

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI 2-BENZOKSAZOLİNON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE
ANALJEZİK ETKİLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

Ecz. Fatma Bilgen BELDÜZ

Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2006

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI 2-BENZOKSAZOLİNON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE
ANALJEZİK ETKİLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

Ecz.Fatma Bilgen BELDÜZ

Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

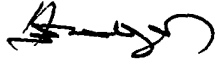
TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr.Hakkı ERDOĞAN

ANKARA
2006

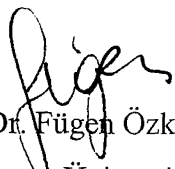
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne;

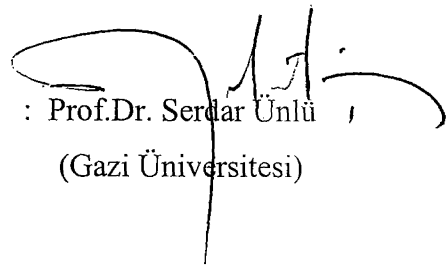
Bu çalışma jürimiz tarafından Farmasötik Kimya Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : 
(Hacettepe Üniversitesi)

Tez Danışmanı : 
(Hacettepe Üniversitesi)

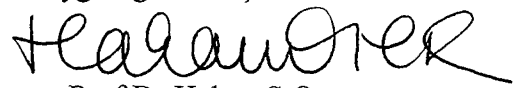
Üye : 
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye : 
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye : 
(Gazi Üniversitesi)

ONAY :

Bu tez , Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.



Prof.Dr.Hakan S.Orer

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin hazırlanmasında ve tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hakkı Erdoğan'a ,

Kütle spektrumlarının alınmasındaki yardımlarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Erhan Palaska'ya,

¹H-NMR spektrumlarının ve elemental analiz sonuçlarının alınmasındaki yardımlarından dolayı Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Hakan Göker ve araştırma görevlisi Sayın Ecz. Mehmet Alp'e,

IR spektrumlarının alınmasındaki yardımlarından dolayı Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Serdar Ünlü'ye,

Tez çalışmam sırasında analjezik aktivite çalışmalarında katkılarını esirgemeyen Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Kevser Erol ve Arş. Gör. Dr. Ali Evrim Doğan'a,

Her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm tüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Her türlü özveriyi gösteren ve her zaman yanımda olan aileme,

Sonsuz teşekkürlerimle...

ÖZET

Beldüz, F.B. Bazı 2-benzoksazolinon bileşiklerinin sentezi ve analjezik etkileri üzerinde çalışmalar. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2006. Bu çalışmada, ilk aşamada 3-metil-2-benzoksazolinon ve 3-metil-5-kloro-2-benzoksazolinonun bromoasetil klorür ile açillenmesi sonucu, 3-metil-6-bromoasetil-2-benzoksazolinon ve 3-metil-5-kloro-6-bromoasetil-2-benzoksazolinon elde edilmiştir. İkinci aşamada bu bileşiklerin 2-benzoksazolinon, 5-kloro-2-benzoksazolinon ve 2-benzotiyazolinon ile reaksiyonları sonucu elde edilen bileşikler (Bileşik 1-6), sodyumboro hidrür ile redüklenmiş (Bileşik 7-12) ve biri literatürde kayıtlı toplam 12 adet bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezi yapılan bileşiklerin erime dereceleri, reaksiyon verimleri, fiziksel özellikleri, ince tabaka kromatografisinde R_f değerleri ve UV absorpsiyon özellikleri saptanmış; IR, $^1\text{H-NMR}$, kütle spektroskopisi ve elemental analiz sonuçları ile yapıları kanıtlanmıştır. Hazırlanan bileşiklerin analjezik etkileri, aspirin ve dipiron referans alınarak, “Tail Clip Testi”, “Tail Flick Testi”, “Hot Plate Testi” ve asetik asit ile oluşturulan “Kıvrınma Testi” ile incelenmiştir. Bu bileşikler arasında en yüksek etki, 3-metil-5-kloro-6-[2-(2-benzotiyazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon (Bileşik 6) ve 3-metil-6-[2-(5'-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon (Bileşik 2) da gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: 3-Metil-2-benzoksazolinon, 3-metil-6-bromoasetil-2-benzoksazolinon, 2-benzotiyazolinon, açillenme

ABSTRACT

Beldüz, F.B. Synthesis of some 2-benzoxazolinone compounds and the studies on their analgesic activities. Hacettepe University Institute of Health Sciences, MS Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara, 2006. In this study, at the first stage by acylation of 3-methyl-2-benzoxazolinone and 3-methyl-5-chloro-2-benzoxazolinone with bromoacetyl chloride, 3-methyl-6-bromoacetyl-2-benzoxazolinone and 3-methyl-5-chloro-6-bromoacetyl-2-benzoxazolinone are obtained. At the second stage, the compounds (Compound 1-6), obtained from the reactions of the compounds from the first stage with 2-benzoxazolinone, 5-chloro-2-benzoxazolinone and 2-benzothiazolinone are reduced with sodium borohydride (Compound 7-12) and totally twelve compounds one of which registered in the literature, have been synthesized. The melting points, percentage of the yields, physical properties, R_f values on thin layer chromatography and UV absorption properties of the compounds have been determined; the structures of them have been elucidated by IR, ¹H-NMR, mass spectroscopy and elemental analyses. The analgesic activities of the resulting compounds have been investigated by “Tail Clip Test”, “Tail Flick Test”, “Hot Plate Test” and “Writhing Test” induced with acetic acid, using aspirin and dipiron as the references. The highest activity among these compounds has been observed at 3-methyl-5-chloro-6-[2-(2-benzothiazolinone-3-yl)acetyl]-2-benzoxazolinone (Compound 6) ve 3-methyl-6-[2-(5'-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-2-benzoxazolinone (Compound 2).

Key Words : 3-methyl-2-benzoxazolinone, 3-methyl-6-bromoacetyl-2-benzoxazolinone 2-benzothiazolinone, acylation

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. 2-BENZOKSAZOLİNONLAR	5
2.1.1. Genel Yapı	5
2.1.2. Sentez Yöntemleri	5
2.1.3. Kimyasal Özellikleri	12
2.1.4. Spektral Özellikleri	33
2.1.5. Biyolojik Özellikleri	38
2.2. 2-BENZOTİYAZOLİNONLAR	45
2.2.1. Genel Yapı	45

2.2.2. Sentez Yöntemleri	46
2.2.3. Kimyasal Özellikleri	47
2.2.4. Spektral Özellikleri	49
2.2.5. Biyolojik Özellikleri	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM	52
3.1. Kimyasal Çalışmalar	52
3.1.1. Materyal	52
3.1.2. Sentez Yöntemleri	52
3.1.3. Analitik Yöntemler	53
3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları	56
3.2.1. Materyal	56
3.2.2. Yöntem	56
4. BULGULAR	60
4.1. Kimyasal Çalışmalar	60
4.2. Biyolojik Çalışmalar	72
TARTIŞMA	73
SONUÇ ve ÖNERİLER	87
KAYNAKLAR	88
ÖZGEÇMİŞ	112

SİMGELER VE KISALTMALAR

AlCl ₃	Alüminyum klorür
CI	Chemical Ionisation
CMC	Karboksimetilselüloz
¹³ C-NMR	¹³ C-Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
DIBOA	2,4-Dihidroksi-1,4-benzoksazin-3-on
DIMBOA	2,4-Dihidroksi-7-metoksi-1,4-benzoksazin-3-on
DMF	N,N-Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
EI	Electron Impact
ESI	Elektrospray Ionisation
¹ H-NMR	¹ H-Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
HPLC	Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
IR	Infrared Spektroskopisi
MPE	Maximum Possible Effect
NaBH ₄	Sodyumboro hidrür
PPA	Polifosforik Asit
TMS	Tetrametilsilan
UV	Ultraviyole Spektroskopisi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
5.1. Bileşik 2'nin asetonitrilde alınan UV spektrumu	78
5.2. Bileşik 8'in asetonitrilde alınan UV spektrumu	78
5.3. Bileşik 2'nin potasyum bromürde alınan IR spektrumu	79
5.4. Bileşik 8'in potasyum bromürde alınan IR spektrumu	80
5.5. Bileşik 2'nin DMSO-d ₆ içinde alınan ¹ H-NMR spektrumu	82
5.6. Bileşik 8'in DMSO-d ₆ içinde alınan ¹ H-NMR spektrumu	83
5.7. Bileşik 5'in elektrospray iyonizasyon tekniği (ESI+) ile alınan kütle spektrumu	84
5.8. Bileşik 11'in elektrospray iyonizasyon tekniği (ESI+) ile alınan kütle spektrumu	85

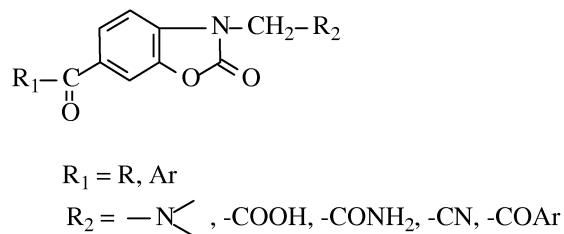
TABLÖLAR

Tablo		Sayfa
1.1.	Sentezi yapılan bileşikler	4
2.1.	2-Benzoksazolinon ve N-metil-2-benzoksazolinonun bağ uzunlukları ve bağ açıları	14
4.1.	Sentezlenen bileşiklerin analjezik etki sonuçları	72
5.1.	Sentezi yapılan bileşiklerin kimyasal yapıları, erime dereceleri, reaksiyon verimleri ve kristalizasyon çözücüler	77

1. GİRİŞ

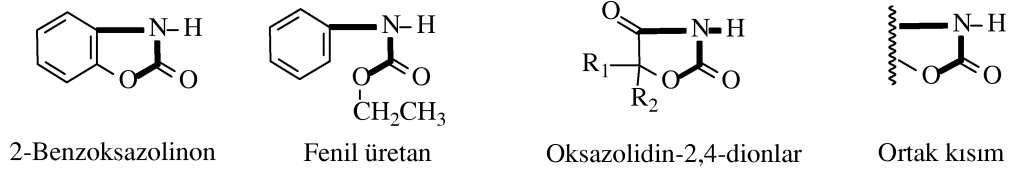
2-Benzoksazolinon ve türevleri üzerinde yapılan çalışmalar, 1876'da Groenvik'in (1), o-hidroksifenilüretandan 2-benzoksazolinonun sentezini yapmasıyla başlar. Bunu takip eden yıllarda, uzun bir süre 2-benzoksazolinonlar üzerinde sadece kimyasal çalışmalar yapılmıştır. 1941'de, Lespagnol ve arkadaşlarının (2), bu grup bileşiklerin hipnotik etkiye sahip olduklarını açıklamasıyla, konu üzerindeki çalışmalar yoğunlaşmış ve hazırlanan 2-benzoksazolinon türevlerinin biyolojik özellikleri incelenmiştir.

6-Açıl-2-benzoksazolinonların kuvvetli analjezik özelliği saptandıktan sonra yapı üzerinde 3 numaralı konumdan türevlendirilmeler ile hazırlanan aminoalkil, alkanolik asit, asetamido, siyanometil ve benzoilmetil gruplarını içeren türevlerin yüksek analjezik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (3, 4).

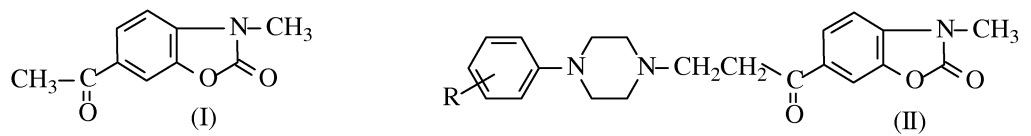


2-Benzoksazolinon yapısı üzerinde yapılan çalışmaların daha çok analjezik antienflamatuar etkiye dayalı olduğu bildirilmesine rağmen, halka üzerinde birçok değişik biyolojik aktivite çalışmaları da yapılmıştır. Bu çalışmaların esası, 2-benzoksazolinonun gösterdiği bazı yapısal özelliklerin, bu tür bileşikler diğer ilaç gruplarına yaklaştırmasıdır. Bu özelliklerden ilki, molekülün yapısında üretilen benzeyen bir kısmın olmasıdır. Bu nedenle üretilen serisinde gözlenen hipnotik, antipiretik ve analjezik etkiler 2-benzoksazolinonlarda da incelenmiş ve halkanın hipnotik etkiye sahip olduğunun saptanmasıyla konu üzerindeki çalışmalar yoğunlaşmıştır (2, 5). Hazırlanan 2-benzoksazolinon türevlerinin antimikrobiyal (6-16), antihipertansif (17-19), kardiyotonik (17, 18, 20), dopaminerjik antagonist (21), agonist (22), antineoplastik (23), platelet-agregasyon inhibitörü-antitrombolitik (24-26), nöroleptik (27), antipsikotik (28), santral sinir sistemi stimulanı (29), lokal anestezi (30), antiülser (31), antihelmintik (32) ve antialerjik (33) etkileri yönünden incelenmiştir. Ayrıca 2-benzoksazolinonların siklik üretilen olması yapıyı

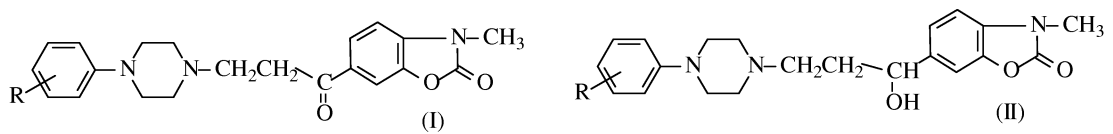
oksazolidin-2,4-dionlara yaklaştırmış ve oksazolidin-2,4-dionların genellikle antikonvülsan etkilerinin olması 2-benzoksazolinonların da antikonvülsan etkiye sahip olabileceğini düşündürmüştür (34, 35).



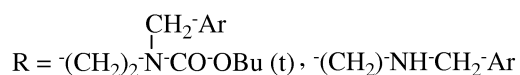
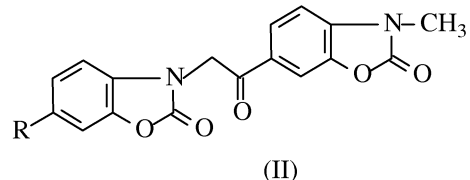
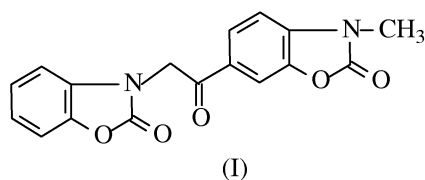
2-Benzoksazolinon halkası üzerinde yapılan değişiklikler, daha çok molekülün 3 numaralı konumundan olmuştur. Ayrıca, 5 ve 6 numaralı konumlar sistematik olarak değiştirilerek, bu değişikliklerin neden olduğu biyolojik özellikler incelenmiştir. Bu çalışmalar sonucu, çeşitli etkilerin yanısıra analjezik etkide bulunmuştur (36-46). Bu bileşiklerin yanısıra, ilk defa 1974'te Bonte ve arkadaşları (36), 1980'de ise Renard ve arkadaşları (43) tarafından hazırlanan 6-açıl-2-benzoksazolinonun analjezik etkilerinin aspirinin etkisinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı araştırmacılar, bu bileşikler arasında en yüksek analjezik etkiye 6-benzoil- ve 3-metil-6-asetil-2-benzoksazolinonların (I) sahip olduklarını da belirtmişlerdir. Lespagnol ve arkadaşları ile Cazin ve arkadaşlarının (44, 45), 3-metil-6-bromoasetil-2-benzoksazolinondan hareketle hazırladıkları 3-metil-6-(β -aminopropiyonil)-2-benzoksazolinonun (II) analjezik etkisinin de aspirinden daha yüksek olduğu gözlenmiştir.



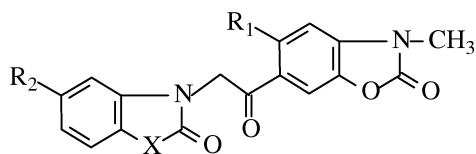
Ayrıca, Erdoğan ve arkadaşlarının (47), aynı konu üzerinde yaptıkları çalışmada da, 3-metil-6-bromoasetil-2-benzoksazolinondan hareketle hazırladıkları 3-metil-6-(β -aminopropiyonil)-2-benzoksazolinon (I) ve redükte türevlerinin (II) de analjezik ve antienflamatuar etkilerinin yüksek olduğu gözlenmiştir.



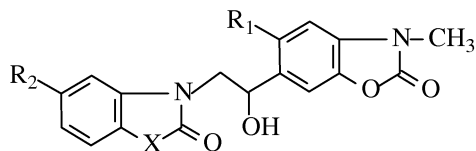
Aflyatunova ve arkadaşları (48), oksazol, tiyazol ve 2-benzoksazolinon türevleri üzerinde yaptıkları çalışmalarda, 3-metil-6-[2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon (I) ve Delhomel ve arkadaşları (49), N-benzil-[2-okso-2-benzoksazolin-6-il]etilamin (II) türevlerini potansiyel β -3-adrenerjik reseptör ligantları olarak hazırlamışlardır.



Bu literatür bilgilerine dayanarak, 3 numaralı konumda metil grubu içeren, 3-metil-6-[2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon ve 3-metil-6-[2-(2-benzotiyazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinonlar ile bunların redükte türevleri olan 3-metil-6-[2-(2-benzoksazolinon-3-il)etanol-1-il]-2-benzoksazolinon ve 3-metil-6-[2-(2-benzotiyazolinon-3-il)etanol-1-il]-2-benzoksazolinon türevlerini hazırlamayı ve analjezik etki yönünden incelemeyi amaçladık (Tablo 1.1.).

Tablo 1.1. Sentezi yapılan bileşikler.

Bileşik	X	R ₁	R ₂	E.D.(°C)	Verim (%)
1 [*]	O	-H	-H	226	67.84
2	O	-H	-Cl	261-2	75.26
3	O	-Cl	-H	234	41.81
4	O	-Cl	-Cl	248-9	71.21
5	S	-H	-H	252	64.64
6	S	-Cl	-H	221	40.02



Bileşik	X	R ₁	R ₂	E.D.(°C)	Verim (%)
7	O	-H	-H	232	57.47
8	O	-H	-Cl	200	95.57
9	O	-Cl	-H	202	85.03
10	O	-Cl	-Cl	207	78.6
11	S	-H	-H	202	76.35
12	S	-Cl	-H	232	71.15

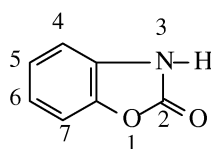
(*) Bileşik 1 literatüre kayıtlı bir bileşiktir. Bileşik, analjezik etki yönünden incelenmediğinden çalışmamız kapsamına alınmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. 2-BENZOKSAZOLİNONLAR

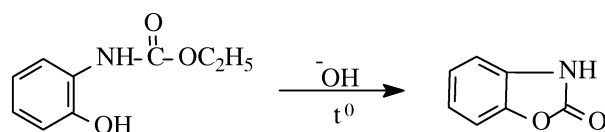
2.1.1.Genel Yapı

2-Benzoksazolinonlar, benzen ve 2-oksazolon halkalarından oluşan bir bileşiktir. Molekülün klasik olarak numaralandırılması aşağıda gösterildiği gibidir.

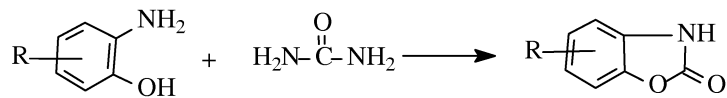


2.1.2. Sentez Yöntemleri

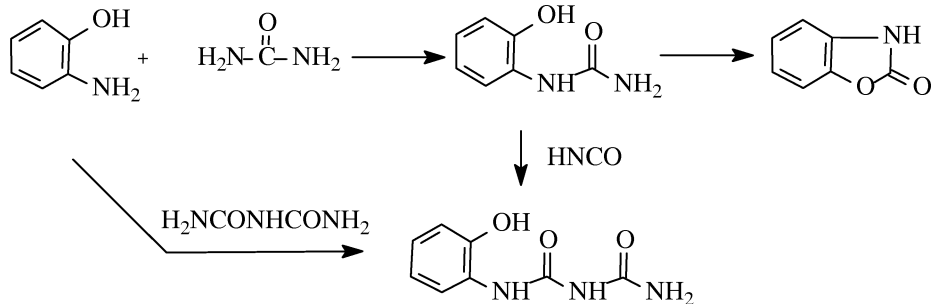
2-Benzoksazolinon, ilk kez 1876 yılında Groenvik tarafından (1), etil N-(o-hidroksifenil)üretanın kuru distilasyonu ile elde edilmiştir. Takiben, Kalckhoff (50), 2-benzoksazolinonu o-hidroksifenilürenin pirolizi, Harsanyi ve Toffler de (51), o-hidroksifenilüretan ile sodyum hidroksit, metalik sodyum veya sodyum etoksit gibi reaktifleri deneyerek değişik verimlerle sentezlemişlerdir.



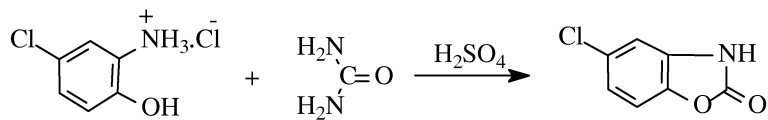
2-Benzoksazolinonların hazırlanmasında en sık kullanılan iki yöntem, o-aminofenolün üre veya fosgen ile reaksiyona sokulmasıdır. 2-Benzoksazolinonun daha saf ve yüksek verimle elde edilebilmesi için günümüze kadar süren kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. o-Aminofenol tuzlarının üre ile reaksiyonu sonucu 2-benzoksazolinon elde edilişi ilk kez 1886'da Sandmeyer tarafından düşük verimle gerçekleştirilmiştir (52). Bywater ve arkadaşları (34), aynı koşullarda bileşiği % 35 verimle elde etmeyi başarmış, daha sonraki yıllarda ise çeşitli araştırmacılar reaksiyon süresi ve ısı gibi reaksiyon koşullarını ayarlayarak verimi % 76-96'a kadar yükseltmişlerdir (39, 53, 54).



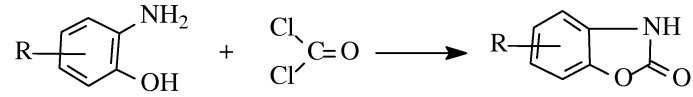
o-Aminofenol hidroklorür tuzlarının üre ile 160-200°C de birkaç saat ısıtılmasıyla 2-benzoksazolinon sentezi gerçekleştirilir. Nachman (55), daha düşük ısıda gerçekleştirilen birçok üre reaksiyonunu yarıda keserek uygun o-hidroksifenilüre ara ürünlerini izole etmeyi başarmıştır. Takiben ısının artırılması ile o-hidroksifenilüreler amonyak kaybı ile yüksek verimle 2-benzoksazolinonlara dönüşür. Üre ile yapılan reaksiyonlarda izole edilen ikinci bileşiğin biüre yapısı taşıdığı ve bu bileşiğin o-aminofenolün ürenin ısıtılmasıyla oluşan biüre ile reaksiyonu veya o-hidroksifenilürenin ortamda oluşan izosiyanik asit ile kondenzasyonu sonucu elde edildiği bildirilmiştir.



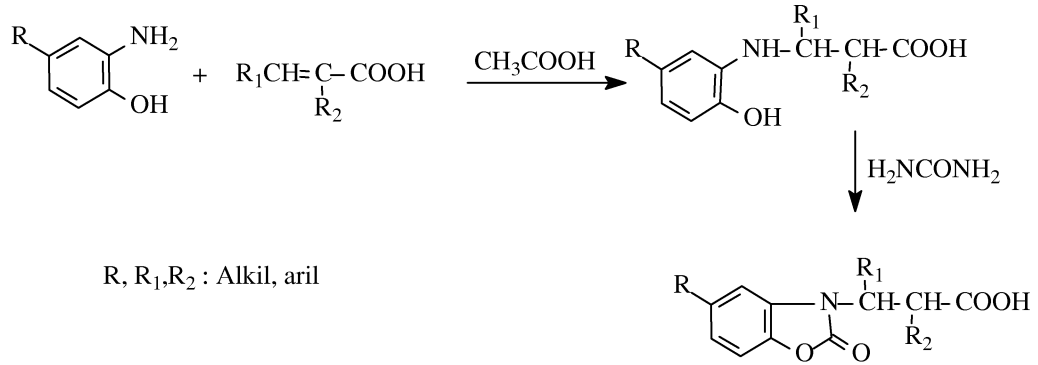
1973 yılında yapılan çalışmada, 2-amino-4-klorofenol hidroklorürün üre ile, sülfürik asit varlığında reaksiyonu sonucu kas gevşetici olarak kullanılan 5-kloro-2-benzoksazolinonun (klorzoksazon) % 95.6 verimle elde edildiği bildirilmiştir (54).



o-Aminofenolün fosgenle muamelesi sonucu 2-benzoksazolinonların elde edilmesini ilk kez 1887 yılında Chetmicki (56), kuvvetli bazik ortamda düşük verimle gerçekleştirmiştir. 1915'te Meyer (57), o-aminofenolü piridinde çözüp fosgeni ilave ederek ve karışımı hafifçe ısıtarak % 82 verimle 2-benzoksazolinonu elde etmiş; Close ve arkadaşları (39) ise potasyum asetat varlığında, etil asetat içerisinde o-aminofenol ve fosgen ile muamele ederek reaksiyon verimini % 90'a çıkartmışlardır.

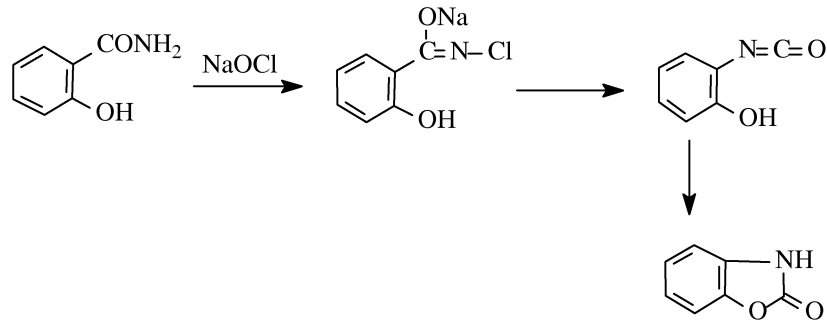


1985 yılında Baltrusis ve arkadaşları (58), sübstitüe o-aminofenol ve sübstitüe akrilik asidin asetik asitli ortamda reaksiyonu sonucu 3-sübstitüe-2-benzoksazolinonları elde etmişlerdir.

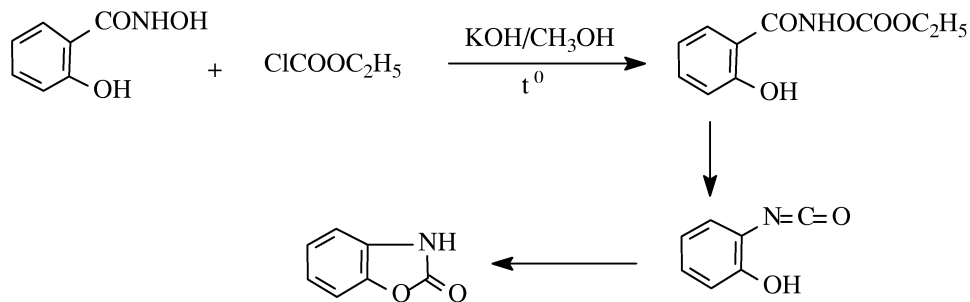


2-Benzoksazolinonların hazırlanmasında salisilik asit ve türevlerinden de yararlanılmış ancak bu yöntemler reaksiyon veriminin düşüklüğü ve saflaştırma işlemindeki zorluklar nedeniyle zamanla önemini kaybetmiştir. Bununla beraber 1998 yılında Chen ve Fengping (59), *Hofmann reaksiyonu* ile salisilik asitten % 92.5 verimle 2-benzoksazolinon elde etmeyi başarmışlardır.

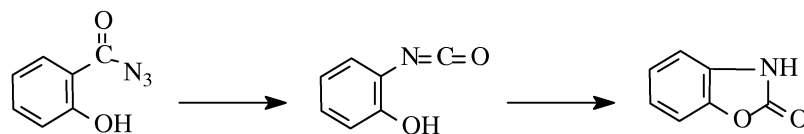
1902 yılında Graebe ve Rostovzeff (60), *Hofmann reaksiyonunu* uygulayarak salisilamidin sodyum hipoklorit ile reaksiyonundan oluşan izosiyanat türevi üzerinden 2-benzoksazolinon elde etmişlerdir.



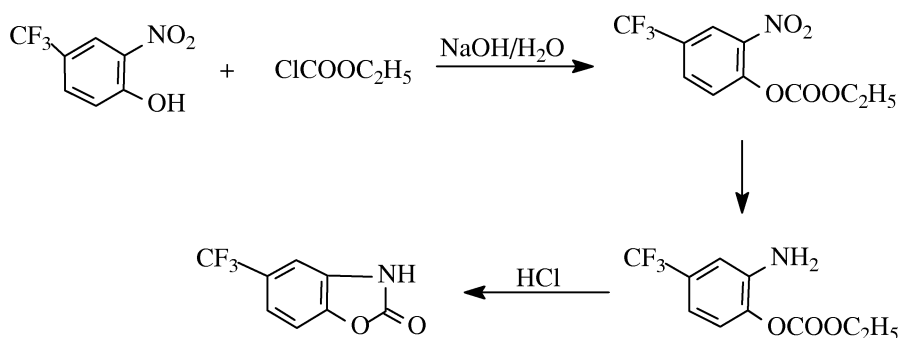
1971 yılında Ostaszynski ve arkadaşları (61), salisilhidroksamik asidin etil kloroformat ile reaksiyonundan elde edilen üründen *Lossen çevrilmesi* ile 2-benzoksazolinon elde etmişlerdir.



2-Benzoksazolinon sentezinin, salisilazitten hareketle *Curtius reaksiyonu* ile de gerçekleştirildiği bildirilmiştir (62, 63).



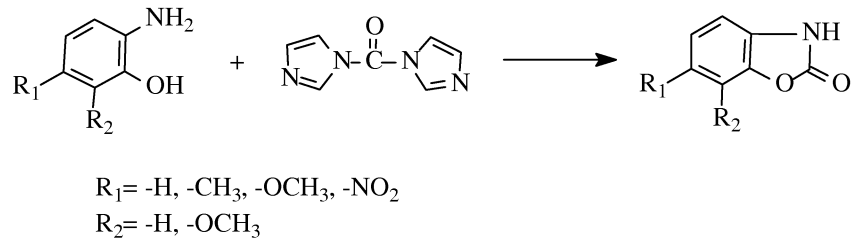
1960 yılında Kinugawa ve arkadaşları (64), 2-nitro-4-trifluorometilfenolün etil kloroformat ile reaksiyonu sonucu düşük verimle 5-trifluorometil-2-benzoksazolinon sentezlemişlerdir. Daha sonraki yıllarda Sam ve arkadaşları (65, 66), reaksiyon koşullarını ayarlayarak verimi % 42-45'e çıkartmışlardır.



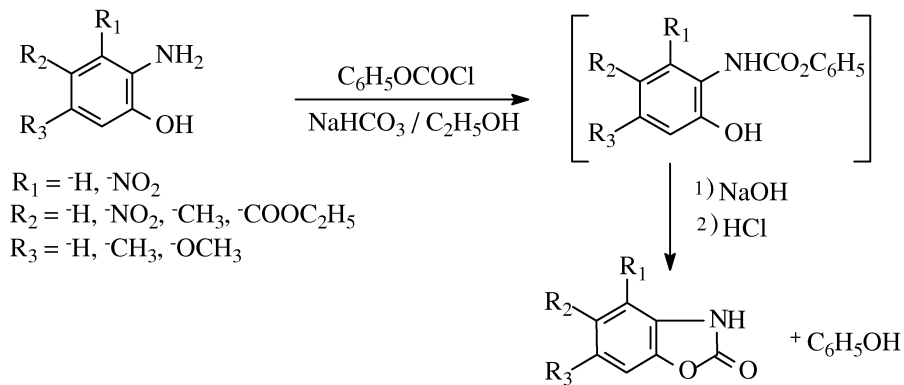
Benzer koşullardaki bir diğer reaksiyonda Faddeeva ve Baskakov (67), izopropilbenzhidroksomokarbonatın sodyum hidroksitteki çözeltisine etil kloroformat ilavesiyle elde edilen bileşiğin, dietilen glikol içerisinde ısıtılmasıyla 2-benzoksazolinonu elde etmişlerdir. Alkil grubunun farklılığına göre reaksiyon veriminin % 99'a kadar çıkabildiği literatürde bildirilmiştir.

2-Benzoksazolinonun sentezinde, sıklıkla uygulanan üre ile yüksek sıcaklıkta reaksiyon sonucunda elde edilen ürünün saflaştırılmasında yaşanan güçlükler ve küçük şarjlarda verimin değişken olması reaksiyonun uygulanmasını zorlaştırmaktadır. Fosgen ile gerçekleştirilen reaksiyonların oldukça toksik ve zahmetli olması da araştırmacıları alternatif yöntemler geliştirmeye yönlendirmiştir.

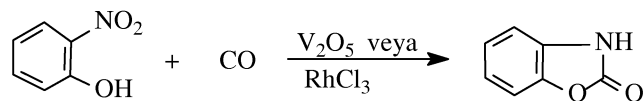
Benzimidazolinon ve oksazolidinon halka sistemlerinin hazırlanmasında da kullanılan bir ajan olan 1,1'-karbonildiimidazol ile o-aminofenoller reaksiyona sokularak yüksek verimle 2-benzoksazolinonların elde edildiği bildirilmiştir (68-70).



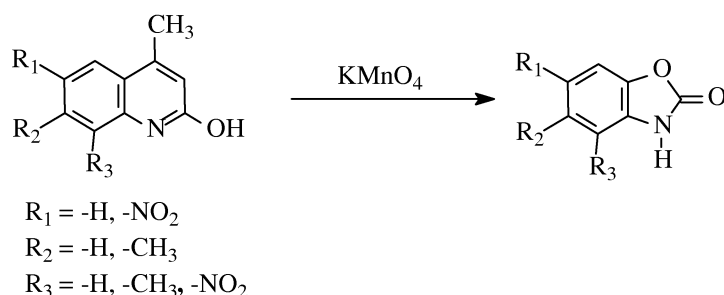
2-Benzoksazolinonlar, süstitüe o-aminofenollerin fenil kloroformatla reaksiyonu ile de elde edilebilmektedir. Süstitüe o-aminofenollerin, fenil kloroformat ile hızla reaksiyonundan ortamda çöken ara ürün izole etmeye gerek kalmadan ekivalan miktarda sulu sodyum hidroksit ilavesiyle 2-benzoksazolinonlara dönüşmektedir. Halka kapanması zayıf nükleofil karakterdeki o-aminofenollerle bile oldukça hızlı yürümektedir. Yöntem, elektron sunan ve çeken süstitüentlere sahip o-aminofenollerin büyük bir grubuna uygulanabilirliği bakımından da oldukça avantajlıdır. Yöntemin, üre ile halka kondenzasyonunun uygulanamadığı ısıya duyarlı süstitüentler taşıyan bileşiklere de kolaylıkla uygulanabildiği bildirilmiştir (71).



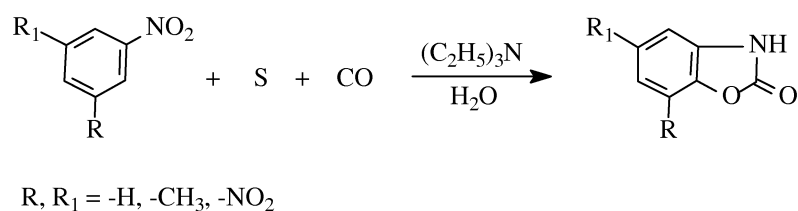
2-Benzoksazolinonun hazırlanmasında o-nitrofenolden de yararlanılmaktadır. 1973 yılında Yamahara ve Takamatsu (72), vanadyum oksit veya rodyum klorür varlığında o-nitrofenolü karbon monoksit ile reaksiyona sokarak % 88 verimle 2-benzoksazolinonu elde etmiştir.



Balaban (73), 4-metil-2-hidroksikinolin türevlerinin sıcak nötral potasyum permanganat ile oksidasyonu sonucu uygun benzoksazolonları elde ettiğini bildirmiştir.

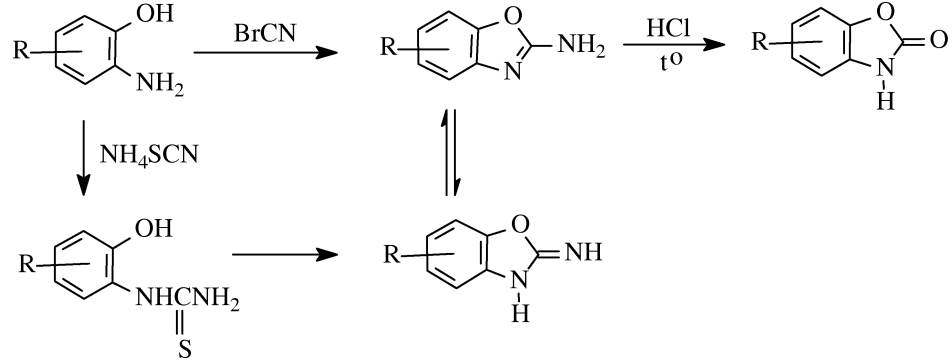


1988 yılında yapılan bir çalışmada, sübstitüe nitrobenzenlerin su ve trietilamin varlığında elementel kükürt ve karbon monoksit ile redüktif karbonilasyonu ile 2-benzoksazolinonlar elde edilmiştir. Reaksiyonda trietilamin varlığında, elementel kükürtün karbon monoksit'e etkisi ile karbon oksisülfür, bunun su ile muamele edilmesiyle hidrojen sülfür ve karbon dioksit karışımı oluşturduğu belirtilmiştir. Oluşan nitrobenzenin hidrojen sülfür ile reaksiyonuyla elde edilen anilin türevinin ortamdaki karbon oksisülfürle katım reaksiyonu sonucu 2-benzoksazolinonların oluştuğu bildirilmiştir (74).



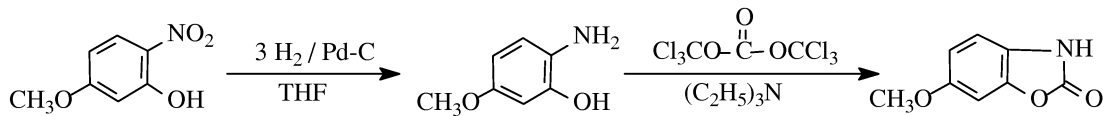
Sam ve arkadaşları (75) ile Wang ve arkadaşları (76) yaptıkları çalışmalarda 2-aminobenzoksazoller üzerinden 2-benzoksazolinon türevlerinin sentezlerini gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir. Bu amaçla, o-aminofenoller ya siyanojen

bromür ile doğrudan reaksiyona sokulmuş ya da o-aminofenollerden amonyum tiyosiyanat ile tiyoüre yapısında bileşikler oluşturulduktan sonra, alkali pH'da metal oksitler varlığında 2-aminobenzoksazoller elde edilmiştir.

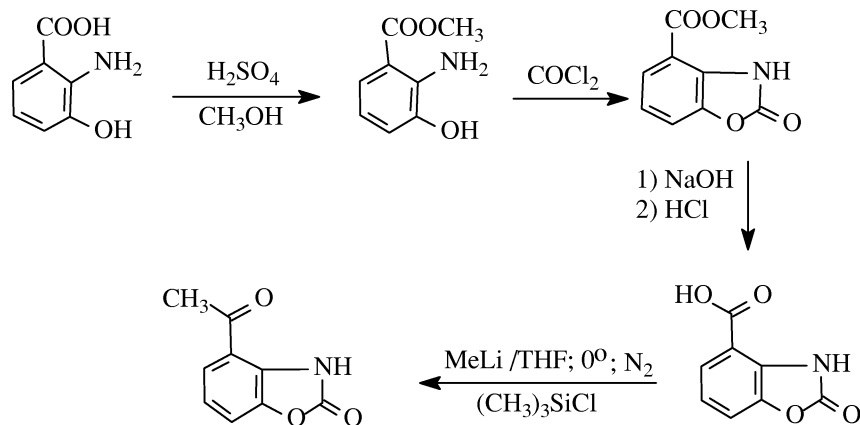


Buğday, mısır ve çeşitli bitkilerin ekstrelerinde 2,4-dihidroksi-1,4-benzoksazin-3-on (DIBOA) ve 2,4-dihidroksi-7-metoksi-1,4-benzoksazin-3-on (DIMBOA) bulunduğu ve bu bileşiklerin sulu ortamda dayanıksız olup hızla 2-benzoksazolinon ile mantar ve böceklerle karşı dayanıklılığı arttırıcı bir madde olduğu bildirilen 6-metoksi-2-benzoksazolinona dönüştüğü belirtilmiştir (77-80).

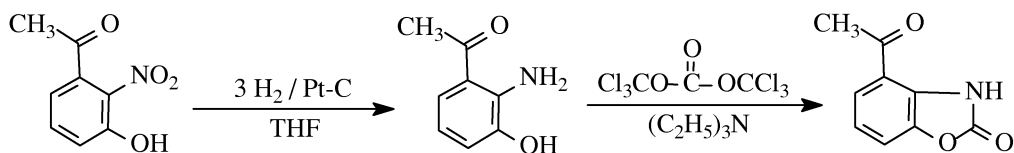
6-Metoksi-2-benzoksazolinonun bitki ekstrelerinde az miktarda bulunması nedeniyle kimyasal yolla sentez edilmesi üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla geliştirilen yöntemler iki grup altında toplanabilir. Bunlardan birincisi 4-metoksisalisilik asit türevlerinin termal çevrilmesiyle bileşiğin elde edilmesidir (81, 82). Diğer bir yöntem 2-amino-5-metoksifenole karbonil grubunun süstitüe edilmesidir. Karbonil kaynağı olarak fosgen (39, 56, 57, 83), üre (34, 39, 52-55, 76, 84, 85), N,N'-disüksinimidil (86), 1,1'-karbonildiimidazol (68-70) ve etil kloroformat (64-66) kullanılmasına rağmen yan ürünlerin oluşumundan dolayı maddeyi izole etmenin oldukça güç olduğu belirtilmiştir. 5-Metoksi-2-aminofenol, 5-metoksi-2-nitrofenolden redüksiyonla kolayca elde edilmesine rağmen redüksiyon sırasında istenmeyen ürünlerin oluşması nedeniyle maddeyi ortamdan izole etmenin zor olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle ticari olarak mevcut 3-metoksifenolden hazırlanan 5-metoksi-2-nitrofenol, tetrahidrofuran içinde palladyum-karbon varlığında redüklenerek 5-metoksi-2-aminofenole dönüştürülmektedir. Takiben 5-metoksi-2-aminofenölü içeren çözeltiyeye karbonil kaynağı olan bis(triklorometil) karbonatın ilavesiyle 6-metoksi-2-benzoksazolinon elde edildiği belirtilmiştir (87).



Son yıllarda mısırdan yüksek insektisidal etkinliğe sahip 4-asetil-2-benzoksazolinonun izole edilmesiyle, bu maddenin kimyasal sentezi yoluna gidilmiştir. 1995 yılında Fielder (88), 3-hidroksiantranilik asitten hareketle önce asit grubunu koruyup halkayı fosgenle kapatarak bileşiği % 70 verimle elde etmiştir.



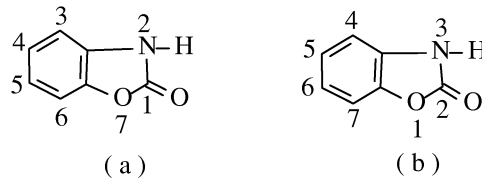
1998 yılında Kluge ve Sicker (89), 4-asetil-2-benzoksazolinonun sentezinde 6-metoksi-2-benzoksazolinon sentezinde kullanılan yöntemi uygulamışlar ve 3-hidroksi-2-nitroasetofenonu platin-karbon katalizörlüğünde indirgedikten sonra bis(triklorometil) karbonat ile reaksiyona sokarak % 96 verimle maddeyi elde ettiklerini bildirmişlerdir.



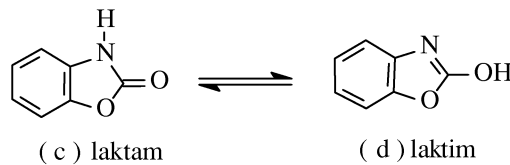
2.1.3. Kimyasal Özellikleri

2-Benzoksazolinon, oksijen ve azot atomu içeren beş üyeli 2-oksazolinon halkası ile benzenin kaynaşmasından oluşmuş heterosiklik bir halkadır. 1900'li yıllarda önce yapı, o-oksikarbonil ve karbonil-o-aminofenol olarak ifade edilmiştir. 1936 yılına kadar numaralandırma Chemical Abstract'a göre (a) yapılmış ve bu

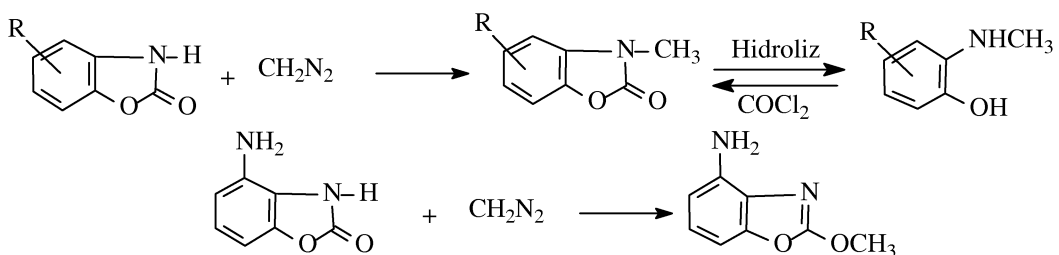
durumda 2-benzoksazolinon, benzoksazolon olarak adlandırılmıştır. 1936 yılından sonra numaralandırma oksijen atomuna 1 numara verilerek **(b)** yapılmıştır (90).



2-Benzoksazolinonlar üzerinde yapılan çalışmalarda, 3 numaralı konumda sübstitüent içermeyen türevlerin azot atomundaki serbest hidrojeninden dolayı laktam-laktim dengesinde bulunduğu bildirilmektedir. İlk olarak 1890 yılında Seidel (91), 2-benzoksazolinonların, 2-benzoksazolinon **(c)** ve 2-hidroksibenzoksazol **(d)** şeklinde iki totomerik yapıda bulunabileceğini öne sürmüştür.



Seidel'den sonra bu konu hakkında çalışmalar yoğunlaşmış ve reaksiyonlarda hangi formun baskın olacağı kimyasal ve spektral bulgulara dayanarak belirlenmeye çalışılmıştır. Zinner ve arkadaşları (92-96), 2-benzoksazolinonun laktam ve laktim formunu saptamak için halkanın değişik türevlerini diazometanla reaksiyona sokmuşlar ve sadece N-metil türevlerinin oluştuğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, sentezlenen N-metil-2-benzoksazolinonların hidrolizi ile yalnızca N-metilaminofenollerin oluştuğunu, bu bileşiklerin de fosgenle halka kapatma reaksiyonu sonucu tekrar N-metil-2-benzoksazolinonları elde etmişlerdir. Daha sonra 2-benzoksazolinonun benzen halkasında amin ve hidroksil grubu taşıyan türevlerinin diazometanla reaksiyonunu incelemiş ve sadece 4-amino türevinin O-metil laktim formunda bir bileşik verdiğini bildirmişlerdir.



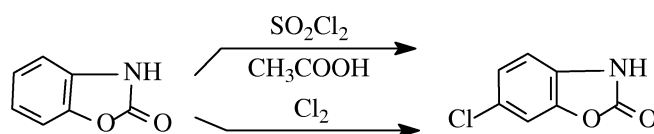
Zinner ve arkadaşları (92-96), yaptıkları birçok çalışma sonucu 2-benzoksazolinonların kimyasal tepkimelerinde laktam formunun öne çıktığını ve çözeltilerde bu formun bulunduğunu bildirmişlerdir.

Halkanın laktam-laktim totomer formunu belirlemek için 2-benzoksazolinon ve N-metil-2-benzoksazolinonun C=O, N-C², O-C² ve N-CH₃ gruplarının bağ uzunlukları ile 2-benzoksazolinon ve N-metil-2-benzoksazolinonun C-O-C, O-C-N, C-N-C gruplarının bağ açıları hesaplanmıştır (97). Tablo 2.1'den de görüleceği gibi bulunan değerler yapının laktam formunu desteklemektedir.

Tablo 2.1. 2-Benzoksazolinon ve N-metil-2-benzoksazolinonun bağ uzunlukları ve bağ açıları.

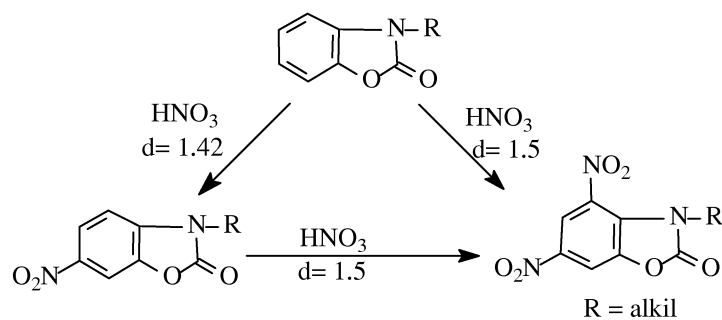
Bağ	Bağ uzunluğu (2-Benzoksazolinon)	Bağ uzunluğu (N-Metil-2-benzoksazolinon)
C=O	0,1210-0,1211	0,1210-0,1211
N-C ²	0,1346	0,1355
O-C ²	0,1368	0,1379
N-CH ₃	-	0,1463
Bağ	Bağ açısı (°) (2-Benzoksazolinon)	Bağ açısı (°) (N-Metil-2-benzoksazolinon)
C-O-C	106,8	107,2
O-C-N	108,4	108,1
C-N-C	109,8	109,5

2-Benzoksazolinonun süstitüsyon reaksiyonlarında, yönlendirici etkinin azot atomu tarafından belirlendiği ve bu nedenle halkaya süstitüsyonun öncelikle altı numaralı konumdan gerçekleştiği bildirilmiştir (90). Close ve arkadaşları (39), 2-benzoksazolinonun sülfürlü klorür ile asit ortamda oda sıcaklığında klorlanması ile % 81 verimle 6-kloro-2-benzoksazolinon elde ederken, Sam ve Plampin (98), maddenin kloroform veya etil asetatındaki çözeltisine 5°C'de halojen ilave ederek aynı verimle 6-kloro-2-benzoksazolinon elde etmişlerdir.

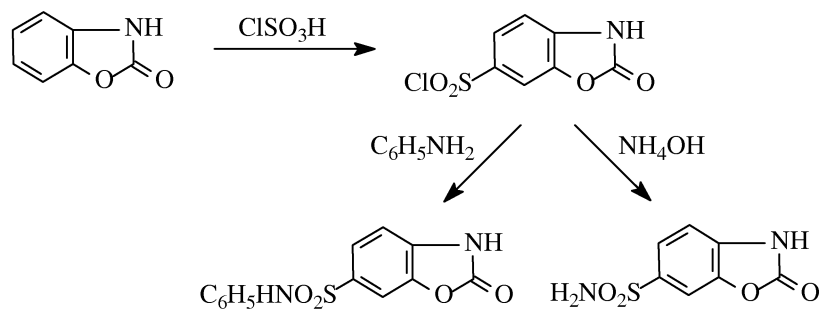


Rouy ve Dewilde (99), 2-benzoksazolinonun klor gazı ile reaksiyonunu dioksan-su karışımı içerisinde gerçekleştirerek % 85.7 verimle 5-kloro-2-benzoksazolinon (klorzoksazon) elde etmişlerdir.

2-Benzoksazolinonun nitrolanması ile 6-nitro-2-benzoksazolinonun elde edildiği bildirilmiştir. Nitro grubunun konumu bileşiğin N-(2-hidroksi-4-nitrofenil)üretana pirolizi ile kanıtlanmıştır (100-102). Wagner ve Leistner (103) ise yaptıkları çalışmada nitrolama için kullandıkları nitrik asidin yoğunluğuna bağlı olarak 6-nitro ve 4,6-dinitro-2-benzoksazolinon türevlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir.



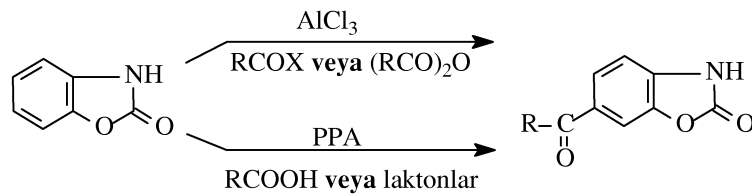
Scudi ve Buhs (104), halkanın klorosülfonik asitle elektrofilik süstitüsüyonu sonucu 6-klorosülfonil-2-benzoksazolinonu elde etmişlerdir. Bu bileşiğin amonyum hidroksit veya anilin ile dioksan içerisindeki reaksiyonuyla sülfonamit ve sülfonanilit türevlerine dönüştüğünü bildirmişlerdir.



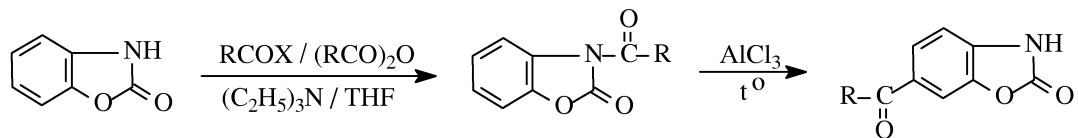
2-Benzoksazolinonun 6 numaralı konumdan açilasyonu üzerine yoğun araştırmalar yapılarak çok sayıda 6-açıl-2-benzoksazolinon türevleri elde edilmiştir. Benzen halkasının açıl grubu ile elektrofilik süstitüsüyonu çeşitli şartlarda *Friedel Crafts* açilleme reaksiyonu ile gerçekleşmektedir.

2-Benzoksazolinonların *Friedel Crafts* açılleme reaksiyonlarında açılleyici ajan olarak asit klorürü veya anhidritleri, katalizör olarak Lewis asitleri, özellikle alüminyum klorür kullanılmaktadır (105, 106-109). 2-Benzoksazolinonunun, alüminyum klorür gibi Lewis asitlerine karşı yüksek oranda bazik bir substrat olduğu, bu nedenle büyük oranda alüminyum klorür ile kompleks yaparak sonuçta maddeyi deaktive ettiği bildirilmiştir (109). Bu nedenle sadece katalitik miktarda alüminyum klorür kullanıldığında reaksiyonun gerçekleşmeyeceği (109, 110), alüminyum klorür ile birlikte N,N-dimetilformamit (DMF) kullanılması bu sorunu giderir. Fazla miktarda alüminyum klorür (AlCl_3) kullanımı tavsiye edilmemektedir. (105, 107-109, 111, 112).

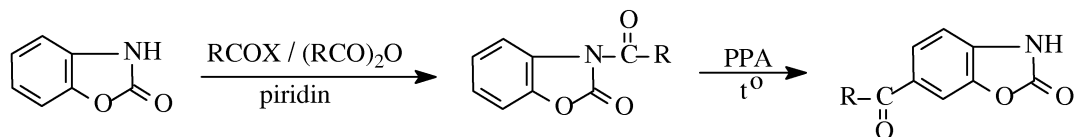
2-Benzoksazolinonların açılasyonu *Friedel Crafts* tepkimesinden başka çözücü ve katalizör olarak polifosforik asit (PPA) kullanılarak da gerçekleştirilebilmektedir. Polimer bir yapıya sahip olan PPA, organik maddeler için iyi bir çözücüdür ve aromatik süstitüsyon reaksiyonuna girme eğilimi göstermez. Ancak, akışkanlığı az olduğundan düşük sıcaklıklarda çalışmak zordur ve tepkime sonrasında hidrolizi güçtür. Bu zorluklara rağmen alifatik, aromatik, arilalifatik karboksilli asitler ve laktonlarla PPA içerisinde iyi verimle 6-açıl-2-benzoksazolinon elde edildiğinden kullanımı yaygındır. Ancak, dikarboksilli asitler ve asit klorürleri ile açılleme reaksiyonlarında polifosforik asitle iyi sonuç alınamadığından bu açılleme ajanları için AlCl_3 /DMF karışımı kullanılmaktadır (36, 113).



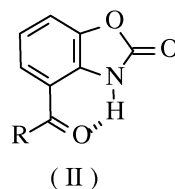
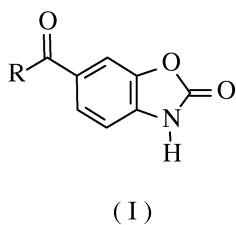
2-Benzoksazolinonların polifosforik asit ile açılmesinin her koşulda yapılamaması, alüminyum klorür ile yapılan reaksiyonlarda ise alüminyum klorür tüketiminin fazla olması nedeniyle etkili ve yüksek verimle yürüyen alternatif açılasyon yöntemlerinin geliştirilmesi düşünülmüştür. Bu amaçla, Uçar ve arkadaşları (111), asit anhidritler veya açıl halojenürler kullanarak trietilamin/tetrahidrofuran varlığında N-açıl türevlerini sentezlemiş, bu bileşikleri alüminyum klorür varlığında 165°C 'de üç saat ısıtarak *Fries çevrilmesi* benzeri bir reaksiyonla 6-açıl-2-benzoksazolinonları elde etmişlerdir.



1989 yılında ise Cotelle ve arkadaşları (114), yine benzer bir çevrilme reaksiyonu ile 2-benzoksazolinonu asit anhidrit veya piridin içerisinde açıl halojenürleri ile reaksiyona sokarak önce 3-açıl türevlerini elde etmiş, daha sonra bu bileşikleri PPA içerisinde ısıtarak 6-açıl-2-benzoksazolinon türevlerini sentezlediklerini bildirmişlerdir.



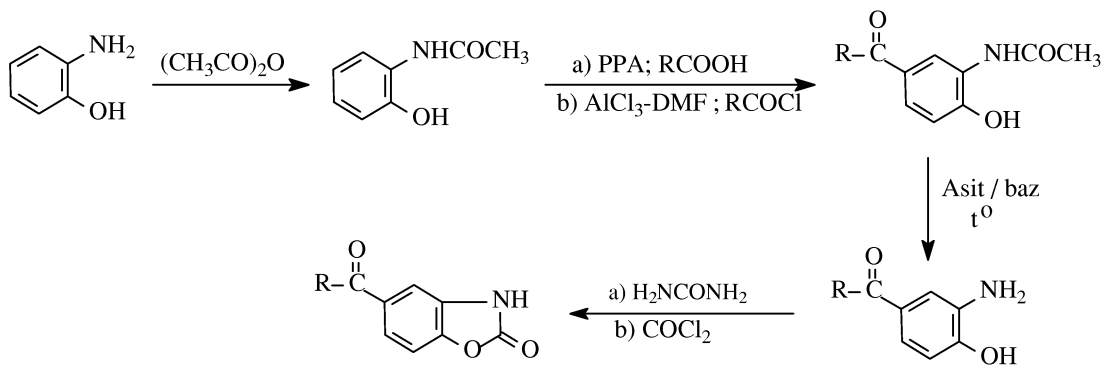
Ishida ve arkadaşları (115), N-açıl-2-benzoksazolinon bileşiklerinin fotokimyasal reaksiyonlarını incelemiş, bu amaçla 2-benzoksazolinonun piridin içerisinde açıl klorürle reaksiyonu sonucu hazırlanan N-açıl türevlerini asetonitrilli ortamda 48 saat düşük basınçta bir ışık kaynağı ile uyarmışlardır. Bu süre sonunda beş farklı ürün elde edildiğini, bu ürünlerden ikisinin açıl göçü ile oluşan ve birbirinin konum izomeri olan 6-açıl-2-benzoksazolinon (**I**) ve 4-açıl-2-benzoksazolinon (**II**) olduğunu bildirmişlerdir. İki ürünün yapı tayininde, orto açıl ürününün (**II**) halkanın N-H grubu ile hidrojen bağı yaparak N-H protonunun daha düşük magnetik alanda çıkmasına neden olmasından yararlanmışlardır.



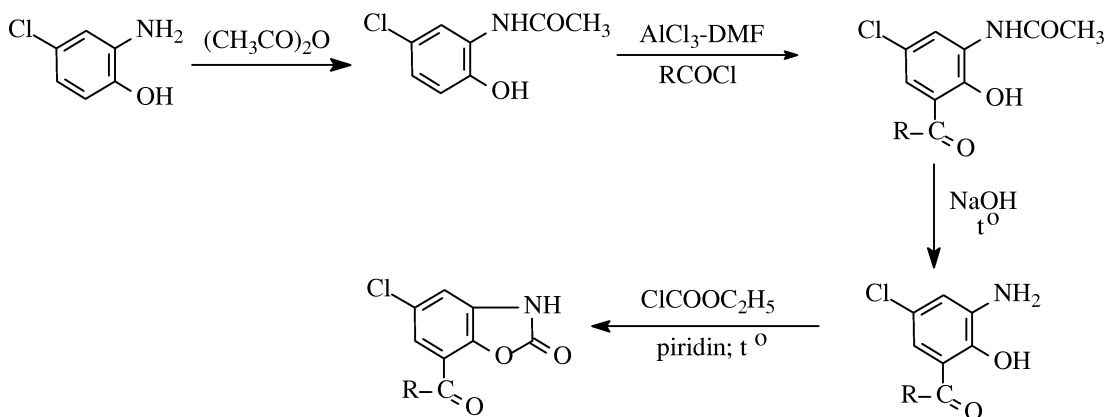
Ozdawska (116), karbon sülfür içerisinde alüminyum klorür varlığında 2-bromopropanoil bromürle 2-benzoksazolinon halkasının 5 numaralı konumdan açıldığını bildirmiş; fakat bu hipotezi hiçbir spektroskopik veri ile destekleyememiştir. Aichaoui ve arkadaşları (105), sentezlendiği iddia edilen bu bileşikleri bildirilen yöntemi yineleyerek elde etmeye çalışmışlar; ancak 5-(2-bromopropanoil)-2-benzoksazolinon yapısı yerine 6-açıl türevini elde edip

yapıyı kanıtlamışlardır. Sonuç olarak hem alüminyum klorür hem de PPA kullanılarak 2-benzoksazolinon halkasının açılma reaksiyonunda çözücünden bağımsız olarak 6-açıl türevlerinin elde edildiği bildirilmiş ve yapılar X-ray kristallografisi ile aydınlatılmıştır (117, 118).

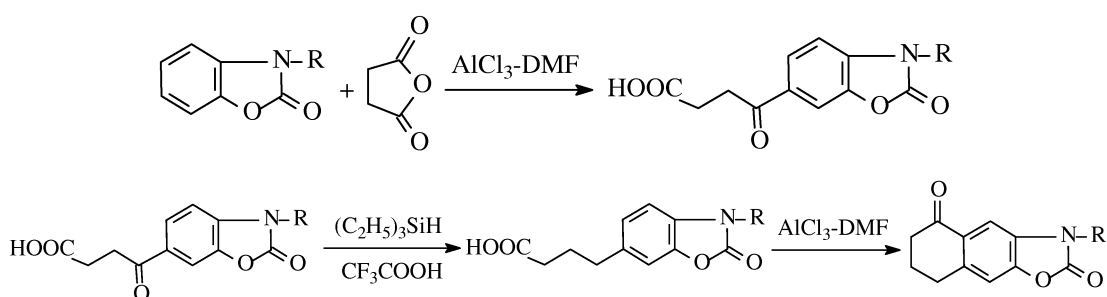
Literatürde 5-açıl-2-benzoksazolinon yapısındaki bileşiklerin sentezi üzerinde yapılmış az sayıda çalışma kayıtlıdır. Bu yapıdaki bileşiklerin kazanılmasında 4-açıl-2-aminofenollerden hareket edildiği bildirilmiştir (105, 119, 120). Sentez için gerekli 4-açıl-2-aminofenoller, aminofenolün asetik anhidrit ile amin grubunun korunup (121) açıldikten sonra deasetilasyonu sonucunda kazanılmakta ve elde edilen 4-açıl-2-amino fenoller, üre (105, 120) veya fosgen (119) ile reaksiyona sokularak 5-açıl-2-benzoksazolinonlar sentezlenmektedir.



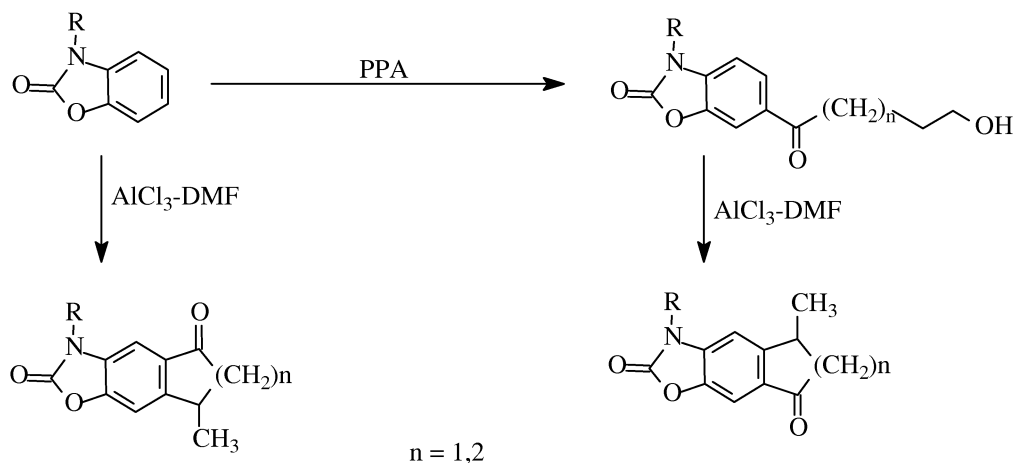
5-Kloro-7-açıl-2-benzoksazolinon türevlerinin sentezi için de 4-kloro-2-aminofenolden hareket edildiği, N-asetilasyonu takiben açılasyon sonrasında piridin içerisinde etil kloroformatla reaksiyon sonucunda 5-kloro-7-açıl-2-benzoksazolinon yapısına ulaşıldığı bildirilmiştir (122).



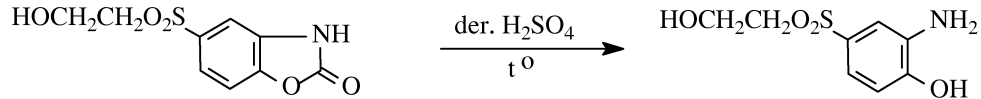
2-Benzoksazolinonların siklik anhidritlerle *Friedel Crafts* reaksiyonu ile açılması sonucu γ -ketoasit yapısında bileşikler oluşur. Keton grubunun redüklenmesi ve molekül içi *Friedel Crafts* açılma reaksiyonu ile siklik bir keton elde edilir. Bu reaksiyon *Haworth* reaksiyonu olarak isimlendirilir (108, 123). γ -Ketoasit yapısındaki ketonun redüksiyonu trietilsilan ve trifluoroasetik asit kullanılarak gerçekleştirilirken elde edilen ürünün AlCl_3 -DMF ile muamelesi sonucu α -tetralon yapısında bileşikler oluşur (108, 124-126).



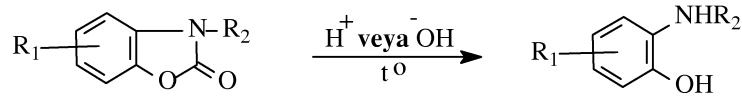
2-Benzoksazolinon türevlerinin γ -butirolakton veya δ -valerolaktonla AlCl_3 -DMF varlığında açılması ile izomerik indanon ve tetralon karışımının elde edildiği, reaksiyon ortamında az miktarda siklize olmamış 6-açıl türevinin de oluştuğu bildirilmiştir. Aynı reaksiyon PPA varlığında gerçekleştirildiğinde ise 6-açıl türevi oluştuğu bunun AlCl_3 -DMF ile muamelesi sonucunda indanon ve tetralonları verdiği belirtilmiştir (108).



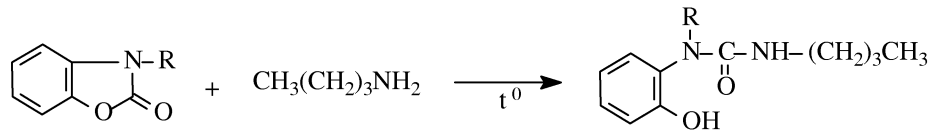
2-Benzoksazolinonun asit hidrolize dayanıklı olduğu fakat derişik asitlerle basınç altında veya uzun süre ısıtılarak o-aminofenol türevlerine dönüştükleri bildirilmiştir (60, 127). Hoyer ve Noll adlı araştırmacılar (128), 5-(β-hidroksisülfonil)-2-benzoksazolinonların % 85-95'lik derişik sülfürik asit ile 110-160°C'de 2 saat ısıtılması sonucu 4-(β-hidroksietilsülfonil)-2-aminofenollerin elde edilebileceğini göstermişlerdir.



2-Benzoksazolinonların o-aminofenollere hidrolizinin, bazlar içerisinde de gerçekleşebileceği bildirilmiştir (60, 92, 93, 95, 127, 129). 3-Süstitüe-2-benzoksazolinonların bazik hidrolizinin sulu ortamda gerçekleşebileceği ancak o-aminofenol veriminin düşük olduğu belirtilmiş, bu durumun 3-süstitüe-2-benzoksazolinonların sudaki çözünürlüğünden kaynaklandığı, daha iyi bir hidrolizin 2-etoksietanol içerisinde benzoksazolinon/baz oranının 1/2 olması durumunda gerçekleşeceği ileri sürülmüştür (90).



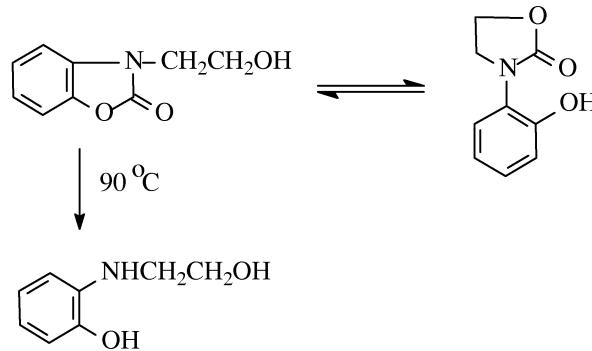
Kalcheva ve arkadaşları (32), butil amini kullanarak oksazolinon halkasının açılması sonucu N,N-disüstitüe üre yapısında bileşiklerin elde edildiğini belirtmişlerdir.



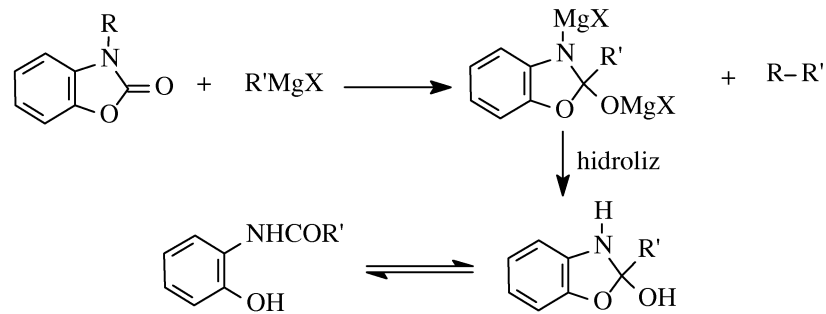
2-Benzoksazolinonun 3 numaralı konumundan bağlı bazı süstitüentlerin oksazolinon halkasının hidrolizini kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Takahashi ve Yoneda (130), 3-benzil-2-benzoksazolinonun 2-benzilaminofenole hidrolizini potasyum hidroksit çözeltisi içerisinde gerçekleştirmişlerdir.

Bränstad ve Ekberg (131), alkali çözücülerde N-(2-hidroksietil)-2-benzoksazolinonun hızla N-(2-hidroksifenil)-2-oksazolidona dönüştüğünü bildirmişlerdir. Bileşiğin N-(2-hidroksietil)-2-hidroksianiline 25°C'de çok yavaş

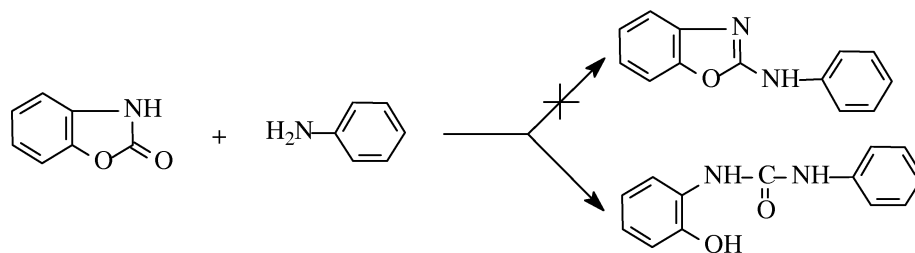
hidroliz olması sebebiyle hidrolizin gerçekleşebilmesi için çözeltinin 90°C'ye ısıtılması gerektiğini belirtmişlerdir.



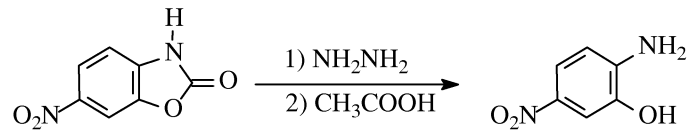
Mustafa ve arkadaşları (132), 2-benzoksazolinon halkası üzerinde *Grignard* reaktiflerinin etkisini incelemiş, bileşiğin reaktiflerin aşırısı ile muamele edilmesiyle halkanın açılarak N-açil-o-aminofenollere dönüştüğünü bildirmişlerdir.



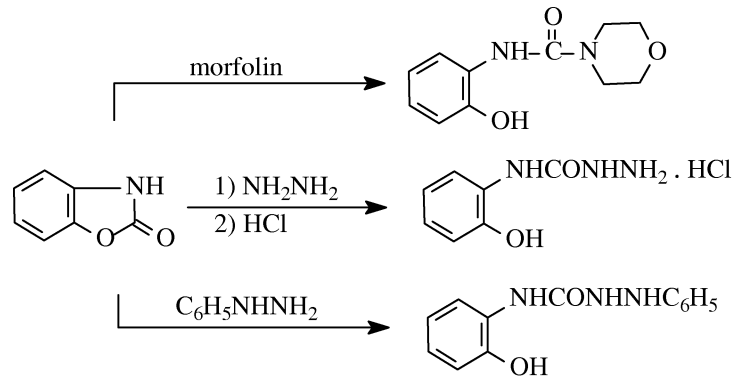
Chetmicki (56), 2-benzoksazolinonu anilin ile reaksiyona sokarak 2-anilinobenzoksazolü elde ettiğini ileri sürmüş, fakat daha sonra birçok araştırmacı 2-benzoksazolinon türevlerinin anilin veya diğer primer ve sekonder aminlerle muamelesi sonucu oksazolinon halkasının açıldığını ve sübstitüe üre türevlerinin elde edildiğini kanıtlamışlardır (90, 133).



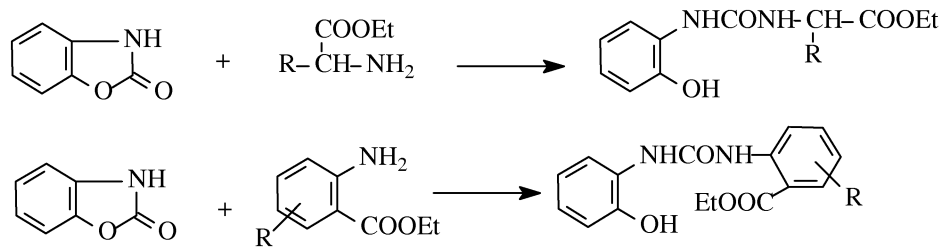
Bower ve Stephans (134), 6-nitrobenzoksazolinonu önce hidrazin hidrat, daha sonra seyreltik asetik asitle ile muamele ederek daha kolay bir yöntemle 2-amino-5-nitrofenol elde ettiklerini bildirmişlerdir.



Wagner ve Leistner (133) tarafından yapılan bir çalışmada, 2-benzoksazolinon halkasının hidrazin, fenilhidrazin ve morfolin ile muamelesi sonucu oksazolinon halkasının açıldığı, semikarbazit ve sübtitüe üre türevlerinin oluştuğu bildirilmiştir.



2-Benzoksazolinonun amino asit ve antranilik asit esterleri ile muamelesi sonucu oksazolinon halkasının açıldığı belirtilmiştir (90).



2-Benzoksazolinonların lityum alüminyum hidrür ile reaksiyonu sonucunda redüksiyonunu takiben oksazolinon halkasının açıldığı ve 2-metilaminofenol türevi bileşikler elde edildiği bildirilmiştir (135).



Lespagnol ve Cannesson'un (30), N-sübtitüe-2-benzoksazolinonların 3 numaralı konumda sübtitüent içermeyen 2-benzoksazolinonlara göre daha yüksek

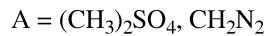
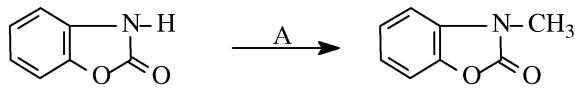
anestezik aktiviteye sahip olduklarını bildirmeleri üzerine N-süstitüe-2-benzoksazolinonlar üzerindeki çalışmalar artmış ve bu çalışmalar sonucu ilaç değeri olan birçok bileşik elde edilmiştir.

N-Süstitüe-2-benzoksazolinonlar üzerindeki ilk çalışma, Meyer'in (57), 2-benzoksazolinona benzoil klorür etkisiyle 3-benzoil-2-benzoksazolinon sentezidir. Daha sonra Raiford ve Inman (136), aynı reaksiyon koşullarını 5-metil-7-bromo-2-benzoksazolinonun çeşitli ester türevleriyle kondenzasyonu ile yeni 3-süstitüe türevler elde etmek için uygulamışlardır.

N-Alkil türevlerinin elde edilmesinde alkil halojenürlerin kullanılması sıklıkla uygulanan bir yöntemdir (137, 138). Başlangıçta 2-benzoksazolinonun metanollü potasyum hidroksit çözeltisine alkil halojenürün ilavesiyle uygulanan yöntem verimin düşük olması nedeniyle geliştirilmiştir. Close ve arkadaşları (39), orjinal yöntemde metanol yerine etanol kullanarak reaksiyon verimini % 80-95'e çıkartmışlardır. Bu yöntemi kullanarak, Sam ve arkadaşları (65, 90, 139), birçok 3-alkil, 3-aminoalkil-2-benzoksazolinon türevini % 50-90 verimle elde ettiklerini bildirmişlerdir.



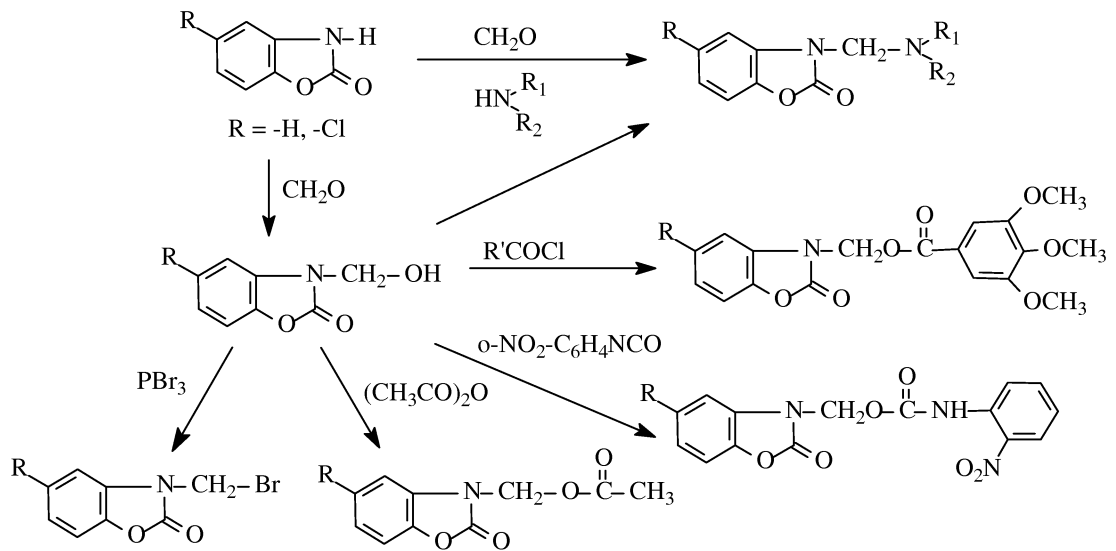
N-Metil-2-benzoksazolinon, 2-benzoksazolinonun dimetilsülfat veya diazometanla muamelesi sonucu da sentezlenebilmektedir (59, 75, 92, 95, 96, 140).



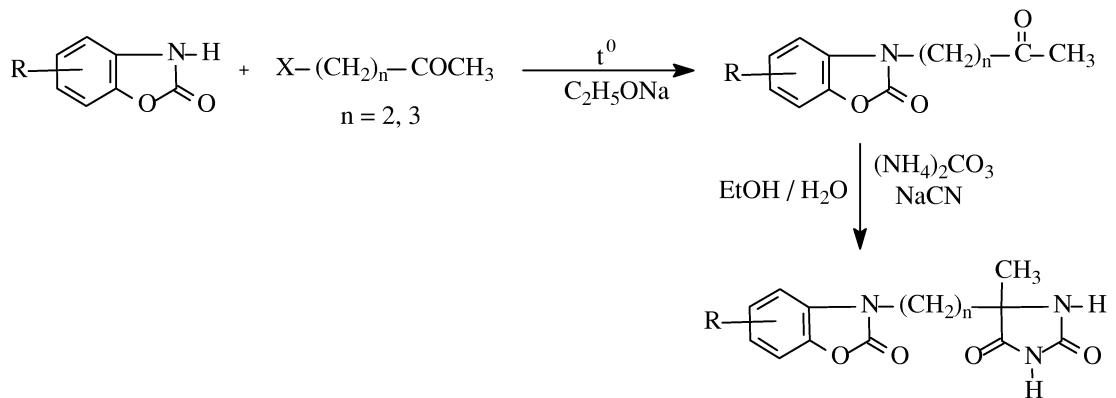
2-Benzoksazolinonlar, formaldehitte 3-hidroksimetil-2-benzoksazolinonları verirken (94, 141), sekonder veya primer amin varlığında *Mannich* bazlarını oluştururlar (4, 12, 94, 142-145). Reaksiyon genellikle soğukta yürümesine rağmen, verimi arttırmak için ısı uygulanabilmektedir. Bazı reaksiyonlarda araştırmacılar, formaldehit yerine p-formaldehit de kullanmışlardır. Reaksiyon ortamı olarak etanol, metanol veya 1,4-dioksan kullanılabileceği bildirilmesine rağmen etanol ve metanol daha çok tercih edilmektedir (4, 12, 94, 142-145). Reaksiyon mekanizması üzerine

birçok çalışma yapılmış ve sonuçta iki mekanizma açıklanmıştır. İlk mekanizmaya göre 2-benzoksazolinon ve formaldehit reaksiyonuyla 3-hidroksimetil-2-benzoksazolinon oluşumunu takiben amin grubunun yapıya katılmasıyla *Mannich* bazları elde edilmektedir (145-147). Diğer bir grup araştırmacı da reaksiyon mekanizmasını açıklarken öncelikle amin ve formaldehitin reaksiyona girdiğini, oluşan bu ürüne 2-benzoksazolinonun katıldığını bildirmişlerdir (145, 148, 149).

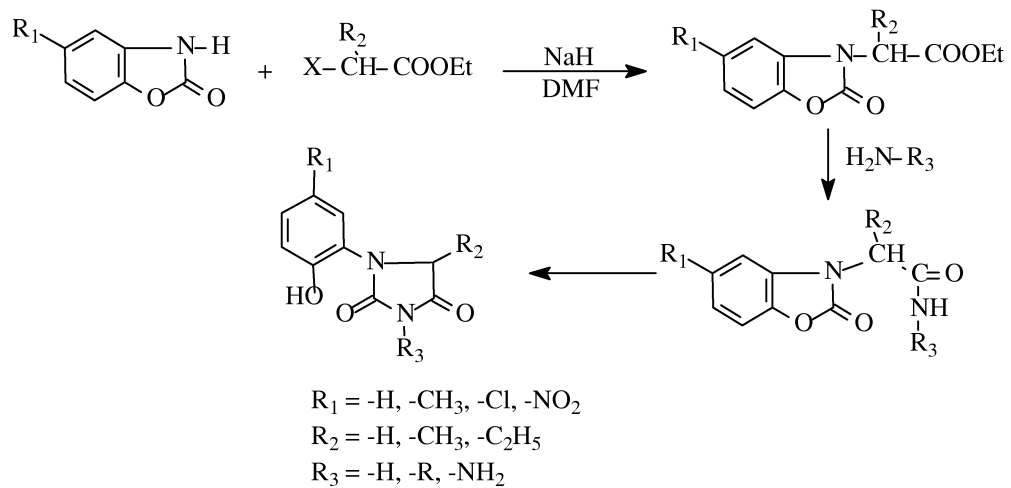
Varma ve Nobles (144), yaptıkları bir çalışmada, bir grup 3-süstitüe-2-benzoksazolinon türevini sentezlemişlerdir.



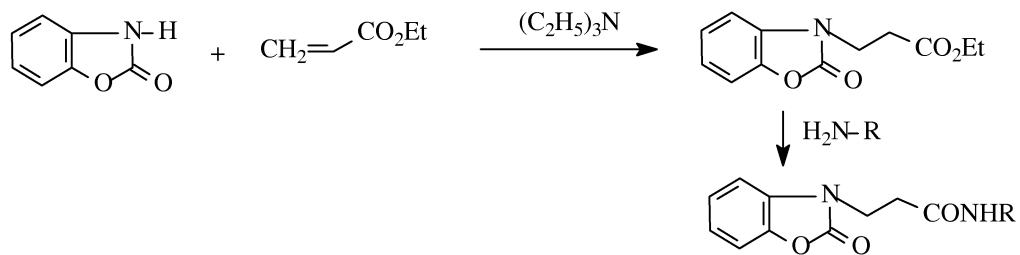
Zinner ve Randow (150), 2-benzoksazolinonun sodyum etoksit içerisindeki çözeltisine yan zincirde keton grupları içeren alkil halojenürleri ilave edip ısıtarak uygun 2-benzoksazolinon-3-il ketonları elde etmişlerdir. Sentezlenen bu bileşiklerin de değiştirilmiş *Bergs-Bucherer* yöntemiyle hidantoin türevlerine dönüştürüldükleri bildirilmiştir.



Milcent ve arkadaşları (151), 2-benzoksazolinonları DMF içerisinde sodyum hidrür varlığında α -haloesterlerle muamele ederek etil 2-benzoksazolinon-3-asetat türevlerini elde etmişlerdir. Hazırlanan bu esterler, amin türevleri ile reaksiyona sokulduğunda hidantoin türevlerine dönüştüğünü bildirmişlerdir.



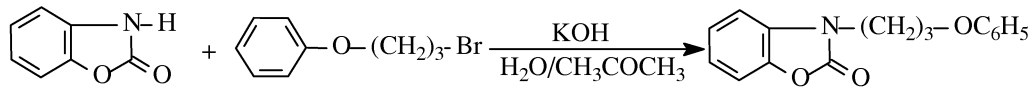
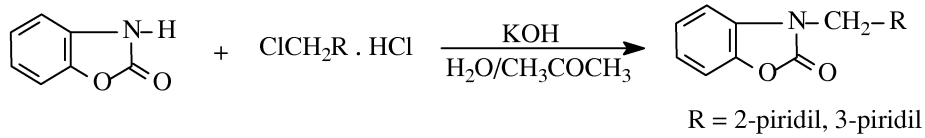
2-Benzoksazolinonun trietilamin varlığında etil akrilata *Michael* katımı sonucu yüksek verimle etil 2-benzoksazolinon-3-propiyonat elde edilmiştir. Bu madde amonyak veya alkilaminlerle muamele edildiğinde etil 2-benzoksazolinon-3-asetattan farklı olarak hidantoinlere dönüşmemekte, sadece esterlerin uygun amit türevlerine ulaşılmaktadır (151).



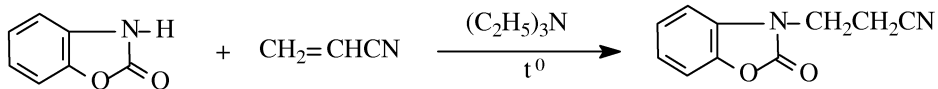
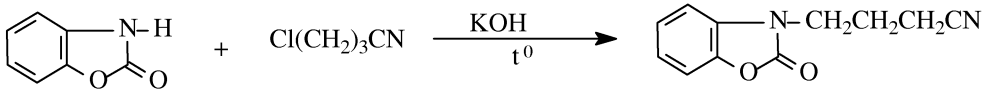
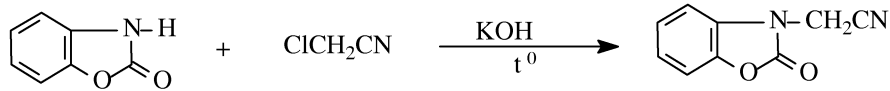
D'Amico ve Bollinger (152), 2-benzoksazolinonu potasyum hidroksit varlığında 2-kloroetanol ile muamele ederek 3-(2-hidroksietil)-2-benzoksazolinon elde etmişlerdir.



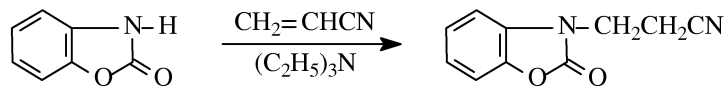
Aynı araştırmacılar bir diğer çalışmada bileşiği farklı elektrofillerle reaksiyona sokarak yeni türevler hazırlamışlardır. Bu çalışmada, 2-benzoksazolinonu potasyum hidroksit varlığında 2-/3-pikolil klorür hidroklorür ile ısıtarak N-(2-/3-piridil)-2-benzoksazolinon, aynı şartlarda 3-fenoksipropil bromür ile reaksiyona sokarak 3-(3-fenoksipropil)-2-benzoksazolinon türevlerini elde etmişlerdir (153).



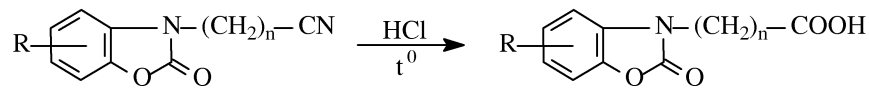
2-Benzoksazolinonların baz varlığında, kloroasetonitril, 4-klorobutironitril veya akrilonitril ile ısıtılmasıyla uygun nitril türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (154).



5/6-Süstitüe-2-benzoksazolinonların trietilamin varlığında akrilonitrille *Michael katımı* sonucu propiyonitril türevleri yüksek verimle sentezlenmiş ve halkaya bağlı elektron çeken süstitüent varlığında verimin düştüğü bildirilmiştir (155-159).

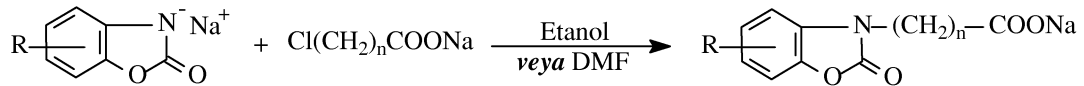


3-(Siyanoalkil)-2-benzoksazolinon türevlerinin asit ortamda hidrolizi ile (2-benzoksazolinon-3-il)alkanoik asit türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (155, 159, 160).



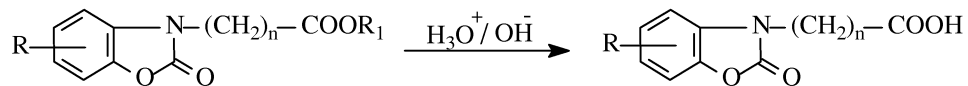
R : Aril, alkil, açıl, halojen

2-Benzoksazolinon sodyum tuzunun, haloalkanoik asit türevlerinin sodyum tuzları ile reaksiyonu sonucu da (2-benzoksazolinon-3-il)alkanoik asitler elde edilmektedir (161-164).



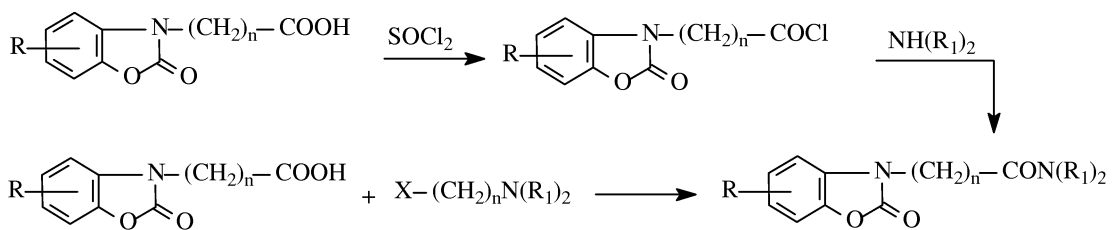
R = Cl, Br

Asit türevlerinin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan bir diğer yöntem, (2-benzoksazolinon-3-il)-alkanoik asit esterlerinin asit veya bazik ortamda hidrolizidir (157, 165, 166).



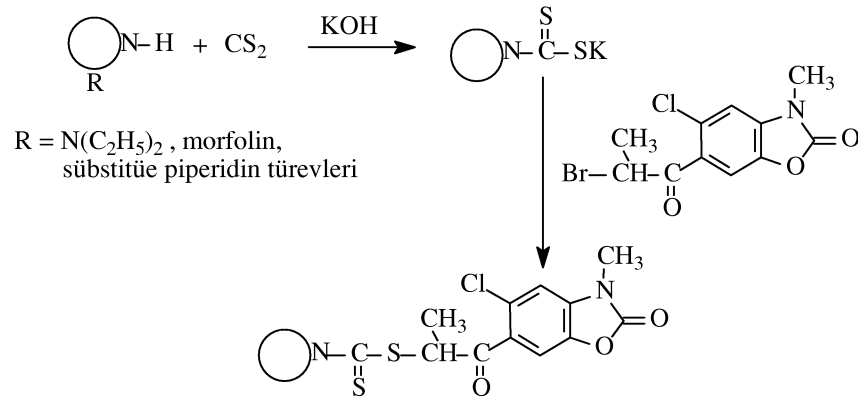
R = Cl, Br

Literatürde amit türevlerinin hazırlanmasında iki ana yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi ilgili alkanoik asitlerin tıyonil klorürle asit klorürlerini hazırlayarak bir amin türevi ile reaksiyonu sonucu amit türevlerinin elde edilmesidir (161, 162, 165-168). İkinci yöntemde ise 2-benzoksazolinonun alkanoik asit türevleri N,N-disüstitüe aminoalkil halojenürlerle reaksiyona sokularak (2-benzoksazolinon-3-il)alkanoik asit amitleri sentezlenmektedir (155, 167, 169, 170).

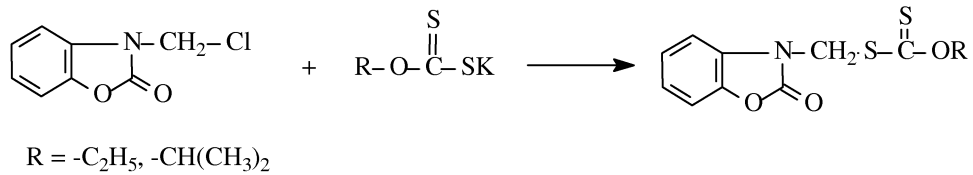


2-Benzoksazolinon ve ditiyokarbamat yapısını aynı molekülde taşıyan bileşiklerin antikolinerjik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Bu amaçla hazırlanan bileşiklerin sentezinde, karbon sülfür ve potasyum hidroksit varlığında alifatik veya aromatik aminlerle oluşturulan potasyum N,N-disüstitüe

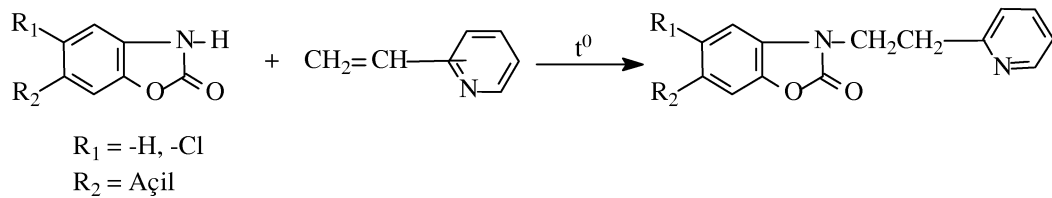
ditiyokarbamat türevleri, 5-kloro-3-metil-6-(2-bromopropanoil)-2-benzoksazolinon ile reaksiyona sokularak 2-benzoksazolinon ditiyokarbamat türevleri elde edilmiştir (171, 172).



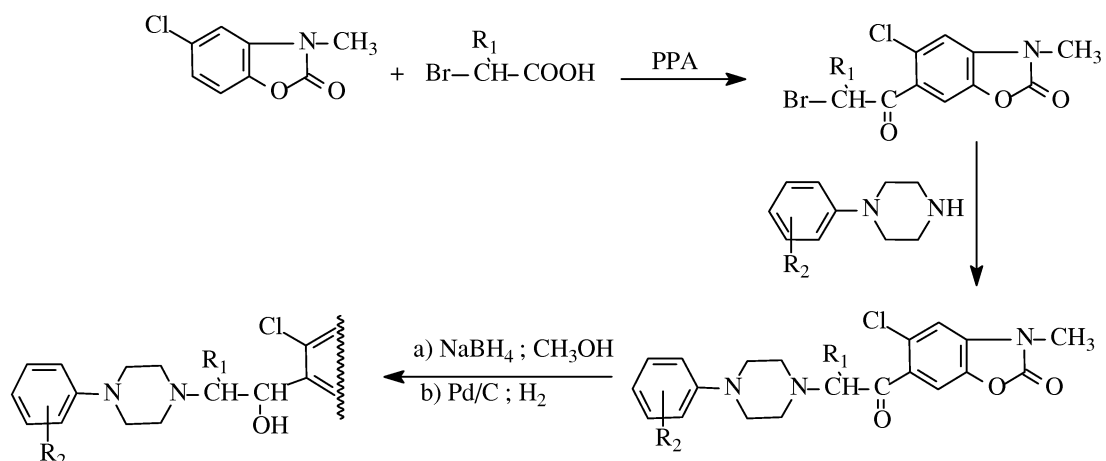
D'Amico ve Bollinger (153), 3-(klorometil)-2-benzoksazolinonun potasyum, etil veya izopropil ksantat ile ısıtılmasıyla (2-benzoksazolinon-3-il)metil ksantat bileşiklerinin elde edildiğini bildirmişlerdir.



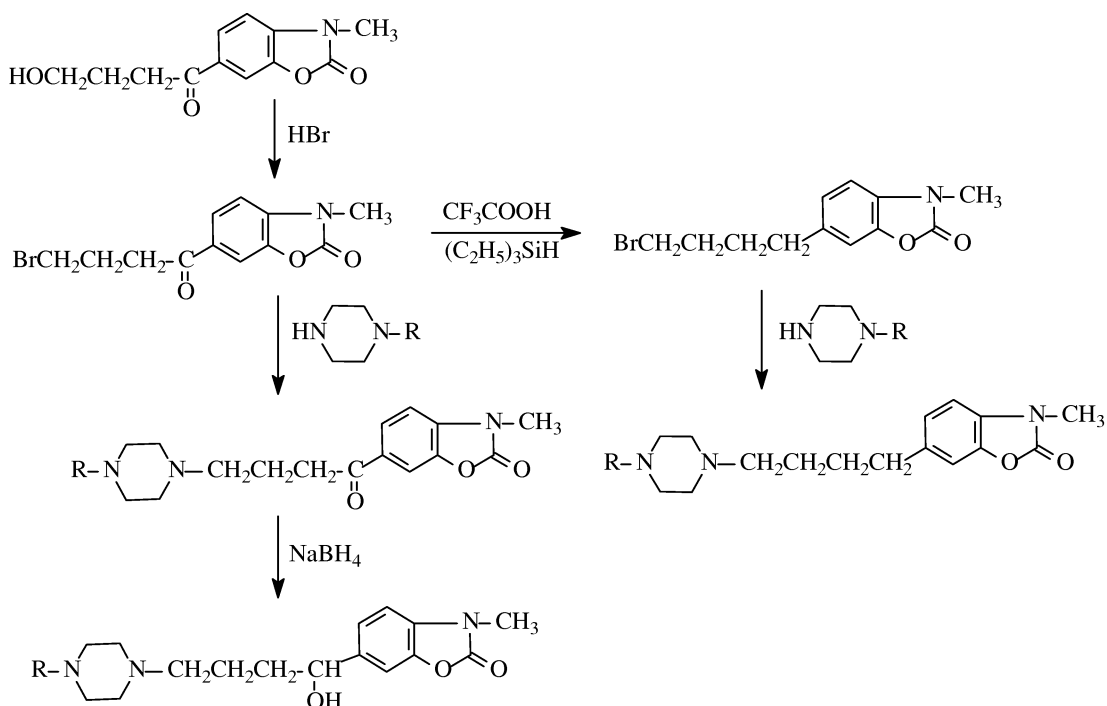
2-Benzoksazolinonların 2-/4-vinilpiridin türevleri ile reaksiyonu sonucunda 3[2-(2-/4-piridil)etil]benzoksazolinonlar elde edilmiştir (173, 174).



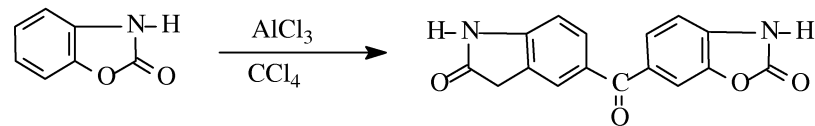
2-Benzoksazolinonun polifosforik asitli ortamda uygun asit türevleri ile açılmesi ve takiben piperazin türevleriyle reaksiyonu sonucu 6-sübstittüe piperazinoketon türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir. Bu bileşikler daha sonra redüklenmiş ve kullanılan amin ve redüksiyon yöntemine göre eritro veya treo formunda uygun etanol ve propanol türevleri oluştuğu belirtilmiştir (19, 75, 140).



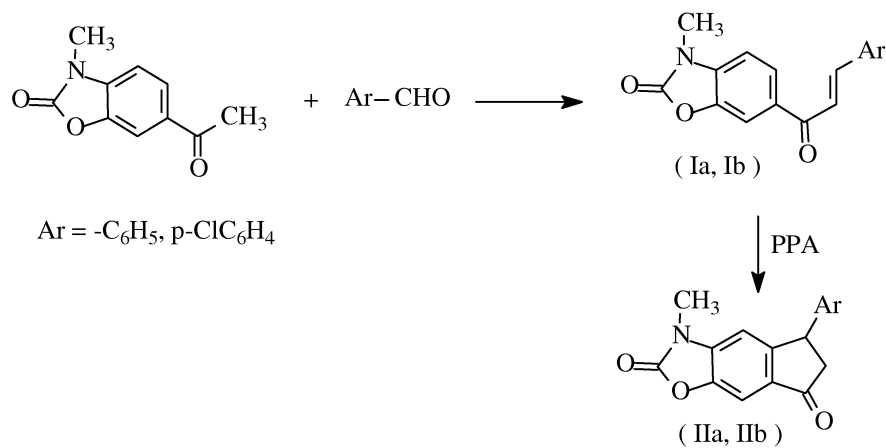
2-Benzoksazolinonun 6 numaralı konumunda butanoil süstitüenti taşıyan türevi üzerinden yan zincirde amin grubu taşıyan keton, alkol ve alkil türevlerine ulaşıldığı bildirilmiştir (175).



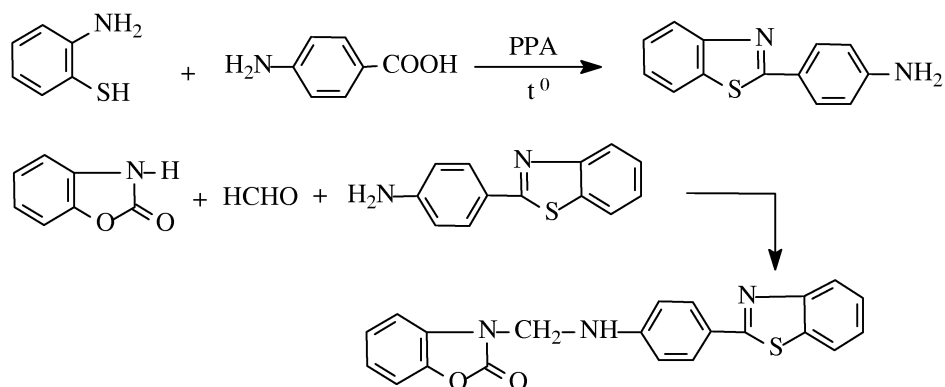
2-Benzoksazolinonların *Friedel-Crafts* açılme şartlarında 6. konumdan açıldığı bilinmektedir. Fakat reaksiyon alüminyum klorür (AlCl_3) varlığında karbon tetraklorür içerisinde gerçekleştirildiğinde % 90-95 verimle bisheterosiklik keton türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (176).



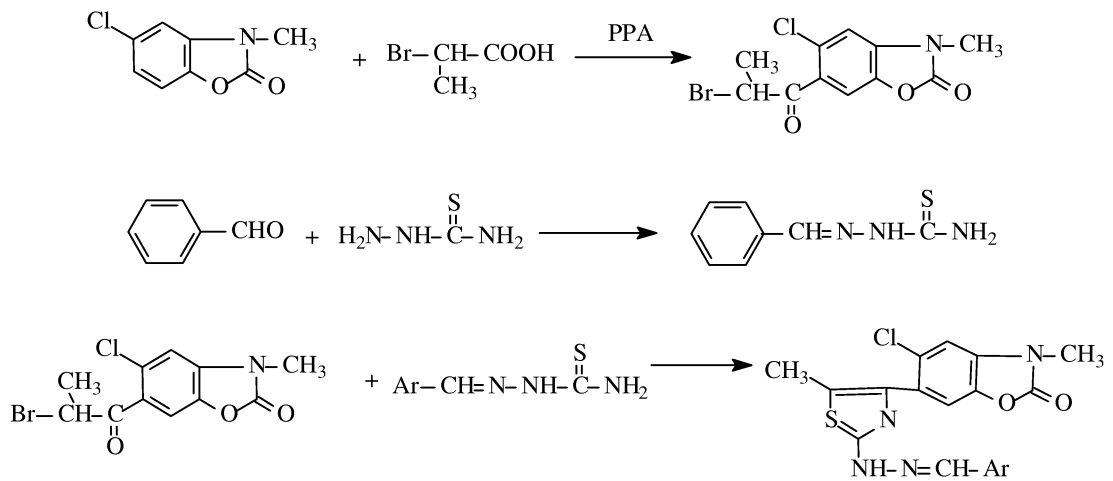
3-Metil-2-benzoksazolinon ve asetik asidin PPA içerisinde reaksiyonundan sentezlenen 3-metil-6-asetil-2-benzoksazolinonun, benzaldehit veya p-klorobenzaldehit ile muamele edilmesiyle 6-sinamoil- (**Ia**) ve 6-(p-klorosinamoil)-3-metilbenzoksazolinon (**Ib**) türevleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin PPA içerisinde ısıtılmalarıyla 2,3-dihidro-2,7-diokso-3-metil- (**IIa**) ve 2,3-dihidro-2,7-diokso-3-metil-5-(p-klorofenil)siklopenta[f]benzoksazolinon (**IIb**) türevlerine ulaşılmıştır (177).



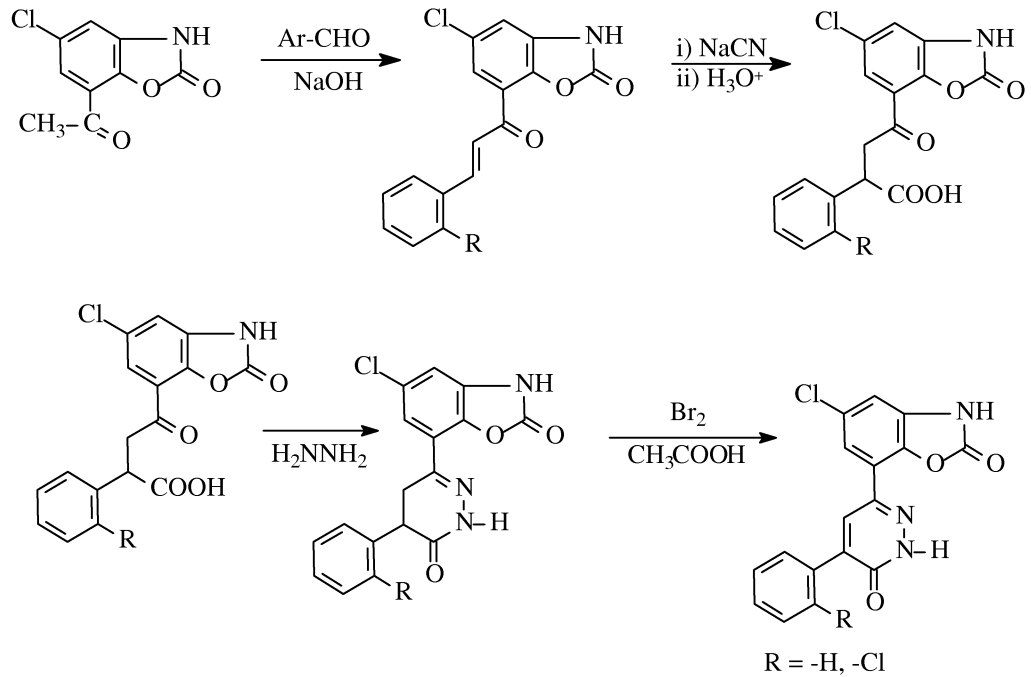
Varma ve Chauhan (29), o-aminotiyofenolün p-aminobenzoik asitle polifosforik asit varlığında ısıtılması sonucu 2-(p-aminofenil)benzotiyazölü sentezlemiş, bu bileşiğin formaldehit ve 2-benzoksazolinonla *Mannich* reaksiyonu ile 3-[p-(2-benzotiyazölil) fenilaminometil]-2-benzoksazolinonu elde etmişlerdir.



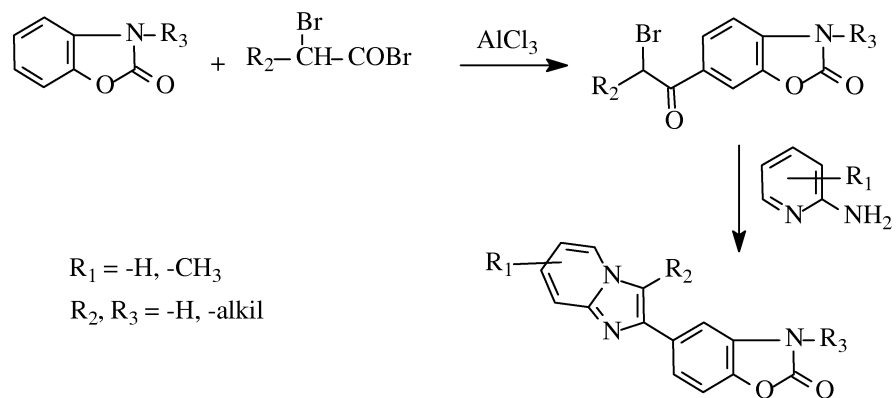
Tiyosemikarbazonlar ile alkil, aril ve heteroaril sübstitüe tiyazolil-hidrazonların antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir. Değişik farmakolojik aktiviteye sahip 2-benzoksazolinon türevlerinde de antimikrobiyal aktivitenin gözlendiği bildirilmiştir. Bu amaçla, 3-metil-5-kloro-2-benzoksazolinonun PPA ortamında 2-bromopropiyonik asitle muamelesiyle hazırlanan 3-metil-5-kloro-6-(2-bromopropionil)-2-benzoksazolinon, sodyum asetat varlığında uygun aldehit ve tiyosemikarbazitten hazırlanan tiyosemikarbazonlarla reaksiyona sokularak 2-arilidenhidrazino-4-(3-metil-5-kloro-2-benzoksazolinon-6-il)-5-metil-tiyazol türevleri hazırlanmıştır (13).



2-Benzoksazolinon ve piridazinon yapılarının analjezik etkisinin bilinmesinden yola çıkarak her iki halka sisteminin kombine edildiği 6-(5-kloro-2-benzoksazolinon-7-il)-4-aril-3(2H)-piridazinon türevleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin sentezinde, önce 7-asetil-5-kloro-2-benzoksazolinon aromatik aldehit ve potasyum siyanürle reaksiyona sokularak 2-aril-4-(5-kloro-2-benzoksazolinon-7-il)-4-oksobutironitril türevleri elde edilmiş, daha sonra nitrillerin asit ortamda hidroliziyle kazanılan asit türevlerinin hidrazin hidratla halka kapatılması sonucu 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon türevlerine geçilmiştir. Bu bileşiklerin asetik asit içerisinde brom ile oksidasyonu sonucunda da hedeflenen 6-(5-kloro-2-benzoksazolinon-7-il)-4-aril-3(2H)-piridazinon türevleri sentezlenmiştir (178).



Katsura ve arkadaşları (31), antiülser etkisi önceden saptanmış imidazo[1,2-a]piridin çekirdeği ile 2-benzoksazolinon yapısını kaynaştırarak bunun farmakolojik etkiye yapacağı değişiklikleri araştırmayı amaçlamışlardır. Bu amaçla, hazırladıkları 6-(α -bromoasıl)-2-benzoksazolinon türevlerinin süstitüe 2-aminopiridinlerle kondenzasyonu ile de 5-(imidazo[1,2-a]piridinil)-2-benzoksazolinon türevlerini elde etmişlerdir.



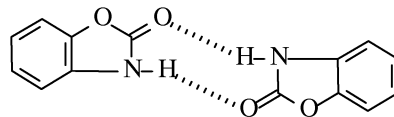
2. 1. 4. Spektral Özellikleri

UV Spektrumları

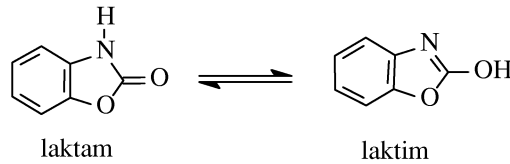
2-Benzoksazolinonun içerdiği C=C ve C=O kromofor gruplarına ait absorpsiyon bantlarının bileşiğin UV spektrumunda gözlemlendiği (179), süstitüent ve çözücülerin E, K, B, R bantları üzerindeki etkilerinin tartışıldığı belirtilmiştir (180). 2-Benzoksazolinonun karbon tetraklorürde alınan UV spektrumunda benzen halkasının $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait absorpsiyon bantları λ_{maks} 282 (log ϵ : 4.04) ve 276 nm'de (log ϵ : 4.12) (181), 5-kloro-2-benzoksazolinonun metanol içinde alınan UV spektrumunda C=O grubunun $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait absorpsiyon bantlarının λ_{maks} 221 ve 226 nm'de (log ϵ >4), benzen halkasının $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait absorpsiyon bantlarının λ_{maks} 282 ve 287 nm'de (log ϵ >4) gözlemlendiği bildirilmiştir (180). 3-Karboksi-2-benzoksazolinonun alınan UV spektrumunda ise C=O gruplarının $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait bantlar λ_{maks} 268 (log ϵ : 3.41) ve 284 nm'de (log ϵ : 3.48) görülmektedir (182).

IR Spektrumları

2-Benzoksazolinonun potasyum bromür içerisinde alınan IR spektrumunda N-H gerilim bandı 3360-3140 cm^{-1} arasında gözlenmektedir (107, 114). 2-Benzoksazolinonun laktam karboniline ait pik 1795-1725 cm^{-1} de kuvvetli, geniş ve dublet olarak gözlenmektedir (90, 105). Bu bandın C=O ve N-H grupları arasında meydana gelen molekül içi hidrojen bağından dolayı dublet halinde görüldüğü öne sürülmüş ve bir grup 3-süstitüe-2-benzoksazolinon bileşiğinin IR spektrumlarında sadece 1800-1730 cm^{-1} de singlet C=O bantının görülmesiyle hipotez kanıtlanmıştır (90).



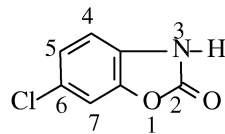
Spektrumlarda herhangi bir O-H gerilim pikinin saptanamaması ve kuvvetli C=O absorpsiyon bandının gözlenmesi maddenin katı halde iken laktam-laktim formlarından laktam formunda olduğunu kanıtlamaktadır (92).



6-Açıl-2-benzoksazolinonların IR spektrumlarında açıl karboniline ait C=O gerilim pikinin $1675\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ de gözleendiği bildirilmektedir (105, 107, 183).

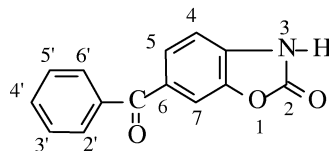
¹H-NMR Spektrumları

6-Kloro-2-benzoksazolinonun metanol- d_4 içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda, δ 4.76 H³ (s), 6.95 H⁴ (dd), 7.08 H⁵ (dd) ve 7.18 ppm'de H⁷ (dd) protonlarına ait pikler gözlenmektedir. Bu protonlara ait eşleşme değişmezlerinin, J (H⁴, H⁵) = 8.2, J (H⁴, H⁷) = 0.7, J (H⁵, H⁷) = 1.8 Hz olarak bulunduğu belirtilmiştir (184).



Ancak N-H protonunun çözücü etkisiyle dötoryum değişimine uğrayabilmesi nedeniyle bu protonun spektrumda her zaman görülemeyeceği belirtilmiştir (68). Belirtildiği gibi, sentezleri gerçekleştirilen 5-metil-2-benzoksazolinon, 5-nitro-2-benzoksazolinon ve 4-nitro-2-benzoksazolinonun DMSO- d_6 içinde alınan ¹H-NMR spektrumunda N-H protonu gözlenememiştir (71).

6-Benzoil-2-benzoksazolinonun DMSO- d_6 içinde alınan ¹H-NMR spektrumunda N-H protonuna ait sinyalin δ 11.97 ppm'de gözleendiği belirtilmiştir. Aromatik halka protonlarının ise δ 7.44-7.75 (m; 7H; H⁵, H⁷, H^{2'}, H^{6'}) ve 7.21 ppm'de (d; 1H; H⁴) pik verdiği bildirilmiştir (107).

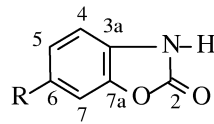


3-Süstitüeaminometil-2-benzoksazolinon türevlerinin ¹H-NMR spektrumlarında ise 2-benzoksazolinon azotu ile amin azotu arasındaki metilen (-N-CH₂-N-) protonlarının 4.60-4.98 ppm'de, amin olarak kullanılan piperazin ve piperidin

halkasına ait protonların da beklenen kimyasal kayma ve integral değerlerinde gözlemlendiği bildirilmiştir (4, 185, 186).

¹³C-NMR Spektrumları

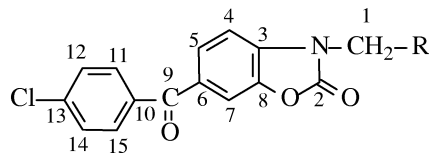
2-Benzoksazolinonun metanol-d₄:DMSO-d₆ karışımındaki ¹³C-NMR spektrumunda C² 154.8 , C^{3a} 130.5 , C⁴ 109.9 , C⁵ 123.6 , C⁶ 121.7 , C⁷ 109.3 ve C^{7a} 143.6 ppm’de gözlemlendiği, 6-kloro-2-benzoksazolinonun metanol-d₄ içerisinde alınan spektrumunda C²’ye ait bir sinyal kaydedilmediği, C^{3a} 130.5 , C⁴ 111.5 , C⁵ 125.0 , C⁶ 128.5 , C⁷ 111.4 ve C^{7a} 145.7 ppm’de pik verdiği bildirilmiştir (184).



R = -H, -Cl

3-Metil-2-benzoksazolinon ve 6-süstitüe-3-metil-2-benzoksazolinon türevlerinin CDCl₃ içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumlarında azot atomuna bağlı metil grubunun 27.9-28.4 ppm’de çıktığı belirtilmiştir (187, 188).

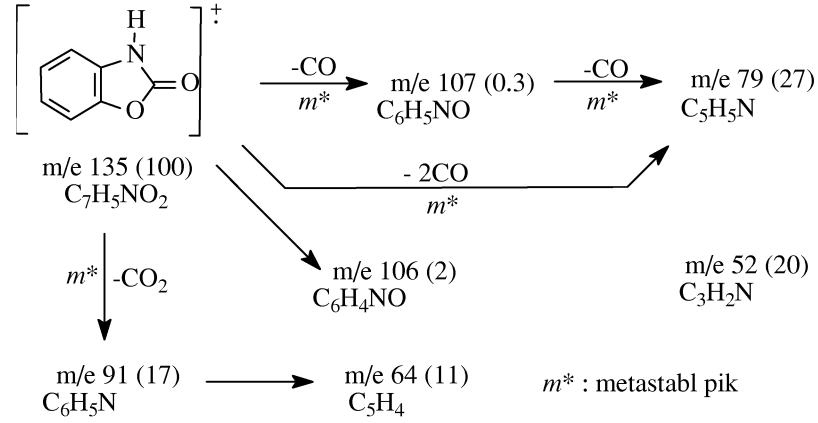
6-Açıl-3-(süstitüeaminometil)-2-benzoksazolinon türevlerinin internal standart olarak tetrametilsilan (TMS) kullanılarak CDCl₃ içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumlarında görülen kimyasal kayma değerleri aşağıda belirtildiği şekilde saptanmıştır (189).



<u>C</u>	<u>Kimyasal Kayma (δ)</u>	<u>C</u>	<u>Kimyasal Kayma (δ)</u>
1	66.0	9	194.0
2	155.0	10	136.5
3	136.0	11	128.8
4	111.5	12	131.2
5	127.2	13	139.0
6	132.0	14	131.2
7	109.1	15	128.8
8	142.4		

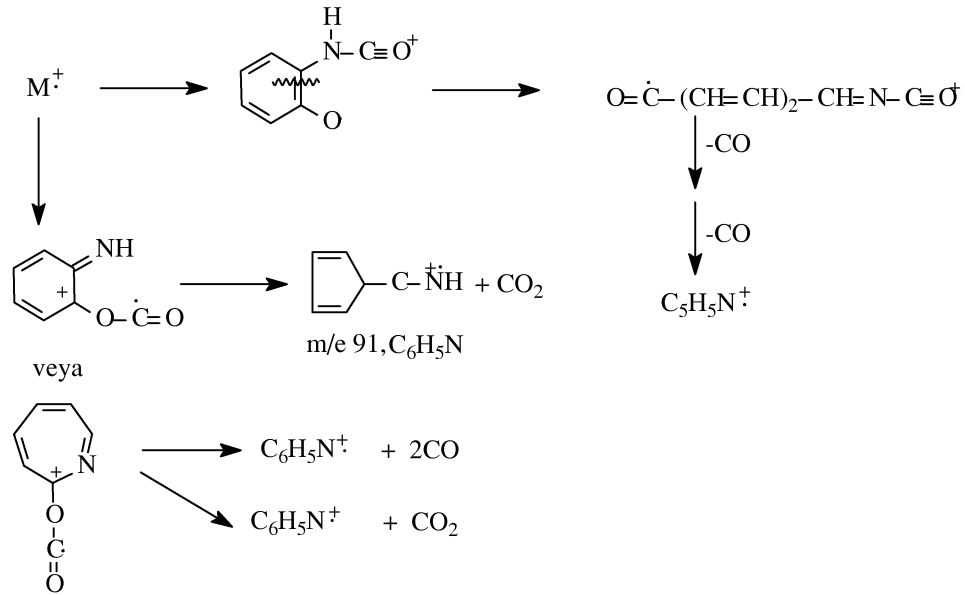
Kütle Spektrumları

2-Benzoksazolinonun elektron impact (EI) ve kimyasal iyonizasyon (CI) tekniği kullanılarak alınan kütle spektrumları ile bileşiğin değişik sıcaklıklarda pirolizi sonucu oluşan ürünler karşılaştırılmış ve bunlar arasında bir paralellik kurulmuştur. 2-Benzoksazolinonun elektron iyonizasyon tekniği kullanılarak alınan kütle spektrumunda genellikle moleküler iyon piki saptanmıştır. Bağlı bolluğu % 100 olan bu pik aynı zamanda temel piktir. Halkanın 70 eV kullanılarak alınan kütle spektrumunda moleküler iyondan karbon dioksit ve 2 mol karbon monoksit ayrılmasıyla metastabl piklerin oluştuğu ve oluşan bu piklerin bileşik için karakteristik olduğu bildirilmiştir. Ayrıca molekülden 1 mol karbon monoksit ayrılmasını takiben 1 mol daha karbon monoksit ayrılmasıyla da metastabl pikler oluştuğu fakat aynı anda 2 mol karbon monoksit ayrılmasıyla oluşan pikin bağlı bolluğunun daha fazla olduğu belirtilmiştir (190).

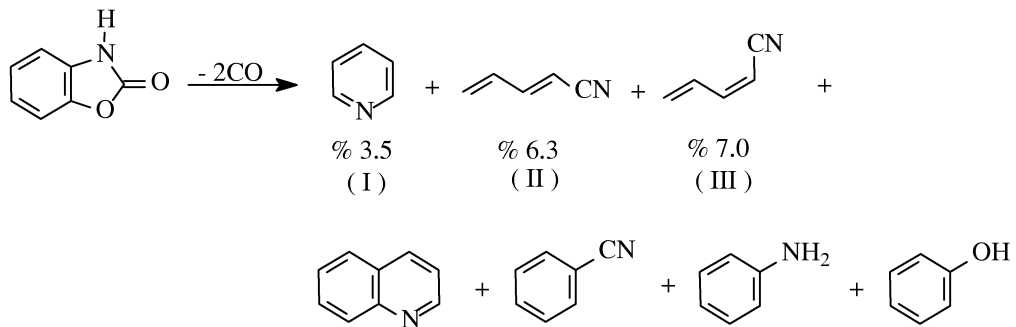


2-Benzoksazolinonun 15 eV kullanılarak alınan kütle spektrumunda m/e 91 ve m/e 79 piklerinin hemen hemen eşit bollukta olduğu belirtilmiştir (~ % 2). Kimyasal iyonizasyon tekniği kullanılarak alınan kütle spektrumunda da M+H iyonu oluştuğu belirlenmiş fakat bundan başka kayda değer bir parçalanma ürünü olmadığı bildirilmiştir. Bu veriler diğer spekülative iyon yapıları ile birleştirildiği zaman, açık zincirli bir iyondan 2 mol karbon monoksit kaybının olması için karbon monoksit artığının zincirin farklı uçlarında olması gerektiği ve bu şekilde molekülden ayrı ayrı

2 mol karbon monoksit kaybı olmasının metastabl pikin şiddetini arttırdığı bildirilmiştir (190).

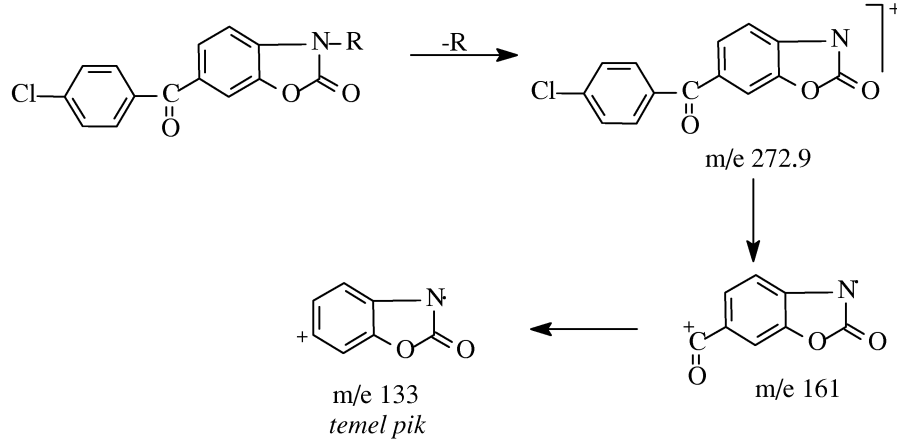


950 °C’de 0.8 Torr sistem basıncında, dakikada 0.23 lt azot gazı geçirilerek yapılan pirolizin majör ürünleri üç C_5H_5N (**I-III**) izomeridir (% 16.8). 2-Benzoksazolinon, % 2.9 oranında geri kazanılırken izole edilen diğer piroliz ürünlerinin kinolin (% 5.6), siyanobenzen (% 2.8), fenol (% 1.6) ve anilin (% 0.7) olduğu bildirilmiştir. Kinolinin, piridin dimerizasyonu ve takiben hidrosiyanik asit ve hidrojen kaybı ile, anilinin, 2-benzoksazolinondan karbon dioksit kaybını takiben iki hidrojen radikali alımı ile, fenolün $HNCO$ kaybını takiben iki hidrojen radikali katımı ile oluştuğu belirtilmiştir. Anilin, fenol ve/veya siyanobenzen bu tip heterosiklik bileşiklerin yaygın olarak oluşan piroliz ürünleri olarak saptanmaktadır (190).



6-Açıl-3-sübstüeaminoetil-2-benzoksazolinonun kimyasal iyonizasyon tekniği kullanılarak alınan kütle spektrumunda parçalanmanın sadece 3 ve 6

numaralı konumlardan olduğu bildirilmiştir. Bu grup bileşikler esas olarak 3 numaralı konumdaki sübstitüentin kaybı ile karakterizedir ve kalan grubun pik şiddeti kopan parçanın büyüklüğü ile artar. 3 Numaralı konumdaki bağın zayıf olması nedeniyle bu türevlerde moleküler iyon piki görülmeyebilir. İkinci kopma açıl karbonili ile benzen halkası arasında gerçekleşmekte, kopan karbonil grubuyla spektrumda temel pike ait parça gözlenmektedir (189).



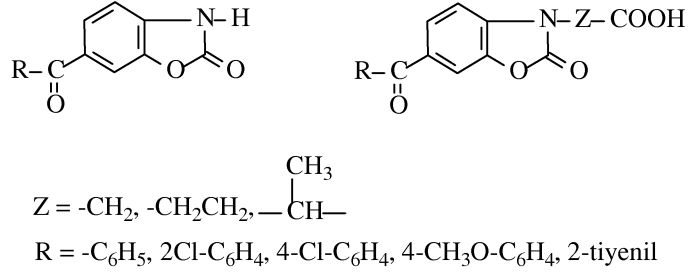
2.1.5. Biyolojik Özellikleri

Analjezik ve Antienflamatuvar Aktiviteleri

2-Benzoksazolinonların analjezik etkisi üzerindeki çalışmalar, Close ve arkadaşları (39) tarafından sentezlenen 3-alkil/-allil/-asetil, 5-alkil/-metoksi ve 6-alkil/-halojen sübstitüe 2-benzoksazolinon türevlerinde aspirine eşdeğer veya daha yüksek etkinliğe sahip bileşiklerin saptanmasıyla başlamıştır.

6-Açıl-2-benzoksazolinon türevlerinde de kuvvetli analjezik aktivite gözlenmesi açıl türevleri üzerindeki çalışmaları arttırmıştır. Bonte ve Renard (39, 113) hazırladıkları 6-açıl-2-benzoksazolinon türevlerinin aspirinden daha yüksek analjezik aktiviteye sahip olduğunu saptamışlardır. Renard ve arkadaşları (113), 6-açıl-2-benzoksazolinon türevleri ile (6-açıl-2-benzoksazolinon-3-il)alkanoik asit türevlerini sentezleyerek bileşiklerin analjezik ve antienflamatuvar etkilerini incelemişlerdir. 6-Açıl-2-benzoksazolinon türevleri uygulanan *Writhing* testinde

yüksek analjezik etki gösterirken, alkanoik asit türevlerinin antienflamatuvar etkinliğinin ketoprofenden daha yüksek olduğu bildirilmiştir.



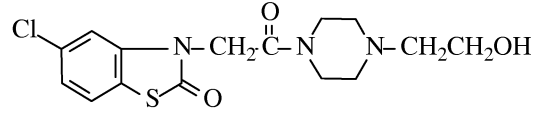
(6-Açıl-2-benzoksazolinon-3-il)alkanoik asit ve esterleri üzerinde pek çok çalışma yapılmış ve alkanoik asit türevlerinin etil esterlerinden daha yüksek analjezik antienflamatuvar etkiye sahip olduğu saptanmıştır (165, 191, 192).

Şafak ve arkadaşları (173), sentezledikleri 3-(2-/4-piridil)2-benzoksazolinon türevlerinin analjezik etkisinin aspirinden yüksek olduğunu, bu türevlerin karagenin ile oluşturulan pençe ödemi testi sonunda antienflamatuvar etkilerinin de oldukça yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

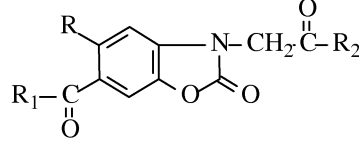
Bu grup bileşiklere benzer yapılar daha sonra çeşitli araştırmacılar tarafından çalışılmış, hazırlanan 6-açıl-3-süstitüeaminometyl (3, 4, 140, 141, 185, 193), 3-alkanoik asit (113, 165), 3-etilpiridino (174) türevleri içerisinde yüksek analjezik etkiye sahip bileşiklerin olduğu bildirilmiştir.

6-Hidroksietil/hidroksipropil-3-metil-2-benzoksazolinon türevlerinin de yüksek analjezik etkiye sahip oldukları ve bunların ülser insidansının düşük olduğu bildirilmiştir (140).

Tiaramit'in analjezik antienflamatuvar bir ilaç olarak tedaviye girmesiyle 2-benzoksazolinon halkasının 3-numaralı konumuna amit grubu getirilerek pek çok bileşik sentezlenmiştir (155, 164, 167, 194). Bileşiklerin çoğunda analjezik etkinin aspirine eşdeğer olduğu saptanırken N-(2-piridil)-2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetamit türevlerinin analjezik etkisinin tiaramitten daha güçlü olduğu bildirilmiştir (164, 167).



Tiaramit



R = -H, -Cl

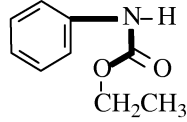
R₁ = fenil, 2-, 3-, 4-Cl/F-sübstitüe fenilR₂ = -NH₂, morfolin, pirolidin, piridin, piperazin türevleri

Brunet ve arkadaşları (195), 6-(β-aminoketon)-2-benzoksazolinonlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda enflamasyonda serotonin, histamin ve bradikinin gibi belli mediyatörlerin inhibe edildiği ve buna bağlı olarak bunların prostaglandin üzerindeki etkilerinin inhibe edildiğini saptamışlardır. Daha sonra yapılan çalışmalar, enflamasyon sırasında plateletlerin agrege olduğunu ve bundan dolayı bu grup maddelerin aynı zamanda platelet agregasyon inhibitörleri olduğunu ve antitrombotik olarak yararlı olabileceklerini göstermiştir (24, 25).

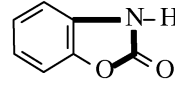
Fentanil ile 4-anilidopiperidin sınıfı opioit analjezikler, yaklaşık 30 yıl önce literatüre girmişlerdir. Bu sınıf bileşiklerin etkilerinin çabuk başlaması ve kısa sürmesi morfinden daha güçlü analjezik özellik göstermelerine neden olmuştur. Analjezik etki için morfin türevlerinin aksine asimetrik gerekliliğe ihtiyaç duymaması bu grup bileşiklerin avantajlarından biridir. En dikkat çekici özellikleri, piperidin halkasının 4 numaralı konumunda propiyoanilido grubu ile birlikte küçük polar çekirdekleri aynı anda taşımalarıdır. Bu grup bileşiklerin aktiviteleri göz önüne alınarak daha iyi özelliklere sahip yeni analjezikler hazırlamak için bir araştırma programı başlatılmıştır. Bu programdaki amaç, piperidin azotu üzerindeki fenetil grubu yerine değişik heterosiklik halkalar getirmek ve bunun aktiviteye olan katkısını incelemektir. 2-Benzoksazolinon da bu amaçla denenmiş, ancak aktivite açısından 2-benzoksazolinon halkasının ana moleküle çok fazla katkı getirmediği bildirilmiştir (172).

Hipnotik Aktiviteleri

2-Benzoksazolinon yapısı incelendiğinde molekülün yapısında üretana benzeyen bir kısmın bulunduğu ve hipnotik etkinin yapıdaki bu özellikten kaynaklandığı bildirilmiştir (2, 5).



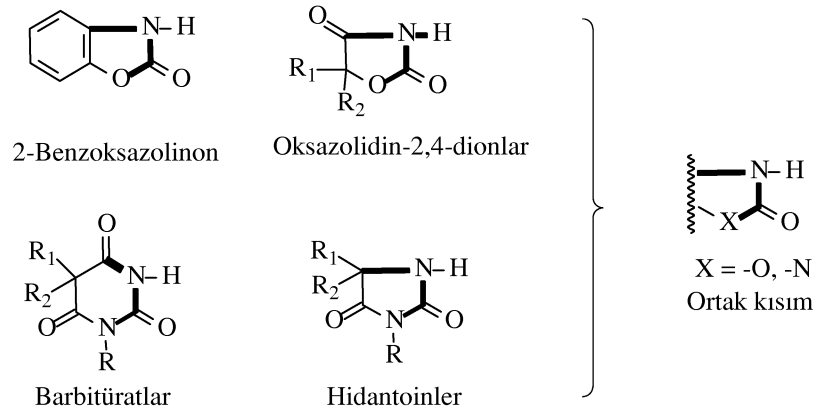
Fenil üretan



2-Benzoksazolinon

Antikonvülsan Aktiviteleri

Siklik üretan yapısındaki 2-benzoksazolinonlar, klasik antiepileptik ilaç gruplarından özellikle oksazolidin-2,4-dionlara yapısal benzerlik göstermektedir. Ayrıca, 2-benzoksazolinonların taşıdığı $-NH-CO-O-$ grubu, hipnotik ve antikonvülsan olarak kullanılan barbitüratlar ve hidantoinlerin $-NH-CO-NH-$ gruplarıyla biyoizoster olarak değerlendirilmektedir. Bu bilgiler, 2-benzoksazolinon yapısındaki pek çok bileşiğin antikonvülsan aktivitesinin incelenmesini anlamlı kılmıştır.



Bywater ve arkadaşları (34), süstitüe benzoksazol üzerinde yaptıkları aktivite çalışmalarında 2-alkil ve 2-aril türevlerinin antikonvülsan etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Daha sonra 2-benzoksazolinonlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise hipnotik etkiye sahip belli serideki bileşiklerden molekül ağırlığı büyük olanların hipnotik etki yapmaksızın antikonvülsan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (196).

Kas Gevşetici Aktiviteleri

Benzimidazollerin değişik deney hayvanlarında geri dönüşümlü paraliz yaptığının belirlenmesi benzoksazollerde de kas gevşetici etkinin araştırılmasına neden olmuş ve 2-benzoksazolinonlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda 5-kloro-2-benzoksazolinon (klorzoksazon) (Paraflex®) ile 2-amino-5-klorobenzoksazol (Flexin®) kas gevşetici ilaç olarak klinik kullanıma sunulmuştur (76, 75). İlerleyen çalışmalarda klorzoksazonun aromatik halka ve üç numaralı konumundan farklı halojen ve alkil grupları taşıyan türevleri sentezlenmiş, bileşiklerin kas gevşetici etkiye sahip olmalarının yanısıra toksisitelerinin de düşük olduğu belirlenmiştir (76, 66, 98).

Antibakteriyel ve Antifungal Aktiviteleri

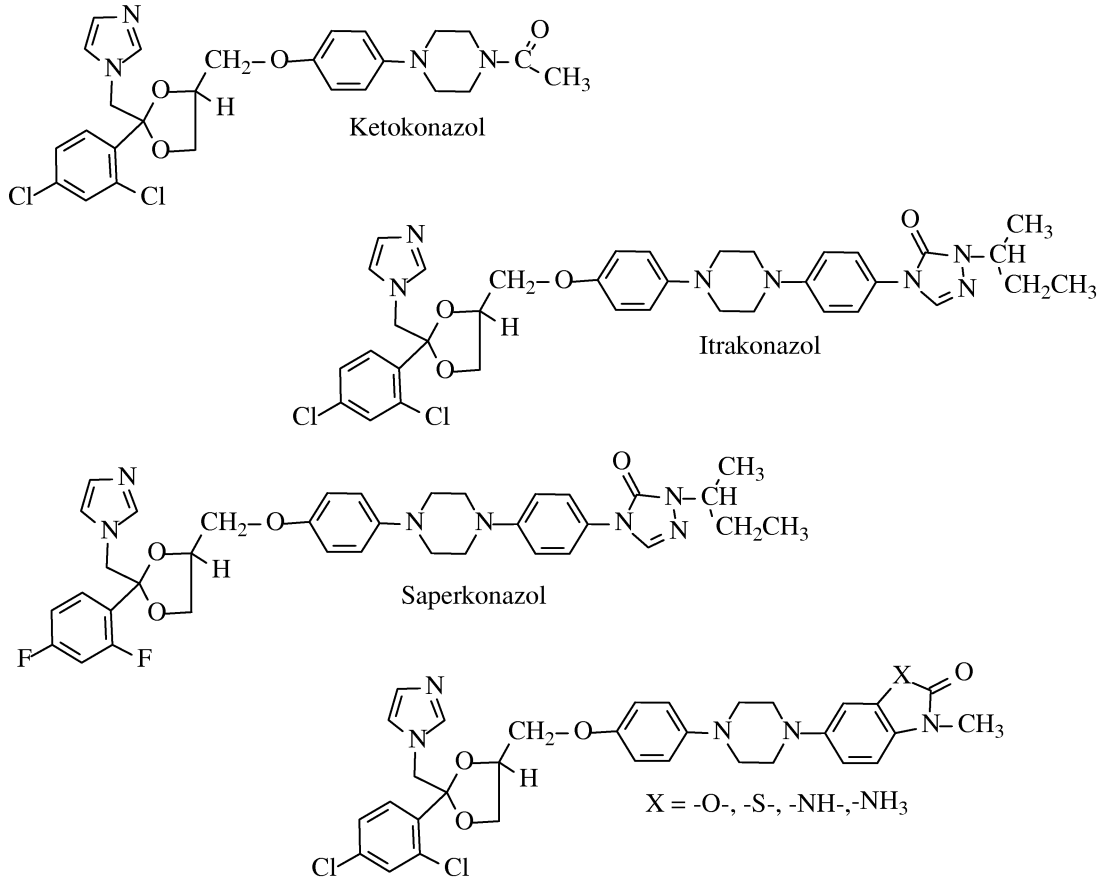
2-Benzoksazolinonun antibakteriyel etkileri ilk olarak Martin ve Moss (197) tarafından çalışılmış ve bileşiğin *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkili olduğu saptanmıştır. Daha sonra Lespagnol ve arkadaşlarının (198), *Escherichia. coli*'ye karşı 2-benzoksazolinonun etkili olduğunu belirtmesiyle bu alandaki çalışmalar yoğunlaşmıştır. Varma ve Nobles (6, 144), 2-benzoksazolinonlar üzerinde yaptıkları çalışmalar sonucunda sentezledikleri 3-süstitüe-2-benzoksazolinon bileşiklerinin çoğunun *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium smegmatis* ve *Klebsiella pneumonia*'ya, 3-süstitüe-6-nitro-2-benzoksazolinon türevlerinin de *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Staphylococcus aureus* ve *Salmonella typhosa*'ya karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca çeşitli araştırmalarda 2-benzoksazolinon ve 6-metoksi-2-benzoksazolinonun *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı antibakteriyel etkisinin yanısıra *penicillum* ve *aspergillus*'a karşı antifungal etkisinin olduğu bildirilmiştir (64, 199).

İlerleyen yıllarda çeşitli araştırmacılar tarafından 2-benzoksazolinonun Mannich bazları hazırlanmış ve bu bileşiklerin antibakteriyel-antifungal etkilerinin incelenmesi sonucu yüksek etkiye sahip bileşiklere ulaşılmıştır (12, 144, 158, 184, 200-202). Sen Gupta ve arkadaşları (7), sentezledikleri Mannich bazları üzerinde

Bacillus subtilis ve *Bacillus pumilus*'ya karşı antifungal etkiyi incelemiş ve amin olarak morfolin grubu varlığında antifungal özelliğin arttığını bildirmişlerdir.

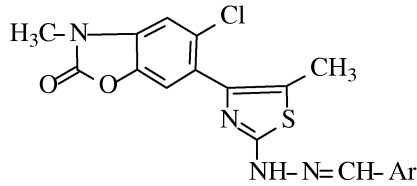
Erdoğan ve arkadaşları (16), 3,6-diaçil-2-benzoksazolinon türevi bileşiklerin *Shigella flexneri*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve β -hemolitik *Streptococcus*'a karşı etki gösterdiğini belirmişlerdir.

Abdelaal ve arkadaşları (203), yüksek antifungal potansiyele sahip ketokonazol, itrakonazol ve saperkonazol bileşikleri üzerinde yapısal değişiklikler yaparak, piperazin azotuna bağlı 2(3H)-benzimidazolon, 2(3H)-benzotiyazolon ve 2(3H)-benzoksazolon içeren türevler sentezlemiş ve etkilerini incelemişlerdir.



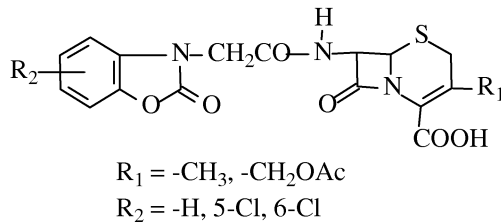
Antimikrobiyal etkisi bilinen hidrazinotiyazol çekirdeği, 2-benzoksazolinon molekülü ile birleştirilerek elde edilen 2-arilidenhidrazino-4-(3-metil-5-kloro-2-benzoksazolinon-6-il)-5-metiltiyazolün antibakteriyel etkisi incelenmiş ve

S. aeruginosa, *S. faecalis*, *P. aeruginosa* ve *E. coli*'ye karşı tüp dilüsyon yöntemi ile minimum inhibitör konsantrasyonu 400 µg/lt'den yüksek bulunmuştur (13).



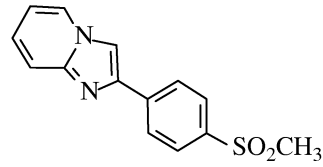
2-Arilidenhidrazino-4-(3-metil-5-kloro-2-benzoksazolinon-6-il)-5-metiltiyazol

Kalcheva ve arkadaşları (15), 1990 yılında yaptıkları bir çalışmada 2-benzoksazolinonların 3-alkanoik asit türevlerinin sefalosporinle kombinasyonu sonucu halkanın antibakteriyel özelliğinin arttığını ve bu bileşiklerin sefaleksine ve sefalazinden daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

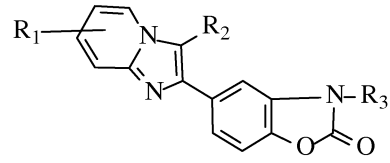


Antiülser Aktiviteleri

Son yıllarda peptik ülserin tedavisi için midenin korunmasının esas alındığı, bu nedenle yapılan çalışmaların koruyucu mekanizmayı kuvvetlendiren yeni bir sınıf antiülser bileşiği bulma yönünde olduğu bildirilmiştir. İmidazo[1,2-a]piridin içeren bazı türevlerin sitoprotektif özelliği bildirilmiş (ör. zolimidin), buradan yola çıkarak süstitüe imidazo[1,2-a]piridin çekirdeği ile 2-benzoksazolinon yapısı kaynaştırılarak antiülser etkili yeni bileşikler hedeflenmiştir. Katsura ve arkadaşları (31), bu amaçla sentezledikleri 5-(süstitüe imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-süstitüe-2-benzoksazolinon türevlerinin aktivite çalışmaları sonucunda antiülser etkinliğe sahip bileşiklere ulaştıklarını bildirmişlerdir.



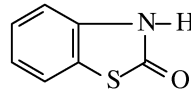
Zolimidin


 $R_1 = -H, 6/7-CH_3, 8-OH, 8-OCH_2Ph$
 $R_2 = -H, -CH_3, -CH_2N(CH_3)_2$
 $R_3 = -H, -CH_3, -C_3H_7, -CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$

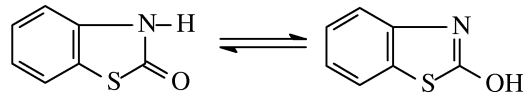
2.2. 2-Benzotiyazolinonlar

2.2.1. Genel Yapı

2-Benzotiyazolinon, benzen halkası ile 1,3-tiyazol-2-onun kaynaşmış şeklidir.



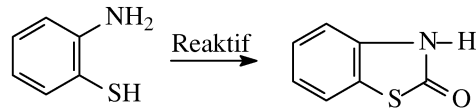
Azot atomu üzerinde (üç numaralı konum) süstitüent içermeyen 2-benzotiyazolinonlar totomer yapı gösterirler (204).



Bazı araştırmacılar, her iki totomerik form üzerinde yaptıkları UV çalışmalarında bu iki şekli tam ayırt edememişler (205); ancak daha sonra yapılan UV çalışmalarında keto formunun enol formuna göre daha baskın olduğunu göstermişlerdir (206). 1976 yılında, Elquero ve arkadaşları (207), ile D'Amico ve arkadaşları (208), 1 ve 3 numaralı konumlarda iki heteroatom içeren ve 2 nolu konumda hidroksil grubu taşıyan beş üyeli heterosiklik halkalarda okso formunun baskın olduğunu göstermişlerdir. 2-Benzotiyazolinonun keto formu nükleofilik reaksiyonlara, enol formu ise elektrofilik reaksiyonlara duyarlıdır.

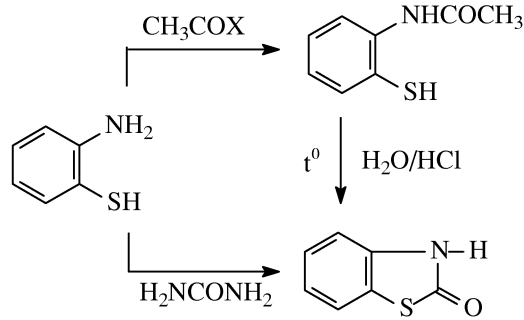
2.2.2. Sentez Yöntemleri

Araştırmacılar 2-benzotiyazolinon yapısındaki bileşikleri hazırlamak için genellikle halka kapatılması reaksiyonundan yararlanmışlardır. 2-Benzotiyazolinon halkasının kapatılmasında uygun 2-aminotiyofenolün fosgen, etil kloroformat veya dietilkarbonat gibi maddelerle reaksiyonundan yararlanılmaktadır (209-212).

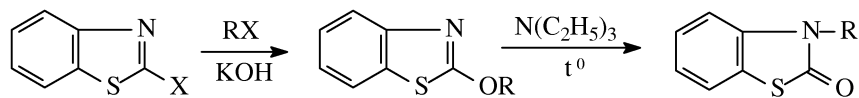


Reaktif : fosgen, etil kloroformat, dietil karbonat

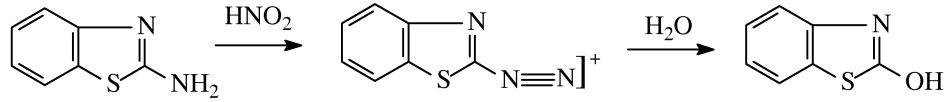
2-Benzotiyazolinonlar, 2-aminotiyofenollerin açillenmesiyle kazanılan 2-merkaptanilidlerin su ve hidroklorik asit karışımıyla ısıtılmasıyla da elde edilirler (204, 213, 214). Ayrıca, 2-benzotiyazolinonun elde edilmesinde bir başka yöntem, 2-aminotiyofenolün üre ile ergitimidir.



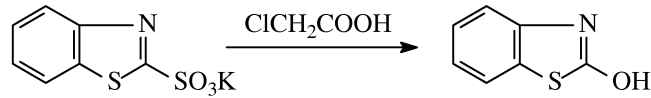
N-Alkil-2-benzotiyazolinon yapısındaki bileşikler, 2-halojenobenzotiyazolin baz varlığında alkil halojenür veya alkil sülfatlarla da elde edilir. Oluşan 2-alkoksibenzotiyazollerin trietilamin varlığında tolüenle ısıtılması sonucu N-alkil-2-benzotiyazolinonun sentezlendiği gösterilmiştir (215).



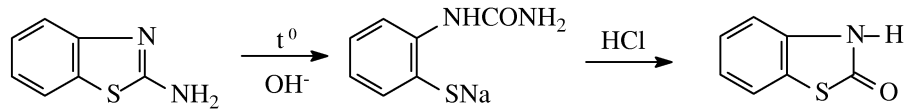
2-Benzotiyazolinonlar, 2-aminobenzotiyazol türevlerinden hareketle, *Sandmeyer* reaksiyonuyla da elde edilirler (216).



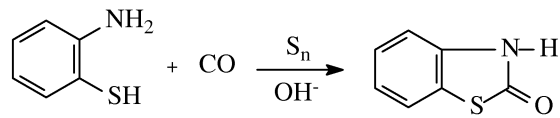
Benzotiyazol-2-sülfonik asit potasyum tuzu, kloroasetik asidin aşırısıyla ısıtıldığında 2-hidroksibenzotiyazol elde edilmektedir (217).



2-Benzotiyazolinonun alkali ortamda amin türevinin parçalanmasıyla oluşan merkaptofenilürenin, asit ile reaksiyonu sonucu, halka kapanması ile elde edildiği de bildirilmiştir (218).

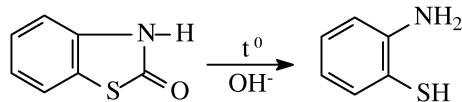


Araştırmacılar, 2-aminotiyofenolün baz ve kükürt varlığında, karbon monoksit ile reaksiyonundan 2-benzotiyazolinon sentezini yapmışlardır (219).

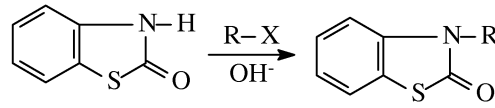


2.2.3. Kimyasal Özellikleri

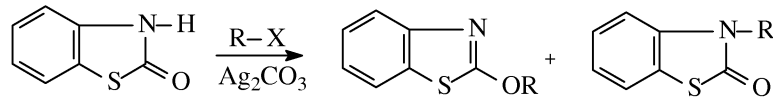
2-Benzotiyazolinonların alkali çözeltilerinin ısıtılması sonucu 2-aminotiyofenol türevleri elde edilir (220).



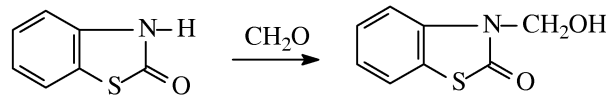
2-Benzotiyazolinonların, alkali ortamda alkil halojenürle reaksiyonu sonucu N-alkil türevleri elde edilir (221).



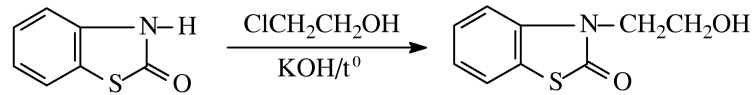
2-Benzotiyazolinonlarda alkilleme işlemi gümüş karbonat varlığında yapıldığında fazla miktarda O-alkil türevleri elde edilir, ancak reaksiyon sonucu N-alkil türevleri de elde edilir (222).



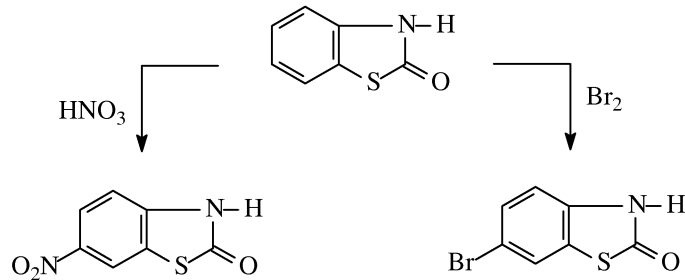
2-Benzotiyazolinonun metanol içinde formaldehitte reaksiyonu sonucu 3-hidroksimetil türevleri elde edilir (223, 224).



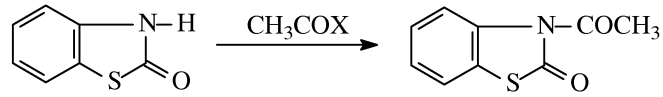
2-Benzotiyazolinon ve 2-kloroetanol sulu potasyum hidroksitle ısıtıldığında 3-(2-hidroksietil)benzotiyazolin-2-on elde edilir (225).



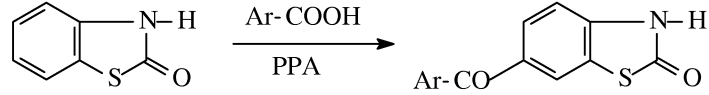
2-Benzotiyazolinon halkasının süstitüsyonunun öncelikle 6 numaralı konumdan yürüdüğü bildirilmiştir (206, 226). 6 Numaralı konumda herhangi bir süstitüent in bulunması halinde bu reaksiyon sonucu 4- ve 7-süstitüe türevleri oluşur. Nitrolama ve halojenleme reaksiyonları sonucu 6-süstitüe türevleri oluşmaktadır.



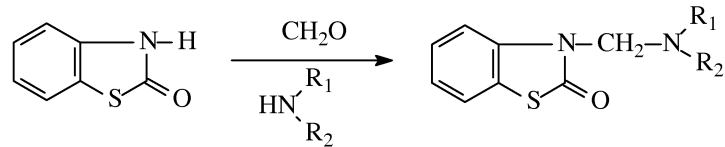
2-Benzotiyazolinonun asit klorür gibi açılma ajanlarıyla 3-açıl türevlerinin hazırlandığı bildirilmiştir (221, 227).



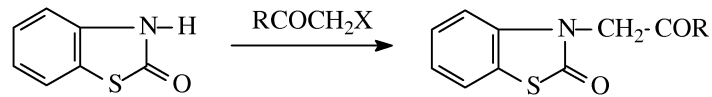
2-Benzotiyazolinonun PPA içerisinde aromatik karboksilli asitlerle reaksiyonu sonucu 6-açıl-2-benzotiyazolinon türevleri oluşmaktadır (228).



2-Benzotiyazolinonun, formaldehit varlığında, sekonder aminlerle reaksiyonu sonucu 3-aminometil türevleri (Mannich bazları) hazırlanır (221, 223, 229).



2-Benzotiyazolinonlar α -halojenoaçil bileşikleriyle bazik ortamda reaksiyona sokulduklarında 3-açilmetil türevleri elde edilir (230, 231).



2.2.4. Spektral Özellikleri

UV Spektrumları

2-Benzotiyazolinon üzerinde yapılan UV çalışmalarında enol ve keto formlarının alkilenmesiyle oluşan N-alkil ve O-alkil türevlerinin ultraviyole spektrumları yardımıyla ayrılmasının başılamadığı bildirilmiştir (205); ancak daha sonra yapılan UV çalışmalarında 2-benzotiyazolinon formunun baskın olduğu belirtilmiştir (206).

IR Spektrumları

2-Tiyazolinonda C=O gerilim frekansı 1640 cm^{-1} civarında gözlenmektedir (201). Heterosiklik halkada sübtitüent içermeyen 2-benzotiyazolinon türevlerinin IR spektrumları keto formunun baskın olduğunu göstermiştir (207, 208, 232).

^1H -NMR Spektrumları

Tiyazol halkasının H^2 , H^4 ve H^5 protonlarının kimyasal kayma değerleri sırasıyla δ 8.00, 8.88, 7.98 ve 7.41 ppm de gözlenmiştir. 2-oksotiyazolinin DMSO-d_6 içerisinde alınan H^3 , H^4 ve H^5 protonlarına ait kimyasal kayma değerleri sırasıyla δ 1.14, 3.21 ve 3.70 ppm olarak saptanmıştır (204).

D'Amico ve arkadaşları (233-235), N-açilmetil-2-benzotiyazolinon türevleri üzerinde yaptıkları çalışmalarda N- CH_2 protonlarını açıl grubunun farklılığına göre δ 4.27-4.85 ppm arasında gözlemişlerdir.

Kütle Spektrumları

Azol ve kondanse azol türevlerinin kütle spektrumlarında moleküler iyon pikinin oluşumunu takiben HCN ve RCN eliminasyonu sonucu oluşan iyonlara ait pikler bu yapılar için önemli bir ayırıcı özellik taşımaktadır. Ayrıca molekülün uygun olması halinde *Mc Lafferty* çevrilmesi de olmaktadır (204).

2.2.5. Biyolojik Özellikleri

2-Benzotiyazolinon türevleri, halka analoglarında olduğu gibi önemli ölçüde antifungal özelliğe sahiptir (236).

2-Benzotiyazolinonların 3-metil-, 3-etil-, 3-hidroksimetil-, 3-klorometil-, 3-piperidinometil- ve 3-morfolinometil- türevlerinde önemli derecede antibakteriyel aktivite gözlenmiştir (237).

Bazı 2-Benzotiyazolinon türevlerinin *Trichomonas vaginalis*'e karşı invitro trikomonasit etkileri metronidazol, ornidazol ve tinidazol ile karşılaştırmalı olarak incelenmiş ve bu bileşiklerin özellikle metronidazolden daha kuvvetli trikomonasit etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (238). Sübstitüe 3-aminometilbenzotiyazolin-2-on ve N-açıl-2-benzotiyazolinon türevleriyle 2-hidrazinobenzotiyazol türevlerinin herbisit aktiviteleri bilinmektedir (239-241).

Engel ve arkadaşları (242), 4,5,6,7-Tetrasübstitüe-2-benzotiyazolinon türevlerinin antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik etki gösterdiklerini belirtmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca, bileşiklerin düşük toksisiteye sahip olduğunu da gözlemişlerdir. 5-Kloro-3-[4-(2-hidroksietil)piperazino]karbonilmetil-2-benzotiyazolinon, hidroklorür tuzu halinde "Tiaramit" ticari adıyla antienflamatuvar olarak tedaviye girmiş bir ilaçtır (243).

2-Benzotiyazolinon veya N-sübstitüe-2-benzotiyazolinon türevlerinin, deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda, karrageninle indüklenmiş kan platelet agregasyonunu inhibe edici etkisi gösterilmiştir (244). Arakawa ve arkadaşları (230, 243, 245), yaptıkları çalışmalarda 2-benzotiyazolinonun N-Açıl ve N-sübstitüe-3-karboksamit türevlerinde antienflamatuvar etki gözlemişlerdir.

Bazı araştırmacılar, 3-piperazinopropil-2-benzotiyazolinon türevlerinde santral sinir sistemini deprese edici etkiler gözlemişlerdir (246).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Materyal

Çalışmalarımızda kullanılan 2-benzoksazolinon, 5-kloro-2-benzoksazolinon, dimetilsülfoksit, PPA, bromoasetil bromür Fluka; sodyum borohidür, dimetilsülfoksit-d₆ ve alüminyum klorür Merck firmalarının ürünleridir.

3. 1. 2. Sentez Yöntemleri

3-Metil-2-benzoksazolinon ve 3-Metil-5-kloro-2-benzoksazolinon

13.5g (0.1 mol) 2-benzoksazolinon veya 17g (0.1 mol) 5-kloro-2-benzoksazolinon, 40 ml (0.1 mol) % 10'luk sodyum hidroksit içerisinde çözülüp, üzerine 75 ml su ilave edilir. Buz banyosunda soğutulan çözeltiye 12.6g (0.1 mol) dimetilsülfat damla damla karıştırılarak ilave edilir. Çözelti iki saat karıştırılmaya bırakılır. Çöken madde etanol ile kristallendirilir.

6-Açıl-3-metil-2-benzoksazolinonlar ve 6-Açıl-3-Metil-5-kloro-2-benzoksazolinonlar

53.3g (0.4 mol) susuz alüminyum klorür, susuz kalsiyum klorür içeren kurutma tüpü takılmış iki boyunlu bir balona alınır. Balon buz banyosunda soğutulup karıştırılarak damlatma hunisi yardımıyla 8.4 ml (0.11 mol) DMF damla damla ilave edilir, tüm karışım homojen bir kıvam alınca kadar karıştırılmaya devam edilir. Hazırlanan AlCl₃ : DMF kompleksi üzerine 0.07 mol (14.13g) bromoasetil klorür türevi eklenir. Daha sonra 7.46g (0.05 mol) 3-metil-2-benzoksazolinon veya 9.18g (0.05 mol) 5-kloro-3-metil-2-benzoksazolinon azar azar eklenir ve karışım 120°C'de altı saat ısıtılır. Süre sonunda balon içeriği 500 ml buzlu su içerisine yavaşça ve küçük miktarlarda boşaltılır. Çöken madde su ile yıkanıp kurutulduktan sonra uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılır.

3-Metil-6-[2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinonlar ve 3-metil-6-[2-(2-benzotiyazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinonlar

Metalik sodyum ve absolü etanolün reaksiyonu sonucu hazırlanan sodyum etoksit çözeltisi (alınan 2-benzoksazolinon veya 2-benzotiyazolinon türevine eşdeğer miktardaki metalik sodyumun 75 ml absolü etanoldeki çözeltisi) üzerine 2-benzoksazolinon, 5-kloro-2-benzoksazolinon veya 2-benzotiyazolinon eklenir, çözelti geri çeviren soğutucuda karıştırılarak ısıtılır. Reaksiyon sonucu çözünme sağlandıktan sonra 3-metil-6-bromoasetil-2-benzoksazolinon veya 3-metil-5-kloro-6-bromoasetil-2-benzoksazolinon eklenerek karıştırılır. On dakika içerisinde çökme meydana gelir. Reaksiyon 2 saat ısıtılarak karıştırılır. Soğutulan reaksiyon ortamına su ilavesi ile tam çökme sağlanır. Çöken katı süzülür, etanol ile yıkanır ve asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılır.

Redüksiyon

Etanon türevi 40 ml metanolde çözülür. Magnetik karıştırıcıda karıştırılarak porsiyonlar halinde sodyumboro hidrür (NaBH_4) ilave edilir. Balon, hidrojen gazı kaçağını önlemek amacıyla lastik balon ile kapatılır. Karışım 2 saat magnetik karıştırıcıda karıştırılır. Çözelti uçurularak yoğunlaştırılır ve suya dökülerek çöktürülür ve kurutulur. Asetonitril ile kristallendirilerek saflaştırılır.

3. 1. 3. Analitik Yöntemler

Erime Derecesi Tayini

Bileşiklerin erime dereceleri, “Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus” erime derecesi tayin cihazında saptanmıştır. Verilen erime dereceleri düzeltilmemiş değerlerdir.

İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

Materyal :

Plaklar: Çalışmalarımızda Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) hazır plaklar kullanılmıştır.

Solvan Sistemleri : Bileşiklerin kromatografik kontrollerinde tarafımızdan geliştirilen sekiz değişik solvan sistemi kullanılmıştır:

- S-1 : n-Heksan : Aseton (5:5)
- S-2 : Benzen : Metanol (9:1)
- S-3 : Etil Asetat : n-Heksan (8:2)
- S-4 : n-Heksan : Etil Asetat (6:4)
- S-5 : n-Heksan : Etil Asetat (7:3)
- S-6 : Aseton : n-Heksan (7:3)
- S-7 : Etil Asetat : n-Heksan (5:5)
- S-8 : Aseton: n-Heksan (6:4)

Yöntem:

Sürüklenme Şartları: Kromatografi kuvvetlerine çözücü sistemleri konulduktan sonra 24 saat oda sıcaklığında bekletilerek kuvvetlerin doygunlukları sağlanmıştır. Hazır plaklara sentezlenen bileşikler ile başlangıç maddelerinin uygun çözücüdeki çözeltileri tatbik edilmiş, oda sıcaklığında bildirilen çözücü sistemlerinde 10 cm'lik sürüklenme sağlandıktan sonra R_f değerleri saptanmıştır.

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

İyot Buharı (247)

İyot buharı ile doyurulmuş kapalı bir küvet içerisine yerleştirilen plakların iyot buharı ile teması sağlanmıştır.

Dragendorff Belirteci (248)

Çözelti I: 0.86 g bizmut bazik nitratin 10 ml asetik asit ve 40 ml su karışımındaki çözeltisi

Çözelti II: 8 g potasyum iyodürün 20 ml sudaki çözeltisi

Stok çözelti: Çözelti I ve II nin eşit hacimdeki karışımı

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

2,4-Dinitrofenilhidrazin (249)

Çözelti I: 2,4-Dinitrofenilhidrazinin 2N HCl'deki % 0.4'lük çözeltisi

Çözelti II: 1 g 2,4-Dinitrofenilhidrazinin 1000 ml metanoldeki çözeltisine 10 ml derişik hidroklorik asit ilavesiyle hazırlanan çözelti

Püskürtme çözeltisi: Çözelti I ve II eşit hacimde karıştırılarak püskürtülür.

Spektrometrik Kontroller

UV Spektrumları: Bileşiklerin UV spektrumları, asetonitrildeki 10^{-4} – 10^{-5} M çözeltilerinden 1 cm'lik kuvars küvetlerde, Agilent 8453 UV-Visible Spektrofotometresinde alınmıştır.

IR Spektrumları: IR spektrumları potasyum bromürle 10 ton/cm² basınçta hazırlanmış yaklaşık %1 oranında madde içeren diskler kullanılarak Bruker vector 22 IR Spektrofotometresinde (Opus Spectroscopic Software Version 2.0) alınıp dalga sayısı (cm⁻¹) cinsinden değerlendirilmiştir.

¹H-NMR Spektrumları: ¹H-NMR spektrumları DMSO-d₆ (Merck) deki yaklaşık %10'luk çözeltileri ile Varian Mercury 400 MHz FT Spektrometresinde alınıp δ (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

Kütle Spektrumları: Bileşiklerin kütle spektrumları metanol (HPLC saflıkta) içindeki çözeltilerinden “Waters-Micromass” kütle spektrometresi ile elektrosprey iyonizasyon (elektrosprey+) tekniği kullanılarak direkt infüzyon metodu ile yapılmıştır. Veriler Masslynx Data System (Version 4.1) ile kaydedilmiştir.

Eleman Analizleri:

Bileşiklerin C, H, N ve S elementlerinin analizleri, LECO CHNS-932 elementer analiz cihazı ile Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarında yaptırılmıştır.

3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları

3.2.1. Materyal

Analjezik etki tayini çalışmalarında Eskişehir Osman Gazi Üniversitesi Tıbbi Cerrahi Araştırma Merkezinden temin edilen ortalama 30-35 g ağırlığındaki Swiss albino fareler kullanılmıştır. Hayvanlar, ortama uyum sağlamaları için deneye başlamadan en az iki gün önce laboratuvara getirilmiş ve standart pellet yem ve su ile beslenerek çevre şartlarına alışmaları sağlanmıştır. Deneylere başlamadan 24 saat önce hayvanlara yem verilmesi kesilerek sadece su verilmiştir.

3.2.2. Yöntem

Çalışmada her iki cinsten 30-35 g ağırlığında Swiss albino fareler kullanılmıştır. Laboratuvar sıcaklığı 20 +2° C olarak ayarlanmıştır. Deneylerden önce hayvanlara laboratuvarında bir haftalık adaptasyon için süre verilmiş ve her hayvan yalnız bir kez kullanılmıştır. Çalışmalar hergün sabah 9.00 ve 13.00 arasında yapılmıştır. Her grupta 8 hayvan olacak şekilde gruplandırılan hayvanlara DMSO/distile su (1/4) karışımında

süspande edilen maddeler intraperitoneal yolla 100 mg/kg dozda yaklaşık 0.1 ml hacim içinde verilmiştir. Kontrol grubuna da aynı hacimde DMSO/su (1/4) verilmiştir. Deneyde kullanılan hayvanlara uygulamadan 1 saat sonra, “*Tail Clip Testi*”, “*Tail Flick Testi*”, “*Hot Plate Testi*” ve asetik asit ile oluşturulan “*Kıvrınma Testi*” (*Writhing Testi*) uygulanmıştır.

Tail flick, tail clip ve hot plate testleri santral yolla oluşan analjezik aktivite değerlendirmesi için kullanılmıştır. Tail flick ve tail clip testleri spinal düzeyde, hot plate testi ise supraspinal düzeyde oluşan santral analjezik aktiviteyi belirlemek için kullanılmıştır. Periferik yolla oluşan antinosisseptif etkiler asetik asit ile oluşturulan kıvrınma testi ile değerlendirilmiştir.

Kuyruk Kıskaç Testi (*Tail Clip Test*):

Bu antinosisseptif test Bianchi ve Franceschini (250) ve Dajani ve arkadaşları (251) tarafından kullanılan testlere dayanarak yapılmıştır. Basıncı standart olan bir arter klibi hayvanın kuyruk ucuna 2 cm mesafeye uygulandıktan sonra hayvanın dönme veya klibi ısırması için geçen süre saptanmıştır. Bu testte maksimum cevap süresi 30 saniye olarak alınmış ve bu süre içinde cevap vermeyen hayvanların kuyrukları hasar görmemesi için süre daha uzun tutulmamıştır.

Kuyruk Sallama Testi (*Tail Flick Test*):

Deneyde radyant ısıya karşı verilen cevap değerlendirilmiştir. D’Amour ve Smith tarafından (252) tanımlanmış bu test hareketi kısıtlanmak üzere fikse edilmiş hayvanın kuyruğunun dorsal yüzüne yüksek yoğunlukta radyant ısı uygulanır. Radyant ısı stimulusunun uygulanması ve kuyruğun hareket ettirilmesi arasındaki süre kaydedilmiştir.

* Deney hayvanları, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu’nun 28.02.2006 tarih ve 39 sayılı kararı ile kullanılmıştır.

Radyant ısı üretimi için MAY firması (Ankara , Türkiye) tarafından üretilen tail flick cihazı kullanılmış ve maksimum reaksiyon süresi 30 saniye olarak alınmıştır.

Sıcak Tabla Testi (*Hot Plate Test*)

Bu test de Eddy ve Leimbach (253) tarafından kullanılan testlere dayanarak yapılmıştır. Bir cam beher (16 mm çap ve 16 mm yükseklikte) termostatlı bir su banyosu içine yerleştirilmiş ve sıcaklığın $55 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ de olması sağlanmış ve beher içine konan hayvanın ayağını yalaması veya sıçraması için geçen süre kaydedilmiştir. Bu testte maksimum reaksiyon süresi 45 saniye olarak alınmış, sonuçlar maksimal olası etki yüzdesi olarak (%MPE) verilmiştir. $\%MPE = [(\text{ilaç sonrası gecikme} - \text{ilaç öncesi gecikme}) / (\text{maksimum reaksiyon süresi} - \text{ilaç öncesi gecikme})] \times 100$

Kıvrınma Testi (*Writhing Test*)

Her grupta altı hayvan olacak şekilde referans ve etkisi araştırılan bileşikler, % 0.5'lik karboksimetilselüloz (CMC) içerisinde ultrasonik banyoda süspande edilerek 100 mg/kg dozlarda, gastrik gavaj vasıtasıyla oral olarak deney hayvanlarına bir defada verilir. Kontrol grubundaki hayvanlara sadece test numunelerinin hazırlanmasında kullanılan % 0.5'lik CMC çözeltisi aynı miktarda verilmiştir. Deney sonuçlarının karşılaştırılması amacıyla, standart analjezik madde olarak 100 mg/kg dozda asetilsalisilik asit (aspirin) (Bayer®) ve 4-metilaminometansülfonat sodyum (dipiron) (Hoechst®) kullanılmıştır. Analjezik amaçla kullanılan asetilsalisilik asit, % 0.6'lık CMC çözeltisi içerisinde ultrasonik banyoda süspande edilerek gastrik gavaj yardımıyla oral olarak deney hayvanlarına verilmiştir.

Referans ve etkisi araştırılan bileşikler, oral olarak uygulandıktan bir saat sonra farelerin her birine 0.1 ml/10 g dozda, % 0.6'lık asetik asit çözeltisi intraperitoneal yolla verilerek ağrı oluşturulmuştur. Altışar fareden oluşan kontrol grubuna da CMC verildikten bir saat sonra aynı dozda p-benzokinon enjeksiyonu yapılmıştır. Daha sonra özel kafeslere konan bütün hayvan gruplarında 10 dakika

süresince (asetik asit enjeksiyonundan sonraki 5-15 dakikalar arası) ortalama kıvranma (stretching) sayısı ayrı ayrı belirlenmiş ve % analjezik etki aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Analjezik etkinlik} = (n - n' / n) \times 100$$

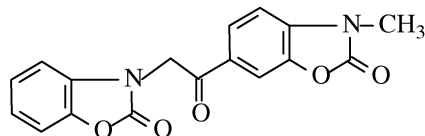
n = Kontrol grubunun ortalama kıvranma sayısı

n' = Deney grubunun ortalama kıvranma sayısı

4. BULGULAR

4. 1. Kimyasal Çalışmalar

3-Metil-6-[2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon (Bileşik 1)



2.7 g (0.01 mol) 3-metil-6-bromoasetil-2-benzoksazolinon ve 1.35 g (0.01 mol) 2-benzoksazolinondan hareketle genel yöntemle sentez edilip, asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.2 g (% 67.84).

Krem renkte, toz şeklinde kristaller olup; e.d. : 226°C dir. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez. Asetonitrilde az; metanol ve asetonda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.43, 0.63 ve 0.82 dir. UV ışıktaki 254 nm de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda $\lambda^{(asetonitril)}_{maks}$; 199 (log ϵ : 4,76) ve 228 (log ϵ : 4,34) nm'dedir.

IR spektrumunda 3000-2750 (C-H gerilim, aromatik ve alifatik), 1761 (C=O gerilim, laktam), 1686 (C=O gerilim, keton), 1613 (C=C gerilim), 1270 cm^{-1} 'de (C-O-C gerilim) bükülme pikleri görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.20 (s; 3H; CH_3), 5.50 (s; 2H; CH_2), 7.00-8.10 (m ; 7H; H^4 , H^5 , H^7 , $\text{H}^{4'}$, $\text{H}^{5'}$, $\text{H}^{6'}$, $\text{H}^{7'}$) ppm de pikler görülür.

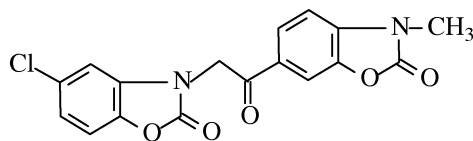
Kütle spektrumunda ESI-MS (CH_3OH , m/z) : 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ve 347 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ pikleri görülür.

Analiz : ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$) için (M.A. : 324.29) için

	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>
Hesaplanan:	62.96	3.73	8.64
Bulunan :	61.87	3.62	8.54

3-Metil - 6-[2-(5'-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon

(Bileşik 2)



2.7 g (0.01 mol) 3-metil-6-bromoasetil-2-benzoksazolinon, 1.69 g (0.01 mol) 5-kloro-2-benzoksazolinon ve 0.252 g (0.11 mol) metalik sodyumdan hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.7 g (% 75.26).

Krem renkte, toz şeklinde kristaller olup; e.d. : 261-2°C dir. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez. Asetonitrilde az; metanolde sıcakta ve asetonda soğukta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-5, S-1 ve S-4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.17, 0.6 ve 0.77 dir. UV ışıktaki 254 nm de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda $\lambda^{(asetonitril)}_{maks}$; 204 (log ϵ : 4,86) ve 227 (log ϵ : 4,36) nm'dedir.

IR spektrumunda 3000-2750 (C-H gerilim, aromatik ve alifatik), 1786 (C=O gerilim, laktam), 1682 (C=O gerilim, keton), 1618 (C=C gerilim), 1270 (C-O-C gerilim), 800 cm^{-1} 'de (C-Cl gerilim) bükülme pikleri görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.40 (s; 3H; CH_3), 5.50 (s; 2H; CH_2), 7.00-8.00 (m ; 6H; $\text{H}^4, \text{H}^5, \text{H}^7, \text{H}^{4'}, \text{H}^{6'}, \text{H}^{7'}$) ppm de pikler görülür.

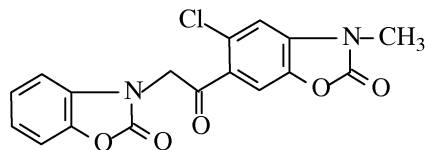
Kütle spektrumunda ESI-MS (CH_3OH , m/z) : 381 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ve 397 $[\text{M}+\text{K}]^+$ pikleri görülür.

Analiz : ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5$) (M.A.:358.74) için

	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>
Hesaplanan:	56.92	3.09	7.81
Bulunan :	56.81	3.17	7.8

3-Metil-5-kloro- 6-[2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon

(Bileşik 3)



3.04 g (0.01 mol) 3-metil-5-kloro-6-bromoasetil-2-benzoksazolinon, 1.35 g (0.01 mol) 2-benzoksazolinon ve 0.253 g (0.01 mol) metalik sodyumdan hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

Verim 1.5 g (% 41.81).

Beyaz renkte, toz şeklinde kristaller olup; e.d.: 234°C dir. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez. Asetonitrilde az; metanolde sıcakta ve asetonda soğukta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-7, S-2 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.25, 0.5 ve 0.85 tir. UV ışıktta 254 nm de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda $\lambda^{(asetonitril)}_{maks}$; 209 (log ϵ : 4,52) ve 228 (log ϵ : 4,24) nm'dedir.

IR spektrumunda 3000-2750 (C-H gerilim, aromatik ve alifatik), 1793 ve 1762 (C=O gerilim, laktam), 1701 (C=O gerilim, keton), 1630 (C=C gerilim), 1276 (C-O-C gerilim), 752 ve 744 cm^{-1} 'de (C-Cl gerilim) bükülme pikleri görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.40 (s; 3H; CH_3), 5.40 (s; 2H; CH_2), 7.00-8.20 (m ; 6H; H^4 , H^7 , $\text{H}^{4'}$, $\text{H}^{5'}$, $\text{H}^{6'}$, $\text{H}^{7'}$) ppm de pikler görülür.

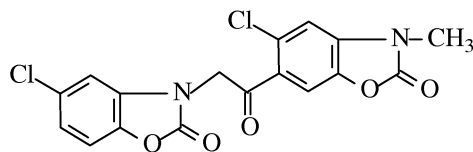
Kütle spektrumunda ESI-MS (CH_3OH , m/z) : 381 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ve 397 $[\text{M}+\text{K}]^+$ pikleri görülür.

Analiz : ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5$) (M.A.:358.74) için

	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>
Hesaplanan:	56.92	3.09	7.81
Bulunan :	56.74	3.22	8.22

3-Metil-5-kloro- 6-[2-(5'-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon

(Bileşik 4)



3.045 g (0.01 mol) 3-metil-5-kloro-6-bromoasetil-2-benzoksazolinon, 1.69 g (0.01 mol) 5-kloro-2-benzoksazolinon ve 0.252 g (0.11 mol) metalik sodyumdan hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.8g (% 71.21).

Beyaz renkte, iğne şeklinde kristaller olup; e.d. : 248-9°C dir. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez. Asetonitrilde az; metanolde sıcakta ve asetonda soğukta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-3, S-5 ve S-2 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.20, 0.41 ve 0.73 tür. UV ışıktta 254 nm de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda $\lambda^{(asetonitril)}_{maks}$; 204 (log ϵ : 4,77) ve 234 (log ϵ : 4,40) nm'dedir.

IR spektrumunda 3000-2750 (C-H gerilim, aromatik ve alifatik), 1784 (C=O gerilim, laktam), 1716 (C=O gerilim, keton), 1632 (C=C gerilim), 1235 (C-O-C gerilim), 869 ve 684 cm^{-1} 'de (C-Cl gerilim) bükülme pikleri görülür.

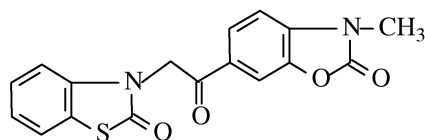
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.40 (s; 3H; CH_3), 5.50 (s; 2H; CH_2), 7.00- 8.20 (m; 5H; $\text{H}^4, \text{H}^7, \text{H}^{4'}, \text{H}^{6'}, \text{H}^{7'}$) ppm de pikler görülür.

Kütle spektrumunda ESI-MS (CH_3OH , m/z) : 416 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ piki görülür

Analiz : ($\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$) (M.A.:393.18) için

	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>
Hesaplanan:	51.93	2.56	7.12
Bulunan :	51.58	2.47	7.23

3-Metil-6-[2-(2-benzotiyazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon (Bileşik 5)



2.7 g (0.01 mol) 3-metil-6-bromoasetil-2-benzoksazolinon ve 1.51 g (0.01 mol) 2-benzotiyazolinondan hareketle 0.252 g (0.11 mol) metalik sodyum ile genel yöntemle göre sentez edilip, asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.2 g (% 64.64).

Koyu krem renkte, tüy şeklinde kristaller olup; e.d.: 252°C dir. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez. Asetonitrilde az; metanol ve etanolde sıcakta, aseton ve kloroformda soğukta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-7, S-2 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.45, 0.61 ve 0.81 dir. UV ışıktaki 254 nm de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda $\lambda^{(asetonitril)}_{maks}$; 210 (log ϵ : 4,716) ve 291 (log ϵ : 4,30) nm'dedir.

IR spektrumunda 3000-2750 (C-H gerilim, aromatik ve alifatik), 1799 (C=O gerilim, laktam), 1678 (C=O gerilim, keton), 1617 (C=C gerilim), 1270 (C-O-C gerilim), 750 cm^{-1} 'de (C-S gerilim) bükülme pikleri görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.30 (s; 3H; CH_3), 5.60 (s; 2H; CH_2), 7.20-8.00 (m; 7H; H^4 , H^5 , H^7 , $\text{H}^{4'}$, $\text{H}^{5'}$, $\text{H}^{6'}$, $\text{H}^{7'}$) ppm de pikler görülür.

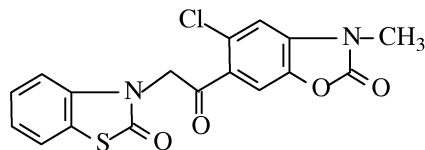
Kütle spektrumunda ESI-MS (CH_3OH , m/z): 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 397 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ve 413 $[\text{M}+\text{K}]^+$ pikleri görülür.

Analiz: ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{SO}_4$) (M.A.:340.35) için

	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>	<u>% S</u>
Hesaplanan:	59.99	3.55	8.23	9.42
Bulunan :	59.48	3.64	8.16	8.81

3-Metil-5-kloro-6-[2-(2-benzotiyazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon

(Bileşik 6)



3.045 g (0.01 mol) 3-metil-5-kloro-6-bromoasetil-2-benzoksazolinon ve 1.51 g (0.01 mol) 2-benzotiyazolinondan hareketle 0.252 g (0.11 mol) metalik sodyum ile genel yöntemle göre sentez edilip, asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 1.5 g (% 40.02).

Koyu krem renkte, tüy şeklinde kristaller olup; e.d.: 221°C dir. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez. Asetonitrilde az; metanol ve asetonda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-7, S-2 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.23, 0.6 ve 0.84 tür. UV ışıktta 254 nm de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda $\lambda^{(\text{asetonitril})}_{\text{maks}}$; 210 (log ϵ : 4,75) ve 292 (log ϵ : 4,37) nm'dedir.

IR spektrumunda 3000-2750 (C-H gerilim, aromatik ve alifatik), 1750 (C=O gerilim, laktam), 1700 (C=O gerilim, keton), 1650 (C=C gerilim), 1295 (C-O-C gerilim), 750 (C-S gerilim), 550 cm^{-1} 'de (C-Cl gerilim) bükülme pikleri görülür.

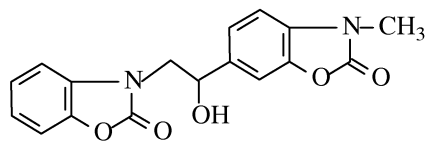
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.40 (s; 3H; CH_3), 5.50 (s; 2H; CH_2), 7.00-8.20 (m ; 6H; H^4 , H^7 , $\text{H}^{4'}$, $\text{H}^{5'}$, $\text{H}^{6'}$, $\text{H}^{7'}$) ppm de pikler görülür.

Kütle spektrumunda ESI-MS (CH_3OH , m/z) : 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 397 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ve 413 $[\text{M}+\text{K}]^+$ pikleri görülür.

Analiz : ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{SO}_4$) (M.A.:374.8) için

	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>	<u>% S</u>
Hesaplanan:	54.48	2.96	7.47	8.55
Bulunan :	54.53	3.04	7.72	8.61

3-Metil-6-[2-(2-benzoksazolinon-3-il)etanol-1-il]-2-benzoksazolinon (Bileşik 7)



1.3 g (0.004 mol) 3-metil-6-[2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon ve 0.37 g (0.01 mol) sodyumborohidründen hareketle genel yönteme göre sentez edilip, asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 0.75 g (% 57.47).

Krem renkte, toz şeklinde kristaller olup; e.d.: 232°C dir. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez. Asetonitrilde az; metanol, etanol ve asetonda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-1 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.24, 0.61 ve 0.81 dir. UV ışıktta 254 nm de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda $\lambda^{(asetonitril)}_{maks}$; 200 (log ϵ : 4,86) ve 235 (log ϵ : 4,27) nm'dedir.

IR spektrumunda 3527 ve 3311 (O-H gerilim), 3000-2750 (C-H gerilim, aromatik ve alifatik), 1768 (C=O gerilim, laktam), 1616 (C=C gerilim), 1239 cm^{-1} 'de (C-O-C gerilim) bükülme pikleri görülür.

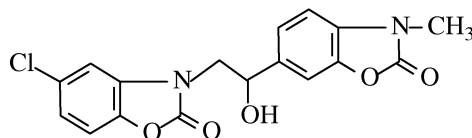
1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.30 (s; 3H; CH_3), 3.80 (d; 2H ; CH_2), 5.00 (q; 1H ; CH), 5.80 (d; 1H ; -OH), 7.00-7.60 (m ; 7H; H^4 , H^5 , H^7 , $H^{4'}$, $H^{5'}$, $H^{6'}$, $H^{7'}$) ppm de pikler görülür.

Kütle spektrumunda ESI-MS (CH_3OH , m/z) : 349 $[M+Na]^+$ ve 365 $[M+K]^+$ pikleri görülür.

Analiz : ($C_{17}H_{14}N_2O_5$) (M.A.: 326.31) için

	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>
Hesaplanan:	62.57	4.32	8.58
Bulunan :	58.72	4.38	8.10

**3-Metil -6-[2-(5'-kloro 2-benzoksazolinon-3-il)etanol-1-il]-2-benzoksazolinon
(Bileşik 8)**



1.7 g (0.0047 mol) 3-metil-6-[2-(5'-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon ve 0.37 g (0.01 mol) sodyum borohidürden hareketle genel yöntemle sentez edilip, asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 1.62 g (% 95.57).

Krem renkte, toz şeklinde kristaller olup; e.d.: 200°C dir. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez. Asetonitrilde az; metanol, etanol ve asetonunda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-1 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.25, 0.54 ve 0.82 dir. UV ışıktaki 254 nm de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda $\lambda^{(\text{asetonitril})}_{\text{maks}}$; 203 (log ϵ : 4,81) ve 238 (log ϵ : 4,27) nm'dedir.

IR spektrumunda 3300 (O-H gerilim), 3000-2750 (C-H gerilim, aromatik ve alifatik), 1780 (C=O gerilim, laktam), 1583 (C=C gerilim), 1287 (C-O-C gerilim), 775 cm^{-1} 'de (C-Cl gerilim) bükülme pikleri görülür.

^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.30 (s; 3H; CH_3), 3.80 (t; 2H ; CH_2), 4.20 (t; 1H ; CH), 10.3 (t; 1H ; -OH), 7.00-7.60 (m ; 6H; H^4 , H^5 , H^7 , $\text{H}^{4'}$, $\text{H}^{6'}$, $\text{H}^{7'}$) ppm de pikler görülür.

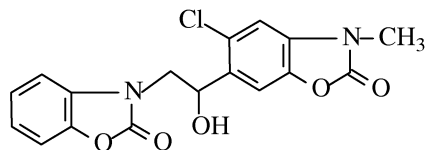
Kütle spektrumunda ESI-MS (CH_3OH , m/z) : 383 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ve 399 $[\text{M}+\text{K}]^+$ pikleri görülür.

Analiz : ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_5$) (M.A.: 360.75) için

	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>
Hesaplanan:	56.60	3.63	7.77
Bulunan :	56.42	3.73	7.82

3-Metil-5-kloro-6-[2-(2-benzoksazolinon-3-il)etanol-1-il]-2-benzoksazolinon

(Bileşik 9)



1.6 g (0.0045 mol) 3-metil-5-kloro- 6-[2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon ve 0.37 g (0.01 mol) sodyum borohidürden hareketle genel yöntemle sentez edilip, asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 1.38 g (% 85.03).

Beyaz renkte, toz şeklinde kristaller olup; e.d.: 202°C dir. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez. Asetonitrilde az; metanol ve asetonunda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-7, S-8 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.26, 0.5 ve 0.86 dır. UV ışıktta 254 nm de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda $\lambda^{(asetonitril)}_{maks}$; 221 (log ϵ : 4,17) ve 283 (log ϵ : 3,63) nm'dedir.

IR spektrumunda 3300 (O-H gerilim), 3000-2750 (C-H gerilim, aromatik ve alifatik), 1735 (C=O gerilim, laktam), 1500 (C=C gerilim), 1280 (C-O-C gerilim), 750 cm^{-1} 'de (C-Cl gerilim) bükülme pikleri görülür.

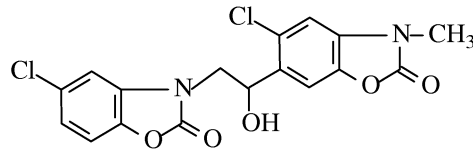
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.40 (s; 3H; CH_3), 3.80 (t; 2H ; CH_2), 4.20 (t; 1H ; CH), 5.70 (t; 1H ; -OH), 6.80-7.50 (m ; 6H; H^4 , H^7 , $\text{H}^{4'}$, $\text{H}^{5'}$, $\text{H}^{6'}$, $\text{H}^{7'}$) ppm de pikler görülür.

Kütle spektrumunda ESI-MS (CH_3OH , m/z) : 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$ piki görülür.

Analiz : ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_5$) (M.A.: 360.75) için

	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>
Hesaplanan:	56.60	3.63	7.77
Bulunan :	56.2	3.73	7.82

3-Metil-5-kloro-6-[2-(5'-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)etanol-1-il]-2-benzoksazolinon (Bileşik 10)



2.3 g (0.0058 mol) 3-metil-5-kloro- 6-[2-(5'-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon ve 0.37 g (0.01 mol) sodyum borohidrürden hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 1.8 g (% 78.6).

Beyaz renkte, iğne şeklinde kristaller olup; e.d.: 207°C dir. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez. Asetonitrilde az; metanol ve asetonda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-3, S-2 ve S-1 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.21, 0.53 ve 0.75 tir. UV ışıktta 254 nm de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda $\lambda^{(asetonitril)}_{maks}$; 205 (log ϵ : 4,88) ve 239 (log ϵ : 4,14) nm'dedir.

IR spektrumunda 3475 (O-H gerilim), 3000 (C-H gerilim, aromatik ve alifatik), 1779 (C=O gerilim, laktam), 1485 (C=C gerilim), 1235 (C-O-C gerilim), 750 cm^{-1} 'de (C-Cl gerilim) bükülme pikleri görülür.

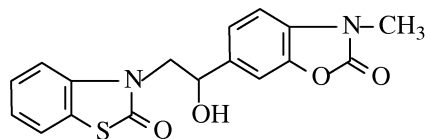
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.30 (s; 3H; CH_3), 4.00 (d; 2H ; CH_2), 5.30 (t; 1H ; CH), 6.00 (s; 1H ; -OH), 7.00-7.60 (m ; 5H; $\text{H}^4, \text{H}^7, \text{H}^{4'}, \text{H}^{6'}, \text{H}^{7'}$) ppm de pikler görülür.

Kütle spektrumunda ESI-MS (CH_3OH , m/z) : 418 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ve 433 $[\text{M}+\text{K}]^+$ pikleri görülür.

Analiz : ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$) (M.A.: 395.2) için

	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>
Hesaplanan:	51.67	3.06	7.09
Bulunan :	51.14	2.97	7.10

3-Metil-6-[2-(2-benzotiyazolinon-3-il)etanol-1-il]-2-benzoksazolinon
(Bileşik 11)



1.2 g (0.0035 mol) 3-metil-6-[2-(2-benzotiyazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon ve 0.57 g (0.015 mol) sodyum borohidürden hareketle genel yöntemle sentez edilip, asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 0.92 g (% 76.35).

Koyu krem renkte, toz şeklinde kristaller olup; e.d.: 221°C dir. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez. Asetonitrilde az; metanol ve asetonda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-5, S-1 ve S-4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.19, 0.57 ve 0.72 dir. UV ışıktaki 254 nm de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda $\lambda^{(asetonitril)}_{maks}$; 220 (log ϵ : 4,53) ve 234 (log ϵ : 4,34) nm'dedir.

IR spektrumunda 3401 (O-H gerilim), 3000-2750 (C-H gerilim, aromatik ve alifatik), 1744 (C=O gerilim, laktam), 1614 ve 1591 (C=C gerilim), 1282 (C-O-C gerilim), 749 cm^{-1} 'de (C-S gerilim) bükülme pikleri görülür.

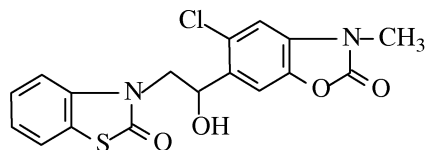
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.30 (s; 3H; CH_3), 4.00 (d; 2H ; CH_2), 4.95 (q; 1H ; CH), 5.75 (d; 1H ; -OH), 7.00-7.60 (m ; 7H; H^4 , H^5 , H^7 , $\text{H}^{4'}$, $\text{H}^{5'}$, $\text{H}^{6'}$, $\text{H}^{7'}$) ppm de pikler görülür.

Kütle spektrumunda ESI-MS (CH_3OH , m/z) : 365 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ve 381 $[\text{M}+\text{K}]^+$ pikleri görülür.

Analiz : ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{SO}_4$) (M.A.: 342.37) için

	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	59.64	4.12	8.18	9.36
Bulunan :	59.45	4.12	8.50	9.35

**3-Metil-5-kloro-6-[2-(2-benzotiyazolinon-3-il)etanol-1-il]-2-benzoksazolinon
(Bileşik 12)**



1.3 g (0.00347) mol 3-metil-5-kloro-6-[2-(2-benzotiyazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon ve 0.57 g (0.015) mol sodyum borohidürden hareketle genel yönteme göre sentez edilip, asetonitrilden kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

Verim 0.93 g (% 71.15).

Koyu krem renkte, tüy şeklinde kristaller olup; e.d.: 232°C dir. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez. Asetonitrilde az; metanol, etanol ve asetonda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-4, S-7 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.33, 0.5 ve 0.86 dir. UV ışıktta 254 nm de floresan zeminde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, Dragendorff belirteciyle sarı zeminde turuncu-kahverengi, 2,4-dinitrofenilhidrazinle açık sarı zeminde turuncu lekeler gözlenmiştir.

UV spektrumunda $\lambda^{(\text{asetonitril})}_{\text{maks}}$;220 (log ϵ :4,48) ve 238(log ϵ :4,17) nm'dedir.

IR spektrumunda 3400 (O-H gerilim), 3000-2750 (C-H gerilim, aromatik ve alifatik), 1750 (C=O gerilim, laktam), 1500 (C=C gerilim), 1300 (C-O-C gerilim), 750 (C-S gerilim), 700 cm^{-1} 'de (C-Cl gerilim) bükülme pikleri görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.35 (s; 3H; CH_3), 4.00 (d; 2H; CH_2), 5.30 (t; 1H; CH), 6.00 (s; 1H; -OH), 7.00-7.80 (m; 6H; H^4 , H^7 , $\text{H}^{4'}$, $\text{H}^{5'}$, $\text{H}^{6'}$, $\text{H}^{7'}$) ppm de pikler görülür.

Kütle spektrumunda ESI-MS (CH_3OH , m/z) : 399 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ve 415 $[\text{M}+\text{K}]^+$ pikleri görülür.

Analiz : ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{SO}_4$) (M.A.: 376.81) için

	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>	<u>% S</u>
Hesaplanan:	54.19	3.48	7.43	8.51
Bulunan :	53.32	3.83	7.27	8.16

4.2. Biyolojik Çalışmalar

Sentezi yapılan bileşiklerin analjezik etkileri incelenmiş ve sonuçlar Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 1. Sentezlenen bileşiklerin analjezik etki sonuçları.

Bileşik	Analjezik Etki			
	Tail Clip % MPE	Tail Flick % MPE	Hot Plate % MPE	Kıvrınma Sayısı ± SEM (% inhibisyon)
Kontrol	31.18±11.68	31.82±15.40	19.39±8.96	30.75±9.54
1	57.17±22.42*	12.92±8.27	5.48±2.20	17.25±12.35*
2	77.79±33.20*	17.32±4.79	2.52±1.07	17.75±11.19*
3	39.35±13.08	24.90±19.89	5.92±3.47	28.86±11.99
4	69.83±24.96*	26.52±19.77	13.52±3.84	14.25±8.08*
5	20.34±11.28	5.39±3.74	1.95±1.24	22.00±10.88
6	52.70±16.20*	16.35±6.97	12.40±3.62	7.29±3.29**
7	27.39±10.40	9.29±3.61	6.29±2.90	16.29±9.44*
8	16.68±11.43	26.39±8.34	3.21±1.46	15.57±7.14*
9	31.65±12.47	4.04±2.01	2.31±1.09	24.13±19.81
10	33.03±11.53	25.88±16.85	12.67±9.07	18.63±11.15*
11	59.06±20.08*	16.90±5.96	15.26±9.97	14.38±6.48*
12	7.13±2.89	5.33±3.48	2.51±1.09	23.38±6.67
Dipiron	68.20±12.40*	45.51±5.05*	34.12±5.67*	13.52±3.16*
Aspirin	65.50±11.12*	47.32±6.54*	38.81±3.53*	18.22±4.31*

* : p<0.05, **: p<0.01, n: 8

TARTIŞMA

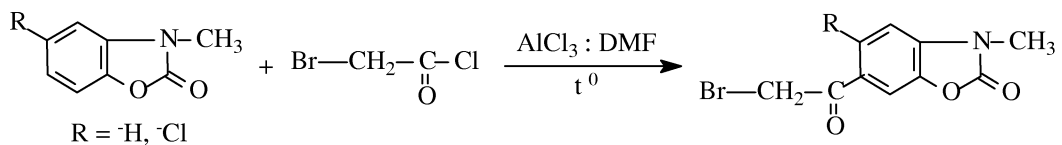
Bu çalışmada 3-metil-6-[2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon, 3-metil-6-[2-(2-benzotiyazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon yapısında bileşikler (Bileşik 1-6) ve bu bileşiklerin redüksiyonları sonucu elde edilen alkol türevleri (Bileşik 7-12) yapısında biri literatürde kayıtlı (Bileşik 1) oniki bileşiğin sentezi yapılmıştır. Hazırlanan bileşiklerin yapıları UV, IR, ¹H-NMR, kütle spektroskopisi ve elementel analizleri ile aydınlatılmıştır. Ayrıca bileşiklerin analjezik etkileri de incelenmiştir.

2-Benzoksazolinonun benzen halkasının açılmesi için yapılan çalışmalarda öncelikle *Friedel Crafts* açılme reaksiyon şartlarının denendiği, reaksiyonlarda çözücü olarak karbon sülfür, nitrobenzen veya diklorometan; açılme ajanı olarak asit klorürü veya anhidritleri; katalizör olarak da Lewis asitlerinin (özellikle alüminyum klorür) kullanıldığı bildirilmiştir (105-109). Ancak yapılan çalışmalar, açılme reaksiyonunun alüminyum klorür varlığında yürümediğini, sülfürik asit, perklorik asit gibi asitlerle ise % 1'i geçmeyen verimlerle yürüdüğünü göstermiştir. Bu nedenle, sonraki araştırmacılar *Friedel Crafts* açılme reaksiyon şartlarından vazgeçerek halkanın açılasyonunda çözücü ve katalizör olarak polifosforik asidi kullanmaya başlamışlardır (36, 113). Polifosforik asit, oksidan özelliği olmayan, anhidr grubu nedeniyle susuz reaksiyon ortamı sağlayan ve organik maddeler için iyi bir çözücü olduğu için açılmede tercih edilen bir asittir. Ancak akışkanlığının az olması, 90°C'nin altında çalışıldığında kullanımının sınırlı olması, reaksiyon sonucu hidrolizinin güçlüğü gibi sakıncalı yanları vardır. Bunlara rağmen polifosforik asit, 1970 yılından itibaren açılme reaksiyonunda çözücü ve katalizör olarak verimi yükselttiği için tercih edilmiştir (36, 113).

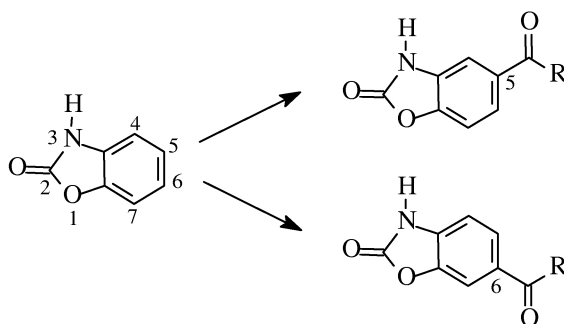
Son yıllarda yapılan çalışmalar, 2-benzoksazolinonun polifosforik asitli ortamda alifatik, aromatik karboksilli asitlerle açılasyonunun başarıldığını ancak dikarboksilli asitler ve asit klorürleri ile yapılan açılme reaksiyonlarından iyi sonuç alınamadığını göstermiştir. Bunun üzerine *Friedel Crafts* açılme reaksiyon şartları yeniden ele alınmış ve alüminyum klorür varlığında asit klorür veya anhidritleri ile yüksek verimle 6-açıl-2-benzoksazolinon türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (105-109). Ancak, bileşiğin, alüminyum klorür gibi Lewis asitlerine karşı yüksek

oranda bazik bir substrat olduğu, bu nedenle büyük oranda alüminyum klorür ile kompleks yaparak reaksiyonu deaktive ettiği belirtilmiştir (109). Bu nedenle sadece katalitik miktarda AlCl_3 kullanıldığında reaksiyonun gerçekleşemeyeceği (109, 110), alüminyum klorür ile birlikte DMF kullanılmasının (AlCl_3/DMF , 11:1) bu sorunun giderilmesini sağlayacağı belirtilmiştir (105, 107-109, 111, 112).

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda halkanın açılması amacıyla açıl türevlerinin sentezinde her iki yöntem de denenmiş, PPA ile açılasyon sonucunda % 45-50, *Friedel Crafts* açılleme reaksiyonu sonucunda ise % 63-80 verimle ürün elde edilmiştir. Ayrıca gerek reaksiyon süresinin kısa oluşu gerekse ürünün saflaştırılmasındaki kolaylığı nedeniyle açıl türevlerinin hazırlanmasında $\text{AlCl}_3:\text{DMF}$ varlığında *Friedel Crafts* açılleme reaksiyonu uygulanmıştır.

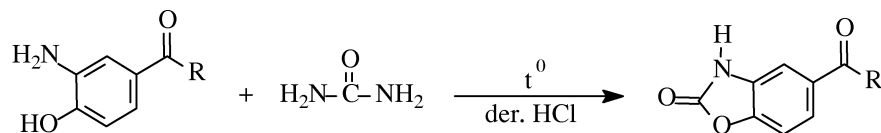


2-Benzoksazolinon açılleme reaksiyonunda hem 3. konumdaki azot, hem de 1.konumdaki oksijenin elektron donör özelliğinin olması beşinci ve altıncı konumun her ikisinin de aktive olmasına dolayısıyla 2-benzoksazolinonun açılleme reaksiyonundaki rejioselektivitesinin kolay tahmin edilememesine neden olmaktadır (105).

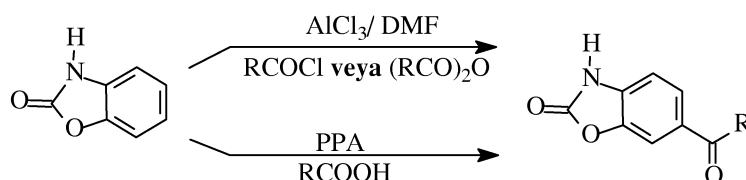


Bazı araştırmacılar, yaptıkları çalışmada 2-benzoksazolinonun karbon sülfürlü ortamda AlCl_3 varlığında 2-bromopropiyonil bromürle reaksiyonu sonucu 5-(2-bromopropiyonil)-2-benzoksazolinon ürününün oluştuğunu belirtip bileşiği erime derecesi ve elementel analiz sonuçları ile karakterize etmişler, ancak yapının kanıtlanması için herhangi bir spektroskopik veri kullanmamışlardır (116). Daha

sonra bu konuda çalışan Aichaoui ve arkadaşları (105), ileri sürülen 5-(2-bromopropionil)-2-benzoksazolinon yapısının doğru olmadığını kanıtlamak için 5- ve 6-açıl izomerlerinin sentezini yapıp, fizikokimyasal ve spektroskopik yöntemlerle yapılarını aydınlatmışlardır. 5-Açıl-2-benzoksazolinonları, 4-açıl-2-aminofenolün üre ile derişik hidroklorik asit varlığında halka kapatma reaksiyonu sonucu elde etmişlerdir.



6-Açıl-2-benzoksazolinonların hazırlanması için ise yukarıda belirtilen iki yöntem de kullanılmış, elde edilen bu bileşiklerin spektral özellikleri saptanmıştır (105).



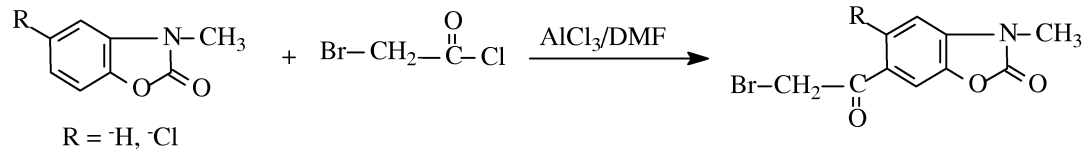
Ayrıca X-ray ışınları tek kristal difraksiyon çalışmaları da 2-benzoksazolinon halkasının açılmesi sonucunda her zaman 6-açıl türevinin elde edildiğini göstermiştir (117, 118).

Bu çalışmada 3-metil-6-[2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon, 3-metil-6-[2-(2-benzotiyazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon yapısında (Bileşik 1-6) ve bu bileşiklerin redüksiyonları sonucu elde edilen alkol türevleri (Bileşik 7-12) olmak üzere, biri literatürde kayıtlı, toplam 12 yeni bileşiğin sentezi yapılarak yapıları aydınlatılmış ve analjezik etkileri incelenmiştir.

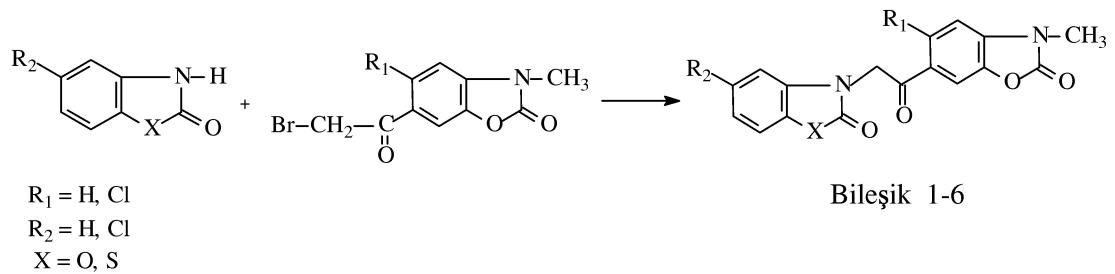
2-Benzoksazolinonun *Friedel Crafts* açılme reaksiyonu sonucunda her zaman 6 numaralı konumdan açıldığı bildirilmiştir (120, 117, 118). Bu durumda, 6-açıl türevleri 3-metil-2-benzoksazolinonun *Friedel Crafts* açılme reaksiyonu sonucu elde edilir..

3-Metil-2-benzoksazolinon ve 3-metil-5-kloro-2-benzoksazolinonun bromoasetil klorür ile *Friedel Crafts* açılme reaksiyonuyla 6 numaralı konumdan

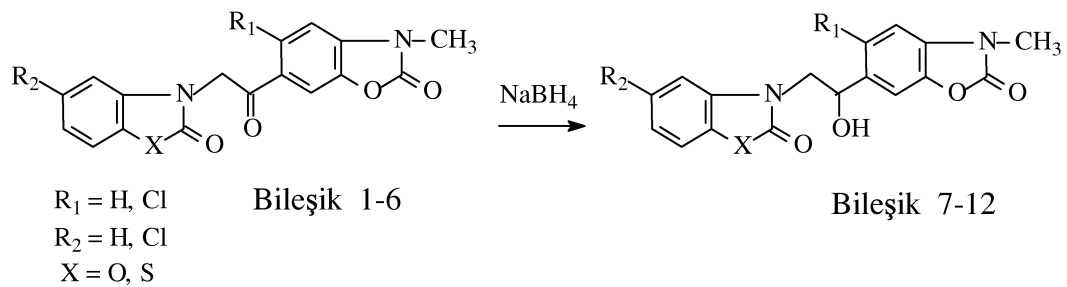
açılasyonu sonucu 3-metil-6-bromoasetil-2-benzoksazolinon türevleri elde edilmiştir.



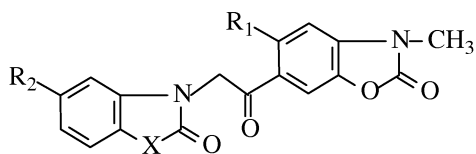
Çalışmalarımızın ikinci aşamasında, açılasyon sonucu elde edilen 3-metil-6-bromoasetil-2-benzoksazolinon türevleri, 2-benzoksazolinonlar ve 2-benzotiyazolidin ile reaksiyona sokularak 3-metil-6-[2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon, 3-metil-6-[2-(2-benzotiyazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon yapısında bileşikler sentezlenmiştir (Tablo 5.1).



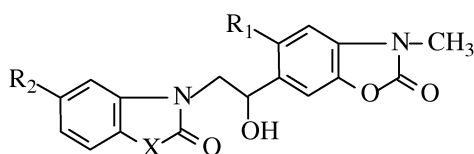
Çalışmalarımızda ayrıca sentezlenen keton türevlerinin (Bileşik 1-6) sodyumboro hidrür ile redüksiyonları yapılarak etanol türevleri (Bileşik 7-12) elde edilmiştir (Tablo 5.1).



Tablo 5.1. Sentezi yapılan bileşiklerin kimyasal yapıları, erime dereceleri, reaksiyon verimleri ve kristalizasyon çözücülleri.



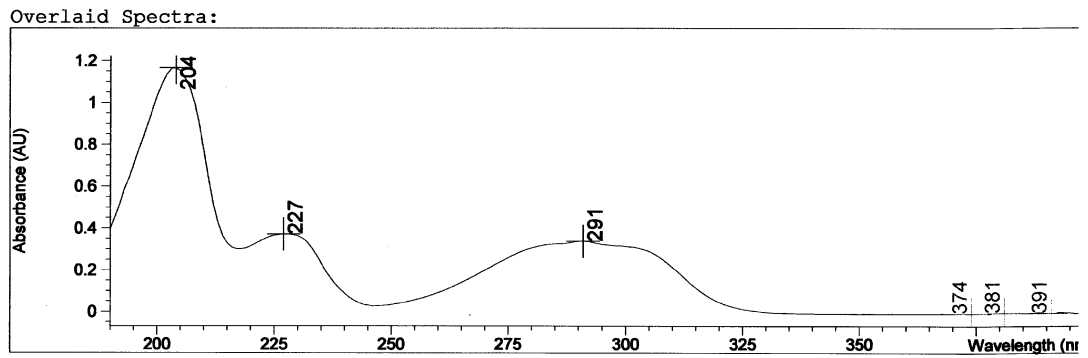
Bileşik	X	R ₁	R ₂	Verim (%)	E.D. (°C)	Kristalizasyon Çözücülleri
1*	O	-H	-H	67.84	226	Asetonitril
2	O	-H	-Cl	75.26	261-2	Asetonitril
3	O	-Cl	-H	41.81	234	Asetonitril
4	O	-Cl	-Cl	71.21	248-9	Asetonitril
5	S	-H	-H	64.64	252	Asetonitril
6	S	-Cl	-H	40.02	221	Asetonitril



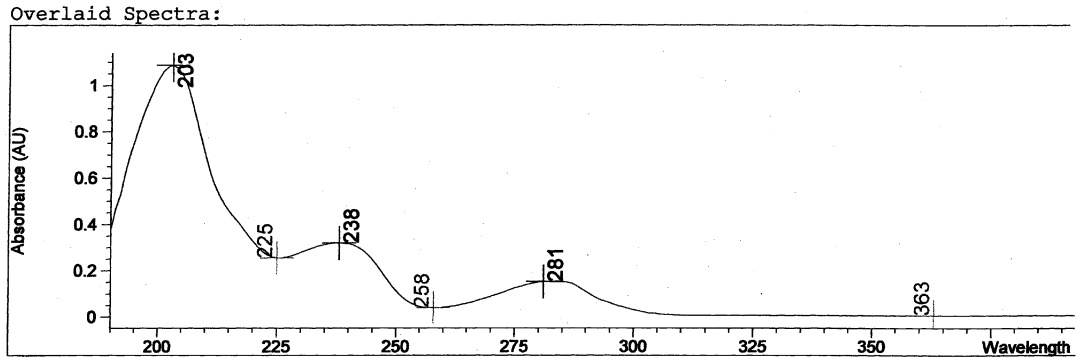
Bileşik	X	R ₁	R ₂	Verim (%)	E.D.(°C)	Kristallendirme Çözeltisi
7	O	-H	-H	57.47	232	Asetonitril
8	O	-H	-Cl	95.57	200	Asetonitril
9	O	-Cl	-H	85.03	202	Asetonitril
10	O	-Cl	-Cl	78.6	207	Asetonitril
11	S	-H	-H	76.35	202	Asetonitril
12	S	-Cl	-H	71.15	232	Asetonitril

Sentezi yapılan bileşiklerin fiziksel özellikleri, ince tabaka kromatografisinde R_f değerleri ve UV absorpsiyon özellikleri saptanmış, IR, $^1\text{H-NMR}$, kütle spektroskopisi ve elemental analizleri ile yapıları kanıtlanmıştır.

Bileşiklerin UV spektrumları incelendiğinde 199-292 nm’lerde kuvvetli absorpsiyon bantları gözlenmiştir. Bu değerler, literatürde benzen halkalarının $\pi \rightarrow \pi^*$ ve keton karbonilinin $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait absorpsiyon bantlarına uygun olarak gözlenmektedir (180-182) (Şekil 5.1. ve Şekil 5.2.).



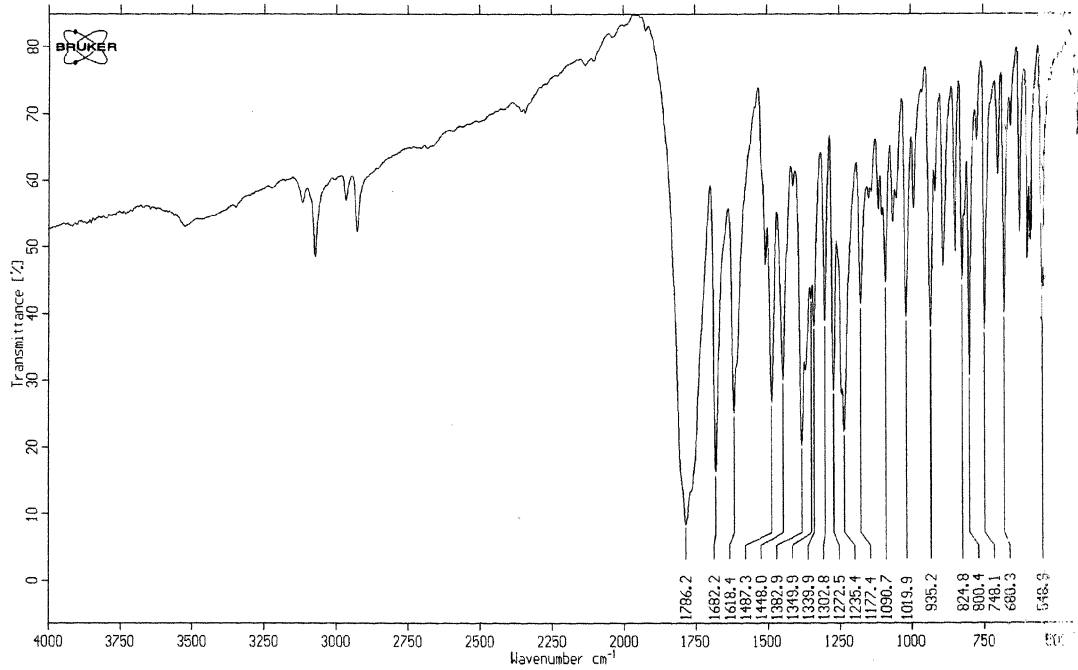
Şekil 5.1. Bileşik 2’in asetonitrilde alınan UV spektrumu



Şekil 5.2. Bileşik 8’in asetonitrilde alınan UV spektrumu

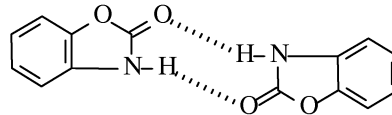
Sentezi yapılan tüm bileşiklerin IR spektrumları benzer yapılar için bildirilen değerlerle uyum içerisindedir (12, 90, 105, 107, 141, 145, 146, 183, 186).

3-Metil-6-[2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon (Bileşik 1-4) türevlerinde $3000-2750\text{ cm}^{-1}$ de C-H gerilim (ar. ve al.), $1793-1761\text{ cm}^{-1}$ de laktam C=O gerilim, $1632-1613\text{ cm}^{-1}$ de C=O gerilim, keton karbonili, 1630 cm^{-1} de C=C gerilim pikleri, literatür verilerine göre uygun olarak gözlenmiştir (Şekil 5.3.).

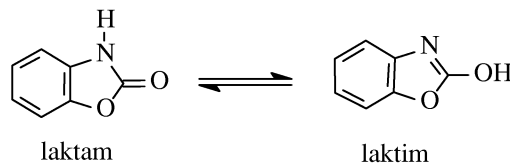


Şekil 5.3. Bileşik 2'in potasyum bromürde alınan IR spektrumu

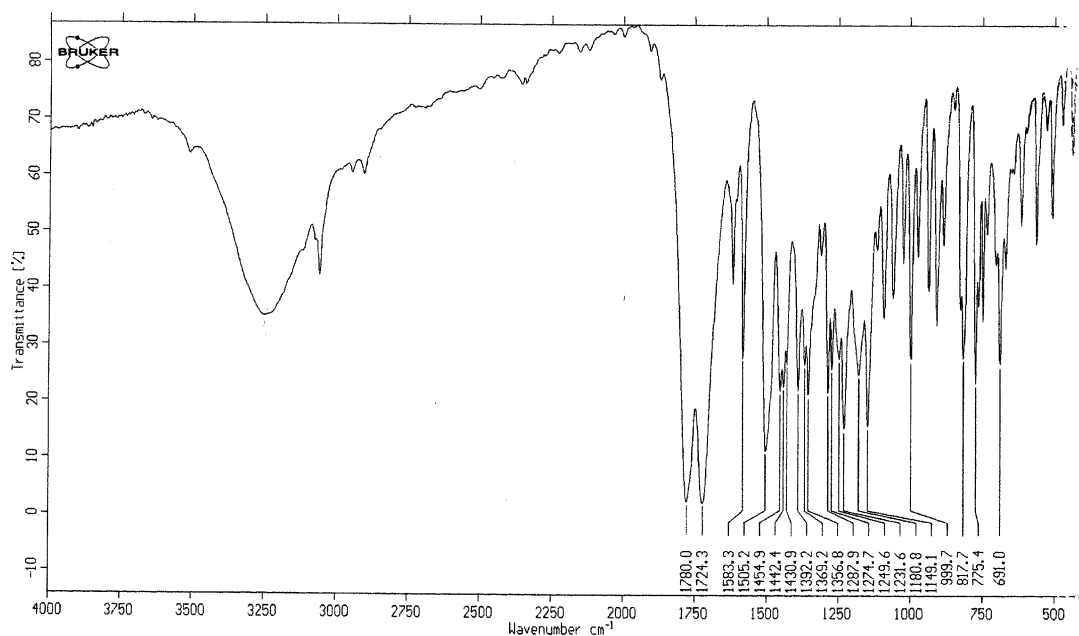
Bu bileşiklerdeki laktam karbonili (C=O) ve 3 numaralı konumda N-H grupları bulunması halinde, gruplar arasında meydana gelen molekül içi hidrojen bağından dolayı piklerin dublet halinde görüldüğü öne sürülmüştür. Ancak bir grup araştırmacı, 3-süstitüe-2-benzoksazolinon türevlerinin IR spektrumunda sadece $1800-1730\text{ cm}^{-1}$ de C=O bandının singlet olarak görüldüğünü kanıtlamışlardır (90).



Spektrumlarda herhangi bir O-H gerilim pikinin saptanamaması ve kuvvetli C=O absorpsiyon bandının gözlenmesi maddenin katı halde iken laktam-laktim formlarından laktam formunda olduğunu kanıtlamaktadır (92).



3-Metil-6-[2-(2-benzoksazolinon-3-il)etanol-1-il]-2-benzoksazolinon (Bileşik 7-10) türevlerinde $3527-3311\text{ cm}^{-1}$ de O-H gerilim, $3000-2750\text{ cm}^{-1}$ de C-H gerilim, (ar. ve al.), $1780-1749\text{ cm}^{-1}$ de laktam C=O gerilim, $1616-1583\text{ cm}^{-1}$ de C=C gerilim pikleri, literatür verilerine göre uygun olarak gözlenmiştir (Şekil 5.4.).



Şekil 5.4. Bileşik 8'in potasyum bromürde alınan IR spektrumu

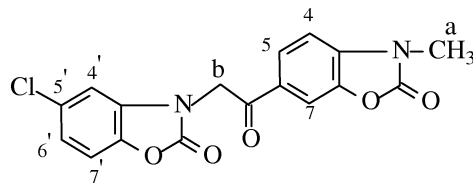
3-Metil-6-[2-(2-benzotiyazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon (Bileşik 5-6) türevlerinde ise $3000-2750\text{ cm}^{-1}$ de C-H gerilim (aromatik ve alifatik), $1799-1750\text{ cm}^{-1}$ de laktam C=O gerilim, $1700-1678\text{ cm}^{-1}$ de keton karboniline ait C=O gerilim, $1630-1617\text{ cm}^{-1}$ de C=C gerilim, 750 cm^{-1} de C-S gerilim pikleri, literatür verilerine uygun olarak gözlenmiştir.

3-Metil-6-[2-(2-benzotiyazolinon-3-il)etanol-1-il]-2-benzoksazolinon (Bileşik 11-12) türevlerinde 3401 cm^{-1} de O-H gerilim, $3000-2750\text{ cm}^{-1}$ de C-H gerilim (ar. ve al.), $1750-1744\text{ cm}^{-1}$ de laktam C=O gerilim, $1614-1591\text{ cm}^{-1}$ de

C=C gerilim, 749 cm^{-1} de C-S gerilim pikleri, literatür verilerine göre uygun olarak gözlenmiştir.

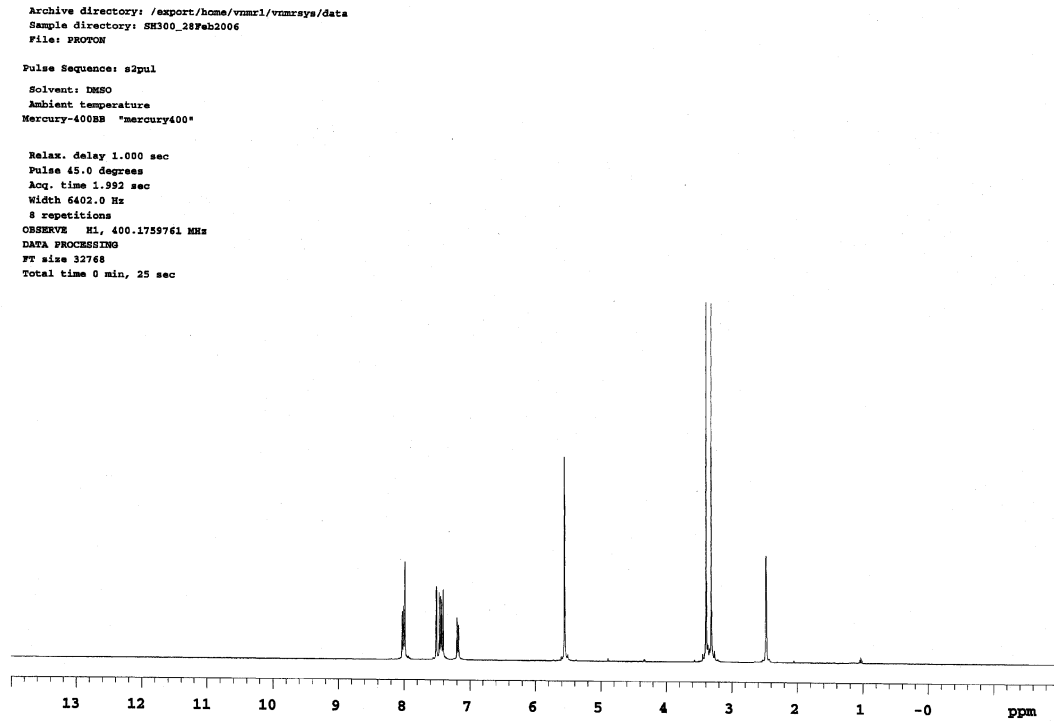
3-Metil-6-[2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon (Bileşik 1-4) ve 3-Metil-6-[2-(2-benzotiyazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon (Bileşik 5-6) bileşiklerinin sentezinde hareket maddesi olarak kullanılan 3-metil-6-bromoasetil-2-benzoksazolinon türevleri ile reaksiyona sokulan 2-benzoksazolinon ve 2-benzotiyazolonun N-H gerilim piklerinin kaybolması reaksiyonun 3 numaralı konumdan gerçekleştiğini kanıtlamaktadır. Bu bileşiklerin spektrumlarında ayrıca beklenildiği gibi $3000\text{--}2750\text{ cm}^{-1}$ de C-H gerilim (ar. ve al.), $1793\text{--}1761\text{ cm}^{-1}$ de laktam C=O gerilim, $1632\text{--}1613\text{ cm}^{-1}$ de C=O gerilim, keton karbonili, 1630 cm^{-1} de C=C gerilim, $1283\text{--}1270\text{ cm}^{-1}$ de C-O-C gerilim pikleri bulunmaktadır. Bu pikler dışında beklenen bölgelerde o-, m- ve p-disüstitüe benzen halkalarına ait C-H bükülme pikleri gözlenmektedir. Ayrıca sentezi yapılan bu bileşiklerin (Bileşik 1-6) redüksiyonları sonucu elde edilen bileşiklerde (Bileşik 7-12) keton karbonili gerilim pikinin kaybolması ve hidroksil gerilim piklerinin görülmesi redüksiyon işleminin gerçekleştiğini kanıtlamaktadır. Bu bileşiklerin spektrumlarında da beklenildiği gibi $3000\text{--}2750\text{ cm}^{-1}$ de C-H gerilim (ar. ve al.), $1793\text{--}1761\text{ cm}^{-1}$ de laktam C=O gerilim, 3401 cm^{-1} de O-H gerilim piki, $1630\text{--}1616\text{ cm}^{-1}$ de C=C gerilim, $1287\text{--}1270\text{ cm}^{-1}$ de C-O-C gerilim pikleri bulunmaktadır. Bu pikler dışında beklenen bölgelerde o-, m- ve p-disüstitüe benzen halkalarına ait C-H bükülme pikleri de gözlenmektedir.

3-Metil-6-[2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon (Bileşik 1-4) ve 3-metil-6-[2-(2-benzotiyazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon (Bileşik 5-6) yapısındaki keton türevlerinin DMSO- d_6 içinde alınan ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde azota bağlı -CH₃ protonları δ 3.4-3.5 ppm de, 6 numaralı konumdaki asetil grubundaki -CH₂ protonları ise 5.5-5.6 ppm de singlet olarak, aromatik halkaya ait protonlar ise 7.1-8.1 ppm arasında multipler olarak belirtilen integral değerlerinde gözlenmişlerdir.



Bileşik 2

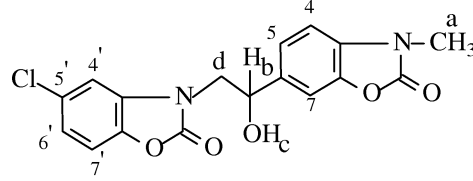
Bileşik 2'in DMSO-d₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, δ 3.40 ppm'de azota bağlı –CH₃ (a), 5.50 ppm'de , 6 numaralı konumda bulunan asetil grubundaki -CH₂ protonları (b) singlet olarak; aromatik halkalara ait protonlar (H⁴,H⁵,H⁷,H^{4'},H^{6'},H^{7'}) ise 7.00-8.00 ppm de multipler olarak gözlenmiştir (Şekil 5.5.).



Şekil. 5.5. Bileşik 2'nin DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumu

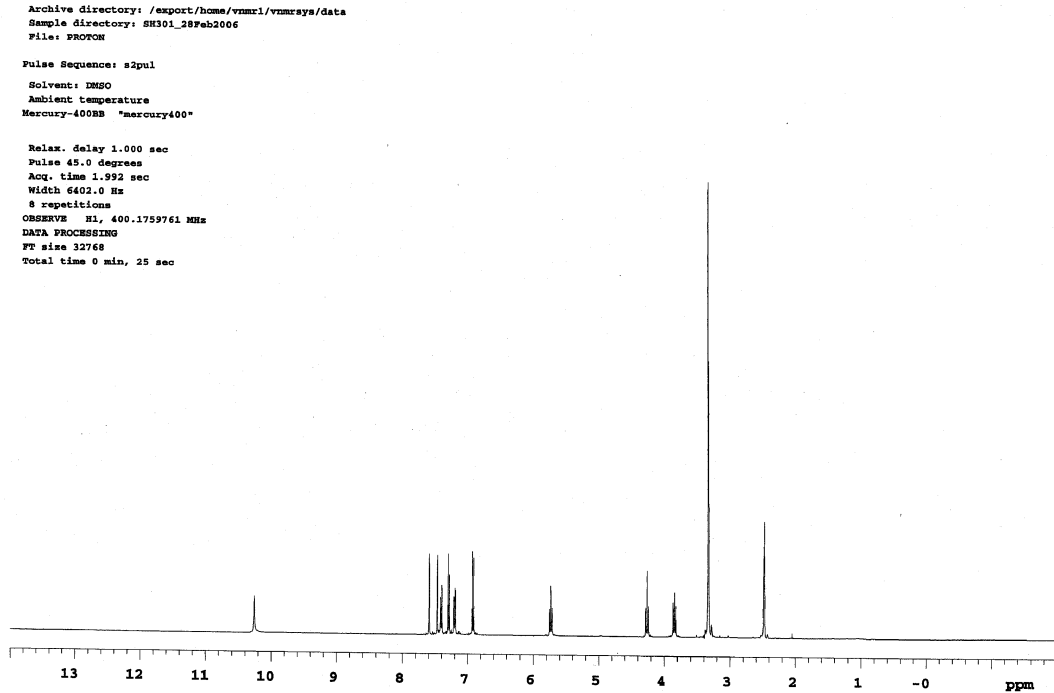
Redüklenmiş türevler olan, 3-metil-6-[2-(2-benzoksazolinon-3-il)etanol-1-il]-2-benzoksazolinon (Bileşik 7-10) ve 3-metil-6-[2-(2-benzotiyazolinon-3-il)etanol-1-il]-2-benzoksazolinonların (Bileşik 11-12) ¹H-NMR spektrumlarında ise azota bağlı –CH₃ protonları 3.3-3.4 ppm arasında singlet olarak, -CH₂ protonları Bileşik 7,10 ve 12'de 4.0-4.1 ppm de bozulmuş bir multipler görünümünde; Bileşik 11'de dubletin dubleti olarak, Bileşik 8'de ise iki ayrı tripler olarak gözlenmiştir. Hidroksil (-OH) grubunun bağlı olduğu -CH protonu ise bileşiklere göre küçük farklılıklar göstererek 5-5.7 ppm de tripler olarak gözlenmiştir. Hidroksil protonu bazı moleküllerde Bileşik 7 ve 11'de 5.8 ppm de dublet, Bileşik 10 ve 12'de 6.1

ppm de keskin olmayan bir pik şeklinde gözlenmiştir. Bileşik 8’de ise hidroksil protonu ikinci 2-benzoksazolinon halkasındaki laktam karbonili (C=O) ile hidrojen ($\text{C=O}\dots\text{H-O}$) bağı yapmasına bağlı olarak 10.3 ppm’e kaymıştır.



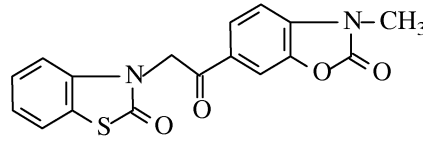
Bileşik 8

Bileşik 8’in DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, δ 3.30 ppm’de azota bağlı $-\text{CH}_3$ (a) protonları singlet, 3.80 ppm’de, 6 numaralı konumda bulunan alkol grubundaki $-\text{CH}_2$ protonları (d) iki ayrı triplet; hidroksil grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}$ protonu (b) 4.2 ppm’de triplet olarak, Bileşik 8’de hidroksil protonu (c) ikinci benzoksazolinon halkasındaki laktam karbonili (C=O) ile hidrojen ($\text{C=O}\dots\text{H-O}$) bağı yapmasına bağlı olarak 10.3 ppm’de triplet, aromatik halkalara ait protonlar ($\text{H}^4, \text{H}^5, \text{H}^7, \text{H}^{4'}, \text{H}^{6'}, \text{H}^{7'}$) ise 7.00-7.60 ppm de multiplet olarak gözlenmiştir (Şekil 5.6.).

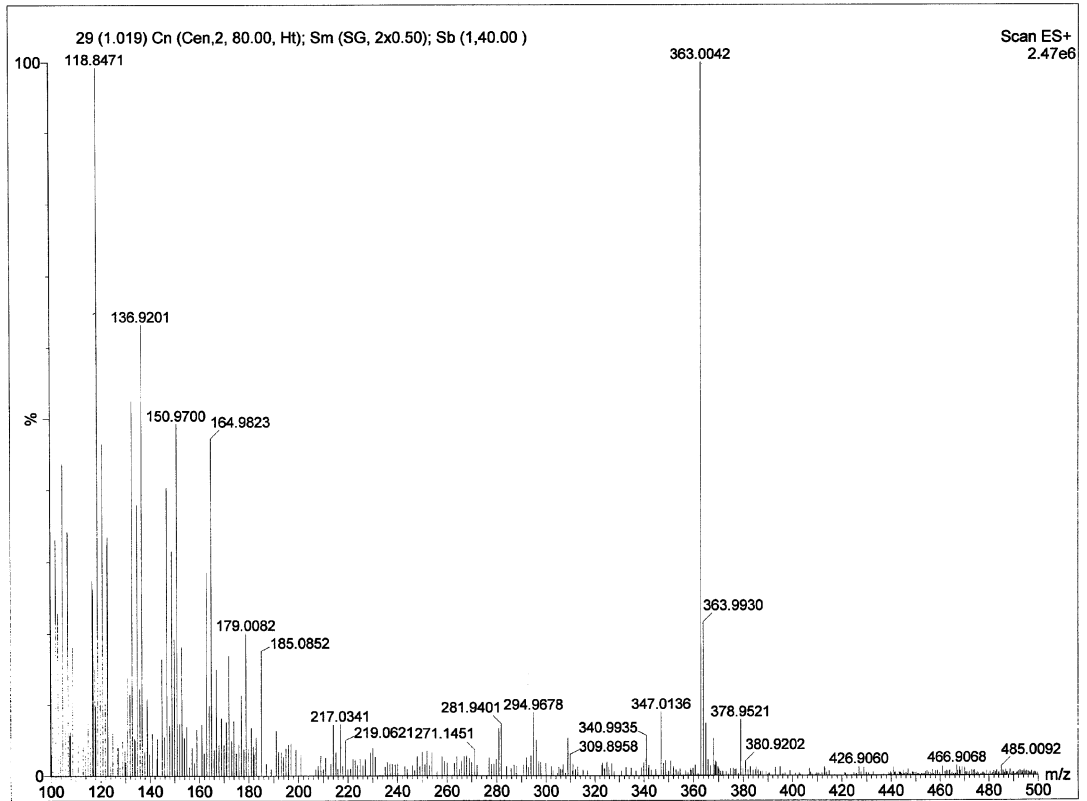


Şekil. 5.6. Bileşik 8’in DMSO- d_6 içinde alınan ^1H -NMR spektrumu

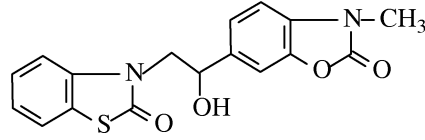
Bileşiklerin kütle spektrumları elektrospray iyonizasyon Electrospray+ (ESI+) tekniğiyle incelenmiştir. Bileşiklerin metanol içerisindeki çözeltileri direkt infüzyon yoluyla, 20µl/dk hızda dedektöre gönderilmiş, $[M+H]^+$ ve $[M+Na]^+$ piklerinin tespit edilebilmesi için dedektör cone voltajı 46V, kapiler voltaj 39.5kV'a ayarlanmış, azot gazı akışı 500 lt/sa, desolvation ısısı 200°C ve source ısısı 120°C'ye ayarlanmıştır. Bileşiklerin kütle spektrumları incelendiğinde bileşiklerin uygulanan voltajda temel olarak $[M+H]^+$, $[M+Na]^+$ ve $[M+K]^+$ iyonlarına ait piklerin görüldüğü, bu bulguların literatürde benzer bileşikler için alınmış ESI+ kütle spektrumları ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır (Şekil 5.7. ve Şekil 5.8.).



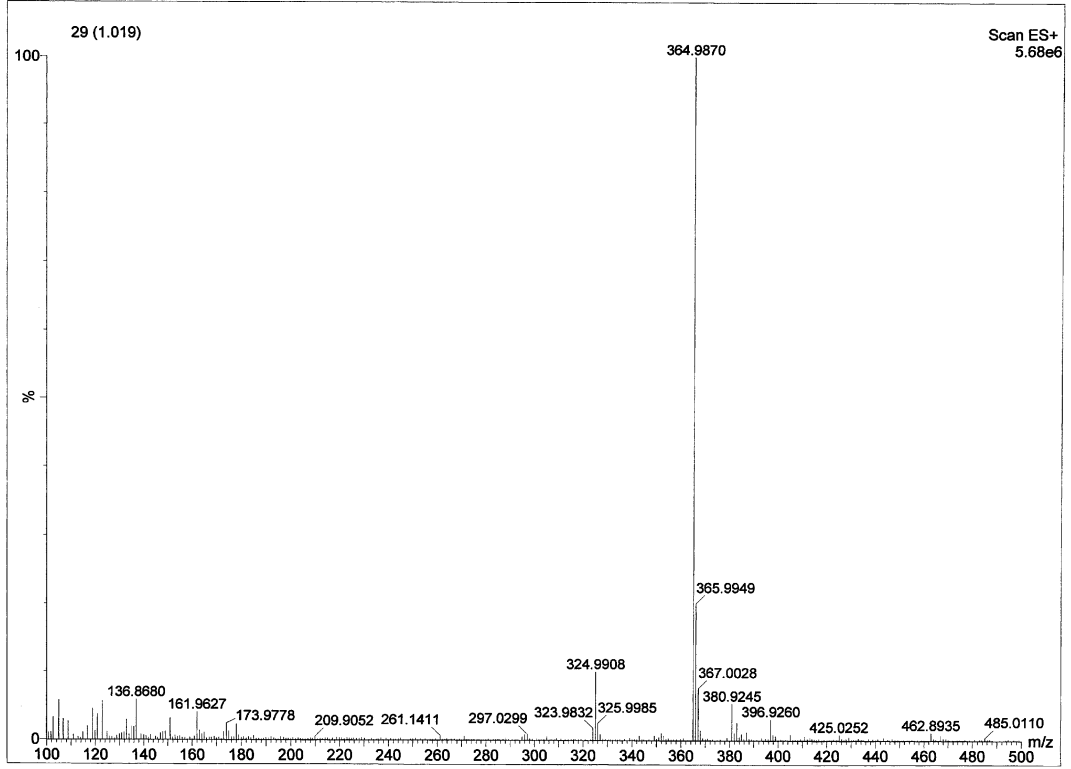
Bileşik 5



Şekil 5.7. Bileşik 5'in elektrospray iyonizasyon tekniği (ESI+) ile alınan kütle spektrumu



Bileşik 11



Şekil 5.8. Bileşik 11'in elektrospray iyonizasyon tekniği (ESI+) ile alınan kütle spektrumu

Bileşiklerin analjezik etkilerinin tayininde, asetik asit ile oluşturulan “Writhing Testi” (kıvrınma testi), “Tail Clip Testi”, “Tail Flick Testi” ve “Hot Plate Testi” uygulanmış, sonuçlar asetil salisilik asit (aspirin) ve 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolon-4-metilaminometansülfonat sodyum (dipiron) standart alınarak değerlendirilmiştir. Tail clip, tail flick ve hot plate testleri, santral yolla oluşan antinosiseptif aktivite değerlendirmesi için kullanılmıştır. Tail clip ve tail flick testleri spinal düzeyde, hot plate testi ise supraspinal düzeyde oluşan santral antinosiseptif aktiviteyi belirlemek için kullanılmıştır. Periferik yolla oluşan antinosiseptif etkiler asetik asit ile oluşturulan writhing testi ile değerlendirilmiştir.

Bileşiklerin analjezik etki sonuçları değerlendirildiğinde bazı bileşiklerin (Bileşik 1,2,4,6,7,8,10,11) analjezik etki gösterdiği gözlenmiştir. Bu bileşikler arasında en yüksek etki, 3-metil-5-kloro-6-[2-(2-benzotiyazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon (Bileşik 6) ve 3-metil-6-[2-(5'-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon (Bileşik 2) 'da gözlenmiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 3-metil-6-[2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinon, 3-metil-6-[2-(2-benzotiyazolinon-3-il)asetil]-2-benzoksazolinonlar ve bu bileşiklerin redüksiyonları sonucu, biri literatürde kayıtlı, oniki bileşiğin sentezi yapılmıştır. Hazırlanan bileşiklerin yapıları UV, IR, $^1\text{H-NMR}$, kütle spektroskopisi ve elementel analizleri ile aydınlatılmış ve bileşiklerin analjezik etkileri incelenmiştir.

Çalışmamızda, halkanın 6 numaralı konumdan açılması amacıyla, PPA ile açılma sonucunda % 45-50, *Friedel Crafts* açılma reaksiyonu sonucunda ise % 63-80 verimle ürün elde edilmiştir. Bu sentez yönteminde, reaksiyon süresinin kısa oluşu ve ürünün saflaştırılmasındaki kolaylığı nedeniyle, açılma türevlerinin hazırlanmasında AlCl_3/DMF varlığında *Friedel Crafts* açılma reaksiyonu uygulanmıştır. Bu nedenle 2-benzoksazolinon halkasının 6 numaralı konumdan açılması için AlCl_3/DMF varlığında *Friedel Crafts* açılma reaksiyonu uygulanması uygun olacaktır.

Sentezi yapılan bileşiklerin fiziksel özellikleri, ince tabaka kromatografisinde R_f değerleri ve UV absorpsiyon özellikleri saptanmış, IR, $^1\text{H-NMR}$, kütle spektroskopisi ve elemental analizleri ile yapıları kanıtlanmıştır.

Bileşiklerin analjezik etkilerinin tayininde, tail clip, tail flick, hot plate ve asetik asit ile oluşturulan writhing testleri uygulanmış; sonuçlar asetil salisilik asit (aspirin) ve 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolon-4-metilaminometansülfonat sodyum (dipiron) standart alınarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin analjezik etki sonuçları değerlendirildiğinde, keton yapısında olan bazı bileşiklerin alkol türevlerine oranla daha yüksek analjezik etki gösterdiği gözlenmiştir.

Ayrıca, sentezi yapılan alkol yapısındaki bileşiklerde asimetric merkez bulunması nedeniyle, bileşikler rasemik karışım halinde elde edilmektedir. Kiral HPLC teknikleri kullanılarak, bu bileşiklerde analjezik etkinin enansiyomerler açısından değerlendirilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Groenvik, E., 2-Oxo-benzoxazolin, Benzoxazon, 2.Oxy-benzoxazol; Bull. Soc. Chim. Francee 25(2), 178, 1876; Ref. Beilstein 27, 177.
2. Lespagnol, A., Durbet, M., Mongy, G., Sur le Pouvoir Hypnotique de la Benzoxazolone, Comp. Rend. Soc. Biol. 135, 1255, 1941.
3. Erdoğan, H.: Benzoksazolinonların Mannich Bazlarının Analjezik Etkileri Üzerinde Çalışmalar, FABAD Farm. Bil. Der., 13, 319, 1988.
4. Palaska, E., Ünlü, S., Özkanlı, F., Pilli, G., Erdoğan, H., Şafak, C., Demirdamar, R., Gümüşel, B., 3-Substituted Piperazinomethyl Benzoxazolinones: Analgesic and Antiinflammatory Compounds Inhibiting Prostaglandin E₂, Arzneim. Forsch./ Drug Res., 45(1), 693, 1995.
5. Lespagnol, A., Cannesson, M. L., Hypnotic Effect of Benzoxazolone Substitutes, Bull. Soc. Chim., 12, 386, 1945.
6. Varma, R. S., Potential Biologically Active Agents VI. Synthesis of 3-Substituted-6-Nitrobenzoxazolin-2-ones, Curr. Sci. 42, 464, 1973.
7. Sen Gupta, A., Garg, M., Chandra, U., Synthesis of New Mannich Bases Derived from Substituted Benzimidazole, Benzoxazolone, Benoxazol-2-thione, Oxadiazol-2-thiones and Their Biological Activities, J. Indian Chem. Soc., 56(12), 1230, 1979.
8. Varma, R. S., Kapoor, A., Potential Biologically Active Agents. Part XXI. 1-(4-Benzoylmethylaminobenzoyl)morpholines and Piperidines as Antimicrobial Agents, Indian J. Chem., 18B(2), 200, 1979.
9. Erol, D. D., Erdoğan, H., Yuluğ, N., Studies on Piperidinomethyl-2(3H)-Benzoxazolone Derivatives, FABAD Far. Bilimler Der., 10(2), 118, 1985.
10. Erdoğan, H., Yuluğ, N., Antifungal Activity of 3-Arylpiperazinobenzoxazolones, Doğa Türk Tıp Ecz. Der., 12(3), 239, 1988.
11. Erol, D. D., Erdoğan, H., Yuluğ, N., Synthesis and Biological Activity of 6-Acyl-3-substituted-2(3H)-Benzoxazolones, J. Pharm. Belg., 44(5), 334, 1989.

12. Erdoğan, H., Yuluğ, N., Synthesis of Some New Mannich Bases of 2-Benzoxazolinones and Their Antimicrobial Activities, H. Ü., Ecz. Fak. Der., 9(1), 35, 1989.
13. Erdoğan, H., Şafak, C., Ertan, M., Yuluğ, N., Synthesis of Some Arylidenehydrazinothiazoles and Their Antimicrobial Activities, J. Ind. Chem. Soc., 66, 45, 1989.
14. Shibata, T., Sugimura, Y., Synthetic Studies of 1- β -Methylcarbapenem Antibiotics, The Journal of Antibiotics, XLII(3), 374, 1989.
15. Kalcheva, V., Mincheva, Z., Andreeva, P., Synthesis and In Vitro Activity of New Cephalosporin Derivatives Containing a Benzoxazolone Ring, Arzneim.-Forsch., 40(9), 1030, 1990.
16. Erdoğan, H., Şafak, C., Balkan, A., Palaska, E., Yuluğ, N., Studies on Some S-(3-Methylbenzoxazolone-6-yl)acetyl/propionyl 4-Substituted Piperazinocarbamodithioic Acid Derivatives, H. Ü. Ecz. Fak. Der., 11, 13, 1991.
17. Vaccher, M. P., Lesieur, D., Lespagnol, C., Bonte, J. P., Lamar, J. C., Beaughard, M., Dureng, G., Phenylethanolamines Benzoxazoliniques Antagonistes Des Recepteurs Adrenergiques. Etude Chimique et Pharmacodynamique, Il Farmaco, 41(4), 257, 1986.
18. Okujima, H., Narimatsu, A., Furuya, R., Kitada, Y., Heterocyclicamino-2(3H)-Benzoxazolones or Their Salts as Cardiotonics, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 02 59,575 28 Feb, 1990. Ref. C. A., 113, 59162j, 1990.
19. Bonte, J. P., Piancastelli, M. C., Lesieur, I., Lamar, J. C., Beaughard, M., Dureng, G., Amino Ketone and Amino Alcohol Derivatives of Benzoxazolinone: Synthesis, Adrenergic and Antihypertensive Properties, Eur. J. Med. Chem., 25, 361, 1990.
20. Von der Saal, W., Hölck, J. P., Kampe, W., Mertens, A., Müller-Beckmann, B., Nonsteroidal Cardiotonics. 2. The Inotropic Activity of Linear Tricyclic 5-6-5 Fused Heterocycles, J. Med. Chem., 32, 1481, 1989.
21. Brunet, C., Luycks, M., Cazin, M., 6-(2-Aminomethyl)-Benzoxazolinones: Potent Dopaminergic Antagonists, Acta Ther., 13(2), 125, 1987.

22. Weinstok, J., Gaitanopoulos, D. E., Stringer, O. D., Franz, R. G., Hieble, J. P., Kinter, L. B., Mann, W. B., Flaim, K. E., Gessner, G., Synthesis and Evaluation of Non-Catechol D-1 and D-2 Dopamine Receptor Agonists: Benzimidazol-2-one, Benzoxazole-2-one and the Highly Potent Benzothiazol-2-one-7-ethylamines, *J. Med. Chem.*, 30(7), 1166, 1987.
23. Advani, S., Sam, J., Potential Anticancer and Antiviral Agents. Substituted 3-[1'(2',3',4'-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)]-2-benzoxazolinones (1) , *J. Heterocyclic Chem.*, 5, 119, 1968.
24. Cazin, M., Lesieur, I., Boniface, B., Boniface, M., Lesieur, D., Cazin, J. C., In Vitro Study of the Inhibitory Effect of Various β -Aminoketones on Platelet Aggregation, *Acta. Ther.*, 6(3), 205, 1980.
25. Kitaura, Y., Oku, T., Baba, Y., Kasahara, C., Hashimoto, M., Benzoxazolinone and Benzothiazolone Derivatives, *PCT Int. Appl. WO 85 01.289*, 28 Mar, 1985. *Ref. C. A.*, 103, 87865c, 1985.
26. Tsukamoto, Z., Kosegi, K., Takehara, H., Ishizuka, Y., Asami, Y., Yaginuma, H., Sato, M., Yamada, T., Preparation of 4,5-Dihydro-6-(4-substitutedphenyl)-3(2H)-pyridazinones as Antithrombotics, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63,145,272 [88,145,272]* 17 Jun 1988. *Ref. C.A.*, 110, 135254w, 1989.
27. Lowe, J.A., Nagel, A.A., Neuroleptic Arylpiperazinylalkyl-substituted Heterocycles and Their Pharmaceutical Compositions and Use, U. S. US 4,831,031 16 May 1989. *Ref. C. A.*, 111, 153842m, 1989.
28. Lowe, J.A., Nagel, A.A., Preparation of (Heterocyclophenylalkyl)-piperazinylarenes as Antipsychotics, *Eur. Pat. Appl. EP 281,309* 07 Sep 1988. *Ref. C. A.*, 39024a, 1989.
29. Varma, S.R., Chauhan, S., Synthesis of Substituted 2-Phenylbenzothiazoles and 5(6)-Nitro-1,3-Disubstituted-Benzimidazoline-2-thiones as CNS Active Agents, *Indian J. Chem.*, 27B, 438, 1988.
30. Lespagnol, A., Cannesson, M.L., Activity of Aliphatic Groups Attached to a Benzene Nucleus, *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 138, 529, 1944. *Ref. C. A.*, 40, 131, 1946.

31. Katsura, Y., Nishino, S., Takasugi, H., Studies on Antiulcer Drugs. I. Synthesis and Antiulcer Activities of Imidazo[1,2-a]pyridinyl-2-oxobenzoxazolidines 3-oxo-1,4-benzoxazines and Related Compounds, *Chem. Pharm. Bull.*, 39(11), 2937, 1991.
32. Kalcheva, V., Khadzhieva, B., Gulubov, B., Synthesis of 1-(2-Hydroxyaryl)-3-N-butylureas, *Izv. Khim.*, 21(1), 101, 1988. Ref. C. A., 110, 38704k, 1989.
33. Nakena, M., Kokura, T., Ho, F., Preparation of Benzoxazolinones as Antiallergy and Antiinflammatory Agents, Eur. Patent 360.566 (Cl. C07D263/58), 28 Mar, 1990. Ref. C. A., 113, 132163s, 1990.
34. Bywater, W.G., Coleman, W.R., Kamm, O., Merritt, H., Synthetic Anticonvulsants. The Preparation and Properties of Some Benzoxazoles, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 905, 1945.
35. Misra, R.S., Barthwall, J.P., Parmar, S.S., Brumleve, J., Substituted Benzoxazole/Benzothiazole-2-thiones; Interrelationship Between Anticonvulsant Activity and Inhibition of Nicotinamide Adenine Dinucleotide Dependent Oxidations and Monoamine Oxidase, *J. Pharm. Sci.*, 63(3), 401, 1974.
36. Bonte, J. P., Lesieur, D., Lespagnol, C., Plat, M., Cazin, J. C., Cazin, M., Acyl-6 Benzoxazolinones, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, 9(5), 491, 1974.
37. Lespagnol, A., Mercier, J., Lespagnol, C. : Etude de la benzoxazolinone et de certains de ses derives, *Comp. Rend. Soc. Biol. Lille*, 138, 529, 1944.
38. Lespagnol, A., Mercier, J., Lespagnol, C., Etude de la benzoxazolinone et de certains de ses derives; *Arch. Int. Pharm. Ther.* 94(2), 211, 1953.
39. Close, W. J., Tiffany, B. D., Spielman, M. A., The Analgesic Activity of Some Benzoxazolone Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 1265, 1949.
40. Mercier, F., Etzensperger, P., Potentialisation par la Sparteine de l'Activite Analgesique Experimentale; *Comp. Rend. Soc. Biol.* 148, 1431, 1954.
41. Lespagnol, C., Cazin, M., Cazin, J.C., Lesieur, D., Dupont, C., Analgesic Activity of Benzoxazolinone Derivatives ; *Chem. Ther.* 2(5), 347, 1967.
42. Aries, R., 3-Acylbenzoxazolinone Derivatives Having Antiinflammatory, Anthirhaumatic, Analgesic, Antipyretic; and Muscular Relaxative Properties; *Fr. Pat.* 1, 593, 066 03 Jul. 1970.

43. Renard, P., Lesieur, D., Lespagnol, C., Cazin, M., Brunet, C., Cazin, J.C., 6-Acylbenzoxazolinones and 6-Acyl-2-oxo-3-benzoxazolinyl Alconic acids. Chemical and Pharmacological Study, Eur. J. Med. Chem_Chim. Ther., 5(5), 453, 1980.
44. Lespagnol, C., Lesieur, D., Cazin, J.C., Cazin, M., Brunet, C., Etude chimique et Pharmacodynamique de β -Amino-cetones de Structure Benzoxazolinonique, Eur. J. Med. Chem_Chim. Ther, 11(1), 33, 1976.
45. Cazin, J.C. Cazin, M., Brunet, C., Propriétés Antihistaminiques du Chlorhydrate de (piperidino-3' propanoyl)-6 methyl-3 benzoxazolinone, Eur. J. Med. Chem Chim. Ther, 13(3), 223, 1978.
46. Erol, D. D., Sunal, R., Duru, S., Synthesis and Screening of Analgesic and Anti-inflammatory Activity of 6-Acyl-3-(4-substituted benzoylmethyl)-2(3H)benzoxazolones, Arzneim. Forsch./ Drug Res., 40(4), 478, 1990.
47. Erdoğan, H., Debeart, M., Cazin, J. C., Synthesis of 2-Benzoxazolinone Derivatives and Their Analgesic Properties, Arzneim. Forsch./ Drug Res., 41, 73, 1991.
48. Aflyatunova, R.G.; Babakhanova, Kh.R., Aliev, N.A., Benzoxazolinones VI.Reaction of Benzoxazolinone and Benzoxazolinethione with Substituted α -Halocarbonyl Compounds., Khim.Prir.Soedin., (3), 411-15, 1987. Ref. C. A., 110, 173130k, 1989.
49. Delhomel, J.F., Yous, S., Deproux, P., Lesieur, D., Synthesis of 2(3H)-Benzoxazolinone Derivatives as Potential β -3-Adrenergic Receptor Ligands, J. Heterocyclic Chem., 36(5), 1241, 1999.
50. Kalckhoff, F. A., Zur Kenntniss der Amidophenole, Chem. Ber., 16, 1825, 1883.
51. Harsanyi, K., Toffler, F., Cyclization of N-(o-Hydroxyphenyl)Urethans with Alkaline Catalysts to Benzoxazol-2-ones, Ann. Chim., 54(11), 1066, 1964. Ref. C. A., 62, 11796g, 1965.
52. Sandmeyer, T., Ueber die Einwirkung von Imidokohlensäureester auf Aromatische Orthoverbindungen, Chem. Ber., 19, 2650, 1886.

53. Macdonald, S.F., Chechak, A.J., A Note on The Preparation of Benzoxazolone and 2,8-dihydroxynaphth[1,2]oxazole, *Can. J. Research*, 26B, 432, 1948. Ref. C. A. 42, 6807d, 1945.
54. Heise, H., Mees, B., Benzoxazolones and Benzothiazolones, *Ger. Offen.*, 2,131,366 (Cl. C07d), 22 Feb 1973. Ref. C. A., 78, 124576x, 1973.
55. Nachmann, R.J., o-Hydroxyphenylureas. Intermediates in the Urea Fusion Synthesis of 2-Benzoxazolinones, *J. Heterocyclic Chem.*, 20, 1423, 1983.
56. Chetmicki, St. V., Ueber das Carbonyl-o-amidophenol und Thiocarb-o-amidophenol, *Chem. Ber.*, 20, 177, 1887.
57. Meyer, V., Uber Abklömmlinge des o-Aminophenols, *J. Pr. Chem.*, 92, 270, 1915. Ref. C. A., 10, 594, 1916.
58. Baltrusis, R., Beresnevicius, Z., Mitskevicius, V., Khapchaev, Y.K., Mironova, L., Derivatives of 3-(3-Benzoxazolonyl)propanoic acid, USSR, SU 1,143,745 (Cl. C07D263/58), 07 Mar 1985, Appl. 3,665,476, 23 Nov 1983, *Otkrytiya Izobret*, 92-3, 1985. Ref. C. A., 103, 196069s, 1985.
59. Chen, B., Fengping, L., Synthesis of Benzoxazolone, *Jingxi Huagong*, 15(1), 43, 1998. Ref. C. A.: 128, 243981m, 1998.
60. Graebe, C., Rostovzeff, S., Ueber die Hofmann'sche Reaction (Ueberführung der Amide in Amine), *Chem. Ber.*, 35, 2751, 1902.
61. Ostaszynski, A., Plenkiewicz, H., Urbanski, T., Preparation of Benzoxazolones from Halosalicylhydroxamic acids and Ethyl Chloroformate, *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim.*, 19(1), 15, 1971. Ref. C. A., 75, 20255p, 1971.
62. Stoermer, R., Umlagerung Aromatischer Säureazide in Arylisocyanate, *Chem. Ber.*, 42, 3133, 1909.
63. Lespagnol, C., Marcincal-Lefebvre, A., La Benzoxazolinone et ses Derives Consideres Sous l'angle de la Chimie Therapeutique, *Bull. Chim. Ther.*, 2(5), 395, 1967.
64. Kinugawa, J., Ochiai, M., Yamamoto, H., Fungicides. I. Synthesis and Antifungal Activity of 6-Methoxy-2-Benzoxazolinone, *Yakugaku Zasshi*, 79, 931, 1959. Ref. C. A., 54, 497, 1960.

65. Sam, J., Richmond, C.W., Valentine, J.L., 3-Aminoalkyl-2-Benzoxazolinones, *J. Med. Chem.*, 10, 408, 1967.
66. Sam, J., Valentine, J.L., Richmond, C.W., 3-Substituted-2-Benzoxazolinones, *J. Pharm. Sci.*, 57(10), 1763, 1968.
67. Faddeeva, M.I., Baskokov, Y. A., Herbicidal Derivatives of Hydroxyamine. XXV. New Method of Synthesis of Benzoxazolinones, *Khim. Geterosikl. Soedin*, Sb. 2: Kislorodsoderzhashchie Geterotsikly, m318, 1970. Ref. C. A., 76, 140611u, 1972.
68. Nachmann, R., Convenient Preparation of 2-Benzoxazolinones with 1,1-Carbonyldiimidazole, *J. Heterocyclic Chem.*, 19, 1545, 1982.
69. Kumar, P., Gagliardo, R. W., Chilton, W. S., Soil Transformation of Wheat and Corn Metabolites MBOA and DIM₂BOA into Aminophenoxazinones, *J. Chem. Ecology*, 19(11), 2453, 1993.
70. Nachman, R.J., 3-(1-Imidazolyl)-6-Methoxy-2-Benzoxazolinone. A Byproduct of the Synthesis of 6-MBOA with 1,1'- Carbonyldiimidazole, *J. Heterocyclic Chem.*, 22, 279, 1985.
71. Maleski, R.J., Osborne, C. E., Cline, S.M., A Simple Synthesis of 2(3*H*)-Benzoxazolones Using Phenyl Chloroformate, *J. Heterocyclic Chem.*, 28(8), 1937, 1991.
72. Yamahara, T., Takamatsu, H., Benzoxazolinones, *Jpn. Kokai* 73 34,875 (Cl. 16 E34). 22 May 1973. Ref. C. A., 79, 66345d, 1973.
73. Balaban, I. E., Derivatives of 4-Methyl-4,6-, 4,7- and 4,8-Dimethyl-2-hydroxyquinolines, *J. Chem. Soc.*, 2346, 1930.
74. Miyata, T., Kanbe, N., Murai, S., Sonoda, N., Nishiguchi, I., Hirashima, T., A New Synthesis of Benzimidazolones, Benzoxazolones and Benzothiazolones from o-Substituted Nitrobenzenes Using Sulfur and Carbon Monoxide, *Nippon Kagaku Kaishi*, 7, 1332, 1987. Ref. C. A., 108, 94463b, 1988.
75. Sam, J., Plampin, J.N., Poos, G.I., Methylated 2-Amino-5-chlorobenzoxazoles, *J. Org., Chem.*, 23, 1500, 1958.

76. Wang, S., Xiangbin, Y., Deyu, X., Improved Preparation of Muscle Relaxant Chlorzoxazone, *Yiyao Gongye*, 18(2), 49, 1987. Ref. C. A., 107, 198147, 1987.
77. Yue, Q., Bacon, C.W., Richardson, M. C., Biotransformation of 2-Benzoxazole and 6-Methoxy-Benzoxazolinone by *Fusarium Moniliforme*, *Phytochemistry*, 48(3), 451, 1998.
78. Beck, S. D., Kaske, E. T., Smissman, E. E., Quantitative Estimation of the Resonance Factor, 6-Methoxybenzoxazolinone, in Corn Plant Tissue, *J. Agric. Food. Chem.*, 5, 933, 1957.
79. Grambow, H. J., Lückge, J., Klausener, A., Müller, E. Z., Occurrence of 2-(2-Hydroxy-4,7-dimethoxy-2H-1,4-Benzoxazin-3-one)-Beta-D-D-Glucopyranoside in *Triticum Aestivum* Leaves and Its Conversion into 6-Methoxy-Benzoxazolinone, *Zeitschrift Fur Naturforschung C*, 41(7,8), 684, 1986.
80. Smissmann, E. E., Corbett, M. D., Jenny, N. A., Kristiansen, O., Mechanism of the Transformation of 2,4-Dihydroxy-1,4-benzoxazin-3-ones and 2-Hydroxy-2-methyl-4-methoxy-1,4-benzoxazin-3-one to 2-Benzoxazolinone, *J. Org. Chem.*, 37(11), 1700, 1972.
81. Nicoller, G.F., Hedin, P.A., Davis, F.M., 5-, 6- and 7-Methoxybenzoxazolinone: Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectra and Biological Activity, *J. Agric. Food Chem.*, 30, 1133, 1982.
82. Matsumoto, I., Okazawa, M., Jap. Patent 7431663, Banyu Pharmaceutical Co., 1974. Ref. C. A., 81, 63612, 1974.
83. Hietala, P., Wahlroos, O., The Synthesis of 6-Methoxy(3)-Benzoxazolinone, *Acta Chem. Scand.*, 10(7), 1196, 1956.
84. Smissman, E. E., LaPidus, J. B., Beck, S.D., Isolation and Synthesis of an Insect Resistance Factor from Corn Plants, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 4697, 1957.
85. Koyama, T., Yamato, M., Kubota, K., Studies on the Constituents of *Coix* Species. III. Synthesis of Coixol and its Related Compounds, *J. Pharm. Soc. Japan*, 76, 1002, 1957.

86. Takeda, K., Ogura, H., Studies on Heterocyclic Compounds. XLIII. Insertion Reaction of Carbonyl Group Using Disuccinimido Carbonate (DSC), *Synt. Comm.*, 12(3), 213, 1982.
87. Sicker, D., A Facile Synthesis of 6-Methoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazole, *Synthesis*, 875, 1989.
88. Fielder, D. A., Total Synthesis of 4-Acetylbenzoxazolin-2-one, *J. Nat. Prod.*, 58(3), 456, 1995.
89. Kluge, M., Sicker, D., Synthesis of 4-Acetylbenzoxazolin-2(3H)-one Reported from Zea Mays, *J. Nat. Prod.*, 61, 821, 1998.
90. Sam, J., Valentine, J. L., Preparation and Properties of Benzoxazolinones, *J. Pharm. Sci.*, 58(9), 1043, 1969.
91. Seidel, P., Ueber die Benzoxazolones, *J. Pr. Chem.*, 42(2), 455, 1890.
92. Zinner, H., Herbig, H., Zur Lactam-Lactim-Tautomerie des Benzoxazolons, *Chem. Ber.*, 88, 693, 1955.
93. Zinner, H., Herbig, H., Das Chemische Verhalten des 5,7-Dinitrobenzoxazolons Gegen Diazomethane, Carbonsäure und Sulfonsäurechloride, *Chem. Ber.*, 88, 1241, 1955.
94. Zinner, H., Herbig, H., Strukturbeweis und Bildungsmechanismus der Mannich-Basen des Benzoxazolons, *Chem. Ber.*, 90, 1548, 1957.
95. Zinner, H., Herbig, H., Wistup, I., Wigert, H., Über das Chemische Verhalten der Nitro-benzoxazolone, *Chem. Ber.*, 92, 407, 1959.
96. Zinner, H., Herbig, H., Amino- und Hydroxy-benzoxazole, *Chem. Ber.*, 93, 1331, 1960.
97. Groth, P., Crystal Structure of Some Benzoxazolinone Derivatives, *Acta Chem. Scand.*, 27(3), 945, 1973.
98. Sam, J., Plampin, J. N., Benzoxazoles: Potent Skeletal Muscle Relaxants, *J. Pharm. Sci.*, 53(5), 538, 1964.
99. Rouy, N., Dewilde, F., Chlorinated Benzoxazolone Derivatives, *Eur. Pat. Appl. EP 37,352 07 Oct 1981. Ref. C. A.*, 96, 35229r, 1982.
100. Bender, G., Ueber Substituierte Chlorstickstoffe, *Chem. Ber.*, 19, 2271, 1886.
101. Clark, R., Pessolana, A. A., Synthesis of Some Substituted Benzoxazolones, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 1662, 1958.

102. Eckstein, Z., Zukowski, E., The Fungucidal Properties of Certain Derivatives of Benzoxazalone, *Przemysl. Chem.*, 37, 418, 1958. *Ref. C. A.*, 53, 5246, 1959.
103. Wagner, G., Leistner, S., Daertellung von 4,6-Dinitrobenzoxazolinonen und deren Spaltung zu 3,5-Dinitro-2-aminophenolen, *Die Pharmazie*, 26, 280, 1971.
104. Scudi, J.V., Bush, R.P., A Stable Derivative of 1-Amino-2-hydroxybenzene-4-sulfonamides, *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 879, 1941.
105. Aichaoui, H., Poupaert, J.H., Lesieur, D., Henichart, J.P., Regioselectivity in the C-Acylation of 2(3H)-Benzoxazolones, *Tetrahedron*, 47(33), 6649, 1991.
106. Aichaoui, H., Lesieur, D., Henichart, J.P., Unequivocal Perparation of 4- and 5-Acyl-2-aminophenols, *Synthesis*, 679, 1990.
107. Aichaoui, H., Lesieur, D., Henichart, J. P., A Convenient and Effient Method for the Preparation of 6-Acyl-2(3H)Benzoxazolones, *J. Heterocyclic Chem.*, 29, 171, 1992.
108. Aichaoui, H., Poupaert, J.H., Lesieur, D., Henichart, J. P., AlCl_3 -DMF Reagent in the Friedel-Crafts Reaction. Application to 2(3H)benzoxazolones in Haworth Reaction, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 101(2), 1053, 1992.
109. Yous, S., Poupaert, J.H., Lesieur, I., Depreux, P., Lesieur, D., AlCl_3 -DMF Reagent in the Friedel-Crafts Reaction. Application to the Acylation Reaction of 2(3H)-Benzothiazolones, *J. Org. Chem.*, 59, 1574, 1994.
110. Shen, S., Liu, H., Chen, Y., The First Friedel-Crafts Reaction of Nitrobenzene, *J. Org. Chem.*, 55, 3961, 1990.
111. Uçar, H., Derpoorten, K. V., Depovere, P., Lesieur, D., Isa, M., Masereel, B., Delarge, J., Poupaert, J. H., Fries Like Rearrangement, A Novel And Efficient Method for Synthesis of 6-Acyl-2(3H)-benzoxazolones and 6-Acyl-2(3H)-benzothiazolones, *Tetrahedron*, 54, 1763, 1998.
112. Uçar, H., Derpoorten, K. V., Kanyonyo, M., Isa, M., Lambert, D., Lesieur, D., Poupaert, J. H., Synthesis of 6-Benzoyl-2(3H)-Benzoxazolone and and 6-Benzoyl-2(3H)-benzothiazolones, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 105(12), 773, 1996.

113. Renard, P., Lesieur, D., Lespagnol, C., Acyl-6- Benzoxazolinones et Acides (acyl-6 oxo-2- Benzoxazolinyl-3-) alcanoniques, Eur. J. Med. Chem., Chim. Ter., 15(5), 453, 1980.
114. Cotellet, N., Cotellet, P., Lesieur, D., Acylation of 2,3-Dihydrobenzoxazol-2-one in Two-Steps Method Involving an Acyl Migration, Synth. Comm., 19(18), 3259, 1989.
115. Ishida, S., Hashida, Y., Shizuka, H., Matsui, K., Photochemical Reactions of N-acyl-2,3-dihydrobenzoxazol-2-ones, Bull. Chem. Soc. Japan, 52(4), 1135, 1979.
116. Ozdowska, Z., 5-(Aminoalkyloxy)benzoxazolinones, Polish Patent, 85-783, 30 Sep 1976. Ref. C. A., 87, 117841n, 1977.
117. Mairesse, P. G., Boivin, J. C., Thomas, D. J., Structure de la Benzoyl-6-Dihydro-2,3 Benzoxazole-1,3 One-2, $C_{14}H_9NO_3$, Acta Cryst., C40, 1019, 1984.
118. Follet-Houttemane P. C., Boivin, J. C., Structure de la Benzoyl-6-Dihydro-2,3 Benzothiazole-1,3 One-2, Acta Cryst., C47, 882, 1991.
119. Breivogel, P. J., Ridge, G. N. J., Substituted Benzoxazoles, U. S. Patent 3.161. 649, 1964.
120. Lesieur, D., Aichaoui, H., Lespagnol, C., Bonnet, J., Nouveaux Derivatives D'Acyl-5 Benzoxazolinone, Leurs Procedes De Preparation et Les Compositions Pharmaceutiques Qui Les Contiennent, European Patent, EP 0 390 673 A1, 1990.
121. Guran, V. M., Jagwani, U. K., Study of Some Reactions on Acetophenone Derivatives II, J. Indian Chem. Soc., 56, 325, 1979.
122. Baytaş, S., Bazı 7-Açıl-3-Süstitüe-5-kloro-2-benzoksazolinon Türevleri Üzerinde Çalışmalar, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2002.
123. March, J., Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, 4th edition, John Wiley&Sons, New York, USA, 1992.
124. West, C. T., Donnelly, S. J., Koostro, J. A., Silane Reductions in Acidic Media. II. Reductions of Aryl Aldehydes and Ketones by Trialkylsilanes in

- Trifluoroacetic acid. A Selective Method for converting the Carbonyl Group to Methylene, *J. Org. Chem.*, 38(15), 2675, 1973.
125. Aichaoui, H., Lesieur, D., Lespagnol, C., Devissaguet, M., Guardiola, B., Acylbenzoxazolinones Compounds, U. S. Patent 5.147.883, 1992.
 126. Koyama, T., Yamato, M., Constituents of *Coix* Species. I. Constituents of the Root of *Coix Lachryma-jobi*, *J. Pharm. Soc. Japan*, 75, 702, 1955. Ref. C. A., 50, 3402, 1956.
 127. Desai, R. D., Hunter, R. F., Khalidi, A. R. K., The Unsaturation and Tautomeric Mobility of Heterocyclic Compounds, *J. Chem. Soc.*, 321, 1938.
 128. Hoyer, E., Noll, W., β -Hydroxyethyl-o-Aminophenol Sulfone Sulfuric Acid Esters, U. S. Patent, 3.135.779 (Cl. 260-457), 02 Jun, 1964. Ref. C. A., 64, 6566f, 1964.
 129. Bonte, J. P., Lesieur, D., Lespagnol, C., Cazin, J. C., Cazin, M., Acyl-6 Benzoxazolinones, Preparations de Quelques Produits de Transformatron, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 9(5), 497, 1974.
 130. Takahashi, T., Yoneda, F., Syntheses of Heterocyclic Compounds of Nitrogen. CX. Azophenoxazine Derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, 6, 378, 1958. Ref. C. A., 53, 8142, 1959.
 131. Bränstad, J., Ekberg, G., Hydrolysis of and Transformation Between Phenyl-2-oxazolidones and 2-Benzoxazolinones, *Acta Pharm. Suecica*, 9, 475, 1972.
 132. Mustafa, A., Asker, W., Hishmat, O. H., Action of Grignard Reagents. VIII. Action of Organomagnesium and Lithium Compounds on Benzo-, Naphto-(2', 3')-oxazol-2-ones and Their N-Substituted Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.*, 77(4), 5127, 1955.
 133. Wagner, G., Leistner, S., Effects of Amines and Hydrazines on Benzoxazolinone and Benzoxalinethione, *Pharmazie*, 31(6), 345, 1976.
 134. Bower, J. D., Stephans, F. F., The Action of Hydrazine on Benzoxazolones, *J. Chem. Soc.*, 325, 1951.
 135. Norman, G. G., Kay, D. J., Complex Metal Hydride Reactions. I. Lithium Aluminum Hydride Reduction of Heterocyclic Nuclei, *J. Am. Chem. Soc.*, 78(2), 2167, 1956.

136. Raiford, L.C., Inman, G.O., Benzoxazolone Formation in the Attempt to Prepare Certain Mixed Diacyl Derivatives of o-Aminophenol, *J. Am. Chem. Soc.*, 56, 1586, 1934.
137. Lucas, M.R., Vantu, M.V., Spectrochemistry of Organic Nitrogen Compounds. Structure and Absorption of Benzoxazolones and Phenemorpholones, *Bull. Soc. Chim. France*, 3, 1165, 1936. *Ref. C. A.*, 30, 6645, 1936.
138. Lespagnol, C., Derivatives of 2-Benzoxazolone, *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 237, 1164, 1953. *Ref. C. A.*, 49, 1008, 1955.
139. Sam, J., Richmond, C. W., 3-Piperazinoalkyl-2-benzoxazolinones, U. S. Patent, 3.369.022 (Cl. 260-268), 13, Feb 1968, Appl. 07 Nov 1966. *Ref. C. A.*, 69, 36106c, 1968.
140. Erdoğan, H., Debaert, M., Cazin, J., Synthesis of Some 2-Benzoxazolinone Derivatives and Their Analgesic Properties, *Arzneim.-Forsch./ Drug Res.*, 41(I), 1, 73, 1991.
141. Zinner, H., Herbig, H., Wigert, H., Benzoxazole, IV. Mitteil: Mannich-Basen des Benzoxazolons, *Chem. Ber.* 89, 2131, 1956.
142. Erdoğan, H., Ünlü, S., Sunal, R., Analgesic Activity of Some 3-(Arylpiperidinomethyl)-2-Benzoxazolinone Derivatives, *Arch. Pharm.*, 322, 75, 1989.
143. Gökhan, N., Erdoğan, H., Tel, B.C., Demirdamar, R., Analgesic and Antiinflammatory Activity Screening of 6-Acyl-3-piperazinomethyl-2-benzoxazolinone Derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 31, 625, 1996.
144. Varma, R. S., Nobles, W. L., Synthesis and Antibacterial Activity of Certain 3-Substituted Benzoxazolinones, *J. Pharm. Sci.*, 57, 39, 1968.
145. Zinner, H., Wigert, H., Mannich-Basen des Benzoxazolons mit Primären Aromatischen Aminen, *Chem. Ber.*, 94, 2209, 1961.
146. Toyoshima, T., Nobumichi, M., Benzo-heterocyclic Compounds. VI. Synthesis of Benzoxazolinone and Benzoxazinone Derivatives. 4. Synthesis of Mannich Base of 2-Benzoxazolinones and Their Quaternary Ammonium Salts., *Yakugaku Zasshi*, 87(12), 1548, 1967. *Ref. C. A.*, 69, 27303n, 1968.

147. Zinner, H., Spangenberg, B., Mannich-Basen des Benzimidazolons ein Beitrag zum Bildungsmechanismus von N-Mannich Basen, Chem. Ber., 91, 1432, 1958.
148. Roth, H. J., Zum Mechanismus der Mannich-Reaktion, Arch. Pharm., 66(10), 623, 1961.
149. Eirin, A.M., Ravina, E., Montanes, J.M., Calleja, J.M., Synthesis and Potential Neuroleptic Activity of New Mannich Bases Derived from α -Tetralone and N-arylpiperazines, Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther., 11(1), 29, 1976.
150. Zinner, H., Randow, F., Benzazoles. XXIII. Benzoxazolone-3-yl Ketones., J. Prakt. Chem., 33(3-4), 144, 1966. Ref. C. A., 66, 55427n, 1967.
151. Milcent, R., Akhnazarian, A., Lessen, N., Synthesis of 1-(2-Hydroxyphenyl)-2,4-imidazolidinedione Dderivatives Through Cyclic Transformations of Ethyl 2-Oxo-3(2H)-benzoxazoleacetate Derivatives, J. Heterocyclic Chem., 33, 1829, 1996.
152. D'Amico, J. J., Bollinger, F. G., Derivatives of 3-(2-Hydroxyethyl)-2-Benzothiazolinone and Related Compounds, J. Heterocyclic Chem., 25, 1601, 1988.
153. D'Amico, J. J., Bollinger, F. G., Synthesis of 3-Substituted-2-Benzothiazolin-one, Benzoxazolinone and Benzothiazolinone-2-thione, J. Heterocyclic Chem., 26, 1245, 1989.
154. D'Amico, J. J., Bollinger, F. G., Derivatives of 2-Oxo-3(2H)-Benzothiazoline-acetonitrile and Related Compounds. II. Synthesis of 2-Oxo-alkyl Esters of 3(2H)-Benzothiazolineacetimidic Acids and related Products, J. Heterocyclic Chem., 25, 1487, 1988.
155. Pilli (Ayyıldız), H. G., Özkanlı, F., Şafak, C., Erdoğan, H., Ünlü, S., Gümüşel, B., Demirdamar, R., 2-(6-Acyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acetamide and 2-(6-Acyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acetonitril Derivatives and Analgesic Activities, Pharmazie, 49, 63, 1994.
156. Kalcheva, V., Simon, D., Cyanoethylation of Benzoxazolthione, Benzoxazolone and Some Benzoxazolone Derivatives, God. Sofi. Univ. Khim. Fak., 64, 33, 1972. Ref. C. A., 78, 159504z, 1973.

157. Aliev, N. A., Askarov, M. A., Shakirova, E. N., Gafurova, L. N., Mokminov, A., aripov, K. N., Preparation of 3-Benzoxazolonyl- β -propionitriles, *Uzb. Khim. Zh.*, 6, 51, 1979. Ref. C. A., 93, 46493m, 1980.
158. Aliev, A., Aflyatunova, R. G., Giyasov, K., Synthesis and Biologically Active Substances in Benzoxazolinone and Benzoxazolinethione Series, *Fungitsidy*, 46, 1980. Ref. C. A., 94, 192196d, 1981.
159. D'Amico, J.J., Herbicidal N-Substituted Benzothiazolines and benzoxazolines, *Eur. Patent, Appl.* 7,772 (Cl.C07D263/58), 06 Feb 1980, US Appl. 926,470,20, 20 Jul 1978. Ref. C. A., 93, 150241p, 1980.
160. Weinstock, J., Gaitanopoulos, D. E., Stringer, O. D., Franz, R. G., Hieble, J. P., Kinter, L. B., Mann, W. A., Flaim, K. E., Gessner, G., Synthesis and Evaluation of non-Catechol D-1 and D-2 Dopamine Receptor Agonist: Benzimidazol-2-one, Benzoxazol-2-one and Highly Potent Benzothiazol-2-one 7-Ethylamines, *J. Med. Chem.*, 30, 1166, 1987.
161. Ünlü, S., 5-Kloro-2-benzoksazolinonlar Üzerinde Çalışmalar, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 1988.
162. Lespagnol, A., Lespagnol, C., Lesieur, D., Marcincal-Lefebvre, A., Dupont, C., 3-Benzoxazolinone Alkanoic Acids, *Chim. Ther.*, 2(5), 343, 1957. Ref. C. A., 43827s, 1968.
163. Kalcheva, V., Lozanova, K., Simov, D., Terent'ev, P. B., Synthesis of N-substituted-2-benzoxazolones, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 9, 1185, 1985. Ref. C. A., 104, 68778f, 1986.
164. Doğruer, D.S., Ünlü, S., Yeşilada, E., Şahin, M.F., N-(2pyridinyl)-2-[2(3H)-benzoxazolone-3-yl]acetamides: Synthesis, Antinociceptive and Anti-inflammatory Activity, *Il Farmaco*, 52(12), 745, 1997.
165. Pilli, G., Erdoğan, H., Sunal, R., Some New Benzoxazolinone-3-yl)alkanoic Acid Derivatives with Analgesic and Antiinflammatory Activities, *Arzneim.-Forsch./ Drug Res.*, 43(II), 1351, 1993.
166. D'Amico, J. J., Bollinger, F. G., Synthesis of 2-Oxo-3-benzothiazolineacethyl Chloride, 5-Chloro-2-oxo-3- benzothiazolineacethyl Chloride and Derivatives, *J. Heterocyclic Chem.*, 25(4), 1183, 1988.

167. Doğruer, D. S., Ünlü, S., Şahin, M. F., Yeşilada, E., Antinociceptive and Antiinflammatory Activity of Some (2-Benzoxazolone-3-yl and 2-Benzothiazolone-3-yl)acetic Acid Derivatives, *Il Farmaco*, 53, 80, 1998.
168. Önkol, T., Doğruer, S., Ito, S., Şahin, M. F., Synthesis and Antinociceptive Activity of (5-Chloro-2-benzothiazolinon-3-yl)acetamide Derivatives, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 333, 337, 2000.
169. Simov, D., Kalcheva, V., Bolcheva, K., Synthesis and Structure of 3-(2-Hydroxyiminopropyl)-2-benzoxazolones, *God. Sofii, Univ. Khim. Fak.*, 70(2), 35, 1979. *Ref. C. A.*, 93, 95169u, 1980.
170. Ünlü, S., Abbasoğlu, U., Şahin, M. F., Some New Amide Derivatives of (2-Benzoxazolinone-3-yl)acetic acids, *J. Fac. Pharm. Gazi*, 11(2), 167, 1994.
171. Şafak, C., Erdoğan, H., Ertan, M., Synthesis of Some Substituted Carbamodithioic Acid Esters and Their Anticholinergic Properties, *Arch. Pharm.*, 321, 859, 1988.
172. Bagley, J. R., Thomas, S. A., Rudo, F. G., Spencer, H. K., Doorley, B. M., Ossipov, M. H., Jerussi, T. P., Benvenaga, M. J., Spaulding, T., New 1-(Heterocyclyalkyl)-4-(propionanilido)-4-piperidiny Methyl Ester and Methylene Methyl Ether Analgesics, *J. Med. Chem.*, 34, 827, 1991.
173. Şafak, C., Erdoğan, H., Palaska, E., Sunal, R., Duru, S., Synthesis of 3-(2-Pyridylethyl)benzoxazolinone Derivatives: Potent Analgesic and Antiinflammatory Compounds Inhibiting Prostaglandin E₂, *J. Med. Chem.*, 35, 1296, 1992.
174. Gökhan, N., Erdoğan, H., Durlu, T., Demirdamar, R., Novel Antiinflammatory Analgesics: 3-(2-/4-Pyridylethyl)-Benzoxazolinone and Oxazolo[4,5-d]pyridin-2-one Derivatives, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 332, 45, 1999.
175. Moussavi, Z., Bonte, J. P., Lesieur, D., Leinot, M., Lamar, J. C., Tisne-Versailles, J., 6-(4-Arylpiperazinobutyryl)benzoxazolinones and Reduction Products: Chemical and Pharmacodynamic Study, *Il Farmaco*, 44(1), 77, 1989.

176. Mukhamedov, N. S., Aliev, N. A., Kristallovich, E. L., Friedel-Crafts Reaction of Benzazolin-2-ones with Carbon Tetrachloride, *Uzb. Khim. Zh.*, 5, 39, 1991. Ref. C. A., 117, 48409b, 1992.
177. Merdji, B., Lesieur, D., Lespagnol, C., Barbry, D., Couturier, D., Condensation of 3-Methylbenzoxazolinone with α,β -Unsaturated Acids, *J. Heterocyclic Chem.*, 18, 1223, 1981.
178. Ökçelik, B., Bazı 4-Fenil-6-(2-benzoksazolinon-7-il)-3(2H)-piridazinon Türevleri Üzerinde, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilim Uzmanlığı Tezi, 2002.
179. Kracmar, J., Kracmarova, J., Remsova, M., Kovarovva, A., Ultraviolet Spectrophotometry in Drug Control XI. Drug Molecules Containing Chromophores and Auxochromes in Monocyclic (Pyrazolone, Pyrazolidine, Pyridazine, Pyrimidine and Pyrazine) or Bicyclic Systems (Benzoxazole, Benzimidazole, benzothiazole, Benzothiadiazole and Indene), *Cesk. Farm.*, 38(3), 97, 1989. Ref. C. A., 111, 102812u, 1989.
180. Kracmar, J., Kracmarova, J., Remsova, M., Kovarova, A., Moravcova, B., Helingerova, H., Ultraviolet Spectrophotometry in Drug Analysis. Part 41. Drug with Chromophores and Auxochromes in Monocyclic (Pyrazolone, Pyrazolidine, Pyridazine, Pyrimidine and Pyrazine) or Bicyclic Systems (Benzoxazole, Benzimidazole, benzothiazole, Benzothiadiazole and Indene), *Pharmazie*, 43(10), 681, 1988.
181. Lespagnol, C., Consideration Sur La Structure Des Benzoxazolones, *Bull. Soc. Pharm.*, 1, 71, 1955.
182. Boedhagen, H., Geiger, W., A New Rearrangement of Acylated 3-Hydroxy-1,2-Benzisoxazoles, *Chem. Ber.*, 103(1), 123, 1970. Ref. C.A., 72, 55306w, 1970.
183. Poupaert, J.H., Kanyonyo, Ucar, H., Mouithys, A. M., Diouf, O., Lesieur, D., AlCl_3 -DMF Reagent in the Friedel-Crafts Reaction. The Behaviour of ω -Halogenoacid Chlorides, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 105(7), 397, 1996.
184. Ferrando, F.S., Assignment of Quaternary Carbons via Two-Bond Heteronuclear Selective NOE Difference, a Useful Structure Elucidation Aid, *Mag. Res. Chem.*, 23(3), 185, 1985.

185. Erol, D. D., Demirdamar, R., Analgesic and Antiinflammatory Activity Screening of 6-Acyl-3-piperidinomethyl-2(3H)-benzoxazolone Derivatives, *Il Farmaco*, 49(10), 663, 1984.
186. Erol, D. D., Erdoğan, H., Yuluğ, N., Synthesis of Some New Mannich Bases Derived from 6-Acyl-3-(3,5-dimethylpiperidinomethyl)-2(3H)-Benzoxazolones and Their Biological Activities, *Arzneim.-Forsch./ Drug Res.*, 39(II), 8, 851, 1989.
187. Barbry, D., Couturier, D., Merdji, B., Lesieur, D., Lespagnol, C., ^1H and ^{13}C -NMR Study of Derivatives of Benzoxazolinone, *Org. Mag. Res.*, 19(2), 116, 1982.
188. Linares, J., Galy, J., Fare, R., Vinceny, E. J., Structure et Reactivite des Benzoxazoles: Etude par Resonance Magnetique Nucleaire du Carbone-13, *Can. J. Chem.*, 57, 937, 1979.
189. Erol, D.D., Erdoğan, H., Akgün, H., Spectral Analysis of Some 3,6-Disubstituted-2(3H)-Benzoxazolones, *FABAD J. Pharm. Sci.*, 19(3), 107, 1994.
190. Thomson, M.L., Dejongh, D.C., Pyrolyses and Mass Spectra of 2-Benzoxazolinone, 2-Benzimidazolinone and 2-Benzothiazolinone, *Can. J. Chem.*, 51, 3313, 1973.
191. Ünlü, S., Erdoğan, H., Sunal, R., Synthesis of Some (2-Benzoxazolinone-3-yl)alkanoic Acid Derivatives and Their Analgesic Properties, *H. U. J. Faculty of Pharmacy*, 12(1), 23, 1992.
192. Ünlü, S., Erdoğan, H., Sunal, R., Gümüsel, B., Antiinflammatory Activities of Some 2-Benzoxazolinone Derivatives, *J. Fac. Pharm. Gazi*, 9(2), 75, 1992.
193. Erol, D. D., Aytemir, M., Gümüsel, B., Demirdamar, R., Synthesis and Ethanone and Ethanol Derivatives of 2-Benzoxazolinone; Potent Analgesic and Antiinflammatory Compounds Inhibiting Prostaglandin E_2 ; *Il Farmaco*, 50(3), 167, 1995.
194. Önkol, T., Ito, S., Yıldırım, E., Erol, K., Şahin, M. F., Synthesis and Antinociceptive Activity of (2-Benzoxazolone-3-yl)propionamide Derivatives, *Archiv. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 334, 17, 2001.

195. Brunet, C., Cazin, J. C., Cazin, M., Antioedemaous Properties of 2-Benzoxazolinone β -Amino-Ketones, *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 30(11), 1287, 1980.
196. Orcutt, J. A., Prytherch, J. B., Konicov, M., Michaelson, S. M., Some New Compounds Exhibiting Selective Central Nerve System Depressant Activities. I. Preliminary Observations, *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 152(1-2), 121, 1964.
197. Martin, J. G., Moss, N. J., In Vitro Effects of Metabolite Displacers on *Pseudomonas aeruginosa*, *Am. J. Pharm.* 121, 169, 1949.
198. Lespagnol, A., Vincent, M., Lespagnol, C., Etude de la Benzoxazolone et de Certains de ses Derives, *Bull. Soc. Pharm. Lille*, 35(1), 425, 1953.
199. Virtanen, A. I., Hietala, P. K., Wahlroos, Q., Ann Antifungal Factor in Maize and Wheat Plants, *Suomen Kemistil*, 29B, 143, 1956.
200. Erol, D. D., Çalış, Ü., Yuluğ, N., Synthesis of Ethanone Derived from 2-Benzoxazolinones and Their Antimicrobial Activities, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 46(I), 205, 1996.
201. Cesur, A., Erdoğan, H., Gökhan, N., Bazı 2(3H)-Benzoksazolon Türevlerinin Antifungal Etkilerinin Araştırılması, *Doğa Tr. Tıp Ecz. Der.*, 10(2), 119, 1986.
202. Erol, D. D., Aytemir, M. D., Yuluğ, N., Synthesis and Antimicrobial Activity of Thiazolinomethyl-2(3H)-benzoxazolone Derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 30, 521, 1995.
203. Abdelaal, S. M., Kong, S., Bauer, L., Synthesis of 1-[3-Methyl-2-(3H)benzazolon-5- or 6-yl]-4-{4-[cis-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methylenedioxyphenyl}piperazines, *J. Heterocyclic Chem.*, 29, 1069, 1992.
204. Katritzky, A.R., Handbook Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press Ltd., Oxford, 1985.
205. Elderfield, R. C., Heterocyclic Compounds "Five-Membered Heterocycles Containing Two Hetero Atoms and Their Benzo Derivatives", Volume 5, John Wiley and Sons, Inc., New York 1957.

206. Hunter, R.F., Parken, E.R., The Unsaturation and Tautomeric Mobilitly of Heterocyclic Compounds. Part VI. The Mobility of 5-Substituted 1-Hydroxybenzothiazoles and Ultra violet Absorption of Mobile and Static Derivatives of 1-Hydroxy benzothiazole, J. Chem. Soc. 1755, 1935.
207. Elguero, J., Marzin, C., Katritzky,A.R., Linda, R., The Tautomerism of Heterocycles "Advances in Heterocyclic Chemistry, Supplement" A.R. Katritzky and A. J.Boulton, eds, Academic Press, New York, 359, 1976.
208. D'Amico, J.J., Fuhrhop,R.W., Bollinger,F.G., Dahl,W.E., Synthesis of Heterocyclic Compounds From o-Aminobenzenethiol and Ammonium Thiocarbamate, J. Heterocycl. Chem. 23, 641, 1986.
209. Weinstock, J., Gaitanopoulos, D.E., Stringer, O.D., Franz, R.G., Hieble, J.P., Kinter,L.B., Mann,W.A., Flaim,K.E.,Gessner,G., Synthesis and Evaluation of Non-catechol D-1 and D-2 Dopamine Receptor Agonists: Benzimidazole-2-one,Benzoxazole-2-one, and the Highly Potent: Benzothiazole-2-one 7-ethylamines, J. Med. Chem. 30(7), 1166, 1987.
- 210.Hofmann, A.W., Ueber die Einwirkung des Schwefels auf Phenylbenzamid , Chem. Ber. 12, 2359, 1879.
- 211.Petitcolas, P., Sureau,R., Frenkiel,J., Goupil,R., Preparation of Some cc-acetyacetamido Derivatives of Thiazole Series, Bull.Soc.Chim.,103 (1949). Ref.C.A. 43, 5776b, 1949.
212. Hasegawa, M., 2-Benzothiazolinones, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 59,175,479 84,175,479 (Cl. C07D277/68),04 Oct. 1984, Appl.83/49,598, 23 Mar. 1983. Ref: C.A. 102, 132031V, 1985.
213. Bogert, M.T., Snell, F.D., Researches on Thiazoles. IV. The Synthesis of Benzothiazoles From o-Nitrochlorobenzene, J. Am. Chem. Soc. 46, 1308, 1924.
214. Zubarovskii ,V.M., Synthesis of 2-Alkyl Derivatives of Naphtho[2,l]thiazole, J. Gen. Chem. 17, 613, 1947. Ref: C.A. 42, 906, 1948.
215. Umemura, T., Morino, H., Watanabe, T., Uematsu, T., N-Alkyl Benzothiazolone Derivatives, Ger.Offen. 2,924,712 (Cl. C07D277/68), 29 Nov. 1979, Japan Appl. 78/74,614, 19 Jun. 1978. Ref: C.A. 92, 181167c, 1980.

216. Ganapati, K., Venkataraman, A., Chemotherapy of Bacteria Infections. XI. Synthesis of Some Derivatives of Diphenyl sulfate, Proc.Indian Acad. Sci., 21A , 34 (1945). Ref: C.A. 39, 3524, 1945.
217. Vozdjakova, A., 2-Hydroxybenzothiazole, Czech. CS 217,692 (CL C07D277/68), 16 Jul. 1984, Appl.81/2,998, 21 Apr. 1981. Ref: C.A. 102, 45937b, 1985.
218. Papenfuhs, T., 2-Hydroxybenzothiazoles, Ger. Offen. DE 3,017,153 (CL C07D277/68) 12 Nov. 1981, Appl. 05 May 1980. Ref: C.A. 96, 52293z (1982).
219. Benzimidazolone, Benzoxazolone and Benzothiazolone, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 57,134,470 [82,134,470] (Cl. C07D235/26),19 Aug. 1982 Appl. 81/19, 978, 12 Feb. 1981 Ref: C.A. 98, 72085c, 1983.
220. Jacobson, P., Ueber Bildung von Anhydroverbindungen des Orthoamido-phenylmercaptans aus Thioaniliden, Chem. Ber. 19, 1067, 1886.
221. Zinner, H., Nimmich, W., Benzazoles.XIV. Aikylation, Acylation, and Hydroxymethylation of Benzothiazolone, J. Prakt. Chem. 14, 139, 1961.
222. Collina, G., Forlani, L., Mezzina, E., Sintoni, M.,Todesw, P.E., Alkylation of 2-Hydroxybenzothiazole Salts, Gazz. Chim. Ital. 117(5), 281 (1987). Ref: C.A. 108, 112311g, 1988.
223. D'amico, J.J., Bollinger, F.G., Synthesis of 3-Substituted 2-benzothiazolinone, 2-Benzoxazolinone and Benzothiazoline-2-thione, J. Heterocycl. Chem., 26(5), 1245, 1989.
224. D'amico, J.J.,Suba, L., Ruminski, P.G., Synthesis of 2-Thioxo-3-benzothiazoline-acetomtrile and Related Products, J. Heterocycl. Chem., 22(6), 1479, 1985.
225. Monsanto Co., N-Substituted Oxobenzothiazolines, Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79,151,966 (Cl. C07D277/68), 29 Nov. 1979, US Appl. 907,233, 18 May. 1978. Ref.: C.A. 92, 215432c, 1980.
226. Okujima, H., Narimatsu, A., Furuya, R.,Kitada, Y., Heterocyclylamino-2(3H)-benzothiazolones or Their Salts as Cardiotonics, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 02 59,578 90 59,578 (d C07D417/12), 28 Feb. 1990, Appl. 88/208,994, 23 Aug. 1988. Ref: C.A. 113, 59167q, 1990.

227. Lacova, M., Sidoova, E., Synthesis and Pesticidal Activity of 6-X-3-acyl-2-benzothiazolinones, *Acta Fac. Rerum Nat. Univ. Comenianae, Chim.* 35,125, 1987. Ref: C.A. 110, 231500u, 1989.
228. Lesieur, D., Lespagnol, C, Yous, S., Preparation of 6-Acyl-benzothiazolinones and Analogs as Drugs, *Eur. Pat. Appl. EP 395,526 (Cl. C07D277/68)*, 31 Oct. 1990, FR Appl. 89/5,655, 28 Apr.1989 Ref : C.A. 114, 164208, 1991.
229. Pilli, H.G., Özkanlı, F., Palaska, E., Şafak, C, Erdoğan, H., Erol, K., Özdemir, M., 3-Aroylmethyl-2H-1,3-Benzoxazinedione Derivatives With Anticholinergic and Antihistaminic Activities, *Farmaco* 48(7), 1015, 1993.
230. Arakawa, S., Ogawa, S., Arakawa, E., Miyazaki, K., 1,2-Bis(2-oxo-3-benzothiazolinyl)ethanones, *Jpn.Kokai Tokkyo Koho JP 60, 228,468[85,228,468] (Cl. C07D277/68)* 13 Nov 1985, Appl.84/87,141 27 Apr.1984. Ref:C.A. 104,148866y, 1986.
231. D'amico, J.J., Marvel, J.T., Bollinger, F.G., Derivatives of 2-oxo-3(2H)-benzothiazolineacetonitrile and Related Compounds, *J. Heterocyclic Chem.*, 25(5), 1375, 1988.
232. Mitsumoto, I., Seki, C., Infrared Absorption Spectra of Azole Compounds, *Tokyo Kogyo Koto Senmon Gakko Kenkyu Hokokusho* 21,101 (1989). Ref: C.A. 114, 163381m, 1991.
233. D'amico, J.J., Bollinger, F.G., Derivatives of 3-(2-hydroxyethyl)-2-benzothiazolinone and Related Compounds, *J. Heterocyclic Chem.* 25(6), 1601, 1988.
234. D'amico, J.J., Bollinger, F.G., Carbamats, Thiolcarbamates, Dithiocarbamates and Thioncarbamates Derived from 2-Benzothiazolinone and Benzoxazolinone, *J. Heterocyclic Chem.* 26, 655, 1989.
235. D'amico, J.J., Bollinger, F.G., Freeman, J.J., Synthesis of 2-oxo and 2-thioxo-3-(2H)-Benzothiazolethanimic acid Anhydride with Acetic Acid and Related Products, *J. Heterocyclic Chem.*, 25, 1503, 1988.
236. Holbovae, E., Sidoova, E., Zemanova, M., Drobnicova, I., Preparation of 3-(2-alkylthio-6-benzothiazoryl)aminomethyl-6-bromo-2-benzothiazolinones as

- Algicides, Fungicides and Protozol Agents, Czech. CS. 264,967 (Cl. C07D417/12), 15 Dec.1989, Appl. 87/5, 107, 06 Jul. 1987. Ref: C.A. 115, 8783w, 1991.
237. Nimmich, W., Antimicrobial Activity of Benzothiazolone and Its Derivatives, *Pharmazie* 19(4), 281, 1964.
 238. Kurnatowske, A., Bialasiewicz, D., Domagauna, E., Evaluation of Trichomonacidal Action of New Derivatives of Benzisoxazolinone, Benzoxazolinone, and Benzothiazolinone, *Wiad. Parazytol.* 31(2), 175 (1985). Ref: C.A. 104, 105995, 1986.
 239. Chupp, J.P., Herbicidal 2-Haloacetarnides with Heterocyclylmethyl Radicals, *Fr. Demande* FR 2,479,221(0. C07D277/68), 02 Oct 1981, *US Appl.* 133,763,25 Mar. 1980. Ref: C.A. 96, 181272r, 1982.
 240. Lacova, M., Varkonda, S., Sidoova, E., Chavancova, J. Konecny, V., Hyblova, O., Preparation of 3-(aryloxy)acetyl-2-benzothiazolinones as Herbicides and Planth Growth Regulators, Czech. CS 259,274 (Cl. C07D277/68), 15 Mar. 1989, *Appl.* 6/8,575, 24Nov.1986. Ref: C.A. 112,20986k, 1990.
 241. Atsushi, G., Masahito, I., Keiji,E., Hideji, M., Preparation of 2-hydrazinobenzothiazoles as herbicides, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* JP 04 05,282 Cl. 92 05,282 (CL C07D277/82), 09 Jan. 1992, *Appl.* 90/105,367, 23 Apr. 1990. Ref: C.A. 116, 168361f, 1992.
 242. Engel, W., Trummilitz, G., Eberlein, W., Schmidt, G., Engelhardt, G., Zim Mermann, R., Analgesic and Antipyretic Pharmaceutical Compositions Containing a Benzothiazole-2(3H)-one, U.S. 4,353,919 (Cl. 424-270; A61K31/425), 12 Oct.1982, *DE Appl.* 3,016,816,02 May 1980. Ref: C.AA 98, 22283v, 1983.
 243. Umio, S., Ueda, I, Kawachi, H., Benzothiazolinone Derivatives and Related Compounds, *Japan Pat.* 71 15, 302 (Cl. C07d A61k), 24 Apr. 1971, *Appl* 24 June 1968. Ref: C.A. 75, 36127j, 1971.
 244. Yoshmko, K., Teruo, O., Yukihiisa, B., Cphyoshi, K., Masashi, H., Benzoxazolone and Benzothiazolone Derivatives, *Pci. Int. Appl. WO* 8501,289 (Cl. C07D263/58), 28 Mar. 1985, *GB Appl.* 83/25,370, 22 Sep.

1983. Ref: C.A. 103, 87865c, 1985.
245. Arakawa, S., Ogawa, S., Arakawa, E., Miyazaki, K., 2-Benzothiazolinone Derivatives, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 60,228,467 [85, 228, 467] (Cİ. C07D277/68) 13 Nov 1985, Appl. 84/87,141 27 Apr. 1984. Ref: C.A. 104, 148867z, 1986.
 246. Suminori, U., Naomichi, K., Ikuo, U., Yoshiya, S., 3-Substituted-2-benzothiazolinone Derivatives, Japan. 70 25,485 (CL 16 E 352),24 Aug 1970, Appl. 22 Dec. 1966.Ref: C.A. 73, 109780n, 1970.
 247. Barrett, G. C., Iodine as a Non-Destructive Colour Reagents in Paper and Thin-Layer Chromatography, Nature, 194, 1171, 1962.
 248. Stahl, E., Thin-Layer Chromatography, 2. Baskı, Springer-Verlag, New York, 1969.
 249. Savitskaya, E.M., Kartseva, D.V., Physicochemical Method of Determination of Antibiotics. I. Colorimetric Method for Quantitative Determination of Streptomycin, Zhur. Anal. Khim., 8, 46, 1953. Ref. C. A. 47, 5070, 1953.
 250. Bianchi, C., Franceschini J., Experimental Observations of Haffner's Method For Testing Analgesic Drugs, Br. J. Pharmacol. 9:280-284, 1954.
 251. Dajani E.Z., Larsen K.R., Taylor J., Dajani N.E., Schwan T.G., Neelemen S.D., Taylor M.S., Dayton, T., Mir G.N., 1'-1'-Dimethylheptyl-8-tetrahydrocannabinol-11-oic acid: A Novel Orally Active Cannabinoid With Analgesic and Antiinflammatory Properties, J.Pharmacol.Exp. Ther. 291(1): 31-38, 1999
 252. D'Amour, F.E., Smith D.L., A Method For Determining Loss of Pain Sensation. JPET 72, 74, 79, 1941.
 253. Eddy, N.B., Leimbach D., Synthetic Analgesics (II) : Diethylbutenyl and Diethylbutylamines JPET 107: 385-393, 1953. and diethylbutylamines JPET 107:385-393, 1953.

ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Trabzon’da doğdu. İlk öğrenimini Trabzon Fatih İlköğretim Okulu’nda; orta ve lise öğrenimini Trabzon Kanuni Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 2000 yılında girdiği Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesini 2004 yılında bitirdi. Aynı yıl Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı’nda yüksek lisansa başladı. Halen Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Ruhsatlandırma Dairesi Başkanlığında eczacı olarak görev yapmaktadır.