

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

80207

**3,4-DİHİDRO-2-HİDROKSİ-3-OKSO-2H-1,4-BENZOKSAZİN,
3,4-DİHİDRO-3-OKSO-2H-1,4-BENZOKSAZİN-2-ASETİK ASİT
VE BAZI ETİL 3,4-DİHİDRO-6 VE/VEYA 7-SÜBSTİTÜE-3-
OKSO-2H-1,4-BENZOKSAZİN-2-ASETAT YAPISINDAKİ
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, YAPI AYDINLATMASI VE
MİKROBİYOLOJİK ETKİLERİ**

Ecz. P. Betül TEKİNER

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

T 80207

**DANIŞMAN
Prof. Dr. İsmail YALÇIN**

**Ü.Ü. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
KOORDİNASYON MERKEZİ**

1997 - ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Yüksek Lisans Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından,
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 22/10/1997



Prof.Dr. Seçkin ÖZDEN

Ankara Üniversitesi

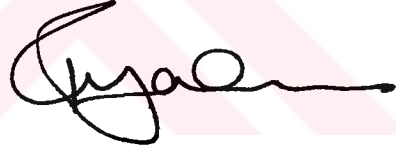
Jüri Başkanı



Prof.Dr. Esin ŞENER

Ankara Üniversitesi

Üye



Prof.Dr. İsmail YALÇIN

Ankara Üniversitesi

Üye



Prof.Dr. Fatma GÜMÜŞ

Gazi Üniversitesi

Üye



Prof.Dr. Hakan GÖKER

Ankara Üniversitesi

Üye

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tez konumu seçen ve çalışmalarımı izleyerek yol gösteren, tezimin hazırlanmasında kıymetli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım her zaman her konuda destek ve yardımları ile bana güç veren, Danışmanım, Değerli Hocam, Sayın Prof. Dr. İsmail YALÇIN'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmanın yürütülmesi esnasında bana rahat bir çalışma ortamı sağlayan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Seçkin ÖZDEN'e ve Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Rahmiye ERTAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Esin ŞENER'e ve Sayın Yrd. Doç. Dr. İlkay ÖREN'e teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman ilgi ve desteklerini gördüğüm Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üye ve Yardımcıları ile tüm Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Mikrobiyolojik çalışmalarımın yapılmasında yardımcı olan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet AKIN ve Dr. Nurten ALTANLAR'a teşekkür ederim.

¹H NMR aletsel analiz çalışmalarında yardımcı olan Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Tuncel ÖZDEN'e, IR analizlerimde yardımcı olan Uzm. Ecz. Neşe NAZAROĞLU'na ve UV analizlerinde yardımcı olan Dr. Süreyya ÖLGEN'e teşekkür ederim.

Tezimin yazılmasında bilgisayarlarından yararlanmamı sağlayan M.E.T.A.R.G.E.M. Daire Başkanı Sayın M. Süheyil ÇİYAN ve Daire Başkan Yardımcıları Sayın Şaban YILDIRIM ile Sayın Ayhan İPLİKÇİ ve Araş. Plan. Böl. Uzm. K. Berrin TEKİNER'e ve İnş. Müh. Erçin GÜLBAŞ'a teşekkür ederim.

Çalışmalarımın her aşamasında her zaman her türlü özveri ve desteği ile bana güç veren aileme sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kabul ve Onay	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iv
Şemalar ve Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Giriş ve Amaç	1
1.2. Genel Bilgiler	4
1.2.1. Kemoterapötik Etki Yönünden İncelenen Benzoksazin Türevleri	4
1.2.1.1. Antibakteriyal Etkili Benzoksazin Türevleri.....	4
1.2.1.2. Antifungal Etkili Benzoksazin Türevleri	12
1.2.1.3. Antihelmentik Etkili Benzoksazin Türevleri.....	17
1.2.1.4. Antiviral Etkili Benzoksazin Türevleri.....	20
1.2.1.5. Herbisit Etkili Benzoksazin Türevleri	21
1.2.1.6. İnsektisit Etkili Benzoksazin Türevleri	22
1.2.1.7. Mutajenik Etkili Benzoksazin Türevleri	23
1.2.2. 1,4-Benzoksazin Türevlerinin Sentez Yöntemleri.....	26
1.2.2.1. 1,4-Benzoksazin Türevlerinin Doğal Yollardan Eldesi	26
1.2.2.2. 2-Aminofenol veya 2-Nitrofenolden Hareketle 1,4-Benzoksazin Türevlerinin Sentezleri	30
1.2.2.3. Hidrazin ve Anilinlerden Hareketle 1,4-Benzoksazin-2,3-dion Türevlerinin Sentezleri.....	58
1.2.2.4. 2-Halofenol'den Hareketle 1,4-Benzoksazin-3-on Türevlerinin Sentezleri.....	59
1.2.2.5. o-(Benziloksi)fenilhidroksilamin'den Hareketle 1,4-Benzoksazin Türevlerinin Sentezleri.....	61
1.2.2.6. Benzoksazollerden Hareketle 1,4-Benzoksazin Türevlerinin Sentezleri	63
1.2.2.7. 2,3-Dimetil-7-hidroksi-8-aminokromon Bileşiklerinden Hareketle 1,4-Benzoksazin Türevlerinin Sentezleri	64

	Sayfa
1.2.2.8. Arilazofenoksi Asitlerden Hareketle 1,4-Benzoksazin Türevlerinin Sentezleri	65
2. MATERYAL VE METOD	66
2.1. Materyaller.....	66
2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	66
2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	66
2.2. Metodlar.....	67
2.2.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentezleri, Reaksiyon Denklemleri ve Saflaştırma Yöntemleri.....	67
2.2.1.1. 3,4-Dihidro-2-hidroksi-3-okso-2H-1,4-benzoksazin Yapısının Sentezi.....	67
2.2.1.2. Etil 3,4-Dihidro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetat Türevlerinin Sentezleri.....	68
2.2.1.3. 3,4-Dihidro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-karboksilik Asitin Sentezi	70
2.2.1.4. Elde Edilen Bileşiklerin Safılıklarının Araştırılması.....	70
2.2.2. Elde Edilen Bileşiklerin Yapı Analiz Yöntemleri.....	72
2.2.2.1. Ultraviyole Spektral Analizleri.....	72
2.2.2.2. Infrared Spektral Analizleri.....	73
2.2.2.3. ¹ H NMR Spektral Analizleri.....	73
2.2.3. Elde Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki Tayin Yöntemleri.....	74
2.2.3.1. Antibakteriyel Etki Tayin Yöntemi.....	76
2.2.3.2. Antifungal Etki Tayin Yöntemi.....	76
3. BULGULAR	78
3.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Analiz Bulguları.....	78
3.1.1. 3,4-Dihidro-2-hidroksi-3-okso-2H-1,4-benzoksazin (1).....	78
3.1.2. Etil 3,4-Dihidro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetat (2).....	83
3.1.3. Etil 3,4-Dihidro-6-kloro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetat (3).....	88
3.1.4. Etil 3,4-Dihidro-6 metil-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetat (4).....	93
3.1.5. Etil 3,4-Dihidro-7-nitro-3-okso-2H-1,4-Benzoksazin-2-asetat (5).....	98
3.1.6. Etil 3,4-Dihidro-7-metil-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetat (6).....	103
3.1.7. Etil 3,4-Dihidro-6-kloro-7-nitro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetat (7).....	108
3.1.8. 3,4-Dihidro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetik Asit (8).....	113
3.2. Elde Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etkileri.....	118
4. SONUÇ VE TARTIŞMA	120

	Sayfa
ÖZET	125
SUMMARY	126
KAYNAKLAR	127



ŞEMALAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şema 1.1. Çavdar bitkisinde bulunan glikozitin enzimatik parçalanması ve dekompozisyon ürünleri.....	13
Şema 1.2. 1,4-Benzoksazin-3-on yapısı taşıyan bileşiğin guanin halkası taşıyan DNA molekülü ile verdiği reaksiyon (Ishizaki ve ark., 1982)	25
Şema 1.3. Masuoka ve ark.'nın (1986) sentezlediği bileşiklerin elde edilmiş yolları ..	33
Şema 1.4. Tawada ve ark.'nın (1990) sentezlediği bileşiklerin elde edilmiş yolları	41
Şema 1.5. Kajino ve ark.'nın (1991) sentezlediği bileşiklerin elde edilmiş yolları.....	49
Şema 1.6. Matsumoto ve ark.'nın (1996) sentezlediği bileşiklerin elde edilmiş yolları.	55
Şema 1.7. Smisman ve ark.'nın (1977) sentezlediği bileşiklerin elde edilmiş yolları..	62
Şema 4.1. Sentezlenen Bileşiklerin Elde Ediliş Yolları	121
Şekil 3.1. 1 No'lu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu.....	80
Şekil 3.2. 1 No'lu Bileşiğin Alifatik Bölgesine (0-6,0 ppm) ait ¹ H-NMR Spektrumu	81
Şekil 3.3. 1 No'lu Bileşiğin Aromatik Bölgesine (6,7-7,4 ppm) ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	81
Şekil 3.4. 1 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu.....	82
Şekil 3.5. 2 No'lu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu.....	85
Şekil 3.6. 2 No'lu Bileşiğin Alifatik Bölgesine (0,5-3,0 ppm) ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	86
Şekil 3.7. 2 No'lu Bileşiğin Aromatik Bölgesine (4,0-7,0 ppm) ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	86
Şekil 3.8. 2 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu.....	87
Şekil 3.9. 3 No'lu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu.....	90
Şekil 3.10. 3 No'lu Bileşiğin Alifatik Bölgesine (1,0-3,0 ppm) ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	91
Şekil 3.11. 3 No'lu Bileşiğin Aromatik Bölgesine (4,0-7,0 ppm) ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	91
Şekil 3.12. 3 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu.....	92
Şekil 3.13. 4 No'lu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu.....	95
Şekil 3.14. 4 No'lu Bileşiğin Alifatik Bölgesine (1,0-5,0 ppm) ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	96

	Sayfa
Şekil 3.15. 4 No'lu Bileşiğin Aromatik Bölgesine (4,0-6,5 ppm) ait ¹H-NMR Spektrumu.....	96
Şekil 3.16. 4 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu.....	97
Şekil 3.17. 5 No'lu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu.....	100
Şekil 3.18. 5 No'lu Bileşiğin Alifatik Bölgesine (1,0-5,0 ppm) ait ¹H-NMR Spektrumu.....	101
Şekil 3.19. 5 No'lu Bileşiğin Aromatik Bölgesine (6,8-8,0 ppm) ait ¹H-NMR Spektrumu.....	101
Şekil 3.20. 5 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu.....	102
Şekil 3.21. 6 No'lu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu.....	105
Şekil 3.22. 6 No'lu Bileşiğin Alifatik Bölgesine (1,0-3,0 ppm) ait ¹H-NMR Spektrumu.....	106
Şekil 3.23. 6 No'lu Bileşiğin Aromatik Bölgesine (4,0-7,5 ppm) ait ¹H-NMR Spektrumu.....	106
Şekil 3.24. 6 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu.....	107
Şekil 3.25. 7 No'lu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu.....	110
Şekil 3.26. 7 No'lu Bileşiğin Alifatik Bölgesine (1,0-4,0 ppm) ait ¹H-NMR Spektrumu.....	111
Şekil 3.27. 7 No'lu Bileşiğin Aromatik Bölgesine (4,0-7,5 ppm) ait ¹H-NMR Spektrumu.....	111
Şekil 3.28. 7 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu.....	112
Şekil 3.29. 8 No'lu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu.....	115
Şekil 3.30. 8 No'lu Bileşiğin Alifatik Bölgesine (1,0-5,0 ppm) ait ¹H-NMR Spektrumu.....	116
Şekil 3.31. 8 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu.....	117

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1.1. DR-3355 bileşiğinin ve kıyaslanan antibiyotiklerin test edilen mikroorganizmalara karşı bulunan MİK değerleri ($\mu\text{g/ml}$) (Tanaka ve ark., 1989)..	8
Tablo 1.2. Antibakteriyal etkili bazı 1,4-benzoksazin türevleri. (Shanker ve ark., 1989).....	11
Tablo 1.3. Antifungal etkileri araştırılan 7-(2-(m,p-disübstitüefenil)-4-okso-3-tiyazolidinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoksazin-3-on yapısındaki bileşikler (Shudhakar ve ark., 1986)	14
Tablo 1.4. Antifungal etkileri araştırılan 7-(m,p-disübstitüebenziliden)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoksazin-3-on yapısındaki bileşikler(Shudhakar ve ark., 1986)	14
Tablo 1.5. Antifungal etkileri incelenen 1-[(benzofuran-2-il)(3-okso-1,4-benzoksazin-6-il)metil]-1H-imidazol türevleri (Reddy Sastry ve ark., 1989)	15
Tablo 1.6. Antifungal etkili bazı 1,4-benzoksazin yapısındaki türevler.....	16
Tablo 1.7.....	18
Tablo 1.8. Mutajenik etkili 1,4-benzoksazin-3-on türevleri (Hashimoto ve ark., 1982)	24
Tablo 1.9 Mısır köklerinde bulunan 1,4-benzoksazin-3-on yapısı taşıyan glikozitler (Le-van ve Wratten, 1984)	27
Tablo 1.10. Gramineae familyasında bulunan 1,4-benzoksazin-3-on bileşikleri (Niemeyer, 1988, Otsuka ve ark., 1988)	28
Tablo 1.11. Gramineae familyasında bulunan Benzoksazolin-2-on bileşikleri (Niemeyer, 1988, Otsuka ve ark., 1988).....	29
Tablo 1.12.....	31
Tablo 1.13.....	34
Tablo 1.14.....	35
Tablo 1.15.....	36
Tablo 1.16.....	37
Tablo 1.17.....	38
Tablo 1.18. Tawada ve ark. (1990) sentezledikleri 1,4-benzoksazin-3-on türevleri...	42
Tablo 1.19. İmidazo[1,2-a]pridin yapısı taşıyan 1,4-benzoksazin-3-on türevleri (Katsura ve ark., 1991).....	44

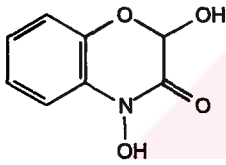
	Sayfa
Tablo 1.20. 5,6,7,8-Tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin ile süstitüe edilmiş 1,4-benzoksazin-3-on türevleri (Katsura ve ark.,1991)	45
Tablo 1.21.....	45
Tablo 1.22.....	46
Tablo 1.23.....	47
Tablo 1.24.....	48
Tablo 1.25.....	48
Tablo 1.26.....	50
Tablo 1.27. N-(1-azabisiklo [2,2,2]-okt-3-il)-6-süstitüe-3,4-dihidro-2H-1,4- benzoksazin halkası taşıyan türevler (Kuroita ve ark.,1996).....	57
Tablo 1.28.....	60
Tablo 1.29.....	61
Tablo 2.1. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler	71
Tablo 3.1. Elde edilen bileşiklerin in vitro mikrobiyolojik etkileri (MİK: µg/ml).....	119
Tablo 4.1. Şema 4.1.'de belirtilen A, B ve C Metodları kullanılarak sentezlenen bileşikler	122

1.GİRİŞ

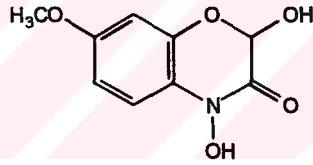
1.1. Giriş ve Amaç

Virtanen ve Hietala tarafından 1960 yılında, çavdar fidelerinden izole edilen glikozitin enzimatik parçalanması sonucunda 1,4-benzoksazin-3-on halkası taşıyan DIBOA (2,4-dihidroksi-1,4-benzoksazin-3-on) (Formül 1.1) adlı bileşiğin elde edilmesi ile özellikle Gramineae familyasında yer alan buğday ve mısır cinsi tahıllarda bu bisiklik halka sistemini içeren birçok bileşiğe rastlanılmıştır (Otsuka ve ark., 1988, Niemeyer, 1988). Bu tahıllardan izole edilen glikozitler içerisinde ana bileşik olarak çavdarda DIBOA bulunurken, buğdayda DIMBOA (2,4-dihidroksi-7-metoksi-1,4-benzoksazin-3-on) (Formül 1.2) ve mısırdaki ise DIM₂BOA (2,4-dihidroksi-7,8-dimetoksi-1,4-benzoksazin-3-on) (Formül 1.3) yapısındaki benzoksazin türevlerinin yer aldığı belirlenmiştir.

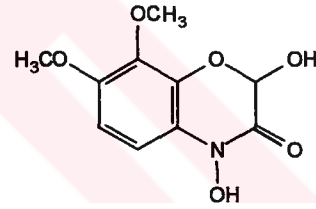
Formül 1.1.



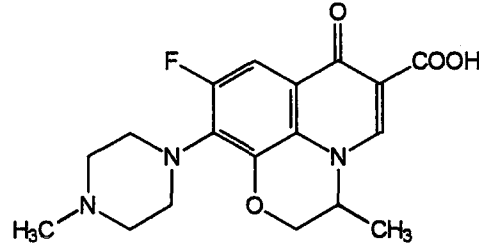
Formül 1.2.



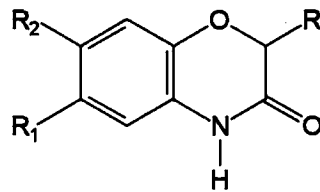
Formül 1.3.



Doğal kaynaklardan izole edilen bu bileşikler üzerinde gerçekleştirilen biyolojik etki araştırmaları sonucu, DIBOA ve DIMBOA'nın, mısır ve buğday fideleri aracılığıyla beslenen çeşitli yaprak bitlerine karşı insektisit etki gösterdikleri belirtilmiştir (Virtanen 1961, Niemeyer ve ark., 1989, Barria ve ark., 1992). Bu bileşiklerin tahıllara karşı yumuşak çürütücü olarak etkiyen bazı mikroorganizma türlerine karşı da antibakteriyel ve/veya antifungal etkiler gösterdikleri tespit edilmiştir (Corcuera ve ark., 1978). Bunlara ilave olarak, ayrıca, yapısında 1,4-benzoksazin halka sistemi içeren ve antibakteriyel etkili bir ilaç olan ofloksazinin (Formül 1.4) ortaya çıkışı (Hayakawa ve ark., 1986), son yıllarda araştırmacıların dikkatini benzoksazin yapısı içeren yeni bileşikler üzerine çekmiştir.

Formül 1.4.

Günümüzde, 1,4-benzoksazin halka sistemi içeren bileşiklerin kemoterapötik etkinlikleri incelendiğinde, sınırlı sayıda araştırmaya rastlanılmaktadır. Özellikle, 2-süstitüe-1,4-benzoksazin-3-on yapısı taşıyan bileşiklerin antimikrobiyal etki yönünden sistematik bir şekilde yapı-etki ilişkilerinin pek az incelendiği görülmektedir. Bu nedenle, 2-aminofenol veya 4 ve/veya 5-süstitüe-2-aminofenol türevleri, dikloroasetil klorür veya monoetil fumaril klorür ile reaksiyona sokularak, 3,4-dihidro-2-hidroksi-3-okso-2H-1,4-benzoksazin, 3,4-dihidro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetik asit ve etil 3,4-dihidro-6 ve/veya 7-süstitüe-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetat türevleri yapısındaki bileşiklerin sentezlenmesi, antibakteriyal ve antifungal etkilerinin araştırılması düşünülmüştür (Formül 1.5). Böylece, 1,4-benzoksazin-3-on yapısının 2. konumunda hidroksil, karboksilik asit veya etil esteri gibi polar gruplar yer alırken, halka üzerinde 6 ve/veya 7. konumlarda bulunan lipofilik özellikteki bazı grupların mikrobiyolojik aktivite üzerinde ne şekilde rol oynayacaklarının tespiti amaçlanmıştır.

Formül 1.5.

R: -OH, -CH₂COOH, -CH₂COOC₂H₅

R₁: -H, -Cl, -CH₃

R₂: -H, -NO₂, -CH₃

Bu çalışmada, 1,4-benzoksazin-3-on yapısı içeren ve 3 tanesi ilk kez olmak üzere 8 adet bileşiğin sentez edilmesi, yapılarının UV, IR ve ¹H-NMR analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılması ve bu bileşiklerin in vitro ortamda bazı Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmalara karşı antibakteriyal ve *Candida albicans*'a karşı antifungal etkilerinin incelenmesi tasarlanmıştır. Çalışmada, Gram-pozitif mikroorganizmalar olarak *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* ve Gram-negatif mikroorganizmalar olarak ise *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* kullanılarak bileşiklerin bu mikroorganizmalara karşı Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerlerinin tespit edilmesi planlanmıştır. MİK Değerlerinin belirlenmesinde, Tüpte Sıvı Dilüsyon Yönteminin kullanılması uygun görülmüştür. Bileşiklerin antibakteriyal aktivitelerinin, referans ilaçlar olarak seçilen Ampisillin, Amoksisillin, Streptomisin, Tetrasiklin ile antifungal aktivitelerinin ise, Haloprojin ve Oksikonazol ile karşılaştırılarak incelenmesi düşünülmüştür.

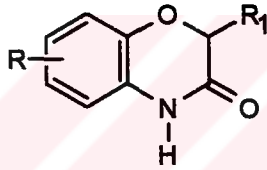
1. 2. Genel bilgiler

1. 2. 1. Kemoterapotik Etki Yönünden İncelenen Benzoksazin Türevleri

1.2.1.1. Antibakteriyal Etkili Benzoksazin Türevleri

Yukiyoshi ve ark. 1975 yılında bazı benzoksazinon yapılarının (Formül 1.6) özellikle *Piricularia oryzae*, *Cochliobolus miyabeanus*, *Pellicularia sakakii*, *Xanthomonas oryzae* ve *Alternaria solani*'ye karşı antimikrobiyal etkileri olduklarını bildirmişlerdir.

Formül 1.6.

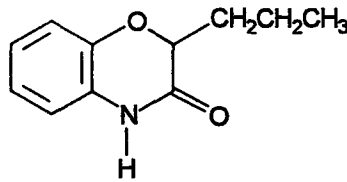


R: H, Alkil, Alkoksi, Halojen, NO₂,

R₁: H, Alkil

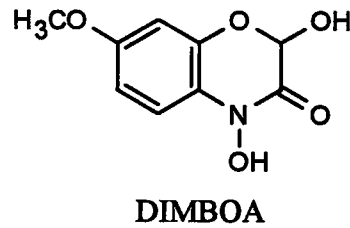
Aynı araştırmacılar, 2-propil-2H-1,4-benzoksazin-3(4H)-one (Formül 1.7) bileşiğinin 500 ppm dozda pirinçteki *Piricularia oryzae* enfeksiyonunu tamamıyla önleyici etkisinin olduğunu bildirmişlerdir.

Formül 1.7.



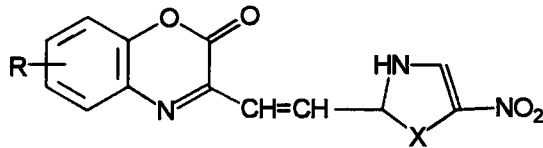
Corcuera ve ark. ise 1978 yılında mısır fidelerinin asitlendirilmiş sulu homojenatlarından etil asetat yardım ile elde edilmiş 2,4-dihidroksi-7-metoksi-2H-1,4-benzoksazin-3(4H)-on (DIMBOA) (Formül 1.8) içeren extrelerinin, mısıra karşı yumuşak çürütücü olarak etkiyen *Erwinia* türlerinin büyümelerini yavaşlatarak, geciktirdiğini bildirmişlerdir.

Formül 1.8.



1979 yılında Shridhar ve ark. 1,4-benzoksazin-2-on türevleri üzerinde çalışmışlar, 3. konumdan süstitüe bazı 2-imidazolilvinil türevlerinin (Formül 1.9) in vitro olarak antitrikomonal aktivitesinin umut vadecici olduğunu, ancak in vivo ortamda inaktif olduklarını saptamışlardır. Araştırmacılar bu bileşiklerin in vivo ortamda antibakteriyal, antifungal, anthelmentik ve antiamebik yönden de inaktif olduklarını bildirmişlerdir.

Formül 1.9.



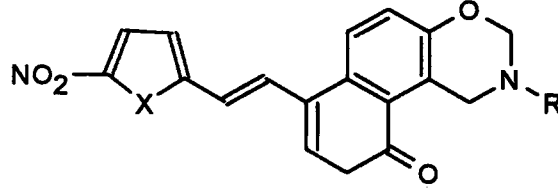
R: H, 6-Cl, 8-Cl, 6-CH₃, 6,8-diCH₃, 6-NO₂, 7-OH

X: O, S, NCH₃

Aynı araştırmacılar tarafından (Shridhar ve ark. 1980) daha sonraları 1,3-benzoksazin yapısı içeren bileşikler de sentezlenmiş (Formül 1.10), bunlardan

bazılarının in vitro olarak önemli amebisidal, bakterisidal ve antitrikomonal aktiviteleri görülmesine rağmen in vivo olarak etkisiz oldukları bildirilmiştir.

Formül 1.10.

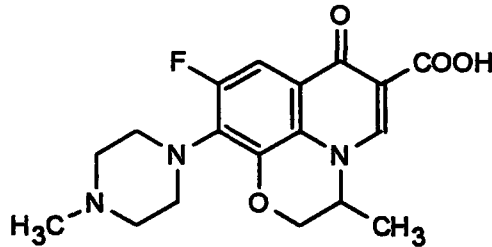


X: O, S

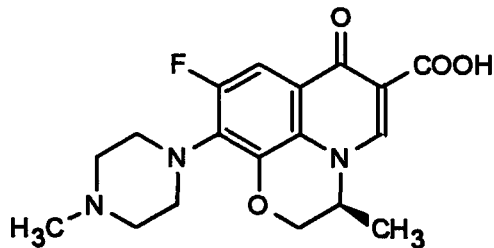
R: CH₃, C₂H₅, C₃H₇, CH(CH₃)₂, C₄H₉, C₅H₁₁, C₆H₁₃,
sikloheksil, C₆H₅

Morvin ve ark. (1985) sentezledikleri 1,3-benzoksazin-2,4-dion ve 1,4-benzoksazin-2,3-dion türevi bileşiklerin bazik özellikte yan zincir taşıdıklarında alkilleyici ajanlara benzer şekilde in vitro antimitotik aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir. Bu bileşikler arasında D,L-alanin yapısında yan zincir taşıyan türevlerin L-alanin içerenlerden daha fazla etkili olduğu bulunmuştur. Araştırılan bu benzoksazin türevlerinin sadece bakteriyostatik aktivite gösterdikleri bildirilmiştir.

Hayakawa ve ark. 1986 yılında (±)9-floro-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metilpiperazin-1-il)-7-okso-7H-rido[1,2,3-d,e]-1,4-benzoksazin-6-karboksilik asit yapısında bir bileşik olan ofloksazini (Formül 1.11) optik izomerlerine ayırmış ve levojir formdaki optik izomerinin Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerin çoğalmasının inhibisyonunda dekstrojir izomerden 8-128 kez, rasematından ise yaklaşık 2 kez daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Formül 1.11.

Tanaka ve ark. (1989) ofloksazinin optik bir izomeri olan DR-3355 kodlu, S-(-)-9-floro-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metilpiperazin-1-il)-7-okso-7H-rido[1,2,3-d,e] -1,4-benzoksazin-6-karboksilik asit bileşiğinin (Formül 1.12) sub-inhibitör ve post-antibiyotik baskılayıcı etkilerini araştırmışlardır. Araştırmacılar bu çalışmada, DR-3355 ile ofloksazin, siprofloksazin ve seftazidim'in *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aureginosa*'ya karşı gösterdikleri in vitro antibakteriyal etkilerini karşılaştırmışlardır (Tablo 1.1). Araştırmacılar, DR-3355 kodlu ofloksazin izomerinin test edilen bu bakterilere karşı gösterdiği sub-inhibitör etkisinin kıyaslanan referans antibiyotiklerle hemen hemen aynı düzeyde olduğunu, post-antibiyotik etkisinin ise ofloksazin ve siprofloksazine denk, seftazidimden ise çok daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Formül 1.12.

Tablo 1.1. DR-3355 bileşiminin ve kıyaslanan antibiyotiklerin test edilen mikroorganizmalara karşı bulunan MİK değerleri (µg/ml) (Tanaka ve ark.,1989)

Mikroorganizma	Bileşik	MİK (µg/ml)
<i>S. aureus E 46</i>	DR.3355	0.19
	ofloksazin	0.39
	siprofloksazin	0.78
	seftazidim	3.13
<i>E. coli E 77156</i>	DR-3355	0.05
	ofloksazin	0.10
	siprofloksazin	0.025
	seftazidim	0.10
<i>P. aeruginosa PI.III</i>	DR.3355	0.39
	ofloksazin	0.78
	siprofloksazin	0.05
	seftazidim	0.39

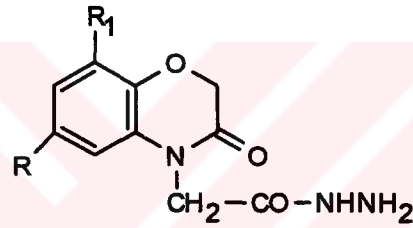
DR-3355 kodlu S-(-)-9-floro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-okso-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-d,e]-1,4-benzoksozin-6-karboksilik asitin toksisitesi üzerinde yapılan bir çalışmada ise (Katho ve ark., 1991); sıçanlarda 200 mg/kg/gün ve maymunlarda 30 mg/kg/gün doz seviyelerinde denenen bu bileşimin sub-akut toksik etkileri olmadığı görülmüştür.

Dhople ve ark. (1993) ofloksazinin tekbaşına veya rifampisin ya da rifabutin ile kombine olarak *Micobacterium leprae*'ya karşı in vitro antimikrobiyal aktivitesini incelemişlerdir. Rifampisin ve rifabutinin, *M. leprae*'ya karşı MİK değerleri sırasıyla 0,4 ve 0,2 µg/ml iken ofloksazin'in MİK değeri 1,5 µg/ml olarak bulunmuştur. Çalışmada 0,75 µg/ml oranda ofloksazin ve 0,2 µg/ml oranda rifampisin kombinasyonunun bakterisidal aktivitesi tek tek kullanımlarından daha fazla etkili bulunurken, 0,375 µg/ml ofloksazin ve 0.05 µg/ml rifabutin kombinasyonu sonucu

elde edilen bakterisidal aktivitenin ise, lepranın çok ilaçlı tedavisinden daha fazla dikkate değer olduğu görülmüştür.

1988 yılında Hogale ve Nikam tarafından 1,4-benzoksazin-3(2H)-on bileşiğinin hidrazino (Formül 1.13) ve triazino (Formül 1.14) türevlerinin antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır. Bileşiklerin aseton içindeki 1 mg/ml çözeltileri Gram-pozitif bakterilerden *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* ve Gram-negatif bakterilerden *Escherichia coli* ve *Salmonella typhosa*'ya karşı test edilmiş, benzen halkasında bromo ve kloro süstitüentleri içeren bileşiklerin daha aktif olduğu bulunmuştur. Çalışmada denenen hidrazino türevlerinin triazino türevlerinden daha etkili oldukları bildirilmiştir.

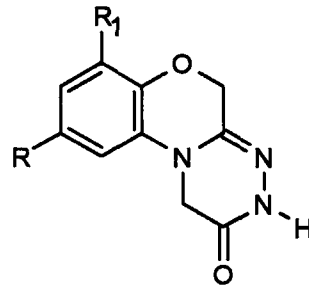
Formül 1.13.



R: H, Br, Cl

R₁: H, Br, Cl, CH₃

Formül 1.14.

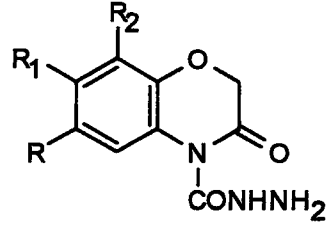


R: Br, Cl;

R₁: Br, Cl, CH₃

Hogale ve ark. (1990) 4-hidrazito-1,4-benzoksazin-3(2H)-on (Formül 1.15) ve bunların triazol (Formül 1.16) türevlerinin de antibakteriyal etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.

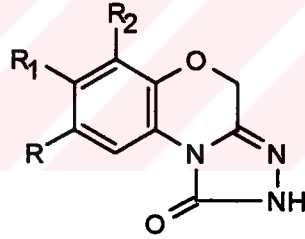
Formül 1.15.



R, R₂: Br, Cl

R₁: H, CH₃

Formül 1.16.

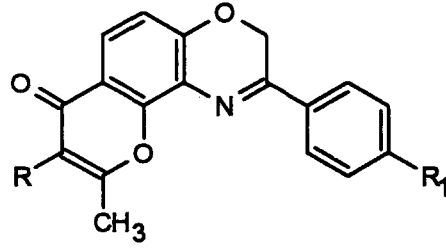


R, R₂: Br, Cl

R₁: H, CH₃

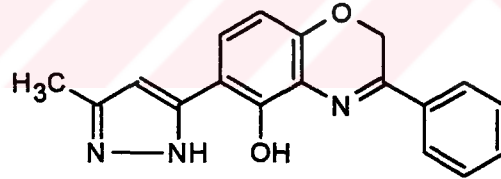
Shanker ve ark. (1989) 1,4-benzoksazin halkası taşıyan trisiklik bazı bileşikleri sentezleyerek, antibakteriyal etkilerini değerlendirmişlerdir (Tablo 1.2).

Tablo 1.2. Antibakteriyal etkili bazı 1,4-benzoksazin türevleri (Shanker ve ark.,1989)



Bil. No	R	R ₁
1	-H	-H
2	-H	-Cl
3	-H	-CH ₃
4	-H	-OCH ₃
5	-CH ₃	-H
6	-CH ₃	-Cl
7	-CH ₃	-CH ₃

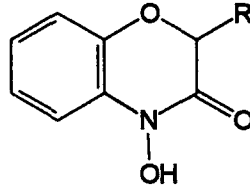
Formül 1.17.



Tablo 1.2 ve Formül 1.17'de görülen bileşiklerin *Bacillus megaterium* ve *Proteus vulgaris*'e karşı 400 ve 600 µg/ml konsantrasyonlardaki MİK etkileri araştırılmıştır. Tablo 1.2'de verilen 1,2 ve 5 nolu türevlerin *Proteus vulgaris*'e karşı ılımlı *Bacillus megaterium*'a karşı etkisiz oldukları görülmüştür. 4 nolu türev her iki bakteriye de ılımlı, aktivite göstermiştir. İmidazol halkası taşıyan bileşik ise (Formül 1.17) *Bacillus megaterium*'a karşı seçici olarak inhibitör etki gösterirken, *Proteus vulgaris*'e karşı etkisiz bulunmuştur.

Bravo ve Lazo (1993) 2,4-dihidroksi-1,4-benzoksazin-3-on veya 4-hidroksi-1,4-benzoksazin-3-on yapısındaki bileşiklerin (Formül 1.18) *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Candida albicans*'a karşı inhibe edici etkileri olduğunu bildirmişlerdir.

Formül 1.18.

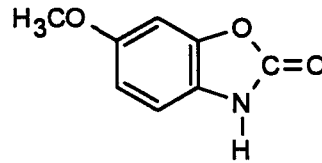


R: H, OH

1.2.1.2. Antifungal Etkili Benzoksazin Türevleri

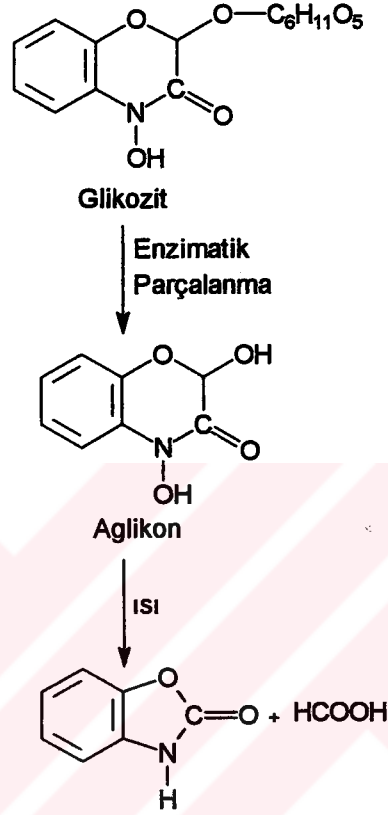
Benzoksazin yapısı içeren bileşiklerin aktivitelerinin değerlendirilmesi 1956 yılında Hietala ve ark., buğday ve mısır bitkilerinde antifungal etkili benzoksazolon türevi bir bileşiği izole etmeleri ile başlamıştır. Yapılan bu çalışmada izole edilen bileşiğin 6-metoksi-2-benzoksazolinon yapısı olduğu belirlenmiştir (Formül 1.19). Bu bileşiğin, *Fusarium nivale* ve *Sclerotinia trifoliorum*'a karşı antifungal etkili olduğunu (Virtanen ve ark., 1957) bildirmişlerdir.

Formül 1.19.



Daha sonra aynı araştırmacılar (Virtanen ve Hietala, 1960 , Hietala ve Virtanen, 1960 , Honkanen ve Virtanen, 1960) elde edilen bu benzoksazolon yapısının, zarar görmemiş çavdar bitkisinde bulunan glikozit yapıdaki bir bileşiğin (Şema 1.1) enzimatik parçalanması sonucu açığa çıkan aglikon kısmının dekompozisyonu

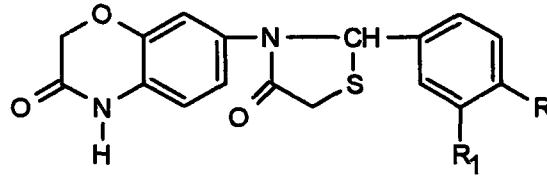
(Bredenberg ve ark., 1962 , Woodward ve ark., 1978) ile oluştuğunu tespit etmişlerdir. Şema 1.1'de gösterilen 2,4-dihidroksi-1,4-benzoksazin-3-on yapısının bu aglikon kısmı oluşturduğunun belirlenmesi dikkatleri daha sonra bu bisiklik halka sistemi üzerine yöneltmiştir.



Şema 1.1. Çavdar bitkisinde bulunan glikozitin enzimatik parçalanması ve dekompozisyon ürünleri

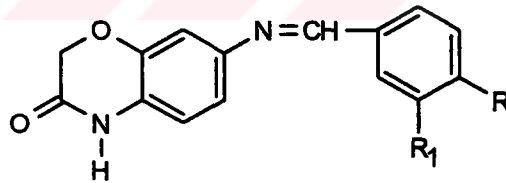
1986 yılında Sudhakar ve ark. yaptıkları bir çalışmada bazı 7-(2-(m,p-disübstitüefenil)-4-okso-3-tiyazolidinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoksazin-3-on (Tablo 1.3) yapısındaki bileşikler ile 7-(m,p-disübstitüebenziliden)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoksazin-3-on (Tablo 1.4) yapısındaki bileşikleri, fungusid etkili bir ilaç olan Dithane M-145 ile birlikte *Helminthosporium oryzae* ve *Cephalosporium Sachari* 'ye karşı antifungal aktiviteleri yönüncü kıyaslamışlardır.

Tablo 1.3. Antifungal etkileri araştırılan 7-(2-(m,p-disübstitüefenil)-4-okso-3-tiyazolidinil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoksazin-3-on yapısındaki bileşikler. (Sudhakar ve ark., 1986).



Bil. No	R	R ₁
1	-H	-H
2	-CH ₃	-H
3	-Cl	-H
4	-NO ₂	-H
5	-OCH ₃	-H
6	-Cl	-Cl
7	-OCH ₃	-OH

Tablo 1.4. Antifungal etkileri araştırılan 7-(m,p-disübstitüebenziliden)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoksazin-3-on yapısındaki bileşikler (Sudhakar ve ark., 1986).

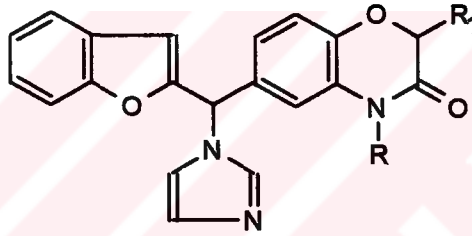


Bil No	R	R ₁
1	-H	-H
2	-CH ₃	-H
3	-Cl	-H
4	-NO ₂	-H
5	-OCH ₃	-H
6	-Cl	-Cl
7	-OCH ₃	-OH

Bu araştırmada, Tablo 1.3 ve 1.4'de verilen bileşiklerin denenen her iki fungusu karşı 1000 ppm miktarda fungusid etki gsterdiği ve Tablo 1.4'de g)r(ilen ana yapıyı i)eren bileşiklerin, Tablo 1.3'de g)sterilen bileşiklerden daha fazla etkili oldukları bildirilmiştir. T(urevlerde, halojen atomu veya metoksi grubu i)erenlerin , hidrojen veya metil grubu i)erenlere g)re daha y(uksek aktivite g)sterdikleri belirtilmiştir.

Reddy Sastry ve ark. (1989) 1,4-Benzoksazin-3-on yapısı i)eren yeni bir seri imidazol t(urevi bileşiğin (Tablo 1.5) in vitro antifungal aktivitesini değerlendirmişlerdir.

Tablo 1.5. Antifungal etkileri incelenen 1-[(benzofuran-2-il)(3-okso-1,4-benzoksazin-6-il)metil]-1H-imidazol t(urevleri (Reddy Sastry ve ark., 1989).



Bil. No	R	R ₁
1	-H	-H
2	-CH ₃	-H
3	-C ₂ H ₅	-H
4	-H	-CH ₃
5	-CH ₃	-CH ₃

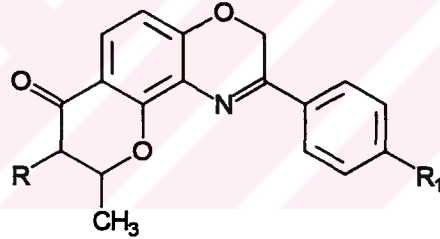
Tablo 1.5'de g)r(ilen t(um t(urevlerin, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum* ve *Trichophyton mentagrophytes* adlı dermatofitler, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* adlı mayalar ve *Aspergillus fumigatus* ve *Sporotrichum schenkii* adlı sistemik mantarlara karşı antifungal aktivitesini belirlenmiştir. Tablo 1.5'de verilen 2, 3 ve 5 numaralı bileşiklerin in vitro olarak ılımlı antifungal aktivite g)sterdikleri

saptanmıştır. 3 nolu türevin ise serinin en etkili bileşiği olduğu bulunmuş ve 62 µg/ml dozda denenen dermatofitlerin tamamının büyümesini inhibe ettiği bildirilmiştir. Araştırmacılar, bileşiklerden hiçbirisinin denenen mayalar ve mantarlara karşı önemli bir aktivite göstermediklerini rapor etmişlerdir.

Shanker ve ark. (1989) (Tablo 1.6) sentezledikleri bazı trisiklik yapıdaki 1,4-benzoksazin türevlerinin antifungal etkilerini araştırmışlardır.

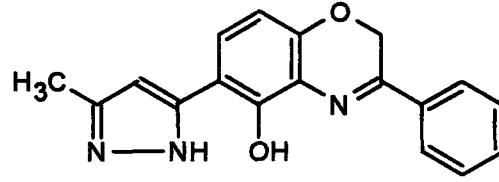
Tablo 1.6 ve Formül 1.20'de gösterilen bu bileşiklerin 360, 600 ve 840 µg/ml konsantrasyonda *Dreschlera speciferum* ve *Fusarium solani*'ye karşı antifungal aktiviteleri denenmiştir. 1 ve 5 nolu türevlerin 600 µg/ml dozda her iki mantarın sporlarının gelişmesinde % 50'den daha fazla inhibisyona sebep oldukları saptanmıştır. Formül 1.20'de görülen bileşiğin ise test edilen her iki mantara karşı ılımlı etki gösterdiği bildirilmiştir.

Tablo 1.6. Antifungal etkili bazı 1,4-benzoksazin yapısındaki türevler.



Bil. No	R	R ₁
1	-H	-H
2	-H	-Cl
3	-H	-CH ₃
4	-H	-OCH ₃
5	-CH ₃	-H
6	-CH ₃	-Cl
7	-CH ₃	-CH ₃

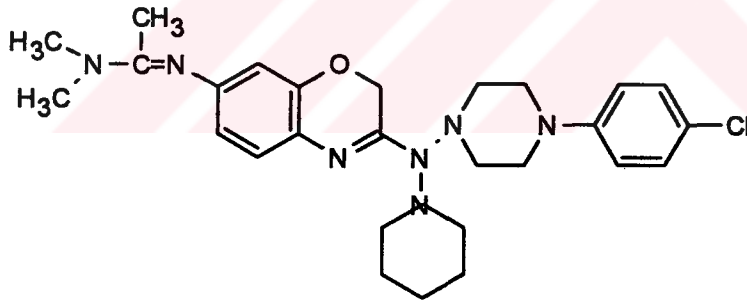
Formül 1.20



1.2.1.3. Antihelmentik Etkili Benzoksazin Türevleri

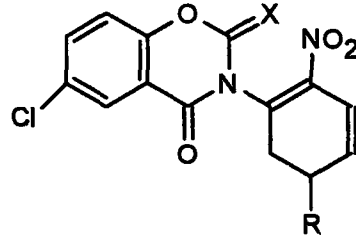
Shridhar ve ark. tarafından 1981 yılında yapılan bir çalışmada 1,4-benzoksazin türevi bir bileşiğin (Formül 1.21) sentezi gerçekleştirilerek antihelmentik etkileri incelenmiş, 250 mg/kg dozda *Nippostrongyles brasillensis* 'e karşı etkili oldukları bildirilmiştir.

Formül 1.21.



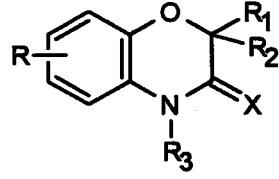
1982 yılında ise Charles ve ark. yaptıkları bir çalışmada Tablo 1.7'de belirtilen bazı 1,3-benzoksazin türevi bileşiklerin antihelmentik etkilerini araştırmış ve çoğunun inaktif olduğunu belirtmişlerdir.

Tablo 1.7.

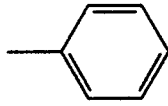
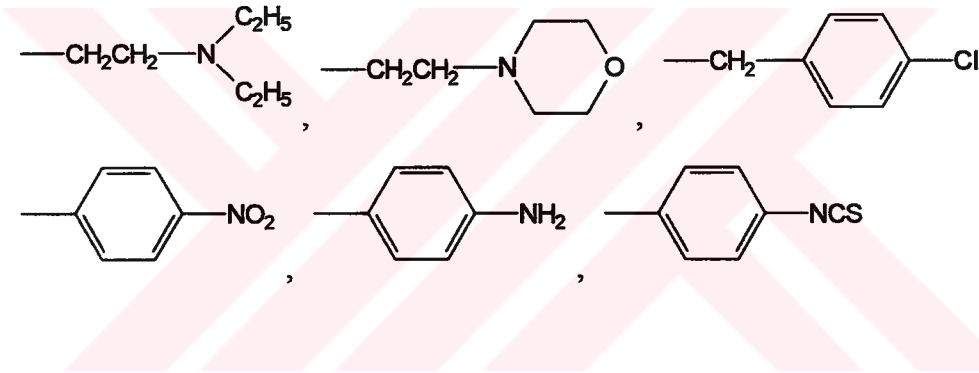


Bil. No	X	R
1	O	-Cl
2	S	
3	O	
4	S	-Cl

Shridhar ve ark. 1985 yılında 6- veya 7-izotiyosiyano-2H-1,4-benzoksazin-3(4H)-on ve 3-tiyon (Formül 1.22) türevlerinin önemli derecede antihelmentik etkilere sahip olduklarını bildirmişlerdir. Test edilen bileşiklerden bazılarının *Ancylostoma ceylanicum*'un neden olduğu kancalı kurt enfeksiyonlarına ve fare tenyası olan *Hymenolepsis nana*'ya karşı önemli derecede etki gösterdikleri saptanmıştır. En güçlü antihelmentik etkiyi, 6-izotiyosiyano-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoksazin-3(4H)-on yapısındaki bileşiğin, 1x100 mg/kg oral dozda kedilerin, 1x17 mg/kg oral dozda köpeklerin, kancalı kurt enfeksiyonlarına ve civcivlerdeki *Ascaridia galli* enfeksiyonuna karşı gösterdiği bildirilmiştir.

Formül 1.22.

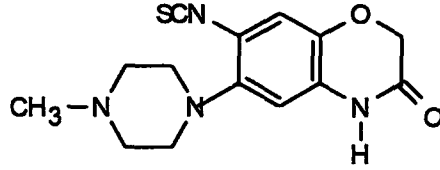
X: O, S

R: NCS, NO₂, NH₂R₁, R₂: H, CH₃, C₃H₇, C₄H₉, i-C₃H₇,R₃: CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, i-C₄H₉,

Hazırlanan bu türevler üzerinde yapılan yapı etki ilişkileri çalışmalarında, bisiklik halkanın 2. konumunun alkil ile süstitüsyonunun nonsüstitüe bileşiklere kıyasla etkiyi artırmış olduğu, halkada yer alan azot atomunun alkil veya süstitüe alkil gruplarıyla süstitüsyonunun ise aktivitenin tamamen ortadan kaybolmasına neden olduğu bulunmuştur. 7. Konumda izotiyosiyanat grubu içeren bileşiklerin, 6-izotiyosiyanat türevlerinden daha etkili olduğu bulunmuş, bununla beraber 6-izotiyosiyanat yapısındaki türevlerin ikinci elemde en etkili bileşikler olduğu bildirilmiştir.

Reddy Sastry ve ark. 1988 yılında sentezledikleri 6-(4-metil-1-piperazinil)-7-izotiyosiyanato-2H-1,4-benzoksazin-3(4H)-on (Formül 1.23) yapısındaki bileşiğin potansiyel antihelmentik aktivitesi olduğunu bildirmişlerdir.

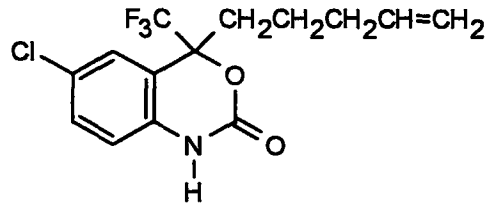
Formül 1.23.



1.2.1.4. Antiviral Etkili Benzoksazin Türevleri

Young ve ark. (1994), 2,4-benzoksazin-3-on yapısındaki bir bileşiğin (Formül 1.24), HIV enfeksiyonlarında rol oynayan dirençli varyetelerin içerdiği HIV reverse transkriptaz enziminin inhibisyonunu sağladığını (IC_{50} : 29 μ g/ağırlık) ve AIDS tedavisinde yararlı olabileceğini bildirmişlerdir.

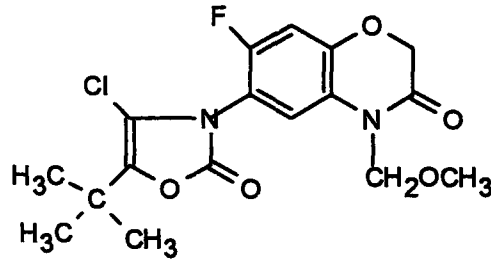
Formül 1.24.



1.2.1.5. Herbisit Etkili Benzoksazin Türevleri

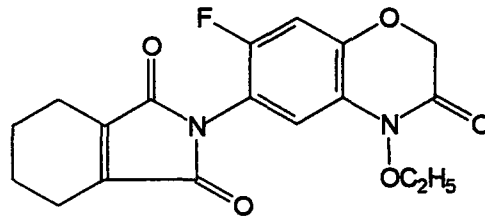
Kazuo ve ark. 1992 yılında sentezledikleri ve Formül 1.25'de gösterilen ve 6. konumunda oksazolin-2-on halkası taşıyan 1,4-benzoksazin-3-on yapısındaki bileşiğin *Echinochloa crus-galli* ve *Scirpus juncooides*'in büyümesini % 91-100 oranında inhibe ettiğini belirtmişlerdir.

Formül 1.25.

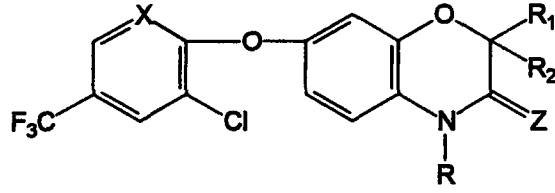


Kume ve ark. (1990) 1,4-benzoksazin-3-on yapısında ve Formül 1.26'da gösterilen bileşiğin, hektar başına 0,1 kg kullanıldığında, yabancı ve zararlı otları % 95 oranda yok ettiğini bildirmişlerdir. (0.1 kg/ha)

Formül 1.26.



Nakao ve ark. (1992) hazırladıkları Formül 1.27 genel yapısıyla gösterilen benzoksazin türevlerinin ambar çayırı olarak tanımlanan bazı zararlı otların tamamını yok ederek herbisidal etki gösterdiklerini belirtmişlerdir.

Formül 1.27.

X: N, CH.

Z: O, S

R: H, Alkil

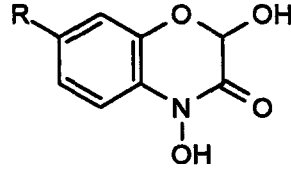
R₁: H, Alkil

R₂: COOH, COOC₂H₅, CONH₂

1.2.1.6. İnsektisit Etkili Benzoksazin Türevleri

Virtanen 1961 yılında, mısır bitkisinin içerdiği glikozitin, glukozidaz ile parçalanması sonucu oluşan 2,4-dihidroksi-7-metoksi-1,4-benzoksazin-3-on (DIMBOA) (Formül 1.28) bileşiğinin bir mısır zararlısı olan *Pyrausta nubilalis* larvası üzerine etkili olduğunu bildirmiştir.

Niemeyer ve ark. 1989 yılında, DIMBOA olarak tanımlanan 2,4-dihidroksi-7-metoksi-1,4-benzoksazin-3-on ile DIBOA olarak belirttikleri 2,4-dihidroksi-1,4-benzoksazin-3-on yapısındaki bileşiklerin (Formül 1.28), buğday fideleri aracılığıyla beslenen *Metopolophium dirhodum* ve *Sitobion avenae* adlı yaprak bitlerine karşı insektisit etkilerini araştırmışlardır. Araştırmacılar, DIMBOA adı verilen benzoksazin yapısındaki bileşiğin denenilen yaprak bitlerine karşı etkili olduğunu belirtmişlerdir.

Formül 1.28.

R : OCH₃ (DIMBOA)

R : H (DIBOA)

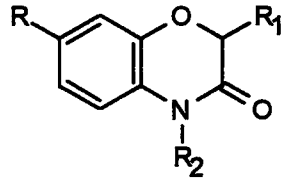
Barria ve ark. (1992) *Hordeum* türlerinin fidelerinde sekonder metabolit olarak bulunan 2,4-dihidroksi-1,4-benzoksazin-3-on'un (DIBOA), fideler üzerindeki *Rhopalosiphum padi* yaprak bitine karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Xie ve ark. (1992) bir mısır kök kurdu olan *Diabrotica virgifera* larvalarının hidroksamik asitlere karşı tepkilerini araştırmışlardır. Farklı hidroksamik asitler ile muamele edilen mısır köklerinde, mısır kök kurdu larva konsantrasyonunun önemli ölçüde azaldığını saptamışlardır. Sonuçta benzoksazin yapısında yer aldığı hidroksamik asitlerin *D. virgifera* larvalarının oluşumunu inhibe ettiklerini belirtmişlerdir.

1.2.1.7. Mutajenik Etkili Benzoksazin Türevleri

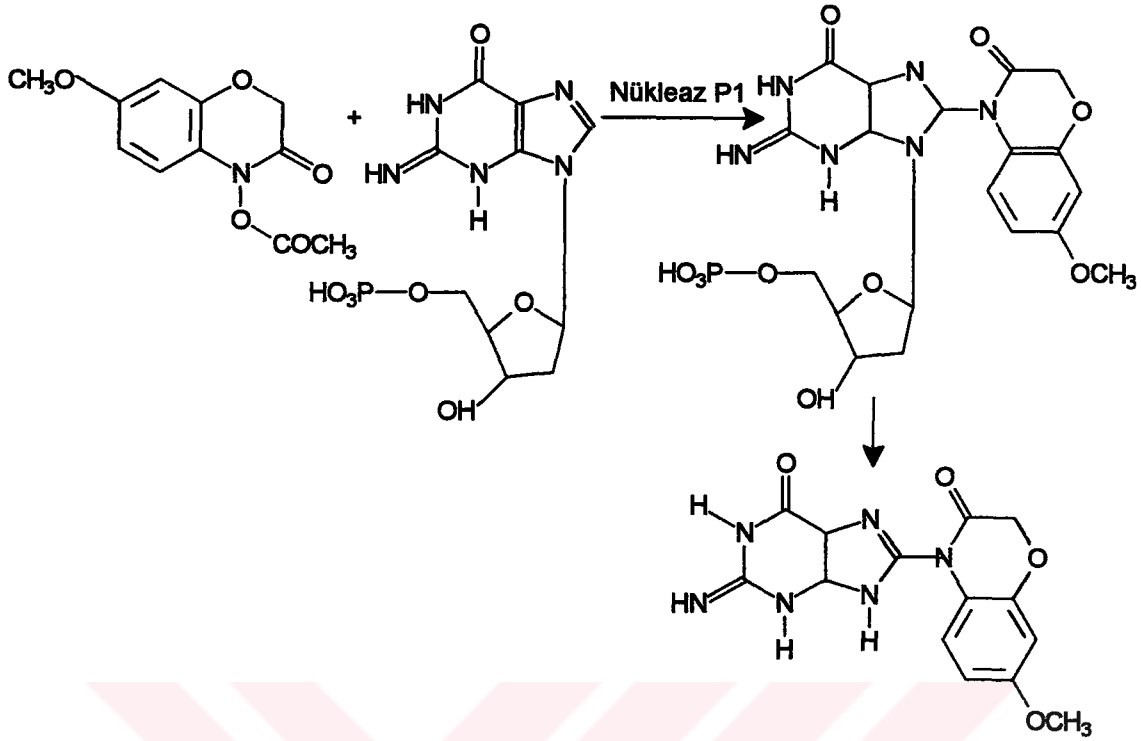
Hashimoto ve ark., 1979 yılında gerçekleştirdikleri bir çalışmada, mısır ve buğday gibi tahıl bitkilerinde bulunan 2,4-dihidroksi-2H-1,4-benzoksazin-3-on, 2,4-dihidroksi-7-metoksi-2H-1,4-benzoksazin-3-on, ile 4-asetoksi-7-metoksi-2H-1,4-benzoksazin-3-on ve 4-hidroksi-7-metoksi-2H-1,4-benzoksazin-3-on yapısındaki türevlerin (Tablo 1.8) bakterilere karşı mutajenik etki gösterdiklerini bildirmişlerdir. Araştırmacılar benzoksazin yapısındaki bu bileşiklerin, nükleik asit ve proteinlerin nükleofilik kısımları ile reaksiyona girdiklerini ve reaksiyon merkezinin benzoksazin halkasında yer alan azot atomu üzerinden olduğunu bildirmişlerdir.

Tablo 1.8. Mutajenik etkili 1,4-benzoksazin-3-on türevleri
(Hashimoto ve ark., 1982)



Bil. No	R	R ₁	R ₂
1	-H	-OH	-OH
2	-OCH ₃	-OH	-OH
3	-OCH ₃	-H	-OAc
4	-OCH ₃	-H	-OH

Ishizaki ve ark. (1982) daha sonra yapmış oldukları çalışmada ise Şema 1.2'de gösterilen 1,4-benzoksazin yapısındaki bileşiğin guanin halkası taşıyan DNA molekülü ile kovalan bir bağ oluşturduğunu bildirmişlerdir. Buradaki bağlanma şeklinin DNA'nın karsinojenik 2-asetilaminofloren bağına benzer şekilde olduğu ileri sürülmektedir. Sonuçta 1,4-benzoksazin-3-on yapısındaki bileşiklerin olası biyolojik aktivitelerinin Şema 1.2'de belirtilen bu reaksiyonlar zinciri vasıtasıyla oluşabileceği belirtilmektedir.



Şema 1.2. 1,4-Benzoksazin-3-on yapısı taşıyan bileşiğin guanin halkası taşıyan DNA molekülü ile verdiği reaksiyon (Ishizaki ve ark., 1982).

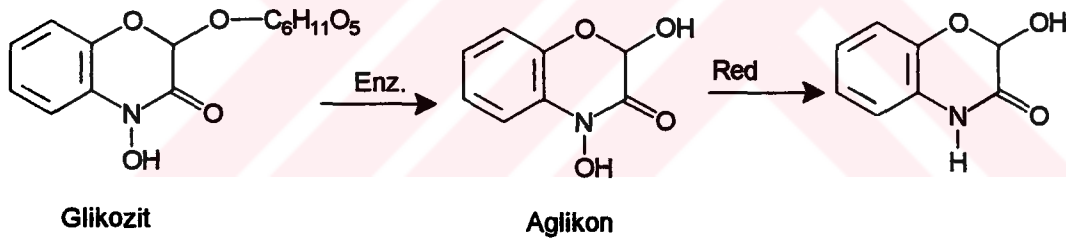
1.2.2. 1,4-Benzoksazin Türevlerinin Sentez Yöntemleri

1.2.2.1. 1,4-Benzoksazin Türevlerinin Doğal Yollardan Eldesi

Bitkilerde doğal olarak bulunan birçok hidroksamik asit, 1,4-Benzoksazin-3-on yapısı taşımaktadır. Çeşitli araştırmacılar zaman zaman bu yapıları bitkilerden izole ederek doğal yolla elde edilişlerini bildirmişlerdir.

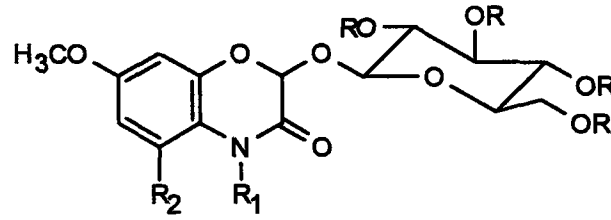
Virtanen ve Hietala tarafından 1960 yılında, çavdar fidelerinden bir glikozit izole edilmiş ve bu glikozitin enzimatik parçalanması sonucu benzoksazin yapısında bir aglikona ulaşıldığı bildirilmiştir (Denklem 1.1). Elde edilen bu aglikonun çinko ve hidroklorilasit ile redüksiyonu sonucunda (Valentine ve Sam, 1969) 1,4-benzoksazin-3-(4H)-on yapısı elde edilmiştir.

Denklem 1.1.



Le-van ve Wratten 1984 yılında mısır köklerinde nadiren bulunan bazı benzoksazin glikozitlerini izole etmişlerdir (Tablo 1.9).

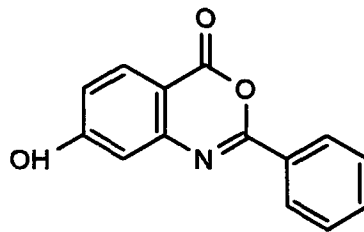
Tablo 1.9. Mısır köklerinde bulunan 1,4-benzoksazin-3-on yapısı taşıyan glikozitler (Le-van ve Wratten, 1984).



Bil. No	R	R ₁	R ₂
1	-H	-H	-Cl
2	-COCH ₃	-H	-Cl
3	-H	-H	-H
4	-COCH ₃	-H	-H
5	-H	-OCH ₃	-H
6	-COCH ₃	-OCH ₃	-H

1,4-Benzoksazin-3-on türevi bazı hidroksamik asitler özellikle Gramineae familyasının çeşitli üyelerinde bulunmuş ve bu bitkilerin ekstraktlarından izole edilmişlerdir (Niemeyer, 1988, Otsuka ve ark., 1988). Ayrıca, Caryophyllaceae familyasından *Dianthus caryophyllus* bitkisinden (Bouillant ve ark., 1983) ise fitoaleksinin yapısında bir benzoksazin olan Dianthalexine (Formül 1.29) izole edilmiştir.

Formül 1.29.

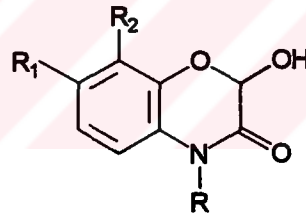


1,4-Benzoksazin-3-on yapısındaki bileşikler, bitkilerde genellikle glikozitler şeklinde buldukları bilinmektedir. Eğer bitkiden ekstraksiyon ile izole edilmeden önce bitki dokularındaki enzimler inaktive edilirse izolasyonları mümkün olmakta, oda sıcaklığında hazırlanan sulu ekstreleri 1,4-benzoksazin-3-on yapısındaki aglikonları verebilmektedir. Bu ekstrelerin ısıtılmasıyla dekompoze olan aglikonlar benzoksazolin-2-on bileşiklerine dönüşmektedirler.

Gramineae familyası bitkilerinden izole edilen bazı 1,4-benzoksazin-3-on'lar ise Tablo 1.10'da ve onların dekompozisyon ürünleri olan benzoksazolin-2-on'lar Tablo 1.11'de görülmektedir.

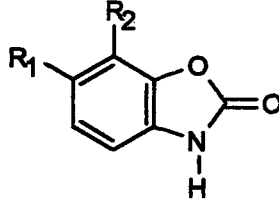
Tahıllar içinde, DIBOA çavdarda bulunan ana hidroksamik asit iken, DIMBOA buğday ve mısırda bulunan ana hidroksamik asit olarak saptanmış, DIM₂BOA ise sadece mısırda bulunmuştur.

Tablo 1.10. Gramineae familyasında bulunan 1,4-benzoksazin-3-on bileşikleri (Niemeyer, 1988, Otsuka ve ark., 1988).



Bil. No	R	R ₁	R ₂	Kısaltılmış Adları
1	-OH	-H	-H	DIBOA
2	-OH	-OCH ₃	-H	DIMBOA
3	-OH	-OCH ₃	-OCH ₃	DIM ₂ BOA
4	-OH	-OH	-H	TRIBOA
5	-H	-H	-H	HBOA
6	-H	-OCH ₃	-H	HMBOA
7	-H	-OCH ₃	-H	HM ₂ BOA

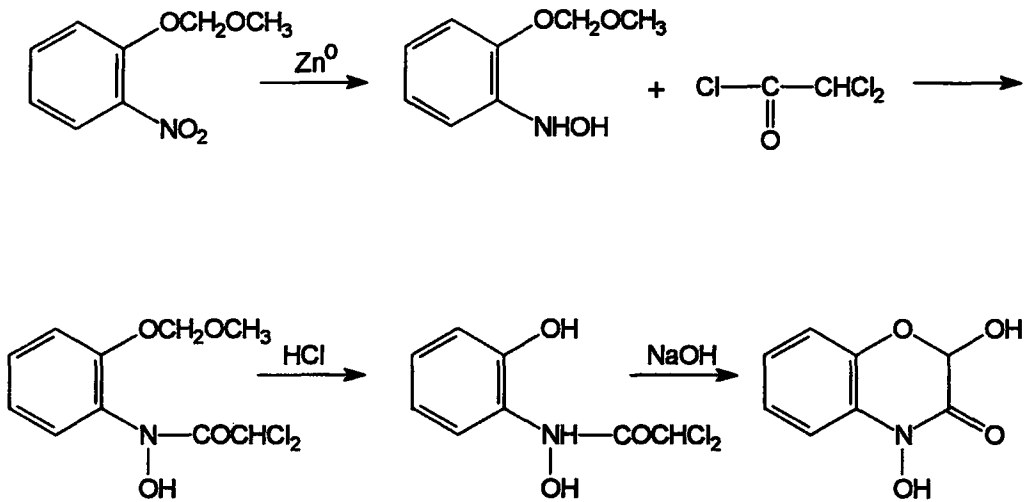
Tablo 1.11. Gramineae familyasında bulunan Benzoksazolin-2-on ilişkileri (Niemeier, 1988, Otsuka ve ark., 1988).



Bil. No	R ₁	R ₂	Kısaltılmış Adları
1	-H	-H	BOA
2	-OCH ₃	-H	MBOA
3	-OCH ₃	-OCH ₃	M ₂ BOA

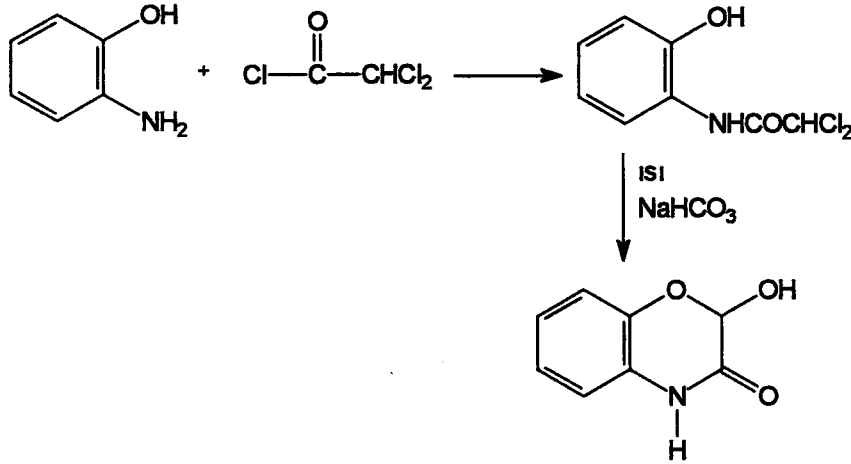
Honkanen ve Virtanen tarafından 1960 yılında sentetik yolla 1,4-benzoksazin-3-on yapısı hazırlanmıştır. Bu çalışmada, o-(metoksimetoksi)nitrobenzenden hareketle nötral ortamda çinko tozu kullanılarak fenilhidroksilamin türevine ulaşılmıştır. Ardından, bu yapının dikloroasetil klorür ile reaksiyonu sonucunda, N-(o-metoksimetoksifenil) dikloroasetilhidroksilamin yapısına ulaşılmış ve dilüe HCl çözeltisi içinde hidrolizi takiben bazik ortamda siklisasyonla 2,4-dihidroksi-1,4-benzoksazin-3-on yapısının sentezi gerçekleştirilmiştir (Denklem 1.2).

Denklem 1.2.



Aynı araştışıcılar o-aminofenol ile dikloroasetil klorürü reaksiyona sokarak, N-dikloroasetil türevine geçmiş ve alkali ortamda kısa bir süre kaynatma ile 2-hidroksi-1,4-benzoksazin-3-on yapısını elde etmişlerdir (Denklem 1.3).

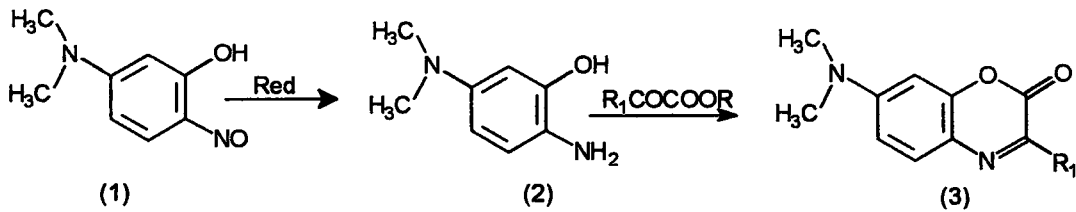
Denklem 1.3.



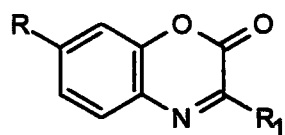
1.2.2.2. 2-Aminofenol veya 2-Nitrofenolden Hareketle 1,4-Benzoksazin Türevlerinin Sentezleri

5-Dimetilamino-2-nitrozofenolün (1), katalitik hidrojenasyon yoluyla redüksiyonu sonucunda elde edilen 5-dimetilamino-2-aminofenolün (2), α -keto asitler veya α -keto esterlerle kenetlenmesi (Le Bris 1984) sonucunda 1,4-benzoksazin-2-on (3) türevi bazı bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 1.4). Bu yöntemle elde edilen türevler Tablo 1.12'de görülmektedir.

Denklem 1.4.

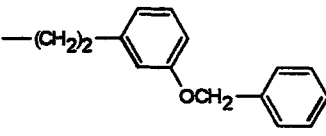
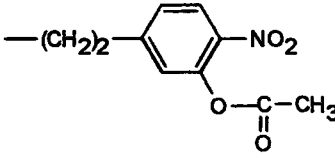
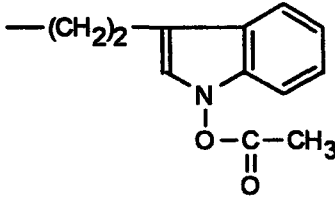
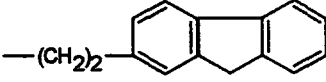
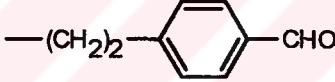


Tablo 1.12.

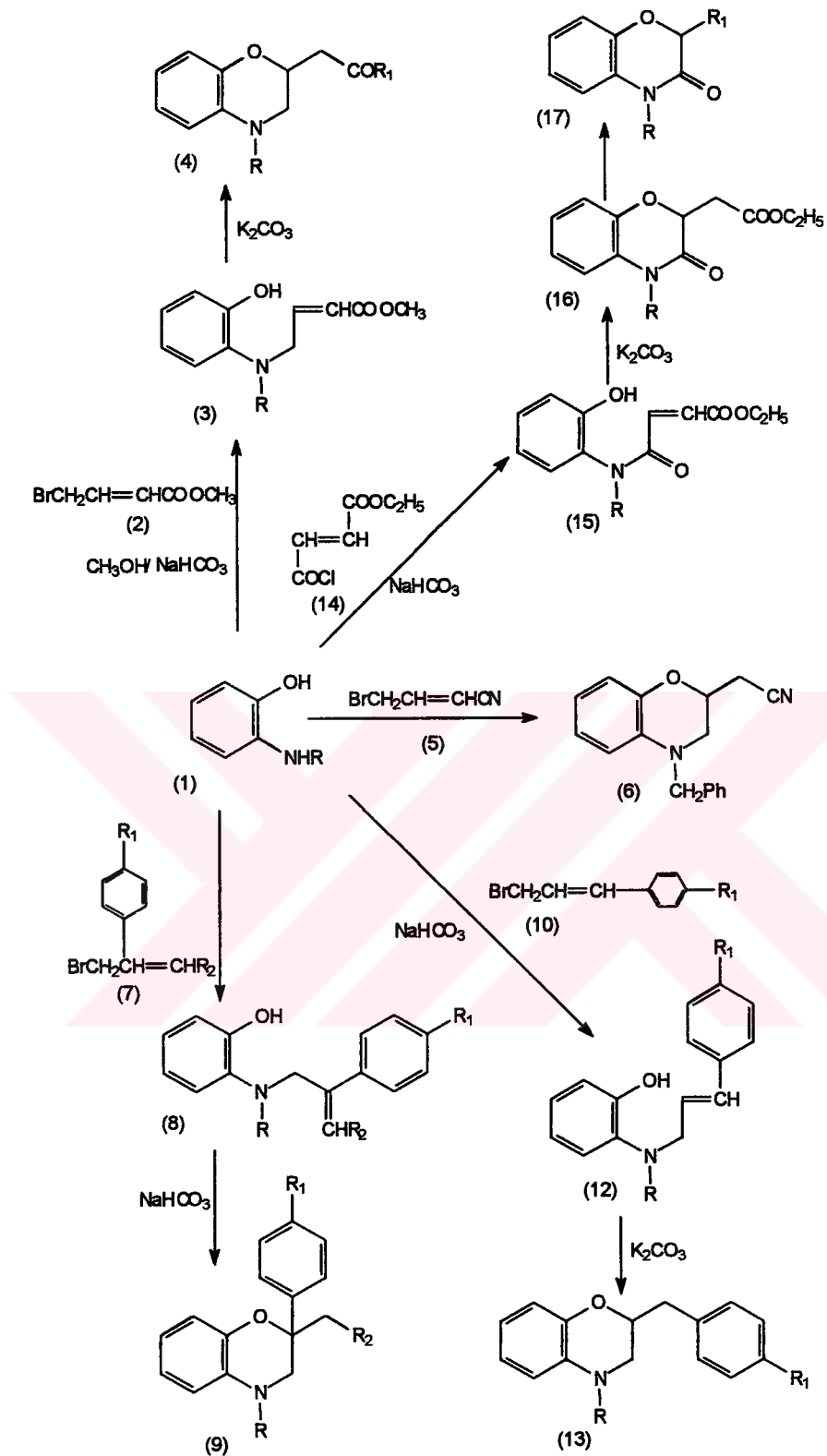


Bil. No	R	R ₁
1	-NH ₂	-CH ₃
2	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃
3	-N(CH ₃) ₂	
4	-N(CH ₃) ₂	CH ₂ -
5	-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ COOH
6	-N(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -
7	-N(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -
8	-N(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -
9	-N(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -
10	-N(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -
11	-N(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -

Tablo 1.12. (Devam)

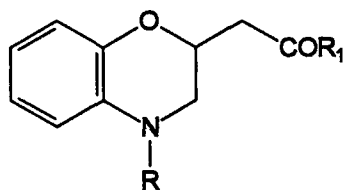
12	-N(CH ₃) ₂	
13	-N(CH ₃) ₂	
14	-N(CH ₃) ₂	
15	-N(CH ₃) ₂	
16	-N(CH ₃) ₂	

Masuoka ve ark. 1986 yılında intramoleküler Michael addisyonu ile birçok 1,4-benzoksazin türevi bileşiğin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şema 1.3). 2-Aminofenol (1) ve metil 4-bromo-2-bütenoatın (2) metenol içinde sodyum bikarbonat varlığında reaksiyonu ile 3 nolu metil 4-(2-hidroksianilino)-2-bütenoat yapısı elde edilmiştir. Bu yapının, potasyum karbonat varlığında siklisasyonu ile 4 nolu bileşiğe ulaşılmıştır. Diğer taraftan, 2-aminofenol yapısının etil fumaril klorür (14) ile reaksiyonu sonucunda etil 3,4-dihidro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetat (16) yapısı elde edilmiştir. Ayrıca, 2-aminofenolün, 4-bromobütenonitril (5) ile reaksiyonu, 4-benzil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoksazin-2-asetonitril yapısındaki 6 nolu bileşiği vermiştir. 2-Aminofenolün, 1-süstitüe-2-(p-süstitüefenil)-3-bromopropen (7) ile reaksiyonu ise 8 nolu bileşiği oluşturmuş, bu bileşiğin sodyum bikarbonat ile siklizasyonu sonucunda 9 nolu benzoksazin yapısı elde edilmiştir. 2-Aminofenol ile sinnamilbromürün (10) reaksiyonu ise 13 numaralı benzoksazin türevini vermiştir Şema 1.3'de verilen yöntemlerle sentezlenen 1,4-benzoksazin türevleri Tablo 1.13, 1.14, 1.15 ve 1.16'da görülmektedir.



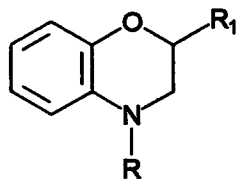
Şema 1.3. Masuoka ve ark.'ının (1986) sentezlediği bileşiklerin elde ediliş yolları.

Tablo 1.13.



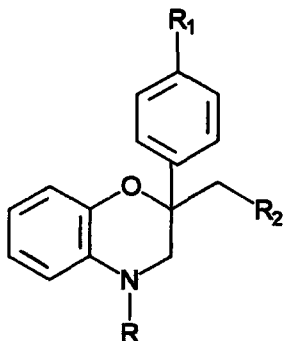
Bil .No	R	R ₁
1	-H	-OCH ₃
2	-CH ₂ Ph	-OCH ₃
3	-CH ₂ Ph	-OCH ₃
4	-CH ₂ Ph	-OCH ₃
5	-CH ₂ Ph	-OCH ₃
6	-CH ₃	-OCH ₃
7	-CH ₂ CH=CH ₂	-OCH ₃
8	-(CH ₂) ₂ Ph	-OCH ₃
9	-COCH ₃	-OCH ₃
10	-COPh	-OCH ₃
11	-COCH ₂ Ph	-OCH ₃
12	-CONHCH ₃	-OCH ₃
13	-CONHPh	-OCH ₃
14	-H	-OH
15	-CH ₂ Ph	-OH
16	-CH ₂ Ph	
17	-CH ₂ Ph	

Tablo 1.14.

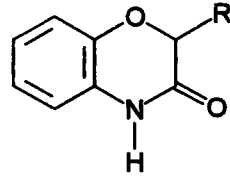


Bil No	R	R ₁
1	-H	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂
2	-H	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CH ₂ P
3	-CH ₂ Ph	-CH ₂ -C(OH)(Ph) ₂
4	-(CH ₂) ₂ Ph	-CH ₂ -C(OH)(Ph) ₂
5	-H	-CH ₂ -C(OH)(Ph) ₂
6	-CH ₂ Ph	-C=C(P)(Ph) ₂
7	-H	-C=C(P)(Ph) ₂

Tablo 1.15.

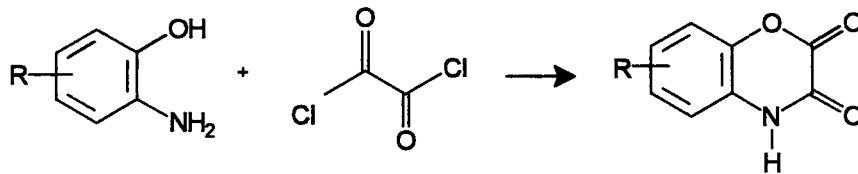


Bil. No	R	R ₁	R ₂
1	-CH ₂ Ph	-H	-COOCH ₃
2	-CH ₂ Ph	-Cl	-COOCH ₃
3	-CH ₂ Ph	-H	-CN
4	-H	-H	-COOCH ₃
5	-CH ₃	-H	-COOCH ₃
6	-CH ₂ CH=CH ₂	-H	-COOCH ₃
7	-COCH ₃	-H	-COOCH ₃
8	-COPh	-H	-COOCH ₃

Tablo 1.16.

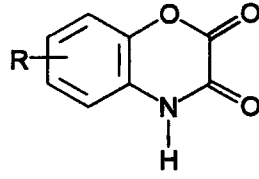
Bil. No.	R
1	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$
2	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
3	$-(\text{CH}_2)_2\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{P} \end{matrix}$
4	$-(\text{CH}_2)_2\text{N} \begin{matrix} \text{N}-\text{CH}_3 \end{matrix}$

Süstitüe 2-aminofenollerin, oksalil diklorür ile toluen (Loev ve ark., 1985) veya dioksan (Kawahara ve Shimamori, 1986) içinde kaynatılması ile bazı 1,4-benzoksazin-2,3-dion türevleri sentezlenmiştir (Denklem 1.5).

Denklem 1.5.

Bu yöntemle sentezlenmiş bileşikler Tablo 1.17'de görülmektedir.

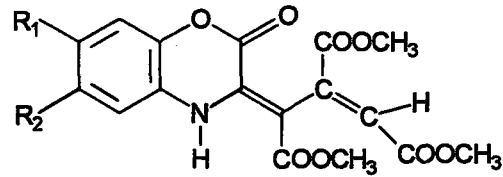
Tablo 1.17.



Bil. No	Sübsitüsyon Yeri	R
1	-	-H
2	6	-Cl
3	8	-OCH ₃
4	6	-OCH ₃
5	7	-OCH ₃
6	7	-OH
7	6	-CF ₃
8	7	-CH ₃
9	6	-NO ₂
10	7	-CN
11	6	-COOC ₂ H ₅
12	7	-COOH
13	6	-NHCOCOOC ₂ H ₅
14	6-,7-	-OCH ₃
15	6-,8-	-COOCH ₃ , -OCH ₃
16	8-,6-	-OCH ₃ , -CH ₂ -CH=CH ₂
17	6-,7-	-C ₄ H ₉
18	6-,7-	-CH=CH-CH=CH
19	5-,6-	-CH=CH-CH=CH

2-Aminofenol ve dimetil asetilendikarboksilat'ın dioksan içinde kaynatılması sonucu (Kawahara ve Shimamori, 1986) bazı 1,4-benzoksazin türevleri ve onların izomerleri sentezlenmiştir. Bu yolla hazırlanan türevler Formül 1.30, 1.31, 1.32'de görülmektedir.

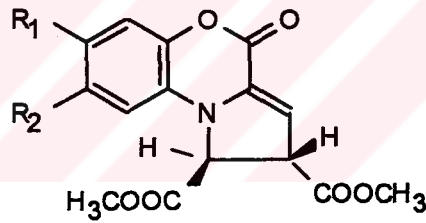
Formül 1.30.



$R_1 : H, CH_3$

$R_2 : H, CH_3, Cl$

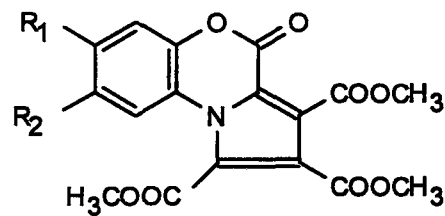
Formül 1.31.



$R_1 = H$

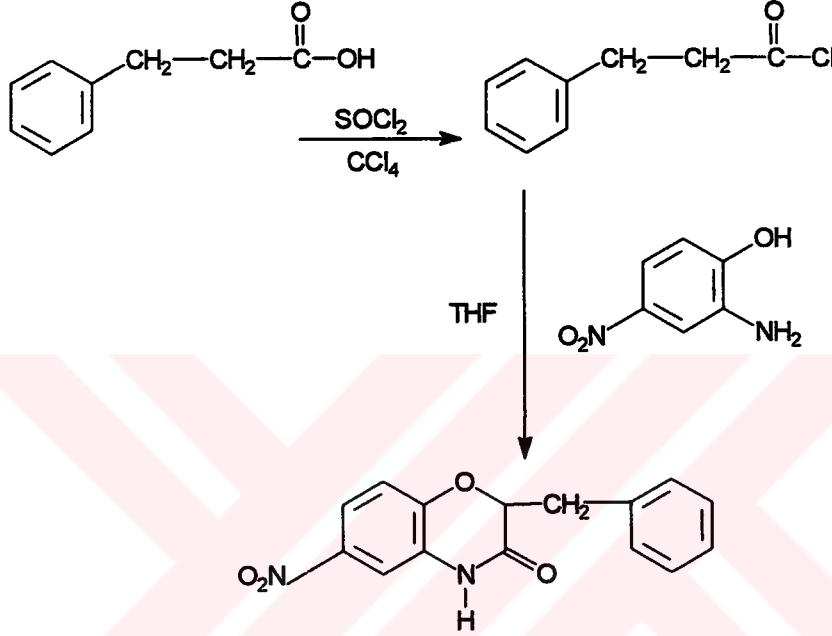
$R_2 = H, CH_3$

Formül 1.32.



Iijima ve ark. (1987) 3-fenilpropiyonik asitin, tiyonil klorür ve karbon tetraklorür içinde 70 °C de kaynatılması ile elde ettikleri açıl klorüre, tetrahidrofuran (THF) içerisinde hazırlanan 2-amino-4-nitrofenol çözeltisi ilave ederek, 2-benzil-6-nitro-1H-1,4-benzoksazin-3(4H)-on yapısını sentezlediklerini rapor etmişlerdir (Denklem 1.6).

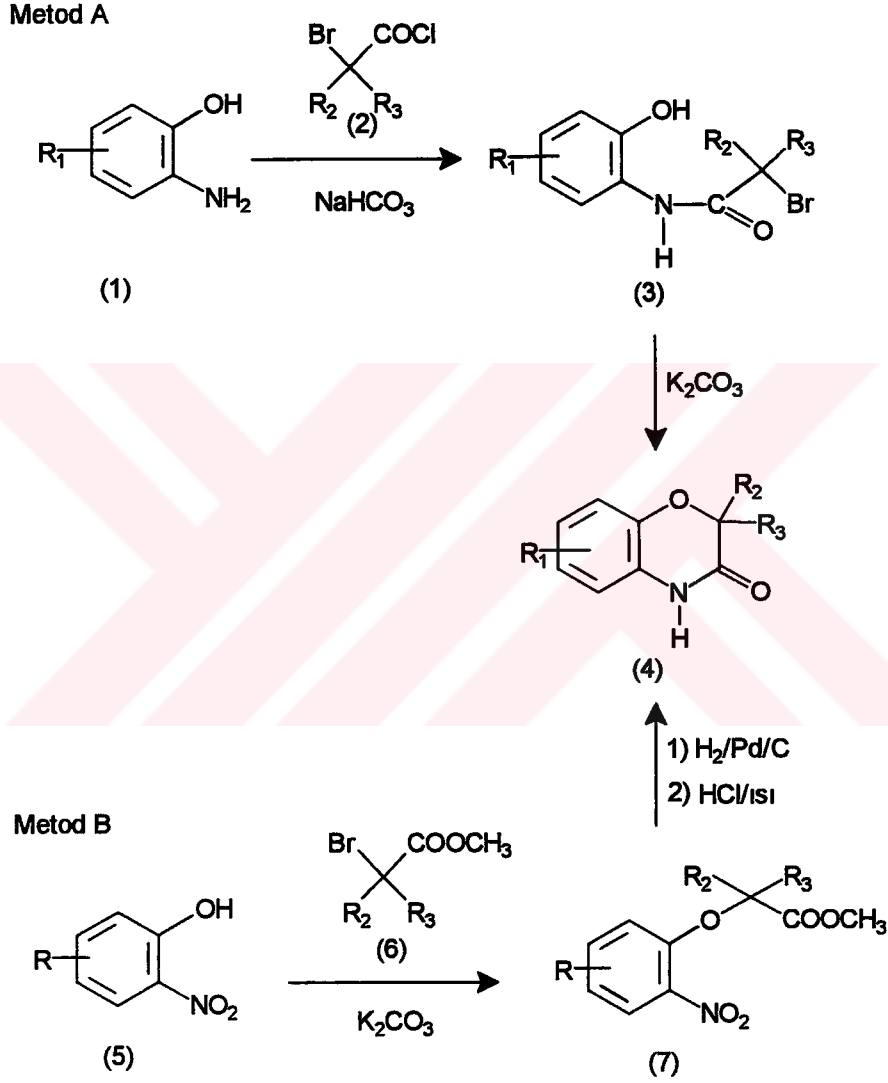
Denklem 1.6.



Tawada ve ark. 1990 yılında hazırladıkları 1,4-Benzoksazin-3-on türevlerini, 2-aminofenollerin, asit klorürlerle açılasyonunu takiben alkali ortamda ısıtılarak siklizasyon ile (Metod A) veya 2-nitrofenollerin alkilasyonu ve katalitik hidrojenasyonunu takiben HCl içerisinde ısıtılarak siklizasyonu ile (Metod B) sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şema 1.4).

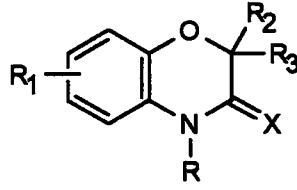
Metod A'ya göre, ilgili 2-aminofenol yapısınının (1) α -bromoaçıl klorürlerle (2) sodyum bikarbonat varlığında ve etil asetat içindeki soğukta reaksiyonu ile 3 nolu bileşik elde edilmiştir. Bu yapının potasyum karbonat varlığında dimetilformamid içinde oda ısısındaki reaksiyonu sonunda da 4 nolu yapı ile gösterilen 1,4-benzoksazin-3-on türevleri sentezlenmiştir.

Metod B'ye göre ise, 2-nitrofenolün (5) çeşitli ester yapıları (6) ile potasyum karbonat varlığında reaksiyonu sonucunda 7 nolu bileşik elde edilmiş ve bu yapının hidrojenasyonu ile elde edilen yapının dimetilformamid içerisinde çözülerek konsantre HCl ile muamele edildikten sonra ısıtılarak reaksiyona sokulması ile de benzoksazin türevleri sentezlenmiştir. Şema 1.4'de belirtilen sentez yöntemleri ile elde edilen 1,4-benzoksazin-3-on türevleri Tablo 1.18'de verilmiştir.



Şema 1.4. Tawada ve ark.'ın (1990) sentezlediği bileşiklerin elde ediliş yolları

Tablo 1.18. Tawada ve ark. (1990) sentezledikleri 1,4-benzoksazin-3-on türevleri.



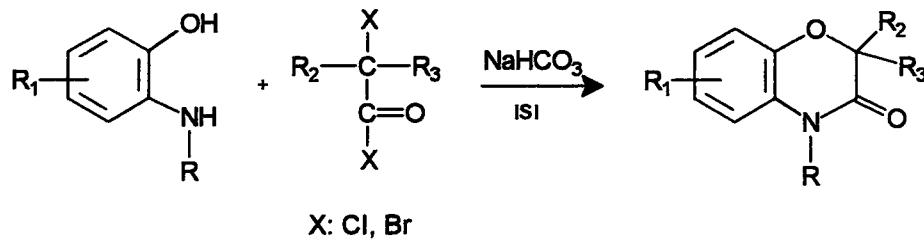
Bil No	R	R ₁	R ₂	R ₃	X
1	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃	O
2	-H	-H	-i-C ₃ H ₇	-H	O
3	-H	-H	-sek-C ₄ H ₉	-H	O
4	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	O
5	-H	-H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	-H	O
6	-H	6-F	-i-C ₃ H ₇	-H	O
7	-H	7-F	-i-C ₃ H ₇	-H	O
8	-H	8-F	-i-C ₃ H ₇	-H	O
9	-H	8-Cl	-i-C ₃ H ₇	-H	O
10	-H	7-OCH ₃	-i-C ₃ H ₇	-H	O
11	-H	8-OCH ₃	-i-C ₃ H ₇	-H	O
12	-H	8-OC ₂ H ₅	-i-C ₃ H ₇	-H	O
13	-H	7-CH ₃	-i-C ₃ H ₇	-H	O
14	-H	8-CH ₃	-i-C ₃ H ₇	-H	O
15	-H	8-C ₂ H ₅	-i-C ₃ H ₇	-H	O
16	-H	8-i-C ₃ H ₇	-i-C ₃ H ₇	-H	O
17	-H	8-t-C ₄ H ₉	-i-C ₃ H ₇	-H	O
18	-H	8-sikloheksil	-i-C ₃ H ₇	-H	O
19	-CH ₂ COOH	-H	-CH ₃	CH ₃	S
20	-CH ₂ COOH	-H	-i-C ₃ H ₇	-H	S
21	-CH ₂ COOH	-H	-sek-C ₄ H ₉	-H	S
22	-CH ₂ COOH	-H	-C ₆ H ₅	-H	S
23	-CH ₂ COOH	-H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	-H	S
24	-CH ₂ COOH	6-F	-i-C ₃ H ₇	-H	S

Tablo 1.18. (Devam)

25	-CH ₂ COOH	7-F	-i-C ₃ H ₇	-H	S
26	-CH ₂ COOH	8-F	-i-C ₃ H ₇	-H	S
27	-CH ₂ COOH	8-Cl	-i-C ₃ H ₇	-H	S
28	-CH ₂ COOH	7-OCH ₃	-i-C ₃ H ₇	-H	S
29	-CH ₂ COOH	8-OCH ₃	-i-C ₃ H ₇	-H	S
30	-CH ₂ COOH	8-OC ₂ H ₅	-i-C ₃ H ₇	-H	S
31	-CH ₂ COOH	7-CH ₃	-i-C ₃ H ₇	-H	S
32	-CH ₂ COOH	8-CH ₃	-i-C ₃ H ₇	-H	S
33	-CH ₂ COOH	8-C ₂ H ₅	-i-C ₃ H ₇	-H	S
34	-CH ₂ COOH	8-i-C ₃ H ₇	-i-C ₃ H ₇	-H	S
35	-CH ₂ COOH	8-t-C ₃ H ₉	-i-C ₃ H ₇	-H	S
36	-CH ₂ COOH	8-sikloheksil	-i-C ₃ H ₇	-H	S

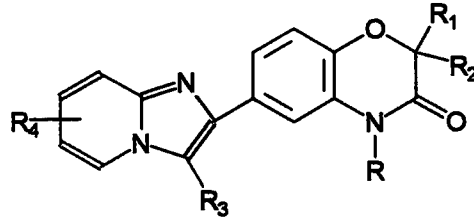
Süstitüe-2-aminofenol türevlerinin, α -bromoaçil bromürler (Katsura ve ark., 1991) veya α -kloroaçil klorürler (Combs ve ark., 1990) ile metil izo-bütil keton içinde ve sodyum bikarbonat varlığında ısıtılarak reaksiyonu sonucunda bazı 1,4-benzoksazin-3-on türevlerinin sentezlediği bildirilmiştir (Denklem 1.7).

Denklem 1.7.



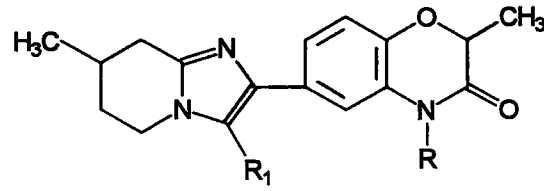
Denklem 1.7'de görülen yöntem ile sentezlenmiş bazı 1,4-benzoksazin-3-on türevleri Tablo 1.19, 1.20, 1.21, 1.22, 1.23, 1.24 ve 1.25'de görülmektedir.

Tablo 1.19. İmidazo[1,2-a]pridin yapısı taşıyan 1,4-benzoksazin-3-on türevleri (Katsura ve ark., 1991).



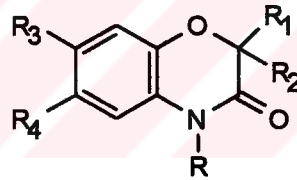
Bil No	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	-H	CH ₃	-H	-H	-H
2	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H
3	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H
4	-H	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-H
5	-H	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-H
6	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	6-CH ₃
7	-H	-CH ₃	-H	-H	7-CH ₃
8	-H	-H	-H	-CH ₃	7-CH ₃
9	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	7-CH ₃
10	-H	-C ₂ H ₅	-H	-CH ₃	7-CH ₃
11	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃	7-CH ₃
12	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-CH ₃	-H	-CH ₃	7-CH ₃
13	-H	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅	7-CH ₃
14	-H	-CH ₃	-H	-Br	7-CH ₃
15	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	7-CH ₃
16	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	8-CH ₃
17	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	8-OC ₂ H ₅

Tablo 1.20. 5,6,7,8-Tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin ile süstitüe edilmiş 1,4-benzoksazin-3-on türevleri (Katsura ve ark., 1991).



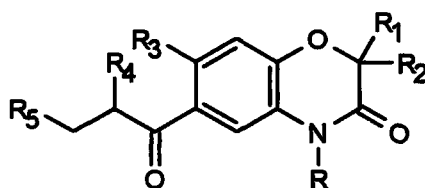
Bil. No	R	R ₁
1	-H	-H
2	-H	-CH ₃
3	-CH ₃	-CH ₃

Tablo 1.21.



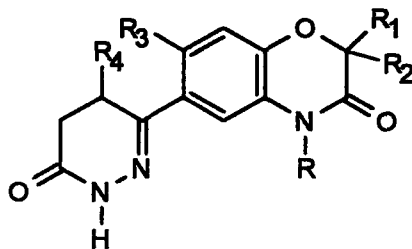
Bil. No	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	-H	-H	-H	-H	-H
2	-H	-H	-H	-CH ₃	-H
3	-H	-CH ₃	-H	-H	-H
4	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H
5	-CH (CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	-H	-H
6	-Siklopentil	-CH ₃	- H	-H	-H
7	-H	-H	-H	-H	-CH ₃

Tablo 1.22.



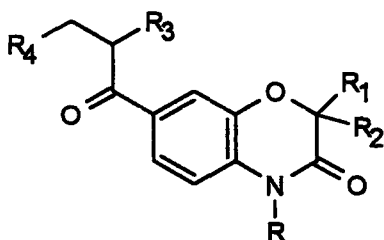
Bil. No	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1	-H	-H	-H	-H	-H	-COOH
2	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-COOCH ₃
3	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-COOCH ₃
4	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-COOH
5	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-COOCH ₃
6	-H	-H	-H	-H	-H	-H
7	-H	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H
8	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-COOH
9	-H	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃	-COOH
10	-H	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-COOH
11	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-H
12	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-COOCH ₃
13	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-COOH
14	-Siklopentil	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-COOH
15	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	-H	-H	-H
16	-Siklopentil	-CH ₃	-H	-H	-H	-H

Tablo 1.23.



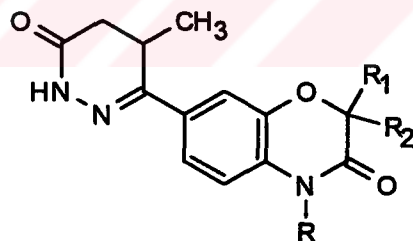
Bil. No	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	-H	-H	-H	-H	-H
2	-H	-H	-H	-H	-H
3	-CH ₃	-H	-H	-H	-H
4	-H	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃
5	-H	-CH ₃	-H	-H	-H
6	-H	-CH ₃	-H	-H	-H
7	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-H
8	-i-C ₃ H ₇	-CH ₃	-H	-H	-H
9	-Siklopentil	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H
10	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H
11	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H

Tablo 1.24.



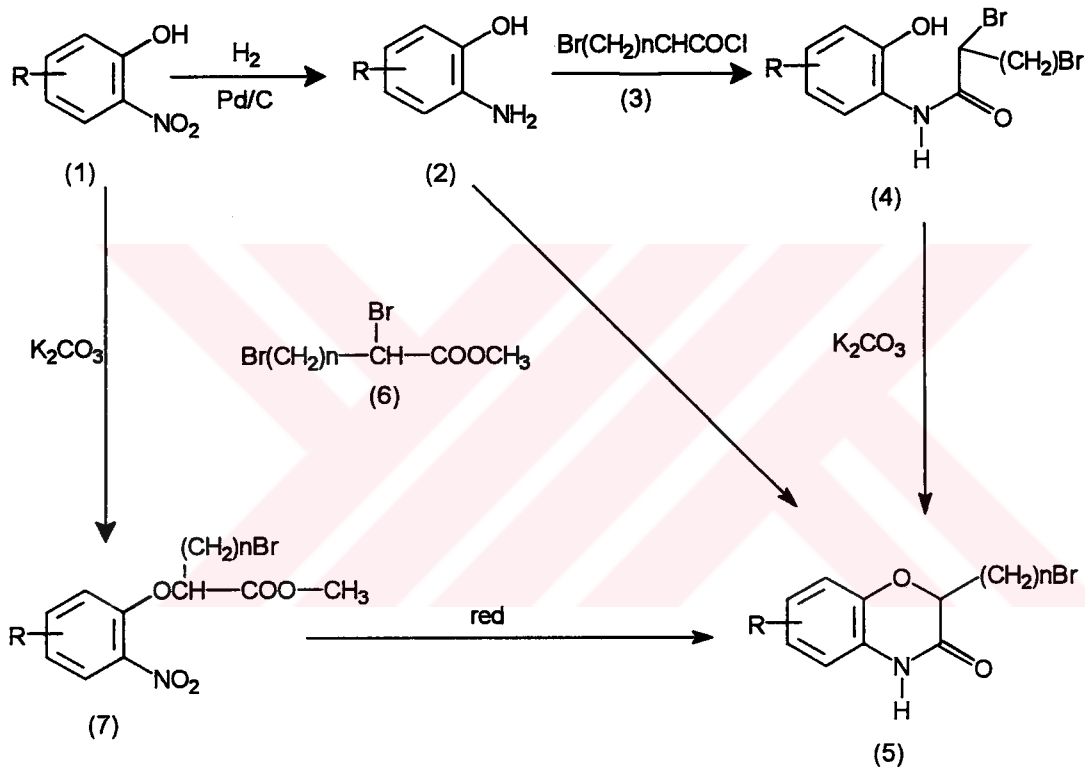
Bil. No	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	-H	-H	-H	-CH ₃	-COOH
2	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-COOCH ₃
3	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	-COOCH ₃
4	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-COOH
5	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-COOCH ₃
6	-H	-H	-H	-H	-H
7	-H	-CH ₃	-H	-H	-H
8	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H

Tablo 1.25.



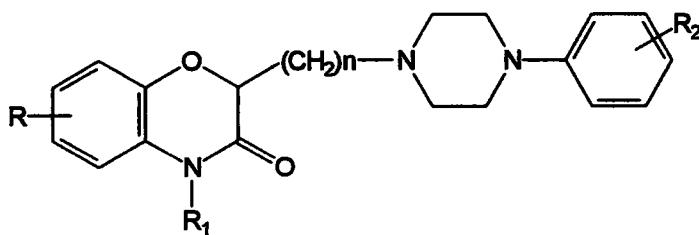
Bil. No	R	R ₁	R ₂
1	-H	-H	-H
2	-CH ₃	-H	-H
3	-H	-CH ₃	-H
4	-H	-CH ₃	-CH ₃
5	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃

Kajino ve ark. (1991) ilgili 2-nitrofenollerin (1) redüksiyonunu takiben elde edilen 2-aminofenol yapısının (2) metil esterler (6) veya açıl klorürlerle (3) ile, benzoksazin türevlerini (5) verdiğini rapor etmişlerdir. Ayrıca, 2-süstitüe-1,4-benzoksazin-3-on yapısındaki türevlerin, 2-nitrofenolün potasyum karbonat varlığında metil esterlerle(6) reaksiyonu sonucunda da elde edildiklerini bildirmişlerdir (Şema 1.5). Şema 1.5'deki yöntemle göre hazırlanan türevler Tablo 1.26'da görülmektedir.



Şema 1.5. Kajino ve ark.'ının (1991) sentzledikleri bileşiklerin elde ediliş yolları

Tablo 1.26.

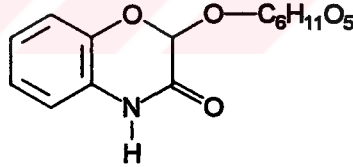


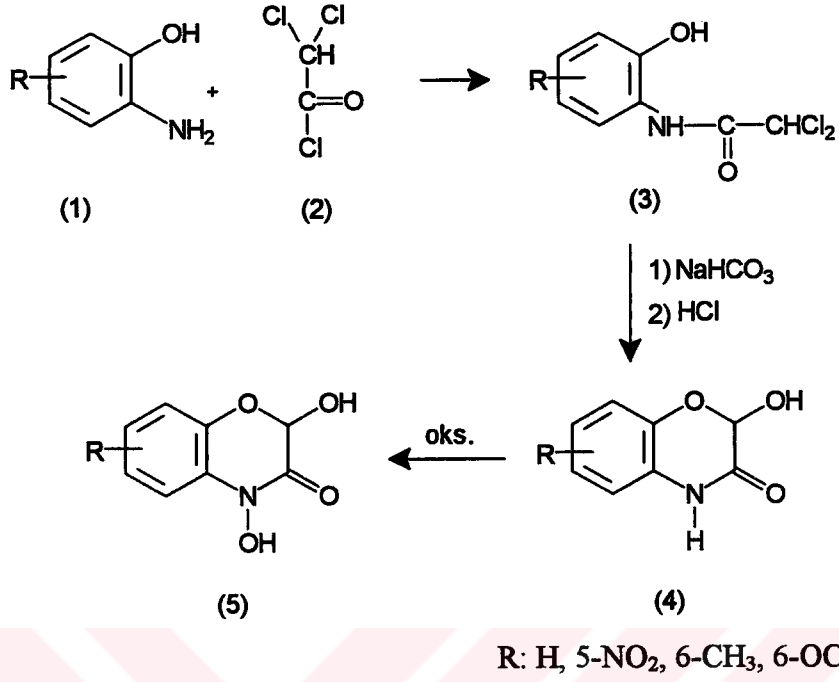
Bil.No	R	R ₁	R ₂	n
1	6-NO ₂	-H	4-F	3
2	6-Cl	-H	4-F	3
3	6-CH ₃	-H	4-F	3
4	6-CH ₃	-H	3-CF ₃	3
5	6-CH ₃	-H	4-F	2
6	-H	-H	4-F	3
7	7-COOC ₂ H ₅	-H	4-F	3
8	5-CH ₃ , 8-i-C ₃ H ₇	-H	4-F	3
9	6-i-C ₃ H ₇ , 7-CH ₃	-H	4-F	3
10	6-CF ₃	-H	4-F	3
11	6-OCH ₃	-H	4-F	3
12	7-OCH ₃	-H	4-F	2
13	6-i-C ₃ H ₇ , 7-CH ₃	-H	4-F	9
14	6-C ₆ H ₅	-H	4-F	3
15	6-sikloheksil	-H	4-F	3
16	6-NH ₂	-H	4-F	3
17	6-NHCON(CH ₃) ₂	-H	4-F	3
18	6-NHCOCH ₃	-H	4-F	3
19	6-CH ₃	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	4-F	3
20	6-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	4-F	3

Sübstiüe 2-aminofenol türevinin (1) ile dikloroasetil klorür (2) ile susuz eter veya benzen içindeki reaksiyonu ile dikloroasetamid türevi (3) hazırlanmış, bu bileşiğin sulu sodyum bikarbonat çözeltisi içinde kaynatıldıktan sonra soğutulup dilüe HCl ile asitlendirilmesi sonucunda da 2-hidroksi-2,4-dihidro-1,4-benzoksazin-3-on türevlerinin sentezlendiği (Denklem 1.8) rapor edilmiştir (Matlin ve ark., 1979, Bravo ve Niemeyer, 1991; Chatterjee ve ark., 1991). Chatterjee ve ark (1991) sentezledikleri ve Denkem 1.8 de belirtilen 4 nolu bileşiğin (R: H), izole ettikleri Blepharin adlı glikozitin aglikonu olan Blepharigenin ile özdeş olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar, bu yapının oksidasyon ile ilgili hidroksamik asite (5) dönüşebileceğini saptamışlardır.

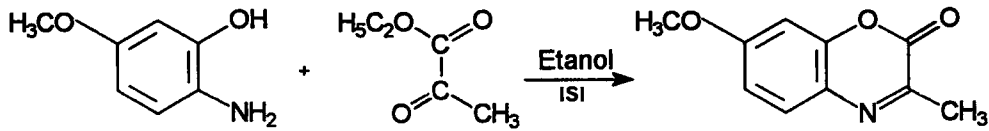
Daha sonraları Tietze ve arkadaşları (1991) aynı yöntemle Blepharigenin sentezini gerçekleştirmiş, elde ettikleri bu aglikon yapısının 2. konumuna glikoz bağlayarak Blepharin (Formül 1.33) sentezini gerçekleştirdiklerini belirtmişlerdir.

Formül 1.33.



Denklem 1.8.

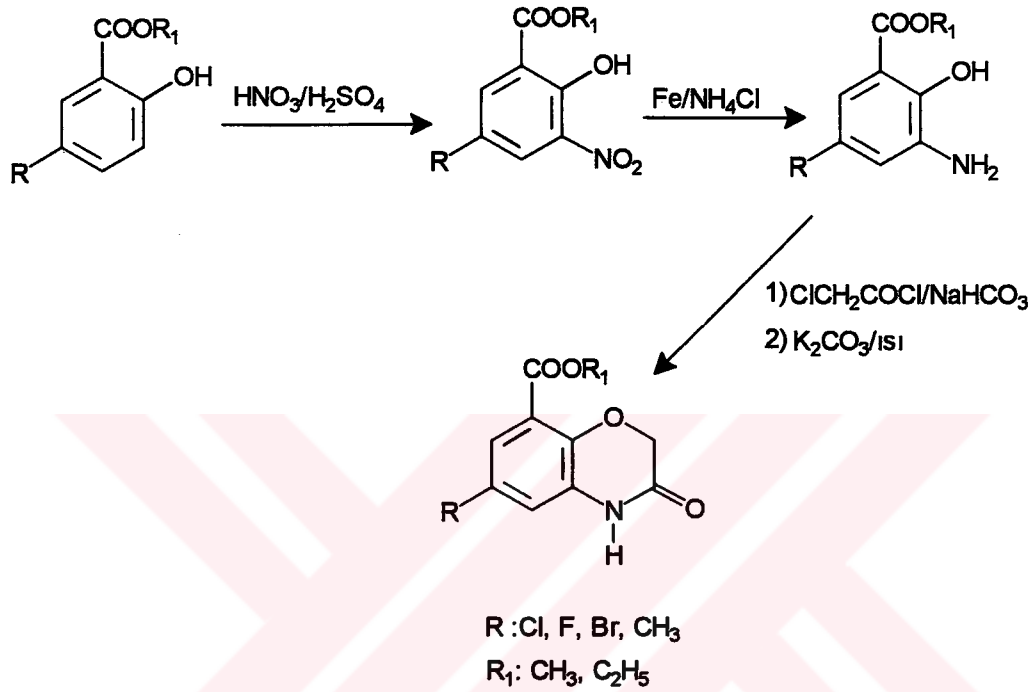
Nakanishi ve ark. 1992 yılında 5-metoksi-2-aminofenölü, etanollü ortamda etil piruvat ile reaksiyona sokarak ısıttıklarında, 3-metil-7-metoksi-1,4-benzoksazin-2-on yapısına ulaştıklarını rapor etmişlerdir (Denklem 1.9).

Denklem 1.9.

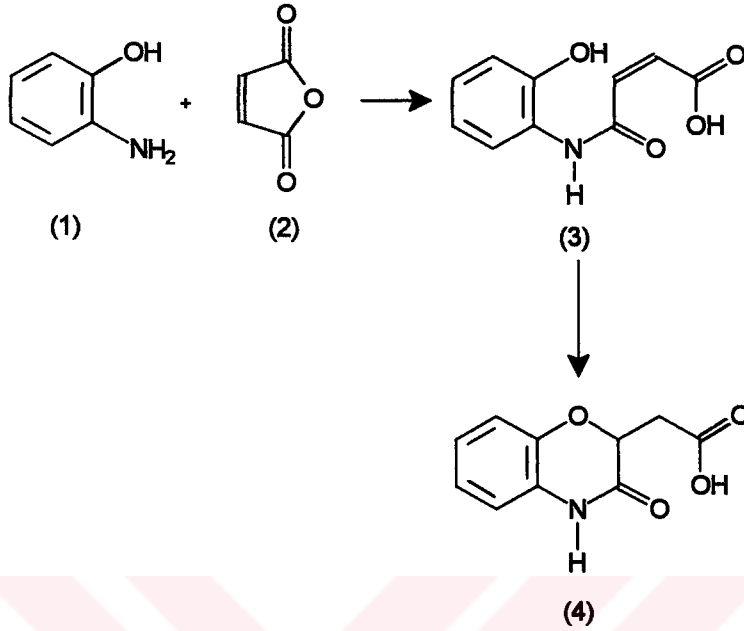
Kawakita ve ark. (1992) Denklem 1.10'da belirtilen fenol türevinin nitrolanmasını takiben redükleyerek ilgili 4,6-disüstitüe-2-aminofenöl yapısını elde etmişlerdir. Hazırlanan bu 2-aminofenöl yapısındaki türev, kloroform içerisinde ve sodyum bikarbonat varlığında α -kloroasetil klorür ile reaksiyona sokularak amid

yapısı oluşturulmuş ve daha sonra potasyum karbonat varlığında ısıtarak halka siklizasyonu gerçekleştirilmiştir (Denklem 1.10).

Denklem 1.10.

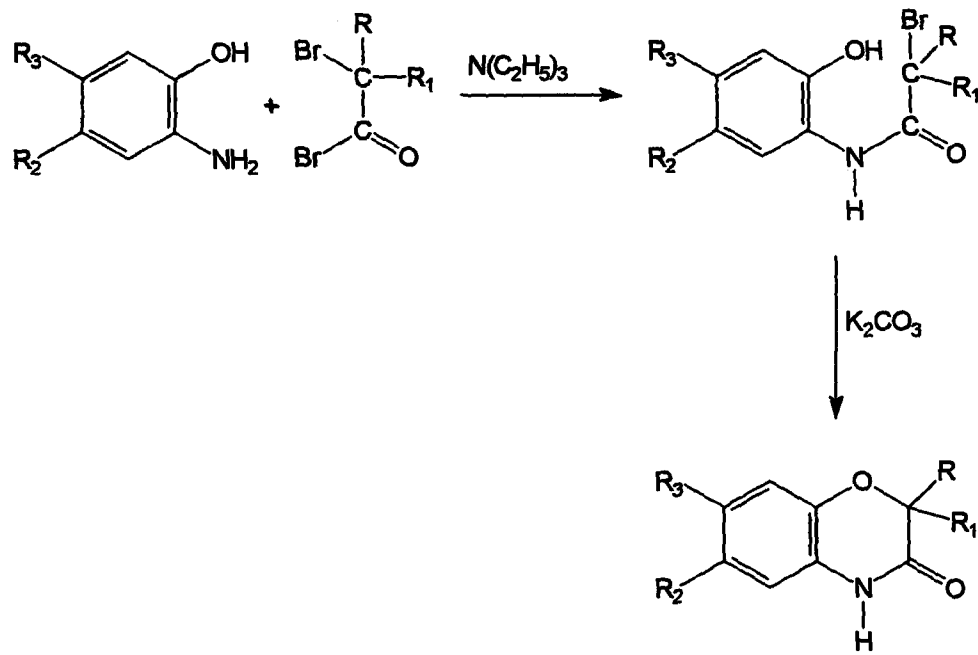


Okofor ve Akpuaka (1993), Teitei (1986) 2-aminofenoller ile maleik anhidritlerin reaksiyonları sonucunda 1,4-benzoksazin-3-on yapısı içeren türevler sentezlemişlerdir. Bu reaksiyon, 2-aminofenolün amin grubunun maleik anhidritin karbonil karbonuna nükleofilik atağı ile başlamış, bunu maleik anhidritin halkalı yapısının açılarak, 2-aminofenoldeki fenolik hidroksil grubunun maleik anhidrit üzerindeki olefinik bağa katılması takip ederek, halkanın siklizasyonu ve sonuç olarak 1,4-benzoksazin yapısındaki 4 nolu bileşiğin sentezi şeklinde gerçekleşmiştir (Denklem 1.11).

Denklem 1.11.

Matsumoto ve ark. 1996 yılında, 4,5-disübstitüe-2-aminofenol türevlerini çeşitli yapılarıdaki bromoasetil bromürlerle, trietilamin varlığında reaksiyona sokarak, amid yapılarına ulaşmışlar ve daha sonra potasyum karbonat varlığında halka siklizasyonunu sağlayarak, 1,4-benzoksazin-3-on yapısındaki çeşitli türevleri sentezlemişlerdir (Şema 1.6, Metod A). Aynı araştırmacılar, 4-sübstitüe-2-nitrofenollerin, çeşitli bromoasetaldehyt yapıları ile potasyum karbonat varlığında reaksiyona sokarak, fenoksi türevlerini elde etmişler ve ardından nitro grubunun redüksiyonunu gerçekleştirerek halkanın siklizasyonunu sağlamışlardır (Şema 1.6, Metod B).

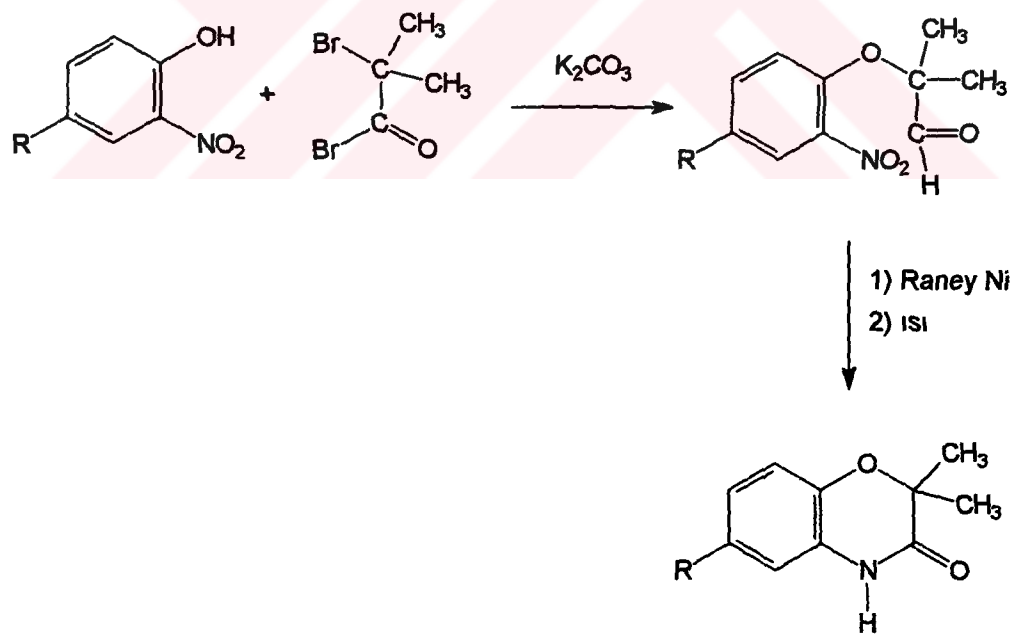
Metod A



$R, R_1: \text{H}, \text{CH}_3$

$R_2, R_3: \text{H}, \text{NO}_2$

Metod B

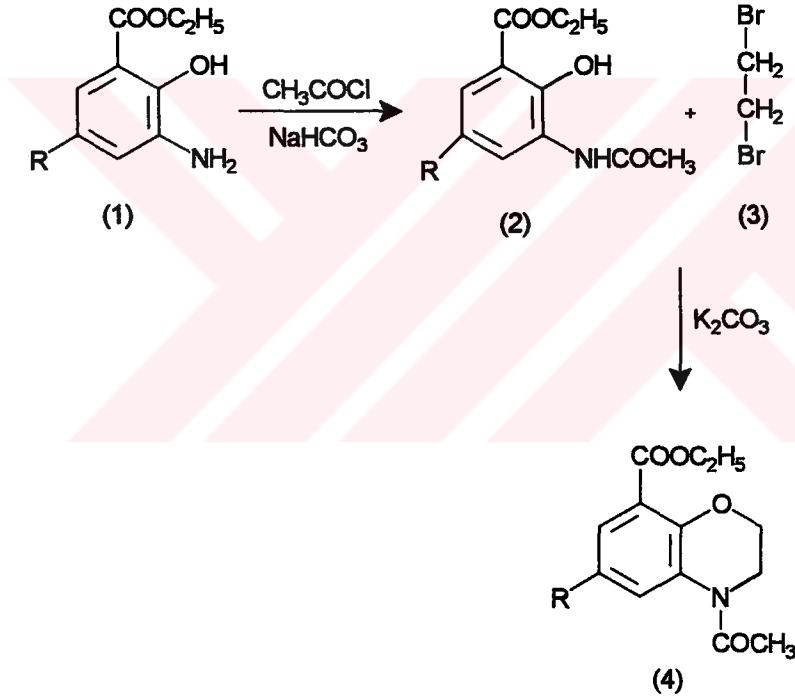


$R: \text{CF}_3, \text{Br}, \text{OCH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

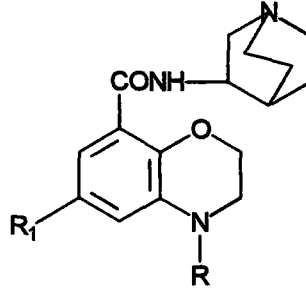
Şema 1.6. Matsumoto ve ark.'ının (1996) sentezlediği bileşiklerin elde ediliş yolları.

Kuroita ve ark. (1996) tarafından yapılan bir çalışmada etil 3-amino-5-sübsitü-2-hidroksibenzoat önce asetil klorür ile reaksiyona sokularak 2 nolu yapı elde edilmiştir. Elde edilen bu yapının 1,2-dibromoetan ile potasyum karbonat varlığında reaksiyonu sonucunda 3,4-dihidro-1,4-benzoksazin türevi (4) bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 1.12). Bu yöntemle hazırlanan bazı N-(1-azabisiklo [2,2,2]-okt-3-il)-6-sübsitü-3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzoksazin-8-karboksamid türevleri Tablo 1.27’de gösterilmektedir.

Denklem 1.12.



Tablo 1.27. N-(1-azabisiklo [2,2,2]-okt-3-il)-6-sübsitüe-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoksazin halkası taşıyan türevler (Kuroita ve ark., 1996)

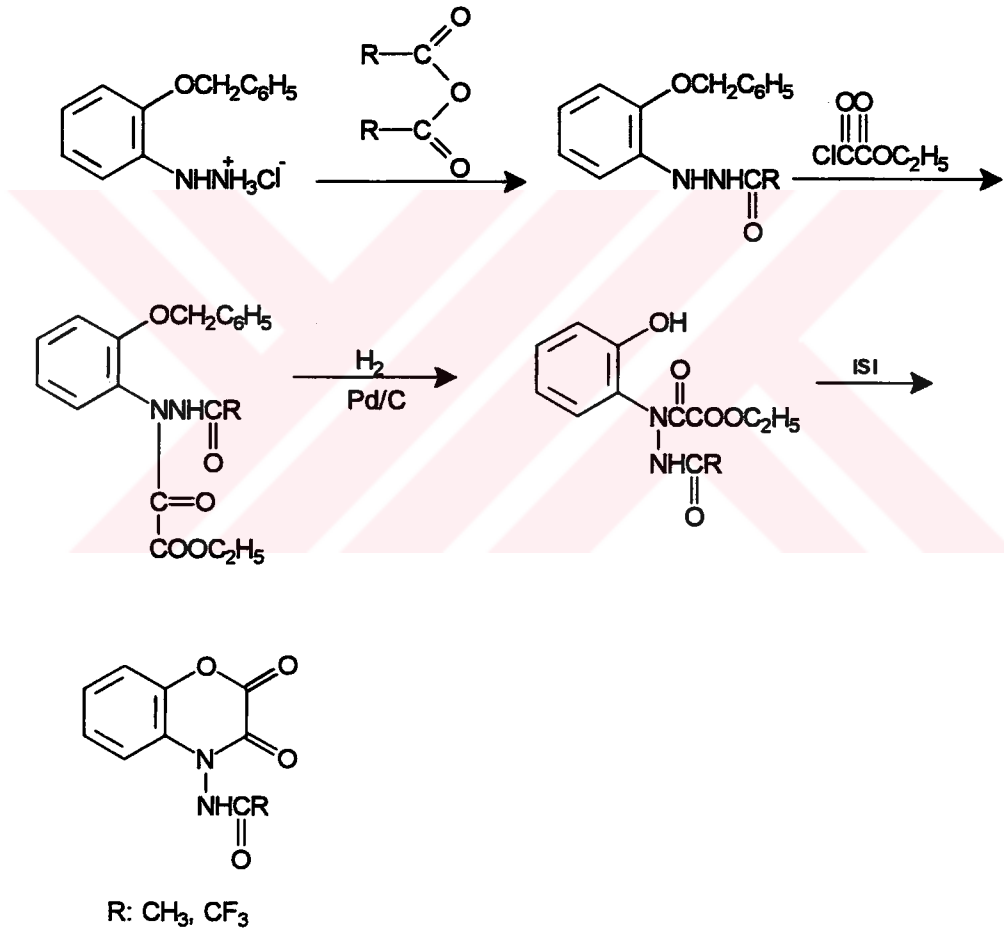


Bil. No	R	R ₁
1	-H	-Cl
2	-CH ₃	-Cl
3	-CH ₂ CH ₃	-Cl
4	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-Cl
5	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-Cl
6	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-Cl
7	-CH ₂ C ₆ H ₅	-Cl
8	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	-Cl
9	-COCH ₃	-Cl
10	-COC ₆ H ₅	-Cl
11	-CH ₃	-H
12	-CH ₃	-F
13	-CH ₃	-Br
14	-CH ₃	-CH ₃
15	-CH ₃	-NO ₂
16	-CH ₃	-NH ₂

1.2.2.3. Hidrazin ve Anilinlerden Hareketle 1,4-Benzoksazin-2,3-dion Türevlerinin Sentezleri

Smisson ve Corbett (1972) o-benziloksifenilhidrazin hidroklorürün terminal azotunu açıldikten sonra elde ettikleri 1-(o-benziloksifenil)-2-açilhidrazini, etil oksalil klorür ile reaksiyona sokarak, ulaştıkları yapının hidrojenasyonundan sonra ısıtarak halkanın kapanması ile 4-açilamido-1,4-benzoksazin-2,3-dion türevlerine geçmişlerdir (Denklem 1.13).

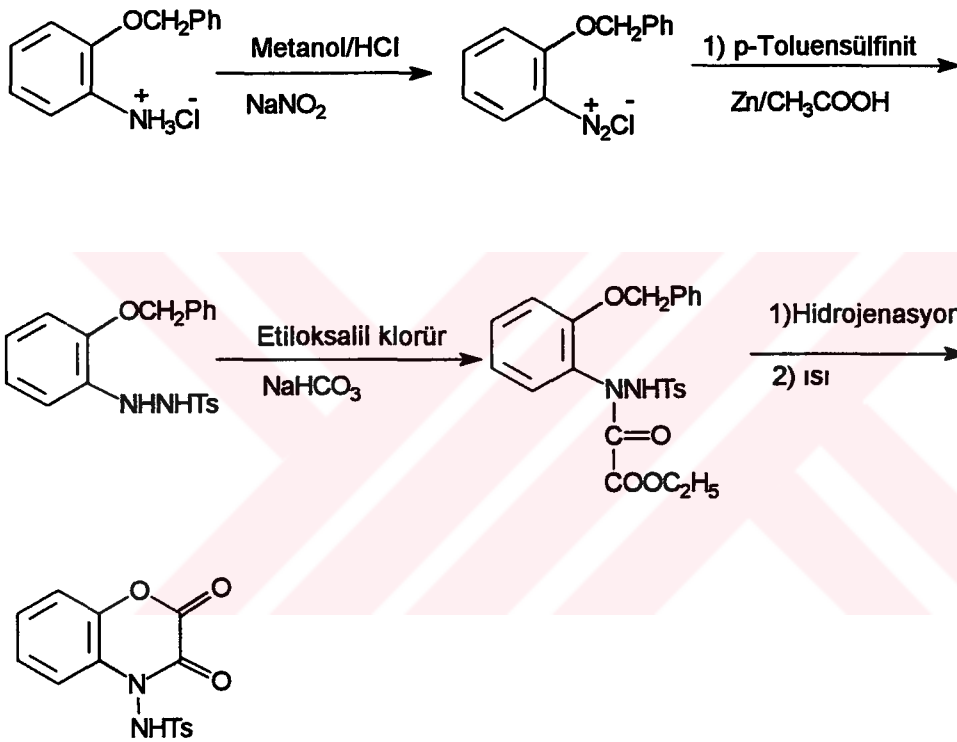
Denklem 1.13.



Aynı araştırmacılar, o-benziloksianilinden hareketle hazırladıkları diazonyum tuzuna, sodyum p-toluensülfinitin nükleofilik katımı ile diimid türevine geçmişlerdir. Bu yapının çinko tozu ve asetik asit ile reaksiyonu sonucunda yüksek verimle tosilhidrazin türevini elde etmişlerdir. Elde ettikleri tosilhidrazinin, etil oksalil klorür

ile açılasyonu sonucunda 1-(o-benziloksifenil)-1-etiloksalil-2-(p-toluensülfonil) hidrazin yapısı sentezlenmiş ve bu bileşik üzerindeki koruyucu benziloksi grubunun uzaklaştırılmasından sonra yapı ısıtılarak halkanın kapanması sonucu, 4-(p-toluensulfonamido)-1,4-benzoksazin-2,3-dion yapısını sentezlemişlerdir (Denklem 1.14).

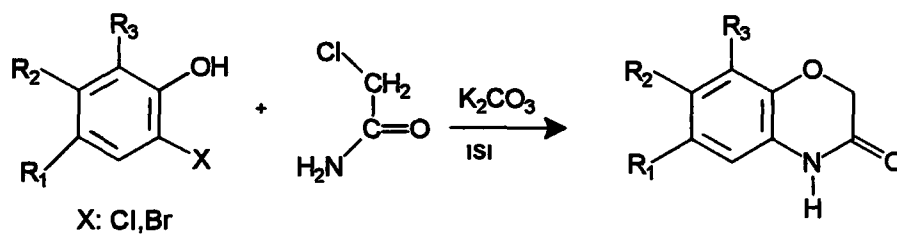
Denklem 1.14.



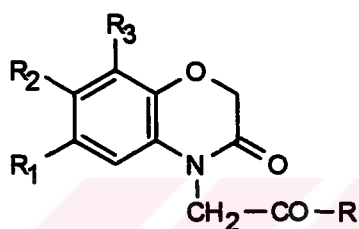
1.2.2.4. 2-Halofenol'den Hareketle 1,4-Benzoksazin-3-on Türevlerinin Sentezleri

Hogale ve Nikam (1988) çeşitli 2-halofenolleri etanol içinde kloroasetamid ve potasyum karbonat varlığında kaynatmak suretiyle 1,4-benzoksazin-3-(2H)-on yapısına ulaşmışlardır (Denklem 1.15). Elde ettikleri bu yapıyı etil bromoasetat ve hidrazinhidrat ile reaksiyona sokmaları sonucunda Tablo 1.28 ve 1.29'da gösterilen benzoksazin türevlerini sentezlemişlerdir.

Denklem 1.15.

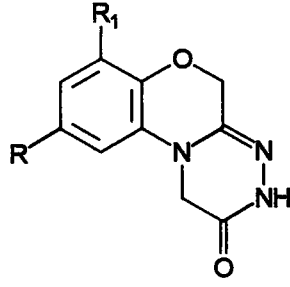


Tablo 1.28.



Bil. No	R	R ₁	R ₂	R ₃
1	-OC ₂ H ₅	-H	-H	-H
2	-OC ₂ H ₅	-Br	-H	-Br
3	-OC ₂ H ₅	-Br	-H	-Cl
4	-OC ₂ H ₅	-Cl	-H	-Br
5	-OC ₂ H ₅	-CH ₃	-H	-CH ₃
6	-OC ₂ H ₅	-Br	-H	-CH ₃
7	-OC ₂ H ₅	-Cl	-CH ₃	-Br
8	-OC ₂ H ₅	-Cl	-H	-H
9	-NHNH ₂	-H	-H	-H
10	-NHNH ₂	-Br	-H	-Br
11	-NHNH ₂	-Br	-H	-Cl
12	-NHNH ₂	-Cl	-H	-Br
13	-NHNH ₂	-Br	-H	-CH ₃
14	-NHNH ₂	-Cl	-H	-H

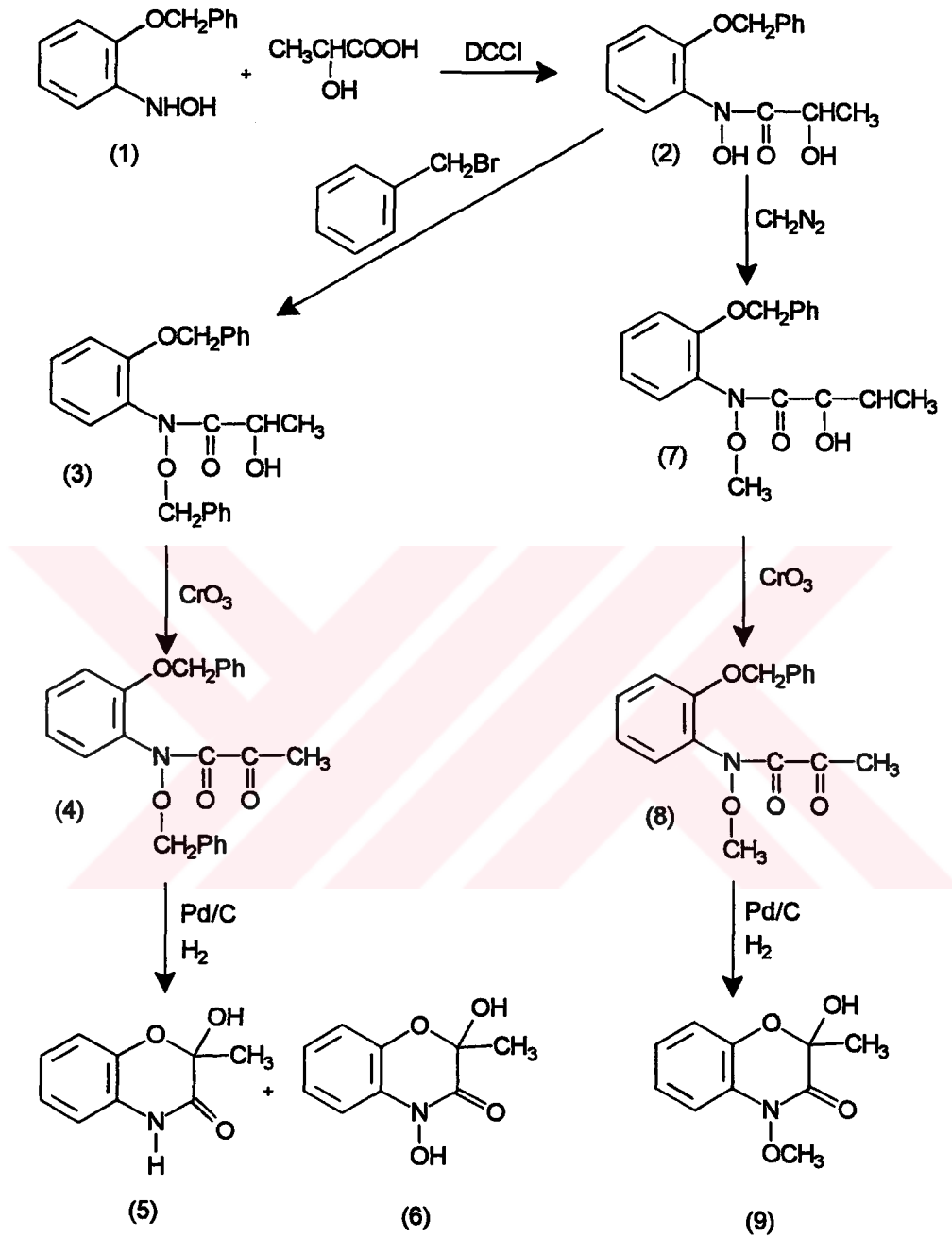
Tablo 1.29.



Bil. No	R	R ₁
1	-Br	-Br
2	-Br	-Cl
3	-Cl	-Br
4	-Br	-CH

1.2.2.5. o-(Benziloksi)fenilhidroksilamin'den Hareketle 1,4-Benzoksazin Türevlerinin Sentezleri

Smisman ve ark. (1972) o-(benziloksi)fenilhidroksilaminden (1) hareketle 2-hidroksi-2-metil-1,4-benzoksazin-3-on (5) ve 2-hidroksi-2-metil-4-metoksi-1,4-benzoksazin-3-on (9) türevlerinin elde edilebileceğini ortaya koymuşlardır. o-(Benziloksi)fenilhidroksilamin ve laktik asitin, disikloheksilkarbodimid (DCCI) varlığında 25 °C de ve tetrahidrofuran içindeki reaksiyonu ile 2 nolu bileşiği elde etmişlerdir. Bu türevin, benzilbromür ile reaksiyonu sonucu ulaşılan 3 nolu bileşik okside edildiğinde 4 nolu bileşiği vermiştir. 4 nolu bileşiğin hidrojenasyonu sonucunda ise 5 ve 6 nolu bileşikler elde edilmiştir. Ayrıca 2 nolu bileşiğin diazometan ile reaksiyonu sonucunda 7 numaralı türev, bu türevin de oksidasyonu ve ardından redüksiyonu ile de 9 nolu bileşik elde edilmiştir (Şema 1.7).

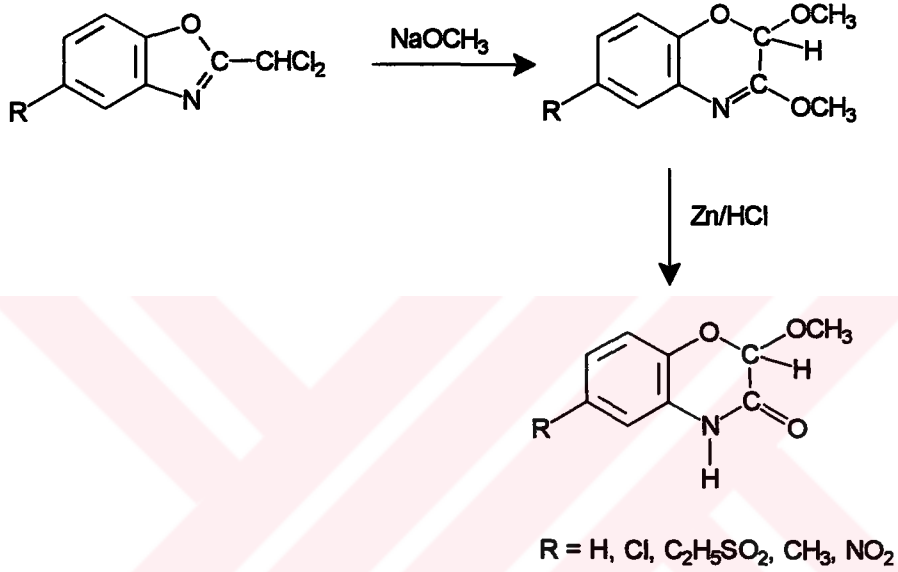


Şema 1.7. Smitsman ve ark.'nın (1972) sentezlediği bileşiklerin elde edilmiş yolları

1.2.2.6. Benzoksazollerden Hareketle 1,4-Benzoksazin Türevlerinin Sentezleri

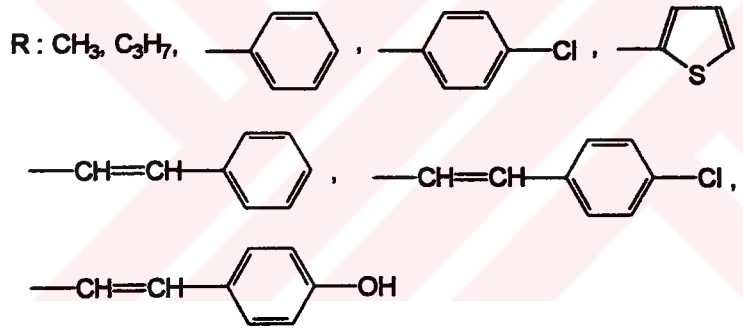
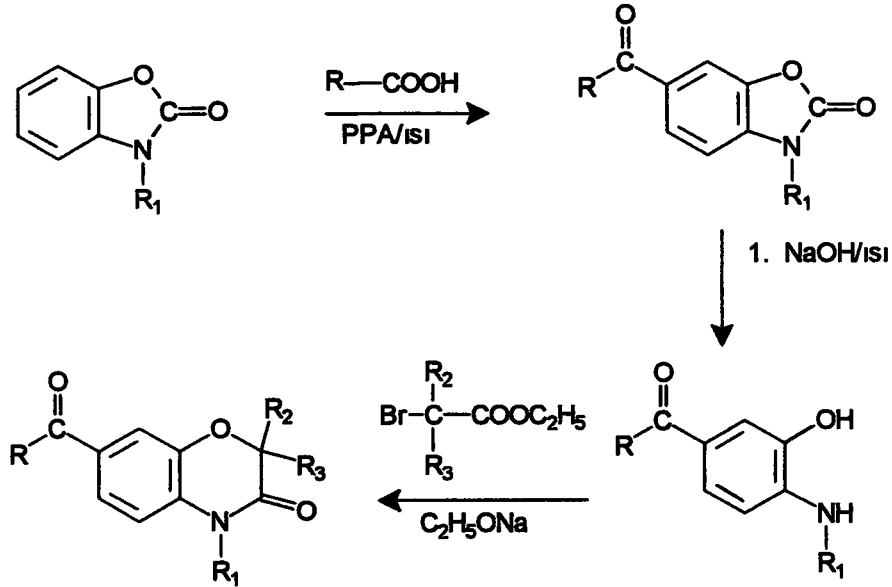
Gaub ve Heitzer (1970) 2-diklorometilbenzoksazollerden hareketle sodyum metilat da kullanarak bazı 1,4-benzoksazin türevlerini sentezlemişlerdir (Denklem 1.16).

Denklem 1.16.



Moussavi ve ark. (1989) tarafından gerçekleştirilen bir başka sentezde ise benzoksazol-2-ondan hareketle ilgili karboksilik asit ve polifosforik asit varlığında ısı uygulandığında, benzoksazol-2-on türevinin 6. konumu açılarak ardından oksazol halkasının alkali hidrolizi ile 5-açıl-2-aminofenol yapısına ulaşmışlardır. Elde ettikleri bu bileşiğin çeşitli α -halo esterlerle ile sodyum etilat varlığında kondanse ederek, 1,4-benzoksazin-3-on yapısındaki bileşikleri sentezlemişlerdir (Denklem 1.17).

Denklem 1.17.

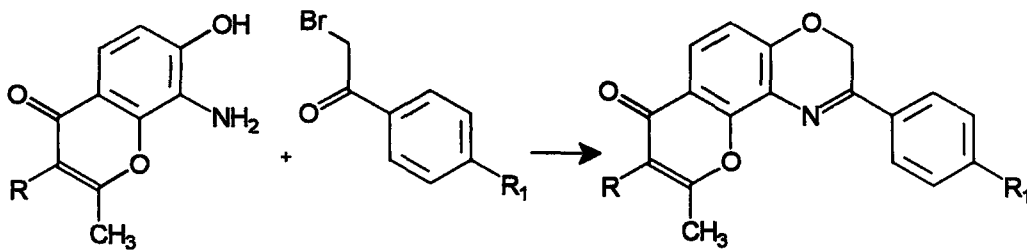


$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3; \text{H, CH}_3$

1.2.2.7. 2,3-Dimetil-7-hidroksi-8-aminokromon Bileşiklerinden Hareketle 1,4-Benzoksazin Türevlerinin Sentezleri

Shanker ve ark. 1989 yılında yaptıkları bir çalışmada, 2-metil veya 2,3-dimetil-7-hidroksi-8-aminokromonların, potasyum karbonat içeren kuru aseton içinde bromometil fenil keton ile reaksiyona sokarak, çeşitli 9-aril-4H,8H-pirano[2,3-f](1,4)-benzoksazin-4-on türevlerini sentezlediklerini bildirmişlerdir(Denklem 1.18).

Denklem 1.18

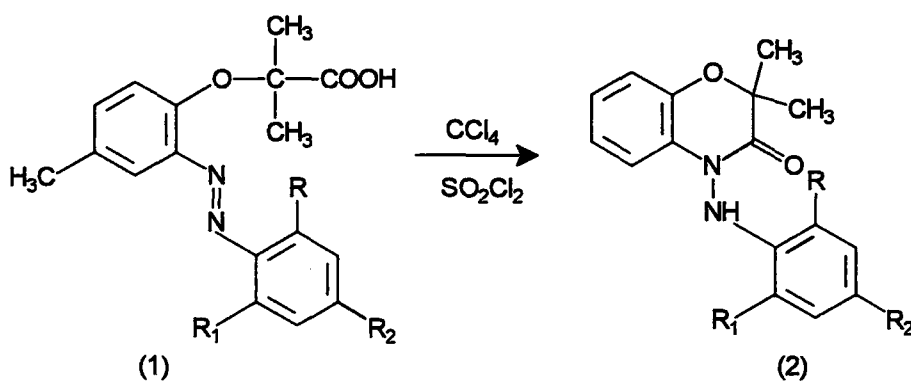
R : H, CH₃R₁: H, Cl, CH₃, OCH₃

1.2.2.8. Arilazofenoksi Asitlerden Hareketle Benzoksazin Türevlerinin

Sentezleri

Arilazofenoksi asitler (1), CCl₄ ve SO₂Cl₂ varlığında reaksiyona sokulduğunda (Byers ve ark., 1981) klorlanmış benzoksazinon (2) türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 1.19).

Denklem 1.19.

R : H, CH₃, ClR₁ : H, CH₃R₂ : H, CH₃, OCH₃

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Materyaller

2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Erime noktası tayini aleti: Büchi SMP 20

UV Spektrofotometresi: Shimadzu 1601

IR Spektrofotometresi: Perkin Elmer Model 782

NMR Spektrometresi: Bruker GmbH DPX-400 (400 MHz) High Performance
Digital FT-NMR Spektrometresi

2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sentez ve saflaştırma işlemlerinde Merck Firması üretimi olan 2-aminofenol, 5-metil-2-aminofenol, monoetil fumarat, sodyum bikarbonat, potasyum hidroksit, sodyum hidroksit, dioksan, benzen, eti asetat, metanol, dietil eter, petrol eteri, susuz sodyum sülfat, hidroklorik asit, glasiyal asetik asit, Aldrich Firması üretimi olan dikloroasetil klorür, 5-nitro-2-aminofenol, 5-nitro-4-kloro-2-aminofenol, potasyum karbonat, Fluka olan 4-kloro-2-aminofenol, tiyonil klorür, Ega-Chemie Firması üretimi olan 4-metil-2-aminofenol ve Teknik Firması üretimi olan etanol kullanılmıştır.

Kromatografi çalışmalarında ise adsorban olarak Kieselgel-60 GF₂₅₄ (Merck) ve Kieselgel-60 (230-400 mesh ASTM) (Merck) kullanılmıştır.

Yapı analizi çalışmalarında spektral saflıkta metanol, potasyum bromür, kloroform-d ve dimetilsülfoksit-d (Merck) kullanılmıştır.

Mikrobiyolojik çalışmalarda ise susuz etanol (Barker), Mueller Hinton Broth (Difco), Sabouroud Dekstroz Broth (Oxoid), Nutrient Broth (Oxoid) kullanılmıştır.

2.2. Metodlar

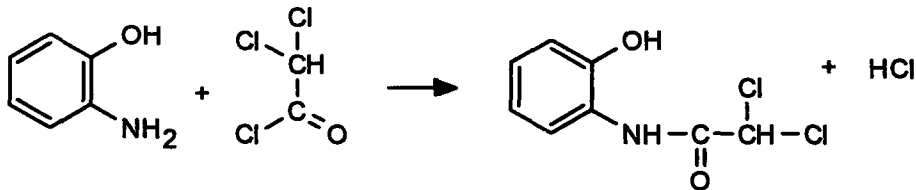
2.2.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentezleri, Reaksiyon Denklemleri ve Saflaştırma Yöntemleri

2.2.1.1. 3,4-Dihidro-2-hidroksi-3-okso-2H-1,4-benzoksazin Yapısının Sentezi

Metod A:

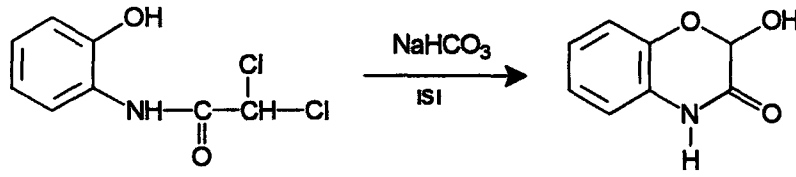
Kuru eter içindeki 2-aminofenol çözeltisi üzerine damla damla dikloroasetil klorür süspansiyonu ilave edilerek, 1,5-2 saat süre ile oda ısısında magnetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Reaksiyon süresi bitiminde karışım, pileli süzgeç kağıdından süzülerek eterli çözelti ayrıldı ve soğukta kristalize edilerek erime noktası 132-133 °C olan N-dikloroasetil-2-aminofenol elde edildi (Denklem 2.1).

Denklem 2.1.



Elde edilen N-dikloroasetil-2-aminofenol bileşiği, sulu sodyum bikarbonat içinde 1,5 saat kaynatıldı. Reaksiyon süresi bitiminde karışım soğutuldu ve sırasıyla 2N HCl ile asitlendirildi ve eter ile ekstre edildi. Bu ekstreler toplandı ve susuz sodyum sülfat ile muamele edilerek sudan arındırıldı ve kuruluğa kadar uçuruldu. Bakiye etanolde çözülerek, soğukta kristallendirildi. Kristaller süzülerek toplandı ve vakum etüvünde kurutuldu (Denklem 2.2).

Denklem 2.2.



2.2.1.2. Etil 3,4-Dihidro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetat Türevlerinin Sentezleri

Metod B:

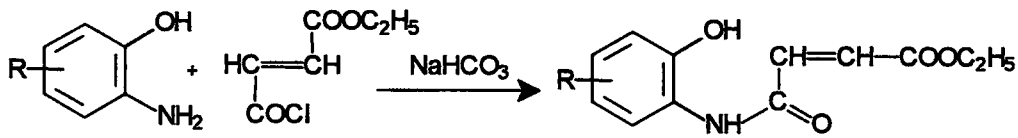
Monoetil fumarat, tiyonil klorür ile benzen içinde, ve geri çeviren soğutucu altında 3 saat süreyle 80 °C'da magnetik karıştırıcı üzerinde ısıtıldı. Reaksiyon bitiminde çözücü ve tiyonil klorürün aşırısı ortamdan uzaklaştırıldı ve sıvı haldeki monoetil fumaril klorür elde edildi (Denklem 2.3).

Denklem 2.3.



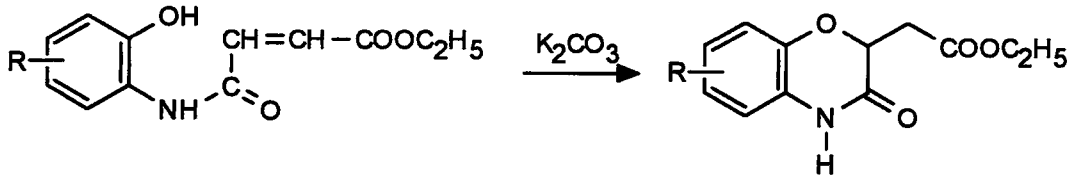
Elde edilen monoetil fumaril klorür, 4 veya 5-süstitüe-2-aminofenol ve sodyum bikarbonatın dioksan içindeki çözeltisine ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 24 saat süre ile magnetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Reaksiyon süresi sonunda elde edilen karışım suya döküldü ve etil asetat ile ekstre edildi. Toplanan etil asetatlı faz su ile yıkanıp, susuz sodyum sülfat ile muamele edilerek suyundan arındırıldı ve kuruluğa kadar uçuruldu. Bakiye etanolde çözülerek, soğukta kristallendirildi ve kristaller süzülerek toplandı (Denklem 2.4).

Denklem 2.4.



Böylece elde edilen etil 3-[(4 veya 5-süstitüe-2-hidroksifenil)karbamoil] akrilat ve potasyum karbonat, etanol içerisinde oda ısısında 3 saat magnetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Reaksiyon süresi sonunda karışım su içine boşaltıldı ve etil asetat ile ekstre edildi. Toplanan etil asetatlı faz su ile yıkanıp, susuz sodyum sülfat ile muamele edilerek sudan arındırıldı ve kuruluğa kadar uçuruldu. Bakiye etanolde çözülerek soğukta kristallendirildi. Kristaller süzülerek toplandı ve vakum etüvünde kurutuldu (Denklem 2.5).

Denklem 2.5.

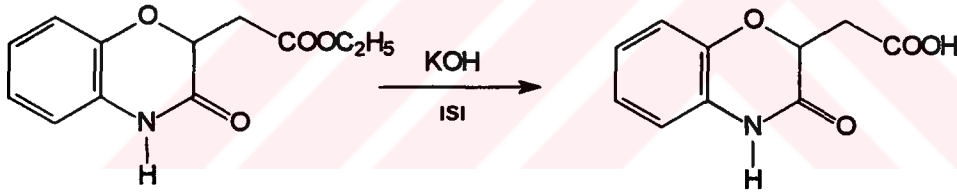


2.2.1.3. 3,4-Dihidro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-karboksilik Asitin Sentezi

Metod C:

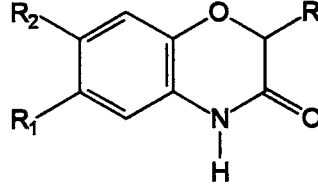
Metod B'ye göre elde edilen etil 3,4-dihidro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetat, alkollü 2N potasyum hidroksit içerisinde geri çeviren soğutucu altında ve magnetik karıştırıcı üzerinde kaynatıldı (Bourdais, 1962). Reaksiyon süresinin bitiminde çözelti soğutularak 2N HCl ile asitlendirildikten sonra süzldü ve etil asetat ile ekstre edildi. Toplanan etil asetatlı faz su ile yıkandı, susuz sodyum sülfat ile muamele edilerek sudan arındırıldı ve kuruluğa kadar uçuruldu. Bakiye daha sonra kolona alınarak, kloroform ile tüketildi. Ayrıştırılan bileşik çözeltileri biraraya toplandı ve çözelti uçuruldu. Bakiye etanolde çözülerek, soğukta kristallendirildi. Kristaller süzülerek toplandı ve vakum etüvünde kurutuldu (Denklem 2.6).

Denklem 2.6.



2.2.1.4. Elde Edilen Bileşiklerin Safılıklarının Araştırılması

Metod A, B ve C ile belirtilen sentez yöntemlerinin uygulanması sonucunda 1,4-benzoksazin-3-on yapısı taşıyan 8 adet bileşik sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler Tablo 2.1 de verilmiştir.

Tablo 2.1. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler

Bil. No	R	R ₁	R ₂
1	-OH	-H	-H
2	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-H	-H
3	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-Cl	-H
4	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-CH ₃	-H
5	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-H	-NO ₂
6	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-H	-CH ₃
7	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-Cl	-NO ₂
8	-CH ₂ COOH	-H	-H

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonlardaki gelişmeleri izlemek ve elde edilen maddelerin saflık derecelerini saptamak üzere İnce Tabaka Kromatografisi'nden (İTK) yararlanılmıştır. Ayrıca Metod C'de belirtilen ürünü saf olarak elde etmek için Kolon Kromatografisi uygulanmıştır. İTK için hazırlanan cam plaklar Camag ince tabaka yayıcısı ile 0.300 mm kalınlığında adsorban ile kaplanarak 105 °C'lik etüvde 1 saat süre ile bekletilerek aktive edilmiştir. Kolon Kromatografisi ve İTK çalışmaları sırasında kullanılan adsorban ve çözücü sistemler aşağıda verilmiştir.

Adsorban : İTK için, Kieselgel-60 GF₂₅₄,
Kolon Kromatografisi için, Kieselgel-60 (230-400 mesh)

İTK için Çözücü Sistemler: (M)

Kloroform : Metanol (20: 0,3) (M1)

Kloroform : Metanol (20: 0,5) (M2)

Kloroform : Metanol (20: 1,0) (M3)

Kloroform : Metanol (20: 1,5) (M4)

Kloroform : Metanol (20: 2,0) (M5)

Kloroform : Metanol : Glasiyal Asetik Asit (20: 5: 0,02) (M6)

Kolon Kromatografisinde solvan sistemi olarak kloroform kullanılmıştır.

İTK işlemlerinde sürükleme tamamlandıktan sonra plaklar açık havada kurutularak önce 254 nm dalga boyundaki UV lambasında incelendi. Lekelerin belirlenmesi için % 5'lik FeCl_3 çözeltisi ve Dragendorff belirteçlerinden yararlanıldı.

2.2.2. Elde Edilen Bileşiklerin Yapı Analiz Yöntemleri

Sentezlenen bileşiklerden birçoğunun yapı analizleri literatürde açıklandığından, elde edilen bileşiklerin yapılarının aydınlatılması bu bilgilerden yararlanılarak UV, IR ve $^1\text{H-NMR}$ analiz yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Matlin ve ark., 1979, Masuoka ve ark., 1986).

2.2.2.1. Ultraviyole Spektral Analizleri

Elde edilen tüm bileşiklerin Ultraviyole (UV) spektral analizleri metanol içinde ve yaklaşık 10^{-4} M konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerinde ve 200-800 nm dalga boyları arasında tarama yapılarak gerçekleştirilmiştir.

Bileşikler, 288-289, 252-265, 211-221 nm aralıklarındaki dalga boylarında maksimum absorpsiyon bandlarını vermektedir. Benzoksazin halkasının 6. yada 7.

konumunda nitro gibi bir kromofor gurubun getirilmesi batokromik kaymaya neden olmaktadır.

Sentezlenen her bileşğin maksimum absorpsiyon bantları (λ_{max}) ve bu dalga boyunda hesaplanan molar ekstingsiyon katsayılarının logaritması ($\log \epsilon$) bulgular kısmında verilmiştir.

2.2.2.2. Infrared Spektral Analizleri

Sentezlenen tüm bileşiklerin İnfrared (IR) spektrumları, potasyum bromür ile disk hazırlanarak alınmıştır. Sentez edilen türevlerin IR spektral analizlerinde sentez başlangıç bileşiklerinin bulunabileceğini gösteren O-H, NH₂ gerilim bandlarına rastlanılmamıştır. Elde edilen türevlerin IR spektrumları incelendiğinde aşağıda verilen ortak absorpsiyon bandları dikkati çekmektedir (Matlin ve ark., 1979, Masuoka ve ark., 1986).

- 3220-3890 cm⁻¹ -N-H, -C-H ve =C-H gerilimleri
- 1750-1690 cm⁻¹ C=O gerilimleri
- 1530-1500 cm⁻¹ Aromatik C=C gerilimleri
- 1460-1320 cm⁻¹ C-N gerilimleri ile C-H gerilimleri
- 1300-1030 cm⁻¹ C-O-C gerilimleri
- 990-590 cm⁻¹ benzen halkası =C-H düzlem dışı eğilimleri

Sentezlenen her bileşğin elde edilen IR spektrumu ve çözümü bulgular kısmında gösterilmiştir.

2.2.2.3. ¹H NMR Spektral Analizleri

Sentez edilen bileşikler kloroform-d (CDCl₃) veya dimetilsülfoksit-d₆ (DMSO-d₆)

içinde çözülerek $^1\text{H-NMR}$ spektrumları alınmıştır. Spektrumlarda iç referans standart olarak tetrametilsilan (TMS) kullanılmıştır.

Türevlerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde, spektrumlardaki 7,25 δ ppm deki pikin CDCl_3 içindeki CHCl_3 'den, 2,52 δ ppm'deki pikin ise CD_3SOCD_3 içindeki $\text{CD}_3\text{SOCD}_2\text{H}$ 'den ileri geldiği gözlenmiştir. 3,34 δ ppm'deki pik ise dötero dimetil sülfoksit içindeki sudan kaynaklanmaktadır. (Nedime Ergenç, 1989) Aromatik halkaya ait protonların rezonans sinyalleri, aromatik sistemden kaynaklanan anizotropik etki nedeni ile paramanyetik kayma göstererek düşük alanda görülmektedir. Sentezlenen türevlerde 2. konumdaki metil, metilen gruplarının protonlarının sinyalleri ise komşusundaki atom ya da atom gruplarına bağlı olarak spektrumun değişik alanlarında gözlenmektedir.

Sentez edilen türevlerdeki N-H protonları 9,10-11,10 δ ppm aralığında pik vermektedir. Alifatik CH_3 protonları 1,25-1,30 δ ppm'de, karbonil grubuna komşu olan CH_2 protonları 2,80-3,10 δ ppm'de, etil esterin CH_2 protonları 4,2 δ ppm'de, oksazin halkasındaki C-H protonları 4,90-5,50 δ ppm'de, aromatik CH_3 protonları 2,25-2,30 δ ppm'de ve benzoksazin halkasına ait aromatik C-H protonları 6,60-7,90 δ ppm arasında gözlenmiştir (Masuoka ve ark., 1986).

Elde edilen her türevin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ve çözümlenmeleri bulgular kısmında verilmiştir

2.2.3. Elde Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki Tayin Yöntemleri

Sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik etki tayini, in vitro ortamda antibakteriyel ve antifungal etkilerinin araştırılması şeklinde gerçekleştirilmiştir. Mikrobiyolojik aktivitelerinin belirlenmesinde Tüpte Sıvı Dilüsyon yöntemi kullanılarak bileşiklerin araştırılan mikroorganizmalara karşı gösterdikleri Minimum İnhibitör Konsantrasyonlar (MİK) saptanmıştır. Bu yöntem, deneylerimizde bileşiklerin

difüzyonunu etkileyen çeşitli faktörlerin varlığı düşünüldüğünden ve özellikle sentezlenen yeni maddeler için diğer yöntemlere oranla daha güvenilir sonuçlar verdiği belirtildiğinden tercih edilmiştir (Branch ve ark., 1965, Özsan ve ark., 1977).

Antibakteriyel ve antifungal aktivitelerin saptanmasında, Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü ve A.Ü. Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Bilim Dalı koleksiyonlarından temin edilen aşağıdaki mikroorganizmalardan yararlanılmıştır.

Staphylococcus aureus RSKK 250

Pseudomonas aeruginosa RSKK 356

Escherichia coli RSKK 313

Klebsiella pneumoniae RSKK 256

Bacillus subtilis ATCC 6633

Candida albicans RSKK 628

Mikrobiyolojik aktivitenin denendiği bileşiklerde, antibakteriyel ve antifungal etkilerin, numune çözeltilerinin hazırlanmasında kullanılan susuz etanolden ileri gelip gelmediğinin kanıtlanabilmesi için çözücünün 1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256 ve 1/512 lik dilüsyonları hazırlanmıştır. Deneyleerde kullanılan numune çözeltilerindeki oranlarda etanol içeren bu dilüsyonlardaki etanol çözeltilerinden hiçbirinin aktivite göstermediği deneysel olarak belirlenmiştir.

Olabilecek hataları önlemek amacı ile her deney iki paralel seri halinde çalışılmıştır. Sentezlenen türevlerin ve standart ilaç olarak kullanılan bileşiklerin araştırılan mikroorganizmalara karşı belirlenen MİK değerleri, bulgular kısmında verilmiştir.

Ayrıca, araştırılan mikroorganizmalara karşı standart ilaç olarak Ampisillin, Amoksisillin, Streptomisin, Tetrasiklin, Oksikonazol ve Haloprojin seçilerek, aynı yöntem ve şartlarda gösterdikleri etki değerleri bulunarak, sentez edilen bileşiklerin MİK değerleri ile kıyaslanmıştır.

2.2.3.1. Antibakteriyel Etki Tayin Yöntemi

Antibakteriyel etkinin tayini için Mueller Hinton Broth (Meat infusion: 6 g, Casein Hydrolysate:17.5 g, Starch: 1.5 g) besiyeri 1 lt distile su içinde ısıtılarak eritildikten sonra pH=7.4'e ayarlandı. Hazırlanan bu besiyeri steril tüplere 5'er ml taksim edildikten sonra 121 °C da 15 dakika tutularak sterilize edildi.

Hazırlanan bu sıvı besiyeri tüpleri içerisine, antibakteriyel aktiviteleri tayin edilecek türevlerin susuz etanoldeki steril çözeltilerinden, serinin ilk tüpünde 400 µg/ml bileşik bulunacak şekilde, tüpten tüpe aktarımlarla 10 seri dilüsyon (400, 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.2, 3.1, 1.5, 0.7 µg/ml) hazırlandı. Ayrıca bileşik içremeyen iki tüp besiyeri kontrol tüpleri olarak ayrıldı.

Seçilen beş bakteri suşu ise Nutrient Broth (Beef extract: 3 g, Peptone:10 g, Sodium chloride: 5 g, Distilled Water: 1 lt) besiyerine ekilerek 37 °C da 24 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra besiyeri 1/100 oranında seyreltildi. Bu şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonlarından, çeşitli dilüsyonlarda bileşik çözeltileri içeren besiyeri tüplerine, 0.2 ml ilave edildi. Tüpler iyice karıştırılıp 37 °C da 24 saat inkübasyona bırakıldı. Bu sürenin sonunda yapılan kontrollerde bulanıklık içermeyen en düşük konsantrasyon MİK değeri olarak belirlendi.

2.2.3.2. Antifungal Etki Tayin Yöntemi

Antifungal etkinin tayini için Sabouroud Dextrose Broth (Neopeptone: 10 g, Dextrose: 40 g) besiyeri, 1 lt distile su içinde ısıtılarak eritildikten sonra otoklavda 121 °C da 15 dakika tutularak sterilize edilmiştir.

Hazırlanan bu sıvı besiyeri tüpleri içerisine, antifungal ativiteleri tayin edilecek türevlerin susuz etanoldeki steril çözeltilerinden, serinin ilk tüpünde 400

$\mu\text{g/ml}$ bileşik bulunacak şekilde, tüpten tüpe aktarımlarla 10 seri dilüsyon (400, 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.2, 3.1, 0.7 $\mu\text{g/ml}$) hazırlandı. Ayrıca bileşik içermeyen iki tüp besiyeri kontrol tüpleri olarak ayrıldı.

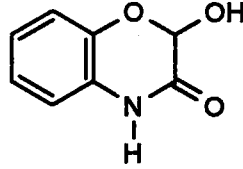
Seçilen fungus olan *Candida albicans* RSKK 628 suşu ise sıvı Sabouroud Dextrose Broth besiyerine ekilerek 25 °C da 24 saat inkübe edildi. Bu sürenin sonunda besiyeri 1/100 oranında seyreltilti. Bu şekilde hazırlanan fungus süspansiyonundan, çeşitli dilüsyonlarda bileşik çözeltileri içeren sıvı besiyeri tüplerine, 0.2 ml ilave edildi. Tüpler iyice karıştırılıp 25 °C da 5 gün inkübasyona bırakıldı. Bu sürenin sonunda yapılan kontrollerde bulanıklık içermeyen en düşük konsantrasyon MİK değeri olarak belirlendi.



3. BULGULAR

3.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Analiz Bulguları

3.1.1. 3,4-Dihidro-2-hidroksi-3-okso-2H-1,4-benzoksazin (1)



Metod A bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonların ilk basamağında, 1,09 g (10 mmol) 2-aminofenol, 4,8 ml (5 mmol) dikloroasetil klorür ve 15 ml kuru eter kullanıldı. Bu reaksiyonun sonunda E.N.: 129-130 °C olan 1,25g N-dikloroasetil-2-aminofenol % 83,74 verimle elde edildi. Sentez işleminin ikinci basamağında 0,440 g (2 mmol) N-dikloroasetil-2-aminofenol ile 0,336 g (4 mmol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Elde edilen ham ürün etanolden kristallendirildi.

EN: 201-203 °C olan 0,256 gr saf bileşik % 76.40 verimle elde edildi.

Lit. E.N.: 201-203 °C (Matlin ve ark., 1979)

R_f: 0,49 (M5)

UV Spektrumu, λ_{\max} nm (log ϵ): 288,0 (3,3681)

252,0 (3,6310)

211,0 (3,9969)

IR Spektrumu, (KBr disk) cm^{-1} : 3320-2700 cm^{-1} O-H, N-H, aromatik C-H,
alifatik C-H gerilimleri
1700 cm^{-1} Amid I bandı

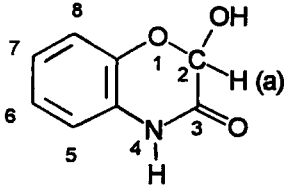
1620 cm^{-1} N-H eğilimi (amid II bandı)

1518 cm^{-1} aromatik C=C gerilimi

1465-1290 cm^{-1} C-N gerilimi

1210-1028 cm^{-1} C-O-C gerilimleri

950-530 cm^{-1} benzen halkası =C-H düzlem dışı eğilimleri



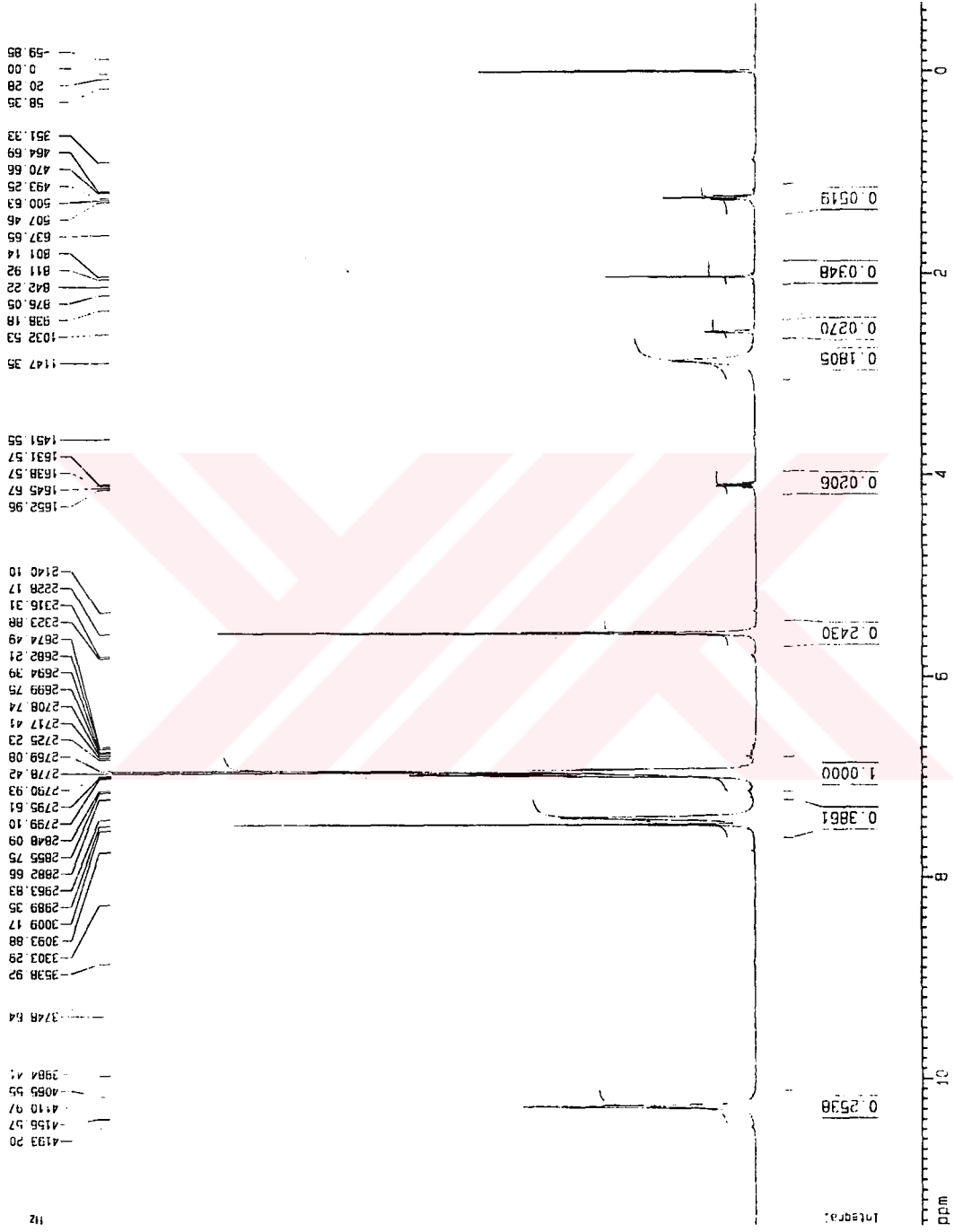
^1H NMR (İnt, TMS, DMSO- d_6) δ ppm; J Hz:

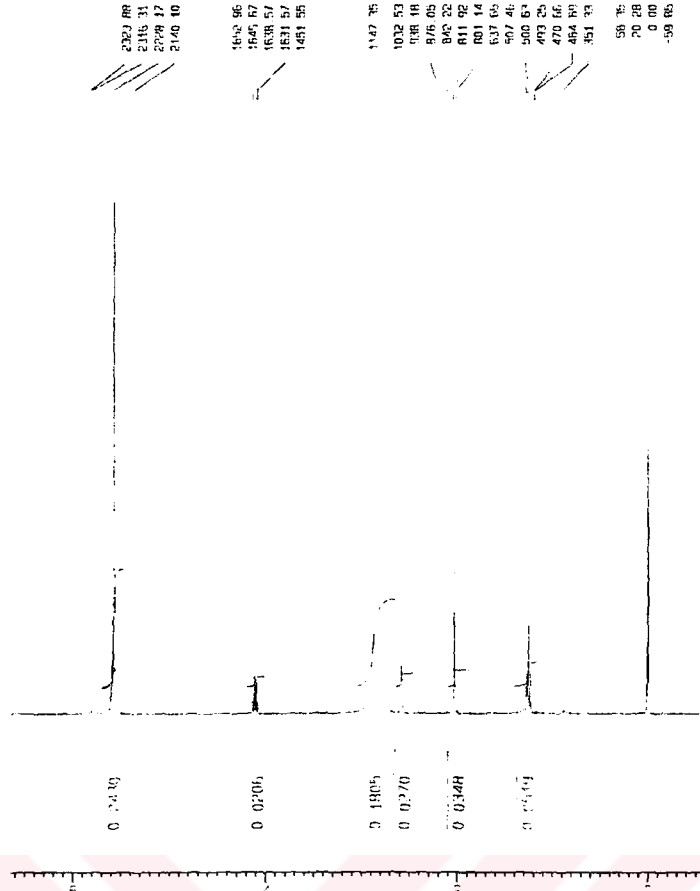
5.60 δ ppm (s, 1H, (a))

6.90-7.00 δ ppm (m, 4H, 5, 6, 7 ve 8.konumdaki aromatik protonlar)

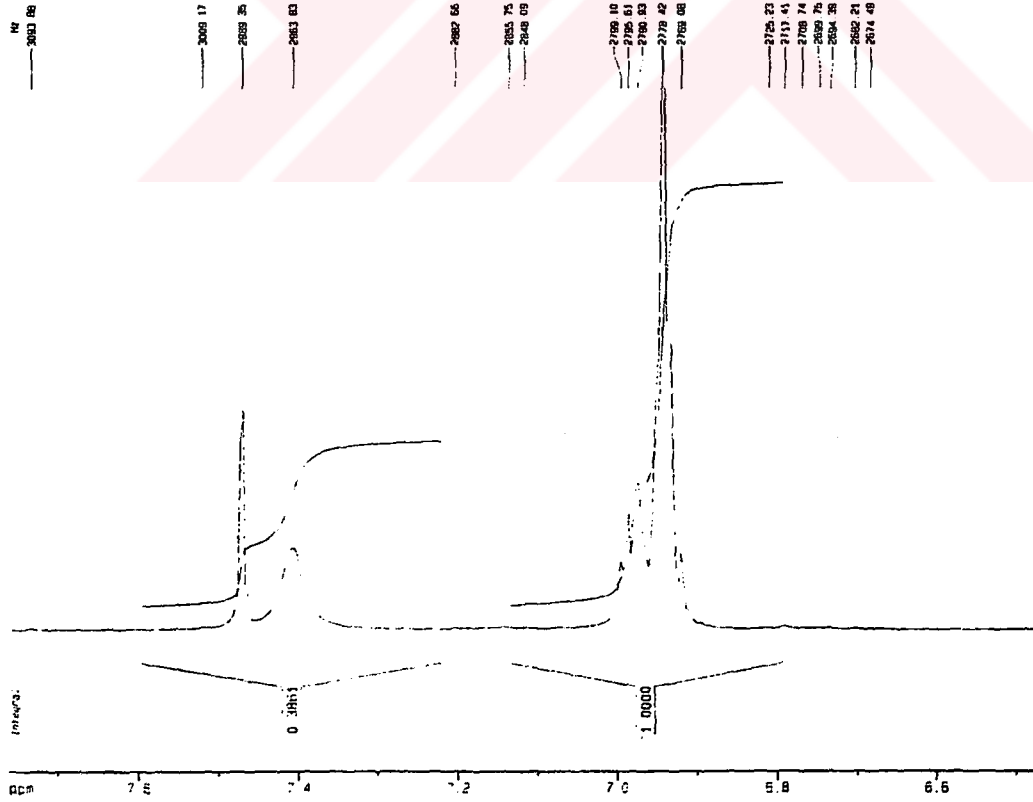
10.30 δ ppm (s, 1H, N-H protonu)

7.40 δ ppm (s, 1H, O-H protonu)

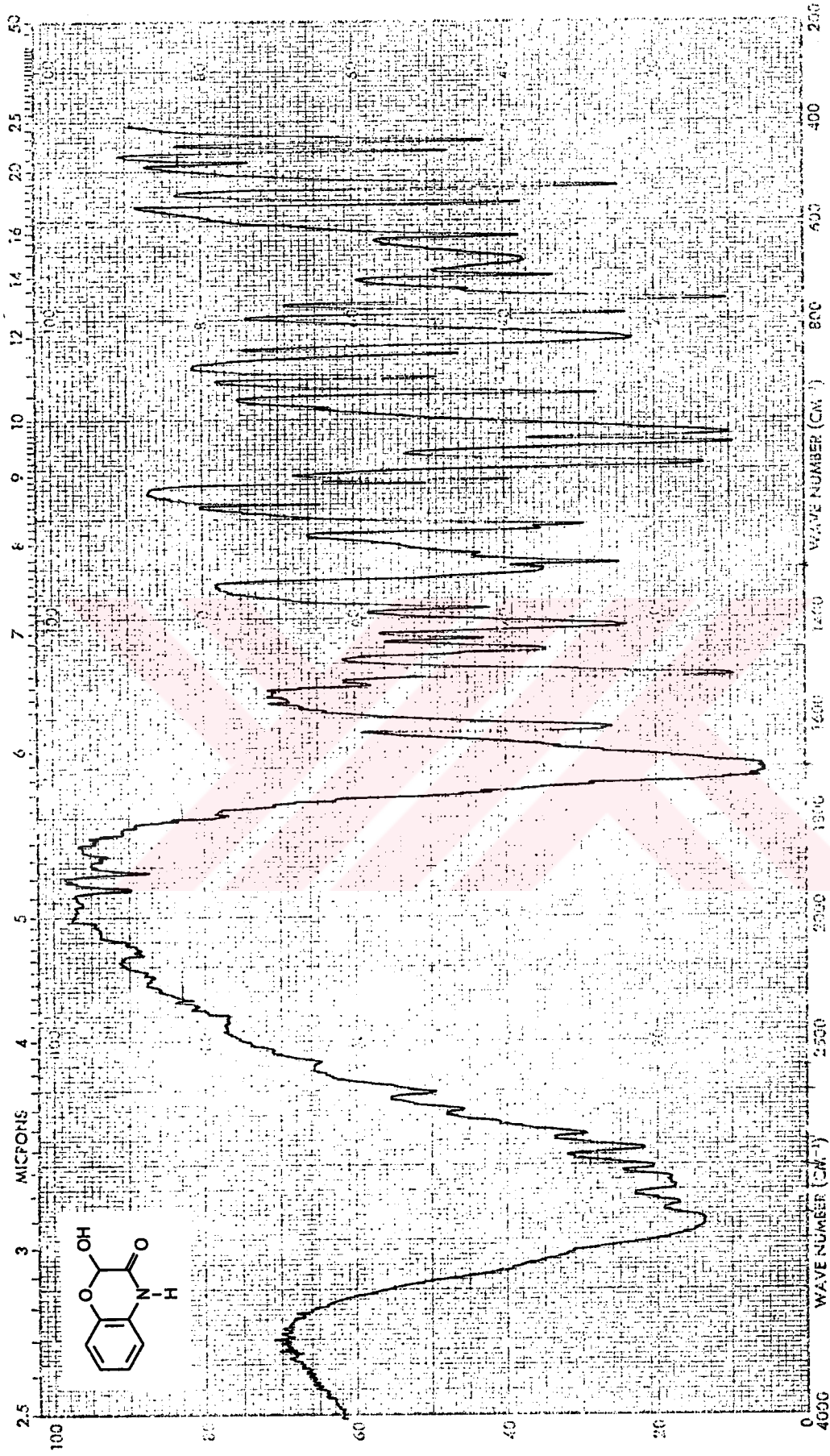




Şekil 3.2. 1 No'lu Bileşiğin Alifatik Bölgesine (0-4,0 ppm) ait ^1H -NMR Spektrumu

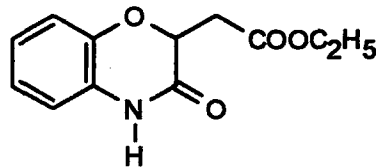


Şekil 3.3. 1 No'lu Bileşiğin Aromatik Bölgesine (6,7-7,4 ppm) ait ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 3.4. 1 No'lu Bileşğin IR Spektrumu

3.1.2. Etil 3,4-Dihidro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetat (2)



Metod B bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonların ilk basamağında 1,44 g (10 mmol) monoetil fumarat, 1,09 g (10 mmol) 2 aminofenol, 1 g (10 mmol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Bu reaksiyon sonucunda. E.N.:152-153 °C olan 1,55 g etil 3-[(2-hidroksifenil)karbamoil]akrilat % 65.96 verimle elde edildi. Sentez işleminin ikinci basamağında 1,50 g (6,3 mmol) etil 3-[(2-hidroksifenil)karbamoil]akrilat ve 0,42 g (30 mmol) potasyum karbonat kullanıldı ve elde edilen ham ürün etanolden kristallendirildi.

E.N.:106-107 °C olan 0,80 g saf bileşik % 53,33 verimle elde edildi.

Lit. E.N.: 106-107 °C (Masuoka ve ark., 1986)

R_f: 0,84 (M5)

UV Spektrumu, λ_{max} nm (log ϵ): 288,0 (3,6785)

262,0 (3,8698)

216,0 (4,4191)

IR Spektrumu, (KBr disk) cm^{-1} : 3230-2860 cm^{-1} N-H, aromatik C-H, alifatik

C-H gerilimleri

1740 cm^{-1} ester fonksiyonel grubuna ait C=O gerilimleri

1695 cm^{-1} amid I bandı (C=O gerilimi)

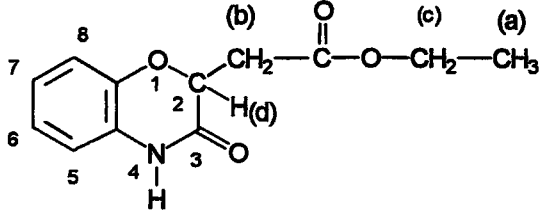
1625 cm^{-1} N-H eğilimi (Amid II bandı)

1520 cm^{-1} aromatik C=C gerilimi

1480-1280 cm^{-1} C-N gerilimi

1240-1030 cm^{-1} C-O-C gerilimi

950-585 cm^{-1} Benzen halkası =C-H düzlem
dışı eğilimleri.



^1H NMR (İnt, TMS, CDCl_3) δ ppm; J Hz:

1,25 δ ppm (t, 3H, J= 6,63, (a))

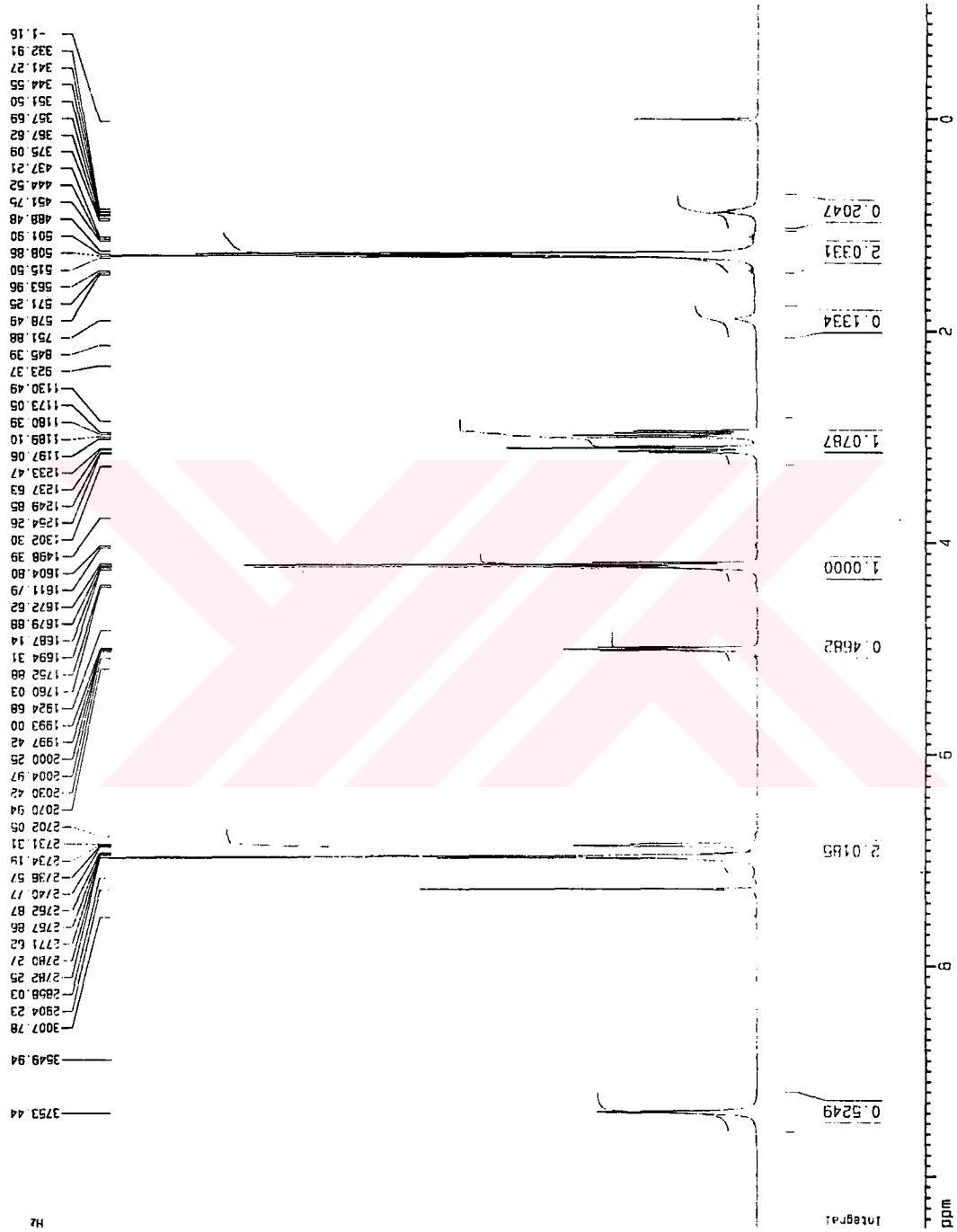
3,00 δ ppm (m, 2H, (b))

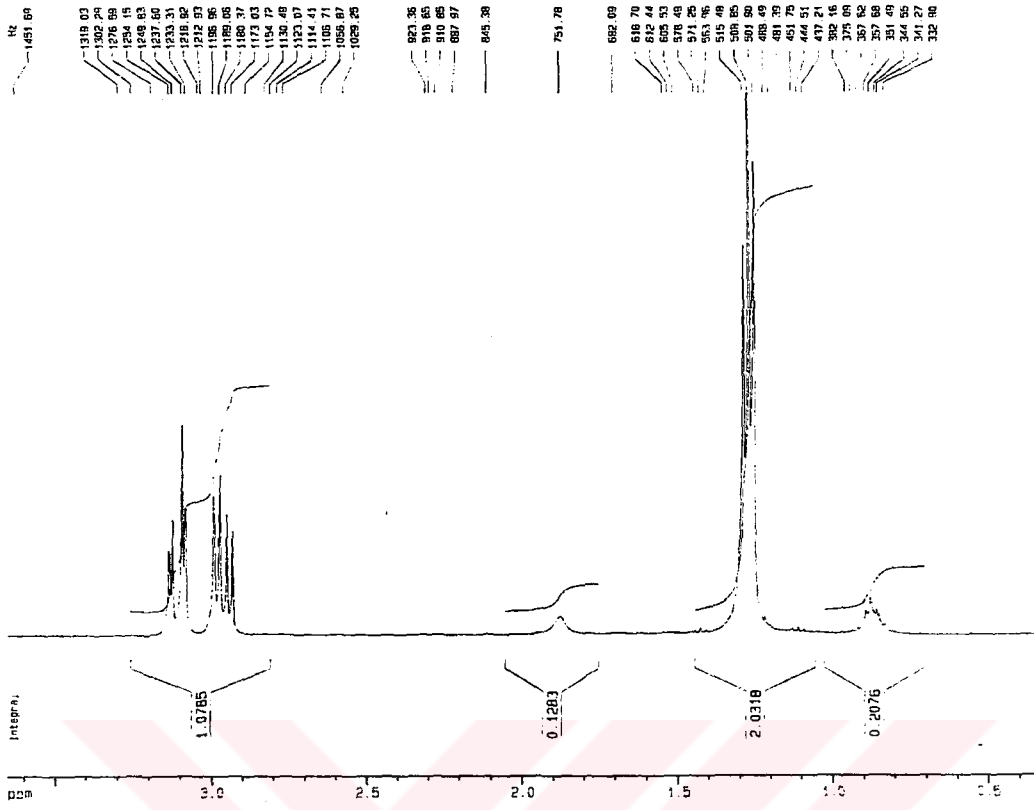
4,20 δ ppm (q, 2H, (c))

5,00 δ ppm (m, 1H, (d))

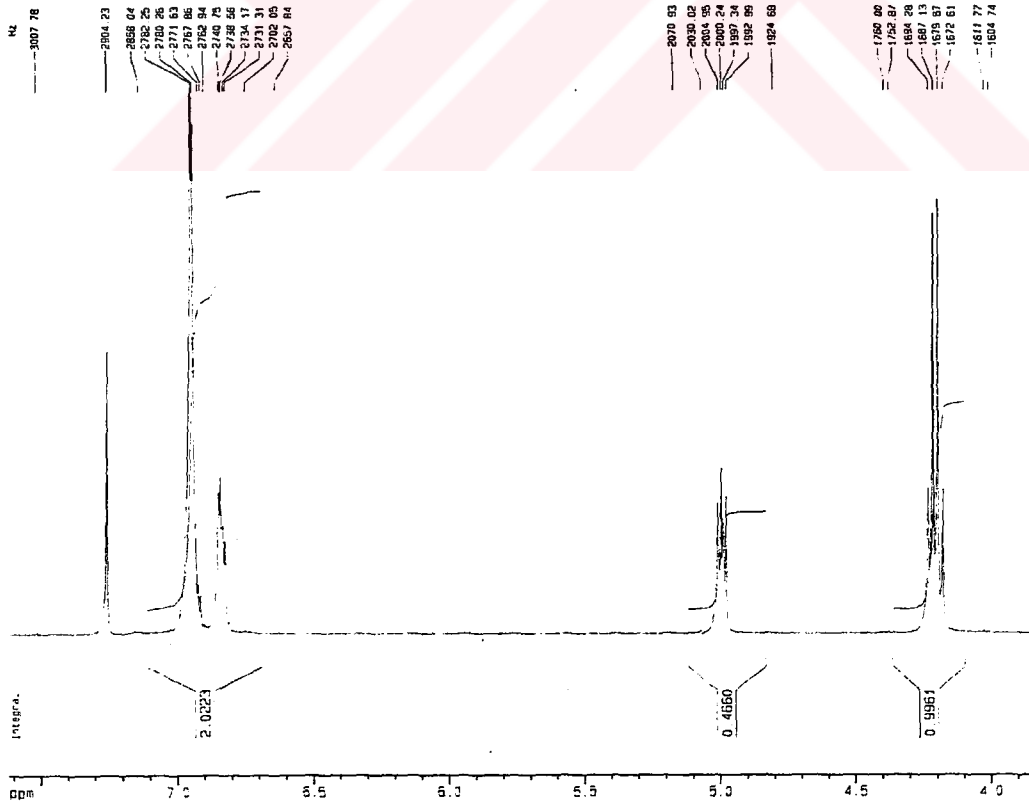
6,80-7,10 δ ppm (m, 4H, 5, 6, 7 ve 8 konumdaki aromatik protonlar)

9.40 δ ppm (s, 1H, N-H protonu)

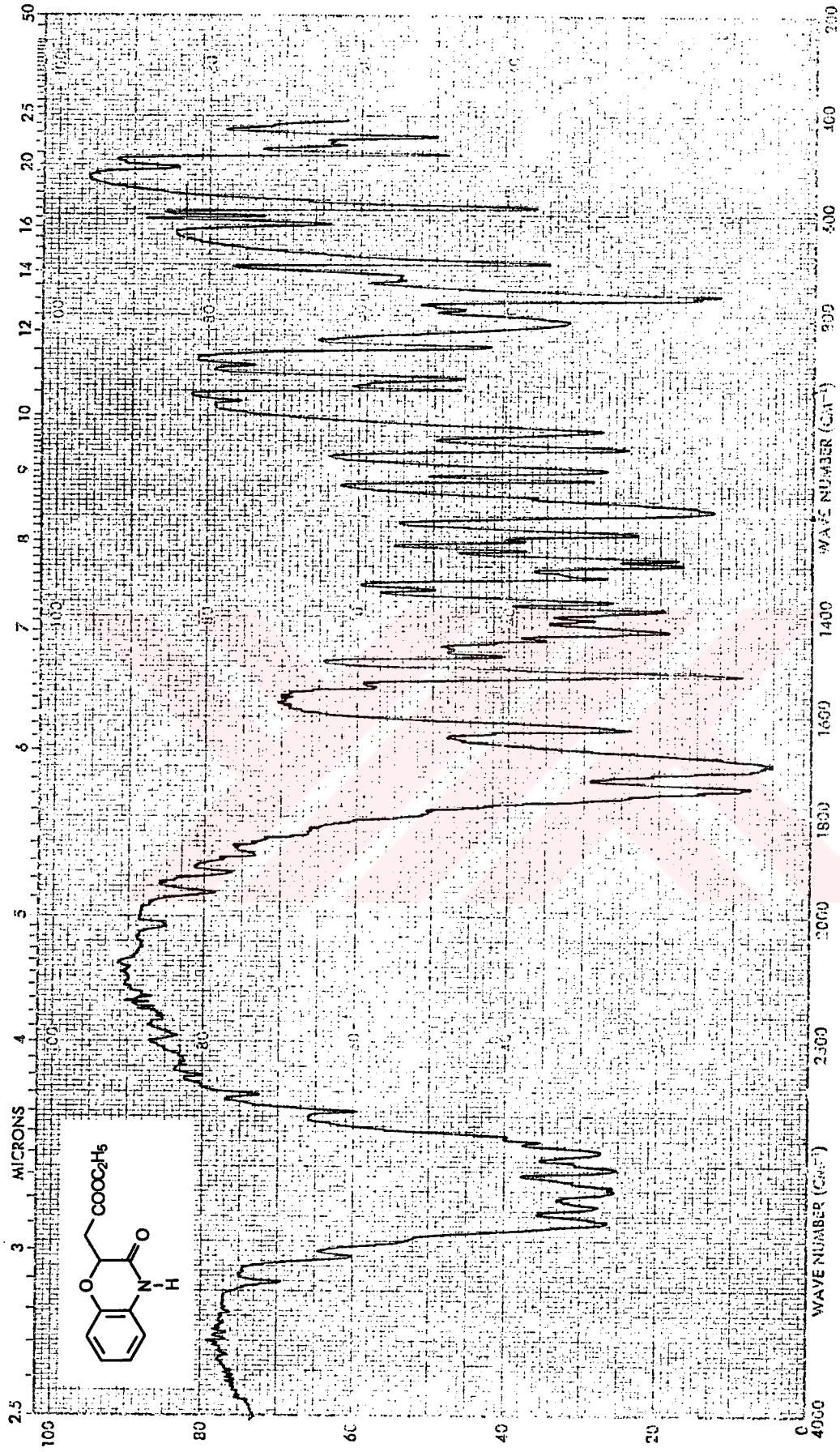
Şekil 3.5.2 No'lu Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Şekil 3.6. 2 No'lu Bileşiğin Alifatik Bölgesine (0,5-3,0 ppm) ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

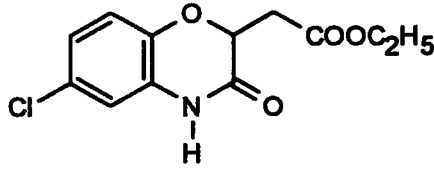


Şekil 3.7. 2 No'lu Bileşiğin Aromatik Bölgesine (4,0-7,0 ppm) ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Şekil 3.8. 2 No'lu Bileşğin IR Spektrumu

3.1.3. Etil 3,4-Dihidro-6-kloro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetat (3)



Metod B bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonların ilk basamağında 1,44 g (10 mmol) monoetil fumarat, 1,44 g (10 mmol) 2-amino-4-klorofenol, 1 g (10 mmol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Bu reaksiyon sonucunda E.N.: 186-188 °C olan 1,001 g etil 3-[(2-hidroksi-5-klorofenil)karbamoil]akrilat % 37,10 verimle elde edildi. Sentez işleminin ikinci basamağında 1,00 g (3,7 mmol) etil 3-[(2-hidroksi-5-klorofenil)karbamoil]akrilat ve 0,26 g (1,8 mmol) potasyum karbonat kullanıldı ve elde edilen ham ürün etanolden kristallendirildi.

EN: 143-145 °C olan 0,21 g saf bileşik % 21,10 verimle elde edildi.

Lit. E.N.: 151-152 °C (Masuoka ve ark., 1986)

R_f: 0,84 (M5)

UV Spektrumu, λ_{\max} nm (log ϵ): 295,0 (3,6758)

263,0 (3,6117)

221,0 (4,4522)

IR Spektrumu, (KBr disk) cm^{-1} : 2895-3200 cm^{-1} alifatik C-H, aromatik C-H ve N-H gerilimleri

1700-1740 cm^{-1} amid fonksiyonel grubuna ait

C=O ile ester fonksiyonel grubuna ait C=O gerilimleri (amid I bandı)

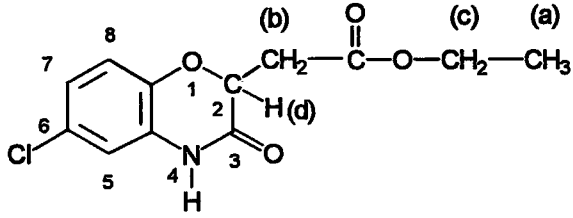
1615 cm^{-1} N-H eğilimi (amid II bandı)

1510 cm^{-1} aromatik C=C gerilimi

1430-1330 cm^{-1} C-N gerilimi

1300-1030 cm^{-1} C-O-C gerilimi

990-590 cm^{-1} benzen halkası C-H düzlem
dışı eğilmesi.



^1H NMR (İnt, TMS, CDCl_3) δ ppm; J Hz:

1,30 δ ppm (t, 3H, J=7, 14 (a))

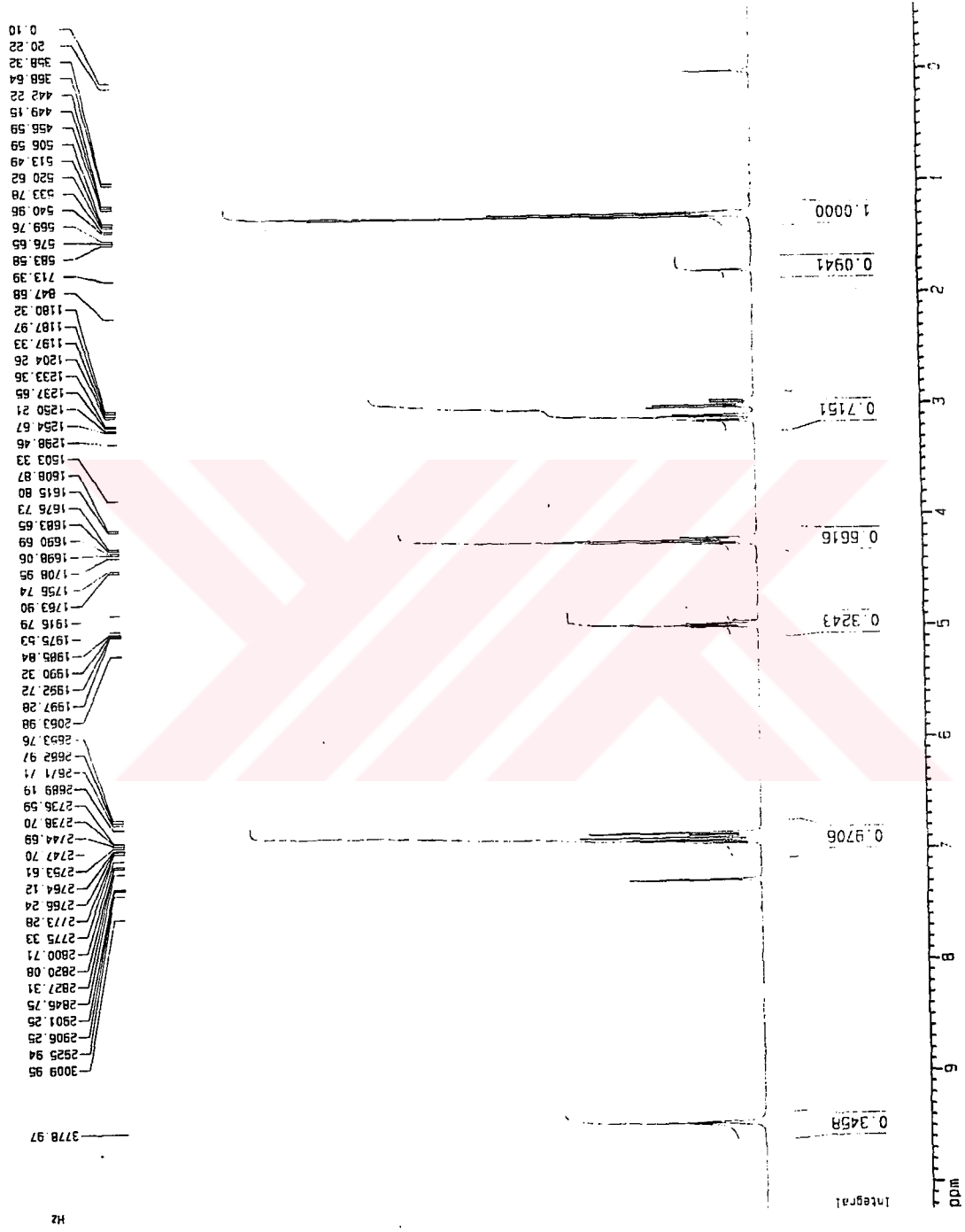
3,10 δ ppm (m, 2H, (b))

4,20 δ ppm (q, 2H, (c))

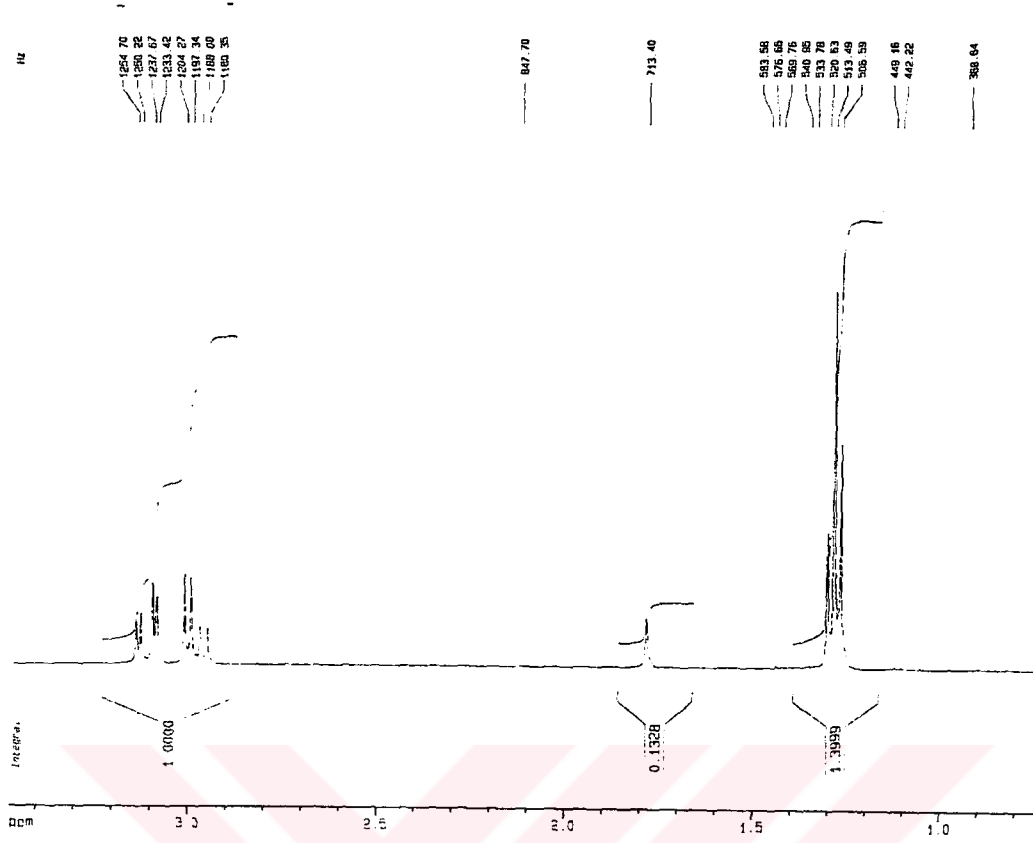
4,95 δ ppm (q, 1H, (d))

6,90 δ ppm (m, 3H, 5, 7 ve 8.konumdaki aromatik protonlar)

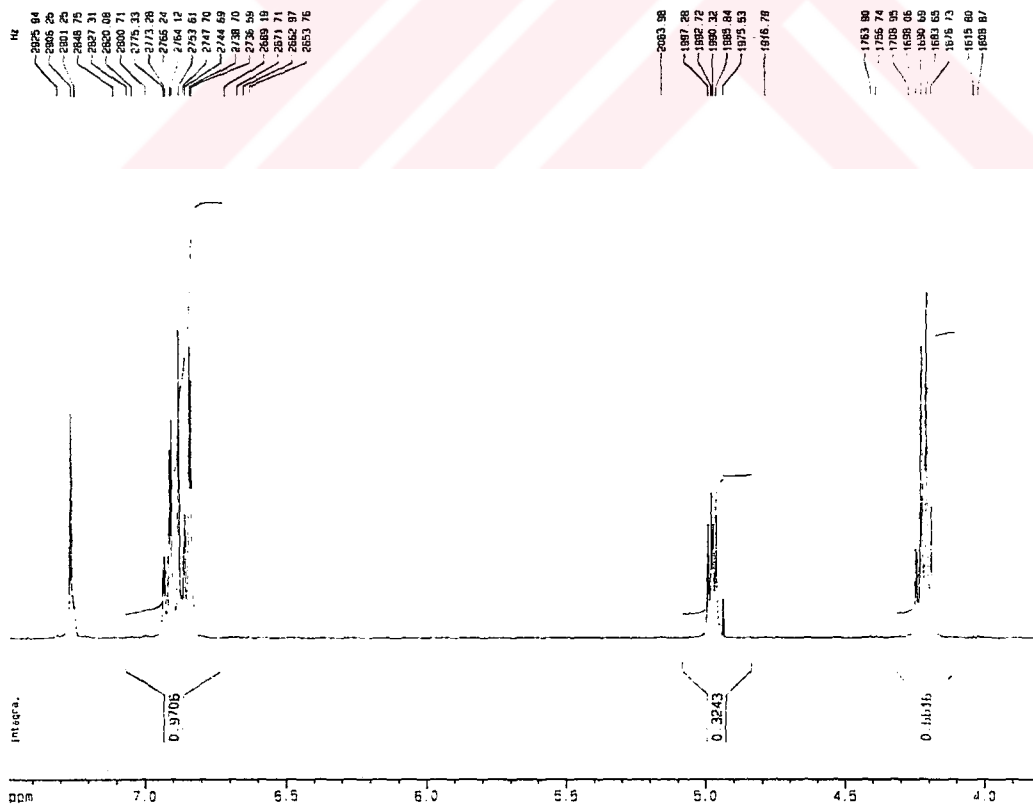
9,50 δ ppm (s, 1H, N-H protonu)



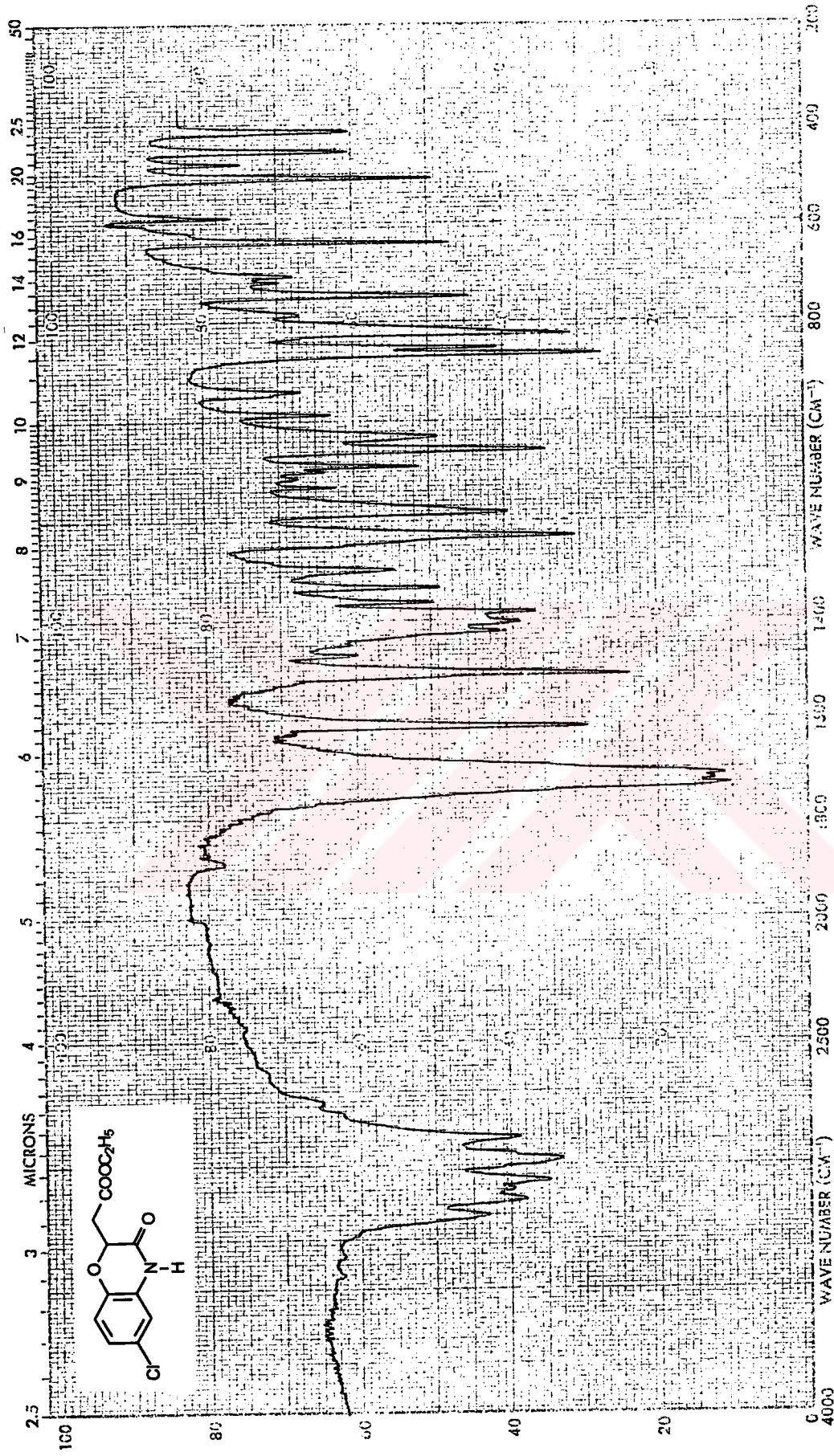
Şekil 3.9. 3 No'lu Bileşiğin 1H-NMR Spektrumu



Şekil 3.10. 3 No'lu Bileşiğin Alifatik Bölgesine (1,0-3,0 ppm) ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

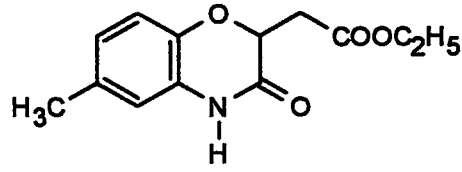


Şekil 3.11. 3 No'lu Bileşiğin Aromatik Bölgesine (4,0-7,0 ppm) ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Şekil 3.12. 3 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu

3.1.4. Etil 3,4-Dihidro-6-metil-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetat (4)



Metod B bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonların ilk basamağında 1,44 g (10 mmol) monoetil fumarat, 1,23 g (10 mmol) 2-amino-4-metilfenol, 1 g (10 mmol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Bu reaksiyon sonucunda E.N.: 153-155 °C olan 1,61 g etil 3-[(2-hidroksi-5-metilfenil)karbamoil]akrilat % 64,42 verimle elde edildi. Sentez işleminin ikinci basamağında 1,00 g (4 mmol) etil 3-[(2-hidroksi-5-metilfenil)karbamoil]akrilat ve 0,276 g (2 mmol) potasyum karbonat kullanıldı ve elde edilen ham ürün etanolden kristallendirildi.

E.N.: 115-116 °C olan 0,36 g saf bileşik % 35,64 verimle elde edildi.

Lit.E.N.:117-118 °C (Masuoka ve ark., 1986)

R_f: 0,85 (M5)

UV Spektrumu, λ_{\max} nm (log ϵ): 293,0 (3,5832)

265,0 (3,5611)

217,0 (4,3533)

IR Spektrumu, (KBr disk) cm^{-1} : 3220-2890 cm^{-1} N-H, aromatik C-H ve alifatik C-H gerilimleri

1750 cm^{-1} estere ait C=O gerilimi

1690 cm^{-1} amid fonksiyonel grubuna ait C=O gerilimi (amid I band)

1618 cm^{-1} N-H eğilimi (amid II bandı)

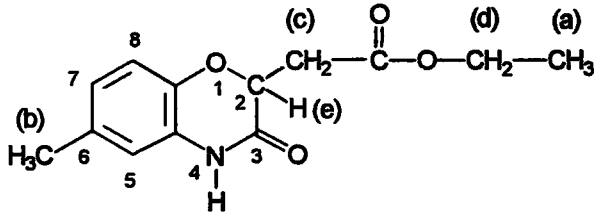
1430-1500 cm^{-1} aromatik C=C gerilimleri

1460-1330 cm^{-1} C-N gerilimleri

1300-1035 cm^{-1} C-O-C gerilimleri

990-590 cm^{-1} benzen halkası =C-H düzlem

dışı eğilimleri



^1H NMR (İnt, TMS, CDCl_3) δ ppm; J Hz:

1,25 δ ppm (t, 3H J=7.09, (a))

2,25 δ ppm (s, 3H, (b))

3,00 δ ppm (d, 2H (c))

4,20 δ ppm (q, 2H, J= 7.13 (d))

5,00 δ ppm (q, 1H, J= 7,66 (e))

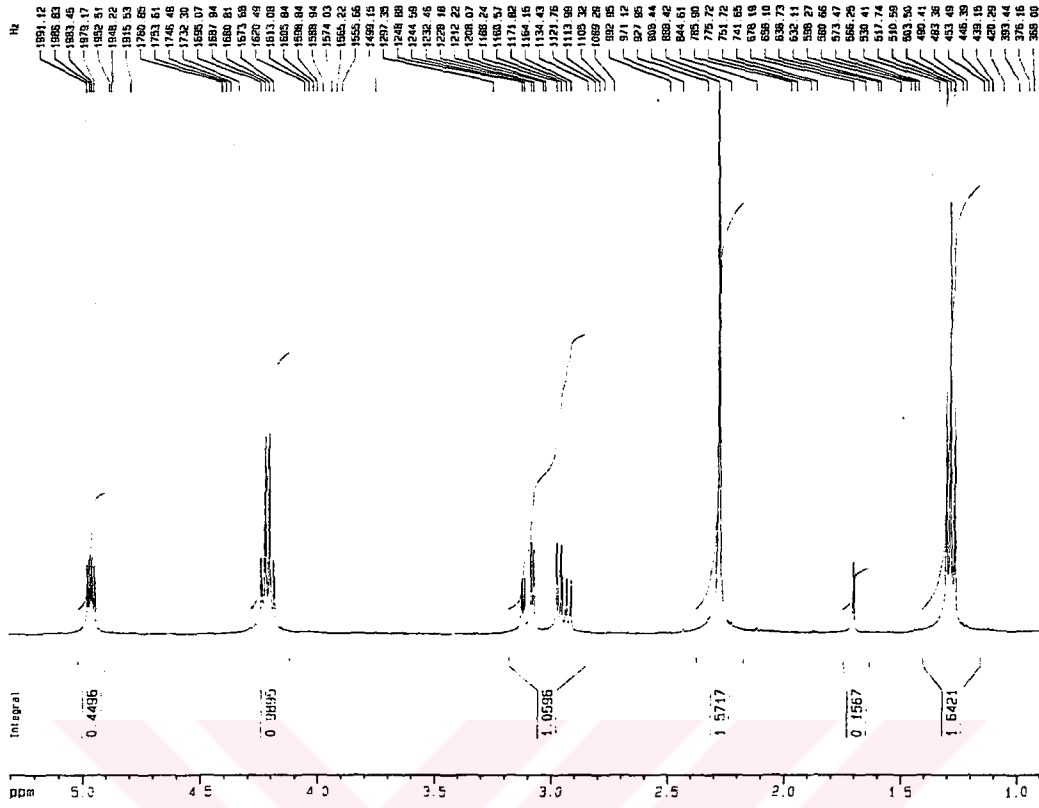
6,60 δ ppm (s, 1H, 5. konumdaki aromatik proton)

6,75-6,85 δ ppm (m, 2H, 7. ve 8. konumdaki aromatik protonlar)

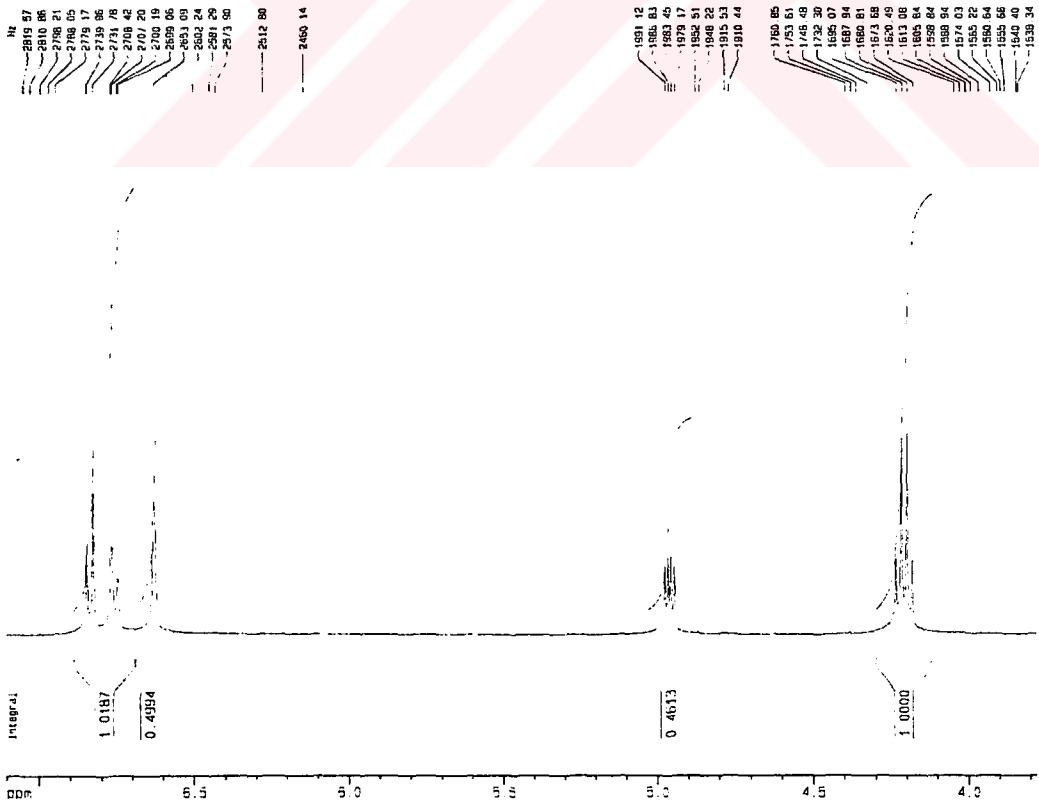
9,00 δ ppm (s, 1H, N-H protonu)



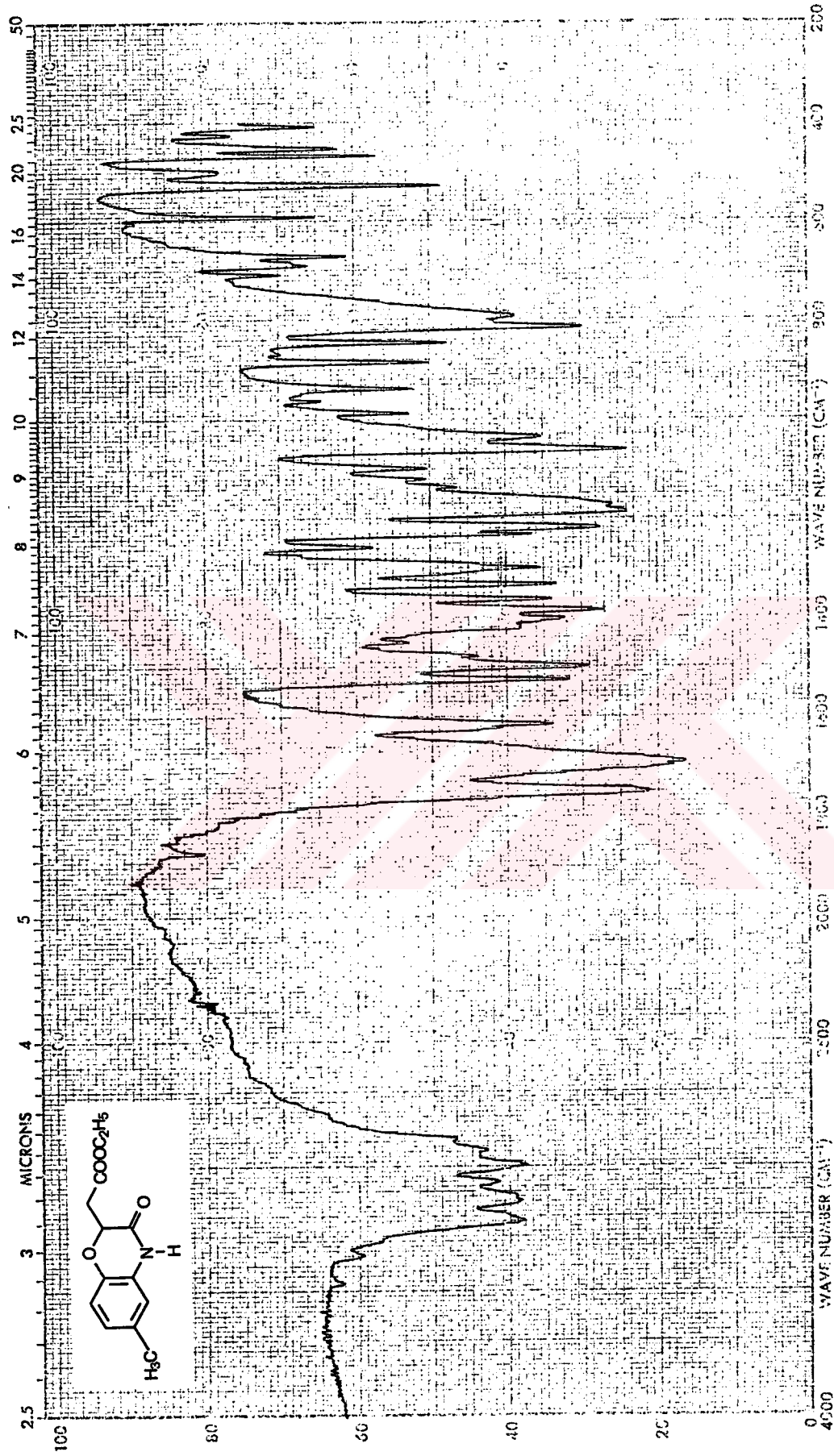
Şekil 3.13. 4 No'lu Bileşğin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 3.14. 4 No'lu Bileşiğin Alifatik Bölgesine (1,0-5,0 ppm) ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

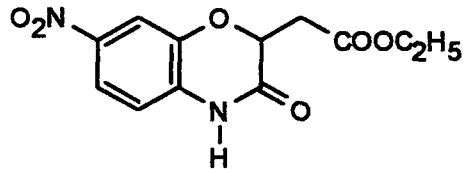


Şekil 3.15. 4 No'lu Bileşiğin Aromatik Bölgesine (4,0-6,5 ppm) ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Şekil 3.16. 4 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu

3.1.5. Etil 3,4-Dihidro-7-nitro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetat (5)



Metod B bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonların ilk basamağında 1,44 g (10 mmol) monoetil fumarat, 1,54 g (10 mmol) 2-amino-5-nitrofenol, 1 g (10 mmol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Bu reaksiyon sonucunda E.N.: 225-227 °C olan 0,80 g etil 3-[(2-hidroksi-4-nitrofenil)karbamoil]akrilat % 28,67 verimle elde edildi. Sentez işleminin ikinci basamağında 0,7 g (2,5 mmol) etil 3-[(2-hidroksi-4-nitrofenil)karbamoil]akrilat ve 0,17 g (1,3 mmol) potasyum karbonat kullanıldı ve elde edilen ham ürün etanolden kristallendirildi.

E.N.: 172 °C olan 0,28 g olan saf bileşik % 40,14 verimle elde edildi.

İlk defa bu çalışmada sentezlenmiştir.

R_f: 0,71(M5)

UV Spektrumu, λ_{\max} nm (log ϵ): 334,0 (3,8241)

299,0 (3,7903)

253,0 (4,0839)

218,0 (4,3041)

IR Spektrumu, (KBr disk) cm^{-1} : 2900-3200 cm^{-1} alifatik C-H, aromatik C-H

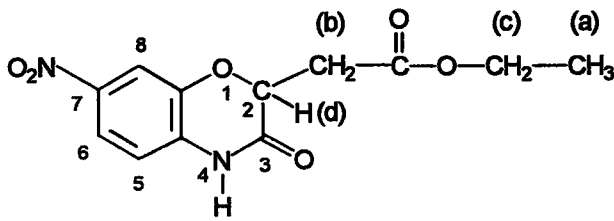
ve N-H gerilimleri

1690-1740 cm^{-1} amid I bandı ile ester

fonksiyonel grubuna ait C=O gerilimi

1613 cm^{-1} N-H eğilimi (amid II bandı)

1510- 1550 cm^{-1} asimetric NO_2 gerilimi ile
 aromatik $\text{C}=\text{O}$ gerilimi
 1440-1320 cm^{-1} C-N gerilimi ile simetrik
 NO_2 gerilimi
 1260-1030 cm^{-1} C-O-C gerilimleri
 990-730 cm^{-1} benzen halkası = C-H düzlem
 dışı eğilimler



^1H NMR (İnt, TMS, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ ppm; J Hz:

1,30 δ ppm (t, 3H, $J=6,89$ (a))

3,00 δ ppm (m, 2H, (b))

4,20 δ ppm (q, 2H, (c))

5,00 δ ppm (q, 1H, (d))

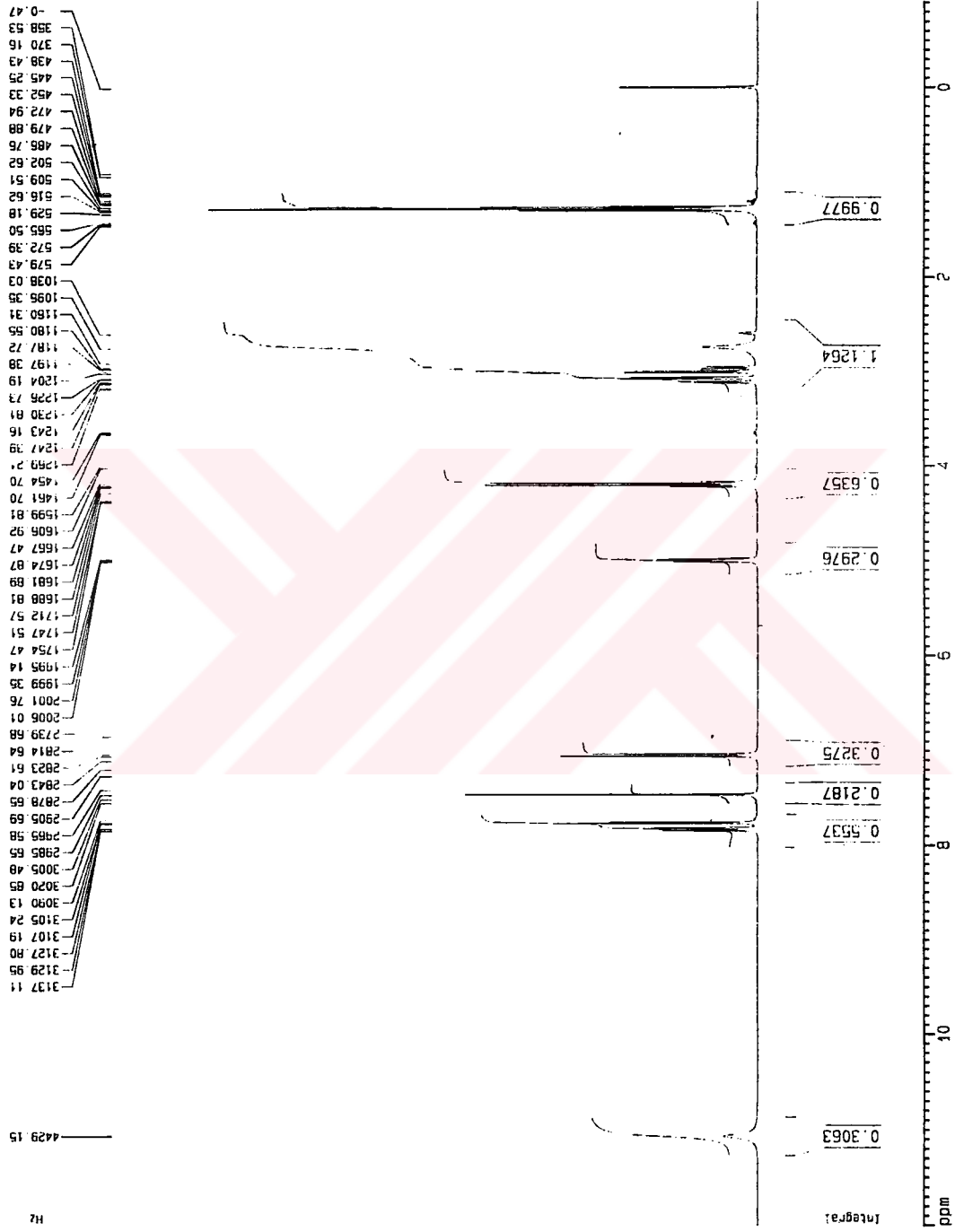
7,10 δ ppm (d, 1H, $J_{5,6}=8,97$, 5.konumdaki fenil protonu)

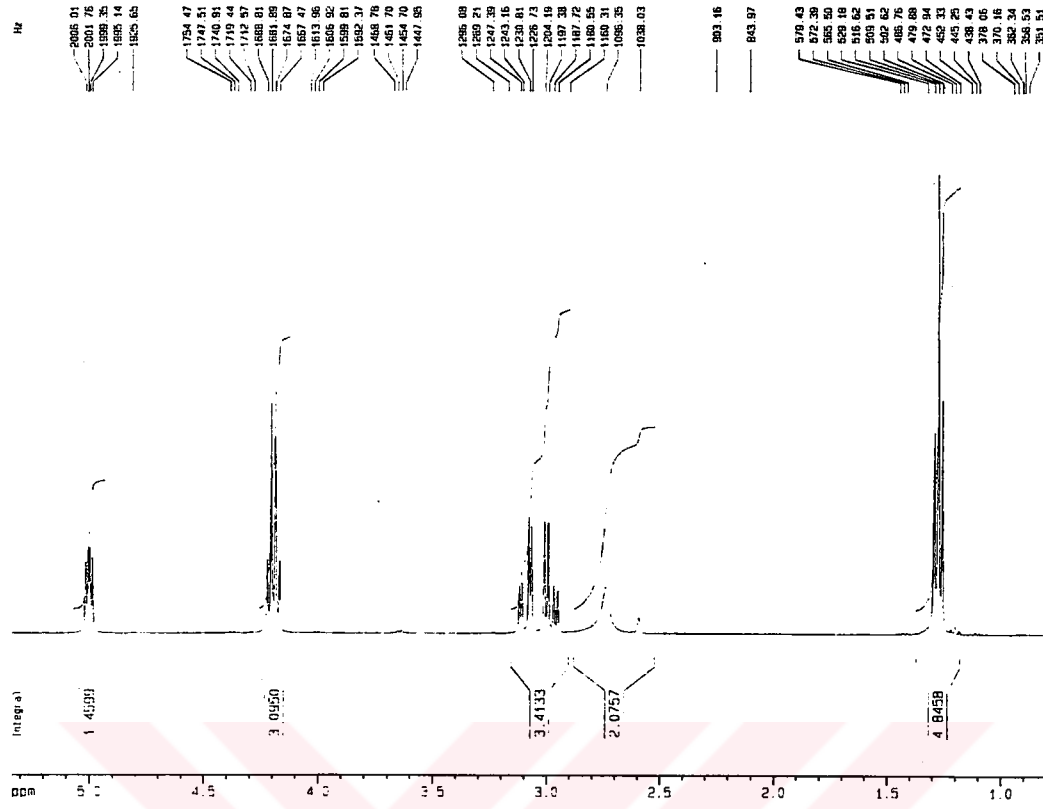
7,80-790 δ ppm (m, 2H, 6 ve 8 konumdaki fenilprotonu)

7,80 δ ppm $J_{6,5}=9,31$; $J_{6,8}=2,15$

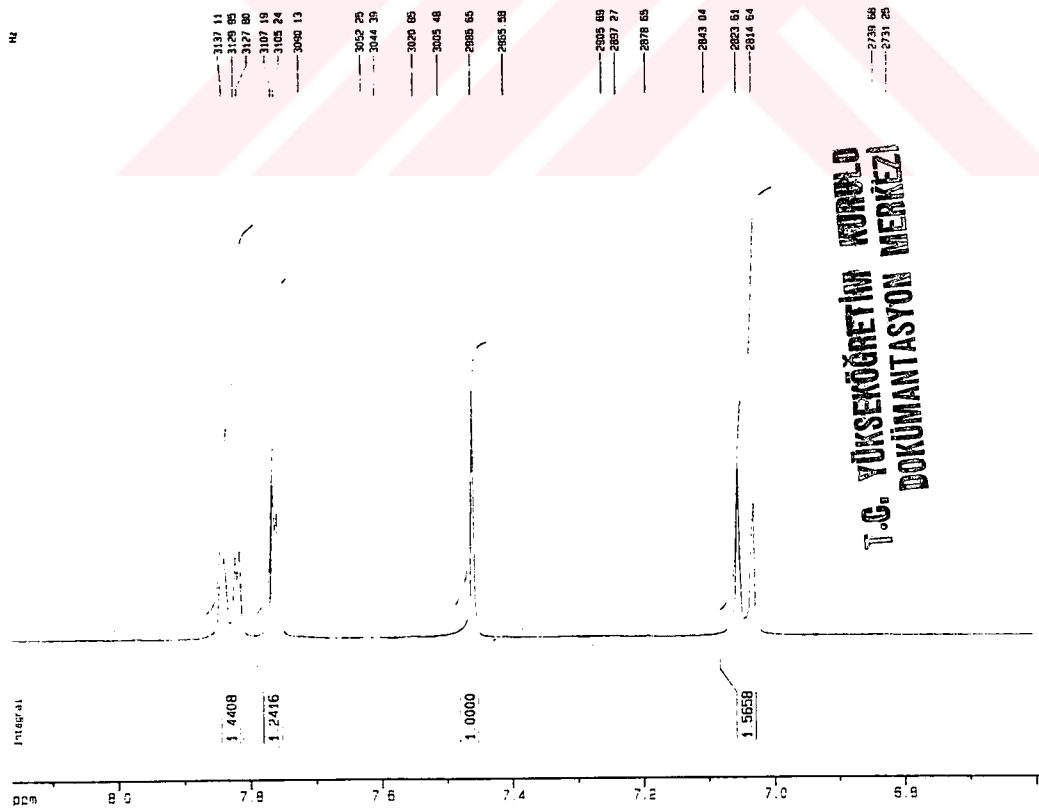
7,90 δ ppm $J_{8,6}=1,95$

11,10 δ ppm (s, 1H, N-H protonu)

Şekil 3.17. 5 No'lu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

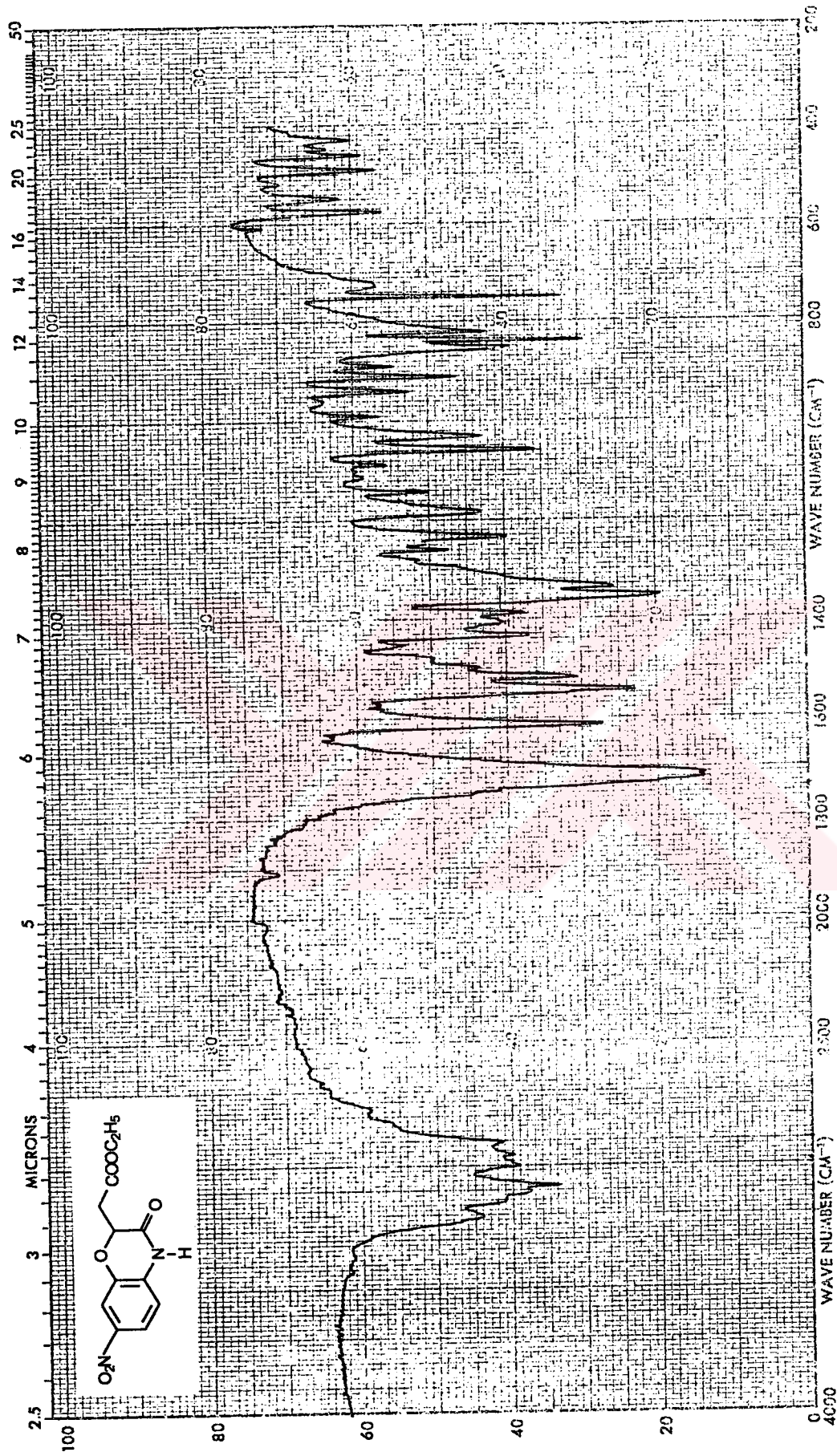


Şekil 3.18. 5 No'lu Bileşimin Alifatik Bölgesine (1,0-5,0 ppm) ait ^1H -NMR Spektrumu



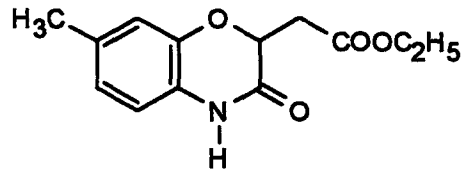
Şekil 3.19. 5 No'lu Bileşimin Aromatik Bölgesine (6,8-8,0 ppm) ait ^1H -NMR Spektrumu

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ



Şekil 3.20. 5 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu

3.1.6. Etil 3,4-Dihidro-7-metil-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetat (6)



Metod B bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonların ilk basamağında 1,44 g (10 mmol) monoetil fumarat, 1,23 g (10 mmol) 2-amino-5-metilfenol, 1,00 g (10 mmol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Bu reaksiyon sonucunda E.N.: 140-142 °C olan 1,50 g etil 3-[(2-hidroksi-4-metilfenil)karbamoyl]akrilat % 60,24 verimle elde edildi. Sentez işleminin ikinci basamağında 1,00 g (4 mmol) etil 3-[(2-hidroksi-4-metilfenil)karbamoyl]akrilat ve 0,42 g (2 mmol) potasyum karbonat kullanıldı ve elde edilen ham ürün etanolden kristallendirildi.

E.N.: 115-116 °C olan, 0,60 g bileşik % 60,24 verimle elde edildi.

İlk defa bu çalışmada sentezlenmiştir.

R_f : 0,83 (M5)

UV Spektrumu, λ_{max} nm (log ϵ): 291,0 (3,7404)

264,0 (3,9547)

214,0 (4,4470)

IR Spektrumu, (KBr disk) cm^{-1} : 3220-2880 cm^{-1} N-H, aromatik C-H ve

alifatik C-H gerilimleri

1740 cm^{-1} estere ait C=O gerilimi

1690 cm^{-1} amid I bandı (C=O gerilimi)

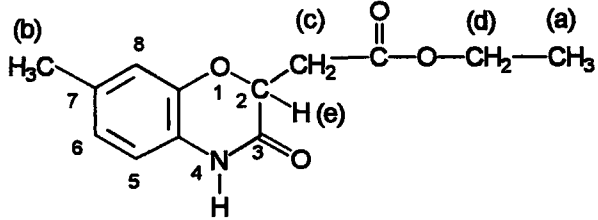
1620 cm^{-1} N-H eğilimi (amid II bandı)

1528 cm^{-1} aromatik C=C gerilimi

1460-1360 cm^{-1} C-N gerilimleri

1309-1030 cm^{-1} C-O-C gerilimleri

965-570 cm^{-1} benzen halkası =C-H düzlem
dışı eğilimleri



^1H NMR (İnt, TMS, CDCl_3) δ ppm; J Hz:

1,30 δ ppm (t, 3H, J= 7,13 (a))

2,30 δ ppm (s, 3H, (b))

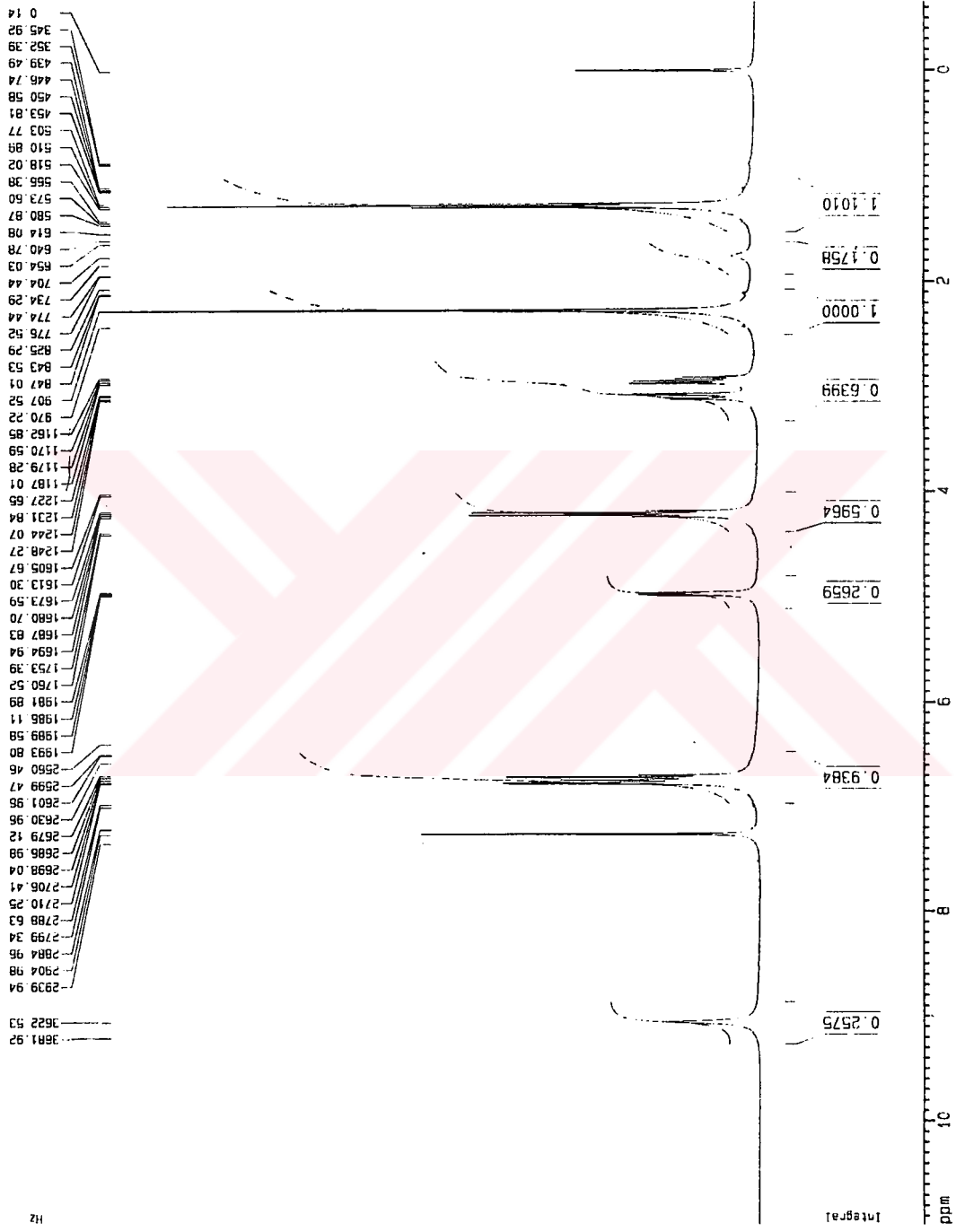
3,00 δ ppm (d, 2H, (c))

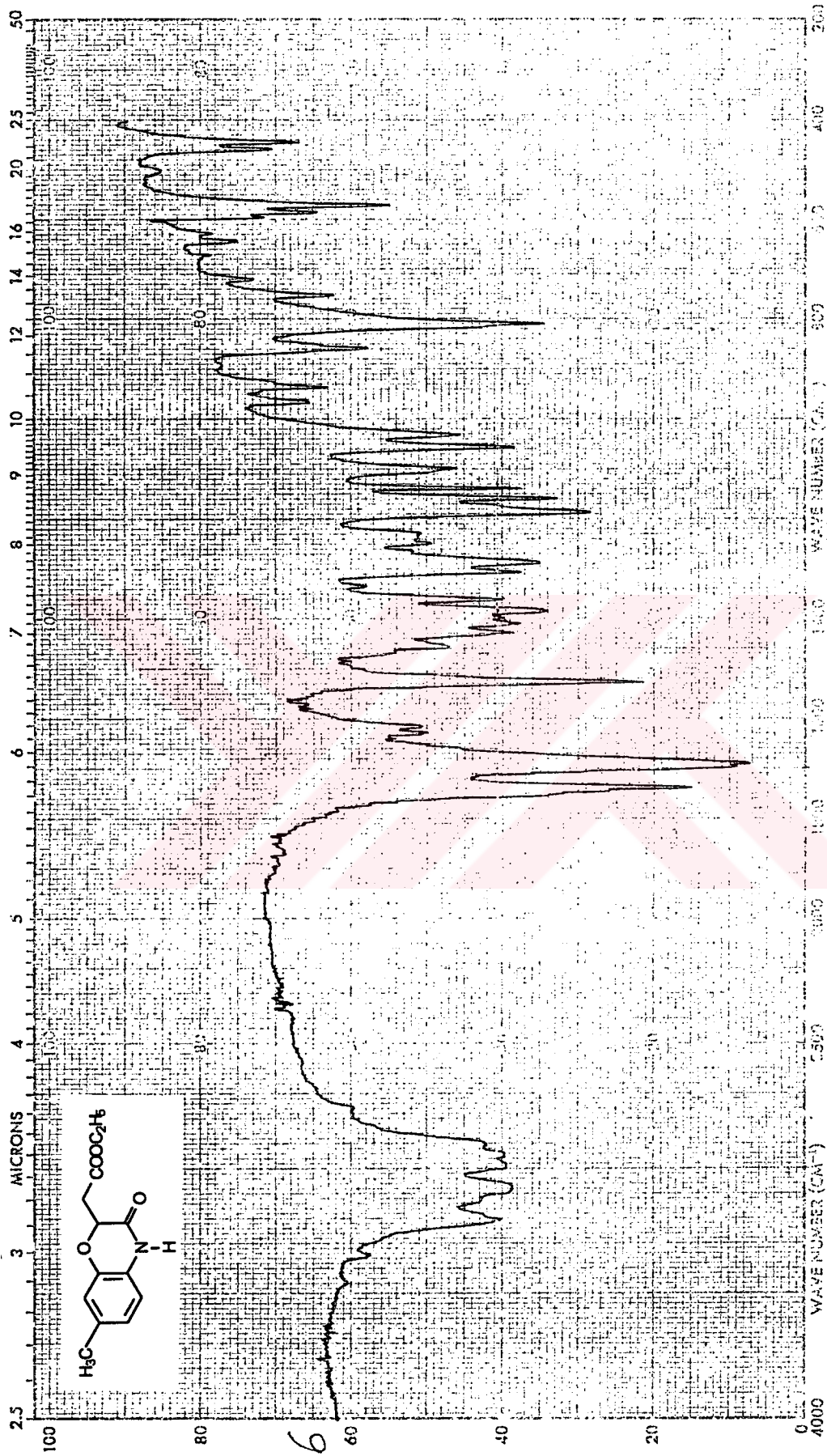
4,20 δ ppm (q, 2H, (d))

5,00 δ ppm (t, 1H, (e))

6,60-6,90 δ ppm (m, 3H, 5.,6. ve 8. konumdaki aromatik protonlar)

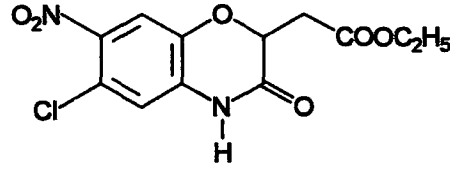
9,10 δ ppm (s, 1H, N-H protonu)





Şekil 3.24. 6 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu

3.1.7. Etil 3,4-Dihidro-6 kloro-7-nitro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetat (7)



Metod B bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen reaksiyonların ilk basamağında 0,72 g (5 mmol) monoetil fumarat, 0,77 g (5 mmol) 4-kloro-5-nitro-2-aminofenol, 0,50 g (5 mmol) sodyum bikarbonat kullanıldı. Bu reaksiyon sonucunda E.N.: 225-227 °C olan 0,180 g etil 3-[(2-hidroksi-4-nitro-5-klorofenil)karbamoil]akrilat % 11,45 verimle elde edildi. Sentez işleminin ikinci basamağında 0,360 g (1,1 mmol) etil 3-[(2-hidroksi-4-nitro-5-klorofenil)karbamoil]akrilat ve 0,07 g (0,6 mmol) potasyum karbonat kullanıldı ve elde edilen ham ürün etonolden kristallendirildi.

E.N.: 162-165 °C olan, 0,12 g saf bileşik % 38,79 verimle elde edildi.

İlk defa bu çalışmada sentezlenmiştir.

R_f: 0,81 (M5)

UV Spektrumu, λ_{\max} nm (log ϵ): 344,0 (3,8241)

299,0 (3,7903)

253,0 (4,0839)

218,0 (4,3041)

IR Spektrumu, (KBr disk) cm^{-1} : 3200-2900 cm^{-1} N-H, aromatik C-H, alifatik

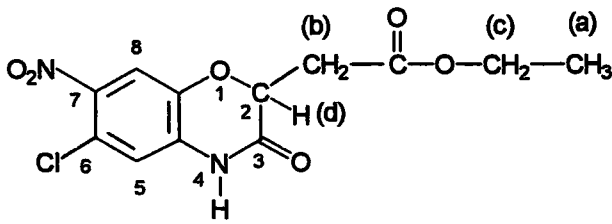
C-H gerilimleri

1740-1690 cm^{-1} ester fonksiyonel grubuna ait

C=O gerilimi ile amid II bandı

1615 cm^{-1} N-H eğilimi (amid II bandı)

1550-1515 cm^{-1} asimetric NO_2 gerilimi ile
 $\text{C}=\text{C}$ gerilimi
 1440-1319 cm^{-1} C-N gerilimleri ile
 simetric NO_2 gerilimi
 1250-1000 cm^{-1} C-O-C gerilimleri
 950-685 cm^{-1} benzen halkası $=\text{C}-\text{H}$ düzlem
 dışı eğilimleri



^1H NMR (İnt, TMS, CDCl_3 + $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; J Hz:

1,25 δ ppm (t, 3H, J=7,9 (a))

3,00 δ ppm (m, 2H, (b))

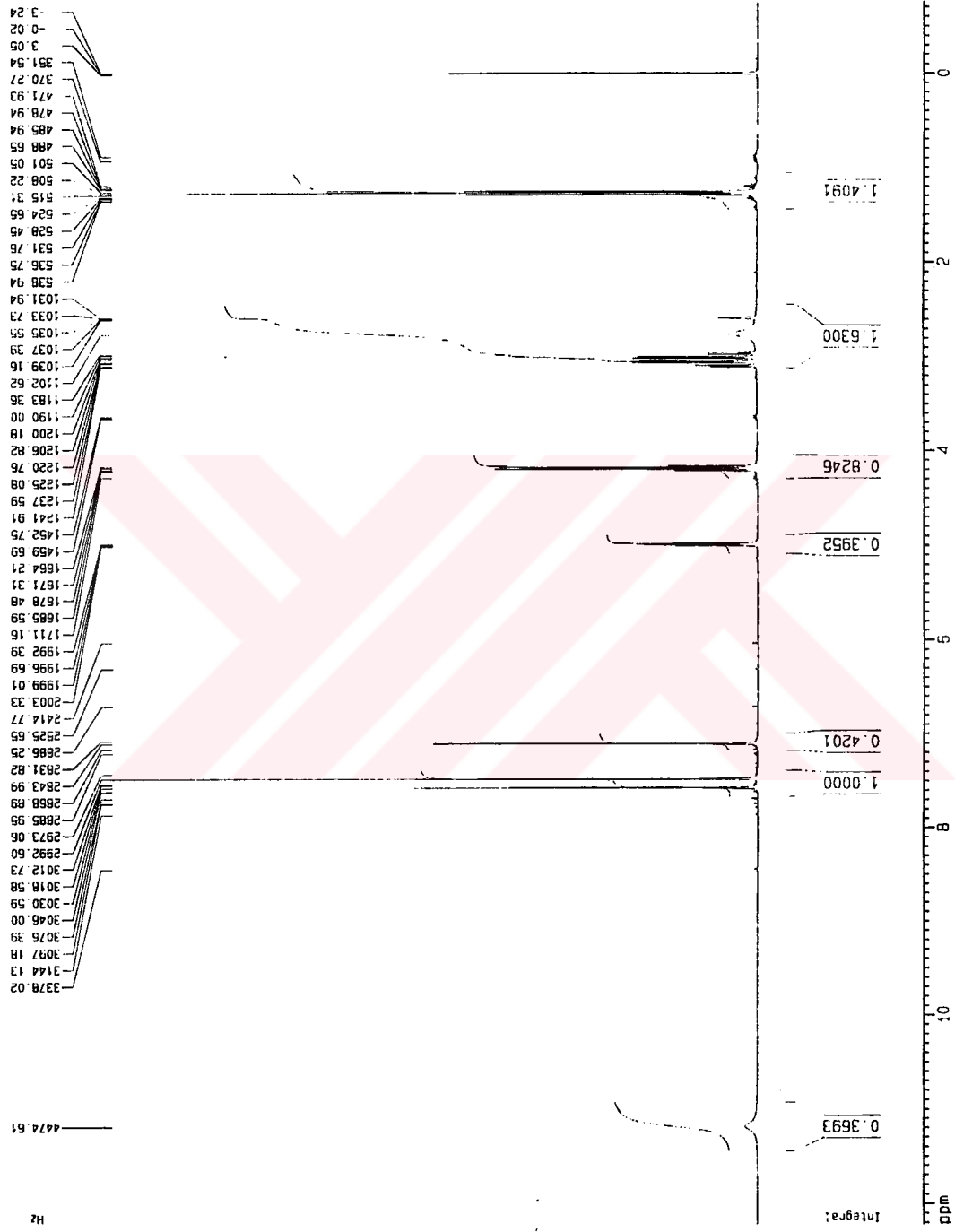
4,20 δ ppm (q, 2H (d))

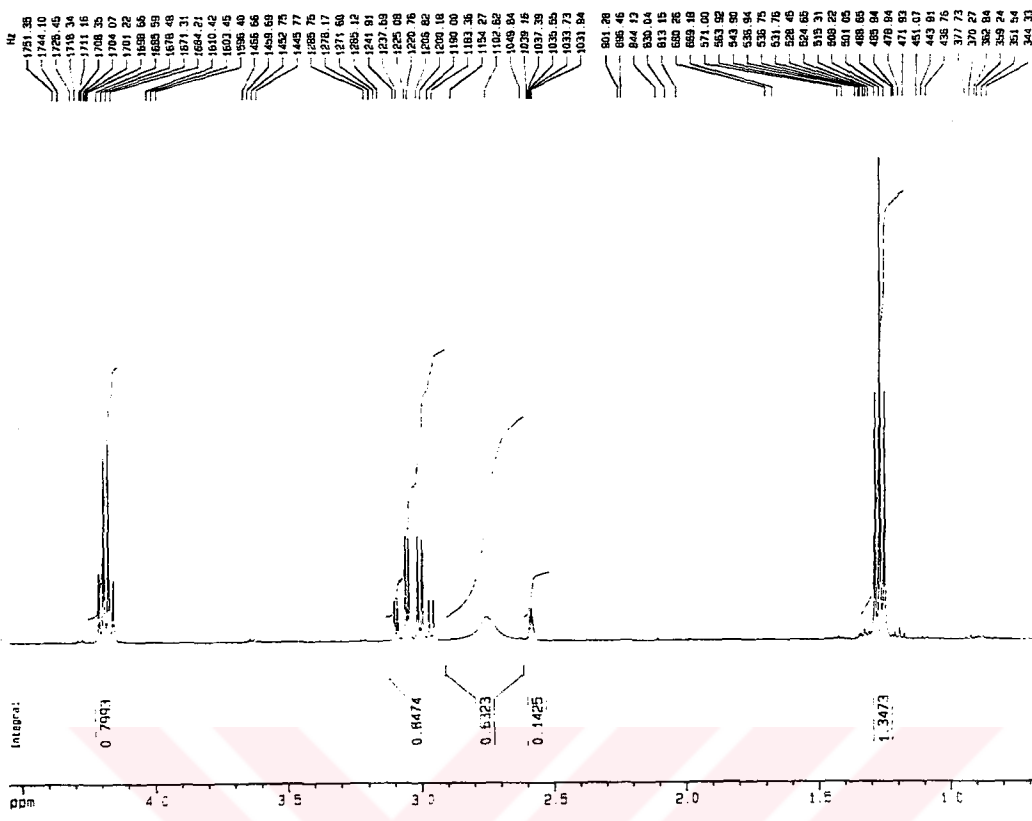
5,00 δ ppm (q, 1H, (d))

7,10 δ ppm (s, 1H, 5. konumdaki aromatik proton)

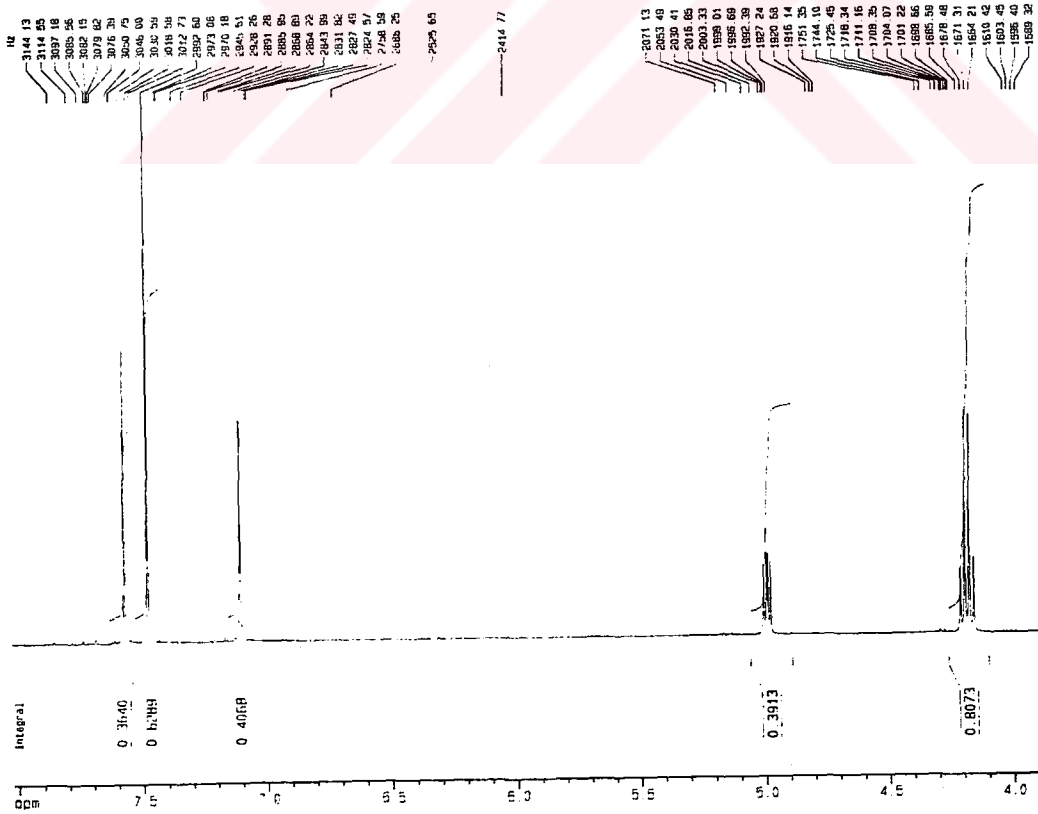
7,60 δ ppm (s, 1H, 8. konumdaki aromatik proton)

11,20 δ ppm (s, 1H, N-H protonu)

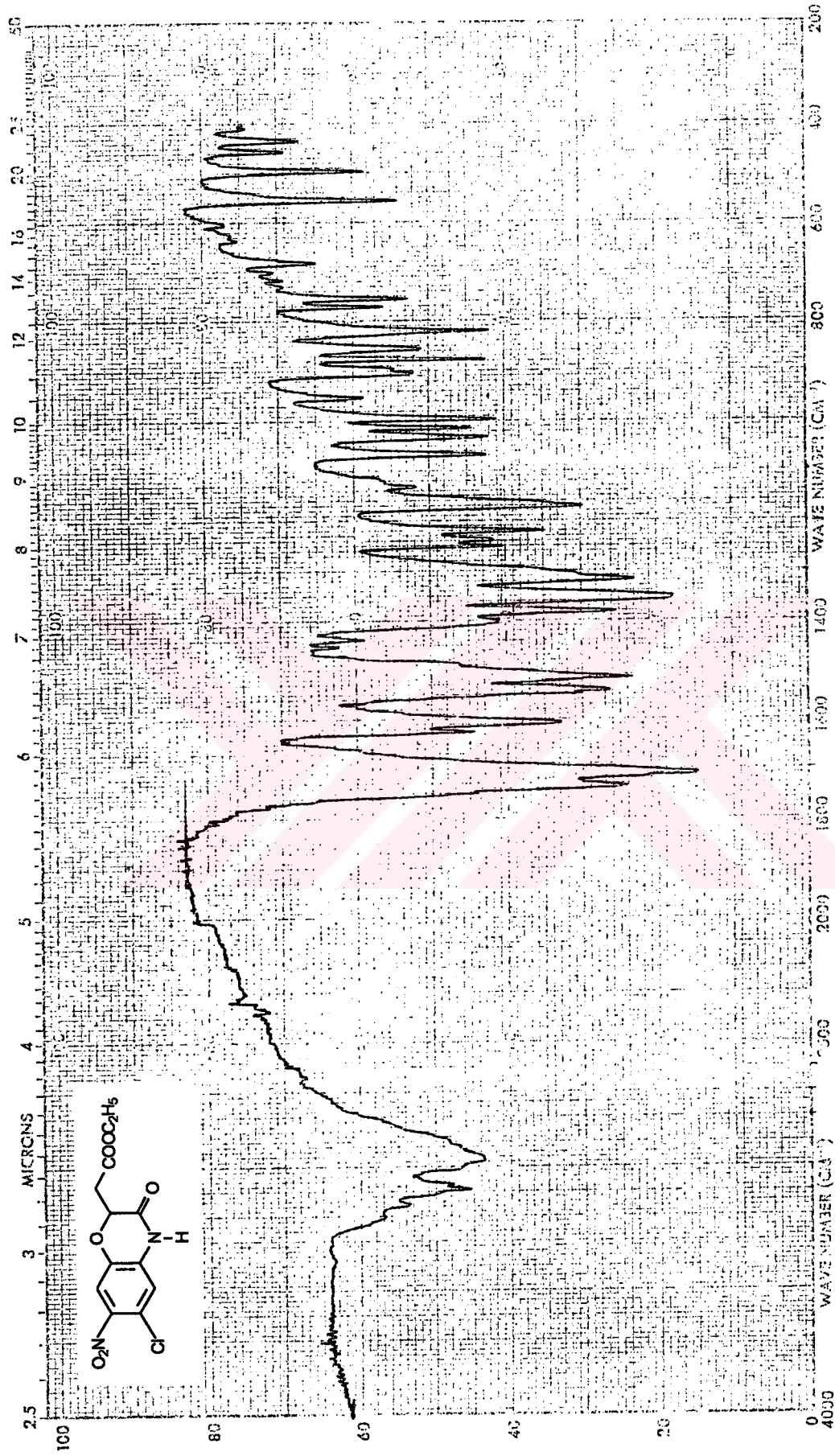
Şekil 3.25. 7 No'lu Bileşğin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 3.26. 7 No'lu Bileşiğin Alifatik Bölgesine (1,0-4,0 ppm) ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

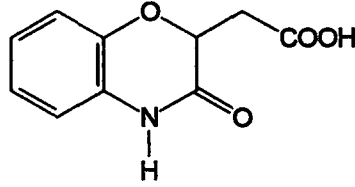


Şekil 3.27. 7 No'lu Bileşiğin Aromatik Bölgesine (4,0-7,5 ppm) ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Şekil 3.28. 7 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu

3.1.8. 3,4-Dihidro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetik Asit (8)



Metod C bölümünde belirtilen sentez yöntemi uygulanarak gerçekleştirilen bu reaksiyonda, 1,9 g (8 mmol) etil 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoksazin-3-on-2-asetat ve 20 ml 2N KOH kullanıldı. Kolon Kromatografisi kullanılarak elde edilen ham ürün etanolden kristallendirildi.

E.N.: 170-173 °C olan 0,21 g saf bileşik % 12,74 verimle elde edildi.

Lit.E.N.: 177-180 °C (Teitei, 1986); 175-176 °C (Okaför ve Akpuaka, 1993)

R_f: 0,65 (M6)

UV Spektrumu, λ_{\max} nm (log ϵ): 289,0 (3,4913)

264,0 (3,6702)

213,0 (4,3199)

IR Spektrumu, (KBr disk) cm^{-1} : 3515-3480 cm^{-1} O-H gerilimi

1730 cm^{-1} karboksil fonksiyonel grubuna ait

C=O gerilimi

1692 cm^{-1} C=O gerilimi (Amid I bandı)

1620 cm^{-1} N-H gerilimi (amid II bandı)

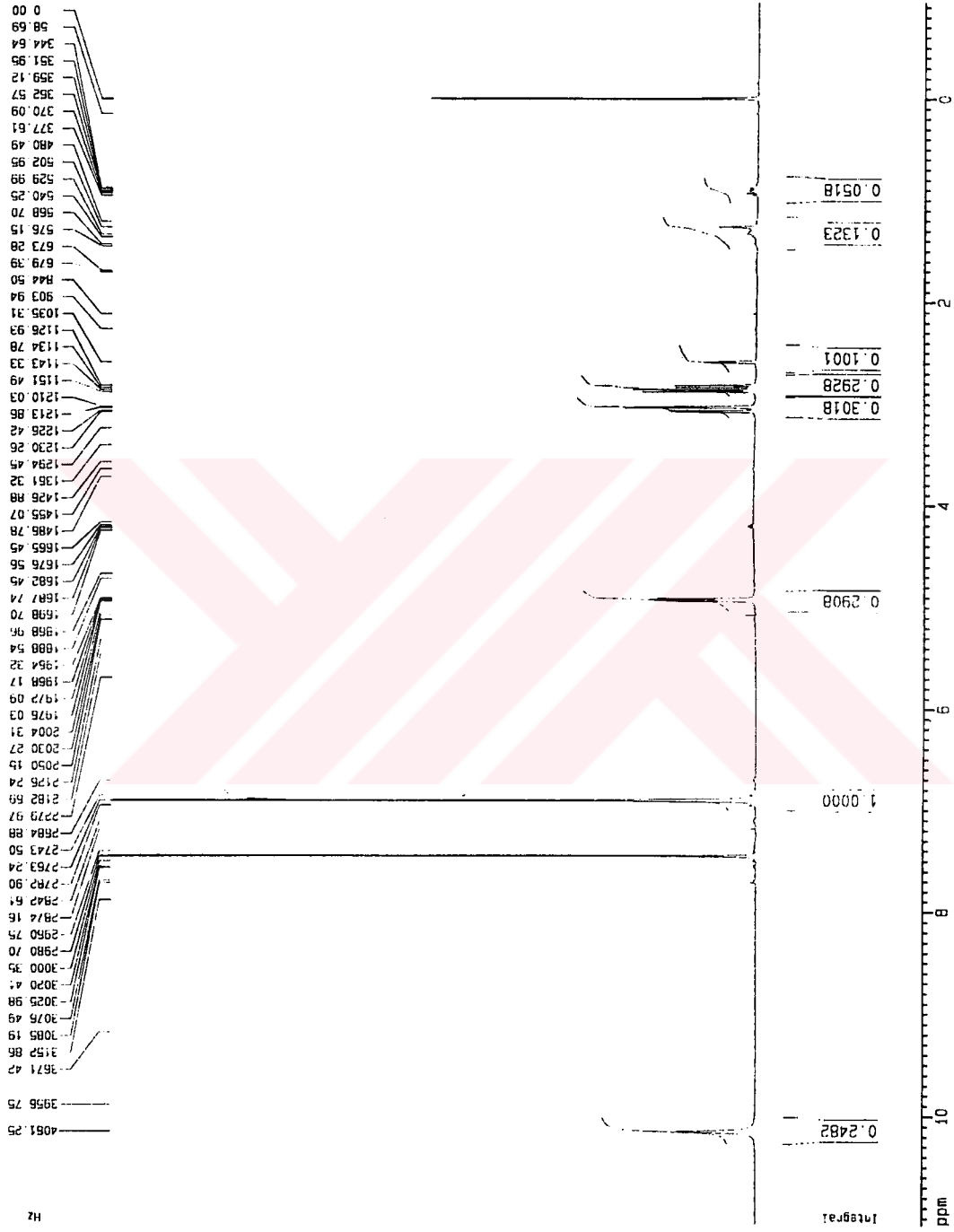
1515 cm^{-1} aromatik C=C gerilimi

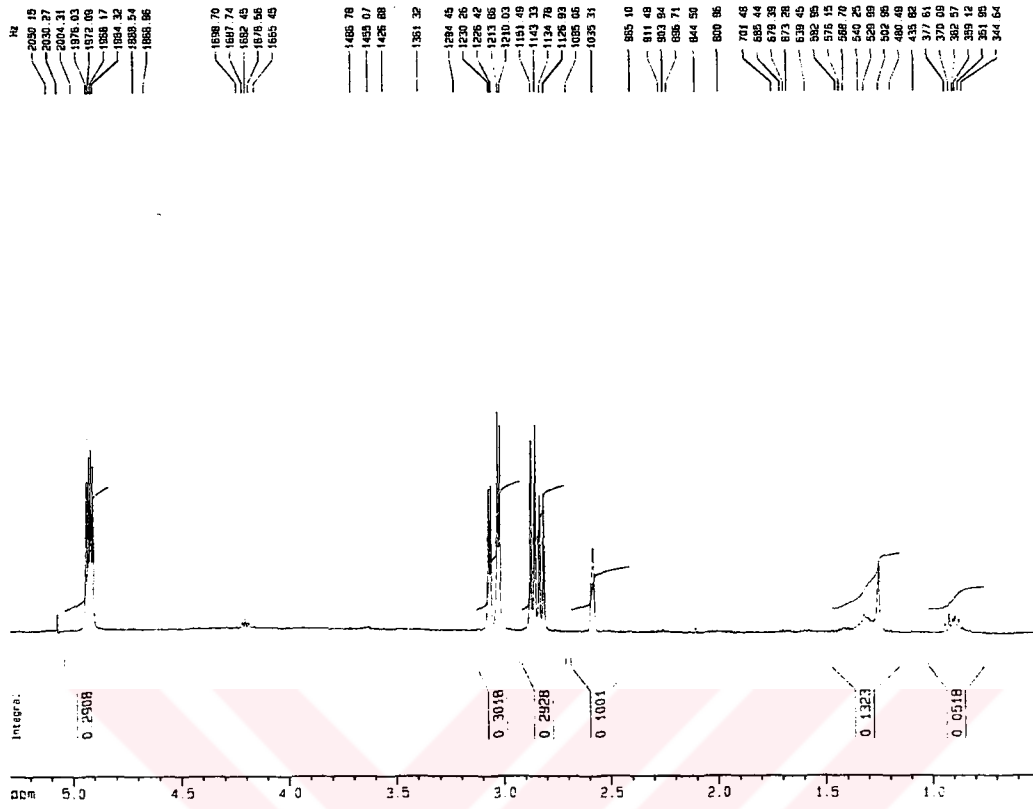
1445-1310 cm^{-1} C-N gerilimi

1285-1050 cm^{-1} C-O-C gerilimi

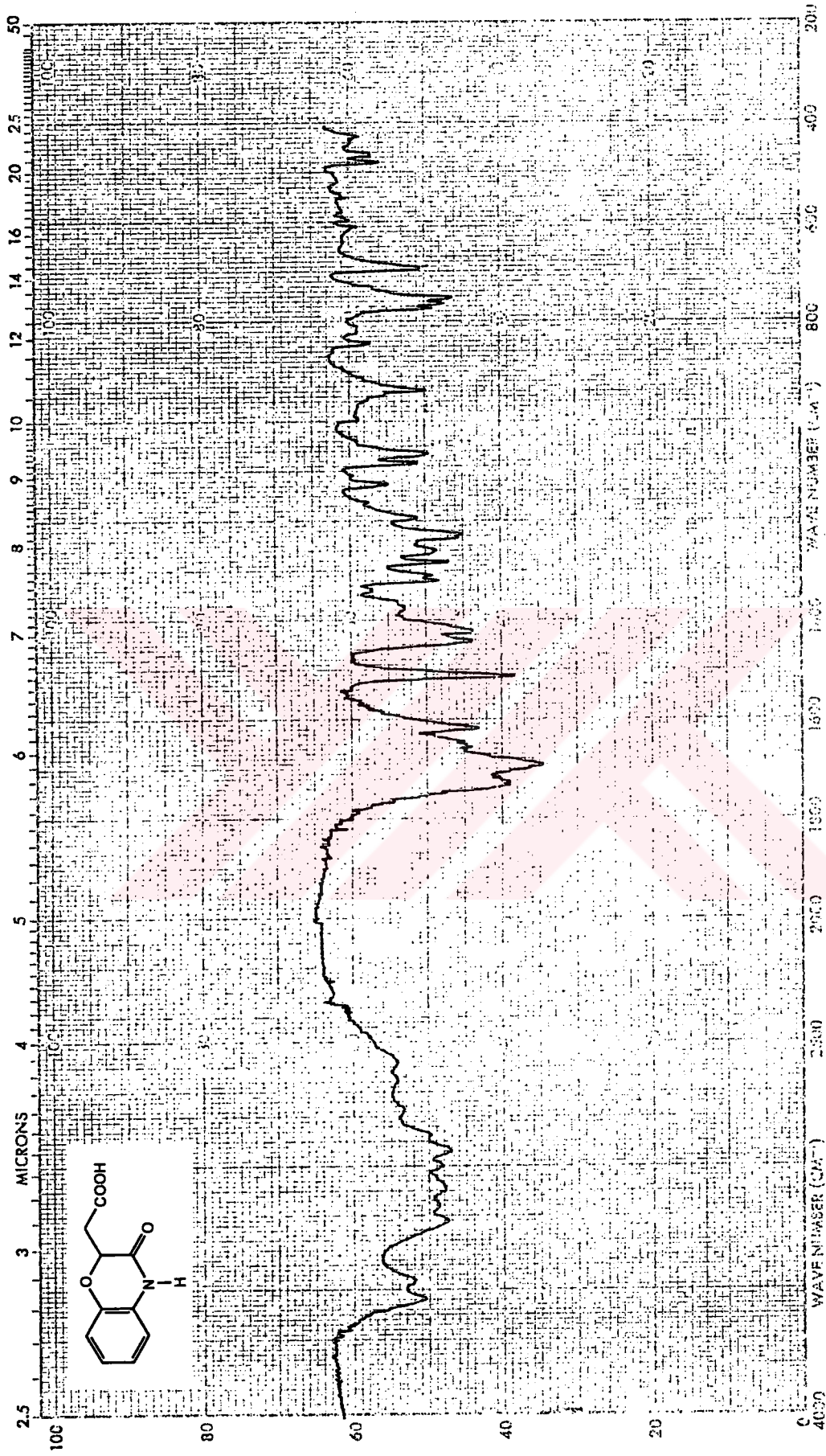
940-690 cm^{-1} benzen halkası =C-H düzlem

dışı eğilimleri

Şekil 3.29. 8 No'lu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 3.30. 8 No'lu Bileşiğin Alifatik Bölgesine (1,0-5,0 ppm) ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



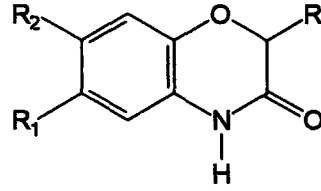
Şekil 3.31. 8 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu

3.2. Elde Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etkileri

Elde edilen bileşiklerin, *Staphylococcus aureus* RSKK 250, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 gibi Gram pozitif, *Escherichia coli* RSKK 313, *Klebsiella pneumoniae* RSKK 256, *Pseudomonas aeruginosa* RSKK 356 gibi Gram negatif bakterilere karşı gösterdikleri in vitro antibakteriyal etkileri ve *Candida albicans* RSKK 628'a karşı gösterdikleri in vitro antifungal etkileri Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MIK) değerleri µg/ml şeklinde Tablo 3.1'de gösterilmiştir. Seçilen mikroorganizmalara karşı referans ilaç olarak denenen Ampisillin, Amoksisillin, Streptomisin, Tetrasiklin, Oksikonazol ve Həloprojin'in etkileri de Tablo 3.1' de yer almaktadır.



Tablo 3.1. Elde edilen bileşiklerin in vitro mikrobiyolojik etkileri (MİK: µg/ml)



Sentezlenen Bileşikler				Mikroorganizmalar*					
Bil.No.	R	R ₁	R ₂	S.a.	B.s.	E.c.	K.p.	P.a.	C.a.
1	-OH	-H	-H	50	50	25	25	25	25
2	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-H	-H	25	50	50	50	50	25
3	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-Cl	-H	50	50	25	25	25	12,5
4	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-CH ₃	-H	50	50	25	25	25	25
5	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-H	-NO ₂	25	25	25	25	50	25
6	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-H	-CH ₃	50	50	50	50	50	25
7	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-Cl	-NO ₂	50	25	25	25	50	12,5
8	-CH ₂ COOH	-H	-H	25	50	50	25	25	25
Ampisillin				1,56	1,56	12,5	25	>200	-
Amoksisillin				1,56	1,56	3,12	12,5	>200	-
Streptomisin				3,12	50	1,56	1,56	100	-
Tetrasiklin				1,56	1,56	3,12	3,12	50	-
Oksikonazol				-	-	-	-	-	6,25
Haloprojin				-	-	-	-	-	3.1

Kısaltmalar*: S.a.: *Staphylococcus aureus* RSKK 250, B.s.: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, E.c.: *Escherichia coli* RSKK 313, K.p.: *Klebsiella pneumoniae* RSKK 256, P.a.: *Pseudomonas aeruginosa* RSKK 356 C.a.: *Candida albicans* RSKK 628.

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada 3 tanesi ilk kez olmak üzere 8 adet bileşik sentezlenmiştir. Bileşiklerin sentezi, Şema 4.1'de belirtilen şekilde Metod A, B ve C yolları kullanılarak hazırlanmıştır.

Metod A yöntemi kullanılarak hazırlanan 3,4-dihidro-2-hidroksi-3-okso-2H-1,4-benzoksazin bileşiğinin eldesi, 2-aminofenolün, dikloroasetil klorür ile reaksiyona sokularak hazırlanan N-dikloroasetil-2-aminofenol yapısının sodyum bikarbonat ile ısıtılması sonucu gerçekleştirilmiştir.

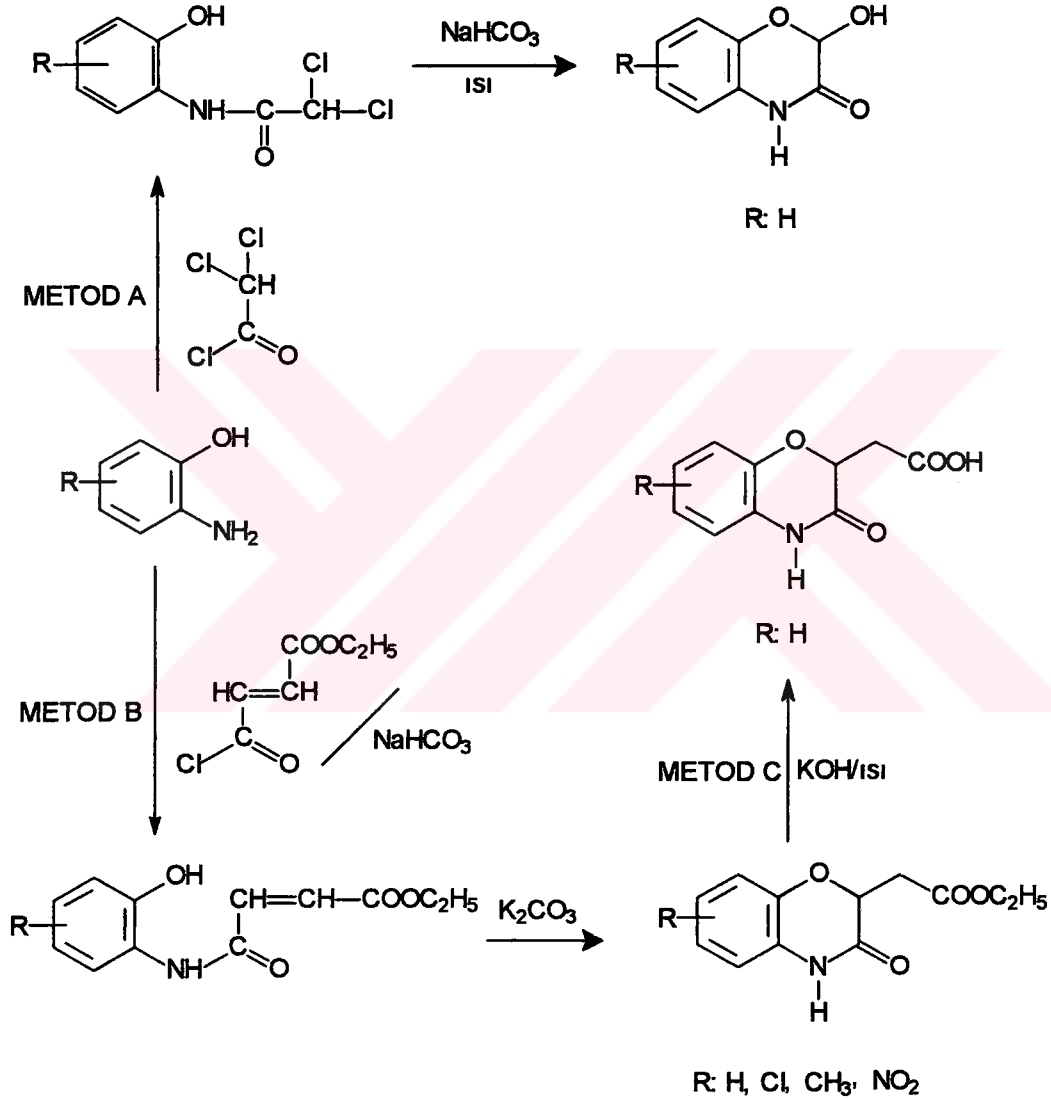
Metod B yöntemi kullanılarak hazırlanan etil 6 ve/veya 7-sübstitüe-3,4-dihidro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetat türevleri, 4 ve/veya 5-sübstitüe-2-aminofenollerin, monoetil fumaril klorür ile reaksiyona sokularak hazırlanan etil 3-[(4 veya 5-sübstitüe-2-hidroksifenil)karbamoil]akrilat türevlerinin, potasyum karbonatla reaksiyonu sonucu gerçekleştirilmiştir.

Metod C yöntemi kullanılarak hazırlanan 3,4-dihidro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetik asit ise, elde edilen etil 3,4-dihidro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetat bileşiğinin alkali hidrolizi sonucu gerçekleştirilmiştir.

Metod A, B ve C yolları kullanılarak, sentezi gerçekleştirilen bileşikler Tablo 4.1'de verilmektedir.

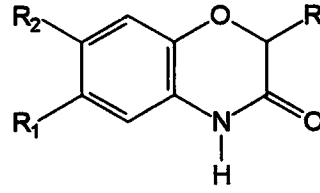
Sentezlenen bileşiklerin saflıkları İnce Tabaka Kromatografisi ile kontrol edildikten sonra erime noktaları saptanmıştır. Bileşiklerin yapıları, UV, IR ve ¹H-NMR aletsel analiz yöntemleri ile aydınlatılarak kanıtlanmış ve elde edilen analiz verileri bulgular kısmında verilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik etki yönünden incelenmesinde, bileşiklerin difüzyonunu etkileyen çeşitli faktörlerin varlığı da düşünüldüğünden Tüpte Dilüsyon Yöntemi uygulanmıştır. Ayrıca bu yöntemin diğerlerine oranla özellikle yeni sentezlenen bileşikler için, daha güvenilir sonuçlar verdiği de çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (Branch ve ark., 1965, Özsan ve ark., 1977).



Şema 4.1 Sentezlenen bileşiklerin elde ediliş yolları

Tablo 4.1. Şema 4.1.'de belirtilen A, B ve C Metodları kullanılarak sentezlenen bileşikler



Bil. No	R	R ₁	R ₂
1	-OH	-H	-H
2	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-H	-H
3	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-Cl	-H
4	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-CH ₃	-H
5	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-H	-NO ₂
6	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-H	-CH ₃
7	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-Cl	-NO ₂
8	-CH ₂ COOH	-H	-H

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyal etkileri, Gram-pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*; Gram-negatif bakterilerden *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve antifungal etkileri de *Candida albicans*'a karşı belirlenmiştir. Referans ilaçlar olarak kullanılan Ampisillin, Amoksisillin, Streptomisin, Tetrasiklin, Oksikonazol, Haloprojin'in araştırılan mikroorganizmalara karşı etkileri de aynı yöntem ve şartlarda test edilmiş ve bulunan MİK değerleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Bileşiklerin ele geçen MİK değerleri göz önüne alınarak antimikrobiyal etkileri incelendiğinde, sentezlenen tüm bileşiklerin dikkate değer konsantrasyonlarda antibakteriyal (MİK: 25-50 µg/ml) ve antifungal (MİK: 12,5-25 µg/ml) etkilere sahip oldukları görülmüştür. Araştırılan Gram-pozitif bakteriler içerisinde *Staphylococcus aureus*'a karşı, 2, 5 ve 8 nolu bileşiklerin, *Bacillus subtilis*'e

karşı ise, 5 ve 7 nolu bileşiklerin 25 µg/ml konsantrasyonda olmak üzere diğer bileşiklerden daha etkili oldukları tespit edilmiştir.

Denenen Gram-negatif bakterilerden biri olan *Escherichia coli*'ye karşı, 1, 3, 4, 5 ve 7 nolu bileşiklerin 25 µg/ml konsantrasyonda MİK değeri göstererek, geriye kalan diğer bileşiklerden daha etkili oldukları belirlenmiştir. Araştırılan Gram-negatif rod yapısındaki bakteriler içerisinde *Klebsiella pneumoniae*'ya karşı, 1, 3, 4, 5 ve 7 nolu bileşiklerin, *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı ise 1, 3, 4 ve 8 nolu bileşiklerin 25 µg/ml konsantrasyonda olmak üzere diğer bileşiklerden daha etkili oldukları tespit edilmiştir.

Antifungal etki yönünden ise, 3 ve 7 nolu bileşiklerin 12,5 µg/ml konsantrasyonda MİK değerleri göstererek, *Candida albicans*'a karşı denenen türevler içerisinde en etkili bileşikler olduğu görülmüştür.

Referans olarak kullanılan ilaçlar ile sentezlenen bileşiklerin etkileri kıyaslandığında, Gram-pozitif bakteriler içerisinde *Staphylococcus aureus*'a karşı bütün bileşiklerin denenen referans ilaçlardan daha düşük antibakteriyal etkiye sahip oldukları bulunmuştur. *Bacillus subtilis*'e karşı ise, 5 ve 7 nolu bileşikler Streptomisin'den daha etkili olurken, diğer türevler Streptomisin ile aynı aktiviteyi göstermişler, ancak tüm bileşikler kıyaslanan diğer referans ilaçlardan daha az etkili bulunmuşlardır.

Araştırılan Gram-negatif bakterilerden *Escherichia coli*'ye karşı, sentezlenen bileşiklerin hepsinin kıyaslanan referans ilaçlardan daha düşük antibakteriyal aktiviteye sahip oldukları görülmüştür. Gram-negatif rod yapısındaki bakteriler içerisinde *Klebsiella pneumoniae*'ya karşı, 1, 3, 4, 5 ve 7 nolu bileşikler Ampisillinden daha etkili bulunurken, kıyaslanan diğer referans ilaçlardan daha az etkili oldukları belirlenmiştir. Elde edilen bu bulguların yanısıra, sentezlenen bileşiklerden 1, 3, 4, ve 8 nolu türevlerin, diğer bir Gram-negatif rod yapıdaki bakteri olan *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı gösterdikleri 25 µg/ml konsantrasyondaki

antibakteriyal aktivitenin, kullanılan referans ilaçlarla kıyaslandığında daha etkin bulunması, dikkati çeken bir sonuç olarak ortaya çıkmıştır.

Diğer taraftan ise sentezlenen bileşiklerden 3 ve 7 nolu türevlerin *Candida albicans* 'a karşı Haloprogin'den iki, Oksikonazol'den ise bir dilüsyon daha az antifungal etkili oldukları bulunmuştur.

Sonuç olarak, sentezlenen bileşiklerin seçilen Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler ile *Candida albicans*'a karşı gösterdikleri antimikrobiyal etkiler incelendiğinde, özellikle Gram-negatif bir mikroorganizma olan *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı in vitro ortamda oldukça etkili oldukları görülmüştür. Bileşikler, yapı-etki ilişkileri yönüncü araştırıldığında ise kayda değer bir analiz sonucu ortaya konulamamış, 2. konumda yer alan hidroksil, karboksilik asit veya etil esteri gibi yapıların etkide bir farklılık oluşturmadığı görülmüştür. Bu durum, mikrobiyolojik etkiden öncelikle sorumlu olan yapının bisiklik halka sisteminin kendisi olduğu düşüncesini ortaya çıkarmaktadır.

ÖZET

3,4-Dihidro-2-hidroksi-3-okso-2H-1,4-benzoksazin, 3,4-Dihidro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetik Asit ve Bazı Etil 3,4-Dihidro-6 ve/veya 7-sübstitüe-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetat Yapısındaki Bileşiklerin Sentezi, Yapı Aydınlatması ve Mikrobiyolojik Etkileri

Bu çalışmada 3,4-dihidro-2-hidroksi-3-okso-2H-1,4-benzoksazin, 3,4-dihidro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetik asit ve etil 3,4-dihidro-6 ve/veya 7-sübstitüe-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetat yapısındaki bileşikler sentezlenmiştir. Bileşiklerin sentezi 2-aminofenol veya 4 ve/veya 5-sübstitüe-2-aminofenollerin dikloroasetil klorür veya monoetil fumaril klorür ile reaksiyonu sonucunda gerçekleştirilmiştir.

Sentez edilen bileşiklerin saflıkları İTK ile kontrol edildikten sonra erime noktaları saptanmış, kimyasal yapıları UV, IR ve ¹H-NMR spektroskopisi bulguları sonuçları ile aydınlatılmıştır.

Elde edilen bileşiklerin *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* gibi Gram-pozitif ve *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* gibi Gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyal etkileri, *Candida albicans*'a karşı ise antifungal etkileri, minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri şeklinde saptanmıştır.

Bu çalışma sonucunda, sentezlenen tüm bileşiklerin dikkate değer özellikle antibakteriyal ve antifungal etkili oldukları bulunmuştur. Sentezlenen bileşiklerden 1, 3, 4 ve 8 nolu türevlerin, *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı gösterdikleri antibakteriyal aktivitenin (MİK: 25 µg/ml), kullanılan referans ilaçlarla kıyaslandığında daha etkin olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: 3,4-dihidro-2-hidroksi-3-okso-2H-1,4-benzoksazin, 3,4-dihidro-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetik asit, etil 3,4-dihidro-6 ve/veya 7-sübstitüe-3-okso-2H-1,4-benzoksazin-2-asetat, antibakteriyal aktivite, antifungal aktivite.

SUMMARY

Synthesis, Structure Elucidation and Microbial Activity of 3,4-Dihydro-2-hydroxy-3-oxo-2H-1,4-benzoxazine, 3,4-Dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazine-2-acetic Acid and Some Ethyl 3,4-Dihydro-6 and/or 7-substituted-3-oxo-2H-1,4-benzoxazine-2-acetate Derivatives

In this study, 3,4-dihydro-2-hydroxy-3-oxo-2H-1,4-benzoxazine, 3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazine-2-acetic acid and some ethyl 3,4-dihydro-6 and/or 7-substituted-3-oxo-2H-1,4-benzoxazine-2-acetate derivatives were synthesized. The compounds were synthesized by condensing 2-aminophenol or 4 and/or 5-substituted-2-aminophenols with dichloroacetyl chloride or monoethyl fumaryl chloride.

The purity of the compounds was controlled by TLC and the melting points were determined. Chemical structures of the compound were elucidated by using UV, IR and ¹H-NMR analysis methods.

Antimicrobial activity of these compounds against some Gram positive bacteria such as *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* and some Gram negative bacteria such as *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and the antifungal activity against *Candida albicans* were observed as the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) values.

As a result of this study, all of the synthesized compounds were found significantly active. When the antibacterial activity of the synthesized compounds were compared with the reference drugs against *Pseudomonas aeruginosa*, it was seen that the derivatives 1,3,4 and 8 were possessed better activities than the corresponding drugs having a MIC concentration of 25 µg/ml.

Key Words: 3,4-dihydro-2-hydroxy-3-oxo-2H-1,4-benzoxazine, 3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazine-2-acetic acid, ethyl 3,4-dihydro-6 and/or 7-substituted-3-oxo-2H-1,4-benzoxazine-2-acetate, antibacterial activity, antifungal activity.

KAYNAKLAR

- BARRIA, B.N., COPAJA S.V., NIMEYER H.M., (1992), Occurrence of DIBOA in wild *Hordeum* species and its relation to aphid resistance *Phytochemistry* 31 (1) 89-91
- BRANCH, A., STARKEY, D.H., POWER, E.E., (1965), Diversifications in the Tupe Dilution test for Antibiotic Sensitivity of Microorganisms. *Appl. Microbiol.*, 13, 469-472.
- BRAVO, H.R., NIMEYER, H. M., (1991) Decomposition of 7-nitro-2,4-dihidroksy-1,4-benzoxazin-3-one in Aqueous Solutions., *Heterocycles*, 32(9), 1687-1691.
- BRAVO, H. R., LAZO, W., (1993), Antimicrobial activity of cereal hydroxamic acids and related compounds. *Phytochemistry*, 33 (3), 569-71 Ref: CA:119, 156032 y (1993).
- BREDENBERG, J.B.S., HONKANEN, E., VIRTANEN, A.I., (1962), The Kinetics and Mechanism of the Decomposition of 2,4-Dihidroxy-1,4-Benzoxazin-3-one, *Acta. Chem. Scand* 16, No. 1, 135-141.
- BOUILLANT, M-L., FAVRE-BONVIN, J., RICCI, P., (1983) Dianthalexine, nouvelle Phytoalexine, De thype Benzoxazine, Isolee De L'Oeillet *Dianthus Caryophyllus* L. (Caryophyllaceae) *Tetrahedron Letters*, 24(1), 51-52.
- BOURDAIS, J., (1962), ¹⁴N 290. -E'tudes en série hétérocyclique (1) :Esters aminoalcoylés de l'acide (dihydro -2,3 benzothiazine-1,4 one-3 yl-2) acétique, Mémoires présentes A La Société Chimique, 1709-1711.
- BYERS, M., FORRESTER, A.R., JOHN, I.L., THOMSON, R.H., (1981), A new reaction of acid chlorides. Intramolecular ortho-chlorination., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, (4) 1092-5 Ref: CA: Vol 95. 80848g (1981)
- CHARLES, E.S., RAO, K.V.B., SHARMA, S., IYER, R.N., (1982), Synthesis of substituted benzamides, benzimidazoles and benzoxazines as potential anthelmintic and antimicrobial agents., *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* 315(2), 97-103, Ref. CA.: 96: 217779c (1982).
- CHATTERJEE, A., SHARMA, N.J., BANERJEE, J., BASA, S.C., (1990) Studies on Acenthaceae-Benzoxazine Glucoside and Benzoxazolone from *Blepharis edulis* Pers., *Indian J. Chem.*, 29B, 132-134.
- COMBS, D.W., RAMPULA, M. S., BELL, S. C., KLAUBERT, D. H., TOBIA, A. J., FALOTICO, R., HAERTLEIN, B., LAKASWEISS, C., MOORE, J. B., (1990) 6-Benzoxazinylpyridazin-3-ones: Potent, Long-Acting Positive inotropic and peripheral Vasodilator Agents., *J. Med. Chem.*, 33, 380-386.
- CORCUERA, L. J., WOODWARD, M. D., HELGESON J. P., KELMAN A., UPPER C. D., (1978) 2,4-Dihydroxy-7-metoxy-2H-1,4-benzoxazin-3 (4H)-one, an inhibitor from *Zea mays* with differential activity against soft rotting *Erwinia* species, *Plant. Physiol.*, 61(5), 791-5, Ref: CA: 89, 39429j (1978).
- DHOPLA, A.M., IBANEZ, M.A., GARDNER, G.D., (1993), In Vitro Synergistic Activity Between Ofloxacin and Ansamycins against *Mycobacterium leprae*. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 43 (1) Nr. 3.
- ERGENÇ, N., GÜRSOY, A., ATEŞ, Ö., (1989), İlaçların tanınması ve kantitatif tayini, İstanbul Üniv. Yayınları
- GAUB, V.W., HEITZER, H., (1970), Versuche zur Darstellung von Benzoxazol-2-Aldehyden., *Leibigs Ann. Chem.* 733, 59-69.
- HASHIMOTO, Y., OHTA, T., SHUDO, K., OKAMOTO, T., (1979), Reactions of 4-Acetoxy-2H-1,4-Benzoxazin-3-ones with Some Nucleophiles., *Tetrahedron Letters*, 18, 1611-1614.

- HAYAKAWA, I., ATARASHI S., YOKOHAMA, S., IMAMURA, M., SAKANO, K., FRUKAWA, M., (1986), Synthesis and Antibacterial Activities of Optically Active Ofloxacin, *Antimicrob. Agents Chemother*, 29(1), 163-4, Ref: CA: 104, 126370e (1986).
- HIETALA, P. K., WAHLROOS, O. (1956), The Synthesis of 6-Methoxy-2(3)-benzoxazolinone., *Acta. Chem. Scand* 10 (1956) No.7, 1196-1197.
- HIETALA, P. K. and VIRTANEN, A. I., (1960) Precursor of Benzoxazolinon in Rye Plants II. Precursor I, The Glucoside, *Acta Chem. Scand.* 14 (1960) No. 2, 502-504.
- HOGALE, M.B., NIKAM, B.P.,(1988) Synthesis of Some 2(H), 4(H)-1,2,4-Triazino [3,4-c]-1,4-benzoxazin-5-ones., *J.Indian Chem. Soc.*, 65, 735-737.
- HOGALE, M. B., MULIK, A. R., NIKAM, B. P., (1990), Synthesis of Some New 4- hidrazido-1,4-benzoxazin 3 (2H)-ones and Their Triazido Derivatives as Possible Antibacterial agents. *J. Indian Chem. Soc.*, 67 (11), 923-4.
- HONKANEN, E. and VIRTANEN, A. I., (1960) The Synthesis of Precursor II of Benzoxazolinone Formed in Rye Plants, and The Enzymic Hydrolysis of Precursor I The Glucoside. *Acta Chem. Scand.* 14 No. 2 , 504-507.
- IJIMA, I.; ÖZEK, M.; OKUMURA, K.; INAMASU, M.; (1987) Preparation of 6-[2,4-dioxo-5-thiazolidinyl)methyl]-1H-1,4-benzoxazine-3(4H)ones as antidiabetics, *Eur. Pat. Appl. Ep.* 283, 036 (Cl.C07D417/06) 21.Spe.1988, *Jp Appl.*, 87/65,360, 18 mar 1987, 26 pp. Ref: CA:110, 75529c (1989).
- ISHIZAKI, T., HASHIMOTO, Y., SHUDO, K., OKAMOTO, T.,(1982), Reaction of 4-Acetoxy-2H-1,4-Benzoxazin-3-ones with DNA. Possible Chemical Mechanism for The Antifungal and Mutagenic Activities., *Tetrahedron Letters*, 23(39), 4055-4056.
- KAJINO, M., SHIBOUTA, Y., NISHIKAWA, K., MEGURO, K., (1991), Synthesis and biological Activities of new 2-subsitüe, 1,4-benzoxazine Derivatives., *Cherm Pharm. Bull.*, 39 (11), 2886-2005.
- KATHO, M., WEST, H. A., ASHBY, R., VIRGO, D. M., FOWLER, V. S., FURUHAMA, K., TAKAYAMA, S., (1991), Four-week Sub-acute Toxicity Study of S-(-)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-on-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido-(1,2,3-de)(1,4)benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate (DR 3355 in CD rats and cynomolgus monkeys., *J.Toxicol. Sci (Japan)*, 16(1), 29-48, 91374528j.
- KATSURA, Y., NISHINO, S., TAKASUGI, H.,(1991)Antiulcer Drugs. I. Synthesis and Antiulcer Activities of Imidazo[1,2-a]pyridinyl-2-oxo-benzoxazolidines-3-oxo-2H-1,4-benzoxazines and Related Compounds., *Chem.Pharm.Bull.*39(11),2932-2943.
- KAWAHARA, N., SHIMAMORI, T., (1986), Thermal Reactions of o-Aminophenols and Dimethyl Acetylenedicarboxylate, *Heterocycles*,24(10),2803-2807.
- KAWAKITA, T., KUROITA, T., YASUMATO, M., SANO, M., NABA, K.; FUKUDA, T. TAHARA, T., (1992), Synthesis and Pharmacology of 3,4-Dihydro-3-oxo- 1,4-benzoxazine-8-carboxamide Derivatives, a New Class of potent serotonin-3(5-T3) Receptor Antagonists *Chem. Pharm. Bull.*, 40(3), 624-630.
- KAZUO ,S., NORIAKI, K., TOYOKUNI, P. , TAKESHI, E., MASAHIRO, S., (1992) Preperation of 3-benzoheterocyclyl-4-oxazolin-2-one Derivatives as Herbicides., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP. 06 16,664[94 16,664] (Cl.C07D413/04)*,25.Jan 1994, *Appl.* 92/174, 098, 01July1992,14pp.,Ref:CA:120(1994): 245130s.
- KUME, T., GOTO, T., KAMOCHI, A., HAYAKAWA, H., YANAGI, A., ASAMI, T., (1990), Preparation of herbicidally active benzoxazines. *Eur. Pat. Appl Ep* 477,677 (Cl.C07D 413/04), 01 Apr 1992, *JP Appl* 90/251,839,25 Sep 1990; 21pp, Ref: CA: 117 (1992) 26580y.
- KUROITA, T., SAKAMORI, M., KAWAKITA, T., (1996), Design and Synthesis of 6-chloro-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzoxazine-8-carboxamide Derivatives as patent Serotonin-3 (5-HT3) Receptör Antagonists., *Chem, Pharm. Bull.*, 44(4), 756-764.

- LE BRIS, M.T., (1984), Synthesis and Properties of some 7-Dimethylamino-1,4-benzoxazin-2-ones., *J. Heterocyclic Chem.*, 22, 1275-1279.
- LE-VAN, N., WRATTEN, S.J., (1984), Compound 30.4, An Unusual Chlorinated 1,4-Benzoxazin-3-one derivative From Corn (*Zea Mays*)., *Tetrahedron Letters*, 25(2), 145-148.
- LOEV, B., JONES, H., BROWN, R.E., HUANG, F., KWANDWALA, A., LEIBOWITZ, M.J., SONNINO-GOLDMAN P., (1985), [1,4]Benzoxazine-2,3-diones as Antiallergic Agents. *J. Med. Chem.* 28, 24-27.
- MASUOKA, Y., ASAKO T., GOTO, G., NOGUCHI, S., (1986), Syntheses of 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-acetates and Related Compounds., *Chem. Pharm. Bull.*, 34 (1), 130-139.
- MATLIN, S.A., SAMMES, P.G., UPTON, R.M., (1979) The Oxidation of Trimethylsilylated Amides to Hydroxamic Acids *J. Chem. Soc. Perkin I.* 1979 2481-2487.
- MATSUMOTO, Y., TSUZUKI, R., MATSUHISA, A., TAKAYAMA, K., YODEN, T., UCHIDA, ASANO, M., FUJITA, S., YANAGISAWA, I., FUJIKURA, TB., (1996) Novel Potassium Channel Activators: Synthesis and Structure-Activity Relationship studies of 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazine Derivatives *Chem. Pharm. Bull.*, 44(1), 103-114.
- MORVIN, M., MILENO, J. MAYSINGER D. (1985) 1,3-Benzoxazine-2,4-dione and 1,4-benzoxazine 2,3-dione derivatives, as biologically active compounds. *Acta. Pharm. Jugosl.* 35 (3) 193-202 Ref CA: 105 (1986) 191020a.
- MOUSSAVI, Z., LESIEUR, D., LESPAGNOL, C., SAUZIERES, J., OLIVER, P., (1989), Acyl-7 Dihydro-2,3 benzoxazin-1,4 ones-3 et propriete's normolipe'miantes., *Eur. J. Med. Chem.*, 24, 55-60.
- NAKANISHI, A., NAGANUMA, H., KONDO, J., WATANABE, K., HIRANO, K., KAWASAKI, T., KAWAHARA, Y., (1992), 3-Bromomethyl-7-methoxy-1,4-benzoxazin-2-one as a highly sensitive fluorescence derivatization reagent for carboxylic acids in high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography*, 591, 159-164.
- NAOKO, K., HARUKAZU, F., RYUICHI, S., KEITARO, I., (1992) Preparation of benzoxazine derivatives as herbicides, *Eur. Pat. Appl EP 479,420(CI. C07D265/36) 08 Apr 1992, Jp. Appl. 90/265,071,04 Oct 1990;28pp*, Ref: CA: 117 (1992) 26581z.
- NIEMEYER, H.M.; (1988) Hydroxamic Acids (4-Hydroxy-1,4-benzoxazin-3-ones), Defence Chemicals in The Gramineae., *Phytochemistry*, 27 (11), 3349-3358.
- NIEMEYER, H.M., PESSEL E., FRANKE S., and FRANCKE W., (1989), Ingestion of The Benzoxazinone DIMBOA From Wheat Plant by Aphids., *Phytochemistry*, 28 (9), 2307-2310.
- OKOFOR, C.O., AKPUAKA, M.O., (1993) New Synthesis of pyrrolobenzothiazine and Pyrrolobenzoxazine Ring Systems., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* 159-161.
- OTSUKA, H., HIRAI, Y., NAGAO, T., YAMASAKI, K., (1988), Anti-inflammatory Activity of benzoxazinoids from Roots of *Coix Lacryma-Jobi* Var. *Ma-Yuen*., *Journal of Natural Products*, 51(1), 74-79.
- ÖZSAN, K., TOLUNAY, F. C., AYHAN, İ. H., KAYMAKÇALAN, Ş., (1977) Antimicrobial Ajanların Kullanılışında Laboratuvarın Yeri Klinik farmakoloji, Ankara, Türk Farmakoloji Derneği Yayınları, II: 69-93.
- REDDY SASTRY, C. V., C. V., SRINIVASA RAO, K., RASTROGI, K., JAIN, M. L. (1982), Synthesis and Anthelmintic Activity of Some New 6-(arylthio-/arylsulfonyl/substitutedamino)-7-isothiosiyano-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ones., *Indian J. Chem. Sect. B*, 27B(3), 290-292, Ref: CA: 109(1988) 170339.

- REDDY SASTRY, C.V., SRINIVASA RAO, K., RASTOGI, K., JAIN, M. L.,
(1988) Synthesis and anthelmintic activity of some new 6-(arylthio-/arylsulfonyl-
/substituted amino)-7-isotiyosiyonato-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ones. *Indian J.
Chem Sect. B* 27B (3) 290-2, Ref: CA: 109(1988) 170339j.
- REDDY SASTRY, C.V., SRINIVASA RAO, K., K. RASTOGI, K. & JAIN, M.L.,
(1989), Antimicrobial agents: Part V- Synthesis and antifungal activity of 1-
((benzofuran-2-yl)(3-oxo-1,4-benzoxazin-6-yl) methyl)-1H-imidazoles., *Indian
Journal of Chemistry*, 28B, 1090-1098.
- SHANKER, M.S.S., REDDY, R.B., CHANDRA MOULI, G.V.P., REDDY, Y.D.,
(1989), Synthesis and Cleavage Reactions of 9-Aryl-4H, 8H-pyrano
[2,3-f](1,4)benzoxazin-4-one Derivatives, *J. Indian Chem. Soc.*, 66, 138-139
- SHRIDHAR D. R.; LAL, B. VAIDYA, N. K., BEOPALE, K. K.; TRIPATHI, H.,
(1979) Synthesis and biological activity of some 3-[2-(heteroaryl)viniyl]-2H-1,4-
benzoxazin-2-ones *Indian J. Chem. Soc. Sect. B* 18B(3), 251-3 Ref: C.A.92 (1980)
128826r.
- SHRIDHAR, D. R., REDDY SASTRY, C. V., , LAL, B., RADDI, G. S., BEOPALE, K.
K., KHOKAR, R. S., TRIPATHI, K. (1980), Synthesis and biological activity of 9-
substituted 4-[2-(5-nitro-furyl-and 5-nitro-2-thienyl)viny1]-8, 10- dihydro-2H-pyrano
[2,3-f] [1,3] benzoxazin-2-ones., *Indian J. Chem. Sect. B.*, 19B (12) 1065-7 Ref:
C.A.: 95: 7178a(1981).
- SHRIDHAR, D.R., GANDHI, S.S., RAO, K. SRINIVASA, (1981) Synthesis of some
new carbamates and amidines derived from 7-amino-3-N,N-disubstituted
amino/hetero cyclyl-2H-1,4-benzoxazines as possible anthelmintics *Indian J.
Chem., Sect. B* 1981, 20.B(12) 1075-7. Ref: CA. 96(1982) 217782y
- SHRIDHAR, D.R., SRINIVASA, RAO, K., SINGH, A.N., RASTOGI, K., JAIN, M.L.,
GANDI, S.S., KIRISHNAN, V.S.H., JOGIBHUKTA, M., (1985), Synthesis and
Anthelmintic Activity of Some New 6- and 7-isothiocyano-2H-1,4-
benzoxa(thia)zin-3(4H)-ones and Benzoxa(thia)zin-3(4H)-thiones., *Indian Journal
of Chemistry*, 24B, 1263-1267.
- SMISSMAN, E.E., CORBETT M.D., (1972), The syntheses of 4- Acylamido-1-4-
benzoxazine-2,3-diones and 4-(p-Tolu enesulfonamido)-1,4-benzoxazine-2,3-dione.,
J. Org. Chem., 37 (11), 1704-1707.
- SUDHAKAR, C., SURYACHANDER, V., RAJAMOHAN, K., (1986), Synthesis and
Physiological Activity of Thiazolidinyl- benzoxazines., *J. Ind. Chem Soc*, 63,
223- 225.
- TANAKA, M., UNE, T., OSADA, Y., (1989), Sub-inhibitory and post-antibiotic effects
of an optically active isomer of ofloxacin, *Arzneim. Forsch. / Drug Res.*, 39(11)
Nr. 7.
- TAWADA, H., SUGIYAMA, Y., IKEDA, H., YAMAMATO, Y., MEGURO, K.,
(1990) Studies on Antidiabetic Agents IX. A new Aldose Reductase Inhibitor, AD-
5467, and Related 1,4-Benzoxazine and 1,4-Benzothiazine Derivatives: Synthesis
and Biological Activity, *Chem Pharm. Bull.*, 38 (5), 1238-1245.
- TEITEI, T., (1986), The Synthesis of (3'-oxo-3',4'-dihydro-2'H-1',4'-benzothiazin-
2'-yl)acetic Acid and (3'-oxo-3',4'-dihydro-2'H-1',4'-benzoxazin-2'-yl)acetic Acid
Derivatives., *Aus. J.Chem.*, 39(3), 503-510.
- TIETZE, L.F., BELLER, M., TERFORT, A., DÖLLE, A., (1991), First synthesis and
Structural Determination of Blepharin and 1'-Epiblepharin., *Synthesis*, 1118-1120.
- VALENTINE, J.V., SAM, J., (1969) Preparation and properties of 2- Benzoxazolinones
Journal of Pharmaceutical Sciences., 58 (9), 1043-1054.
- VIRTANEN, A. I., (1961), Some aspects of factors in the corn plant with toxic effects on
insect larvae" *Suomen Kemisti Ilth*: 34 B, 29-31 (1961), cf. *Acta Chem, Scandn* 14,
1214 (1960), Ref: C.A.: 55,17771f (1960).

- VIRTANEN, A.I.; HIETALA, P.K., WHALROOS, Ö., (1957), Antimikrobiale Substanzen in Cereal and Fodder Plants Arch. Biochem Biophys 69, 486-500
Ref: CA: 55 17778d (1961).
- VIRTANEN, A. I., HIETALA, P.K. (1960), Precursor of Benzoxazolinon in Rye Plants I. Precursor II The Aglucone, Acta Chem. Scand 14 (1960) No. 2 , 499-502.
- WOODWARD, M.D., CORCUERA, L.J. , HELGESON, J.P., UPPER, C.D., (1978), Decomposition of 2,4-Dihydroxy-7-Methoxy-2H-1,4-Benzoxazin-3(4H)-one in Aqueous Solutions, Plant Physiol., 61, 796-802.
- XIE, Y., ARNASON, J. T., PHILOGENE, B.J.R., ATKINSON, J., MORAND, P., (1992) Behavioral responses of western corn rootworm larvae to naturally occurring and synthetic Hydroxomic acids. J. Cherm-Eco 18 (7), 945-57., Ref :CA: 117 (1992) 128448d.
- YOUNG, S.D., TRAN, L.O., BRICHER, S.F., LUMMA, W.C.Jr., PAYNE, L. S., (1994) Preperation of benzoxazinones as inhibitors of HIV reverse transcriptase Eur. Pat. Appl. Ep. 582, 455 (Cl. C07D265/18) 09 Feb. 1994, US Appl. 926, 607, 07 Aug 1992; 45pp. Ref: CA: 120 (1994) 270428c.
- YUKIYOSHI T., TOSHIRO, N., HIROTO, Y., MITSUAKI, T., (1975), Benzoxazinones as antimicrobial agents: Japon Kokai 74, 125, 529 (Cl.30 F371. 221, 30 F91, 16, E451)02. Dec. 1974, Appl. 73 38, 391, 04Apr. 1973, 5pp. Ref CA. 82 (1975). 150506b.

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

ÖZGEÇMİŞ

1971 yılında Ankara'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Ankara'da tamamladım. Ankara Atatürk Lisesi'nden mezun olduktan sonra 1989 yılında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde Eğitimime devam ettim. 1994 yılında Eczacılık Lisans Eğitimimi tamamlayarak Ankara Üniversitesi Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimime başladım. 1997 yılında aynı Anabilim Dalına Araştırma Görevlisi olarak atandım. Halen bu görevi sürdürmekteyim.



Y.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
EĞİTİM ARAŞTIRMA VE GELİŞTİRME BÜYÜK BÜYÜK