

# 2(3H)-Benzoksazolon Türevi Yeni Mannich Bazları ve Bunların Antibakteryel Etkinlikleri

Ayşenur CESUR (\*), Hakkı ERDOĞAN(\*), Nuran YULUĞ (\*\*)

**Özet :** Bu çalışmada, 2(3H)-benzoksazolon ve 6-açıl türevlerinin, piperidin türevleriyle Mannich reaksiyonuna sokulmasıyla, 3-(piperidin-1-il)- ve 6-açıl -(piperidin-1-il) metil -2(3H) - benzoksazolon yapısında sekiz bileşik hazırlanmış ve bunların antibakteryel etkileri incelenmiştir. Bileşiklerden 6- (2-klorobenzoil)-3- (4-benzilpiperidin-1-il)metil -2(3H)-benzoksazolonun (Bileşik VII) *Sh. flexneri* ve *S. aureus*'a (M.İ.K. : 62.50 µg/ml); 6- (2-klorobenzoil)- 3- (4-fenilpiperidin-1-il)metil-2 (3H)-benzoksazolonun (Bileşik VIII) ise *S. aureus*'a karşı (M.İ.K. : 62.50 µg/ml) etkileri, dikkate değer bulunmuştur.

## NEW MANNICH BASES DERIVED FROM 2(3H) - BENZOXAZOLONES AND THEIR ANTIBACTERIAL ACTIVITIES

**Summary :** In this study, eight 3-(piperidine-1-yl)- and 6-acyl-3-piperidine-1-yl)methyl- 2(3H)-benzoxazolones have been synthesized and their antibacterial activities have been tested. Compound VII is the most active one against *S. aureus* among the compounds (M.I.C. : 62.50 µg/ml); and the activities of compounds VII and VIII against *S. aureus* have been found noteworthy (M.I.C.: 62.50 µg/ml).

**Key Words :** Mannich Bases of Benzoxazolones, Synthesis, Antibacterial Activity, IR Spectrophotometry, NMR Spectrometry, Elemental Analysis.

(\*) H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Hacettepe - Ankara

(\*\*) H.Ü. Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hacettepe - Ankara

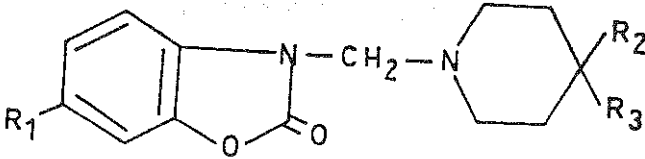
## GİRİŞ

Biyolojik etkinlikleri ilk kez 1941'de keşfedilen (1) 2(3H)-benzoksazolunların hipnotik (1,2), analjezik (2-6), antipiretik (2,3), antiromatizmal (3), kas gevşetici (3,7) vb. etkileri yanısıra antimikrobial etkiye (8-12) sahip oldukları da bildirilmiştir.

1949'da 2(3H)-benzoksazolunun, *P. aeruginosa* ve *E. coli*'ye karşı antibakteryel etkili olduğunun saptanması (8), bu gruptan başka antibakteryel türevlerin aranmasına neden olmuştur (9-11). Varma ve arkadaşlarının (12), 2(3H)-benzoksazolunların bazı Mannich bazları-

nın antibakteryel etkide olduklarını bildirmeleri üzerine, çeşitli araştırmacılar bu yapıda bileşikler hazırlayarak antibakteryel etkilerini incelemişler, bileşiklerin bazılarının bu etkiye sahip olduklarını gözlemişlerdir (13,14).

Bu çalışmada, literatürde kayıtlı olmayan ve yapıları aşağıda gösterilen, sekiz bileşik hazırlanarak antibakteryel etkileri incelenmiştir. Ayrıca, mikrobiyolojik çalışmada bütünlüğün sağlanması için, literatürde kayıtlı olan (12) 3-(4-fenilpiperidin-1-il) metil-2(3H)-benzoksazolun yapısındaki bileşiğin de (Bileşik IX) antibakteryel etkisi incelenmiştir.



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

Sentezi yapılan bileşiklerin IR, NMR, UV ve elementer analizleriyle yapıları kanıtlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Kimyasal Çalışmalar

Çalışmamızda kullanılan 6-benzozil- ve 6- (2-klorobenzozil)- 2(3H)-benzoksazonun tarafımızdan hazırlanmıştır. 2(3H) - benzoksazonun, benzoik asit; 4-fenil-, 4-benzil- ve 4-hidroksi-4-fenilpiperidin ve diğer kimyasal maddeler Aldrich ve Merck firmalarının ürünleridir.

### 6-Açıl-2(3H)-benzoksazonlar (ö)

0,1 mol 2(3H)-benzoksazon ve 200 g polifosforik asit, iki boyunlu bir balona konup, üzerine açillemeye kullanılacak asit, mekanik karıştırıcı ile karıştırılarak, ilave edildi. Karışım yağ banyosunda, renk koyukahverengi oluncaya kadar karıştırılarak ısıtıldı ve 900 ml buzlu suya ilave edildi. Yedi saat karıştırıldıktan sonra, çöken madde su ile yıkanıp kurutuldu ve benzenden kristallendirilerek saflaştırıldı.

3-(Piperidin-1-il)metil- ve 6-açıl-3-(piperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazonlar (I-VIII).

0,01 mol 2(3H)-benzoksazon (veya türevi) ve 0,01 mol piperidin türevinin 30 ml metanoldeki çözeltisine, karıştırılarak, 1 ml (0,913 mol) % 37 (a/a)'lik formaldehit damla damla ilave edildi. Karışım otuz dakika ısıtıldı, çöken madde uygun çözücülerden kristallendirilerek temizlendi.

### Spektral Analizler :

Bileşiklerin UV spektrumları metanoldeki yaklaşık  $10^{-4}M$  çözeltilerinden PYE Unicam SP 1700 UV spektrofotometresinde, IR spektromları yaklaşık % 1 madde içeren potasyum bromürle hazırlanmış disklerle Perkin Elmer Model 457 IR spektrofotometresinde, NMR spektrumları kloroform-d (Merck) içindeki yaklaşık % 10'luk çözeltileriyle C-60 HL JEOL NMR spektrofotometresinde alındı. Elementer analizler ise «Beller-Microanalytisches Laboratorium- B. Almanya» da yapıldı.

### Mikrobiyolojik Çalışmalar

Sentezi yapılan bileşiklerin, altı bakteriye (\*Shigella flexneri, Salmonella typhi, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris, Staphylococcus aureus,  $\beta$ -hemolitik streptococcus) karşı antibakteriyel etkileri, Tüpte Sıvı Dilüsyon yöntemi ile incelendi. Besiyeri olarak Difco'nun Buyyon besiyeri (Pepton: 10 g, Sığır eti ekstraktı: 3 g, Sodyum klorür: 5 g, Distile su: 1000 ml), bileşiklerin suya ilave edilip ısıtılarak çözünmesini takiben pH'sı 7,4'e getirerek hazırlandı ve otoklavda 155°C de onbeş dakika tutularak sterilize edildi. Bu besiyerine incelenecek bileşiğin asetondaki steril çözeltisi, bileşik konsantrasyonu 1000  $\mu g/ml$  olacak şekilde, ilave edildi. Bundan da steril besiyeri ile iki kat seyrelt-

(\*) Bakteriler «H.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalından temin edilmiştir.

meler yapılarak 15 dilüsyon (1000, 500, 250, ..... 0,06 µg/ml) hazırlandı ve steril deney tüplerine her bir dilüsyondan 5 ml kondu. Her tübe, bakteri ile inoküle edilerek 37°C de 18-24 saat inkübasyona bırakılmış besiyerinin 1/10 oranında sulandırılmasıyla elde edilen bakteri süspansiyonundan 1 damla (0,05 ml) ilave edildi ve bakteriler 37°C de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Bu süre sonunda, bakteri üremesi sonucu oluşan bulanıklık dikkate alınarak hiç bulanıklık göstermeyen (yani üreme olmayan) tüpteki dilüsyon, minimal inhibisyon konsantrasyonu (M.I.K.) olarak saptandı.

## BULGULAR

### Kimyasal Çalışma

3- (4-Hidroksi-4-fenilpiperidin-1-il)metil-2(3H) -benzoksazolon (I)

1,35 g 2(3H)-benzoksazolon ve 1,77 g 4-hidroksi-4-fenilpiperidinden genel yöntemle göre elde edilip asetonitrilden kristallendirilmiştir. Verim 2,10 g (% 65). Beyaz, kristalize bir madde, e.d. 195-6°C. Eter ve petrol eterinde çözünmez; su ve aseton da çözünür.

#### MeOH

UV λ 231 (log ε : 3,83) ve maks.

276 nm (log ε : 4,12) dir. IR 3450 (O-H gerilim), 2940 (C—H gerilim, alifatik), 1740 (C=O gerilim, laktam), 1265 (C—O—C gerilim, 2(3H)-benzoksazolon), 740, 695 cm<sup>-1</sup> (monosüstitüe benzen); NMR δ 1,20-2,38

(5H; multipllet; —OH ve piperidin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 2,76-3,03 (4H; multipllet; piperidin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 4,76 (2H; singlet; —N—CH<sub>2</sub>—N—), 6,95-7,59 ppm

de (9H; multipllet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür. Analiz C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> için hesaplanan C : 70,35; H : 6,21; N : 8,64, bulunan C : 70,52; H : 6,31; N : 8,72.

3- (4-Benzilpiperidin-1-il)metil-2(3H)-benzoksazolon (II)

1,35 g 2(3H)-benzoksazolon ve 1,75 g 4-benzilpiperidinden genel yöntemle göre elde edilip, etanol den kristallendirilmiştir. Verim 1,92 (% 60). Beyaz, kristalize bir madde, e.d. 142-43°C. Petrol eterinde çözünmez; su, kloroform ve aseton da çözünür.

#### MeOH

UV λ 234 (log ε : 4,17) ve maks.

280 nm (log ε : 4,18). IR 2900 (C—H gerilim, alifatik), 1740 (C=O gerilim, laktam), 1250 (C—O—C gerilim, 2(3H)- benzoksazolon), 750, 700 cm<sup>-1</sup> (monosüstitüe benzen); NMR δ 1,07-1,79 (5H; multipllet; piperidin H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>5</sup>), 2,06-2,54 (4H; multipllet; piperidin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3,02 (2H; dublet; —CH—CH<sub>2</sub>—Ar), 4,61 (2H; singlet; —N—CH<sub>2</sub>—N—), 6,80-7,43 ppm de (9H; multipllet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür. Analiz C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> için hesaplanan C : 74,51; H : 6,88; N : 8,69, bulunan C : 74,59; H : 6,92; N : 8,71.

6 - Benzoil - 3 - (4 - hidroksi - 4 - fenilpiperidin - 1 - il) metil - 2(3H) - benzoksazon (III)

2,40 g 6-benzoil-2(3H) - benzoksazon ve 1,77 g 4-hidroksi-4-fenilpiperidinden genel yöntemle göre elde edilip, asetonitrilden kristallenmiştir. Verim 3,17 g (% 74). Beyaz, kristalize bir madde, e.d. 144-5°C. Eter ve petrol eterinde çözünmez; su, etanol ve asetonunda çözünür.

MeOH

UV  $\lambda$  231 (log  $\epsilon$  : 4,04), maks.

307 (log  $\epsilon$  : 4,11), 346 (log  $\epsilon$  : 3,80). IR 3450 (O-H gerilim), 2940, 2910 (C-H gerilim, alifatik), 1735 (C=O gerilim, laktam), 1650 (C=O gerilim, aromatik keton), 1250 (C—O —C gerilim, 2(3H)-benzoksazon), 890, 830 (1,2,5-trisüstitüe benzen), 725, 695  $\text{cm}^{-1}$  (monosüstitüe benzen); NMR  $\delta$  1,42-2,38 (5H; multiplet; -OH ve piperidin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 2,81-3,08 (4H; multiplet; piperidin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 4,81 (2H; singlet : —N—  
|  
CH<sub>2</sub> —N—), 6,98-7,92 ppm de  
— |  
(13H; multiplet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür. Analiz C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için hesaplanan C : 72,88; H : 5,65; N : 6,54, bulunan C : 72,99; H : 5,76; N : 6,51.

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

2,40 g 6-benzoil- 2(3H)-benzoksazon ve 1,61 g 4-fenilpiperidinden

genel yöntemle göre elde edilip etanolden kristallendirilmiştir. Verim 3,08 g (% 75), Beyaz, iğne şeklinde kristaller, e.d. 153-4°C. Petrol eterinde çözünmez; su, aseton ve kloroformda çözünür.

MeOH

UV  $\lambda$  235 (log  $\epsilon$  : 4,10), maks.

301 nm (log  $\epsilon$  : 4,15). IR 2930 (C—O gerilim, alifatik), 1765 (C=O gerilim, laktam), 1650 (C=O gerilim, aromatik keton), 1290 (C—O —C gerilim, 2(3H)-benzoksazon), 890- 840 (1,2,5-trisüstitüe benzen), 745, 695  $\text{cm}^{-1}$  (monosüstitüe benzen); NMR  $\delta$  1,56-2,00 (4H; multiplet; piperidin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 2,24-2,73 (4H; multiplet; piperidin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3,04-3,36 (1H; multiplet; piperidin H<sup>4</sup>), 4,77 (2H; singlet; —N—CH<sub>2</sub>—  
|  
N—), 7,05-7,89 ppm de (13H; multiplet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür. Analiz C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> için hesaplanan C : 75,71; H : 5,86; N : 6,79, bulunan C : 75,54, H : 5,77; N : 6,81.

6 - Benzoil-3- (4-benzilpiperidin-1-il)metil- 2(3H)-benzoksazon (V)

2,40 g 6-benzoil-2(3H)-benzoksazon ve 1,75 g 4-benzilpiperidinden genel yöntemle göre elde edilip isopropanolden kristallendirilmiştir. Verim 3,95 g (% 93). Beyaz, kristalize bir madde, e.d. 159-60°C. Eter ve petrol eterinde çözünmez. Su, etanol ve asetonunda çözünür.

MeOH

UV  $\lambda$  242 (log  $\epsilon$  : 4,10),  
maks.

316 (log  $\epsilon$  : 4,16) ve 353 nm (log  $\epsilon$  : 3,89). IR 2930 (C—H gerilim, alifatik), 1765 (C=O gerilim, laktam), 1650 (C=O gerilim, aromatik keton), 1295 (C—O—C gerilim, 2(3H)-benzoksazolon), 890, 840 (1, 2,5-trisübstitüe benzen), 745, 700  $\text{cm}^{-1}$  (monosübstitüe benzen); NMR  $\delta$  1,06-1,87 (5H; multiplet; piperidin H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>5</sup>), 2,07-2,64 (4H; multiplet; piperidin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3,03 (2H; dublet; —CH—CH<sub>2</sub>—Ar), 4,70 (2H; singlet;

—N—CH<sub>2</sub>—N—),  
6,98-7,89 ppm de (13H; multiplet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür. Analiz C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> için hesaplanan C : 76,03; H : 6,14; N : 6,57, bulunan C : 75,99; H : 6,24; N : 6,47.

6-(2-Klorobenzoil) -3- (4-hidroksi-4-fenilpiperidin -1-il) metil-2 (3H)-benzoksazolon (VI).

2,74 g 6-(2-Klorobenzoil)- 2(3H)-benzoksazolon ve 1,77 g 4-hidroksi-4-fenilpiperidinden genel yöntemle göre elde edilip isopropanolden kristallendirilmiştir. Verim 2,36 g (% 51). Beyaz, kristalize bir madde, e.d. 175-6°C. Eterde çözünmez; su, aseton ve kloroformda çözünür.

MeOH

UV  $\lambda$  236 (log  $\epsilon$  : 4,05),  
maks.

302 (log  $\epsilon$  : 4,10) ve 340 nm (log  $\epsilon$  : 3,61). IR 3530 (O—H gerilim),

2920, 2905 (C-H gerilim, alifatik), 1765 (C=O gerilim, laktam), 1645 (C=O gerilim, aromatik keton), 1285 (C-O-C gerilim, 2(3H)-benzoksazolon), 885, 835 (1,2,5-trisübstitüe benzen), 745, 700  $\text{cm}^{-1}$  (monosübstitüe benzen); NMR  $\delta$  1,19-2,34 (5H; multiplet; -OH ve piperidin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 2,75-3,06 (4H; multiplet; piperidin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 4,77 (2H; singlet; —N—CH<sub>2</sub>—N—), 7,04-7,79 (12H; multiplet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür. Analiz C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için hesaplanan C : 67,46; H : 5,01; N : 6,05, bulunan C : 67,59; H : 5,03; N : 6,06.

6 - (2-Klorobenzoil)—3—(4-benzilpiperidin-1-il) metil — 2(3H)-benzoksazolon (VII)

2,74 g 6-(2-Klorobenzoil)- 2(3H)-benzoksazolon ve 1,75 g 4-benzilpiperidinden genel yöntemle göre elde edilip etanolden kristallendirilmiştir. Verim 2,94 g (% 65). Beyaz, iğne şeklinde kristaller, e.d. 172-3°C. Eterde çözünmez; su, aseton ve benzende çözünür.

MeOH

UV  $\lambda$  233 (log  $\epsilon$  : 4,21),  
maks.

308 (log  $\epsilon$  : 4,18) ve 345 nm (log  $\epsilon$  : 3,95). IR 2940, 2910 (C-H gerilim, alifatik), 1770 (C=O gerilim, laktam), 1665 (C=O gerilim, aromatik keton), 1300 (C-O-C gerilim, 2(3H)-benzoksazolon), 890, 835 (1,2,5-trisübstitüe benzen), 745, 700  $\text{cm}^{-1}$  (monosübstitüe benzen); NMR  $\delta$  1,05-1,80 (5H; multiplet; piperidin H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>5</sup>), 2,07-2,58 (4H;

multiplet; piperidin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3,90 (2H; dublet; —CH—CH<sub>2</sub>—Ar), 4,69 (2H; singlet;  $\begin{array}{c} | \\ -N-CH_2-N- \\ | \end{array}$ ), 6,85-7,77 ppm de (12H; multiplet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür. Analiz C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> için hesaplanan C : 70,35; H : 5,47; N : 6,08, bulunan C : 70,43; H : 5,41; N : 6,03.

6 - (2-Klorobenzoil)- 3-(4-fenilpiperidin -1-il)metil-2(3H) -benzoksazolon (VIII).

2,74 g 6-(2-Klorobenzoil)-2(3H)-benzoksazolon ve 1,61 g 4-fenilpiperidinden genel yöntemle göre elde edilip etanolden kristallendirilmiştir. Verim 2,62 g (% 59). Beyaz, kristalize bir madde, e.d. 158-9°C. Petrol eterinde çözünmez; su, etanol ve kloroformda çözünür.

MeOH

UV  $\lambda$  235 (log  $\epsilon$  : 4,01), maks.

255 (log  $\epsilon$  : 3,95), 301 nm (log  $\epsilon$  : 4,06). IR 2930, 2910 (C-H gerilim, alifatik), 1760 (C=O gerilim, laktam), 1650 (C=O gerilim, aromatik keton), 1290 (C-O-C gerilim, 2(3H)-benzoksazolon), 890, 830 (1, 2,5-trisüstitüe benzen), 750 690 cm<sup>-1</sup> (monosüstitüe benzen); NMR  $\delta$  1,53-2,04 (4H; multiplet; piperidin H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>), 2,19-2,72 (4H; multiplet; piperidin H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3,00-3,34 (1H; multiplet; piperidin H<sup>4</sup>), 4,75 (2H; singlet;  $\begin{array}{c} | \\ -N-CH_2-N- \\ | \end{array}$ ), 6,99-7,80 ppm de (12H; multiplet; benzen halkaları hidrojenleri) pikler görülür. Analiz C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> için hesaplanan C : 69,87; H : 5,19; N : 6,27, bulunan C : 69,74; H : 5,34; N : 6,28.

#### Mikrobiyolojik Çalışmalar

Bileşiklerin, tüpte sıvı dilüsyon yöntemiyle saptanan minimal inhibisyon konsantrasyonları (M.I.K.), Tablo-I'de gösterilmektedir.

Tablo - I : Bileşiklerin minimal inhibisyon konsantrasyonları ( $\mu$ g/ml).

BİLEŞİK	BAKTERİLER					
	A	B	C	D	E	F
I	500	125	125	125	125	125
II	500	500	1000	500	125	250
III	1000	1000	1000	1000	250	500
IV	500	250	1000	500	500	500
V	125	250	500	250	125	250
VI	125	500	500	500	125	250
VII	62.5	125	125	1000	62,5	125
VIII	125	250	500	250	62,5	250
IX	1000	500	1000	1000	1000	1000

A : Sh. flexneri

B : S. typhi

C : P. aeruginosa

D : P. vulgaris

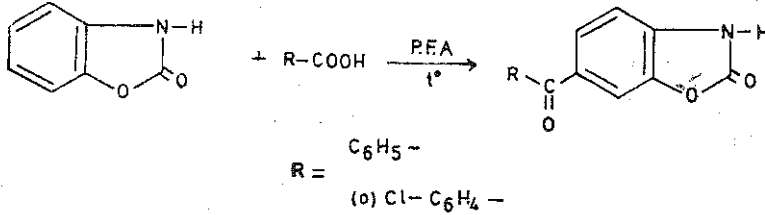
E : S. aureus

F :  $\beta$ -hemolitik streptococcus

## TARTIŞMA ve SONUÇ

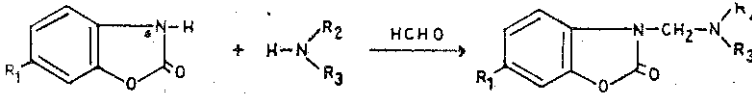
Çalışmada başlangıç maddesi olarak kullanılan 6-açıl-2(3H)-benzoksazolone türevleri, 2(3H)-benzoksazolone ve aromatik asitlerden ha-

rekette, Friedel-Crafts açılme reaksiyonu esasına dayanılarak hazırlanmıştır. Bu reaksiyonda polifosforik asit çözücü ve katalizör olarak kullanılmıştır (4,6).



Çalışma konusunu oluşturan Mannich bazlarının hazırlanmasında, aktif hidrojen içeren bileşik olarak 2(3H)-benzoksazolone ve 6-açıl türevi, sekonder amin olarak da piperidin türevleri kullanılmıştır. Klasik kaynaklarda Mannich reaksiyonunun asidik ve bazik ortamlarda farklı yürüdüğü ve bazen ortama

katalizör olarak asit veya baz ilave edildiği bildirilmektedir (15,16). Çalışmamızda, reaksiyonun bazik ortamdaki Mannich reaksiyonu şartlarında yürüdüğü görüşündeyiz. Ancak, bu bileşiklerin hazırlanmasında asit veya baza gerek kalmamıştır.



Bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde; 2(3H)-benzoksazolone için araştırmacıların bildirdiği (4-6) assosiyatif N-H gerilim piki görülmektedir. Ayrıca beklenildiği gibi 2(3H)-benzoksazolone ve piperidin azot atomu arasındaki alifatik ara zincire ait C-H gerilim, bazı bileşikler için O-H gerilim, aromatik keton ve laktama ait C=O gerilim ve eter pikleri, klasik kaynaklarda belirtilen frekanslarda gözlenmiştir. NMR spektrumlarında da alifatik ara zincire ait metilen, piperidin ( $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$  ve  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^5$ ), bazı

bileşikler için -OH ve aromatik halka hidrojenleri beklenen kimyasal kayma ve uygun integral değerlerindedir.

Antibakteriyel etki çalışmasında uyguladığımız dilüsyon yöntemi, incelenecek bileşiği değişik konsantrasyonlarda içeren besiyerinin mikroorganizma ile inoküle edilip, uygun ısıda belirli bir süre inhibe edilmesi sonunda, üremenin önlenip önlenemediğinin saptanması esasına dayanan ve M.I.K. saptamada güvenilir sonuçlar veren bir yöntemdir (17,18).



Bulgular kısmında da görüldüğü gibi, 2(3H)-benzoksazolonun 6-numaralı konumunda 2-klorobenzoil grubu içeren bileşiklerden Bileşik VII'nin Sh. flexneri ve S. aureus'a, (M.İ.K.: 62,50 µg/ml); Bileşik VIII'in ise S. aureus'a karşı etkinliği (M.İ.K.: 62,50 µg/ml) diğer bileşiklere oranla yüksek bulunmuştur. Ancak bu bileşiklerin yapı-aktivite ilişkilerine girebilmemiz için, yeni çalışmaların gerektiği kanısındayız.

(Geliş Tarihi : 28.9.1984)

#### KAYNAKLAR :

- 1 — Lespagnol, A., Durbet, M., Mongy, G., «Sur le Pouvoir Hypnotique de la Benzoxazolinone», *Comp. Rend. Soc. Biol. Lille*, 135, 1255-8, 1941.
- 2 — Lespagnol, A., Mercier, J., «Etude de la Benzoxazolinone et de Certains de Ses Derives», *Ibid*, 138, 528-9, 1944.
- 3 — Aries, R., «3-Acylbenzoxazolinone Derivatives Having Antiinflammatory, Antirheumatic, Analgesic, Antipyretic, and Muscular Relaxative Properties», *Fr. Pat.* 1, 593, 066, 03 Jul, 1970.
- 4 — Bonte, J.P., Lesieur, P., Lespagnol, C., Cazin, J.C., «Acyl-6-benzoxazolinones», *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, 9, 491-6, 1974.
- 5 — Renard, P., Lesieur, D., Lespagnol, C., Brunet, C., «6-Acylbenzoxazolinones and 6-Acyl-2-Oxo-3-Benzoxazolinyl Al.

conoic Acids. Chemical and Pharmacological Study», *Ibid*, 15(5), 453-6, 1980.

- 6 — Erdoğan, H., «Bazı 2(3H)-Benzoksazolon Türevleri Üzerinde Çalışmalar», **Doçentlik Tezi**, H.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara, 1982.
- 7 — Sam, J., Plampin, J.N., «Benzoxazolones: Potent Skeletal Muscle Relaxants», *J. Pharm. Sci.*, 53, 538-44, 1964.
- 8 — Martin, J. G., Moss, N.J., «In vitro Effects of Metabolite Displacers on P. aeruginosa», *Am. J. Pharm.*, 121, 169-72, 1949.
- 9 — Virtanen, A.I., Hietala, P.K., «An Antifungal Factor in Maize and Wheat Plants», *Suomen Kemistil.*, 29B, 143-71, 1956.
- 10 — Nodo, T., «Fundamental Studies on Chemotherapy of Tuberculosis», *Jap. J. Tuberculosis*, 4, 11-22, 1956.
- 11 — Tacquet, A., Lespagnol, C., Beerens, H., Lesieur, D., «Antimicrobial Activity of Benzoxazolinones Derivatives», *Ann. Int. Pasteur Lille*, 22, 189-200, 1971.
- 12 — Varma, R.S., Nobles, W.L., «Synthesis and Antibacterial Activity of Certain 3-Substituted Benzoxazolinones», *J. Pharm. Sci.*, 57, 39-44, 1968.
- 13 — Sengupta, A.K., Chandra, U., «New Mannich Bases Derived

- from Substituted Benzimidazole, Benzoxazole-2-one, Benzoxazole-2-thione and Their Antibacterial Activity», *Indian J. Pharm. Sci.*, 40, 197-99, 1978.
- 14 — Bahadur, S., Saxena, M., «Synthesis of Some New (3-benzazolylmethyl) — aminodiphenyl Ethers as Potential Biologically Active Agents», *J. Chem. Eng. Data*, 25, 291-2, 1980.
- 15 — Cumming, T.F., Shelton, J.R., «Mannich Reaction Mechanisms», *J. Org. Chem.*, 25, 419-23, 1960.
- 16 — March, J., *Advanced Organic Chemistry*, Tokyo, Mc-Graw - Kogakusha Ltd., 1977.
- 17 — Petersdorf, R.G., Sherris, J. G., «Methods and Significance of Invitro Testing of Bacterial Sensitivity», *Am. J. Med.*, 39, 766-79, 1965.
- 18 — Leven, B., Berghe, D.A.V., Mertens, F., «Screening of Higher Plants for Biological Activities», *Plant. Med.*, 36, 311-20, 1960.