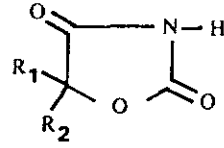


Fenilüretan

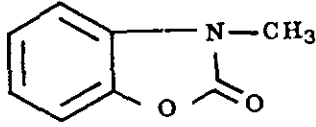
2(3H)-Benzoksazolone'ların gerçekte siklik üretanlar olması, yapıyı 3(H)-oksazolidin-2,4-dionlara da yaklaştırır. Tedavide kullanılan 3(H)-oksazolidin-2,4-dionlar genellikle antikonvülsan etkili olup; bazıları bunun yanısıra analjezik etki de gösterirler (örneğin, Trimetadion).



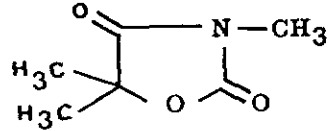
2(3H)-Benzoksazolone



Oksazolidin-2,4-dionlar

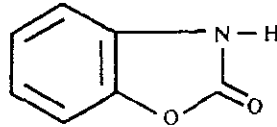


2(3H)-Benzoksazolone

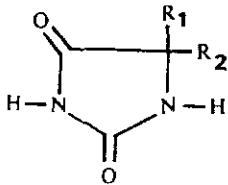


3,5,5-Trimetiloksazolidin-2,4-dion

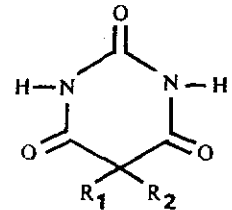
Diğer taraftan 2(3H)-benzoksazolone yapısında bulunan -NH-CO-O- grubu; hipnotik ve antikonvülsan olarak kullanılan barbitüratlar ve hidantoinlerin -NH-CO-NH- grubunun bioisosteridir.



2(3H)-Benzoksazolone



Hidantoinler



Barbitüratlar

2(3H)-Benzoksazolone halkasının gösterdiği bu yapısal özellikler, bileşiği yapı ile etki ilişkileri açısından bazı kimyasal ilaç gruplarına yaklaştırır (94). Bu yaklaşımlar, 2(3H)-benzoksazoloneların farmakolojik özelliklerinin araştırılmasına yardımcı olabilecek ilişkilere sahiptir.

### 3. DENEYSEL KISIM

#### 3.1. Kimyasal Çalışmalar

##### 3.1.1. Materyal

Bileşiklerimizin sentezinde kullanılan maddelerden hazır olarak sağlanamayan 5-kloro-6-benzoil-, 5-kloro-6-(2-klorobenzoil)- ve 5-kloro-6-(3-klorobenzoil)-2(3H)-benzoksazolon literatürde verilen yönteme göre tarafımızdan hazırlanmıştır. Ayrıca, 5-kloro-3-(4-fenilpiperidin-1-il) metil-2(3H)-benzoksazolon<sup>\*</sup>türevinin sentezi de verilen yönteme göre yapılmıştır.

Çalışmalarımızda kullanılan 5-kloro-2(3H)-benzoksazolon (Klorzok\_sazon), benzoik asit, 2-klorobenzoik asit, 3-klorobenzoik asit, poli\_fosforik asit, 4-fenilpiperidin, 4-hidroksi-4-fenilpiperidin, 4-benzil\_piperidin ve diğer kimyasal maddeler Aldrich ve Merck firmalarının ürünleridir.

---

\* "Bulgular" kısmında IX numaralı bileşik olarak belirtilmiştir.

## 3.1.2. Yöntemler

## 5-kloro-6-açıl-2(3H)-benzoksazolonlar (34)

0,1 mol 2(3H)-benzoksazolon türevi iki boyunlu bir balona konup, 200 g polifosforik asit ilave edilir. Üzerine açillemede 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 madde su ile yıkanıp kuru talduktan sonra, uygun çözücülerle kristallendirilerek saflaştırılır.

## 5-Kloro-3-(4-fenilpiperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazolon (29)

0,01 mol 5-kloro-2(3H)-benzoksazolon ve 0,01 mol 4-fenilpiperidin 30 ml metanoldeki çözeltilisine, karıştırılarak, 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lik formaldehit çözeltilisi damla damla ilave edilir. Karışım otuz dakika ısıtılır. Çöken madde asetonitrilden kristallendirilir (e.d. 173-4°C).

## 5-Kloro-3-(piperidin-1-il)metil- ve 5-kloro-6-açıl-3-(piperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazolonlar (I-VIII)

0,01 mol 5-kloro-2(3H)-benzoksazolon (veya 5-kloro-6-açıl-2(3H)-benzoksazolon) ve 0,01 mol piperidin türevinin 30 ml metanoldeki çözeltilisine, karıştırılarak, 1 ml(0,013 mol) %37 (a/a)'lik formaldehit çözeltilisi damla damla ilave edilir. Karışım otuz dakika ısıtılır. Çöken madde uygun çözücülerle kristallendirilerek temizlenir.



### 3.1.3. Erime Derecesi Tayinleri

Bileşiklerimizin erime dereceleri, "Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus" erime derecesi tayin cihazında saptanmıştır. Verilen erime dereceleri düzeltilmemiş değerlerdir.

### 3.1.4. İnce Tabaka Kromatografisiyle Yapılan Kontroller

Materyal :

Plaklar : Alüminyum oksit G Typ E (Merck) ile 0,3 mm kalınlıkta kaplanmış ve 120°C de 20 dakika ısıtılarak aktive edilmiş plaklar kullanılmıştır.

Solvan sistemleri : Bileşiklerimizin kromatografik kontrollerinde kullanılan solvan sistemleri ve bunların ileride kullanılacak olan kod numaraları aşağıda belirtilmiştir.

S-1 : Benzen-Etanol-Etilasetat (85:10:5)

S-2 : Benzen-Metanol (95:5)

Solvan sistemlerinin hazırlanmasında Merck malı çözücüler kullanılmıştır.

Yöntem :

Sürüklenme şartları : Kromatografi kuvvetlerine solvan sistemleri konulduktan sonra yirmidört saat bekletilerek doygunlukları sağlanmıştır.

Adsorban kaplı plaklara hareket maddeleri ve sentez ürünlerinin asetondaki seyreltik çözeltileri tatbik edilmiştir. Rf değerleri 20°C de 10 cm'lik sürüklenme sağlanarak saptanmıştır.

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

Dragendorff belirteci (95)

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, 2 ml asetik asit ve 10 ml su konup hemen püskürtülür.

İyot buharı (96)

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

2,4-Dinitrofenilhidrazin (97)

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'luk hidroklorik asit ilave edilir.

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

### 3.1.5. Spektrometrik Kontroller

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

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

NMR spektrumları : Spektrumlar, bileşiklerin kloroform-d daki yaklaşık %10 luk çözeltiilerinden C-60 HL JEOL NMR spektrometresi ve Perkin-Elmer 90 MHz NMR spektrometresi ile alınmış;  $\delta$  skalasında değerlendirilmiştir.

### 3.1.6. Elementer Analizler

Bileşiklerin elementer analizleri "Beller-Mikroanalytisches Laboratorium-B.Almanya"da yaptırılmıştır.

## 3.2. Mikrobiyolojik Çalışmalar

### 3.2.1. Materyal

Bu çalışmada sentezi yapılan dokuz bileşiğin, altısı bakteri, sekizi fungus olmak üzere toplam ondört değişik mikroorganizma üzerindeki anti-

bakteriyel ve antifungal etkileri incelenmiştir. Bu mikroorganizmalar<sup>M</sup> aşağıda gösterilmiştir.

Bakteriler

Gram(-) bakteriler

Shigella flexneri

Salmonella typhi

Pseudomonas aeruginosa

Proteus vulgaris

Gram(+) bakteriler

Staphylococcus aureus

$\beta$ -hemolitik streptococcus

Funguslar

Maya benzeri funguslar

Candida tropicalis

Candida pseudotropicalis

Cryptococcus neoformans

Torulopsis dattila

Küfler

Aspergillus niger

Penicillium notatum

Microsporum gypseum

Tricophyton mentagrophytes

Çalışmalarımızda antibakteriyel ve antifungal etki saptanmasında kullanılan besiyerleri Oxoid ve Difco firmalarının ürünleri olup, hazırlanış ve sterilizasyon şekilleri aşağıda verilmiştir.

---

<sup>M</sup>Mikroorganizmalar "H.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı"ndan temin edilmiştir.

## Buyyon Besiyeri

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

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

|                                  |           |
|----------------------------------|-----------|
| Proteoz 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      |

pH: 7,4

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

Sabouraud Dekstroz Sıvı Besiyeri

|                         |      |
|-------------------------|------|
| Neopepton (Difco) ..... | 10 g |
| Dekstroz (Bacto) .....  | 20 g |

pH: 5,6

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

### 3.2.2. Yöntemler

Çalışmalarımızda, antibakteryel ve antifungal etki saptanmasında uygulanan yöntemler ve bu yöntemlerde kullanılan besiyerleri aşağıda gösterilmiştir.

|                             | <u>Yöntem</u>        | <u>Besiyeri</u>         |
|-----------------------------|----------------------|-------------------------|
| Antibakteryel etki :        | -Tüpte Sıvı Dilüsyon | Buyyon                  |
|                             | -Kağıt Disk          | D.S.T Agar              |
| Antifungal etki :           |                      |                         |
| a) Maya benzeri funguslar : | Tüpte Sıvı Dilüsyon  | Sabouraud Dekstroz Sıvı |
| b) Küfler :                 | Agar Dilüsyon        | Sabouraud Dekstroz Agar |

Çalışmalarımızda kullanılan yöntemlerin uygulanışı ile ilgili ayrıntılı bilgiler aşağıda verilmiştir.

#### Tüpte Sıvı Dilüsyon Yöntemi

Bileşikleri İçeren Sıvı Besiyeri Serilerinin Hazırlanması : Anti mikrobik 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 yapılarak 15 dilüsyon hazırlanır. Her dilüsyondan, steril deney tüplerine 5 ml konarak değişik konsantrasyonlarda ( $1000, 500, 250, 125, 62.50, 31.25, 15.62, 7.81, 3.90, 1.95, 0.97, 0.48, 0.24, 0.12, 0.06 \mu\text{g/ml}$ ) 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 kültürlerden, 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 1/1000 olmaktadır (98).

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

Sonuçların Değerlendirilmesi : İnkübasyon süresi sonunda, mikroorganizmanın üremesi sonucu oluşan bulanıklık dikkate alınarak, hiç bulanıklık göstermeyen, diğer bir ifadeyle üreme görülmeyen, tüpteki dilüsyon minimal inhibisyon konsantrasyonu (M.I.K.) olarak saptanır.

#### Agar Dilüsyon Yöntemi

Bileşikleri İçeren Agarlı Besiyeri Serilerinin Hazırlanması : Anti-fungal etkisi saptanacak 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 çözeltileri hazırlanır. Bu besiyerlerinden düz bir zemine yerleştirilmiş steril petri kutularının herbirine 12,5 ml konup homojen yayılma sağlanarak katılaşmaya 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 yardımı ile 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 kapatılır.

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

Sonuçların Değerlendirilmesi : İnkübyasyon süresi sonunda, hiç üreme görülmeyen petri kutusundaki dilüsyon minimal inhibisyon konsantrasyonu (M.i.K.) olarak saptanır.

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

#### Kağıt Disk Yöntemi

Disklerin Hazırlanması : Whatman (No 4) süzgeç kağıtları 5,7 mm çapında diskler halinde kesilerek sterilize edilir. Antibakteriyel etkisi saptanacak bileşiğin asetonda 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 saptanmış, 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 süspansiyonunun 0,2 ml'si, 12,5 ml steri\_ lize 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 µg bileşik içeren kağıt diskler, inoküle edilmiş besiyeri üzerine, steril şartlarda, petri kutusunun kenarından 2 cm içeriye ve uygun aralıklarla yerleştirilir.

Besiyerinin İnkübasyonu : Kağıt disklerin yerleştirildiği besiyerle\_ ri, 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.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Kimyasal Çalışmalar

5-Kloro-3-(4-hidroksi-4-fenilpiperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazolon (Bileşik I)

1,70 g (0,01 mol) 5-kloro-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 elde edilip, asetonitrilden kristallendirilerek temizlenmiştir. Verim 2,90 g (%80,93).

Beyaz renkte, iğne şeklinde kristallerdir. E.d. 184-5°C. Petrol eterinde çözünmez; su ve etanolde az, benzen, kloroform, aseton ve dimetilsülfoksitte çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 ve S-2 solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0,63 ve 0,48 dir. UV ışıkta, 254 nm de floresan verir. Dragendorff belirteciyle açık sarı zeminde turuncu, iyot tankında kirli sarı zeminde kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle beyaz zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  221 (log  $\epsilon$  : 3,83) ve 282 nm de (log  $\epsilon$  :

3,75) dir. IR spektrumunda 3445 (O-H gerilim), 2940, 2910 (C-H gerilim, alifatik), 2840 (C-H gerilim, piperidin), 1750 (C=O gerilim, laktam), 1600-1475 (C=C ve C-N gerilim), 1250 (C-O-C gerilim, 2(3H)-benzoksazon), 850, 810 (1,2,4-trisübstitüe benzen), 760, 700  $\text{cm}^{-1}$  de (monosübstitüe benzen) pikler görülür. NMR spektrumunda  $\delta$  1,37-2,37 (5H; multiplet; -OH ve piperidin  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ), 2,73-3,05 (4H; multiplet; piperidin  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 4,68 (2H; singlet;  $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}-$ ), 6,93-7,62 ppm de (8H; multiplet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$  için;

|             | % C   | % H  | % N  |
|-------------|-------|------|------|
| Hesaplanan: | 63,60 | 5,34 | 7,81 |
| Bulunan :   | 63,81 | 5,44 | 7,88 |

5-Kloro-6-(2-klorobenzoil)-3-(4-hidroksi-4-fenilpiperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazon (Bileşik II)

3,08 g (0,01 mol) 5-kloro-6-(2-klorobenzoil)-2(3H)-benzoksazon, 1,77 g (0,01 mol) 4-hidroksi-4-fenilpiperidin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lik formaldehitten genel yöntemle göre elde edilip, asetonitrilden kristallendirilerek temizlenmiştir. Verim 3,77 g (%75,83).

Beyaz renkte, iğne şeklinde kristallerdir. E.d.  $185-6^\circ\text{C}$ . Petrol eterinde çözünmez; su, etanol ve benzende az, kloroform, aseton ve dimetilsülfoksitte çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 ve S-2 solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0,52 ve 0,24 dür. UV ışıpta, 254 nm de floresan

verir. Dragendorff belirteciyle açık sarı zeminde turuncu, iyot tankında kirli sarı zeminde kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle beyaz zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  222 (log  $\epsilon$  :4,26), 256 (log  $\epsilon$  :4,16) ve 337 nm de (log  $\epsilon$  :4,02) dir. IR spektrumunda 3470 (O-H gerilim), 2940, 2910 (C-H gerilim, alifatik), 2820 (C-H gerilim, piperidin), 1755 (C=O gerilim, laktam), 1660 (C=O gerilim, aromatik keton), 1620-1480 (C=C ve C-N gerilim), 1250 (C-O-C gerilim, 2(3H)-benzoksazolone), 845 (1,2,4,5-tetrasüstitüe benzen), 755, 700  $\text{cm}^{-1}$  de (monosüstitüe benzen) pikler görülür. NMR spektrumunda  $\delta$  1,01-2,42 (5H; multipler; -OH ve piperidin  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ), 2,66-3,10 (4H; multipler; piperidin  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 4,69 (2H; singlet; -N-CH<sub>2</sub>-N-), 6,98-7,66 ppm de (11H; multipler; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz: C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için;

|             | % C   | % H  | % N  |
|-------------|-------|------|------|
| Hesaplanan: | 62,79 | 4,46 | 5,63 |
| Bulunan :   | 62,80 | 4,63 | 6,02 |

5-Kloro-3-(4-benzilpiperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazolone  
(Bileşik III)

1,70 g (0,01 mol) 5-kloro-2(3H)-benzoksazolone, 1,75 g (0,01 mol) 4-benzilpiperidin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lik formaldehitten genel yöntemle göre elde edilip, petrol eterinden kristallendirilerek temizlenmiştir. Verim 2,65 g (%74,22).

Beyaz renkte, iğne şeklinde kristallerdir. E.d. 101-2°C. Karbon tet\_raklörürde çözünmez; su ve metanolde az, benzen, kloroform, aseton ve dimetilsülfoksitte çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 ve S-2 solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0,63 ve 0,47 dir. UV ışıktta, 254 nm de floresan verir. Dragendorff belirteciyle açık sarı zeminde turuncu, iyot tankında kirli sarı zeminde kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle beyaz zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  221 (log  $\epsilon$  :3,91) ve 283 nm de (log  $\epsilon$  : 3,80) dir. IR spektrumunda 2900 (C-H gerilim, alifatik), 2780 (C-H gerilim, piperidin), 1775 (C=O gerilim, laktam), 1610-1480 (C=C ve C-N gerilim), 1250 (C-O-C gerilim, 2(3H)-benzoksazolone), 860, 800 (1,2,4-trisüstitüe benzen), 740, 700  $\text{cm}^{-1}$  de (monosüstitüe benzen) pikler görülür. NMR spektrumunda  $\delta$  1,06-1,84(5H; multiplet; piperidin H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>5</sup>), 2,06-2,61 (4H; multiplet; piperidin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 2,98 (2H; dublet; -CH-CH<sub>2</sub>-Ar), 4,59 (2H; singlet; -N-CH<sub>2</sub>-N-) , 6,84-744 ppm de (8H; multiplet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> için;

|             | % C   | % H  | % N  |
|-------------|-------|------|------|
| Hesaplanan: | 67,32 | 5,93 | 7,85 |
| Bulunan :   | 67,48 | 5,91 | 7,80 |

5-Kloro-6-(2-klorobenzoil)-3-(4-fenilpiperidin-1-il)metil-2(3H)-  
benzoksazolon (Bileşik IV)

3,08 g (0,01 mol) 5-kloro-6-(2-klorobenzoil)-2(3H)-benzoksazolon,  
1,61 g (0,01 mol) 4-fenilpiperidin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lik  
formaldehitten genel yönteme göre elde edilip, izopropanolden kristal-  
lendirilerek temizlenmiştir. Verim 3,80g (%79,00).

Açık sarı renkte, iğne şeklinde kristallerdir. E.d. 159-60°C. Pet-  
rol eterinde çözünmez; su ve etanolde az, benzen, kloroform, aseton ve  
dimetilsülfoksitte çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 ve S-2 solvan sistemlerinde Rf  
değerleri sırasıyla 0,48 ve 0,24 dür. UV ışıktta, 254 nm de floresan  
verir. Dragendorff belirteciyle açık sarı zeminde turuncu, iyot tankında  
kirli sarı zeminde kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle beyaz zeminde  
sarı renk verir.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  222 (log  $\epsilon$  :4,30), 255 (log  $\epsilon$  :4,20) ve  
337 nm de (log  $\epsilon$  :4,06) dir. IR spektrumunda 2930, 2910 (C-H gerilim,  
alifatik), 2800 (C-H gerilim, piperidin), 1785 (C=O gerilim, laktam),  
1650 (C=O gerilim, aromatik keton), 1620-1480 (C=C ve C-N gerilim),  
1250 (C-O-C gerilim, 2(3H)-benzoksazolon), 845 (1,2,4,5-tetrasüstitüe  
benzen), 755, 695  $\text{cm}^{-1}$  de (monosüstitüe benzen) pikler görülür. NMR  
spektrumunda  $\delta$  1,58-2,07 (4H; multiplet; piperidin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 2,24-2,73  
(4H; multiplet; piperidin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3,00-3,36 (1H; multiplet; piperidin  
H<sup>4</sup>), 4,72 (2H; singlet; -N-CH<sub>2</sub>-N-), 6,90-7,79 ppm de (11H; multiplet;  
benzen halkaları hidrojenleri) pikler verir.

Analiz:  $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_3$  için;

|             | % C   | % H  | % N  |
|-------------|-------|------|------|
| Hesaplanan: | 64,87 | 4,61 | 5,82 |
| Bulunan :   | 64,78 | 4,76 | 5,84 |

6-Benzoil-5-kloro-3-(4-hidroksi-4-fenilpiperidin-1-il)metil-2(3H)-  
benzoksazolun (Bileşik V)

2,73 g (0,01 mol) 6-benzoil-5-kloro-2(3H)-benzoksazolun, 1,77 g (0,01 mol) 4-hidroksi-4-fenilpiperidin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lik formaldehitten genel yöntemle göre elde edilip, izopropanolden kristallendirilerek temizlenmiştir. Verim 4,18 g (%90,28).

Beyaz renkte, iğne şeklinde kristallerdir. E.d.  $186-7^{\circ}C$ . Petrol eterinde çözünmez; su, etanol ve benzende az, kloroform, aseton ve dimetilsülfoksitte çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 ve S-2 solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0,55 ve 0,26 dir. UV ışıkta, 254 nm de floresan verir. Dragendorff belirteciyle açık sarı zeminde turuncu, iyot tankında da kirli sarı zeminde kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle beyaz zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda  $\lambda_{maks}^{MeOH}$  221 (log  $\epsilon$  :4,13), 254 (log  $\epsilon$  :4,31) ve 291 nm de (omuz; log  $\epsilon$  :3,86) dir. IR spektrumunda 3460 (O-H gerilim), 2940, 2910 (C-H gerilim alifatik), 2830 (C-H gerilim, piperidin), 1755 (C=O gerilim, laktam), 1650 (C=O gerilim, aromatik keton), 1600-1480 (C=C ve C-N gerilim), 1260 (C-O-C gerilim, 2(3H)-benzoksazolun),



845 (1,2,4,5-tetrasübstitüe benzen), 755, 695  $\text{cm}^{-1}$  de (monosübstitüe benzen) pikler görölür. NMR spektrumunda  $\delta$  1,38-2,38 (5H; multipler; -OH ve piperidin  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ), 2,71-3,07 (4H; multipler; piperidin  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 4,71 (2H; singlet;  $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}-$ ), 6,87-7,96 ppm de (12H; multipler, benzen halkaları hidrojenleri) pikler görölür.

Analiz:  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4$  için;

|             | % C   | % H  | % N  |
|-------------|-------|------|------|
| Hesaplanan: | 67,46 | 5,01 | 6,05 |
| Bulunan :   | 67,51 | 5,17 | 5,95 |

6-Benzoil-5-kloro-3-(4-fenilpiperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazon  
(Bileşik VI)

2,73 g (0,01 mol) 6-benzoil-5-kloro-2(3H)-benzoksazon, 1,61 g (0,01 mol) 4-fenilpiperidin ve 1 ml (0,013 mol) %37 (a/a)'lik formaldehitten genel yönteme göre elde edilip, izopropanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 3,99 g (%89,28).

Beyaz renkte, iğne şeklinde kristallerdir. E.d.  $177-8^\circ\text{C}$ . Petrol eteri ve dimetilsülfoksitte çözünmez; su, etanol ve benzende az, kloroform, aseton ve asetonitrilde çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 ve S-2 solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0,53 ve 0,22 dir. UV ışıpta, 254 nm de floresan verir. Dragendorff belirteciyle açık sarı zeminde turuncu, iyot tankında kirli sarı zeminde kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle beyaz zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  221 (log  $\epsilon$  :4,11), 254 (log  $\epsilon$  :4,30) ve 291 nm de (omuz; log  $\epsilon$  :3,85) dir. IR spektrumunda 2930, 2910 (C-H gerilim, alifatik), 2800 (C-H gerilim, piperidin), 1780 (C=O gerilim, laktam), 1645 (C=O gerilim, aromatik keton), 1615-1480 (C=C ve C-N gerilim), 1255 (C-O-C gerilim, 2(3H)-benzoksazolon), 845 (1,2,4,5-tetra-sübstitüe benzen), 745, 695  $\text{cm}^{-1}$  de (monosübstitüe benzen) pikler görülür. NMR spektrumunda  $\delta$  1,70-2,07 (4H; multiplet; piperidin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 2,22-2,74 (4H; multiplet; piperidin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3,01-3,34 (1H; multiplet; piperidin H<sup>4</sup>), 4,70 (2H; singlet;  $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}-$ ), 6,94-7,89 ppm de (12H; multiplet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$  için;

|             | % C   | % H  | % N  |
|-------------|-------|------|------|
| Hesaplanan: | 69,87 | 5,19 | 6,27 |
| Bulunan :   | 69,81 | 5,31 | 6,27 |

5-Kloro-6-(3-klorobenzoil)-3-(4-hidroksi-4-fenilpiperidin-1-il) metil-2(3H)-benzoksazolon (Bileşik VII)

3,08 g (0,01 mol) 5-kloro-6-(3-klorobenzoil)-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 elde edilip, izopropanolden kristallendirilerek temizlenmiştir. Verim 4,22 g (%84,90).

Beyaz renkte, iğne şeklinde kristallerdir. E.d. 160-1°C. Petrol eteri ve benzende çözünmez; su ve etanolde az, kloroform, aseton ve asetonitrilde çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1 ve S-2 solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0,51 ve 0,23 dür. UV ışıktta, 254 nm de floresan verir. Dragendorff belirteciyle açık sarı zeminde turuncu, iyot tankında kirli sarı zeminde kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle beyaz zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  222 (log  $\epsilon$  :4,26), 253 (log  $\epsilon$  :4,26) ve 295 nm de (omuz; log  $\epsilon$  :3,84) dir. IR spektrumunda 3480 (O-H gerilim), 2940, 2910 (C-H gerilim, alifatik), 2840 (C-H gerilim, piperidin), 1760 (C=O gerilim, laktam), 1655 (C=O gerilim, aromatik keton), 1620-1480 (C=C ve C-N gerilim), 1250 (C-O-C gerilim, 2(3H)-benzoksazolon), 845 (1,2,4,5-terasüstitüe benzen), 800 (1,3-disüstitüe benzen), 750, 690  $\text{cm}^{-1}$  de (monosüstitüe benzen) pikler görülür. NMR spektrumunda  $\delta$  1,47-2,45 (5H; multipler; OH ve piperidin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 2,73-3,13 (4H; multipler; piperidin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 4,73 (2H; singlet; -N-CH<sub>2</sub>-N-), 6,90-7,84 ppm de (11H; multipler; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür.

Analiz: C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için;

|             | % C   | % H  | % N  |
|-------------|-------|------|------|
| Hesaplanan: | 62,79 | 4,46 | 5,63 |
| Bulunan :   | 62,85 | 4,56 | 5,67 |

5-Kloro-6-(3-klorobenzoil)-3-(4-fenilpiperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazolon (Bileşik VIII)

3,08 g (0,01 mol) 5-kloro-6-(3-klorobenzoil)-2(3H)-benzoksazolon, 1,61 g (0,01 mol) 4-fenilpiperidin ve 1 ml (0,013) mol %37 (a/a)'lik

formaldehitten genel yönteme göre elde edilip, propanolden kristallen-  
dirilerek temizlenmiştir. Verim 3,48 g (%72,34).

Beyaz renkte, iğne şeklinde kristallerdir. E.d. 114-115°C. Pet-  
rol eterinde çözünmez; su ve etanolde az, benzen, kloroform, ve dime-  
tilsülfoksitte çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1 ve S-2 solvan sistemlerinde Rf  
değerleri sırasıyla 0,52 ve 0,24 dür. UV ışıkta, 254 nm de floresan  
verir. Dragendorff belirteciyle açık sarı zeminde turuncu iyot tankında  
kirlili sarı zeminde kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle beyaz zeminde  
sarı renk verir.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  220 (log  $\epsilon$  :4,28), 255 (log  $\epsilon$  :4,12) ve  
340 nm de (log  $\epsilon$  :4,02) dir. IR spektrumunda 2940, 2910 (C-H gerilim,  
alifatik), 2840 (C-H gerilim, piperidin), 1785 (C=O gerilim, laktam),  
1660 (C=O gerilim, aromatik keton), 1620-1490 (C=C ve C-N gerilim),  
1250 (C-O-C gerilim, 2(3H)-benzoksazolone), 850 (1,2,4,5-tetrasüstitüe  
benzen), 805 (1,3-disüstitüe benzen), 755, 700  $\text{cm}^{-1}$  de (monosüstitüe  
benzen) pikler görülür. NMR spektrumunda  $\delta$  1,53-1,93 (4H; multipler;  
piperidin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 2,15-2,67 (4H; multipler; piperidin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3,03-  
3,40 (1H; multipler, piperidin H<sup>4</sup>), 4,85 (2H; singlet; -N-CH<sub>2</sub>-N-),  
7,10-8,00 ppm de (11H; multipler; benzen halkaları hidrojenleri) pikler  
görülür.

Analiz: C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> için;

|             | % C   | % H  | % N  |
|-------------|-------|------|------|
| Hesaplanan: | 64,87 | 4,61 | 5,82 |
| Bulunan :   | 65,05 | 4,71 | 5,89 |

## 4.2. Mikrobiyolojik Çalışmalar

### 4.2.1. Antibakteryel Etki Çalışmaları

Bu çalışmada hazırladığımız bileşiklerin antibakteryel etkileri, tüpte sıvı dilüsyon ve kağıt disk yöntemleri kullanılarak saptanmıştır.

Antibakteryel etki sonuçları Tablo-II ve III'de gösterilmiştir.

| BİLEŞİK<br>NO | B A K T E R İ L E R |       |       |       |       |       |
|---------------|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|               | A                   | B     | C     | D     | E     | F     |
| I             | 500                 | 500   | 500   | 1000  | 1000  | 500   |
| II            | 500                 | 1000  | >1000 | 125   | 15,62 | 31,25 |
| III           | 250                 | 250   | 500   | 250   | 125   | 500   |
| IV            | 500                 | 125   | 125   | 1000  | 62,50 | 62,50 |
| V             | 1000                | >1000 | 1000  | >1000 | 1000  | 250   |
| VI            | 250                 | 500   | 500   | 500   | 125   | 250   |
| VII           | >1000               | >1000 | >1000 | 250   | 125   | 250   |
| VIII          | >1000               | >1000 | >1000 | >1000 | 62,50 | 250   |
| IX            | 500                 | 500   | 500   | 500   | 500   | 500   |

Tablo- II : Bileşiklerin, tüpte sıvı dilüsyon yöntemiyle,  $\mu\text{g/ml}$  olarak saptanan minimal inhibisyon konsantrasyonları (M.i.K.).

A: *S.h.flexneri*, B: *S.typhi*, C: *P.aeruginosa*, D: *P.vulgaris*, E:*S.au\_*  
reus, F:  $\beta$ -hemolitik streptococcus.

| BİLEŞİK<br>NO | BAKTERİLER |     |     |     |      |      |
|---------------|------------|-----|-----|-----|------|------|
|               | A          | B   | C   | D   | E    | F    |
| I             | 9,0        | —   | —   | 9,6 | —    | —    |
| II            | 6,9        | —   | —   | 9,0 | 18,2 | 11,0 |
| III           | 10,0       | 8,5 | —   | 8,4 | 6,4  | —    |
| IV            | 6,4        | —   | —   | —   | 19,1 | 11,5 |
| V             | —          | —   | 6,2 | —   | 10,0 | —    |
| VI            | —          | —   | —   | —   | 12,0 | —    |
| VII           | —          | —   | 8,2 | —   | 11,0 | 7,1  |
| VIII          | —          | —   | —   | —   | 19,0 | 11,0 |
| IX            | —          | —   | —   | —   | —    | —    |

Tablo- III : Bileşiklerin kağıt disk yöntemiyle mm olarak sap-  
tanan inhibisyon zonları (100 µg/disk).

A: *S.flexneri*, B: *S.typhi*, C: *P.aeruginosa*, D: *P.vulgaris*, E: *S.au-*  
*reus*, F:  $\beta$ -hemolitik streptococcus.

## 4.2.2. Antifungal Etki Çalışmaları

Hazırlanan bileşiklerin antifungal etkileri, tüpte sıvı dilüsyon ve agar dilüsyon yöntemleri kullanılarak saptanmıştır.

Antifungal etki sonuçları, Tablo-IV ve V'de gösterilmiştir.

| BİLEŞİK<br>NO | M A Y A B E N Z E R İ F U N G U S L A R |      |       |       |
|---------------|---|------|-------|-------|
|               | A                                       | B    | C     | D     |
| I             | 250                                     | 500  | 250   | 125   |
| II            | 62,50                                   | 250  | 15,62 | 62,50 |
| III           | 500                                     | 250  | 125   | 500   |
| IV            | 500                                     | 500  | 62,50 | 1000  |
| V             | 1000                                    | 1000 | 31,25 | 1000  |
| VI            | 125                                     | 500  | 31,25 | 250   |
| VII           | 1000                                    | 250  | 500   | 1000  |
| VIII          | 1000                                    | 500  | 250   | 125   |
| IX            | 125                                     | 125  | 125   | 500   |

Tablo- IV : Bileşiklerin,tüpte sıvı dilüsyon yöntemiyle,  $\mu\text{g/ml}$  olarak saptanan minimal inhibisyon konsantrasyonları (M.i.K.).

A: *C.tropicalis*, B: *C.pseudotropicalis*, C: *C.neoformans*,  
D: *T.dattila*.

| BİLEŞİK<br>NO | K Ü F L E R |        |      |        |
|---------------|-------------|--------|------|--------|
|               | A           | B      | C    | D      |
| I             | 500         | 500    | 250  | 250    |
| II            | > 1000      | > 1000 | 1000 | > 1000 |
| III           | 500         | 500    | 250  | 250    |
| IV            | > 1000      | > 1000 | 250  | > 1000 |
| V             | > 1000      | > 1000 | 1000 | 1000   |
| VI            | > 1000      | > 1000 | 500  | > 1000 |
| VII           | > 1000      | > 1000 | 500  | 1000   |
| VIII          | > 1000      | > 1000 | 500  | > 1000 |
| IX            | 500         | 500    | 250  | 500    |

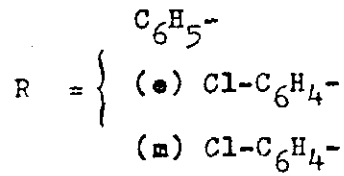
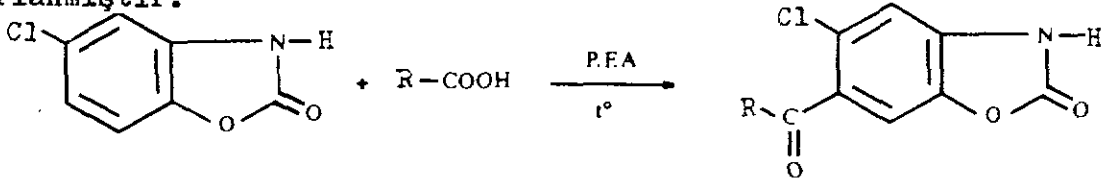
Tablo- V : Bileşiklerin, agar dilüsyon yöntemiyle,  $\mu\text{g/ml}$  olarak saptanan minimal inhibisyon konsantrasyonları (M.İ.K.).

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



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

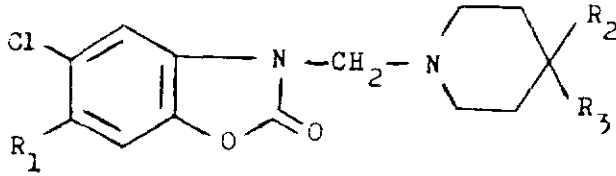
Bu çalışmada, hareket maddesi olarak kullanılan, literatürde kayıtlı, 5-kloro-6-açil-2(3H)-benzoksazolon yapısında bileşikler, klorzoksazonun aromatik asitlerle polifosforik asitli ortamda reaksiyonu sonucu hazırlanmıştır.



6-Açil-2(3H)-benzoksazolonların hazırlanmasında, literatürde bildirilen, Friedel-Crafts açilleme reaksiyonu esasına dayanan yöntem uygulanmıştır. Genel bilgiler kısmında da belirtildiği gibi, 2(3H)-benzoksazolonun benzen halkasına açil grubunun süstitüsüyonu molekülün 6 numaralı konumundan olmaktadır (10,11,34). Bu bulgu molekülün kimyasal aktivitesiyle uygunluk gösterir. Çünkü, bu bileşiklerde benzen halkasının elektrofilik süstitüsüyonlarında, süstitüentler halka içi azot tarafından yön-

lendirilir. Diğer bir ifadeyle, 2(3H)-benzoksazolonlar benzen halkası üzerindeki süstitüsyon reaksiyonlarında anilitler gibi hareket ederler.

Klorzoksazon ve hazırlanan 5-kloro-6-açıl-2(3H)-benzoksazolon türevleri, sekonder aminlerle (4-fenilpiperidin, 4-benzilpiperidin, 4-hidroksi-4-fenilpiperidin) Mannich reaksiyonuna sokularak 5-kloro-3-(piperidin-1-il)metil-, 5-kloro-6-açıl-3-(piperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazolon yapısında sekiz bileşik hazırlanmıştır. Bu bileşikler ve reaksiyon verimleri Tablo- VI'da gösterilmiştir.



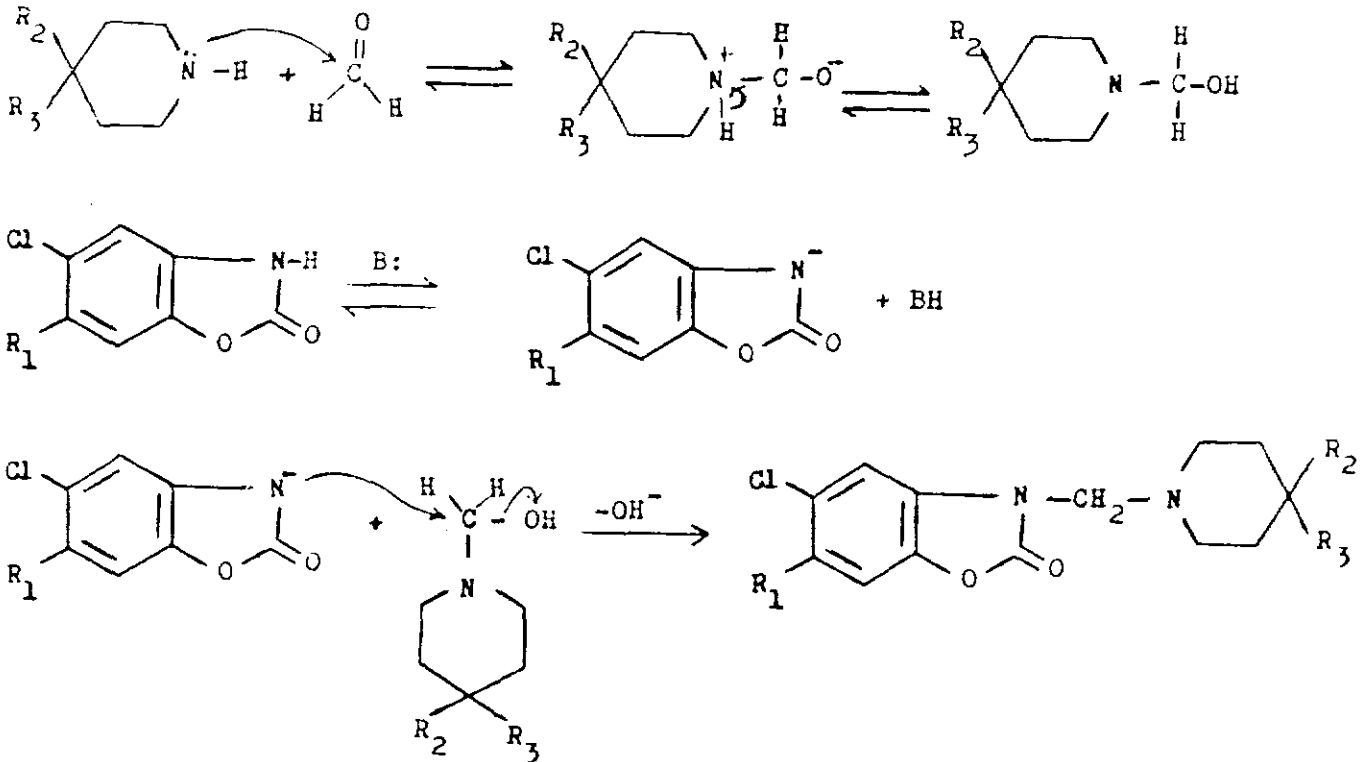
| BİLEŞİK NO | R <sub>1</sub>                            | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                   | Reaksiyon Verimi % |
|------------|---|----------------|--|--------------------|
| I          | -H  | -OH            | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  | 80,93              |
| II         | (o) Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO- | -OH            | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  | 75,83              |
| III        | -H  | -H             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> - | 74,22              |
| IV         | (o) Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO- | -H             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  | 79,00              |
| V          | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-        | -OH            | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  | 90,28              |
| VI         | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-        | -H             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  | 89,28              |
| VII        | (m) Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO- | -OH            | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  | 84,90              |
| VIII       | (m) Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO- | -H             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  | 72,34              |

Tablo- VI : Hazırlanan 3-(piperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazolonlar ve reaksiyon verimleri.

Bileşiklerin hazırlanmasında klasik Mannich yöntemi uygulanmıştır. Bu yöntemde hareket maddeleri metanol içerisinde, %37 (a/a)'lik formaldehit çözeltisi ile ısıtılır. Klasik kaynaklarda Mannich reaksiyonlarının bazı uygulamalarında katalizör olarak asit veya baz ilavesi önerilmektedir (87,88). Mannich bazı yapısındaki bu bileşiklerin hazırlanmasında asit veya baz ilavesine gerek kalmamıştır.

Genel bilgiler kısmında da belirtildiği gibi Mannich reaksiyonu, aktif hidrojen içeren bileşiklerin bir aldehit (özellikle formaldehit veya paraformaldehit) karşısında primer veya sekonder aminlerle verdikleri bir reaksiyondur. Bu çalışmada aktif hidrojen taşıyan bileşik olarak 2(3H)-benzoksazolun, amin bileşiği olarak ise piperidin türevleri kullanılmıştır.

Çalışmamızda reaksiyonun, aşağıda gösterildiği gibi, bazik ortamdaki Mannich reaksiyonu şartlarında yürüdüğü görüşündeyiz.



Reaksiyonda ilk safha hidroksimetilasyondur. Hidroksimetilasyon, 2(3H)-benzoksazolon veya sekonder amin üzerinden olabilir. Oluşan her iki hidroksimetil türevinde kimyasal aktivitesi aynıdır. Bu görüş 2(3H)-benzoksazolonların Mannich bazları üzerinde yapılan çalışmalarla da ortaya konmuştur (92,93).

Sentezini yaptığımız bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde; 2(3H)-benzoksazolon için araştırmacıların bildirdiği asosiye NH gerilim piki görünmemektedir (10,11,34). Spektrumlarda ayrıca beklenildiği gibi, 3480-3445  $\text{cm}^{-1}$  de -OH gerilim (Bileşik I,II,V ve VII için), 1785-1750  $\text{cm}^{-1}$  de laktam C=O gerilim, 1660-1645  $\text{cm}^{-1}$  de aromatik keton C=O gerilim, 1620-1475  $\text{cm}^{-1}$  arasında C=C ve C-N gerilim 1260-1250  $\text{cm}^{-1}$  de ise C-O-C gerilim pikleri bulunmaktadır. Bu pikler dışında piperidin halkası C-H ve C-N gerilim, 2(3H)-benzoksazolon ve piperidin azot atomu arasında alifatik ara zincire ait C-H gerilim ve benzen halkalarına ait düzlem dışı deformasyon pikleri de klasik kaynaklarda belirtilen frekanslarda gözlenmiştir.

Bileşiklerin NMR spektrumlarında piperidin halkası ( $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$  ve  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ), piperidinin 4 numaralı konumda bulunan -OH (Bileşik I,II,V,VII), alifatik ara zincir ve aromatik halka hidrojenleri beklenen kimyasal kayma ve uygun integral değerlerinde gözlenmiştir.

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

Antimikrobik etki çalışmalarında genellikle difüzyon veya dilüsyon yöntemleri kullanılmaktadır (99-101). Sentezini yaptığımız bileşiklerin antibakteryel ve antifungal etkilerinin saptanmasında, difüzyon (kağıt disk yöntemi) ve dilüsyon (tüpte sıvı dilüsyon ve agar dilüsyon) yöntemleri uygulanmıştır.

Dilüsyon yöntemleri, antimikrobik etkisi saptanacak bileşiği değişik konsantrasyonlarda içeren sıvı veya katı besiyerlerinin mikroorganizma ile inoküle edilip, uygun ısıda belirli bir süre inkübe edilmesi ve bu süre sonunda üremenin önlenip önlenmediğinin saptanması esasına dayanır. Bu yöntemlerin minimal inhibisyon konsantrasyonunu (M.İ.K.) saptamada güvenilir sonuçlar verdiği belirtilmiştir (99,100,102).

Difüzyon yöntemleri ise, antimikrobik etkisi saptanacak bileşiğin mikroorganizma ile inoküle edilmiş katı besiyerine difüzyonu sonucunda, difüzyon alanında üremenin önlenmesi ile, inhibisyon zonlarının ölçülmesi esasına dayanır. İnhibisyon zonunun büyüklüğü, antimikrobik etkinin şiddetini belirlemede yararlıdır (99-101).

Bileşiklerin antimikrobik etki gücünü kantitatif olarak belirleyen ve minimal inhibisyon konsantrasyonlarının (M.İ.K.) saptanmasında 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 (100-103). Mikrobiyolojik aktivite çalışmalarında, değişik yöntemlerle, genellikle aynı sonuca ulaşılabileceği kabul edilmektedir. Ancak değişik yöntemlerin uygulanmasıyla, sonuçların değiştiğini gösteren araştırmalar da mevcuttur (104).

Tüpte sıvı dilüsyon yöntemi ile saptanan minimal inhibisyon konsantrasyonları, disk difüzyon yöntemi ile saptanan inhibisyon zonları ile kıyaslamada iyi bir gösterge olarak kullanılmaktadır (101). Bu nedenle çalışmamızda, değişik yöntemler kullanarak alınan sonuçlar arasındaki ilişkiyi saptamak için, aynı mikroorganizma ve bileşiklere iki ayrı yöntem uygulanmıştır.

Çalışmamızda hazırladığımız bileşiklerin antibakteryel etki sonuçları incelendiğinde; 2(3H)-benzoksazonun 6 numaralı konumunda açıl grubu içermeyen bileşiklerden (Bileşik I,III,IX) minimal inhibisyon konsantrasyonu (M.İ.K.) en düşük olan bileşiğin, III numaralı bileşik olduğu gözlenmiştir. Ancak,  $\beta$ -hemolitik streptococcus ve P.aeruginosa'ya karşı her üç bileşiğin etkinliği eşdeğer bulunmuştur (Tablo- II).

Bileşik I ve IX'un 6 numaralı konumunda benzoil grubu içeren türevlerinin (Bileşik V ve VI) antibakteryel etkilerinde genel olarak bir artış gözlenmemektedir. Aynı konumda 3-klorobenzoil grubu içeren bileşiklerden (Bileşik VII ve VIII) sadece Bileşik VIII'in S.aureus'a karşı daha etkin olduğu (M.İ.K. : 62,50  $\mu$ g/ml) saptanmıştır. Ancak, 6 numaralı konumda 2-klorobenzoil grubu taşıyan bileşiklerden (Bileşik II ve IV) bileşik IV'ün, P.vulgaris ve Sh.flexneri dışında diğer bakterilere, özellikle S.aureus ve  $\beta$ -hemolitik streptococcus'a karşı daha etkili (M.İ.K. : 62,50  $\mu$ g/ml) olduğu gözlenmiştir. Bileşik II'nin ise Sh.flexneri, S.thyphi ve P.aeruginosa dışında diğer bakterilere karşı daha etkili olduğu saptanmıştır. Bunlar arasında en etkili olduğu bakteriler ise S.aureus (M.İ.K. : 15,62  $\mu$ g/ml) ve  $\beta$ -hemolitik streptococcus (M.İ.K. : 31,25  $\mu$ g/ml) dur.

Hazırladığımız bileşiklerden Bileşik II, IV ve VIII'in S.aureus ve  $\beta$ -hemolitik streptococcus'a karşı etkileri, diğer bileşiklere oranla, daha yüksek olarak gözlenmiştir.

Kağıt disk yöntemiyle yapılan antibakteryel etki çalışmalarından elde edilen sonuçlar, tüpte sıvı dilüsyon yöntemiyle saptanan sonuçlarla paralellik göstermektedir (Tablo- III).

Bu sonuçlara göre, hazırladığımız bileşiklerin çalışmalarımızda kullanılan gram (+) bakterilere karşı daha etkili oldukları dikkati çekmektedir.

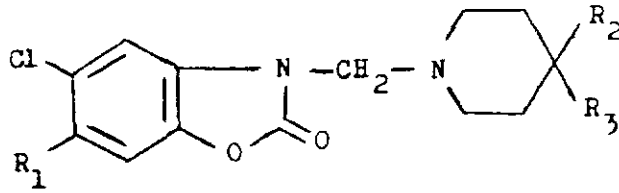
Çalışmamızda sentezini yaptığımız bileşiklerin, antibakteryel etkileri yanısıra, maya benzeri funguslar ve küflere karşı antifungal etkileri de incelenmiştir.

Maya benzeri funguslar üzerinde yapılan çalışmalarda; C.tropicalis ve T.dattila'ya karşı en etkili bileşiğin II numaralı bileşik olduğu gözlenmiştir (M.i.K. : 62,50  $\mu\text{g/ml}$ ). Bileşiklerin C.pseudotropicalis'e karşı dikkate değer bir etkileri olmaması yanısıra, C.neoformans'a karşı etkilerinin yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo- IV). Bu fungusu karşı Bileşik II (M.i.K. : 15,62  $\mu\text{g/ml}$ ), V (M.i.K. : 31,25  $\mu\text{g/ml}$ ) ve VI (M.i.K.: 31,25  $\mu\text{g/ml}$ ) en etkili bileşikler olarak dikkati çekmektedir.

Sentezini yaptığımız bileşiklerden, 5-kloro-6-(2-klorobenzoil)-3-(4-hidroksi-4-fenilpiperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazolone yapısındaki bileşiğin (Bileşik II) çalışmamızda kullanılan gram (+) bakterilere ve maya benzeri funguslara (özellikle C.neoformans)'a karşı etkisinin diğer bileşiklere oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu etkinliğin nede-nini bileşiğin yapısındaki değişikliklere bağlayabilmemiz yeni çalışmaları gerektirmektedir.

## 6. ÖZET

Bu çalışmada, 5-kloro-3-(piperidin-1-il)- ve 5-kloro-6-açil-3-(piperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazolone yapılarında sekiz bileşiğin sentezi yapılmış; antibakteryel ve antifungal etkileri incelenmiştir.



| BİLEŞİK NO | R <sub>1</sub>                            | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                   | E.d. °C | % Verim |
|------------|---|----------------|--|---------|---------|
| I          | -H  | -OH            | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  | 184-5   | 80,93   |
| II         | (o) Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO- | -OH            | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  | 185-6   | 75,83   |
| III        | -H  | -H             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> - | 101-2   | 74,22   |
| IV         | (o) Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO- | -H             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  | 159-60  | 79,00   |
| V          | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-        | -OH            | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  | 186-7   | 90,28   |
| VI         | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-        | -H             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  | 177-8   | 89,28   |
| VII        | (m) Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO- | -OH            | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  | 160-1   | 84,90   |
| VIII       | (m) Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO- | -H             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  | 114-5   | 72,34   |

Sentezi yapılan bileşiklerin fiziksel özellikleri, ince tabaka kromatografisinde R<sub>f</sub> değerleri ve UV absorpsiyon özellikleri saptanmış; IR, NMR spektroskopik yöntemleri ve elementer analizleri ile yapıları kanıtlanmıştır.

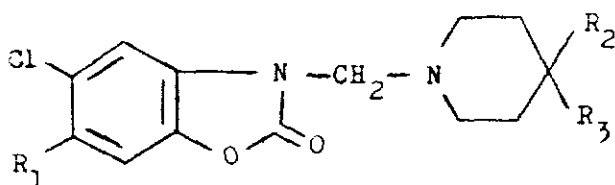


Hazırlanan bileşiklerin antifungal etkileri dilüsyon ; antibakteriyel etkileri ise tüpte sıvı dilüsyon ve kağıt disk yöntemleriyle incelenmiştir. Gözlenen sonuçlara göre, 5-kloro-6-(2-klorobenzoil)-3-(4-hidroksi-4-fenilpiperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazolone yapısındaki bileşiğin (Bileşik II) çalışmamızda kullanılan gram (+) bakterilere karşı etkisinin (*S.aureus* için, M.İ.K : 15,62 µg/ml; β-hemolitik streptococcus için, M.İ.K : 31,25 µg/ml), diğer bileşiklere oranla, daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Maya benzeri funguslar üzerinde yapılan çalışmalarda, *C.tropicalis* ve *T.dattila*'ya karşı en etkili bileşiğin II numaralı bileşik olduğu gözlenmiştir (M.İ.K : 62,50 µg/ml). Bileşiklerin *C.pseudotropicalis*'e karşı dikkate değer bir etkileri olmaması yanısıra, *C.neoformans*'a karşı etkilerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu fungusu karşı Bileşik II (M.İ.K : 15,62 µg/ml), V (M.İ.K : 31,25 µg/ml) ve VI (M.İ.K : 31,25 µg/ml) en etkili bileşikler olarak dikkati çekmektedir. Bileşiklerin küflere karşı antifungal etkileri ise genellikle maya benzeri funguslardan daha düşük olarak gözlenmiştir.

## 6. SUMMARY

In this study, eight 5-chloro-3-(piperidine-1-yl)-, and 5-chloro-6-acyl-3-(piperidine-1-yl)methyl-2(3H)-benzoxazolones have been synthesized and their antibacterial and antifungal activities have also been tested.



| COMPOUNDS | R <sub>1</sub>                            | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                   | m.p. °C | Yields % |
|-----------|---|----------------|--|---------|----------|
| I         | -H  | -OH            | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  | 184-5   | 80,93    |
| II        | (o) Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO- | -OH            | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  | 185-6   | 75,83    |
| III       | -H  | -H             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> - | 101-2   | 74,22    |
| IV        | (o) Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO- | -H             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  | 159-60  | 79,00    |
| V         | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-        | -OH            | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  | 186-7   | 90,28    |
| VI        | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-        | -H             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  | 177-8   | 89,28    |
| VII       | (m) Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO- | -OH            | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  | 160-1   | 84,90    |
| VIII      | (m) Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO- | -H             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                  | 114-5   | 72,34    |

UV absorptions, physical properties of the compounds synthesized, and their R<sub>f</sub> values on TLC have been determined. Their chemical structures have been elucidated by the means of their NMR, IR spectroscopic data, and elementary analysis.

Antifungal activities of the compounds have been tested using dilution methods; their antibacterial activities, by the means of both paper disc and tube dilution method. According to the data obtained, 5-chloro-6-(2-chlorobenzoyl)-3-(4-hydroxy-4-phenylpiperidine-1-yl)-methyl-2(3H)-benzoxazolone (compound II) is the most active one against gram (+) bacteria (MIC : 15,62 mcg/ml against *S.aureus*; MIC : 31,26 mcg/ml against  $\beta$ -hemolytic streptococcus) synthesized. Most active one against yeast-like fungi (*C.tropicalis*, *T.dattila*) is also compound II (MIC : 62,50 mcg/ml). Although all the compounds have no significant effect against *C.pseudotropicalis*, they are highly effective against *C.neoformans*. Compound II, V and VI are the most effective ones against *C.neoformans*, and their MIC are 15,62, 31,25, 31,25 mcg/ml respectively.

Antifungal activities of the compounds against molds are lower than those against yeast-like fungi.

## 7. KAYNAKLAR

1. GROENVIK, E. : 2-Oxo-benzoxazolin, Benzoxazolone, 2-Oxy-benzoxazol;  
Bull. Soc. Chim. France 25, 178 (1876).
2. LESPAGNOL, A., DURBET, M., MONGY, G. : Sur le pouvoir hypnotique  
de la benzoxazolone; Comp. Rend. Soc. Biol. Lille 135, 1255 (1941).
3. LESPAGNOL, A., CANNESSON-LEFEBVRE, A. : Contribution à l'étude des  
chaines aliphatiques attachées au noyau benzénique; Ibid. 132, 529  
(1944).
4. LESPAGNOL, A., MERCIER, J., LESPAGNOL, C. : Etude de la benzoxa-  
zolinone et de certains de ses dérivés; Ibid. 138, 529 (1944).
5. LESPAGNOL, A., MERCIER, J., LESPAGNOL, C. : Etude de la benzoxa-  
zolinone et de certains de ses dérivés; Arch. Int. Pharm. Ther. 94,  
211 (1953).
6. CLOSE, W. J., TIFFANY, B. D., SPIELMAN, M. A. : The analgesic acti-  
vity of some benzoxazolinone derivatives; J. Am. Chem. Soc. 71,  
1265 (1949).
7. MERCIER, F., ETZENSPERGER, P. : Potentialisation par la spartéine  
de l'activité analgésique expérimentale; Comp. Rend. Soc. Biol. 148,  
1431 (1954).
8. LESPAGNOL, C., CAZIN, M., CAZIN, J. C., LESIEUR, D., DUPONT, C. :  
Analgesic activity of benzoxazolinone derivatives; Chem. Ther. 2,  
347 (1967).

9. ARIES, R. : 3-Acylbenzoxazolinone derivatives having antiinflammatory, anthirhaumatic, analgesic, antipyretic; and muscular relaxative properties; Fr. Pat. 1, 593, 066 03 Jul. 1970.
10. BONTE, J. P., LESIEUR, D., LESPAGNOL, C., CAZIN, J. C., CAZIN, M. : Acyl-6 benzoxazolinones; Eur. J. Med. Chem-Chim. Ther. 9, 491 (1974).
11. RENARD, P., LESIEUR, D., LESPAGNOL, C., CAZIN, M., BRUNET, C., CAZIN, J. C. : 6-Acylbenzoxazolinones and 6-acyl-2-oxo-3-benzoxazolinyl alkanolic acids. Chemical and pharmacological study; Ibid. 15, 453 (1980).
12. LESPAGNOL, C., LESIEUR, D., CAZIN, J. C., CAZIN, M., BRUNET, C. : Etude chimique et pharmacodynamique de B-amino-cétones de structure benzoxazolinonique; Ibid. 11, 33 (1976).
13. CAZIN, J. C., CAZIN, M., BRUNET, C. : Propriétés antihistaminiques du chlorhydrate de (pipéridino-3' propanoyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone; Ibid 13, 223 (1978).
14. LESPAGNOL, A., MERCIER, J., SESTIER, R., MARINACCE, P. : Etude de la benzoxazolone et de certains de ses dérivés; Bull. Soc. Chim. Biol. 34, 397 (1952).
15. LESPAGNOL, A., WAREMBOURG, H., LESPAGNOL, C., BUTAEYE, P. : Considérations relatives à la benzoxazolone; Lille Médical 6, 136 (1961).
16. SAM, J., PLAMPIN, J. N. : Benzoxazoles : Potent skeletal muscle relaxants; J. Pharm. Sci. 53, 538 (1964).
17. SAM, J., PLAMPIN, J. N., PODS, G. I. : Methylated 2-amino-5-kloro-

- benzoxazoles; J. Org. Chem. 23, 1500 (1958).
18. TOYOSHIMA, A., MORISHITA, C. : Fungicidal and bactericidal benzoxazolinones; Jap. Pat. 6, 823, 624 11 Oct. 1968.
  19. TACQUET, A., LESPAGNOL, C., BEERENS, H., LESIEUR, D., DEVULDER, B. : Antimicrobial activity of benzoxazolinones derivatives; Ann. Int. Pasteur Lille 22, 189 (1971).
  20. VIRTANEN, A. I., HIETALA, P. K. : An antifungi factor in iye seedlings; Suomen Kemistil. 28 B, 165 (1955).
  21. CZERWINSKA, E., STEFANIAK, H., ZIOŁOWSKA, A., KOMALIK, R., PLENKIEWICZ, J., ECKSTEIN, Z. : Fungicidal activity of N-trichlormethylthio derivatives of cyclic carbamates; Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. 15, 473 (1967).
  22. VIRTANEN, A. I., HIETALA, P. K., WAHLROOS, O. : An Antifungal Factor in Maize and Wheat Plants; Suomen Kemistil. 29 B, 143-171 (1956).
  23. ECKSTEIN, Z., ZUKOWSKI, E. : The fungucidal properties of certain derivatives of benzoxazolone; Przemysl. Chem. 37, 418 (1958); ref. C.A. 53, 5246 (1959).
  24. MODEL, E., BINDLER, J. : 5,6-Dichlorobenzoxazolinone-2 and 5,6-dichlorobenzothiazolinone-2; U.S.Pat. 2, 922, 794 26 Jan. 1960.
  25. 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; J. Indian Chem. Soc. 56, 1230 (1979).

26. DEBELMAS, J., LESPAGNOL, C. : Essais sur l'activité antihelminthique éventuelle de dérivés de la benzoxazolone; Ann. Pharm. Fr. 14, 778 (1956).
27. LESPAGNOL, A., VINCENT, M., LESPAGNOL, C. : Etude de la benzoxazolone et de certains de ses dérivés; Bull. Soc. Pharm. Lille 35, 10 (1953).
28. NODA, T. : Fundamental studies on chemotherapy of tuberculosis catalase inhibitory effect of amino-phenol and its derivatives; Jap. J. Tuberculosis, 4, 11 (1956).
29. VARMA, R. S., NOBLES, W. L. : Synthesis and antibacterial activity of certain 3-substituted benzoxazolinones; J. Pharm. Sci. 57, 39 (1968).
30. SENGUPTA, A. K., CHANDRA, U. : New Mannich bases derived from substituted benzimidazole, Benzoxazole-2-one, benzoxazol-2-thione and their antibacteriol and insecticidal activity; Indian J. Pharm. Sci. 40, 197 (1978).
31. VARMA, R. S., IMAM, S. A. : Antimicrobial activity of 3-substituted 6-nitrobenzoxazolinones-2, 6-chlorobenzoxazolinones-2 and benzoxazolin-2-thiones; Def. Sci. J. 25, 67 (1975).
32. OXFORD, J. S., RICHMOND, C. W. : 3-Piperazinoalkyl-2 benzoxazolinones; U.S. Pat. 3, 369, 022 13 Feb. 1968.
33. 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-tetra\_

- hydro-1,5-benzoxazepines; J. Pharm. Sci. 60, 1370 (1971).
34. ERDOĞAN, H. : Bazı 2(3H)-Benzoksazolone Türevleri Uzerinde Çalışmalar, Doçentlik Tezi, H. Ü. Eczacılık Fakültesi, Ankara (1982).
35. BINDLER, J., MODEL, E. : Fungizide Mittel, Ger. Pat. 1, 147, 007 20 Jul. 1956.
36. ECKSTEIN, Z., HETNARSKI, B., URBANSKI, T. : Chemical compounds as fungicides. II. 3-Alkylmercuri- and 3-phenylmercuri-2-benzoxazolines and -6-halo-2-benzoxazolinones. III. 5-Alkylmercuri- and 5-phenylmercuri-2-mercaptobenzimidazoles and -2-mercaptobenzoxazole; Przemysl Chem. 37, 44 (1958); ref. C.A. 52, 13273 (1958).
37. ALBERT, W. : Heterocyclic thiophosphoric acid esters and pesticidal compositions containing them; Brit. Pat. 875, 828 23 Aug. 1961.
38. METIVIER, M. J. : Nouveaux esters phosphoriques, leur preparation et leurs emplois; Fr. Pat. 1, 277, 401 Oct. 1961.
39. GRAEBE, C., ROSTOVZEFF, S. : Ueber die Hofmann sche Reaction (Ueberführung der Amide in amine); Chem. Ber. 35, 2751 (1902).
40. MARQUIS, C. : 2-Oxy-benzoxazol; Comp. Rend. Acad. Sci. 143, 1164
41. STOERMER, R. : Umlagerung aromatischer Saureazide in Arylisocyanate; Chem. Ber. 42, 3133 (1909).
42. SANDMEYER, T. : Ueber die Einwirkung von Imidokohlensäureester auf aromatische Orthoverbindungen; Chem. Ber. 19, 2650 (1886).
43. BYWATER, W. G., COLEMAN, W. R., KAMM, O., MERRITT, H. H. : Synthetic



- anticonvulsants. Preparation and properties of some benzoxazoles;  
J. Am. Chem. Soc. 67, 905 (1945).
44. MACDONALD, S. F., CHECHAK, A. J. : A note on the preparation of benzoxazolone and of 2,8-dihydroxynaphth [1,2] oxazole; Can. J. Res. 26, 432 (1948); ref. C.A. 42, 6807 (1948).
45. TAKAHASHI, T., YONEDA, F. : Azaphenoxazine derivatives : Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 6, 378 (1958); ref. C.A. 53, 8143 (1959).
46. CHELMICKI, S. : Ueber das Carbonyl-o-aminophenol und Thiocarb-o-aminophenol; Chem. Ber. 20, 177 (1887).
47. MEYER, F. : Uber Abkömmlinge des O.Aminophenols; J. Pr. Chem. 92, 270 (1915).
48. BEEC, W. F. : Preparation of certain nuclear substituted 2-aminophenol\_ sulfonic acids; J. Chem. Soc. 1948, 212 (1948).
49. BENDER, G. : Ueber Kohlensaureather; Chem. Ber. 19, 2269 (1886).
50. LESPAIGNOL, C. : Considération sur la structure des benzoxazolones; Bull. Soc. Pharm. Lille, 37, 71 (1955).
51. CLARK, R. L., PESSOLANO, A. A. : Synthesis of some substituted benzoxazolones; J. Am. Chem. Soc. 80, 1662 (1958).
52. CLARK, R. L., PESSOLANO, A. A. : 6-Carbamoylbenzoxazolinone, anti\_ epileptic anticonvulsant; U.S. Pat. 2, 806, 853 04 Nov. 1957.
53. WAGNER, G., LEINSTNER, S. : Darstellung von 4,6-dinitrobenzoxa\_ zolinonen und deren spaltung zu 3,5-dinitro-2-aminophenolen;

Pharmazie 26, 280 (1971).

54. SCUDI, J. V., BUHS, R. P. : Stable derivative of 1-amino-2-hydroxy-4-benzenesulfonamides; J. Am. Chem. Soc. 63, 879 (1941).
55. KINSTLE, T. H., DARLAGE, L. J. : Thermal conversion of 3-hydroxy-2,2-benzisoxazole to benzoxazolinone; J. Heterocycl. Chem. 6, 123 (1969).
56. WAHLROOS, O., VIRTANEN, A. I. : Isolation of an antifusarium substances present in intact rye seedling; Acta. Chem. Scand. 13, 1725 (1959).
57. WAHLROOS, O., VIRTANEN, A. I. : Precursors of 6-methoxybenzoxazolinone in maize and wheat plants. Isolation properties; Acta. Chem. Scand. 13, 1906 (1959).
58. WAHLROOS, O., VIRTANEN, A. I. : Absence of 6-methoxybenzoxazolinone in uninjured corn tissue; J. Pharm. Sci. 52, 713 (1963).
59. SMISSMAN, E. E., CORBETT, M. D., JENNY, N. A., KRISTIENSEN, O. : Mechanism of the transformation of 2,4-dihydroxy-1,4-benzoxazin-3-one to 2-benzoxazolinone; J. Org. Chem. 37, 1700 (1972).
60. SEIDEL, P. : Ueber die Benzoxazolone; J. Pr. Chem. 42, 455 (1890).
61. ZINNER, H., HERBIG, H., WISTUP, I., WIGERT, H. : Über das chemische Verhalten der Nitro-benzoxazolone; Chem. Ber. 92, 407 (1959).
62. ZINNER, H., WIGERT, H. : Benzoxazoles. XI. Amino-und Hydroxybenzoxazolone; Chem. Ber. 93, 1331 (1960).

63. KOYAMA, T., YAMATO, M., KUBOTA, K. : Constituents of Coix Species; J. Pharm. Soc. Japan 76, 1002 (1956).
64. CARONNA, G., PALAZZO, S. : Reactions with hydrazoic acid in sulfuric acid. X. Formation of 2-hydroxy benzoxazoles; Gazz. Chim. Ital. 90, 1100 (1960).
65. MAGANO, T., ITOH, M., MATSUMARA, K. : Preparation of Certain Derivatives of Benzoxazole; J. Am. Chem. Soc. 75, 2771 (1953).
66. HARTLEY, W. N., DOBBIE, J. J., PALIATSEAS, G. : Absorption spectra of benzoxazolones in alcohol; J. Chem. Soc. 1900, 839.
67. ZINNER, H., HERBIG, H. : Zur lactam-lactim-tautomerie des benzoxa-  
zolinones; Chem. Ber. 88, 693 (1955).
68. ZINNER, H., HERBIG, H. : Benzazole, II. Mitteil. : Das chemische Verhalten des 5,7-Dinitro-benzoxazolons gegen Diazomethane, Carbonsaure- und sulfonsaurechloride; Chem. Ber. 88, 1241 (1955).
69. LESPAGNOL, C., BAR, D., MARCINCAL-LEFEBVRE, A., MARCINCAL, P., MASSE, L., GAROT, N. : Alkylation de la benzoxazolinone sur le noyau benzénique; Bull. Soc. Chim. France 2, 552 (1971).
70. DESAI, R. D., HUNTER, R. F., KHALIDI, A.R.K. : The unsaturation and tautomeric mobility of heterocyclic compounds; J. Chem. Soc. 1934, 321.
71. DESAI, R. D., HUNTER, R. F., KHALIDI, A.R.K. : The unsaturation and tautomeric mobility of heterocyclic compounds; J. Chem. Soc. 1934, 1186.

72. BRANSTAD, J. O. : Hydrolyses of some 2-benzoxazolinones; Acta. Pharm. Succicia 7, 303 (1970).
73. BOWER, J. D., STEPHENS, F. F. : The action of hydrazine on benzoxazolinones; J. Chem. Soc. 1951, 326.
74. YOUNG, G., DUNSTAN, A. E. : Contributions to the chemistry of the amidines (II). 2-Anilinobenzoxazole and the supposed anilodihydrobenzoxazole; J. Chem. Soc. 1908, 1052.
75. SAM, J., VALENTINE, J. L. : Preparation and properties of 2-benzoxazolinones; J. Pharm. Sci. 58, 1046 (1969).
76. MUSTAFA, A., ASKER, W., HISHMAT, O. H. : 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).
77. 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).
78. ATKINSON, R. S., REES, C. W. : Stereospecific addition of on aminonitrene to mono and dienes; Chem. Commun. 23, 1230 (1967).
79. ZINNER, H., RANDOW, H. : Benzazoles. XXI. (Benzoxazolone-3-yl) carboxylic acids; J. Pr. Chem. 33, 130 (1966).
80. RANSOM, L. : 3-Methyl-benzoxazolone; Am. Chem. J. 23, 33 (1900).
81. LUCAS, R., VANTI, M. V. : Spectrachimie des corps azotés organiques. Structure et absorption des benzoxazoles, des benzoxazolones et des

- phénomorpholones; Bull. Soc. Chim. France, 3, 1165 (1936).
82. LESPAGNOL, C. : Dérivés de la benzoxazolone; Bull. Soc. Chim. France 39, (1954).
83. ADVANI, S. B., SAM, J. : Potential anticancer and antiviral agents. Substituted 3-(2,3,4-tri-o-benzoyl-B-D-ribofuranosyl)-2-benzoxazolinones; J. Heterocycl. Chem. 5, 119 (1968).
84. LESPAGNOL, C., MARCINCAL-LEFEBVRE, A. : La benzoxazolinone et ses dérivés considérés sous l'angle de la chimie thérapeutique; Extr. Bull. Chim. Thér. 2, 395 (1967).
85. RAPHAEL, R. A., TAYLOR, E. C., WYNBERG, H. : Advances in Organic Chemistry; Cilt I UHLIG, F., SNYDER, H. R. : "Polyphosphoric acid as a reagent in Organic Chemistry" Interscience Publishers, Inc. New York 1960.
86. DENTON, D. A., SUSCHITZKY, H. : Synthetic uses of polyphosphoric acid; J. Chem. Soc. 1963, 4741.
87. CUMMINGS, T. F., SHELTON, J. R. : Mannich reaction mechanisms; J. Org. Chem. 25, 419 (1960).
88. MARCH, J. : Advanced Organic Chemistry, McGraw-Hill Kogakusha, Ltd., Tokyo, 1977.
89. ROTH, H. J. : Zum Mechanismus der Mannich-Reaktion; Archiv der Pharmazie 66, 623 (1961).
90. BÖGEMANN, M., ZAUCKER, E. : Verfahren zur Darstellung von unsymmetrisch

substituierten Methylendiaminabkömmlingen; D. R. Pat. 575, 114  
Apr. 1933.

91. ZINNER, H., HERBIG, H., WIGERT, H. : Mannich-Basen des Benzoxa-  
zolons; Chem. Ber. 89, 2131 (1956).
92. ZINNER, H., HERBIG, H. : Structurbeweis und Bildungmechanismus  
der Mannich-Basen des Benzoxazolons : Chem. Ber. 90, 1548 (1957).
93. ZINNER, H., HERBIG, H. : Mannich-Basen des Benzoxazolons mit  
primären aromatischen Aminen; Chem. Ber. 94, 2209 (1961).
94. LESPAGNOL, A. : Similitudes structurales relatives à la benzoxa-  
zolone; Bull. Soc. Chim. Biol. 34, 595 (1952).
95. MUNIER, R., MACHEBOUEUF, M. : Microchromatographie de partage sur  
papier des alkaloids et de diverses bases azotées biologique; Bull.  
Soc. Chim. Biol. 33, 846 (1951).
96. BARRETT, G. C. : Iodine as a non-destructive colour reagent in  
paper- and thin-layer chromatography; Nature, 194, 1171 (1962).
97. SAVITSKAYA, E. M., KARTSEVA, D. V. : Physicochemical method of  
determination of antibiotics. I. Colorimetric method for quanti-  
tative determination of streptomycin; Zhur. Anal. Khim. 8, 46  
(1953); ref. C. A. 47, 5070 (1953).
98. ÇETİN, E. T. : Genel ve Pratik Mikrobiyoloji, Serbest Matbaası,  
İzmir, 1973.
99. SU, K. L., STABA, E. J., ABUL-HAJJ, Y. : Aquatic plants from

Minnesota, III. Antimicrobial effects; water resources reserch center, University of Minnesota, Minneapolis (1972).

100. PETERSDORF, R. G., SHERRIS, J. G. : Methods and significance of in-vitro testing of bacterial sensitivitiy; Am. J. Med. 39, 766 (1965).
101. WICK, W. E. : Influence of antibiotic stability on results of in-vitro testing procedures; J. Bact. 87, 1162 (1964).
102. LEVEN, B., BERGHE, D.A.V., MERTENS, F., VILJETINOK, A., LAMMENS, E. : Screening of higher plants for biological activities I. Antimicrobial, planta Med. 36, 311 (1979).
103. BAUER, A. W., ROBERTS, C. E., KIRBY, W.M.M. : Single disc versus multiple disc and plate dilution techniques for antibiotic sensitivity testing; Antibiot. Ann. 1959 (1960).
104. BRANCH, A., STARKEY, D. H., POWER, E. E. : Diversifications in the tube dilution test for antibiotic sensitivity of microorganism; Appl. Microb. 13, 169 (1965).

## ÖZGEÇMİŞ

1959 yılında Konya'da doğdum. İlk öğrenimimi Konya'da, orta öğrenimimi Ankara'da tamamladım. 1977 yılında öğrenime başladığım Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden 1981 Haziran döneminde mezun oldum. Aynı yıl Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalına araştırma görevlisi olarak girdim. Halen aynı görevi sürdürmekteyim. Evliyim.