



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**BAZI YENİ BENZOKSAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ,
YAPI AYDINLATILMASI, ANTİMİKROBİYAL ETKİSİ VE
MOLEKÜLER MODELLEME ÇALIŞMALARI**

Sabiha ALPER HAYTA

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Esin AKI**

2009- ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI YENİ BENZOKSAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ,
YAPI AYDINLATILMASI, ANTİMİKROBİYAL ETKİSİ VE
MOLEKÜLER MODELLEME ÇALIŞMALARI**

Sabiha ALPER HAYTA

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Esin AKI**

2009- ANKARA

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	vii
Şekiller	viii
Çizelgeler	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Giriş ve Amaç	1
1.2. Genel Bilgiler	8
1.2.1. Kemoterapötik Etkili Benzoksazol Türevleri	8
1.2.1.1. Antibakteriyel Etkili Benzoksazol Türevleri	8
1.2.1.2. Antifungal Etkili Benzoksazol Türevleri	40
1.2.1.3. Antihelmentik Etkili Benzoksazol Türevleri	51
1.2.1.4. Antitümör Etkili Benzoksazol Türevleri	55
1.2.1.5. Antiviral Etkili Benzoksazol Türevleri	63
1.2.2. Benzoksazol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri	72
2. GEREÇ VE YÖNTEM	96
2.1. Gereç	
2.1.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentezleri, Saflaştırma İşlemleri ve Yapı Analizlerinde Kullanılan Gereçler	96
2.1.1.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Analizleri, R _f Tayinleri	96
2.1.1.2. Erime Noktası Tayinleri	96
2.1.1.3. Nükleer Manyetik Rezonans Analizleri (¹ H-NMR Spektrumları)	97
2.1.1.4. Kütle Analizleri (MASS Spektrumları)	97
2.1.1.5. Elementel Analizler	97
2.1.1.6. Sentez, Saflaştırma ve Analiz İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler	97
2.1.2. Elde Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki İncelemelerinde Kullanılan Gereçler	98
2.1.2.1. Kullanılan Besiyerleri ve Kimyasal Maddeler	98
2.1.2.2. Standart Antibiyotik Maddeler	98
2.1.2.3. Mikroorganizmalar	99
2.2. Yöntem	99
2.2.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Saflaştırma Yöntemleri	99
2.2.1.1. Yöntem 1	101
2.2.1.2. Yöntem 2	102
2.2.2. Elde Edilen Bileşiklerin Yapı Analiz Yöntemleri	104

2.2.2.1. Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H-NMR Spektral Analiz Yöntemleri	104
2.2.2.2. Sentezlenen Bileşiklerin MASS Spektral Analiz Yöntemleri	105
2.2.2.3. Sentezlenen Bileşiklerin Elementel Analiz Yöntemleri	107
2.2.3. Elde Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki Tayini Yöntemleri	107
2.2.3.1. Sentezlenen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki İncelemelerinde Kullanılan Mikroorganizmalar ve Özellikleri	109
2.2.3.1.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	109
2.2.3.1.2. <i>Escherichia coli</i>	109
2.2.3.1.3. <i>Staphylococcus aureus</i>	110
2.2.3.1.4. <i>Enterococcus faecalis</i>	111
2.2.3.1.5. <i>Candida albicans</i>	111
2.2.3.1.6. <i>Candida krusei</i>	111
3. BULGULAR	113
3.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Analiz Bulguları	
3.1.1. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-fenil asetamid (S1)	113
3.1.2. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-nitrofenil)asetamid (S2)	116
3.1.3. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-klorofenil)asetamid (S3)	119
3.1.4. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-bromofenil)asetamid (S4)	122
3.1.5. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-florofenil)asetamid (S5)	125
3.1.6. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-metilfenil)asetamid (S6)	128
3.1.7. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-metoksifenil)asetamid (S7)	131
3.1.8. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-etoksifenil)asetamid (S8)	134
3.1.9. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-fenoksi asetamid (S9)	137
3.1.10. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-klorofenoksi)asetamid (S10)	140
3.1.11. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-florofenoksi)asetamid (S11)	143
3.1.12. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-(feniltiyo) asetamid (S12)	146
3.1.13. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-benzamid (S13)	149
3.1.14. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-4-nitro benzamid (S14)	152
3.1.15. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-4-kloro	155

benzamid (S15)	
3.1.16. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-4-bromo benzamid (S16)	158
3.1.17. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-4-floro benzamid (S17)	161
3.1.18. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-4-metoksi benzamid (S18)	164
3.1.19. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-4-metil benzamid (S19)	167
3.1.20. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-4-etil benzamid (S20)	170
3.1.20. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-4-etil benzamid (S20)	169
3.1.21. N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-4-t-butil benzamid (S21)	173
3.1.22. N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-fenil asetamid (S22)	176
3.1.23. N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-nitro fenil) asetamid (S23)	179
3.1.24. N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-kloro fenil) asetamid (S24)	182
3.1.25. N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-bromo fenil) asetamid (S25)	185
3.1.26. N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-floro fenil) asetamid (S26)	188
3.1.27. N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-metil fenil) asetamid (S27)	191
3.1.28. N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-metoksi fenil) asetamid (S28)	194
3.1.29. N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-etoksi fenil) asetamid (S29)	197
3.1.30. N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-fenoksiasetamid (S30)	200
3.1.31. N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-klorofenoksi) asetamid (S31)	203
3.1.32. N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-florofenoksi) asetamid (S32)	206
3.1.33. 2-[(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-(feniltiyo)asetamid (S33)	209
3.1.34. Furan-2-karboksilik asit-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]amid (S34)	212
3.1.35. Tiyofen-2-karboksilik asit-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]amid (S35)	215
3.1.36. Pirazin-2-karboksilik asit-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]amid (S36)	218
3.1.37. Benzofuran-2-karboksilik asit-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]amid (S37)	221

3.2. Elde Edilen Bileşiklerin Gözlenen Antibakteriyel ve Antifungal Etkileri	224
4. MOLEKÜLER MODELLEME	227
4.1. Hiphop Yöntemi	227
4.2. Bileşiklerin Farmakofor Analiz Çalışmaları	228
5. TARTIŞMA	232
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	235
ÖZET	237
SUMMARY	238
KAYNAKLAR	239
ÖZGEÇMİŞ	259

ÖNSÖZ

Tez çalışmalarım süresince bana rahat bir çalışma ortamı sağlayan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanlığı'na ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanlığı'na teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım boyunca benimle bilgi ve deneyimleri paylaşan, bana yol gösteren, her türlü sorun ve sıkıntıda, sabırla ve içtenlikle bana yardım eden danışman hocam Sayın Prof. Dr. Esin AKI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bana her zaman destek veren, benimle bilgi ve deneyimlerini paylaşan hocalarım Sayın Prof. Dr. İsmail YALÇIN'a, Sayın Prof. Dr. İlkay YILDIZ'a, Sayın Doç. Dr. Özlem TEMİZ ARPACI'ya ve Sayın Doç. Dr. Betül TEKİNER GÜLBAŞ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan Uzm. Ecz. Mustafa Arısoy'a, Uzm. Ecz. Tuğba ERTAN BOLELLİ'ye ve Uzm. Ecz. Kayhan BOLELLİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sentezlediğim bileşiklerin ¹H-NMR ve MASS spektral analizlerinde bana yardım eden Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e ve elementel analiz çalışmalarında yardımını aldığım Dr. Mehmet ALP'e teşekkürlerimi sunarım.

Sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik çalışmalarının yapılmasında yardımcı olan Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ufuk ABBASOĞLU'na ve Dr. Fatma KAYNAK-ONURDAĞ'a teşekkürlerimi sunarım.

İlgi ve desteklerini gördüğüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine, Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Sevgili eşim Uzm. Ecz. Gökhan HAYTA ve canım ailem; iyi ki varsınız. Yaptığınız ve yapacağınız her şey için sizlere minnettarım.

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	Benzoksazol halkası (a), adenin (b) ve guanin (c) bazları	1
Şekil 1.2.	Antimikrobiyal özellikteki kalsimisin (a) ve antitümöral etkili UK-1 (b) bileşikleri	3
Şekil 1.3.	Sentezi gerçekleştirilen N-[2-(2-bromo/metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-fenilasetamid/benzamid benzoksazol türevi bileşikler	5
Şekil 1.4.	Sentezi gerçekleştirilen benzoksazol halkasının 5. konumundan amid bağı ile bağlanmış bazı heterosiklik halka sistemleri	6
Şekil 1.5.	Kalsimisin	12
Şekil 1.6.	A-33853 (a) ve Tinopal AN (b) yapıları.	16
Şekil 1.7.	Antibakteriyel ve antimikotik etkileri incelenmiş bazı benzoksazol ve analogu yapısındaki bileşikler.	16
Şekil 1.8.	Khan ve Rastogi (1989)'nin sentezlediği 2-(4-süstitüefenil-2-tiyazolilamino) benzoksazol türevi bileşikler.	19
Şekil 1.9.	Antibakteriyel etkisi incelenmiş bazı 5(6)-izotiyosiyano benzoksazol türevi bileşikler.	19
Şekil 1.10.	Antibakteriyel etkileri incelenen benzoksazol, oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevleri (Yalçın ve ark., 1992).	21
Şekil 1.11.	<i>K. pneumoniae</i> 'ye karşı yapı-etki ilişkileri incelenen bazı benzoksazol ve analogu yapısındaki bileşikler	21
Şekil 1.12.	Weidner-Wells ve ark. (2001) tarafından sentezlenen ve Gram pozitif bakterilere karşı etkili çıkan bazı amidinobenzazollerin genel formülü	28
Şekil 1.13.	Sum ve ark. (2003) tarafından sentezlenen bazı mannopeptimisin- β (b) glikopeptit antibiyotiklerinin benzoksazol türevleri (a)	28
Şekil 1.14.	İleabetoksazol yapısı	33
Şekil 1.15.	Antifungal etkili benzoksazol ve oksazolo(4,5-b)piridin türevi bileşikler	45
Şekil 1.16.	Bartsch ve Erker (1991) tarafından antifungal etkileri incelenen bileşikler	45
Şekil 1.17.	Gershon ve arkadaşlarının fungusit etkili bulduğu bazı benzoksazol türevi bileşikler	46
Şekil 1.18.	Ören ve ark. (1998) tarafından sentezlenen ve antifungal etkileri incelenen benzoksazol türevleri	46
Şekil 1.19.	Antifungal etkileri incelenen bazı benzoksazol türevi bileşikler	47
Şekil 1.20.	Haugwitz ve arkadaşlarının antihelmentik etkilerini	54

Şekil 1.21.	incelediği benzoksazol ve analog yapıdaki türevler Husain ve Kumar (1992) tarafından sentezlenmiş ve antihelmentik etkileri incelenmiş bazı benzoksazol türevi bileşikler	55
Şekil 1.22.	2-(2-(Benzodioksan-5-il)sitiril)benzoksazol yapısı	56
Şekil 1.23.	Flavon asetik asit (a) ve 2-fenil-7-benzoksazol asetik asit (b) yapıları	57
Şekil 1.24.	Denny ve arkadaşlarının antitümöral etkilerini inceledikleri benzoksazol türevleri	57
Şekil 1.25.	Huang ve ark. (2006) tarafından sentezlenen UK-1 türevi bileşik	60
Şekil 1.26.	Benzoksazol yapısı taşıyan kamptotesin türevi bileşik	60
Şekil 1.27.	3D-QSAR çalışması yapılan bazı benzazol türevi bileşiklerin genel formülü	62
Şekil 1.28.	N-(2-benzoksazolil)-2-benziltiyo-4-kloro-5-(4-florofenil karbamoil)benzen sülfonamid yapısı	62
Şekil 1.29.	2-(α -Hidroksibenzil)benzimidazol yapısı ve sentezlenen diğer analog yapıdaki bileşikler	66
Şekil 1.30.	2-Benzoksazolamidin yapısı	66
Şekil 1.31.	L-696-229 bileşiğinin metabolizması (Balani ve ark., 1992).	69
Şekil 1.32.	HRV virüsüne etkili benzoksazol türevi	72
Şekil 1.33.	<i>o</i> -Aminofenol ile asit anhidrit, amidin, amid ve açıl klorür kullanarak benzoksazol halkası eldesi	72
Şekil 1.34.	Benzoksazol halkası sisteminin <i>o</i> -aminofenol ve nitril kullanarak eldesi	73
Şekil 1.35.	Desai ve arkadaşlarının 2-hidroksibenzoksazol eldesi	73
Şekil 1.36.	2-Fenilbenzoksazol sentezi	74
Şekil 1.37.	Witkop ve Patrick'in 2-fenilbenzoksazol sentezi	74
Şekil 1.38.	Hamer'ın 2-benzilbenzoksazol eldesi	74
Şekil 1.39.	lizuka ve arkadaşlarının 2-(<i>p</i> -nitrofenil)-5-metil benzoksazol sentezi	75
Şekil 1.40.	2-Aminobenzoksazol ve 2-benzoilaminobenzoksazol eldesi	75
Şekil 1.41.	Royer ve arkadaşlarının benzoksazol halkası eldesi	75
Şekil 1.42.	<i>o</i> -Aminofenolün uygun asit esteri ile reaksiyonu sonucu benzoksazol halkası sentezi	76
Şekil 1.43.	Benzoksazol-2-karboksilikasit metil esteri sentezi	76
Şekil 1.44.	Wright'ın 2-(2-piridil)-5-benzoksazolilasetik asit eldesi	77
Şekil 1.45.	<i>o</i> -Aminofenolün uygun asit klorürü ile reaksiyonu sonucu benzoksazol halkası eldesi	77
Şekil 1.46.	Benzoksazol ve analoglarının sentezi	78
Şekil 1.47.	Fokken ve arkadaşlarının 2-sübstitüebenzoksazol sentezi	78
Şekil 1.48.	Rabilloud ve Sillon'un benzoksazol ve analog yapılarını sentezi	78
Şekil 1.49.	Dryanska ve Ivanov'un benzoksazol katım ürünleri	79
Şekil 1.50.	5-Nitro-2-fenilbenzoksazol sentezi	79

Şekil 1.51.	El-Sheikh ve arkadaşlarının 2-fenilbenzoksazol sentezi	79
Şekil 1.52.	2-Triklorometilbenzoksazol sentezi	80
Şekil 1.53.	Piroliz yoluyla 2-fenilbenzoksazol sentezi	80
Şekil 1.54.	2-Alkoksibenzoksazol eldesi	80
Şekil 1.55.	2-(2-Feniletoksi)benzoksazol eldesi	81
Şekil 1.56.	2-Alkilaminobenzoksazol sentezi	81
Şekil 1.57.	3-Piridilmetiltiyobenzoksazol sentezi	81
Şekil 1.58.	Aril/alkilaminobenzoksazol türevi bileşiklerin sentezi	82
Şekil 1.59.	Taylor ve arkadaşlarının benzoksazol halkası sentezi	82
Şekil 1.60.	2-(3-Nitrofenil)oksümetilbenzoksazol eldesi	83
Şekil 1.61.	Schiff bazı kullanarak benzoksazol halkası eldesi	84
Şekil 1.62.	Bisbenzoksazol eldesi	84
Şekil 1.63.	Polifosforik asit varlığında benzoik asit ve o-aminofenolden hareketle 2-fenil benzoksazol yapısının oluşum mekanizması	86
Şekil 1.64.	PPE (a) ve PPSE (b) yapıları	87
Şekil 1.65.	PPA, PPE ve PPSE katalizörlüğünde benzoksazol halkası eldesi	87
Şekil 1.66.	2-Merkaptobenzoksazol sentezi	88
Şekil 1.67.	2-(Bromodiflorometil)benzoksazol sentezi	88
Şekil 1.68.	Kim ve arkadaşlarının sentezlediği benzoksazol ürünü	89
Şekil 1.69.	Kim ve Lee'nin 2-fenilbenzoksazol sentezi	89
Şekil 1.70.	Marcos-Fernandez ve arkadaşlarının benzoksazol eldesi	90
Şekil 1.71.	Pardal ve arkadaşlarının benzoksazol halkasının kuarterner amonyum tuzlarını eldesi	90
Şekil 1.72.	Mikrodalga kullanarak benzoksazol halkası ve analoglarının sentezi	90
Şekil 1.73.	o-Aminofenol ile asit klorürlerin mikrodalga ile benzoksazol halkası oluşturma denklemi	91
Şekil 1.74.	Wang ve ark. (2006) tarafından mikrodalga yöntemiyle benzoksazol ve benzimidazol sentezi	91
Şekil 1.75.	Sun ve arkadaşlarının benzoksazol halkası eldesi	92
Şekil 1.76.	Aiello ve arkadaşlarının benzoksazol halkası eldesi	92
Şekil 1.77.	Bin Li ve arkadaşlarının benzoksazol halkası eldesi	93
Şekil 1.78.	Chen ve arkadaşlarının benzoksazol halkası eldesi	94
Şekil 1.79.	Blacker ve arkadaşlarının benzoksazol halkası eldesi	94
Şekil 1.80.	Ueda ve Nagasawa'nın benzoksazol halkası eldesi	95
Şekil 2.1.	Yöntem 1 ve 2'ye ait reaksiyon denklemleri	104
Şekil 2.2.	Sentezlenen bileşiklere ait genel mass yarılımları	106
Şekil 3.1.	S1 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	114
Şekil 3.2.	S1 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	115
Şekil 3.3.	S2 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	117
Şekil 3.4.	S2 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	118
Şekil 3.5.	S3 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	120
Şekil 3.6.	S3 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	121
Şekil 3.7.	S4 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	123
Şekil 3.8.	S4 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	124
Şekil 3.9.	S5 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	126

Şekil 3.10.	S5 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	127
Şekil 3.11.	S6 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	129
Şekil 3.12.	S6 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	130
Şekil 3.13.	S7 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	132
Şekil 3.14.	S7 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	133
Şekil 3.15.	S8 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	135
Şekil 3.16.	S8 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	136
Şekil 3.17.	S9 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	138
Şekil 3.18.	S9 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	139
Şekil 3.19.	S10 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	141
Şekil 3.20.	S10 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	142
Şekil 3.21.	S11 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	144
Şekil 3.22.	S11 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	145
Şekil 3.23.	S12 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	147
Şekil 3.24.	S12 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	148
Şekil 3.25.	S13 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	150
Şekil 3.26.	S13 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	151
Şekil 3.27.	S14 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	153
Şekil 3.28.	S14 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	154
Şekil 3.29.	S15 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	156
Şekil 3.30.	S15 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	157
Şekil 3.31.	S16 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	159
Şekil 3.32.	S16 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	160
Şekil 3.33.	S17 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	162
Şekil 3.34.	S17 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	163
Şekil 3.35.	S18 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	165
Şekil 3.36.	S18 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	166
Şekil 3.37.	S19 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	168
Şekil 3.38.	S19 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	169
Şekil 3.39.	S20 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	171
Şekil 3.40.	S20 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	172
Şekil 3.41.	S21 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	174
Şekil 3.42.	S21 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	175
Şekil 3.43.	S22 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	177
Şekil 3.44.	S22 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	178
Şekil 3.45.	S23 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	180
Şekil 3.46.	S23 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	181
Şekil 3.47.	S24 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	183
Şekil 3.48.	S24 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	184
Şekil 3.49.	S25 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	186
Şekil 3.50.	S25 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	187
Şekil 3.51.	S26 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	189
Şekil 3.52.	S26 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	190
Şekil 3.53.	S27 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	192
Şekil 3.54.	S27 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	193
Şekil 3.55.	S28 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	195
Şekil 3.56.	S28 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	196
Şekil 3.57.	S29 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	198

Şekil 3.58.	S29 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	199
Şekil 3.59.	S30 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	201
Şekil 3.60.	S30 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	202
Şekil 3.61.	S31 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	204
Şekil 3.62.	S31 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	205
Şekil 3.63.	S32 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	207
Şekil 3.64.	S32 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	208
Şekil 3.65.	S33 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	210
Şekil 3.66.	S33 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	211
Şekil 3.67.	S34 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	213
Şekil 3.68.	S34 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	214
Şekil 3.69.	S35 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	216
Şekil 3.70.	S35 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	217
Şekil 3.71.	S36 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	219
Şekil 3.72.	S36 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	220
Şekil 3.73.	S37 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	222
Şekil 3.74.	S37 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	223
Şekil 4.1.	Hipotez oluşturmak için seçilen öncü bileşikler	229
Şekil 4.2.	Referans molekül olan S19 kodlu bileşik	230
Şekil 4.3.	<i>E. faecalis</i> 'e karşı aktif olan bileşiklerden elde edilen hipotez ve bileşikler	230
Şekil 4.4.	Hipotez ile ampisilinin eşleştirilmiş görüntüsü	231
Şekil 4.5.	Ampisilin molekülü	231

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Bazı antibakteriyel etkili benzoksazol türevleri	9
Çizelge 1.2.	Antitüberküloz etkisi incelenmiş benzoksazol türevleri	11
Çizelge 1.3.	Bazı kalsimisin türevi bileşikler (Debono ve ark, 1981; Ören ve Yalçın, 1992; Diez-Martin ve ark, 1992)	14
Çizelge 1.4.	Frankamidin çeşitli bakteri kültürlerinde %50 büyüme inhibisyonu (IC ₅₀) olarak belirlenmiş antibakteriyel aktivitesi	15
Çizelge 1.5.	Antibakteriyel etkileri incelenmiş 5-sübstitüe-2-(<i>p</i> -sübstitüefenil/benzil) benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml)	17
Çizelge 1.6.	Antibakteriyel etkisi incelenmiş sefalosporin türevleri (Jung ve ark., 1991)	20
Çizelge 1.7.	Antibakteriyel etkileri araştırılan 2,5-disübstitüe benzoksazol ve benzimidazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml)	22
Çizelge 1.8.	Antibakteriyel etkileri araştırılan 5(6)metil-2-sübstitüe benzoksazol ve analogu olan benzimidazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml)	24
Çizelge 1.9.	Bazı 2-(<i>p</i> -sübstitüefenil)-5-(sübstitüekarbonilamino) benzoksazol türevi bileşikler ve antibakteriyel MİK etkileri (µg/ml)	25
Çizelge 1.10.	Yıldız-Ören ve ark. (2004d) tarafından sentezlenen ve mikrobiyolojik etkileri incelen bazı benzazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri (µg/ml)	29
Çizelge 1.11.	2-(<i>p</i> -Sübstitüebenzil)-5-(sübstitüearilkarbonilamino) benzoksazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri (µg/ml)	30
Çizelge 1.12.	Benzoksazoliletokspiperidon ve imidazo(4,5-b)piridin türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri (µg/ml)	32
Çizelge 1.13.	Tekiner-Gülbaş ve arkadaşlarının sentezlemiş olduğu bileşikler ve antimikrobiyal etki tablosu	33
Çizelge 1.14.	Jauhari ve arkadaşlarının sentezlemiş olduğu bileşikler ve antimikrobiyal etki tablosu	35
Çizelge 1.15.	Arısoy ve arkadaşlarının sentezlemiş olduğu bileşikler ve antimikrobiyal etki tablosu	36
Çizelge 1.16.	Ertan ve arkadaşlarının sentezlemiş olduğu bileşikler ve antimikrobiyal etki tablosu	37
Çizelge 1.17.	Alper-Hayta ve arkadaşlarının sentezlemiş olduğu bileşikler ve antimikrobiyal etki tablosu	39
Çizelge 1.18.	Benzoksazol ve analogu yapısındaki antifungal etkili bileşikler	41

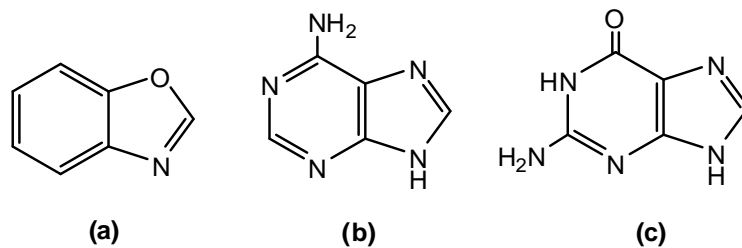
Çizelge 1.19.	Antifungal etkileri incelenen (5-sübstitüefenil) benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri ($\mu\text{g/ml}$).	42
Çizelge 1.20.	Antifungal etkileri incelenen bazı benzoksazol ve analogları olan oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevleri ve saptanan MİK değerleri ($\mu\text{g/ml}$) (Şener ve ark., 1987c; Yalçın ve ark., 1992)	44
Çizelge 1.21.	Frankamidin modifiye disk difüzyon yöntemiyle mantarların büyümesi üzerindeki inhibitör etkisi, inhibisyon zon çapı (mm) olarak verilmiştir	47
Çizelge 1.22.	Antifungal etkileri incelenmiş bazı 2-[(benzazol-2-il) tiyoasetilamino]tiyazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri ($\mu\text{g/ml}$)	48
Çizelge 1.23.	2-(<i>p</i> -Sübstitüebenzil)-5-(sübstitüekarbonilamino) benzoksazol türevi bileşiklerin MİK değerleri olarak saptanan antifungal etkileri ($\mu\text{g/ml}$)	49
Çizelge 1.24.	Benzoksazoliletoksipiperidon ve imidazo(4,5-b)piridin türevi bileşiklerin MİK değerleri olarak saptanan antifungal etkileri ($\mu\text{g/ml}$)	50
Çizelge 1.25.	Temiz-Arpacı ve ark. (2005a) tarafından sentezlenen sentezlenen ve antifungal etkileri MİK değerleri olarak saptanan benzoksazol türevi bileşikler ($\mu\text{g/ml}$)	51
Çizelge 1.26.	Antihelmentik etkili bileşikler	52
Çizelge 1.27.	Antihelmentik etkisi incelenen benzoksazol türevleri (Narayan ve Haugwitz, 1976)	53
Çizelge 1.28.	Antitümör etkisi incelenen N-((<i>p</i> -bis(2-hidroksi(veya kloro)etil)amino)fenil) formimidoil benzoksazol ve benzotiyazol yapıları (Schulze ve ark., 1965)	55
Çizelge 1.29.	Rao ve Lown'un (1991) sentezlediği bisbenzimidazol türevi bileşikler	58
Çizelge 1.30.	UK-1 ve türevleri	59
Çizelge 1.31.	Lozano ve ark. (1998) tarafından sentezlenen bazı benzoksazol ve benzotiyazol yapıları içeren cis-platin kompleksleri	61
Çizelge 1.32.	Antitümöral etkili benzoksazol etkili bileşikler	63
Çizelge 1.33.	Benzoksazol ve analogu yapısındaki antiviral etkili bileşikler	64
Çizelge 1.34.	Antiviral etkisi incelenmiş 3-(arilmetilamino)-5-etil-6-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-on türevleri	67
Çizelge 1.35.	Antiviral etkisi incelenenmiş benzoksazol halkası içeren bazı türevler	68
Çizelge 1.36.	Benzoksazol ve analoglarının HIV-1 RT enzimine karşı <i>in vitro</i> antiviral etkileri (Akbay ve ark., 2003)	70
Çizelge 2.1.	Tez çalışması boyunca sentezlenen benzoksazol türevi bileşikler ve sentez yöntemleri	99
Çizelge 2.2.	Tez çalışması boyunca sentezlenen benzoksazol türevi bileşikler ve sentez yöntemleri.	100

Çizelge 3.1	Sentezlenen bileşiklerin gözlenen <i>in vitro</i> antibakteriyel MİK değerleri ($\mu\text{g/ml}$)	224
Çizelge 3.2	Kullanılan standart antibiyotiklerin gözlenen <i>in vitro</i> antibakteriyel MİK değerleri ($\mu\text{g/ml}$)	225
Çizelge 3.3	Sentezlenen bileşiklerin gözlenen <i>in vitro</i> antifungal MİK değerleri ($\mu\text{g/ml}$).	226

1. GİRİŞ

1.1. Giriş ve Amaç

Günümüzde tedavi amaçlı kullanılan ilaçlar arasında antimikrobiyal etkili olanlar ilk sıralarda yer almasına rağmen (İlaç ve İlaç Kimya Endüstrisi İşverenler Sendikası, 1984) bu ilaçlara karşı mikroorganizmaların kısa sürede direnç kazanması, bu mikroorganizmaların biyokimyasına ait bilgilerin henüz yeterli olamaması ve antimikrobiyal ilaçların sahip olduğu bazı yan etkiler bu ilaçların kullanım alanlarını oldukça kısıtlamaktadır. Bu durum, araştırmacıları daha etkili, daha az yan etkili ve geniş spektruma sahip antimikrobiyal ilaçların keşif çalışmalarına yönlendirmektedir. Antibiyotiklere karşı bakterilerin oluşturduğu direncin moleküler mekanizması çeşitli ve komplekstir. Keşfedildiklerinden bu yana tüm farklı antibiyotik gruplarına karşı bakteriler direnç geliştirebilmektedir. En sık görülen rezistans mekanizması plazmid konjugasyonunun horizontal olarak nakledilmesi ile olmaktadır. Son olarak yeni rezistans mekanizmaları ile çok tehlikeli hale gelen metisilin-rezistans *Staphylococcus aureus* (MRSA), multi-ilaç rezistans (MDR) *Mycobacterium tuberculosis* gibi bakteri suşlarına etkili metisilin, vankomisin, rifamisin ve benzeri çeşitli antibiyotik sınıflarına karşı eşzamanlı rezistans gelişimi bildirilmiştir (Alanis, 2005).



Şekil 1.1. Benzoksazol halkası (a), adenin (b) ve guanin (c) bazları.

Araştırmalar heterosiklik çekirdek taşıyan yapıların oldukça güçlü mikrobiyolojik etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Daidone ve ark., 1990).

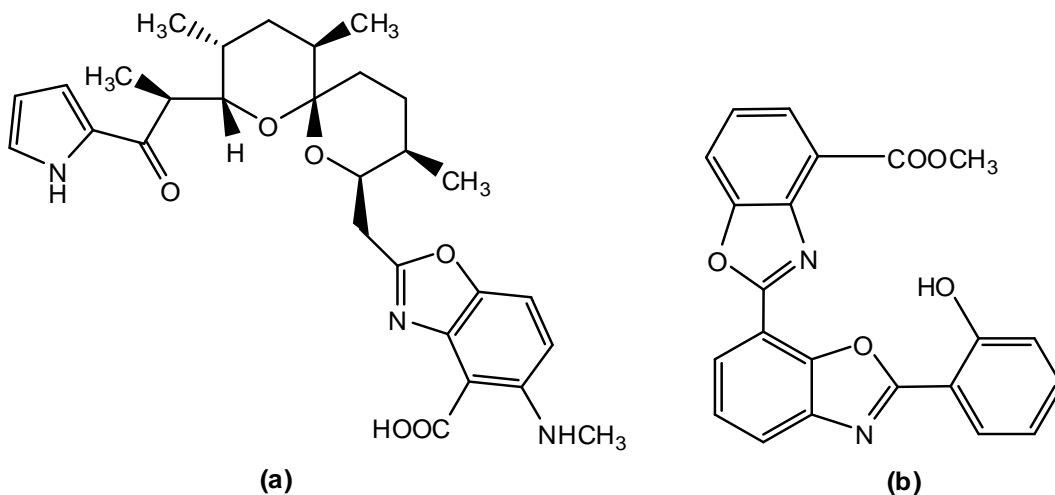
Benzoksazol halka sistemi nükleik asitlerin yapısında yer alan heterosiklik adenin ve guanin bazlarının yapısal benzeri olduğundan dolayı organizmadaki biyopolimerlerle kolayca etkileşebileceği ve bu halka sistemini taşıyan türevlerin mikrobiyolojik aktivitelerini nükleik asit sentezini inhibe ederek gösterebilecekleri düşünülmektedir (Şekil 1.1.). Nükleik asit sentezini inhibe ederek etki gösteren bileşikler, DNA ile kompleks oluşturarak deoksiguanozin kalıntılarına bağlanırlar. DNA-ilaç kompleksleri, DNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek mRNA oluşumunu engellerler (Meyers ve ark., 1976). Benzoksazol halkası taşıyan bileşiklerin etki mekanizmasının bu şekilde olduğu düşünülmektedir.

Bugüne dek yapılan araştırmalar benzoksazol halkasının 2. konumundan sübstitüsyonunun etki şeklini (Bywater ve ark., 1945; Rips ve ark., 1971; Dunwell ve Evans, 1977), 5. konumundan sübstitüsyonunun ise etki şiddetini belirlediğini göstermektedir (Dunwell ve ark., 1975; Evans ve ark., 1975; Dunwell ve Evans, 1977; Pedini ve ark., 1990). Yapılan araştırmalar benzoksazol ve analoglarının mikrobiyolojik aktivite yönünden kayda değer sonuçlar veren bileşikler olduğunu ortaya koymaktadır (Cutting ve ark., 1948; Cossey ve ark., 1963; Cossey ve ark., 1966; Haskell ve ark., 1970; Şener ve ark., 1986a; Şener ve ark., 1987a; Yalçın ve ark., 1990; Yalçın ve ark., 1992; Yalçın ve ark., 1993; Yıldız-Ören ve ark., 2004a; Temiz-Arpacı ve ark., 2005a; Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b).

Streptomyces chartreusis (NRRL 3882) suşundan semisentetik olarak elde edilen ve yapısında benzoksazol halkası taşıyan kalsimisin (Şekil 1.2.) adlı bileşik, *Bacillus* ve *Micrococcus* türlerinin de içinde bulunduğu bazı Gram pozitif bakterilere karşı oldukça etkili bulunmuştur ve bu durum benzoksazol halka sisteminin önemini arttırmıştır (Prudhomme ve ark. 1986b; Boeckman ve ark.1991; Smith ve ark. 1976). Kalsimisinin 3-hidroksi-11,15-desmetil türevi olan rotienosin ve 3-demetilaminokalsimisin yapısındaki sezomisin de *Bacillus cereus*, *Bacillus negaterium*, *Micrococcus luteus* ve *Streptomyces rimosus* (Yadav ve ark 1988; Albrecht-Gary ve ark. 1994; Sarma ve ark.

2003) gibi suşlara karşı oldukça etkili bulunmuştur. Diğer bir kalsimisin analogu olan 11-demetilsezomisin yapısındaki frankamid ise *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* gibi mikroorganizmalara ve bazı patojenik fungus türlerine karşı son derece etkilidir (Haansu ve ark. 2001: Klika ve ark. 2001).

Ueki ve arkadaşları tarafından (1993) Actinomycetes 517-02 suşundan izole edilen ve benzoksazol çekirdeğine sahip UK-1 adlı bileşik oldukça güçlü antitümöral aktiviteye sahiptir. Tüm bu gelişmeler, bu halka sistemi üzerindeki çalışmaların artmasına neden olmuştur. (Şekil 1.2.).



Şekil 1.2. Antimikrobiyal özellikteki kalsimisin (a) ve antitümöral etkili UK-1 (b) bileşikleri.

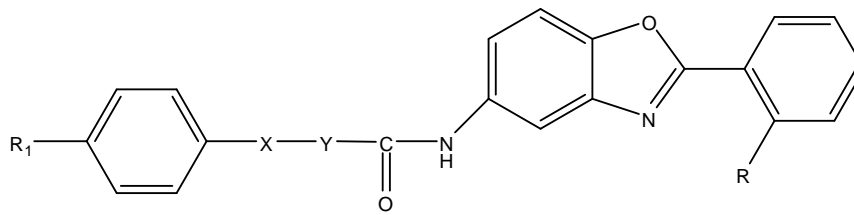
Bu bulgular doğrultusunda son yıllarda, 2. ve 5. konumunda çeşitli sübsitüentler taşıyan benzoksazol ve analog yapı özelliğinde olan benzimidazol/benzotiyazol çekirdeklerine sahip bileşikler sentezlenerek antibakteriyel, antifungal, antitümöral ve antiviral etkileri araştırılmıştır. (Şener ve ark., 1986a, Şener ve ark., 1986b; Yalçın ve ark., 1986; Şener ve ark., 1987b; Yalçın ve ark., 1987b; Yalçın ve ark. 1990; Yalçın ve ark. 1992; Yalçın ve Şener, 1993; Şener ve ark. 1994; Şener ve ark., 1997; Ören ve ark., 1997; Ören ve ark., 1998; Temiz ve ark., 1998; Akı-Şener ve ark. 2000; Temiz-Arpacı ve ark. 2002; Akbay ve ark., 2003; Yıldız-Ören ve ark. 2004b;

Yıldız-Ören ve ark. 2004c; Pınar ve ark., 2004; Temiz-Arpacı ve ark., 2005a; Temiz-Arpacı ve ark., 2005b; Lage ve ark., 2006; Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b).

Daha önce yapılmış olan pek çok araştırmada 2-(*p*-süstitüefenil/benzil)-5-(2-süstitü asetamido) benzoksazol türevi bileşiklerin bazı Gram pozitif, Gram negatif bakteriler ile bazı funguslara karşı etkili olduğu saptanmıştır. Buradan yola çıkarak, yapmış olduğumuz çalışmada, N-[2-(2-bromo/metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-fenilasetamid/benzamid yapısı içeren türevlerin mikrobiyolojik aktivitelerinin incelenmesi tasarlanmıştır. Ayrıca benzoksazol halkasının 5. konumundan amid bağı ile bağlanmış bazı heterosiklik halka sistemlerinin benzoksazol halkasının aktivitesini nasıl etkileyebileceğinin araştırılması da hedeflenmiştir.

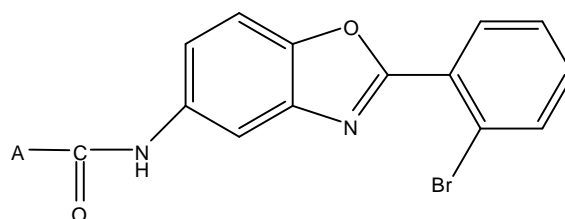
Bu çalışmada 33 adet orijinal N-[2-(2-bromo/metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-fenilasetamid/benzamid benzoksazol türevi bileşiğin (Şekil 1.3.) sentezlenmesi ve 4 adet orijinal benzoksazol halkasının 5. konumundan amid bağı ile bağlanmış bazı heterosiklik halka sistemlerinin (Şekil 1.4.) sentezlenmesi tasarlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR, MASS, elementel analiz yöntemleri kullanılarak yapılarının aydınlatılması ve *in vitro* ortamda *S. aureus*, *E. faecalis* gibi bazı Gram pozitif, *E. coli* ve *P. aeruginosa* gibi bazı Gram negatif bakteriler ile bunların ilaçlara dirençli suşlarına karşı antibakteriyel etkilerinin; *C. albicans* ve *C. krusei*'ye karşı antifungal etkilerinin Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerinde araştırılması tasarlanmıştır.

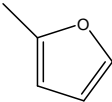
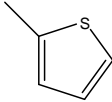
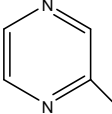
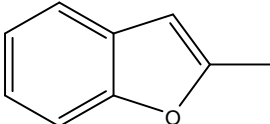
MİK değerlerinin belirlenmesi için tüpte sıvı dilüsyon yöntemi kullanılması uygun görülmüştür. Bileşiklerin antibakteriyel etkilerinin referans ilaçlar olarak seçilen ampisilin, gentamisin, meropenem, vankomisin, ampisilin/sulbaktam (1/1), amoksisilin/klavulonik asit (2/1) ve ofloksazin; antifungal etkilerinin ise amfoterisin B ve flukonazol ile karşılaştırılarak incelenmesi düşünülmüştür.



BİLEŞİK	R	R ₁	X	Y
S1	Br	H	-	CH ₂
S2	Br	NO ₂	-	CH ₂
S3	Br	Cl	-	CH ₂
S4	Br	Br	-	CH ₂
S5	Br	F	-	CH ₂
S6	Br	CH ₃	-	CH ₂
S7	Br	OCH ₃	-	CH ₂
S8	Br	OC ₂ H ₅	-	CH ₂
S9	Br	H	O	CH ₂
S10	Br	Cl	O	CH ₂
S11	Br	F	O	CH ₂
S12	Br	H	S	CH ₂
S13	Br	H	-	-
S14	Br	NO ₂	-	-
S15	Br	Cl	-	-
S16	Br	Br	-	-
S17	Br	F	-	-
S18	Br	OCH ₃	-	-
S19	Br	CH ₃	-	-
S20	Br	C ₂ H ₅	-	-
S21	Br	C(CH ₃) ₃	-	-
S22	CH ₃	H	-	CH ₂
S23	CH ₃	NO ₂	-	CH ₂
S24	CH ₃	Cl	-	CH ₂
S25	CH ₃	Br	-	CH ₂
S26	CH ₃	F	-	CH ₂
S27	CH ₃	CH ₃	-	CH ₂
S28	CH ₃	OCH ₃	-	CH ₂
S29	CH ₃	OC ₂ H ₅	-	CH ₂
S30	CH ₃	H	O	CH ₂
S31	CH ₃	Cl	O	CH ₂
S32	CH ₃	F	O	CH ₂
S33	CH ₃	H	S	CH ₂

Şekil 1.3. Sentezi gerçekleştirilen N-[2-(2-bromo/metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-fenilasetamid/benzamid benzoksazol türevi bileşikler



BİLEŞİK	A
S34	
S35	
S36	
S37	

Şekil 1.4. Sentezi gerçekleştirilen benzoksazol halkasının 5. konumundan amid bağı ile bağlanmış bazı heterosiklik halka sistemleri

Günümüzde farmasötik ve medisinal kimyacıların en önemli hedeflerinden birisi ilaç etken maddesi olabilecek spesifik etkili yeni kimyasal bileşiklerin rasyonel tasarımını sağlayabilmektir. Bu amaçla bilgisayar destekli ilaç etken madde tasarım ve geliştirme çalışmaları artan bir hızla devam etmektedir. Bu çalışmalar başlıca iki yöntem aracılığı ile yürütülür. Bunlardan birincisi, kantitatif yapı-etki ilişkileri analizi (QSAR), diğeri ise moleküler modelleme teknikleridir. Moleküler modelleme teknikleri kullanılarak aktiviteden sorumlu olabileceği düşünülen gruplar hakkında bilgi edinebilmek mümkün olmaktadır. Ayrıca, ilaç etken maddesinin aktivite göstermesi için etkileştiği protein yapısı hakkında da varsayımlarda bulunulabilmektedir. İlaç etken madde araştırma ve geliştirme çalışmaları açısından moleküllerin etkileştiği reseptörlerin yapısının ve reseptörlerdeki etkiden sorumlu kavitelelerin belirlenmesi oldukça önemlidir. Böylelikle daha etkili bileşiklerin tasarımı mümkün olabilmektedir.

Sentezini gerçekleştirdiğimiz bileşikler için moleküler modelleme çalışmaları yapılması planlanmıştır. Moleküler modelleme çalışması için Unix sisteminde çalışan Catalyst 4.9 paket programında yer alan (Gren ve ark., 1994; Smellie

ve ark., 1995; Barnum ve ark., 1996; Hahn ve ark., 1995 ve 1997; Hirashima ve ark., 2001 ve 2002) HipHop yönteminden yararlanılmıştır. HipHop yöntemi ile gerçekleştirilen farmakofor analizi sonucunda daha etkili türevlerin hazırlanmasına ışık tutacak önermelerin açığa çıkarılması düşünülmektedir.

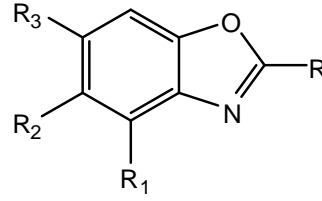
1.2. Genel Bilgiler

1.2.1. Kemoterapötik Etkili Benzoksazol Türevleri

1.2.1.1. Antibakteriyel Etkili Benzoksazol Türevleri

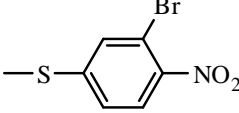
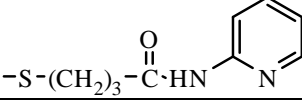
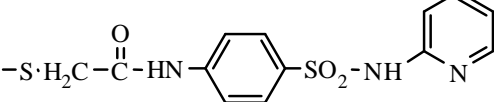
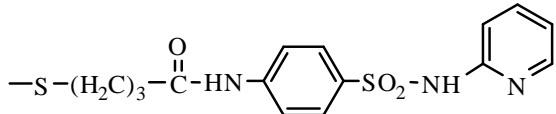
Benzoksazol halkası üzerinde ilk antibakteriyel etki çalışmaları 1950'li yıllarda başlamıştır. Schraufstatter (1950) 2-merkaptobenzoksazol bileşiğinin antibakteriyel etkisini incelemiş, aynı yıl Ballio da aynı halka sistemi üzerinde yaptığı araştırmalar sonucu benzen halkasının etki için gerekli olmadığını; ancak oksazol halkasının redüksiyonu sonucu etkinin kaybolacağını belirtmiştir. Beckett ve Kerridge (1956) 4. konumda hidrosil grubu taşıyan 2-alkilbenzoksazol türevlerinin antibakteriyel etkiye sahip olduklarını belirtmişlerdir. Daha sonraki yıllarda 2. konumundan kükürt köprüsü ile halkaya bağlanmış bazı süstitüentleri taşıyan benzoksazol halkası türevlerin antibakteriyel etkileri incelenmiş ve bu türevlerin bazı Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler üzerinde bakterisit etkili olduğu belirlenmiştir (Cossey ve ark., 1963; Cossey ve ark., 1966; Heindl ve ark., 1975; Brown ve ark., 1978; Mahmoud ve ark., 1982). Cossey ve ark. (1963) 2-*p*-dialkilaminoalkoksifenilbenzoksazol türevlerinin kuaterner amonyum tuzlarının bazı bakteri ve funguslara karşı etkili olduklarını belirtmişlerdir. 2-(*p*-aminometilfenil) benzoksazolün hidroklorik asit tuzunun antibakteriyel etkisi ise Palmer ve ark. (1971) tarafından araştırılmış, bileşik *Staphylococcus pyogenes*'e karşı etkili bulunmuştur (Çizelge 1.1.).

Çizelge 1.1. Bazı antibakteriyel etkili benzoksazol türevleri.

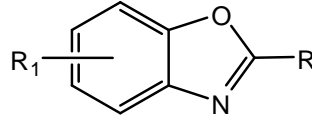


No	R	R ₁	R ₂	R ₃	Kaynak
1	SH	H	H	H	Schraufstatter, 1950; Ballio, 1950
2	H	OH	H	H	Beckett ve Kerridge, 1956
3	CH ₃	OH	H	H	Beckett ve Kerridge, 1956
4	C ₂ H ₅	OH	H	H	Beckett ve Kerridge, 1956
5		OH	H	H	Beckett ve Kerridge, 1956
6		H	H	H	Cossey ve ark., 1963
7		H	Cl	H	Cossey ve ark., 1963
8		H	Cl	Cl	Cossey ve ark., 1963
9		H	H	H	Cossey ve ark., 1966
10		H	H	H	Cossey ve ark., 1966
11	-CH ₂ NH ₂	H	H	H	Palmer ve ark., 1971
12		H	H	H	Heindl ve ark., 1975
13	SCH ₃	H	H	H	Brown ve ark., 1978
14	SCH ₂ CONH ₂	H	H	H	Brown ve ark., 1978
15	SCH(CH ₃)CONH ₂	H	H	H	Brown ve ark., 1978
16		H	H	H	Mahmoud ve ark., 1982
17		H	H	H	Mahmoud ve ark., 1982
18		H	H	H	Mahmoud ve ark., 1982

Çizelge 1.1. (Devam) Bazı antibakteriyel etkili benzoksazol türevleri.



No	R	R ₁	R ₂	R ₃	Kaynak
19		H	H	H	Mahmoud ve ark., 1982
20		H	H	H	Mahmoud ve ark., 1982
21		H	H	H	Mahmoud ve ark., 1982
22		H	H	H	Mahmoud ve ark., 1982

6-amino-2-alkilbenzoksazol türevleri Wagner ve arkadaşları tarafından incelenmiş ve bu bileşiklerin *Mycobacterium smegmatis* ve *M. tuberculosis*'in gelişimini durdurarak tüberkülostatik etki gösterdiklerini saptamışlardır (Wagner ve ark., 1949). 2-aminobenzoksazolün düşük antitüberküler etkili olduğu Sycheva ve arkadaşlarınınca belirlenmiş ve yapının 6. konumda etilamino veya nitro gruplarının varlığının etkiyi tamamen ortadan kaldırdığı belirtilmiştir. Aynı araştırmacılar, ayrıca benzoksazolil-2-karboksilik asit tiyoamid yapısının 6. konumunda asetamido grubu taşıması halinde de etkinin ortadan kalktığını bildirmişlerdir (Sycheva ve ark., 1965; Sycheva ve ark., 1966a; Sycheva ve ark., 1966b; Sycheva ve ark., 1967). Araştırmacılar N-(benzoksazol-2-il)-N'-feniltiyoüre türevlerinin de *M. tuberculosis*'e karşı etkisini inceleyerek, benzoksazol halkasının 6. konumundaki alkoksi grubunun etkide bir değişiklik oluşturmadığını; ancak bileşikteki fenil halkasının *para* konumunda alkoksi grubu bulunması halinde etkinin arttığını ve en etkili türevin N-(benzoksazol-2-il)-N'-(*p*-etoksifenil)tiyoüre olduğunu belirtmişlerdir (Sycheva ve ark., 1966b). Aynı araştırmacılar 2-hidrazinobenzoksazol türevlerinde düşük antitüberküler etki bildirmişlerdir (Çizelge 1.2.).

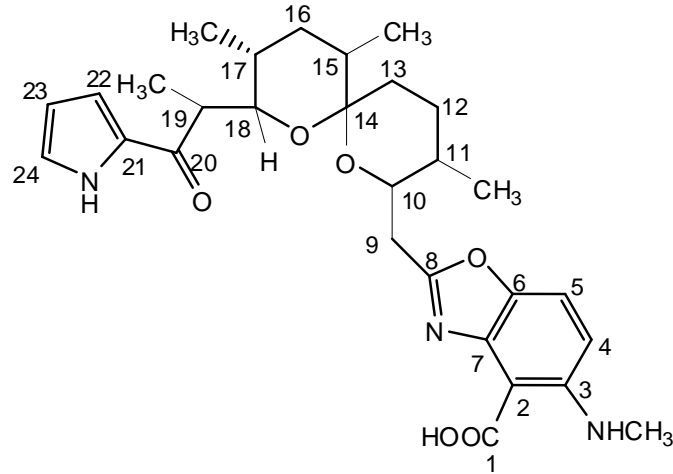
Çizelge 1.2. Antitüberküloz etkisi incelenmiş benzoksazol türevleri.

No	R	R ₁	Kaynak
1	CH ₃	6-NH ₂	Wagner ve ark., 1949
2	C ₂ H ₅	6-NH ₂	Wagner ve ark., 1949
3	C ₃ H ₇	6-NH ₂	Wagner ve ark., 1949
4	C ₄ H ₉	6-NH ₂	Wagner ve ark., 1949
5	karboksilikasitiyoamid	6-AcNH	Sycheva ve ark., 1965
6	karboksilikasitiyoamid	-	Sycheva ve ark., 1965
7	NH ₂	-	Sycheva ve ark., 1966a
8	NH ₂	6-AcNH	Sycheva ve ark., 1966a
9	tiyazolilamino	6-AcNH	Sycheva ve ark., 1966a
10	piridilamino	6-NO ₂	Sycheva ve ark., 1966a
11		5-OEt	Sycheva ve ark., 1966b
12		-	Sycheva ve ark., 1966b
13		-	Sycheva ve ark., 1966b
14		-	Sycheva ve ark., 1966b
15		-	Sycheva ve ark., 1966b
16		5-Br	Sycheva ve ark., 1966b
17		5-Br	Sycheva ve ark., 1966b
18		5-OEt	Sycheva ve ark., 1966b
19		5-OMe	Sycheva ve ark., 1966b
20	NHNH ₂	-	Sycheva ve ark., 1967
21		-	Sycheva ve ark., 1967
22	NHNH ₂	5-NO ₂	Sycheva ve ark., 1967
23	NHNH ₂	5-AcNH	Sycheva ve ark., 1967
24		-	Sycheva ve ark., 1967

Çizelge 1.2. (Devam) Antitüberküloz etkisi incelenmiş benzoksazol türevleri.

No	R	R ₁	Kaynak
25	—NHNHCH ₂ CH ₂ — 	-	Sycheva ve ark., 1967
26	—NHNH— 	5-NO ₂	Sycheva ve ark., 1967

A 23187 kodlu, *Streptomyces chartreusis* NRRL 3882 suşundan semisentetik yolla hazırlanan, yapısında benzoksazol halkası içeren kalsimisin adlı bileşiğin iyonofor özellik gösterdiği ve Gram pozitif bakterileri inhibe ettiği saptanmıştır (Şekil 1.5.) (Cresp ve ark., 1978; Evans ve ark., 1978; Newman ve ark., 1979; Ören ve Yalçın, 1992).

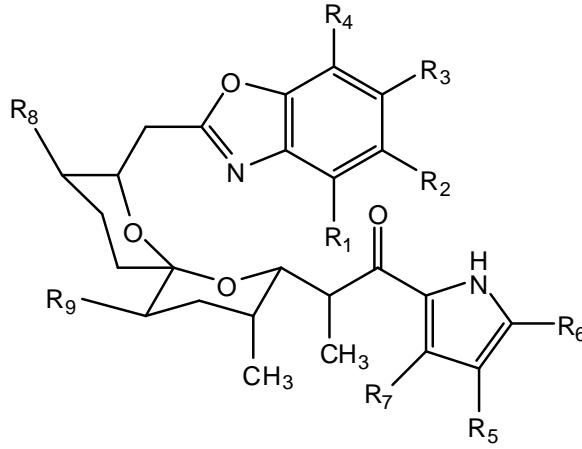
**Şekil 1.5.** Kalsimisin

Kalsimisin, 3 temel birimden oluşmaktadır -ketopirol yapısı, benzoksazol halkası ve spiro halka sistemi (Chaney ve ark., 1974; Haansuu, 2002). Molekül içi oluşan 3 değişik hidrojen bağı ile psödosiklik bir konformasyona sahiptir ve bu yapı sonucu heteroatomları taşıyan yüzeyler iç kısımda, lipofilik bölgeler ise dış kısımda kalmaktadır. Bu da molekülün membranlardan geçişi için gerekli olan çözünürlüğünü sağlamaktadır. Araştırmacılar, kalsimisindeki antibakteriyel etkinin Mg⁺⁺ ve Ca⁺⁺ gibi divalen katyonlarla oluşan dimerik yapıdan kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (Abbott ve ark., 1973; Prudhomme ve ark., 1986). Yine bazı araştırmalar sonucu kalsimisinin divalen katyonlarla

oluşturduğu komplekslerde, Ca^{++} iyonunun iki kalsimisine bağlanarak antibiyotik-divalan katyon kompleksi oluşturdukları saptanmıştır (Chaney ve ark., 1974; Schaffer ve ark., 1974; Smith ve Duax, 1976; Deber ve Pfeifer, 1976; Alleaume ve Barrans, 1985; Gresh, 1986; Prudhomme ve ark., 1986a; Prudhomme ve ark., 1986b). Oluşan bu komplekste divalan katyonun her iki kalsimisin molekülünde yer alan karboksil gruplarının birer oksijeni, pirol halkasına bağlı karbonil oksijenleri ve benzoksazol halkasındaki azot atomları ile koordine kovalan bağlar yaparak şelat kompleksi oluşturduğu belirlenmiştir. Bu komplekste ayrıca molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağları oluşturularak ve geri kalan kısımlar da su molekülleriyle doldurularak dimer yapının bu konformasyonda kalması sağlanmıştır. Oluşan bu kompleks yapı ile toprak alkali katyonlar membran fazından spesifik olarak taşınırlar. Böylece bir monokarboksilik asit olan kalsimisinin doğal ve doğal olmayan membranlardan divalan katyonları geçirebileceği belirtilmiştir (Smith ve Duax, 1976).

Sezomisin, *Streptomyces chartreusis* NRRL 3882 suşundan hazırlanan bir diğer kalsimisin türevidir ve 3-demetilaminokalsimisin yapısındadır. Ancak Sezomisin- Ca^{++} komplekslerinin kalsimisinden daha zayıf etkili olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar tarafından kalsimisinin esterli türevleri de hazırlanmıştır (Abbott ve ark., 1973; Abbott ve Fukuda, 1981). Ester yapısının, karboksil grubundan kaynaklanan iyonofor özelliğinin yok olmasına ve bileşiğin mitokondri membranında bulunan divalan katyonlarla kompleks oluşturmadığı için etkisinin kaybolmasına sebep olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca kalsimisinin halojenli türevlerinde etkinin düştüğü gözlemlenmiştir (Babcock ve ark., 1980; Debono ve ark. 1980). Ancak Debono ve ark. (1981), 4-bromo kalsimisinin divalan katyon bağlama affinitesini ve taşıma özelliklerini incelediklerinde, divalan katyon bağlama affinitesinin kalsimisine göre, özellikle Ca^{++} iyonunun seçici taşınmasında yaklaşık 10 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Gresh (1986) ise divalan katyonlara affinitenin artması için benzoksazol halkasının 5. konumunda halkaya elektron veren bir sübstitüsyonun gerektiğini bildirmiştir (Çizelge 1.3.).

Çizelge 1.3. Bazı kalsimisin türevi bileşikler (Debono ve ark, 1981; Ören ve Yalçın, 1992; Diez-Martin ve ark, 1992).



No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	Kaynak
1 ^(a)	COOH	NHCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Debono ve ark, 1981
2	COOH	NHCH ₃	Br	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Debono ve ark, 1981
3	COOH	NHCH ₃	H	H	Br	H	H	CH ₃	CH ₃	Debono ve ark, 1981
4	COOH	NHCH ₃	H	H	Br	H	Br	CH ₃	CH ₃	Debono ve ark, 1981
5	COOH	NHCH ₃	Br	H	Br	Br	Br	CH ₃	CH ₃	Debono ve ark, 1981
6	COOH	NHCH ₃	Cl	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Debono ve ark, 1981
7	COOH	NHCH ₃	H	H	I	H	H	CH ₃	CH ₃	Debono ve ark, 1981
8	COOH	NHCH ₃	H	H	I	H	I	CH ₃	CH ₃	Debono ve ark, 1981
9	COOH	NHCH ₃	Br	H	Br	H	H	CH ₃	CH ₃	Debono ve ark, 1981
10	H	COOH	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Ören ve Yalçın, 1992
11 ^(b)	COOH	H	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Ören ve Yalçın, 1992
12	COOH	H	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Ören ve Yalçın, 1992
13	COOH	H	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Ören ve Yalçın, 1992
14	COOH	CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Ören ve Yalçın, 1992
15 ^(c)	COOH	OH	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Ören ve Yalçın, 1992
16	COOH	N(CH ₃) ₂	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Ören ve Yalçın, 1992
17	COOH	N(CH ₃)C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Ören ve Yalçın, 1992
18	COOH	N(CH ₃)COCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Ören ve Yalçın, 1992
19	COOH	N(CH ₃)COCF ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Ören ve Yalçın, 1992
20 ^(d)	COOH	OH	H	H	H	H	H	CH ₃	H	Diez-Martin ve ark, 1992
21 ^(e)	COOH	OH	H	H	H	H	H	H	H	Diez-Martin ve ark, 1992
22 ^(f)	COOH	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H	Diez-Martin ve ark, 1992

^(a) Kalsimisin

^(b) Sezomisin

^(c) 3-Hidroksi Sezomisin

^(d) X-14885A

^(e) Rotienosin

^(f) Frankamid

Streptomyces routieni ATCC 39446 suşundan hareketle, semisentetik olarak hazırlanmış olan, Çizelge 1.3.'te yer alan rotienosin adlı bileşik Celmer ve ark. (1985) tarafından Gram pozitif bakterilere karşı etkili olarak bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışma ile de *Alnus*, *Casuarina*, *Comptonia* ve *Myrica* bitkilerinin kök iplikçiklerine yerleşerek yaptığı deformasyon sonucu nodüller

oluşturan *Frankia* adında nitrojen bağlayıcı simbiyotik konakçı bir bakterinin Frankamid [demetil (C-11) cezomisin] (Çizelge 1.3.) adı verilen kalsimisin sınıfı yeni bir antibiyotik yapısını ürettiği anlaşılmıştır (Haansuu, 2002). Frankamid ile yapılan disk difüzyon testlerinde *Brevibacillus laterosporus*'a karşı güçlü antimikrobiyal aktivite saptanmıştır. Haansuu (2002), frankamidin antibakteriyel aktivitesini, çeşitli bakteri kültürlerinin süspansiyonlarında %50 büyüme inhibisyonu (IC₅₀) cinsinden belirlemiştir (Çizelge 1.4.).

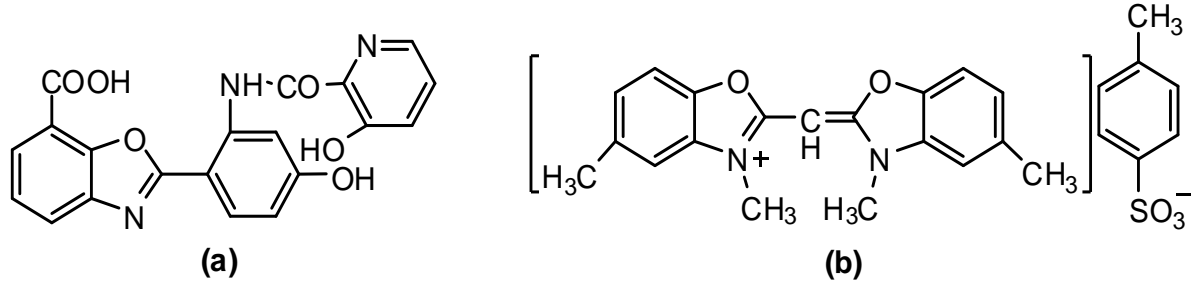
Çizelge 1.4. Frankamidin çeşitli bakteri kültürlerinde %50 büyüme inhibisyonu (IC₅₀) olarak belirlenmiş antibakteriyel aktivitesi.

Bakteri suşu	µg/ml	
	AiPs1	AiPs3
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	4,5	3,0
<i>Brevibacillus laterosporus</i> HMNM4	3,5	belirlenemedi
<i>Staphylococcus aureus</i> Newman	3,5	belirlenemedi
<i>S. aureus</i> MRSA 1061	3,0	belirlenemedi
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 12351	4,0	belirlenemedi
<i>S. pyogenes</i> Lun R17 erm TR CR	4,0	belirlenemedi
<i>S. pyogenes</i> Anc R1 ermB IR	4,0	belirlenemedi
<i>S. pyogenes</i> Kot R37 metA M	3,5	belirlenemedi
<i>S. pyogenes</i> Anc R50 ermB CR	4,0	belirlenemedi
<i>S. pyogenes</i> Jvy R8 erm TR IR	3,5	belirlenemedi
<i>S. pyogenes</i> ohi R8 ermB CR	5,5	belirlenemedi
<i>S. pyogenes</i> Kuo R21 ermB CR	6,5	belirlenemedi
<i>Clavibacter michiganensis</i> subsp. <i>spedonicus</i> NCPPB 4053	0,2	0,2
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	3,5	belirlenemedi

Suşların çoğu için IC₅₀ değerleri 3,0 ve 6,5 µg/ml arasında gözlenmiştir. *Clavibacter michiganensis* subsp. *spedonicus* NCPPB 4053'ün frankamide IC₅₀=0,2 µg/ml değeri ile en hassas mikroorganizma olduğu belirlenmiş, eritromisine rezistans *S. pyogenes* Ohi R8 erm CR ve *S. pyogenes* Kuo R21 ermB CR suşlarının ise sırasıyla 5,5 ve 6,5 µg/ml IC₅₀ değerleri ile daha az hassasiyet gösterdiği saptanmıştır.

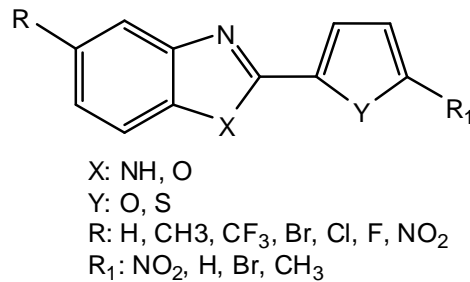
Yapılan bir çalışmada, 2-benzoksazolilmetilkarbinol ve 2-(*o*-aminofenil) benzoksazol türevlerinin *Staphylococcus aureus*'a karşı MİK değerleri sırasıyla 25 ve 50 µg/ml olarak saptanmıştır (Elnima ve ark. 1981). Phillips ve Kell (1981) ise Tinopal AN adlı 1,1-bis(3,5-dimetilbenzoksazol-2-il)metin p-

toluensülfonat tuzu (Şekil 1.6.) yapısındaki bileşiğin, solunum yolları enfeksiyonlarına yol açan *Paracoccus denitrificans*'a karşı güçlü bir bakterisit olduğunu bildirmişlerdir. A-33853 (Şekil 1.6.) kodlu benzoksazol halkası taşıyan bileşik bakteri ve virüslere karşı inhibitör etkisi dolayısıyla Hoehn ve Michel (1982) tarafından incelenmiştir.



Şekil 1.6. A-33853 (a) ve Tinopal AN (b) yapıları.

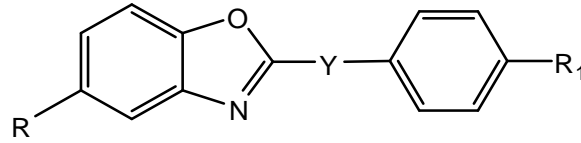
5-süstitübenzoksazol ve analogu olan benzimidazol yapılarını içeren ve 2. konumunda fenil ve tiyenil grupları taşıyan türevlerin bir çok araştırmacı tarafından antibakteriyel ve antimikotik etkileri incelendiğinde şu sonuçlar ortaya çıkmıştır; 2-furil türevleri 2-tiyenil türevlerine göre daha etkilidir ve bu halkaların 5. konumunda NO₂ grubu bulunması etkiyi arttırmaktadır (Şekil 1.7.) (Bistocchi ve ark., 1984; Pedini ve ark., 1987; De Meo ve ark. 1989; Pedini ve ark., 1990).



Şekil 1.7. Antibakteriyel ve antimikotik etkileri incelenmiş bazı benzoksazol ve analogu yapısındaki bileşikler.

Bazı 5-sübstitüe-2-(*p*-sübstitüefenil)benzoksazol ve 5-sübstitüe-2-(*p*-sübstitüebenzil)benzoksazol türevi bileşiklerin *in vitro* antibakteriyel etkileri, ampisilin, amoksisilin, eritromisin ve kloramfenikol referans ilaçları ile karşılaştırılmalı olarak incelenmiştir (Çizelge 1.5.). Benzoksazol halkasının 2. konumunda *p*-sübstitüebenzil sübstitüsyonu taşıyan türevlerde 5. konuma NO₂, H, Cl sübstitüentleri yerine CH₃ grubu geldiğinde tüm mikroorganizmalara karşı etkinin genel olarak arttığı bazen de değişmediği bildirilmiştir (Noyanalpan ve Şener, 1985; Noyanalpan ve Şener, 1986a; Noyanalpan ve Şener, 1986b; Şener ve ark., 1986a; Şener ve ark., 1986b; Yalçın ve ark., 1986; Şener ve ark., 1987a; Yalçın ve ark., 1987b; Özden ve ark., 1987; Yalçın ve ark., 1990; Temiz, 1991).

Çizelge 1.5. Antibakteriyel etkileri incelenmiş 5-sübstitüe-2-(*p*-sübstitüefenil/benzil) benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml).



No	Y	R	R ₁	S.a.	S.f.	E.c.	K.p.	P.a.	Kaynak
1	-	H	H	12,5	25	25	12,5	12,5	Şener ve ark., 1986a
2	-	H	OCH ₃	12,5	100	50	100	12,5	Şener ve ark., 1986a
3	-	H	C(CH ₃) ₃	200	200	200	12,5	200	Şener ve ark., 1986a
4	-	H	Cl	100	100	100	100	100	Şener ve ark., 1986a
5	-	H	Br	200	200	200	100	200	Şener ve ark., 1986a
6	-	H	NH ₂	12,5	100	25	12,5	12,5	Şener ve ark., 1986a
7	-	H	NHCH ₃	50	50	50	12,5	25	Şener ve ark., 1986a
8	-	Cl	CH ₃	50	50	50	25	25	Yalçın ve ark., 1986
9	-	Cl	C ₂ H ₅	25	25	25	25	25	Yalçın ve ark., 1986
10	-	Cl	C(CH ₃) ₃	100	50	50	25	25	Yalçın ve ark., 1986
11	-	Cl	NHCOCH ₃	25	25	50	25	25	Yalçın ve ark., 1986
12	-	Cl	NHCH ₃	50	100	50	25	25	Yalçın ve ark., 1986
13	-	Cl	Cl	25	50	25	25	25	Yalçın ve ark., 1986
14	-	Cl	NO ₂	25	25	12,5	25	25	Yalçın ve ark., 1986
15	-	NO ₂	H	12,5	100	12,5	12,5	12,5	Özden ve ark., 1987
16	-	NO ₂	CH ₃	12,5	100	12,5	12,5	12,5	Özden ve ark., 1987
17	-	NO ₂	C(CH ₃) ₃	100	100	100	100	12,5	Özden ve ark., 1987
18	-	NO ₂	NH ₂	6,25	25	12,5	12,5	12,5	Özden ve ark., 1987
19	-	NO ₂	Cl	12,5	12,5	25	12,5	25	Özden ve ark., 1987
20	-	NO ₂	Br	6,25	12,5	12,5	6,25	12,5	Özden ve ark., 1987
21	-	NH ₂	H	25	25	25	6,25	12,5	Şener ve ark., 1987
22	-	NH ₂	C ₂ H ₅	25	25	25	6,25	12,5	Şener ve ark., 1987

Çizelge 1.5. (Devam) Antibakteriyel etkileri incelenmiş 5-sübstitüe-2-(*p*-sübstitüefenil/benzil) benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml).

No	Y	R	R ₁	S.a.	S.f.	E.c.	K.p.	P.a.	Kaynak
23	-	NH ₂	Br	25	25	25	6,25	12,5	Şener ve ark., 1987
24	-	NH ₂	F	25	25	25	6,25	12,5	Şener ve ark., 1987
25	-	NH ₂	N(CH ₃) ₂	25	25	25	6,25	12,5	Şener ve ark., 1987
26	-	NH ₂	NO ₂	25	25	25	12,5	12,5	Şener ve ark., 1987
27	-	CH ₃	CH ₃	25	25	6,25	6,25	12,5	Yalçın ve ark., 1990
28	-	CH ₃	C ₂ H ₅	25	25	12,5	6,25	12,5	Yalçın ve ark., 1990
29	-	CH ₃	OCH ₃	25	25	12,5	6,25	12,5	Yalçın ve ark., 1990
30	-	CH ₃	F	25	25	12,5	12,5	12,5	Yalçın ve ark., 1990
31	-	CH ₃	NHCH ₃	25	25	12,5	6,25	12,5	Yalçın ve ark., 1990
32	-	CH ₃	N(CH ₃) ₂	25	25	12,5	12,5	12,5	Yalçın ve ark., 1990
33	-	CH ₃	NHCOCH ₃	25	25	12,5	12,5	12,5	Yalçın ve ark., 1990
34	CH ₂	H	H	50	50	50	25	50	Temiz, 1991
35	CH ₂	H	OCH ₃	50	50	50	25	50	Temiz, 1991
36	CH ₂	H	Br	50	50	50	25	50	Temiz, 1991
37	CH ₂	H	Cl	50	50	50	25	50	Temiz, 1991
38	CH ₂	H	NO ₂	50	50	50	25	50	Temiz, 1991
39	CH ₂	Cl	H	50	50	50	25	25	Temiz, 1991
40	CH ₂	Cl	OCH ₃	50	50	50	25	25	Temiz, 1991
41	CH ₂	Cl	Br	50	50	50	25	25	Temiz, 1991
42	CH ₂	Cl	NO ₂	50	50	50	25	25	Temiz, 1991
43	CH ₂	Cl	Cl	50	50	50	25	25	Temiz, 1991
44	CH ₂	NO ₂	H	50	50	50	12,5	25	Temiz, 1991
45	CH ₂	NO ₂	OCH ₃	50	50	50	12,5	25	Temiz, 1991
46	CH ₂	NO ₂	Br	50	50	50	12,5	25	Temiz, 1991
47	CH ₂	NO ₂	Cl	50	50	50	12,5	25	Temiz, 1991
48	CH ₂	NO ₂	NO ₂	50	50	50	12,5	25	Temiz, 1991
49	CH ₂	CH ₃	NO ₂	25	50	50	12,5	25	Temiz, 1991
50	CH ₂	CH ₃	NH ₂	25	50	50	12,5	25	Temiz, 1991
51	CH ₂	CH ₃	Br	12,5	50	50	12,5	25	Temiz, 1991
52	CH ₂	CH ₃	Cl	6,25	50	25	12,5	25	Temiz, 1991
53	CH ₂	CH ₃	H	12,5	50	50	12,5	25	Temiz, 1991
Ampisilin				0,39	0,39	1,56	12,5	400	Temiz, 1991
Amoksisilin				0,39	0,39	1,56	12,5	400	Temiz, 1991
Eritromisin				25	1,56	50	50	25	Temiz, 1991
Kloramfenikol				12,5	6,25	25	12,5	25	Temiz, 1991

S.a.: *Staphylococcus aureus*

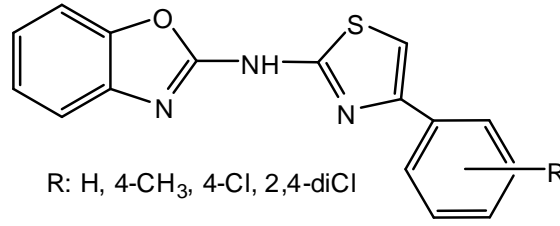
S.f.: *Streptococcus faecalis*

E.c.: *Escherichia coli*

K.p.: *Klebsiella pneumonia*

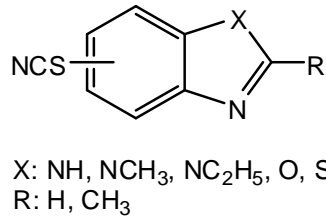
P.a.: *Pseudomonas aeruginosa*

Bir seri 2-(4-sübstitüefenil-2-tiyazolilamino)benzoksazol türevi bileşik, Khan ve Rastogi tarafından sentezlenip *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı antibakteriyel etkileri incelenmiş, bileşiklerin 10-25 µg/ml gibi konsantrasyonlarda etkili olduklarını saptanmıştır (Şekil 1.8.) (Khan ve Rastogi, 1989).



Şekil 1.8. Khan ve Rastogi (1989)'nin sentezlediği 2-(4-sübstitüefenil-2-tiyazolilamino) benzoksazol türevi bileşikler.

Boev ve ark. (1990) tarafından 5(6)-izotiyosiyanobenzoksazol türevi bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiş, antibakteriyel etkileri *S. aureus*, *S. albus*, *E.coli*, *Proteus vulgaris*, *P. Aeruginosa*'ya karşı incelenmiş ve 2-metil-5(6)-isotiyosiyanobenzoksazolün yeterli düzeyde etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Şekil 1.9.).

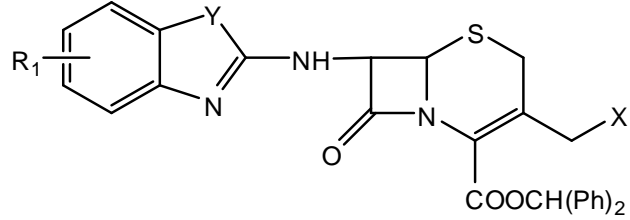


Şekil 1.9. Antibakteriyel etkisi incelenmiş bazı 5(6)-izotiyosiyanobenzoksazol türevi bileşikler.

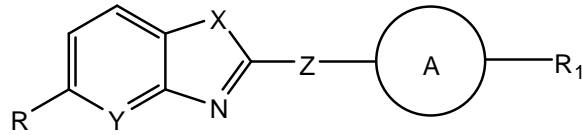
Jung ve ark. (1991), sefalosporinler üzerine yaptıkları bir çalışmada 7. konuma benzimidazol, benzoksazol ve benzotiyazol yapılarını bağlayarak antibakteriyel etkiyi incelemiş; sonuç olarak Gram pozitif bakterilere karşı üç analog yapının türevlerini de etkili bulurken Gram negatif bakterilere karşı benzimidazol türevleri içeren yapıyı daha etkin bulmuşlar ve *Pseudomonas*'a karşı genellikle aktivitenin saptanamadığını belirtmişlerdir (Çizelge 1.6.).

Çizelge 1.6. Antibakteriyel etkisi incelenmiş sefalosporin türevleri (Jung ve ark., 1991).

No	Y	X	R ₁
1	S	H	H
2	O	H	H
3	S	OAc	H
4	NH	OAc	H
5	NH	OAc	5-CH ₃
6	NH	OAc	4-CH ₃
7	NH	OAc	4-OH
8	NH	OAc	5-OH
9	NH	OAc	4-NH ₂
10	NH	OAc	5-COOH
11	NH	OAc	5-CH ₂ OH
12	NH	OAc	5-CH ₂ NH ₂
13	NH	OAc	5-CH ₂ CN
14	NH	OAc	5-CF ₃
15	NH	OAc	5-F



Yapılan bir çalışmada, bileşiklerin sahip olduğu halka sisteminin 5. konumunda elektron çeken ya da veren ve 2. konumunda metilen ya da etilen köprüsüyle ya da doğrudan heterosiklik halkaya bağlanan süstitüentlere sahip bazı benzoksazol türevleri ve analogları hazırlanmış ve antibakteriyel etkileri incelenmiştir (Yalçın ve ark. 1992). Bileşiklerin MİK değerleri 12,5-50 µg/ml arasında gözlenmiştir. Referans ilaç olarak kullanılan ampisilin, amoksisilin, tetrasiklin ve streptomisin ile yapılan karşılaştırmalarda, bileşiklerin hepsinin *P. aureginosa*'ya referans ilaçlardan daha etkili olduğu ortaya çıkmıştır. Bu bileşikler ile birlikte daha önceden sentezlenmiş bazı benzoksazol halkası veya analog yapılarını taşıyan türevler üzerine gerçekleştirilen yapı-etki ilişkileri çalışmasında, halka sisteminde 2. konuma bağlı 2-feniletıl ve 2-sikloheksiletıl gruplarının etki açısından belirgin bir farklılık oluşturmadığı, 5. konumun etki şiddetinde rol aldığı ve bu konumda nitro, amino grupları varlığında etkinin arttığı bildirilmiştir (Şekil 1.10.).



X: O, S, NH

Y: CH, N

Z: CH₂, C₂H₄, -

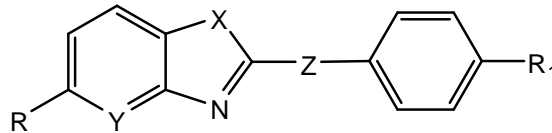
A: fenil, sikloheksil

R: H, Cl, NO₂, NH₂

R₁: H, OCH₃, Br, Cl, NO₂, NH₂, C(CH₃)₃, CH₃, C₂H₅

Şekil 1.10. Antibakteriyel etkileri incelenen benzoksazol, oksazolo(4,5-b)piridin, benzotriazol ve benzimidazol türevleri (Yalçın ve ark., 1992).

Aynı araştırmacılar tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada daha önce sentezlenmiş (Noyanalpan ve Şener, 1985; Yalçın ve ark., 1985; Noyanalpan ve Şener, 1986a; Noyanalpan ve Şener, 1986b, Yalçın ve ark., 1986; Şener ve ark., 1986a; Şener ve ark., 1987a; Yalçın ve ark., 1987a; Yalçın ve ark., 1988; Yalçın ve ark., 1990) 59 adet benzoksazol, oksazolo(4,5-b)piridin ve benzimidazol türevi bileşiklerin *K. pneumoniae*'ye karşı yapı-etki ilişkileri Hansch Analiz Metodu kullanılarak incelenmiştir (Şekil 1.11.) (Yalçın ve Şener 1993).



X: O, NH

Y: CH, N

Z: CH₂, -

R: H, Cl, NO₂, NH₂, CH₃

R₁: H, Cl, NO₂, NH₂, CH₃, Br, F, C₂H₅, C(CH₃)₃,
OCH₃, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHCOCH₃

Şekil 1.11. *K. pneumoniae*'ye karşı yapı-etki ilişkileri incelenen bazı benzoksazol ve analogu yapısındaki bileşikler.

Yapılan bu analizde bağımsız değişkenler olarak lipofilik, elektronik ve sterik özellikte bazı fizikokimyasal süstitüent sabiteleri ve yapısal indikatör parametreler kullanılmış, yapı ile etki arasındaki kantitatif ilişki aşağıda verilen korelasyon denklemi aracılığıyla saptanmıştır.

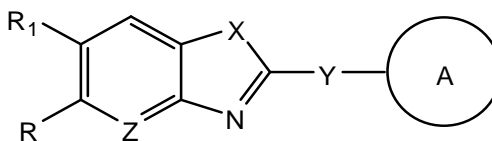
$$\text{Log } 1/C = 0,40(\pm 0,02)H_{\text{akseptör-R}} + 0,33(\pm 0,02)I_Y + 0,35(\pm 0,01)I_Z \\ - 0,48(\pm 0,02)F_R - 0,31(\pm 0,02)I_X + 4,26$$

$$n = 59, R^2 = 0.97, s = 0.04, F = 393$$

Yukarıdaki korelasyon denkleminde göre; 2. konumdaki fenil grubunun halkaya metilen köprüsü ile bağlanmasının ve heterosiklik halkanın 5. konumuna hidrojen akseptörü olan, halka üzerinde negatif alan etkisi yaratan bir grubun süstitüsyonunun antibakteriyel etkiyi arttırdığı belirlenmiştir.

Daha sonraki yıllarda yapılan araştırmalarda bazı 2,5-disüstitübenzoksazol ve benzimidazol türevleri sentezlenerek antibakteriyel etkileri incelenmiş, bileşiklerin hepsinin *S. faecalis* ve *P. aeruginosa*'ya karşı streptomisinden, *K. pneumoniae*'ye karşı ise streptomisin, tetrasiklin ve gentamisinden daha etkili olduğu saptanmıştır (Çizelge 1.7.) (Şener ve ark., 1997; Ören ve ark., 1998).

Çizelge 1.7. Antibakteriyel etkileri araştırılan 2,5-disüstitübenzoksazol ve benzimidazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml).



No	R	R ₁	X	Y	Z	A	S.a.	S.f.	B.s.	E.c.	K.p.	P.a.	Kaynak
1	H	H	O	-	CH	Sikloheksil	50	50	>200	50	25	50	Şener ve ark., 1997
2	Cl	H	O	-	CH	Sikloheksil	25	50	50	50	25	25	Şener ve ark., 1997
3	NO ₂	H	O	-	CH	Sikloheksil	25	25	3,12	25	25	25	Şener ve ark., 1997
4	Cl	H	O	CH ₂	CH	Sikloheksil	25	50	>200	50	25	50	Şener ve ark., 1997
5	NO ₂	H	O	CH ₂	CH	Sikloheksil	50	50	3,12	25	25	12,5	Şener ve ark., 1997
6	H	H	NH	-	CH	Sikloheksil	50	50	6,25	25	12,5	12,5	Şener ve ark., 1997
7	Cl	H	NH	-	CH	Sikloheksil	25	50	25	50	25	25	Şener ve ark., 1997
8	NO ₂	H	NH	-	CH	Sikloheksil	25	50	25	50	25	25	Şener ve ark., 1997
9	CH ₃	H	NH	-	CH	Sikloheksil	50	50	>200	50	50	25	Şener ve ark., 1997
10	H	H	NH	CH ₂	CH	Sikloheksil	25	25	6,25	25	25	12,5	Şener ve ark., 1997
11	Cl	H	NH	CH ₂	CH	Sikloheksil	25	50	12,5	50	25	25	Şener ve ark., 1997
12	NO ₂	H	NH	CH ₂	CH	Sikloheksil	12,5	50	25	50	25	50	Şener ve ark., 1997
13	CH ₃	H	NH	CH ₂	CH	Sikloheksil	25	50	25	50	25	25	Şener ve ark., 1997
14	H	H	O	C ₂ H ₄	CH	Sikloheksil	50	50	25	50	-	25	Ören ve ark., 1998
15	Cl	H	O	C ₂ H ₄	CH	Sikloheksil	50	50	25	50	-	25	Ören ve ark., 1998
16	NO ₂	H	O	C ₂ H ₄	CH	Sikloheksil	50	50	25	50	-	12,5	Ören ve ark., 1998
17	NH ₂	H	O	C ₂ H ₄	CH	Sikloheksil	50	50	25	50	-	12,5	Ören ve ark., 1998
18	H	H	O	C ₂ H ₄	N	Sikloheksil	50	50	25	50	-	25	Ören ve ark., 1998

Çizelge 1.7. (Devam) Antibakteriyel etkileri araştırılan 2,5-disübstitübenzoksazol ve benzimidazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri ($\mu\text{g/ml}$).

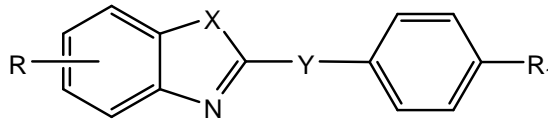
No	R	R ₁	X	Y	Z	A	S.a.	S.f.	B.s.	E.c.	K.p.	P.a.	Kaynak
19	H	H	S	C ₂ H ₄	CH	Sikloheksil	50	50	25	50	-	25	Ören ve ark., 1998
20	H	H	NH	C ₂ H ₄	CH	Sikloheksil	50	50	25	50	-	25	Ören ve ark., 1998
21	H	CH ₃	O	-	CH	Sikloheksil	50	50	100	50	-	100	Ören ve ark., 1998
22	H	NO ₂	O	-	CH	Sikloheksil	50	50	50	50	-	50	Ören ve ark., 1998
23	Cl	NO ₂	O	-	CH	Sikloheksil	50	50	100	50	-	50	Ören ve ark., 1998
24	H	NO ₂	O	CH ₂	CH	Sikloheksil	50	50	50	50	-	50	Ören ve ark., 1998
25	Cl	NO ₂	O	CH ₂	CH	Sikloheksil	50	50	50	50	-	50	Ören ve ark., 1998
26	Cl	H	O	C ₂ H ₄	CH	Sikloheksil	50	50	25	50	-	50	Ören ve ark., 1998
27	H	H	NH	-	CH	Sikloheksil	50	50	50	50	-	50	Ören ve ark., 1998
28	Cl	H	NH	-	CH	Sikloheksil	50	100	100	50	-	50	Ören ve ark., 1998
29	H	H	NH	CH ₂	CH	Sikloheksil	50	50	50	50	-	50	Ören ve ark., 1998
30	Cl	H	NH	CH ₂	CH	Sikloheksil	50	50	50	50	-	50	Ören ve ark., 1998
31	H	H	NH	C ₂ H ₄	CH	Sikloheksil	50	50	25	50	-	50	Ören ve ark., 1998
32	Cl	H	NH	C ₂ H ₄	CH	Sikloheksil	25	25	25	50	-	50	Ören ve ark., 1998
33	Cl	H	NH	C ₂ H ₄	CH	Sikloheksil	12,5	12,5	12,5	50	-	50	Ören ve ark., 1998
34	Cl	H	O	CH ₂ NH	CH	Sikloheksil	50	50	25	50	-	50	Ören ve ark., 1998
35	H	NO ₂	O	CH ₂ NH	CH	Sikloheksil	50	50	50	50	-	50	Ören ve ark., 1998
Ampisilin							0,78	0,78	0,78	3,12	12,5	>200	Şener ve ark., 1997
Amoksisilin							0,78	0,78	0,78	3,12	12,5	>200	Şener ve ark., 1997
Tetrasiklin							0,78	0,78	0,78	3,12	3,12	50	Şener ve ark., 1997
Gentamisin							0,78	12,5	0,78	3,12	1,56	12,5	Şener ve ark., 1997
Streptomisin							3,12	100	50	1,56	1,56	100	Şener ve ark., 1997

S.a.: *Staphylococcus aureus*
 S.f.: *Streptococcus faecalis*
 B.s.: *Bacillus subtilis*

E.c.: *Escherichia coli*
 K.p.: *Klebsiella pneumoniae*
 P.a.: *Pseudomonas aeruginosa*

Ören ve ark., (1997) ve Temiz ve ark., (1998) yaptıkları çalışmalarda, 5(6)-metil-2-sübstitübenzoksazol ve benzoksazol halkası analoğu olan benzimidazol türevleri sentezlemişler ve bu türevlerin antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir. Bu incelemelerin sonucunda heterosiklik çekirdeğin etki için 5. ve 6. konumdaki sübstitüsyonlardan daha önemli olduğu, 2. konumun *p*-sübstitübenzil, 2-feniletıl, *p*-sübstitüfenoksimetil ve feniltiyometıl grupları ile sübstitüsyonunun antibakteriyel etkide fark yaratmadığı bildirmişlerdir (Çizelge 1.8.).

Çizelge 1.8. Antibakteriyel etkileri araştırılan 5(6)metil-2-sübstitüebenzoksazol ve analogu olan benzimidazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml).



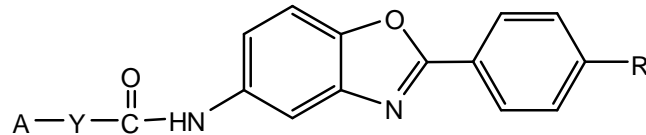
No	R	R ₁	Y	X	S.a.	S.f.	B.s.	E.c.	K.p.	P.a.	Kaynak
1	5-CH ₃	H	CH ₂	O	12.5	50	12.5	50	12.5	25	Ören ve ark., 1997
2	5-CH ₃	Cl	CH ₂	O	6.25	50	12.5	25	12.5	25	Ören ve ark., 1997
3	5-CH ₃	Br	CH ₂	O	12.5	50	12.5	50	12.5	25	Ören ve ark., 1997
4	5-CH ₃	NO ₂	CH ₂	O	12.5	50	6.25	50	12.5	25	Ören ve ark., 1997
5	5-CH ₃	NH ₂	CH ₂	O	50	50	6.25	50	12.5	25	Ören ve ark., 1997
6	5-CH ₃	H	CH ₂ O	O	25	25	25	25	25	25	Ören ve ark., 1997
7	5-CH ₃	H	CH ₂ S	O	25	25	25	25	25	25	Ören ve ark., 1997
8	5-CH ₃	Cl	CH ₂ O	O	50	50	25	50	12.5	50	Ören ve ark., 1997
9	6-CH ₃	H	CH ₂	O	50	50	50	50	50	25	Ören ve ark., 1997
10	6-CH ₃	Cl	CH ₂	O	50	50	50	50	50	25	Ören ve ark., 1997
11	6-CH ₃	Br	CH ₂	O	50	50	12.5	50	50	25	Ören ve ark., 1997
12	6-CH ₃	H	CH ₂ O	O	50	50	25	50	25	50	Ören ve ark., 1997
13	6-CH ₃	H	CH ₂ S	O	50	50	12.5	50	25	50	Ören ve ark., 1997
14	6-CH ₃	Cl	CH ₂ O	NH	50	50	25	50	25	25	Ören ve ark., 1997
15	5-CH ₃	H	CH ₂	NH	50	50	25	50	50	50	Ören ve ark., 1997
16	5-CH ₃	Cl	CH ₂	NH	25	50	25	50	25	25	Ören ve ark., 1997
17	5-CH ₃	Br	CH ₂	NH	12.5	50	50	25	12.5	25	Ören ve ark., 1997
18	5-CH ₃	NH ₂	CH ₂	NH	50	50	25	50	25	50	Ören ve ark., 1997
19	5-CH ₃	H	C ₂ H ₄	NH	25	50	12.5	50	25	50	Ören ve ark., 1997
20	5-CH ₃	H	CH ₂ O	NH	50	50	50	50	25	50	Ören ve ark., 1997
21	5-CH ₃	H	CH ₂ S	NH	50	50	25	50	25	50	Ören ve ark., 1997
22	5-CH ₃	Cl	CH ₂ O	NH	50	50	25	50	50	25	Ören ve ark., 1997
23	5-CH ₃	Cl	-	O	25	50	25	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
24	5-CH ₃	OCH ₃	-	O	12.5	50	25	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
25	5-CH ₃	F	-	O	12.5	50	25	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
26	5-CH ₃	NO ₂	-	O	50	50	25	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
27	5-CH ₃	Cl	-	O	50	50	25	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
28	5-CH ₃	H	-	O	50	50	25	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
29	5-CH ₃	OCH ₃	-	O	50	50	25	50	25	50	Temiz ve ark., 1998
30	6-CH ₃	Cl	-	O	50	50	25	25	25	25	Temiz ve ark., 1998
31	6-CH ₃	OCH ₃	-	O	50	50	25	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
32	6-CH ₃	F	-	O	50	50	25	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
33	6-CH ₃	NO ₂	-	O	50	50	50	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
34	6-CH ₃	Cl	-	O	50	50	25	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
35	6-CH ₃	H	-	O	50	50	50	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
36	6-CH ₃	OCH ₃	-	O	50	50	25	50	25	50	Temiz ve ark., 1998
Ampisilin					1,56	1,56	1,56	12,5	25	>200	Temiz ve ark., 1998
Amoksisilin					1,56	1,56	1,56	3,12	12,5	>200	Temiz ve ark., 1998
Tetrasiklin					1,56	1,56	1,56	3,12	3,12	50	Temiz ve ark., 1998
Streptomisin					3,12	100	50	1,56	1,56	100	Temiz ve ark., 1998

S.a.: *Staphylococcus aureus*
S.f.: *Streptococcus faecalis*
B.s.: *Bacillus subtilis*

E.c.: *Escherichia coli*
K.p.: *Klebsiella pneumoniae*
P.a.: *Pseudomonas aeruginosa*

2000-2002 yılında benzoksazol halkası üzerine yapılan çalışmalarda bazı 2-(*p*-süstitüefenil)-5-süstitüekarbonilaminobenzoksazol türevlerinin sentezi gerçekleştirilerek bu bileşiklerin antibakteriyel etkileri incelenmiştir (Çizelge 1.9.) (Şener ve ark., 2000; Temiz-Arpacı ve ark., 2002a; Temiz-Arpacı ve ark., 2002b; Temiz-Arpacı ve ark., 2002c). Çizelge 1.9.'da verilen 1, 21, 25, 28 ve 31 nolu bileşikler *P. aureginosa*'ya karşı referans ilaçlardan daha etkili bulunmuştur.

Çizelge 1.9. Bazı 2-(*p*-süstitüefenil)-5-(süstitüekarbonilamino)benzoksazol türevi bileşikler ve antibakteriyel MİK etkileri ($\mu\text{g/ml}$).



No	A	Y	R	S.a.	S.f.	B.s.	E.c.	P.a.	Kaynak
1	fenil	-	H	50	50	50	50	25	Şener ve ark., 2000
2	4-florofenil	-	H	100	100	100	200	200	Şener ve ark., 2000
3	4-bromofenil	-	H	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
4	4-klorofenil	-	H	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
5	4-metoksifenil	-	H	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
6	4-metilfenil	-	H	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
7	4-etilfenil	-	H	100	100	50	100	50	Şener ve ark., 2000
8	4-nitrofenil	-	H	100	100	200	100	50	Şener ve ark., 2000
9	4-t-butilfenil	-	H	100	100	100	100	100	Şener ve ark., 2000
10	fenil	-	C ₂ H ₅	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
11	4-metilfenil	-	C ₂ H ₅	100	100	100	50	50	Şener ve ark., 2000
12	4-etilfenil	-	C ₂ H ₅	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
13	2-metoksifenil	-	H	25	25	25	50	50	Şener ve ark., 2000
14	2-klorofenil	-	H	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
15	2,4-dimetoksifenil	-	H	100	50	200	50	100	Şener ve ark., 2000
16	2,4-dimetilfenil	-	H	50	50	25	50	100	Şener ve ark., 2000
17	fenil	CH ₂	H	100	100	50	100	100	Şener ve ark., 2000
18	4-bromofenil	CH ₂	H	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
19	4-klorofenil	CH ₂	H	100	100	50	100	50	Şener ve ark., 2000
20	4-nitrofenil	CH ₂	H	50	50	200	50	50	Şener ve ark., 2000
21	4-propoksifenil	CH ₂	H	50	50	200	25	25	Şener ve ark., 2000
22	fenil	CH ₂	C ₂ H ₅	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
23	4-bromofenil	CH ₂	C ₂ H ₅	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
24	4-klorofenil	CH ₂	C ₂ H ₅	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
25	2-klorofenil	CH ₂	H	50	50	100	25	25	Şener ve ark., 2000
26	3,5-dimetoksifenil	CH ₂	H	100	100	200	50	50	Şener ve ark., 2000
27	fenil	OCH ₂	H	50	100	50	50	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
28	4-klorofenil	OCH ₂	H	50	50	50	50	12,5	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a

Çizelge 1.9. (Devam) Bazı 2-(*p*-sübstitüefenil)-5-sübstitüekarbonilaminobenzoksazol türevi bileşikler ve antibakteriyel MİK etkileri ($\mu\text{g/ml}$).

No	A	Y	R	S.a.	S.f.	B.s.	E.c.	P.a.	Kaynak
29	fenil	SCH ₂	H	50	50	100	100	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
30	fenil	-	F	50	25	25	50	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
31	fenil	CH ₂	F	12,5	12,5	50	25	12,5	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
32	4-nitrofenil	CH ₂	F	25	25	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
33	fenil	CH ₂ CH ₂	F	25	50	12.5	25	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
34	fenil	OCH ₂	F	50	50	50	50	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
35	4-klorofenil	OCH ₂	F	100	100	50	50	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
36	fenil	SCH ₂	F	50	100	25	50	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
37	fenil	CH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅	25	25	50	50	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
38	fenil	OCH ₂	C ₂ H ₅	50	50	50	50	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
39	4-klorofenil	OCH ₂	C ₂ H ₅	50	25	50	25	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
40	fenil	SCH ₂	C ₂ H ₅	100	100	50	50	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
41	fenil	CH ₂ CH ₂	N(CH ₃) ₂	25	50	50	50	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
42	fenil	OCH ₂	N(CH ₃) ₂	25	25	50	50	100	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
43	4-klorofenil	OCH ₂	N(CH ₃) ₂	25	25	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
44	fenil	SCH ₂	N(CH ₃) ₂	25	25	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
45	sikloheksil	-	F	100	12,5	50	50	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
46	sikloheksil	-	H	50	12,5	50	50	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
47	sikloheksil	-	C ₂ H ₅	50	12,5	50	100	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
48	sikloheksil	CH ₂	F	50	12,5	25	50	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
49	sikloheksil	CH ₂	C ₂ H ₅	50	12,5	50	25	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
50	sikloheksil	C ₂ H ₄	F	50	12,5	50	25	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
51	sikloheksil	C ₂ H ₄	H	50	12,5	50	25	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
52	sikloheksil	C ₂ H ₄	C ₂ H ₅	50	25	50	50	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
53	2-tiyenil	-	F	50	50	100	50	100	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c

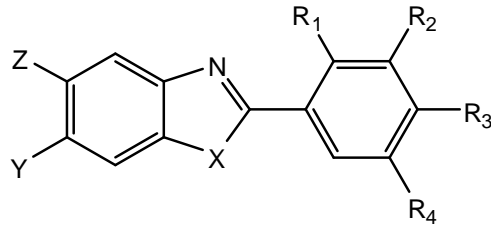
Çizelge 1.9. (Devam) Bazı 2-(*p*-sübstitüefenil)-5-sübstitüekarbonilaminobenzoksazol türevi bileşikler ve antibakteriyel MİK etkileri (µg/ml).

No	A	Y	R	S.a.	S.f.	B.s.	E.c.	P.a.	Kaynak
54	2-tiyenil	-	H	50	50	50	50	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
55	2-furil	-	F	50	50	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
56	2-furil	-	H	50	50	25	50	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
57	2-tiyenil	-	C ₂ H ₅	50	100	100	200	200	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
58	2-furil	-	C ₂ H ₅	25	50	25	100	100	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
59	2-tiyenil	-	N(CH ₃) ₂	25	25	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
60	2-furil	-	N(CH ₃) ₂	25	25	50	50	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
61	4-klorofenil	-	F	25	25	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
62	4-klorofenil	-	C ₂ H ₅	25	25	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
63	4-metoksifenil	-	C ₂ H ₅	25	25	25	25	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
64	4-florofenil	-	F	25	25	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
65	4-florofenil	-	C ₂ H ₅	25	25	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
Ampisilin				1,56	1,56	1,56	12,5	>200	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
Amoksisilin				1,56	1,56	1,56	3,12	>200	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
Tetrasiklin				1,56	1,56	1,56	3,12	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
Streptomisin				3,12	100	50	1,56	100	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c

S.a.: *Staphylococcus aureus*
S.f.: *Streptococcus faecalis*
B.s.: *Bacillus subtilis*

E.c.: *Escherichia coli*
P.a.: *Pseudomonas aeruginosa*

Weidner-Wells ve ark. (2001), bakterilerin çevrelerine uyum sağlaması için önemli olan “iki-bileşen sistemleri” (Two-Component Systems) üzerine Gram pozitif bakterilere karşı amidinobenzimidazoller sentezleyerek yaptıkları çalışmada benzimidazol halkasının etkideki önemini incelemek amacıyla benzoksazol çekirdeği içeren bileşikler de sentezlemişler ve benzimidazol çekirdeği ile karşılaştırılabilir sonuçlar almışlardır. Referans ilaç olarak okzasilin ve vankomisin kullanıldığı çalışmada, bileşiklerin MİK değerleri oldukça yüksek çıkmış, bazıları referans ilaçlardan daha etkili bulunmuştur. (Şekil 1.12.).



X: NH, NHCH₃, O, CH

Y: C(=NH)NH₂, 1*H*-imidazol-2-il

Z: H, C(=NH)NH₂

R₁: OH, OMe, H

R₂: *t*-bütil, H

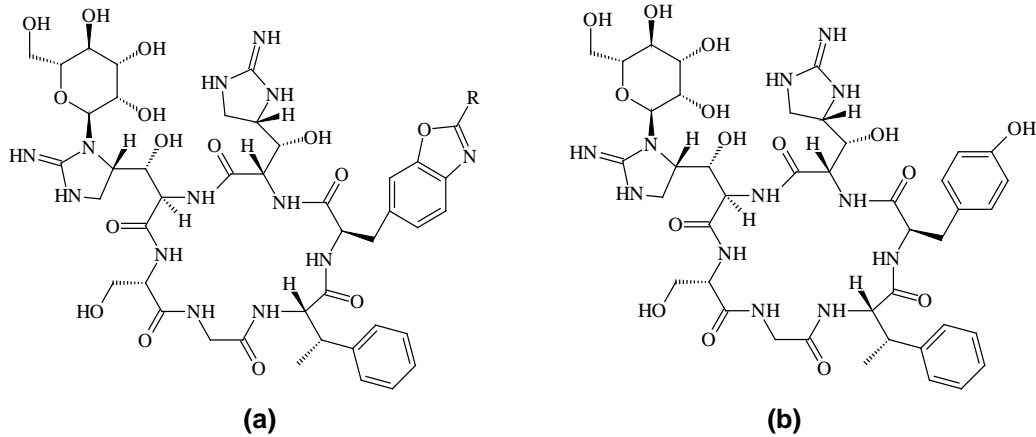
R₃: O(4-amidin)Ph, OPh,

NPh₂, 2-OH-3,5-*t*-dibütil

R₄: *t*-bütil, H

Şekil 1.12. Weidner-Wells ve ark. (2001) tarafından sentezlenen ve Gram pozitif bakterilere karşı etkili çıkan bazı amidinobenzazollerin genel formülü.

Gerçekleştirilen bir çalışmada, bir seri mannopeptiminis glikopeptit antibiyotiklerinin benzoksazol türevlerini sentezlemiş ve gram pozitif bakteriler üzerindeki antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir (Sum ve ark., 2003). Bu bileşiklerin etkileri mannopeptiminis-β ile karşılaştırıldığında 5b, 5d, 5m, 7b kodlu bileşiklerde Gram pozitif bakterilere karşı iyi bir etki gözlenmiştir (Şekil 1.13.).



R: 5b: 4-dimetilaminofenil

5d: 3-florofenil

5m: 3-(4-toliloksi)fenil

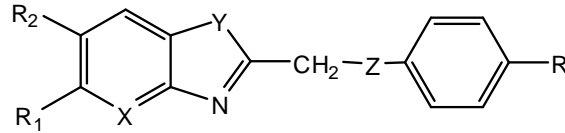
7b: ((4-klorobenzoil)metil)tiyo

Şekil 1.13. Sum ve ark. (2003) tarafından sentezlenen bazı mannopeptiminis-β (b) glikopeptit antibiyotiklerinin benzoksazol türevleri (a).

Yıldız-Ören ve arkadaşları (2004) bazı multisübstiüe benzoksazol türevleri sentezleyerek antimikrobiyal etkilerini incelemiştir. MİK değerleri 3,12-100 µg/ml arasında saptanan bu bileşikler arasında en etkili sonuçlara

benzotiyazol çekirdeği taşıyan türevlerin sahip olduğu saptanmıştır (Çizelge 1.10.) (Yıldız-Ören ve ark. 2004d).

Çizelge 1.10. Yıldız-Ören ve ark. (2004d) tarafından sentezlenen ve mikrobiyolojik etkileri incelen bazı benzazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri ($\mu\text{g/ml}$).



No	X	Y	Z	R	R ₁	R ₂	S.a.	S.f.	B.s.	E.c.	K.p.	P.a.
5a	CH	O	O	H	H	H	25	50	12,5	50	25	50
5b	CH	O	O	H	NO ₂	H	25	50	25	25	25	50
5c	CH	O	O	H	Cl	H	25	50	6,25	50	25	25
5d	CH	O	O	H	H	NO ₂	25	100	12,5	50	25	50
5e	CH	O	O	H	COOCH ₃	H	25	50	25	50	50	50
5f	CH	O	O	Cl	H	H	50	50	50	50	25	50
5g	CH	O	O	Cl	NO ₂	H	50	50	25	25	25	50
5h	CH	O	O	Cl	H	NO ₂	50	50	12,5	50	25	50
5i	CH	O	O	Cl	Cl	NO ₂	50	50	12,5	50	25	50
5j	CH	O	O	Cl	COOCH ₃	H	50	50	25	50	50	50
5k	CH	O	S	H	H	H	50	50	25	50	25	50
5m	CH	O	S	H	NO ₂	H	50	50	12,5	25	25	50
5n	CH	O	S	H	H	NO ₂	50	50	6,25	50	25	50
5o	CH	O	S	H	Cl	NO ₂	50	50	25	50	25	25
5p	CH	O	S	H	COOCH ₃	H	50	50	50	50	50	50
6a	CH	S	O	H	H	H	3,12	50	25	50	25	25
6b	CH	S	O	Cl	H	H	6,25	50	25	50	25	25
6c	CH	S	S	H	H	H	6,25	50	12,5	50	25	25
7a	CH	NH	O	H	H	H	25	50	25	50	25	50
7b	CH	NH	O	H	Cl	H	25	50	25	50	25	25
7c	CH	NH	O	H	NO ₂	H	25	50	50	50	25	50
7d	CH	NH	O	H	CH ₃	H	50	50	50	50	25	50
7e	CH	NH	O	H	COOCH ₃	H	25	50	50	50	50	50
7f	CH	NH	O	Cl	H	H	50	50	25	50	25	25
7g	CH	NH	O	Cl	Cl	H	50	50	25	50	25	25
7h	CH	NH	O	Cl	CH ₃	H	50	50	50	50	25	50
7i	CH	NH	O	Cl	COOCH ₃	H	50	50	50	50	50	50
7j	CH	NH	S	H	H	H	50	50	12,5	50	25	50
7k	CH	NH	S	H	NO ₂	H	50	50	25	25	25	50
7m	CH	NH	S	H	COOCH ₃	H	50	50	25	50	50	50
7n	CH	NH	NH	H	H	H	50	100	6,25	50	25	50
7o	CH	NH	NH	H	CH ₃	H	50	100	12,5	50	25	50
7p	CH	NH	CH ₂	H	Cl	H	25	50	12,5	25	25	25
10a	CH	O	O	H	CH ₃	H	25	25	25	25	25	25
10b	CH	O	O	H	H	CH ₃	25	50	25	50	25	50
10c	CH	O	O	H	Cl	NO ₂	25	50	12,5	50	25	25
10d	CH	O	O	Cl	Cl	H	50	50	12,5	50	25	25
10e	CH	O	O	Cl	CH ₃	H	50	50	25	50	12,5	50
10f	CH	O	O	Cl	H	CH ₃	50	50	25	50	25	50
10g	CH	O	S	H	Cl	H	50	50	6,25	50	25	25

Çizelge 1.10. (Devam) Yıldız-Ören ve ark. (2004d) tarafından sentezlenen ve mikrobiyolojik etkileri incelen bazı benzazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri ($\mu\text{g/ml}$).

No	X	Y	Z	R	R1	R2	S.a.	S.f.	B.s.	E.c.	K.p.	P.a.
10h	CH	O	S	H	CH ₃	H	25	25	25	25	25	25
10i	CH	O	S	H	H	CH ₃	50	50	12,5	50	25	50
11a	N	O	O	H	H	H	50	50	25	50	50	50
11b	N	O	O	Cl	H	H	100	50	25	50	50	50
12a	CH	NH	S	H	Cl	H	50	50	12,5	50	25	25
12b	CH	NH	S	H	CH ₃	H	50	50	25	50	25	50
12c	CH	NH	CH ₂	H	CH ₃	H	25	50	12,5	50	25	50
Ampisilin							1,56	1,56	1,56	12,5	25	>200
Amoksisilin							1,56	1,56	1,56	3,12	12,5	>200
Tetrasiklin							156	1,56	1,56	3,12	3,12	50
Streptomisin							3,12	100	50	1,56	1,56	100

S.a.= *Staphylococcus aureus*

S.f.= *Streptococcus faecalis*

B.s.= *Bacillus subtilis*

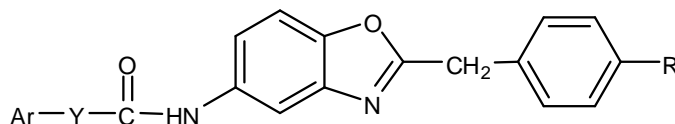
E.c.= *Escherichia coli*

K.p.= *Klebsiella pneumoniae*

P.a.= *Pseudomonas aeruginosa*

Yapılan bazı çalışmalarda 2-(*p*-süstitüebenzil)-5-(süstitüekarbonilamino) benzoksazol türevi bileşikler sentezlemiş ve antimikrobiyal etkilerini incelenmişlerdir (Çizelge 1.11.) (Yıldız-Ören ve ark. 2004c; Tekiner-Gülbaş ve ark. 2007b).

Çizelge 1.11. 2-(*p*-Süstitüebenzil)-5-(süstitüearilkarbonilamino)benzoksazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri ($\mu\text{g/ml}$).



No	R	Ar	Y	S.a.	B.s.	E.c.	P.a.	Kaynak
1	H	fenil	-	200	50	100	100	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
2	H	4-etilfenil	-	50	50	50	50	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
3	H	4-nitrofenil	-	50	25	100	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
4	H	4- <i>t</i> -bütilfenil	-	200	50	25	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
5	H	4-bromofenil	-	50	50	50	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
6	H	4-florofenil	-	50	25	50	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
7	H	4-bromofenil	CH ₂	25	25	25	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
8	H	4-florofenil	CH ₂	50	25	25	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
9	H	fenil	CH ₂	25	25	25	50	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
10	H	4-klorofenil	CH ₂	100	100	50	50	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
11	H	4-metilfenil	CH ₂	25	25	25	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
12	Cl	fenil	-	200	50	100	100	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
13	Cl	4-etilfenil	-	50	50	50	50	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
14	Cl	4-nitrofenil	-	100	50	25	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
15	Cl	4- <i>t</i> -bütilfenil	-	25	50	50	50	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
16	Cl	4-bromofenil	-	50	50	50	50	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
17	Cl	4-florofenil	-	50	25	25	50	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
18	Cl	4-bromofenil	CH ₂	50	25	50	50	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
19	Cl	4-florofenil	CH ₂	12,5	100	50	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c

Çizelge 1.11. (Devam) 2-(*p*-Sübstitüebenzil)-5-(sübstitüearilkarbonilamino)benzoksazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri (µg/ml).

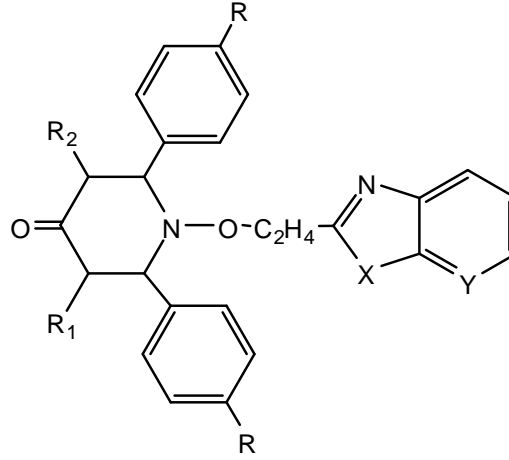
No	R	Ar	Y	S.a.	B.s.	E.c.	P.a.	Kaynak
20	Cl	fenil	CH ₂	50	25	50	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
21	Cl	4-klorofenil	CH ₂	50	25	50	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
22	Cl	4-nitrofenil	CH ₂	50	50	50	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
23	Cl	4-metilfenil	CH ₂	100	25	50	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
24	H	5-metil-2-tiyenil	-	25	25	25	25	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
25	Cl	2,5-dimetilfenil	-	50	12,5	12,5	50	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
26	H	2,5-dimetilfenil	-	50	25	50	50	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
27	Cl	3-nitro-4-klorofenil	-	50	50	50	50	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
28	H	3-nitro-4-klorofenil	-	50	25	50	25	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
29	Cl	3,4-dimetilfenil	-	12,5	25	50	50	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
30	H	3,4-dimetilfenil	-	50	50	50	25	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
31	Cl	fenil	SCH ₂	100	100	100	100	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
32	H	fenil	SCH ₂	100	50	50	25	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
33	H	4-nitrofenil	CH ₂	50	50	50	25	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
Ampisilin				1,56	1,56	12,5	>200	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
Amoksisilin				1,56	1,56	3,12	>200	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
Tetrasiklin				1,56	1,56	3,12	50	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
Streptomisin				3,12	50	1,56	100	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
Siprofloksazin				3,12	1,56	3,12	0,78	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
Gentamisin				3,12	1,56	12,5	12,5	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b

S.a.: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923
B.s.: *Bacillus subtilis* ATCC 6633

E.c.: *Escherichia coli* ATCC23556
P.a.: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145

Benzoksazol yapısı üzerine gerçekleştirilen bir diğer çalışma Ramalingan ve ark. (2004) tarafından yapılmış, sentezlenen benzoksazoliletoksipiperidon türevi bileşiklerin antimikrobiyal etkileri incelenmiş ve 4, 5 ve 6 nolu bileşikler potent antibakteriyel etkili olarak bulunmuştur. Aridoss ve arkadaşlarının (2006) yaptığı çalışmada ise benzoksazol çekirdeği imidazo(4,5-b)piridin halkası ile yer değiştirilerek yeni türevler hazırlanmış, antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş ve 15 nolu bileşiğin güçlü antibakteriyel etkiye sahip olduğu bulunmuştur (Çizelge 1.12.).

Çizelge 1.12. Benzoksazoliletoksipiperidon ve imidazo(4,5-b)piridin türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri (µg/ml).

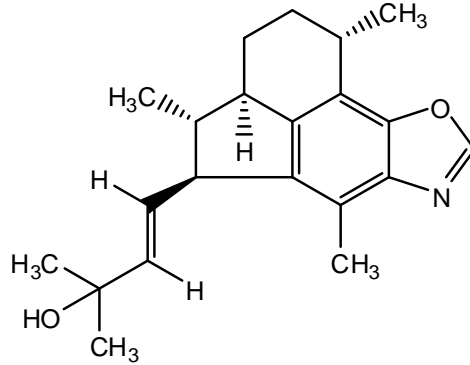


No	X	Y	R ₁	R ₂	R	B.s.	S.f.	S.a.	E.c.	P.a.	K.p.	Kaynak
1	O	CH	H	H	H	-	-	-	200	100	-	Ramalingan ve ark., 2004
2	O	CH	H	CH ₃	H	-	200	-	200	50	-	Ramalingan ve ark., 2004
3	O	CH	CH ₃	CH ₃	H	-	200	-	200	50	-	Ramalingan ve ark., 2004
4	O	CH	H	H	Cl	25	12,5	100	100	25	-	Ramalingan ve ark., 2004
5	O	CH	H	CH ₃	Cl	50	6,25	100	100	25	-	Ramalingan ve ark., 2004
6	O	CH	CH ₃	CH ₃	Cl	50	12,5	50	100	25	-	Ramalingan ve ark., 2004
7	O	CH	H	H	OCH ₃	200	50	200	25	50	-	Ramalingan ve ark., 2004
8	O	CH	H	CH ₃	OCH ₃	200	25	100	12,5	25	-	Ramalingan ve ark., 2004
9	O	CH	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	200	25	200	25	50	-	Ramalingan ve ark., 2004
10	NH	N	H	H	H	-	-	100	-	200	-	Aridoss ve ark., 2006
11	NH	N	H	CH ₃	H	200	-	200	100	100	-	Aridoss ve ark., 2006
12	NH	N	CH ₃	CH ₃	H	100	-	100	50	100	100	Aridoss ve ark., 2006
13	NH	N	H	H	Cl	50	-	50	50	50	25	Aridoss ve ark., 2006
14	NH	N	H	CH ₃	Cl	12,5	-	50	50	12,5	12,5	Aridoss ve ark., 2006
15	NH	N	CH ₃	CH ₃	Cl	6,25	-	6,25	12,5	12,5	12,5	Aridoss ve ark., 2006
16	NH	N	H	H	OCH ₃	50	-	50	50	100	100	Aridoss ve ark., 2006
17	NH	N	H	CH ₃	OCH ₃	25	-	100	100	100	50	Aridoss ve ark., 2006
18	NH	N	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	25	-	25	100	50	12,5	Aridoss ve ark., 2006
Penisilin G						25	25	12,5	50	50	12,5	Aridoss ve ark., 2006
Streptomisin						12,5	12,5	50	12,5	25	50	Aridoss ve ark., 2006

B.s.: *Bacillus subtilis*
 S.f.: *Streptococcus faecalis*
 S.a.: *Staphylococcus aureus*

E.c.: *Escherichia coli*
 P.a.: *Pseudomonas aeruginosa*
 K.p.: *Klebsiella pneumoniae*

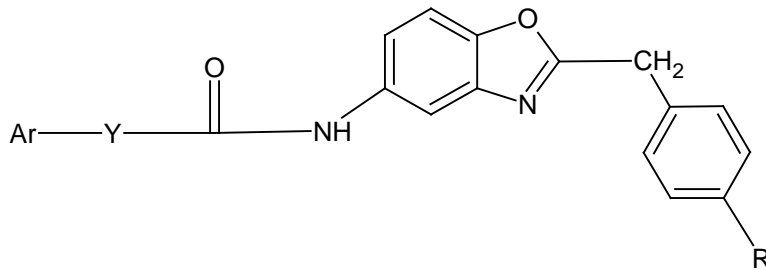
Rodriguez ve ark. (2006), bir Karayip Denizi canlı türü olan *Pseudopterogorgia elisabethae*'den elde ettikleri ileabetoksazol adlı benzoksazol yapısı içeren diterpen alkaloidin *Mycobacterium tuberculosis*'i 128–64 µg/ml konsantrasyonda %92 oranında inhibe ettiğini bildirmişlerdir (Şekil 1.14.).



Şekil 1.14. İleabetoksazol yapısı

Tekiner-Gülbaş ve arkadaşları 2007 yılında yapmış oldukları çalışmada pek çok yeni 2-[p-süstitüe-benzil]-5-[süstitüe-karbonilamino]benzoksazol bileşiği sentezleyerek bu bileşiklerin bazı Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı gösterdikleri etkileri incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda bileşiklerin MİK değerleri 12,5-100 µg/ml arasında bulunmuştur (Çizelge 1.13.).

Çizelge 1.13. Tekiner-Gülbaş ve arkadaşlarının sentezlemiş olduğu bileşikler ve antimikrobiyal etki tablosu



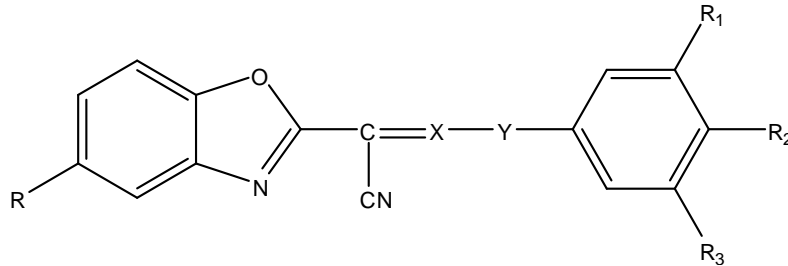
No	Ar	Y	R	Sa	Bs	Ec	Pa
1	5-metil-2-tiyenil	-	H	25	25	25	25
2	2,5-dimetilfenil	-	Cl	50	12,5	12,5	50
3	2,5-dimetilfenil	-	H	50	25	50	50
4	3-nitro-4-klorofenil	-	Cl	50	50	50	50
5	3-nitro-4-klorofenil	-	H	50	25	50	25
6	3,4-dimetilfenil	-	Cl	12,5	25	50	50
7	3,4-dimetilfenil	-	H	50	50	50	25
8	fenil	SCH ₂	Cl	100	100	100	100
9	fenil	SCH ₂	H	100	50	50	25
10	4-nitrofenil	CH ₂	H	50	50	50	25
11	fenil	-	H	200	50	100	100
12	4-etilfenil	-	H	50	50	50	50
13	4-nitrofenil	-	H	50	25	100	25
14	4-tert-butilfenil	-	H	200	50	25	25
15	4-bromofenil	-	H	50	50	50	25
16	4-florofenil	-	H	50	25	50	25
17	4-bromofenil	CH ₂	H	25	25	25	25
18	4-florofenil	CH ₂	H	50	25	25	25
19	fenil	CH ₂	H	25	25	25	50
20	4-klorofenil	CH ₂	H	100	100	50	50
21	4-metilfenil	CH ₂	H	25	25	25	25
22	fenil	-	Cl	200	50	100	100
23	4-etilfenil	-	Cl	50	50	50	50
24	4-nitrofenil	-	Cl	100	50	25	25
25	4-tert-butilfenil	-	Cl	25	50	50	50
26	4-bromofenil	-	Cl	50	50	50	50
27	4-florofenil	-	Cl	50	25	25	50
28	4-bromofenil	CH ₂	Cl	50	25	50	50
29	4-florofenil	CH ₂	Cl	12,5	100	50	25
30	fenil	CH ₂	Cl	50	25	50	25
31	4-klorofenil	CH ₂	Cl	50	25	50	25
32	4-nitrofenil	CH ₂	Cl	50	50	50	25
33	4-metilfenil	CH ₂	Cl	100	25	50	25
Ampisilin				1,56	1,56	12,5	>200
Amoksisilin				1,56	1,56	3,12	>200
Tetrasiklin				1,56	1,56	3,12	50
Streptomisin				3,12	50	1,56	100
Siprofloksazin				3,12	1,56	3,13	0,78
Gentamisin				3,12	1,56	12,5	12,5

Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923
 Ec: *Escherichia coli* ATCC 23556

Bs: *Bacillus subtilis* ATCC6633
 Pa: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145

Jauhari ve arkadaşları antimikrobiyal etkilerini incelemek üzere 2-sübstitüe benzoksazol türevleri sentezlemişlerdir (Jauhari ve ark., 2008). Çizelge 1.14.'de belirtildiği üzere araştırmacılar sentezledikleri ve disk difüzyonu yöntemi ile etkilerini belirledikleri türevlerin aktivite değerlendirmelerini (+) simgesi kullanarak, karşılaştırmalı olarak belirtmişlerdir.

Çizelge 1.14. Jauhari ve arkadaşlarının sentezlemiş olduğu bileşikler ve antimikrobiyal etki tablosu



NO	R	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	P.a	S.a	K.p
1	OCH ₃	N	NH	H	OCH ₃	H	+	++	+
2	Br	N	NH	H	Br	H	++	++	++
3	Cl	N	NH	H	Cl	H	++	+	++
4	H	N	NH	H	H	H	++	++	++
5	Cl	CH	-	H	OCH ₃	H	++	+	++
6	Cl	CH	-	H	OH	H	++	++	++
7	Cl	CH	-	H	H	H	++	++	++
8	Cl	CH	-	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	+++	+++	++
9	F	CH	-	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	++++	++++	+++

+: diyetre 5-10 mm, ++: diyetre 10-15 mm, +++: diyetre 15-20 mm,
++++: diyetre 20-25 mm

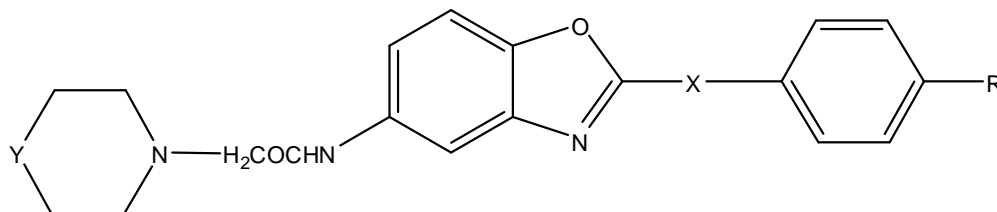
P.a: *Pseudomonas aeruginosa*

S.a: *Staphylococcus aureus*

K.p: *Klebsiella pneumoniae*

Benzoksazol halkasına bağı sübstitüentlerin ve değışik molekülerin biyolojik aktivite üzerine olan etkilerini QSAR (Kantitatif yapı-etki ilişkileri) çalışmaları ile açıklamaya çalışan araştırmacılar, bir seri benzoksazol türevi sentezleyerek antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlar ve daha sonra elde edilen sonuçlara Hansch Analiz Metodu uygulamışlardır (Arısoy ve ark., 2008). Çizelge 1.15. 'de araştırmacıların sentezlemiş olduğu bileşikler ve etki sonuçları verilmiştir.

Çizelge 1.15. Arısoy ve arkadaşlarının sentezlemiş olduğu bileşikler ve antimikrobiyal etki tablosu



NO	X	R	Y	K.p.*	P.a.*	E.c.*	B.s.*	S.a.*	K.p.	P.a.	E.c.	B.s.	S.a.
1	CH ₂	Cl	O	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	62,5
2	CH ₂	CH ₃	O	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	125
3	CH ₂	H	O	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	125
4	CH ₂	F	O	125	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	15,625	125	125
5	CH ₂	Br	O	125	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	125
6	CH ₂	Cl	CH ₂	125	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	31,25
7	CH ₂	CH ₃	CH ₂	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	31,25
8	CH ₂	H	CH ₂	125	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	125
9	CH ₂	F	CH ₂	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125
10	CH ₂	Br	CH ₂	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	62,5
11	CH ₂	Cl	N-CH ₃	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	62,5
12	CH ₂	CH ₃	N-CH ₃	125	62,5	125	250	125	62,5	62,5	62,5	125	62,5
13	CH ₂	H	N-CH ₃	125	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	250
14	CH ₂	F	N-CH ₃	125	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	15,625	125	125
15	CH ₂	Br	N-CH ₃	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125
16	CH ₂	Cl	N-Ph	125	62,5	125	250	125	62,5	62,5	62,5	125	125
17	CH ₂	CH ₃	N-Ph	125	62,5	125	250	125	62,5	62,5	62,5	125	125
18	CH ₂	H	N-Ph	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	250
19	CH ₂	F	N-Ph	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125
20	CH ₂	Br	N-Ph	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	250
21	-	H	O	125	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	15,625	125	125
22	-	F	O	125	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125
23	-	C ₂ H ₅	O	125	62,5	125	250	62,5	62,5	62,5	62,5	250	62,5
24	-	C(CH ₃) ₃	O	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5	15,625	125	125
25	-	H	NH	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	62,5
26	-	F	NH	125	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	15,625	125	62,5
27	-	C ₂ H ₅	NH	62,5	62,5	62,5	62,5	15,625	62,5	62,5	62,5	31,25	15,625
28	-	C(CH ₃) ₃	NH	62,5	125	125	31,25	7,8	62,5	31,25	62,5	15,625	15,625
29	-	H	N-CH ₃	125	62,5	62,5	125	31,25	62,5	62,5	31,25	125	62,5
30	-	F	N-CH ₃	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125
31	-	C ₂ H ₅	N-CH ₃	125	62,5	125	125	31,25	62,5	62,5	62,5	125	31,25
32	-	C(CH ₃) ₃	N-CH ₃	125	62,5	125	15,625	7,8	62,5	62,5	62,5	15,625	15,625

Referans bileşik	K.p.*	P.a.*	E.c.*	B.s.*	S.a.*	K.p.	P.a.	E.c.	B.s.	S.a.
Ampisilin trihidrat	15,625	>500	>15,625	0,48	1,9	0,48	>500	3,9	0,48	0,48
Gentamisin	7,8	62,5	15,625	0,12	7,8	0,24	31,25	0,48	0,24	0,48
Rifampisin	7,8	>500	3,9	3,9	0,9	1,9	>500	1,9	0,12	0,06
Ofloksazin	3,9	62,5	7,8	3,9	1,9	0,12	62,5	0,12	0,12	0,12

K.p. : *K. Pneumoniae* RSHM 574

P.a. : *P. aeruginosa* ATCC 25853

E.c. : *E. coli* ATCC 25922

B.s. : *B. subtilis* ATCC 6633

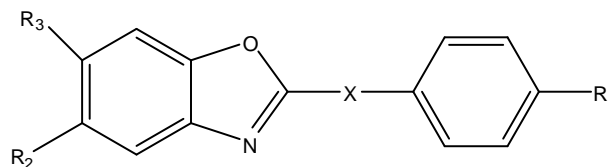
S.a. : *S. aureus* ATCC 25923

* : izolatlar

Araştırmacılar bu çalışmanın sonuncu olarak bileşiklerin *S.aureus* izolata olan aktivitelerini değerlendirip, R konumunda hidrofobik özellik taşıyan sübstitüentlerin aktiviteyi arttırdığını, aradaki metilen köprüsünün aktiviteyi olumsuz etkilediğini ve morfolin grubu taşıyan türevlerin piperazin ve N-metil piperazin gruplarını taşıyan türevlere göre daha az aktiviteye sahip olduklarını belirtmişlerdir.

Aynı araştırmacılar bir başka çalışmalarında benzoksazol halkası taşıyan farklı bir seri bileşiğin antimikrobiyal etkilerini incelemiş ve elde ettikleri sonuçlar doğrultusunda, bileşiklerin *B. subtilis* ATCC 6633 suşuna karşı gösterdikleri aktiviteyi irdemişlerdir (Çizelge 1.16.) (Ertan ve ark., 2009).

Çizelge 1.16. Ertan ve arkadaşlarının sentezlemiş olduğu bileşikler ve antimikrobiyal etki tablosu



NO	R ₁	R ₂	R ₃	X	K.p.	K.p.*	E.c.	E.c.*	B.s.	B.s.*	S.a.	S.a.*
1	C(CH ₃) ₃	H	NO ₂	-	50	100	50	100	50	100	100	100
2	H	H	NO ₂	-	50	100	50	25	25	25	200	100
3	F	H	NO ₂	-	50	100	50	100	50	25	100	100
4	Br	H	NO ₂	-	50	100	50	25	12,5	50	100	>400
5	C ₂ H ₅	H	NO ₂	-	50	100	50	100	50	25	100	100
6	H	NO ₂	H	-	50	100	50	50	12,5	25	200	>400
7	C ₂ H ₅	NO ₂	H	-	50	100	50	100	50	25	100	100
8	F	NO ₂	H	-	50	100	50	100	50	25	100	100
9	Br	H	NO ₂	CH ₂	50	100	50	100	25	25	100	100
10	Cl	H	NO ₂	CH ₂	50	100	50	100	12,5	25	200	100
11	F	H	NO ₂	CH ₂	50	100	50	50	12,5	100	100	100
12	F	NO ₂	H	CH ₂	50	100	50	50	12,5	50	100	100
13	CH ₃	NO ₂	H	CH ₂	50	50	50	50	50	50	50	50
14	C(CH ₃) ₃	H	NH ₂	-	50	100	50	100	25	25	100	100
15	F	H	NH ₂	-	50	100	50	100	50	50	100	100
16	Br	H	NH ₂	-	50	100	50	50	25	25	100	100
17	C ₂ H ₅	H	NH ₂	-	50	100	50	100	50	100	100	100
18	H	NH ₂	H	-	50	100	50	50	12,5	50	100	100
19	C ₂ H ₅	NH ₂	H	-	50	100	50	100	12,5	50	25	100
20	F	NH ₂	H	-	50	100	50	100	25	50	50	100
21	Br	H	NH ₂	CH ₂	50	100	50	100	25	50	100	100
22	Cl	H	NH ₂	CH ₂	50	100	50	100	12,5	25	100	100
23	F	H	NH ₂	CH ₂	50	100	50	50	50	50	100	100
24	CH ₃	NH ₂	H	CH ₂	50	100	50	50	12,5	25	100	100
25	F	NH ₂	H	CH ₂	50	100	50	25	50	50	200	100

Referans bileşik	K.p.	K.p.*	E.c.	E.c.*	B.s.	B.s.*	S.a.	S.a.*
Ampisilin trihidrat	16	256	8	64	64	256	0,5	8
Gentamisin	2	256	8	256	0,25	8	0,03	2
Rifampisin	8	64	0,5	1	1	512	0,06	1024
Ofloksazin	0.25	64	0,125	32	0,125	32	0,25	2

K.p. : *K. pneumoniae* RSHM574

E.c. : *E. coli* ATCC 25922

B.s. : *B. subtilis* ATCC 6633

S.a. : *S. aureus* ATCC 25923

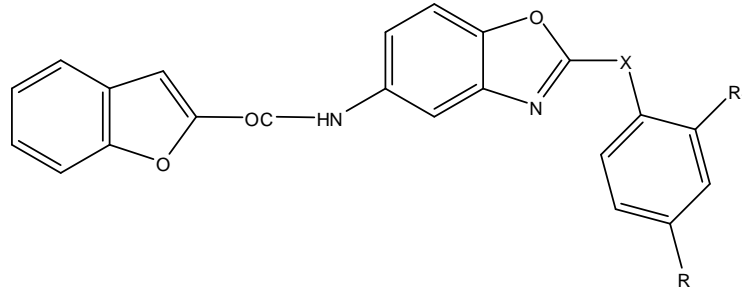
* : izolatlar

Bu çalışmanın sonucuna göre araştırmacılar, benzoksazol halkasının 5. ve 6. konumunda bulunan nitro ve amin gruplarının aktiviteyi artırıcı etkilerinin bulunmadığını, R₁ konumunda elektronca zengin bir sübstitüent bulunması halinde potansiyelin arttığını bildirmişlerdir.

Antimikrobiyal özellikli benzoksazol bileşiklerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada, bazı yeni 2-(sübstitüefenil/ benzil)-5-[(2-benzofuril)karboksamido benzoksazol türevlerinin (Çizelge 1.17.) seçilen mikroorganizmalara karşı gösterdikleri MİK değerleri 15,625-500 µg/ml olarak bulunmuştur (Alper - Hayta ve ark., 2008).

Bileşikler arasında *P. aeruginosa* izolata karşı oldukça etkili bulunan 9 numaralı bileşik referans alınarak farmakofor analiz çalışması gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar farmakofor analiz çalışmaları sonucunda, benzoksazol halkasının 2. konumunda fenil yada benzil halkasının bulunmasının Gram pozitif mikroorganizmalara olan aktiviteyi değiştirmedini, ancak Gram negatif mikroorganizmalar için önemli olabileceğini ve ayrıca hidrojen bağı akseptörü özelliği taşıyan moleküllerin daha etkili olduğunu belirtmişlerdir.

Çizelge 1.17. Alper-Hayta ve arkadaşlarının sentezlemiş olduğu bileşikler ve antimikrobiyal etki tablosu



No	X	R ₁	R	K.p.	P.a.	E.c.	B.s.	S.a.	K.p.	P.a.	E.c.	B.s.	S.a.
1	-	Br	H	125	62,5	125	125	31,25	62,5	62,5	62,5	500	125
2	-	H	H	125	62,5	125	250	62,5	62,5	62,5	62,5	125	62,5
3	-	H	C ₂ H ₅	125	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	500	125
4	-	H	F	125	62,5	125	125	31,25	62,5	31,25	62,5	500	125
5	-	H	C(CH ₃) ₃	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125
6	CH ₂	H	H	62,5	62,5	62,5	125	62,5	62,5	31,25	62,5	125	125
7	CH ₂	H	Br	62,5	15,625	125	125	62,5	62,5	31,25	62,5	125	125
8	CH ₂	H	CH ₃	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125
9	CH ₂	H	F	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125
10	CH ₂	H	Cl	125	125	125	125	125	62,5	31,25	62,5	125	125

Referans bileşik	K.p.	P.a.	E.c.	B.s.	S.a.	K.p.	P.a.	E.c.	B.s.	S.a.
Ampisilin trihidrat	15,625	>500	>15,625	0,48	1,9	0,48	>500	3,9	0,48	0,48
Gentamisin	7,8	62,5	15,625	0,12	7,8	0,24	31,25	0,48	0,24	0,48
Rifampisin	7,8	>500	3,9	3,9	0,9	1,9	>500	1,9	0,12	0,06
Ofloksazin	3,9	62,5	7,8	3,9	1,9	0,12	62,5	0,12	0,12	0,12

K.p. : *K. Pneumoniae* RSHM 574

P.a. : *P. aeruginosa* ATCC 25853

E.c. : *E. coli* ATCC 25922

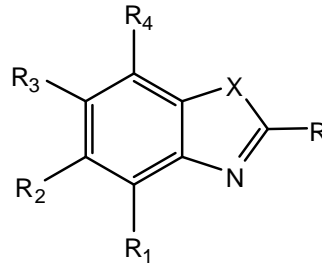
B.s. : *B. subtilis* ATCC 6633

S.a. : *S. aureus* ATCC 25923

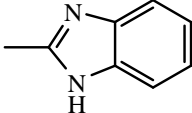
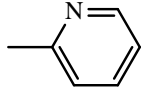
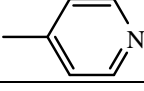
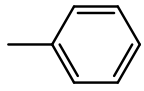
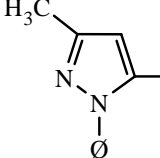
* : izolatlar

1.2.1.2. Antifungal Etkili Benzoksazol Türevleri

Benzoksazol halkasının antibakteriyel etkisinin yanısıra antifungal etkisi de yıllardır incelenmektedir. Eckstein ve arkadaşları, 2-merkaptobenzoksazol türevlerinin *Fusarium culmorum*, *Alternaria tenuis*, *Rhizotonia solani* mantarlarına karşı antifungal etkilerini incelemiş ve bileşiklerin antifungal etkili olduklarını bildirmişlerdir (Eckstein ve ark., 1958). Cossey ve ark. (1963), 2-(*p*-dialkilaminoalkoksifenil)benzoksazol türevlerinin kватerner amonyum tuzlarının bazı funguslara karşı etkili olduklarını belirtmişlerdir. Pianka (1968), yaptığı çalışmada 2-(2,4-dinitrofenil)tiyobenzoksazol ve analogu olan benzotiyazol, benzimidazol türevlerini *Venturia inaequalis*'e karşı incelemiş ve benzimidazol halka sistemi içeren türevlerin daha az etkili olduğunu saptamıştır. Strehlke ve Schröder (1973), 2-(5-nitro-2-tiyazolil)benzoksazol ve analogları üzerinde gerçekleştirdikleri antifungal etki çalışmaları sonucunda, *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophyes* ve *Trichophyton rubrum*'a karşı antifungal etki için 2. gruptaki nitrotiyazol grubunun gerekli olduğunu bulmuşlardır. Heindl ve ark. (1975) da 2-((2-nitro-1,3,4-tiyadiazol-5-il)tiyo)benzoksazol bileşiğinin *in vivo* koşullarda *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophyes* ve *Trichophyton rubrum*'a karşı etkili olduklarını bildirmişlerdir. Winkelmann ve ark. (1978) ise 2-((1-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-2-il)metil)tiyobenzoksazol ve analogu olan benzotiyazol ve benzimidazol türevleri arasında *Trichomonas*'lara karşı en etkili türevlerin benzoksazol halkası içeren bileşikler olduğunu saptamışlardır. 1982 yılında yapılan bir başka çalışmada ise 2. konumunda 2-piridil, 4-piridil, 2-kinolil, 2-benzotiyazolil, 2-benzimidazolil grupları taşıyan benzoksazol, benzimidazol, benzotiyazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve bunların güçlü antifungal etkiye sahip oldukları saptanmıştır (Hisano ve ark., 1982). Başka bir çalışmada Sadasivashankar ve ark. (1985), 2-fenil-6-(1-fenil-3-metilpirazol-5-il)-7-hidroksibenzoksazolün *Alternaria alternata* ve *Drechslera rostrata*'ye karşı etkin antifungal özellikte olduğunu bildirmişlerdir (Çizelge 1.18.).

Çizelge 1.18. Benzoksazol ve analogu yapısındaki antifungal etkili bileşikler.

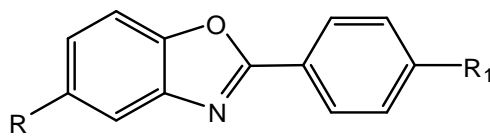
No	X	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Kaynak
1	O,S,NH	-SH	H	H	H	H	Eckstein ve ark.,1958
2	O,S	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	H	H	Cossey ve ark., 1963
3	O,S	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	H	Cl	H	H	Cossey ve ark., 1963
4	O	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	H	Cl	Cl	H	Cossey ve ark., 1963
5	O,S,NH	-S	H	H	H	H	Pianka, 1968
6	S	-S	H	H	NO ₂	H	Pianka, 1968
7	NH	-CH ₂ S	H	H	H	H	Pianka, 1968
8	O,S,NH		H	H	H	H	Strehlke ve Shröder, 1973
9	O	-S	H	H	H	H	Heindl ve ark., 1975
10	O,S,NH	-SCH ₂	H	H	H	H	Winkelmann ve ark., 1978
11	O,S,NH		H	H	H	H	Hisano ve ark., 1982
12	S,O		H	H	H	H	Hisano ve ark., 1982

13	S,O		H	H	H	H	Hisano ve ark., 1982
14	O,NH		H	H	H	H	Hisano ve ark., 1982
15	O,NH		H	H	H	H	Hisano ve ark., 1982
16	O		-	-		OH	Sadasivashankar ve ark., 1985

Prudhomme ve ark. (1986), kalsimisinin antibakteriyel etkisinin yanında antifungal etkisinin de olduğunu belirtmişlerdir (Şekil 1.5.).

Araştırmacılar, yaptıkları çeşitli çalışmalarda bazı 5-sübstitüe-2-(*p*-sübstitüefenil)benzoksazol türevi bileşikler sentezleyerek antifungal etkilerini incelemişler, referans ilaçlarla karşılaştırmışlardır (Çizelge 1.19.) (Şener ve ark., 1986a; Şener ve ark., 1986b; Şener ve ark., 1986c; Yalçın ve ark., 1986; Şener ve ark., 1987a; Özden ve ark., 1987; Yalçın ve ark., 1990).

Çizelge 1.19. Antifungal etkileri incelenen (5-sübstitüefenil)benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri ($\mu\text{g/ml}$).



No	R	R ₁	C.a.	Kaynak
1	H	H	25	Şener ve ark., 1986a
2	H	OCH ₃	100	Şener ve ark., 1986a
3	H	C(CH ₃) ₃	25	Şener ve ark., 1986a
4	H	Cl	200	Şener ve ark., 1986a
5	H	Br	200	Şener ve ark., 1986a
6	H	NH ₂	25	Şener ve ark., 1986a
7	H	NHCH ₃	25	Şener ve ark., 1986a
8	Cl	CH ₃	50	Yalçın ve ark., 1986
9	Cl	C ₂ H ₅	25	Yalçın ve ark., 1986
10	Cl	C(CH ₃) ₃	50	Yalçın ve ark., 1986
11	Cl	NHCOCH ₃	25	Yalçın ve ark., 1986
12	Cl	NHCH ₃	25	Yalçın ve ark., 1986
13	Cl	Cl	25	Yalçın ve ark., 1986

Çizelge 1.19. (Devam) Antifungal etkileri incelenen (5-sübstitüefenil)benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml).

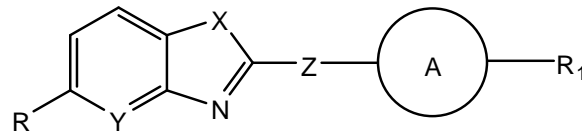
14	Cl	NO ₂	25	Yalçın ve ark., 1986
15	NO ₂	H	12,5	Özden ve ark., 1987
16	NO ₂	CH ₃	12,5	Özden ve ark., 1987
17	NO ₂	C(CH ₃) ₃	12,5	Özden ve ark., 1987
18	NO ₂	NH ₂	12,5	Özden ve ark., 1987
19	NO ₂	Cl	12,5	Özden ve ark., 1987
20	NO ₂	Br	12,5	Özden ve ark., 1987
21	NH ₂	H	12,5	Şener ve ark., 1987a
22	NH ₂	C ₂ H ₅	25	Şener ve ark., 1987a
23	NH ₂	Br	25	Şener ve ark., 1987a
24	NH ₂	F	25	Şener ve ark., 1987a
25	NH ₂	N(CH ₃) ₂	25	Şener ve ark., 1987a
26	NH ₂	NO ₂	12,5	Şener ve ark., 1987a
27	CH ₃	CH ₃	25	Yalçın ve ark., 1990
28	CH ₃	C ₂ H ₅	25	Yalçın ve ark., 1990
29	CH ₃	OCH ₃	25	Yalçın ve ark., 1990
30	CH ₃	F	25	Yalçın ve ark., 1990
31	CH ₃	NHCH ₃	25	Yalçın ve ark., 1990
32	CH ₃	N(CH ₃) ₂	25	Yalçın ve ark., 1990
33	CH ₃	NHCOCH ₃	25	Yalçın ve ark., 1990
Haloporjin			3,12	Yalçın ve ark., 1990
Klotrimazol			6,25	Yalçın ve ark., 1990

C.a. : *Candida albicans*

Bu bileşikler üzerine yapılan kantitatif yapı-etki ilişkileri analizi sonucu benzoksazol halkasının elektron akseptör özelliği arttıkça bileşiğin antifungal etkisinin arttığı, heterosiklik halkanın 5. konumunun etki şiddetini arttırmada rolü olduğu ve burada yer alan sübsititüentin halkadan elektron çekici özellikte olduğunda antifungal etkiyi arttırdığı bulunmuştur (Türker ve ark., 1990).

Benzoksazol halkasının antifungal etkisini araştıran bir başka çalışmada ise bazı benzoksazol, oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevlerinin *C. albicans*'a karşı antifungal etkisi incelenmiştir. Türevlerin çoğunda kullanılan standart ilaçların yarısı kadar etkili antifungal etki bulunmuştur (Çizelge 1.20.) (Şener ve ark., 1987c ; Yalçın ve ark., 1992).

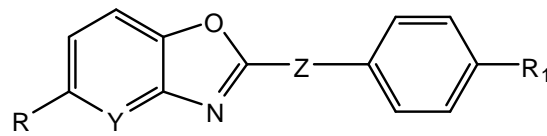
Çizelge 1.20. Antifungal etkileri incelenen bazı benzoksazol ve analogları olan oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevleri ve saptanan MİK değerleri ($\mu\text{g/ml}$) (Şener ve ark., 1987c; Yalçın ve ark., 1992).



No	X	Y	R	R ₁	Z	A	C.a.	Kaynak
1	O	N	H	CH ₃	-	fenil	12,5	Şener ve ark., 1987c
2	O	N	H	C ₂ H ₅	-	fenil	12,5	Şener ve ark., 1987c
3	O	N	H	C(CH ₃) ₃	-	fenil	25	Şener ve ark., 1987c
4	O	N	H	OCH ₃	-	fenil	12,5	Şener ve ark., 1987c
5	O	N	H	OC ₂ H ₅	-	fenil	12,5	Şener ve ark., 1987c
6	O	N	H	NH ₂	-	fenil	12,5	Şener ve ark., 1987c
7	O	N	H	NO ₂	-	fenil	12,5	Şener ve ark., 1987c
8	O	N	H	Cl	-	fenil	25	Şener ve ark., 1987c
9	O	N	H	Br	-	fenil	25	Şener ve ark., 1987c
10	O	CH	Cl	-	C ₂ H ₄	fenil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
11	O	CH	NO ₂	-	C ₂ H ₄	fenil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
12	O	CH	H	-	C ₂ H ₄	sikloheksil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
13	O	CH	Cl	-	C ₂ H ₄	sikloheksil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
14	O	CH	NO ₂	-	C ₂ H ₄	sikloheksil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
15	O	CH	NH ₂	-	C ₂ H ₄	sikloheksil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
16	O	N	H	-	C ₂ H ₄	fenil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
17	O	N	H	-	C ₂ H ₄	sikloheksil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
18	S	CH	H	-	C ₂ H ₄	fenil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
19	S	CH	H	-	C ₂ H ₄	sikloheksil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
20	NH	CH	H	-	C ₂ H ₄	fenil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
21	NH	CH	H	-	C ₂ H ₄	sikloheksil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
Oksikonazol							6,25	Yalçın ve ark., 1992
Haloprogin							6,25	Yalçın ve ark., 1992

C.a.: *Candida albicans*

Şener ve ark. (1991), *C. albicans*'a karşı antifungal etki gösteren 46 adet benzoksazol ve oksazolo(4,5-b)piridin türevi bileşik (Şekil 1.15.) üzerinde gerçekleştirdikleri kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde bağımsız değişkenler olarak lipofilik, elektronik, sterik özellikteki fizikokimyasal sübstitüent sabiteleri ve yapısal indikatör parametreleri kullanarak ve şu sonuçları elde etmişlerdir:



Y: CH, N

Z: CH₂,-

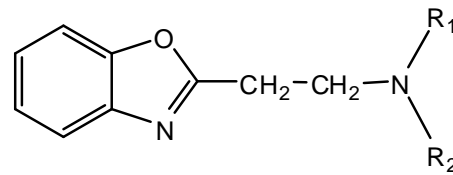
R: H, Cl, NO₂, NH₂, CH₃

R₁: H, Cl, NO₂, NH₂, CH₃, Br, F, C₂H₅, OCH₃,
C(CH₃)₃, OC₂H₅, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHCOCH₃

Şekil 1.15. Antifungal etkili benzoksazol ve oksazolo(4,5-b)piridin türevi bileşikler.

- Heterosiklik halkanın 5. konumundaki grup hidrojen akseptörü ise ve halkadan elektron çekme özelliğine sahipse antifungal etki artmakta;
- 2. konumdaki fenil grubunun halkaya metilen köprüsü ile bağlanması etkiyi arttırmakta;
- R₁ konumunun etkiye kayda değer bir katkısı bulunmamaktadır.

Bartsch ve Erker (1991), yaptıkları çalışmada bazı 2-(2-sübstitüeelil) benzoksazol türevi bileşikleri sentezleyerek antifungal etki çalışmalarını gerçekleştirmişler ve bileşiklerin fungusit etkiye sahip olduklarını belirlemişlerdir (Şekil 1.16.).

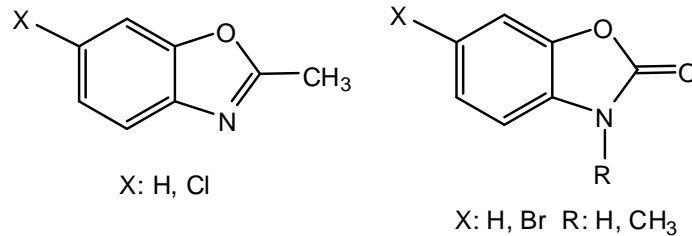


R₁, R₂: morfolin, pirolidin, piperidin,
4-metilpiperazin, dietilamin

Şekil 1.16. Bartsch ver Erker (1991) tarafından antifungal etkileri incelenen bileşikler.

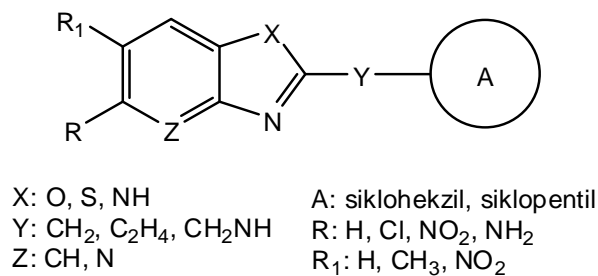
Gershon ve ark. (1993) da 2-metilbenzoksazol ve 6-kloro-2-metilbenzoksazol molekülleri ile 2-benzoksazolon, N-metil-2-benzoksazolon, 6-kloro(6-bromo)-2-benzoksazolon ve 6-kloro(6-bromo)-N-metil-2-benzoksazolonu sentezlemiş ve bu türevlerin *A. niger*, *A. oryzae*, *T. viride*, *M. cirinelloides*, *T.*

mentagrophytes gibi funguslara karşı fungusit etkiye sahip olduklarını bulmuşlardır (Şekil 1.17.).



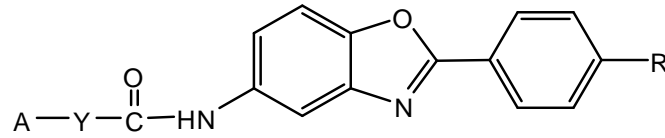
Şekil 1.17. Gershon ve arkadaşlarının fungusit etkili bulduğu bazı benzoksazol türevi bileşikler.

Ören ve ark. (1998), Şekil 1.18.'de verilen bileşikleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin antifungal etkilerini incelemişlerdir. Bileşiklerin *C. albicans*'a karşı MİK değerleri 25-50 µg/ml aralığında saptanmıştır.



Şekil 1.18. Ören ve ark. (1998) tarafından sentezlenen ve antifungal etkileri incelenen benzoksazol türevleri.

Araştırmacılar, bazı 2-*p*-süstitüefenil-5-süstitüekarbonilaminobenzoksazol türevi bileşikler (Şekil 1.19.) sentezleyerek bileşiklerin *C. albicans*'a karşı antifungal etkilerini incelemişlerdir (Şener ve ark., 2000; Temiz-Arpacı ve ark., 2002a, Temiz-Arpacı ve ark., 2002b). Sentezlenen türevlerde 12,5-50 µg/ml arasında değişen MİK değerleri saptanmıştır. 2. konumundaki fenil halkasının 4-*tert*-bütil ile süstitüsüyonu sonucu antifungal etkinin azaldığı gözlenmiştir.



Y: CH₂, OCH₂, SCH₂

R: H, C₂H₅, F

A: fenil, 4-florofenil, 4-bromofenil, 4-klorofenil, 4-metoksifenil, 4-metilfenil, 4-etilfenil, 4-nitrofenil, 4-tert-butilfenil, 2-metoksifenil, 2-klorofenil, 2,4-dimetoksifenil, 2,4-dimetilfenil, 3,5-dimetoksifenil, sikloheksil

Şekil 1.19. Antifungal etkileri incelenen bazı benzoksazol türevi bileşikler.

Haansuu 2002 yılında, benzoksazol halkası içeren frankamid adlı kalsimisin türevi bileşiğin antifungal aktivitesini belirlemek amacı ile modifiye disk difüzyon yöntemi kullanarak büyümenin inhibisyonunu incelemiş, bileşiğin çeşitli funguslar üzerinde oldukça etkili olduğunu bulmuştur (Çizelge 1.21.). Frankamidin 10µg içeren en düşük miktarında dahi, mantarlardan *Phytophthora* türlerinin, *Botrytis cinera* ve *Fusarium culmorum*'un büyümesini inhibe ettiği belirlenmiştir. Ancak aynı bileşiğin *C. albicans* üzerine etkili olmadığı saptanmıştır.

Çizelge 1.21. Frankamidin modifiye disk difüzyon yöntemiyle mantarların büyümesi üzerindeki inhibitör etkisi, inhibisyon zon çapı (mm) olarak verilmiştir.

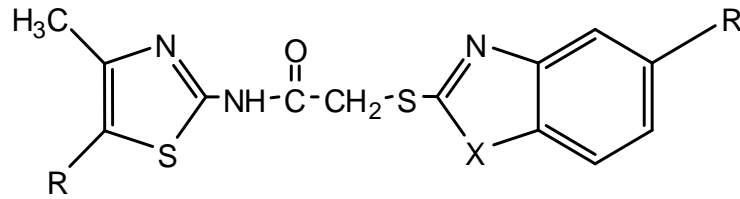
Mantarlar	µg / test diski		
	10	50	100
Phytophthora PH5	6.0±0.3	7.5±0.2	9.0±0.2
Botrytis cinera HK2	5.5±0.2	8.0±0.0	9.0±0.2
Fusarium culmorum HK3	2.0±0.0	5.5±0.2	5.5±0.0
Rhizoctonia solani HK1	+(^a)	+	2.5±0.2
Rhizoctonia 264	-(^b)	-	+
Heterobasidion annosum	-	-	+

(^a) Çok zayıf büyüme inhibisyonu

(^b) Büyüme inhibisyonu

Turan-Zitouni ve ark. (2003), bazı 2-[(benzazol-2-il)tiyoasetilamino]tiyazol türevi bileşikler sentezlemiş, antibakteriyel etkilerinin yanında antifungal etkilerini de incelemişlerdir. Bileşiklerin hepsinin oldukça potent antifungal etkili olduğu saptanmıştır (Çizelge 1.22.).

Çizelge 1.22. Antifungal etkileri incelenmiş bazı 2-[(benzazol-2-il)tiyoasetilamino]tiyazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri (µg/ml).

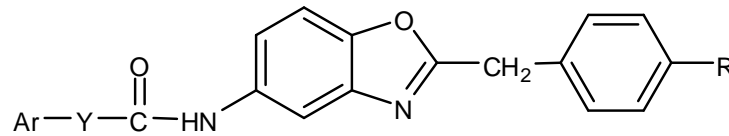


Bileşik	R	R'	X	C.a.	Bileşik	R	R'	X	C.a.
1	H	Cl	NH	4	10	CH ₃	Cl	O	4
2	H	NO ₂	NH	8	11	CH ₃	CH ₃	O	8
3	CH ₃	H	NH	8	12	CH ₃	NO ₂	O	16
4	CH ₃	CH ₃	NH	16	13	COOC ₂ H ₅	H	O	8
5	COOC ₂ H ₅	H	NH	4	14	COOC ₂ H ₅	Cl	O	8
6	COOC ₂ H ₅	Cl	NH	8	15	COOC ₂ H ₅	NO ₂	O	4
7	COOC ₂ H ₅	CH ₃	NH	8	16	CH ₃	H	S	4
8	COOC ₂ H ₅	NO ₂	NH	16	17	COOC ₂ H ₅	H	S	16
9	H	NO ₂	O	4	ketokonazol				8

C.a.: *Candida albicans*

Yıldız-Ören ve ark. (2004c), Tekiner-Gülbaş ve ark. (2007b), 2-(*p*-süstitüebenzil)-5-(süstitüekarbonilamino)benzoksazol türevi bileşikler sentezlemiş ve antifungal etkilerini *Candida albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata* üzerinde incelenmişlerdir. Bileşiklerin MİK değerlerinin 6,25-100 µg/ml aralığında olduğunu bildirmişlerdir (Çizelge 1.23.).

Çizelge 1.23. 2-(*p*-Süstitüebenzil)-5-(süstitüekarbonilamino)benzoksazol türevi bileşiklerin MİK değerleri olarak saptanan antifungal etkileri (µg/ml).



No	R	Ar	Y	C.a.	C.k.	C.g.	Kaynak
1	H	fenil	-	50	12,5	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
2	H	4-etilfenil	-	25	25	12,5	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
3	H	4-nitrofenil	-	12,5	12,5	12,5	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
4	H	4- <i>t</i> -bütilfenil	-	50	25	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
5	H	4-bromofenil	-	25	25	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
6	H	4-florofenil	-	12,5	50	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
7	H	4-bromofenil	CH ₂	25	12,5	3,12	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
8	H	4-florofenil	CH ₂	50	12,5	12,5	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
9	H	fenil	CH ₂	12,5	12,5	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
10	H	4-klorofenil	CH ₂	25	25	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
11	H	4-metilfenil	CH ₂	25	6,25	12,5	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
12	Cl	fenil	-	50	25	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
13	Cl	4-etilfenil	-	25	25	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
14	Cl	4-nitrofenil	-	50	25	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
15	Cl	4- <i>t</i> -bütilfenil	-	50	50	50	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
16	Cl	4-bromofenil	-	50	100	100	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
17	Cl	4-florofenil	-	12,5	12,5	12,5	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
18	Cl	4-bromofenil	CH ₂	12,5	25	50	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
19	Cl	4-florofenil	CH ₂	50	25	50	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
20	Cl	fenil	CH ₂	25	25	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
21	Cl	4-klorofenil	CH ₂	50	6,25	12,5	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
22	Cl	4-nitrofenil	CH ₂	12,5	25	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
23	Cl	4-metilfenil	CH ₂	12,5	12,5	12,5	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
24	H	5-metil-2-tiyenil	-	12,5	6,25	6,25	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
25	Cl	2,5-dimetilfenil	-	6,25	12,5	25	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
26	H	2,5-dimetilfenil	-	25	25	25	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
27	Cl	3-nitro-4-klorofenil	-	25	25	25	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
28	H	3-nitro-4-klorofenil	-	12,5	12,5	12,5	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
29	Cl	3,4-dimetilfenil	-	100	12,5	50	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
30	H	3,4-dimetilfenil	-	25	50	50	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
31	Cl	fenil	SCH ₂	50	25	50	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
32	H	fenil	SCH ₂	25	25	25	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
33	H	4-nitrofenil	CH ₂	25	25	25	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
Mikonazol				3,12	1,56	3,12	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
Klortimazol				6,25	-	-	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
Haloprojin				3,12	-	-	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b

C.a.: *Candida albicans*

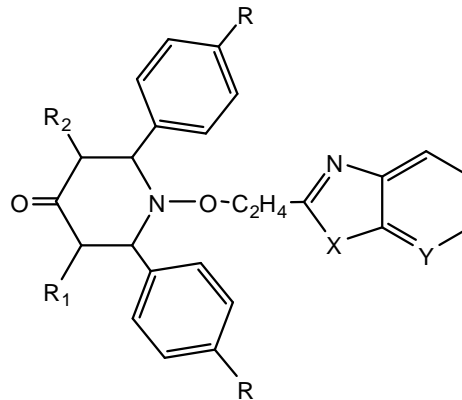
C.g.: *Candida glabrata*

C.k.: *Candida krusei* ATCC 6258

Ramalingan ve arkadaşları 2004 yılında sentezledikleri benzoksazoliletoksipiperidon türevi bileşiklerin antifungal etkilerini incelemişlerdir. 7 ve 8 nolu bileşiklerde *Candida albicans*, *Aspergillus niger*

ve *A. flavus*'a karşı potent *in vitro* antifungal etki görülmüştür. Aridos ve ark. (2006) ise aynı türevlerin imidazo(4,5-b)piridin ana çekirdeğine sahip türevleri incelemiş ve 14-15 nolu bileşikleri daha güçlü antifungal etkili bulmuşlardır (Çizelge 1.24.).

Çizelge 1.24. Benzoksazoliletoksipiperidon ve imidazo(4,5-b)piridin türevi bileşiklerin MİK değerleri olarak saptanan antifungal etkileri ($\mu\text{g/ml}$).



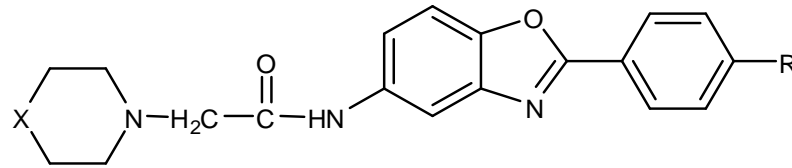
No	X	Y	R ₁	R ₂	R	C.a.-6	C.a.	A.n.	C.a.-51	A.f.	Kaynak
1	O	CH	H	H	H	200	100	50	100	200	Ramalingan ve ark., 2004
2	O	CH	H	CH ₃	H	200	50	50	100	-	Ramalingan ve ark., 2004
3	O	CH	CH ₃	CH ₃	H	200	100	50	100	-	Ramalingan ve ark., 2004
4	O	CH	H	H	Cl	100	50	12,5	25	50	Ramalingan ve ark., 2004
5	O	CH	H	CH ₃	Cl	50	25	25	50	100	Ramalingan ve ark., 2004
6	O	CH	CH ₃	CH ₃	Cl	100	50	25	50	50	Ramalingan ve ark., 2004
7	O	CH	H	H	OCH ₃	50	50	50	12,5	50	Ramalingan ve ark., 2004
8	O	CH	H	CH ₃	OCH ₃	25	50	25	12,5	25	Ramalingan ve ark., 2004
9	O	CH	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	25	50	50	25	50	Ramalingan ve ark., 2004
10	NH	N	H	H	H	-	-	200	100	-	Aridoss ve ark., 2006
11	NH	N	H	CH ₃	H	200	100	100	50	-	Aridoss ve ark., 2006
12	NH	N	CH ₃	CH ₃	H	200	50	100	50	50	Aridoss ve ark., 2006
13	NH	N	H	H	Cl	12,5	50	50	25	25	Aridoss ve ark., 2006
14	NH	N	H	CH ₃	Cl	50	12,5	50	12,5	6,25	Aridoss ve ark., 2006
15	NH	N	CH ₃	CH ₃	Cl	50	25	12,5	12,5	6,25	Aridoss ve ark., 2006
16	NH	N	H	H	OCH ₃	25	50	100	100	50	Aridoss ve ark., 2006
17	NH	N	H	CH ₃	OCH ₃	50	25	50	25	12,5	Aridoss ve ark., 2006
18	NH	N	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	12,5	25	50	50	12,5	Aridoss ve ark., 2006
Amfoterisin B						25	25	50	25	50	Aridoss ve ark., 2006

C.a.-6: *Candida albicans*-6
 C.a.: *Candida albicans*
 A.n.: *Aspergillus niger*

C.a.-51: *Candida albicans*-51
 A.f.: *Aspergillus flavus*

Temiz-Arpacı ve ark. (2005a) 5-[2-(morfolin-4-il)asetamido] ve/veya 5-[2-(4-sübstitüepiperazin-1-il)asetamido]-2-(*p*-sübstitüefenil)benzoksazol türevi bileşiklerin sentezini yaparak antifungal etkilerini incelemişlerdir. Bileşiklerin MİK değerleri 3,12-100 µg/ml aralığında bulunmuştur (Çizelge 1.25.).

Çizelge 1.25. Temiz-Arpacı ve ark. (2005a) tarafından sentezlenen ve antifungal etkileri MİK değerleri olarak saptanan benzoksazol türevi bileşikler (µg/ml).



No	R	X	C.g.	C.a.	C.k.
1	C ₂ H ₅	O	25	25	12,5
2	C ₂ H ₅	NCH ₃	12,5	25	12,5
3	C ₂ H ₅	NH	25	50	6,25
4	H	O	25	50	25
5	H	NCH ₃	25	50	25
6	H	NH	25	50	25
7	F	O	25	50	25
8	F	NCH ₃	25	25	50
9	F	NH	25	25	25
10	C(CH ₃) ₃	O	25	50	6,25
11	C(CH ₃) ₃	NCH ₃	12,5	50	3,12
12	C(CH ₃) ₃	NH	12,5	25	12,5
Oksikonazol			-	6,25	-
Haloprojin			-	3,12	-
Mikanazol			3,12	3,12	1,56

C.g.: *Candida glabrata*
C.a.: *Candida albicans*

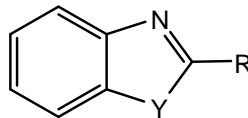
C.k.: *Candida krusei*

1.2.1.3. Antihelmentik Etkili Benzoksazol Türevleri

2-(4-tiyazolil)benzimidazol bileşiğinin sestod ve nematodlara karşı güçlü antihelmentik etki göstermesinin ardından araştırmacılar molekül üzerinde modifikasyonlar yaparak çeşitlendirdikleri türevlerin antihelmentik etkilerini incelemiş ve aktivite için 2. konumda bulunan pirol ya da tiyofen grubuna nitro sübstitüentinin bağlanmasının önemli olduğunu bildirmişlerdir (Çizelge

1.26.) (Brown, 1961; Dunn ve ark., 1966; Cavier ve Rips, 1969; Tsuchiya ve ark., 1987).

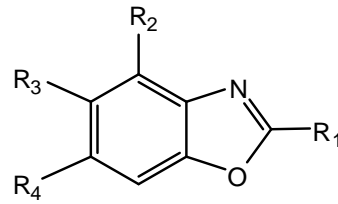
Çizelge 1.26. Antihelmentik etkili bileşikler.



No	Y	R	Kaynak	No	Y	R	Kaynak
1	NH		Brown, 1961; Tsuchiya ve ark., 1987	9	S		Dunn ve ark., 1966
2	NH		Dunn ve ark., 1966	10	S		Dunn ve ark., 1966
3	NH		Dunn ve ark., 1966	11	NH		Dunn ve ark., 1966
4	NH		Dunn ve ark., 1966	12	NH		Dunn ve ark., 1966
5	O		Dunn ve ark., 1966	13	NH		Dunn ve ark., 1966
6	O		Dunn ve ark., 1966	14	NH		Dunn ve ark., 1966
7	O		Dunn ve ark., 1966	15	O		Cavier ve Rips, 1969
8	S		Dunn ve ark., 1966	16	O		Cavier ve Rips, 1969

İzotiyosiyanat türevleri üzerine yapılan bir çalışmada ise Narayan ve Haugwitz (1976) benzoksazol halkasının 2. konumuna heterosiklik yapılar bağlamışlar ve gerçekleştirdikleri yapı-etki ilişkileri analizi sonucu 2. konuma pirdil/alkilsübstitüepirdil, 5. ve 6. konumlara ise izotiyosiyanat grubunun getirilmesinin etki için önemli olduğunu bildirmişlerdir (Çizelge 1.27.).

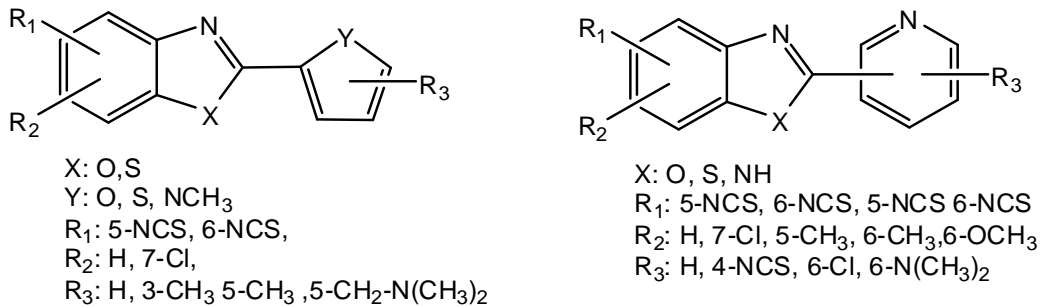
Çizelge 1.27. Antihelmentik etkisi incelenen benzoksazol türevleri (Narayan ve Haugwitz, 1976).



No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1		H	SCN	H	8		H	SCN	H
2		H	SCN	H	9		H	SCN	Cl
3		H	Cl	SCN	10		H	SCN	H
4		CH ₃	H	SCN	11	C ₂ H ₅	H	CH ₃	SCN
5		H	SCN	H	12		H	OCH ₃	SCN
6		H	SCN	SH	13		H	SCN	Br
7		H	H	SCN					

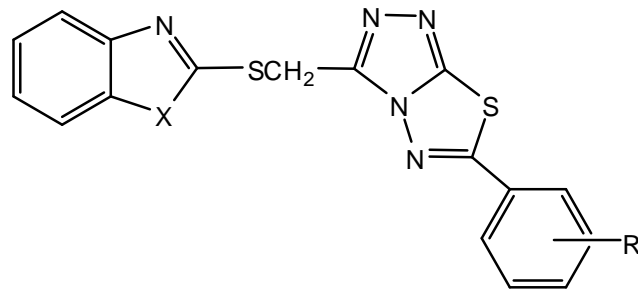
Haugwitz ve ark. (1979), 2-piridinil-5-isotiyosiyanatobenzimidazol bileşiğinde antihelmentik etkiye rastlamışlar ve 2-heteroaromatiksüstitüezotiyosiyanato benzoksazol ve benzimidazol türevlerini sentezleyerek antihelmentik etkilerini incelemişlerdir. Türevlerde piridil halkasının 3. konumundan benzoksazol halkasına bağlanmasının, 2. konumundan bağlanmasına kıyasla etkiyi arttırdığını 5(6)-izotiyosiyanato-2-(3-piridil)benzoksazol bileşiğinin %100 tenyasit etki gösterdiğini, izotiyosiyanat grubunun benzen halkası yerine

piridin halkası ile süstitüe edilirse molekülün etkisiz hale geldiğini bildirmişlerdir. 3-piridilbenzoksazol türevlerinin ise nematodlara karşı daha aktif ancak tenyalara karşı etkisiz olduğu da saptanmıştır. Yine, 2. konumda tiyofen/furan/pirol halkası içeren bileşiklerin de nemosit etkiye sahip olduğunu, köpekler üzerinde 5-izotiyosiyano-2-(5-metilfuran)benzoksazol bileşiğinin kancalı kurtlara karşı %100 etkili bulunduğunu belirtmişlerdir. Bu bileşikler benzimidazol türevleri ile karşılaştırıldığında (Haugwitz ve ark., 1982); halkalar arasında etki açısından bir fark olmadığı, 3-piridil grubuna sahip benzoksazol ve benzotiyazol bileşiklerinde antihelmentik etkinin en fazla olduğu, benzoksazol halkasındaki benzen yapısına klor bağlanmasıyla etkinin azaldığı, benzimidazol türevlerinin aksine benzoksazol ve benzotiyazol yapılarındaki benzen yapısının metil ile süstitüsyonun etkiyi azaltmadığı görülmüştür (Şekil 1.20).



Şekil 1.20. Haugwitz ve arkadaşlarının antihelmentik etkilerini incelediği benzoksazol ve analog yapıdaki türevler.

Husain ve Kumar ise bazı 3-((2-benzoksazoliltiyo)metil)-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol-6-il süstitüe benzen bileşikleri ile benzoksazol halka sisteminin analogu olan benzimidazol ve benzotiyazol türevlerini sentezlemiş ve *H. nana*'ya karşı antihelmentik etkilerini incelemişlerdir (Husain ve Kumar, 1992). İncelenen bileşiklerde en etkili olanlar, R grubunun 3-nitro veya 4-kloro olarak yapıya bağlandığı benzotiyazol türevleri olarak tespit edilmiştir (Şekil 1.21.).



X: S, O, NH

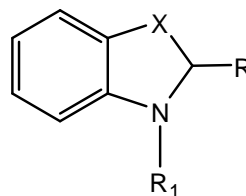
R: H, 4-NO₂, 3-NO₂, 4-Cl, 4-NH₂, 2-NH₂, 4-OH

Şekil 1.21. Husain ve Kumar (1992) tarafından sentezlenmiş ve antihelmentik etkileri incelenmiş bazı benzoksazol türevi bileşikler.

1.2.1.4. Antitümör Etkili Benzoksazol

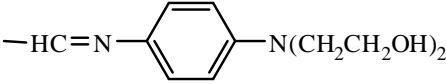
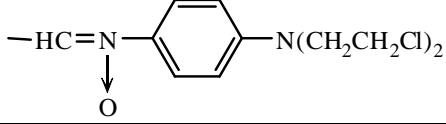
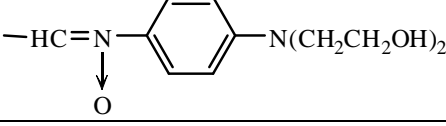
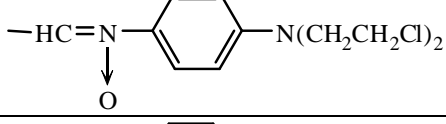
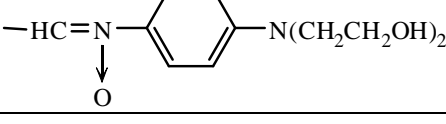
1958 yılında, benzoksazol halkası ile sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalarda benzoksazol yapısının düşük antitümoral etkiye sahip olduğu saptanmıştır (Clayton, 1958). Schulze ve ark. (1965), 2. konumda N-((*p*-bis(2-hidroksietil)amino)fenil)formimidoil yapısı içeren benzoksazol ve benzotiyazol yapılarının antitümör etki gösterdiğini belirtmiş ve fenil halkasının *para* konumuna bis(2-hidroksietil)amino grubu yerine bis(2-kloroetil)amino grubu getirilmesiyle antitümör etkinin kaybolduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca bileşiklerin sahip olduğu formimidoil grubunun oksitlenmesi ile antitümoral etkinin düştüğü de kaydedilmiştir (Çizelge 1.28.).

Çizelge 1.28. Antitümör etkisi incelenen N-((*p*-bis(2-hidroksi(veya kloro)etil)amino)fenil)formimidoil benzoksazol ve benzotiyazol yapıları (Schulze ve ark., 1965).

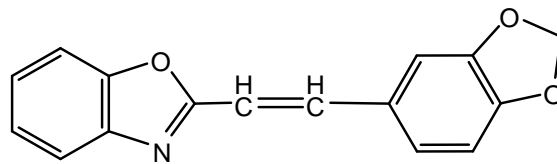


No	X	R	R ₁
1	S		CH ₃

Çizelge 1.28. (Devam) Antitümör etkisi incelenen N-((p-bis(2-hidroksi(veya kloro)etil)amino)fenil)formimidoil benzoksazol ve benzotiyazol yapıları (Schulze ve ark., 1965).

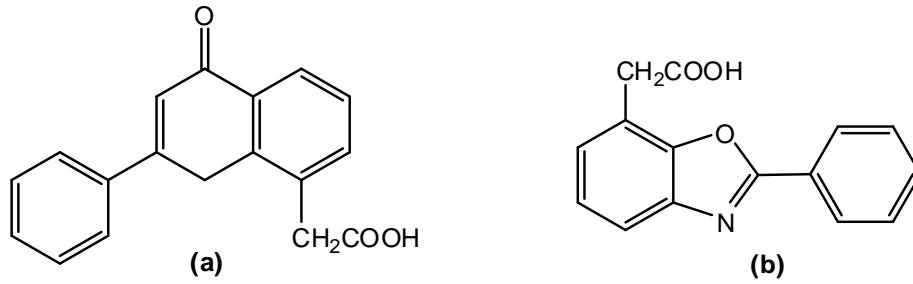
No	X	R	R ₁
2	S		CH ₃
3	S		-
4	S		-
5	O		-
6	O		-

Bahner ve ark. (1981) ise sentezledikleri 2-(2-(benzodioksan-5-il)sitiril) benzoksazol bileşiğinin güçlü antitümoral etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 1.22.).



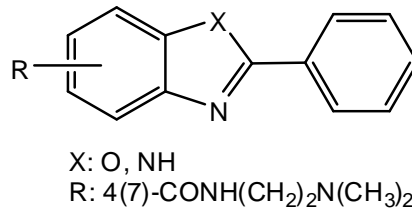
Şekil 1.22. 2-(2-(Benzodioksan-5-il)sitiril)benzoksazol yapısı.

Atwell ve ark. (1989), flavon asetik asitin bazı solid tümörlere etkili olmasını göz önünde bulundurarak 2-fenil-7-benzoksazol asetik asit yapısını sentezlemiş ancak bileşiğin etkisiz olduğunu saptamışlardır (Şekil 1.23.).



Şekil 1.23. Flavon asetik asit (a) ve 2-fenil-7-benzoksazol asetik asit (b) yapıları.

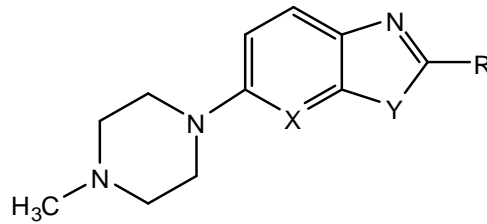
Denny ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda 7-sübstitüe-2-fenil benzoksazol, analogu olan benzimidazol türevi ile 4-sübstitüe-2-fenil benzoksazol bileşikleri sentezlenmiş ve bileşiklerde *S. typhimurium* üzerinde DNA şelasyon ligandı özelliği saptanmıştır. Bileşiklerin memeliler üzerinde, daha düşük DNA bağlanma özelliği ile sitotoksik etkili olduğu belirtilmiştir (Şekil 1.24.) (Denny ve ark., 1990a; Denny ve ark., 1990b).



Şekil 1.24. Denny ve arkadaşlarının antitümöral etkilerini inceledikleri benzoksazol türevleri.

Rao ve Lown, 1991 yılında bisbenzimidazol yapısı içeren Hoechst 33258 adlı sentetik bileşiğin potent antitümör etkili sahip olduğunu belirtmişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerin DNA ile bağlanmasında moleküler ve global elektrostatik, Van der Waals etkileşmesinin ve hidrojen bağlarının büyük rol oynadığını bildirmişlerdir (Çizelge 1.29.) (Rao ve Lown, 1991).

Çizelge 1.29. Rao ve Lown'un (1991) sentezlediği bisbenzimidazol türevi bileşikler.



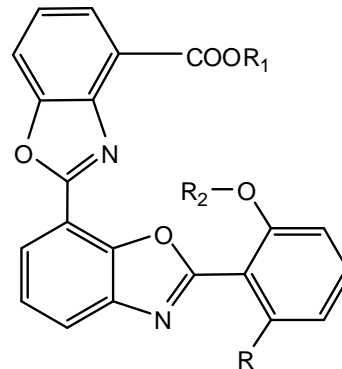
No	Y	X	R	No	Y	X	R
1 ^(a)	N H	C H		5	N H	N	
2	N H	C H		6	N H	N	
3	N H	C H		7	N H	N	
4	O	C H		8	N H	C H	

^(a) Hoechst 33258

Ueki ve ark. (1993) yılında *Streptomyces* 517-02 suşundan izole ettikleri UK-1 kod adlı bileşiğin B16, HeLa, P388 hücrelerine karşı güçlü sitotoksik etkiye sahip olduğunu ancak antibakteriyel etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. UK-1'den hareketle sentezledikleri MUK-1 ve DMUK-1 kodlu bileşiklerden MUK-1'de hem antibakteriyel hem de antifungal etkiye rastlarken DMUK-1'de sadece antibakteriyel etki saptamışlardır (Çizelge 1.30.) (Shibata ve ark., 1993). Reynolds ve ark. (1999) da UK-1'in Mg^{++} , Zn^{++} , Ca^{++} ve Fe^{+3} iyonları ile kompleks oluşturabildiğini, Mg^{++} iyonları varlığında DNA'ya 10 kat daha sıkı bağlanabildiğini saptamışlar ve UK-1'in de bir topoizomerez II enziminin inhibitörü olduğunu belirtmişlerdir. Sato ve ark. (2001), *Streptomyces* sp. AC9561 suşundan elde edilen AJI9561 kodlu bileşiğin de antitümör etki gösterdiğini bulmuşlardır.

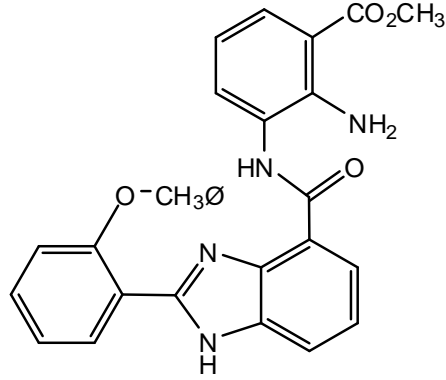
Çizelge 1.30. UK-1 ve türevleri.

Bileşik	R	R ₁	R ₂
UK-1	H	CH ₃	H
MUK-1 ^(a)	H	CH ₃	CH ₃
DMUK-1 ^(a)	H	H	H
AJI9561	CH ₃	H	H



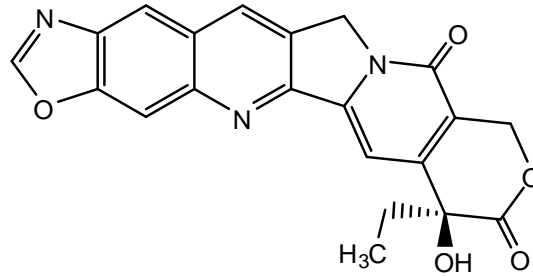
Kumar ve ark. (2002) ise UK-1 bileşiğinin lösemi, lenfoma ve bazı solid tümör hücreleri üzerinde geniş spektrumlu ve etkili (IC₅₀ değeri 20 nM civarında) potent antitümöral etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Yaptıkları çalışmada bir seri UK-1 türevi bileşikler sentezlemişler, UK-1 yapısı üzerinde bulunan karbometoksibenzoksazol sübstitüentini karbometoksibenzimidazol grubu ile yer değiştirdikleri zaman bileşiğin etkisiz hale geldiğini görmüşler; bunu da bileşiğin UK-1'e oranla 50 kat daha az Mg⁺⁺ iyonu bağlamasının bir sonucu olarak düşünmüşlerdir. Çalışmalarında karbometoksibenzoksazol sübstitüentini, karbometoksi grubu ile yer değiştirdiklerinde ise bileşiğin etkisinin UK-1'e çok yakın olduğunu bildirmişler ve bu bileşiğin Mg⁺⁺ bağlama kapasitesinin UK-1 ile hemen hemen aynı olduğunu saptamışlardır. Wang ve ark. (2004) ise UK-1 bileşiği üzerinde modifikasyonlar yaparak UK-1 yapısındaki fonksiyonel grupların etkisini incelemişlerdir. Bu modifikasyonların ilkinde karboksilik asit-metil ester grubunu, ikincisinde molekül üzerindeki o-hidroksil sübstitüentini, sonuncusun da ise her iki grubu kaldırarak yeni bileşikler türetmişlerdir. İncelemeleri sonucu ilk iki türevin sitotoksik etkisinin UK-1'e yakın olduğunu, son türevin ise etkisiz hale geldiğini saptamışlar, buradan yola çıkarak molekül üzerindeki bu grupların bileşiğin metallere şelat bağı yaparak DNA'ya bağlanmasında rol aldığı sonucuna varmışlardır. Huang ve ark. (2006) da sentezledikleri bir seri UK-1 benzeri bisbenzoksazol ve analog yapıları olan bisbenzimidazol/benzotiyazol

türevlerini UK-1 ile kıyaslayarak antitümoral etkilerini incelemiş, Şekil 1.25.'de görülen UK-1 türevi bileşiğin A-549 ve HeLa kanser hücrelerine UK-1'den daha etkili olduğunu bulmuşlardır.



Şekil 1.25. Huang ve ark. (2006) tarafından sentezlenen UK-1 türevi bileşik.

Peel ve ark. (1995) tarafından sentezlenen benzoksazol yapısı taşıyan kamptotesin türevi bileşik, kamptotesin gibi potent Topoizomeraz I inhibitörü olarak etki göstermiştir ($IC_{50}=150$ nM) (Şekil 1.26.).

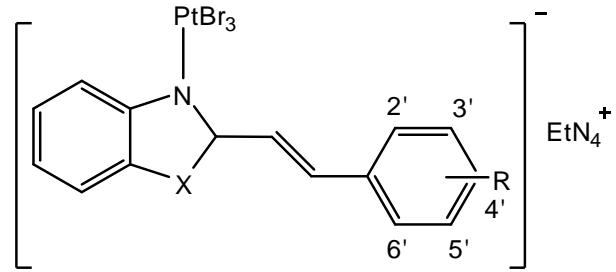


Şekil 1.26. Benzoksazol yapısı taşıyan kamptotesin türevi bileşik.

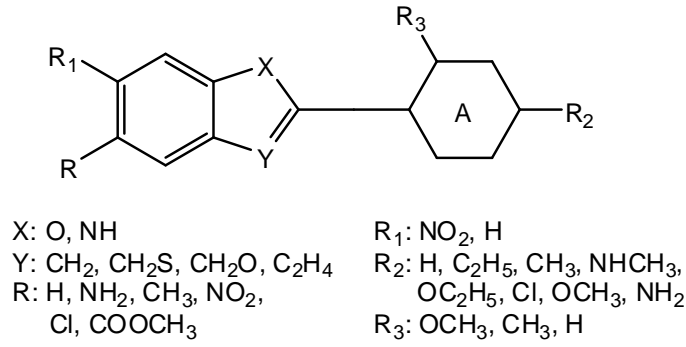
Lozano ve ark. 1998 yılında bazı benzoksazol ve benzotiyazol yapıları içeren cis-platin kompleksleri sentezleyerek U937 insan histiositik lenfoma hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini incelemiştir. Bu bileşikler içinde benzotiyazol içeren kompleksler, benzoksazol içeren komplekslerden daha aktif bulunurken bu yapıların taşıdığı stilir parçasındaki 2', 3' ve 3', 4' dimetoksi grubu içeren kompleksler, 2', 5' içerenlere göre daha aktif bulunmuştur (Çizelge 1.31.).

Çizelge 1.31. Lozano ve ark. (1998) tarafından sentezlenen bazı benzoksazol ve benzotiyazol yapıları içeren cis-platin kompleksleri.

No	X	R
2a	S	3',4'-di-OMe
2b	S	2',3'-di-OMe
2c	S	2',5'-di-OMe
2d	S	3'-OMe-4'OAc
2e	O	3',4'-di-OMe
2f	O	2',3'-di-OMe
2g	O	2',5'-di-OMe
2h	O	3'-OMe-4'OAc
2i	S	3'-OMe-4'OH
2j	O	3'-OMe-4'OH
2k	S	2'-OH



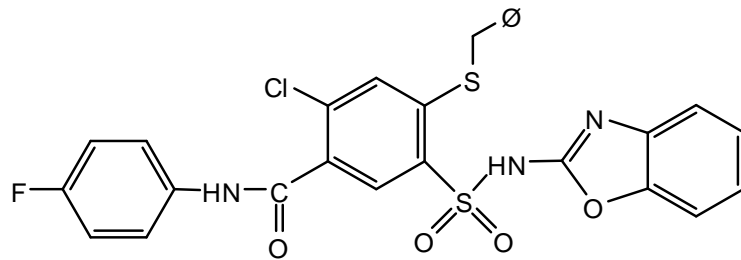
Pınar ve ark. (2004) yaptığı çalışmada, daha önceden sentezlenmiş 37 adet 2,5,6-sübstitüe benzoksazol, benzimidazol, benzotiyazol ve oksazolo(4,5-b)piridin türevi bileşiğin, topoizomeraz II enzimi inhibisyonu etkilerini incelemişlerdir. Bu bileşikler içerisinde 2-fenoksimetil benzotiyazol, 6-nitro-2-(2-metoksifenil)benzoksazol, 5-metilkarboksilat-2-feniltiyometil benzimidazol ve 6-metil-2-(2-nitrofenil)benzoksazol bileşiklerinin referans ilaç etopositten daha etkili olduğu saptanmıştır. Temiz-Arpacı ve ark. (2005b), bu bileşiklerden 16 tanesi (Şekil 1.27.) üzerine CoMFA analiz yöntemi ile yaptığı 3D-QSAR çalışmasında heterosiklik halkanın 5. ve/veya 6. konumunda NO₂ ya da COOCH₃ gibi halkadan elektron çeken grupların varlığında aktivitenin arttığını saptamışlardır. Tekiner-Gülbaş ve ark. (2006) aynı bileşikler üzerine, Temiz-Arpacı ve ark. (2005b) tarafından geliştirilen CoMFA modeli ile kombine ederek CoMSIA yöntemiyle gerçekleştirdikleri 3D-QSAR çalışmasında ise hidrofobik etkileşmelerin Topoizomeraz II inhibisyonunun artmasında baskın bir nitelikte olduğunu ve benzazol çekirdeğinin 5. ya da 6. konumundaki sübstitüentin hidrofilik özellikte olmasının hidrofobik olmasından daha önemli olduğunu saptamışlardır.



Şekil 1.27. 3D-QSAR çalışması yapılan bazı benzazol türevi bileşiklerin genel formülü.

Varga ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmada, bazı benzazol ve benzoksazin türevlerinin MDR-1 geni içeren fare lenfoma tümör hücreleri üzerindeki apoptozis indüksiyonu/inhibisyonu etkileri incelenmiştir. Bu bileşiklerden; 5-(*p*-nitrobenzamido)-2-benzilbenzoksazol, 6-metil-2-(*o*-klorofenil)benzoksazol ve 5-(*p*-nitrofenoksiasetamido)-2-fenilbenzoksazol yüksek apoptotik etki göstermiştir.

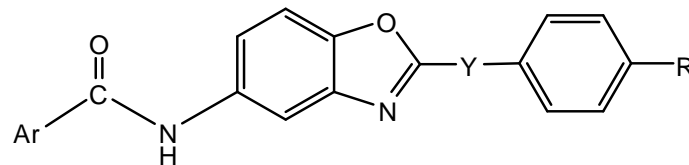
Slawinski ve ark. (2006), azot atomuna bağlı benzoksazol ve analoglarını taşıyan bazı 2-benziltiyo-4-kloro-5-sübstitüe-benzensülfonamid türevi bileşiklerin sentezini gerçekleştirmiş ve *in vitro* antitümoral etkilerini incelemişlerdir. Sonuç olarak N-(2-benzoksazolil)-2-benziltiyo-4-kloro-5-(4-florofenilkarbamoil)benzensülfonamid bileşiğinin sentezlenen bileşikler arasında en çok göze çarpan aktiviteye sahip olduğu, NCI-H522 (küçük olmayan akciğer hücre kanseri) ve SK-MEL-2 (melanom kanseri) hücrelerine karşı dikkate değer etkinlikte olduğu bildirilmiştir (Şekil 1.28.).



Şekil 1.28. N-(2-benzoksazolil)-2-benziltiyo-4-kloro-5-(4-florofenilkarbamoil)benzen sülfonamid yapısı.

Lage ve ark. (2006), yaptıkları çalışmada daha önceden sentezlenmiş olan bazı 2,5-disübstitüebenzoksazol, sübstitüebenzoksazin ve benzamid türevi bileşiklerin, hedefleri topoizomeraz II enzimi olan epipodofillotoksinler, mitoksantron, antrasidinler gibi klasik ilaçlara çapraz dirençli ve multi-ilaç rezistans kanser hücreleri üzerine etkinliklerini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda bileşikler arasında en etkili olanların benzoksazol çekirdeğine sahip bileşikler olduğu saptanmıştır. Çizelge 1.32.'de verilen bileşiklerin mide, göğüs, pankreas, fibrosarkoma ve melanom kanser hücrelerine karşı oldukça etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, benzoksazol yapısının olası metaboliti niteliğindeki benzamid türevi bileşiklerin de antineoplastik etki gösterdiği, bu saptamanın benzoksazol türevi bileşiklerin uzun süreli antineoplastik etki gösterebileceğini desteklediği belirtilmiştir.

Çizelge 1.32. Antümöral etkili benzoksazol etkili bileşikler.



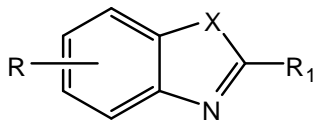
Bileşik	Y	R	Ar
B13	CH ₂	Cl	4-etilfenil
B14	CH ₂	Cl	4-nitrofenil
B16	CH ₂	Cl	4-bromofenil
D23	-	-	fenil
D24	-	-	2-tiyenil

1.2.1.5. Antiviral Etkili Benzoksazol Türevleri

Cutting ve ark. (1948), nonsübstitüe benzoksazol yapısının düşük ama uzun süreli antiviral etki gösterdiğini saptandıktan sonra Haskell ve ark. (1970) da 2-(sübstitüefenil)benzoksazol türevlerinin ve analog yapıdaki benzimidazol/benzotiyazol çekirdeği taşıyan bileşiklerin antiviral etkilerini incelemiş ve benzimidazol çekirdeği içeren türevlerde fenil halkasındaki

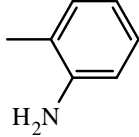
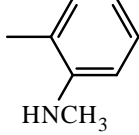
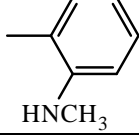
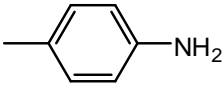
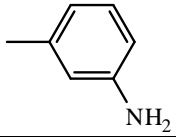
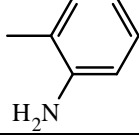
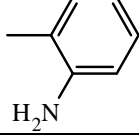
elektron yoğunluğunun artması ile etkinin azaldığı sonucuna ulaşmışlardır (Çizelge 1.33.).

Çizelge 1.33. Benzoksazol ve analogu yapısındaki antiviral etkili bileşikler.

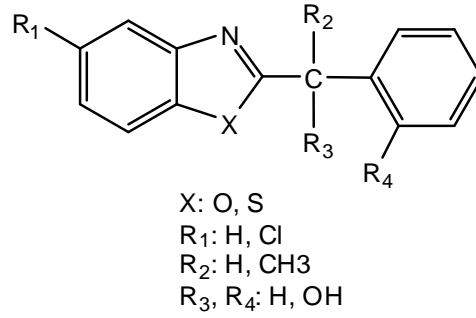


No	X	R	R ₁	Kaynak
1	O	H	SCH ₂ COCOOH	Haskell ve ark., 1970
2	NH	H		Haskell ve ark., 1970
3	NH	H		Haskell ve ark., 1970
4	NH	H		Haskell ve ark., 1970
5	NH	5-CH ₃		Haskell ve ark., 1970
6	N-CH ₃	H		Haskell ve ark., 1970
7	N-C ₆ H ₅	H		Haskell ve ark., 1970
8	NH	5-OCH ₃		Haskell ve ark., 1970
9	NH	5-COOH		Haskell ve ark., 1970

Çizelge 1.33. (Devam) Benzoksazol ve analogu yapısındaki antiviral etkili bileşikler.

No	X	R	R ₁	Kaynak
10	NH	5-NH ₂		Haskell ve ark., 1970
11	NH	H		Haskell ve ark., 1970
12	NH	H		Haskell ve ark., 1970
13	NH	H		Haskell ve ark., 1970
14	NH	H		Haskell ve ark., 1970
15	S	H		Haskell ve ark., 1970
16	O	H		Haskell ve ark., 1970

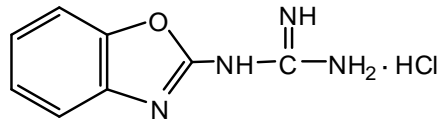
2-(α -Hidroksibenzil)benzimidazolün (HBB) selektif olarak *Picorn*a ve *Limfositic choriomeningitis* virüslerinin replikasyonunu inhibe etmesinden (Tamm ve ark., 1961; Eggers ve Tamm, 1961; Eggers ve Tamm, 1962; Eggers ve Tamm, 1963; Tamm ve Eggers, 1963; O'Sullivan ve Wallis, 1963; Kadın ve ark., 1964; O'Sullivan ve ark., 1967; Pfau ve Camyre, 1968; Tamm ve ark., 1969; Gualtiere ve ark.,1972) sonra analog yapılar olan benzoksazol ve benzotiyazol türevlerinin de etkileri incelenmiş ancak önemli bir etki saptanmamıştır (Şekil 1.29.).



Şekil 1.29. 2-(α -Hidroksibenzil)benzimidazol yapısı ve sentezlenen diğer analog yapıdaki bileşikler.

Hoen ve Michel (1981), daha önce antibakteriyel etkili benzoksazol türevlerinde bahsi geçen A-33853 kodlu bileşiğin antibakteriyel etkisinin yanında antiviral etkisinin de olduğunu belirtmişlerdir (Şekil 1.6.).

2-benzoksazolamidin yapısının HCl tuzunun viral nükleik asit ve enzimlerle hidrojen bağı yaparak replikasyonu engellediği ve antiviral etki oluşturduğu belirtilmiştir (Ulbricht, 1987) (Şekil 1.30.).

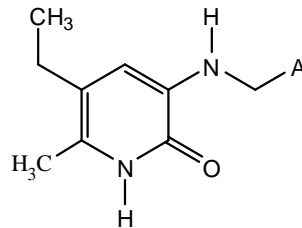


Şekil 1.30. 2-Benzoksazolamidin yapısı.

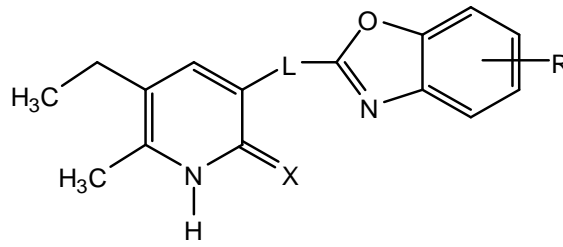
İlerleyen yıllarda araştırmacılar piridinon türevlerinin “HIV-1 Reverse Transcriptase” enzimi üzerindeki etkisini incelemişlerdir (Balani ve ark., 1992; Saari ve ark., 1992; Carroll ve ark., 1993; Davey ve ark., 1993; Goldman ve ark., 1993; O’Brien ve ark., 1993). Saari ve ark. 1992 yılında 3[[4,7-dimetilbenzoksazol-2-il)metil]amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1*H*)-on (L-687,639) kodlu bileşiğin ve bunun 4,7-dikloro türevinin (L-697,661) 25-50 nM konsantrasyonda HIV-1 IIIb suşunun yayılmasını inhibe ettiğini bildirmişlerdir. L-697,661’in zidovudin ile beraber kullanılması, bazı primer HIV enfekte olmuş hastalarda virüsün dikkate değer bir şekilde azalmasına sebep olmuştur. Benzoksazol halka sistemi içeren bileşiklerin, benzotiyazol ve

benzimidazol analoglarına göre daha etkili bulunması üzerine araştırmacılar, 3-[2-(benzoksazol-2-il)etil]-6-metilpiridin-2(1H)-on (L-696,229) ve analogları üzerindeki incelemeyi yoğunlaştırmışlardır (Houpis ve ark., 1993; Hoffman ve ark., 1993). L-696,229 kodlu bileşiğin, “Reverse Transkriptase” enziminin yüksek derecede selektif antagonisti olduğu ve MT4 human T-lenfosit hücre kültüründe HIV-1 IIIb suşunun yarattığı enfeksiyonun yayılmasını 50-100 nM konsantrasyonda %95 den daha fazla oranda inhibe ettiği saptanmıştır. Benzoksazol halkasının 4. ve 7. konumunun süstitüsüyonu sonucu etkinin 10 kat arttığı, 5. ve 6. konumdan süstitüsüyonun ise etkiyi azalttığı bildirilmiştir. Mellors ve ark. (1994), benzoksazol ana halkası taşıyan ve HIV-1 RT inhibitörü olarak bilinen L-697,661 kodlu bileşiğin üzerinde yaptıkları çalışmalarda RT enziminin rezistans kazanmak için çeşitli şekillerde aminoasit ve kodon değişikliği yaparak mutasyon oluşturduğunu ve bu bileşiğe karşı 2-30 kez daha dirençli hale gelebildiğini bildirmişlerdir (Çizelge 1.34. ve Çizelge 1.35.)

Çizelge 1.34. Antiviral etkisi incelenmiş 3-(arilmetilamino)-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-on türevleri.



No	A	Kaynak	No	A	Kaynak
1		Saari ve ark., 1992 Hoffman ve ark., 1993	4		Saari ve ark., 1992
2		Saari ve ark., 1992 Hoffman ve ark., 1993	5		Saari ve ark., 1992
3		Saari ve ark., 1992	6		Saari ve ark., 1992

Çizelge 1.35. Antiviral etkisi incelenenmiş benzoksazol halkası içeren bazı türevler.

No	X	L	R	Kaynak	No	X	L	R	Kaynak
1 ^(a)	O	CH ₂ CH ₂	H	Balani ve ark., 1992	27	O	CH ₂ CH ₂	5-F	Hoffman ve ark.,1993
2	O	NHCH ₂	4-Cl	Saari ve ark., 1992	28	S	CH ₂ CH ₂	H	Hoffman ve ark.,1993
3	O	NHCH ₂	7-Cl	Saari ve ark., 1992	29	S	CH ₂ CH ₂	4,7-(Me) ₂	Hoffman ve ark.,1993
4	O	NHCH ₂	4-F	Saari ve ark., 1992	30	S	CH ₂ CH ₂	4,7-Cl ₂	Hoffman ve ark.,1993
5	O	NHCH ₂	5-F	Saari ve ark., 1992	31	S	CH ₂ CH ₂	4,7-F ₂	Hoffman ve ark.,1993
6	O	NHCH ₂	6-F	Saari ve ark., 1992	32	S	CH ₂ CH ₂	4-F	Hoffman ve ark.,1993
7	O	NHCH ₂	7-F	Saari ve ark., 1992	33	S	CH ₂ CH ₂	7-F	Hoffman ve ark.,1993
8	O	NHCH ₂	4-F,7-Cl	Saari ve ark., 1992	34	S	CH ₂ CH ₂	4-Cl	Hoffman ve ark.,1993
9	O	NHCH ₂	4,7-F ₂	Saari ve ark., 1992	35	S	CH ₂ CH ₂	7-Cl	Hoffman ve ark.,1993
10	O	NHCH ₂	4-OMe	Saari ve ark., 1992	36	NH	CH ₂ CH ₂	H	Hoffman ve ark.,1993
11	O	NHCH ₂	4-OH	Saari ve ark., 1992	37	O	OCH ₂	H	Hoffman ve ark.,1993
12	O	NHCH ₂	4-NO ₂	Saari ve ark., 1992	38	O	OCH ₂	4,7-Cl ₂	Hoffman ve ark.,1993
13	O	NHCH ₂	4-NH ₂	Saari ve ark., 1992	39	O	SCH ₂	4,7-Cl ₂	Hoffman ve ark.,1993
14 ^(b)	O	NHCH ₂	4,7-Cl ₂	O'Brein ve ark.,1993	40	O	SOCH ₂	4,7-Cl ₂	Hoffman ve ark.,1993
15 ^(c)	O	NHCH ₂	4,7-(Me) ₂	O'Brein ve ark.,1993	41	O	SO ₂ CH ₂	4,7-Cl ₂	Hoffman ve ark.,1993
16	O	CH ₂ CH ₂	4-Me	Hoffman ve ark.,1993	42	O	NHCH ₂	H	Hoffman ve ark.,1993
17	O	CH ₂ CH ₂	4-Cl	Hoffman ve ark.,1993	43	O	CH ₂ NH	H	Hoffman ve ark.,1993
18	O	CH ₂ CH ₂	4-F	Hoffman ve ark.,1993	44	O		H	Hoffman ve ark.,1993
19	O	CH ₂ CH ₂	7-Me	Hoffman ve ark.,1993	45	O		H	Hoffman ve ark.,1993
20	O	CH ₂ CH ₂	7-Cl	Hoffman ve ark.,1993	46	O	CH ₂	H	Hoffman ve ark.,1993
21	O	CH ₂ CH ₂	7-F	Hoffman ve ark.,1993	47	O	propilen	H	Hoffman ve ark.,1993

Çizelge 1.35. (Devam) Antiviral etkisi incelenen 3-[(benzoksazol-2-il-metil)amino] türevleri.

No	X	L	R	Kaynak	No	X	L	R	Kaynak
22	O	CH ₂ CH ₂	4,7-(Me) ₂	Hoffman ve ark.,1993	48	O	NHCH ₂	4-Me	Hoffman ve ark.,1993
23 ^(d)	O	CH ₂ CH ₂	4,7-Cl ₂	Hoffman ve ark.,1993	49	O	NHCH ₂	5-Me	Hoffman ve ark.,1993
24	O	CH ₂ CH ₂	4,7-F ₂	Hoffman ve ark.,1993	50	O	NHCH ₂	6-Me	Hoffman ve ark.,1993
25	O	CH ₂ CH ₂	6-Me	Hoffman ve ark.,1993	51	O	NHCH ₂	7-Me	Hoffman ve ark.,1993
26	O	CH ₂ CH ₂	6-F	Hoffman ve ark.,1993	52	O	NHCH ₂	7-Et	Hoffman ve ark.,1993

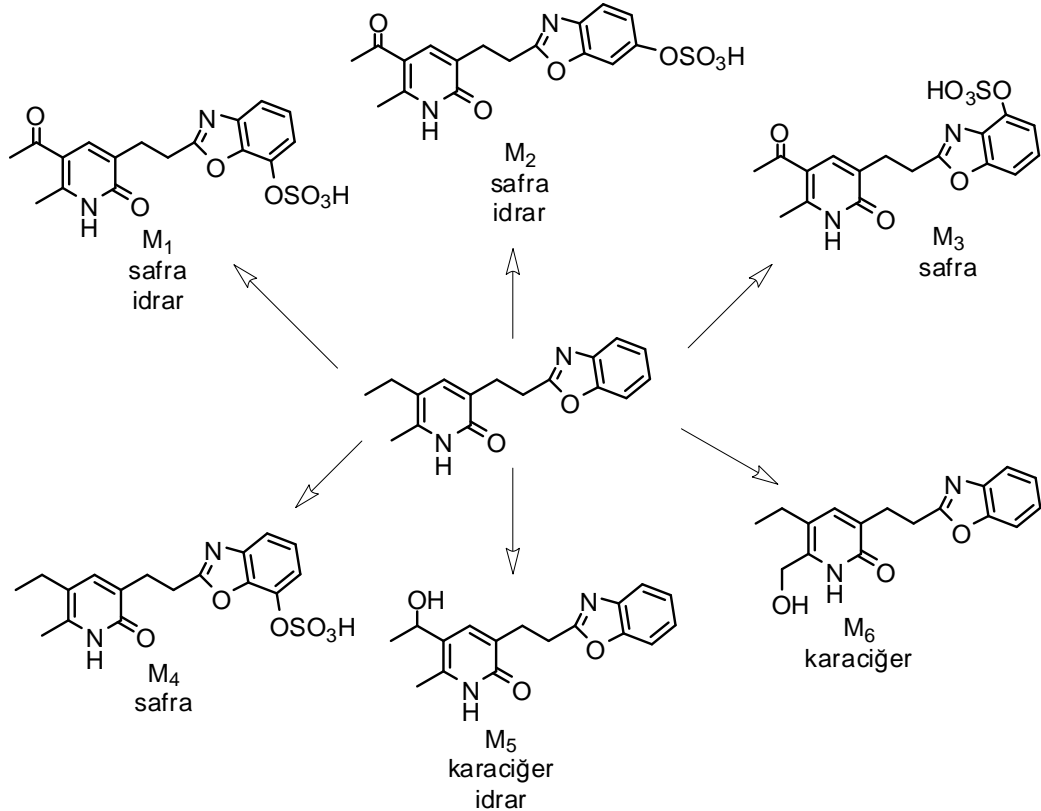
(a) L-696,229

(b) L-697,661

(c) L-697,639

(d) L-697,695

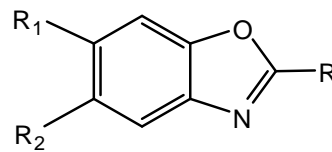
Balani ve arkadaşları, (Balani ve ark., 1992; Balani ve ark.,1994) 3-(2-(benzoksazol-2-il)etil)-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-on (L-696-229) bileşiğinin karaciğer dilimlerinde ve sıçanlardaki metabolizmasını incelemişler, Şekil 1.31.'de görülen metabolitlerin oluştuğunu bildirmişlerdir.

**Şekil 1.31.** L-696-229 bileşiğinin metabolizması (Balani ve ark., 1992).

Burkholder ve ark. (2000), L-696,229 bileşiğinin yapısında bulunan iki heterosiklik halkayı birbirine bağlayan köprüyü -CF₂S- yapısı olarak değiştirip çeşitli türevler sentezleyerek HIV-1 virüsüne karşı etkilerini incelediklerinde bileşiğin flor atomu içermesinin etkiyi arttırdığını; türevlerden bazılarını flor atomu içermeyen, aynı yapıda ancak -CH₂S- köprüsüne sahip bileşikler ile kıyasladıklarında 10 kat daha fazla etkili olduklarını tespit etmişlerdir.

Akbay ve ark. (2003) daha önceden sentezlenmiş benzoksazol ve analogları olan 2,5,6-trisübstitüebenzoksazoller, benzotiyazoller ve oksazolo(4,5-b)piridin türevlerinin RT enzimi üzerinde %50 inhibitör konsantrasyon değerlerini (IC₅₀) standart ilaç olarak kullanılan AZT-TP ve ddT-TP ile karşılaştırarak incelemişlerdir. Bileşiklerden 2-(*p*-metoksibenzil)benzoksazol, IC₅₀=1,77 µM ve 5-kloro-2-(2-feniletıl)benzoksazol, IC₅₀=1,60 µM değerleriyle en iyi inhibitör aktivite gösteren bileşikler olarak saptanmıştır (Çizelge 1.36.).

Çizelge 1.36. Benzoksazol ve analoglarının HIV-1 RT enzime karşı *in vitro* antiviral etkileri (Akbay ve ark., 2003).



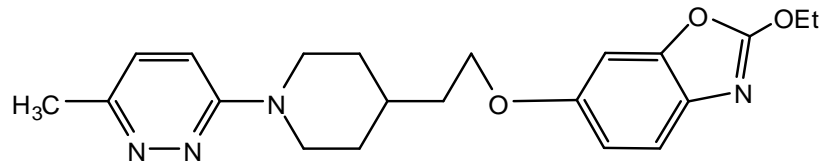
No	R	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (µM)
1		CH ₃	H	4,6
2		H	H	4,1×10 ⁵
3		H	H	1,77
4		H	NO ₂	6×10 ⁴
5		H	Cl	1,6

Çizelge 1.36. (Devam) Benzoksazol ve analoglarının HIV-1 RT enzimine karşı *in vitro* antiviral etkileri (Akbay ve ark., 2003).

No	R	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μ M)
6		NO ₂	Cl	1,5
7		H	Cl	9 \times 10 ⁴
8		H	CH ₃	4,15 \times 10 ³
9		NO ₂	Cl	5,4 \times 10 ⁵
10		H		2,6
11		H		6,3 \times 10 ⁵

Plempen ve arkadaşlarının 2004 yılında 5-amino-2-benzilbenzoksazol bileşiği ile kızamık virüsüne karşı yaptığı çalışmada, bileşiğin virüsün F-protein aracılı membran kaynaşmasını inhibe ettiği, önemsiz sitotoksik etkiye sahip olduğu ve F-proteini sentezini ya da taşınmasını engellemediği; ancak F-proteini kaynaklı lipid kaynaşmasını önlediği saptanmıştır.

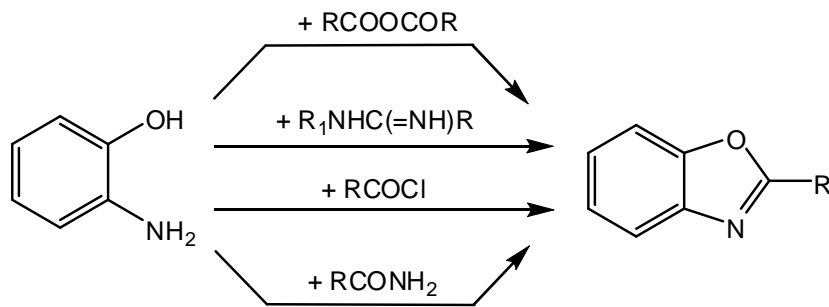
Brown ve ark. (2005), benzoksazol türevlerinin solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olan HRV (Human Rhinovirus) virüsü üzerine etkilerini incelemiş, Şekil 1.32.'de görülen türeve yoğunlaşarak 16 farklı virüs alt tipine karşı etkisini araştırmış, EC₅₀ değerini ortalama 3,88 ng/ml olarak bilinen virüs kapsül bağlayıcı bileşikler olan Plekonaril (EC₅₀= 49,63 ng/ml) ve Pirodavir (EC₅₀= 4,54 ng/ml)'in ortalama değerlerinden daha iyi bir sonuç almışlardır.



Şekil 1.32. HRV virüsüne etkili benzoksazol türevi.

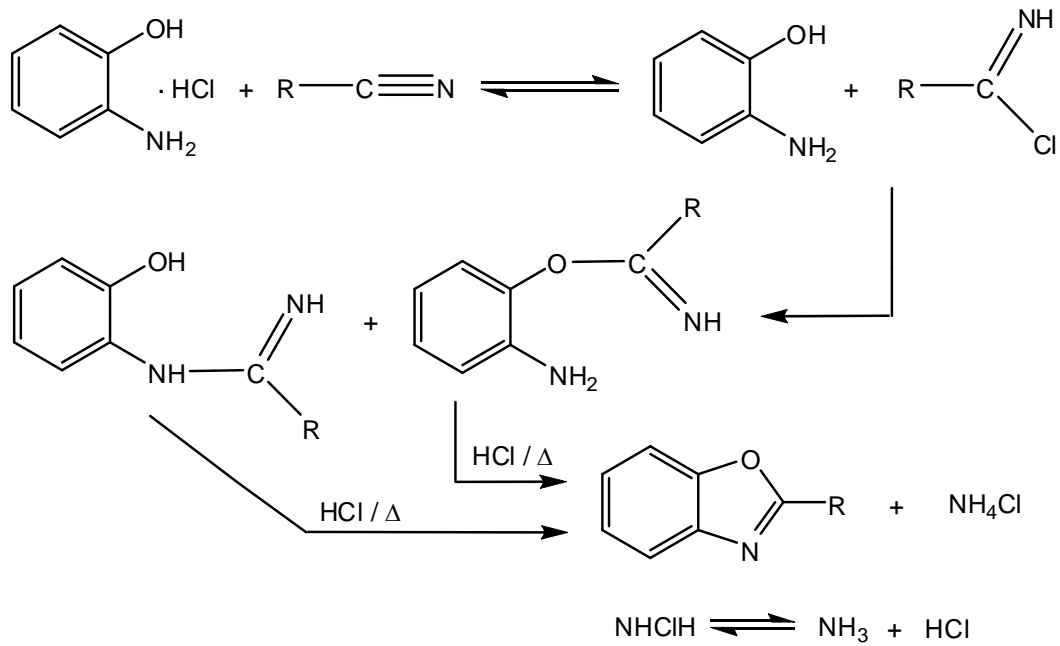
1.2.2. Benzoksazol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri

Benzoksazol halkasını sentezlemek amacıyla 1876 yılında Ladenburg *o*-aminofenol ve asit anhidritlerini kullanmıştır (Ladenburg, 1876). Asit anhidritler dışında amidinler (Wagner, 1940), amidler (Niementowski, 1897; Skraup ve Moser, 1922) ve açıl klorürler (Henrich, 1921) de kullanılarak benzoksazol halka sistemi elde edilmiştir (Şekil 1.33.).



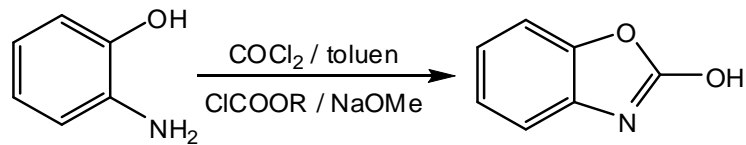
Şekil 1.33. *o*-Aminofenol ile asit anhidrit, amidin, amid ve açıl klorür kullanarak benzoksazol halkası eldesi.

Benzonitril ve *o*-aminofenol'ün kapalı bir tüp içerisinde ısıtılmasıyla 2-fenil benzoksazol elde edilmiştir (Skraup ve Moser, 1922; Bywater ve ark., 1945). Reaksiyon ısısının yükseltilmesiyle reaksiyon süresinin kısaldığı da saptanmıştır. Bu reaksiyonda *o*-aminofenolün hidroklorür tuzunu kullanmak ise reaksiyonun verimini arttıran bir etmen olmuştur (Şekil 1.34.) (Hölljes ve Wagner, 1944).



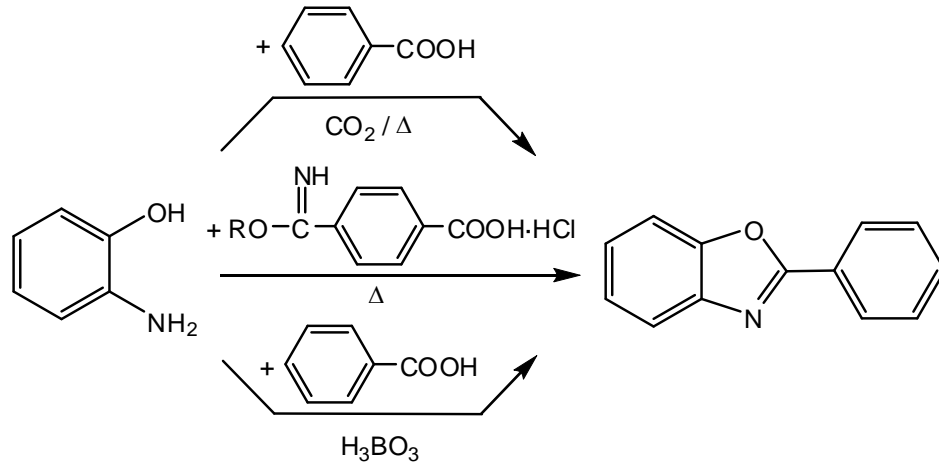
Şekil 1.34. Benzoksazol halkası sisteminin *o*-aminofenol ve nitril kullanarak eldesi.

Desai ve ark. (1934), 2-hidroksibenzoksazol eldesi için *o*-aminofenolün yanında karbonil klorür (toluen içinde) ya da kloroformik ester (sodyum metoksit varlığında) kullanmışlardır (Şekil 1.35.).



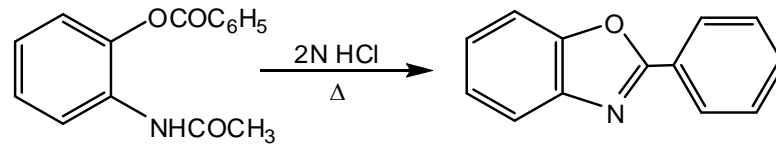
Şekil 1.35. Desai ve arkadaşlarının 2-hidroksibenzoksazol eldesi.

Galatis, *o*-aminofenol ile benzoik asidi geniş bir test tüpünün içine yerleştirerek, tüpe karbondioksit gazı göndermiş ve 200 °C de 10 saat ısıtarak 2-fenilbenzoksazolü elde etmiştir (Galatis, 1948). Bazı araştırmacılar ise *o*-aminofenol ile fenilimidoester hidroklorürü reaksiyona sokarak (Braz ve ark., 1965; Wamhoff ve Materne, 1973) ya da *o*-aminofenol ile benzoik asidi borik asit katalizörlüğünde ısıtarak (Duennenberger ve ark., 1965; Ciba, 1967) 2-fenilbenzoksazolü elde etmişlerdir (Şekil 1.36.).



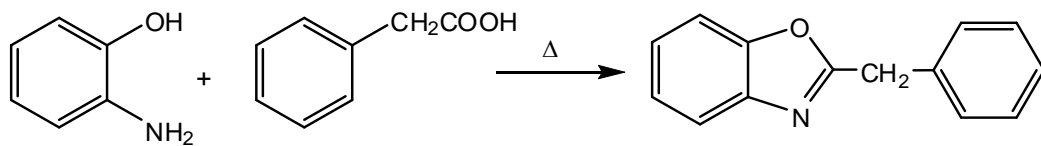
Şekil 1.36. 2-Fenilbenzoksazol sentezi.

Witkop ve Patrick (1952) ise N-asetil-O-benzoil-o-aminofenölü 2N HCl ile 1,5 saat ısıtarak 2-fenilbenzoksazol sentezlemişlerdir (Şekil 1.37).



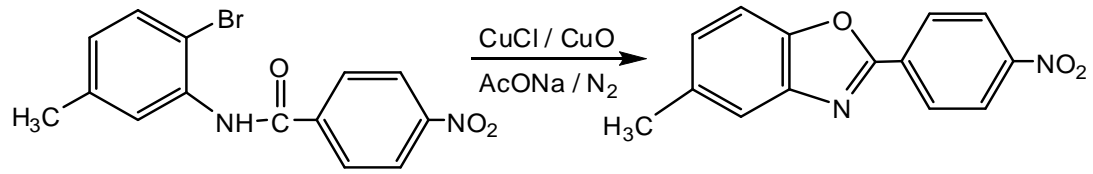
Şekil 1.37. Witkop ve Patrick'in 2-fenilbenzoksazol sentezi.

Hamer da o-aminofenol ve fenilasetik asiti 3 saat 200-225 °C'de ısıtarak 2-benzilbenzoksazol sentezini gerçekleştirmiştir (Şekil 1.38.) (Hamer, 1959).



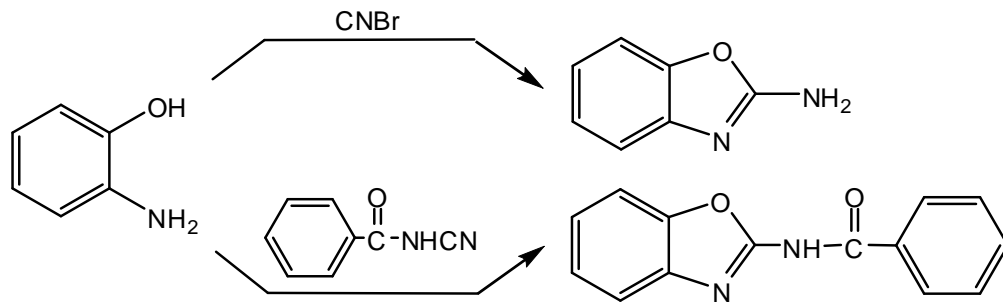
Şekil 1.38. Hamer'ın 2-benzilbenzoksazol eldesi.

lizuka ve ark. (1963), 2-(p-nitrofenil)-5-metilbenzoksazol yapısının sentezi amacıyla N-(2-bromo-5-metilfenil)-p-nitrobenzamid, nitrobenzen içinde bakır-I-klorür, bakır-II-oksit ve sodyum asetat ile azot gazı altında 200 °C'de ısıtmışlardır (Şekil 1.39.).



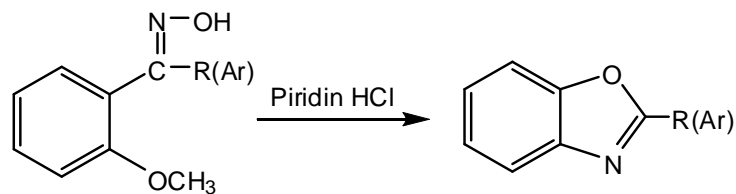
Şekil 1.39. Iizuka ve arkadaşlarının 2-(*p*-nitrofenil)-5-metilbenzoksazol sentezi.

Sam ve Plampin (1964), *o*-aminofenolü siyojenbromür ile muamele ederek 2-aminobenzoksazol elde etmişlerdir (Lai ve ark., 2006). Harsanyi ve Töffler (1964) ise benzoilsyanamid kullanmak suretiyle 2-benzoilaminobenzoksazol sentezlemişlerdir (Şekil 1.40.).



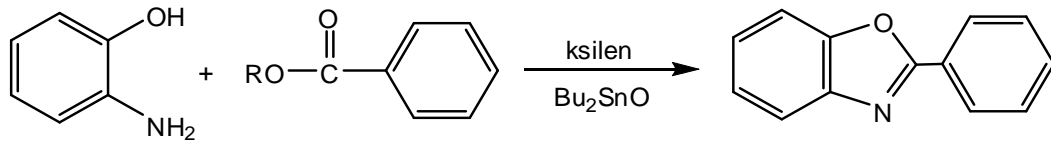
Şekil 1.40. 2-Aminobenzoksazol ve 2-benzoilaminobenzoksazol eldesi.

Royer ve ark. (1969), *o*-metoksifenil ketoksimi, piridin-HCl ile muamele ederek Beckmann çevrilmesi ile benzoksazol halkasını elde etmişlerdir (Şekil 1.41.).



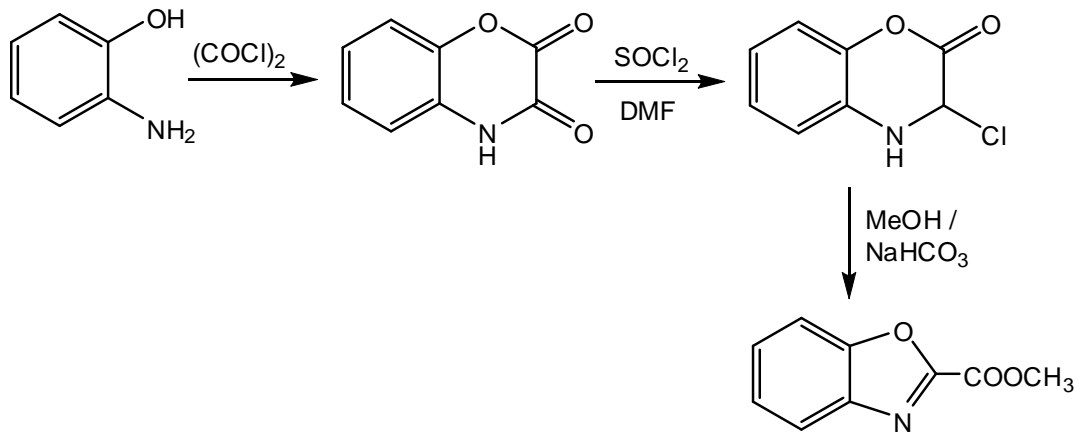
Şekil 1.41. Royer ve arkadaşlarının benzoksazol halkası eldesi.

Benzoksazol halkası, *o*-aminofenolün uygun asit esterinin ksilen içinde dibutilkalayoksit katalizöründe muamelesiyle de elde edilebilmektedir (Şekil 1.42.) (Wolf ve ark., 1969; Rash ve Swanson, 1970).



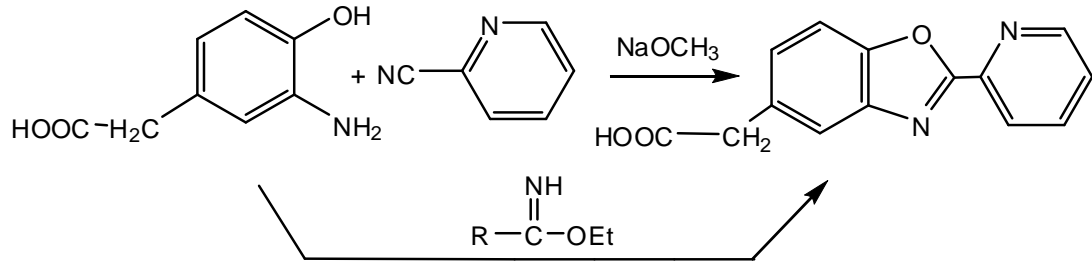
Şekil 1.42. *o*-Aminofenolün uygun asit esteri ile reaksiyonu sonucu benzoksazol halkası sentezi.

Dickore ve ark. (1970), *o*-aminofenolü okzalil klorür ile 70 °C'de geri çeviren soğutucu altında ısıtarak 1,3-dioksa-4H-1,4-benzoksazin hazırladıktan sonra dimetilformamid içinde tiyoniklorür ile muamele ederek 3-kloro-2-okso-4H-1,4-benzoksazini elde etmişler, daha sonra da bunu sodyumbikarbonat ve metanol karışımı içinde 17 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtarak benzoksazol-2-karboksilik asit metil esterini hazırlamışlardır (Şekil 1.43.).



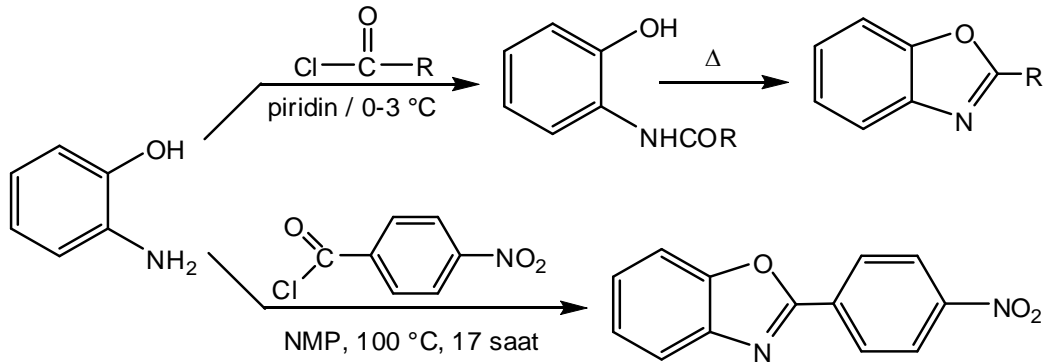
Şekil 1.43. Benzoksazol-2-karboksilikasit metil esterini sentezi.

Wright (1972), 2-siyanopiridin ile 2-(3-amino-4-hidroksifenil)asetik asiti sodyum metoksit varlığında ısıtarak 2-(2-piridil)-5-benzoksazolilasetik asit elde etmiştir. Yine 2-(3-amino-4-hidroksifenil)asetik asiti uygun imido ester (RC=NHOEt) ile muamele ederek de aynı yapıya ulaşmıştır (Şekil 1.44.).



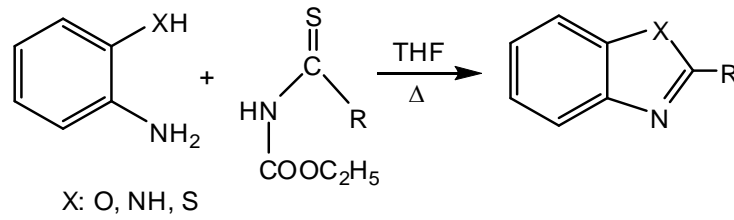
Şekil 1.44. Wright'ın 2-(2-piridil)-5-benzoksazolilasetik asit eldesi.

Bazı araştırmacılar *o*-aminofenol ile uygun asit klorürü, kuru piridin içinde ve soğuk ortamda (0-3 °C) karıştırmak suretiyle önce amidifikasyonu ardından da yağ banyosunda ısıtıp siklizasyonu gerçekleştirerek benzoksazol halka sistemini sentezlemişlerdir (Evans ve ark., 1972; Dunwell ve ark., 1975; Evans ve ark., 1977). Karlsson ve ark. (2004) ise asit klorürü *o*-aminofenol ile kuru N-metil-2-pirolidinon içinde 17 saat kadar 100 °C'de ısıtarak %65 verimle 2-(4-nitro)benzoksazol halkasını elde etmişlerdir (Şekil 1.45.).



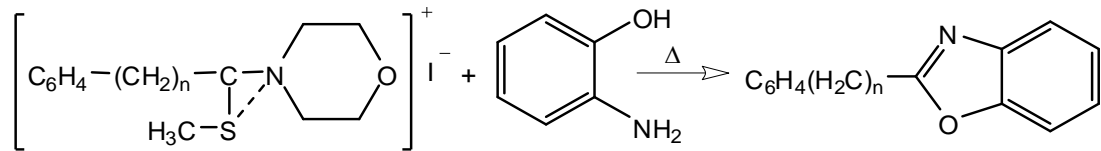
Şekil 1.45. *o*-Aminofenolün uygun asit klorürü ile reaksiyonu sonucu benzoksazol halkası eldesi.

George ve Papadopoulos (1977), N-etoksikarboniltiyoamidi, *o*-aminofenol, *o*-fenilendiamin ve *o*-aminotiyofenol ile tetrahidrofuran içinde ısıtarak benzoksazol ve analog yapılarını elde etmişlerdir (Şekil 1.46.).



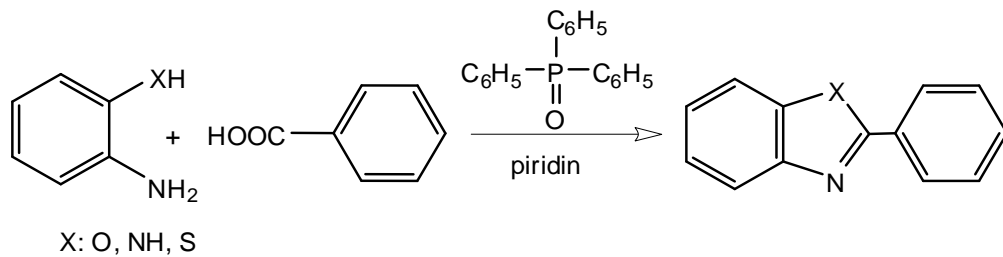
Şekil 1.46. Benzoksazol ve analoglarının sentezi.

Fokken ve arkadaşları ise 2-sübstitüebenzoksazol türevlerini, tiyomorfolidyum tuzları ile o-aminofenölü toluen içinde ısıtarak hazırlamışlardır (Şekil 1.47.) (Fokken ve ark., 1977).



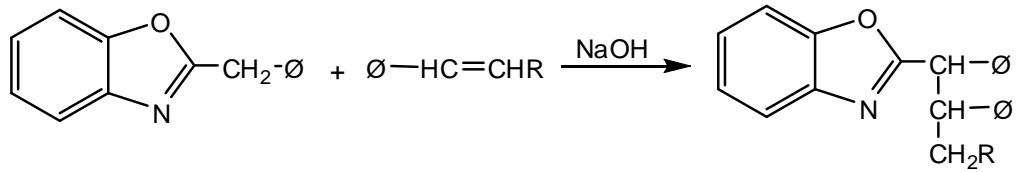
Şekil 1.47. Fokken ve arkadaşlarının 2-sübstitüebenzoksazol sentezi.

Rabilloud ve Sillon (1979), benzoksazol ve analogu yapıları o-aminofenol, o-fenilendiamin ve o-aminotiyofenol ile benzoik asidi, trifenilfosfit ve piridin karışımında ısıtarak elde etmiştir (Şekil 1.48.).



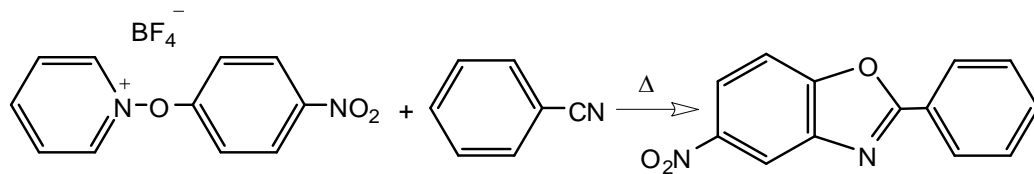
Şekil 1.48. Rabilloud ve Sillon'un benzoksazol ve analog yapılarını sentezi.

Dryanska ve Ivanov (1980), α,β -doymamış keton, ester ve nitriller ile 2-benzilbenzoksazolü reaksiyona sokarak çeşitli benzoksazol türevleri sentezlemiştir (Şekil 1.49.).



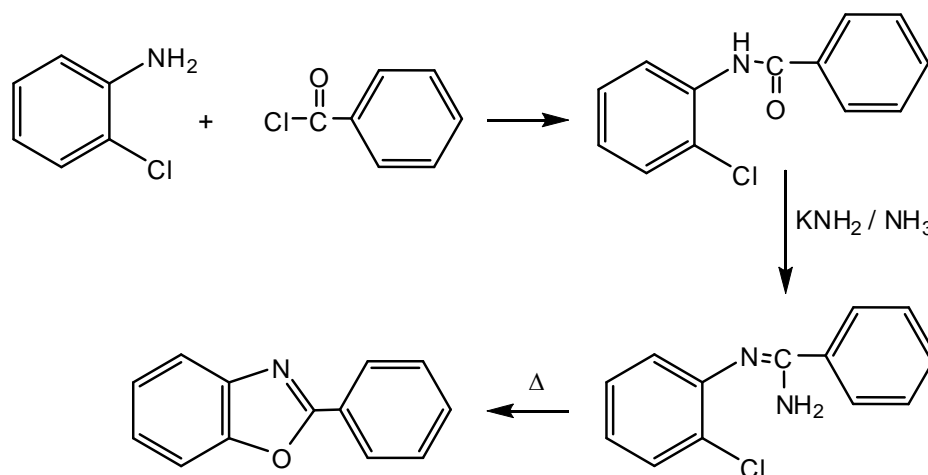
Şekil 1.49. Dryanska ve Ivanov'un benzoksazol katım ürünleri.

Abramovitch ve ark. (1981), 5-nitro-2-fenilbenzoksazol yapısına ulaşmak için N-(*p*-nitrofenoksi)piridinyum tetrafloroborat ile benzonitrili 180-200 °C'ye kadar ısıtmışlardır (Şekil 1.50.).



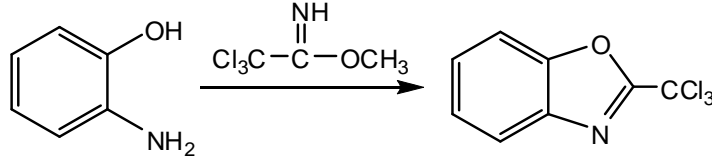
Şekil 1.50. 5-Nitro-2-fenilbenzoksazol sentezi.

2-fenilbenzoksazol eldesinde kullanılan bir başka yöntem ise El-Sheikh ve ark. (1981) tarafından gerçekleştirilmiştir. Önce kloroanilin ile benzoilchlorürü muamele etmişler, ardından da oluşan sıvı ürünü amonyak içinde potasyumamidür ile reaksiyona sokmuşlardır (Şekil 1.51.).



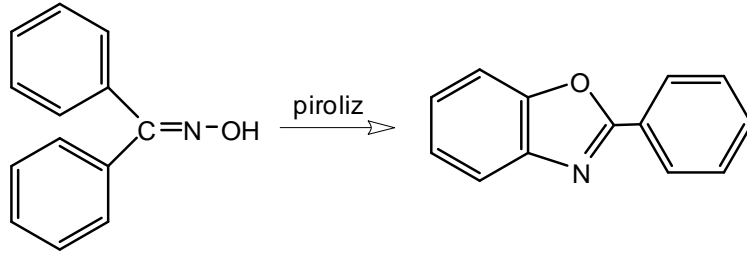
Şekil 1.51. El-Sheikh ve arkadaşlarının 2-fenilbenzoksazol sentezi.

Clifford ve ark. (1981) da *o*-aminofenol ile metiltrikloroasetimidatı etil alkol içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtmış ve herbisit özellikteki 2-triklorometilbenzoksazol sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.52.).



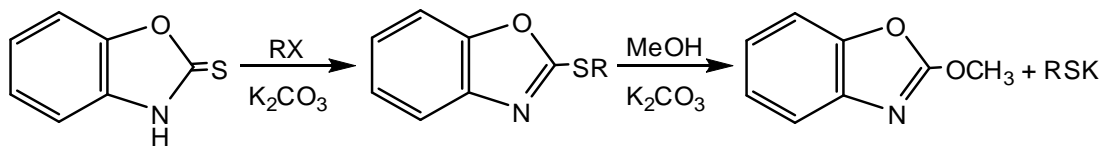
Şekil 1.52. 2-Triklorometilbenzoksazol sentezi.

Ohsawa ve ark. (1982), 2-fenilbenzoksazolü difeniloksimi pirolizi ederek elde etmişlerdir (Şekil 1.53.).



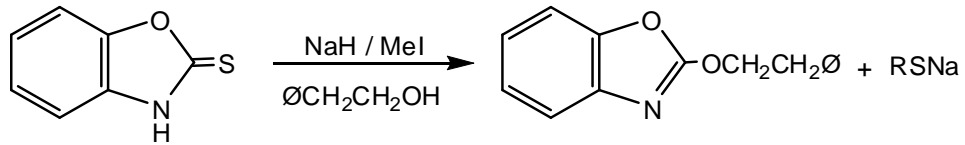
Şekil 1.53. Piroliz yoluyla 2-fenilbenzoksazol sentezi.

2-alkoksibenzoksazol yapısına ulaşmak için çalışan Yamato ve arkadaşları, benzoksazolin-2-tiyon'dan hareketle bu bileşiği dimetilformamid içinde alkil halojenürlerle ve potasyum karbonatla muamele ederek 2-alkiltiyobenzoksazollerini elde etmiş, bu yapıyı metanol içinde potasyum karbonatla reaksiyona sokarak da 2-alkoksibenzoksazol yapısına ulaşmışlardır (Şekil 1.54.) (Yamato ve ark., 1983a; Yamato ve ark., 1983b).



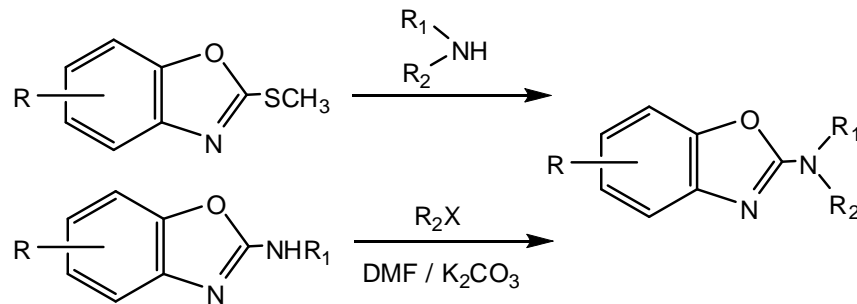
Şekil 1.54. 2-Alkoksibenzoksazol eldesi.

Takeuchi ve ark. (1986) da benzoksazolin-2-tiyondan hareketle 2-alkiltiyobenzoksazol sentezini gerçekleştirmiş, ardından bunu sodyumhidrür ve metilyodür varlığında fenetilalkol ile reaksiyona sokmuşlardır (Şekil 1.55.).



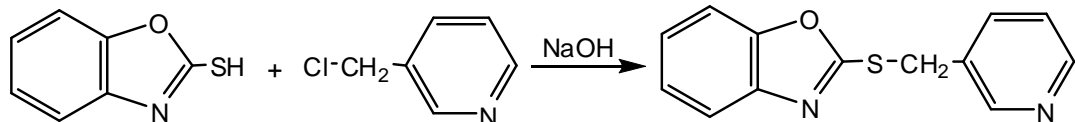
Şekil 1.55. 2-(2-Feniletoksi)benzoksazol eldesi.

Yamato ve ark. (1984), 2-metiltiyobenzoksazoller ile sekonder aminleri muamele etmiş veya 2-alkilaminobenzoksazol türevlerini DMF/ K_2CO_3 varlığında alkilhalojenürlerle muamele ederek 2-alkilaminobenzoksazollerin sentezini gerçekleştirmiştir (Şekil 1.56.).



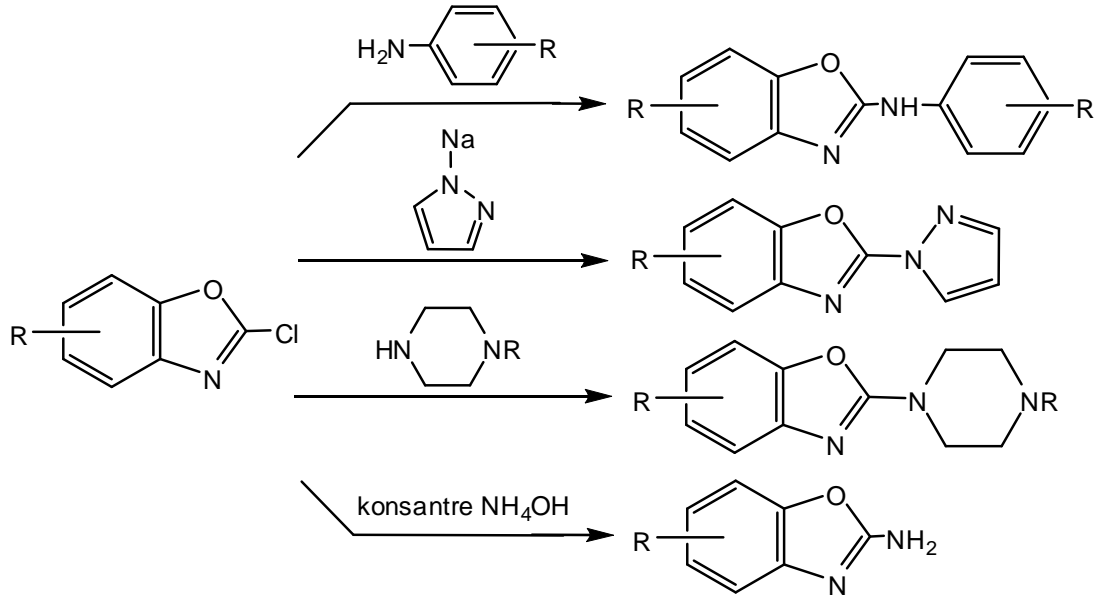
Şekil 1.56. 2-Alkilaminobenzoksazol sentezi.

Schickaneder ve ark. (1987), 3-piridilmetiltiyobenzoksazol sentezini, 2-merkaptobenzoksazolü 3-pikolilklorür ile muamele ederek gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.57.).



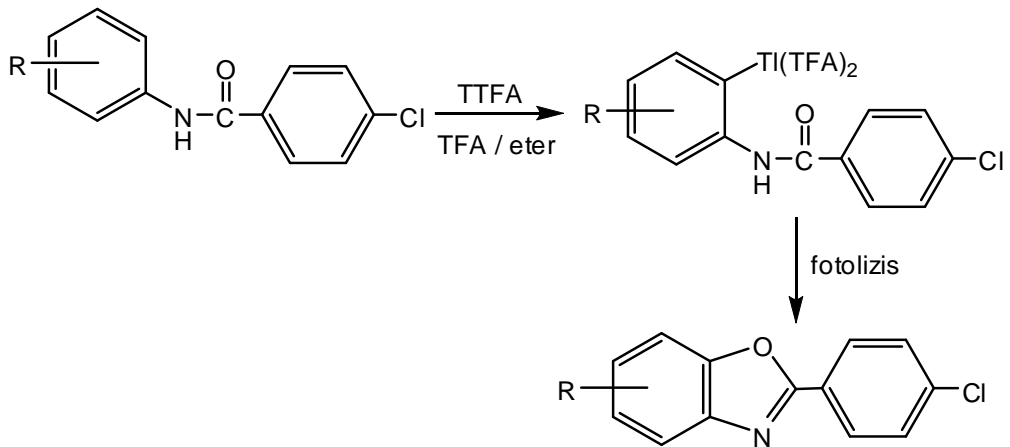
Şekil 1.57. 3-Piridilmetiltiyobenzoksazol sentezi.

Aril/alkilaminobenzoksazol türevi bazı bileşikler, 2-klorobenzoksazol ile uygun aminlerin muamelesiyle sentezlenmiştir (Şekil 1.58.) (Katz ve Cohen, 1954; Sharpe ve ark., 1972; Steel ve Constable, 1989; Monge ve ark., 1994).



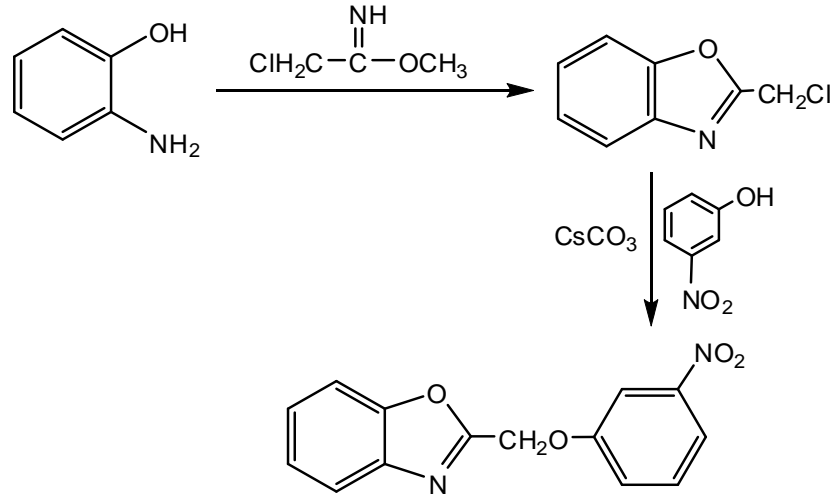
Şekil 1.58. Aril/alkilaminobenzoksazol türevi bileşiklerin sentezi.

Taylor ve ark. (1986), sübtitüe-*p*-klorobenzoilaminobenzen ile talyumtristirilfloroasetat(TTFA)-trifloroasetat(TFA) karışımını muamele etmiş sonra da rayonet reaktöründe fotoliz ile benzoksazol halkasını elde etmişlerdir (Şekil 1.59.).



Şekil 1.59. Taylor ve arkadaşlarının benzoksazol halkası sentezi.

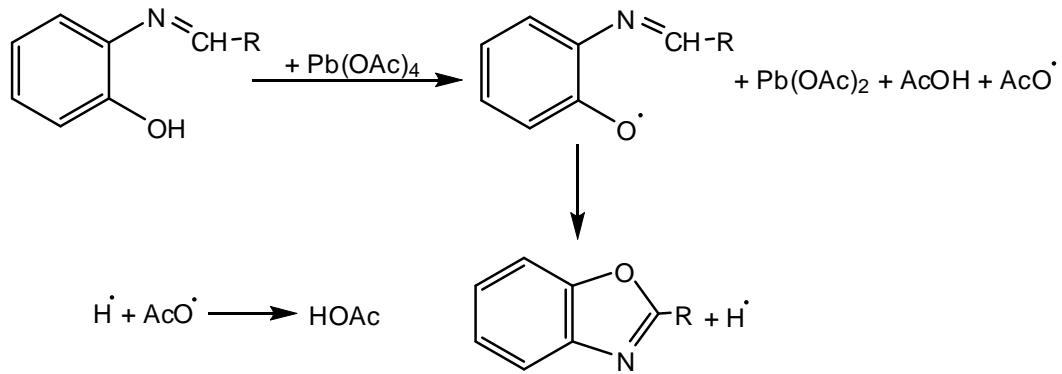
Musser ve ark. (1987), 2-fenoksimetilbenzoksazol eldesi için önce *o*-aminofenölü metilkloroasetimidat ile reaksiyona sokarak 2-klorometilbenzoksazolü elde etmiş, bunu da geri çeviren soğutucu altında 3-nitrofenol ile sezyumkarbonat varlığında muamele ederek sentez işlemini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.60.).



Şekil 1.60. 2-(3-Nitrofenil)oksümetilbenzoksazol eldesi.

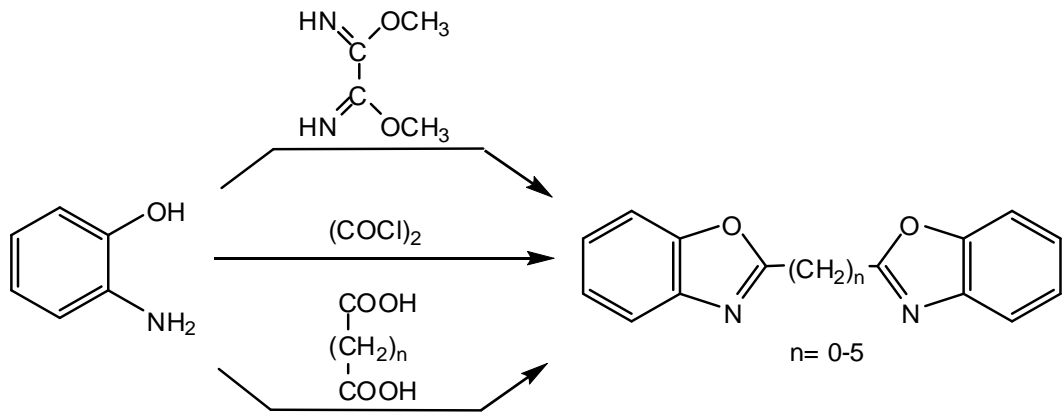
Benzoksazol halkası, bir çok araştırmacı tarafından Schiff bazı kullanılarak da elde edilmiştir (Desai ve ark., 1934; Rigby, 1949; Stephens, 1949; Stephens ve Bower, 1949; Stephens ve Bower, 1950; Osman ve Bassiouni, 1962; Dunn ve ark., 1966; Crocker ve Raper, 1969; Tauer ve Grellmann, 1981). Araştırmacılar öncelikle *o*-aminofenölü uygun aldehit/keton ile muamele ederek Schiff bazı elde etmişler, ardından da oksitleyerek benzoksazol halkası sentezini gerçekleştirmişlerdir. Rigby (1949), oksidasyon ajanı olarak bakır-2-asetat, persülfat, periyodik asit, civa-2-asetat, sodyum bizmutat, benzokinon, N-bromo süksinimid ve benzoil peroksit kullandığında Schiff bazının değişmeden kaldığını gözlemiştir. Persülfat ve periyodik asit kullandığı zaman ise benzoksazol izole edilememiş, civa-2-asetat kullanıldığında ise verimin düşük olduğu gözlenmiştir. Desai ve ark. (1934), hidrojen peroksit ve potasyum hekzasiyanodemir(III) ile halka kapamanın gerçekleşmediğini bildirmişlerdir. Bir çok araştırmacı ise en uygun

oksidasyon ajanının kurşun-IV-asetat olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 1.61.) (Stephens, 1949; Stephens ve Bower, 1949; Osman ve Bassiouni, 1962; Crocker ve Raper, 1969; Temiz ve ark. 1998). Chen ve ark. (2004) ise Schiff bazı halindeki yapıyı önce NaOH ile muamele edip ardından oksijen varlığında 313 nm dalga boyundaki ultraviyole ışığına maruz bırakarak benzoksazol halkası elde ettiklerini bildirmişlerdir.



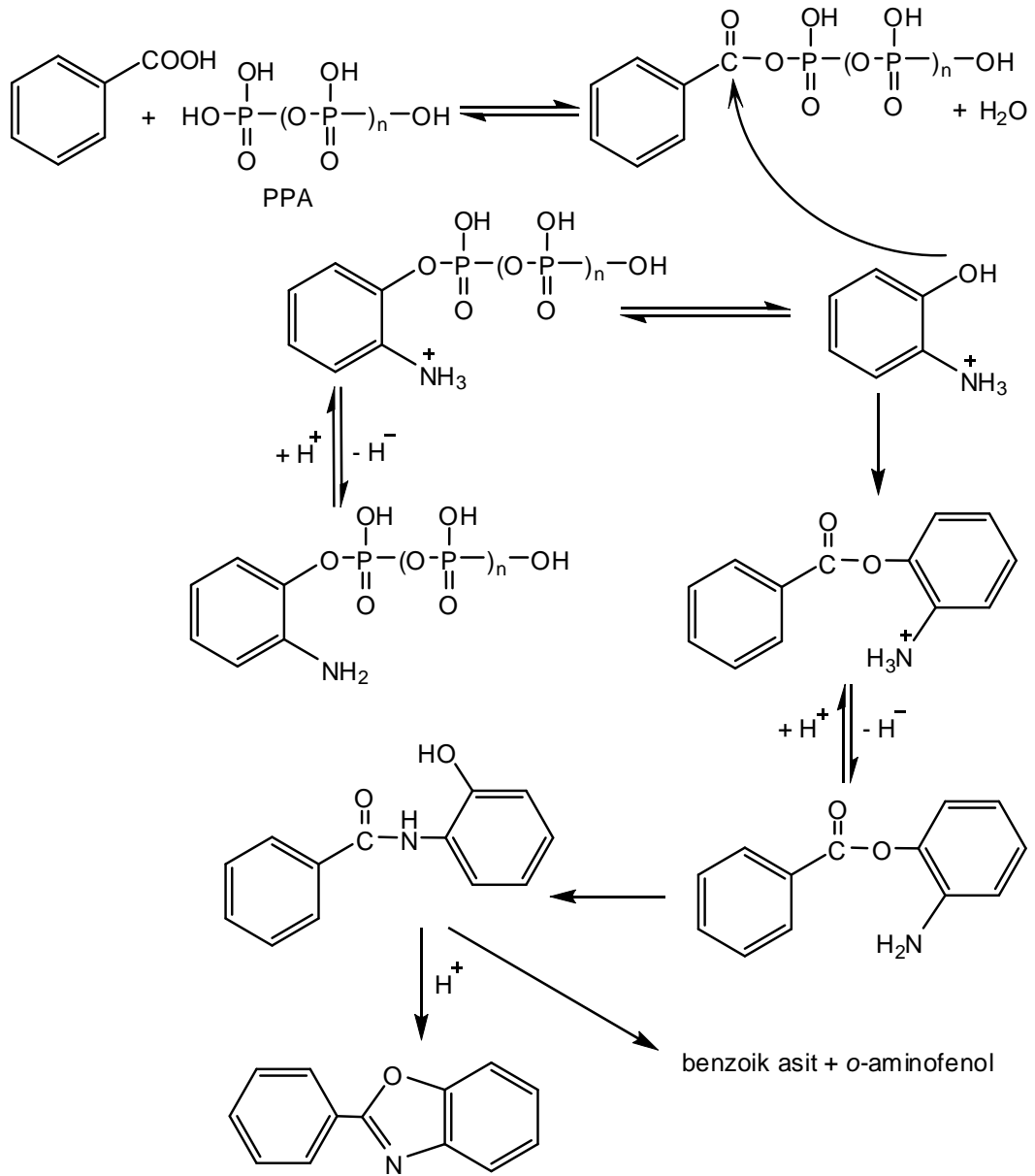
Şekil 1.61. Schiff bazı kullanarak benzoksazol halkası eldesi.

Weidenger ve Kranz (1964), *o*-aminofenolün okzaldiimidasetil dimetil esteriyile kondensasyonu ile; Hünig ve ark. (1972) *o*-aminofenolü, okzalilklorür ile reaksiyona sokarak; Çakır ve ark. (1989) ise PPA varlığında *o*-aminofenolü, dikarboksilliasitlerle muamele ederek bisbenzoksazol yapısına ulaşmışlardır (Şekil 1.62.).



Şekil 1.62. Bisbenzoksazol eldesi.

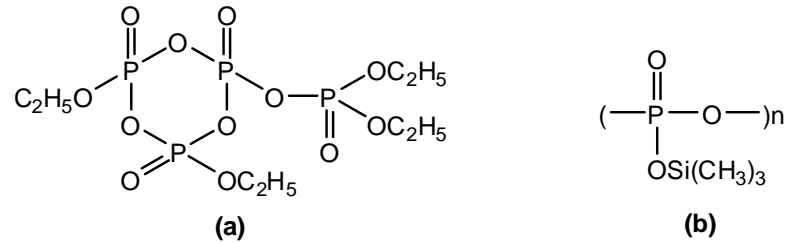
Benzoksazol halkasının sentezlenmesinde polifosforik asit (PPA) ve polifosfat esteri (PPE) oldukça sık kullanılmaktadır (Şekil 1.63.) (Kissman ve ark., 1952; Bhari ve Kale, 1967; Bevis ve ark., 1969; Preston ve ark., 1969; Eisenbraun ve ark., 1971; Shotter ve Johnston, 1973; Laidlaw ve ark., 1973; Shen ve ark., 1976a; Shen ve ark., 1976b; Shen ve ark., 1977; Shen ve ark., 1978; Clark ve ark., 1978). PPA, viskoz bir sıvı olup %82-84 fosforik asit anhidritidir (Fieser, M. ve Fieser, L.F., 1973); H₂SO₄'ten farklı olarak iyi bir çözücü ve su tutucudur, oksitlemez, reaksiyon sonunda hidroliz olmaz, aromatik sübstitüsyonlara katılmaz. Dezavantajı ise 90 °C veya daha düşük sıcaklıklardaki reaksiyonlarda viskoz yapıda olmasından ötürü güçlük çıkarabilmesidir. Bir çok araştırmacı o-aminofenol ile uygun asitleri PPA eşliğinde ısıtarak benzoksazol yapısını elde etmişlerdir (Higginbottom ve Suschitsky, 1962; Hein ve ark., 1957; Abel ve Imray, 1962a; Abel ve Imray, 1962b; Garner ve ark., 1966; Orlando ve ark., 1970; Barni ve Savarino, 1977; Terashima ve Ishii, 1982; Kim ve ark., 1999). PPA'nın katalizörlüğünde yürüyen reaksiyonların mekanizması Şekil 1.62.'de verilmiştir (Ying-Hung ve Heeschen, 1997).



Şekil 1.63. Polifosforik asit varlığında benzoik asit ve *o*-aminofenolden hareketle 2-fenil benzoksazol yapısının oluşum mekanizması.

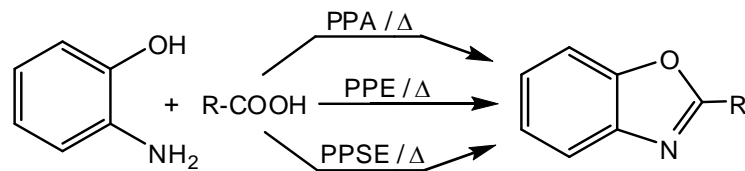
Polifosfat Esteri (PPE), Pollmann ve Schramm tarafından 1964 yılında hazırlanmış bir siklizasyon rejanıdır. PPE, 90 °C veya daha yüksek ısı gerektirmeyen reaksiyonlarda PPA yerine kullanılabilir (Şekil 1.64.) (Kanaoka ve ark., 1964a; Kanaoka ve ark., 1964b; Cava ve ark., 1969; Kanaoka ve ark., 1970; Wagner ve Eppner, 1980). Benzoksazol halkası *o*-aminofenol ve uygun asitlerle PPE katalizöründe ısıtılarak

hazırlanabilmektedir. PPE de iyi bir çözücü olup oksitleyici özellikte değildir (Şekil 1.64.).



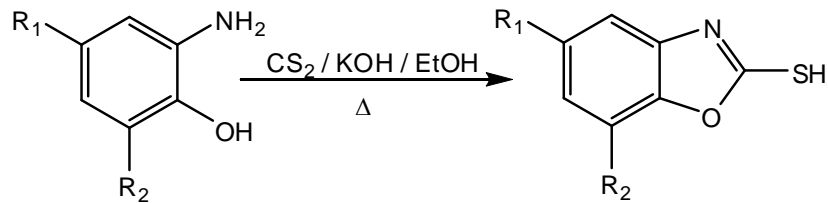
Şekil 1.64. PPE (a) ve PPSE (b) yapıları.

Aizpurua ve Palomo (1984) benzoksazoller, *o*-aminofenol ile uygun asidi trimetilsililpolifosfat esteri (PPSE) katalizörlüğünde ısıtarak elde etmişlerdir. PPSE (Şekil 1.64.), azot atmosferi altında 1,2-diklorobenzen içinde fosforpentoksit ve hekzametildisiloksanın ısıtılmasıyla elde edilmiş bir siklizasyon ajanıdır. PPA ve PPE'ye göre daha çok su çekicidir ve kullanıldığı reaksiyonların verimini arttırmaktadır. Bazı araştırmacılar da benzoksazol eldesi için PPSE kullanmayı tercih etmiştir (Şekil 1.65.) (Akay ve ark., 2003; Yıldız-Ören ve ark., 2004; Wang ve ark., 2004).



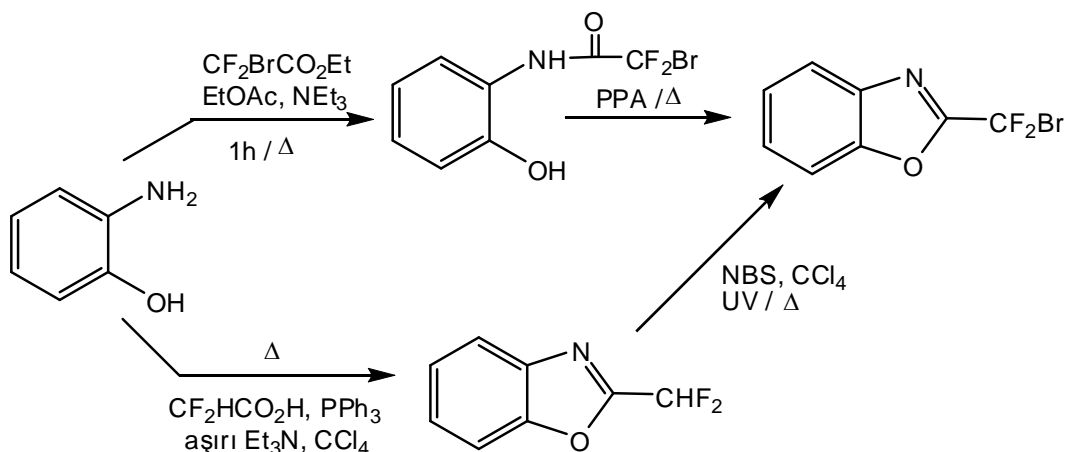
Şekil 1.65. PPA, PPE ve PPSE katalizörlüğünde benzoksazol halkası eldesi.

Bazı araştırmacılar 2-merkaptobenzoksazol sentezi için karbonsüfit ve potasyum hidroksit kullanarak sonuç ürünlerini elde etmişlerdir (Şekil 1.66.) (Lazer ve ark., 1994).



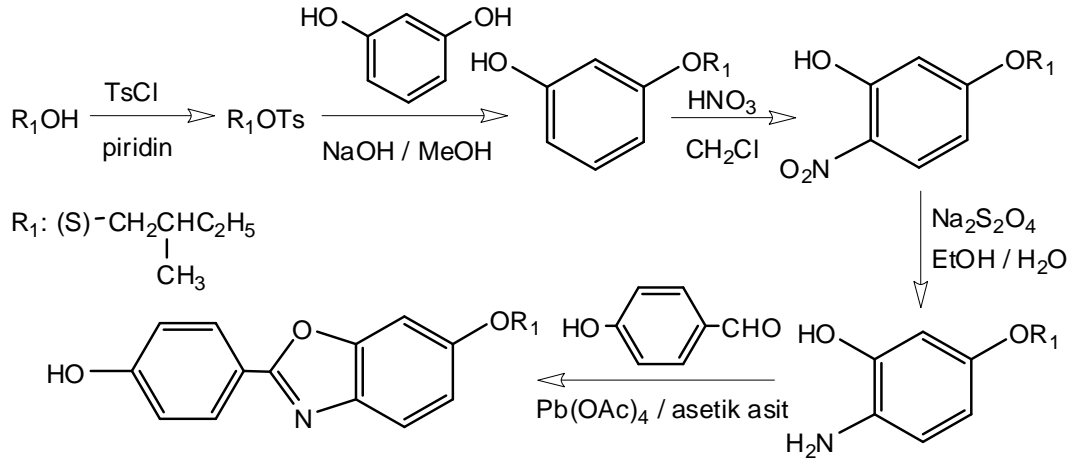
Şekil 1.66. 2-Merkaptobenzoksazol sentezi.

Dolbier ve ark. (1999), CF_2 grubu içeren “HIV Reverse Transcriptase” inhibitörlerinin sentezi içinde bir ara ürün olan $CBrF_2$ grubu taşıyan türevleri iki basamakta elde etmişlerdir. Ge ve ark. (2007), aynı yapıya önce benzoksazol halkasını elde ederek, ardından 2. konumda bulunan diflorometil süstitüenti üzerindeki hidrojen atomunu N-bromosüksinimid ve UV ışığı yardımıyla brom atomu ile değiştirerek elde etmişlerdir (Şekil 1.67.).



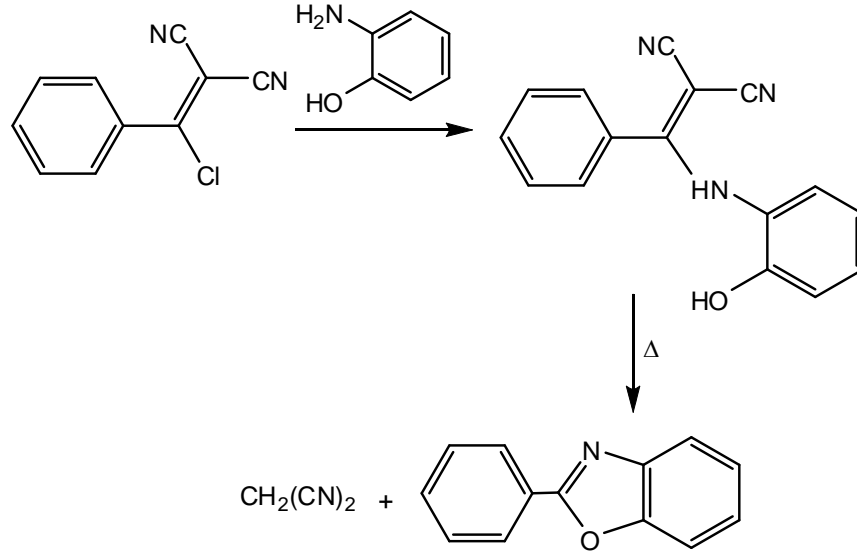
Şekil 1.67. 2-(Bromodiflorometil)benzoksazol sentezi.

Kim ve ark. (1999), önce sentezlemiş oldukları *p*-toluensülfonik asit(S)-2-metil bütül esterden alkali ortamda rezorsinol ile 3-[(S)-2-metilbütoksi]fenol bileşiğini elde etmişler, ardından bu yapıyı nitrolayarak 5-[(S)-2-metilbütoksi]-2-nitrofenole ve bu bileşiğin redüksiyonu ile de 2-amino[(S)-2-metilbütoksi]-fenole geçmişlerdir. Bu bileşik ile 4-hidroksi benzaldehit yapısını $Pb(OAc)_4$ ve glasiyal asetik asit varlığında reaksiyona sokarak siklizasyon yolu ile hedefledikleri 4-{6-[(S)-2-metilbütoksi]-benzoksazol-2-il}fenol bileşiğini elde etmişlerdir (Şekil 1.68.).



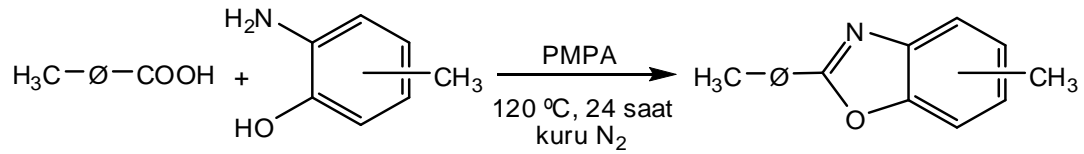
Şekil 1.68. Kim ve arkadaşlarının sentezlediği benzoksazol ürünü.

Kim ve Lee (2001), (1-kloro-2,2-disiyanovinil)benzen veya onun monomeri olan 1,4-bis(1-kloro-2,2-disiyanovinil)benzen ile 2-aminofenolü N,N-dimetil asetamid (DMAC) içinde muamele ederek 2-fenil benzoksazol bileşiklerini elde etmişlerdir (Şekil 1.69.).



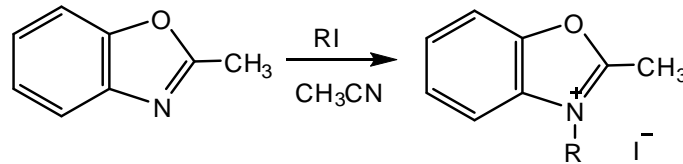
Şekil 1.69. Kim ve Lee'nin 2-fenilbenzoksazol sentezi.

Marcos-Fernandez ve ark. (2001), benzoksazol çekirdeğini elde etmek için fosfor pentoksit ile metan sülfonik asit (PMPA) karışımını kullanmış, 24 saat kuru azot gazı altında 120 °C'de reaksiyonu sürdürmüşler ve 2-(*p*-metilfenil) benzoksazol yapısına ulaşmışlardır (Şekil 1.70.).



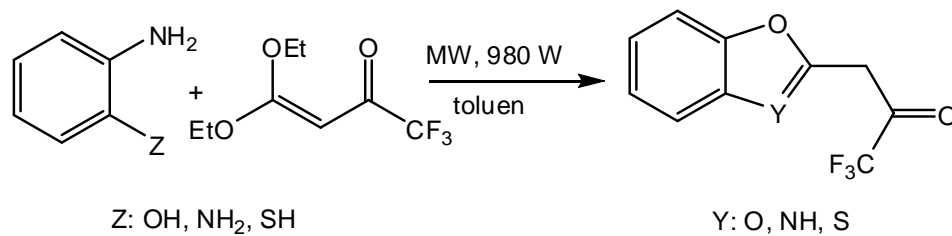
Şekil 1.70. Marcos-Fernandez ve arkadaşlarının benzoksazol eldesi.

Pardal ve ark. (2002), benzoksazol çekirdeğinin, iyodoheksan ya da iyododekan kullanarak asetonitril içerisinde kuaterner amonyum tuzlarını oluşturmuşlardır (Şekil 1.71.).



Şekil 1.71. Pardal ve arkadaşlarının benzoksazol halkasının kuaterner amonyum tuzlarını eldesi.

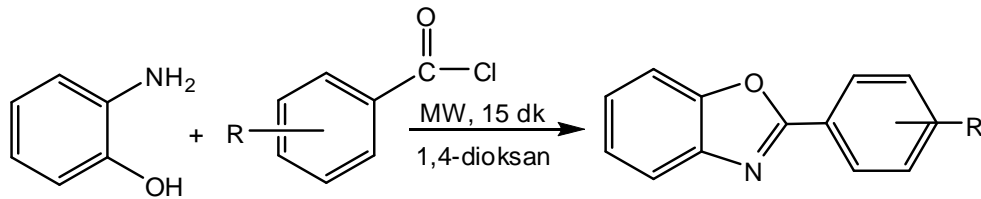
Son zamanlarda kullanılmakta olan mikrodalga teknolojisi ile kısa sürede yüksek verimle sonuç ürünler elde edilebilmektedir. *o*-Süstitüe anilinlerden mikrodalga koşullarında çözücü olarak toluen kullanılmasıyla benzoksazol ve analog yapıları benzimidazol/benzotiyazol, kolaylıkla elde edilmiştir (Katritzky ve Singh, 2003) (Şekil 1.72.).



Mikrodalga Koşullarda: 11 dakika, %86-96 verim
Diğer Yöntemlerle: 3,5 saat, %40-50 verim

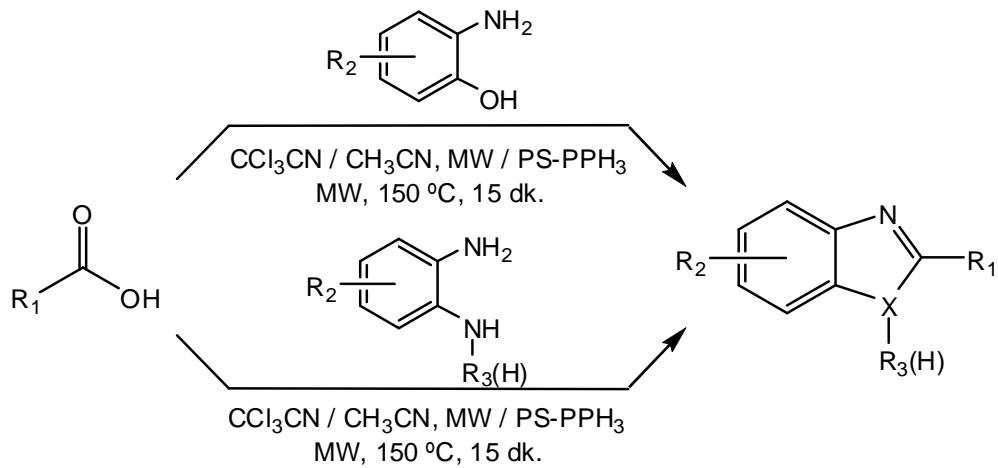
Şekil 1.72. Mikrodalga kullanarak benzoksazol halkası ve analoglarının sentezi.

Pottorf ve arkadaşları da *o*-aminofenoller ile açıl klorürleri kullanarak benzoksazol halkası sentezini mikrodalga yöntemiyle gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.73.) (Pottorf ve ark., 2003).



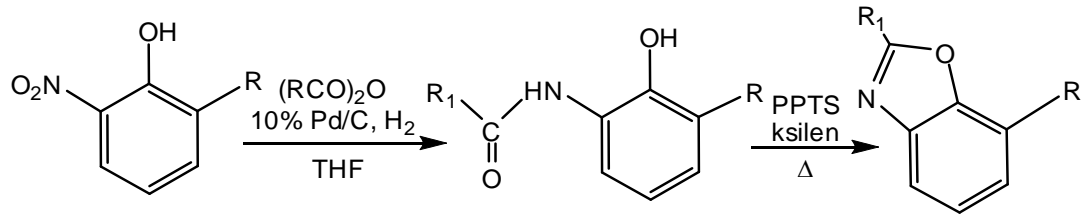
Şekil 1.73. *o*-Aminofenol ile asit klorürlerin mikrodalga ile benzoksazol halkası oluşturma denklemi.

Wang ve ark. (2006) da mikrodalga yönteminde polistiren trifenilfosfin palladyum(0) (PS-PPh₃) reçinesi ve CCl₃CN kullanarak yaklaşık %90 ve üzeri düzeylerde verimle benzoksazol ve benzimidazol heterosiklik halkalarını sentezlemişlerdir (Şekil 1.74.).



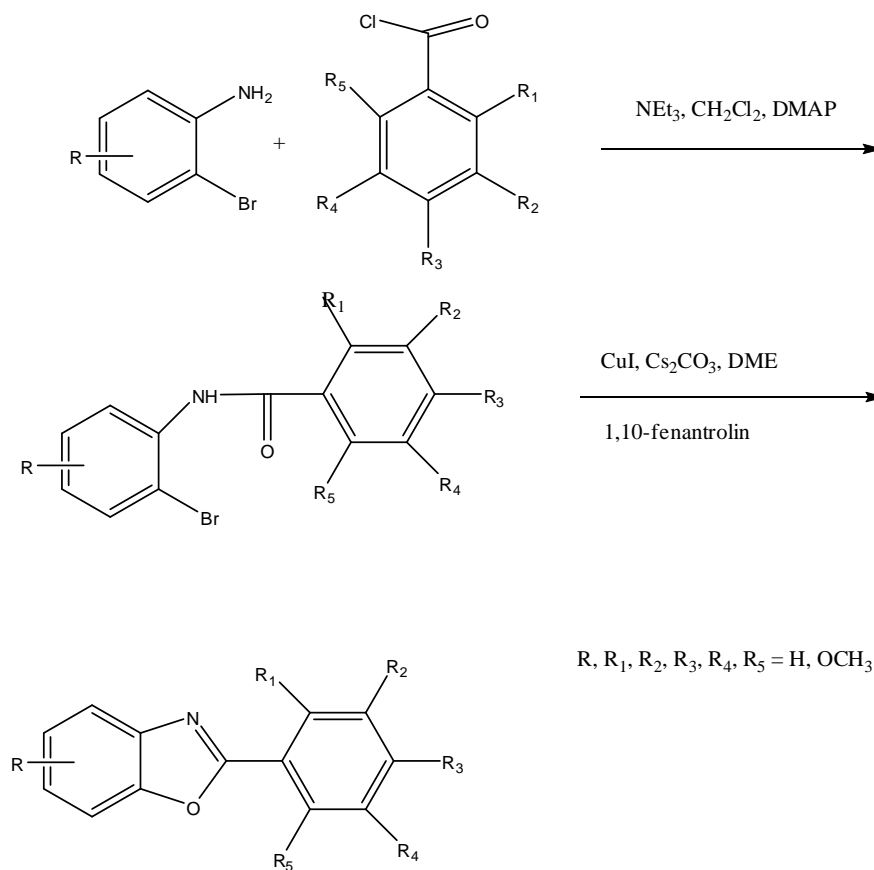
Şekil 1.74. Wang ve ark. (2006) tarafından mikrodalga yöntemiyle benzoksazol ve benzimidazol sentezi.

Sun ve arkadaşları 6-sübstitüe-2-nitrofenolden hareketle önce amidifikasyon ile amid yapısını sağlamış, ardından pridinyum *p*-toluen sülfonat ve ksilen içinde halka kapanmasını sağlayarak benzoksazol halkası sentezini gerçekleştirmişlerdir (Sun ve ark., 2004a; Sun ve ark., 2004b) (Şekil 1.75.).



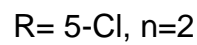
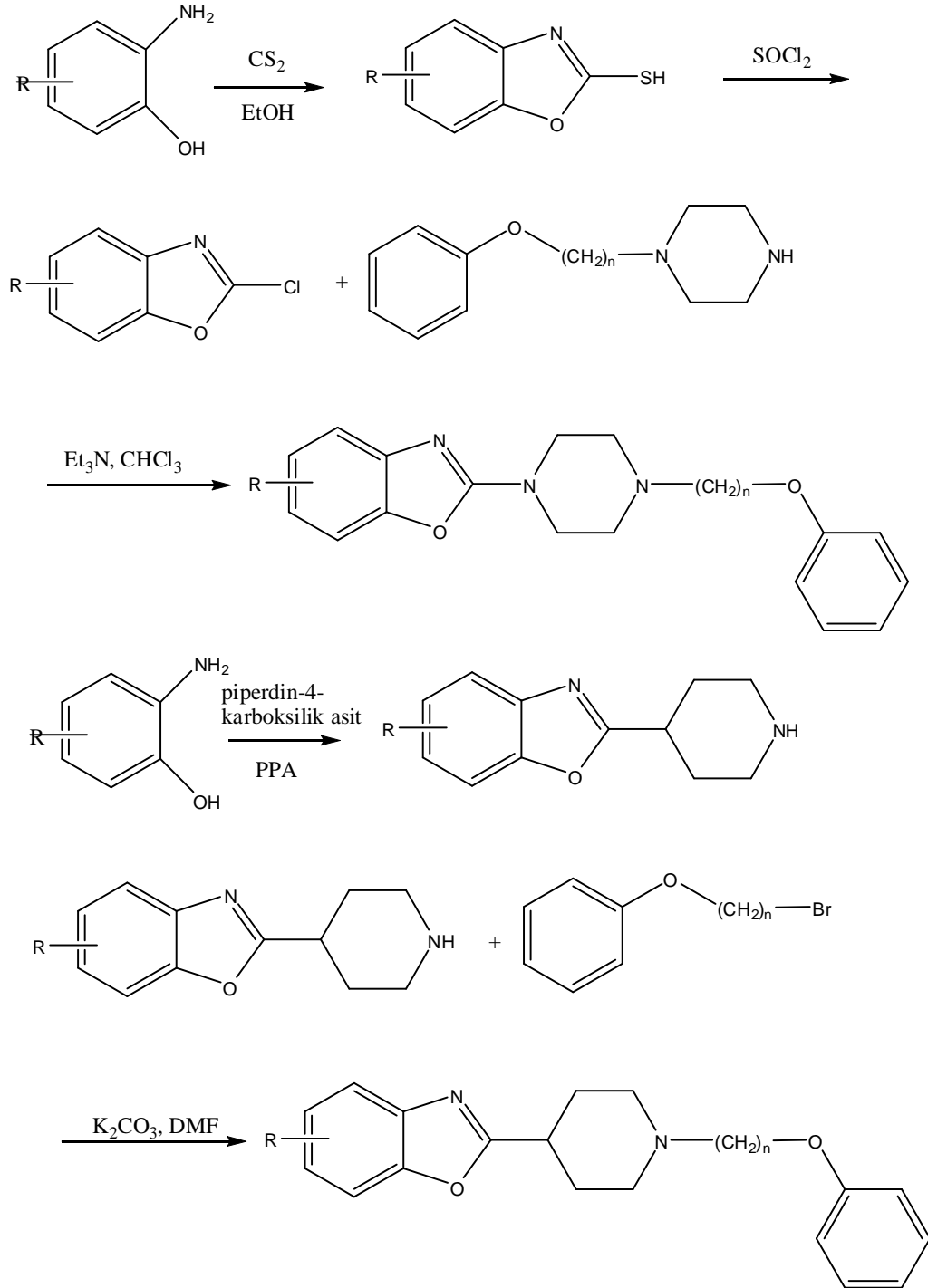
Şekil 1.75. Sun ve arkadaşlarının benzoksazol halkası eldesi.

Aiello ve arkadaşları (2008) antitümör etkilerini incelemek üzere bir seri 2-aril-benzoksazol bileşiği sentezlemişler ve sentezlemiş oldukları bileşiklerin hiçbirinin yeterli aktiviteye sahip olmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar 5-veya 4-floro-2-bromoanilin bileşiği ile benzoil klorid bileşiklerini reaksiyona sokarak o-bromobenzanilid bileşiklerini elde etmişler ve daha sonra bu bileşikleri bakır iyodür ve 1,10-fenantrolin ile reaksiyona sokarak Şekil 1.76'da görülen 2-fenilbenzoksazollerini elde etmişlerdir.



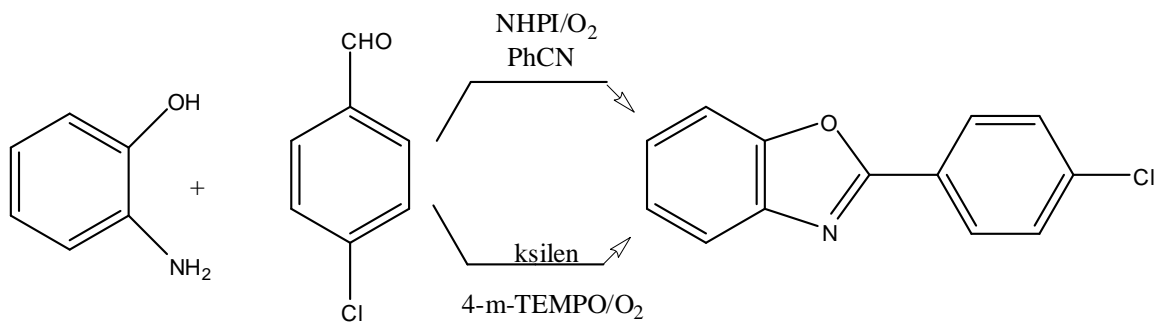
Şekil 1.76. Aiello ve arkadaşlarının benzoksazol halkası eldesi.

Bin Li ve arkadaşlarının çalışmasında (2008) yer alan 1-(benzoksazol-2-il) piperazin ve 4-(benzoksazol-2-il)piperidin türevlerine ait sentez şeması aşağıda gösterilmektedir.



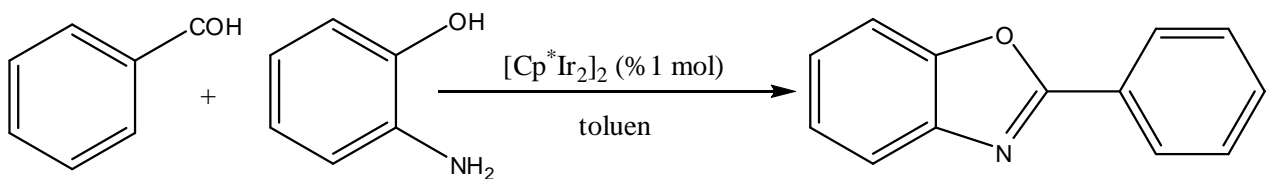
Şekil 1.77. Bin Li ve arkadaşlarının benzoksazol halkası eldesi.

Araştırmacılar aerobik oksidatif sentez yoluyla, amino fenol ve 4-kloro-benzaldehit bileşiklerini kullanarak, N-hidroksifitalimid (NHPI) katalizörlüğünde, 2-(4-klorofenol)benzoksazol bileşiğini elde etmişlerdir (Chen ve ark., 2008). Hedeflenen bileşiğin eldesi için, yine aynı araştırmacılar, katalizör olarak 4-metoksi-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloksi (4-metoksi-TEMPO) kullanarak da sonuca ulaşmışlardır. Şekil 1.78.'de her iki reaksiyon şartları da görülmektedir.



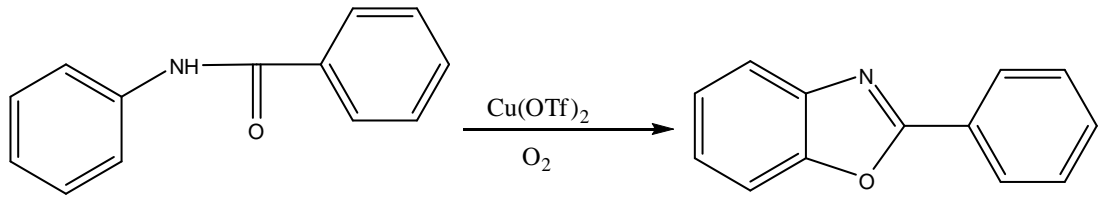
Şekil 1.78. Chen ve arkadaşlarının benzoksazol halkası eldesi.

Blacker ve arkadaşları (2009), pentametil-siklopentadienil (Cp^*) iridyum kompleksi katalizörü varlığında, 2-aminofenol ve benzaldehitten hareketle 2-fenilbenzoksazol bileşiğinin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.79).



Şekil 1.79. Blacker ve arkadaşlarının benzoksazol halkası eldesi.

Ueda ve Nagasawa (2009) bakır kompleksi katalizörlüğünde, 1 atmosfer oksijen altında, çözücü olarak o-diklorobenzen veya ksilen kullanarak 2-fenil benzoksazol bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 1.80).



Şekil 1.80. Ueda ve Nagasawa'nın benzoksazol halkası eldesi.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentezleri, Saflaştırma İşlemleri ve Yapı Analizlerinde Kullanılan Gereçler

2.1.1.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Analizleri, R_f Tayinleri

Sentez çalışmaları sırasında, reaksiyonu izlemek ve ürünün saflığını kontrol etmek amacıyla İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Uygulamada Silica gel 60 F₂₅₄ kaplı alüminyum plaklar (Merck) kullanılmış ve lekelerin belirlenmesi için 254 ve 366 nm dalga boyundaki UV ışığından faydalanılmıştır (Camag UV Lambası).

İTK analizleri ve R_f tayinleri sırasında kullanılan solvan sistemleri aşağıda verilmiştir:

S₁= etil asetat : n-hekzan (20:10)

S₃= kloroform : metanol (20:1)

S₂= etil asetat : n-hekzan (10:1)

S₄= kloroform : metanol (20:0,5)

2.1.1.2. Erime Noktası Tayinleri

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Electrothermal 9100 cihazı ile tayin edilmiştir.

2.1.1.3. Nükleer Manyetik Rezonans Analizleri ($^1\text{H-NMR}$ Spektrumları)

Analizler, Varian Mercury 400 MHz High Performance Digital FT-NMR Spektrometre cihazı ile yapılmıştır. İç standart madde olarak tetrametilsilan (TMS), çözücü olarak kloroform-*d* (CDCl_3) ve dimetilsülfoksit-*d*₆ ($\text{DMSO-}d_6$) kullanılmıştır.

2.1.1.4. Kütle Analizleri (MASS Spektrumları)

Sentezlenen bileşiklerin molekül ağırlıklarını saptamak/doğrulamak ve saflığını kontrol etmek amacıyla yapılan analizler, Waters 2695 Alliance Micromass ZQ marka LC/MS cihazıyla Elektrosprey İyonizasyonu (ESI) yöntemi uygulanarak gerçekleştirilmiştir.

2.1.1.5. Elementel Analizler

Elementel analizler, CHNS-932 (LECO) Elementel Analiz cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

2.1.1.6. Sentez, Saflaştırma ve Analiz İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu amaçla kullanılan kimyasal bileşikler şu şekildedir; fenilasetikasit (BDH), 4-klorofenilasetik asit (Aldrich), 4-bromofenilasetik asit (Aldrich), 4-florofenilasetik asit (Aldrich), p-tolilasetik asit (Fluka), 4-nitroasetik asit (Aldrich), 4-metoksifenilasetik asit (Aldrich), 4-etoksifenilasetik asit (Aldrich), fenoksiasetik asit (Fluka), 4-klorofenoksiasetik asit (Fluka), 4-florofenoksiasetik asit (Fluka), feniltiyoasetik asit (Fluka), benzoik asit

(Aldrich), 4-kloro/nitro/bromo/floro/metil/etil/tersiyer butil/metoksibenzoik asit (Aldrich), 2-bromobenzoik asit (Fluka), 2-metilbenzoik asit (Fluka), furan-2-karboksilik asit (Aldrich), tiyofen-2-karboksilik asit (Aldrich), pirazin-2-karboksilik asit (Aldrich), benzofuran-2-karboksilik asit (Aldrich), polifosforik asit (Acros), 2,4-diaminofenoldihidroklörür (Fluka), dietileter (Birpa), sodyum bikarbonat (Kimetsan), sodyum hidroksit (Riedel-de Haen), etil asetat (Riedel-de Haen), n-hekzan (Merck), kloroform (Riedel-de Haen), metanol (Riedel-de Haen), tiyonil klorür (Fluka), benzen (Riedel-de Haen), dimetilsülfoksit-*d*₆ (DMSO-*d*₆) (Merck), kloroform-*d* (Merck).

2.1.2. Elde Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki İncelemelerinde Kullanılan Gereçler

2.1.2.1. Kullanılan Besiyerleri ve Kimyasal Maddeler

Bu amaçla kullanılan gereçler şu şekildedir; Mueller–Hinton Agar (MHA) (Merck), Mueller–Hinton Broth (MHB) (Merck), Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) (Merck), L-glutamin içeren RPMI-1640 besiyeri (Sigma), 3-[N-morfolino]-propan-sulfonik asit (MOPS) (Sigma), etanol (Riedel de Haen), dimetilsülfoksit (DMSO) (Riedel de Haen).

2.1.2.2. Standart Antibiyotik Maddeler

Mikrobiyolojik etki incelemesinde kullanılan standartlar; ampisilin (Paninkret Chem.-Pharm.), gentamisin (Paninkret Chem.-Pharm.), ofloksazin (Zhejiang Huangyan East Asia Chemical CO. Ltd.), flukonazol (Nobel İlaç) ve amfoterisin B (Bristol Myers Squibb), meropenem (Astra Zeneca), vankomisin (Abbott), ampisilin/sulbaktam(1/1) (Abbott), amoksisilin/klavulonik asit(2/1) (Atabay İlaç) olmuştur.

2.1.2.3. Mikroorganizmalar

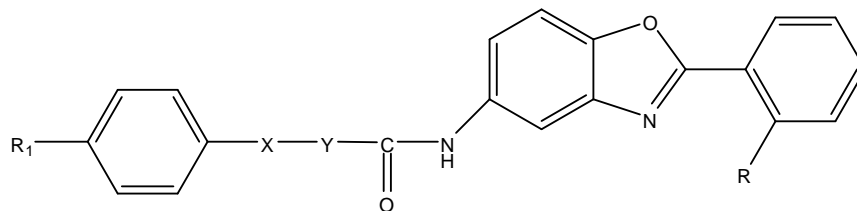
Elde edilen bileşiklerin mikrobiyolojik etkilerinin incelenmesi için kullanılan mikroorganizmalar Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan temin edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antibakteriyel aktiviteleri Gram negatif bakteriler; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* izolat (gentamisine dirençli), *Escherichia coli* izolat (geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi -ESBL- içerir) ve Gram pozitif bakteriler; *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* izolat (metisiline dirençli -MRSA-), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 ve *Enterococcus faecalis* izolat (enterokok ve vankomisine dirençli enterokoklar-VRE) üzerinde denenmiştir. Ayrıca antifungal aktiviteleri için *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Candida krusei* ATCC 6258 kullanılmıştır.

2.2. Yöntem

2.2.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Saflaştırma Yöntemleri

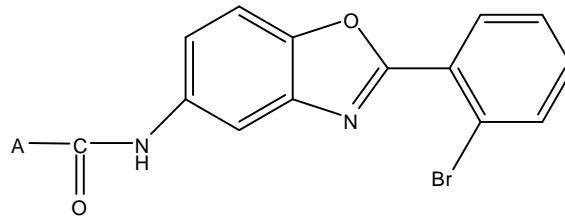
Hedeflenen bileşiklere ulaşabilmek için değişik sentez yöntemleri gerçekleştirilmiş ve çalışma sırasında elde edilen bileşiklerin hangi yöntemle sentezlendikleri Çizelge 2.1. ve 2.2.'de verilmiştir. Çizelgelerde verilen **1-37** nolu bileşiklerin sentezleri ilk defa bu çalışma ile gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 2.1. Tez çalışması boyunca sentezlenen benzoksazol türevi bileşikler ve sentez yöntemleri.

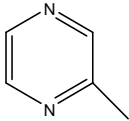
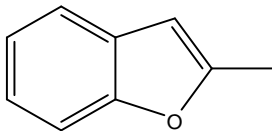


BİLEŞİK	R	R ₁	X	Y	SENTEZ YÖNTEMİ
S1	Br	H	-	CH ₂	Yöntem 1
S2	Br	NO ₂	-	CH ₂	Yöntem 1
S3	Br	Cl	-	CH ₂	Yöntem 1
S4	Br	Br	-	CH ₂	Yöntem 1
S5	Br	F	-	CH ₂	Yöntem 1
S6	Br	CH ₃	-	CH ₂	Yöntem 1
S7	Br	OCH ₃	-	CH ₂	Yöntem 1
S8	Br	OC ₂ H ₅	-	CH ₂	Yöntem 1
S9	Br	H	O	CH ₂	Yöntem 1
S10	Br	Cl	O	CH ₂	Yöntem 1
S11	Br	F	O	CH ₂	Yöntem 1
S12	Br	H	S	CH ₂	Yöntem 1
S13	Br	H	-	-	Yöntem 1
S14	Br	NO ₂	-	-	Yöntem 1
S15	Br	Cl	-	-	Yöntem 1
S16	Br	Br	-	-	Yöntem 1
S17	Br	F	-	-	Yöntem 1
S18	Br	OCH ₃	-	-	Yöntem 1
S19	Br	CH ₃	-	-	Yöntem 1
S20	Br	C ₂ H ₅	-	-	Yöntem 1
S21	Br	C(CH ₃) ₃	-	-	Yöntem 1
S22	CH ₃	H	-	CH ₂	Yöntem 2
S23	CH ₃	NO ₂	-	CH ₂	Yöntem 2
S24	CH ₃	Cl	-	CH ₂	Yöntem 2
S25	CH ₃	Br	-	CH ₂	Yöntem 2
S26	CH ₃	F	-	CH ₂	Yöntem 2
S27	CH ₃	CH ₃	-	CH ₂	Yöntem 2
S28	CH ₃	OCH ₃	-	CH ₂	Yöntem 2
S29	CH ₃	OC ₂ H ₅	-	CH ₂	Yöntem 2
S30	CH ₃	H	O	CH ₂	Yöntem 2
S31	CH ₃	Cl	O	CH ₂	Yöntem 2
S32	CH ₃	F	O	CH ₂	Yöntem 2
S33	CH ₃	H	S	CH ₂	Yöntem 2

Çizelge 2.2. Tez çalışması boyunca sentezlenen benzoksazol türevi bileşikler ve sentez yöntemleri.



BİLEŞİK	A	SENTEZ YÖNTEMİ
S34		Yöntem 1
S35		Yöntem 1

S36		Yöntem 1
S37		Yöntem 1

2.2.1.1. Yöntem 1

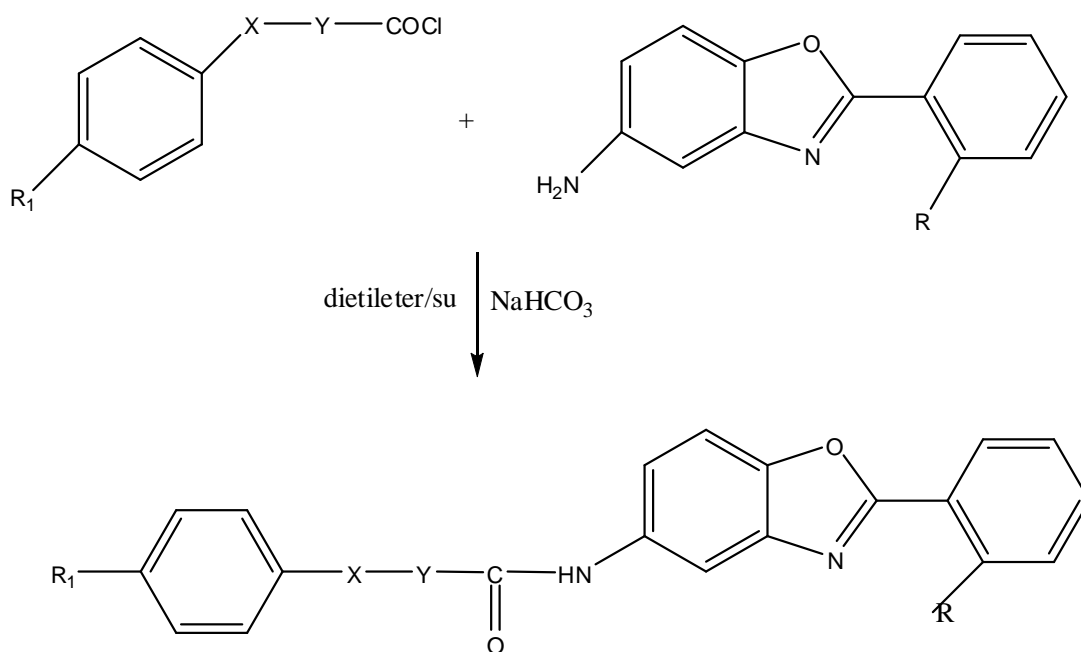
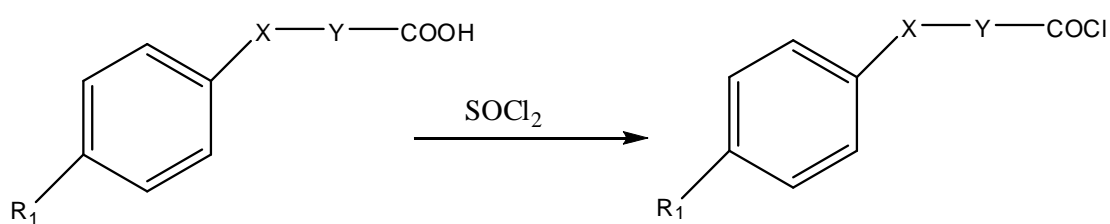
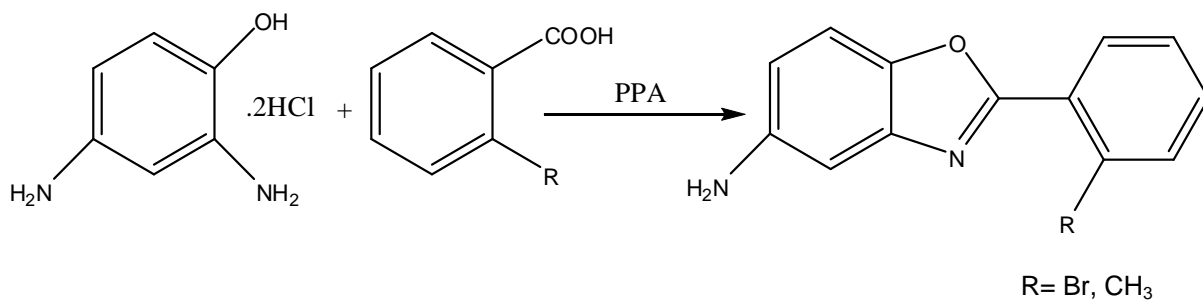
0,01 mol 2,4-diaminofenoldihidroklörür ve 0,01 mol 2-bromobenzoik asit molekülleri, 24 g polifosforik asit içerisinde 200°C sıcaklıkta ve 4 saat geri çeviren soğutucu altında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde, reaksiyon içeriği buza döküldü ve %10'luk NaOH çözeltisi ile ortam alkali yapıldı. Alkali çözelti 20 ml kloroform ile ayırma hunisinde 3 defa ekstre edildi. Kloroformlu fazlar turnusol kağıdına karşı nötr olana dek distile su ile yıkandı. Daha sonra kloroformlu fazlar birleştirilerek susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve daha sonra vakumda kuruluğa kadar uçuruldu. Bakiye, etanolde çözüldü ve aktif kömür ile rengi giderildi, safsızlıklardan arındırıldı. Çözelti tekrar vakumda kuruluğa kadar uçuruldu. Bakiye etanol-su karışımından kristallendirildi. Kristaller süzülerek alındı. Daha sonra 5-amino-2-(2-bromofenil)-benzoksazol bileşiği ile reaksiyona girecek olan asitlerin asit klorürlerini hazırlamak üzere, kullanılacak asitler (0,015 mol) ve 3 ml tiyonil klorür bileşiği 5 ml benzen içerisinde geri çeviren soğutucu altında, 3 saat 80°C sıcaklıkta karıştırıldı. Süre sonunda tiyonil klorürün aşırısı ve çözücü indirgenmiş basınç altında uzaklaştırıldı. Bakiye 25 ml dietileter içerisinde çözüldü (Çözelti 1). Çözelti 1, buz banyosunda soğutulan 0,01 mol 5-amino-2-(2-bromofenil)-benzoksazol, 0,015 mol sodyum bikarbonat, 25 ml dietileter ve 25 ml distile sudan oluşan karışım üzerine damla damla ilave edildi. Elde edilen karışım çözelti 24 saat buz banyosunda manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Süre bitiminde reaksiyon balonu içeriği süzüldü, bakiye sırasıyla su, 2N hidroklorik asit çözeltisi, su ve eter ile yıkandı. Daha sonra bakiye etanol içerisinde çözüldü, aktif kömür ile rengi giderildi ve etanolden

kristallendirildi. Kristaller süzülerek alınarak, vakum etüvünde kurutuldu (Alper-Hayta ve ark., 2008).

2.2.1.2. Yöntem 2

0,01 mol 2,4-diaminofenoldihidroklörür ve 0,01 mol 2-metilbenzoik asit molekülleri, 24 g polifosforik asit içerisinde 220°C sıcaklıkta ve 3 saat geri çeviren soğutucu altında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde, reaksiyon içeriği buza döküldü ve %10'luk NaOH çözeltisi ile ortam alkali yapıldı. Alkali çözelti 20 ml kloroform ile ayırma hunisinde 3 defa ekstre edildi. Kloroformlu fazlar turnusol kağıdına karşı nötr olana dek distile su ile yıkandı. Daha sonra kloroformlu fazlar birleştirilerek susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve daha sonra vakumda kuruluğa kadar uçuruldu. Bakiye, etanolde çözüldü ve aktif kömür ile rengi giderildi, safsızlıklardan arındırıldı. Çözelti tekrar vakumda kuruluğa kadar uçuruldu. Bakiye etanol-su karışımından kristallendirildi. Kristaller süzülerek alındı. Daha sonra 5-amino-2-(2-metilfenil)-benzoksazol bileşiği ile reaksiyona girecek olan asitlerin asit klorürlerini hazırlamak üzere, kullanılacak asitler (0,015 mol) ve 3 ml tiyonil klorür bileşiği 5 ml benzen içerisinde geri çeviren soğutucu altında, 3 saat 80°C sıcaklıkta karıştırıldı. Süre sonunda tiyonil klorürün aşırısı ve çözücü indirgenmiş basınç altında uzaklaştırıldı. Bakiye 25 ml dietileter içerisinde çözüldü (Çözelti 1). Çözelti 1, buz banyosunda soğutulan 0,01 mol 5-amino-2-(2-metilfenil)-benzoksazol, 0,015 mol sodyum bikarbonat, 25 ml dietileter ve 25 ml distile sudan oluşan karışım üzerine damla damla ilave edildi. Elde edilen karışım çözelti 24 saat buz banyosunda manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Süre bitiminde reaksiyon balonu içeriği süzüldü, bakiye sırasıyla su, 2N hidroklorik asit çözeltisi, su ve eter ile yıkandı. Daha sonra bakiye etanol içerisinde çözüldü, aktif kömür ile rengi giderildi ve etanolden kristallendirildi. Kristaller süzülerek alınarak, vakum etüvünde kurutuldu (Alper-Hayta ve ark., 2008).

Bu yöntemle sentezlenen bileşiklerin elde edilmiş yolu aşağıda verilen reaksiyon denkleminde gösterilmiştir (Şekil 2.1.).

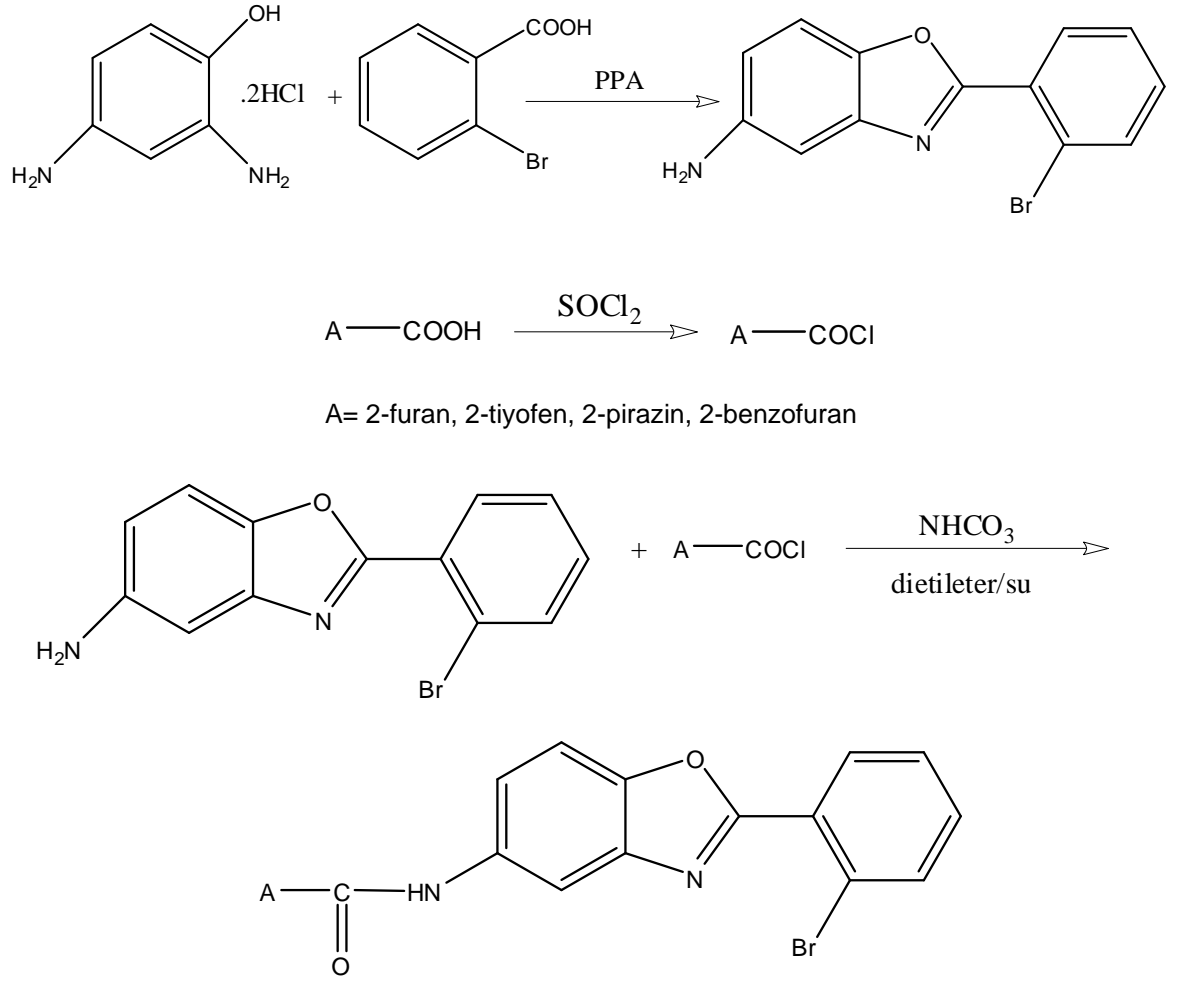


X= O, S

Y= -, CH₂

R₁= H, Cl, Br, F, NO₂, CH₃, C₂H₅, C(CH₃)₃, OCH₃, OC₂H₅

S1-S33



S34-S37

Şekil 2.1. Yöntem 1 ve 2'ye ait reaksiyon denklemleri

2.2.2. Elde Edilen Bileşiklerin Yapı Analiz Yöntemleri

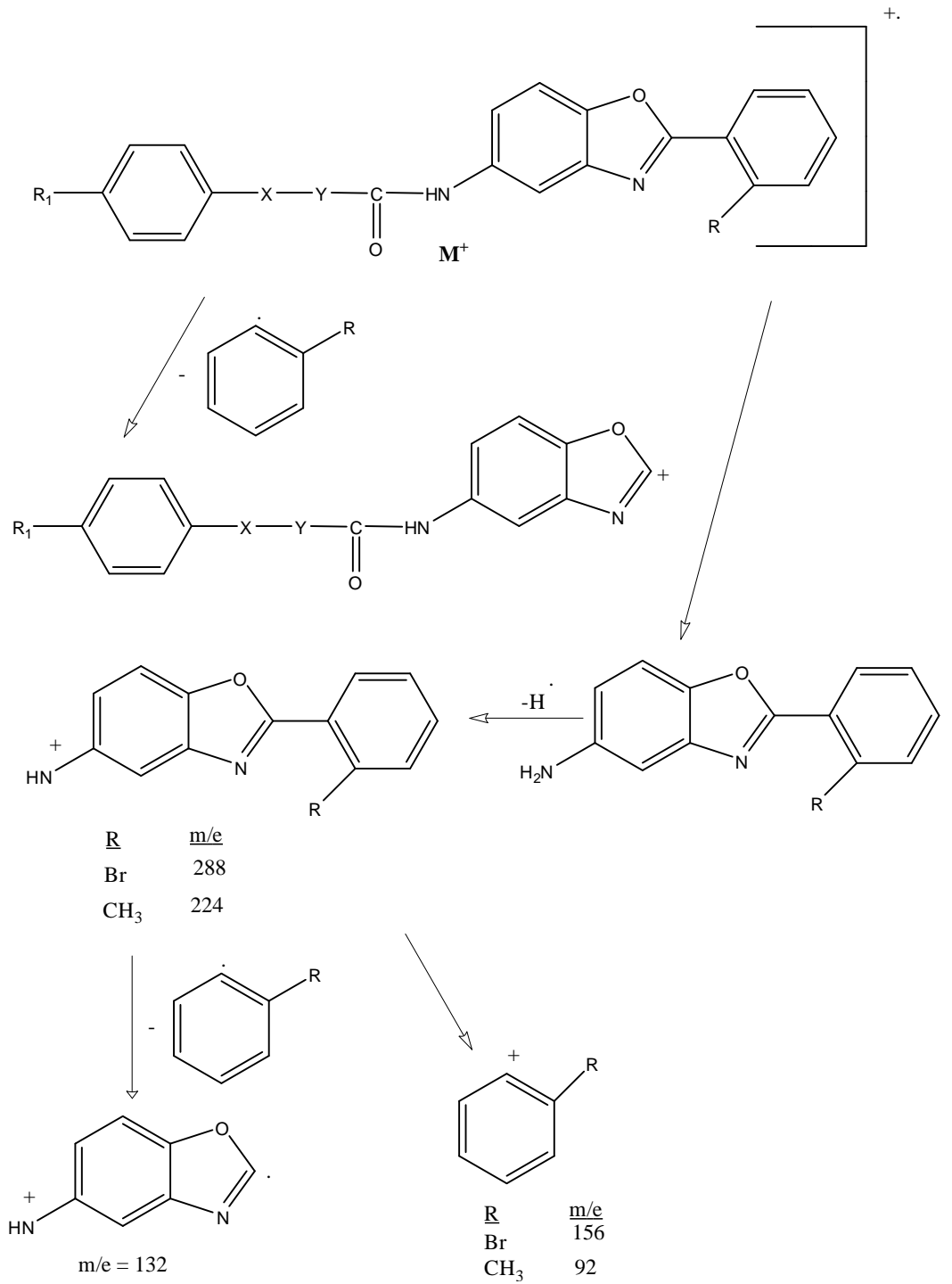
2.2.2.1. Sentezlenen Bileşiklerin ¹H-NMR Spektral Analiz Yöntemleri

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları dimetilsülfoksit-*d*₆ (DMSO-*d*₆) veya kloroform-*d* (CDCl₃-*d*)'da çözülerek alınmıştır. Bu çözücüler %100 döterolanmış olmayıp %98-99,8 oranından döteryum içerdiklerinden spektrumlarda çözücülerin döterolanmamış formlarının da pikleri mevcuttur. CDCl₃ ile çözülen bileşiklerin 7,25-7,33 ppm aralığında gözlenen pik, çözücü içindeki döterolanmamış CHCl₃'den, DMSO-*d*₆ ile çözülen bileşiklerin 2,25-2,35 ppm aralığında gözlenen pik, çözücü içindeki döterolanmamış

DMSO'dan ileri gelmektedir. Ayrıca CDCl_3 ile yapılan analizlerde 1-2 ppm'deki pikler ve DMSO- d_6 ile yapılan analizlerde 3,35-3,60 ppm aralığında gözlenen pik çözücü içindeki sudan ileri gelen piklerdir.

2.2.2.2. Sentezlenen Bileşiklerin MASS Spektral Analiz Yöntemler

MASS spektral analizleri, Elektrosprey İyonizasyon (ESI) Yöntemi uygulanarak yapılmıştır. ESI yönteminde numune polar ve uçucu bir çözücüde çözülerek cihaza verilir ve iyonlaşan molekül protonize olarak dedektöre ulaştığı için moleküler iyon piki M+H olarak gözlenmektedir. Ek olarak, bazı spektrumlarda gözlenen M+H+1 ve M+H+2 pikleri, moleküldeki ^{12}C atomunun ^{13}C izotopu ile yer değiştirdiği anlamına gelmektedir. Yine ESI yönteminde, bazı moleküller proton yerine Na^+ , K^+ , NH_4^+ katyonları ile iyonlaştığı için M+23, M+39 ve M+18 piklerini görmek de olasıdır. Brom ve Klor gibi, izotoplarının bağıl bollukları birbirine oldukça yakın hatta eşit olan atomları içeren bileşiklerde M+H+2 ve M+H+4 pikleri gözlenmiştir. Şekil 2.2'de sentezlenen bileşiklere ait genel mass yarılımları görülmektedir.



Şekil 2.2. Sentezlenen bileşiklere ait genel mass yarımları

2.2.2.3. Sentezlenen Bileşiklerin Elementel Analiz Yöntemleri

Sentezlenen bileşiklerin elementel analizleri yapılmış ve bileşiklerin içerdiği C, H, N ve S yüzdeleri bulunmuş, bu bulgular teorik hesaplamalarla karşılaştırılarak bileşiklerin saflığı ve içerdikleri su miktarları belirlenmiştir. İncelenen tüm bileşiklerdeki C, H,N ve S elementlerinin miktarı ‰ ±4 sınırları içinde bulunmuştur.

2.2.3. Elde Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki Tayini Yöntemleri

Mikrobiyolojik çalışmalarda *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC29213, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida krusei* ATCC 6258 standart suşları ve bu mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere dirençli olduğu bilinen izolatları kullanılmıştır.

İzolatların direnç durumları Kirby Bauer Disk Difüzyon yöntemi ile CLSI standartlarına (CLSI, 2006a) uygun olarak araştırılmış ve dirençli suşlar çalışmaya alınmıştır.

Tüm bakteriler 37°C'de 24 saat MHA plaklarında, tüm mantarlar 35 °C'de 24–48 saat SDA plaklarında inkübe edilmişlerdir. Mikroorganizmalar saflıklarının ve canlılıklarının kontrolü için en az 2 kez pasajlanmıştır. Yeni sentezlenen bileşikler ve standart antibiyotik ilaçlar 96 kuyucuklu mikroyetlerde sıvı besiyerinde dilüe edilerek 1024; 512; 256; 128; 64; 32; 16; 8; 4; 2; 1; 0,5; 0,25; 0,125 µg/ml konsantrasyonları elde edilmiştir. Bakteriyel duyarlılık testi CLSI M100-S16 standartlarına (CLSI, 2006b) uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Duyarlılık testinde kullanılacak bakteri süspansiyonları MacFarland 0.5 yoğunluğundaki gecelik (10^7 cfu/ml) kültürden taze besiyeri ile dilüe edilerek 10^5 cfu/ml yoğunluğunda hazırlanmıştır.

10^5 cfu/ml yoğunluğundaki bakteri süspansiyonu dilüe edilmiş bileşiklerin bulunduğu kuyucuklara 10 µl olarak inoküle edilmiştir. İnokülasyondan sonra kuyucuklarda 10^4 cfu/ml bakteri vardır. %80 DMSO (%99,9 saf) ve %20 absolü EtOH, metanol, DMSO, PBS, saf mikroorganizma ve saf besiyeri kontrol olarak kullanılmıştır. Mikropleytlar 37°C'de 24 saat nemli ortamda inkübe edilmiş ve 24 saatlik inkübasyon sonunda Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) değerleri tespit edilmiştir. Deneyin her aşaması 3 kez tekrarlanmıştır. İnübasyon sonrası üremenin olduğu ilk kuyucuktan bir önceki kuyucuktaki madde miktarı MİK değeri olarak tespit edilmiştir.

Fungal duyarlılık testi CLSI M27-A (CLSI, 2006c) standartlarına uygun olarak L-glutamin içeren pH 7 MOPS ile tamponlanmış RPMI-1640 besiyerinde gerçekleştirilmiştir.

Duyarlılık testinde kullanılacak mantar süspansiyonları MacFarland 0.5 yoğunluğundaki gecelik (10^6 cfu/ml) kültürden taze besiyeri ile dilüe edilerek 10^4 cfu/ml yoğunluğunda hazırlanmıştır.

10^4 cfu/ml yoğunluğundaki maya süspansiyonu dilüe edilmiş bileşiklerin bulunduğu kuyucuklara 10 µl olarak inoküle edilmiştir. İnokülasyondan sonra kuyucuklarda 10^3 cfu/ml maya hücresi vardır. %80 DMSO (%99,9 saf) ve %20 absolü EtOH, metanol, DMSO, PBS, saf mikroorganizma ve saf besiyeri kontrol olarak kullanılmıştır. Mikropleytlar 35°C'de 48 saat nemli ortamda inkübe edilmiş ve 48 saatlik inkübasyon sonunda MİK değerleri tespit edilmiştir. Deneyin her aşaması 3 kez tekrarlanmıştır. İnübasyon sonrası üremenin olduğu ilk kuyucuktan bir önceki kuyucuktaki madde miktarı MİK değeri olarak tespit edilmiştir.

2.2.3.1. Sentezlenen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki İncelemelerinde Kullanılan Mikroorganizmalar ve Özellikleri

2.2.3.1.1. *Pseudomonas aeruginosa*

Sporsuz, kapsülsüz, basil, Gram negatif, hareketli bakterilerdir. Özellikle ampisilin ve sefalosporinlerin bazı türevlerine, ürettikleri beta laktamaz enzimi sayesinde yüksek direnç gösterirler. Metisilinin düşük miktardaki dozu bu enzimi inhibe ettiği için bu antibiyotik, benzilpenisilin ve sefalosporinlerle sinerjik etki göstermektedir. Ekzooksin A, proteolitik enzimler ve enterotoksinler gibi hücre dışı toksik salgılarla etkili oldukları düşünülmektedir. Su, toprak, insan ve hayvan derisi ile bağırsaklarında rastlanabilmektedir. Yara ve yanıklarda, lokal, mavi renkte bir irin oluşmasına sebep olurlar. Ayrıca idrar yolu enfeksiyonları, menenjit, göz enfeksiyonları, bronşit, bronkopnömoni, sepsis gibi hastalıklara da neden olmaktadır. Önemli bir hastane mikrobiyomu olan bu bakteri ile mücadele edebilmek için hastane ortamında temizliğe en iyi derecede uyulması gerekmektedir. *P. aeruginosa*'nın tedavisinde en çok gentamisin (özellikle idrar yolları enfeksiyonları), karbenisilin, azlosilin, mezlosilin, tikarsilin, piperasilin, tobramisin ve polimiksin gibi ilaçlar kullanılmaktadır (Bilgehan, 1992; Smith, 1969).

2.2.3.1.2. *Escherichia coli*

Enterobacteriaceae familyasından olan *E. coli*, bugüne kadar üzerinde en çok çalışılmıştır bakteridir. Gram negatif, basil şeklinde, az hareket eden bir mikroorganizmadır. Optimum üreme sıcaklığı 37 °C'dir. Koli basilleri de bir çok

şekeri asit ve gaz yaparak parçalarlar; ancak nişastadan gaz oluşturmazlar. Su kaynaklarında, besinlerde ve sıcak kanlı hayvanlarda bağırsak sonu florasında bulunurlar. Bakteriosin salgılamaktadırlar. *Salmonella* ya da *Shigella*'nın sebep olmadığı diyare salgınlarında *E. coli*'den şüphelenilir. *E. coli* normal bağırsak florasında bulunur ve burada diğer flora bakterileri ve organizma ile bir denge halinde kaldığı sürece hastalık yapmaz. Bu denge bozulduğu anda ortaya çıkabilecek enfeksiyonlar; sistit, piyelit, pyelonefrit, appedisit, peritonit, septisemi, endokardit, yaşlılarda ve çocuklarda epidemik diyaredir. Koli basilinin oluşturduğu hastalıklarda ampisilin, kloramfenikol, tetrasiklinler, sefalosporin ve aminoglikozitlerden yararlanılmaktadır (O'Leary, 1989; Bilgehan, 1992).

2.2.3.1.3. *Staphylococcus aureus*

Micrococaceae familyasından kok şeklinde bir bakteridir. Gram pozitif, sporsuz, hareketsiz ve kapsülsüzdür (Bilgehan,1986). Oksijenli ya da oksijensiz olarak 37 °C'de büyüyen, sıcaklığa, kimyasal maddelere ve kuruluğa dirençli mikroorganizmalardır. Büyümeleri için biotine ihtiyaçları yoktur, çoğu penisiline dirençlidir (%80). Koagülaz enzimine sahiptir; ayrıca kanın hemoliz olmasına sebep olurlar. Doğada oldukça yaygın olarak tozda, toprakta, eşya üzerinde, insan ve hayvan derisinde, ağız ve nazofarinks florasında bulunur. *S. aureus*'un neden olduğu hastalıklar; abseler, fronkül, sikozis, kan çıbanı, panaris, hidroadenit, göz kapağı iltihabı, arpacık, farenjitler, peritonsiller abse, sepsis, endokardit, perikardit, plevra ampiyemi, osteomyelit, periostit, septik artrit, bursit tromboflebit, otitis media, menenjit, sinuzit, prostatit, perinefritik abse ve besin zehirlenmesidir. Tedavisinde yüksek dozda penisilinler ve ofloksazin kullanılmaktadır (Bilgehan, 1992; O'Leary, 1989; Smith, 1969).

2.2.3.1.4. *Enterococcus faecalis*

Enterococcus cinsi mikroaerofilik, yuvarlak, hareketsiz ve zincir veya çift halinde bulunan bakterilerdir. Gram pozitif olan *enterococcus* cinsleri eskiden *streptococcus* cinsinin bir parçasıydılar. Üst (piyelonefrit) ve alt (sistit) idrar yolu enfeksiyonlarına neden olurlar. Ayrıca intraabdominal enfeksiyonlarına, hemoliz ve hastane enfeksiyonları sonrası enfeksiyonlarına da sebep olabilirler. Enterokoklar sadece anormal veya prostetik kalp kapaklarını enfekte ederler ve tedavi edilmezlerse ölümcüldürler. Tedavilerinde vankomisin + aminoglikozid verilmelidir. VRE (enterokok ve vankomisine dirençli enterokoklar) için henüz geliştirilmiş bir tedavi şeması yoktur (Bilgehan, 1992; O'Leary, 1989; Smith, 1969).

2.2.3.1.5. *Candida albicans*

C. albicans mayaya benzeyen, ağız mukozası, bağırsaklar, vajina ve deride doğal olarak bulunan bir mikroorganizmadır. Yenidoğanlarda ve hastane yenidoğan servislerinde görülebilen *C. Albicans*'ın doğum sırasında anneden bebeğe geçtiği düşünülmektedir. Antibiyotik tedavisi uygulanan bir hastada normal bakteri florası etkilenip bozulursa, *C. albicans* hastalık etkeni olmaktadır. Ağızda pamukçuk, kadın genital organlarında vulvovajinit, deride kızarıklık, sulanma ve kesecikler, ellerde şişlikler, tırnaklarda kalınlaşmalar ve oluklar meydana getirirler. Tedavide amfoterisin B, ketokonazol, flukonazol, ağızdaki pamukçuklar için %1'lik jansiyan moru, vajinit için p-hidroksibenzoik asit esterleri ya da sodyum propiyonat kullanılmaktadır (Smith, 1969).

2.2.3.1.6. *Candida krusei*

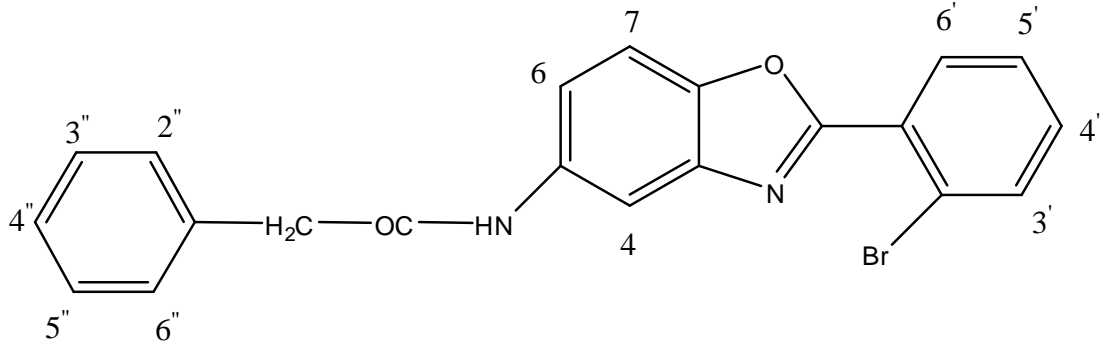
Saccharomycetaceae familyasına ait kapsülsüz bir *Candida* türüdür. Nadiren yenidoğan diyareleri ile, bazen de sistemik enfeksiyonlarla ilişkilendirilirler.

Sindirim, solunum ve idrar yollarında insanlarda hastalık etkeni olabilmektedirler. Bira, deri, süt ve süt ürünleri, hayvan dışkısı gibi ortamlardan izole edilebilmektedirler. Ayrıca kakao üretiminde, kakao çekirdeklerinin bozulup acı tadının giderilmesinde kullanılmaktadır. Flukonazole dirençli olan bu mikroorganizma, amfoterisin B'ye ise duyarlıdır.

3. BULGULAR

3.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Analiz Bulguları

3.1.1.N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-fenilasetamid (S1)



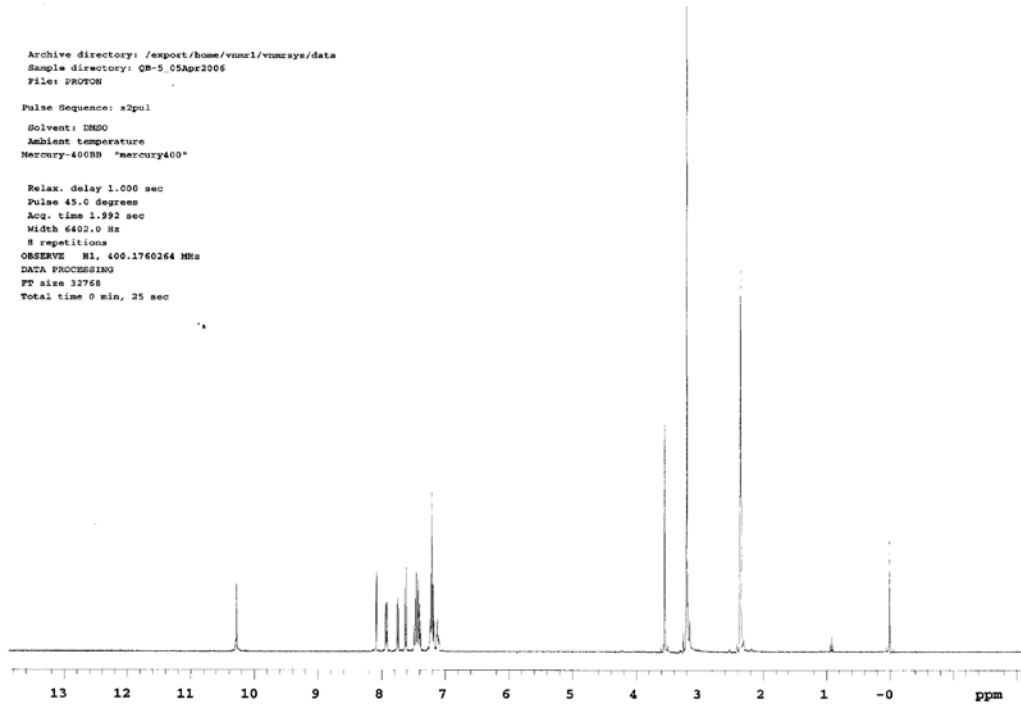
Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

% Verim: 61,42

Erime Noktası: 145-147°C

R_f değeri: 0,36 (Kullanılan solvan sistemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	57,48	4,25	6,38
Bulunan:	57,19	3,92	6,32
Bileşiğin Kapalı Formülü: C ₂₁ H ₁₅ BrN ₂ O ₂ -1,75 H ₂ O			



Şekil 3.1. S1 kodlu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm:

3,60 (2H, s, CH_2 protonları)

7,08-7,52 (8H, m, 2', 3', 4', 5', 2'', 3'', 5'', 6'' konumlarındaki protonlar)

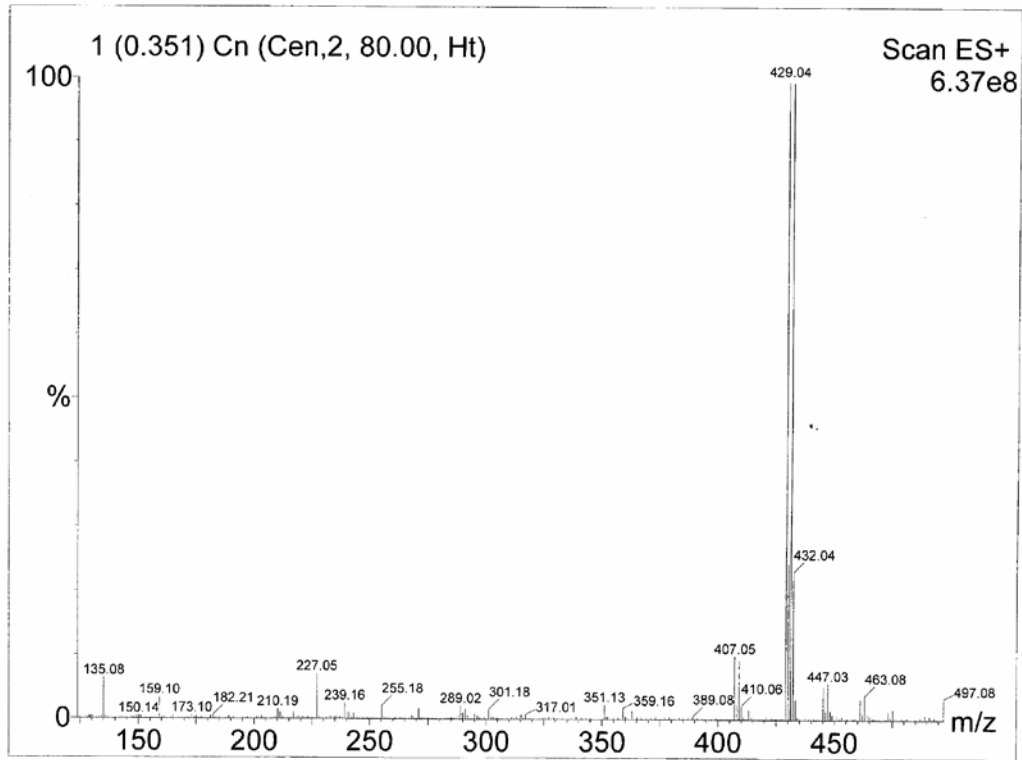
7,60-7,64 (1H, d, $J_{7,6} = 9,2$ 7. konumdaki proton)

7,72-7,78 (1H, dd, $J_{4',2'} = 1,2$, $J_o = 8$ 4'. konumdaki proton)

7,90-7,95 (1H, dd, $J_{6,4} = 1,6$, $J_{6,7} = 7,8$ 6. konumdaki proton)

8,06-8,09 (1H, d, $J_{4,6} = 2,4$ 4. konumdaki proton)

10,30 (1H, s, NH protonu)

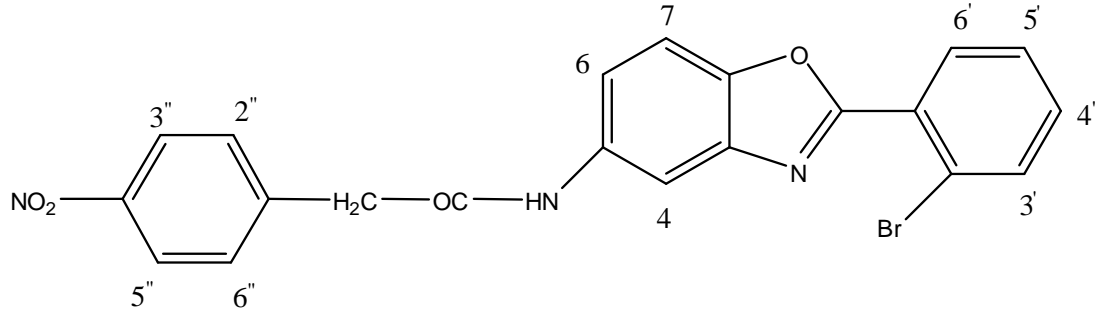


Şekil 3.2. S1 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 429,00 ($M^+ + H + 23(Na)$,50)

431,00 ($M^+ + H + 2 + 23(Na)$,50)

3.1.2.N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-nitrofenil)asetamid (S2)



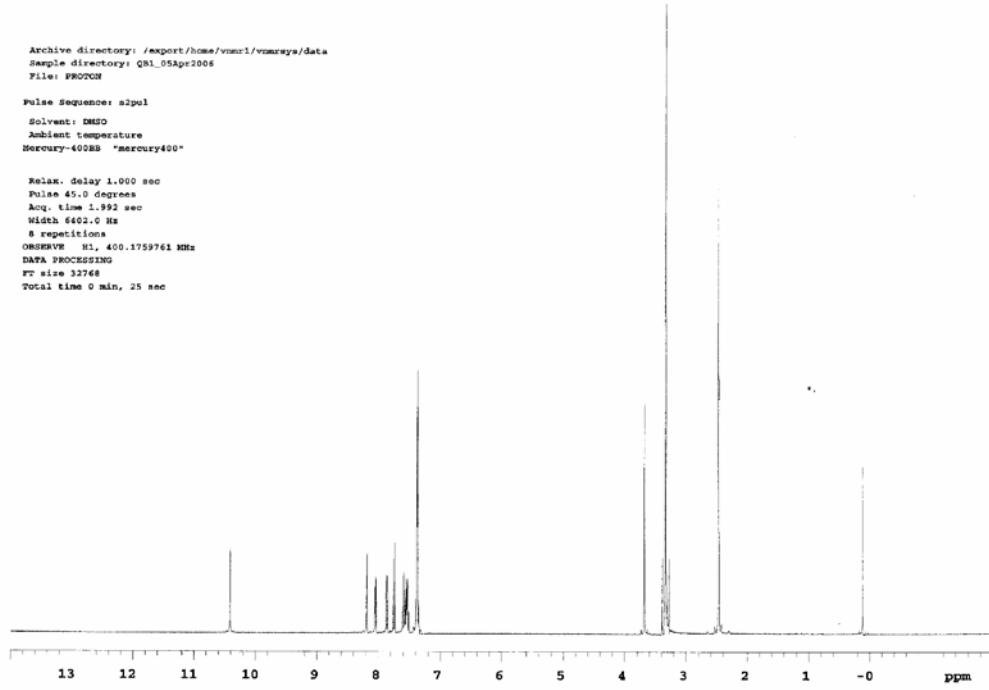
Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

% Verim: 26,09

Erime Noktası: 224-226°C

Rf değeri: 0,41 (Kullanılan solvan sistemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	55,77	3,12	9,29
Bulunan:	55,60	3,01	9,21
Bileşiğin Kapalı Formülü: C ₂₁ H ₁₄ BrN ₃ O ₄			



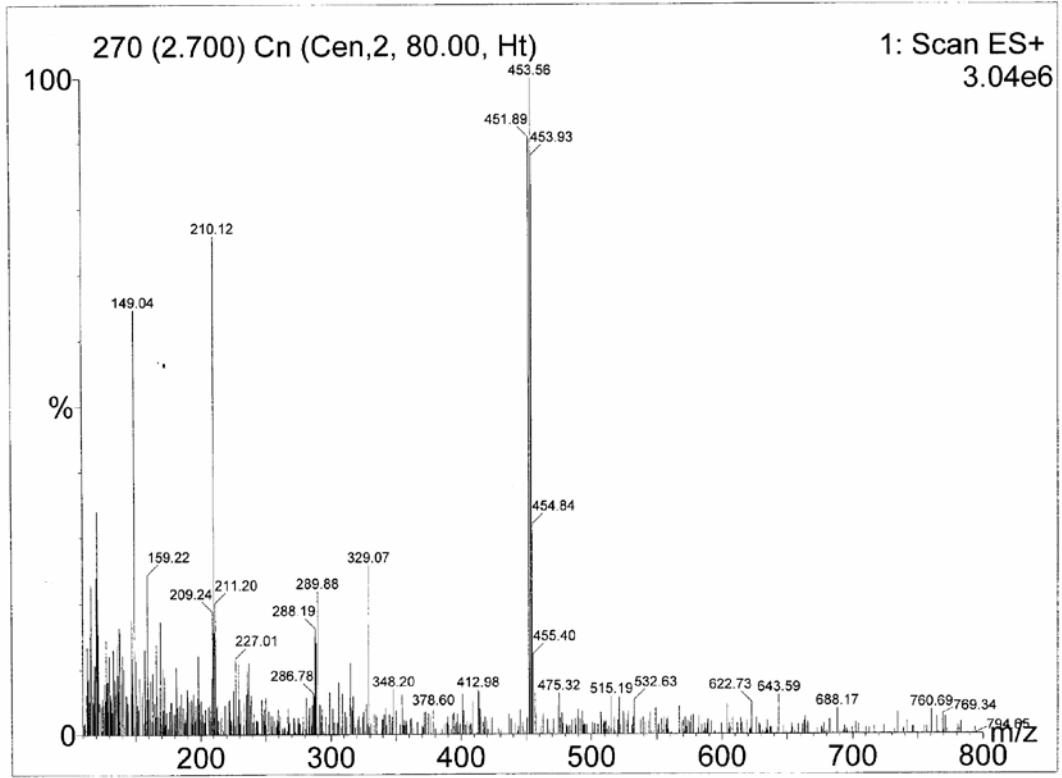
Şekil 3.3. S2 kodlu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm:

3,68 (2H, s, CH_2 protonları)

7,30-8,10 (11H, m, aromatik protonlar)

10,40 (1H, s, NH protonu)

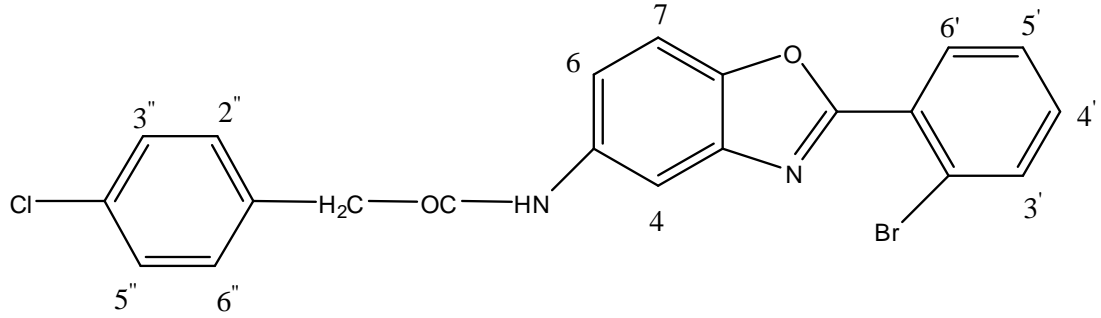


Şekil 3.4. S2 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 451,89 ($M^+ + H$, 50)

453,56 ($M^+ + H + 2$, 50)

3.1.3.N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-klorofenil)asetamid (S3)



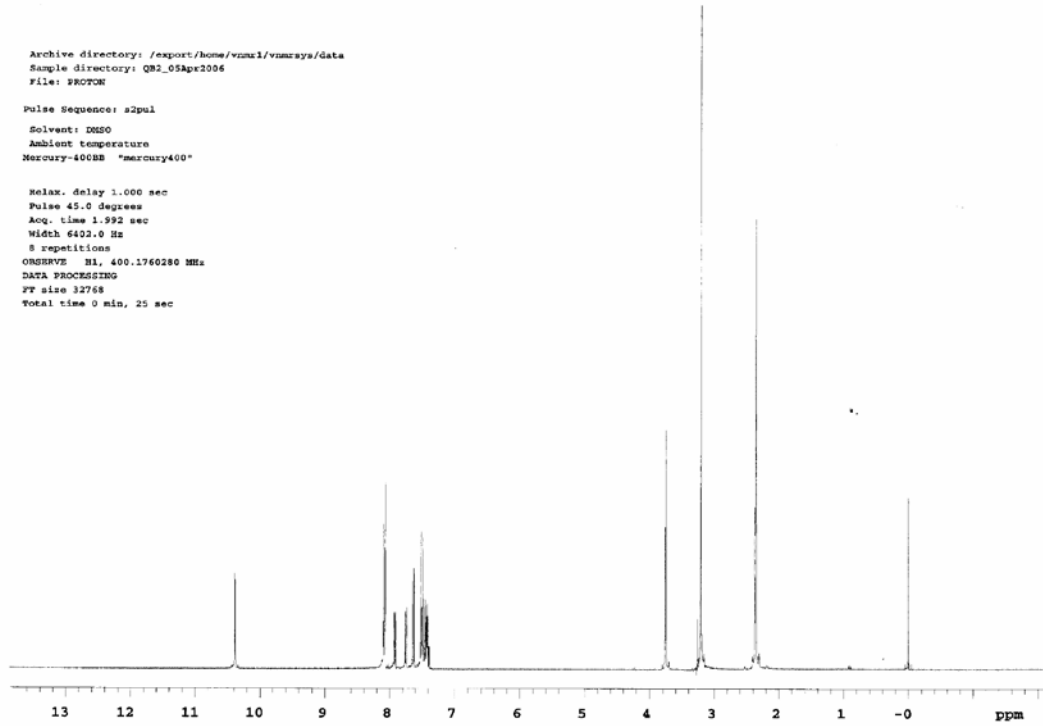
Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

% Verim: 20,17

Erime Noktası: 174-176°C

Rf değeri: 0,38 (Kullanılan solvan sisitemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	55,51	3,42	6,17
Bulunan:	55,16	3,27	6,20
Bileşiğin Kapalı Formülü: C ₂₁ H ₁₄ BrClN ₂ O ₂ -0,70 H ₂ O			



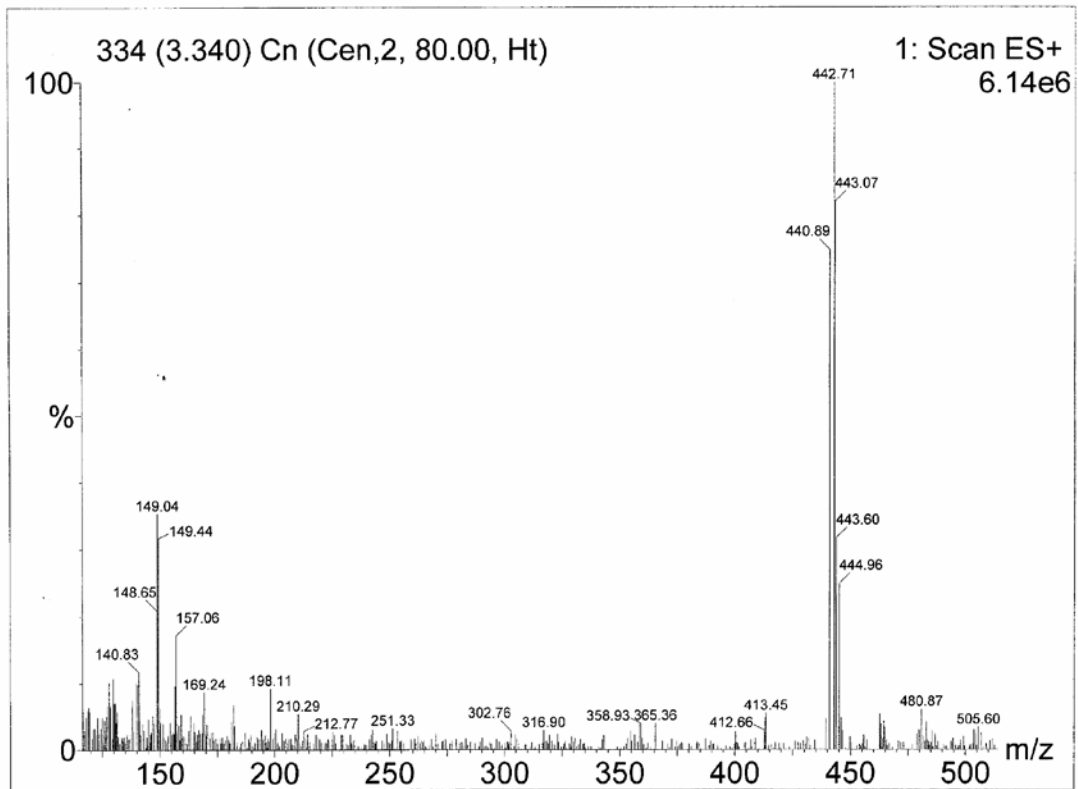
Şekil 3.5. S3 kodlu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm:

3,80 (2H, s, CH_2 protonları)

7,38-8,10 (11H, m, aromatik protonlar)

10,40 (1H, s, NH protonu)



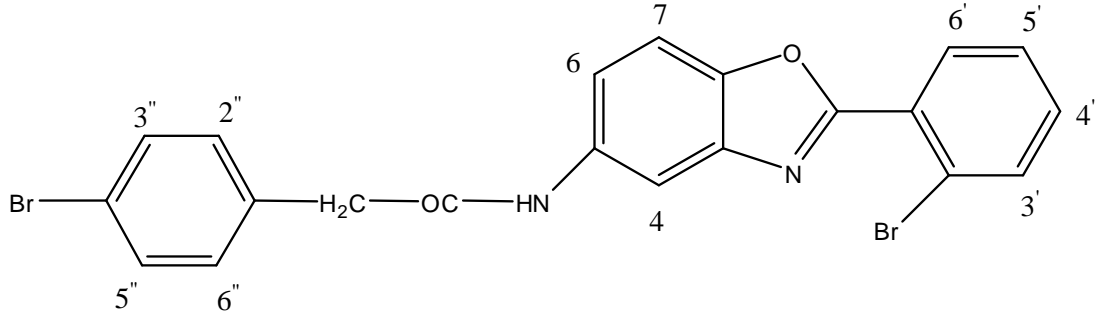
Şekil 3.6. S3 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 440,89 ($M^+ + H$, 75)

442,71 ($M^+ + H + 2$, 100)

444,96 ($M^+ + H + 4$, 32)

**3.1.4.N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-bromofenil)asetamid
(S4)**



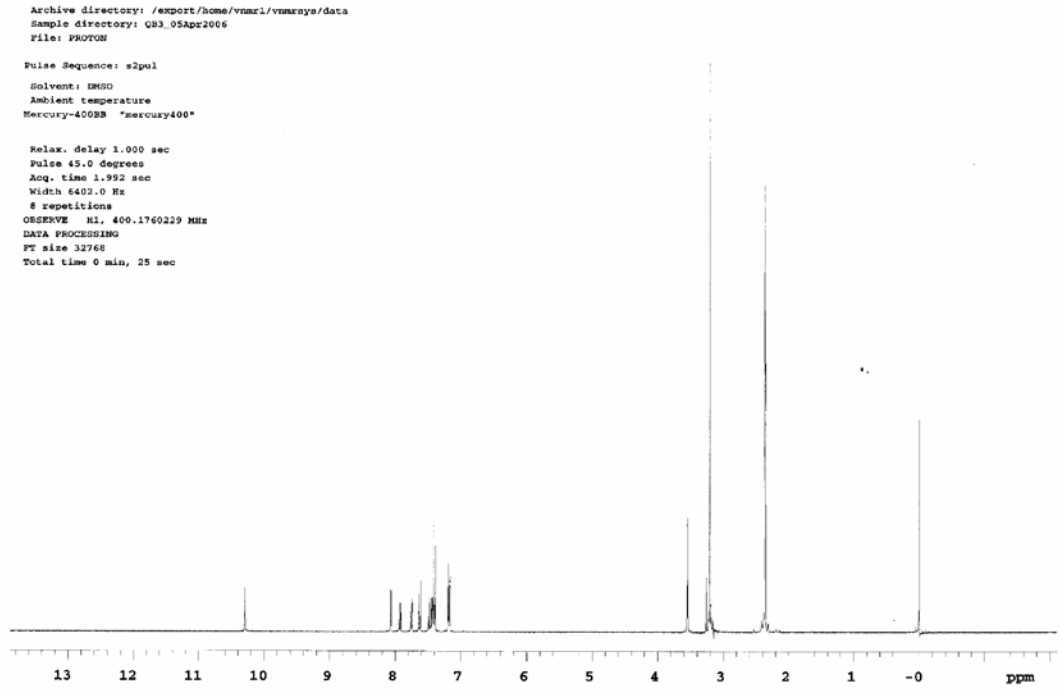
Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

% Verim: 29,40

Erime Noktası: 187-189°C

Rf değeri: 0,34 (Kullanılan solvan sistemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	49,85	3,23	5,54
Bulunan:	49,50	3,04	5,58
Bileşiğin Kapalı Formülü: C ₂₁ H ₁₄ Br ₂ N ₂ O ₂ - 1,10 H ₂ O			



Şekil 3.7. S4 kodlu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm:

3,60 (2H, s, CH_2 protonları)

7,16-7,20 (2H, d, $J_{3'',2''} = J_{5'',6''} = 8,4$ 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar)

7,38-7,50 (5H, m, 2', 3', 5', 2'', 6'' konumlarındaki protonlar)

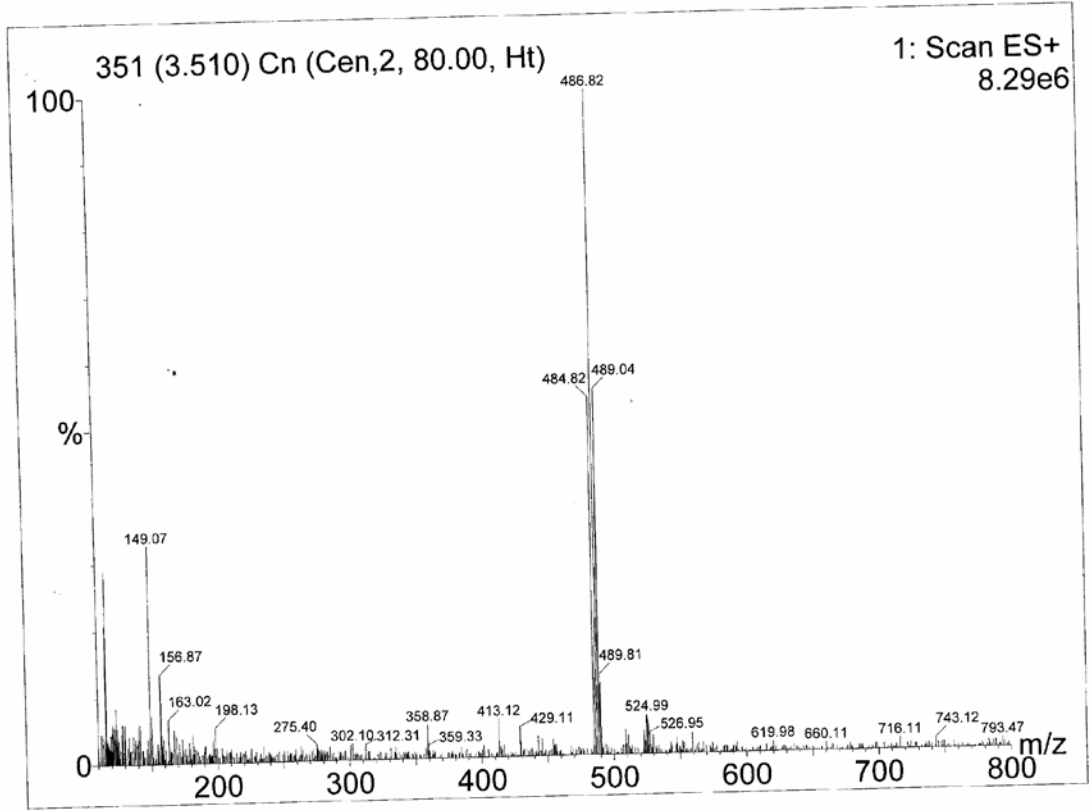
7,60-7,64 (1H, d, $J_{7,6} = 9,2$ 7. konumdaki proton)

7,72-7,78 (1H, dd, $J_{4',2'} = 1,2$, $J_0 = 8$ 4' konumundaki proton)

7,90-7,94 (1H, dd, $J_{6,4} = 1,6$, $J_{6,7} = 7,8$ 6. konumdaki proton)

8,06-8,08 (1H, d, $J_{4,6} = 2,4$ 4. konumdaki proton)

10,25 (1H, s, NH protonu)



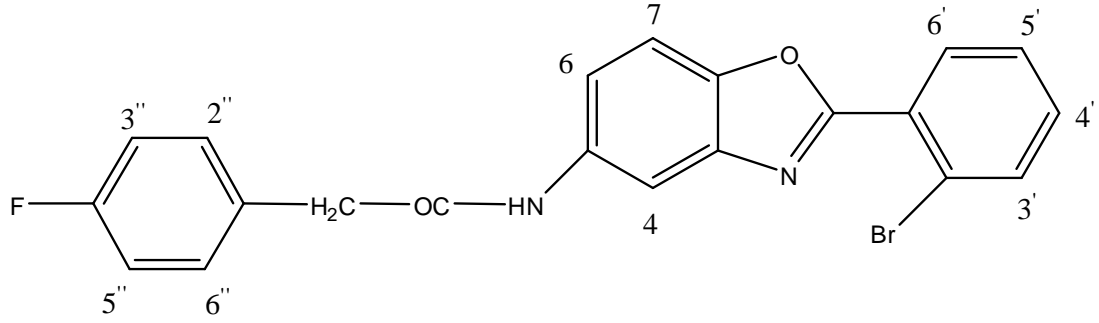
Şekil 3.8. S4 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 483,82 ($M^+ + H$, 50)

486,82 ($M^+ + H + 2$, 100)

489,04 ($M^+ + H + 4$, 50)

3.1.5.N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-florofenil)asetamid (S5)



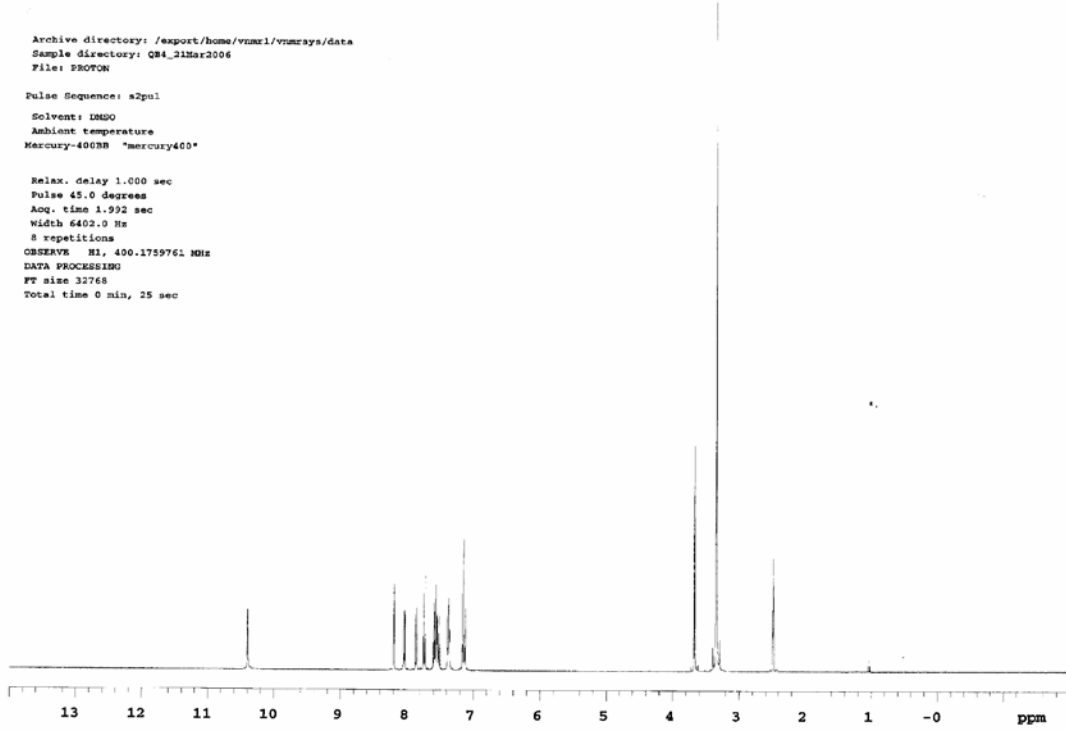
Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

% Verim: 33,31

Erime Noktası: 176-178°C

Rf değeri: 0,36 (Kullanılan solvan sisitemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	56,32	3,71	6,26
Bulunan:	56,28	3,56	5,26
Bileşiğin Kapalı Formülü: C ₂₁ H ₁₄ Br FN ₂ O ₂ - 1,25 H ₂ O			



Şekil 3.9. S5 kodlu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm:

3,70 (2H, s, CH_2 protonları)

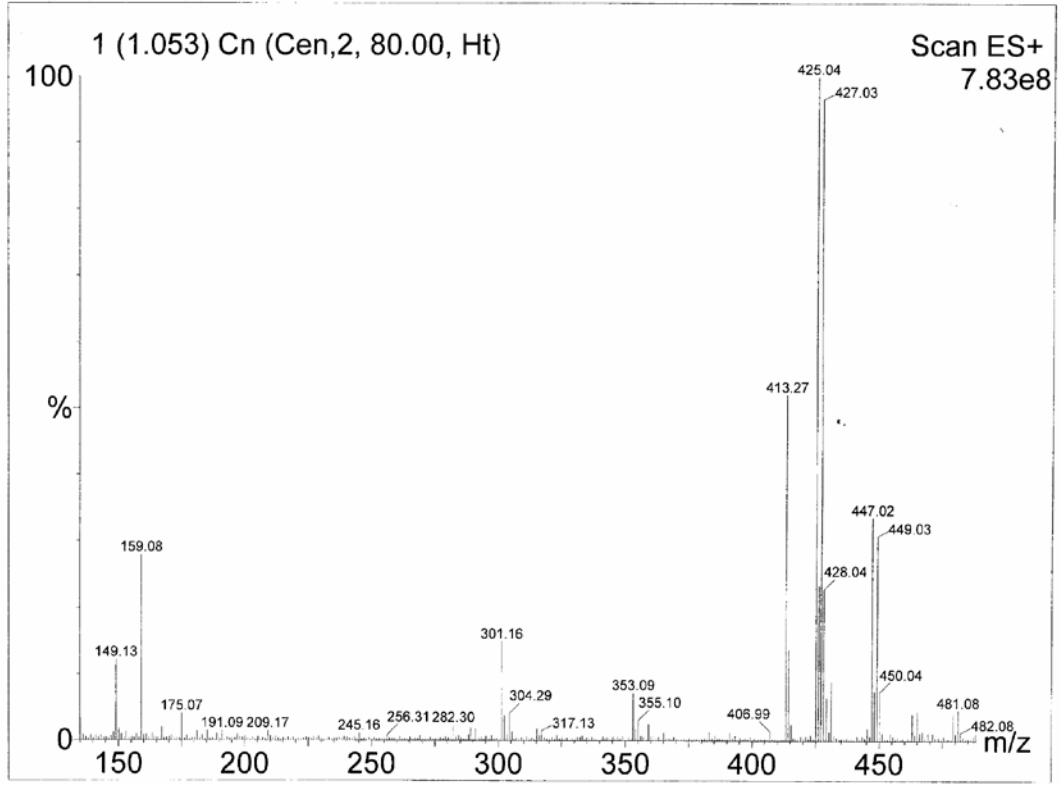
7,10-7,60 (8H, m, 2', 3', 4', 5', 2'', 3'', 5'', 6'' konumlarındaki protonlar)

7,72-7,76 (1H, d, $J_{7,6} = 8,4$ 7. konumdaki proton)

7,84-7,88 (1H, dd, $J_{6,4} = 1,6$, $J_{6,7} = 7,8$ 6. konumdaki proton)

8,18-8,20 (1H, d, $J_{4,6} = 2$ 4. konumdaki proton)

10,40 (1H, s, NH protonu)

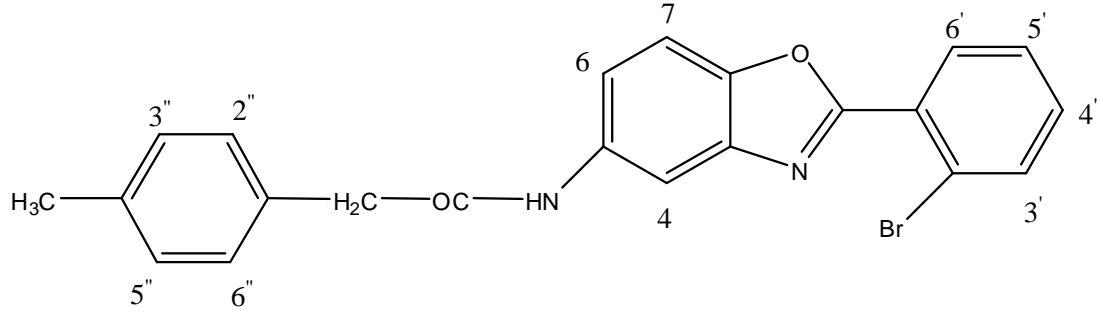


Şekil 3.10. S5 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 425,04 ($M^+ + H$,50)

427,03 ($M^+ + H + 2$,50)

3.1.6.N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-metilfenil)asetamid (S6)



Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

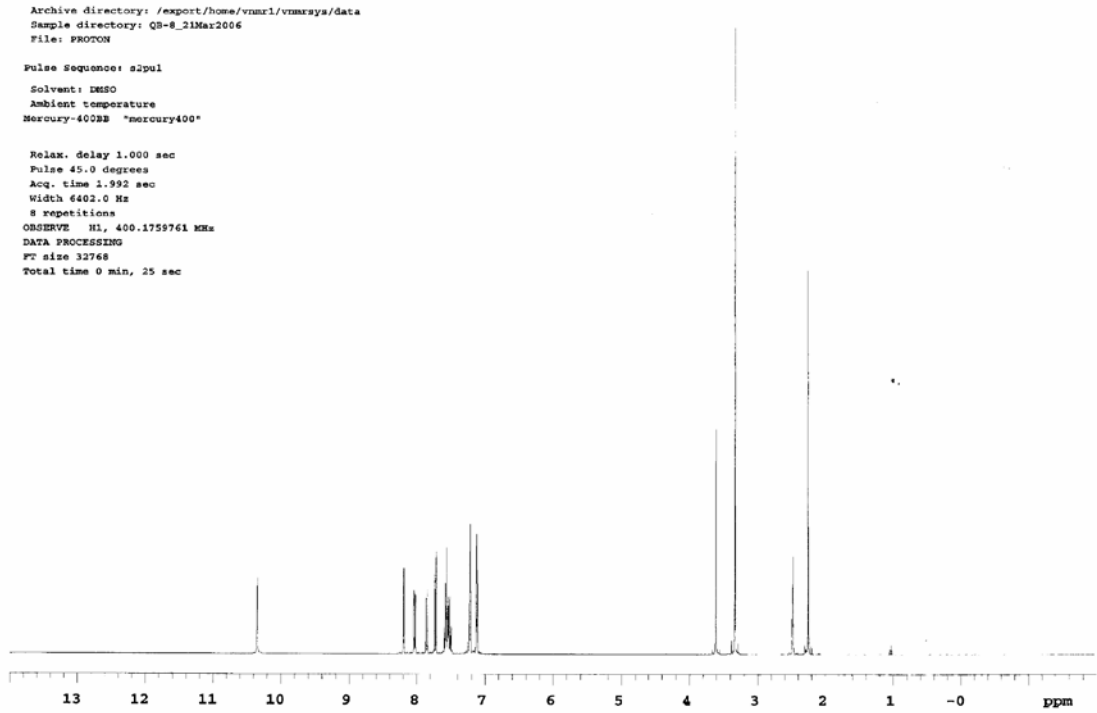
% Verim: 61,39

Erime Noktası: 160-162°C

Rf değeri: 0,62 (Kullanılan solvan sistemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	60,27	4,35	6,39
Bulunan:	59,90	4,30	6,38

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₂H₁₇Br N₂O₂· 0,95 H₂O



Şekil 3.11. S6 kodlu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

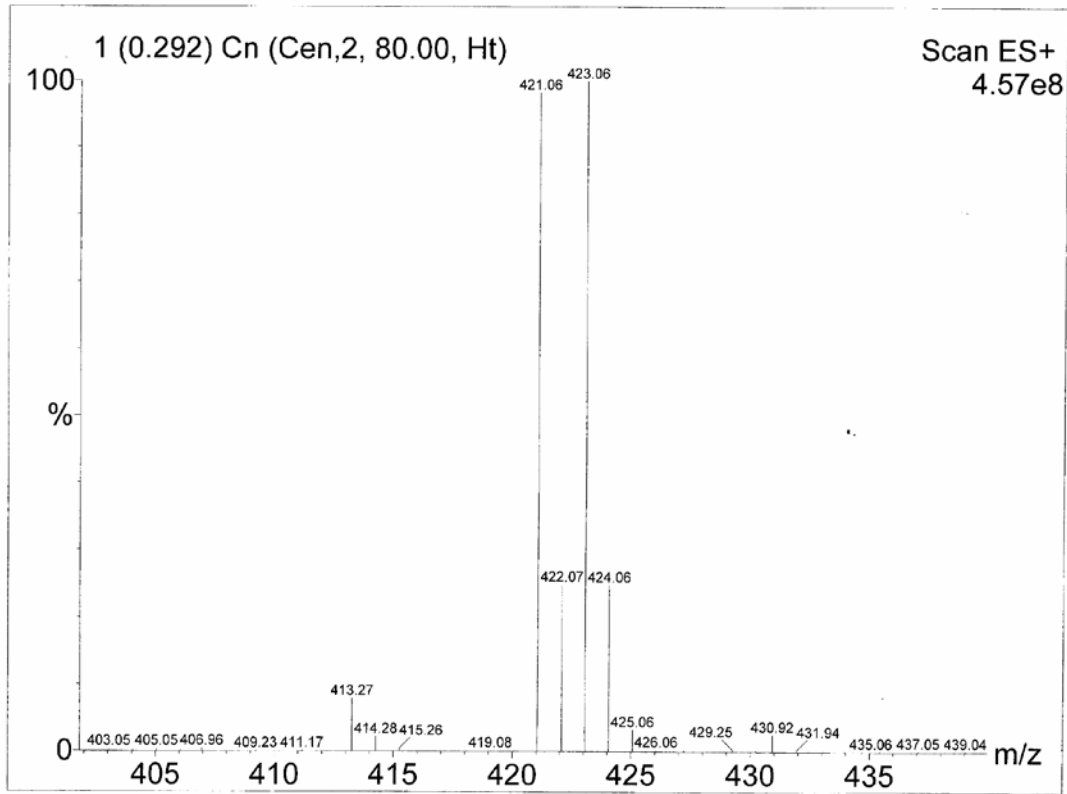
^1H -NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm:

3,35 (3H, s, CH_3 protonları)

3,60 (2H, s, CH_2 protonları)

7,00-8,20 (11H, m, aromatik protonlar)

10,40 (1H, s, NH protonu)

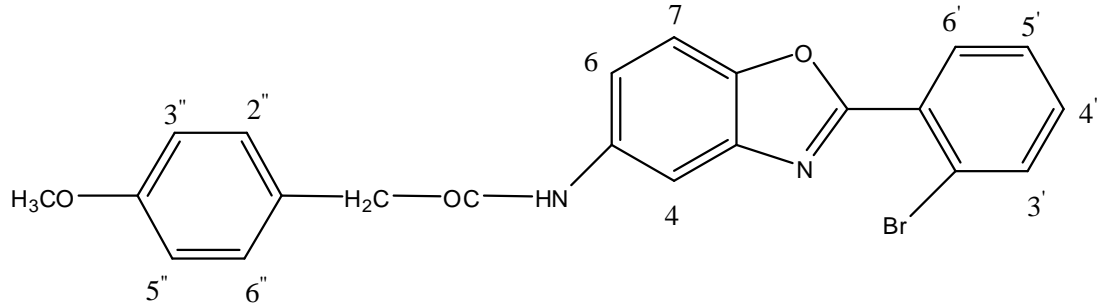


Şekil 3.12. S6 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 421,00 ($M^+ + H$,50)

423,00 ($M^+ + H + 2$,50)

3.1.7.N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-metoksifenil) asetamid (S7)



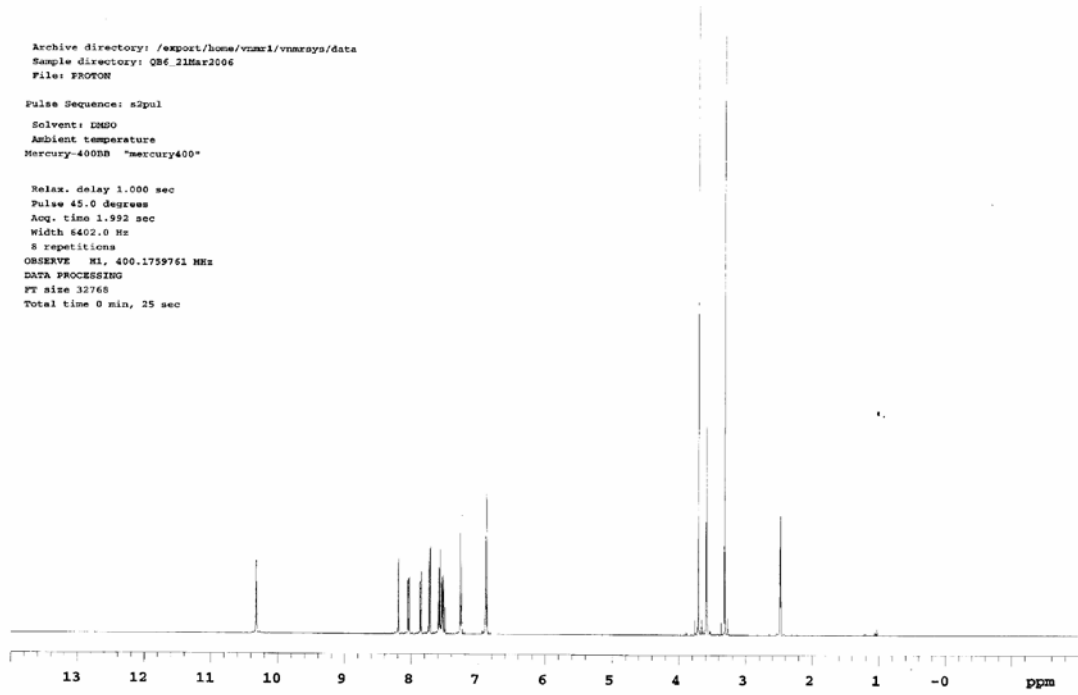
Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

% Verim: 33,38

Erime Noktası: 148-150°C

Rf değeri: 0,32 (Kullanılan solvan sisitemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	58,26	4,17	6,20
Bulunan:	58,25	4,00	6,20
Bileşiğin Kapalı Formülü: C ₂₂ H ₁₇ Br N ₂ O ₃ - 0,90 H ₂ O			



Şekil 3.13. S7 kodlu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm:

3,60 (2H, s, CH_2 protonları)

3,70 (3H, s, CH_3 protonları)

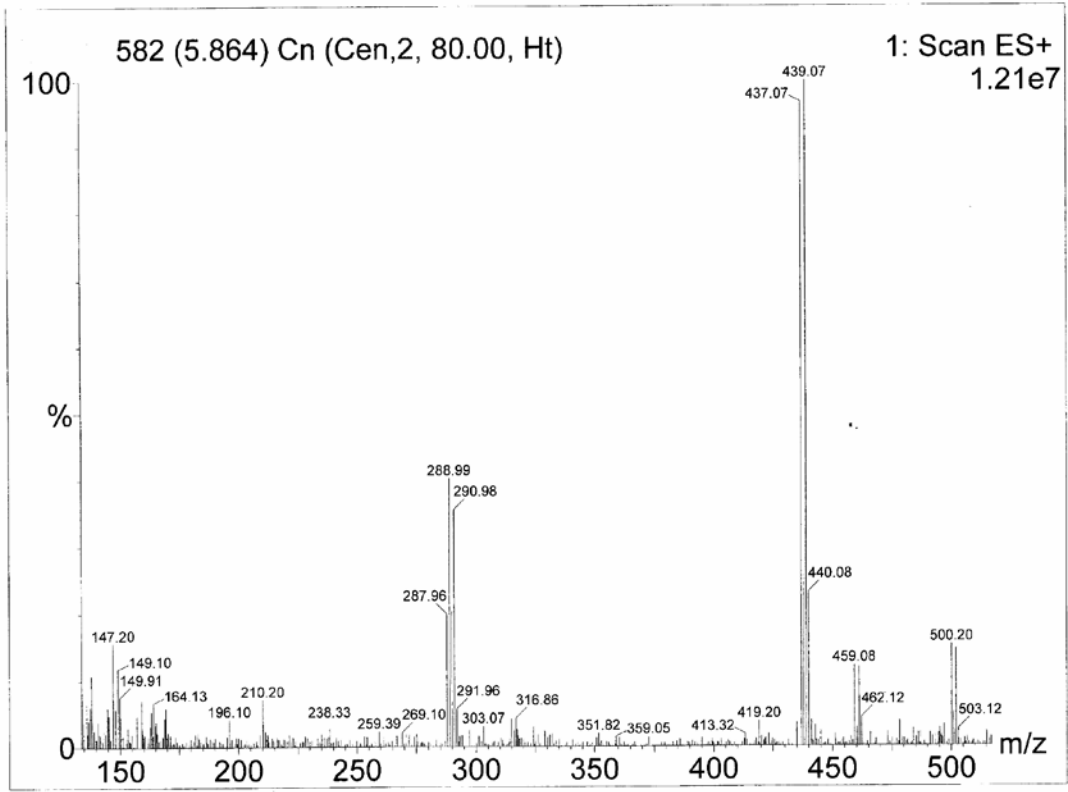
7,48-7,60 (8H, m, 2', 3', 4', 5', 2'', 3'', 5'', 6'' konumlarındaki protonlar)

7,60-7,64 (1H, d, $J_{7,6} = 9,2$ 7. konumdaki proton)

8,02-8,04 (1H, dd, $J_{6,4} = 2$, $J_{6,7} = 7,8$ 6. konumdaki proton)

8,20 (1H, d, $J_{4,6} = 1,6$ 4. konumdaki proton)

10,30 (1H, s, NH protonu)

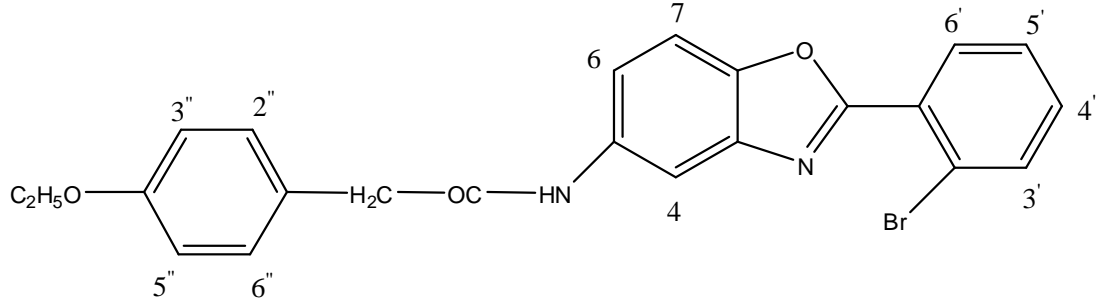


Şekil 3.14. S7 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 437,07 ($M^+ + H, 50$)

439,07 ($M^+ + H + 2, 50$)

3.1.8.N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-etoksifenil) asetamid (S8)



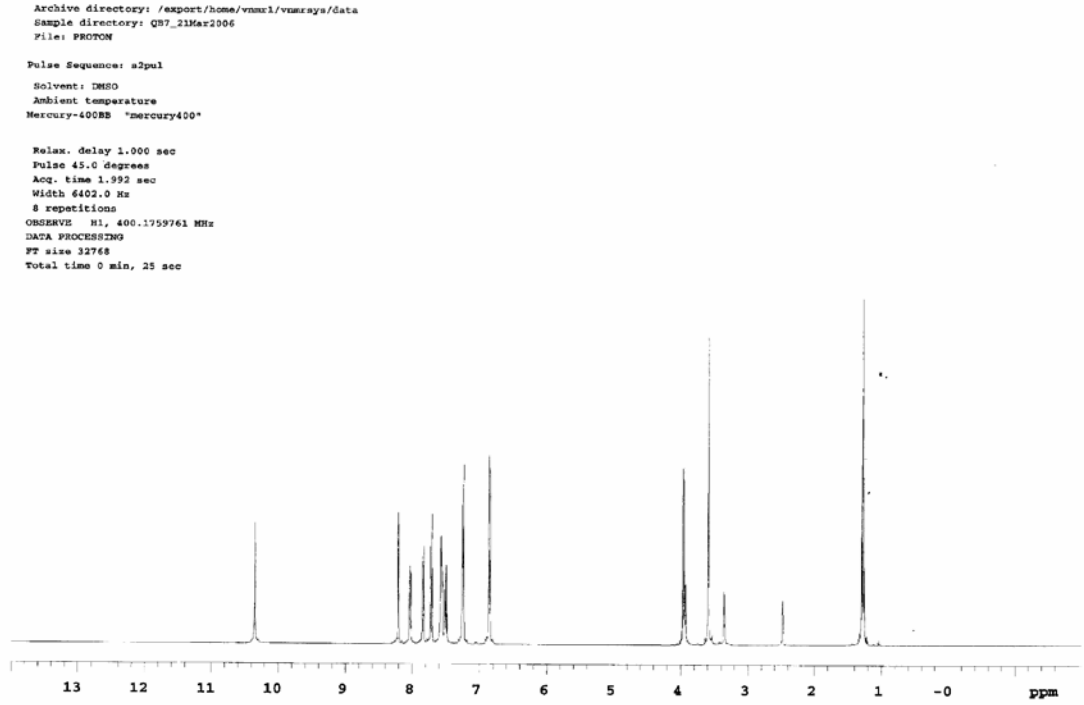
Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

% Verim: 45,37

Erime Noktası: 173-175°C

Rf değeri: 0,31 (Kullanılan solvan sisitemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	59,66	4,41	6,05
Bulunan:	59,55	3,96	6,04
Bileşiğin Kapalı Formülü: C ₂₃ H ₁₉ Br N ₂ O ₃ - 0,65 H ₂ O			



Şekil 3.15. S8 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO); δ ppm:

1,35 (3H, t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ protonları)

3,60 (2H, s, CH_2 protonları)

3,98 (2H, q, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ protonları)

6,82-7,28 (7H, m, 2', 3', 5', 2'', 3'', 5'', 6'' konumlarındaki protonlar)

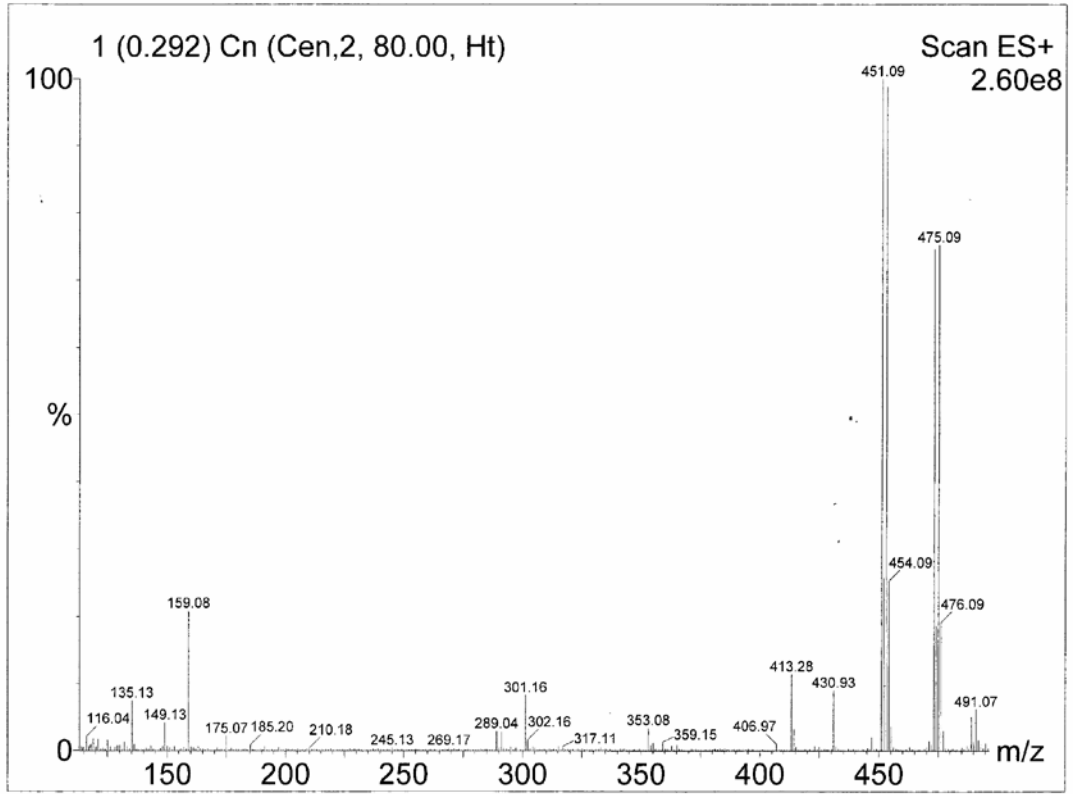
7,65-7,67 (1H, d, $J_{7,6} = 8,4$ 7. konumdaki proton)

7,82-7,88 (1H, dd, $J_{4',2'} = 1,2$, $J_o = 8$ 4'. konumdaki proton)

8,00-8,06 (1H, dd, $J_{6,4} = 1,6$, $J_{6,7} = 7,6$ 6. konumdaki proton)

8,22-8,24 (1H, d, $J_{4,6} = 2$ 4. konumdaki proton)

10,35 (1H, s, NH protonu)

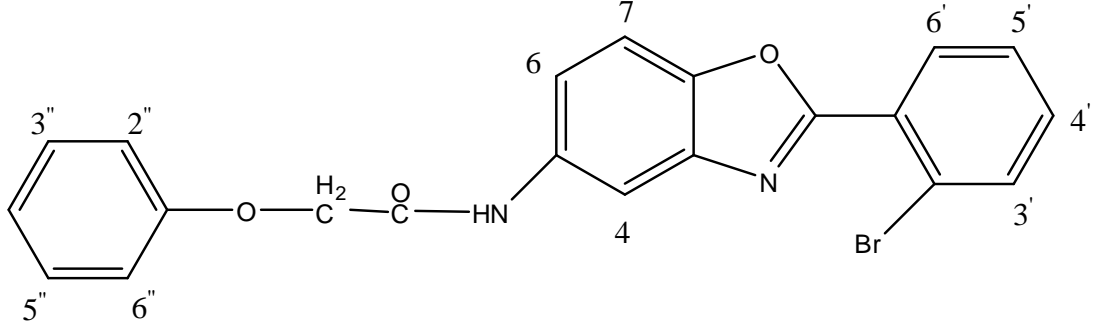


Şekil 3.16. S8 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 451,09 ($M^+ + H$,50)

453,00 ($M^+ + H + 2$,50)

3.1.9.N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-fenoksiasetamid (S9)



Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

% Verim: 37,50

Erime Noktası: 167-169°C

Rf değeri: 0,61 (Kullanılan solvan sistemi: S₁ ve S₃)

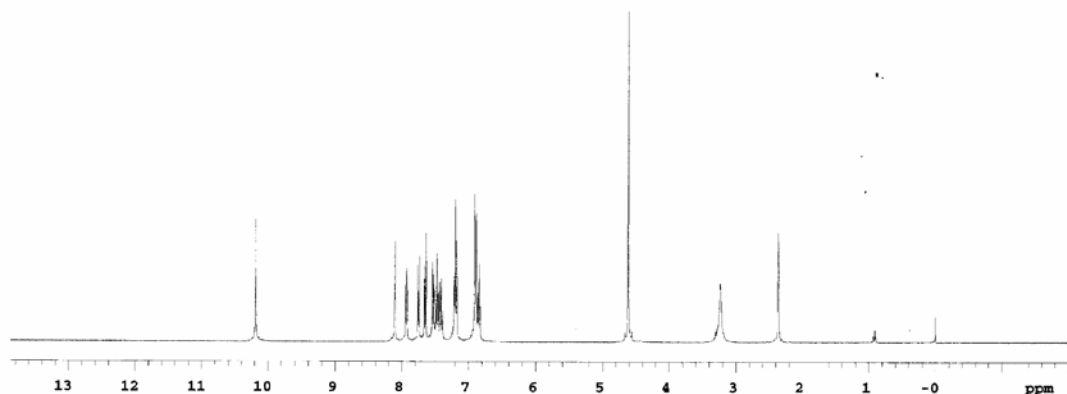
Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	59,59	3,57	6,62
Bulunan:	59,24	3,58	6,57

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₁H₁₅Br N₂O₃

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory: QB9_06Apr2006
 File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-400BB--"mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 S repetitions
 OBSERVE H1, 400.1760280 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec



Şekil 3.17. S9 kodlu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm:

4,10 (2H, s, CH_2 protonları)

6,80-7,56 (8H, m, 2', 3', 4'', 5', 2'', 3'', 5'', 6'' konumlarındaki protonlar)

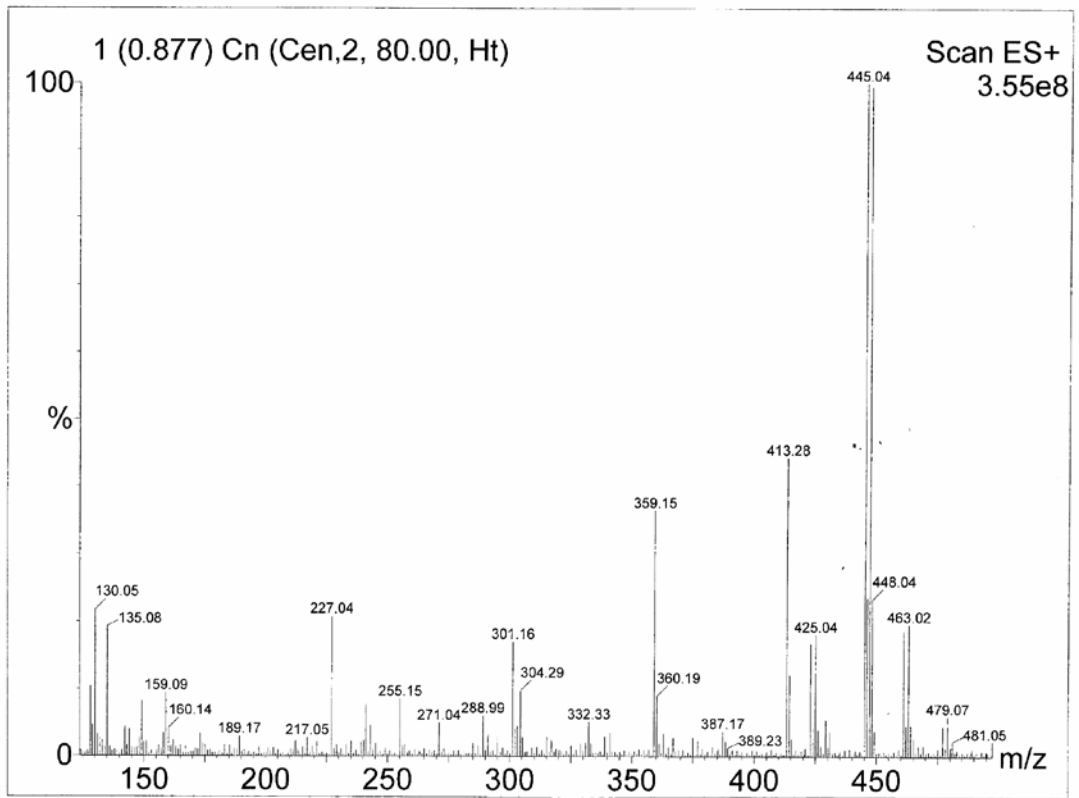
7,64 (1H, d, $J_{7,6} = 8,4$ 7. konumdaki proton)

7,74 (1H, dd, $J_{4',2'} = 1,2$, $J_o = 8$ 4'. konumdaki proton)

7,93 (1H, d, $J_{6,4} = 1,4$, $J_{6,7} = 7,2$ 6. konumdaki proton)

8,10 (1H, s, 4. konumdaki proton)

10,20 (1H, s, NH protonu)

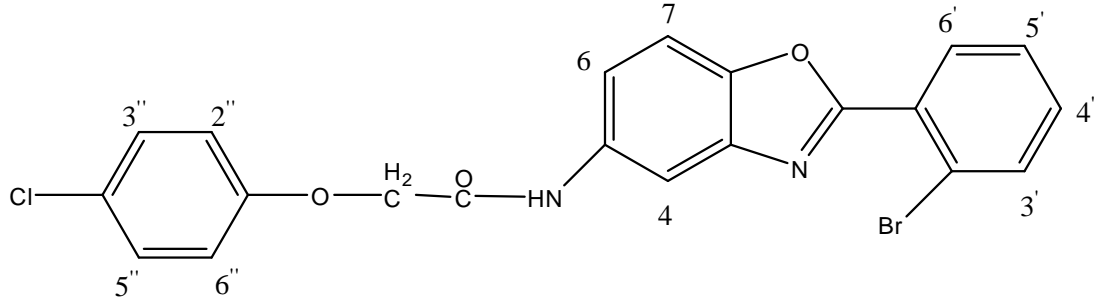


Şekil 3.18. S9 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 445,04 ($M^+ + H + 23(Na)$, 50)

447,04 ($M^+ + H + 2 + 23(Na)$, 50)

3.1.10.N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-klorofenoksi) asetamid (S10)



Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

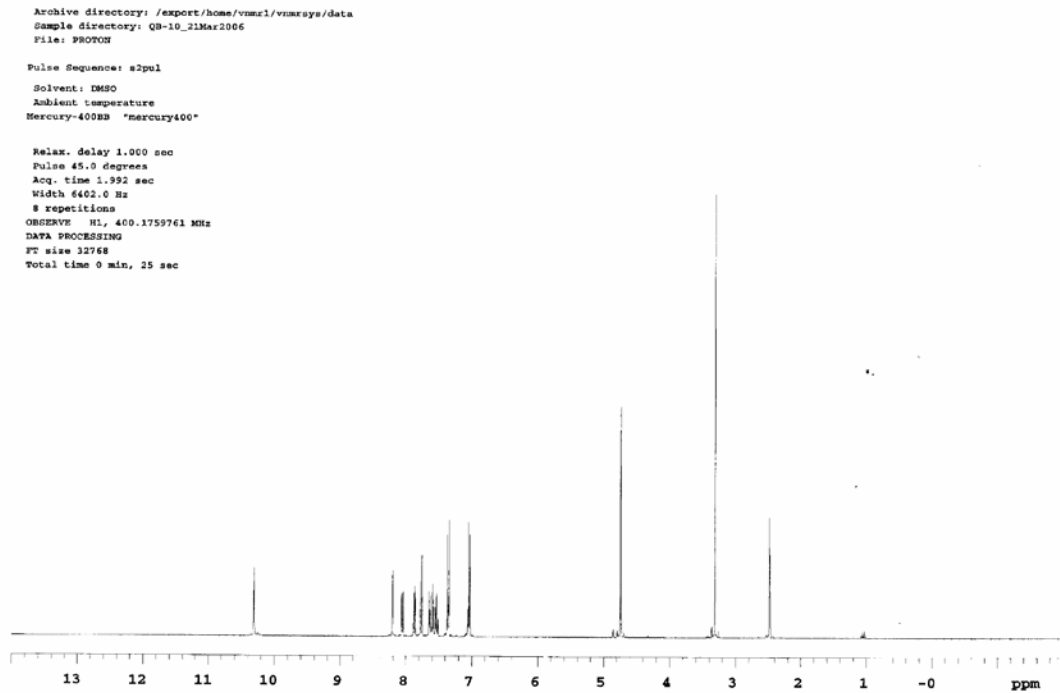
% Verim: 37,50

Erime Noktası: 138-140°C

Rf değeri: 0,66 (Kullanılan solvan sisitemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	55,11	3,08	6,12
Bulunan:	54,79	3,03	6,08

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₁H₁₄BrClN₂O₃



Şekil 3.19. S10 kodlu bileşimin ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm:

4,75 (2H, s, CH_2 protonları)

7,02-7,38 (7H, m, 2', 3', 5', 2'', 3'', 5'', 6'' konumlarındaki protonlar)

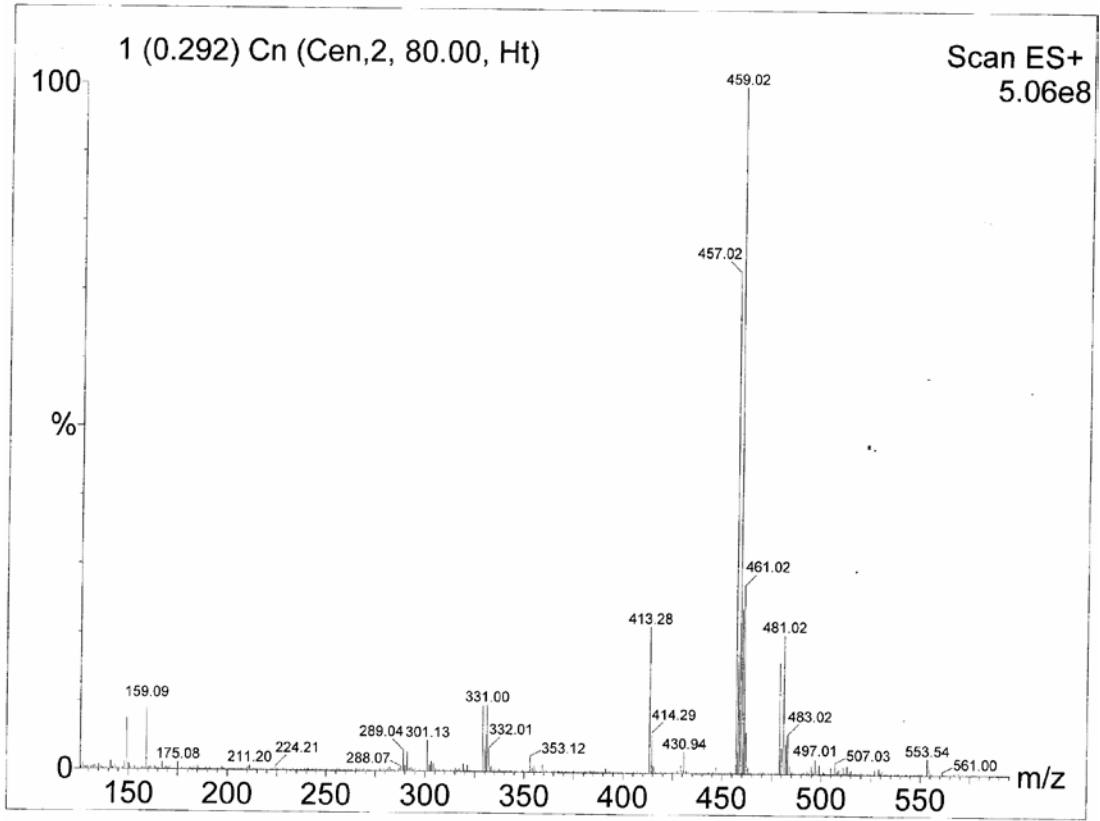
7,74-7,78 (1H, d, $J_{7,6} = 8,8$ 7. konumdaki proton)

7,84-7,88 (1H, d, $J_{4',2'} = 1,2$, $J_o = 7,4$ 4'. konumdaki proton)

8,04-8,08 (1H, d, $J_{6,4} = 1,6$, $J_{6,7} = 7,2$ 6. konumdaki proton)

8,20 (1H, d, $J_{4,6} = 2$ 4. konumdaki proton)

10,30 (1H, s, NH protonu)



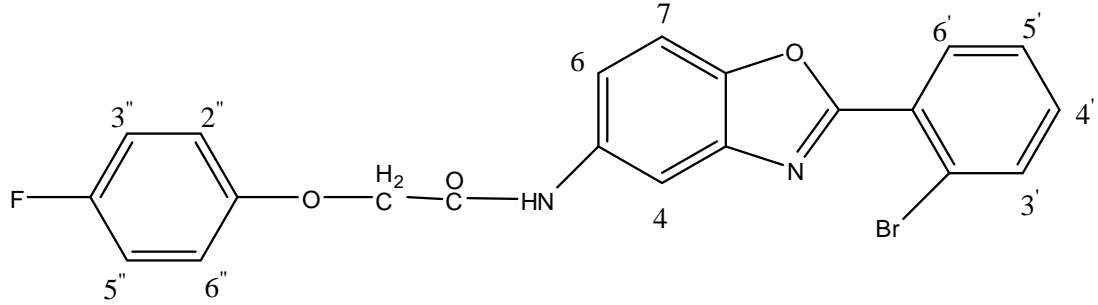
Şekil 3.20. S10 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 457,02 ($M^+ + H$, 75)

459,02 ($M^+ + H + 2$, 100)

461,02 ($M^+ + H + 4$, 32)

3.1.11.N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-florofenoksi) asetamid (S11)



Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

% Verim: 39,42

Erime Noktası: 180-182°C

Rf değeri: 0,45 (Kullanılan solvan sisitemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	57,16	3,20	6,35
Bulunan:	56,87	3,17	6,34

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₁H₁₄BrF N₂O₃

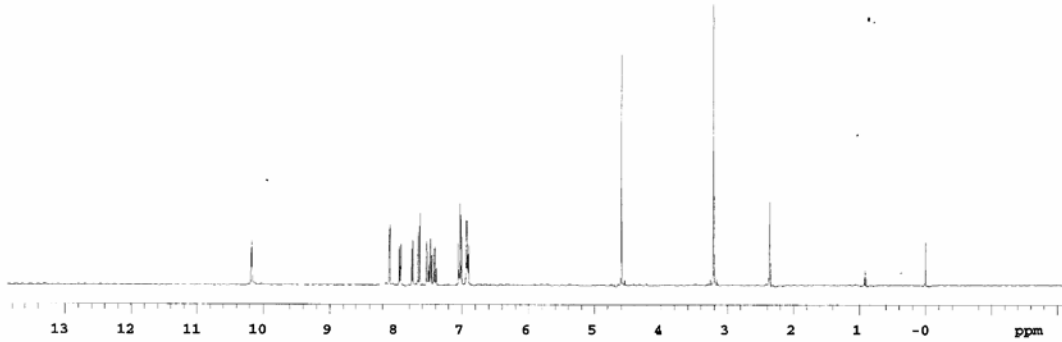
```

Archive directory: /export/home/vmmr1/vmmrsgs/data
Sample directory: Q811_06Apr2006
File: PRODMN

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1760276 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min. 25 sec

```



Şekil 3.21. S11 kodlu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm:

4,60 (2H, s, CH_2 protonları)

6,90-7,54 (7H, m, 2', 3', 5', 2'', 3'', 5'', 6'' konumlarındaki protonlar)

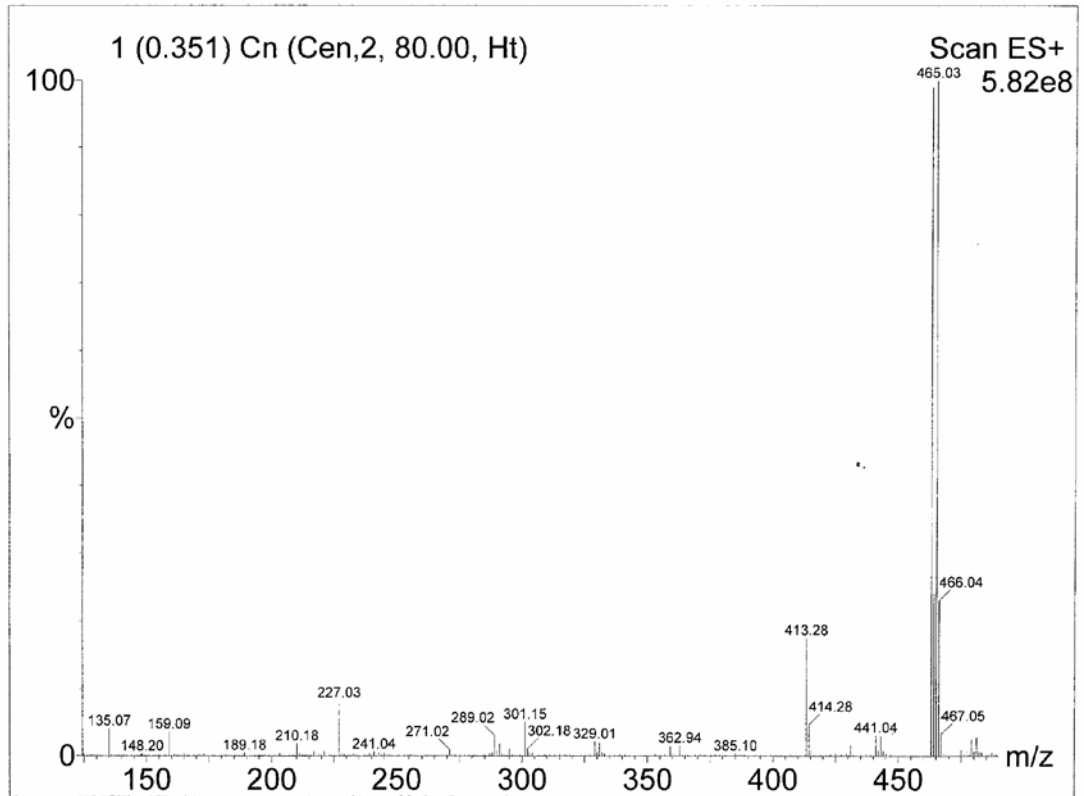
7,62-7,66 (1H, d, $J_{7,6} = 8,4$ 7. konumdaki proton)

7,72-7,76 (1H, dd, $J_{4',2'} = 2$, $J_0 = 8$ 4'. konumdaki proton)

7,92-7,96 (1H, dd, $J_{6,4} = 1,6$, $J_{6,7} = 7,6$ 6. konumdaki proton)

8,10 (1H, d, $J_{4,6} = 2$ 4. konumdaki proton)

10,20 (1H, s, NH protonu)

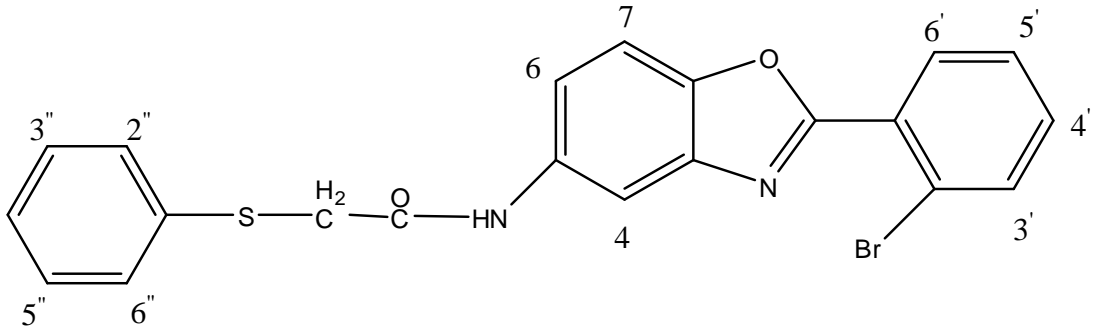


Şekil 3.22. S11 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 464,00 ($M^+ + H + 23(Na)$,50)

466,00 ($M^+ + H + 2 + 23(Na)$,50)

3.1.12.N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-2-(feniltiyo)asetamid (S12)



Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

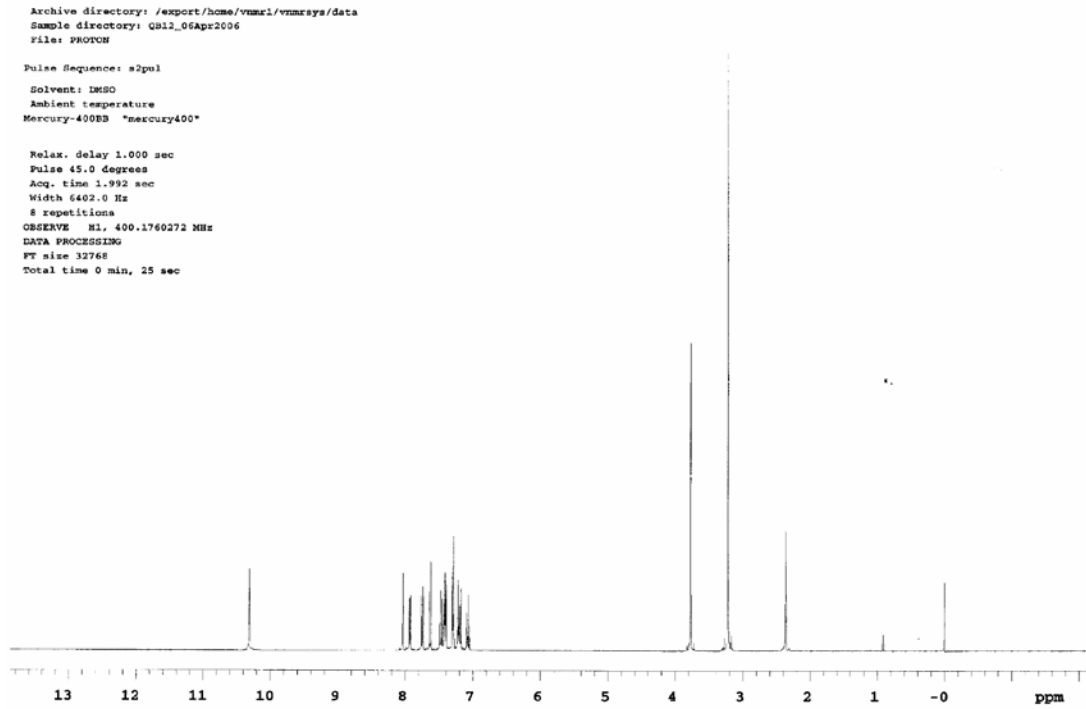
% Verim: 22,52

Erime Noktası: 139-141°C

Rf değeri: 0,57 (Kullanılan solvan sistemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>S</u>
Hesaplanan:	57,41	3,44	6,38	7,30
Bulunan:	57,22	3,28	6,43	7,43

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₁H₁₅Br N₂O₂S



Şekil 3.23. S12 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO); δ ppm:

3,80 (2H, s, CH_2 protonları)

7,04-7,50 (8H, m, 2', 3', 5', 2'', 3'', 4'' 5'', 6'' konumlarındaki protonlar)

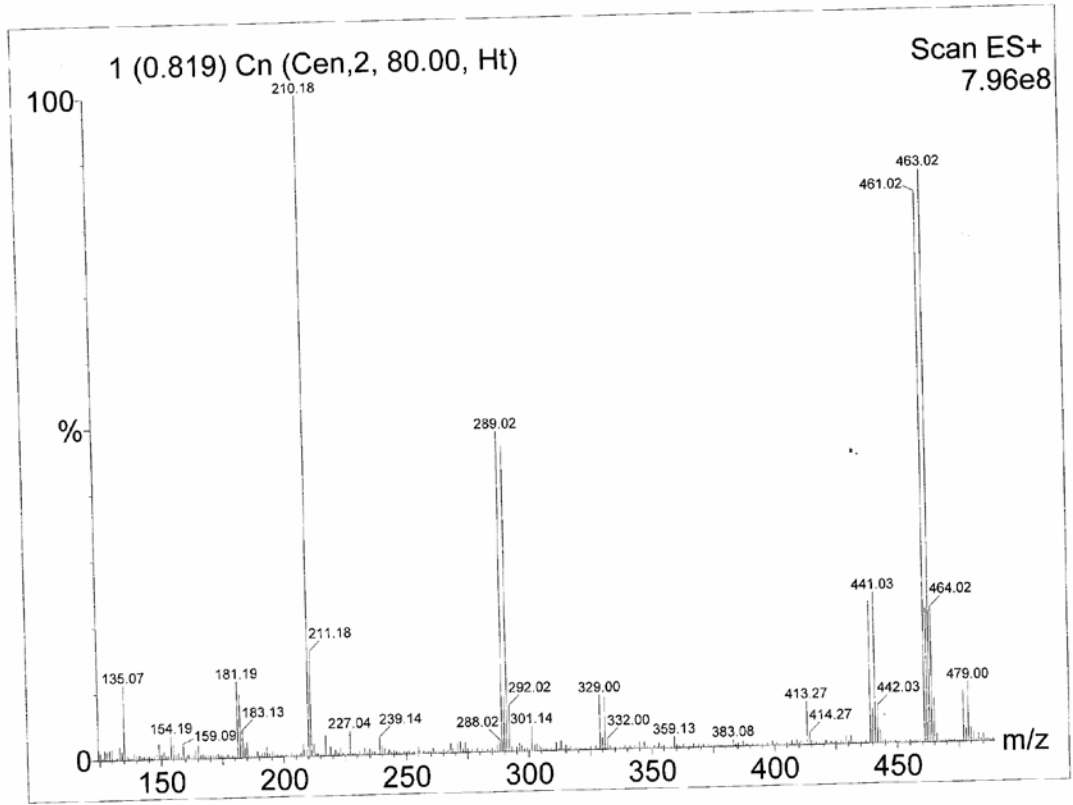
7,62-7,64 (1H, d, $J_{7,6} = 8,8$ 7. konumdaki proton)

7,72-7,76 (1H, dd, $J_{4',2'} = 2$, $J_o = 8$ 4'. konumdaki proton)

7,92-7,94 (1H, dd, $J_{6,4} = 1,6$, $J_{6,7} = 7,8$ 6. konumdaki proton)

8,02-8,04 (1H, d, $J_{4,6} = 2$ 4. konumdaki proton)

10,30 (1H, s, NH protonu)

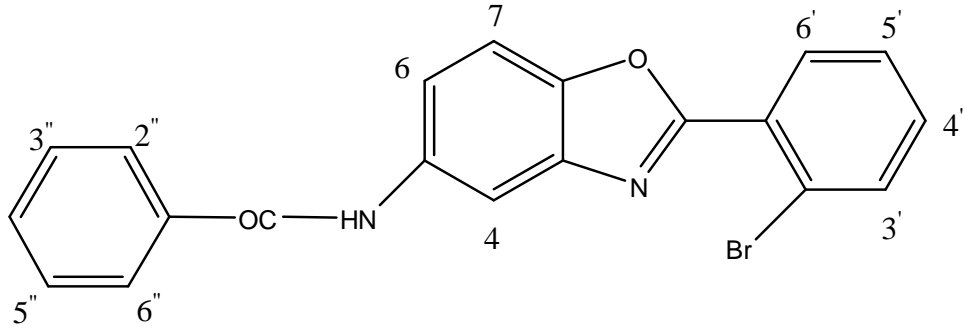


Şekil 3.24. S12 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 461,02 ($M^+ + H + 23(Na)$,50)

463,02 ($M^+ + H + 2 + 23(Na)$,50)

3.1.13.N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]benzamid (S13)



Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

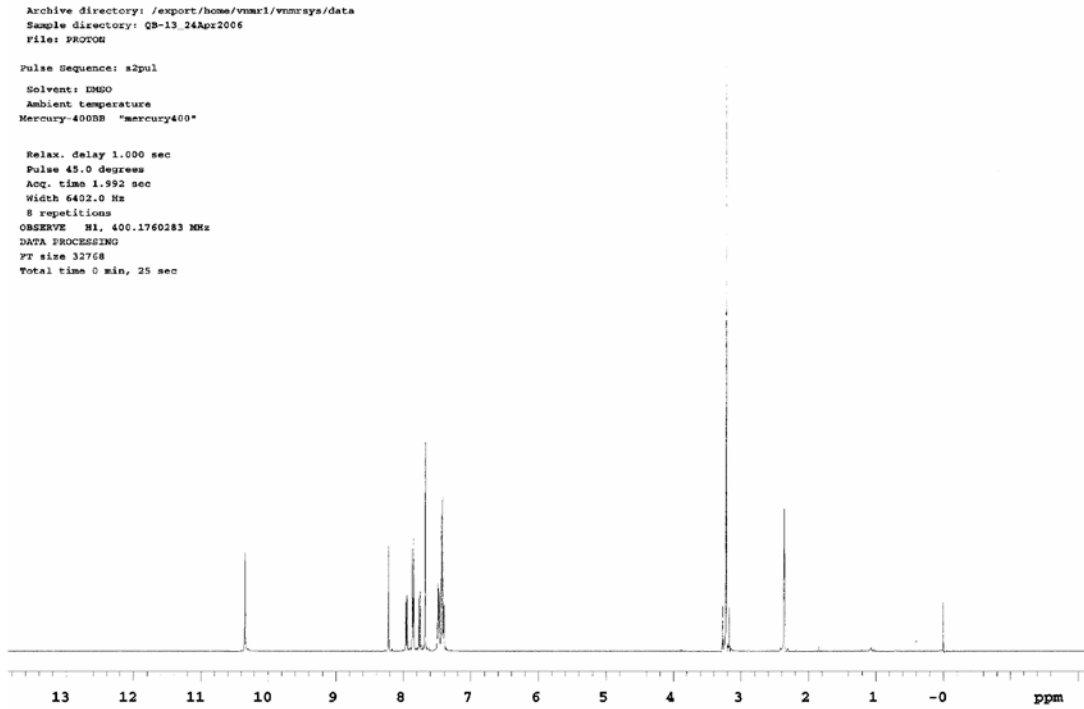
% Verim: 18,20

Erime Noktası: 93-95°C

Rf değeri: 0,59 (Kullanılan solvan sisitemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	58,66	3,64	6,84
Bulunan:	58,43	3,46	6,80

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₀H₁₃Br N₂O₂-0,90 H₂O



Şekil 3.25. S13 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO); δ ppm:

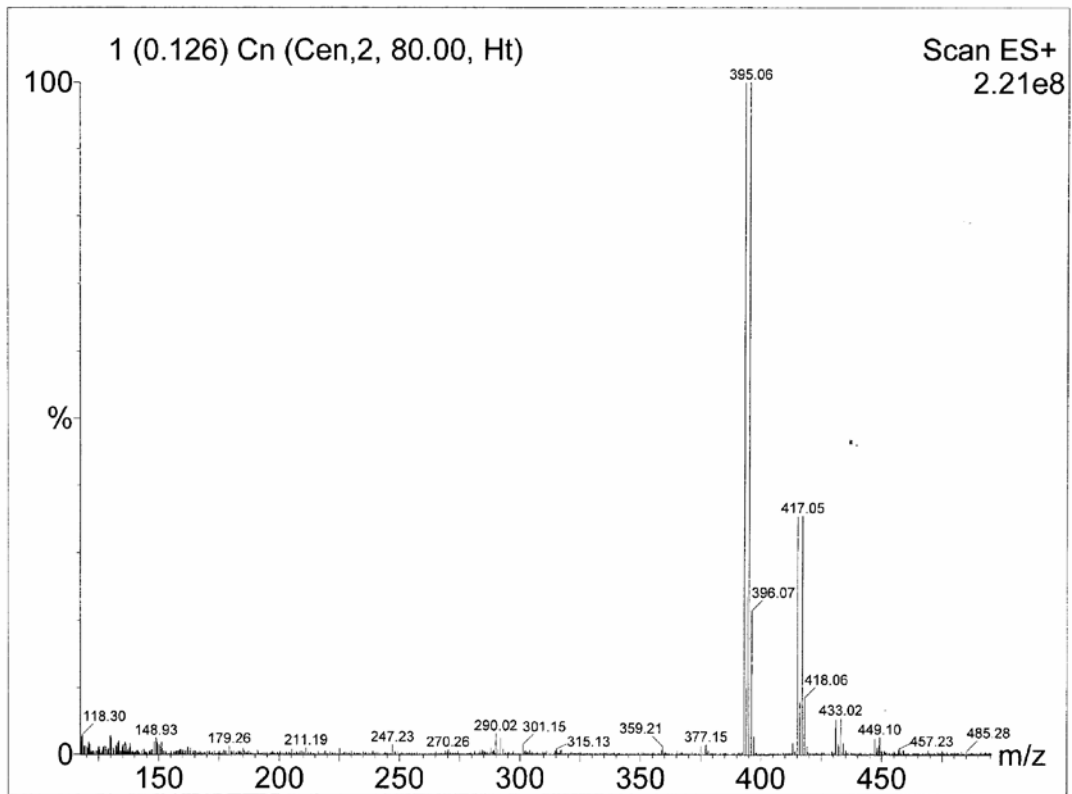
7,04-7,68 (9H, m, 2', 3', 5', 2'', 3'', 4'' 5'', 6'' konumlarındaki protonlar)

7,74-7,78 (1H, dd, $J_{4',2'} = 2$, $J_o = 8$ 4'. konumdaki proton)

7,94-7,98 (1H, dd, $J_{6,4} = 1,6$, $J_{6,7} = 7,8$ 6. konumdaki proton)

8,25 (1H, d, $J_{4,6} = 2$ 4. konumdaki proton)

10,35 (1H, s, NH protonu)

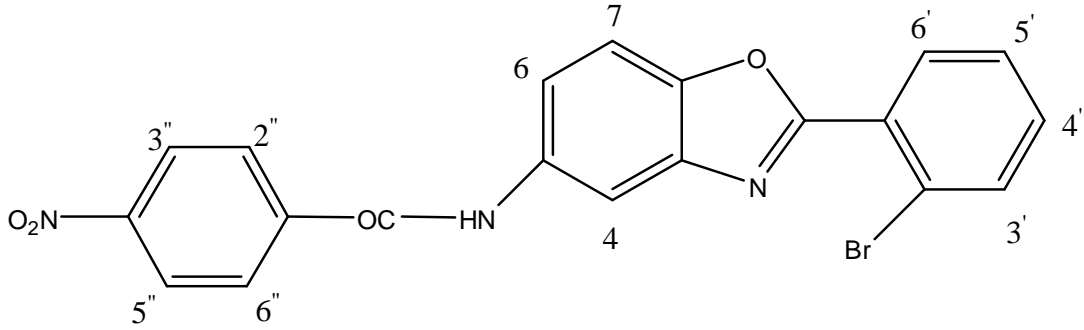


Şekil 3.26. S13 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 393,00 ($M^+ + H$, 50)

395,06 ($M^+ + H + 2$, 50)

3.1.14.N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-4-nitrobenzamid (S14)



Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

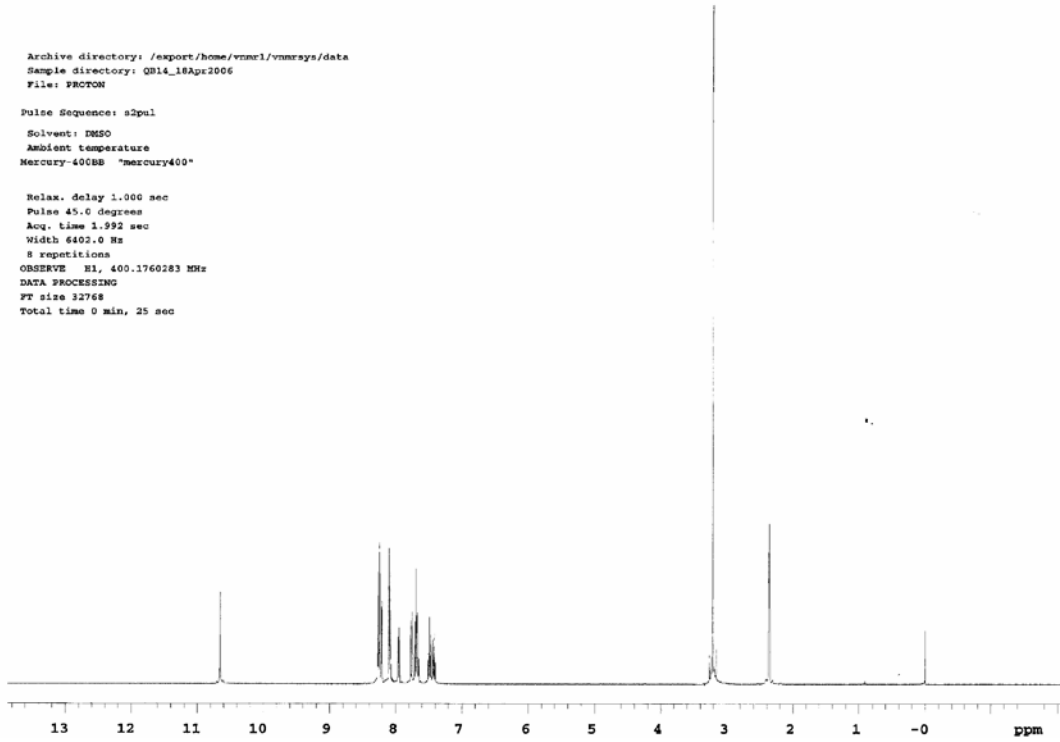
% Verim: 51,20

Erime Noktası: 203-205°C

Rf değeri: 0,52 (Kullanılan solvan sistemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	54,81	2,76	9,59
Bulunan:	54,32	2,69	9,41

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₀H₁₂Br N₃O₄

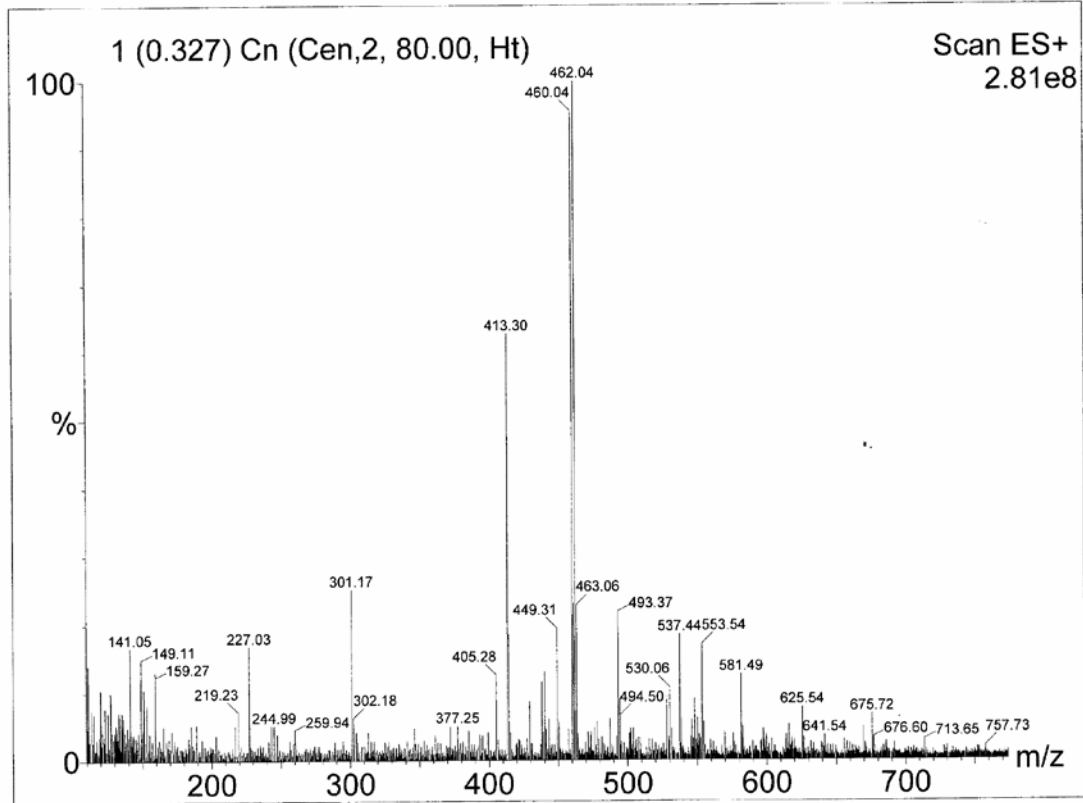


Şekil 3.27. S14 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO); δ ppm:

7,40-8,28 (11H, m, aromatik protonlar)

10,60 (1H, s, NH protonu)

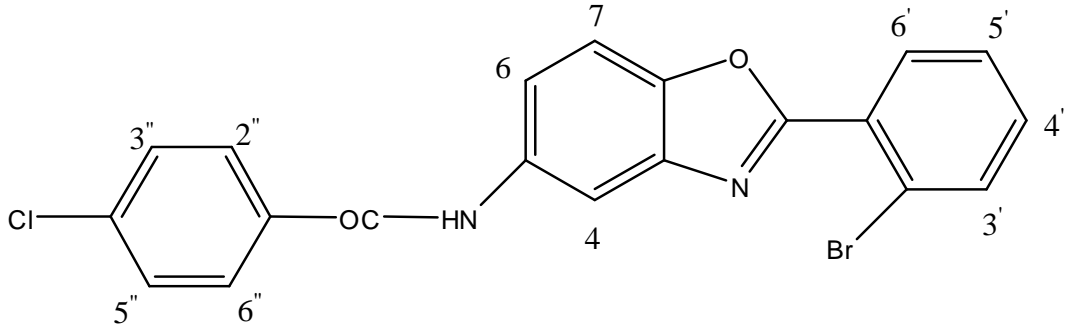


Şekil 3.28. S14 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 460,04 ($M^+ + H + 23(Na)$, 50)

462,04 ($M^+ + H + 2 + 23(Na)$, 50)

3.1.15.N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-4-klorobenzamid (S15)



Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

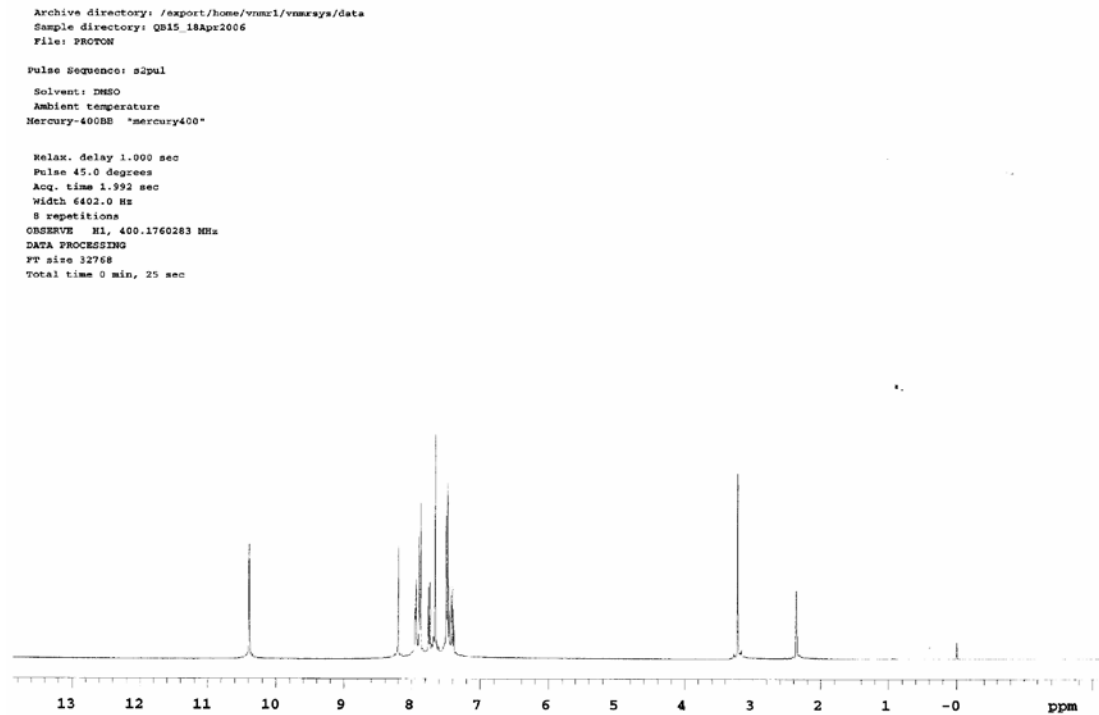
% Verim: 49,50

Erime Noktası: 185-187°C

Rf değeri: 0,68 (Kullanılan solvan sistemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	56,17	2,83	6,55
Bulunan:	56,02	2,80	6,55

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₀H₁₂BrClN₂O₂

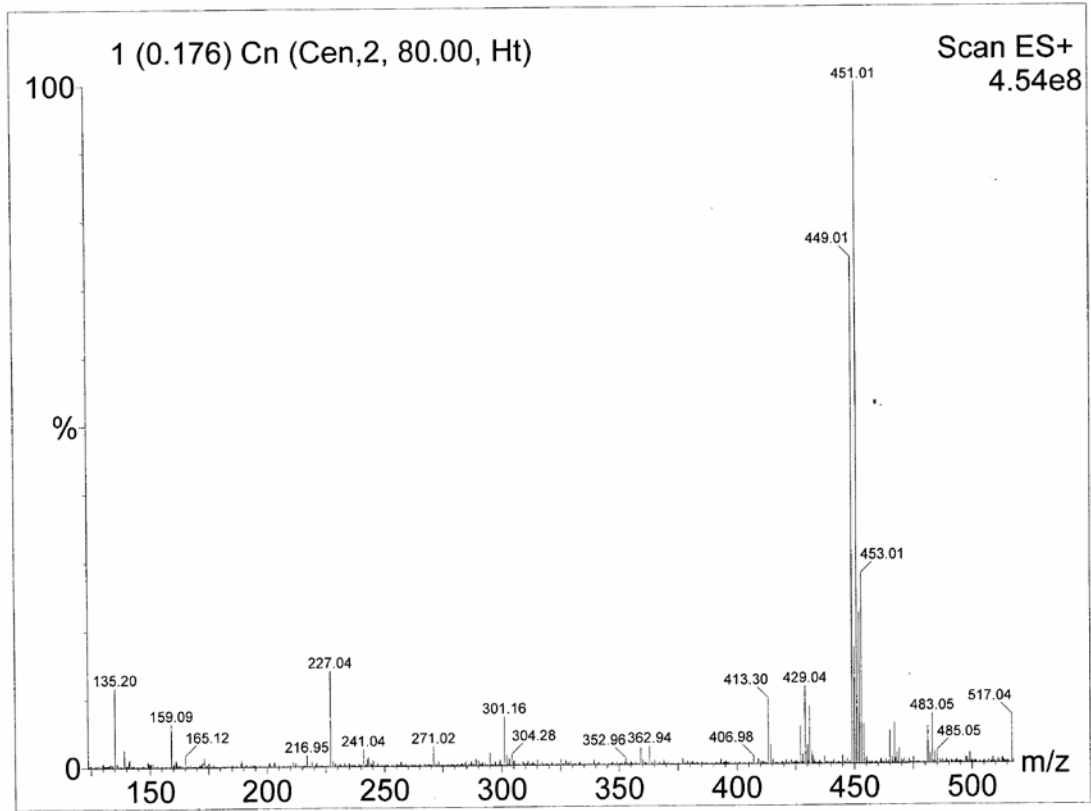


Şekil 3.29. S15 kodlu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm:

7,40-8,00 (11H, m, aromatik protonlar)

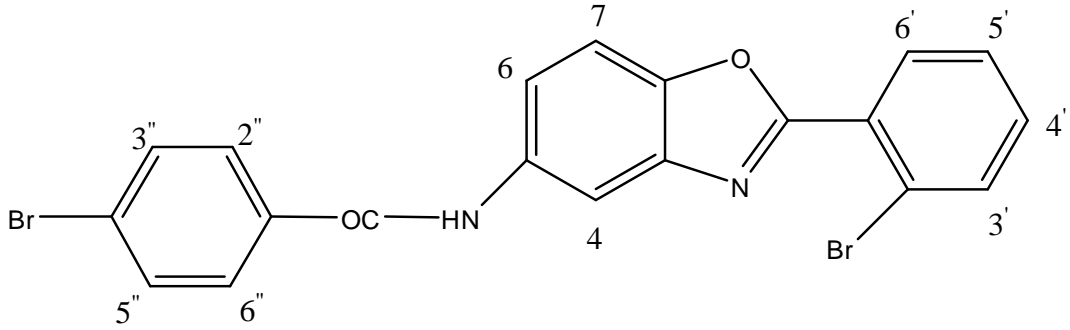
10,40 (1H, s, NH protonu)



Şekil 3.30. S15 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 449,01 ($M^+ + H + 23(Na)$,75)
451,01 ($M^+ + H + 2 + 23(Na)$,100)
453,01 ($M^+ + H + 4 + 23(Na)$,32)

3.1.16.N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-4-bromobenzamid (S16)



Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

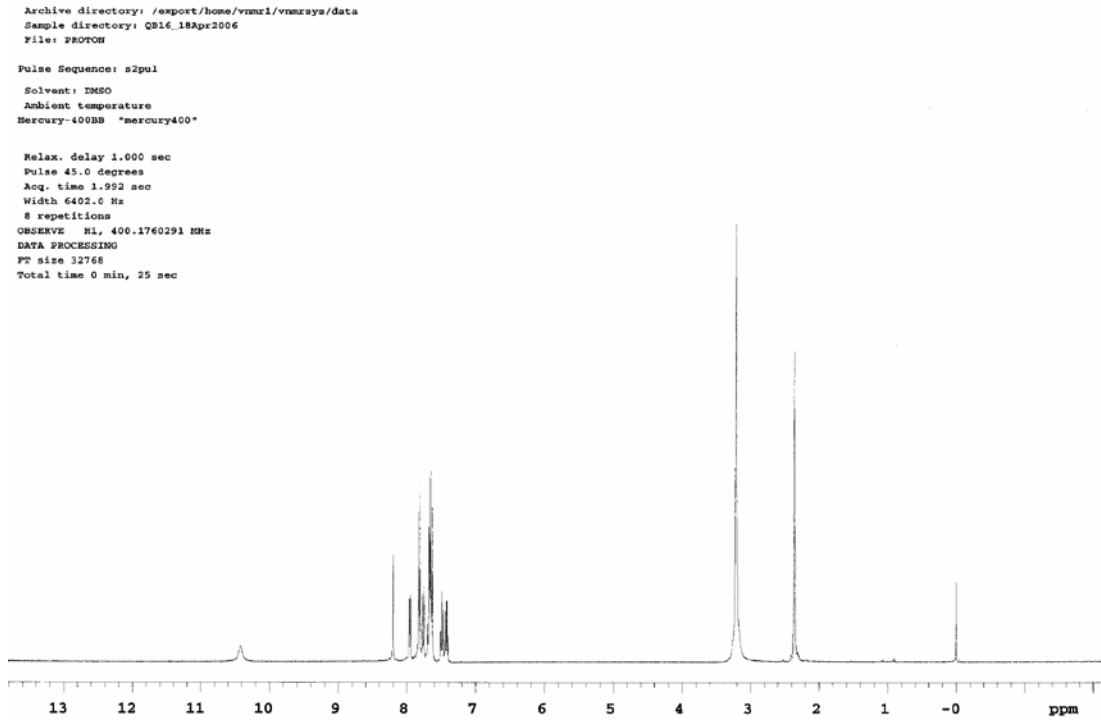
% Verim: 84,03

Erime Noktası: 197-199°C

Rf değeri: 0,64 (Kullanılan solvan sistemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	50,88	2,56	5,93
Bulunan:	50,61	2,53	5,85

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₀H₁₂Br₂N₂O₂

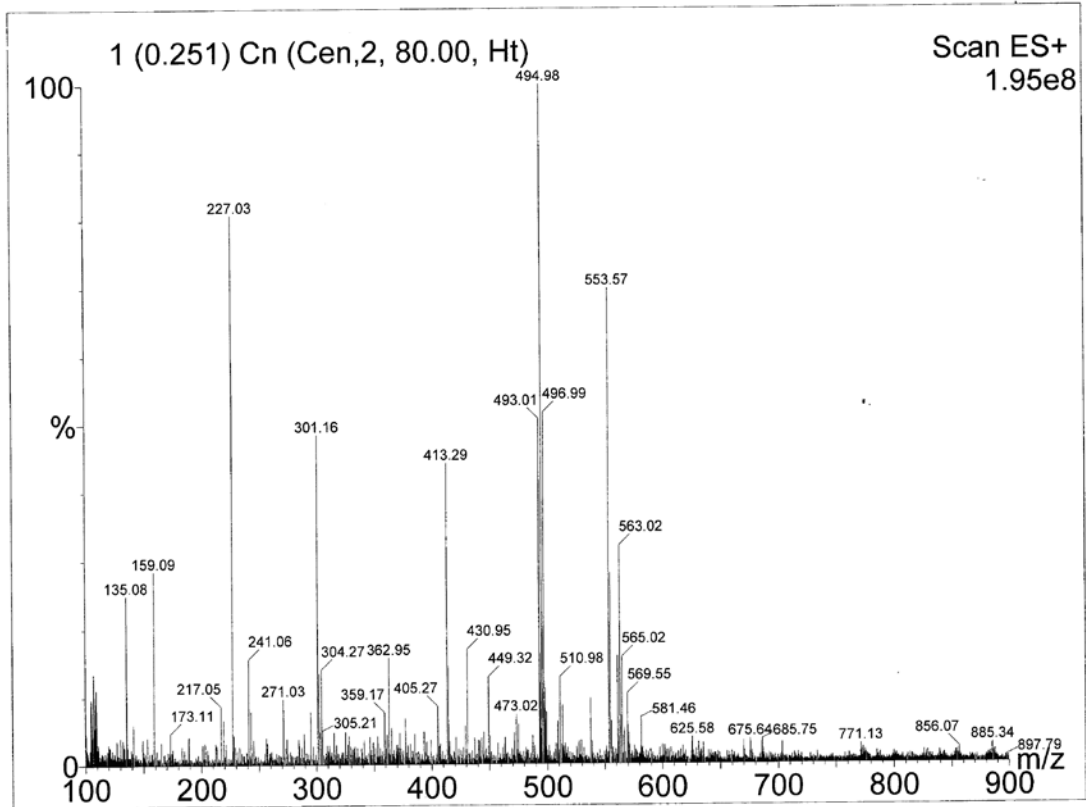


Şekil 3.31. S16 kodlu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm:

7,40-8,20 (11H, m, aromatik protonlar)

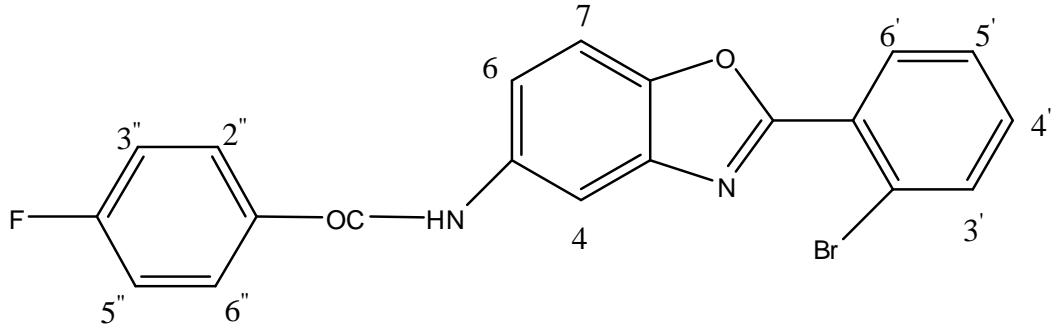
10,40 (1H, s, NH protonu)



Şekil 3.32. S16 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 493,01 ($M^+ + H + 23(Na)$,50)
 494,98 ($M^+ + H + 2 + 23(Na)$,100)
 496,99 ($M^+ + H + 4 + 23(Na)$,50)

3.1.17.N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-4-florobenzamid (S17)



Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

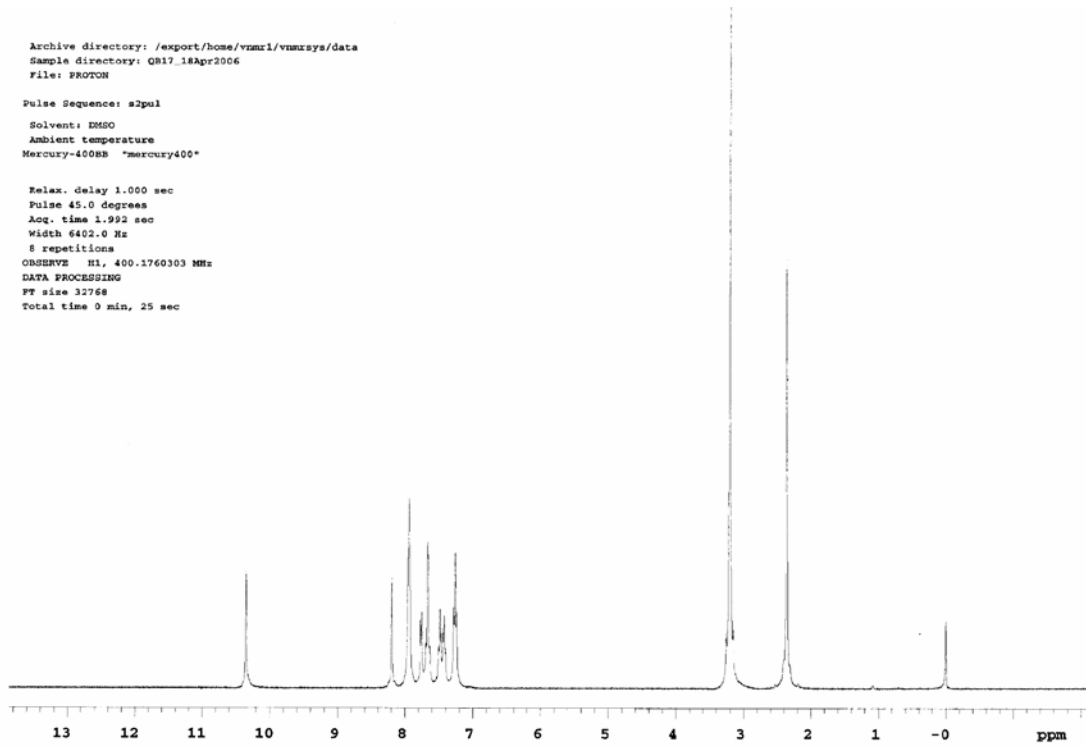
% Verim: 28,50

Erime Noktası: 150-152°C

Rf değeri: 0,60 (Kullanılan solvan sistemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	55,96	3,29	6,53
Bulunan:	55,63	3,05	6,53

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₀H₁₂BrF N₂O₂·H₂O

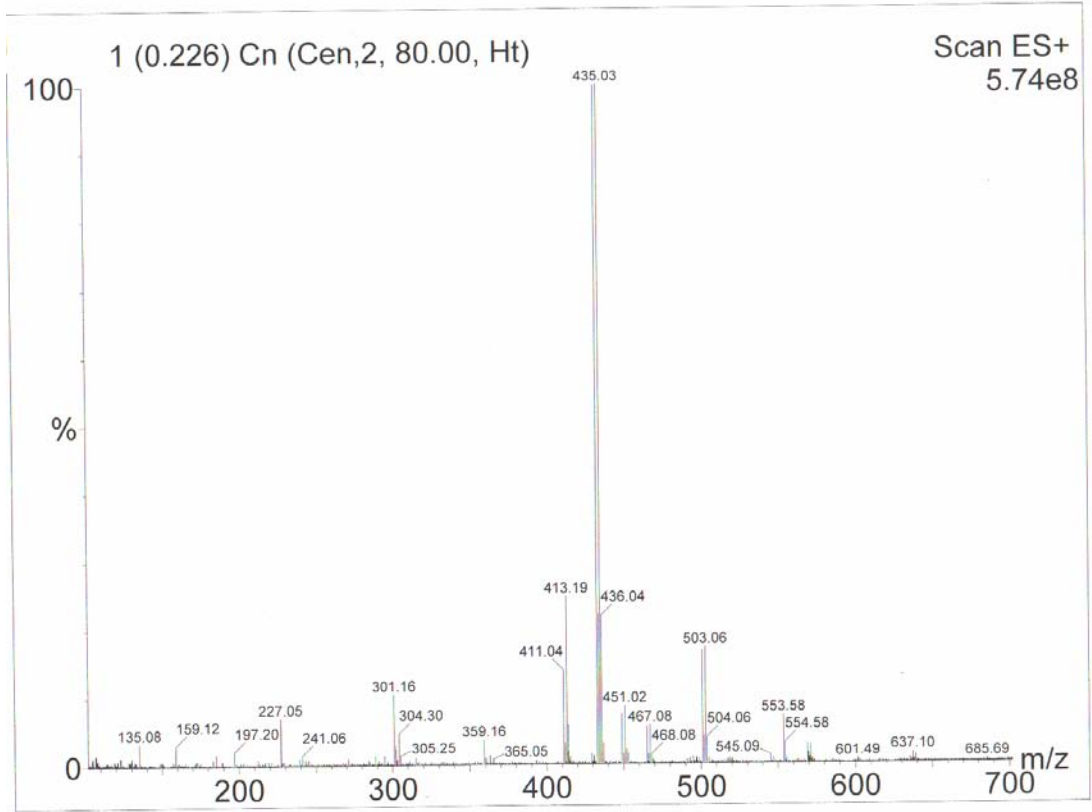


Şekil 3.33. S17 kodlu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm:

7,60-8,20 (11H, m, aromatik protonlar)

10,35 (1H, s, NH protonu)

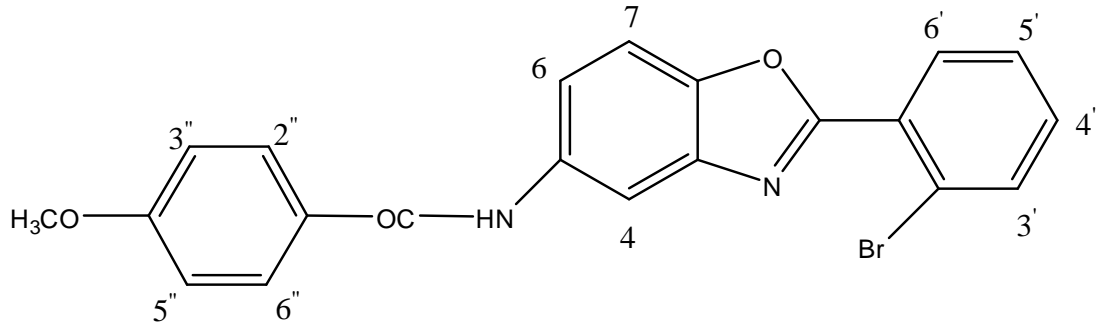


Şekil 3.34. S17 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 434,00 ($M^+ + H + 23$ (Na),50)

435,03 ($M^+ + H + 2 + 23$ (Na),50)

3.1.18.N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-4-metoksibenzamid (S18)



Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

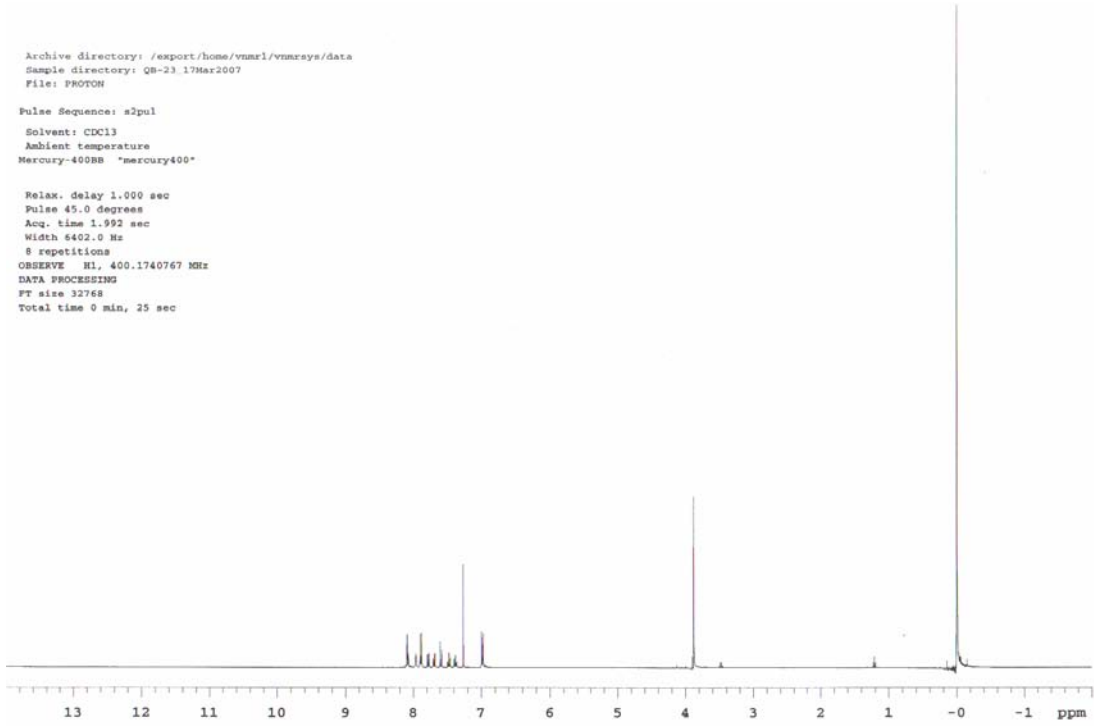
% Verim: 35,00

Erime Noktası: 151-153°C

Rf değeri: 0,47 (Kullanılan solvan sisitemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	57,86	3,80	6,42
Bulunan:	55,75	3,91	6,07

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₁H₁₅Br N₂O₃-0,70H₂O

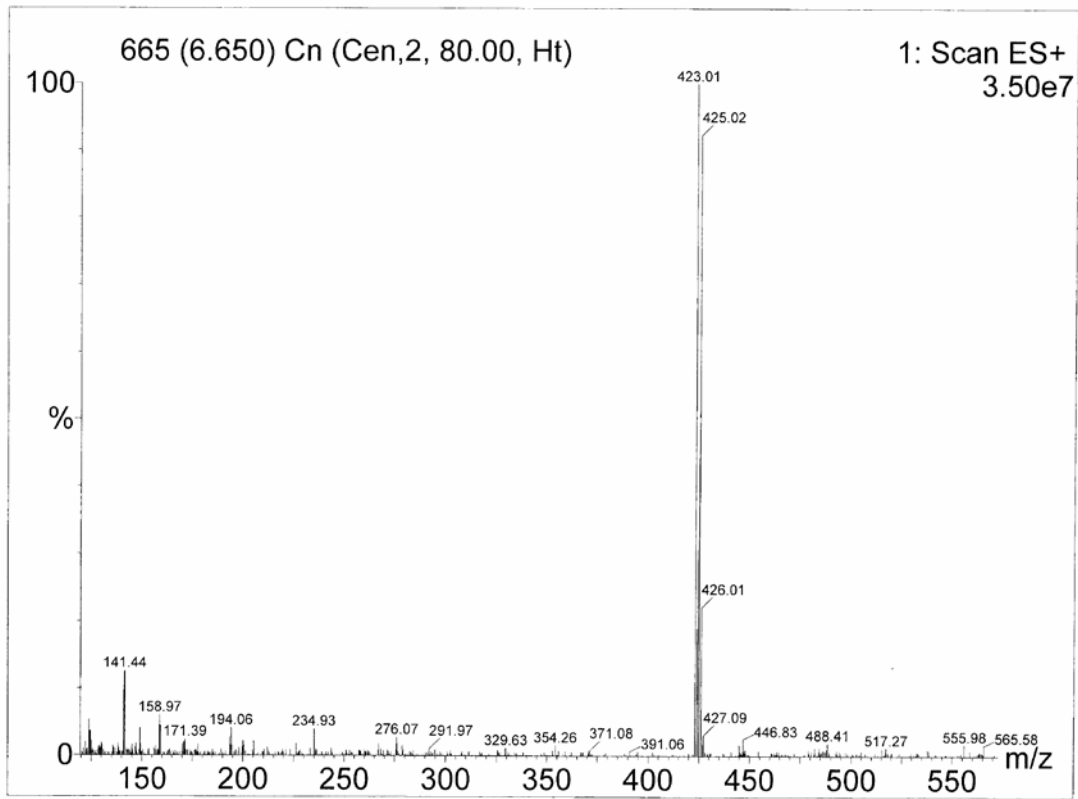


Şekil 3.35. S18 kodlu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃); δ ppm:

3,90 (1H, s, CH₃ protonları)

7,00-8,10 (12H, m, aromatik protonlar ve NH protonu)

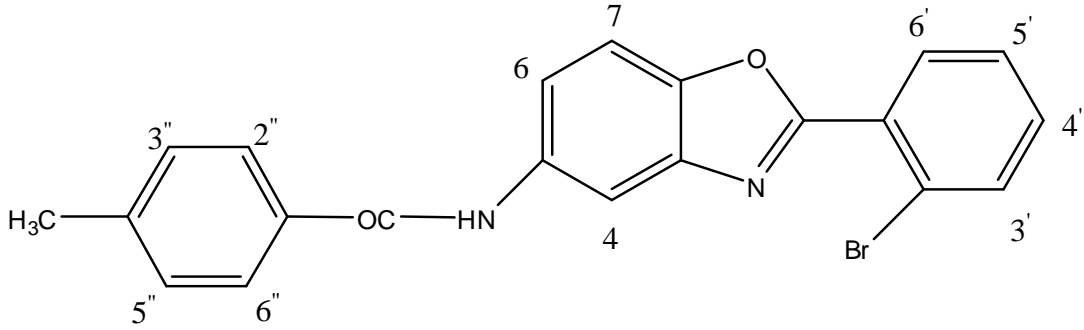


Şekil 3.36. S18 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 423,01 ($M^+ + H$,50)

425,02 ($M^+ + H + 2$,50)

3.1.19.N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-4-metilbenzamid (S19)



Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

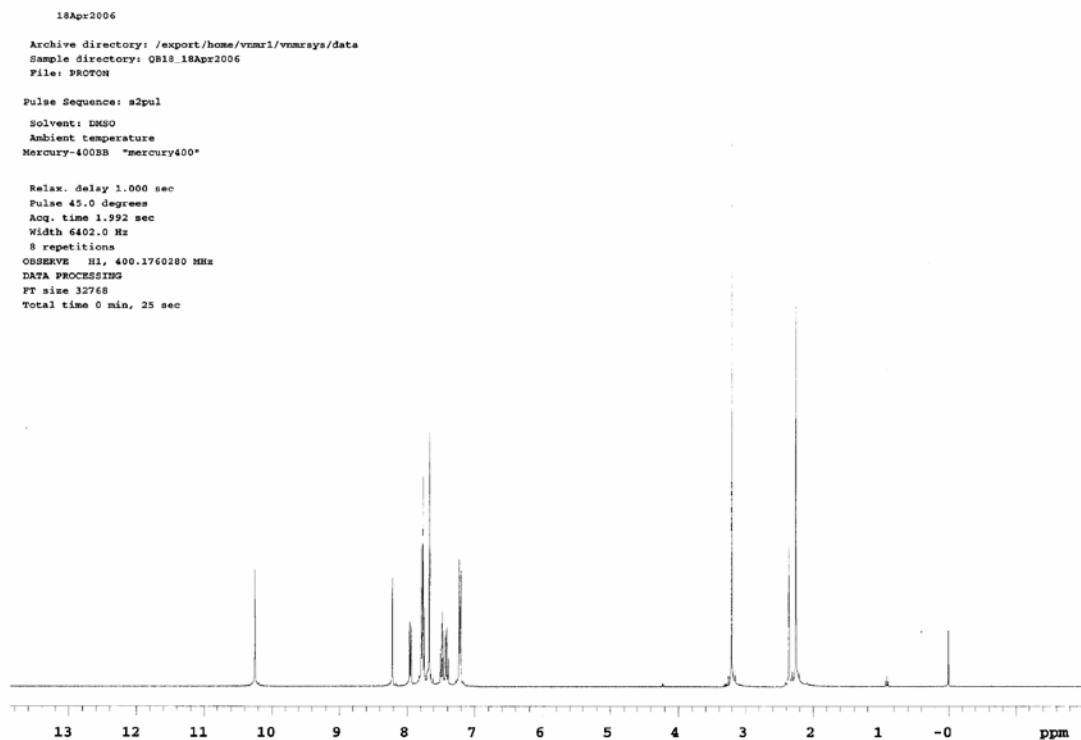
% Verim: 29,50

Erime Noktası: 192-194°C

Rf değeri: 0,48 (Kullanılan solvan sistemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	61,93	3,71	6,88
Bulunan:	61,85	3,49	6,88

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₁H₁₅Br N₂O₂



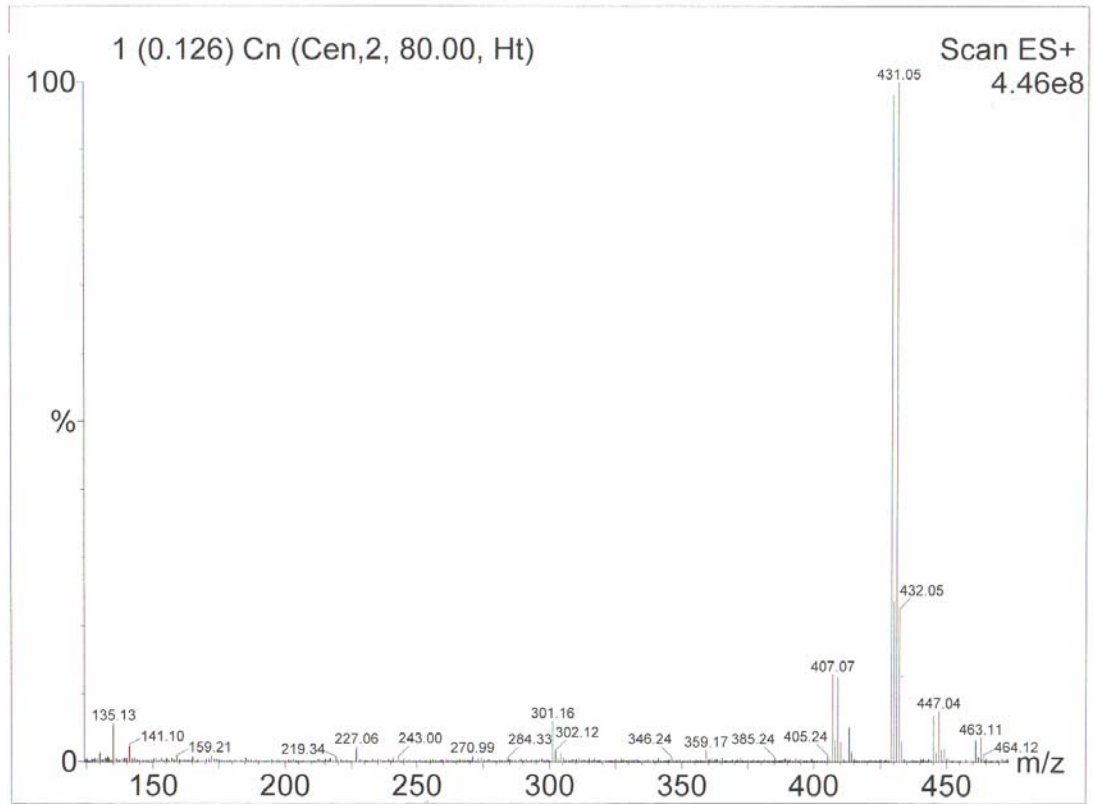
Şekil 3.37. S19 kodlu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm:

2,20 (3H, s, CH_3)

7,10-8,00 (11H, m, aromatik protonlar)

10,10 (1H, s, NH protonu)

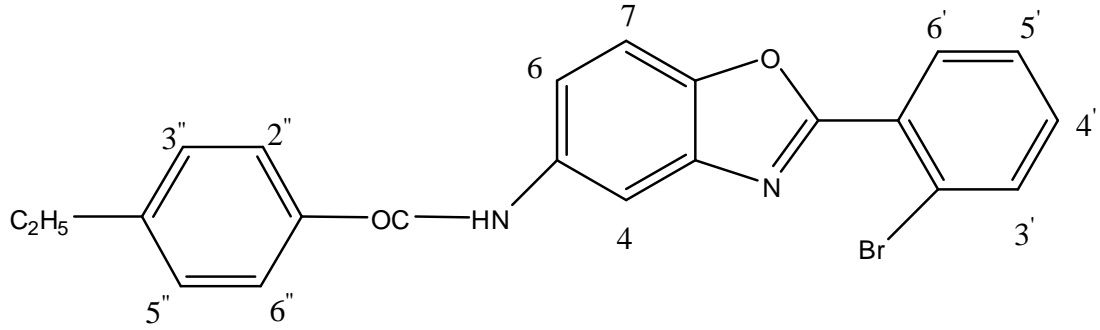


Şekil 3.38. S19 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 429,00 ($M^+ + H + 23(Na)$, 50)

431,00 ($M^+ + H + 2 + 23(Na)$, 50)

3.1.20.N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-4-etilbenzamid (S20)



Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

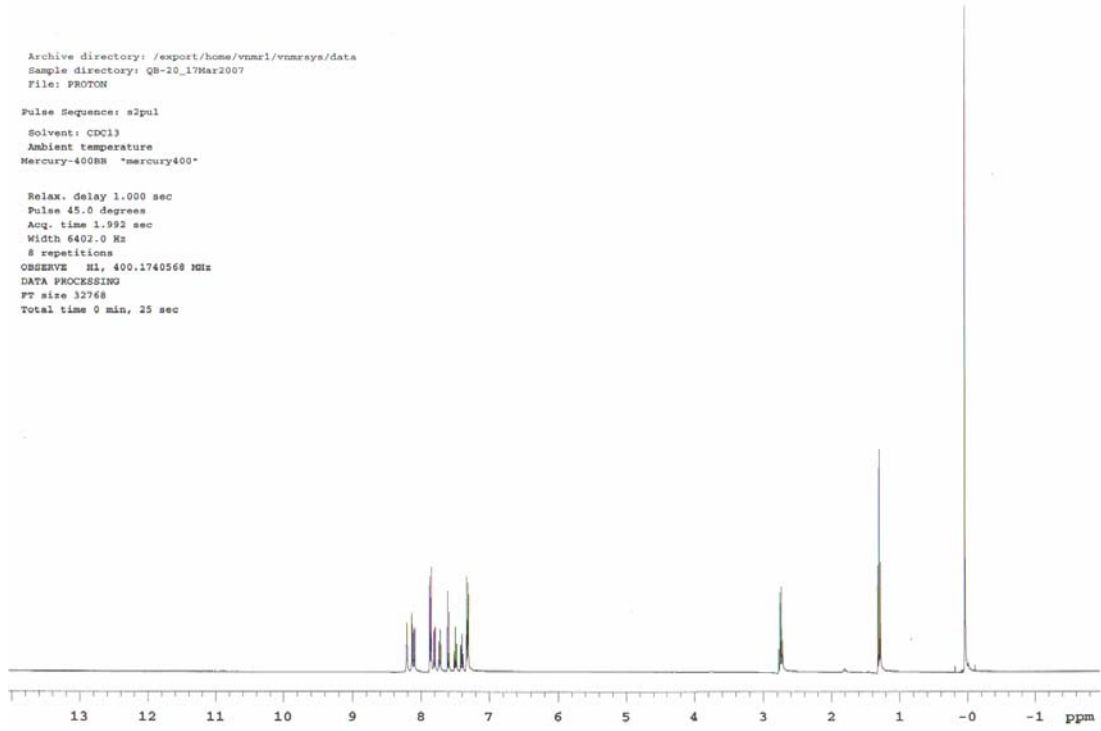
% Verim: 20,35

Erime Noktası: 139-141°C

Rf değeri: 0,75 (Kullanılan solvan sistemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	62,72	4,07	6,65
Bulunan:	62,35	4,10	6,65

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₂H₁₇Br N₂O₂



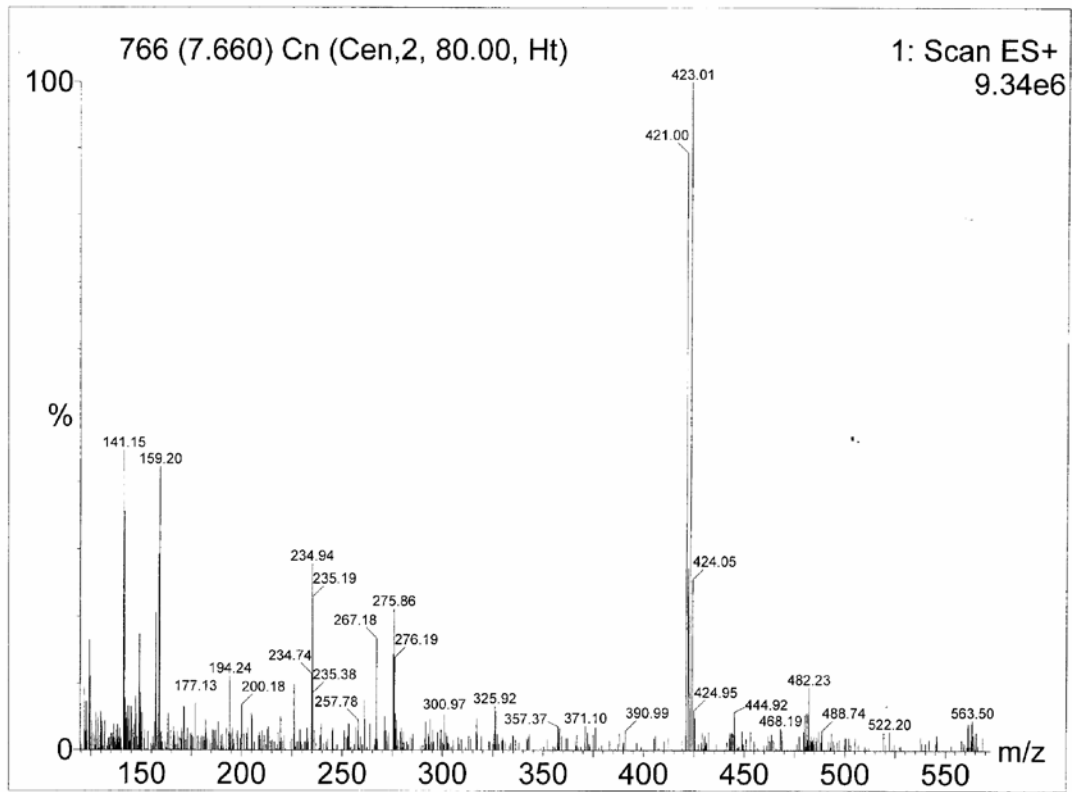
Şekil 3.39. S20 kodlu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃); δ ppm:

1,25 (3H, t, CH₃-CH₂)

2,75 (2H, q, CH₃-CH₂)

7,30-8,25 (12H, m, aromatik protonlar ve NH protonu)

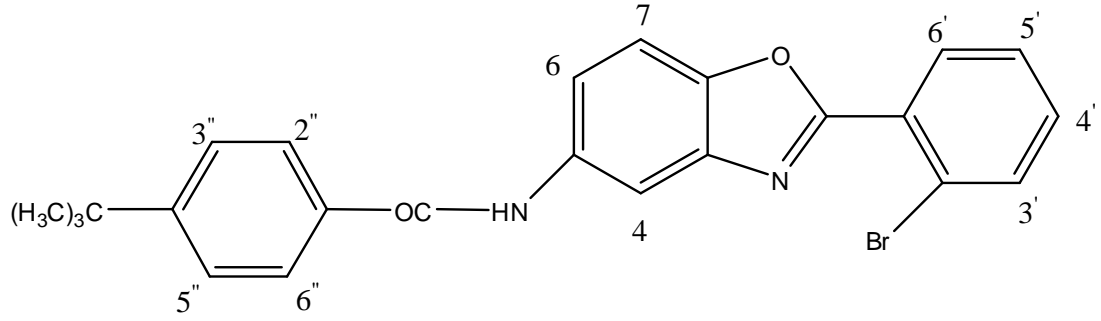


Şekil 3.40. S20 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 421,00 ($M^+ + H$, 50)

423,00 ($M^+ + H + 2$, 50)

3.1.21.N-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il]-4-t-butilbenzamid (S21)



Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

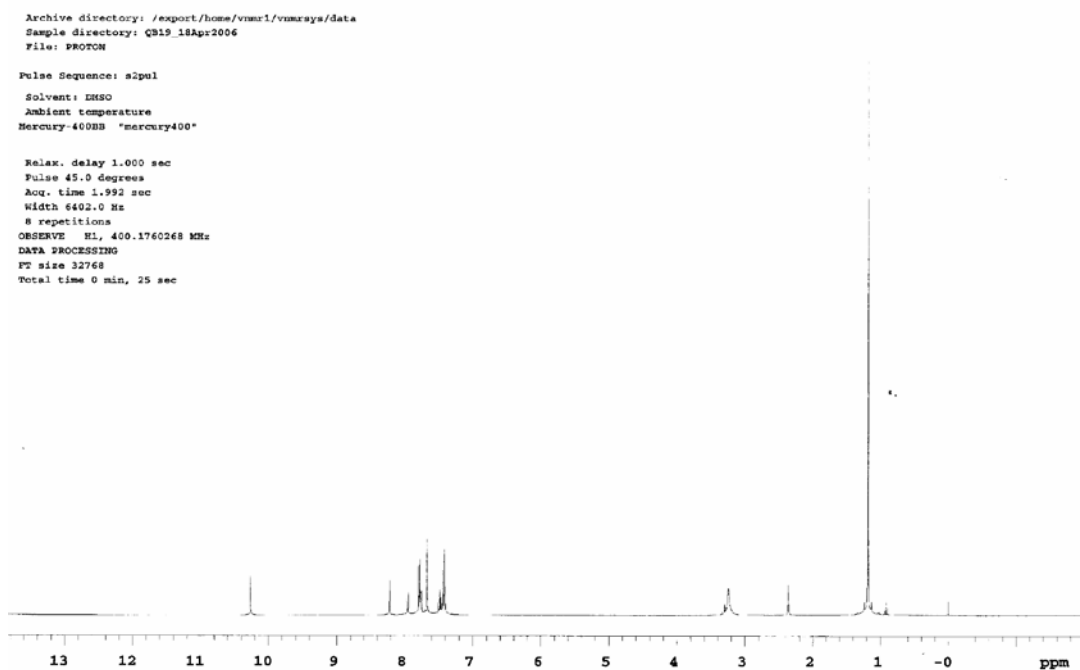
% Verim: 40,22

Erime Noktası: 112-114°C

Rf değeri: 0,66 (Kullanılan solvan sistemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	61,67	4,96	5,99
Bulunan:	61,26	4,92	5,94

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₄H₂₁Br N₂O₂·H₂O



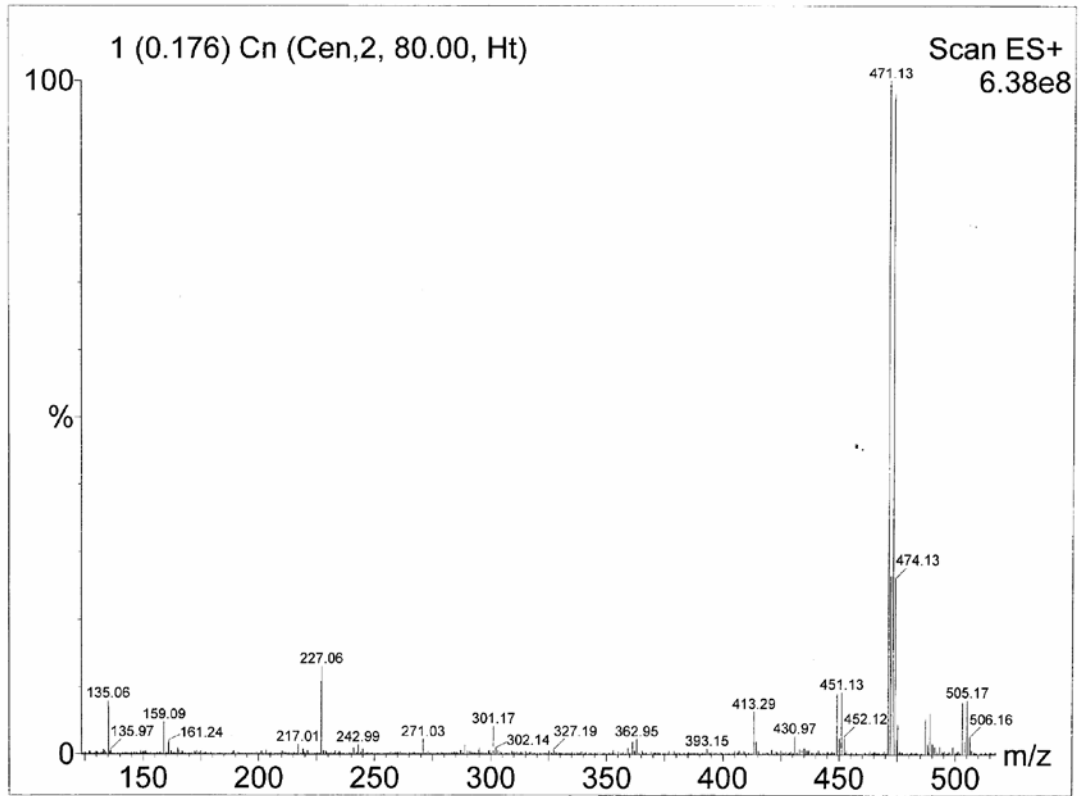
Şekil 3.41. S21 kodlu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm:

1,10 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ protonları)

7,35-8,20 (11H, m, aromatik protonlar)

10,10 (1H, s, NH protonu)

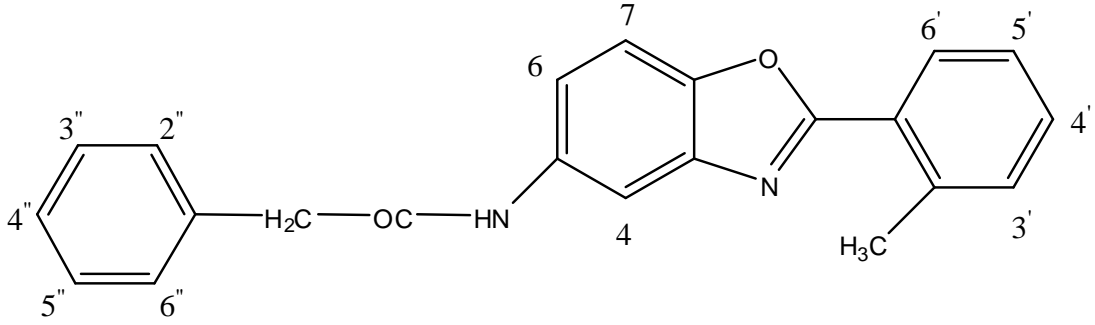


Şekil 3.42. S21 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 471,00 ($M^+ + H + 23(\text{Na})$, 50)

473,00 ($M^+ + H + 2 + 23(\text{Na})$, 50)

3.1.22.N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-fenilasetamid (S22)



Yöntem 2'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

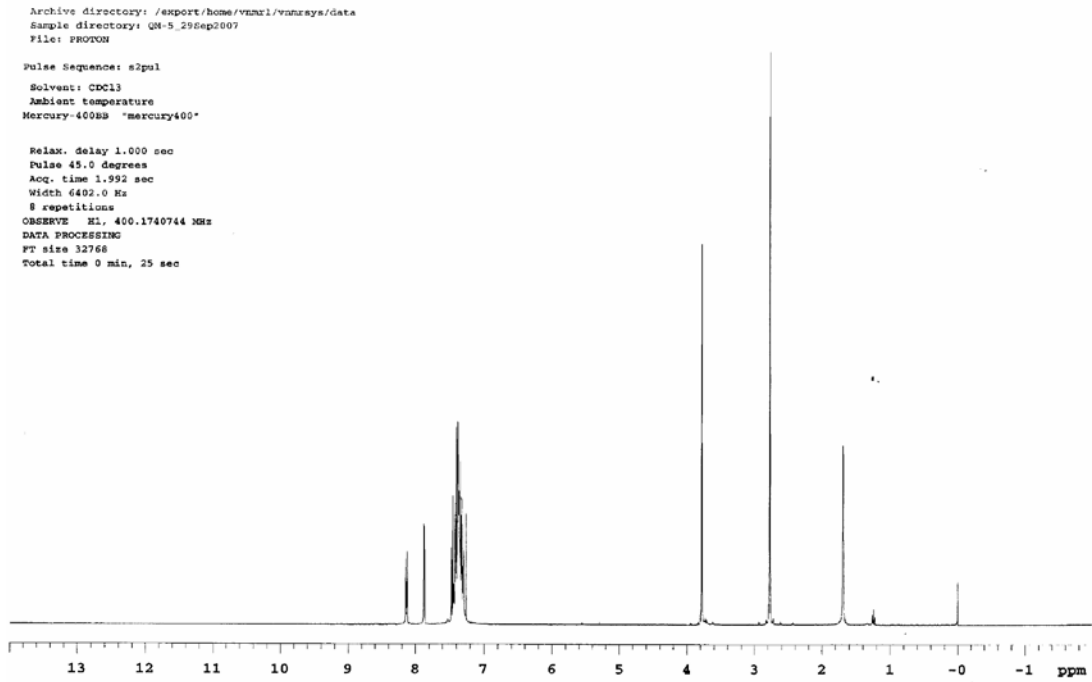
% Verim: 34,18

Erime Noktası: 168-170°C

Rf değeri: 0,45 (Kullanılan solvan sisitemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	75,21	5,45	8,00
Bulunan:	75,25	5,44	8,02

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₂H₁₈N₂O₂-0,50H₂O



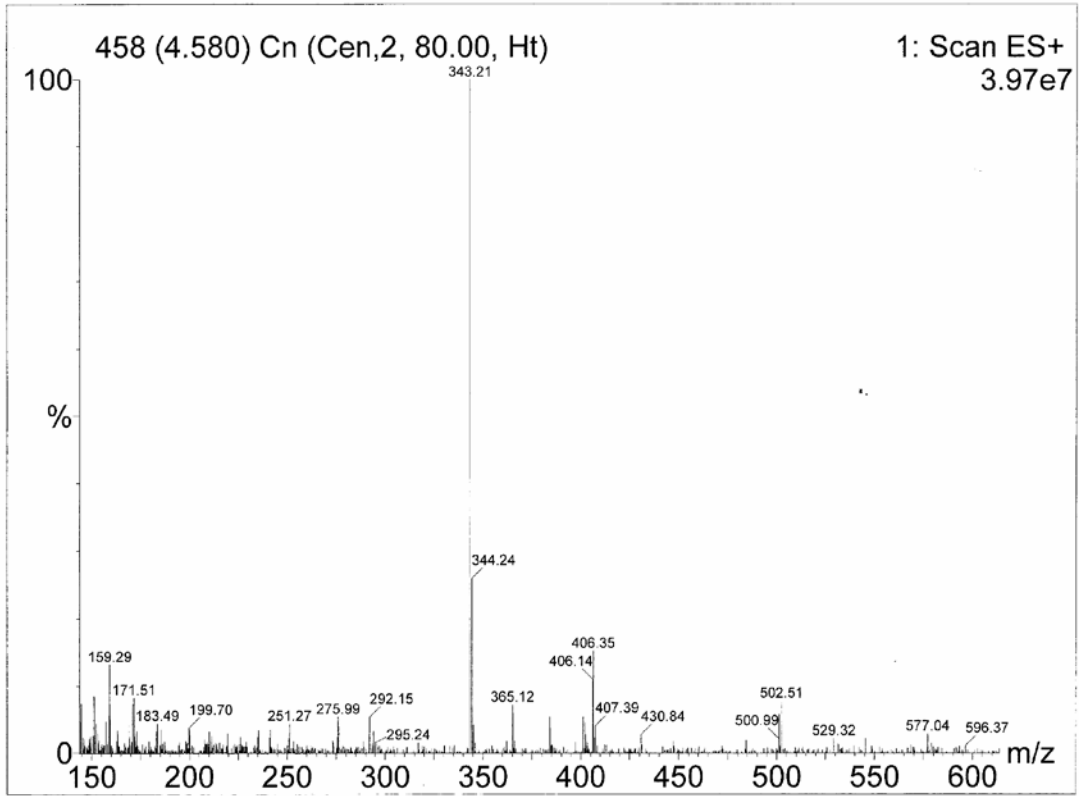
Şekil 3.43. S22 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3); δ ppm:

2,79 (3H, s, CH_3 protonları)

3,80 (2H, s, CH_2 protonları)

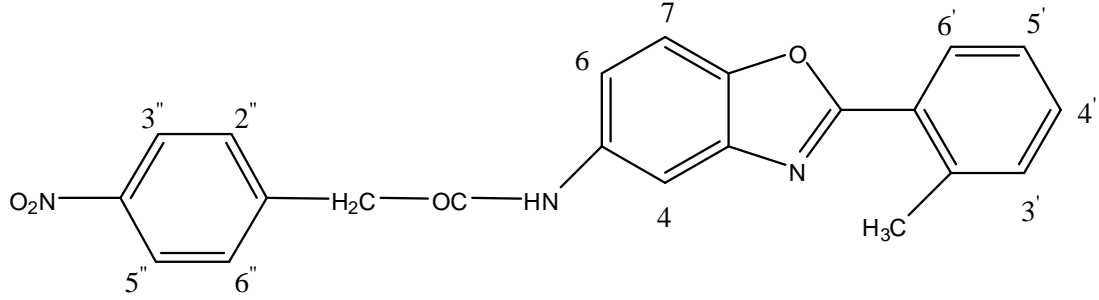
7,25 -7,48 (13H, m, aromatik protonlar ve NH protonu)



Şekil 3.44. S22 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 343,00 (M⁺+H,100)

3.1.23.N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-nitrofenil)asetamid (S23)



Yöntem 2'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

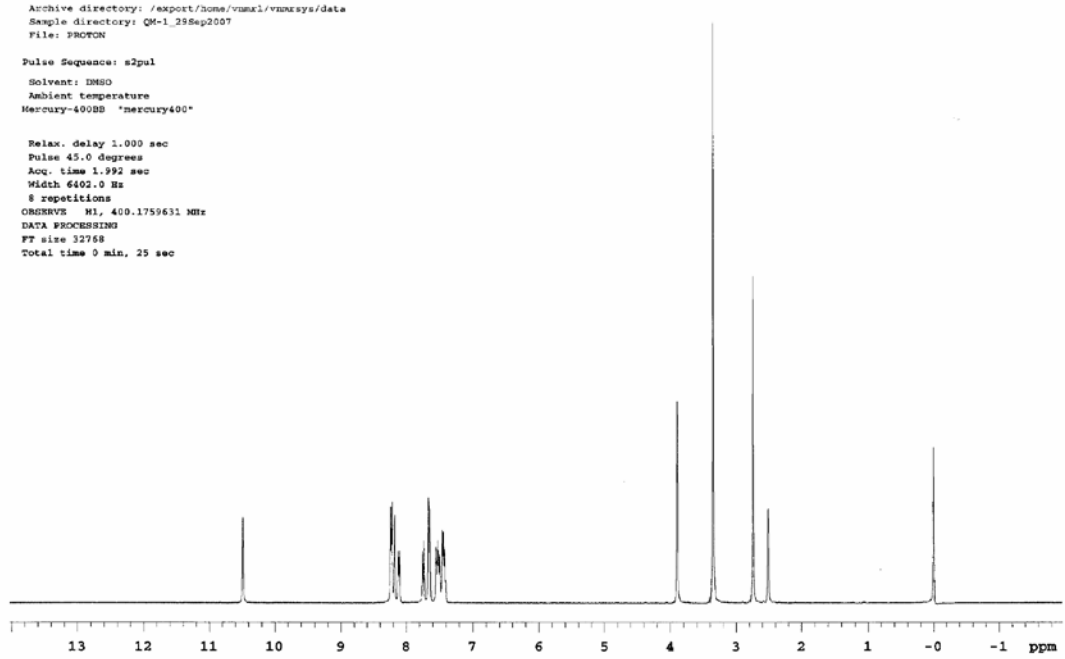
% Verim: 16,43

Erime Noktası: 197-199°C

Rf değeri: 0,32 (Kullanılan solvan sisitemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	65,18	4,72	10,36
Bulunan:	64,92	4,64	10,31

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₂H₁₇N₃O₄-H₂O



Şekil 3.45. S23 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

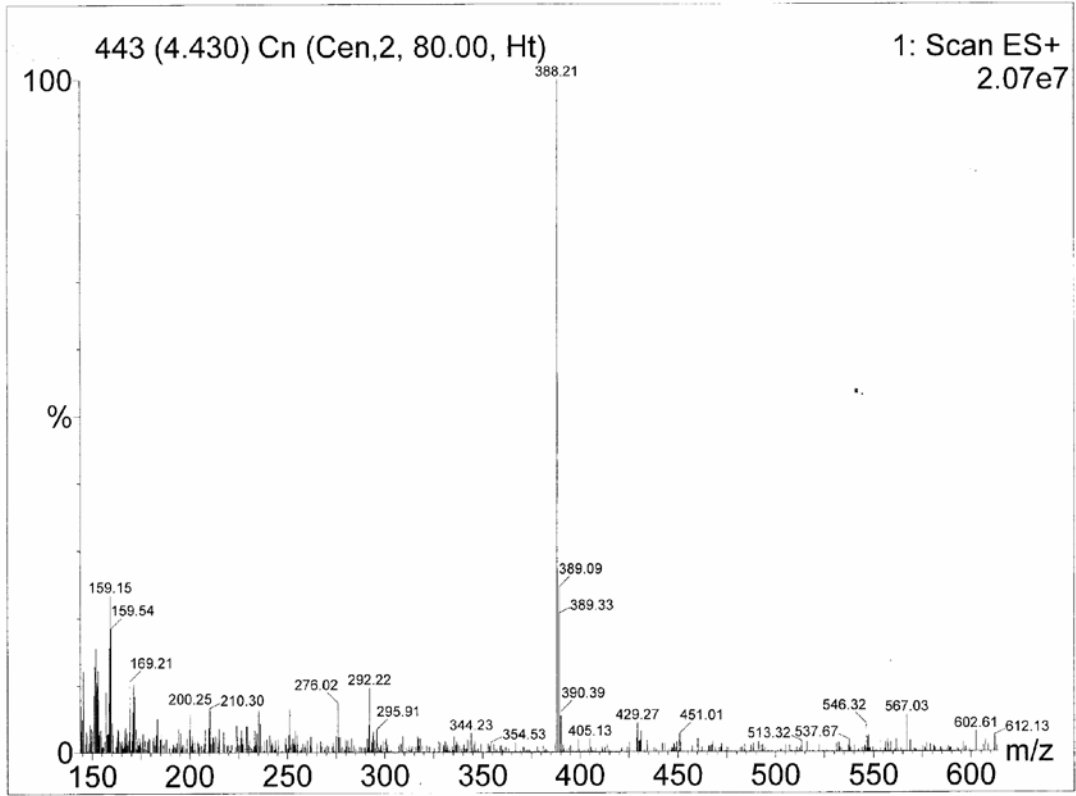
$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO); δ ppm:

2,90 (3H, s, CH_3 protonları)

4,00 (2H, s, CH_2 protonları)

6,90-8,30 (11H, m, aromatik halka protonları)

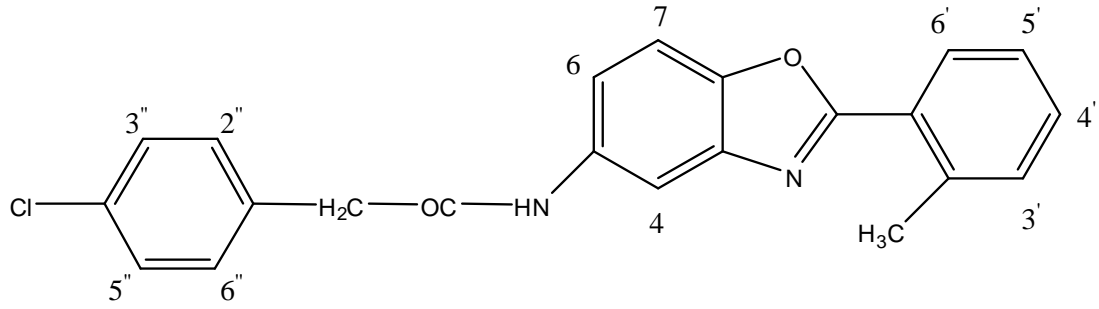
10,50 (1H, s, NH protonu)



Şekil 3.46. S23 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 388,21 (M⁺+H,100)

3.1.24.N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-klorofenil)asetamid (S24)



Yöntem 2'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

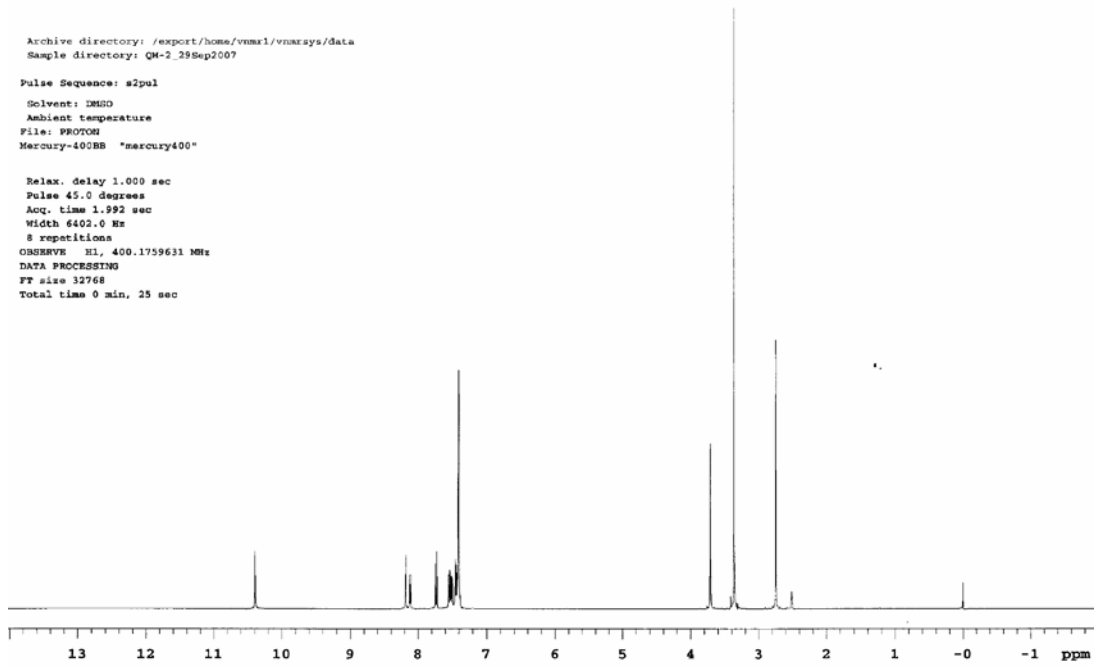
% Verim: 18,27

Erime Noktası: 189-191°C

Rf değeri: 0,35 (Kullanılan solvan sisitemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	66,92	4,85	7,09
Bulunan:	66,87	4,56	7,09

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₂H₁₇ClN₂O₂·H₂O



Şekil 3.47. S24 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO); δ ppm:

2,80 (3H, s, CH_3 protonları)

3,70 (2H, s, CH_2 protonları)

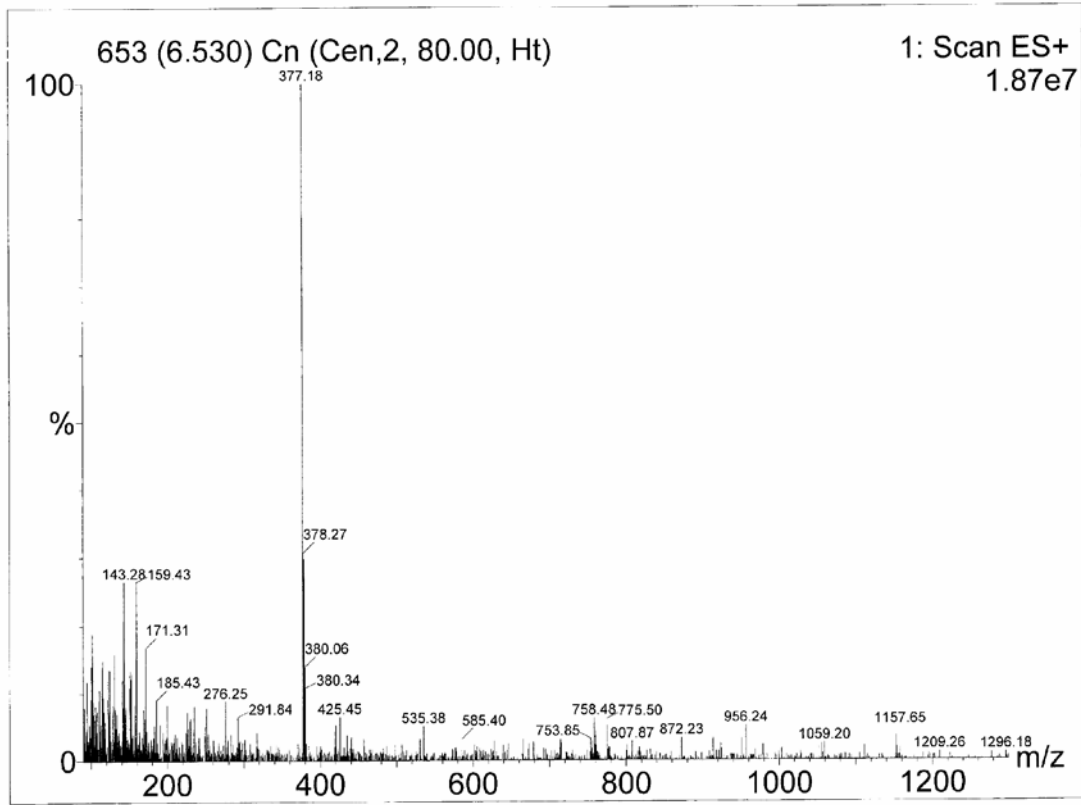
6,90 -7,50 (8H, m, 2', 3', 4', 5', 2'', 3'', 5'', 6'' konumlarındaki protonlar)

7,70 (1H, d, $J_{7,6} = 8,8$ 7. konum protonu)

8,10 (1H, d, $J_{6,7} = 7,6$ 6. konum protonu)

8,20 (1H, d, $J_{4,6} = 2$ 4. konum protonu)

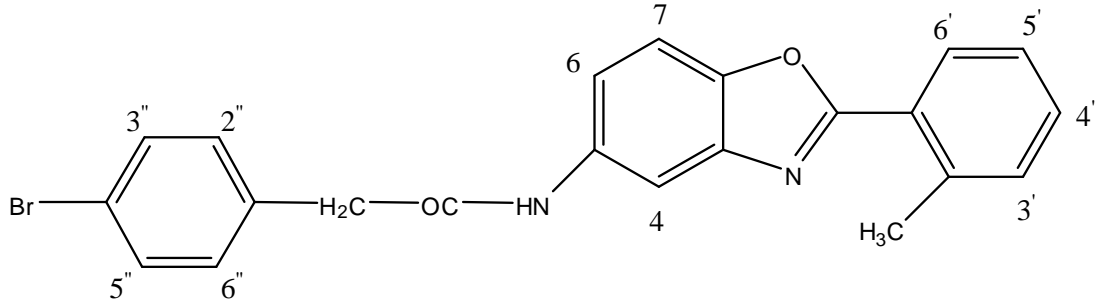
10,40 (1H, s, NH protonu)



Şekil 3.48. S24 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 377,18 (M⁺+H,100)

**3.1.25.N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-bromofenil)asetamid
(S25)**



Yöntem 2'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

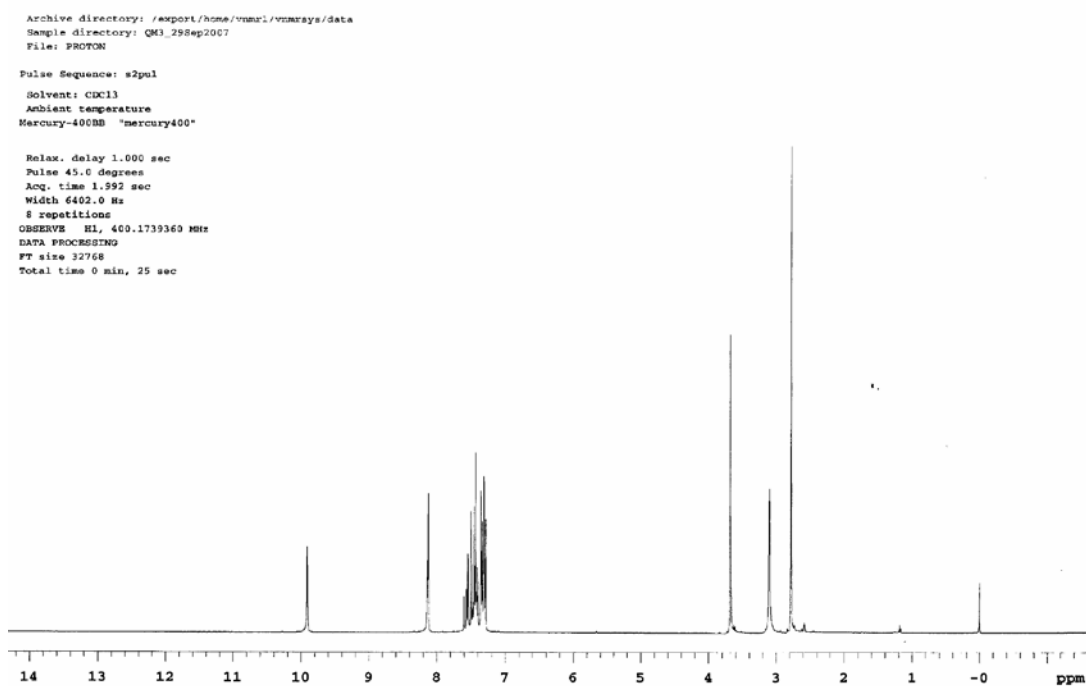
% Verim: 27,35

Erime Noktası: 206-208°C

Rf değeri: 0,36 (Kullanılan solvan sisitemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	60,39	4,33	6,41
Bulunan:	60,03	3,98	6,44

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₂H₁₇ BrN₂O₂-0,90H₂O



Şekil 3.49. S25 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3); δ ppm:

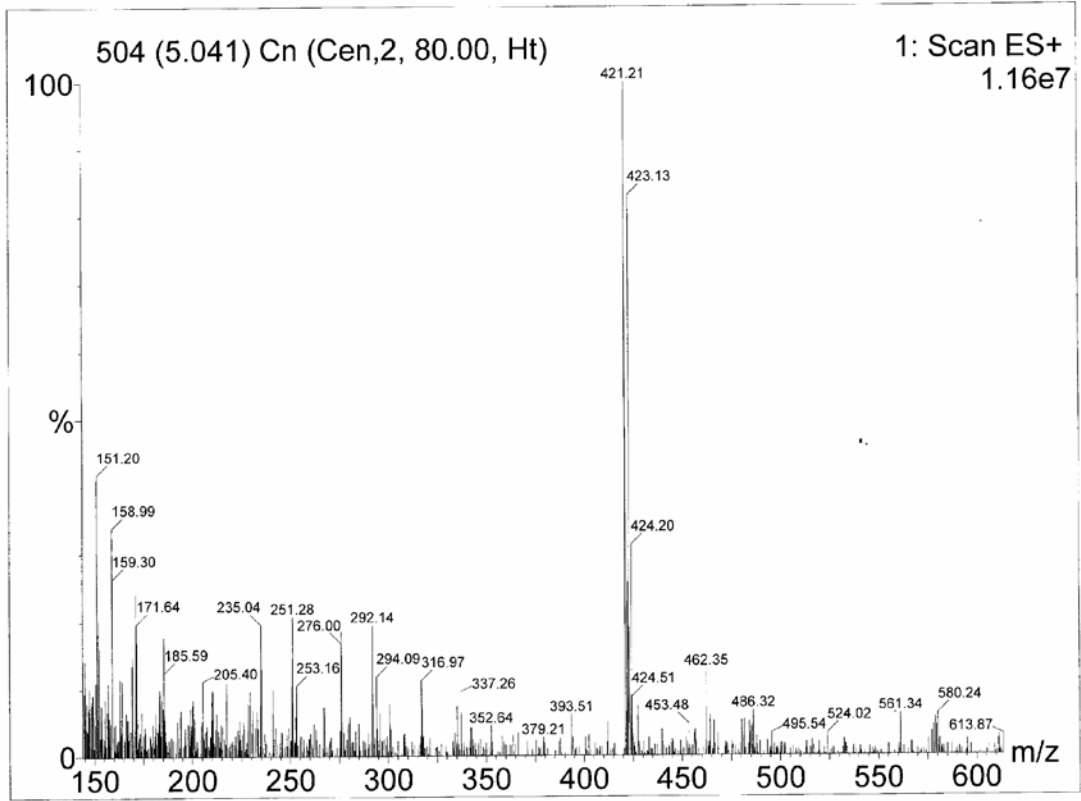
2,80 (3H, s, CH_3 protonları)

3,70 (2H, s, CH_2 protonları)

7,28 -7,62 (9H, m, 4, 6, 7, 2', 3', 4', 5', 2'', 6'' konumlarındaki protonlar)

8,15 (2H, d, $J_{3'',2''} = J_{5'',6''} = 8,53$, 3'', 5'' konumlarındaki protonlar)

10,00 (1H, s, NH protonu)

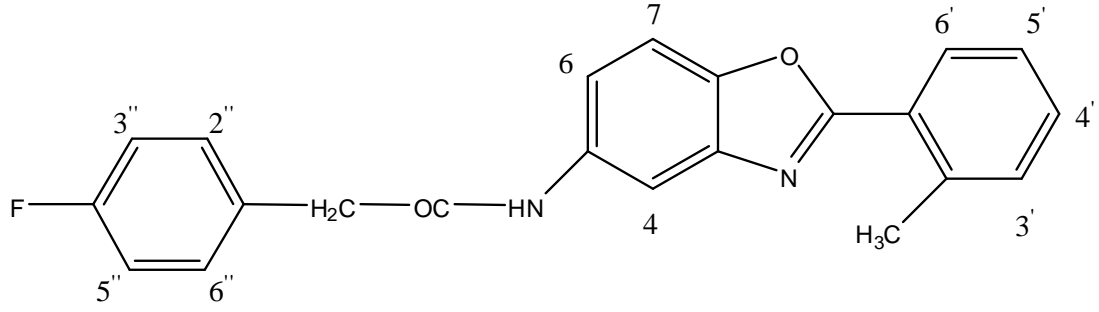


Şekil 3.50. S25 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 421,21 ($M^+ + H$,50)

423,13 ($M^+ + H + 2$,50)

3.1.26.N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-florofenil)asetamid (S26)



Yöntem 2'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

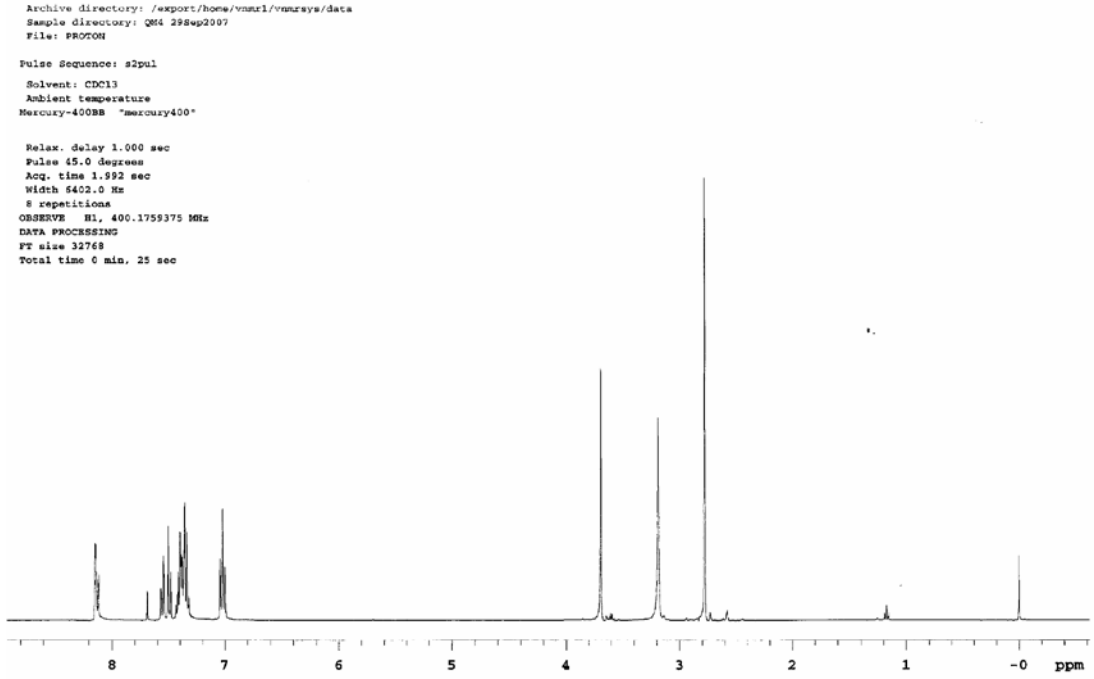
% Verim: 49,14

Erime Noktası: 192-194°C

Rf değeri: 0,34 (Kullanılan solvan sisitemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	69,17	5,11	7,34
Bulunan:	68,97	4,73	7,40

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₂H₁₇FN₂O₂·1,20H₂O



Şekil 3.51. S26 kodlu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu

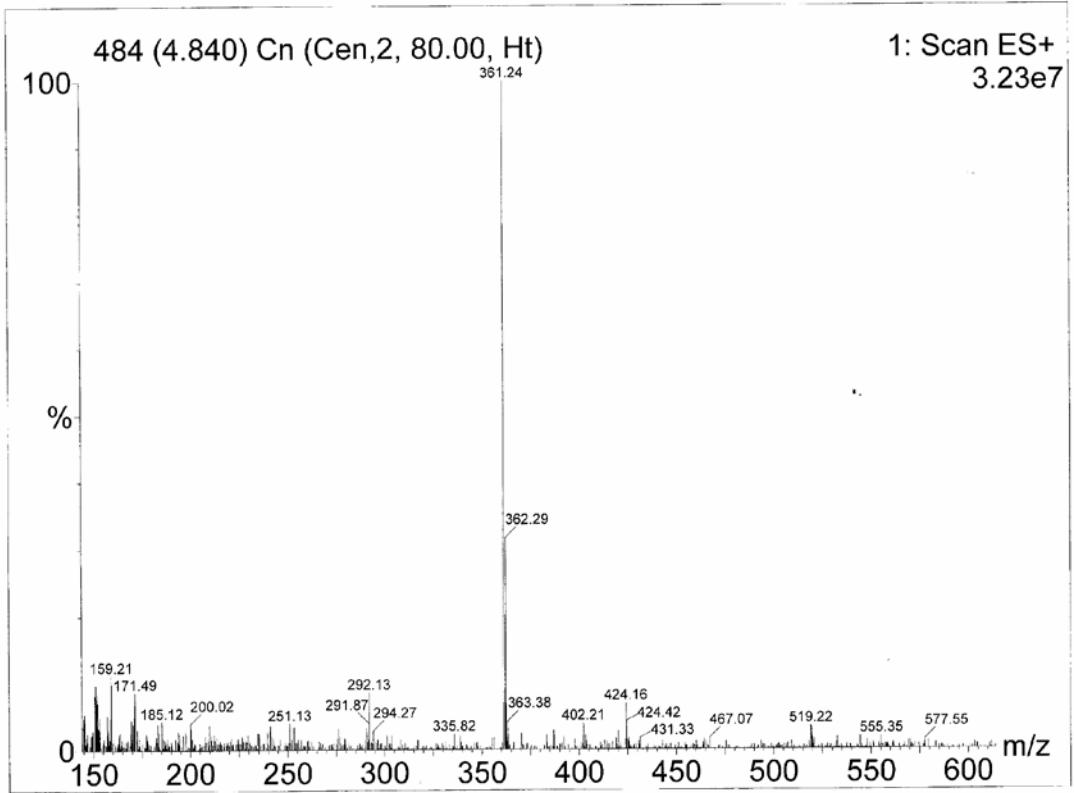
¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃); δ ppm:

2,80 (3H, s, CH₃ protonları)

3,70 (2H, s, CH₂ protonları)

7,00 -8,20 (11H, m, aromatik protonlar)

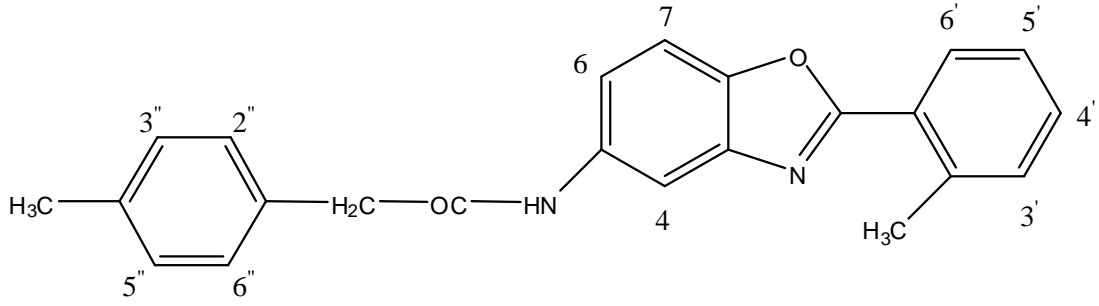
NH protonu gözlenememiştir



Şekil 3.52. S26 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 361,24 (M⁺+H,100)

3.1.27.N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-metilfenil)asetamid (S27)



Yöntem 2'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

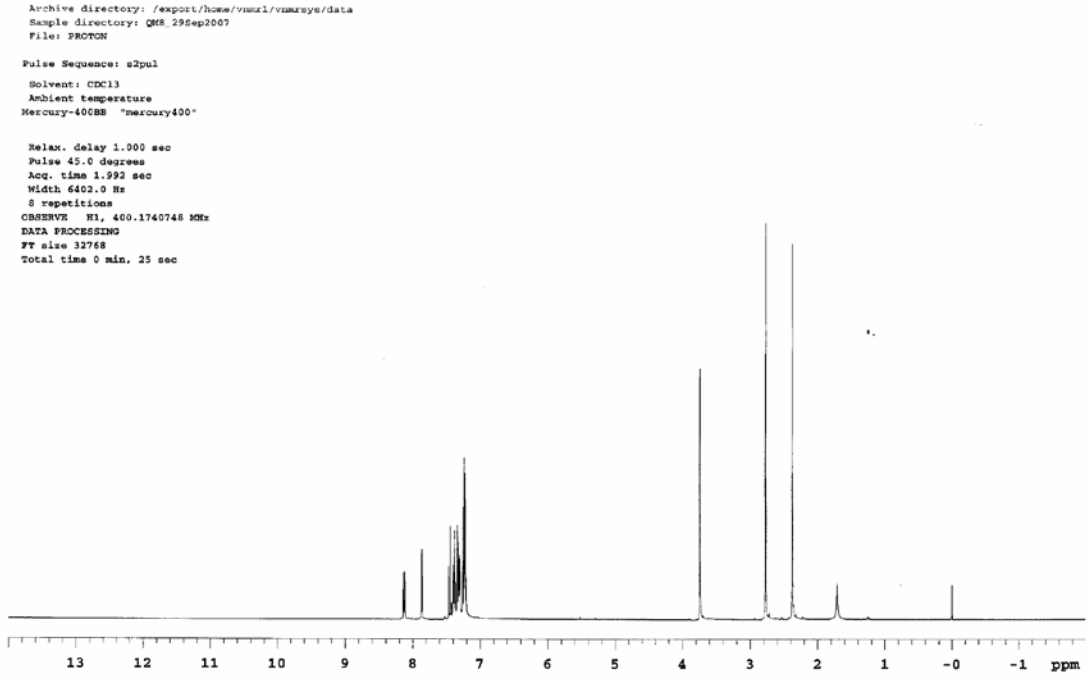
% Verim: 31,19

Erime Noktası: 176-178°C

Rf değeri: 0,56 (Kullanılan solvan sistemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	75,22	5,81	7,63
Bulunan:	74,98	5,33	7,64

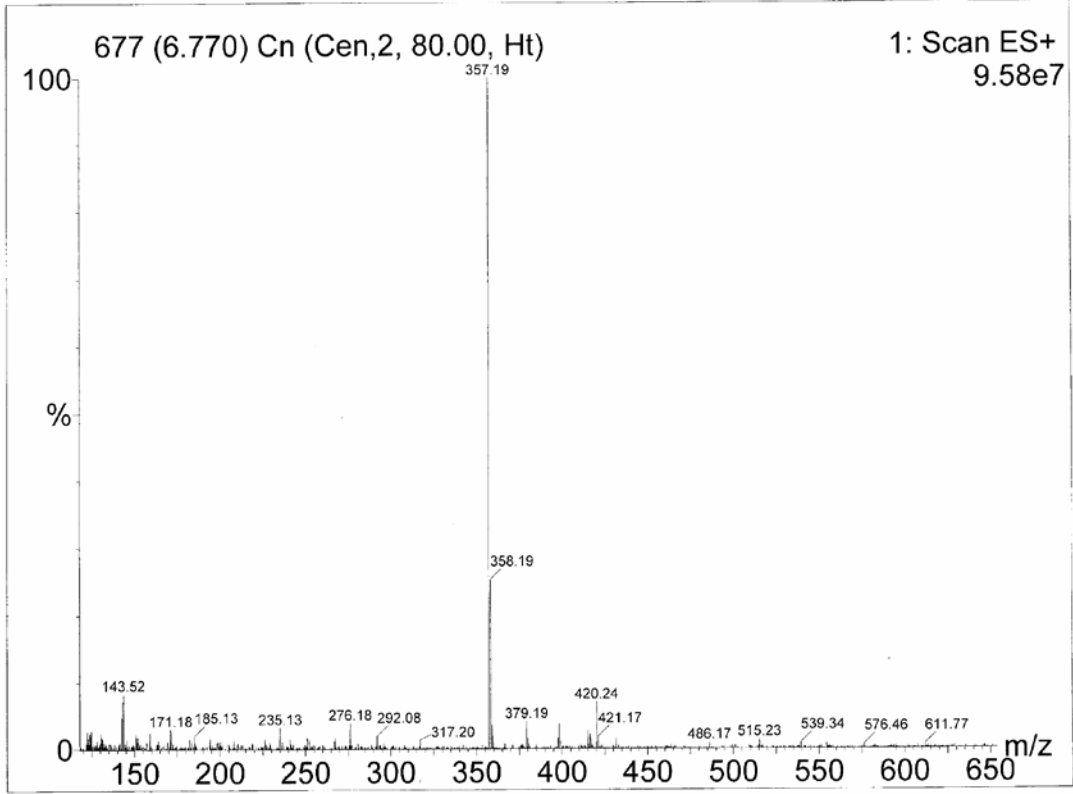
Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₃H₂₀ N₂O₂·0,60H₂O



Şekil 3.53. S27 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3); δ ppm:

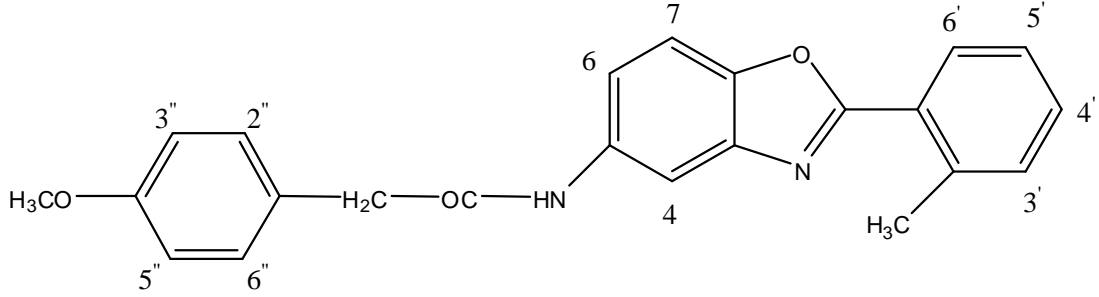
- 2,38 (3H, s, CH_3 protonları)
- 2,68 (3H, s, CH_3 protonları)
- 3,76 (2H, s, CH_2 protonları)
- 7,20 -7,46 (10H, m, aromatik protonlar ve NH protonu)
- 7,86 (1H, d, $J_{4,6} = 2$ 4. konumdaki proton)
- 8,14 (1H, d, $J_{6,4} = 2$, $J_{6,7} = 9,6$ 6. konumdaki proton)



Şekil 3.54. S27 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 357,19 (M⁺+H,100)

3.1.28.N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-metoksifenil) asetamid (S28)



Yöntem 2'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

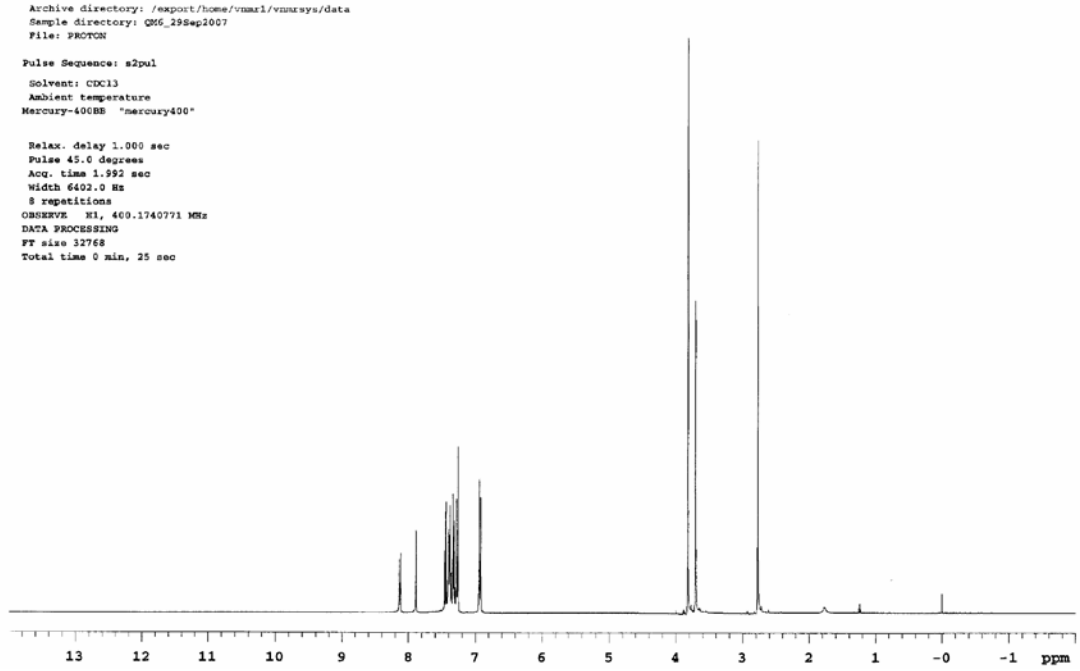
% Verim: 36,50

Erime Noktası: 162-164°C

Rf değeri: 0,59 (Kullanılan solvan sisitemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	74,18	5,41	7,52
Bulunan:	73,92	5,39	7,45

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₃H₂₀N₂O₃



Şekil 3.55. S28 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3); δ ppm:

2,78 (3H, s, CH_3 protonları)

3,70 (2H, s, CH_2 protonları)

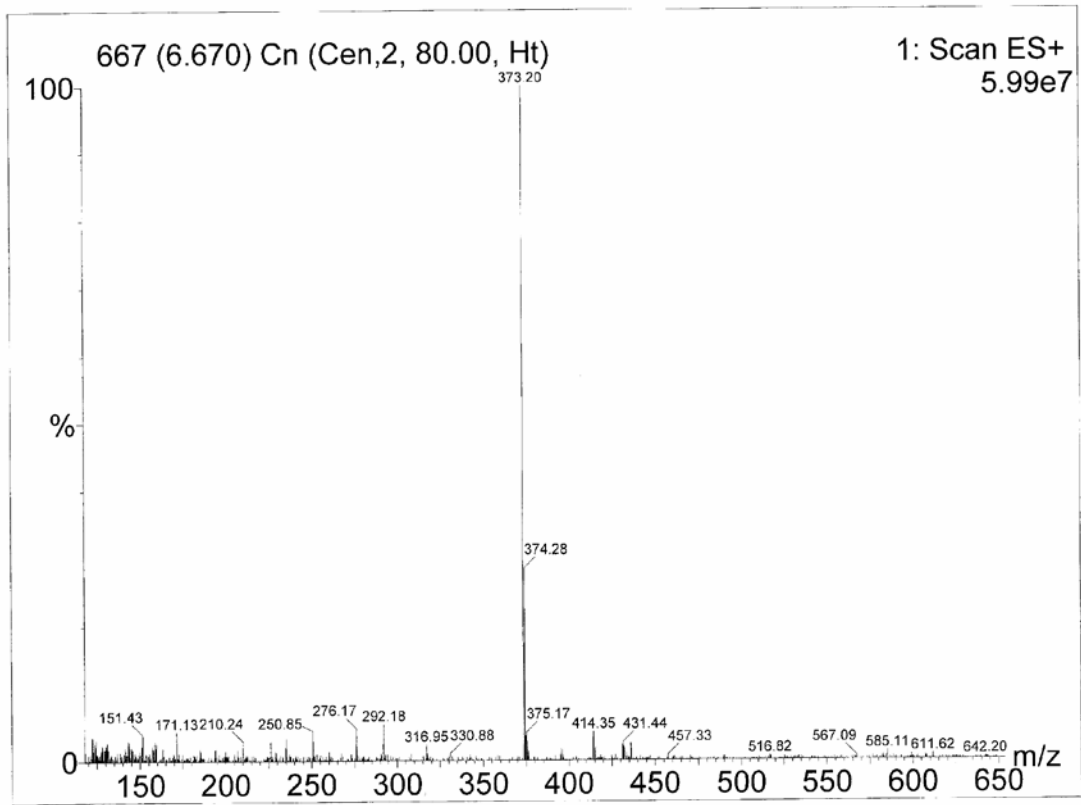
3,76 (3H, s, CH_3 protonları)

6,90-6,98 (2H, d, $J_{3'',2''} = J_{5'',6''} = 8,8$ 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar)

7,25-7,48 (8H, m, 2', 3', 4', 5', 2'', 6'' konumlarındaki protonlar ve NH protonu)

7,90 (1H, d, $J_{4,6} = 2$ 4. konumdaki proton)

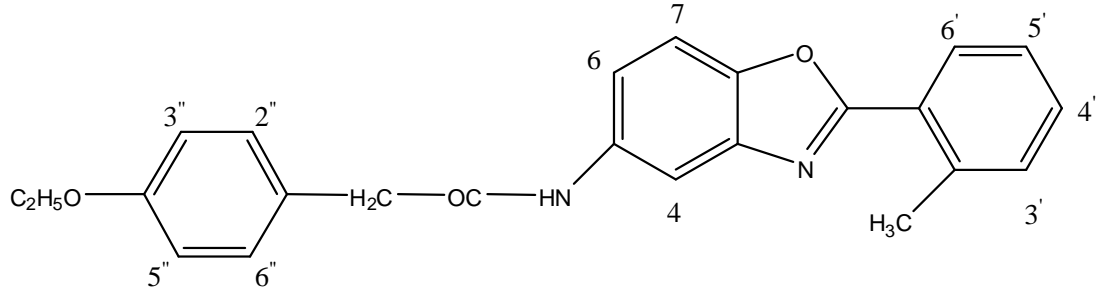
8,25 (1H, d, $J_{6,7} = 7,6$ 6. konumdaki proton)



Şekil 3.56. S28 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 373,20 (M⁺+H,100)

**3.1.29.N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-etoksifenil)asetamid
(S29)**



Yöntem 2'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

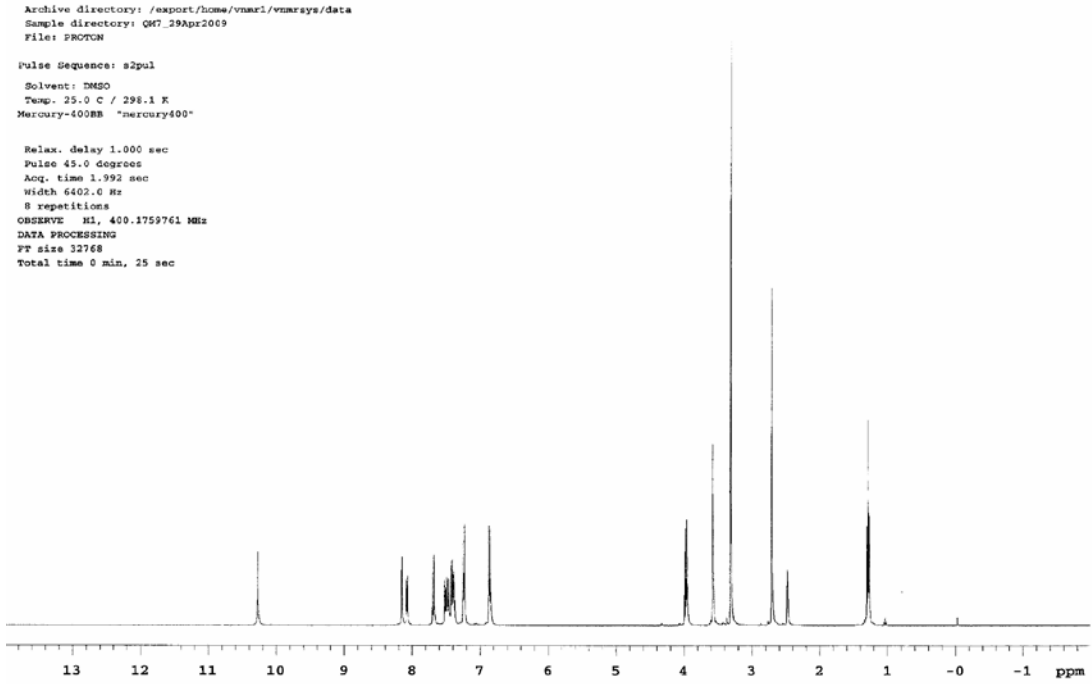
% Verim: 36,34

Erime Noktası: 188-190°C

Rf değeri: 0,54 (Kullanılan solvan sisitemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	73,56	5,81	7,15
Bulunan:	73,39	5,48	7,10

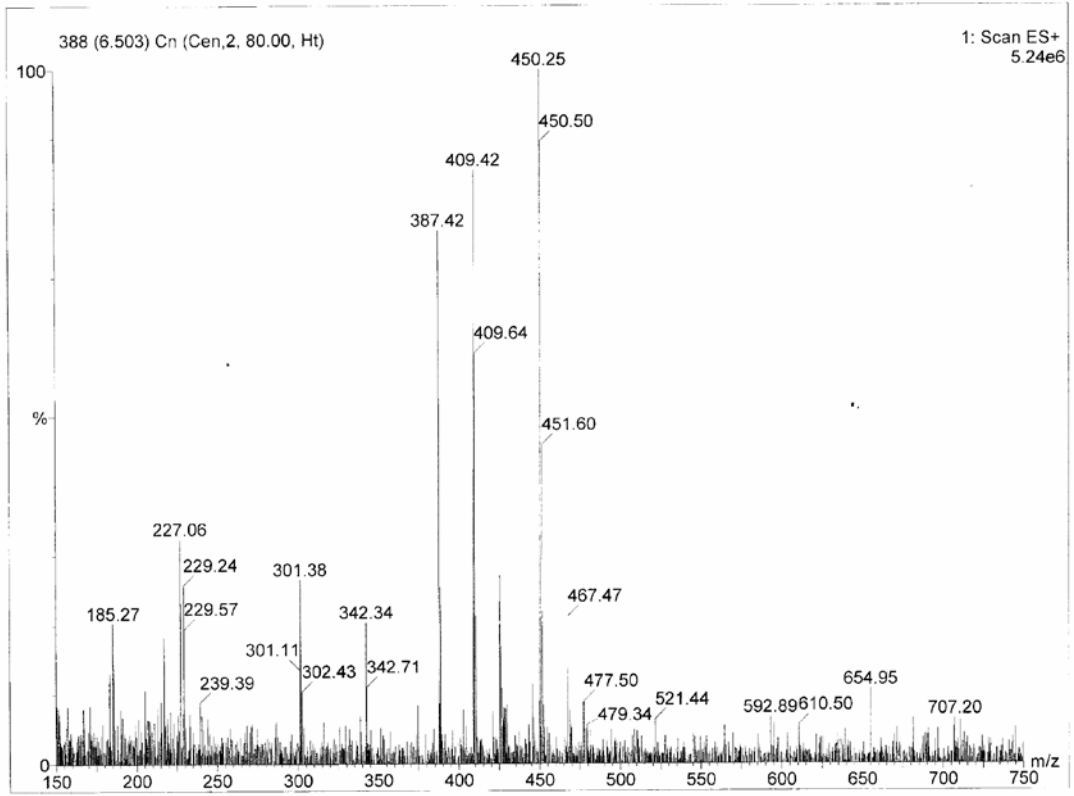
Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₄H₂₂ N₂O₃-0,30H₂O



Şekil 3.57. S29 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO); δ ppm:

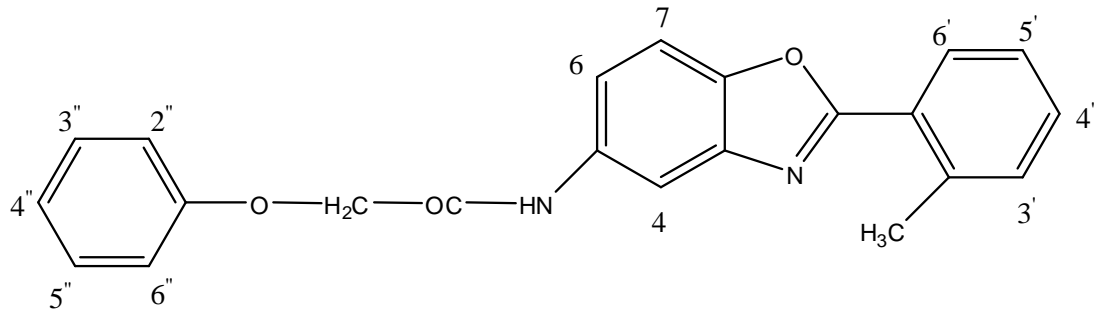
- 1,30 (3H, t, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ protonları)
- 2,70 (3H, s, CH_3 protonları)
- 3,60 (2H, s, CH_2 protonları)
- 4,00 (2H, q, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ protonları)
- 6,80-6,88 (2H, d, $J_{3'',2''} = J_{5'',6''} = 8,4$ 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar)
- 7,20-7,26 (2H, d, $J_{2'',3''} = J_{6'',5''} = 8,8$ 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar)
- 7,64-7,70 (1H, d, $J_{7,6} = 8,4$ 7. konumdaki proton)
- 8,06-8,10 (1H, d, $J_{7,6} = 8$ 6. konumdaki proton)
- 8,15 (1H, d, $J_{4,6} = 2$ 4. konumdaki proton)
- 10,20 (1H, s, NH protonu)



Şekil 3.58. S29 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 450,24 ($M^+ + H + 23$ (Na), 100)

3.1.30. N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-fenoksiasetamid (S30)



Yöntem 2'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

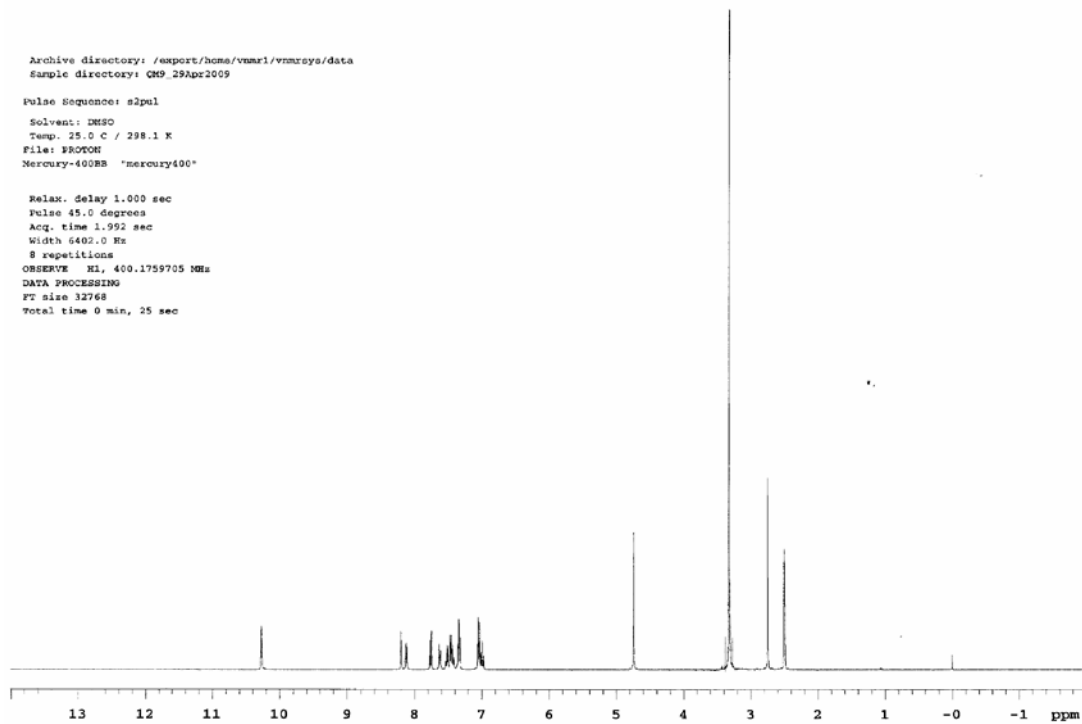
% Verim: 45,09

Erime Noktası: 136-138°C

Rf değeri: 0,73 (Kullanılan solvan sisitemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	72,63	5,15	7,70
Bulunan:	72,56	5,06	7,70

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₂H₁₈ N₂O₃-0,30H₂O



Şekil 3.59 S30 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

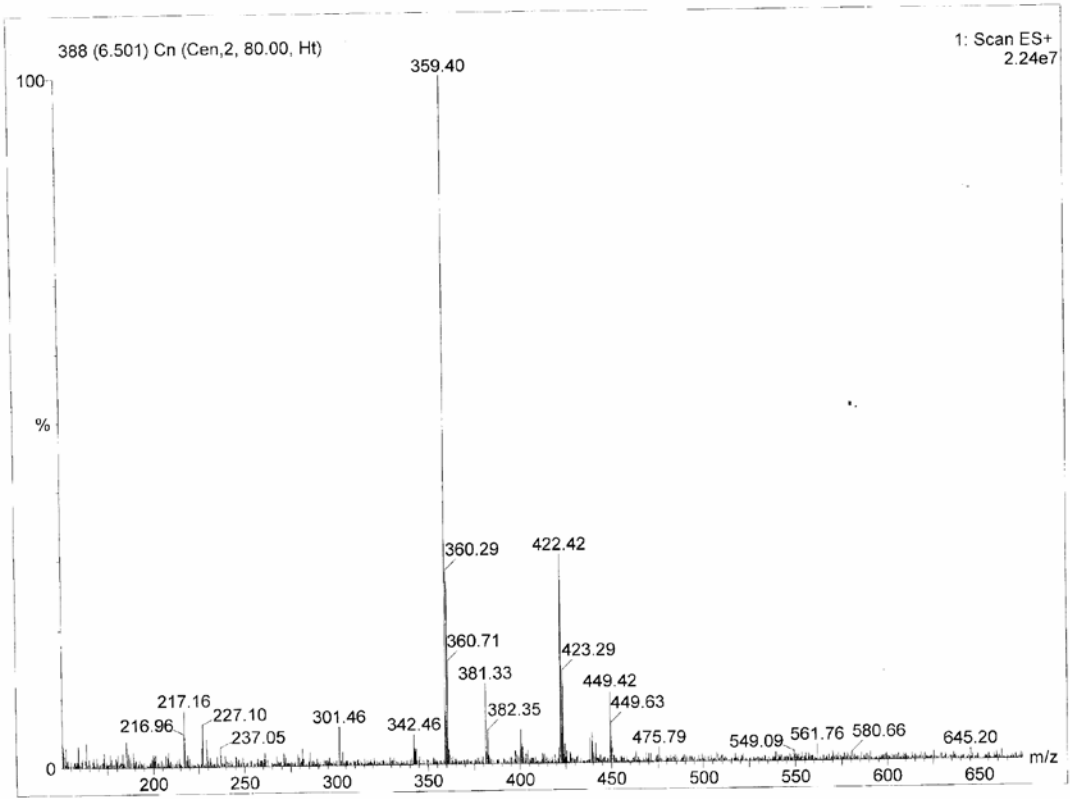
$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO); δ ppm:

2,80 (3H, s, CH_3 protonları)

4,70 (2H, s, CH_2 protonları)

6,80-8,30 (12H, m, aromatik protonlar)

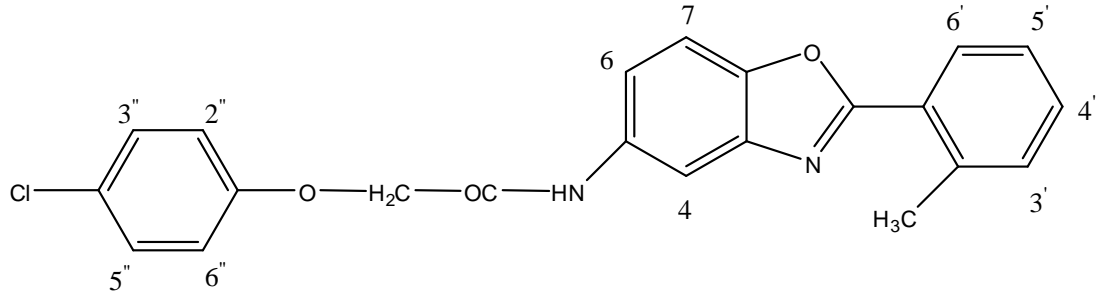
10,30 (1H, s, NH protonu)



Şekil 3.60. S30 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 359,40 (M⁺+H,100)

3.1.31. N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-klorofenoksi) asetamid (S31)



Yöntem 2'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

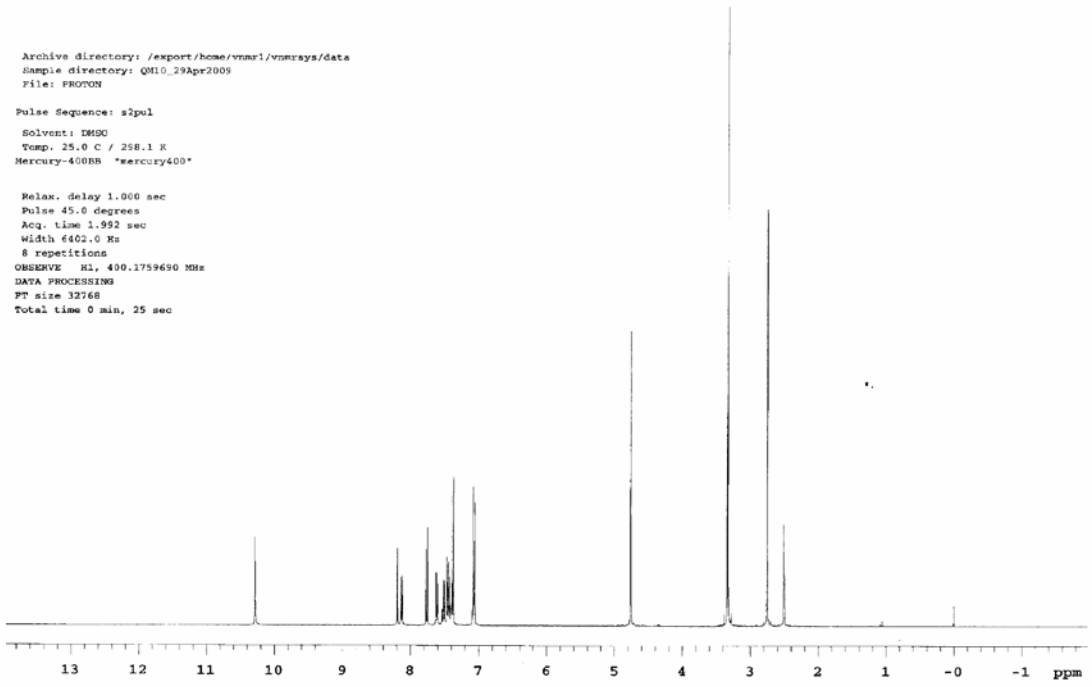
% Verim: 33,42

Erime Noktası: 166-168°C

Rf değeri: 0,74 (Kullanılan solvan sisitemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	66,95	4,39	7,10
Bulunan:	66,66	4,12	7,09

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₂H₁₇ClN₂O₃·0,10H₂O



Şekil 3.61. S31 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

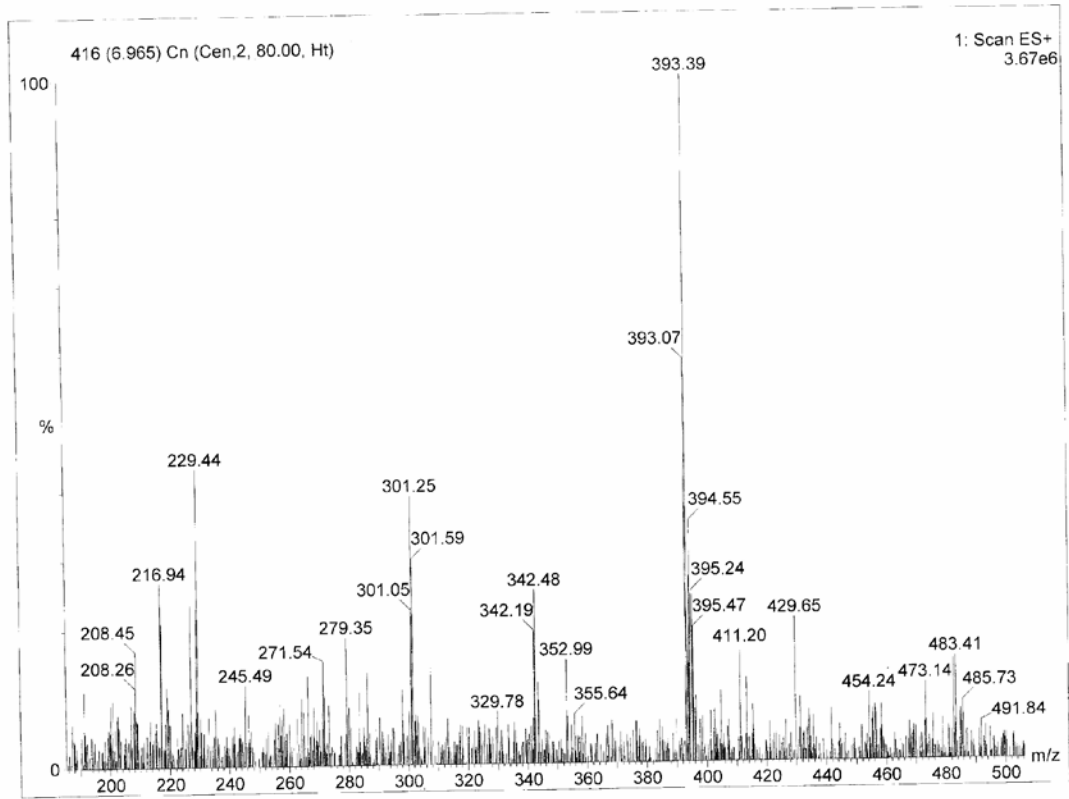
$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO); δ ppm:

2,80 (3H, s, CH_3 protonları)

4,80 (2H, s, CH_2 protonları)

7,08-7,36 (11H, m, aromatik protonlar)

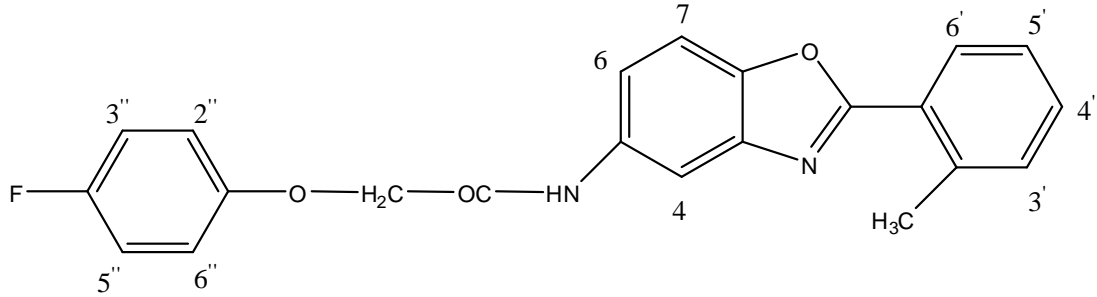
10,25 (1H, s, NH protonu)



Şekil 3.62. S31 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 393,39 (M⁺+H,100)

3.1.32. N-[2-(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-(4-florofenoksi) asetamid (S32)



Yöntem 2'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

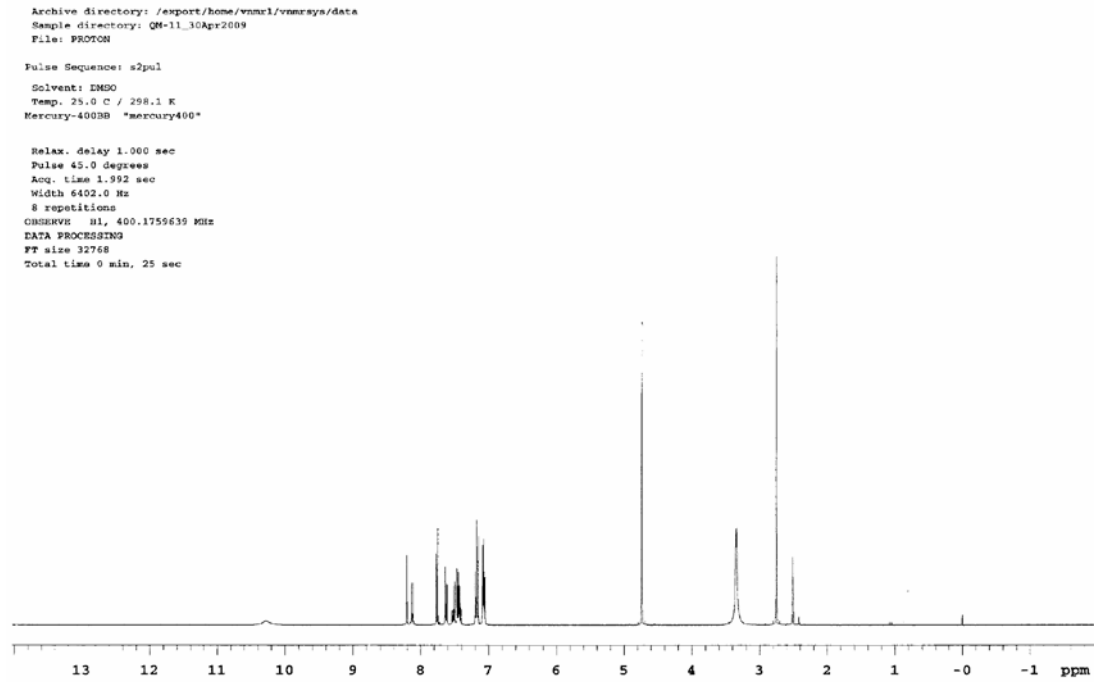
% Verim: 37,31

Erime Noktası: 166-168°C

Rf değeri: 0,69 (Kullanılan solvan sisitemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	70,20	4,55	7,44
Bulunan:	69,82	4,56	7,39

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₂H₁₇FN₂O₃



Şekil 3.63. S32 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO); δ ppm:

2,80 (3H, s, CH_3 protonları)

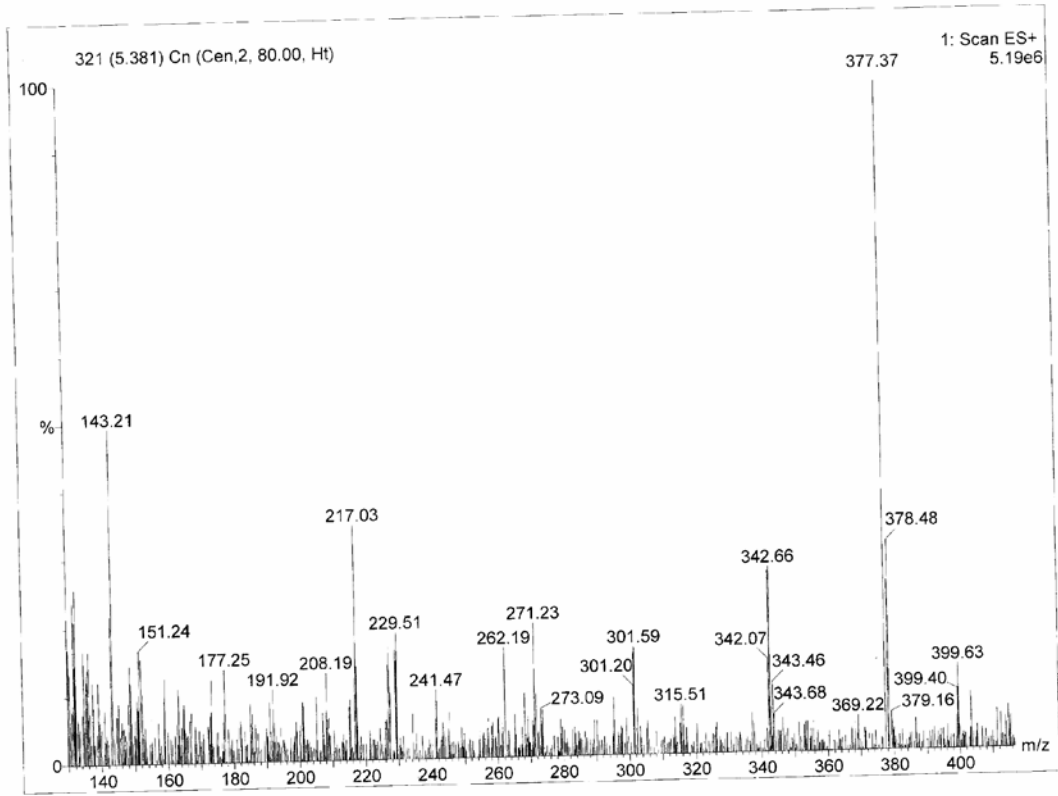
4,80 (2H, s, CH_2 protonları)

7,04-7,78 (9H, m, 2', 3', 4', 5', 2'', 3'', 5'', 6'', 6. konumlardaki aromatik protonlar)

8,12-8,14 (1H, dd, $J_{7,6} = 8$ 7. konum protonu)

8,22 (1H, d, $J_{4,6} = 2,4$ 4. konum protonu)

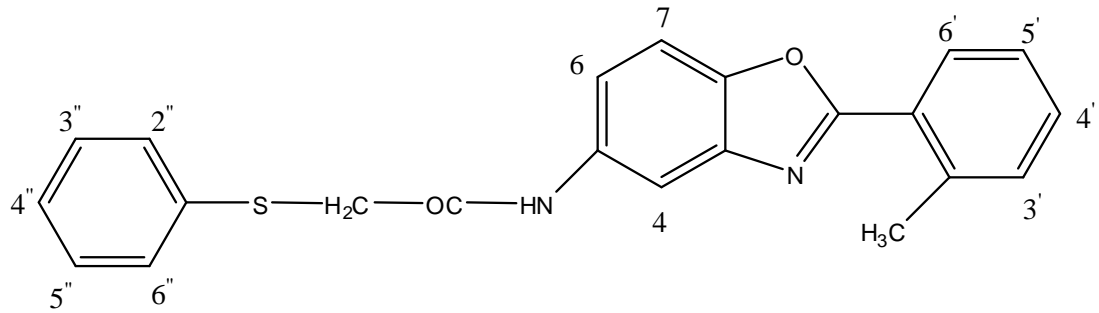
10,40 (1H, s, NH protonu)



Şekil 3.64. S32 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 377,37 (M⁺+H,100)

3.1.33. 2-[(2-metilfenil)-benzoksazol-5-il]-2-(feniltiyo)asetamid (S33)



Yöntem 2'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

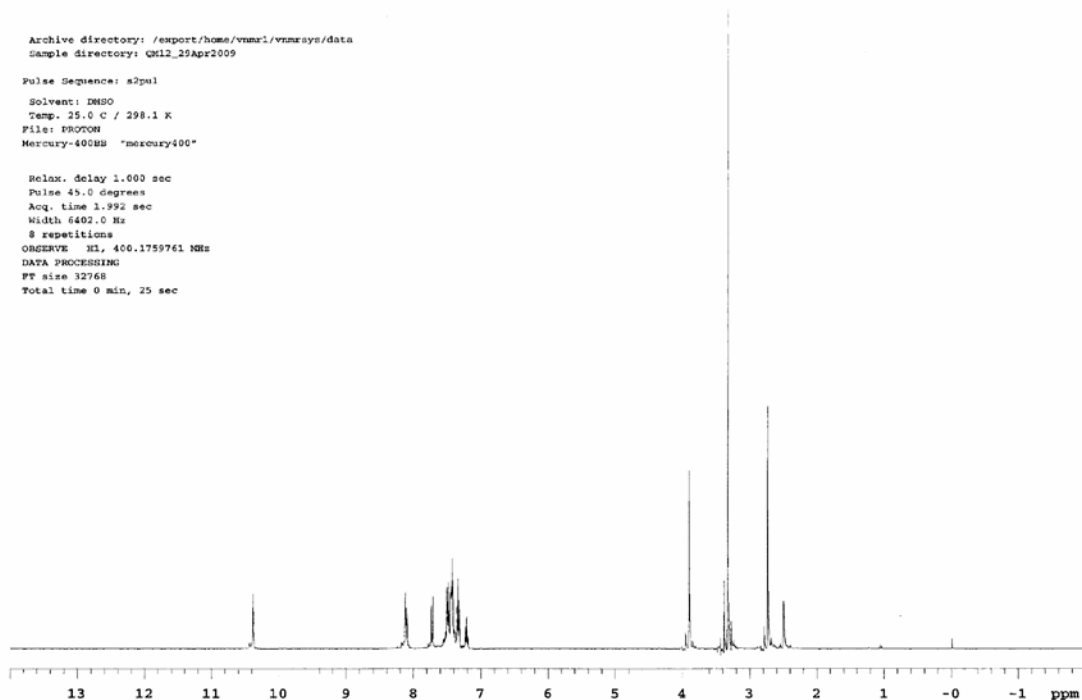
% Verim: 30,45

Erime Noktası: 141-143°C

Rf değeri: 0,71 (Kullanılan solvan sistemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>S</u>
Hesaplanan:	70,57	4,85	7,48	8,56
Bulunan:	70,70	5,24	7,53	8,56

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₂H₁₈N₂O₂S



Şekil 3.65. S33 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO); δ ppm:

2,80 (3H, s, CH_3 protonları)

4,00 (2H, s, CH_2 protonları)

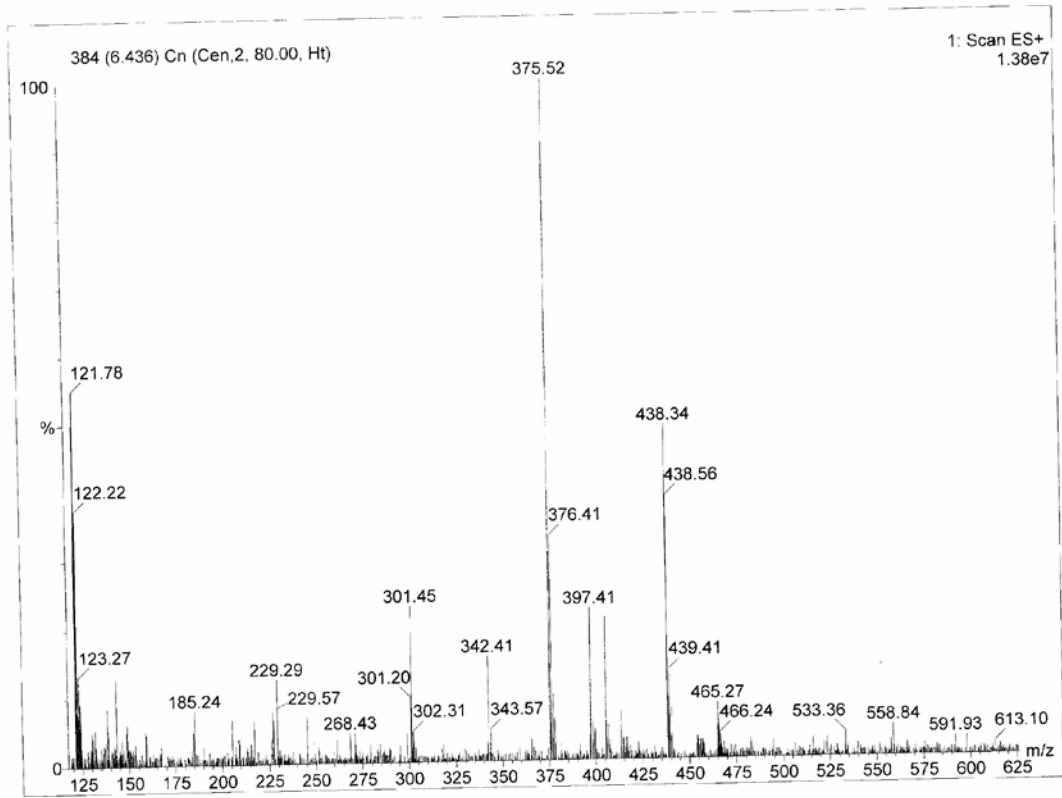
7,07-7,80 (9H, m, 2', 3', 4', 5', 2'', 3'', 5'', 6'' konumlardaki aromatik protonlar)

7,50 (1H, dd, $J_{7,6} = 8,4$ 7. konum protonu)

8,10 (1H, d, $J_{6,7} = 7,6$ 6. konum protonu)

8,15 (1H, d, $J_{4,6} = 2$ 4. konum protonu)

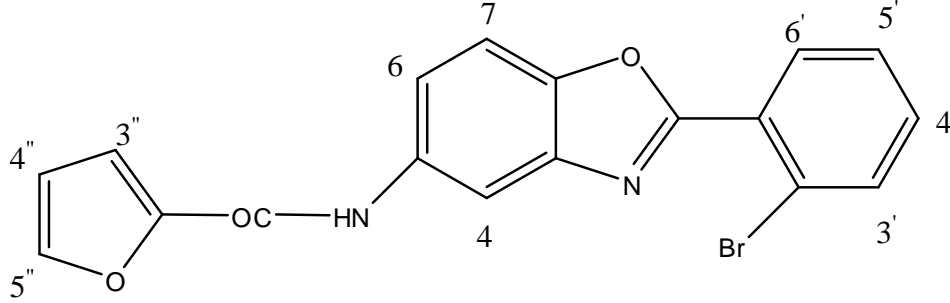
10,40 (1H, s, NH protonu)



Şekil 3.66. S33 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 375,52 (M⁺+H,100)

3.1.34. Furan-2-karboksilik asit-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il] amid (S34)



Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

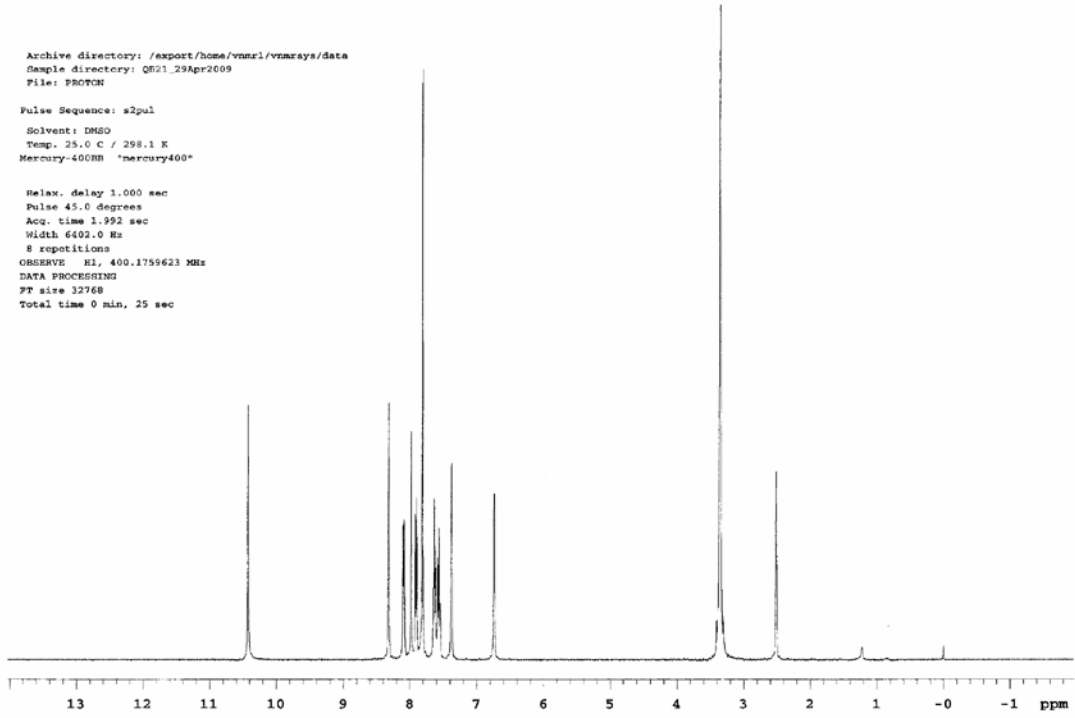
% Verim: 60,07

Erime Noktası: 118-120°C

Rf değeri: 0,36 (Kullanılan solvan sistemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	51,79	3,57	6,71
Bulunan:	51,65	3,56	6,74

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₁₈H₁₁ BrN₂O₃-1,90H₂O



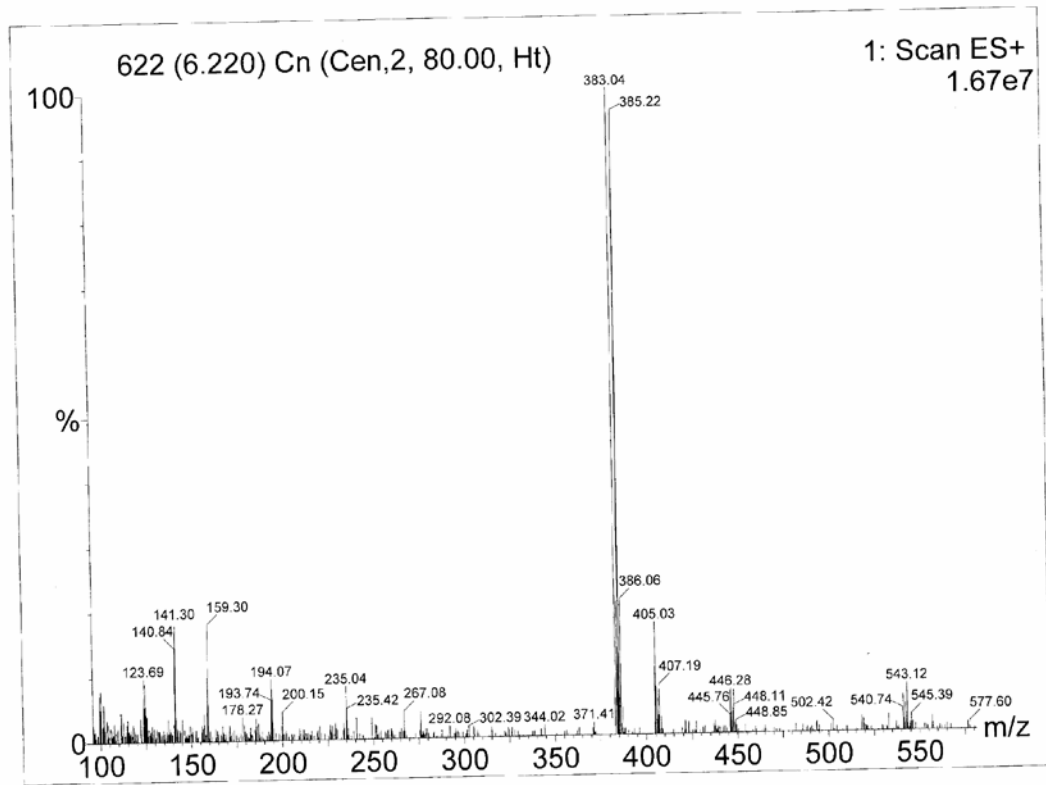
Şekil 3.67. S34 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO); δ ppm:

8,30 (1H,s)

6,70-8,10 (9H, m, aromatik protonlar)

10,40 (1H, s, NH protonu)

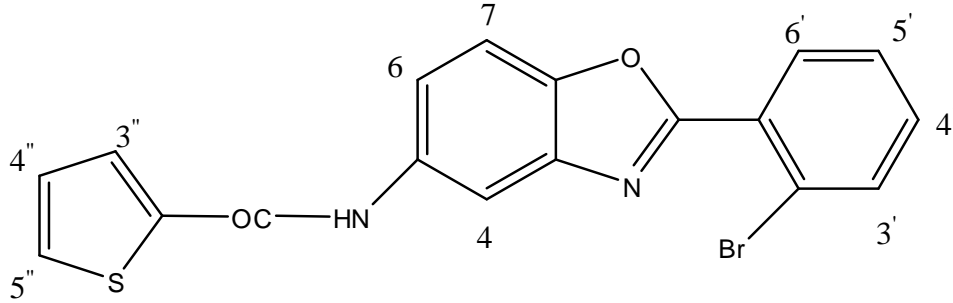


Şekil 3.68. S34 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 383,04 ($M^+ + H$, 50)

385,22 ($M^+ + H + 2$, 50)

3.1.35. Tiyofen-2-karboksilik asit-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il] amid (S35)



Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

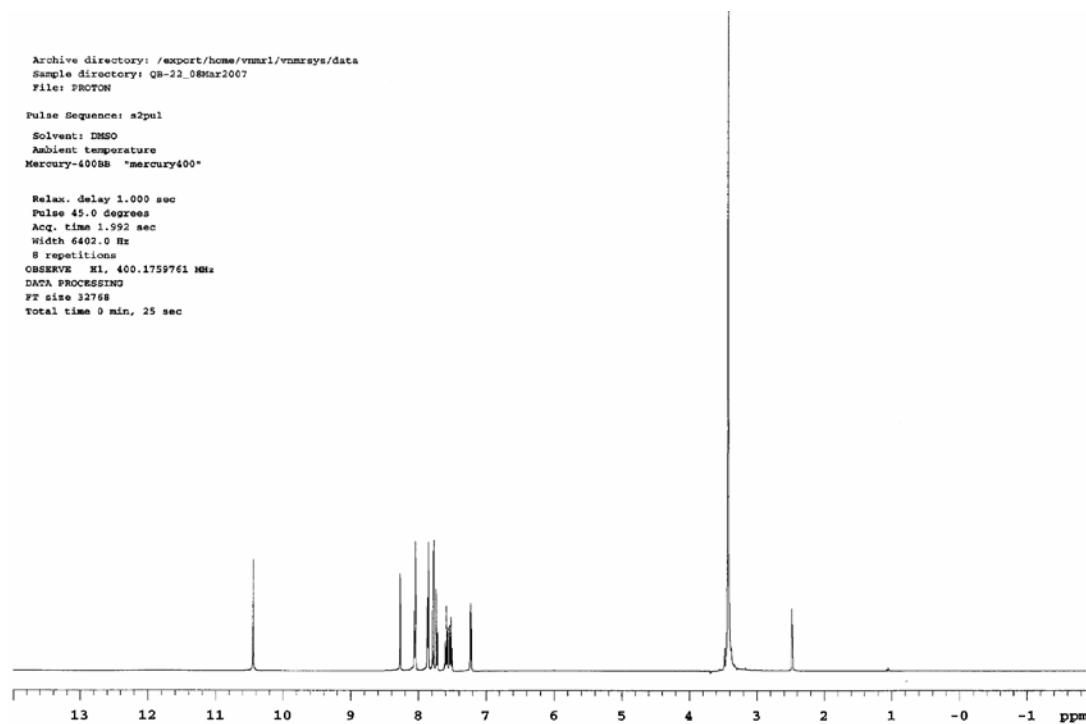
% Verim: 54,36

Erime Noktası: 112-114°C

Rf değeri: 0,40 (Kullanılan solvan sistemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>S</u>
Hesaplanan:	54,15	2,78	7,02	8,03
Bulunan:	53,85	2,73	7,10	8,07

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₁₈H₁₁ BrN₂O₂S



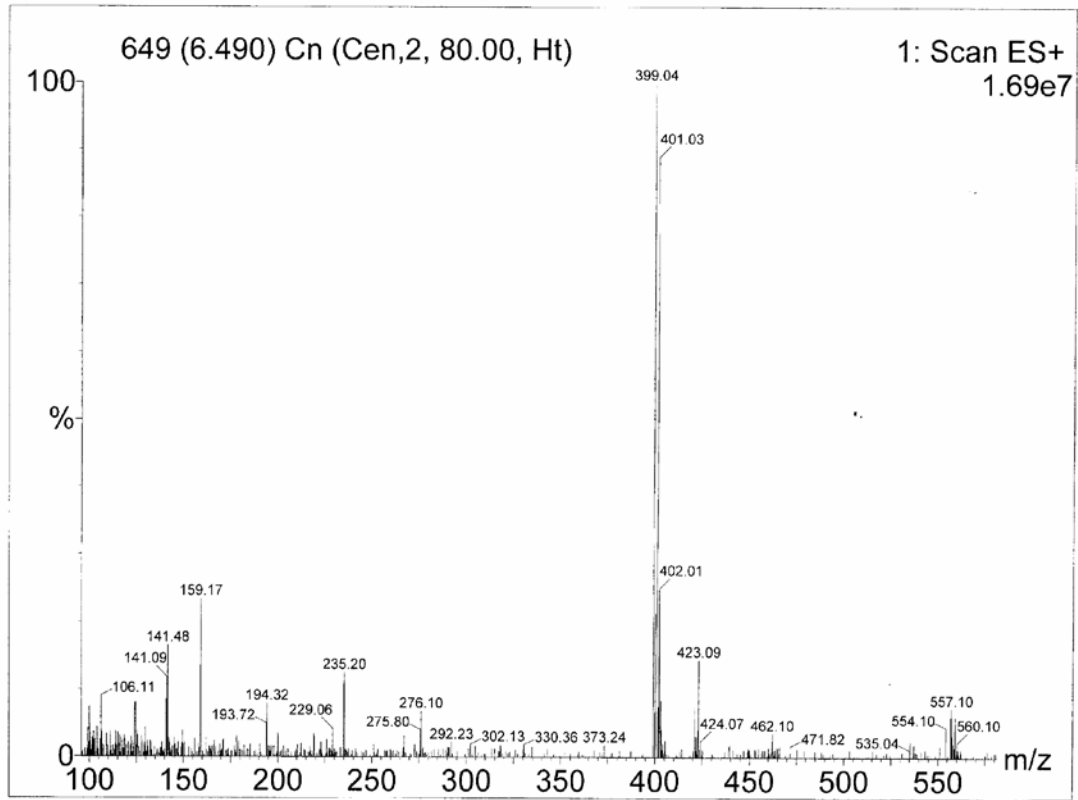
Şekil 3.69. S35 kodlu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (DMSO); δ ppm:

8,30 (1H,s)

6,70-8,10 (9H, m, aromatik protonlar)

10,40 (1H, s, NH protonu)

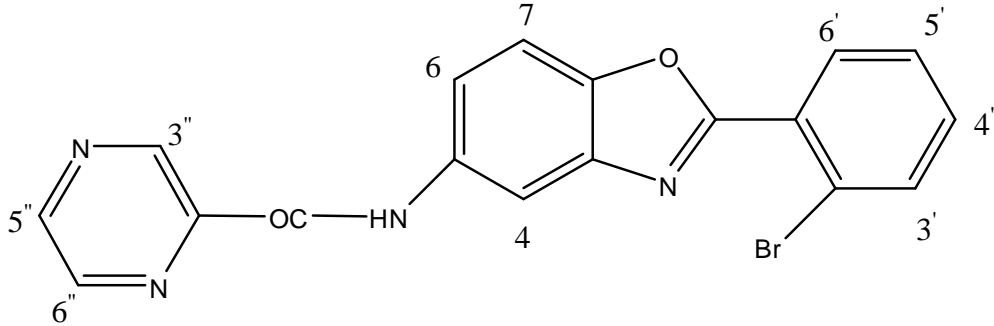


Şekil 3.70. S35 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 399,04 ($M^+ + H$, 50)

401,03 ($M^+ + H + 2$, 50)

3.1.36. Pirazin-2-karboksilik asit-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il] amid (S36)



Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

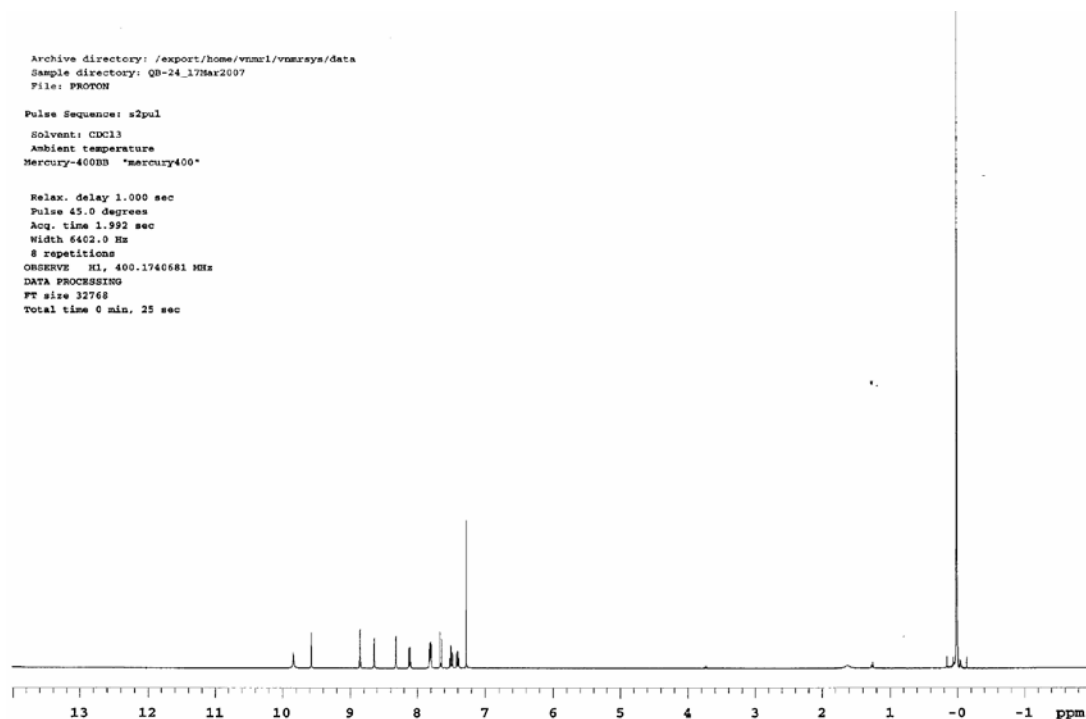
% Verim: 5,60

Erime Noktası: 160-162°C

Rf değeri: 0,30 (Kullanılan solvan sistemi: S₁ ve S₃)

Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	54,70	2,81	14,18
Bulunan:	54,38	2,82	13,91

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₁₈H₁₁ BrN₄O₂



Şekil 3.71. S36 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3); δ ppm:

7,28-7,51 (4H, m, aromatik protonlar)

7,65 (1H, d, $J_{7,6} = 8,4$ 7. konumdaki proton)

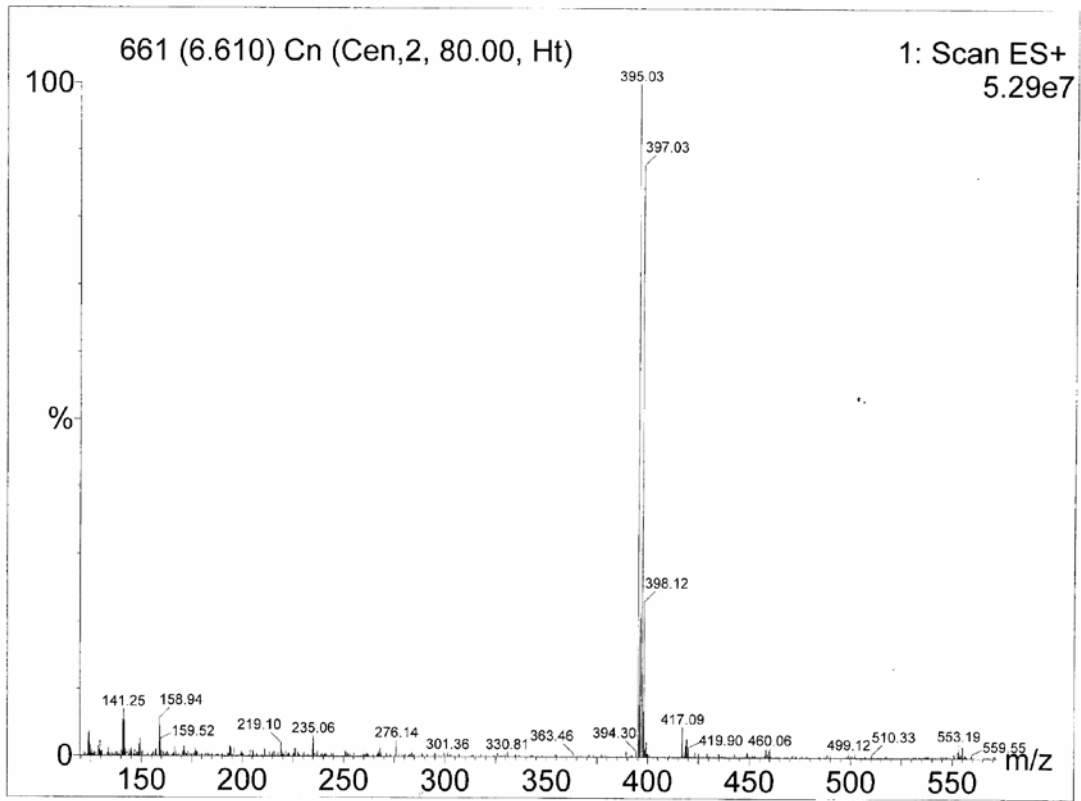
7,76-7,84 (2H, m)

8,10-8,14 (1H, dd, $J_{6,4} = 1,6$, $J_{6,7} = 8$ 6. konumdaki proton)

8,32-8,85 (3H, m, aromatik protonlar)

9,58 (1H, d, $J_{4,6} = 1,6$ 4. konumdaki proton)

9,90 (1H,s, NH protonu)

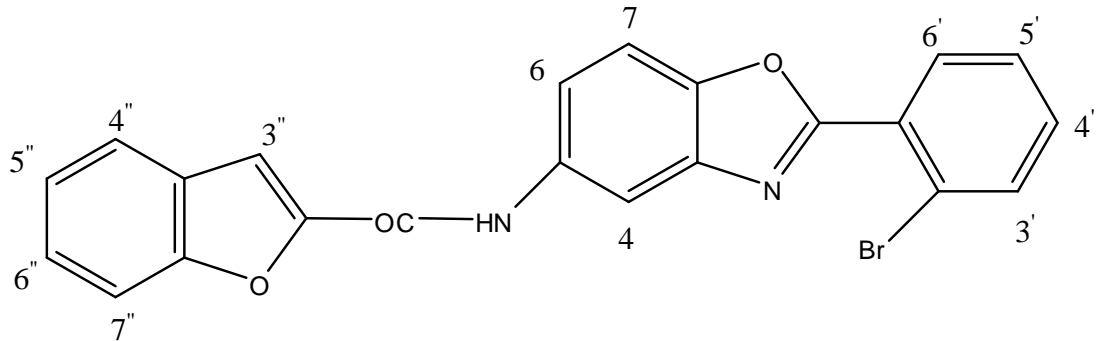


Şekil 3.72. S36 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MASS Spektrumu m/z (%X): 395,03 ($M^+ + H, 50$)

397,03 ($M^+ + H + 2, 50$)

3.1.37. Benzofuran-2-karboksilik asit-[2-(2-bromofenil)-benzoksazol-5-il] amid (S37)



Yöntem 1'de anlatıldığı şekilde bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

% Verim: 90,00

Erime Noktası: 168-170°C

Rf değeri: 0,74 (Kullanılan solvan sistemi: S₁ ve S₃)

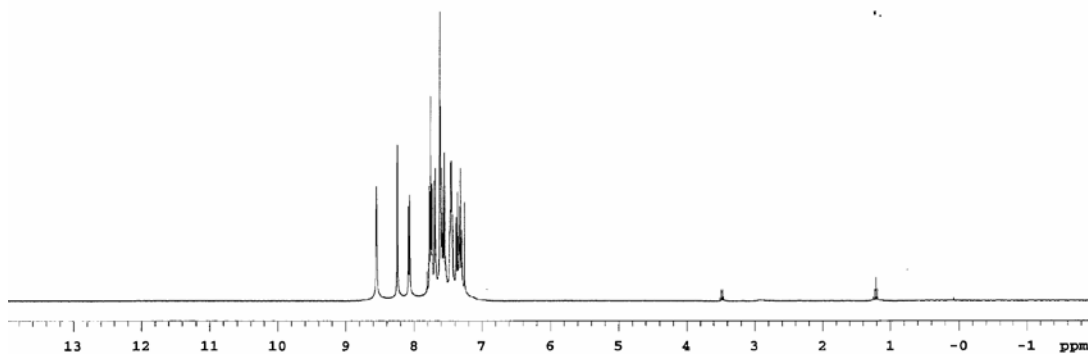
Elementel Analiz:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan:	59,74	3,20	6,33
Bulunan:	59,60	3,22	6,00

Bileşiğin Kapalı Formülü: C₂₂H₁₃ BrN₂O₃-0,50H₂O

Archive directory: /export/home/vmar1/vnmrsys/data
Sample directory: QB-25_28Feb2007
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400BE "mercury400"

Relax. delay 1.060 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1740753 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec



Şekil 3.73. S37 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3); δ ppm:

7,25-7,38 (2H, m)

7,42-7,47 (2H, m)

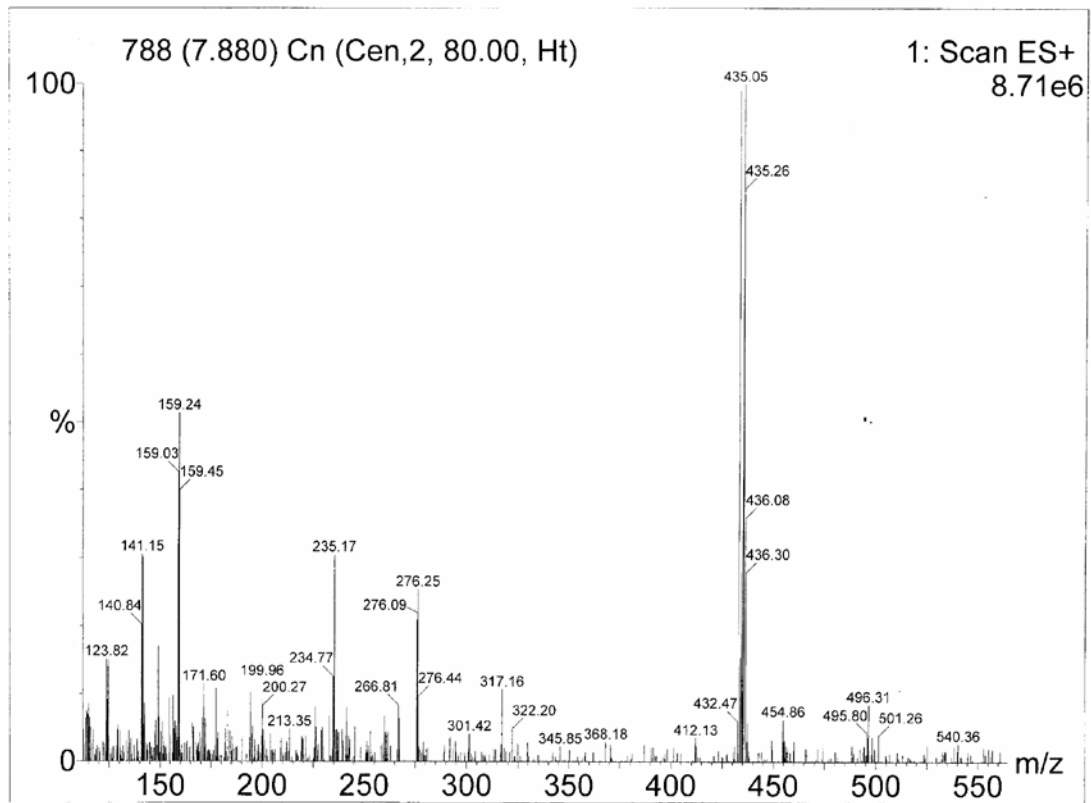
7,54-7,63 (3H, m)

7,67-7,81 (3H, m)

8,05-8,10 (1H, dd, $J_{6,7} = 8$, $J_{6,4} = 1,6$ 6. konumdaki proton)

8,25 (1H,d, $J_{4,6} = 2$ 4. konumdaki proton)

8,55 (1H,s, NH protonu)



Şekil 3.74. S37 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

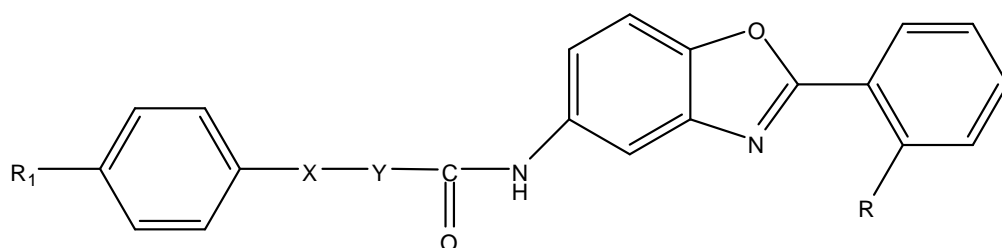
MASS Spektrumu m/z (%X): 433,00 ($M^+ + H$, 50)

435,00 ($M^+ + H + 2$, 50)

3.2. Elde Edilen Bileşiklerin Gözlenen Antibakteriyel ve Antifungal Etkileri

Sentezlenen bileşiklerin ve kullanılan standart antibiyotiklerin, Gereç ve Yöntem (Bölüm 2) bölümünde anlatılan yöntemle gözlenen Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) değerleri şeklindeki antibakteriyel ve antifungal etkileri Çizelge 3.1. ve Çizelge 3.3'de verilmiştir.

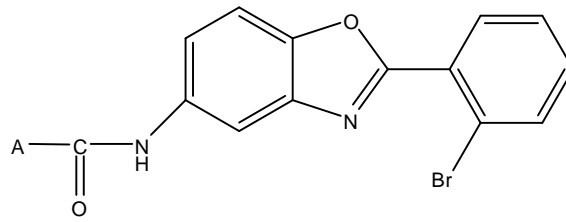
Çizelge 3.1. Sentezlenen bileşiklerin gözlenen *in vitro* antibakteriyel MİK değerleri (µg/ml).



Bileşik No	R	R ₁	X	Y	E.c	E.c*	E.c**	P.a	P.a*	S.a	S.a*	E.f	E.f*
S1	Br	H	-	CH ₂	128	128	128	64	128	128	64	32	128
S2	Br	NO ₂	-	CH ₂	128	128	128	128	128	256	64	128	128
S3	Br	Cl	-	CH ₂	128	128	128	128	128	256	64	128	128
S4	Br	Br	-	CH ₂	128	128	128	64	128	256	32	128	128
S5	Br	F	-	CH ₂	128	128	128	128	128	256	64	128	128
S6	Br	CH ₃	-	CH ₂	128	128	128	64	128	256	64	128	128
S7	Br	OCH ₃	-	CH ₂	128	128	128	64	128	256	64	128	128
S8	Br	OC ₂ H ₅	-	CH ₂	128	128	128	64	128	128	32	128	128
S9	Br	H	O	CH ₂	128	128	128	64	128	128	64	128	128
S10	Br	Cl	O	CH ₂	128	128	128	64	128	256	64	128	128
S11	Br	F	O	CH ₂	128	128	128	64	128	256	64	128	128
S12	Br	H	S	CH ₂	128	128	128	128	64	128	64	128	128
S13	Br	H	-	-	128	128	128	128	128	128	64	64	128
S14	Br	NO ₂	-	-	128	128	128	128	128	256	64	128	128
S15	Br	Cl	-	-	128	128	128	128	128	256	64	128	128
S16	Br	Br	-	-	128	128	128	128	128	256	64	128	128
S17	Br	F	-	-	128	128	128	128	128	256	64	64	128
S18	Br	OCH ₃	-	-	128	128	128	128	128	256	64	64	128
S19	Br	CH ₃	-	-	128	128	128	128	128	256	64	16	128
S20	Br	C ₂ H ₅	-	-	128	128	128	128	128	256	64	128	128
S21	Br	C(CH ₃)	-	-	128	128	128	128	128	256	64	128	128
S22	CH ₃	H	-	CH ₂	128	128	128	128	128	256	64	128	128
S23	CH ₃	NO ₂	-	CH ₂	128	128	128	128	128	256	64	128	128
S24	CH ₃	Cl	-	CH ₂	128	128	128	128	128	256	64	128	128

Çizelge 3.1. (devam) Sentezlenen bileşiklerin gözlenen *in vitro* antibakteriyel MİK değerleri (µg/ml).

Bileşik No	R	R ₁	X	Y	E.c	E.c*	E.c**	P.a	P.a*	S.a	S.a*	E.f	E.f*
S25	CH ₃	Br	-	CH ₂	128	128	128	128	128	256	64	128	128
S26	CH ₃	F	-	CH ₂	128	128	128	128	128	256	64	128	128
S27	CH ₃	CH ₃	-	CH ₂	128	128	128	128	128	256	64	128	128
S28	CH ₃	OCH ₃	-	CH ₂	128	128	128	128	128	256	64	64	128
S29	CH ₃	OC ₂ H ₅	-	CH ₂	128	128	128	128	128	256	64	128	128
S30	CH ₃	H	O	CH ₂	128	128	128	128	128	256	64	128	128
S31	CH ₃	Cl	O	CH ₂	128	128	128	128	128	256	64	128	128
S32	CH ₃	F	O	CH ₂	128	128	128	128	128	64	64	128	128
S33	CH ₃	H	S	CH ₂	128	128	128	64	64	64	64	128	128



Bileşik No	A	E.c	E.c*	E.c**	P.a	P.a*	S.a	S.a*	E.f	E.f*
S34		128	128	128	128	128	128	64	32	128
S35		128	128	128	128	128	128	64	32	32
S36		128	128	128	128	128	256	64	128	128
S37		128	128	128	128	128	256	64	128	128

Çizelge 3.2. Kullanılan standart antibiyotiklerin gözlenen *in vitro* antibakteriyel MİK değerleri (µg/ml).

Kullanılan Antibiyotikler	E.c	E.c*	E.c**	P.a	P.a*	S.a	S.a*	E.f	E.f*
Ampisilin	2	-	>1024	-	-	0,5	-	0,5	0,5
Gentamisin	0,25	-	256	1	64	0,5	128	8	8
Ofloksasin	0,015	-	16	1	1	0,125	0,5	1	4
Meropenem	0,008	-	0,015	0,25	0,015	0,03	-	4	8
Vankomisin	-	-	-	-	-	0,5	1	1	8
Ampisilin/sulbaktam (1/1)	-	16	-	-	-	-	-	-	-
Amoksisilin/klavulonik asit (2/1)	-	16	-	-	-	-	-	-	-

Çizelge 3.3: Sentezlenen bileşiklerin gözlenen *in vitro* antifungal MİK değerleri (µg/ml).

Bileşik No	<i>Candida albicans</i> ATCC10231	<i>Candida krusei</i> ATCC6258
S1	128	64
S2	128	64
S3	128	64
S4	128	64
S5	128	64
S6	128	64
S7	128	64
S8	128	64
S9	128	64
S10	128	64
S11	128	64
S12	64	128
S13	128	128
S14	128	128
S15	128	128
S16	128	128
S17	128	128
S18	128	64
S19	128	128
S20	128	128
S21	128	128
S22	128	128
S23	128	128
S24	128	128
S25	128	128
S26	128	128
S27	128	128
S28	128	128
S29	128	128
S30	128	128
S31	64	64
S32	64	64
S33	64	64
S34	128	64
S35	128	64
S36	128	64
S37	128	64
Flukonazol	0,0625	32
Amfoterisin B	<0,03	0,5

E.c.: *Escherichia coli* ATCC 25922

E.c.: *Escherichia coli* ATCC 35218

*E.c.**: *Escherichia coli* izolat (ESBL)

P.a.: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853

*P.a.**: *Pseudomonas aeruginosa* izolat (gentamisine dirençli)

S.a.: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213

*S.a.**: *Staphylococcus aureus* izolat (MRSA)

E.f.: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212

*E.f.**: *Enterococcus faecalis* izolat (VRE)

4. MOLEKÜLER MODELLEME

İlaç etken maddelerinin etkileştiği reseptör bölgelerinin aydınlatılması, günümüz araştırmacılarının yoğun olarak çalıştığı konular arasındadır. Ligand yapısının aktif konformasyonunun seçimi ve moleküllerin eşleştirilmesi reseptörün yapısının aydınlatılması açısından oldukça önemlidir. Moleküllerin farklı sınıf bileşikler içinde yer alması halinde bile, üç boyutlu yapılarının düzenlenmesiyle ortak özellikler gösterebilirler. HipHop Yöntemi bu ortak özellikleri ortaya çıkarmak için yararlanılan yöntemlerden biridir.

4.1. HipHop Yöntemi

Spesifik olarak tedavi edici etkisi bilinen yada bilinmeyen bir seri molekülden hareketle, moleküllerin ortak özelliklerini gösteren farmakofor modelleri veya hipotezleri oluşturmaya dayanan bir yöntemdir. HipHop Yöntemi ile farmakofor analizi Unix sisteminde çalışan Catalyst paket programında uygulanabilmektedir (Gren ve ark., 1994; Smellie ve ark., 1995; Barnum ve ark., 1996; Hahn ve ark., 1995 ve 1997; Hirashima ve ark., 2001 ve 2002).

Farmakofor modeli, molekülün üç boyutlu yapısını kapsayan; hidrofobik gruplar, yüklü veya iyonize olabilen gruplar, hidrojen bağı donör ve akseptörleri gibi molekül özelliklerini gösterir. Tüm bu özellikler, reseptöre bağlanmak için gerekli olan özelliklerle benzeşen kimyasal fonksiyonları içerir. Hipotezlerle uyumlu olan bileşikler veya oluşturulan farmakofor modelleri 3D veri tabanı olarak kullanılabilir. Bu şekilde etkin yeni aday bileşiklerin önerilmesi sağlanmış olur.

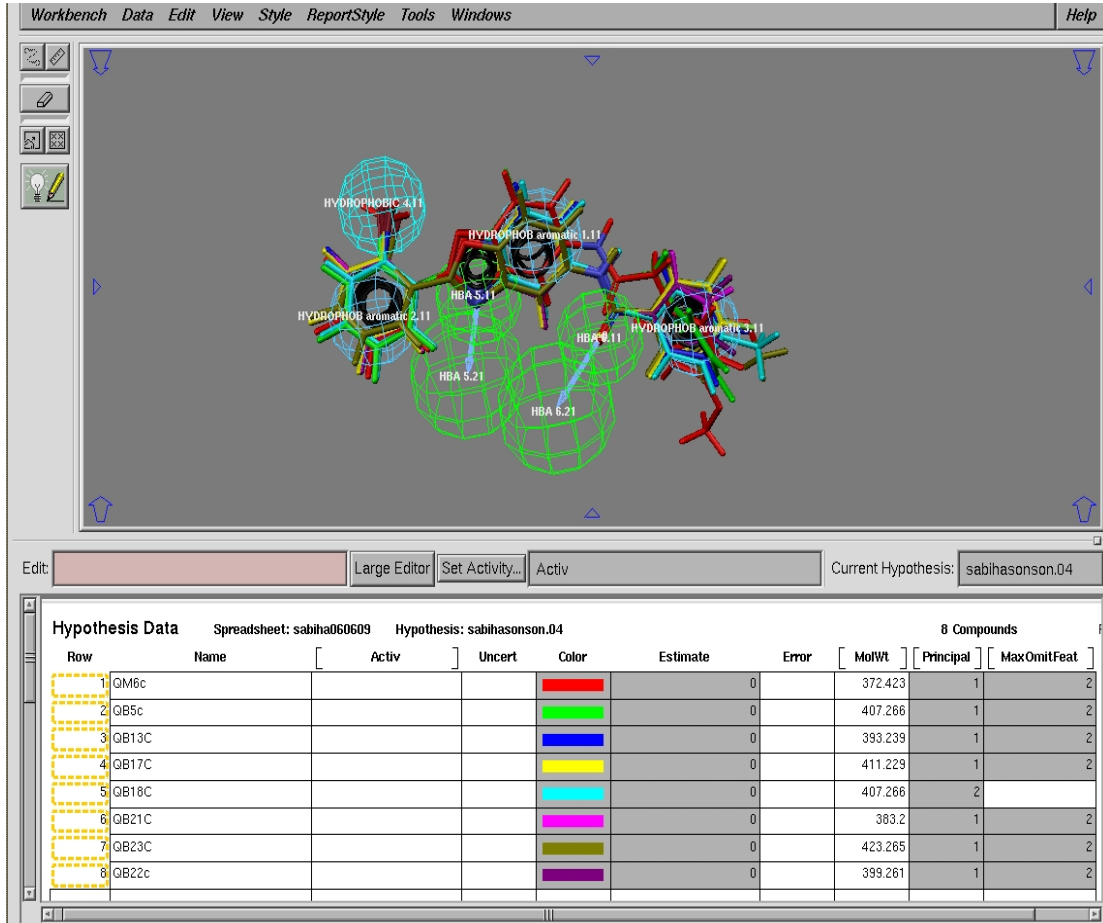
Konformasyon terimi molekülün üç boyutlu alandaki farklı konumlanışını ifade eder. HipHop çalışmasında öncelikle bir dizi molekülün konformasyonları aydınlatılır. Bu konformasyonlardan en uygun ideal konumlu olan otomatik belirlenir ve hipotezler oluşturulur. Oluşturulan hipotezler esas alınarak yeni etkin bileşikler tasarlanabilir.

Bu çalışmamızda, sentezlemiş olduğumuz ve *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 mikroorganizmasına karşı antibakteriyel etkileri belirlenmiş benzoksazol türevleri üzerinden HipHop Yöntemi kullanarak moleküllerin ortak kimyasal özelliklerini belirledik.

4.2. Bileşiklerin Farmakofor Analiz Çalışmaları

Çalışmamızda yer alan bileşiklerden *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 mikroorganizmasına karşı diğerlerinden daha etkili bulunan 8 adet bileşik (S1, S13, S17, S18, S19, S28, S34, S35) hipotez oluşturmada öncü moleküller olarak seçildi (Şekil 4.1.). Bu bileşikler arasından S19 kodlu bileşik referans molekül olarak değerlendirildi (Şekil 4.2.). Uyguladığımız HipHop çalışması sonrasında elde edilen on adet hipotez arasından seçtiğimiz en uygun hipotez, bileşiklerle beraber Şekil 4.3.'de görülmektedir. Bu çalışmada bileşiklerimiz için seçilen hipotezde; moleküllerin reseptörle etkileşmesinde etkili olabilecek ortak özellikleri olarak 2 adet hidrojen bağı akseptörü (HBA) (yeşil), 1 adet hidrofobik (Hyd) (açık mavi) ve 3 adet hidrofobik aromatik (HRA) (mavi) bölge bulunmuştur. Bileşiklerde benzoksazol halkasının 2. konumunda yer alan o-süstitüefenil yapısının orto konumundaki süstitüentler hidrofobik bölge içerisinde yer almaktadır. Aynı konumdaki fenil halkası, 5. konumdaki amid yapısına bağlı olan aromatik halkalar ve benzoksazol halkasındaki benzen bölümü hidrofobik aromatik bölgede yer almaktadırlar. Benzoksazol halkasının azot atomu ve amid bağında yer alan karbonil grubunun oksijenleri ise hidrojen bağı akseptörü bölgesine yerleşmişlerdir. Hipotezimizi desteklemek için değerlendirmeye aldığımız ampisilin molekülünde ise; hidrofobik bölgeye ampisilin 3. konumunda yer alan dimetil yapısı, hidrojen bağı akseptörü bölgesine molekülün 7. konumunda bulunan okso grubu ile 6. konumdaki amid grubunun karbonil kısmı ve hidrofobik aromatik bölgesine ise 6. konumdaki fenilasetilamino grubunun fenil halkası yerleşmektedir. Ampisilin molekülü Şekil 4.4.'te görüldüğü üzere hipotezimizde yer alan diğer iki hidrofobik aromatik bölge ile

eşleşmemektedir. Elde ettiğimiz hipotezimizi test etmek için referans bileşik olarak seçilen ampisilin (Şekil 4.5) molekülünün hipotezimizi desteklediğini gösteren sonuçlar Şekil 4.4'de yer almaktadır.



Şekil 4.1. Hipotez oluşturmak için seçilen öncü bileşikler

QM6=S28

QB5=S1

QB13=S13

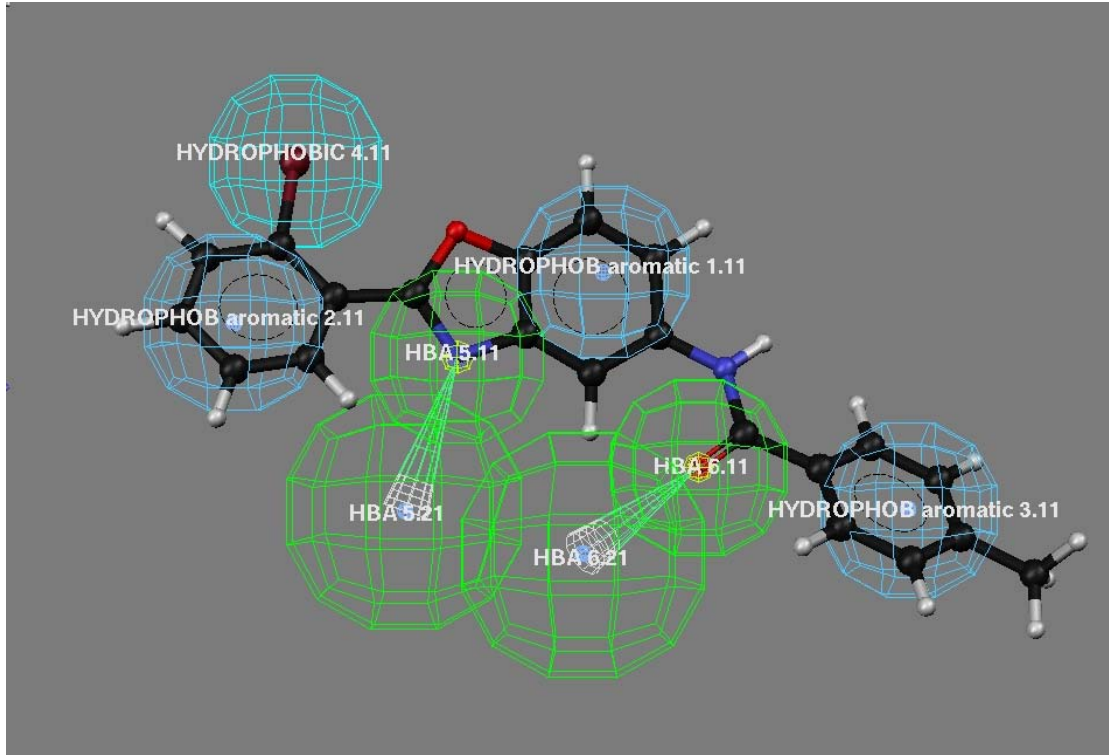
QB17=S17

QB18=S19

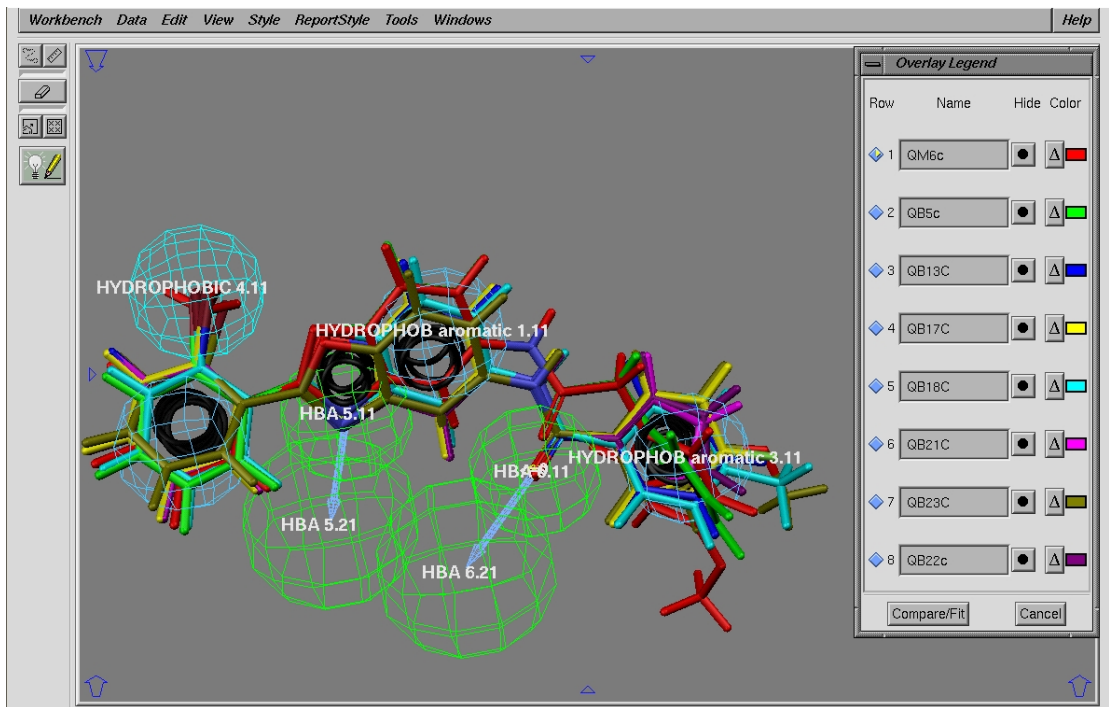
QB21=S34

QB23=S18

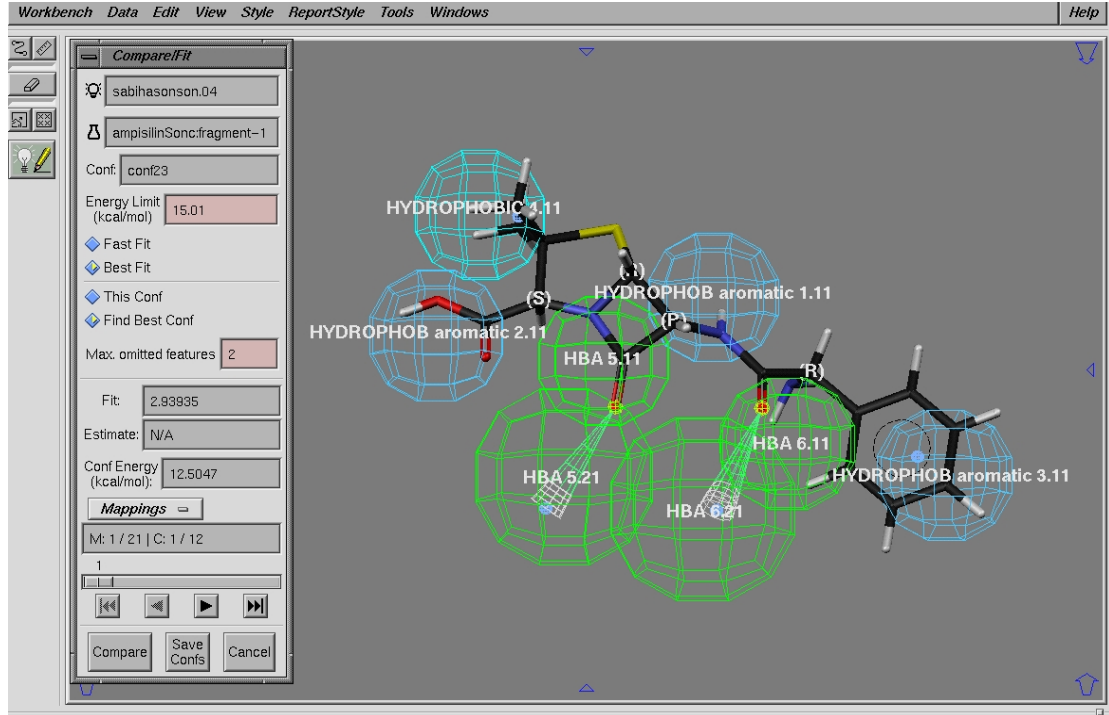
QB22=S35



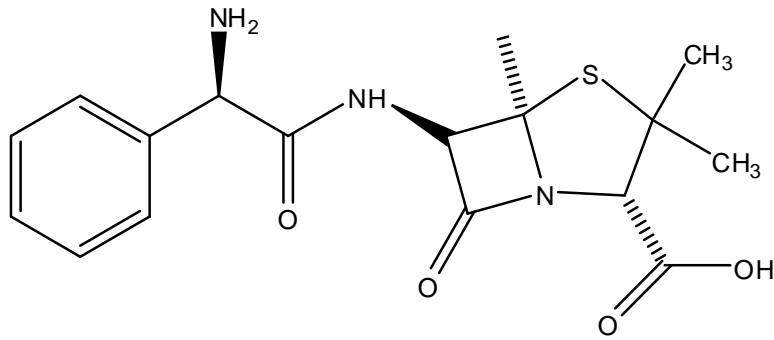
Şekil 4.2. Referans molekül olan S19 kodlu bileşik



Şekil 4.3. *E. faecalis*'e karşı aktif olan bileşiklerden elde edilen hipotez ve bileşikler



Şekil 4.4. Hipotez ile ampisilinin eşleştirilmiş görüntüsü



Şekil 4.5. Ampisilin molekülü

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 37 adet benzoksazol halkası içeren orjinal bileşik sentezlenmiştir. Sonuç ürünler incelendiğinde benzoksazol halkasının 2. konumunda CH₃ ve Br sübstituentlerini taşıyan *o*-sübstitüefenil yapısı; 5. konumunda ise 2-(*p*-H/NO₂/Cl/Br/F/CH₃/OCH₃/OC₂H₅)fenilasetamid yapısı, 2-(*p*-H/Cl/F)fenoksiasetamid yapısı, 2-(fenilsülfanil)asetamid yapısı ve 2-(H/NO₂/Cl/Br/F/OCH₃/CH₃/C₂H₅/C(CH₃)₃)benzamid yapısı yer almaktadır. Ayrıca, furan/tiyofen/pirazin/benzofuran karboksilik asit-[2-(2-bromofenil)-1,3-benzoksazol-5-il]amid bileşikleri de ilk defa bu çalışmada sentezlenmiştir.

Bu türevlerin sentezlenmesinde öncelikle 2,4-diaminofenoldihidroklörür, uygun karboksilik asitler ile, uygun sıcaklıklarda ve sürelerde, PPA katalizörlüğünde reaksiyona sokulmuştur. Sonuçta 5. konumunda amin fonksiyonlu grubu taşıyan benzoksazol halkaları elde edilmiştir. Ardından elde edilen 2-(*o*-sübstitüefenil)-5-amino benzoksazol bileşikleri, hazırlanan asit klorürler ile sodyumbikarbonat varlığında amidifikasyon reaksiyonuna tabi tutulmuştur. Böylelikle hedeflenen bileşiklere ulaşılmıştır.

Sentezlenen bileşikleri saflıkları ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildikten sonra erime noktası tayinleri yapılmıştır. Bileşiklerin yapıları ¹H-NMR, MASS spektral analizleri ve elementel analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmış ve elde edilen veriler Bulgular (Bölüm 3) bölümünde verilmiştir.

Tüpte Sıvı Dilüsyon Yöntemi kullanılarak, sentezlenen bileşiklerin *in vitro* mikrobiyolojik aktiviteleri incelenmek üzere Gram pozitif bakterilerden; *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* izolat (MRSA), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 ve *Enterococcus faecalis* izolat (VRE) Gram negatif bakterilerden; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853,

Pseudomonas aeruginosa izolat (gentamisine dirençli), *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Escherichia coli* izolat (ESBL); mantarlardan ise *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Candida krusei* ATCC 6258 kullanılmıştır. Bileşiklerin antibakteriyel etkileri referans ilaçlar olarak seçilen ampisilin, meropenem, gentamisin, vankomisin, ampisilin/sulbaktam (1/1), amoksisilin/klavulonik asit (2/1) ve ofloksazin ile; antifungal etkileri ise, amfoterisin B ve flukonazol ile aynı yöntem ve şartlarda test edilmiş ve bileşiklerin gösterdiği aktivitelerle karşılaştırılarak incelenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin Gram pozitif bakterilerden *S. aureus* ATCC 29213'e karşı 64-256 µg/ml, metisiline dirençli *S. aureus*'a karşı ise 32-64 µg/ml arasında değişen MİK değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. Türevler içerisinde S4 ve S8 kodlu türevler metisiline dirençli *S. aureus*'a karşı 32 µg/ml MİK değeri ile en etkili iki türev, S32 ve S33 kodlu türevler *S. aureus*'a karşı 64 µg/ml MİK değeri ile en etkili iki türev olarak tespit edilmiştir. Ayrıca tüm türevler metisiline dirençli *S. aureus*'a karşı referans ilaç olarak kullanılan gentamisinden daha etkili bulunmuşlardır. Sentezlenen bileşiklerin Gram pozitif bakterilerden *E. faecalis* ATCC 29212'e karşı 16-128 µg/ml, ve *E. faecalis* izolat'a karşı 32-128 µg/ml arasında değişen MİK değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. Hiçbir türev *E. faecalis* ve izolatına karşı referans ilaçlardan daha etkili bulunmaz iken S19 kodlu türev, söz konusu mikroorganizmaya karşı 16 µg/ml MİK değeri ile en etkili bulunmuştur.

Gram negatif bakterilerden *E.coli* ATCC 25922 ve ATCC 35218 suşlarına karşı tüm türevlerin MİK değerleri 128 µg/ml olarak bulunmuştur ve bu değer referans ilaçlarla kıyaslanamayacak kadar düşüktür. Tüm türevler *E.coli* izolata karşı da aynı MİK değerine sahiptirler ve referans ilaçlardan ampisilin ve gentamisinden daha etkili bulunmuşlardır. Sentezlenmiş olan türevlerin Gram negatif bakterilerden *P. aeruginosa* ATCC 27853'ya ve izolatına karşı gösterdikleri MİK değerleri 64-128 µg/ml olarak bulunmuştur. S12 ve S33 kodlu türevler 64 µg/ml MİK değeri ile *P. aeruginosa* izolata karşı gentamisin

ile eşdeğer aktivite göstermişlerdir. S12 ve S33 kodlu türevlerin her ikisinin de fenilsülfanil yapısı taşıması oldukça dikkat çekici bir nokta olarak değerlendirilebilir.

Bileşiklerin *C. albicans* ATCC 10231 ve *C. krusei* ATCC 6258'e karşı antifungal etkileri 64-128 µg/ml MİK değerinde bulunurken, türevlerin tamamı standart ilaçlar olan flukonazolden ve amfoterisin B'den daha az etkilidirler.

Yapmış olduğumuz moleküler modelleme çalışmasında, sentezlemiş olduğumuz bileşiklerden *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 mikroorganizmasına karşı diğerlerinden daha etkili bulunan 8 adet bileşik (S1, S13, S17, S18, S19, S28, S34, S35) hipotez oluşturmada öncü moleküller olarak seçilmiş ve bu bileşikler arasında S19 kodlu bileşik referans molekül olarak değerlendirilmiştir. Sonuçta elde ettiğimiz hipotezimizi test etmek için referans bileşik olarak seçilen ampisilin molekülünün hipotezimizi desteklediğini gösteren sonuçlar Moleküler Modelleme başlıklı bölümde (Bölüm 4) verilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 37 adet benzoksazol türevi orijinal bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin saflıkları İnce Tabaka Kromatografisi ile kontrol edildikten sonra yapıları ¹H-NMR, MASS spektral analizleri ve elementel analiz yöntemleri ile aydınlatılmış ve erime noktaları tayin edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antimikrobiyal etkileri Tüpte Sıvı Dilüsyon Yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Bu amaçla, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* izolat (gentamisine dirençli), *Escherichia coli* izolat (geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi -ESBL- içerir) Gram negatif bakteriler olarak; *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* izolat (metisiline dirençli -MRSA-), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 ve *Enterococcus faecalis* izolat (enterokok ve vankomisine dirençli enterokoklar-VRE) Gram pozitif bakteriler olarak kullanılmıştır. Antifungal aktiviteleri için *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Candida krusei* ATCC 6258 kullanılmıştır. Antimikrobiyal etkinlikleri karşılaştırmak amacıyla antibakteriyel etki için ampisilin, gentamisin, meropenem, vankomisin, ampisilin/sulbaktam (1/1), amoksisilin/klavulonik asit (2/1) ve ofloksazin; antifungal etki için ise, amfoterisin B ve flukonazol referans ilaç olarak seçilmiştir.

İncelemeler sonucu sentezlenen benzoksazol türevlerinin gösterdiği antimikrobiyal aktivite 16-256 µg/ml MİK aralığında bulunmuştur. Sentezlenen bileşikler Gram pozitif bakterilerden genel olarak *E. faecalis*'e karşı *S. aureus*'dan daha etkili bulunmuştur. Sentezlenen bileşiklerin tamamı metisiline dirençli *S. aureus*'a karşı 32-64 µg/ml MİK değeri ile referans ilaç olarak kullanılan gentamisinden daha etkili bulunmuşlardır. Sentezlenen bileşiklerin hiçbiri *E. faecalis* ATCC 29212'e ve vankomisine dirençli izolatına karşı referans ilaçlardan daha etkili bulunmamışlardır.

Sentezlenen bileşikler Gram negatif bakterilerden *E. coli* ATCC 25922 ve *E. coli* ATCC 35218 suşlarına karşı 128 µg/ml MİK değeri ile standart bileşiklerden daha az etkili olarak bulunmuşlardır. Ancak tüm bileşikler *E. coli* izolat (ESBL)'a karşı ampisilin ve gentamisinden çok daha etkili bulunmuşlardır. Gram negatif bakterilerden *P. aeruginosa* ATCC 27853'e karşı bileşiklerin tümü referans ilaçlardan daha az etkili bulunmuştur. *P. aeruginosa* izolata (gentamisine dirençli) karşı ise S12 ve S33 kodlu bileşikler gentamisin ile eşdeğer aktivite göstermişlerdir.

Bileşiklerin antifungal etkileri *C. albicans*, ve *C. krusei*'ye karşı değerlendirilmiş ve 64-128 µg/ml MİK aralığında bulunmuştur. Bu değer referans ilaçlar olan flukonazol ve amfoterisin B'nin MİK değerlerinden daha düşük olarak belirlenmiştir.

Moleküler modelleme çalışmamızda kullandığımız HipHop yöntemi sonucunda elde ettiğimiz hipotezimizin geçerliliği, referans bileşik olarak seçilen ampisilin molekülünün hipotezimizi desteklediğini gösteren sonuçlar ile ispatlanmıştır. Bu çalışmada bileşiklerimiz için seçilen hipotezde; moleküllerin reseptörle etkileşmesinde etkili olabilecek ortak özellikleri olarak 2 adet hidrojen bağı akseptörü (HBA), 1 adet hidrofobik (Hyd) ve 3 adet hidrofobik aromatik (HRA) bölge bulunmuştur. Sonuç olarak, farmakofor analizi çalışmamız *E. faecalis* ATCC 29212 suşuna karşı daha etkin antimikrobiyal etkili bileşiklerin tasarımına yol gösterici olarak bulunmuştur.

ÖZET

Bazı Yeni Benzoksazol Bileşiklerinin Sentezi, Yapı Aydınlatılması, Antimikrobiyal Etkisi ve Moleküler Modelleme Çalışmaları

Bu çalışmada 37 adet orijinal benzoksazol türevi bileşik sentezlenmiştir. Benzoksazol türevi bileşikler sentezlemek amacıyla önce 2,4-diaminofenol dihidroklorür, uygun benzoik asitler ile PPA eşliğinde reaksiyona sokulmuş, ardından 2-(o-substitüefenil)-5-amino benzoksazol bileşikler uygun fenilasetik asit klorürleri, benzoik asit klorürleri ve karboksilik asit klorürleri ile kondanse edilerek sonuç ürünler elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin saflıkları İnce Tabaka Kromatografisi ile kontrol edildikten sonra ¹H-NMR, MASS, spektral analizleri ve elementel analiz yöntemleri ile yapıları aydınlatılmış ve erime noktaları tayin edilmiştir.

Bileşiklerin *in vitro* antibakteriyel etkinlikleri *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* izolat (gentamisine dirençli), *Escherichia coli*, *Escherichia coli* izolat (geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi -ESBL- içerir), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* izolat (metisiline dirençli -MRSA-) *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecalis* izolat (vankomisine dirençli-VRE) bakterilerine karşı; antifungal etkinlikleri ise *Candida albicans*, ve *Candida krusei* mantarlarına karşı incelenmiş, antimikrobiyal etkileri Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) değerleri şeklinde saptanmıştır. Antimikrobiyal etkinlikleri karşılaştırmak amacıyla ampisilin, gentamisin, meropenem, vankomisin, ampisilin/sulbaktam (1/1), amoksisilin/klavulonik asit (2/1), ofloksazin, amfoterisin B ve flukonazol referans ilaç olarak kullanılmıştır.

Moleküler modelleme çalışmaları, HipHop yöntemi uygulanarak *E. faecalis*'e karşı etkili bileşikler üzerinden farmakofor analizi çalışması şeklinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma Unix sisteminde çalışan Catalyst paket programı ile yapılmıştır.

Bu çalışmanın sonunda sentezlenen bazı bileşiklerin dikkate değer şekilde, özellikle dirençli suşlara karşı antibakteriyel etki gösterdikleri belirlenirken, hiçbir bileşiğin dikkate değer antifungal aktivite göstermediği de belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: benzoksazol, antimikrobiyal etki, farmakofor analizi, moleküler modelleme

SUMMARY

Synthesis, Structure Elucidation, Antimicrobial Activity and Molecular Modelling Studies of Novel Benzoxazole compounds

In this study, 37 original benzoxazole derivatives were synthesized. Benzoxazole rings were synthesized by condensing of 2,4-diaminophenol dihydrochloride and appropriate benzoic acids in polyphosphoric acid. The final products were obtained by condensing of 2-(*o*-substitutedphenyl)-5-amino-benzoxazole rings and phenylacetic acid chlorides, benzoic acid chlorides and carboxylic acid chlorides.

The purity of the compounds was controlled by TLC, their structures were elucidated by ¹H-NMR, MASS, elemental analysis methods and the melting points were determined.

The *in vitro* antimicrobial activity of the compounds was assayed for antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* isolate (resistant to gentamicin), *Escherichia coli*, *Escherichia coli* isolate (has extended spectrum beta lactamase -ESBL- enzyme), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* isolate (resistant to methicillin -MRSA-), *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecalis* isolate (resistant to vancomycin); the antifungal activity was evaluated against *Candida albicans* and *Candida krusei*. The antimicrobial activity was observed as the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) values and the MIC values of all the derivatives were compared with control drugs; ampicillin, gentamicin, meropenem, vancomycin, ampicillin/sulbactam (1/1), amoxicillin/klavulonic acid (2/1), ofloxacin, amphotericin B, fluconazole.

Pharmacophore analysis were studied from a set of compounds which showed a good activity against *E. faecalis* by using HipHop method. This study was applied by using Catalyst Pocket Programme at Unix system.

As a result of this study, some of the synthesized compounds were found significantly having antibacterial activity against resistant microorganisms but none of the compounds were found having antifungal activity.

Key Words: benzoxazole, antimicrobial activity, pharmacophore analysis, molecular modelling

KAYNAKLAR

- ABBOTT, B.J., FUKUDA, D.S. (1981). Microbiological Modification of Antibiotic A 23187 Esters. U.S. 4,247, 703, 27 Jan., Ref: CA: 94: 190314s, 1981.
- ABBOTT, B.J., FUKUDA, D.S., DORMAN, D.E., OCCOLOWITZ, J.L., DEBONO, M., FARHNER, L. (1973). Microbial Transformation of A 23187 A Divalent Cation Ionophore Antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **16(6)**: 808-812, Ref: CA: 93: 68578v, 1980.
- ABEL, IMRAY (1962a). A Method of Protecting Organic Materials against the Action of Ultraviolet Light. *Pat. Spesification*, 901, 648, 25 July.
- ABEL, IMRAY (1962b). New Oxazole Compounds and Process for their Manufacture. *Pat. Spesification*, 895, 431, 2 May.
- ABRAMOVITCH, R. A., ALVERME, G., BARTNIK, R., DASSANAYAKE, N. L., INBASEKARAN, M. N., KATO, S. (1981). Aryl Oxenium Ions. Generation from N-(Aryloxy) Pyridium Tetrafluoroborates and Reaction with Anisole and Benzonitrile. *J. Ame. Chem. Soc.*, **103**: 4558-4565.
- AIELLO, S., WELLS, G., STONE, E., KADRI, H., BAZZI, R., BELL, D., STEVENS, M. F. G., MATTHEWS, C. S., BRADSHAW, T. D., WESTWELL, A. D. (2008). Synthesis and Biological Properties of Benzothiazole, Benzoxazole and Chromen-4-one Analogues of the Potent Antitumor Agent 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-fluorobenzothiazole (PMX 610, NSC 721648). *J. Med.Chem.*, **51**: 5135-5139.
- AIZPURUA, J. M., PALOMO, C. (1984). Reagents and Synthetic Methods. 27: Improved Synthesis of 2-Substituted-benzoxazoles Induced by Trimethylsilylpolyphosphate (PPSE). *Soc. Chimique de France Bull.*, 142-144.
- AKBAY, A., ÖREN, İ., TEMİZ, Ö., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, İ. (2003). Synthesis and HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor Activity of Some 2,5,6-Substituted-benzoxazole, Benzimidazole, Benzothiazole and Oxazolo(4,5-b)pyridine Derivatives. *Arzneim.-Forsch./Drug Research*, **53(4)**: 266-271.
- AKI-ŞENER, E., ARPACI-TEMİZ, Ö., YALÇIN, İ., ALTANLAR, N. (2000). Synthesis and Microbiological Activity of Some Novel 5-Benzamido- and 5-phenylacetamido-substituted 2-phenylbenzoxazole Derivatives. *Il Farmaco*, **55**: 397-405.
- ALANIS, A.J. (2005). Resistance to antibiotics: Are we in the post-antibiotic era?, *Arc. Of Med. Res.*, **36**: 697-705.
- ALBRECHT-GARY, A.M., BLANC, S., DAVID, L., JEMINET, G. (1994). Closely Related Ionophores Cezomycin and Calcimycin. *Inorganic Chem.*, **33**: 518-524.
- ALLÉAUME, M., BARRANS, Y. (1985). Structure Cris Allimé du Complexe de Magnésium um de la Calcymicine (A 23187). *Can. J. Chem.*, **63**: 3482-3485.
- ALPER-HAYTA, S., ARISOY, M., TEMİZ-ARPACI, O., YILDIZ, İ., AKI, E., OZKAN, S., KAYNAK, F. (2008). Synthesis Antimicrobial Activity, Pharmocophore Analysis of Some New 2-[(Substitutedphenyl/benzyl)-5-(benzoaryl)carboxamido]benzoxazoles. *Eur. J. Med. Chem*, **43(11)**: 2568-2578.

- ARIDOSS, G., BALASUBRAMANIA, S., PARTHIBAN. P., KABILAN, S. (2006). Synthesis and *In Vitro* Microbiological Evaluation of Imidazo(4,5-b)pyridinylethoxypiperidones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **14**: 268–275.
- ARISOY, M., TEMIZ-ARPACI, O., YILDIZ, I., KAYNAK-ONURDAĞ, F., AKI, E., YALCIN, I., ABBASOĞLU, U. (2008). Synthesis, Antimicrobial Activity and QSAR Studies of 2,5-Disubstituted Benzoxazoles. *SAR and QSAR in Env. Res.*, **19**: 589-612.
- ATWELL, G. J., REWCASTLE, G. W., BOGULEY, B. C., DENNY, W. A. (1989). Synthesis and Antitumour Activity of Topologically-related Analogues of flavonacetic acid. *Anti-cancer Drug Design*, **4**: 161-169.
- BABCOCK, D.F., DEBER, C.M., DEBONO, M., MOLLOY, R.M., PFEIFFER, D.R. (1980). Halo A 23187 Derivatives. U. S. 4, 227, 003, 07 Oct., Ref: CA: 94: 84099r, 1981.
- BAHNER, C. T., RIVES, L. M., MCGAHA, S. W., RUTLEDGE, D., FORD, D., GOOCH, E., WESTBERRY, D., ZIEGLER, D., ZIEGLER, R. (1981). Di- and Tri-methoxystyryl Derivatives of Heterocyclic Nitrogen Compounds. *Arzneim.-Forsch.*, **31(3)**: 404-406.
- BALANI, S. K., KAUFFMAN, L. R., ARISON, B. H., OLAH, T. V., GOLDMAN, M. E., VARGA, S. L., O'BRIEN, J. A., RAMJIT, H. G., ROONEY, C. S., HOFMANN, J. M., PITZENBERGER, S. M., THEOHARIDES, A. D. (1994). Metabolism of 3-[2-(Benzoxazol-2-yl)ethyl]-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1H)-one (L-696,229), An HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor, by Rat and Liver Slices and in Humans. *Drug Metabolism and Disposition*, **22(2)**: 200-205.
- BALANI, S. K., PITZENBERGER, S. M., KAUFFMAN, L. R., ARISON, B. H., RAMJIT, H. G., GOLDMAN, M. E., O'BRIEN, J. A., KING, J. D., HOFFMAN, J. M., ROONEY, C. S., THEOHARIDES, A. D. (1992). Metabolism of A New HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor, 3-[2-(Benzoxazol-2-yl)ethyl]-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1H)-one (L-696,229). In Rat and Liver Slices. *Drug Metabolism and Disposition*, **20(6)**: 869-876.
- BALLIO, A. (1950). Bacteriostatic Activity of Thiol Compounds. *Ricerca Sci.*, **20**: 1268-1974, Ref: CA: 45: 3902i-1951.
- BARNI, E., SAVARINO, P. (1977). 2-(Methylpyridyl or Quinoly) benz-X-azoles(I). *J. Heter. Chem.*, **14**: 937-940.
- BARNUM, D., GREN, J., SMELLIE, A., SPRAGUE, P. (1996). Identification of Common Functional Configurations Among Molecules. *J. Chem. Inf. Compt. Sci.*, **36**: 563-571.
- BARTSCH, H., ERKER, T. (1991). Synthese und Biologische Aktivitat von 2-Substituierten 2-Ethylbenzoxazolen. *Arch. Der. Pharm.*, **342(2)**: 79-82.
- BECKETT, A.H., KERRIDGE, K.A. (1956). 4-Hydroxybenzazoles: Preparation and Antibacterial Activities. *J. Pharm. Pharmacol*, **8**: 661-665.
- BEVIS, M. J., FORBES, E. J., UFF, B. C. (1969). The Use of Polyphosphoric Acid in the Pomeranz-fritsch Synthesis of Isoquinolis. *Tetrahedron*, **25**: 1585-1589.
- BHARI, A., KALE, N. (1967). Cyclization of Acid Chlorides by Polyphosphoric Acid. *Angew. Chem. Internat Edit.*, **6(12)**: 1086-1087.
- BIN LI, J., XIA, L., WU, B., WANG, T., JIANG, Z. Z. (2008). Design, Synthesis and Estimation of 1-(Benzoxazole-2-yl)piperazine and 4-(Benzoxazole-2-yl)piperidine Derivatives as Potential AR Antagonists. *Chines Chem. Lett* **19**: 1193-1195.

- BISTOCCHI, A., DE MEO, G., PEDINI, M., RICCI, A., PITZURRA, M., CAVALLO, R., SPOSINI, T., RICCARDI, C., JACQUIGNON, P. (1984). Nouveaux Derives Heterocycliques du Benzimidazole A'activite Germicide. *Il Farmaco*, **39(8)**: 660-673.
- BİLGEHAN, H. (1992). Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi.
- BLACKER, A. J., FARAH, M. M., HALL, M. I., MORSDEN, S. P., SAIDI, O., WILLIAMS, J. M. J. (2009). Synthesis of Benzozoles by Hydrogen-Transfer Catalysis. *Org. Lett.*, **11**: 2039-2042.
- BOECKMAN, R.K., CHARETTE, A.B., ASBEROM, T., JOHNSTON, B.H. (1991). A Convergent General Synthetic Protocol for Construction of Spirocyclic Ketal Ionophores. *J. Ame. Chem. Soc.*, **113**: 5337-5353.
- BOEV, V. I., MASLENKOVA, T. N., PILKO, E. I., LYUBICH, M. S., ALPEROVICH, M. A., DAEVA, E. D. (1990). Synthesis and Antimicrobial Activity of 5(6)-Isothiocyanatobenzazoles. *Khim. Farm. Zh.*, **24(11)**: 40-44.
- BRAZ, G. I., MYASNIKOVA, G. V., YAKUBOVICH, A. Y. (1965). Synthesis of 2-Alkyl(aryl)-substituted-benzoxazoles from Imido Esters. *Khim. Geterotsikl. Soedin, Akad. Nauk Latv. SSR*, **1**: 147., Ref: CA: 63: 5622f, 1965.
- BROWN, D. J. (1961). Antiparasitic Drugs IV. 2-(4'-Thiazolyl)benzimidazole, A New Anthelmintic. *J. Ame. Chem. Soc.* **83**: 1764-1765.
- BROWN, R.N., CAMERON, R., CHALMERS, D.K., HAMILTON, S., LUTTICK, A., KRIPPNER, G.Y., McCONNELL, D.B., NEARN, R., STANISLAWSKI, P.C., TUCKER, S.P., WATSON, K.G. (2005). 2-Ethoxybenzoxazole as a bioisosteric replacement of an ethyl benzoate group in a human rhinovirus (HRV) capsid binder. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **15**: 2051-2055.
- BROWN, D.J., DUNLOP, W.C., GRIGG, G.W., DANCKWERTS, L. (1978). Purine Analogues as Amplifiers of Phleomycin. III. Some 2-Alkylthio Derivatives of Imidazole, Benzimidazole, Benzoxazole and Benzothiazole. *Aust. J. Chem.*, **31**: 447-450.
- BYWATER, W. G., COLEMAN, W. R., KAMM, O., MERRITT, H. H. (1945). Synthetic Anticonvulsants. The Preparation and Properties of Some Benzoxazoles. *J. Ame. Chem. Soc.*, **67**: 905-907.
- BURKHOLDER, C.R., DOLBIER, W.R., MEDEBIELLE, M. (2000). The Syntheses of Nonnucleoside, HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors Containing a CF₂ Group. The S_{RN}1 Reactions of 2-(Bromodifluoromethyl)benzoxazole with the Anions Derived from Heterocyclic Thiols and Phenolic Compounds. *Journal of Fluorine Chemistry*, **102**: 369-376.
- CARROLL, S. S., OLSEN, D. B., BENNETT, C. D., GOTLIT, L., GRAHOM, D. J., CONDRA, J. H., STERN, A. M., SHAFER, J. A., KUO, L. C. (1993). Inhibition of HIV-1 Reverse Transcriptase by Pyridinone Derivatives. *J. Biol. Chem.*, **268(1)**: 276-281.
- CAVA, M. P., LAKSHMIKANTHAM, M. V., MITCHELL, M. J. (1969). The Synthesis of Caseadine Methyl Ether. *J. Org. Chem.*, **34**: 2665-2667.
- CAVIER, R., RIPS, R. (1969). Anthelmintic Properties of Two New Benzoxazole Derivatives. *Bull. Soc. Pharm. Nancy*, **81**: 5-9, Ref: CA: 72: 31665m, 1970.
- CELMER, W.D., CULLEN, W.P., MAEDA, H., TONE, J. (1985). Polyether Antibiotic from Streptomyces. *U. S. 4, 547, 523, 15 Oct*, Ref: CA: 104: 49844h, 1986.

- CHANEY, M.O., DEMARA, P.V., JONES, N.D., OCCOLOWITZ, J.L. (1974). THE Structure of A 23187, A Divalent Cation Ionophore. *J. Ame. Chem. Soc.*, **96**: 1932-1933.
- CHEN, Y., ZENG, D.X. (2004). Study on Photochromic Diarylethene with Phenolic Schiff Base: Preparation and Photochromism of Diarylethene with Benzoxazole. *J. Org. Chem.*, **69**: 5037.
- CHEN, Y., QIAN, L. F., ZHANG, W., HON, B. (2008). Efficient Aerobic Oxidative Synthesis of 2-Substituted Benzoxazoles, Benzothiazoles, Benzimidazoles Catalyzed by 4-Methoxy-TEMPO. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**: 9330-9333.
- CIBA LTD (1967). 2-Phenylbenzoxazole Derivatives Cosmetic Ultraviolet Screens., Fr. 1, 494, 097, 08 Sep, Ref: CA: 70: 4101b, 1969.
- CLARK, R. L., PESSOLONO, A. A., WITZEL, B., LANZA, T., SHEN, T. Y. (1978). 2-(Substituted-phenyl)oxazolo[4,5-b]pyridines and 2-(Substituted-phenyl)oxazolo(5,4-b)pyridines as Nonacidic Antiinflammatory Agents. *J. Med. Chem.*, **21(11)**: 1158-1162.
- CLAYTON, C. C. (1958). Effects of Certain Benzimidazoles and Related Compounds Upon Azo Dye Destruction by Liver Homogenates (23789). *Proceed. Soc. Exp. Biol. Med.*, **97**: 510-512.
- CLIFFORD, D. P., EDWARDS, R. V., HEWSON, R. T. (1981). Synthesis and Plant Growth Regulatory Properties of Substituted-2-(2,2,2-trichloroethylideneamino)phenols, 2-(trichloromethyl)benzoxazoles and benzothiazoles. *J. Agric. Food Chem.*, **29**: 640-643.
- CLSI, Clinical and Laboratory Standarts Institute (formerly NCCLS). (2006a). Performance Standarts for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests: Approved Standard, M2-A9. Clinical and Laboratory Institute, 940 West Valley Road, Wayne, Pennsylvania, USA.
- CLSI, Clinical and Laboratory Standarts Institute (formerly NCCLS). (2006b). Performance Standarts for Antimicrobial Disk Susceptibility Testing: 16th Informational Supplement. CLSI M100-S16. Clinical and Laboratory Institute, 940 West Valley Road, Wayne, Pennsylvania, USA.
- CLSI, Clinical and Laboratory Standarts Institute (formerly NCCLS). (2006c). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing Yeast: Approved Standard, M27-A. Clinical and Laboratory Institute, 940 West Valley Road, Wayne, Pennsylvania, USA.
- COSSEY, H.D., GARTSIDE, R.N., STEPHENS, F.F. (1966). The Antimicrobial Activity of Benzothiazole Basic Ethers and Related Compounds. *Arzneim.-Forsch.*, **16(1)**: 33-40.
- COSSEY, H.D., SHARPE, C.J., STEPHENS, F.F. (1963). Some Antimicrobial Compounds in the Heterocyclic Series. Part III. Basic Ethers of the Benzothiazole and Benzoxazole Series. *J. Chem. Soc.*, 4322-4330.
- CRESP, T.M., PROBERT, C., SONDEHEIMER, F. (1978). An Approach to the synthesis of Ionophores Related to A 23187. *Tetrahedron Lett.*, **41**: 3955-3958.
- CROCKER, H. P., RAPER, W. G. C. (1969). Production of 2-Substituted-benzoxazoles. U. S., 3, 452, 036, 24 June.
- CUTTING, W. C., ROBERT, M. D., DREISBACH, M. D., NEFF, B. J. (1948). Antiviral Chemotherapy: Further Trials. *Stanford Bed. Bull.*, **6**: 481-487.

- ÇAKIR, B., UÇUCU, Ü., BÜYÜKBİNGÖL, E., ABBASOĞLU, U. Benzoxazoles, Bisbenzoxazole Derivatives Synthesis, Antifungal Activities and QSARs. *Gazi Ecz. Fak. Der.*, **6(1)**: 15-21.
- DAIDONE, G., MAGGIO, B., SCHILLACI, D. (1990). Salicylanilide and Its Heterocyclic Analogues. A Comparative Study of their Antimicrobial Activity. *Pharmazie*, **45(6)**: 441-442.
- DAVEY, R. T., DEWAR, R. L., REED, G. F., VASUDEVACHARI, M. B., POLIS, M. A., KOVACS, J. A., FALLOON, J., WALKER, R. E., MASUR, H., HANEIWICH, S. E., O'NEIL, D. G., DECKER, M. R., METCALF, J. A., DELORIA, M. A., LASKIN, O. L., SALZMAN, N., LONE, H. C. (1993). Plasma Viremia as A Sensitive Indicator of the Antiretroviral Activity of L- 697, 661. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **90**: 5608-5612.
- DE MEO, G., PEDINI, M., RICCI, A., BASTIANINI, L., SPOSINI, T., JACQUIGNON, P. C. (1989). Nuovi Derivati Eterociclici ad Attività Germicida. VI-sintesi ed Attività di Nuovi 2-Benzossazolil-2'-furani e-Tiofeni, Variamente Sostituiti in 5 e 5'. *Il Farmaco*, **44(5)**: 475-482.
- DEBER, C.M., PFEIFFER, D.R. (1976). Ionophore A 23187, Solution Conformations of the Calcium Complex and Free Acid Deduced from Proton and Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Studies. *Biochemistry*, **15(1)**: 132-141.
- DEBONO, M., MOLLOY, R.M. (1980). Bromo-A 23187 Derivatives. U. S. 4, 227, 003, 07 Oct, Ref: CA: 94: 84100j, 1981.
- DEBONO, M., MOLLOY, R.M., DORMAN, D.E., PASCHAL, J.W., BABCOCK, D.F., DEBER, C.M., PFEIFFER, D.R. (1981). Synthesis and Characterization of Halogenated Derivatives of the Ionophore A 23187: Enhanced Calcium Ion Transport Specificity by the 4-Bromo Derivate. *Biochemistry*, **20**: 6865-6872.
- DENNY, W. A., REWCASTLE, G. W., BAGULEY, B. C. (1990a). Potential Antitumor Agents, 59. Structure-Activity Relationships for 2-Phenylbenzimidazole-4-carboxamides, A New Class of Minimal DNA-Intercalating Agents which may not Act via Topoisomerase II. *J. Med. Chem.*, **33**: 814-819.
- DENNY, W. A., TURNER, P. M., ATWELL, G. J., REWCASTLE, G. W., FERGUSON, L. R. (1990b). Structure-Activity Relationships for the Mutagenic Activity of Tricyclic Intercalating in Salmonella Typhimurium. *Mutation Research*, **232(2)**: 233-241.
- DESAI, R. D., HUNTER, R. F., KHALIDI, R. K. (1934). The Unsaturation and Tautomeric Mobility of Heterocyclic Compounds. Part V. Benzoxazoles. *J. Chem. Soc.*, 1186-1190.
- DICKORE, K., SASSE, K., BODE, K. D. (1970). Benzoxazole-2-carbonsaure Derivative aus 2,3-Dioxo-1,4-benzoxazinen. *Liebigs. Ann. Chem.*, **733**: 70-87.
- DOLBIER, W.R., BURKHOLDER, C.R., MEDEBIELLE, M. (1999). Syntheses of 2-(bromodifluoromethyl)benzoxazole and 5-(bromodifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazoles. *Journal of Fluorine Chemistry*, 95:(1-2) 127-130.
- DRYANSKA, V., IVANOV, C. (1980). Michael Condensation of 2-Benzylbenzoxazoles. *Synthesis*, 317-318.
- DUENNENBERGER, M., MAEDER, E., SIEGRIST, A.E., LIECHTI, P. (1965). New 2-Phenylbenzoxazoles as skin-protective agents toward ultraviolet radiation, Ger. 1,201,953, 30 Sept., Ref:CA:64:5099e, 1966.

- DUNN, G. L., ACTOR, P., DIPASQUA, V. J. (1966). Antiparasitic Agents. I. 2-(Nitro-heterocyclic)benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles. *J. Med. Chem.*, **9**: 751-753.
- DUNWELL, D. W., EVANS, D., HICKS, T. A. (1975). 2-Aryl-5-Benzoxazoleacetic Acid Derivatives with Notable Antiinflammatory Activity. *J. Med. Chem.*, **18**: 53-58.
- DUNWELL, D. W., EVANS, D. (1977). Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Aryl-6-Benzoxazoleacetic Acid Derivatives. *J. Med. Chem.*, **20**: 797-801.
- ECKSTEIN, Z., HETNARSKI, B., URBANSKI, T. (1958). Chemical Compounds as Fungicides. II. 3-Alkyl Mercuri- and 3-Phenylmercuri-2-benzoxazolinones and -6-Halo-2-benzoxazolinones. III. 5-Alkylmercuri- and 5-Phenylmercuri-2-mercaptobenzimidazoles and -2-Mercaptobenzoxazoles. *Przemyst. Chem.*, **37**: 44-46, 160-161, Ref: CA: 52: 3239b, Ref: CA: 52: 13173d, 1958.
- EGGERS, H. J., TAMM, I. (1961). Spectrum and Characteristics of the Virus Inhibitory Action of 2-(α -Hydroxybenzyl)benzimidazole. *J. Experimental Medicine*, **113**: 657-683.
- EGGERS, H. J., TAMM, I. (1962). On the Mechanism of Selective Inhibitions of Enterovirus Multiplication by 2-(α -Hydroxybenzyl)benzimidazole. *Virology*, **18**: 426-438.
- EGGERS, H. J., TAMM, I. (1963). Inhibition of Enterovirus Ribonucleic Acid Synthesis by 2-(α -Hydroxybenzyl)benzimidazole. *Nature*, **197**: 1327-1328.
- EISENBRAUN, E. J., HINMAN, C. W., SPRINGER, J. M., BURNHOM, J. W., CHOU, T. S., FLANAGAN, P. W., HAMMING, M. C. (1971). The Synthesis of Polyalkyl-1-tetralones and the Corresponding Naphthalenes. *J. Org. Chem.*, **36(17)**: 2480-2485.
- EL-SHEIKH, M. I., MARKS, A., BIEHL, E. R. (1981). Investigation of the Synthesis of Benzoxazole via Aryne Reaction. *J. Org. Chem.*, **46**: 3256-3259.
- ELNIMA, E. I., ZUBAIR, M. U., AL-BADR, A. A. (1981). Antibacterial and Antifungal Activities of benzimidazole and benzoxazole derivatives. *Antimicrobial Agents Chemother.*, **19(1)**: 29-32, Ref: CA: 94: 133032z, 1981.
- ERTAN, T., YILDIZ, İ., TEKİNER-GULBAS, B., BOLELLI, K., TEMİZ-ARPACI, O., OZKAN, S., KAYNAK, F., AKI, E., YALCIN, I. (2009). Synthesis, Biological Evaluation and 2D-QSAR Analysis of benzoxazoles as Antimicrobial Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **44**: 501-510.
- EVANS, D., DUNWELL, D. W., HICKS, T. A. (1972). *o*-Aminophenol Derivatives. U. S. 1, 435, 722, 18 May.
- EVANS, D., DUNWELL, D. W., HICKS, T. A. (1975). Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Heteroaryl- α -methyl-5-benzoxazoleacetic Acids. *J. Med. Chem.*, **18**: 1158-1159.
- EVANS, D.A., SACKS, C.E., WHITNEY, R.A., MANDEL, N.G. (1978). Studies Directed Towards the Total Synthesis of the Ionophore Antibiotic A 23187. *Tetrahedron Letters*, **8**: 727-730.
- EVANS, D., SMITH, C. E., WILLIAMSON, W. R. N., (1977). Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Substituted 4- and 7-Benzoxazoleacetic and α -Methylacetic Acids. *J. Med. Chem.*, **20(1)**: 169-171.
- FIESER, M., FIESER, L. F. (1973). Polyphosphoric Acid. Reagents for Organic Synthesis. **1**: 894-905.

- FOKKEN, B., WOOSMANN, D., BRAUNIGER, H., PESEKE, K., KRISTEN, H. (1977). Beitrag zur Darstellung von Verbindungen mit Amidino- bzw. Amidoximstruktur. *Pharmazie*, **32(10)**: 566-569.
- GALATIS, L. C. (1948). Preparation of 2-Phenylbenzoxazole. *J. Ame. Soc.*, **70**: 1967.
- GARNER, R., MULLOCK, E. B., SUSCHITZKY, H. (1966). Synthesis of Heterocyclic Compounds Part XIV. Oxazoles from the pyrolysis of Aryl Azides in a Mixture of a Carboxylic and Polyphosphoric Acid. *J. Chem. Soc. (C)*, 1980-1983.
- GE, F., WANG, Z., WAN, W., LU, W., HAO, J. (2007). One-pot synthesis of 2-trifluoromethyl and 2-difluoromethyl substituted benzo-1,3-diazoles. *Tetrahedron Letters*, **48**: 3251-3254.
- GEORGE, B., PAPADOPOULOS, E. P. (1977). Heterocycles from N-Ethoxycarbonyl Thioamides and Dinucleophilic Reagents. 2. Five-Membered Rings Containing Two Heteroatoms at 1,3 Positions. *J. Org. Chem.*, **42(3)**: 441-443.
- GERSHON, H., CLARKE, D. D., GERSON, M. (1993). Reexamination of the Thermolytic Rearrangement of 4-Halophenyl Azides to 2-Aminophenols and Other Products. *Monatshefte fur Chemie*, **124(4)**: 367-379.
- GRESH, N. (1986). The Effect of 3- and 4- Ring Substituents on the Cation Binding Properties of the 1-Carboxybenzoxazole Ring. *Nouv. J. Chim.*, **10**: 201-204.
- GOLDMAN, M. E., O'BRIEN, J. A., RUFFING, T. L., SCHLEIF, W. A., SARDANA, V. V., BYRNES, V. W., CONDRA, J. H., HOFFMAN, J. M., EMINI, E. A. (1993). A Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Active on Human Immuno Deficiency Virus Type I Isolates Resistant to Related Inhibitors. *Antim. Agents and Chemoth.*, **37(5)**: 947-949.
- GREN, J., KAHN, S., SAVOJ, H., SPRAGUE, P., TEIG, S. (1994). Chemical Function Queries for 3D Database Search. *J. Chem. Inf. Compt. Sci.*, **34**: 1297-1308.
- GUALTIERE, F., BRODY, G., FIELDSTEEL, A. H., SKINNER, W. A. (1972). Antiviral Agents. 2. Analogs of 2-(α -Hydroxybenzyl)benzimidazole. *J. Med. Chem.*, **15(4)**: 420-422.
- HAANSUU, J.P. (2002). Demethyl (C-11) Cezomycin: A Novel Antibiotic from the Symbiotic, N₂-Fixing Actinomyces Frankia. Faculty of Science Department of Biosciences Division of General Microbiology, Graduate School in Microbiology Viiki Graduate School Biosciences University of Helsinki, Academic Dissertation in General Microbiology.
- HAANSU, J.P., KLIKA, K.D., OCHAVERANKO, V.V., PIHLAJA, K., HAATELA, K.K., VOURELA, P.M. (2001): Isolation and Biological Activity of Frankamide. *J. of Indst. Mic. & Biotech.*, **27**: 62-66.
- HAHN, M. (1995). Receptor Surface Models. 1. Definition and Construction. *J. Med. Chem.*, **38**: 2080-2090.
- HAHN, M. (1995). Three Dimensional Shape-Based Searching of Conformationally Flexible Compounds. *J. Chem. Inf. Compt. Sci.*, **37**: 80-86.
- HAMER, F. M. (1959). Some Chain-Substituted Methincyanines and Styryl Dyes. *J. Chem. Soc.*, 1480-1498.

- HARSANYI, K., TÖFFLER, F. (1964). Reazione Delle Acilcianammidi. Nuova Sintesi dei 2-Acylammino-benzossazol-derivati. *Ann. Chim. Rome*, **54(11)**: 1060-1065.
- HASKELL, T. H., PETERSON, F. E., WATSON, D., PLESSAS, N. R., CULBERTSON, T. (1970). Neuraminidase Inhibition and Viral Chemotherapy. *J. Med. Chem.*, **13**: 97-704.
- HAUGWITZ, R. D., ANGEL, R. G., JACOBS, G. A., MAURER, B. V., NARAYANAN, V. L., CRUTHERS, L. R., SZANTO, J. (1982). Antiparasitic Agents. 5. Synthesis and Anthelmintic Activities of Novel 2-Heteroaromatic-substituted-isothiocyanatobenzoxazoles and Benzothiazoles. *J. Med. Chem.*, **25**: 969-974.
- HAUGWITZ, R. D., MAURER, B. V., JACOBS, G. A., NARAYANAN, V. L., CRUTHERS, L. R., SZANTO, J. (1979). Antiparasitic Agents. 3'. Synthesis and Anthelmintic Activities of Novel 2-Heteroaromatic-substituted-isothiocyanatobenzoxazoles and Benzothiazoles. *J. Med. Chem.*, **22**: 1113-1118.
- HEIN, D. W., ALHEIM, R. J., LEAVITT, J. J. (1957). The Use of Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 2-Aryl- and 2-Alkyl-substituted-benzimidazoles and Benzothiazoles. *J. Ame. Chem. Soc.*, **79**: 427-429.
- HEINDL, J., SCHROEDER, E., KELM, H.W. (1975). Chemotherapeutic nitro-heterocycles. XX. Substituted-2-nitro-1,3,4-thiadiazole. *Chem.-Chim. Ther.* **10(2)**: 121-124, Ref: CA: 83: 164088z, 1975.
- HENRICH, F. (1921). Über einen Zusammenhang zwischen Fluorescenz und Chemischer Konstitution bei Benzoxazol-Derivaten. *Ber.*, **54B**: 2492-2511.
- HIGGINBOTTOM, R., SUSCHITZKY, H. (1962). Synthesis of Heterocyclic Compounds. Part III. Cyclization of o-Nitrophenyl Oxygen Ethers. *J. Chem. Soc.*, 2367-2370.
- HIRASHIMA, A., MORIMATO, M., KUWANO, E., TANIGUCHI, E., ETO, M. (2001). Three Dimensional Common-Feature Hypotheses for Octopamine Against 2-(Arylimino)imidazolidines. *Bioorg. Med. Chem.*, **10**: 117-123.
- HIRASHIMA, A., MORIMATO, M., OHTA, H., KUWANO, E., TANIGUCHI, E., ETO, M. (2002). Three Dimensional Common-Feature Hypotheses for Octopamine Against 1-Arylimidazolidine-2-thiones. *Int. J. Mol. Sci.*, **3**: 56-58.
- HISANO, T., ICHIKAWA, M., TSUMOTO, K., TASAKI, M. (1982). Synthesis of Benzoxazoles, Benzothiazoles and Benzimidazoles and Evaluation of their Antifungal, Insecticidal and Herbicidal Activities. *Chem. Pharm. Bull.*, **30**: 2906-3004.
- HOEHN, M. M., MICHEL, K. H., (1982). Antibiotic A-33853. U. S. 4, 293, 649, 06 Oct., Ref: CA: 96: 33349f, 1982.
- HOFFMAN, J. M., SMITH, A. M., ROONEY, C. S., FISHER, T. E., WAI, J. S., THOMAS, C. M., BAMBMERGER, D. L., BARNES, J. L., WILLIAMS, T. M., JONES, J. H., OLSON, B. D., O'BRIEN, J. A., GOLDMAN, M. E., NUNBERG, J. H., QUINTERO, J. C., SCHLEIF, W. A., EMINI, E. A., ANDERSON, P. S. (1993). Synthesis and Evaluation of 2-Pyridinone Derivatives as HIV-1 Specific Reverse Transcriptase Inhibitors. 4. 3-[2-(Benzoxazol-2-yl)ethyl]-5-ethyl-6-methylpyridin-2-(1H)-one and Analogues. *J. Med. Chem.*, **36(8)**: 953-966.
- HOUPIS, I. N., MOLINA, A., LYNCH, J., REAMER, R. A., VOLANTE, R. P., REIDER, P. J. (1993). Condensation of 2-methylbenzoxazole with Aromatic Aldehydes Bearing Acidic Protons. A Convenient Coupling in the Synthesis of the HIV-Reverse Transcriptase Inhibitor L-696, 229. *J. Org. Chem.*, **58(11)**: 3176-3178.

- HÖLLJES, E. L., WAGNER, E. C. (1944). Some Reactions of Nitriles as Acid anammonides. *J. Org. Chem.*, **9**: 31-49.
- HUANG, S.T., HSEI, I.J., CHEN, C. (2006). Synthesis and Anticancer Evaluation of Bis(benzimidazoles), Bis(benzoxazoles) and Bis(benzothiazoles). *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **14**: 6106-6119.
- HUSAIN, M. I., KUMAR, V. (1992). Synthesis and Studies of 3-[2-(Benzothiazolyl / Benzimidazolyl / Benzoxazolylthio)methyl]-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol-6-yl-substituted-phenyl as Possible Anthelmintics. *Indian J. Chem.*, **31B**: 673-676.
- HÜNIĞ, S., SCHEUTZAW, D., SCHLAF, H., QUAST, H. (1972). Synthese Heterocyclischer Tetrasubstituierter Athylene und Ihrer Höheren Oxidationsstufen. *Liebigs Ann. Chem.*, **765**: 110-125.
- IIZUKA, M., YAMAMOTO, M., MATSUMURA, J. (1963). Oxazole Compounds. Japan 1426(67), Jan 24, Appl. Dec. 12, 1963, Ref: CA: 66: 95028q, 1967.
- İLAÇ VE İLAÇ KİMYA ENDÜSTRİSİ İŞVERENLER SENDİKASI (1984). İlaç Tüketimi, İlaç ve İlaç Endüstrisi, 1. Baskı s: 34-43.
- JAUHARI, P. K., BHAVAN, A., VARALWAR, S., SINGHAL, K., RAJ, P. (2008). Synthesis of Some Novel 2-Substituted- Benzoxazoles as Anticancer, Antifungal and Antimicrobial Agents. *Med. Chem.Res.*, **17**: 412-424.
- JUNG, F., DELVARE, C., BOUCHEROT, D., HAMON, A. (1991). Synthesis and Structure-Activity Relationship of New Cephalosporins with Amino Heterocycles at C-7. Dependence of the Antibacterial Spectrum and β -Lactamase Stability on the pKa of the C-7 Heterocycle. *J. Med. Chem.*, **34**: 1110-1116.
- KADIN, S. B., EGGERS, H. J., TAMM, I. (1964). VIROLOGY Synthesis and Virus-Inhibitory Activity of D- and L-isomers of 2-(α -Hydroxybenzyl)benzimidazole. *Nature*, **201**: 639-640.
- KANAOKA, Y., HAMADA, T., YONEMITSU, O. (1970). Polyphosphate Esther as A Synthetic Agent. XIII. Synthesis of 2-Substituted-benzoxazoles and Benzothiazoles with PPE. *Chem. Pharm. Bull.*, **18(3)**: 587-590.
- KANAOKA, Y., SATO, E., YONEMITSU, O., BAN, Y. (1964a). Bischler-Napieralski Reaction by means of Polyphosphate Esters and Synthesis of 5H-2-Benzazepine Derivatives. *Tetrahedron Letters*, **35**: 2419-2422.
- KANAOKA, Y., YONEMITSU, O., TANIZAWA, K., BAN, Y. (1964b). Polyphosphate Esters as Synthetic Reagent. I. Synthesis of 2-Substituted-benzimidazoles. *Chem. Pharm. Bull.*, **12(7)**: 773-778.
- KARLSSON, H.J., BERGQVIST, M.H., LINCOLN, P., WESTMAN, G. (2004). Syntheses and DNA-binding Studies of a Series of Unsymmetrical Cyanine Dyes: Structural Influence on the Degree of Minor Groove Binding to Natural DNA. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **12**: 2369-2384.
- KATRITZKY, A.R., SINGH, S.K. (2003). Microwave-Assisted Heterocyclic Synthesis. *Arkivoc*, (xiii)68-86.
- KHAN, R. H., RASTOGI, R. C. (1989). Synthesis and Biological Activity of 2-(4-Aryl-2-thiazolylamino)benzothiazoles/ benzoxazoles/ benzimidazoles/ imidazolidines. *Indian Jour. Chem. Sect. B.*, **28B(6)**: 529-531.

- KIM, JI-H., LEE, J. K. (2001). Hydroxy-substituted-polyenaminonitrile as A Soluble Precursor for Rigid-Rod Polybenzoxazole. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **22(9)**: 999-1004.
- KIM, S., SOHN, J., PARK, S. Y. (1999). Synthesis of Liquid Crystalline Monomers and Side-chain Polymers Containing 2-Phenylbenzoxazole in Mesogenic Unit. *Bull. Korean Chem.*, **20(4)**: 473-477.
- KISSMAN, H. M., FARNSWORTH, D. W., WITKOP, B. (1952). Fischer Indole Synthesis with Polyphosphoric Acid. *J. Ame. Chem. Soc.*, **74**: 3948-3949.
- KLIKA, K.D., HAANSU, J.P., OCHAVERANKO, V.V., HAATELA, K.K., VOURELA, P.M., PIHLAJA, K. (2001): Frankamide a Highly Unusual Macrocyclic Containing the Imide and Orthoamide Functionalities from the Symbiotic Actinomycete Frankia., *J. Org. Chem.*, **66**: 4065-4068.
- KUMAR, S., PEARSON, A.L., PRATT, R.F. (2001). Design, Synthesis, and Evaluation of α -Ketoheterocycles as Class C β -Lactamase Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **9**: 2035-2044.
- LADENBURG, A. (1876). Derivate des Orthotoluidins. *Ber.*, **9**: 1525-1530.
- LAGE, H., AKI-SENER, E., YALCIN, I. (2006). High Antineoplastic Activity of New Heterocyclic Compounds in Cancer Cells with Resistance against Classical DNA Topoisomerase II-Targeting Drugs. *Int. J. Cancer*, **119**: 213-220.
- LIDLAW, G. M., COLLINS, J. C., ARCHER, S., SCHULENBERG, J. W. (1973). The Synthesis of Hycantone. *J. Org. Chem.*, **38(9)**: 1743-1745.
- LAZER, E. S., MIAO, C. K., WONG, H. C., SORCEK, R., SPERO, D. M., GILMAN, A., PAL, K. (1994). Benzoxazolamines and Benzothiazolamines: Patent Enantioselective Inhibitors of Leukotriene Biosynthesis with A Novel Mechanism of Action. *J. Med. Chem.*, **37**: 913-923.
- LOZANO, C. M., COX, O., MUIR, M. M., MORALES, J. D., RODRIGUES-CABAN, J. L., VIVAS-MEJIA, P. E., GONZALEZ, F. A. (1998). Cytotoxic Anionic Tribromoplatinum(II) complexes Containing Benzothiazole and Benzoxazole Donors: Synthesis, Characterization and Structure-Activity Correlation. *Inorganica Chimica Acta.*, **271**: 137-144.
- MAHMOUD, A.M., EL-EZBAWY, S. R., ABDELWAHAP, A.A., EL-SHERIEF, H.A. (1982). Synthesis of Some New Aryl- and Aralkylmercaptobenzoxazoles, -benzimidazoles and benzothiazoles of Biological Interest. *Acta Pharm. Jugosl.*, **32**: 45-51, Ref: CA: 97: 6219c, 1982.
- MARCOS-FERNANDEZ, A., LOZANO, A.E., ABAJO, J., CAMPA, J. (2001). Novel Aromatic Polyamides with 1,3-Benzoxazole Groups in the Main Chain. 1. Polymers Derived from 2-(4-Carboxyphenyl)benzoxazole-5- and 6-Carboxylic Acids. Synthesis and Characterization. *Polymer*, **42**: 7933-7941.
- MELLORS, J. W., LARDER, B. A., SCHINAZI, R. F. (1994). Mutations in HIV-1 Reverse Transcriptase and Protease Associated with Drug Resistance. Eriřim: [<http://hiv-web.lan.gov/content/hiv-db/COMPENDIUM/1994/PART-III/Mellors94.pdf>]. Eriřim Tarihi : 23.12.2002.
- MEYERS, F. H., JAWETZ, E., GOLDFIEN, A. (1976). Part VII. Chemotherapeutic Agents. Review of Medical Pharmacology, 5 th ed. s: 470-522.

- MONGE, A., PENA, M. C., PALOP, J. A., CALDERO, J. M., ROCA, J., GARCIA, E., ROMERO, G., RIO, J., LASHERAS, B. (1994). Synthesis of 2-Piperazinyl Benzothiazole and 2-Piperazinyl Benzoxazole Derivatives with 5-HT₃ Antagonist and 5-HT₄ Agonist Properties. *J. Med. Chem.*, **37**: 1320-1325.
- MUSSER, J. H., KUBRAK, D. M., CHANG, J., DIZIO, S. M., HITE, M., HAND, J. M., LEWIS, A. J. (1987). Leukotriene D₄ Antagonists 5-Lipoxygenase Inhibitors. Synthesis of benzoheterocyclic ((methoxyphenyl)amino) oxoalkanoic acid esters. *J. Med. Chem.* **30**: 400-405.
- NARAYANAN, V. L., HAUGWITZ, R. D. (1976). Pyridine Containing Isothiocyanobenzoxazoles. *U. S. 3, 985, 755*, 12 Oct.
- NEWMAN, M.S., KHANNA, V.K., KANOKARAJAN, K. (1979). Polyether Antibiotics Synthesis. Total Synthesis and Absolute Configuration of the Ionophore A 23187. *J. Ame. Chem. Soc.*, **101**: 6789-6791.
- NIEMENTOWSKI, S. V. (1897). Neue Methoden der Darstellung der Anhydro-Verbindungen. *Ber.*, **30**: 3062-3071.
- NOYANALPAN, N., ŞENER, E. (1985). 2-(p-Süstitüebenzil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Antihistaminik Etkileri. *FABAD Farm. Bil. Der.*, **10**: 275-286.
- NOYANALPAN, N., ŞENER, E. (1986a). 5-Kloro-2-(p-süstitüebenzil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Antihistaminik Etkileri. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **11**: 22-30.
- NOYANALPAN, N., ŞENER, E. (1986b). 5-Kloro-2-(p-süstitüebenzil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Antihistaminik Etkileri. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **11**: 111-119.
- O'BRIEN, J. A., OSTOVIC, D., SCHORN, T. W., SMITH, S. J., RUFFING, T. L., SIEGL, P. K. S., GOLDMAN, M. E. (1993). A Rapid Bioassay for the Determination of Nonnucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor Plasma Levels. *Life Sci.*, **52(3)**: 243-249.
- O'LEARY W. (1989). Practical Handbook of Microbiology. 3rd Ed. Florida: CRC Press Inc.
- O'SULLIVAN, D. G., PANTIC, D., WALLIS, A. K. (1967). New 1,2-Disubstituted-benzimidazoles with High Inhibitory Effects on Poliovirus Replication. *Experientia*, **23**: 704-706.
- OHSAWA, A., KAWAGUCHI, T., IGETA, H. (1982). Flash Vacuum pyrolysis of Aromatic Oximes. *Chem. Pharm. Bull.*, **30(12)**: 4352-4358.
- ORLANDO, C. M. J., WRITH, J. G., HEATH, D. R. (1970). Methyl Aryl Ether Cleavage in Benzazole Synthesis in Polyphosphoric Acid. *J. Org. Chem.*, **35(9)**: 3147-3149.
- OSMAN, A., BASSIOUNI, I. (1962). 2-Arylnaphthoxazoles and Some Other Condensed Oxazoles. *J. Org. Chem.*, **27**: 558-561.
- ÖREN, İ., TEMİZ, Ö., YALÇIN, İ., ŞENER, E., AKIN, A., UÇARTÜRK, N. (1997). Synthesis and Microbiological Activity of 5(or 6)-Methyl-2-substituted-benzoxazole and Benzimidazole Derivatives. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **47(12)**: 1393-1397.
- ÖREN, İ., TEMİZ, Ö., YALÇIN, İ., ŞENER, E., ALTANLAR, N. (1998). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel 2,5- and/or 6-substituted-benzoxazole and

- Benzimidazole Derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **7**: 153-160.
- ÖREN, İ., YALÇIN, İ. (1992). Yeni Bir Antibiyotik, Kalsimisin. *Ank. Üniv. Ecz. Fak. Der.*, **21**: 53-65.
- ÖZDEN, T., ÖZDEN, S., ŞENER, E., YALÇIN, İ., AKIN, A., YILDIZ, S. (1987). 5-Nitro-2-(*p*-süstitüe-fenil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Açıklamaları ve Mikrobiyolojik Etkileri-III. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **12**: 39-47.
- PALMER, P.J., WARD, R.J., WARRINGTON, J.V. (1971). Antimicrobials. 2-Substituted-benzothiazolylbenzylamines and Related Compounds. *J. Med. Chem.*, **14(12)**: 1226-1227.
- PARDAL, A. C., RAMOS, S. S., SANTOS, P. F., REIS, L. V., ALMEIDA, P. (2002). *Molecules*, **7**: 320-330.
- PEDINI, M., BISTOCCHI, G. A., DE MEO, G., RICCI, A., JACQUIGNON, P., RICCARDO, C., BASTIANIN, L., SPOSINI, T. (1987). New Heterocyclic Derivatives of Benzimidazole with Germicid Activity. IV. In vivo Anticandida Activity of 5-Fluoro-2-(5'-nitro-2'-furyl)benzimidazole (F-O-NO₂). *Il Farmaco*, **42(7)**: 541-547.
- PEDINI, M., DE MEO, G., RICCI, A., BASTIANIN, L., JACQUIGNON, P. (1990). New Heterocyclic Derivatives of Benzimidazole with Germicid Activity. VII. 2-(5'-nitro-2'-furyl or thienyl)benzimidazoles with Different Substituents in the 5-Position. *Il Farmaco*, **45(3)**: 303-312.
- PEEL, M.R., MILSTEAD, M.W., STERNBACH, D.D., BESTERMAN, J.M., LEITNER, P., MORTON, B. (1995). Novel A-ring modified camptothecins as topoisomerase I inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **5(18)**: 2129-2132.
- PFAU, C. J., CAMYRE, K. P. (1968). Inhibition of Lymphocytic Choriomeningitis Virus Multiplication by 2-(α -Hydroxybenzyl)benzimidazole. *Virology*, **35**: 375-380.
- PIANKA, N. (1968). Studies in Fungi Toxicity. VII. Fungicidal Activity of certain Ethylenes and Heterocyclic Compounds Substituted with the 2,4-Dinitrophenylthio Group. *J. Sci. Food Agr.*, **19**: 507-512.
- PINAR A., YURDAKUL P., YILDIZ İ., TEMİZ-ARPACI, Ö., AÇAN, N. L., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, İ. (2004). Some Fused Heterocyclic Compounds as Eukaryotic Topoisomerase II Inhibitors. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **317(2)**: 670-674 .
- PLEMPER, R.K., ERLANDSON, K.J., LAKDAWALA, A.S., SUN, A., PRUSSIA, A., BOONSOMBAT, J., AKI-ŞENER, E., YALCIN, İ., YILDIZ, İ., TEMİZ-ARPACI, O., TEKİNER, B., LIOTTA, D.C., SNYDER, J.P., COMPANS, R.W. (2004). A Target Site for Template-Based Design of Measles Virus Entry Inhibitors. *PNAS*, **101(15)**: 5628–5633.
- POLLMANN, W., SCHRAMM, G. (1964). Reactivity of Metaphosphate Esters Prepared from P₄O₁₀ and Ethyl Ether. *Biochem. Biophys. Acta*, **80**: 1-7.
- POTTORF, R.S., CHADHA, N.K., KATKEVICS, M., OZOLA, V., SUNA, E., GHANE, H., REGBERG, T., PLAYER, M.R. (2003). Parallel synthesis of benzoxazoles via microwave-assisted dielectric heating. *Tetrahedron Letters*, **44**: 175–178.
- PRESTON, J., DEWINTER, W. F., HOFFERBERT, Jr., W. L. (1969). Heterocyclic Intermediates for the Preparation of Thermally Stable Polymers. III. Unsymmetrical

- Benzoxazole, Benzothiazole and Benzimidazole Diamines. *J. Heterocycles Chem.*, **6**: 119-121.
- PRUDHOMME, M., DAUPHIN, G., JEMINET, G. (1986a). Semisynthesis of A 23187 (Calcimycin) Analogs III. Modification of Benzoxazole Ring Substituents Ionophorous Properties in An Organic Phase. *J. Antibiotics*, **39**: 922-933.
- PRUDHOMME, M., GUYOT, J., JEMINET, G. (1986b). Semisynthesis of A 23187 (Calcimycin) Analogs IV. Cation Carrier Properties in Mitochondria of Analogs with Modified Benzoxazole rings. *J. Antibiotics*, **39**: 934-937.
- RABILLOUD, G., SILLON, B. (1979). Reactions of Benzoic Acid and with *ortho*-substituted-anilines in A Triphenyl Phosphite-Pyridine Mixture, C. R. Hebd. Seances. *Acad. Sci. Ser. C.*, **288(23)**: 559-560, Ref: CA: 91: 192954n, 1979.
- RAMALINGAN, C., BALASUBRAMANIAN, S., KABILAN, S., VASUDEVAN, M. (2004). Synthesis and Study of antibacterial and Antifungal Activities of Novel 1-[2-(benzoxazol-2-yl)ethoxy]-2,6-diarylpiperidin-4-ones. *Eur. J. Med. Chem.*, **39**: 527-533.
- RAO, K. E., LOWN, J. W. (1991). Molecular Recognition between Ligands and Nucleic Acids, DNA Binding Characteristics of Analogues of Hoechst 33258 Designed to Exhibit Filtered Base and Sequence Recognition. *Chem. Res. Toxicol.*, **4**: 661-669.
- RASH, F. H., SWANSON, C. E. (1970). 2-Substituted-benzoxazoles. Ger. Offen 1, 939, 072, 05 Feb, Ref: CA: 72: 121510m, 1970.
- REYNOLDS, M. B., DELUCA, M. R., KERWIN, S. M. (1999). The Novel Bis(benzoxazole) Cytotoxic Natural Product UK-1 is A Magnesium Ion-Dependent DNA Binding Agent and Inhibitor of Human Topoisomerase II. *Bioorg. Chem.*, **27**: 326-337.
- RIGBY, W. (1949). Sodium Bismuthate as An Oxidizing Agent for Organic Compounds. *Nature*, **164**: 185-186.
- RIPS, R., LACHAIZE, M., ALBERT, O., DUPONT, M. (1971). Aryl-2-benzoxazoles An Action Antiinflammatoire. *Chim. Ther.*, **6(2)**: 126-130.
- RODRIGUEZ, I.I., RODRIGUEZ, A.D., WANG, Y., FRANZBLAU, S.G. (2006). Ileabethoxazole: A Novel Benzoxazole Alkaloid with Antimycobacterial Activity. *Tetrahedron Letters*, **47**: 3229-3232.
- ROYER, R., COLIN, G., DEMERSEMAN, P., COMBRISSE, S., CHEUTIN, A. (1969). Réactions Induites par le Chlorhydrate de Pyridine. III. In Nouveau Procédé de Synthèse des Benzoxazoles. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **8**: 2785-2792.
- SAARI, W. S., WAI, J. S., FISHER, T. E., THOMAS, C. M., HOFFMAN, J. M., ROOMEY, C. S., SMITH, A. M., JONES, J. H., BAMBERGER, D. L., GOLDMAN, M. E., O'BRIEN, J. A., NUNBERG, J. H., QUINTERO, J. C., SCHLEIF, Q. A., EMINI E. A., ANDERSON, P. S. (1992). Synthesis and Evolution of 2-Pyridinone Derivatives as HIV-1 Specific Reverse Transcriptase Inhibitors. 2. Analogues of 3- Aminopyridin-2(1H)-one. *J. Med. Chem.*, **35**: 3792-3802.
- SADASIVASHANKAR, M., REDDY, Y. D., CHARYA, M., REDDY, S. M. (1985). Antifungal and Antibacterial Activity of Some Substituted-benzoxazoles, Part I. *Indian Phytopathol*, **37(2)**: 366-367, Ref: CA: 130: 3514b, 1985.
- SAM, J., PLAMPIN, J. (1964). Benzoxazoles: Potent Skeletal Muscle Relaxants. *J. Pharm. Sci.*, **53(5)**: 538-544.

- SARMA, H.K., SHARMA, B.K., TIWARI, S.C. (2003). A novel Calcimycin antibiotic from Gram-positive Actinomycete Frankia Microsymbiont. *Current Science*, **85**: 1401-1403.
- SATO, S., KAJIURA, T., MISATO, N., TAKEHANA, K., KOBAYASHI, T., TSUJI, T. (2001). AJI9561, A New Cytotoxic Benzoxazole Derivative Produced by *Streptomyces* sp. *J. Antibio.*, **54(1)**: 102-104.
- SCHAFFER, S., SAFER, B., SCARPA, A., WILLIAMSON, J.R. (1974). Mode of Action of the Calcium Ionophores X-537 A and A 23187 on Cardiac Contractility. *Biochem. Pharmacol.*, **23**: 1609-1617.
- SCHICKANEDER, H., ENGLER, H., SZELENYI, I. (1987). 2-((3-Pyridinylmethyl)thio)pyrimidine Derivatives: New Bronchosecretolytic. *J. Med. Chem.*, **30**: 574-551.
- SCHRAUFSTATTER, E. (1950). Schwermetallkomplexbildung und antibakterielle Wirkung. *Z. Naturforsch.*, **5B**: 190-195.
- SCHULZE, W., GUTSCHE, W., JUNGSTAND, W. (1965). Zusammenhänge zwischen Chemischer Struktur und Biologischer Wirksamkeit bei Azomethinen mit Stickstofflost-Gruppen am Ehrlich-Ascitestumor der weissen Maus. *Arzneim. Forsch.*, **15(10)**: 1235-1238.
- SHARPE, C. J., PALMER, P. J., EVANS, D., BROWN, G. R., GILLIAN, K., SHADBOLT, R. S., TRIGG, R. B., WARD, R. J. (1972). Basic Ethers of 2-Anilinobenzothiazoles and 2-Anilinobenzoxazoles as Potential Antidepressants. *J. Med. Chem.*, **15(5)**: 523-529.
- SHEN, T. Y., CLARK, R. L., PESSOLANO, A. A., WITZEL, B. E., LANZA, T. J. (1976a). Oxazolo[4,5-b]pyridine. Ger. Offen. 2, 527, 321, 23 Dec.
- SHEN, T. Y., CLARK, R. L., PESSOLANO, A. A., WITZEL, B. E., LANZA, T. J. (1977). Antiinflammatory Oxazolo[4,5-b]pyridines. U. S. 4, 038, 396, 26 Jul.
- SHEN, T. Y., CLARK, R. L., PESSOLANO, A. A., WITZEL, B. E., LANZA, T. J. (1978). Oxazolo[4,5-b]pyridines. Canadian Patent. 1, 032, 166, 30 May.
- SHEN, T. Y., LI, J. P., DORN, C. P. J. (1976b). Phenylacetic Acid Compounds in Treating Abnormal Platelet Aggregation. U. S. 3, 947, 582, 30 Mar., Ref: CA: 84: 184926v, 1976.
- SHIBATA, K., KAZHIWADA, M., UEKI, M., TANIGUCHI, M. (1993). UK-1, A Novel Cytotoxic Metabolite from *Streptomyces* sp. 517-02 II. Structural Elucidation. *J. Antibiot.*, **46(7)**: 1095-1100.
- SHOTTER, R. G., JOHNSTON, K. M., WILLIAMS, H. J. (1973). Polyphosphoric Acid Catalysed Cyclisations of Aryl Sytryl Ketones. *Tetrahedron*, **29**: 2163-2166.
- SKRAUP, S., MOSER, M. (1922). Über Benzoxazole Derivate. *Ber.*, **55**: 1088-1101.
- SLAWIŃSKI, J., BRZOZOWSKI, Z. (2006). Synthesis and In Vitro Antitumor Activity of Novel Series 2-Benzylthio-4-chlorobenzenesulfonamide Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **41**: 1180-1189.
- SMELLIE, A., TEIG, S., TOWBIN, P.. (1995). Polling: Promoting Conformational Variation. *J. Comp. Chem.*, **16**: 171-187.
- SMITH, A.L. (1969). Principles of Microbiology. 6th Ed. USA: The C.V. Mosby Company.

- SMITH G.D., DUAX, W.L. (1976). Crystal and Molecular Structure of the Calcium Ion Complex of A 23187. *J. Ame. Chem. Soc.*, **98**: 1578-1580.
- STEEL, J. P., CONSTABLE, E. C. (1989). Synthesis of New Pyrazole Derived Chelating Ligands. *J. Chem. Research(s)*, 1601-1611.
- STEPHENS, F. F. (1949). Heterocyclic Compounds from Schiff's Bases. *Nature*, **164**: 243.
- STEPHENS, F. F., BOWER, J. D. (1949). The Preparation of Benzimidazoles, etc. Part I: The Preparation of Benzimidazoles and Benzoxazoles from Schiff's Bases Part I. *J. Chem. Soc.*, 2971-2972.
- STEPHENS, F. F., BOWER, J. D. (1950). The Preparation of Benzimidazoles and Benzoxazoles from Schiff's Bases Part II. *J. Ame. Chem. Soc.*, 1722-1726.
- STREHLKE, P., SCHRÖDER, E. (1973). Chemotherapeutische Nitroheterocyklen XIV. 2-(5-Nitro-2-thiazolyl)benzimidazole und Verwandte Verbindungen. *Chim. Therapeutique.*, **5**: 571-573.
- SUM, P.-E., HOW, D., TORRES, N., NEWMAN, H., PETERSON, P. J., MANSOUR, T. S. (2003). Synthesis and Activity of Novel Benzoxazole Derivatives of Mannopeptimycin Glycopeptide Antibiotics. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**: 2607-2610.
- SUN, L.-Q., CHEN, J., BRUCE, M., DESKUS, J.A., EPPERSON, J.R., TAKAKI, K., JOHNSON, G., IBEN, L., MAHLE, C.D., RYAN, E., Xu, C. (2004a). Synthesis and Structure-Activity Relationship of Novel Benzoxazole Derivatives as Melatonin Receptor Agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **14**: 3799-3802.
- SUN, L.-Q., CHEN, J., TAKAKI, K., JOHNSON, G., IBEN, L., MAHLE, C.D., RYAN, E., XU, C. (2004b). Design and Synthesis of Benzoxazole Derivatives as Novel Melatoninergic Ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **14**: 1197-1200.
- SYCHEVA, T. P., KISELEVA, I. D., SHCHUKINA, M. N. (1966a). Compounds with Potential Antitubercular Activity XI. Synthesis of Some Derivatives of 2-Aminobenzoxazole. *Khim. Geterotsikl. Soedin., Akad. Nauk Latv. S. S.R.*, **2**: 205-211, Ref: CA: 65: 2241b, 1966.
- SYCHEVA, T. P., KISELEVA, I. D., SHCHUKINA, M. N. (1966b). Compounds with Potential Antitubercular Activity XIII. N-(benzoxazol-2-yl)-N'-phenylthioureas. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **5**: 687-689, Ref: CA: 66: 104937q, 1967.
- SYCHEVA, T. P., KISELEVA, I. D., SHCHUKINA, M. N. (1967). Compounds with Potential Antitubercular Activity XIV. Benzoxazol-2-yl Hydrazines. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1**: 43-47, Ref: CA: 67: 64274h, 1967.
- SYCHEVA, T. P., SHCHUKINA, M. N. (1965). Compounds with Potential Antitubercular Activity X. Derivatives of Benzoxazole-2-carboxylic Acid. *Biol. Aktivn Soedin., Akad. Nauk Latv. SSSR* 46-51, Ref: CA: 64: 6633d, 1966.
- ŞENER, E., ÖZDEN, S., YALÇIN, İ., ÖZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S. (1986a). 2-(p-Süstitüe-fenil)benzoksazol Tüevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Mikrobiyolojik Etkileri-I. *FABAD, J. Pharm. Sci.*, **11**: 190-202.
- ŞENER, E., TEMİZ, Ö., ÖREN, İ., YALÇIN, İ., AKIN, A., UÇARTÜRK, N. (1995). Synthesis, Antibacterial Activity and QSARs of Some 5-Substituted-2-(p-substituted-benzyl)benzoxazoles Using the Free-Wilson Analysis. *A. Ü. Ecz. Fak. Der.*, **24(1)**: 10-20.

- ŞENER, E., TURGUT, H., YALÇIN, İ., ÖREN, İ., TÜRKER, L., ÇELEBİ, N., AKIN, A. (1994). Structural-Activity Relationships of Some Antimicrobial 5-Substituted-2-(3-pyridyl)benzoxazoles Using Quantum-Chemical Calculations. *Int. J. Pharm.*, **110**:109-115.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., AKIN, A., NOYANALPAN, N. (1987b). Antifungal Activity of 2-Benzylbenzoxazole Derivatives and QSARs by Free-Wilson Analysis. *Gazi Ecz. Fak. Der.*, **4(1)**: 1-9.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T. (1986b). The Quantitative Structure-Activity Relationships of Antibacterial Activity 2-(*p*-Substituted-phenyl)benzoxazole Derivatives against Gram(-) Bacteria Using the Combinations of Some Hydrophobic, Electronic and Steric Parameters. *Gazi Ecz. Fak. Der.*, **2(2)**: 133-142.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T. (1986c). The Quantitative Structure-Activity Relationships of Antibacterial Activity 2-(*p*-Substituted-phenyl)benzoxazole Derivatives against *Candida albicans* Using the Combinations of Some Hydrophobic, Electronic and Steric Parameters. *Ank. Ecz. Fak. Der.*, **16**: 24-30.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S. (1987a). Synthesis and Antimicrobial Activities of 5-Amino-2-(*p*-substituted-phenyl)benzoxazole Derivatives. *Doğa Bil. Der.*, **11(3)**: 391-395.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S. (1987c). The Antifungal Activity of 2-(*p*-Substituted-phenyl)oxazolo(4,5-*b*)pyridine Derivatives against *Candida albicans* and The Quantitative Structure-Activity Relationships. *FABAD, Farm.Bil.Der.*, **12**: 281-288.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., SUNGUR, E. (1991). QSAR of Some Antifungal Benzoxazoles and Oxazolo(4,5-*b*)pyridines against *C. albicans*. *Quant. Struct.-Act. Relat.* **10**: 223-228.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., TEMİZ, Ö., AKIN, A. (1992). The Synthesis and microbiological Activity of 5-Substituted-2-(*p*-substituted-benzyl)benzoxazoles against An Enteric Gram-negative rod. XIIth. International Symposium on Medicinal Chemistry, Switzerland, p: 200.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., TEMİZ, Ö., ÖREN, İ., AKIN, A., UÇARTÜRK, N. (1997). Synthesis and Structure-Activity Relationships of Some 2,5-Disubstituted-benzoxazoles and Benzimidazoles as Antimicrobial Agents. *Il Farmaco*, **52(2)**: 99-103.
- TAKEUCHI, Y., SAKAGAWA, K., KUBO, M., YAMATO, M. (1986). One-Flask Synthesis and Sulfides from Alcohols and Alkyl Halides Using Benzoxazoline-2-thione. *Chem. Pharm. Bull.*, **34(3)**: 2985-2993.
- TAMM, I., BABLANIAN, R., NEMES, M. M., SHUNK, C. H., ROBINSON, F. M., FOLKERS, K. (1961). Relationship between Structure of Benzimidazole Derivatives and Selective Virus Inhibitory Activity. *J. Exp. Med.*, **113**: 625-655.
- TAMM, I., EGGERS, H. J. (1963). Specific Inhibition of Replication of Animal Viruses. *Science*, **142**: 24-33.
- TAMM, I., EGGERS, H. J., BABLANIAN, R., WAGNER, A. F., FOLKERS, K. (1969). Structural Requirements of Selective Inhibition of Enteroviruses by 2-(α -Hydroxybenzyl)benzimidazole and Related Compounds. *Nature*, **223**: 785-788.
- TAUER, E., GRELLMANN, K. H. (1981). Protochemical and Thermal Reactions of aromatic Schiff Bases. *J. Org. Chem.*, **46**: 4252-4258.

- TAYLOR, E. C., KATZ, A., ALVARADO, S. I. (1986). Thallium in Organic Synthesis 65. A Novel Synthesis of Benzoxazoles from Anilides. *J. Org. Chem.*, **51**: 1607-1609.
- TEKİNER-GULBAS, B., TEMİZ-ARPACI, O., YILDIZ, I., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, İ. (2006). 3D-QSAR Study on Heterocyclic Topoisomerase II Inhibitors using CoMSIA. *SAR and QSAR in Environmental Research*, **17(2)**: 121–132.
- TEKİNER-GULBAS, B., TEMİZ-ARPACI, O., YILDIZ, I., ALTANLAR, N. (2007). Synthesis and in vitro antimicrobial activity of new 2-[*p*-substituted-benzyl]-5-[substituted-carbonylamino]benzoxazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, **42**: 1293-1299.
- TEMİZ, Ö. (1998). 5-(2-Furilkarboksamido)-, 5-(2-tiyenilkarboksamido)-, 5-benzamido ve 5-fenilasetamido-2-fenilbenzoksazol Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması Antimikrobiyal Etkileri ve Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizi. A. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.
- TEMİZ, Ö. (1991). 5-Metil-2-(*p*-süstitüe-benzil)benzoksazol Sentez, Yapı Aydınlatması ve Mikrobiyolojik Etkileri. A. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- TEMİZ, Ö., ÖREN, İ., ŞENER, E., YALÇIN, İ., UÇARTÜRK, N. (1998). Synthesis and Microbiological Activity of Some Novel 5- or 6-Methyl-2-(2,4-disubstituted-phenyl)benzoxazole Derivatives. *Il Farmaco*, **53**: 337-341.
- TEMİZ-ARPACI, Ö., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, İ., ALTANLAR, N. (2002c). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some 2-(*p*-Substituted-phenyl)benzoxazol-5-yl-arylcarboxyamides. *Arch. Pharm. Med. Chem.*, **6**: 283-288.
- TEMİZ-ARPACI, Ö., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, İ., ALTANLAR, N. (2002b). Synthesis and Microbiological Activity of Some Novel N-[2-(*p*-Substituted-phenyl)-5-benzoxazolyl]-cyclohexyl Carboxamide, -Cyclohexyl Acetamide and -Cyclohexyl Propionamide Derivatives. *Il Farmaco*, **57**: 771-775.
- TEMİZ-ARPACI, Ö., ÖREN, İ., ALTANLAR, N. (2002a). Synthesis and Microbiological Activity of Some Novel 2-(*p*-Substituted-phenyl)-5-substituted-carbonylaminobenzoxazoles. *Il Farmaco*, **57**: 175-181.
- TEMİZ-ARPACI, Ö., ÖZDEMİR, A., YALÇIN, İ., YILDIZ, İ., AKI-ŞENER, E., ALTANLAR, N. (2005a). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some 5-[2-(Morpholin-4-yl)acetamido] and/or 5-[2-(4-Substituted piperazin-1-yl)acetamido]-2-(*p*-substituted phenyl) benzoxazoles. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **338**: 105-111.
- TEMİZ-ARPACI, O., TEKİNER-GULBAS, B., YILDIZ, İ., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, İ. (2005b). 3D-QSAR Analysis on Benzazole Derivatives as Eukaryotic Topoisomerase II Inhibitors by using Comparative Molecular Field Analysis Method. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **13**: 6354–6359.
- TEMİZ, Ö.; YILDIZ, İ.; ÖREN, İ.; AKI, ŞENER, E.; YALÇIN, İ.; TEKİNER, B. (2002d), QSARs of some antibacterial active benzoxazoles against *B. subtilis*., *Journal of faculty of Pharmacy of Ankara University*, **31, No2**: 7381.
- TERASHIMA, M., ISHII, M. (1982). A Facile Synthesis of 2-Substituted-benzoxazoles. *Synthesis*, **6**: 484-485.
- TSUCHIYA, T., TONAKA, A., FUKUOKA, M., SATO, M., YAMAHA, T. (1987). Metabolism of Thiabendazole and Teratogenic Potential of its Metabolites in Pregnant Mice. *Chem. Pharm. Bull.*, **35(7)**: 2985-2993.

- TURAN-ZITOUNI, G., DEMİRAYAK, Ş., ÖZDEMİR, A., KAPLANCIKLI, Z.A., YILDIZ, M.T. (2003). Synthesis of Some 2-[(Benzazole-2-yl)thioacetylamino]thiazole Derivatives and Their Antimicrobial Activity and Toxicity. *Euro. J. Med. Chem.*, 39: 267-272.
- TÜRKER, L., ŞENER, E., YALÇIN, İ., AKBULUT, U., KAYALIDERE, I. (1990). QSAR of Some Antifungal Active Benzoxazole Using the Quantum Chemical Parameters. *Sci. Pharm.*, 58: 107-113.
- UEDA, S., NAGASAWA H. (2009). Copper-Catalyzed Synthesis of Benzoxazoles via a Regioselective C-H Functionalization/C-O Bond Formation Under an Air Atmosphere. *J. Org. Chem.* 74(11): 4273-4277.
- UEKI, M., UENO, K., MIYADOH, S., ABE, K., SHIBATA, K., TANIGUCHI, M. (1993). UK-1, A Novel Cytotoxic Metabolite from *Streptomyces* sp. 517-02. I. Taxonomy, Fermentation, Isolation, Physico-Chemical and Biological Properties. *J. Antibiot.*, 46(7): 1089-1094.
- ULBRICHT, H. (1987). 2-Aminooxazole als Potentielle H-Brückenbilder in der Virostaticaforschung. *Pharmazie*, 42(9): 598-601.
- VARGA, A., AKI-SENER, E., YALCIN, I., TEMIZ-ARPACI, O., TEKINER-GULBAS, B., CHEREPNEV, G., MOLNAR, J. (2005). Induction of Apoptosis and Necrosis by Resistance Benzazoles and Benzoxazines on Tumour Cell Line Mouse Lymphoma L5718 Mdr+cells. *In Vivo*, 19: 1087-1092.
- WAGNER, E. C. (1940). Some Reactions of Amidines as Ammon-Carboxylic. *J. Org. Chem.*, 5: 133-141.
- WAGNER, G., EPPNER, B. (1980). Synthesis of 2-(4-Amidinophenyl)benzofuran, -Benzoxazole and -Benzothiazole as well as of 2-(4-Amidinophenyl)benzoxazole. *Pharmazie*, 35: 285-288.
- WAGNER, H. W., VONDERBANK, H. (1949). Tuberculostatic Effect of Primary amines. *Z. Ges. Exptl. Med.*, 115: 66-81, Ref: CA: 44: 9070g, 1950.
- WAMHOFF, H., MATERNE, C. (1973). Zur Synthese von ..2-Thiazolinylnyl-, ..2-Oxazolinylnyl-, Benzoxazolyl- und Perimidinylnyl-2-essigsäure-äthylestern. *Liebigs Ann. Chem.*, 573-577.
- WANG, B.B., MAGHAMI, N., GOODLIN, V.L., SMITH, P.J. (2004). Critical structural motif for the catalytic inhibition of human topoisomerase II by UK-1 and analogs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14: 3221-3226.
- WANG, Y., SARRIS, K., SAUER, D.R., DJURIC, S.W. (2006). "A Simple and Efficient One Step Synthesis of Benzoxazoles and Benzimidazoles from Carboxylic Acids". *Tetrahedron Letters*, 47: 4823-4826.
- WANG, B., VERNIER, J.-M., RAO, S., CHUNG, J., ANDERSON, J.J., BRODKIN, J.D., JIANG, X., GARDNER, M.F., YANGA, X., MUNOZA, B. (2004). Discovery of Novel Modulators of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype-5. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12: 17-21.
- WEIDINGER, H., KRANZ, J. (1964). Synthesen mit Imidsäureestern, IV. Synthesen mit Oxaldiimidssäure-dialkylestern. *Chem. Ber.*, 97: 1599-1608.
- WEIDNER-WELLS, M.A., OHEMENG, K.A., NGUYEN, V.N., FRAGA-SPANO, S., MACIELAG, M.J., WERBLOOD, H.M., FOLENO, B.D., WEBB, G.C., BARRETT, J.F., HLASTA, D.J. (2001). Amidino Benzimidazole Inhibitors of Bacterial Two-Component Systems. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11: 1545-1548.

- WINKELMANN, E., RAETHER, W., SINHANAY, A. (1978). A Chemotherapeutically Active Nitro Compounds. *Arzneim. Forsch.*, **28(1)**: 351-366.
- WITKOP, B., PATRICK, J. B. (1952). Acid- and Base- Catalyzed Rearrangements of A Ring-Chain Tautomeric Ozonide, *J. Ame. Chem. Soc.*, **74**: 3861-3866.
- WOLF, W., BARTELS, H., BRANDES, J., HELD, M. (1969). Verfahren zur Herstellung Substituierter Benzoxazole. *Ger. Offen.* 1, 939, 072, 31 Juli.
- WRIGHT, J. B. (1972). The Synthesis of Benzoxazole-5-acetic Acid Derivatives. *J. Heterocyc. Chem.*, **9**: 681-682.
- YADAV, J.S., MURALIDHAR, B. (1998): Stereoselective Synthesis of Spiroketal Moiety of Ionophore Antibiotic Rutiennocin. *Tetrahedron Letters*, **39**: 2867-2868.
- YALÇIN, İ., ÖREN, İ., ŞENER, E., AKIN, A., UÇARTÜRK, N. (1992). The Synthesis and the Structure-Activity Relationships of Some Substituted-benzoxazoles, Oxazolo(4,5-b)pyridines, Benzothiazoles and Benzimidazoles as Antimicrobial Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **27**: 401-406.
- YALÇIN, İ., ŞENER, E. (1993). QSARs of Some Novel Antibacterial Benzimidazoles, Benzoxazoles and Oxazolopyridines against An Enteric Gram-Negative Rod; *K. pneumoniae*. *Int. J. Pharm.*, **98**: 1-8.
- YALÇIN, İ., ŞENER, E., ÖZDEN, S., AKIN, A., YILDIZ, S. (1987a). 2-(*p*-Süstitüe-fenil) oksazolo(4,5-b)piridin Türevlerinin *Streptococcus faecalis* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı Antibakteriyal Etkileri ve Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **12**: 213-221.
- YALÇIN, İ., ŞENER, E., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S. (1986). 5-Kloro-2-(*p*-Süstitüe-fenil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Açıklamaları ve Mikrobiyolojik Etkileri-II. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **11**: 257-269.
- YALÇIN, İ., ŞENER, E., ÖZDEN, T. (1985). 2-(*p*-Süstitüe-fenil)oksazolo(4,5-b)piridin Türevlerinin Sentez ve Yapı Açıklamaları. *Ank. Ecz. Fak. Der.*, **15**: 69-78.
- YALÇIN, İ., ŞENER, E., ÖZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S. (1988). The Antibacterial Activity of 2-Phenyloxazolo(4,5-b)pyridine Derivatives against Gram Negative Bacteria and the Quantitative Structure-Activity Relationships. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **13**: 441-449.
- YALÇIN, İ., ŞENER, E., ÖZDEN, T., ÖZDEN, S. (1987b). The Quantitative Structure-Activity Relationships of Antibacterial Activity 2-(*p*-Substituted-phenyl)benzoxazole Derivatives against Gram Positive Bacteria Using the Combinations of Some Hydrofobic, Electronic and Steric Parameters. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **12**: 48-55.
- YALÇIN, İ., ŞENER, E., ÖZDEN, T., ÖZDEN, S., AKIN, A. (1990). Synthesis and Microbiological Activity of 5-Methyl-2-(*p*-substituted-phenyl)benzoxazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, **25**: 705-708.
- YAMATO, M., TAKEUCHI, Y., HASHIGAKI, K., HIROTA, T. (1983a). Reaction of Benzoxazoline-2-thiones with Alkyl Halides. *Chem. Pharm. Bull.*, **31(2)**: 733-736.
- YAMATO, M., TAKEUCHI, Y., HATTORI, K., HASHIGAKI, K. (1983b). A New Method for the Preparation of 2-Alkoxybenzoxazoles. *Chem. Pharm. Bull.*, **31(11)**: 3946-3950.
- YAMATO, M., TAKEUCHI, Y., HATTORI, K., HASHIGAKI, K. (1984). A New Method for the Preparation of 2-(Alkylamino)benzoxazoles and 2-(alkylamino)benzoxazolines. *Chem. Pharm. Bull.*, **32(8)**: 3053-3060.

- YILDIZ-ÖREN, İ., AKI-ŞENER, E., ERTAŞ, C., TEMİZ-ARPACI, Ö., YALÇIN, İ., ALTANLAR, N. (2004a). Synthesis and Microbiological Activity of Some Substituted-N-(2-hydroxy-4-nitrophenyl)benzamides and Phenylacetamides as the Possible Metabolites of Antimicrobial Active Benzoxazoles. *Turk J. Chem.*, **28**: 441-449.
- YILDIZ-ÖREN, İ., TEKİNER-GÜLBAŞ, B., TEMİZ-ARPACI, Ö., YALÇIN, İ., AKI-ŞENER, E. (2004b). Quantitative Structure-Activity Relationships Using Comparative Molecular Field Analysis Studies on 2-(*p*-Substituted-benzyl)-5-(substituted-carbonylamino)benzoxazoles as Antibacterial Agents against *Staphylococcus aureus*. *Asian J. Chem.*, **16(3-4)**: 1359-1366.
- YILDIZ-ÖREN, İ., TEKİNER-GULBAŞ, B., YALÇIN, İ., TEMİZ-ARPACI, Ö., AKI-ŞENER, E., ALTANLAR, N. (2004c). Synthesis and Antimicrobial Activity of New 2-[*p*-Substituted-benzyl]-5-[substituted-carbonylamino]benzoxazoles. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **337**: 402-410.
- YILDIZ-ÖREN, İ., YALÇIN, İ., AKI-ŞENER, E., UÇARTÜRK, N. (2004d). Synthesis and Structure-Activity Relationships of New Antimicrobial Active Multisubstituted-benzazole Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **39**: 291-298.
- YING-HUNG, S. and HEESCHEN, J.P. (1997). Mechanism of Polyphosphoric Acid and Phosphorus Pentoxide-Methanesulfonic Acid as Synthetic Reagents for Benzoxazole Formation. *J. Org. Chem.*, **62** (11), 3552-3561.

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı: Sabiha
Soyadı: Alper Hayta
Doğum Yeri ve Tarihi: Muğla, 29/06/1976
Uyruğu: T.C.
E-posta: salper@pharmacy.ankara.edu.tr

II. Eğitimi

2003-2009 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (Doktora)
2000-2002 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (Yüksek Lisans)
1994-1999 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Lisans
1987-1994 Muğla Anadolu Lisesi
Yabancı Dili: İngilizce

III. Ünvanları: Uzman Eczacı

IV. Mesleki Deneyim:

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (Araştırma Görevlisi) (2001-2007)

V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

-Farmasötik ve Medisinal Kimya Derneği
- Türkiye Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı ve Geliştirme Derneği

VI. Bilimsel İlgi Alanları:

- Yeni Kemoterapötik Etkili Aktif Heterosiklik Ajanlar, Ölçüme Dayalı
İlaç Tasarım Yöntemleri, Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri, Moleküler
Modelleme Teknikleri

VII. Diğer Bilgiler:

- Ankara Eczacı Odası Üyesi