

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ 2-(p-SÜBSTİTÜEBENZİL)-5-(2-SÜBSTİTÜE  
ASETAMİDO)BENZOKSAZOL TÜREVLERİNİN  
SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI,  
MİKROBİYOLOJİK ETKİLERİ VE KANTİTATİF  
YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ ÇALIŞMALARI**

**Mustafa ARISOY**

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Özlem TEMİZ-ARPACI**

**2007 - ANKARA**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ 2-(*p*-SÜBSTİTÜEBENZİL)-5-(2-SÜBSTİTÜE  
ASETAMİDO)BENZOKSAZOL TÜREVLERİNİN  
SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI,  
MİKROBİYOLOJİK ETKİLERİ VE KANTİTATİF  
YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ ÇALIŞMALARI**

**Mustafa ARISOY**

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Özlem TEMİZ-ARPACI**

**2007 - ANKARA**

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Yüksek Lisans Programı

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

Tez Savunma Tarihi: 04 / 07 / 2007

Prof. Dr. Esin AKI-ŞENER  
Ankara Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi  
Jüri Başkanı

Prof. Dr. İsmail YALÇIN  
Ankara Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi

Prof. Dr. FATMA GÜMÜŞ  
Gazi Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi

Prof. Dr. İlkay YILDIZ  
Ankara Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi

Doç. Dr. Özlem TEMİZ-ARPACI  
Ankara Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi  
Raportör

## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	vii
Şekiller	viii
Çizelgeler	xiii
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Giriş ve Amaç	1
1.2. Genel Bilgiler	6
1.2.1. Kemoterapötik Etkili Benzoksazol Türevleri	6
1.2.1.1. Antibakteriyel Etkili Benzoksazol Türevleri	6
1.2.1.2. Antifungal Etkili Benzoksazol Türevleri	35
1.2.1.3. Antihelmentik Etkili Benzoksazol Türevleri	47
1.2.1.4. Antitümör Etkili Benzoksazol Türevleri	51
1.2.1.5. Antiviral Etkili Benzoksazol Türevleri	59
1.2.2. Benzoksazol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri	68
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>89</b>
2.1. Gereç	89
2.1.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentezleri, Saflaştırma İşlemleri ve Yapı Analizlerinde Kullanılan Gereçler	89
2.1.1.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Analizleri, R <sub>f</sub> Tayinleri	89
2.1.1.2. Erime Noktası Tayinleri	89
2.1.1.3. Nükleer Manyetik Rezonans Analizleri ( <sup>1</sup> H-NMR Spektrumları)	90
2.1.1.4. Kütle Analizleri (MASS Spektrumları)	90
2.1.1.5. İnfrared Analizleri (IR Spektrumları)	90
2.1.1.6. Elementel Analizler	90
2.1.1.7. Sentez, Saflaştırma ve Analiz İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler	91
2.1.2. Elde Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki İncelemelerinde Kullanılan Gereçler	91
2.1.2.1. Kullanılan Besiyerleri ve Kimyasal Maddeler	91
2.1.2.2. Standart Antibiyotik Maddeler	91
2.1.2.3. Mikroorganizmalar	92
2.2. Yöntem	92
2.2.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Saflaştırma Yöntemleri	92
2.2.1.1. 2-( <i>p</i> -Sübstüebenzil)-5-aminobenzoksazol Türevi Bileşiklerin Sentezi, Reaksiyon Denklemleri ve Saflaştırma Yöntemleri ( <u>Yöntem 1</u> )	93

2.2.1.2. 2-( <i>p</i> -Sübstitüebenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol Türevi Bileşiklerin Sentezi, Reaksiyon Denklemleri ve Safılaştırma Yöntemleri ( <u>Yöntem 2</u> )	95
2.2.1.3. 2-( <i>p</i> -Sübstitüebenzil)-5-(2-(morfolin-4-il)asetamido)benzoksazol ve 2-( <i>p</i> -Sübstitüebenzil)-5-(2-(piperidin-1-il)asetamido) benzoksazol Türevi Bileşiklerin Sentezi, Reaksiyon Denklemleri ve Safılaştırma Yöntemleri ( <u>Yöntem 3</u> )	97
2.2.1.4. 2-( <i>p</i> -Sübstitüebenzil)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)asetamido) benzoksazol ve 2-( <i>p</i> -Sübstitüebenzil)-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido)benzoksazol Türevi Bileşiklerin Sentezi, Reaksiyon Denklemleri ve Safılaştırma Yöntemleri ( <u>Yöntem 4</u> )	99
2.2.2. Elde Edilen Bileşiklerin Yapı Analiz Yöntemleri	100
2.2.2.1. Sentezlenen Bileşiklerin <sup>1</sup> H-NMR Spektral Analiz Yöntemleri	100
2.2.2.2. Sentezlenen Bileşiklerin MASS Spektral Analiz Yöntemleri	101
2.2.2.3. Sentezlenen Bileşiklerin IR Spektral Analiz Yöntemleri	102
2.2.2.4. Sentezlenen Bileşiklerin Elementel Analiz Yöntemleri	102
2.2.3. Elde Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki Tayini Yöntemleri	102
2.2.3.1. Sentezlenen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki İncelemelerinde Kullanılan Mikroorganizmalar ve Özellikleri	104
2.2.3.1.1. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	104
2.2.3.1.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	105
2.2.3.1.3. <i>Escherichia coli</i>	105
2.2.3.1.4. <i>Bacillus subtilis</i>	106
2.2.3.1.5. <i>Staphylococcus aureus</i>	106
2.2.3.1.6. <i>Candida albicans</i>	107
2.2.3.1.7. <i>Candida krusei</i>	107
<b>3. BULGULAR</b>	109
3.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Analiz Bulguları	109
3.1.1. 2-( <i>p</i> -Klorobenzil)-5-(2-(morfolin-4-il)asetamido)benzoksazol (M1)	109
3.1.2. 2-( <i>p</i> -Metilbenzil)-5-(2-(morfolin-4-il)asetamido)benzoksazol (M2)	112
3.1.3. 2-Benzil-5-(2-(morfolin-4-il)asetamido)benzoksazol (M3)	115
3.1.4. 2-( <i>p</i> -Florobenzil)-5-(2-(morfolin-4-il)asetamido)benzoksazol (M4)	118
3.1.5. 2-( <i>p</i> -Bromobenzil)-5-(2-(morfolin-4-il)asetamido)benzoksazol (M5)	121
3.1.6. 2-( <i>p</i> -Klorobenzil)-5-(2-(piperidin-1-il)asetamido)benzoksazol (M6)	124
3.1.7. 2-( <i>p</i> -Metilbenzil)-5-(2-(piperidin-1-il)asetamido)benzoksazol (M7)	127
3.1.8. 2-Benzil-5-(2-(piperidin-1-il)asetamido)benzoksazol (M8)	130

3.1.9. 2-( <i>p</i> -Florobenzil)-5-(2-(piperidin-1-il)asetamido)benzoksazol (M9)	133
3.1.10. 2-( <i>p</i> -Bromobenzil)-5-(2-(piperidin-1-il)asetamido) benzoksazol (M10)	136
3.1.11. 2-( <i>p</i> -Klorobenzil)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)asetamido) benzoksazol (M11)	139
3.1.12. 2-( <i>p</i> -Metilbenzil)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)asetamido) benzoksazol (M12)	142
3.1.13. 2-Benzil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)asetamido)benzoksazol (M13)	145
3.1.14. 2-( <i>p</i> -Florobenzil)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)asetamido) benzoksazol (M14)	148
3.1.15. 2-( <i>p</i> -Bromobenzil)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)asetamido) benzoksazol (M15)	151
3.1.16. 2-( <i>p</i> -Klorobenzil)-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido) benzoksazol (M16)	154
3.1.17. 2-( <i>p</i> -Metilbenzil)-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido) benzoksazol (M17)	157
3.1.18. 2-Benzil-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido)benzoksazol (M18)	160
3.1.19. 2-( <i>p</i> -Florobenzil)-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido) benzoksazol (M19)	163
3.1.20. 2-( <i>p</i> -Bromobenzil)-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido) benzoksazol (M20)	166
3.2. Elde Edilen Bileşiklerin Gözlenen Antibakteriyel ve Antifungal Etkileri	169
<b>4. KANTİTATİF YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ ANALİZİ</b>	171
4.1. Hansch Analiz Yöntemi	171
4.2. <i>S. aureus</i> İzolata (MRSA) Karşı Geliştirilen Hansch Analizi	180
4.2.1. <i>S. aureus</i> İzolata (MRSA) Karşı Geliştirilen Denklem 1	181
4.2.2. <i>S. aureus</i> İzolata (MRSA) Karşı Geliştirilen Denklem 2	185
<b>5. TARTIŞMA</b>	191
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	196
<b>ÖZET</b>	199
<b>SUMMARY</b>	200
<b>KAYNAKLAR</b>	201
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	223

*...Hayatımın iyi-kötü her anında yanımda olan, maddi-manevi hiçbir desteklerini esirgemeyen, beni büyüten, varlıklarını her zaman içimde hissettiğim, sadece annem-babam ile sınırlı olmayıp ailem olarak gördüğüm bütün sevdiklerime ve tez çalışmalarım boyunca benimle bilgi ve deneyimleri paylaşan, bana yol gösteren, her türlü sorun ve sıkıntıda, sabırla ve içtenlikle bana yardım eden danışman hocam Doç. Dr. Özlem TEMİZ-ARPACI'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım...*

## 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.

Bana her zaman destek veren, inanç aşılayan, benimle bilgi ve deneyimlerini paylaşan hocalarım Sayın Prof. Dr. Esin AKI-ŞENER'e ve Sayın Prof. Dr. İsmail YALÇIN'a, özellikle kantitatif yapı-etki ilişkileri çalışmalarında hep yanımda olan Sayın Prof. Dr. İlkey YILDIZ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Gerek laboratuvar gerekse masabaşı çalışmalarımnda benden desteklerini esirgemeyen Dr. Betül TEKİNER-GÜLBAŞ'a, Uzm. Ecz. Sabiha ALPER-HAYTA'ya, Uzm. Ecz. Tuğba ERTAN'a ve Ecz. Kayhan BOLELLİ'ye; hocalarım Sayın Doç. Dr. Süreyya ÖLGEN'e, Sayın Doç. Dr. Oya BOZDAĞ-DÜNDAR'a, Sayın Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK'e ve Sayın Doç. Dr. Yalçın ÖZKAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Sentezlediğim bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR ve MASS spektral analizlerinde bana yardım eden Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e ve elementel analiz çalışmalarında yardımını aldığım Uzm. Ecz. 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. Ecz. Fatma KAYNAK-ONURDAĞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Bana hep güç veren, yanımda olan, hayatın onlarla daha güzel olduğuna inandığım dostlarıma, beni destekleyen ve tecrübelerini paylaşan Dr. Ecz. Özge İNAL'a ve Uzm. Ecz. Berk ZAFER'e en içten saygı ve sevgilerimi sunarım.

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

Son olarak; ülkemizin bilimin ışığında kalkınmasını, ülkemizde de uygarlık ve insanlık için gerekli bilimsel araştırmalar yapılmasının altyapısını sağlayan Ulu Önder Gazi Mustafa Kemal'i her zaman saygıyla ve sevgiyle anarım.



## 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.	Bu tez çalışmasında sentezlenen ve antimikrobiyal etkileri incelenen benzoksazol türevi bileşikler	4
Şekil 1.4.	Kalsimisin	10
Şekil 1.5.	A-33853 (a) ve Tinopal AN (b) yapıları	14
Şekil 1.6.	Antibakteriyel ve antimikotik etkileri incelenmiş bazı benzoksazol ve analogu yapısındaki bileşikler	15
Şekil 1.7.	Khan ve Rastogi (1989)'nin sentezlediği 2-(4-sübstitüefenil-2-tiyazolilamino) benzoksazol türevi bileşikler	17
Şekil 1.8.	Antibakteriyel etkisi incelenmiş bazı 5(6)-izotiyo siyanobenzoksazol türevi bileşikler	17
Şekil 1.9.	Antibakteriyel etkileri incelenen benzoksazol, oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevleri (Yalçın ve ark., 1992)	19
Şekil 1.10.	Demirayak ve Kiraz (1993) tarafından sentezlenen ve antibakteriyel etkisi incelenen benzoksazol türevi bileşik	19
Şekil 1.11.	<i>K. pneumoniae</i> 'ye karşı yapı-etki ilişkileri incelenen bazı benzoksazol ve analogu yapısındaki bileşikler	20
Şekil 1.12.	Antibakteriyel etkileri incelenen bazı 5-sübstitüe-2-(3-piridil)benzoksazol türevleri.	21
Şekil 1.13.	$\beta$ -Laktamaz inhibisyon özellikleri incelenen bileşikler	27
Şekil 1.14.	Weidner-Wells ve ark. (2001) tarafından sentezlenen ve Gram pozitif bakterilere karşı etkili çıkan bazı amidinobenzazollerin genel formülü	27
Şekil 1.15.	Sum ve ark. (2003) tarafından sentezlenen bazı mannopeptimisin- $\beta$ (b) glikopeptit antibiyotiklerinin benzoksazol türevleri (a)	28
Şekil 1.16.	Rida ve ark. (2005) tarafından sentezlenen etkili benzoksazol türevi bileşikler	35
Şekil 1.17.	İleabetoksazol yapısı	35
Şekil 1.18.	Şener ve ark. (1987b) tarafından sentezlenen bazı 2-sübstitüebenzil-5-sübstitüe benzoksazol türevleri	39
Şekil 1.19.	Antifungal etkili benzoksazol ve oksazolo(4,5-b)piridin türevi bileşikler	41
Şekil 1.20.	Bartsch ver Erker (1991) tarafından antifungal etkileri incelenen bileşikler	41
Şekil 1.21.	Gershon ve arkadaşlarının fungusit etkili bulduğu bazı benzoksazol türevi bileşikler	42

Şekil 1.22.	Ören ve ark. (1998) tarafından sentezlenen ve antifungal etkileri incelenen benzoksazol türevleri	42
Şekil 1.23.	Antifungal etkileri incelenen bazı benzoksazol türevi bileşikler	43
Şekil 1.24.	Haugwitz ve arkadaşlarının antihelmentik etkilerini incelediği benzoksazol ve analog yapıdaki türevler	50
Şekil 1.25.	Husain ve Kumar (1992) tarafından sentezlenmiş ve antihelmentik etkileri incelenmiş bazı benzoksazol türevi bileşikler	51
Şekil 1.26.	2-(2-(Benzodioksan-5-il)sitiril)benzoksazol yapısı	52
Şekil 1.27.	Flavon asetik asit (a) ve 2-fenil-7-benzoksazol asetik asit (b) yapıları	53
Şekil 1.28.	Denny ve arkadaşlarının antitümöral etkilerini inceledikleri benzoksazol türevleri	53
Şekil 1.29.	Huang ve ark. (2006) tarafından sentezlenen UK-1 türevi bileşik	56
Şekil 1.30.	Benzoksazol yapısı taşıyan kamptotesin türevi bileşik	56
Şekil 1.31.	3D-QSAR çalışması yapılan bazı benzazol türevi bileşiklerin genel formülü	58
Şekil 1.32.	N-(2-benzoksazolil)-2-benziltiyo-4-kloro-5-(4-florofenil karbamoil)benzen sülfonamid yapısı	58
Şekil 1.33.	2-( $\alpha$ -Hidroksibenzil)benzimidazol yapısı ve sentezlenen diğer analog yapıdaki bileşikler	62
Şekil 1.34.	2-Benzoksazolamidin yapısı	62
Şekil 1.35.	L-696-229 bileşiğinin metabolizması (Balani ve ark., 1992).	65
Şekil 1.36.	HRV virüsüne etkili benzoksazol türevi	68
Şekil 1.37.	<i>o</i> -Aminofenol ile asit anhidrit, amidin, amid ve açıl klorür kullanarak benzoksazol halkası eldesi	68
Şekil 1.38.	Benzoksazol halkası sisteminin <i>o</i> -aminofenol ve nitril kullanarak eldesi	69
Şekil 1.39.	Desai ve arkadaşlarının 2-hidroksibenzoksazol eldesi	69
Şekil 1.40.	2-Fenilbenzoksazol sentezi	70
Şekil 1.41.	Witkop ve Patrick'in 2-fenilbenzoksazol sentezi	70
Şekil 1.42.	Hamer'ın 2-benzilbenzoksazol eldesi	70
Şekil 1.43.	Iizuka ve arkadaşlarının 2-( <i>p</i> -nitrofenil)-5-metil benzoksazol sentezi	71
Şekil 1.44.	2-Aminobenzoksazol ve 2-benzoilaminobenzoksazol eldesi	71
Şekil 1.45.	Royer ve arkadaşlarının benzoksazol halkası eldesi	71
Şekil 1.46.	<i>o</i> -Aminofenolün uygun asit esteri ile reaksiyonu sonucu benzoksazol halkası sentezi	72
Şekil 1.47.	Benzoksazol-2-karboksilikasit metil esteri sentezi	72
Şekil 1.48.	Wright'ın 2-(2-piridil)-5-benzoksazolilasetik asit eldesi	73
Şekil 1.49.	<i>o</i> -Aminofenolün uygun asit klorürü ile reaksiyonu sonucu benzoksazol halkası eldesi	73
Şekil 1.50.	Benzoksazol ve analoglarının sentezi	74

Şekil 1.51.	Fokken ve arkadaşlarının 2-sübstitübenzoksazol sentezi	74
Şekil 1.52.	Rabilloud ve Sillon'un benzoksazol ve analog yapılarını sentezi	74
Şekil 1.53.	Dryanska ve Ivanov'un benzoksazol katım ürünleri	75
Şekil 1.54.	5-Nitro-2-fenilbenzoksazol sentezi	75
Şekil 1.55.	El-Sheikh ve arkadaşlarının 2-fenilbenzoksazol sentezi	75
Şekil 1.56.	2-Triklorometilbenzoksazol sentezi	76
Şekil 1.57.	Piroliz yoluyla 2-fenilbenzoksazol sentezi	76
Şekil 1.58.	2-Alkoksibenzoksazol eldesi	76
Şekil 1.59.	2-(2-Feniletoksi)benzoksazol eldesi	77
Şekil 1.60.	2-Alkilaminobenzoksazol sentezi	77
Şekil 1.61.	3-Piridilmetiltiyobenzoksazol sentezi	77
Şekil 1.62.	Aril/alkilaminobenzoksazol türevi bileşiklerin sentezi	78
Şekil 1.63.	Taylor ve arkadaşlarının benzoksazol halkası sentezi	78
Şekil 1.64.	2-(3-Nitrofenil)oksümetilbenzoksazol eldesi	79
Şekil 1.65.	Schiff bazı kullanarak benzoksazol halkası eldesi	80
Şekil 1.66.	Bisbenzoksazol eldesi	80
Şekil 1.67.	Polifosforik asit varlığında benzoik asit ve o-aminofenolden hareketle 2-fenil benzoksazol yapısının oluşum mekanizması	82
Şekil 1.68.	PPE (a) ve PPSE (b) yapıları	83
Şekil 1.69.	PPA, PPE ve PPSE katalizörlüğünde benzoksazol halkası eldesi	83
Şekil 1.70.	2-Merkaptobenzoksazol sentezi	84
Şekil 1.71.	2-(Bromodiflorometil)benzoksazol sentezi	84
Şekil 1.72.	Kim ve arkadaşlarının sentezlediği benzoksazol ürünü	85
Şekil 1.73.	Kim ve Lee'nin 2-fenilbenzoksazol sentezi	85
Şekil 1.74.	Marcos-Fernandez ve arkadaşlarının benzoksazol eldesi	86
Şekil 1.75.	Pardal ve arkadaşlarının benzoksazol halkasının kuaterner amonyum tuzlarını eldesi	86
Şekil 1.76.	Mikrodalga kullanarak benzoksazol halkası ve analoglarının sentezi	86
Şekil 1.77.	o-Aminofenol ile asit klorürlerin mikrodalga ile benzoksazol halkası oluşturma denklemi	87
Şekil 1.78.	Wang ve ark. (2006) tarafından mikrodalga yöntemiyle benzoksazol ve benzimidazol sentezi	87
Şekil 1.79.	Sun ve arkadaşlarının benzoksazol halkası eldesi	88
Şekil 2.1.	Yöntem 1 reaksiyon denklemi	94
Şekil 2.2.	Yöntem 2 reaksiyon denklemi	96
Şekil 2.3.	Yöntem 3 reaksiyon denklemi	98
Şekil 2.4.	Yöntem 4 reaksiyon denklemi	100
Şekil 3.1.	M1 kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	110
Şekil 3.2.	M1 kodlu bileşiğin MASS spektrumu	111
Şekil 3.3.	M1 kodlu bileşiğin IR spektrumu	111
Şekil 3.4.	M2 kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	113

Şekil 3.5.	M2 kodlu bileşiğin MASS spektrumu	114
Şekil 3.6.	M2 kodlu bileşiğin IR spektrumu	114
Şekil 3.7.	M3 kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	116
Şekil 3.8.	M3 kodlu bileşiğin MASS spektrumu	117
Şekil 3.9.	M3 kodlu bileşiğin IR spektrumu	117
Şekil 3.10.	M4 kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	119
Şekil 3.11.	M4 kodlu bileşiğin MASS spektrumu	120
Şekil 3.12.	M4 kodlu bileşiğin IR spektrumu	120
Şekil 3.13.	M5 kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	122
Şekil 3.14.	M5 kodlu bileşiğin MASS spektrumu	123
Şekil 3.15.	M5 kodlu bileşiğin IR spektrumu	123
Şekil 3.16.	M6 kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	125
Şekil 3.17.	M6 kodlu bileşiğin MASS spektrumu	126
Şekil 3.18.	M6 kodlu bileşiğin IR spektrumu	126
Şekil 3.19.	M7 kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	128
Şekil 3.20.	M7 kodlu bileşiğin MASS spektrumu	129
Şekil 3.21.	M7 kodlu bileşiğin IR spektrumu	129
Şekil 3.22.	M8 kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	131
Şekil 3.23.	M8 kodlu bileşiğin MASS spektrumu	132
Şekil 3.24.	M8 kodlu bileşiğin IR spektrumu	132
Şekil 3.25.	M9 kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	134
Şekil 3.26.	M9 kodlu bileşiğin MASS spektrumu	135
Şekil 3.27.	M9 kodlu bileşiğin IR spektrumu	135
Şekil 3.28.	M10 kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	137
Şekil 3.29.	M10 kodlu bileşiğin MASS spektrumu	138
Şekil 3.30.	M10 kodlu bileşiğin IR spektrumu	138
Şekil 3.31.	M11 kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	140
Şekil 3.32.	M11 kodlu bileşiğin MASS spektrumu	141
Şekil 3.33.	M11 kodlu bileşiğin IR spektrumu	141
Şekil 3.34.	M12 kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	143
Şekil 3.35.	M12 kodlu bileşiğin MASS spektrumu	144
Şekil 3.36.	M12 kodlu bileşiğin IR spektrumu	144
Şekil 3.37.	M13 kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	146
Şekil 3.38.	M13 kodlu bileşiğin MASS spektrumu	147
Şekil 3.39.	M13 kodlu bileşiğin IR spektrumu	147
Şekil 3.40.	M14 kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	149
Şekil 3.41.	M14 kodlu bileşiğin MASS spektrumu	150
Şekil 3.42.	M14 kodlu bileşiğin IR spektrumu	150
Şekil 3.43.	M15 kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	152
Şekil 3.44.	M15 kodlu bileşiğin MASS spektrumu	153
Şekil 3.45.	M15 kodlu bileşiğin IR spektrumu	153
Şekil 3.46.	M16 kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	155
Şekil 3.47.	M16 kodlu bileşiğin MASS spektrumu	156
Şekil 3.48.	M16 kodlu bileşiğin IR spektrumu	156
Şekil 3.49.	M17 kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	158
Şekil 3.50.	M17 kodlu bileşiğin MASS spektrumu	159
Şekil 3.51.	M17 kodlu bileşiğin IR spektrumu	159
Şekil 3.52.	M18 kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	161

Şekil 3.53.	M18 kodlu bileşiğin MASS spektrumu	162
Şekil 3.54.	M18 kodlu bileşiğin IR spektrumu	162
Şekil 3.55.	M19 kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	164
Şekil 3.56.	M19 kodlu bileşiğin MASS spektrumu	165
Şekil 3.57.	M19 kodlu bileşiğin IR spektrumu	165
Şekil 3.58.	M20 kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	167
Şekil 3.59.	M20 kodlu bileşiğin MASS spektrumu	168
Şekil 3.60.	M20 kodlu bileşiğin IR spektrumu	168
Şekil 4.1.	<i>Staphylococcus aureus</i> izolata (MRSA) karşı çalışma setinin <i>in vitro</i> gözlenen ve Denklem 1 aracılığıyla hesaplanan log <sub>1</sub> /C değerlerine ait doğrusal regresyon analizi grafiği	183
Şekil 4.2.	Test serisi bileşiklerin Denkleme 1'e uygulandıkları zaman gözlenen ve hesaplanan log <sub>1</sub> /C değerlerine ait korelasyon grafiği	185
Şekil 4.3.	<i>Staphylococcus aureus</i> izolata (MRSA) karşı çalışma setinin <i>in vitro</i> gözlenen ve Denklem 2 aracılığıyla hesaplanan log <sub>1</sub> /C değerlerine ait doğrusal regresyon analizi grafiği	187
Şekil 4.4.	Test serisi bileşiklerin Denkleme 2'ye uygulandıkları zaman gözlenen ve hesaplanan log <sub>1</sub> /C değerlerine ait korelasyon grafiği	189
Şekil 5.1.	Sentez basamakları	192

## ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Bazı antibakteriyel etkili benzoksazol türevleri	7
Çizelge 1.2.	Antitüberküloz etkisi incelenmiş benzoksazol türevleri	9
Çizelge 1.3.	Bazı kalsimisin türevi bileşikler (Debono ve ark, 1981; Ören ve Yalçın, 1992; Diez-Martin ve ark, 1992)	12
Çizelge 1.4.	Frankamidin çeşitli bakteri kültürlerinde %50 büyüme inhibisyonu (IC <sub>50</sub> ) olarak belirlenmiş antibakteriyel aktivitesi	13
Çizelge 1.5.	Antibakteriyel etkileri incelenmiş 5-sübstitüe-2-( <i>p</i> -sübstitüefenil/benzil) benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml)	15
Çizelge 1.6.	Antibakteriyel etkisi incelenmiş sefalosporin türevleri (Jung ve ark., 1991)	18
Çizelge 1.7.	Antibakteriyel etkileri araştırılan 2,5-disübstitüe benzoksazol ve benzimidazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml)	21
Çizelge 1.8.	Antibakteriyel etkileri araştırılan 5(6)metil-2-sübstitüe benzoksazol ve analogu olan benzimidazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml)	23
Çizelge 1.9.	Bazı 2-( <i>p</i> -sübstitüefenil)-5-(sübstitüekarbonilamino) benzoksazol türevi bileşikler ve antibakteriyel MİK etkileri (µg/ml)	24
Çizelge 1.10.	Bazı 2-Benzilsülfanilbenzoksazol türevi bileşikler	28
Çizelge 1.11.	Bazı 2-[(benzazol-2-il)tiyoasetilamino]tiyazol türevi bileşiklerin ve analog yapılarının saptanan MİK değerleri (µg/ml)	29
Çizelge 1.12.	Yıldız-Ören ve ark. (2004d) tarafından sentezlenen ve mikrobiyolojik etkileri incelen bazı benzazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri (µg/ml)	30
Çizelge 1.13.	2-( <i>p</i> -Sübstitüebenzil)-5-(sübstitüearilkarbonilamino) benzoksazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri (µg/ml)	31
Çizelge 1.14.	Benzoksazoliletoksipiperidon ve imidazo(4,5- <i>b</i> )piridin türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri (µg/ml)	33
Çizelge 1.15.	Temiz-Arpacı ve ark. (2005a) tarafından sentezlenen ve antimikrobiyal etkileri incelenen benzoksazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri (µg/ml)	34
Çizelge 1.16.	Benzoksazol ve analogu yapısındaki antifungal etkili bileşikler	36
Çizelge 1.17.	Antifungal etkileri incelenen (5-sübstitüefenil) benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml)	38

Çizelge 1.18.	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)	40
Çizelge 1.19.	Frankamidin modifiye disk difüzyon yöntemiyle mantarların büyümesi üzerindeki inhibitör etkisi, inhibisyon zon çapı (mm) olarak verilmiştir	44
Çizelge 1.20.	Antifungal etkileri incelenmiş bazı 2-[(benzazol-2-il)tiyoasetilamino]tiyazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ )	44
Çizelge 1.21.	2-( <i>p</i> -Süstitüebenzil)-5-(süstitüekarbonilamino) benzoksazol türevi bileşiklerin MİK değerleri olarak saptanan antifungal etkileri ( $\mu\text{g/ml}$ )	45
Çizelge 1.22.	Benzoksazoliletoksipiperidon ve imidazo(4,5-b)piridin türevi bileşiklerin MİK değerleri olarak saptanan antifungal etkileri ( $\mu\text{g/ml}$ )	46
Çizelge 1.23.	Temiz-Arpacı ve ark. (2005a) tarafından sentezlenen sentezlenen ve antifungal etkileri MİK değerleri olarak saptanan benzoksazol türevi bileşikler ( $\mu\text{g/ml}$ )	47
Çizelge 1.24.	Antihelmentik etkili bileşikler	48
Çizelge 1.25.	Antihelmentik etkisi incelenen benzoksazol türevleri (Narayan ve Haugwitz, 1976)	49
Çizelge 1.26.	Antitümör etkisi incelenen N-(( <i>p</i> -bis(2-hidroksi(veya kloro)etil)amino)fenil) formimidoil benzoksazol ve benzotiyazol yapıları (Schulze ve ark., 1965)	51
Çizelge 1.27.	Rao ve Lown'un (1991) sentezlediği bisbenzimidazol türevi bileşikler	54
Çizelge 1.28.	UK-1 ve türevleri	55
Çizelge 1.29.	Lozano ve ark. (1998) tarafından sentezlenen bazı benzoksazol ve benzotiyazol yapıları içeren cis-platin kompleksleri	57
Çizelge 1.30.	Antümöral etkili benzoksazol etkili bileşikler	59
Çizelge 1.31.	Benzoksazol ve analogu yapısındaki antiviral etkili bileşikler	60
Çizelge 1.32.	Antiviral etkisi incelenmiş 3-(arilmetilamino)-5-etil-6-metilpiridin-2(1 <i>H</i> )-on türevleri	63
Çizelge 1.33.	Antiviral etkisi incelenenmiş benzoksazol halkası içeren bazı türevler	64
Çizelge 1.34.	Benzoksazol ve analoglarının HIV-1 RT enzimine karşı <i>in vitro</i> antiviral etkileri (Akbay ve ark., 2003)	66
Çizelge 2.1.	Tez çalışması boyunca sentezlenen benzoksazol türevi bileşikler ve sentez yöntemleri	93
Çizelge 2.2.	Yöntem 1 ile elde edilen 2-( <i>p</i> -süstitüebenzil)-5-amino benzoksazol türevi bileşiklerin sentez ve analiz verileri	95
Çizelge 2.3.	Yöntem 2 ile elde edilen 2-( <i>p</i> -süstitüebenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol türevi bileşiklerin sentez ve analiz verileri	97

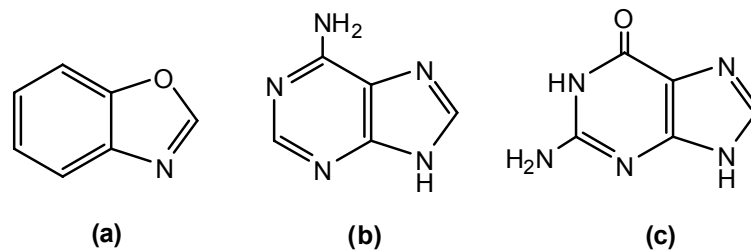
Çizelge 3.1.	Sentezlenen bileşiklerin ve kullanılan standart antibiyotiklerin gözlenen <i>in vitro</i> antibakteriyel MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ )	169
Çizelge 3.2.	Sentezlenen bileşiklerin ve kullanılan standart antibiyotiklerin gözlenen <i>in vitro</i> antifungal MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ )	170
Çizelge 4.1.	Denklem 1'de kullanılan parametreler arası korelasyon değerleri	181
Çizelge 4.2.	Denklem 1'de yer alan parametrelere ve sabiteye ait istatistiksel veriler	181
Çizelge 4.3.	Denklem 1 için <i>S. aureus</i> izolata (MRSA) karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizinde kullanılan çalışma setinde yer alan bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler ile gözlenen-hesaplanan $\log 1/C$ değerleri ve farkları	182
Çizelge 4.4.	Test serisi bileşikler Denklem 1'e uygulandığı zaman gözlenen ve hesaplanan $\log 1/C$ değerleri	184
Çizelge 4.5.	Denklem 2'de kullanılan parametreler arası korelasyon değerleri	186
Çizelge 4.6.	Denklem 2'de yer alan parametrelere ve sabiteye ait istatistiksel veriler	186
Çizelge 4.7.	Denklem 2 için <i>S. aureus</i> izolata (MRSA) karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizinde kullanılan çalışma setinde yer alan bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler ile gözlenen-hesaplanan $\log 1/C$ değerleri ve farkları	186
Çizelge 4.8.	Test serisi bileşikler Denklem 2'ye uygulandığı zaman gözlenen ve hesaplanan $\log 1/C$ değerleri	188
Çizelge 5.1.	Bu çalışmada sentezlenmiş ve Temiz-Arpacı ve ark. (2005a) tarafından elde edilmiş benzoksazol türevi bileşiklerin MİK değeri olarak antimikrobiyal etkileri ( $\mu\text{g/ml}$ ).	194



# 1. GİRİŞ

## 1.1. Giriş ve Amaç

Günümüzde tedavi amaçlı kullanılan ilaçlar arasında antimikrobiyal etkili olanlar ilk sıralarda yer almaktadır (İlaç ve İlaç Kimya Endüstrisi İşverenler Sendikası, 1984). Antimikrobiyal etkili ilaçlarla yapılan tedavide karşılaşılan en önemli sorun bu ilaçlara karşı mikroorganizmaların kısa sürede direnç kazanması, bu mikroorganizmaların biyokimyasına ait bilgilerin henüz yeterli olmaması ve antimikrobiyal ilaçların sahip olduğu bazı yan etkilerdir. 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; Yoneyama ve ark., 2006). Bu durum araştırmacıları daha etkili ve daha az yan etkili yeni antimikrobiyal etkili ilaçların tasarlanması ve sentezlenmesi çalışmalarına yöneltmektedir.



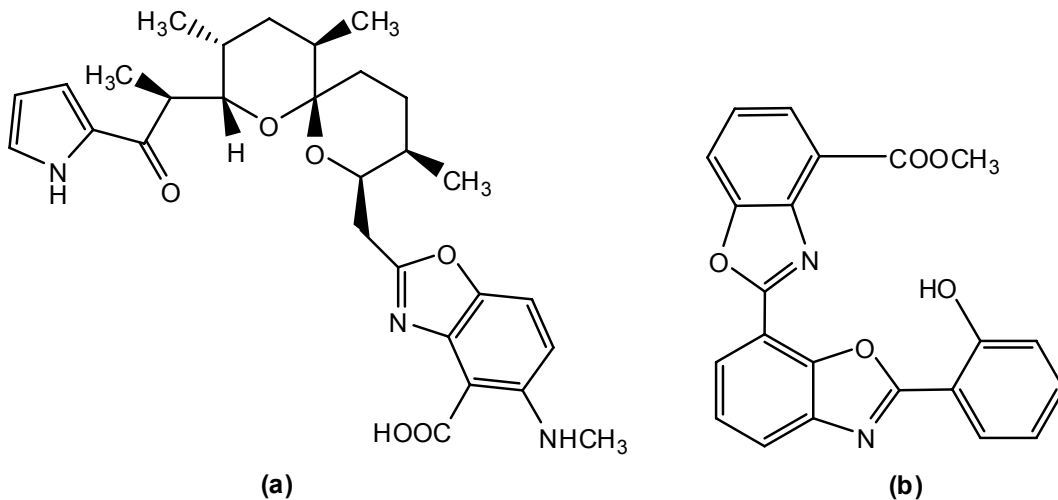
**Şekil 1.1.** Benzoksazol halkası (a), adenin (b) ve guanin (c) bazları.

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 olduğu için, bu halka sistemini taşıyan türevlerin mikrobiyolojik aktivitelerini nükleik asit sentezini inhibe ederek gösterebilecekleri düşünülmektedir (Şekil 1.1.). Bu nedenle son yıllarda bu türevler üzerindeki çalışmalar arttırılmıştır. 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).

Yapısında benzoksazol halkası taşıyan *Streptomyces chartreusis* (NRRL 3882) suşundan semisentetik olarak elde edilen kalsimisin (Şekil 1.2.) adlı bileşik, *Bacillus* ve *Micrococcus* türlerinin de içinde bulunduğu bazı Gram pozitif bakterilere karşı oldukça etkili bulunmuştur (Prudhomme ve ark. 1986b, Boeckman ve ark.1991, Smith ve ark. 1976). Yine 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 potenttir (Haansu ve ark. 2001, Klika ve ark. 2001). Yine, *Actinomycetes* 517-02 suşundan izole edilen ve benzoksazol çekirdeğine sahip UK-1 adlı bileşik de oldukça güçlü antitümöral aktiviteye sahiptir (Ueki ve ark., 1993) Tüm bu

gelişmeler, bu halka sistemi üzerindeki çalışmaların artmasına neden olmuştur. (Şekil 1.2.).



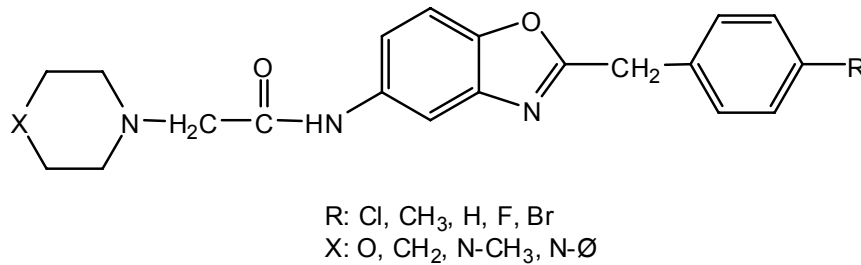
**Şekil 1.2.** Antimikrobiyal özellikteki kalsimisin (a) ve antitümöral etkili UK-1 (b) bileşikleri.

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 bir araştırmada 2-(*p*-sübsitüefenil)-5-(2-sübsitüetasetamido) benzoksazol türevi bileşiklerin bazı Gram pozitif, Gram negatif bakteriler ile *C. albicans*'a karşı etkili olduğu saptanmıştır (Temiz ve ark. 2005). Buradan hareketle, benzoksazol halka sisteminin 2. konumunda *p*-

sübstitüefenil yapısı yerine *p*-sübstitüebenzil yapısı içeren benzoksazol türevlerinin mikrobiyolojik aktivitelerinde ne gibi değişiklikler meydana geleceğinin incelenmesi tasarlanmıştır. Yine bu çalışmada benzoksazol halkasının 5. konumundaki 2-sübstitüeasetamido fonksiyonunda, sübstitüe edilen 4-fenilpiperazin, 4-metilpiperazin, morfolin ve piperidin halkalarının mikrobiyolojik aktivite üzerindeki rollerinin araştırılması, daha önce yapılmış olan çalışma ile sonuçların karşılaştırılması planlanmıştır.

Bu çalışmada 20 adet orijinal 2-(*p*-sübstitüebenzil)-5-(2-sübstitüeasetamido) benzoksazol türevi bileşiğin (Şekil 1.3.) sentezlenmesi, <sup>1</sup>H-NMR, IR, MASS, elementel analiz yöntemleri kullanılarak yapılarının aydınlatılması ve *in vitro* ortamda *S. aureus*, *B. subtilis* gibi bazı Gram-pozitif; *K. pneumoniae*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* gibi bazı Gram negatif bakteriler ile bunların ilaçlara dirençli suşlarına karşı antibakteriyel etkilerinin; *C. albicans*, *C. krusei* ve *C. albicans* izolatına karşı antifungal etkilerinin Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerinde araştırılması tasarlanmıştır.



**Şekil 1.3.** Bu tez çalışmasında sentezlenen ve antimikrobiyal etkileri incelenen benzoksazol türevi bileşikler.

MİK değerlerinin belirlenmesi için tüpte sıvı dilüsyon yöntemi kullanılması uygun görülmüştür. Bileşiklerin antibakteriyel etkilerinin referans ilaçlar olarak seçilen ampisilin trihidrat, gentamisin, rifampisin ve ofloksazin; antifungal etkilerinin ise amfoterisin B ve flukonazol ile karşılaştırılarak incelenmesi düşünülmüştür.

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. Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizleri, kimyasal bileşiklerin moleküler nitelikleri (yapısal ve fizikokimyasal özellikleri) ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkileri matematiksel yöntemlerle nicel olarak çözümlene çalışmalarıdır. Bu çalışmalar sonucunda, analizi yapılan bileşiklerin nicel olarak saptanan moleküler nitelikleri ile biyolojik etkileri arasındaki ilişkilerden yararlanılarak, ideal ilaç etken maddesi olabilecek yeni önder bileşiklerin tasarımı sağlanmaya çalışılmaktadır. Kantitatif yapı-etki ilişkilerinin çözümlenmesinde kullanılan en yaygın analiz metodlarının başında, Hansch analiz metodu gelmektedir. Hansch analizlerinde ile bir dizi bileşikte yer alan sübstitüentlere ait çeşitli fizikokimyasal dinamiklerin biyolojik etki üzerinde oynadıkları rol, nicel olarak çözümlenmeye çalışılmaktadır. Böylece yapı ile etki arasındaki ilişkilerin nicel analizini sağlayan matematiksel çözümlenmeler tanımlanarak önder olabilecek yeni bileşiklerin tasarlanmasına ışık tutabilecek rasyonel önermelerin açığa çıkmasına yardımcı olunmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, yürütülen çalışmada sentezleri gerçekleştirilerek mikrobiyolojik etkileri saptanan benzoksazol türevi bileşiklerin kantitatif yapı-etki ilişkilerinin Hansch analiz yöntemi ile değerlendirilmesi planlanmıştır. Böylece biyolojik etkiden sorumlu fizikokimyasal özellikleri belirlemek ve bu fizikokimyasal özelliklere uygun sübstitüentleri seçerek daha ideal bileşiklere ulaşmak amaçlanmıştır.

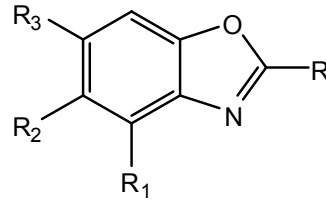
## 1.2. Genel Bilgiler

### 1.2.1. Kemoterapötik Etkili Benzoksazol Türevleri

#### 1.2.1.1. Antibakteriyel Etkili Benzoksazol Türevleri

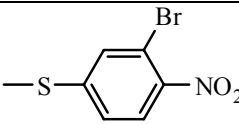
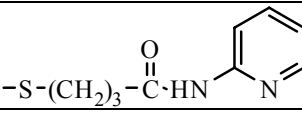
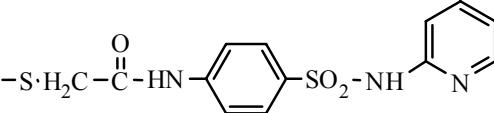
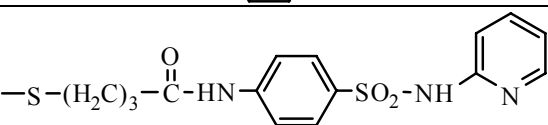
Benzoksazol halkası üzerinde ilk antibakteriyel etki çalışmaları 1950'li yıllara dayanmaktadır. Schraufstatter (1950) 2-merkaptobenzoksazol bileşiğinin antibakteriyel etkisini incelemiş, Ballio (1950) da aynı halka sistemi üzerine yaptığı araştırmada benzen halkasının etki için gerekli olmadığını; ancak oksazol halkasının redüksiyonu sonucu etkinin kaybolacağını belirtmiştir. Beckett ve Kerridge (1956) ise 4. konumda hidroksil grubu taşıyan 2-alkilbenzoksazol türevlerinin antibakteriyel etkiye sahip olduklarını belirtmişlerdir. Benzoksazol halkasının 2. konumundan kükürt köprüsü ile halkaya bağlanmış bazı süstitüentleri taşıyan türevlerin de 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., 2-*p*-dialkilaminoalkoksifenilbenzoksazol türevlerinin kuarterner amonyum tuzlarının bazı bakteri ve funguslara karşı etkili olduklarını bildirmişlerdir (Cossey ve ark., 1963). 2-(*p*-aminometilfenil) benzoksazolün HCl tuzunun *Staphylococcus pyogenes*'e karşı antibakteriyel etkisi Palmer ve ark. (1971) tarafından araştırılmış, bileşik bu bakteriye karşı etkili bulunmuştur (Çizelge 1.1.).

**Çizelge 1.1.** Bazı antibakteriyel etkili benzoksazol türevleri.



No	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Kaynak
1	SH	H	H	H	Schraufstatter, 1950; Ballio, 1950
2	H	OH	H	H	Beckett ve Kerridge, 1956
3	CH <sub>3</sub>	OH	H	H	Beckett ve Kerridge, 1956
4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	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 <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	H	Palmer ve ark., 1971
12		H	H	H	Heindl ve ark., 1975
13	SCH <sub>3</sub>	H	H	H	Brown ve ark., 1978
14	SCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	H	H	H	Brown ve ark., 1978
15	SCH(CH <sub>3</sub> )CONH <sub>2</sub>	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

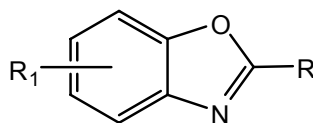
**Çizelge 1.1. (Devam)** Bazı antibakteriyel etkili benzoksazol türevleri.

No	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	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

Wagner ve arkadaşları, 6-amino-2-alkilbenzoksazol türevleri üzerine yaptıkları incelemeler sonucu, bu bileşiklerin *Mycobacterium smegmatis* ve *M. tuberculosis*'in gelişimini durdurarak tüberkülostatik etki gösterdiklerini saptamışlardır (Wagner ve ark., 1949). Sycheva ve arkadaşları da yaptıkları araştırmalar sonucu 2-aminobenzoksazolün düşük antitüberküler etkili olduğunu bulmuşlar; yapının 6. konumunda etilamino veya nitro grupları bulunduğu etkinin tamamen ortadan kalktığını belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar, üzerinde çalıştıkları benzoksazolil-2-karboksilik asit tiyoamid yapısının ise 6. konumunda asetamido grubu taşıması halinde etkinin ortadan kalktığını bildirmişlerdir (Sycheva ve Shchukina, 1965; Sycheva ve ark., 1965; Sycheva ve ark., 1966a; Sycheva ve ark., 1966b; Sycheva ve ark., 1967). Ayrıca, araştırmacılar N-(benzoksazol-2-il)-N'-feniltiyoüre türevlerinin de *M. tuberculosis*'e karşı etkisini incelemiş, 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). Yine Sycheva ve ark. (1967) 2-hidrazinobenzoksazol türevlerinde düşük antitüberküler etki bildirmişlerdir (Çizelge 1.2.).





**Çizelge 1.2.** Antitüberküloz etkisi incelenmiş benzoksazol türevleri.

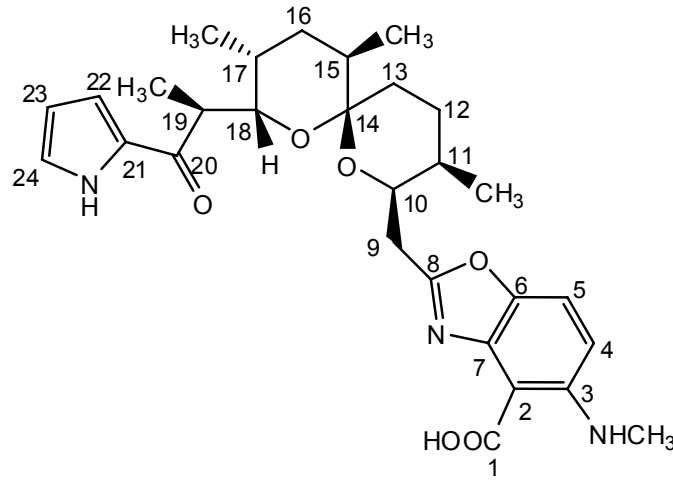


No	R	R <sub>1</sub>	Kaynak
1	CH <sub>3</sub>	6-NH <sub>2</sub>	Wagner ve ark., 1949
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6-NH <sub>2</sub>	Wagner ve ark., 1949
3	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	6-NH <sub>2</sub>	Wagner ve ark., 1949
4	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	6-NH <sub>2</sub>	Wagner ve ark., 1949
5	karboksilikasitiyoamid	6-AcNH	Sycheva ve ark., 1965
6	karboksilikasitiyoamid	-	Sycheva ve ark., 1965
7	NH <sub>2</sub>	-	Sycheva ve ark., 1966a
8	NH <sub>2</sub>	6-AcNH	Sycheva ve ark., 1966a
9	tiyazolilamino	6-AcNH	Sycheva ve ark., 1966a
10	piridilamino	6-NO <sub>2</sub>	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 <sub>2</sub>	-	Sycheva ve ark., 1967
21		-	Sycheva ve ark., 1967
22	NHNH <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	Sycheva ve ark., 1967
23	NHNH <sub>2</sub>	5-AcNH	Sycheva ve ark., 1967
24		-	Sycheva ve ark., 1967

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

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

*Streptomyces chartreusis* NRRL 3882 suşundan semisentetik yolla hazırlanan, yapısında benzoksazol halkası içeren A 23187 kodlu kalsimisin adlı bileşiğin iyonofor özellik gösterdiği ve Gram pozitif bakterilere karşı inhibitör etkili olduğu saptanmıştır (Şekil 1.4.) (Cresp ve ark., 1978; Evans ve ark., 1978; Newman ve ark., 1979; Ören ve Yalçın, 1992).

**Şekil 1.4.** Kalsimisin

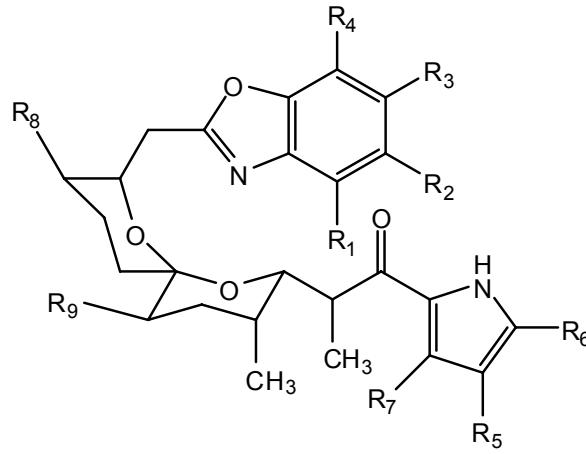
Kalsimisin, formülünde görüldüğü üzere 3 temel birimden oluşmaktadır;  $\alpha$ -ketopirol yapısı, benzoksazol halkası ve spiro halka sistemi (Chaney ve ark., 1974; Haansuu, 2002). Molekül içi oluşan 3 değişik hidrojen bağı ile psödosiklik bir konformasyona sahiptir ve bu yapı sonucu heteroatomları taşıyan yüzeyler iç kısımda, lipofilik bölgeler ise dış kısımda kalmaktadır. Bu da molekülün membranlardan geçişi için gerekli olan çözünürlüğünü sağlamaktadır. Araştırmacılar, sıçan karaciğer mitokondri membranı üzerindeki çalışmaları sonucu, kalsimisindeki antibakteriyel etkinin Mg<sup>++</sup> ve Ca<sup>++</sup> gibi divalen katyonlarla oluşan dimerik yapıdan kaynaklandığını ileri

sürmüşlerdir (Abbott ve ark., 1973; Prudhomme ve ark., 1986). Yine bazı araştırmalar sonucu kalsimisinin divalan 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 bildirilmiştir (Smith ve Duax, 1976).

*Streptomyces chartreusis* NRRL 3882 suşundan hazırlanan bir diğer kalsimisin türevi 3-demetilaminokalsimisin yapısındaki bileşik, sezomisin olarak isimlendirilmiştir. Sezomisin- $Ca^{++}$  komplekslerinin kalsimisinden daha zayıf etkili olduğu bildirilmiştir. Abbot ve ark. (1973), rastgele seçtikleri 200'den fazla mikroorganizmanın kalsimisine direnç göstermediklerini belirtmişlerdir. Daha sonraki araştırmalarda 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 divalen 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 <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	Kaynak
1 <sup>(a)</sup>	COOH	NHCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Debono ve ark, 1981
2	COOH	NHCH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Debono ve ark, 1981
3	COOH	NHCH <sub>3</sub>	H	H	Br	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Debono ve ark, 1981
4	COOH	NHCH <sub>3</sub>	H	H	Br	H	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Debono ve ark, 1981
5	COOH	NHCH <sub>3</sub>	Br	H	Br	Br	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Debono ve ark, 1981
6	COOH	NHCH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Debono ve ark, 1981
7	COOH	NHCH <sub>3</sub>	H	H	I	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Debono ve ark, 1981
8	COOH	NHCH <sub>3</sub>	H	H	I	H	I	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Debono ve ark, 1981
9	COOH	NHCH <sub>3</sub>	Br	H	Br	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Debono ve ark, 1981
10	H	COOH	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ören ve Yalçın, 1992
11 <sup>(b)</sup>	COOH	H	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ören ve Yalçın, 1992
12	COOH	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ören ve Yalçın, 1992
13	COOH	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ören ve Yalçın, 1992
14	COOH	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ören ve Yalçın, 1992
15 <sup>(c)</sup>	COOH	OH	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ören ve Yalçın, 1992
16	COOH	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ören ve Yalçın, 1992
17	COOH	N(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ören ve Yalçın, 1992
18	COOH	N(CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ören ve Yalçın, 1992
19	COOH	N(CH <sub>3</sub> )COCF <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ören ve Yalçın, 1992
20 <sup>(d)</sup>	COOH	OH	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	Diez-Martin ve ark, 1992
21 <sup>(e)</sup>	COOH	OH	H	H	H	H	H	H	H	Diez-Martin ve ark, 1992
22 <sup>(f)</sup>	COOH	H	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	Diez-Martin ve ark, 1992

<sup>(a)</sup> Kalsimisin

<sup>(b)</sup> Sezomisin

<sup>(c)</sup> 3-Hidroksi Sezomisin

<sup>(d)</sup> X-14885A

<sup>(e)</sup> Rotienosin

<sup>(f)</sup> Frankamid

Çizelge 1.3.'te yer alan rotienosin adlı bileşik Celmer ve ark. (1985) tarafından *Streptomyces routieni* ATCC 39446 suşundan hareketle, semisentetik olarak hazırlanmış ve bileşiğin Gram pozitif bakterilere karşı etkili olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada *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 bakterinin AiPs1 ve AiPs3 suşlarından doğal yolla elde edilmektedir. 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 (IC<sub>50</sub>) cinsinden belirlemiştir (Çizelge 1.4.).

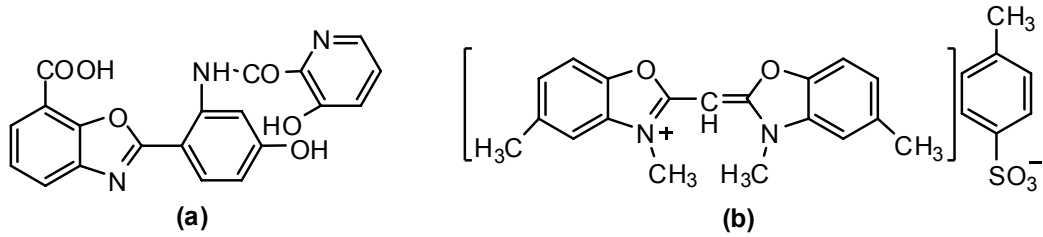
**Çizelge 1.4.** Frankamidin çeşitli bakteri kültürlerinde %50 büyüme inhibisyonu (IC<sub>50</sub>) olarak belirlenmiş antibakteriyel aktivitesi.

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 IC<sub>50</sub> değerleri 3,0 ve 6,5 µg/ml arasında gözlenmiştir. *Clavibacter michiganensis* subsp. *spedonicus* NCPPB 4053'ün frankamide IC<sub>50</sub>=0,2 µg/ml değeri ile en hassas mikroorganizma olduğu belirlenmiş, eritromisine rezistans *S. pyogenes* Ohi R8 erm CR ve *S. pyogenes* Kuo R21

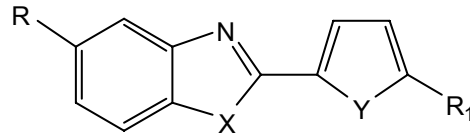
ermB CR suşlarının ise sırasıyla 5,5 ve 6,5 µg/ml IC<sub>50</sub> değerleri ile daha az hassasiyet gösterdiği saptanmıştır.

Elnima ve ark. (1981) tarafından yapılan bir çalışmada, 2-benzoksazolimetilkarbinol ve 2-(*o*-aminofenil)benzoksazol türevlerinin *Staphylococcus aureus*'a karşı MİK değerleri sırasıyla 25 ve 50 µg/ml olarak saptanmıştır. Phillips ve Kell (1981) ise Tinopal AN (Şekil 1.5.) adlı 1,1-bis(3,5-dimetilbenzoksazol-2-il)metin p-toluensülfonat tuzu yapısındaki bileşiğin, solunum yolları enfeksiyonlarında rol alan *Paracoccus denitrificans*'a karşı oldukça güçlü bir bakterisit olduğunu bildirmişlerdir. Bakteri ve virüslere karşı inhibitör etkili ve benzoksazol halkası taşıyan, A-33853 (Şekil 1.5.) kodlu bileşik Hoehn ve Michel (1982) tarafından incelenmiştir.



Şekil 1.5. A-33853 (a) ve Tinopal AN (b) yapıları.

Bazı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda 5-sübstitüebenzoksazol ve analogu olan benzimidazol yapılarını içeren ve 2. konumunda fenil ve tiyenil grupları taşıyan türevler hazırlanarak bileşiklerin antibakteriyel ve antimikotik etkileri incelendiğinde şu sonuçlar ortaya çıkmıştır; 2-furil türevleri 2-tiyenil türevlerine göre daha etkilidir ve bu halkaların 5. konumunda NO<sub>2</sub> grubu bulunması etkiyi arttırmaktadır (Şekil 1.6.) (Bistocchi ve ark., 1984; Pedini ve ark., 1987; De Meo ve ark. 1989; Pedini ve ark., 1990).

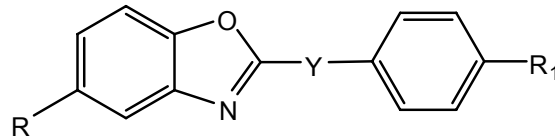


X: NH, O  
 Y: O, S  
 R: H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Br, Cl, F, NO<sub>2</sub>  
 R<sub>1</sub>: NO<sub>2</sub>, H, Br, CH<sub>3</sub>

**Şekil 1.6.** Antibakteriyel ve antimikotik etkileri incelenmiş bazı benzoksazol ve analogu yapısındaki bileşikler.

Daha sonraki yıllarda bazı 5-süstitüe-2-(*p*-süstitüefenil)benzoksazol ve 5-süstitüe-2-(*p*-süstitüebenzil)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*-süstitüebenzil süstitüsyonu taşıyan türevlerde 5. konuma NO<sub>2</sub>, H, Cl süstitüentleri yerine CH<sub>3</sub> 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-süstitüe-2-(*p*-süstitüefenil/benzil) benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml).



No	Y	R	R <sub>1</sub>	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 <sub>3</sub>	12,5	100	50	100	12,5	Şener ve ark., 1986a
3	-	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	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 <sub>2</sub>	12,5	100	25	12,5	12,5	Şener ve ark., 1986a
7	-	H	NHCH <sub>3</sub>	50	50	50	12,5	25	Şener ve ark., 1986a
8	-	Cl	CH <sub>3</sub>	50	50	50	25	25	Yalçın ve ark., 1986
9	-	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	25	25	25	25	25	Yalçın ve ark., 1986

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

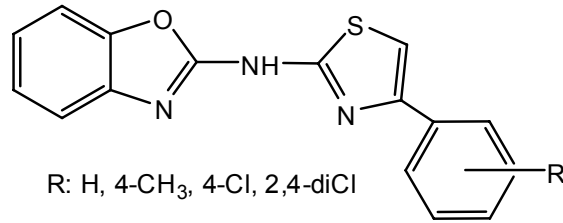
No	Y	R	R <sub>1</sub>	S.a.	S.f.	E.c.	K.p.	P.a.	Kaynak
10	-	Cl	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	100	50	50	25	25	Yalçın ve ark., 1986
11	-	Cl	NHCOCH <sub>3</sub>	25	25	50	25	25	Yalçın ve ark., 1986
12	-	Cl	NHCH <sub>3</sub>	50	100	50	25	25	Yalçın ve ark., 1986
13	-	Cl	Cl	25	50	25	25	25	Yalçın ve ark., 1986
14	-	Cl	NO <sub>2</sub>	25	25	12,5	25	25	Yalçın ve ark., 1986
15	-	NO <sub>2</sub>	H	12,5	100	12,5	12,5	12,5	Özden ve ark., 1987
16	-	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	12,5	100	12,5	12,5	12,5	Özden ve ark., 1987
17	-	NO <sub>2</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	100	100	100	100	12,5	Özden ve ark., 1987
18	-	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	6,25	25	12,5	12,5	12,5	Özden ve ark., 1987
19	-	NO <sub>2</sub>	Cl	12,5	12,5	25	12,5	25	Özden ve ark., 1987
20	-	NO <sub>2</sub>	Br	6,25	12,5	12,5	6,25	12,5	Özden ve ark., 1987
21	-	NH <sub>2</sub>	H	25	25	25	6,25	12,5	Şener ve ark., 1987
22	-	NH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	25	25	25	6,25	12,5	Şener ve ark., 1987
23	-	NH <sub>2</sub>	Br	25	25	25	6,25	12,5	Şener ve ark., 1987
24	-	NH <sub>2</sub>	F	25	25	25	6,25	12,5	Şener ve ark., 1987
25	-	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	25	25	25	6,25	12,5	Şener ve ark., 1987
26	-	NH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	25	25	25	12,5	12,5	Şener ve ark., 1987
27	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	25	25	6,25	6,25	12,5	Yalçın ve ark., 1990
28	-	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	25	25	12,5	6,25	12,5	Yalçın ve ark., 1990
29	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	25	25	12,5	6,25	12,5	Yalçın ve ark., 1990
30	-	CH <sub>3</sub>	F	25	25	12,5	12,5	12,5	Yalçın ve ark., 1990
31	-	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	25	25	12,5	6,25	12,5	Yalçın ve ark., 1990
32	-	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	25	25	12,5	12,5	12,5	Yalçın ve ark., 1990
33	-	CH <sub>3</sub>	NHCOCH <sub>3</sub>	25	25	12,5	12,5	12,5	Yalçın ve ark., 1990
34	CH <sub>2</sub>	H	H	50	50	50	25	50	Temiz, 1991
35	CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	50	50	50	25	50	Temiz, 1991
36	CH <sub>2</sub>	H	Br	50	50	50	25	50	Temiz, 1991
37	CH <sub>2</sub>	H	Cl	50	50	50	25	50	Temiz, 1991
38	CH <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	50	50	50	25	50	Temiz, 1991
39	CH <sub>2</sub>	Cl	H	50	50	50	25	25	Temiz, 1991
40	CH <sub>2</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>	50	50	50	25	25	Temiz, 1991
41	CH <sub>2</sub>	Cl	Br	50	50	50	25	25	Temiz, 1991
42	CH <sub>2</sub>	Cl	NO <sub>2</sub>	50	50	50	25	25	Temiz, 1991
43	CH <sub>2</sub>	Cl	Cl	50	50	50	25	25	Temiz, 1991
44	CH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	H	50	50	50	12,5	25	Temiz, 1991
45	CH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	50	50	50	12,5	25	Temiz, 1991
46	CH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	Br	50	50	50	12,5	25	Temiz, 1991
47	CH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	Cl	50	50	50	12,5	25	Temiz, 1991
48	CH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	50	50	50	12,5	25	Temiz, 1991
49	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	25	50	50	12,5	25	Temiz, 1991
50	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	25	50	50	12,5	25	Temiz, 1991
51	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	12,5	50	50	12,5	25	Temiz, 1991
52	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	6,25	50	25	12,5	25	Temiz, 1991
53	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	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*

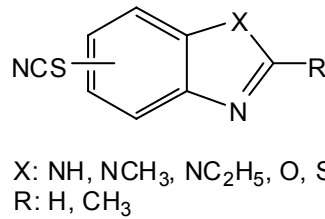


Khan ve Rastogi bir seri 2-(4-sübstitüefenil-2-tiyazolilamino)benzoksazol türevi bileşik sentezleyip *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı antibakteriyel etkilerini incelemiş, bileşiklerin 10-25 µg/ml gibi konsantrasyonlarda etkili olduklarını saptamışlardır (Şekil 1.7.) (Khan ve Rastogi, 1989).



**Şekil 1.7.** Khan ve Rastogi (1989)'nin sentezlediği 2-(4-sübstitüefenil-2-tiyazolilamino) benzoksazol türevi bileşikler.

5(6)-izotiyosyanobenzoksazol türevi bileşiklerin sentezi Boev ve ark. (1990) tarafından gerçekleştirilmiş, antibakteriyel etkileri *S. aureus* 209P, *S. albus*, *E. coli* 355, *Proteus vulgaris* 409, *P. aeruginosa* 128'e karşı incelenmiş ve 2-metil-5(6)-isotiyosyanobenzoksazolün yeterli düzeyde etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Şekil 1.8.).

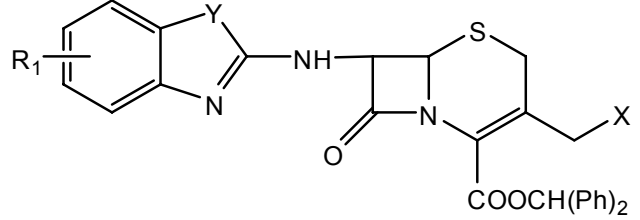


**Şekil 1.8.** Antibakteriyel etkisi incelenmiş bazı 5(6)-izotiyosyanobenzoksazol türevi bileşikler.

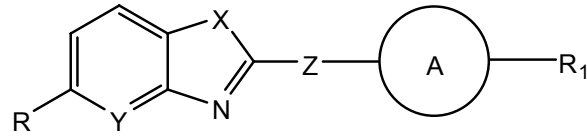
Jung ve ark. (1991), sefalosporinler üzerine yaptıkları bir çalışmada 7. konuma benzimidazol, benzoksazol ve benzotiyazol yapılarını bağlayarak antibakteriyel etkiyi incelemiş; sonuç olarak Gram pozitif bakterilere karşı üç analog yapının türevlerini de etkili bulurken Gram negatif bakterilere karşı 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 <sub>1</sub>
1	S	H	H
2	O	H	H
3	S	OAc	H
4	NH	OAc	H
5	NH	OAc	5-CH <sub>3</sub>
6	NH	OAc	4-CH <sub>3</sub>
7	NH	OAc	4-OH
8	NH	OAc	5-OH
9	NH	OAc	4-NH <sub>2</sub>
10	NH	OAc	5-COOH
11	NH	OAc	5-CH <sub>2</sub> OH
12	NH	OAc	5-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
13	NH	OAc	5-CH <sub>2</sub> CN
14	NH	OAc	5-CF <sub>3</sub>
15	NH	OAc	5-F



Yalçın ve ark. (1992) tarafından 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 sübstitüentlere sahip bazı benzoksazol türevleri ve analogları hazırlanmış, antibakteriyel etkileri incelenmiştir. Bileşiklerin MİK değerlerinin 12,5-50 µg/ml arasında değiştiği gözlenmiştir. Mikrobiyolojik incelemelerde 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 1.9.).



X: O, S, NH

Y: CH, N

Z: CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, -

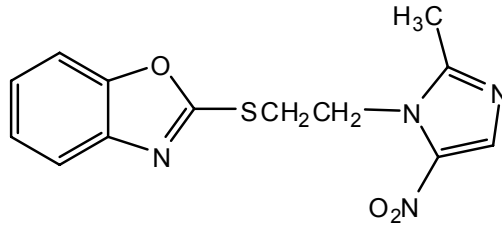
A: fenil, sikloheksil

R: H, Cl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>

R<sub>1</sub>: H, OCH<sub>3</sub>, Br, Cl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

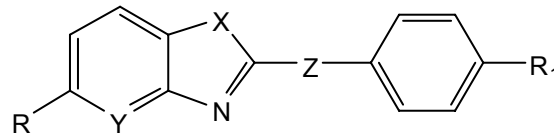
**Şekil 1.9.** Antibakteriyel etkileri incelenen benzoksazol, oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevleri (Yalçın ve ark., 1992).

Demirayak ve Kiraz (1993), aerobik bakterilere karşı etkili olabilecek bazı bileşikler sentezlemişlerdir. Sentezlenen türevler içinde benzoksazol yapısı taşıyan Şekil 1.10.'daki bileşiğin; *B. subtilis*'e karşı 16 µg/ml, *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı 64 µg/ml MİK değerinde etkili olduğunu bildirmişlerdir.



**Şekil 1.10.** Demirayak ve Kiraz (1993) tarafından sentezlenen ve antibakteriyel etkisi incelenen benzoksazol türevi bileşik.

Yalçın ve Şener (1993) 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 incelenmiştir (Şekil 1.11.).



X: O, NH

Y: CH, N

Z: CH<sub>2</sub>, -

R: H, Cl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>

R<sub>1</sub>: H, Cl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, Br, F, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  
OCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>

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

Hansch Analiz Metodu kullanılarak gerçekleştirilen 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.

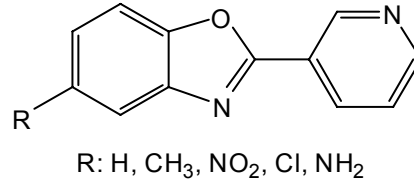
$$\text{Log } 1/C = 0,40(\pm 0,02)H_{\text{akseptör-R}} + 0,33(\pm 0,02)I_Y + 0,35(\pm 0,01)I_Z \\ - 0,48(\pm 0,02)F_R - 0,31(\pm 0,02)I_X + 4,26$$

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

Bu korelasyon denklemine 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.

Bazı 5-süstitüe-2-(3-piridil)benzoksazol türevleri (Şekil 1.12.) üzerine yapılan bir başka çalışmada ise araştırmacılar sentezlenen türevlerin antibakteriyel etkilerini incelemişler ve bu bileşiklerin, analogları olan 2-(2-piridil)benzoksazol ve 2-(4-piridil)benzoksazol yapılarına oranla antibakteriyel aktivitelerinin daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Bileşiklerin kuantum mekanik hesaplamaları içinde teorik LUMO enerji düzeylerini saptayarak benzoksazol halkasının 3. konumunda yer alan azot atomunun elektrofilik özellikteki

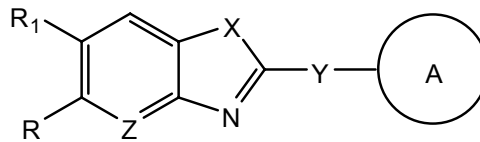
süperdelokalize olabilme etkinliğinin etki ile olumlu yönde bir ilişkisinin olduğunu bildirmişler (Şener ve ark., 1994).



**Şekil 1.12.** Antibakteriyel etkileri incelenen bazı 5-sübstitüe-2-(3-piridil)benzoksazol türevleri.

İleriki yıllarda yapılan araştırmalarda bazı 2,5-disübstitüebenzoksazol 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-disübstitüebenzoksazol ve benzimidazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml).



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

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

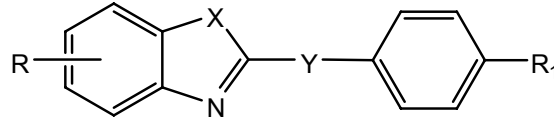
No	R	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	A	S.a.	S.f.	B.s.	E.c.	K.p.	P.a.	Kaynak
19	H	H	S	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	CH	Sikloheksil	50	50	25	50	-	25	Ören ve ark., 1998
20	H	H	NH	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	CH	Sikloheksil	50	50	25	50	-	25	Ören ve ark., 1998
21	H	CH <sub>3</sub>	O	-	CH	Sikloheksil	50	50	100	50	-	100	Ören ve ark., 1998
22	H	NO <sub>2</sub>	O	-	CH	Sikloheksil	50	50	50	50	-	50	Ören ve ark., 1998
23	Cl	NO <sub>2</sub>	O	-	CH	Sikloheksil	50	50	100	50	-	50	Ören ve ark., 1998
24	H	NO <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub>	CH	Sikloheksil	50	50	50	50	-	50	Ören ve ark., 1998
25	Cl	NO <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub>	CH	Sikloheksil	50	50	50	50	-	50	Ören ve ark., 1998
26	Cl	H	O	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	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 <sub>2</sub>	CH	Sikloheksil	50	50	50	50	-	50	Ören ve ark., 1998
30	Cl	H	NH	CH <sub>2</sub>	CH	Sikloheksil	50	50	50	50	-	50	Ören ve ark., 1998
31	H	H	NH	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	CH	Sikloheksil	50	50	25	50	-	50	Ören ve ark., 1998
32	Cl	H	NH	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	CH	Sikloheksil	25	25	25	50	-	50	Ören ve ark., 1998
33	Cl	H	NH	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	CH	Sikloheksil	12,5	12,5	12,5	50	-	50	Ören ve ark., 1998
34	Cl	H	O	CH <sub>2</sub> NH	CH	Sikloheksil	50	50	25	50	-	50	Ören ve ark., 1998
35	H	NO <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> 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*

1997-1998 yıllarında yapılan çalışmalarda, 5(6)-metil-2-sübstitüebenzoksazol ve analogu benzimidazol türevleri sentezlenmiş, antibakteriyel etkileri incelenmiştir. Heterosiklik çekirdeğin etki için 5. ve 6. konumdaki sübstitüsyonlardan daha önemli olduğu, 2. konumun *p*-sübstitüebenzil, 2-feniletil, *p*-sübstitüefenoksimetil ve feniltiyometil grupları ile sübstitüsyonunun antibakteriyel etkide fark yaratmadığı bildirilmiştir (Çizelge 1.8.) (Ören ve ark., 1997; Temiz ve ark., 1998).

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



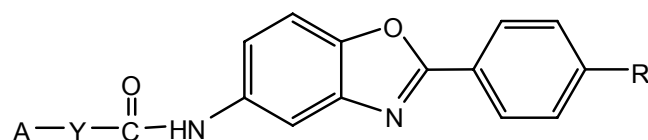
No	R	R <sub>1</sub>	Y	X	S.a.	S.f.	B.s.	E.c.	K.p.	P.a.	Kaynak
1	5-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	O	12.5	50	12.5	50	12.5	25	Ören ve ark., 1997
2	5-CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>2</sub>	O	6.25	50	12.5	25	12.5	25	Ören ve ark., 1997
3	5-CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>2</sub>	O	12.5	50	12.5	50	12.5	25	Ören ve ark., 1997
4	5-CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	12.5	50	6.25	50	12.5	25	Ören ve ark., 1997
5	5-CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	50	50	6.25	50	12.5	25	Ören ve ark., 1997
6	5-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> O	O	25	25	25	25	25	25	Ören ve ark., 1997
7	5-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> S	O	25	25	25	25	25	25	Ören ve ark., 1997
8	5-CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>2</sub> O	O	50	50	25	50	12.5	50	Ören ve ark., 1997
9	6-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	O	50	50	50	50	50	25	Ören ve ark., 1997
10	6-CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>2</sub>	O	50	50	50	50	50	25	Ören ve ark., 1997
11	6-CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>2</sub>	O	50	50	12.5	50	50	25	Ören ve ark., 1997
12	6-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> O	O	50	50	25	50	25	50	Ören ve ark., 1997
13	6-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> S	O	50	50	12.5	50	25	50	Ören ve ark., 1997
14	6-CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>2</sub> O	NH	50	50	25	50	25	25	Ören ve ark., 1997
15	5-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	NH	50	50	25	50	50	50	Ören ve ark., 1997
16	5-CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>2</sub>	NH	25	50	25	50	25	25	Ören ve ark., 1997
17	5-CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>2</sub>	NH	12.5	50	50	25	12.5	25	Ören ve ark., 1997
18	5-CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	NH	50	50	25	50	25	50	Ören ve ark., 1997
19	5-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	NH	25	50	12.5	50	25	50	Ören ve ark., 1997
20	5-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> O	NH	50	50	50	50	25	50	Ören ve ark., 1997
21	5-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> S	NH	50	50	25	50	25	50	Ören ve ark., 1997
22	5-CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>2</sub> O	NH	50	50	25	50	50	25	Ören ve ark., 1997
23	5-CH <sub>3</sub>	Cl	-	O	25	50	25	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
24	5-CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-	O	12.5	50	25	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
25	5-CH <sub>3</sub>	F	-	O	12.5	50	25	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
26	5-CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	-	O	50	50	25	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
27	5-CH <sub>3</sub>	Cl	-	O	50	50	25	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
28	5-CH <sub>3</sub>	H	-	O	50	50	25	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
29	5-CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-	O	50	50	25	50	25	50	Temiz ve ark., 1998
30	6-CH <sub>3</sub>	Cl	-	O	50	50	25	25	25	25	Temiz ve ark., 1998
31	6-CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-	O	50	50	25	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
32	6-CH <sub>3</sub>	F	-	O	50	50	25	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
33	6-CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	-	O	50	50	50	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
34	6-CH <sub>3</sub>	Cl	-	O	50	50	25	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
35	6-CH <sub>3</sub>	H	-	O	50	50	50	50	50	50	Temiz ve ark., 1998
36	6-CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-	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 <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
11	4-metilfenil	-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	100	100	100	50	50	Şener ve ark., 2000
12	4-etilfenil	-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	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 <sub>2</sub>	H	100	100	50	100	100	Şener ve ark., 2000
18	4-bromofenil	CH <sub>2</sub>	H	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
19	4-klorofenil	CH <sub>2</sub>	H	100	100	50	100	50	Şener ve ark., 2000
20	4-nitrofenil	CH <sub>2</sub>	H	50	50	200	50	50	Şener ve ark., 2000
21	4-propoksifenil	CH <sub>2</sub>	H	50	50	200	25	25	Şener ve ark., 2000
22	fenil	CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
23	4-bromofenil	CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
24	4-klorofenil	CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50	50	50	50	50	Şener ve ark., 2000
25	2-klorofenil	CH <sub>2</sub>	H	50	50	100	25	25	Şener ve ark., 2000
26	3,5-dimetoksifenil	CH <sub>2</sub>	H	100	100	200	50	50	Şener ve ark., 2000
27	fenil	OCH <sub>2</sub>	H	50	100	50	50	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
28	4-klorofenil	OCH <sub>2</sub>	H	50	50	50	50	12,5	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a



**Çizelge 1.9. (Devam)** Bazı 2-(*p*-süstitüefenil)-5-süstitüekarbonilaminobenzoksazol 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 <sub>2</sub>	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 <sub>2</sub>	F	12,5	12,5	50	25	12,5	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
32	4-nitrofenil	CH <sub>2</sub>	F	25	25	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
33	fenil	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	F	25	50	12.5	25	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
34	fenil	OCH <sub>2</sub>	F	50	50	50	50	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
35	4-klorofenil	OCH <sub>2</sub>	F	100	100	50	50	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
36	fenil	SCH <sub>2</sub>	F	50	100	25	50	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
37	fenil	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	25	25	50	50	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
38	fenil	OCH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50	50	50	50	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
39	4-klorofenil	OCH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50	25	50	25	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
40	fenil	SCH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	100	100	50	50	25	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
41	fenil	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	25	50	50	50	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
42	fenil	OCH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	25	25	50	50	100	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
43	4-klorofenil	OCH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	25	25	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002a
44	fenil	SCH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	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 <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50	12,5	50	100	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
48	sikloheksil	CH <sub>2</sub>	F	50	12,5	25	50	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
49	sikloheksil	CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50	12,5	50	25	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
50	sikloheksil	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	F	50	12,5	50	25	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
51	sikloheksil	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	H	50	12,5	50	25	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
52	sikloheksil	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50	25	50	50	-	Temiz-Arpacı ve ark., 2002b
53	2-tiyenil	-	F	50	50	100	50	100	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c

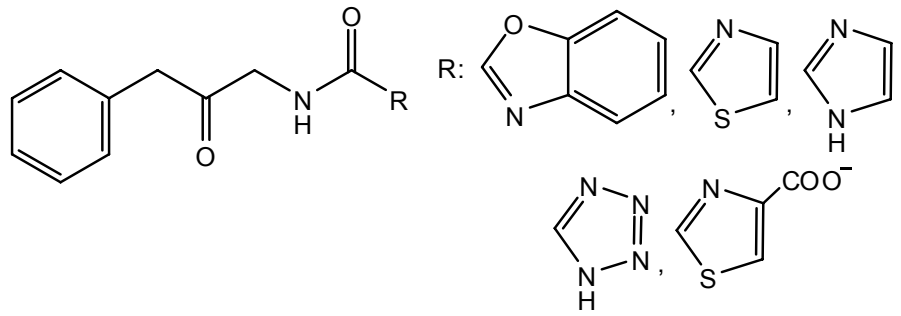
**Çizelge 1.9. (Devam)** Bazı 2-(*p*-sübstitüefenil)-5-sübstitüekarbonilaminobenzoksazol türevi bileşikler ve antibakteriyel MİK etkileri ( $\mu\text{g/ml}$ ).

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 <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50	100	100	200	200	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
58	2-furil	-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	25	50	25	100	100	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
59	2-tiyenil	-	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	25	25	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
60	2-furil	-	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	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 <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	25	25	25	25	50	Temiz-Arpacı ve ark., 2002c
63	4-metoksifenil	-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	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 <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	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*

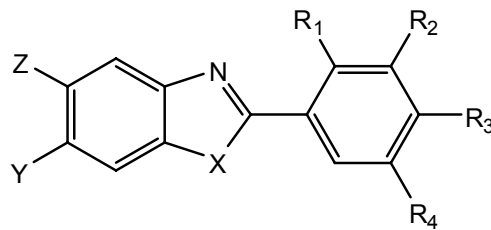
E.c.: *Escherichia coli*  
P.a.: *Pseudomonas aeruginosa*

Yeni  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri geliştirmek amacıyla Kumar ve ark. (2001) tarafından yapılan çalışmada bir seri  $\alpha$ -ketoheterosiklik türevler sentezlenmiş ve bileşikler içinde en etkili olanın tetrazol halkası içeren bileşik olduğu saptanmıştır. Benzoksazol halkası taşıyan türevlerde etkinin ortadan kalkma nedeninin yapının hacimlenerek enzimin aktif yöresi ile gerekli hidrojen bağlarını yapamamasından kaynaklandığı moleküler modelleme çalışması ile ortaya çıkarılmıştır (Şekil 1.13.).



**Şekil 1.13.**  $\beta$ -Laktamaz inhibisyon özellikleri incelenen bileşikler.

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 sentezlemiş, benzimidazol çekirdeği ile karşılaştırılabilir sonuçlar almışlardır. Okzasilin ve vankomisin referans ilaç olarak kullanıldığı çalışmada bileşiklerin MİK değerleri oldukça yüksek çıkmış, bazıları referans ilaçlardan daha etkili bulunmuştur. Ayrıca araştırma benzimidazol çekirdeğinin etki için mutlaka gerekli olmadığını ortaya koymuştur (Şekil 1.14.).



X: NH, NHCH<sub>3</sub>, O, CH

Y: C(=NH)NH<sub>2</sub>, 1H-imidazol-2-il

Z: H, C(=NH)NH<sub>2</sub>

R<sub>1</sub>: OH, OMe, H

R<sub>2</sub>: t-bütil, H

R<sub>3</sub>: O(4-amidin)Ph, OPh,  
NPh<sub>2</sub>, 2-OH-3,5-t-dibütil

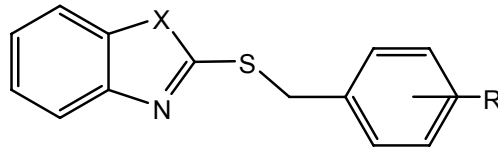
R<sub>4</sub>: t-bütil, H

**Şekil 1.14.** Weidner-Wells ve ark. (2001) tarafından sentezlenen ve Gram pozitif bakterilere karşı etkili çıkan bazı amidinobenzazollerin genel formülü.

Benzoksazol halkasının *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı etkisini inceleyen bir araştırmada ise 2-benzilsülfanilbenzoksazol ve benzotiyazol türevleri sentezlenmiş, bileşikler arasında iki tane nitro grubu ya da bir tane tiyoamid

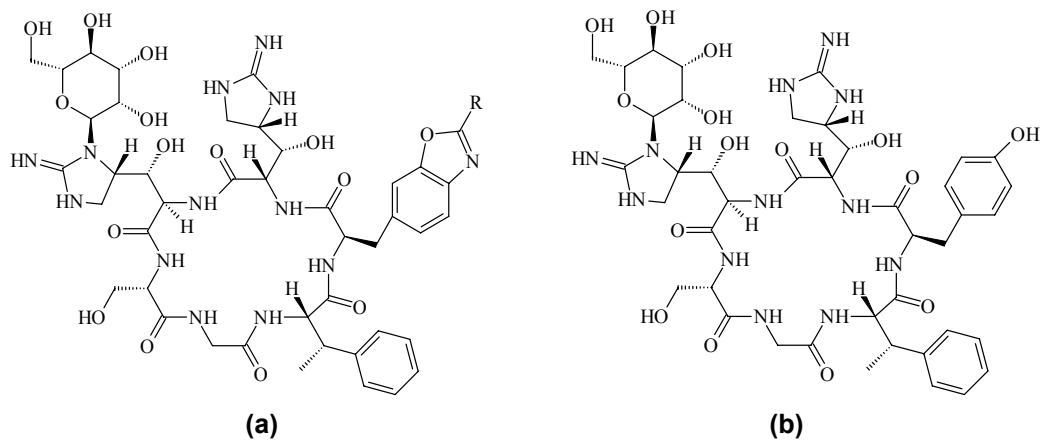
grubu taşıyan bileşiklerin dikkate değer derecede etkili olduğu bildirilmiştir (Çizelge 1.10.) (Koci ve ark., 2002).

**Çizelge 1.10.** Bazı 2-Benzilsülfanilbenzoksazol türevi bileşikler.



No	X	R	No	X	R
1	O	3,5-NO <sub>2</sub>	5	O	4-CSNH <sub>2</sub>
2	O	2,4-NO <sub>2</sub>	6	O	3-CSNH <sub>2</sub>
3	S	3,5-NO <sub>2</sub>	7	S	4-CSNH <sub>2</sub>
4	S	2,4-NO <sub>2</sub>	8	S	3-CSNH <sub>2</sub>

Sum ve arkadaşları 2003 yılında, bir seri mannopeptiminin glikopeptit antibiyotiklerinin benzoksazol türevlerini sentezlemiş ve gram-pozitif bakteriler üzerindeki antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir. Etkileri mannopeptiminin-β ile karşılaştırıldığında 5b, 5d, 5m, 7b kodlu bileşiklerde Gram pozitif bakterilere karşı iyi bir etki gözlenmiştir (Şekil 1.15.).

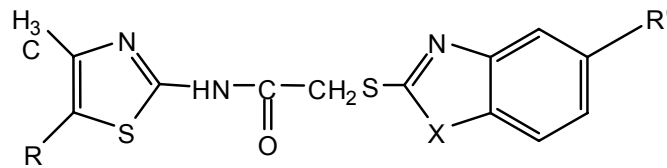


R: 5b: 4-dimetilaminofenil  
 5d: 3-florofenil  
 5m: 3-(4-toliloksi)fenil  
 7b: ((4-klorobenzoil)metil)tiyo

**Şekil 1.15.** Sum ve ark. (2003) tarafından sentezlenen bazı mannopeptiminin-β (b) glikopeptit antibiyotiklerinin benzoksazol türevleri (a).

2003 yılında yapılan bir çalışmada (Turan-Zitouni ve ark., 2003) bazı 2-[(benzazol-2-il)tiyoasetilamino]tiyazol türevi bileşikler ve analog yapıları sentezlenmiş, antimikrobiyal etkileri incelenmiş ve karides larvasında toksisite testleri yapılmıştır (Çizelge 1.11.). Bileşiklerin tümünün etkili olduğu bulunmuş, III-j kodlu nontoksik bileşiğin, bakteriler üzerine en etkili bileşiklerden olduğu bildirilmiştir.

**Çizelge 1.11.** Bazı 2-[(benzazol-2-il)tiyoasetilamino]tiyazol türevi bileşiklerin ve analog yapılarının saptanan MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ ).



Bileşik	R	R'	X	S.a.	E.c.	B.s.	S.f.	S.e.	Toksosite
1	H	Cl	NH	31,25	62,5	62,5	31,25	3,90	zararlı
2	H	NO <sub>2</sub>	NH	15,62	62,5	62,5	31,25	7,81	zararlı
3	CH <sub>3</sub>	H	NH	7,81	62,5	62,5	3,90	15,62	zararlı
4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	62,5	62,5	7,81	7,81	15,62	zararlı
5	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	NH	31,25	62,5	62,5	62,5	15,62	toksik
6	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	NH	31,25	62,5	62,5	62,5	15,62	çok toksik
7	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	15,62	62,5	62,5	15,62	15,62	toksik
8	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	NH	62,5	125	62,5	62,5	31,25	toksik
9	H	NO <sub>2</sub>	O	31,25	62,5	15,62	1,95	7,81	nontoksik
10	CH <sub>3</sub>	Cl	O	62,5	62,5	31,25	62,5	15,62	zararlı
11	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	15,62	62,5	62,5	3,90	15,62	zararlı
12	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	O	31,25	62,5	62,5	31,25	15,62	çok toksik
13	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	O	62,5	62,5	62,5	62,5	15,62	çok toksik
14	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	O	31,25	62,5	62,5	62,5	62,5	toksik
15	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	O	31,25	62,5	62,5	62,5	31,25	toksik
16	CH <sub>3</sub>	H	S	3,90	62,5	62,5	31,25	7,81	çok toksik
17	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	S	31,25	62,5	62,5	31,25	62,5	zararlı
kloramfenikol				7,81	62,5	31,25	31,25	1,95	

S.a.: *Staphylococcus aureus*

E.c.: *Escherichia coli*

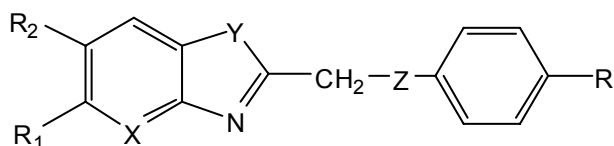
B.s.: *Bacillus subtilis*

S.f.: *Streptococcus faecalis*

S.e.: *Streptococcus epidermis*

Yıldız-Ören ve arkadaşları tarafından 2004 yılında sentezlenen bazı multisüstitüe benzoksazol türevlerinin antimikrobiyal etkileri incelenmiş ve MİK değerleri 3,12-100  $\mu\text{g/ml}$  arasında saptanmıştır. Bileşikler arasında en etkili sonuçlara benzotiyazol çekirdeği taşıyan türevlerin sahip olduğu saptanmıştır (Çizelge 1.12.) (Yıldız-Ören ve ark. 2004d).

**Çizelge 1.12.** Yıldız-Ören ve ark. (2004d) tarafından sentezlenen ve mikrobiyolojik etkileri incelen bazı benzazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri (µg/ml).



No	X	Y	Z	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	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 <sub>2</sub>	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 <sub>2</sub>	25	100	12,5	50	25	50
5e	CH	O	O	H	COOCH <sub>3</sub>	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 <sub>2</sub>	H	50	50	25	25	25	50
5h	CH	O	O	Cl	H	NO <sub>2</sub>	50	50	12,5	50	25	50
5i	CH	O	O	Cl	Cl	NO <sub>2</sub>	50	50	12,5	50	25	50
5j	CH	O	O	Cl	COOCH <sub>3</sub>	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 <sub>2</sub>	H	50	50	12,5	25	25	50
5n	CH	O	S	H	H	NO <sub>2</sub>	50	50	6,25	50	25	50
5o	CH	O	S	H	Cl	NO <sub>2</sub>	50	50	25	50	25	25
5p	CH	O	S	H	COOCH <sub>3</sub>	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 <sub>2</sub>	H	25	50	50	50	25	50
7d	CH	NH	O	H	CH <sub>3</sub>	H	50	50	50	50	25	50
7e	CH	NH	O	H	COOCH <sub>3</sub>	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 <sub>3</sub>	H	50	50	50	50	25	50
7i	CH	NH	O	Cl	COOCH <sub>3</sub>	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 <sub>2</sub>	H	50	50	25	25	25	50
7m	CH	NH	S	H	COOCH <sub>3</sub>	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 <sub>3</sub>	H	50	100	12,5	50	25	50
7p	CH	NH	CH <sub>2</sub>	H	Cl	H	25	50	12,5	25	25	25
10a	CH	O	O	H	CH <sub>3</sub>	H	25	25	25	25	25	25
10b	CH	O	O	H	H	CH <sub>3</sub>	25	50	25	50	25	50
10c	CH	O	O	H	Cl	NO <sub>2</sub>	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 <sub>3</sub>	H	50	50	25	50	12,5	50
10f	CH	O	O	Cl	H	CH <sub>3</sub>	50	50	25	50	25	50
10g	CH	O	S	H	Cl	H	50	50	6,25	50	25	25
10h	CH	O	S	H	CH <sub>3</sub>	H	25	25	25	25	25	25
10i	CH	O	S	H	H	CH <sub>3</sub>	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

**Çizelge 1.12. (Devam)** Yıldız-Ören ve ark. (2004d) tarafından sentezlenen ve mikrobiyolojik etkileri incelen bazı benzazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri (µg/ml).

No	X	Y	Z	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	S.a.	S.f.	B.s.	E.c.	K.p.	P.a.
12b	CH	NH	S	H	CH <sub>3</sub>	H	50	50	25	50	25	50
12c	CH	NH	CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	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*

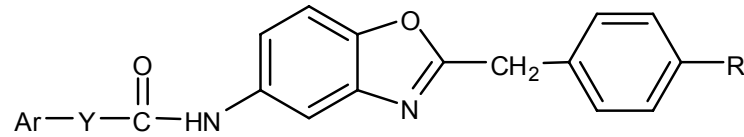
E.c.= *Escherichia coli*

K.p.= *Klebsiella pneumoniae*

P.a.= *Pseudomonas aeruginosa*

Yıldız-Ören ve ark. (2004c), Tekiner-Gülbaş ve ark. (2007b) yaptıkları çalışmalarda bazı 2-(*p*-sübstüebenzil)-5-(sübstüekarbonilamino) benzoksazol türevi bileşikler sentezlemiş ve antimikrobiyal etkilerini incelenmişlerdir (Çizelge 1.13.).

**Çizelge 1.13.** 2-(*p*-Sübstüebenzil)-5-(sübstüearilkarbonilamino)benzoksazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri (µg/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 <sub>2</sub>	25	25	25	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
8	H	4-florofenil	CH <sub>2</sub>	50	25	25	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
9	H	fenil	CH <sub>2</sub>	25	25	25	50	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
10	H	4-klorofenil	CH <sub>2</sub>	100	100	50	50	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
11	H	4-metilfenil	CH <sub>2</sub>	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 <sub>2</sub>	50	25	50	50	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
19	Cl	4-florofenil	CH <sub>2</sub>	12,5	100	50	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c

**Çizelge 1.13. (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 <sub>2</sub>	50	25	50	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
21	Cl	4-klorofenil	CH <sub>2</sub>	50	25	50	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
22	Cl	4-nitrofenil	CH <sub>2</sub>	50	50	50	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
23	Cl	4-metilfenil	CH <sub>2</sub>	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 <sub>2</sub>	100	100	100	100	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
32	H	fenil	SCH <sub>2</sub>	100	50	50	25	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
33	H	4-nitrofenil	CH <sub>2</sub>	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

E.c.: *Escherichia coli* ATCC23556

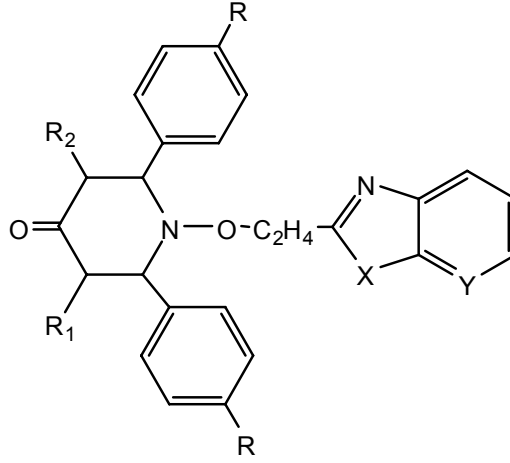
B.s.: *Bacillus subtilis* ATCC 6633

P.a.: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145

Yine 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 1.14.).



**Çizelge 1.14.** Benzoksazoliletoksipiperidon ve imidazo(4,5-b)piridin türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri (µg/ml).



No	X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	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 <sub>3</sub>	H	-	200	-	200	50	-	Ramalingan ve ark., 2004
3	O	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	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 <sub>3</sub>	Cl	50	6,25	100	100	25	-	Ramalingan ve ark., 2004
6	O	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	50	12,5	50	100	25	-	Ramalingan ve ark., 2004
7	O	CH	H	H	OCH <sub>3</sub>	200	50	200	25	50	-	Ramalingan ve ark., 2004
8	O	CH	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	200	25	100	12,5	25	-	Ramalingan ve ark., 2004
9	O	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	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 <sub>3</sub>	H	200	-	200	100	100	-	Aridoss ve ark., 2006
12	NH	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	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 <sub>3</sub>	Cl	12,5	-	50	50	12,5	12,5	Aridoss ve ark., 2006
15	NH	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	6,25	-	6,25	12,5	12,5	12,5	Aridoss ve ark., 2006
16	NH	N	H	H	OCH <sub>3</sub>	50	-	50	50	100	100	Aridoss ve ark., 2006
17	NH	N	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	25	-	100	100	100	50	Aridoss ve ark., 2006
18	NH	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	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*

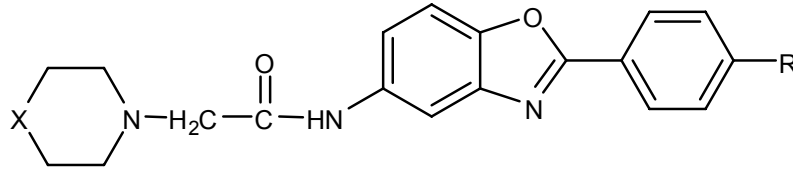
K.p.: *Klebsiella pneumoniae*

Vinsova ve ark. (2005), bir seri lipofilik özellikte 4,6-di-*tert*-bütil-2-sübstitüebenzoksazol ve 5,7-di-*tert*-bütil-2-sübstitüebenzoksazol türevi bileşikler sentezleyerek mikobakteriyel hücre zarından daha kolay geçmesini hedefledikleri bileşiklerin antitüberküler etkilerini incelemişlerdir. Bileşiklerin *Mycobacterium kansasii* ve *M. avium* gibi izoniazidin fazla etkili olmadığı, klinik ortamdan izole edilmiş suşlar üzerinde etki incelemelerini yapmışlar,

bileşikler arasında izoniazidden daha etkili olan, umut verici türevler tespit etmişlerdir.

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 bileşikleri sentezleyerek antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir. İncelenen türevlerin antimikrobiyal etkisi 25-100 µg/ml aralığında bulunmuştur (Çizelge 1.15.).

**Çizelge 1.15.** Temiz-Arpacı ve ark. (2005a) tarafından sentezlenen ve antimikrobiyal etkileri incelenen benzoksazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri (µg/ml).

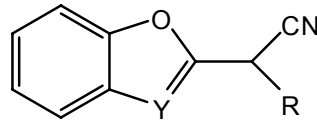


No	R	X	S.a.	B.s.	E.c.
1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	50	50	50
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NCH <sub>3</sub>	50	25	50
3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH	25	25	50
4	H	O	25	50	50
5	H	NCH <sub>3</sub>	25	25	50
6	H	NH	100	100	50
7	F	O	25	25	50
8	F	NCH <sub>3</sub>	50	50	50
9	F	NH	50	50	50
10	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	O	50	50	50
11	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	50	50	50
12	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NH	25	25	50
Siprofloksazin			3,12	1,56	3,12
Gentamisin			3,12	1,56	12,5

S.a.: *Staphylococcus aureus*  
B.s.: *Bacillus subtilis*

E.c.: *Escherichia coli*

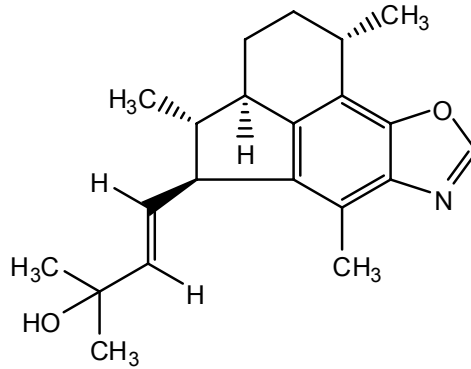
Rida ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmada bazı 2-(1-sübstitüeasetonitril)benzoksazol türevleri sentezlenmiş ve antimikrobiyal etkileri incelenmiştir. 7c kodlu bileşik (MİK<50 µg/ml) referans ilaç olan ampisilin ve streptomisin (MİK=50 µg/ml) kadar etkili, 4b ise referans ilaçlardan iki kat daha etkili (MİK<25 µg/ml) bulunmuştur (Şekil 1.16.).



R: 4b: sikloheksiliden  
7c: ((4-klorofenil)amino)tiyoksometil

**Şekil 1.16.** Rida ve ark. (2005) tarafından sentezlenen etkili benzoksazol türevi bileşikler.

Rodriguez ve ark. (2006), bir Karayip Denizi canlı türü olan *Pseudopterogorgia elisabethae*'den elde ettikleri ileabetoksazol adlı benzoksazol yapısı içeren diterpen alkoloidin *Mycobacterium tuberculosis*'i 128–64 µg/ml konsantrasyonda %92 oranında inhibe ettiğini bildirmişlerdir (Şekil 1.17.).



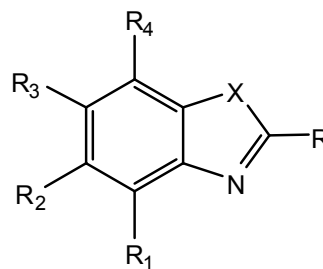
**Şekil 1.17.** İleabetoksazol yapısı

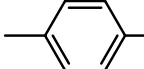
### 1.2.1.2. Antifungal Etkili Benzoksazol Türevleri

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 kuaterner amonyum tuzlarının bazı funguslara karşı etkili olduklarını belirtmişlerdir. Pianka (1968), yaptığı çalışmada 2-(2,4-dinitrofenil)tiyobenzoksazol ve analogu olan

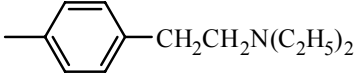
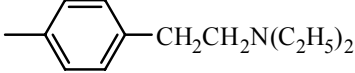
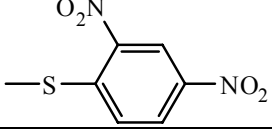
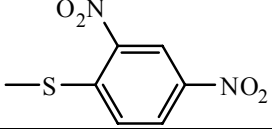
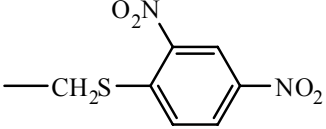
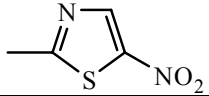
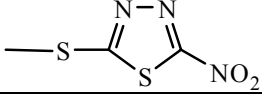
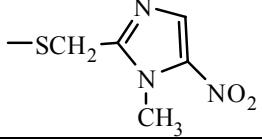
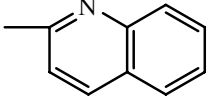
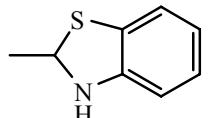
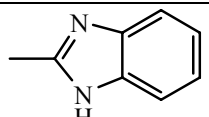
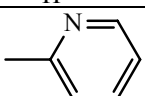
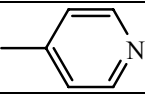
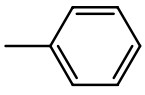
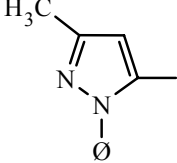
benzotiyazol, benzimidazol türevlerini *Venturia inaequalis*'e karşı incelemiş ve benzimidazol halka sistemi içeren türevlerin daha az etkili olduğunu saptamıştır. Strehlke ve Schröder (1973), 2-(5-nitro-2-tiyazolil)benzoksazol ve analogları üzerinde gerçekleştirdikleri antifungal etki çalışmaları sonucunda, *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 *Alternatia alternata* ve *Drechslera rostrata*'ye karşı etkin antifungal özellikte olduğunu bildirmişlerdir (Çizelge 1.16.).

**Çizelge 1.16.** Benzoksazol ve analogu yapısındaki antifungal etkili bileşikler.



No	X	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Kaynak
1	O,S,NH	-SH	H	H	H	H	Eckstein ve ark.,1958
2	O,S	 CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	Cossey ve ark., 1963

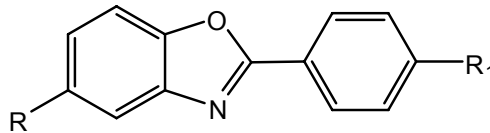
**Çizelge 1.16. (Devam)** Benzoksazol ve analogu yapısındaki antifungal etkili bileşikler.

No	X	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Kaynak
3	O,S		H	Cl	H	H	Cossey ve ark., 1963
4	O		H	Cl	Cl	H	Cossey ve ark., 1963
5	O,S,NH		H	H	H	H	Pianka, 1968
6	S		H	H	NO <sub>2</sub>	H	Pianka, 1968
7	NH		H	H	H	H	Pianka, 1968
8	O,S,NH		H	H	H	H	Strehlke ve Shröder, 1973
9	O		H	H	H	H	Heindl ve ark., 1975
10	O,S,NH		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 1.4.).

Araştırmacılar, yaptıkları çeşitli çalışmalarda bazı 5-sübstitüe-2-(*p*-sübstitüefenil)benzoksazol türevi bileşikler sentezleyerek antifungal etkilerini incelemişler, referans ilaçlarla karşılaştırmışlardır (Çizelge 1.17.) (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 1.17.** Antifungal etkileri incelenen (5-sübstitüefenil)benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ ).



No	R	R <sub>1</sub>	C.a.	Kaynak
1	H	H	25	Şener ve ark., 1986a
2	H	OCH <sub>3</sub>	100	Şener ve ark., 1986a
3	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	25	Şener ve ark., 1986a
4	H	Cl	200	Şener ve ark., 1986a
5	H	Br	200	Şener ve ark., 1986a
6	H	NH <sub>2</sub>	25	Şener ve ark., 1986a
7	H	NHCH <sub>3</sub>	25	Şener ve ark., 1986a
8	Cl	CH <sub>3</sub>	50	Yalçın ve ark., 1986
9	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	25	Yalçın ve ark., 1986
10	Cl	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	50	Yalçın ve ark., 1986
11	Cl	NHCOCH <sub>3</sub>	25	Yalçın ve ark., 1986
12	Cl	NHCH <sub>3</sub>	25	Yalçın ve ark., 1986
13	Cl	Cl	25	Yalçın ve ark., 1986
14	Cl	NO <sub>2</sub>	25	Yalçın ve ark., 1986
15	NO <sub>2</sub>	H	12,5	Özden ve ark., 1987
16	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	12,5	Özden ve ark., 1987
17	NO <sub>2</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	12,5	Özden ve ark., 1987
18	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	12,5	Özden ve ark., 1987
19	NO <sub>2</sub>	Cl	12,5	Özden ve ark., 1987
20	NO <sub>2</sub>	Br	12,5	Özden ve ark., 1987
21	NH <sub>2</sub>	H	12,5	Şener ve ark., 1987a
22	NH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	25	Şener ve ark., 1987a
23	NH <sub>2</sub>	Br	25	Şener ve ark., 1987a
24	NH <sub>2</sub>	F	25	Şener ve ark., 1987a
25	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	25	Şener ve ark., 1987a
26	NH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	12,5	Şener ve ark., 1987a
27	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	25	Yalçın ve ark., 1990
28	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	25	Yalçın ve ark., 1990

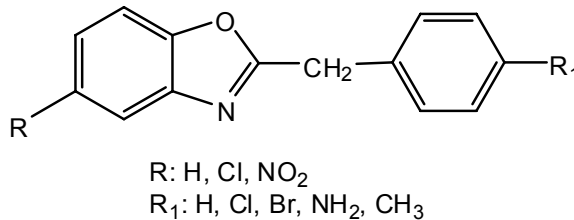
**Çizelge 1.17. (Devam)** Antifungal etkileri incelenen (5-süstitüefenil)benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml).

No	R	R <sub>1</sub>	C.a.	Kaynak
29	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	25	Yalçın ve ark., 1990
30	CH <sub>3</sub>	F	25	Yalçın ve ark., 1990
31	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	25	Yalçın ve ark., 1990
32	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	25	Yalçın ve ark., 1990
33	CH <sub>3</sub>	NHCOCH <sub>3</sub>	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 süstitüentin halkadan elektron çekici özellikte olduğunda antifungal etkiyi arttırdığı bulunmuştur (Türker ve ark., 1990).

Şener ve ark. (1987b) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise bazı 2-süstitüebenzil-5-süstitüebenzoksazol türevleri sentezlenerek, *C. albicans*'a karşı antifungal etkileri incelenmiştir. Çalışmanın devamında yapılan Free-Wilson analizleri sonucunda benzoksazol halkasının 5. konumunun benzil grubundaki *para* konumundan daha önemli olduğu tespit edilmiştir (Şekil 1.18.).

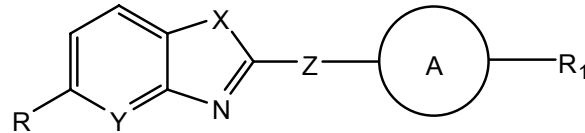


**Şekil 1.18.** Şener ve ark. (1987b) tarafından sentezlenen bazı 2-süstitüebenzil-5-süstitüebenzoksazol türevleri.

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 1.18.) (Şener ve ark., 1987c ; Yalçın ve ark. , 1992).

**Çizelge 1.18.** Antifungal etkileri incelenen bazı benzoksazol ve analogları olan oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevleri ve saptanan MİK değerleri (µg/ml) (Şener ve ark., 1987c; Yalçın ve ark.,1992).

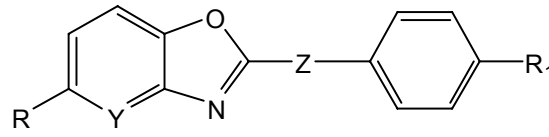


No	X	Y	R	R <sub>1</sub>	Z	A	C.a.	Kaynak
1	O	N	H	CH <sub>3</sub>	-	fenil	12,5	Şener ve ark., 1987c
2	O	N	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	fenil	12,5	Şener ve ark., 1987c
3	O	N	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-	fenil	25	Şener ve ark., 1987c
4	O	N	H	OCH <sub>3</sub>	-	fenil	12,5	Şener ve ark., 1987c
5	O	N	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	fenil	12,5	Şener ve ark., 1987c
6	O	N	H	NH <sub>2</sub>	-	fenil	12,5	Şener ve ark., 1987c
7	O	N	H	NO <sub>2</sub>	-	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 <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	fenil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
11	O	CH	NO <sub>2</sub>	-	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	fenil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
12	O	CH	H	-	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	sikloheksil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
13	O	CH	Cl	-	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	sikloheksil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
14	O	CH	NO <sub>2</sub>	-	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	sikloheksil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
15	O	CH	NH <sub>2</sub>	-	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	sikloheksil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
16	O	N	H	-	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	fenil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
17	O	N	H	-	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	sikloheksil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
18	S	CH	H	-	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	fenil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
19	S	CH	H	-	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	sikloheksil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
20	NH	CH	H	-	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	fenil	12,5	Yalçın ve ark., 1992
21	NH	CH	H	-	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	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 1.19.) 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: CH<sub>2</sub>,-

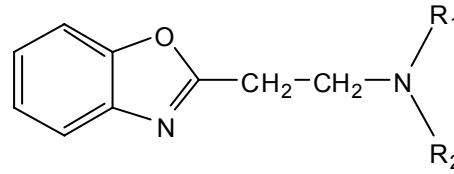
R: H, Cl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>

R<sub>1</sub>: H, Cl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, Br, F, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OCH<sub>3</sub>,  
C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>

**Şekil 1.19.** 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;
- R<sub>1</sub> 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 1.20.).

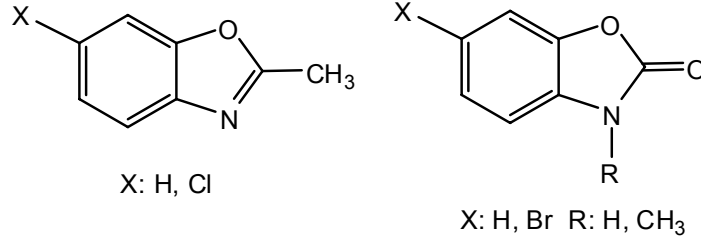


R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: morfolin, pirolidin, piperidin,  
4-metilpiperazin, dietilamin

**Şekil 1.20.** 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.*

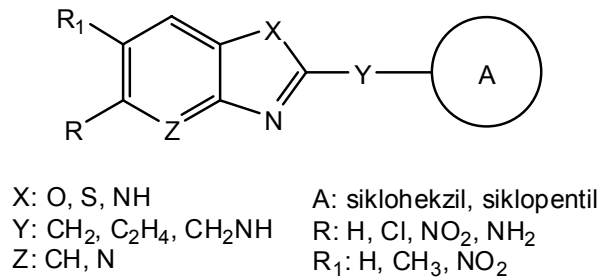
*mentagrophytes* gibi funguslara karşı fungusit etkiye sahip olduklarını bulmuşlardır (Şekil 1.21.).



**Şekil 1.21.** Gershon ve arkadaşlarının fungusit etkili bulduğu bazı benzoksazol türevi bileşikler.

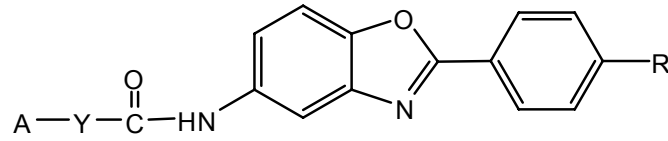
Yine Şener ve ark. (1994) yaptıkları başka bir çalışmada 5. konumunda hidrojen, metil, nitro, klor, amin sübstitüentlerine sahip 5-sübstitüe-2-(3-piridil)benzoksazol türevlerinin (Şekil 1.12.), *C. albicans*'a karşı antifungal etkilerini incelemişler ve bileşiklerin *in vitro* MİK değerlerinin 12.5-25 µg/ml arasında değiştiğini belirlemişlerdir. Bileşikler üzerinde gerçekleştirdikleri yapı-etki ilişkileri analizleri sonucunda 2. konumunda 3-piridil ve fenil gruplarına sahip benzoksazol türevlerinin biyoizosterik özellik gösterdiklerini tespit etmişlerdir.

Ören ve ark. (1998), Şekil 1.22.'de verilen bileşikleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin antifungal etkilerini incelemişlerdir. Bileşiklerin *C. albicans*'a karşı MİK değerleri 25-50 µg/ml aralığında saptanmıştır.



**Şekil 1.22.** Ören ve ark. (1998) tarafından sentezlenen ve antifungal etkileri incelenen benzoksazol türevleri.

Araştırmacılar, bazı 2-*p*-sübstitüefenil-5-sübstitüekarbonilaminobenzoksazol türevi bileşikler (Şekil 1.23.) 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 sübstitüsyonu sonucu antifungal etkinin azaldığı gözlenmiştir.



Y: CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>

R: H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 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 1.23.** Antifungal etkileri incelenen bazı benzoksazol türevi bileşikler.

Haansuu 2002 yılında, benzoksazol halkası içeren frankamid adlı kalsimisin türevi bileşiğın antifungal aktivitesini belirlemek amacı ile modifiye disk difüzyon yöntemi kullanarak büyümenin inhibisyonunu incelemiş, bileşiğın çeşitli funguslar üzerinde oldukça etkili olduğunu bulmuştur (Çizelge 1.19.). Frankamidin 10µg içeren en düşük miktarında dahi, mantarlardan *Phthophora* türlerinin, *Botrytis cinera* ve *Fusarium culmorum*'un büyümesini inhibe ettiği belirlenmiştir. Ancak aynı bileşiğın *C. albicans* üzerine etkili olmadığı saptanmıştır.

**Çizelge 1.19.** Frankamidin modifiye disk difüzyon yöntemiyle mantarların büyümesi üzerindeki inhibitör etkisi, inhibisyon zon çapı (mm) olarak verilmiştir.

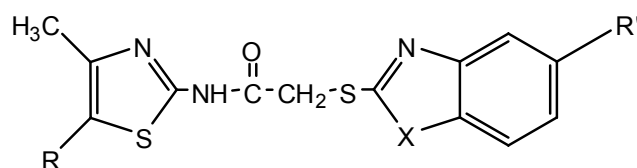
Mantarlar	µg / test diski		
	10	50	100
Phytophthora PH5	6.0±0.3	7.5±0.2	9.0±0.2
Botrytis cinera HK2	5.5±0.2	8.0±0.0	9.0±0.2
Fusarium culmorum HK3	2.0±0.0	5.5±0.2	5.5±0.0
Rhizoctonia solani HK1	+( <sup>a</sup> )	+	2.5±0.2
Rhizoctonia 264	-( <sup>b</sup> )	-	+
Heterobasidion annosum	-	-	+

(<sup>a</sup>) Çok zayıf büyüme inhibisyonu

(<sup>b</sup>) 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 1.20.).

**Çizelge 1.20.** Antifungal etkileri incelenmiş bazı 2-[(benzazol-2-il)tiyoasetilamino]tiyazol türevi bileşiklerin saptanan MK değerleri (µg/ml).



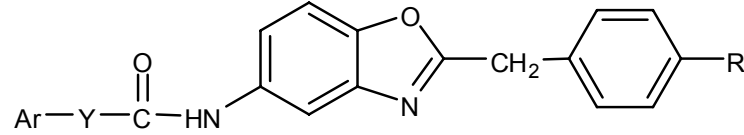
Bileşik	R	R'	X	C.a.	Bileşik	R	R'	X	C.a.
1	H	Cl	NH	4	10	CH <sub>3</sub>	Cl	O	4
2	H	NO <sub>2</sub>	NH	8	11	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	8
3	CH <sub>3</sub>	H	NH	8	12	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	O	16
4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	16	13	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	O	8
5	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	NH	4	14	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	O	8
6	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	NH	8	15	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	O	4
7	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	8	16	CH <sub>3</sub>	H	S	4
8	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	NH	16	17	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	S	16
9	H	NO <sub>2</sub>	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 1.21.).

**Çizelge 1.21.** 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 <sub>2</sub>	25	12,5	3,12	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
8	H	4-florofenil	CH <sub>2</sub>	50	12,5	12,5	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
9	H	fenil	CH <sub>2</sub>	12,5	12,5	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
10	H	4-klorofenil	CH <sub>2</sub>	25	25	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
11	H	4-metilfenil	CH <sub>2</sub>	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 <sub>2</sub>	12,5	25	50	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
19	Cl	4-florofenil	CH <sub>2</sub>	50	25	50	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
20	Cl	fenil	CH <sub>2</sub>	25	25	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
21	Cl	4-klorofenil	CH <sub>2</sub>	50	6,25	12,5	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
22	Cl	4-nitrofenil	CH <sub>2</sub>	12,5	25	25	Yıldız-Ören ve ark., 2004c
23	Cl	4-metilfenil	CH <sub>2</sub>	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 <sub>2</sub>	50	25	50	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
32	H	fenil	SCH <sub>2</sub>	25	25	25	Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b
33	H	4-nitrofenil	CH <sub>2</sub>	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

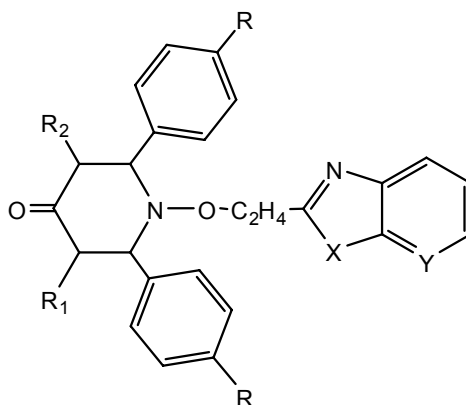
C.a.: *Candida albicans*

C.g.: *Candida glabrata*

C.k.: *Candida krusei* ATCC 6258

Ramalingan ve arkadaşları 2004 yılında sentezledikleri benzoksazoliletoksipiperidon türevi bileşiklerin antifungal etkilerini incelemiştir. 7 ve 8 nolu bileşiklerde *Candida albicans*, *Aspergillus niger* ve *A. flavus*'a karşı potent *in vitro* antifungal etki görülmüştür. Aridoss 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 1.22.).

**Çizelge 1.22.** Benzoksazoliletoksipiperidon ve imidazo(4,5-b)piridin türevi bileşiklerin MİK değerleri olarak saptanan antifungal etkileri ( $\mu\text{g/ml}$ ).



No	X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	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 <sub>3</sub>	H	200	50	50	100	-	Ramalingan ve ark., 2004
3	O	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	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 <sub>3</sub>	Cl	50	25	25	50	100	Ramalingan ve ark., 2004
6	O	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	100	50	25	50	50	Ramalingan ve ark., 2004
7	O	CH	H	H	OCH <sub>3</sub>	50	50	50	12,5	50	Ramalingan ve ark., 2004
8	O	CH	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	25	50	25	12,5	25	Ramalingan ve ark., 2004
9	O	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	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 <sub>3</sub>	H	200	100	100	50	-	Aridoss ve ark., 2006
12	NH	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	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 <sub>3</sub>	Cl	50	12,5	50	12,5	6,25	Aridoss ve ark., 2006
15	NH	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	50	25	12,5	12,5	6,25	Aridoss ve ark., 2006
16	NH	N	H	H	OCH <sub>3</sub>	25	50	100	100	50	Aridoss ve ark., 2006
17	NH	N	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	50	25	50	25	12,5	Aridoss ve ark., 2006
18	NH	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	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*

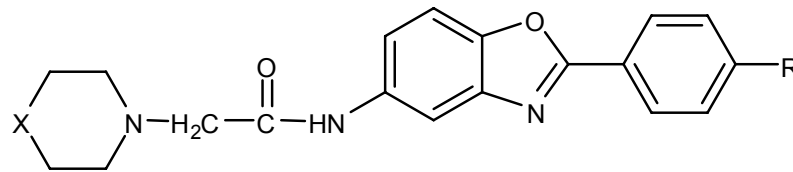
A.n.: *Aspergillus niger*

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 incelemiştir. Bileşiklerin MİK değerleri 3,12-100 µg/ml aralığında bulunmuştur (Çizelge 1.23.).

**Çizelge 1.23.** 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 <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	25	25	12,5
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NCH <sub>3</sub>	12,5	25	12,5
3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH	25	50	6,25
4	H	O	25	50	25
5	H	NCH <sub>3</sub>	25	50	25
6	H	NH	25	50	25
7	F	O	25	50	25
8	F	NCH <sub>3</sub>	25	25	50
9	F	NH	25	25	25
10	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	O	25	50	6,25
11	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	12,5	50	3,12
12	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	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*

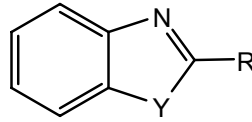
C.k.: *Candida krusei*

### 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

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

**Çizelge 1.24.** Antihelmentik etkili bileşikler.

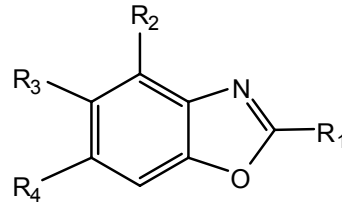


No	Y	R	Kaynak	No	Y	R	Kaynak
1	NH		Brown, 1961; Tsuchiya ve ark., 1987	9	S		Dunn ve ark., 1966
2	NH		Dunn ve ark., 1966	10	S		Dunn ve ark., 1966
3	NH		Dunn ve ark., 1966	11	NH		Dunn ve ark., 1966
4	NH		Dunn ve ark., 1966	12	NH		Dunn ve ark., 1966
5	O		Dunn ve ark., 1966	13	NH		Dunn ve ark., 1966
6	O		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 piridil/alkilsübstitüepiridil, 5. ve 6. konumlara ise izotiyosiyanat grubunun getirilmesinin etki için önemli olduğunu bildirmişlerdir (Çizelge 1.25.).



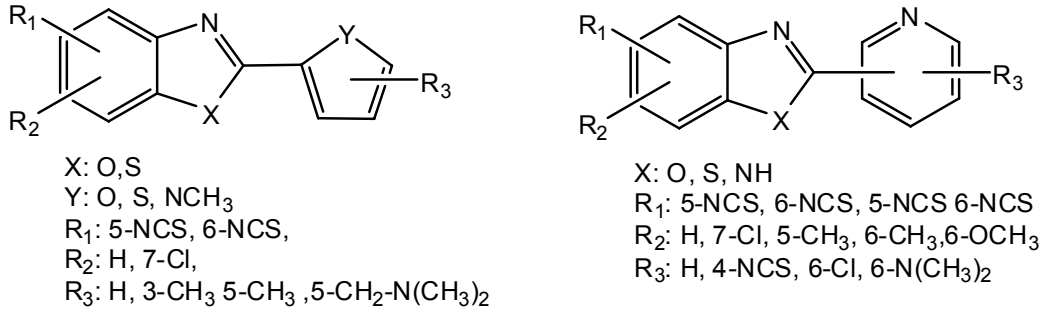
**Çizelge 1.25.** Antihelmentik etkisi incelenen benzoksazol türevleri (Narayan ve Haugwitz, 1976).



No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
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 <sub>3</sub>	H	SCN	11	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	SCN
5		H	SCN	H	12		H	OCH <sub>3</sub>	SCN
6		H	SCN	SH	13		H	SCN	Br
7		H	H	SCN					

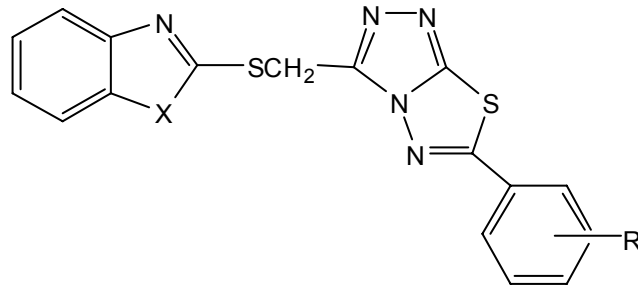
Haugwitz ve ark. (1979), 2-piridinil-5-isotiyosiyanatobenzimidazol bileşiğinde antihelmentik etkiye rastlamışlar ve 2-heteroaromatiksübstüieizotiyosiyanato benzoksazol ve benzimidazol türevlerini sentezleyerek antihelmentik etkilerini incelemişlerdir. Türevlerde piridil halkasının 3. konumundan benzoksazol 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 1.24.).



**Şekil 1.24.** 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 1.25.).



X: S, O, NH

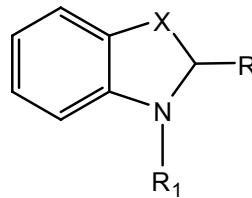
R: H, 4-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 4-Cl, 4-NH<sub>2</sub>, 2-NH<sub>2</sub>, 4-OH

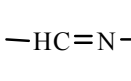
**Şekil 1.25.** Husain ve Kumar (1992) tarafından sentezlenmiş ve antihelmentik etkileri incelenmiş bazı benzoksazol türevi bileşikler.

#### 1.2.1.4. Antitümör Etkili Benzoksazol Türevleri

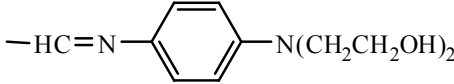
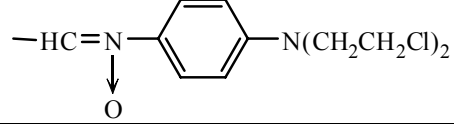
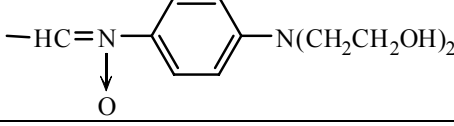
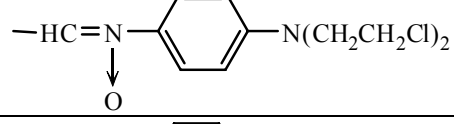
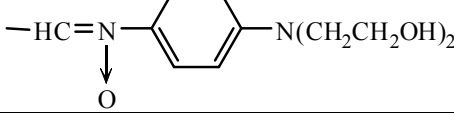
1958 yılında, benzoksazol halkası ile sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalarda benzoksazol yapısının düşük antitümoral etkiye sahip olduğu saptanmıştır (Clayton, 1958). Schulze ve ark. (1965), 2. konumda N-((*p*-bis(2-hidroksietil)amino)fenil)formimidoil yapısı içeren benzoksazol ve benzotiyazol yapılarının 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 1.26.).

**Çizelge 1.26.** Antitümör etkisi incelenen N-((*p*-bis(2-hidroksi(veya kloro)etil)amino)fenil)formimidoil benzoksazol ve benzotiyazol yapıları (Schulze ve ark., 1965).

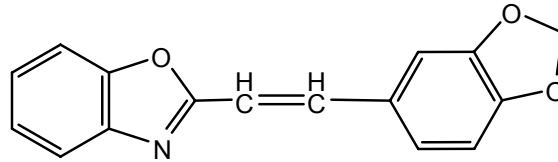


No	X	R	R <sub>1</sub>
1	S	$\text{—HC=N—}$  $\text{—N(CH}_2\text{CH}_2\text{Cl)}_2$	CH <sub>3</sub>

**Çizelge 1.26. (Devam)** Antitümör etkisi incelenen N-((p-bis(2-hidroksi(veya kloro)etil)amino)fenil)formimidoil benzoksazol ve benzotiyazol yapıları (Schulze ve ark., 1965).

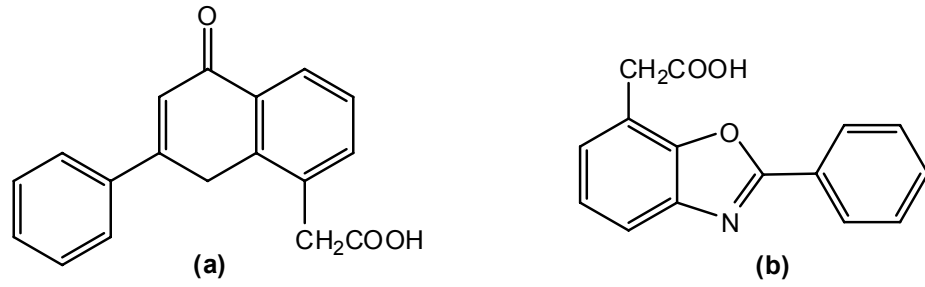
No	X	R	R <sub>1</sub>
2	S		CH <sub>3</sub>
3	S		-
4	S		-
5	O		-
6	O		-

Bahner ve ark. (1981) ise sentezledikleri 2-(2-(benzodioksan-5-il)sitiril) benzoksazol bileşiğinin güçlü antitümoral etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 1.26.).



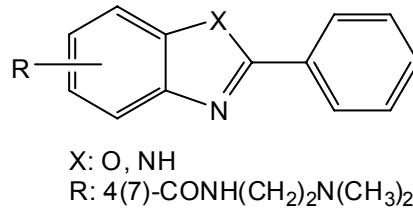
**Şekil 1.26.** 2-(2-(Benzodioksan-5-il)sitiril)benzoksazol yapısı.

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 1.27.).



**Şekil 1.27.** Flavon asetik asit (a) ve 2-fenil-7-benzoksazol asetik asit (b) yapıları.

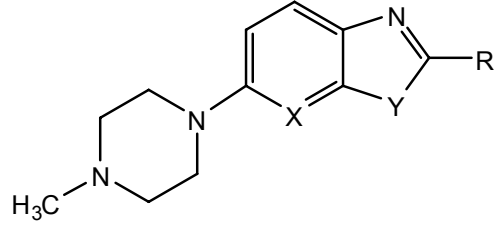
Denny ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda 7-sübstitüe-2-fenil benzoksazol, analogu olan benzimidazol türevi ile 4-sübstitüe-2-fenil benzoksazol bileşikleri sentezlenmiş ve bileşiklerde *S. typhimurium* üzerinde DNA şelasyon ligandı özelliği saptanmıştır. Bileşiklerin memeliler üzerinde, daha düşük DNA bağlanma özelliği ile sitotoksik etkili olduğu belirtilmiştir (Şekil 1.28.) (Denny ve ark., 1990a; Denny ve ark., 1990b).



**Şekil 1.28.** 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 1.27.) (Rao ve Lown, 1991).

**Çizelge 1.27.** Rao ve Lown'un (1991) sentezlediği bisbenzimidazol türevi bileşikler.



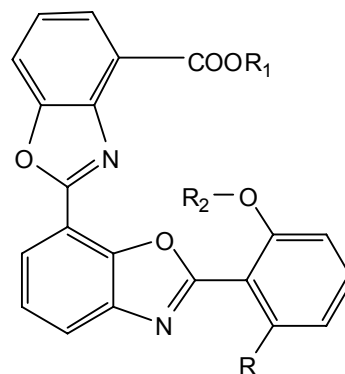
No	Y	X	R	No	Y	X	R
1 <sup>(a)</sup>	NH	CH		5	NH	N	
2	NH	CH		6	NH	N	
3	NH	CH		7	NH	N	
4	O	CH		8	NH	CH	

<sup>(a)</sup> 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 bildirilmişlerdir. 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 1.28.) (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.

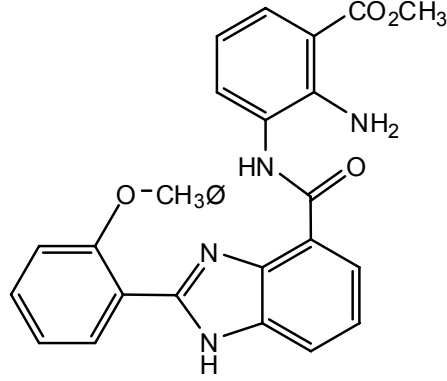
Çizelge 1.28. UK-1 ve türevleri.

Bileşik	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
UK-1	H	CH <sub>3</sub>	H
MUK-1 <sup>(a)</sup>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
DMUK-1 <sup>(a)</sup>	H	H	H
AJI9561	CH <sub>3</sub>	H	H



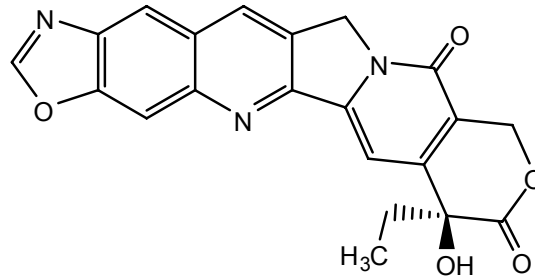
Kumar ve ark. (2002) ise UK-1 bileşiğinin lösemi, lenfoma ve bazı solid tümör hücreleri üzerinde geniş spektrumlu ve etkili (IC<sub>50</sub> değeri 20 nM civarında) potent antitümöral etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Yaptıkları çalışmada bir seri UK-1 türevi bileşikler sentezlemişler, UK-1 yapısı üzerinde bulunan karbometoksibenzoksazol sübstituentini karbometoksibenzimidazol grubu ile yer değiştirdikleri zaman bileşiğin etkisiz hale geldiğini görmüşler; bunu da bileşiğin UK-1'e oranla 50 kat daha az Mg<sup>++</sup> iyonu bağlamasının bir sonucu olarak düşünmüşlerdir. Çalışmalarında karbometoksibenzoksazol sübstituentini, karbometoksi grubu ile yer değiştirdiklerinde ise bileşiğin etkisinin UK-1'e çok yakın olduğunu bildirmişler ve bu bileşiğin Mg<sup>++</sup> 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 sübstituentini, 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 antitümöral etkilerini incelemiş, Şekil 1.29.'da

görülen UK-1 türevi bileşiğin A-549 ve HeLa kanser hücrelerine UK-1'den daha etkili olduğunu bulmuşlardır.



**Şekil 1.29.** 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 1.30.).



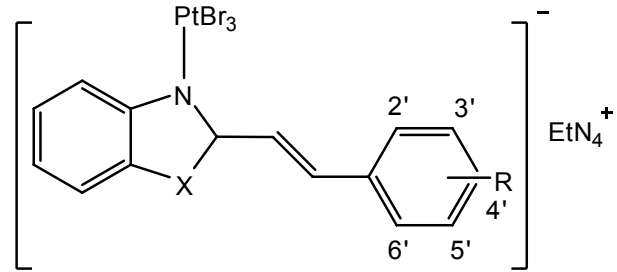
**Şekil 1.30.** Benzoksazol yapısı taşıyan kamptotesin türevi bileşik.

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 stiril parçasındaki 2', 3' ve 3', 4' dimetoksi grubu içeren kompleksler, 2', 5' içerenlere göre daha aktif bulunmuştur (Çizelge 1.29.).

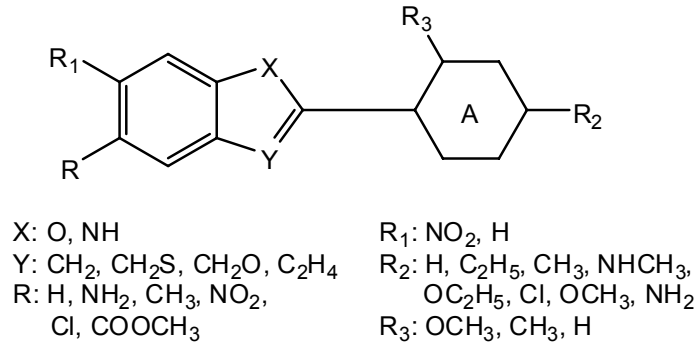


**Çizelge 1.29.** Lozano ve ark. (1998) tarafından sentezlenen bazı benzoksazol ve benzotiyazol yapıları içeren cis-platin kompleksleri.

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



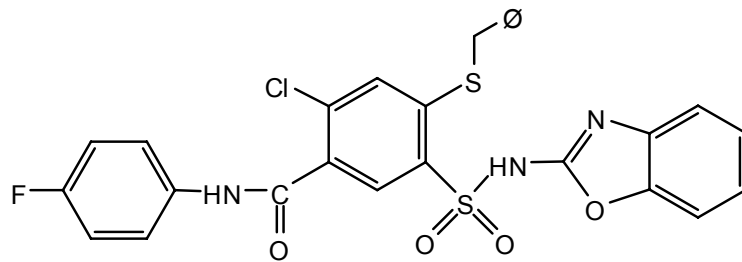
Pınar ve ark. (2004) yaptığı çalışmada, daha önceden sentezlenmiş 37 adet 2,5,6-sübstitüe benzoksazol, benzimidazol, benzotiyazol ve oksazolo(4,5-b)piridin türevi bileşiğin, topoizomerez II enzimi inhibisyonu etkilerini incelemişlerdir. Bu bileşikler içerisinde 2-fenoksimetil benzotiyazol, 6-nitro-2-(2-metoksifenil)benzoksazol, 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 1.31.) üzerine CoMFA analiz yöntemi ile yaptığı 3D-QSAR çalışmasında heterosiklik halkanın 5. ve/veya 6. konumunda NO<sub>2</sub> ya da COOCH<sub>3</sub> 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 Topoizomerez II inhibisyonunun artmasında baskın bir nitelikte olduğunu ve benzazol çekirdeğinin 5. ya da 6. konumundaki sübstitüentin hidrofilik özellikle olmasının hidrofobik olmasından daha önemli olduğunu saptamışlardır.



**Şekil 1.31.** 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.

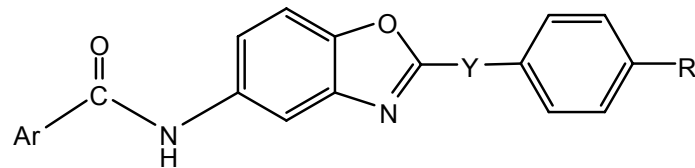
Slawinski ve ark. (2006), azot atomuna bağlı benzoksazol ve analoglarını taşıyan bazı 2-benziltiyo-4-kloro-5-sübstitüe-benzensülfonamid türevi bileşiklerin sentezini gerçekleştirmiş ve *in vitro* antitümoral etkilerini incelemişlerdir. Sonuç olarak N-(2-benzoksazolil)-2-benziltiyo-4-kloro-5-(4-florofenilkarbamoil)benzensülfonamid 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 1.32.).



**Şekil 1.32.** 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 1.30.'da 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 1.30.** Antümöral etkili benzoksazol etkili bileşikler.



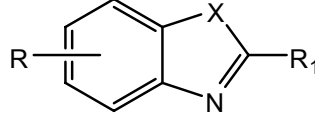
Bileşik	Y	R	Ar
B13	CH <sub>2</sub>	Cl	4-etilfenil
B14	CH <sub>2</sub>	Cl	4-nitrofenil
B16	CH <sub>2</sub>	Cl	4-bromofenil
D23	-	-	fenil
D24	-	-	2-tiyenil

### 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

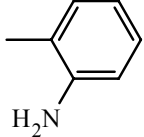
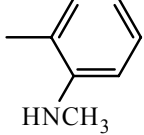
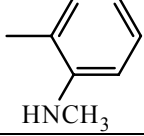
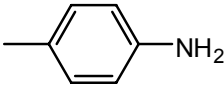
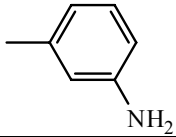
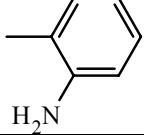
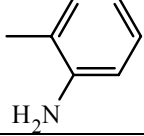
elektron yoğunluğunun artması ile etkinin azaldığı sonucuna ulaşmışlardır (Çizelge 1.31.).

**Çizelge 1.31.** Benzoksazol ve analogu yapısındaki antiviral etkili bileşikler.

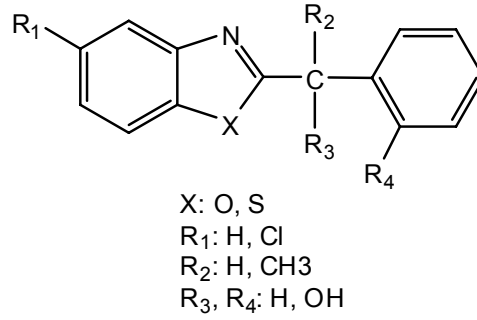


No	X	R	R <sub>1</sub>	Kaynak
1	O	H	SCH <sub>2</sub> COCOOH	Haskell ve ark., 1970
2	NH	H		Haskell ve ark., 1970
3	NH	H		Haskell ve ark., 1970
4	NH	H		Haskell ve ark., 1970
5	NH	5-CH <sub>3</sub>		Haskell ve ark., 1970
6	N-CH <sub>3</sub>	H		Haskell ve ark., 1970
7	N-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H		Haskell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

**Çizelge 1.31. (Devam)** Benzoksazol ve analogu yapısındaki antiviral etkili bileşikler.

No	X	R	R <sub>1</sub>	Kaynak
10	NH	5-NH <sub>2</sub>		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

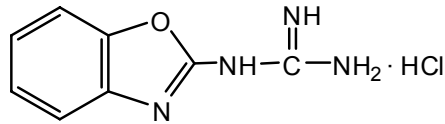
2-( $\alpha$ -Hidroksibenzil)benzimidazolün (HBB) selektif olarak *Picorn*a ve *Limfositic choriomeningitis* virüslerinin replikasyonunu inhibe etmesinden (Tamm ve ark., 1961; Eggers ve Tamm, 1961; Eggers ve Tamm, 1962; Eggers ve Tamm, 1963; Tamm ve Eggers, 1963; O'Sullivan ve Wallis, 1963; Kadın ve 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 1.33.).



**Şekil 1.33.** 2-( $\alpha$ -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 1.5.).

2-benzoksazolamidin yapısının HCl tuzunun viral nükleik asit ve enzimlerle hidrojen bağı yaparak replikasyonu engellediği ve antiviral etki oluşturduğu belirtilmiştir (Ulbricht, 1987) (Şekil 1.34.).

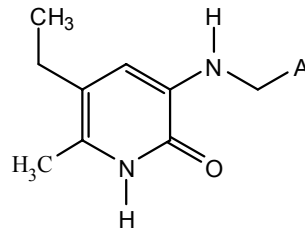


**Şekil 1.34.** 2-Benzoksazolamidin yapısı.

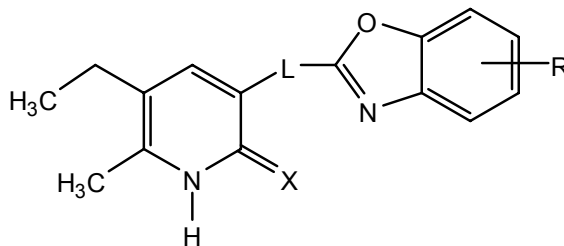
İlerleyen yıllarda araştırmacılar piridinon türevlerinin “HIV-1 Reverse Transcriptase” enzimi üzerindeki etkisini incelemişlerdir (Balani ve ark., 1992; Saari ve ark., 1992; Carroll ve ark., 1993; Davey ve ark., 1993; Goldman ve ark., 1993; O’Brien ve ark., 1993). Saari ve ark. 1992 yılında 3[[4,7-dimetilbenzoksazol-2-il)metil]amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1*H*)-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

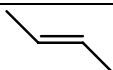
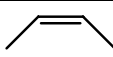
benzimidazol analoglarına göre daha etkili bulunması üzerine araştırmacılar, 3-[2-(benzoksazol-2-il)etil]-6-metilpiridin-2(1H)-on (L-696,229) ve analogları üzerindeki incelemeyi yoğunlaştırmışlardır (Houpis ve ark., 1992; Hoffman ve ark., 1993). L-696,229 kodlu bileşiğin, “Reverse Transkriptase” enziminin 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 sübstitüsyonu sonucu etkinin 10 kat arttığı, 5. ve 6. konumdan sübstitüsyonun 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 1.32. ve Çizelge 1.33.)

**Çizelge 1.32.** 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 1.33.** Antiviral etkisi incelenenmiş benzoksazol halkası içeren bazı türevler.

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



**Çizelge 1.33. (Devam)** Antiviral etkisi incelenen 3-[(benzoksazol-2-il-metil)amino] türevleri.

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

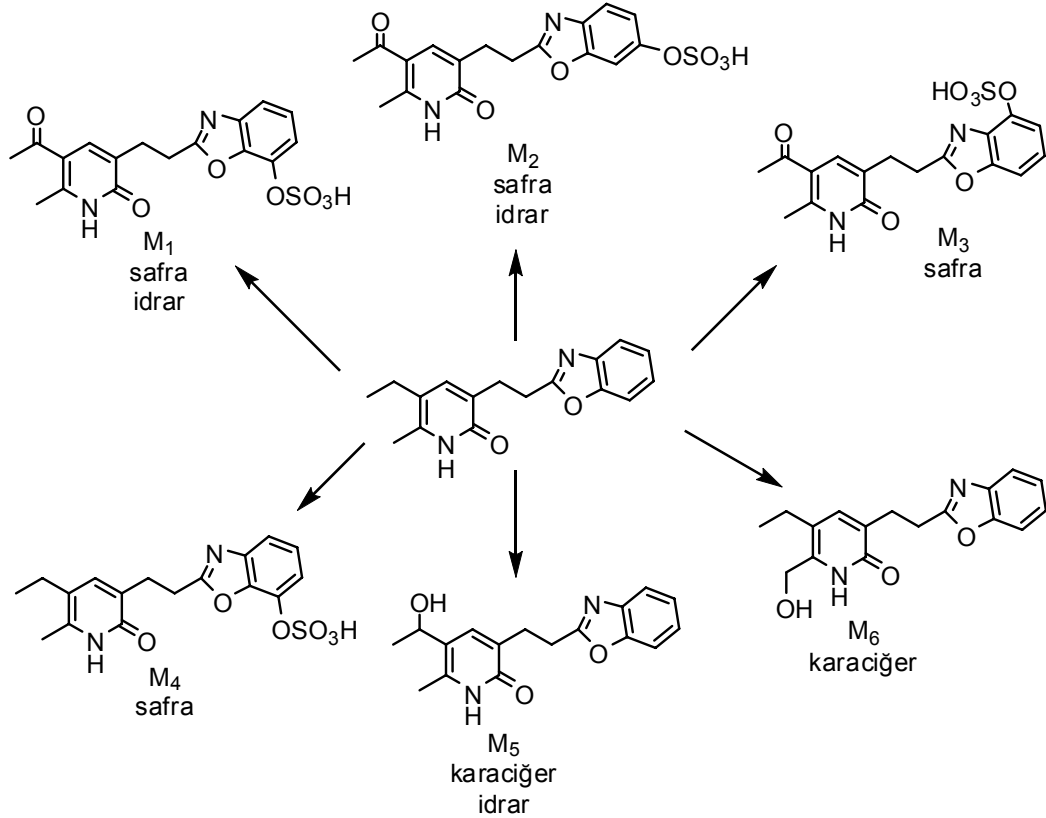
(a) L-696,229

(b) L-697,661

(c) L-697,639

(d) L-697,695

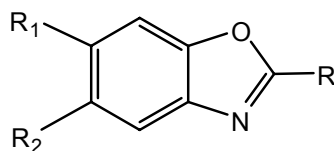
Balani ve arkadaşları, (Balani ve ark., 1992; Balani ve ark.,1994) 3-(2-(benzoksazol-2-il)etil)-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-on (L-696-229) bileşiğinin karaciğer dilimlerinde ve sıçanlardaki metabolizmasını incelemişler, Şekil 1.35.'te görülen metabolitlerin oluştuğunu bildirmişlerdir.

**Şekil 1.35.** 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  $-CF_2S-$  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  $-CH_2S-$  köprüsüne sahip bileşikler ile kıyasladıklarında 10 kat daha fazla etkili olduklarını tespit etmişlerdir.

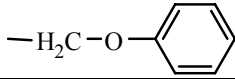
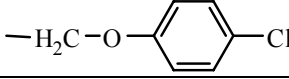
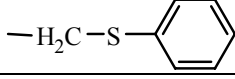
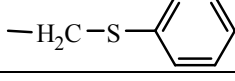
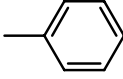
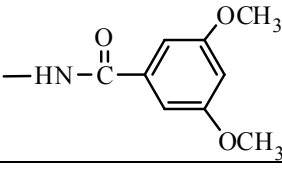
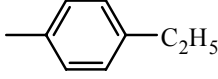
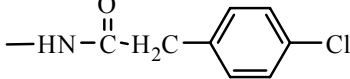
Akbay ve ark. (2003) daha önceden sentezlenmiş benzoksazol ve analogları olan 2,5,6-trisübstitüebenzoksazoller, benzotiyazoller ve oksazolo(4,5-b)piridin türevlerinin RT enzimi üzerinde %50 inhibitör konsantrasyon değerlerini ( $IC_{50}$ ) standart ilaç olarak kullanılan AZT-TP ve ddT-TP ile karşılaştırarak incelemişlerdir. Bileşiklerden 2-(*p*-metoksibenzil)benzoksazol,  $IC_{50}=1,77 \mu M$  ve 5-kloro-2-(2-feniletıl)benzoksazol,  $IC_{50}=1,60 \mu M$  değerleriyle en iyi inhibitör aktivite gösteren bileşikler olarak saptanmıştır (Çizelge 1.34.).

**Çizelge 1.34.** Benzoksazol ve analoglarının HIV-1 RT enzime karşı *in vitro* antiviral etkileri (Akbay ve ark., 2003).



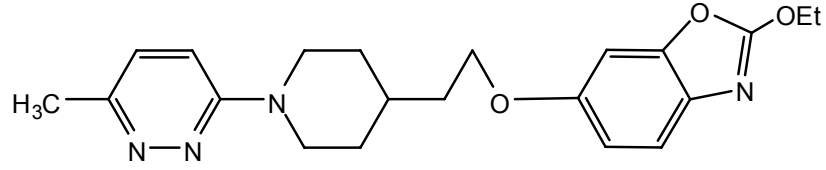
No	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> ( $\mu M$ )
1		CH <sub>3</sub>	H	4,6
2		H	H	$4,1 \times 10^5$
3		H	H	1,77
4		H	NO <sub>2</sub>	$6 \times 10^4$
5		H	Cl	1,6

**Çizelge 1.34. (Devam)** Benzoksazol ve analoglarının HIV-1 RT enzimine karşı *in vitro* antiviral etkileri (Akbay ve ark., 2003).

No	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> (µM)
6		NO <sub>2</sub>	Cl	1,5
7		H	Cl	9×10 <sup>4</sup>
8		H	CH <sub>3</sub>	4,15×10 <sup>3</sup>
9		NO <sub>2</sub>	Cl	5,4×10 <sup>5</sup>
10		H		2,6
11		H		6,3×10 <sup>5</sup>

Plempers 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.

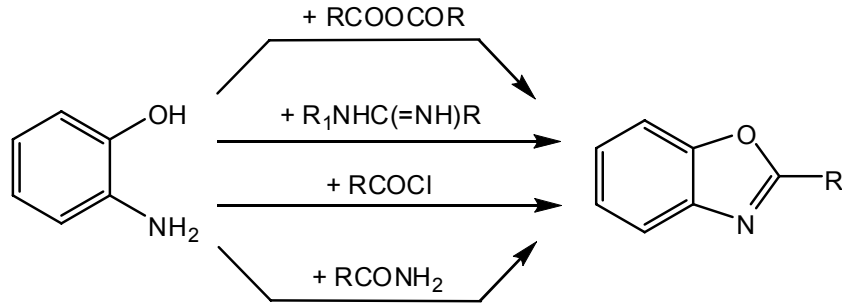
Brown ve ark. (2005), benzoksazol türevlerinin solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olan HRV (Human Rhinovirus) virüsü üzerine etkilerini incelemiş, Şekil 1.36.'de görülen türeve yoğunlaşarak 16 farklı virüs alt tipine karşı etkisini araştırmış, EC<sub>50</sub> değerini ortalama 3,88 ng/ml olarak bilinen virüs kapsül bağlayıcı bileşikler olan Plekonaril (EC<sub>50</sub>= 49,63 ng/ml) ve Pirodavir (EC<sub>50</sub>= 4,54 ng/ml)'in ortalama değerlerinden daha iyi bir sonuç almışlardır.



Şekil 1.36. HRV virüsüne etkili benzoksazol türevi.

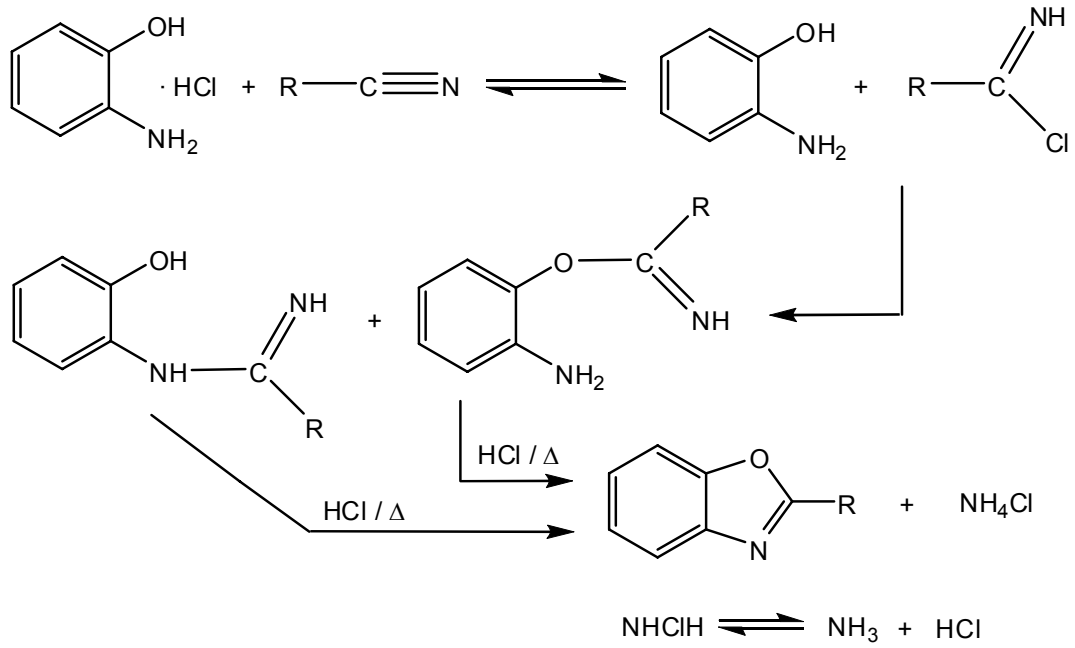
### 1.2.2. Benzoksazol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri

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 1.37.).



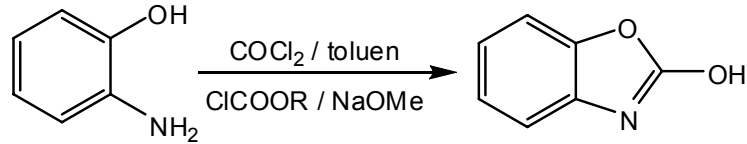
Şekil 1.37. *o*-Aminofenol ile asit anhidrit, amidin, amid ve açıl klorür kullanarak benzoksazol halkası eldesi.

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 1.38.) (Hölljes ve Wagner, 1944).



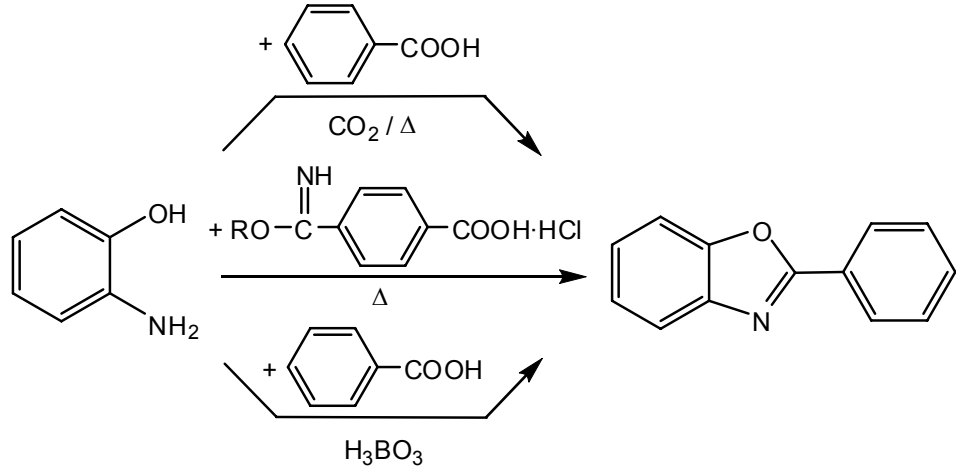
**Şekil 1.38.** Benzoksazol halkası sisteminin *o*-aminofenol ve nitril kullanarak eldesi.

Desai ve ark. (1934), 2-hidroksibenzoksazol eldesi için *o*-aminofenolün yanında karbonil klorür (toluen içinde) ya da kloroformik ester (sodyum metoksit varlığında) kullanmışlardır (Şekil 1.39.).



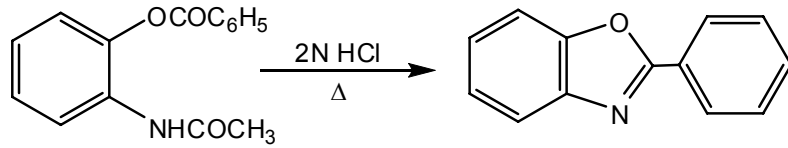
**Şekil 1.39.** Desai ve arkadaşlarının 2-hidroksibenzoksazol eldesi.

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 1.40.).



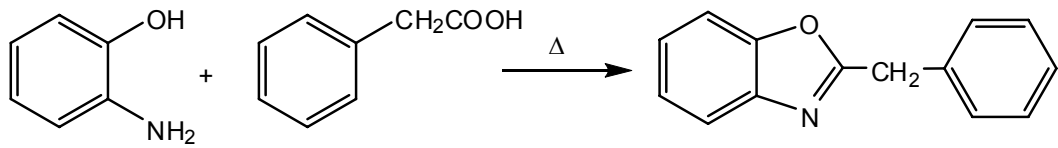
Şekil 1.40. 2-Fenilbenzoksazol sentezi.

Witkop ve Patrick (1952) ise N-asetil-O-benzoil-o-aminofenölü 2N HCl ile 1,5 saat ısıtarak 2-fenilbenzoksazol sentezlemiştir (Şekil 1.41).



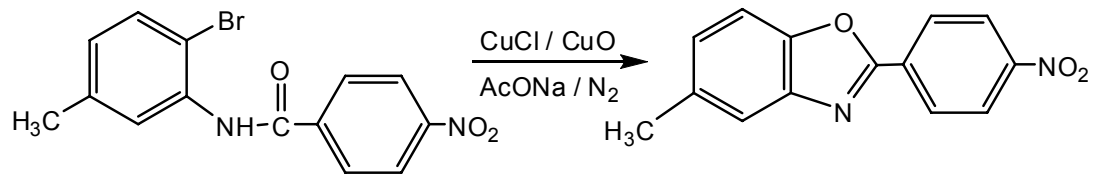
Şekil 1.41. Witkop ve Patrick'in 2-fenilbenzoksazol sentezi.

Hamer da o-aminofenol ve fenilasetik asiti 3 saat 200-225 °C'de ısıtarak 2-benzilbenzoksazol sentezini gerçekleştirmiştir (Şekil 1.42.) (Hamer, 1959).



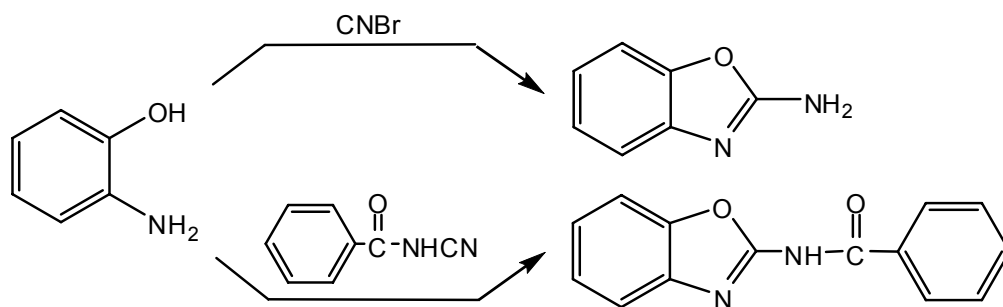
Şekil 1.42. Hamer'in 2-benzilbenzoksazol eldesi.

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 1.43.).



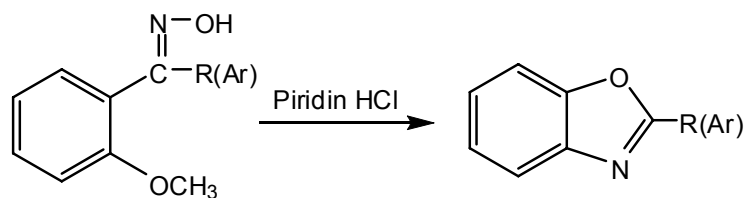
**Şekil 1.43.** Iizuka ve arkadaşlarının 2-(*p*-nitrofenil)-5-metilbenzoksazol sentezi.

Sam ve Plampin (1964), *o*-aminofenolü siyojenbromür ile muamele ederek 2-aminobenzoksazol elde etmişlerdir (Lai ve ark., 2006). Harsanyi ve Töffler (1974) ise benzoilsyanamid kullanmak suretiyle 2-benzoilaminobenzoksazol sentezlemişlerdir (Şekil 1.44.).



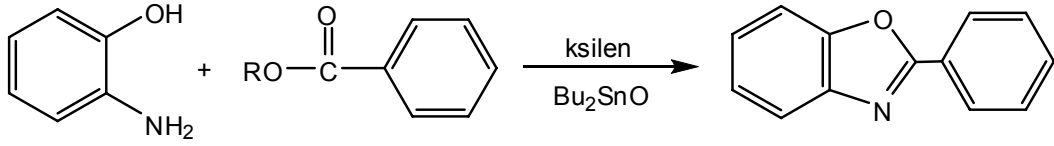
**Şekil 1.44.** 2-Aminobenzoksazol ve 2-benzoilaminobenzoksazol eldesi.

Royer ve ark. (1969), *o*-metoksifenil ketoksimi, piridin-HCl ile muamele ederek Beckmann çevrilmesi ile benzoksazol halkasını elde etmişlerdir (Şekil 1.45.).



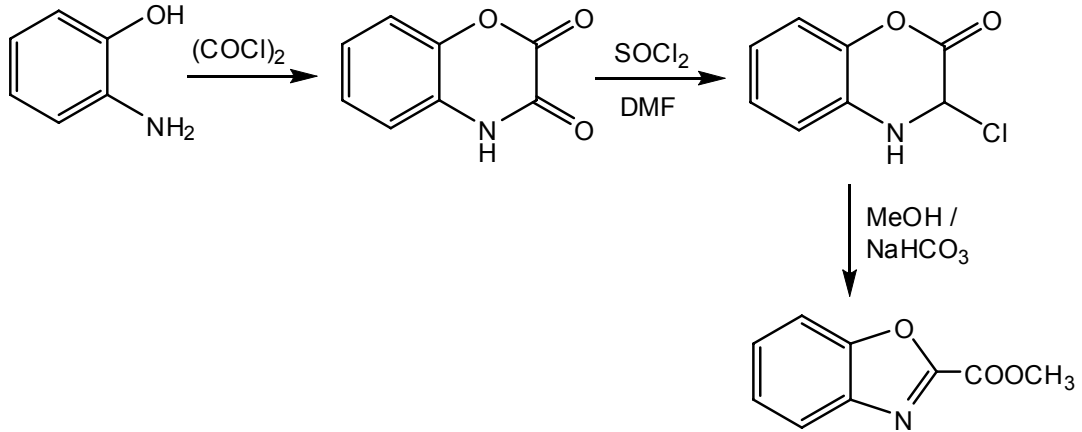
**Şekil 1.45.** Royer ve arkadaşlarının benzoksazol halkası eldesi.

Benzoksazol halkası, *o*-aminofenolün uygun asit esterinin ksilen içinde dibutilkalayoksit katalizöründe muamelesiyle de elde edilebilmektedir (Şekil 1.46.) (Wolf ve ark., 1969; Rash ve Swanson, 1970).



**Şekil 1.46.** o-Aminofenolün uygun asit esteri ile reaksiyonu sonucu benzoksazol halkası sentezi.

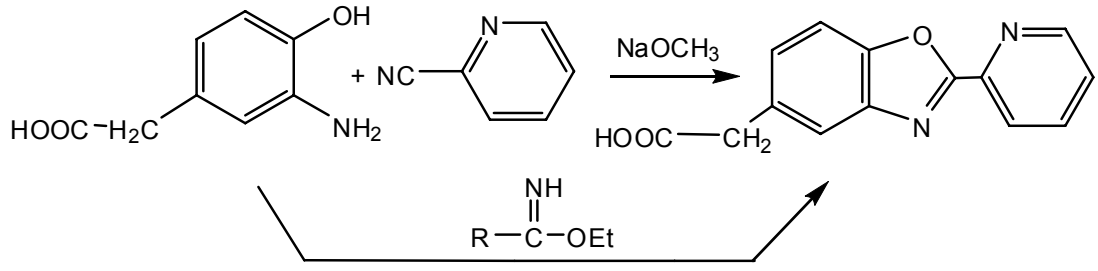
Dickore ve ark. (1970), o-aminofenolü okzalil klorür ile 70 °C'de geri çeviren soğutucu altında ısıtarak 2,3-diokso-4H-1,4-benzoksazin hazırladıktan sonra dimetilformamid içinde tiyoniklorür ile muamele ederek 3-kloro-2-okso-4H-1,4-benzoksazini elde etmişler, daha sonra da bunu sodyumbikarbonat ve metanol karışımı içinde 17 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtarak benzoksazol-2-karboksilik asit metil esterini hazırlamışlardır (Şekil 1.47.).



**Şekil 1.47.** Benzoksazol-2-karboksilikasit metil esterini sentezi.

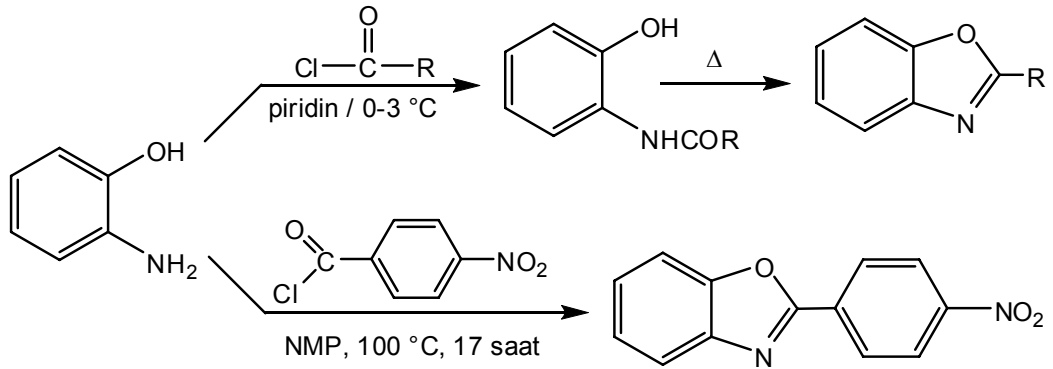
Wright (1972), 2-siyanopiridin ile 2-(3-amino-4-hidroksifenil)asetik asiti sodyum metoksit varlığında ısıtarak 2-(2-piridil)-5-benzoksazolilasetik asit elde etmiştir. Yine 2-(3-amino-4-hidroksifenil)asetik asiti uygun imido ester (RC=NHOEt) ile muamele ederek de aynı yapıya ulaşmıştır (Şekil 1.48.).





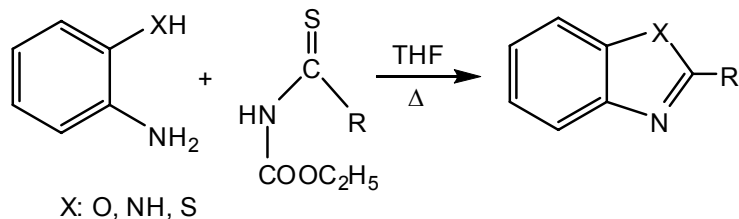
**Şekil 1.48.** Wright'ın 2-(2-piridil)-5-benzoksazolilasetik asit eldesi.

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 1.49.).



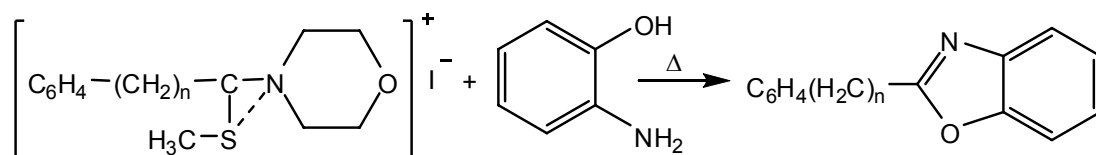
**Şekil 1.49.** *o*-Aminofenolün uygun asit klorürü ile reaksiyonu sonucu benzoksazol halkası eldesi.

George ve Papadopoulos (1977), N-etoksikarboniltiyoamidi, *o*-aminofenol, *o*-fenilendiamin ve *o*-aminotiyofenol ile tetrahidrofuran içinde ısıtarak benzoksazol ve analog yapılarını elde etmişlerdir (Şekil 1.50.).



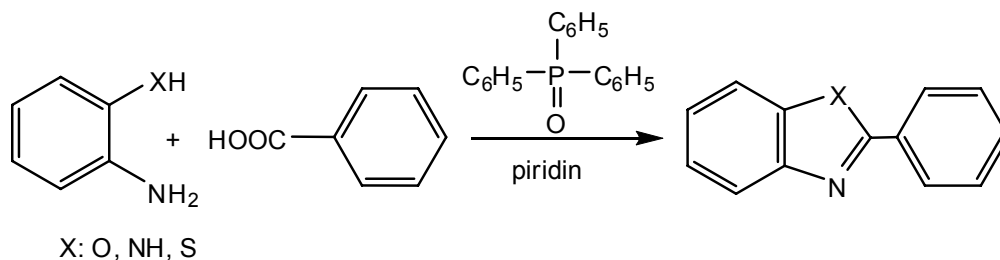
**Şekil 1.50.** Benzoksazol ve analoglarının sentezi.

Fokken ve arkadaşları ise 2-sübstitüebenzoksazol türevlerini, tiyomorfolidyum tuzları ile *o*-aminofenölü toluen içinde ısıtarak hazırlamışlardır (Şekil 1.51.) (Fokken ve ark., 1977).



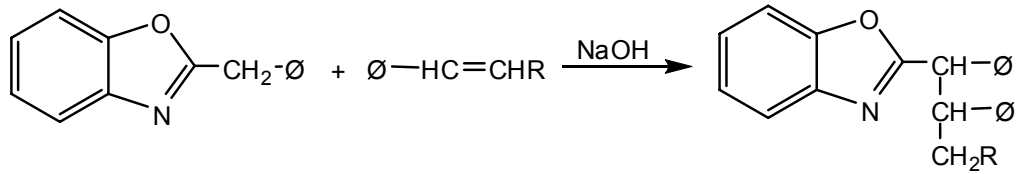
**Şekil 1.51.** Fokken ve arkadaşlarının 2-sübstitüebenzoksazol sentezi.

Rabilloud ve Sillon (1979), benzoksazol ve analogu yapıları *o*-aminofenöl, *o*-fenilendiamin ve *o*-aminotiyofenöl ile benzoik asidi, trifenilfosfit ve piridin karışımında ısıtarak elde etmiştir (Şekil 1.52.).



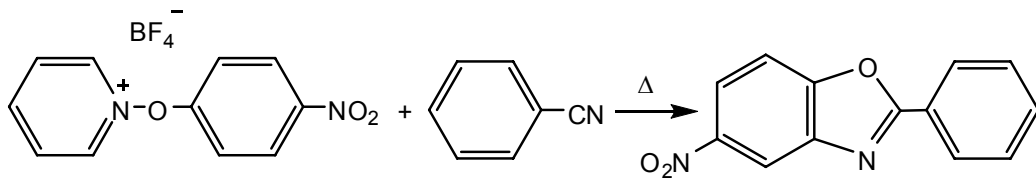
**Şekil 1.52.** Rabilloud ve Sillon'un benzoksazol ve analog yapılarını sentezi.

Dryanska ve Ivanov (1980),  $\alpha,\beta$ -doymamış keton, ester ve nitriller ile 2-benzilbenzoksazolü reaksiyona sokarak çeşitli benzoksazol türevleri sentezlemiştir (Şekil 1.53.).



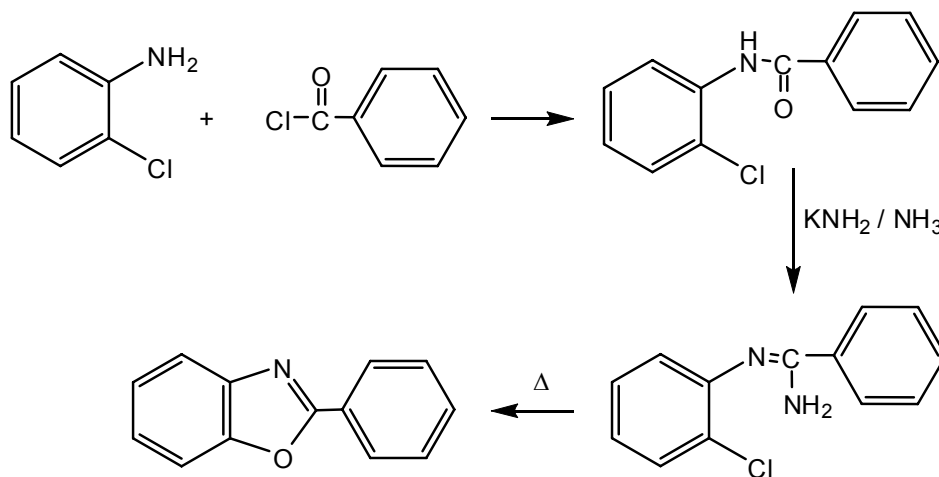
Şekil 1.53. Dryanska ve Ivanov'un benzoksazol katım ürünleri.

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 1.54.).



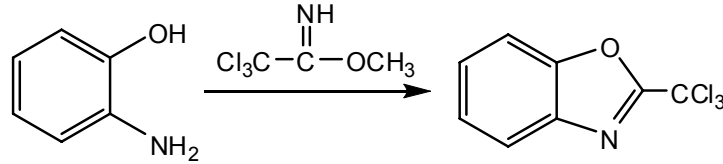
Şekil 1.54. 5-Nitro-2-fenilbenzoksazol sentezi.

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 1.55.).



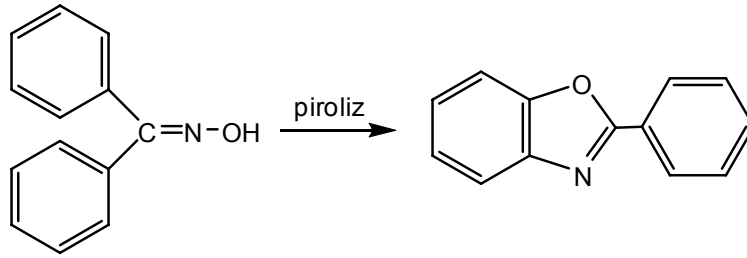
Şekil 1.55. El-Sheikh ve arkadaşlarının 2-fenilbenzoksazol sentezi.

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 1.56.).



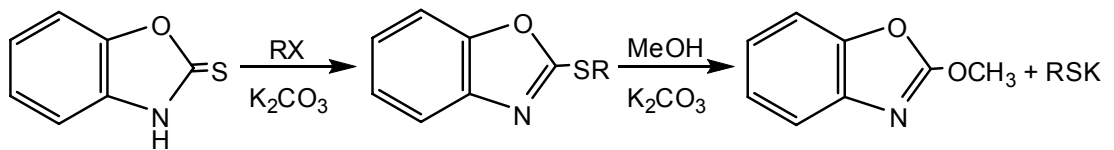
**Şekil 1.56.** 2-Triklorometilbenzoksazol sentezi.

Ohsawa ve ark. (1982), 2-fenilbenzoksazolü difeniloksimi pirolizi ederek elde etmişlerdir (Şekil 1.57.).



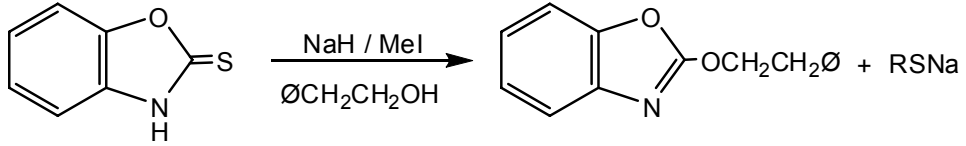
**Şekil 1.57.** Piroliz yoluyla 2-fenilbenzoksazol sentezi.

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-alkiltiyobenzoksazolleri elde etmiş, bu yapıyı metanol içinde potasyum karbonatla reaksiyona sokarak da 2-alkoksibenzoksazol yapısına ulaşmışlardır (Şekil 1.58.) (Yamato ve ark., 1983a; Yamato ve ark., 1983b).



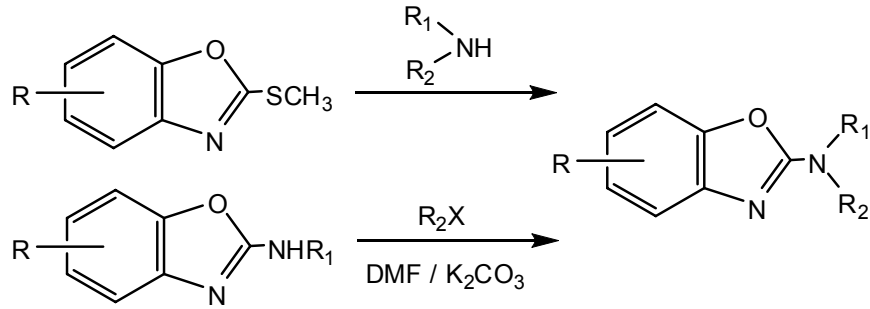
**Şekil 1.58.** 2-Alkoksibenzoksazol eldesi.

Takeuchi ve ark. (1986) da benzoksazolin-2-tiyondan hareketle 2-alkiltiyobenzoksazol sentezini gerçekleştirmiş, ardından bunu sodyumhidrür ve metiliyodür varlığında fenetilalkol ile reaksiyona sokmuşlardır (Şekil 1.59.).



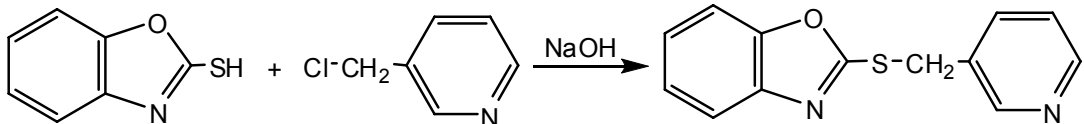
Şekil 1.59. 2-(2-Feniletoksi)benzoksazol eldesi.

Yamato ve ark. (1984), 2-metiltiyobenzoksazoller ile sekonder aminleri muamele etmiş veya 2-alkilaminobenzoksazol türevlerini DMF/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> varlığında alkilhalojenürlerle muamele ederek 2-alkilaminobenzoksazollerin sentezini gerçekleştirmiştir (Şekil 1.60.).



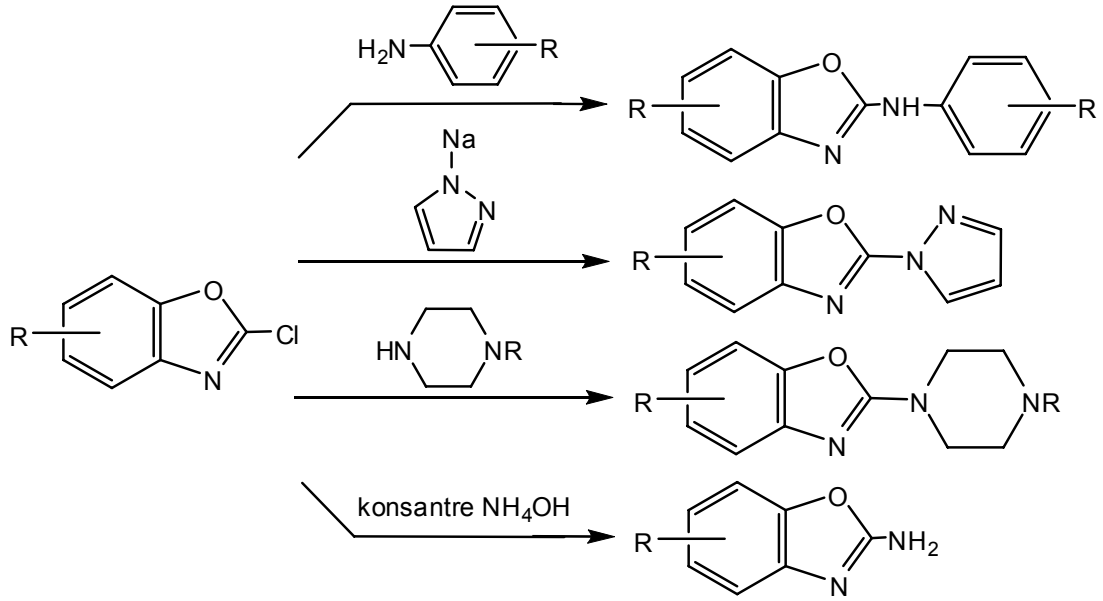
Şekil 1.60. 2-Alkilaminobenzoksazol sentezi.

Schickaneder ve ark. (1987), 3-piridilmetiltiyobenzoksazol sentezini, 2-merkaptobenzoksazolü 3-pikolilklorür ile muamele ederek gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.61.).



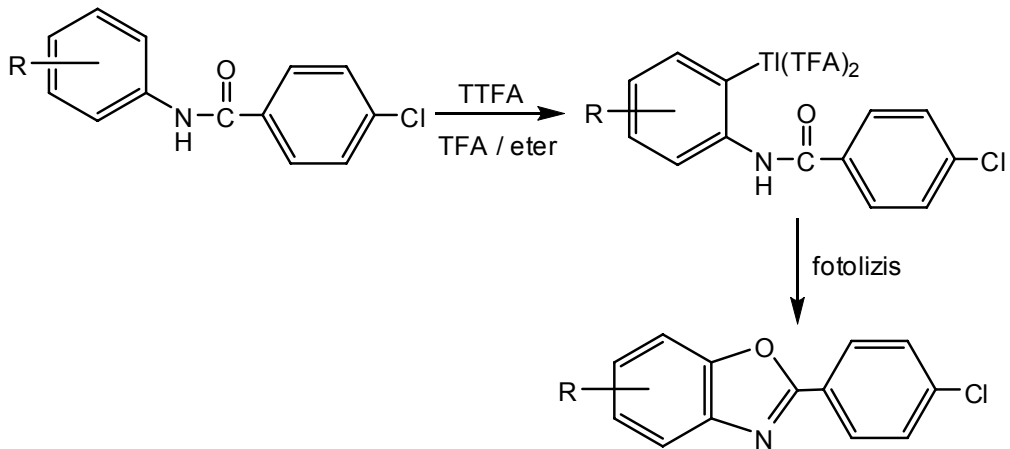
Şekil 1.61. 3-Piridilmetiltiyobenzoksazol sentezi.

Aril/alkilaminobenzoksazol türevi bazı bileşikler, 2-klorobenzoksazol ile uygun aminlerin muamelesiyle sentezlenmiştir (Şekil 1.62.) (Katz ve Cohen, 1954; Sharpe ve ark., 1972; Steel ve Constable, 1989; Monge ve ark., 1994).



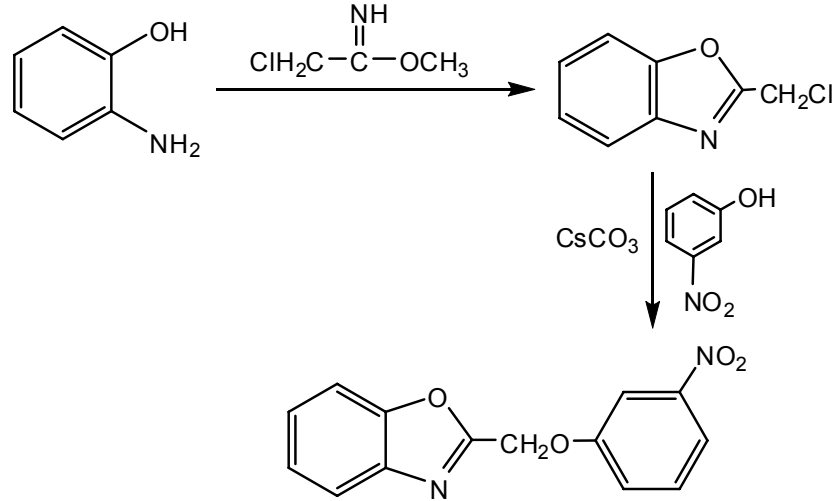
Şekil 1.62. Aril/alkilaminobenzoksazol türevi bileşiklerin sentezi.

Taylor ve ark. (1986), süstitüe-*p*-klorobenzoilaminobenzen ile talyumtristirilfloroasetat(TTFA)-trifloroasetat(TFA) karışımını muamele etmiş sonra da rayonet reaktöründe fotoliz ile benzoksazol halkasını elde etmişlerdir (Şekil 1.63.).



Şekil 1.63. Taylor ve arkadaşlarının benzoksazol halkası sentezi.

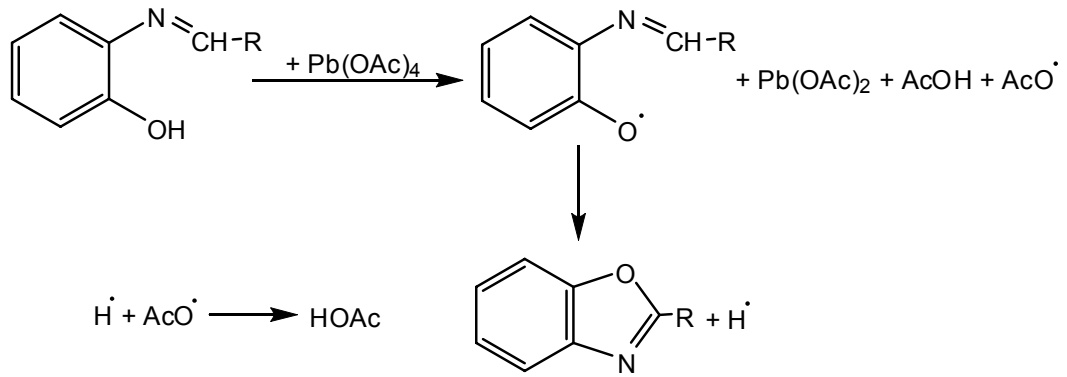
Musser ve ark. (1987), 2-fenoksimetilbenzoksazol eldesi için önce *o*-aminofenölü metilkloroasetimidat ile reaksiyona sokarak 2-klorometilbenzoksazolü elde etmiş, bunu da geri çeviren soğutucu altında 3-nitrofenol ile sezyumkarbonat varlığında muamele ederek sentez işlemini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.64.).



**Şekil 1.64.** 2-(3-Nitrofenil)oksimetilbenzoksazol eldesi.

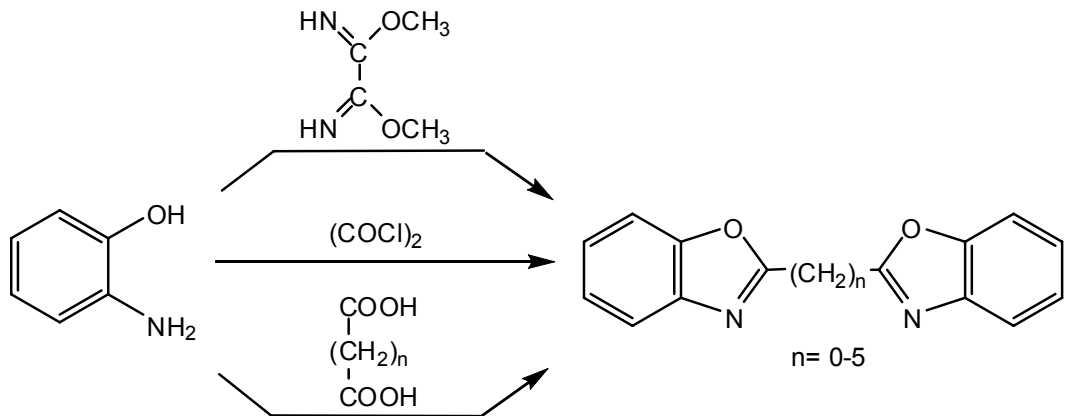
Benzoksazol halkası, bir çok araştırmacı tarafından Schiff bazı kullanılarak da elde edilmiştir (Desai ve ark., 1934; Rigby, 1949; Stephens, 1949; Stephens ve Bower, 1949; Stephens ve Bower, 1950; Osman ve Bassiouni, 1962; Dunn ve ark., 1966; Crocker ve Raper, 1969; Tauer ve Grellmann, 1981). Araştırmacılar 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 1.65.) (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 1.65.** Schiff bazı kullanarak benzoksazol halkası eldesi.

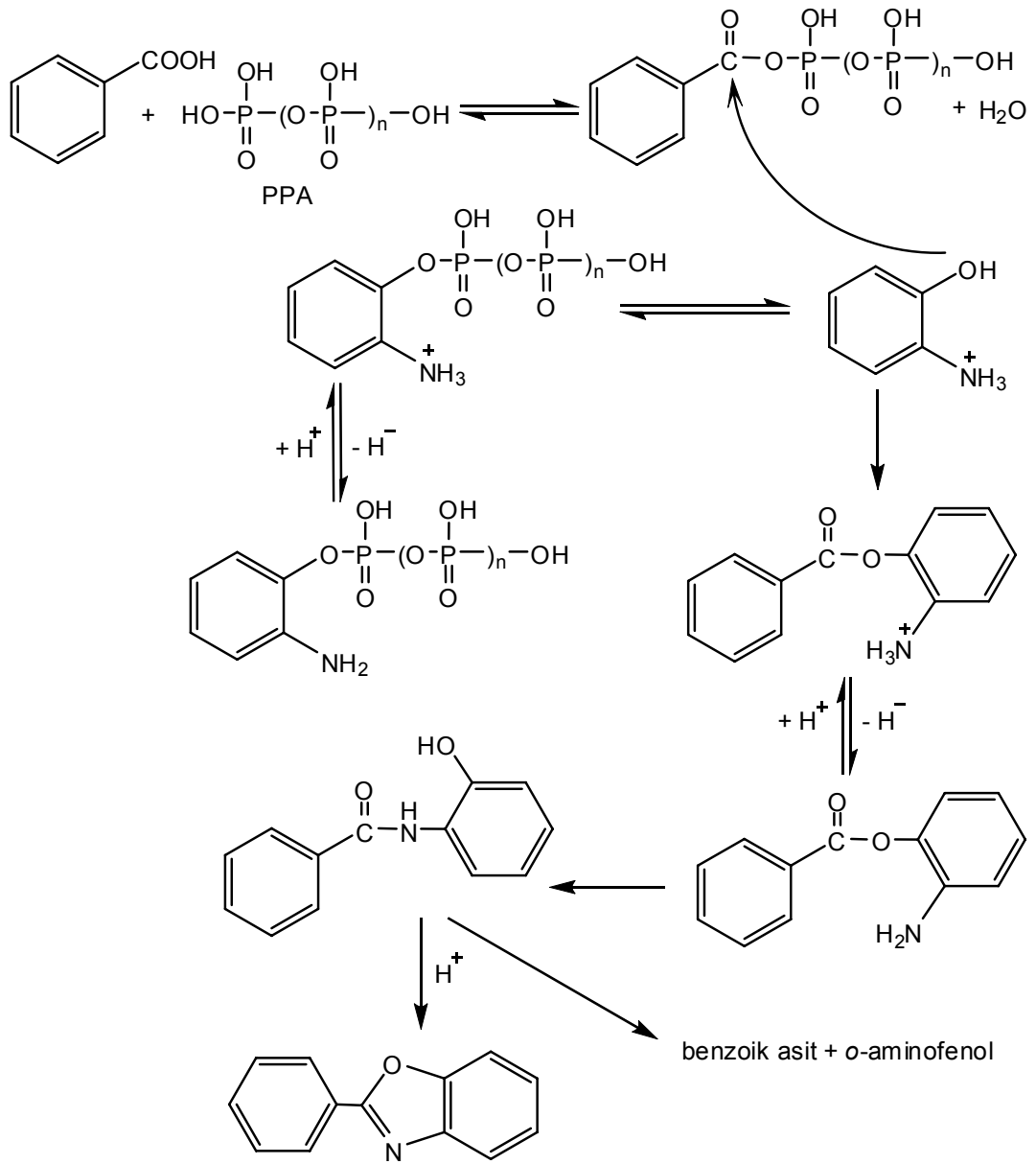
Weidenger ve Kranz (1964), *o*-aminofenolün okzaldiimidasetil dimetil esteriyile kondensasyonu ile; Hünig ve ark. (1972) *o*-aminofenolü, okzalilklorür ile reaksiyona sokarak; Çakır ve ark. (1989) ise PPA varlığında *o*-aminofenolü, dikarboksilliasitlerle muamele ederek bisbenzoksazol yapısına ulaşmışlardır (Şekil 1.66.).



**Şekil 1.66.** Bisbenzoksazol eldesi.



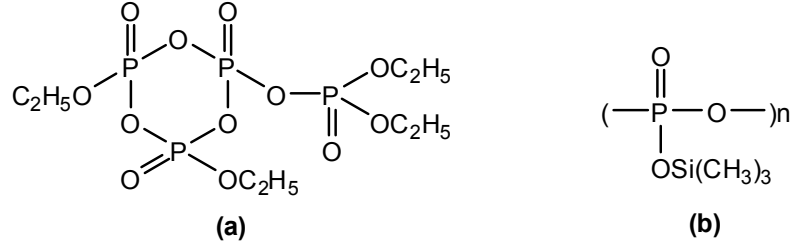
Benzoksazol halkasının sentezlenmesinde polifosforik asit (PPA) ve polifosfat esteri (PPE) oldukça sık kullanılmaktadır (Şekil 1.69.) (Kissman ve ark., 1952; Bhari ve Kale, 1967; Bevis ve ark., 1969; Preston ve ark., 1969; Eisenbraun ve ark., 1971; Shotter ve Johnston, 1973; Laidlaw ve ark., 1973; Shen 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); H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>'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 1.67.'de verilmiştir (Ying-Hung ve Heeschen, 1997).



**Şekil 1.67.** Polifosforik asit varlığında benzoik asit ve *o*-aminofenolden hareketle 2-fenil benzoksazol yapısının oluşum mekanizması.

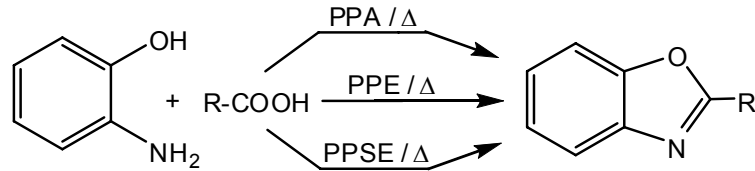
Polifosfat Esteri (PPE), Pollmann ve Schramm tarafından 1964 yılında hazırlanmış bir siklizasyon rejanıdır. PPE, 90 °C veya daha yüksek ısı gerektirmeyen reaksiyonlarda PPA yerine kullanılabilir (Şekil 1.69.) (Kanaoka ve ark., 1964a; Kanaoka ve ark., 1964b; Cava ve ark., 1969; Kanaoka ve ark., 1970; Wagner ve Eppner, 1980). Benzoksazol halkası *o*-aminofenol ve uygun asitlerle PPE katalizörlüğünde ısıtılarak

hazırlanabilmektedir. PPE de iyi bir çözücü olup oksitleyici özellikte değildir (Şekil 1.68.).



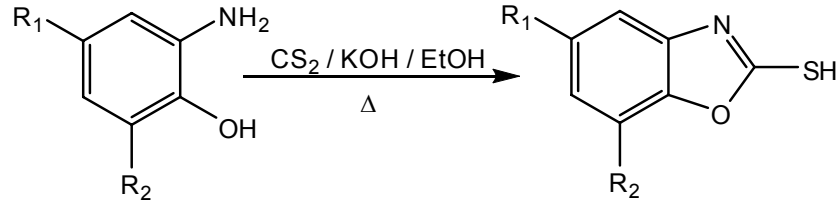
Şekil 1.68. PPE (a) ve PPSE (b) yapıları.

Aizpurua ve Palomo (1984) benzoksazolleri, *o*-aminofenol ile uygun asidi trimetilsililpolifosfat esteri (PPSE) katalizörlüğünde ısıtarak elde etmişlerdir. PPSE (Şekil 1.68.), azot atmosferi altında 1,2-diklorobenzen içinde fosforpentoksit ve heksametilendisiloksanın 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 1.69.) (Akay ve ark., 2003; Yıldız-Ören ve ark., 2004; Wang ve ark., 2004).



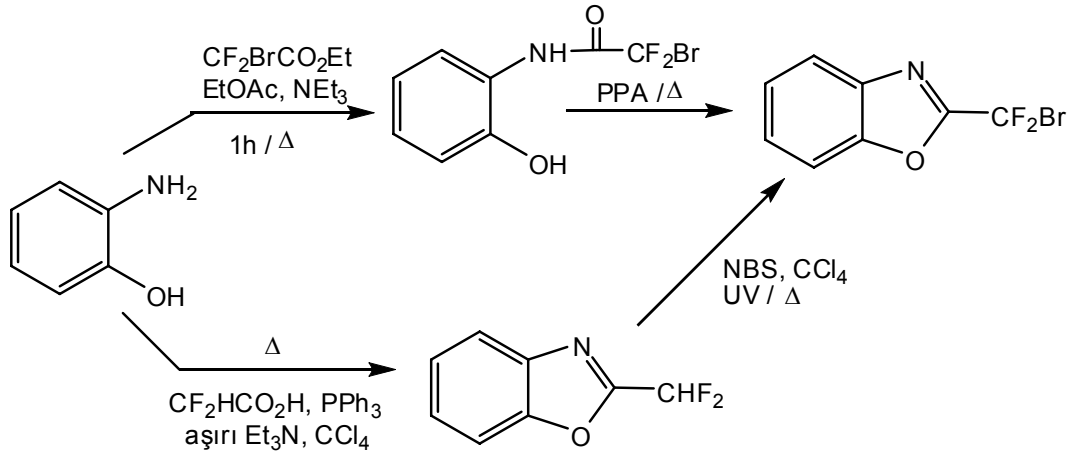
Şekil 1.69. PPA, PPE ve PPSE katalizörlüğünde benzoksazol halkası eldesi.

Bazı araştırmacılar 2-merkaptobenzoksazol sentezi için karbonsüfit ve potasyum hidroksit kullanarak sonuç ürünlerini elde etmişlerdir (Şekil 1.70.) (Lazer ve ark., 1994; Yoshida ve ark., 2007).



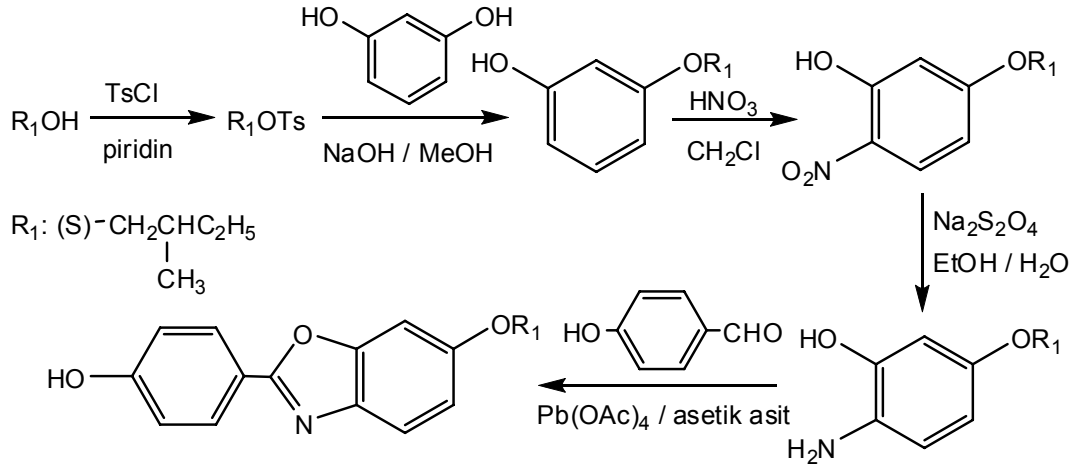
Şekil 1.70. 2-Merkaptobenzoksazol sentezi.

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 1.71.).



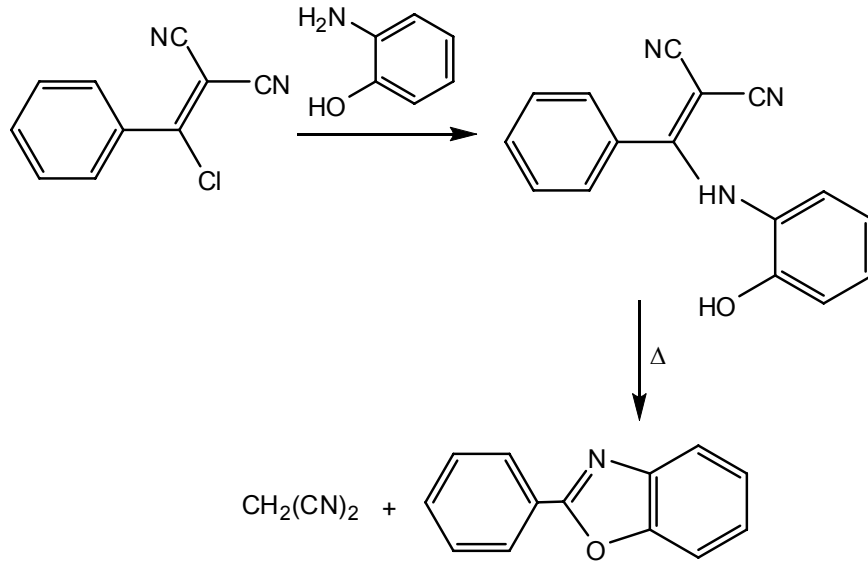
Şekil 1.71. 2-(Bromodiflorometil)benzoksazol sentezi.

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 1.72.).



**Şekil 1.72.** Kim ve arkadaşlarının sentezlediği benzoksazol ürünü.

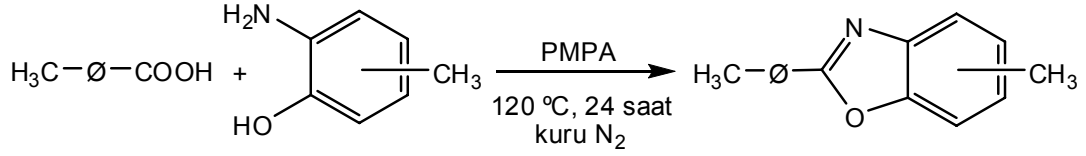
Kim ve Lee (2001), (1-kloro-2,2-disiyanovinil)benzen veya onun monomeri olan 1,4-bis(1-kloro-2,2-disiyanovinil)benzen ile 2-aminofenölü N,N-dimetil asetamid (DMAC) içinde muamele ederek 2-fenil benzoksazol bileşiklerini elde etmişlerdir (Şekil 1.73.).



**Şekil 1.73.** Kim ve Lee'nin 2-fenilbenzoksazol sentezi.

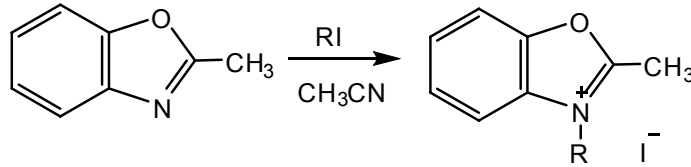
Marcos-Fernandez ve ark. (2001), benzoksazol çekirdeğini elde etmek için fosfor pentoksit ile metan sülfonik asit (PMPA) karışımını kullanmış, 24 saat

kuru azot gazı altında 120 °C'de reaksiyonu sürdürmüşler ve 2-(*p*-metilfenil) benzoksazol yapısına ulaşmışlardır (Şekil 1.74.).



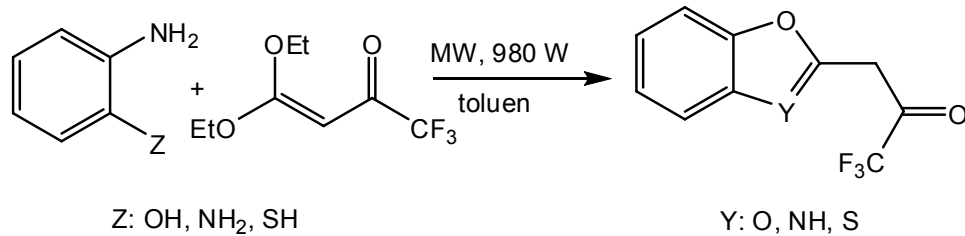
Şekil 1.74. Marcos-Fernandez ve arkadaşlarının benzoksazol eldesi.

Pardal ve ark. (2002), benzoksazol çekirdeğinin, iyodohekzan ya da iyododekan kullanarak asetonitril içerisinde kuarterner amonyum tuzlarını oluşturmuşlardır (Şekil 1.75.).



Şekil 1.75. Pardal ve arkadaşlarının benzoksazol halkasının kuarterner amonyum tuzlarını eldesi.

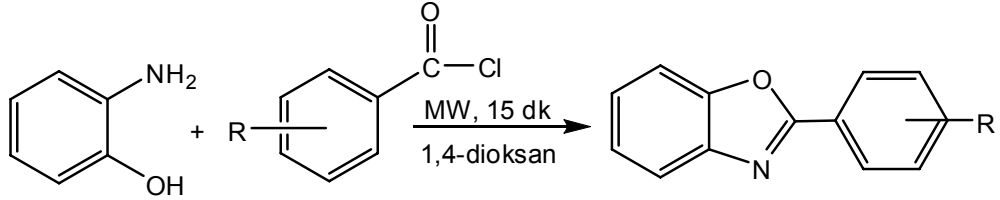
Son zamanlarda kullanılmakta olan mikrodalga teknolojisi ile kısa sürede yüksek verimle sonuç ürünler elde edilebilmektedir. *o*-Süstitüe anilinlerden mikrodalga koşullarında çözücü olarak toluen kullanılmasıyla benzoksazol ve analog yapıları benzimidazol/benzotiyazol, kolaylıkla elde edilmiştir (Katritzky ve Singh, 2003) (Şekil 1.76.).



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

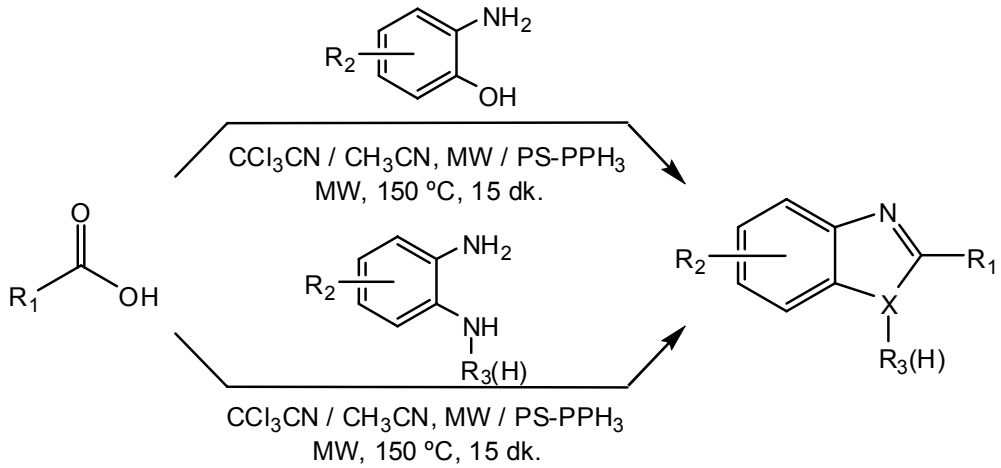
Şekil 1.76. Mikrodalga kullanarak benzoksazol halkası ve analoglarının sentezi.

Pottorf ve arkadaşları da *o*-aminofenoller ile açıl klorürleri kullanarak benzoksazol halkası sentezini mikrodalga yöntemiyle gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.77.) (Pottorf ve ark., 2003).



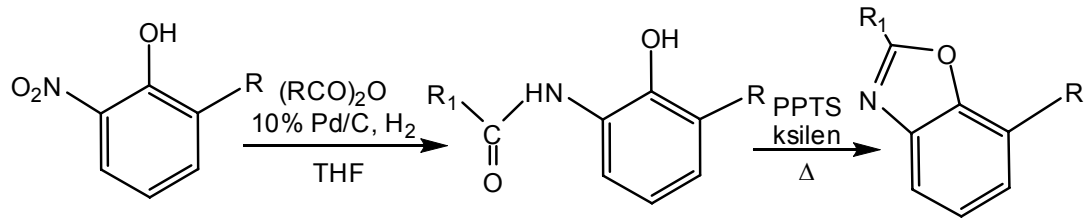
**Şekil 1.77.** *o*-Aminofenol ile asit klorürlerin mikrodalga ile benzoksazol halkası oluşturma denklemi.

Wang ve ark. (2006) da mikrodalga yönteminde polistiren trifenilfosfin palladyum(0) (PS-PPh<sub>3</sub>) reçinesi ve CCl<sub>3</sub>CN kullanarak yaklaşık %90 ve üzeri düzeylerde verimle benzoksazol ve benzimidazol heterosiklik halkalarını sentezlemişlerdir (Şekil 1.78.).



**Şekil 1.78.** 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 1.79.).



**Şekil 1.79.** Sun ve arkadaşlarının 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<sub>f</sub> Tayinleri

Sentez çalışmaları sırasında, reaksiyonu izlemek ve ürünün saflığı kontrol etmek amacıyla İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Uygulamada Silica gel 60 F<sub>254</sub> 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<sub>f</sub> tayinleri sırasında kullanılan solvan sistemleri aşağıda verilmiştir:

S<sub>1</sub>= etil asetat : n-hekzan (2:1)

S<sub>5</sub>= kloroform : amonyak (10:1)

S<sub>2</sub>= kloroform : metanol (10:0,5)

S<sub>6</sub>= kloroform : metanol (10:1,2)

S<sub>3</sub>= kloroform : metanol (10:0,8)

S<sub>7</sub>= kloroform : amonyak (10:3)

S<sub>4</sub>= kloroform : amonyak (10:0,7)

S<sub>8</sub>= kloroform : metanol (10:5)

##### 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 (<sup>1</sup>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<sub>3</sub>) ve dimetilsülfoksit-*d*<sub>6</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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. İnfrared Analizleri (IR Spektrumları)**

İnfrared analizler, Jasco FT/IR-420 Fourier cihazı ile KBr disk yöntemi uygulanarak gerçekleştirilmiştir.

### **2.1.1.6. Elementel Analizler**

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

### **2.1.1.7. 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), polifosforik asit (Acros), 2,4-diaminofenoldihidroklörür (Fluka), dietileter (Birpa), kloroasetil klorür (Aldrich), sodyum bikarbonat (Kimetsan), N,N-dimetilformamid (Fluka), trietilamin (Fluka), morfolin (Fluka), piperidin (BDH), 1-metilpiperazin (Fluka), N-fenilpiperazin (Merck), sodyum hidroksit (Riedel-de Haen), etil asetat (Riedel-de Haen), n-hekzan (Merck), kloroform (Riedel-de Haen), toluen (Merck), metanol (Riedel-de Haen), amonyak çözeltisi (Merck), 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; rifampisin (Koçak İlaç), ampisilin trihidrat (Paninkret Chem.-Pharm.), gentamisin sülfat

(Paninkret Chem.-Pharm.), ofloksazin (Zhejiang Huangyan East Asia Chemical CO. Ltd.), flukonazol (Nobel İlaç) ve amfoterisin B (Bristol Myers Squibb) olmuştur.

### 2.1.2.3. Mikroorganizmalar

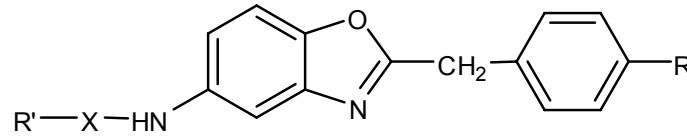
Elde edilen bileşiklerin mikrobiyolojik etkilerinin incelenmesi için kullanılan mikroorganizmalar Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan temin edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antibakteriyel aktiviteleri Gram negatif bakteriler; *Klebsiella pneumoniae* RSHM 574, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* izolat (geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi -GSBL- içerir), *Pseudomonas aeruginosa* izolat (gentamisine dirençli), *Escherichia coli* izolat (geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi -GSBL- içerir) ve Gram pozitif bakteriler; *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* izolat (seftriaksona dirençli), *Staphylococcus aureus* izolat (metisiline dirençli -MRSA-) üzerinde denenmiştir. Ayrıca antifungal aktiviteleri için *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida krusei* ATCC 6258 ve *Candida albicans* izolat (biofilm pozitif) 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.'de verilmiştir. Çizelgede verilen **5-30** nolu bileşiklerin sentezleri ilk defa bu çalışma ile gerçekleştirilmiştir.

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



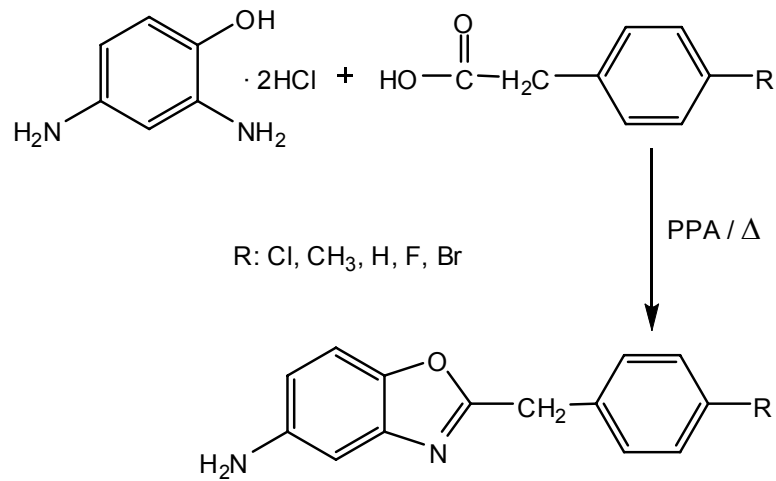
No	Bileşik Kodu	X	R'	R	Sentez Yöntemi
1	-	H	-	Cl	Yöntem 1
2	-	H	-	CH <sub>3</sub>	Yöntem 1
3	-	H	-	H	Yöntem 1
4	-	H	-	F	Yöntem 1
5	-	H	-	Br	Yöntem 1
6	-	CH <sub>2</sub> CO	Cl	Cl	Yöntem 2
7	-	CH <sub>2</sub> CO	Cl	CH <sub>3</sub>	Yöntem 2
8	-	CH <sub>2</sub> CO	Cl	H	Yöntem 2
9	-	CH <sub>2</sub> CO	Cl	F	Yöntem 2
10	-	CH <sub>2</sub> CO	Cl	Br	Yöntem 2
11	M1	CH <sub>2</sub> CO	morfolin	Cl	Yöntem 3
12	M2	CH <sub>2</sub> CO	morfolin	CH <sub>3</sub>	Yöntem 3
13	M3	CH <sub>2</sub> CO	morfolin	H	Yöntem 3
14	M4	CH <sub>2</sub> CO	morfolin	F	Yöntem 3
15	M5	CH <sub>2</sub> CO	morfolin	Br	Yöntem 3
16	M6	CH <sub>2</sub> CO	piperidin	Cl	Yöntem 3
17	M7	CH <sub>2</sub> CO	piperidin	CH <sub>3</sub>	Yöntem 3
18	M8	CH <sub>2</sub> CO	piperidin	H	Yöntem 3
19	M9	CH <sub>2</sub> CO	piperidin	F	Yöntem 3
20	M10	CH <sub>2</sub> CO	piperidin	Br	Yöntem 3
21	M11	CH <sub>2</sub> CO	4-metilpiperazin	Cl	Yöntem 4
22	M12	CH <sub>2</sub> CO	4-metilpiperazin	CH <sub>3</sub>	Yöntem 4
23	M13	CH <sub>2</sub> CO	4-metilpiperazin	H	Yöntem 4
24	M14	CH <sub>2</sub> CO	4-metilpiperazin	F	Yöntem 4
25	M15	CH <sub>2</sub> CO	4-metilpiperazin	Br	Yöntem 4
26	M16	CH <sub>2</sub> CO	4-fenilpiperazin	Cl	Yöntem 4
27	M17	CH <sub>2</sub> CO	4-fenilpiperazin	CH <sub>3</sub>	Yöntem 4
28	M18	CH <sub>2</sub> CO	4-fenilpiperazin	H	Yöntem 4
29	M19	CH <sub>2</sub> CO	4-fenilpiperazin	F	Yöntem 4
30	M20	CH <sub>2</sub> CO	4-fenilpiperazin	Br	Yöntem 4

### 2.2.1.1. 2-(*p*-Süstitüebenzil)-5-aminobenzoksazol Türevi Bileşiklerin Sentezi, Reaksiyon Denklemleri ve Safılaştırma Yöntemleri (Yöntem 1)

0,01 mol 2,4-diaminofenoldihidroklörür ve 0,01 mol uygun karboksilik asit, 24g polifosforik asit içerisinde Çizelge 2.2.'de verilen sıcaklık ve sürelerde geri çeviren soğutucu altında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde, reaksiyon içeriği buza döküldü ve %10'luk NaOH çözeltisi ile

ortam alkali yapıldı. Çökelek süzülerek alındı, nötr olana dek distile su ile yıkandı, etanolde çözüldü ve ısıtılarak aktif kömür ile rengi giderildi, safsızlıklardan arındırıldı. Süzüntü su ile çöktürülerek çöken kristaller süzüldü ve etüvde kurutuldu (Akı-Şener ve ark., 2000; Yıldız-Ören ve ark., 2004; Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007).

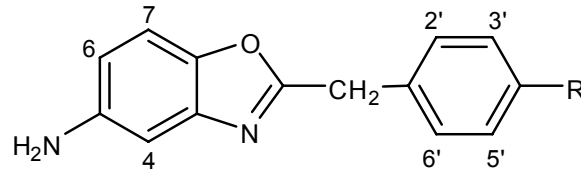
Bu yöntemle sentezlenen bileşiklerin elde ediliş yolu aşağıda verilen reaksiyon denkleminde gösterilmiştir (Şekil 2.1.):



**Şekil 2.1.** Yöntem 1 reaksiyon denklemi.

Yöntem 1 ile, 5 nolu bileşik orijinal olmak üzere, toplam 5 adet bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin listesi Çizelge 2.1.'de verilmiştir. Ayrıca Yöntem 1 ile sentezlenen bileşiklerin sentezleri ve yapısal analizleri ile ilgili ayrıntılı veriler de Çizelge 2.2.'de verilmiştir.

**Çizelge 2.2.** Yöntem 1 ile elde edilen 2-(*p*-süstitübenzil)-5-aminobenzoksazol türevi bileşiklerin sentez ve analiz verileri.



No	R	E.N. (°C)	Sıcaklık Süre	Verim (%)	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm (J= Hz)	MASS m/e (%X)	IR cm <sup>-1</sup>
1	Cl <sup>(a)</sup>	96-98	200 °C 60 dakika	77,85	4,171 (s,2H), 6,628-6,654 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>6,4</sub> = 2, <i>J</i> <sub>6,7</sub> = 8,4), 6,946-6,952 (d, 1H, <i>J</i> <sub>4,6</sub> = 2,4), 7,207-7,228 (d, 1H, <i>J</i> <sub>7,6</sub> = 8,4), 7,292 (s, 4H)	259 (M+H)(100) 261(33)	3381 1486
2	CH <sub>3</sub> <sup>(b)</sup>	94-97	180 °C 60 dakika	74,05	2,318 (s, 3H), 4,165 (s,2H), 6,610-6,637 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>6,4</sub> = 2, <i>J</i> <sub>6,7</sub> = 8,8), 6,950 (s, 1H), 7,127-7,251 (m, 5H)	239 (M+H)(100)	3381 1486
3	H <sup>(a)</sup>	82-84	170 °C 45 dakika	84,05	4,217 (s,2H), 6,630-6,655 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>6,4</sub> = 1,6, <i>J</i> <sub>6,7</sub> = 8,4), 6,966 (s, 1H), 7,211-7,375 (m, 6H)	225 (M+H)(100)	3385 1485
4	F <sup>(c)</sup>	77-78	200 °C 60 dakika	83,30	4,175 (s,2H), 6,623-6,649 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>6,4</sub> = 2, <i>J</i> <sub>6,7</sub> = 8,4), 6,954-6,958 (d, 1H, <i>J</i> <sub>4,6</sub> = 1,6), 6,995-7,038 (m, 2H), 7,208-7,229 (d, 1H, <i>J</i> <sub>7,6</sub> = 8,4), 7,302-7,336 (m, 2H)	243 (M+H)(100)	3381 1486
5	Br	104-107	200 °C 60 dakika	75,40	4,158 (s,2H), 6,631-6,658 (dd, 1H, <i>J</i> <sub>6,4</sub> = 2,4, <i>J</i> <sub>6,7</sub> = 8,4), 6,950-6,956 (d, 1H, <i>J</i> <sub>4,6</sub> = 2,4), 7,210-7,243 (m, 3H), 7,445-466 (d, 2H, <i>J</i> <sub>2',3'</sub> = <i>J</i> <sub>6',5'</sub> = 8,4)	303 (M+H)(95) 305 (100)	3383 1486

<sup>(a)</sup> Yıldız-Ören ve ark., 2004.

<sup>(b)</sup> Oksuzoglu ve ark., 2007a; Oksuzoglu ve ark., 2007b.

<sup>(c)</sup> Oksuzoglu ve ark., 2007b.

Sentez çalışmaları sırasında, reaksiyonu izlemek ve ürünün saflığı kontrol etmek amacıyla İTK solvanı olarak yararlanılan solvan sistemleri aşağıda verilmiştir:

S<sub>1</sub>= etil asetat : n-hekzan (2:1)

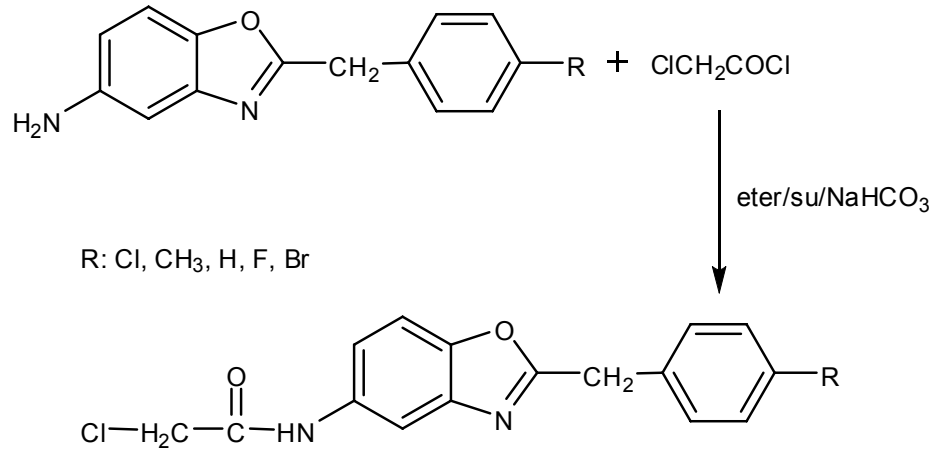
S<sub>2</sub>= kloroform : metanol (10:0,5)

### 2.2.1.2. 2-(*p*-Süstitübenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol Türevi Bileşiklerin Sentezi, Reaksiyon Denklemleri ve Saflaştırma Yöntemleri (Yöntem 2)

0,006 mol 2-(*p*-süstitübenzil)-5-aminobenzoksazol türevi bileşikler 120 ml eterde, 0,012 mol NaHCO<sub>3</sub> ise 60 ml distile suda çözülerek manyetik

karıştırıcı ile buz banyosu içinde karıştırılırken 0,006 mol kloroasetiklorür yavaş yavaş karışımın üzerine eklenir. Kloroasetiklorür ilavesi bittikten sonra gece boyunca karıştırma işlemine devam edilir. Reaksiyon bitiminde reaksiyon ortamı süzülür, bakiye distile su ile iyice yıkanır, etanolde çözülür ve ısıtılarak aktif kömür ile rengi giderilir ve süzöntü yavaş yavaş distile su ilavesi ile çöktürülür. Çökelek süzülerek alınır ve etüvde kurutulur (Yıldız-Ören ve ark., 2004; Temiz-Arpacı ve ark., 2005).

Bu yöntemle elde edilen bileşiklerin sentez reaksiyonu aşağıda verilen reaksiyon denkleminde gösterilmiştir (Şekil 2.2.):

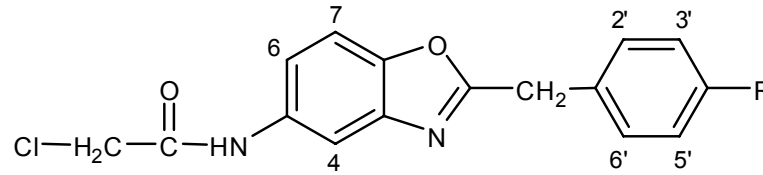


**Şekil 2.2.** Yöntem 2 reaksiyon denkleminin.

Yöntem 2 ile hepsi orijinal olmak üzere toplam 5 adet bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin listesi Çizelge 2.1.'de verilmiştir. Ayrıca Yöntem 2 ile sentezlenen bileşiklerin sentezleri ve yapısal analizleri ile ilgili ayrıntılı veriler de Çizelge 2.3.'de verilmiştir.



**Çizelge 2.3.** Yöntem 2 ile elde edilen 2-(*p*-sübstitüebenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol türevi bileşiklerin sentez ve analiz verileri.



No	R	E.N. (°C)	Verim (%)	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm (J= Hz)	MASS m/e (%X)	IR cm <sup>-1</sup>	Formül Hesaplanan Bulunan
6	Cl	170-173	70,33	4,219 (s, 2H); 4,239 (s, 2H); 7,318 (s, 4H); 7,438 (s, 2H); 7,941 (s, 1H); 8,333 (s, 1H)	335 (M+H)(100) 337 (63) 339 (15)	1662 1595 1482	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> C:57,33 H:3,61 N:8,36 C:57,22 H:3,731 N:8,385
7	CH <sub>3</sub>	172-173	63,38	2,336 (s, 3H); 4,224 (s, 2H); 4,244 (s, 2H); 7,153-7,173 (d, 2H, J <sub>3',2'</sub> = J <sub>5',6'</sub> = 8 Hz); 7,260-7,280 (d, 2H, J <sub>2',3'</sub> = J <sub>6',5'</sub> = 8 Hz); 7,436 (s, 2H); 7,929 (s, 1H); 8,342 (s, 1H)	315 (M+H)(100) 317 (30)	1661 1610 1482	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> C:64,87 H:4,80 N:8,90 C:64,59 H:4,991 N:8,798
8	H	126-129	73,43	4,223 (s, 2H); 4,276 (s, 2H); 7,291-7,397 (m, 5H); 7,435 (s, 2H); 7,935 (s, 1H); 8,345 (s, 1H)	301 (M+H)(100) 303 (34)	1660 1619 1484	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> C:63,90 H:4,36 N:9,31 C:63,79 H:4,546 N:9,255
9	F	148-151	68,06	4,218 (s, 2H); 4,239 (s, 2H); 7,017-7,061 (m, 2H); 7,326-7,361 (m, 2H); 7,433 (s, 2H); 7,937 (s, 1H); 8,354 (s, 1H)	319 (M+H)(100) 321 (30)	1667 1624 1482	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> C:60,29 H:3,79 N:8,79 C:60,07 H:3,769 N:8,802
10	Br	184-187	80,83	4,224 (s, 4H); 7,248-7,266 (d, 2H, J <sub>3',2'</sub> = J <sub>5',6'</sub> = 7,2 Hz); 7,440-7,490 (m, 4H); 7,944 (s, 1H); 8,332 (s, 1H)	379 (M+H)(77) 381 (100) 383 (26)	1663 1610 1484	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> BrClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> C:50,62 H:3,19 N:7,38 C:50,66 H:3,299 N:7,517

Sentez çalışmaları sırasında, reaksiyonu izlemek ve ürünün saflığı kontrol etmek amacıyla İTK solvanı olarak yararlanılan solvan sistemleri şu şekildedir:

S<sub>1</sub>= etil asetat : n-hekzan (2:1)

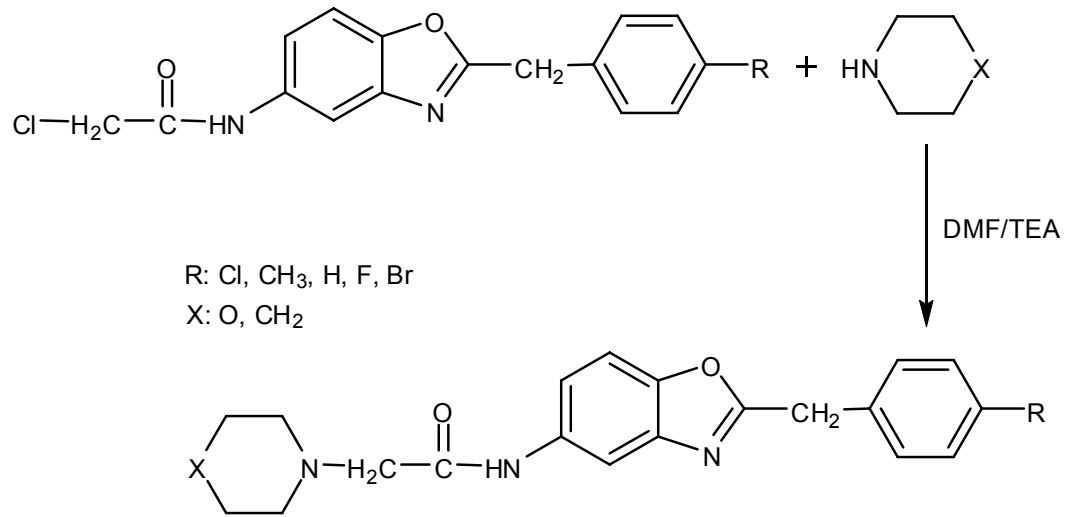
S<sub>2</sub>= kloroform : metanol (10:0,5)

### 2.2.1.3. 2-(*p*-Sübstitüebenzil)-5-(2-(morfolin-4-il)asetamido) benzoksazol ve 2-(*p*-Sübstitüebenzil)-5-(2-(piperidin-1-il)asetamido) benzoksazol Türevi Bileşiklerin Sentezi, Reaksiyon Denklemleri ve Saflaştırma Yöntemleri (Yöntem 3)

0,002 mol 2-(*p*-sübstitüebenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol türevi bileşikler, 3,5 ml N,N-dimetilformamid ile çözülerek üzerine 0,002 mol

morfolin/piperidin ve 0,006 mol trietilamin eklenir. Karışım 6 saat boyunca oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırılır. Reaksiyon bitiminde, reaksiyon ortamı vakum ile kurutulur. Bakiye etanolde çözülerek distile su ile çöktürülür. Kristaller süzülerek alınır ve etüvde kurutulur (Temiz-Arpacı ve ark., 2005; Wyrzykiewicz et al., 2005).

Yöntem 3 ile sentezlenen bileşiklerin elde edilmiş yolu aşağıda verilen reaksiyon denkleminde gösterilmiştir (Şekil 2.3.):



**Şekil 2.3.** Yöntem 3 reaksiyon denklemi.

Yöntem 3 ile M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, M8, M9, M10 kodlu 10 adet orijinal bileşik sentezlenmiş ve sentezlenen bileşiklerin listesi Çizelge 2.1.'de verilmiştir.

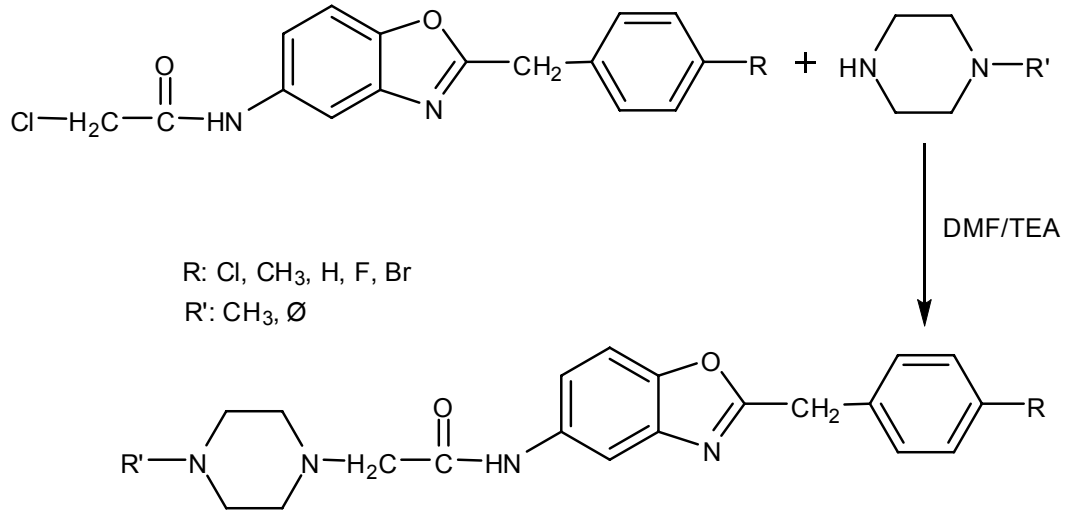
Sentez çalışmaları sırasında, reaksiyonu izlemek ve ürünün saflığı kontrol etmek amacıyla İTK uygulamasında yararlanılan solvan sistemleri aşağıda verilmiştir:

Morfolin taşıyan bileşikler:S<sub>3</sub>= kloroform : metanol (10:0,8)S<sub>4</sub>= kloroform : amonyak (10:0,7)Piperidin taşıyan bileşikler:S<sub>5</sub>= kloroform : amonyak (10:1)S<sub>6</sub>= kloroform : metanol (10:1,2)

**2.2.1.4. 2-(*p*-Süstitüebenzil)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)asetamido) benzoksazol ve 2-(*p*-Süstitüebenzil)-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido)benzoksazol Türevi Bileşiklerin Sentezi, Reaksiyon Denklemleri ve Saflaştırma Yöntemleri (Yöntem 4)**

0,002 mol 2-(*p*-süstitüebenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol türevi bileşikler, 3,5 ml N,N-dimetilformamid ile çözülür ve üzerine 0,002 mol 1-metilpiperazin/N-fenilpiperazin ve 0,006 mol trietilamin eklenir. Karışım 24 saat boyunca oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırılır. Reaksiyon bitiminde, reaksiyon ortamı vakum ile kurutulur. Bakiye kloroform ile çözülerek önce %5 NaOH çözeltisi ile ardından da 3 kez distile su ile ayırma hunisinde yıkandıktan sonra kloroformlu faz ayrılır, susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarılarak çözücüsü uçurular ve kalan, etil asetat ile çözüldükten sonra n-hekzan ilavesiyle çöktürülür. Kristaller süzülerek alınır ve etüvde kurutulur (Temiz-Arpacı ve ark., 2005).

Bu yöntemle sentezlenen bileşiklerin elde edilmiş yolu aşağıda verilen reaksiyon denkleminde gösterilmiştir (Şekil 2.4.):



**Şekil 2.4.** Yöntem 4 reaksiyon denklemi.

Yöntem 4 ile M11, M12, M13, M14, M15, M16, M17, M18, M19, M20 kodlu 10 adet orijinal bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin listesi Çizelge 2.1.'de verilmiştir.

Sentez çalışmaları sırasında, reaksiyonu izlemek ve ürünün saflığı kontrol etmek amacıyla İTK uygulamasında yararlanılan solvan sistemleri aşağıda verilmiştir:

4-metilpiperazin içeren bileşikler:

S<sub>7</sub>= kloroform : amonyak (10:3)

S<sub>8</sub>= kloroform : metanol (10:5)

4-fenilpiperazin içeren bileşikler:

S<sub>1</sub>= etil asetat : n-hekzan (2:1)

S<sub>2</sub>= kloroform : metanol (10:0,5)

## 2.2.2. Elde Edilen Bileşiklerin Yapı Analiz Yöntemleri

### 2.2.2.1. Sentezlenen Bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR Spektral Analiz Yöntemleri

Bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları dimetilsülfoksit-*d*<sub>6</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) veya kloroform-*d* (CDCl<sub>3</sub>-*d*)'da çözülerek alınmıştır. Bu çözücüler %100 döterolanmış olmayıp %98-99,8 oranından döteryum içerdiklerinden

spektrumlarda çözücülerin döterolanmamış formlarının da pikleri mevcuttur.  $\text{CDCl}_3$  ile çözülen bileşiklerin 7,25-7,33 ppm aralığında gözlenen pik, çözücü içindeki döterolanmamış  $\text{CHCl}_3$ 'den,  $\text{DMSO}-d_6$  ile çözülen bileşiklerin 2,25-2,35 ppm aralığında gözlenen pik, çözücü içindeki döterolanmamış  $\text{DMSO}$ 'dan ileri gelmektedir. Ayrıca  $\text{CDCl}_3$  ile yapılan analizlerde 1-2 ppm'deki pikler ve  $\text{DMSO}-d_6$  ile yapılan analizlerde 3,35-3,60 ppm aralığında gözlenen pik çözücü içindeki sudan ileri gelen piklerdir.

2-sübstitüebenzil-5-(2-sübstitüeasetamido)benzoksazol yapısı ortak olan tüm bileşiklerde aromatik protonlar 6,5-8 ppm arasında, alifatik protonlar ise üzerilerindeki elektron yoğunluğuna göre 1,5-4,5 ppm arasındaki gözlenmiştir. Amid grubuna ait (CON-H) proton ise aktif hidrojen olduğundan çözücü içindeki döteryum ile yer değiştirebilme özelliğine sahiptir; bundan dolayı bazı spektrumlarda bu protona ait sinyal gözlenememiştir.

### 2.2.2.2. Sentezlenen Bileşiklerin MASS Spektral Analiz Yöntemleri

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  $^{12}\text{C}$  atomunun  $^{13}\text{C}$  izotopu ile yer değiştirdiği anlamına gelmektedir. Yine ESI yönteminde, bazı moleküller proton yerine  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$  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<sup>(a)</sup>, atomları içeren bileşiklerde de M+H+2 ve M+H+4 pikleri gözlenmiştir.

<sup>(a)</sup> Bu atomların izotoplarının doğadaki bağıl bollukları şu orandadır;  $^{79}\text{Br}$ : %50,69 ve  $^{81}\text{Br}$ : %49,31;  $^{35}\text{Cl}$ : %75,77 ve  $^{37}\text{Cl}$ : %24,23.

### 2.2.2.3. Sentezlenen Bileşiklerin IR Spektral Analiz Yöntemleri

Bileşiklerin IR spektral analizleri KBr Disk Yöntemi uygulanarak yapılmıştır. Tüm spektrumlarda genel olarak gözlenen bantlar ( $\text{cm}^{-1}$ ) şu şekildedir; 3550-3140: N-H bağı gerilim bantları, 3100-2700: aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1700-1630: amid fonksiyonlu grubuna ait C=O bağı gerilim bandı (amid I bandı); 1580-1500: aromatik C=C ve C=N bağı gerilim bantları; 1490-1430: oksazol halkası vibrasyonu; 1290-1000: C-O-C gerilim bantları; 960-610: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları olmuştur.

### 2.2.2.4. Sentezlenen Bileşiklerin Elementel Analiz Yöntemleri

Sentezlenen bileşiklerin elementel analizleri yapılmış ve bileşiklerin içerdiği C, H, ve N yüzdeleri bulunmuş, bu bulgular teorik hesaplamalarla karşılaştırılarak bileşiklerin saflığı ve içerdikleri su miktarları belirlenmiştir. İncelenen tüm bileşiklerdeki C, H ve N elementlerinin miktarı  $\% \pm 4$  sınırları içinde bulunmuştur<sup>(a)</sup>.

### 2.2.3. Elde Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki Tayini Yöntemleri

Mikrobiyolojik çalışmalarda *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* RSHM 574, *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida krusei* ATCC 6258 standart suşları ve bu mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere dirençli olduğu bilinen izolatları kullanılmıştır.

<sup>(a)</sup> Sadece M10 kodlu bileşiğin elementel analizi sonucu bulunan hidrojen atomu miktarı  $\% \pm 4$ 'lük sınırı aşmaktadır.

İzolatların direnç durumları Kirby Bauer Disk Difüzyon yöntemi ile CLSI standartlarına (CLSI, 2006a) uygun olarak araştırılmış ve dirençli suşlar çalışmaya alınmıştır. *Candida* izolatu için slime oluşturma özelliği pozitif olan izolat çalışmaya alınmıştır.

Stok çözeltiler dimetilsülfoksit (ofloksazin), metanol (rifampisin), pH 8 PBS (ampisilin trihidrat), ve distile su (gentamisin sülfat, flukonazol, amfoterisin B) ile hazırlanmıştır.

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 mikroplytlerde sıvı besiyerinde dilüe edilerek 1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,25; 15,63; 7,8; 3,9; 1,95; 0,98; 0,48; 0,24; 0,12; 0,06 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. Mikroplytler 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. İnkübasyon 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. *Klebsiella pneumoniae***

Hareketsiz, sporsuz, aerobik, Gram negatif bir bakteridir. Polisakkarit yapıda bir kapsüle sahiptirler ve optimum 37 °C ürerler. *Klebsiella* bakterileri bir çok şekeri fermente ederler, nişastayı en çok 4 günde parçalayıp asit ve gaz oluşturarak parçalarlar. Bu özellikleri onları diğer bağırsak bakterilerinden ayırmaktadır. *E. coli* gibi bakteriosin yaparlar; bu bakteriosin kendi yapısına benzer bakteriler için öldürücü özelliktedir. Genel olarak toprak, su, insanların üst solunum yolları ve bağırsak florasında bulunmaktadırlar. İlk keşfedildiği



zaman zatürreenin tek ajanı olarak düşünölmüşse de aslında vakaların sadece %10'undan sorumludur. Ayrıca idrar yolları enfeksiyonu, piyelit, piyelonefrit, sistit, otitis media, prostatit, sinüzit, anjin ve menenjit gibi hastalıklara da sebep olmaktadır. Karbenisilin ve ampisiline yüksek oranda direnç göstermelerine rağmen gentamisin, polimiksin ve sefalosporinlere daha duyarlıdır (Bilgehan, 1992; Smith, 1969).

#### **2.2.3.1.2. *Pseudomonas aeruginosa***

Sporsuz, kapsölsüz, 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 düşünölmektedir. 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, septisemi gibi hastalıklara da neden olmaktadır. Önemli bir hastane mikrobu 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).

#### **2.2.3.1.3. *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).

#### **2.2.3.1.4. *Bacillus subtilis***

Gram pozitif, hareketli, kapsülsüz, basil şeklinde bir bakteridir. Sporları çok yaygın olup toz, toprak, gübre, bitki ve hayvanlar ile süt ve sularda bulunur. Bakterinin bazı besin zehirlenmelerine ve ekmeğin yumuşayarak bozulmasına sebep olduğu bilinmektedir. Bakteri saprofit olmakla birlikte doğrudan doğruya doku ve özellikle göz çevresine girmesi sonucunda panoftalmi, iridosiklit gibi göz yangıları meydana getirebilir. Fare peritonundan verildiğinde bazen ölüme yol açabilmektedir. Tedavide penisilin G, ampisilin, metisilin ve sefalotin kullanılmaktadır (Bilgehan, 1992).

#### **2.2.3.1.5. *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 sahiptirler; 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).

#### **2.2.3.1.6. *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 jansiyen moru, vajinit için p-hidroksibenzoik asit esterleri ya da sodyum propiyonat kullanılmaktadır (Smith, 1969).

#### **2.2.3.1.7. *Candida krusei***

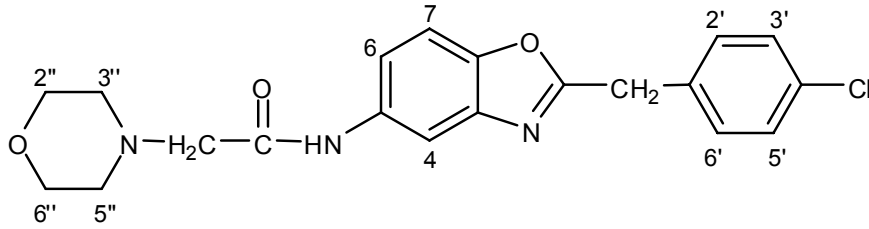
Saccharomycetaceae familyasına ait kapsülsüz bir *Candida* türüdür. Nadiren yenidoğan diyareleri ile, bazen de sistemik enfeksiyonlarla ilişkilendirilirler. Sindirim, solunum ve idrar yollarında insanlarda hastalık etkeni olabilmektedirler. Bira, deri, süt ve süt ürünleri, hayvan dışkı gibi

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. 2-(*p*-Klorobenzil)-5-(2-(morfolin-4-il)asetamido)benzoksazol (M1)



Yöntem 3'te açıklanan sentez yöntemiyle gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,002 mol (0,670 g) 2-(*p*-klorobenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol, 0,002 mol (0,173 ml) morfolin, 0,006 mol (0,837 ml) trietilamin ve 3,5 ml N,N-dimetilformamid kullanıldı. %70,49 verimle 0,544 g saf ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 107-110 °C

**R<sub>f</sub> Değeri:** 0,68 (S<sub>3</sub>), 0,58 (S<sub>4</sub>)

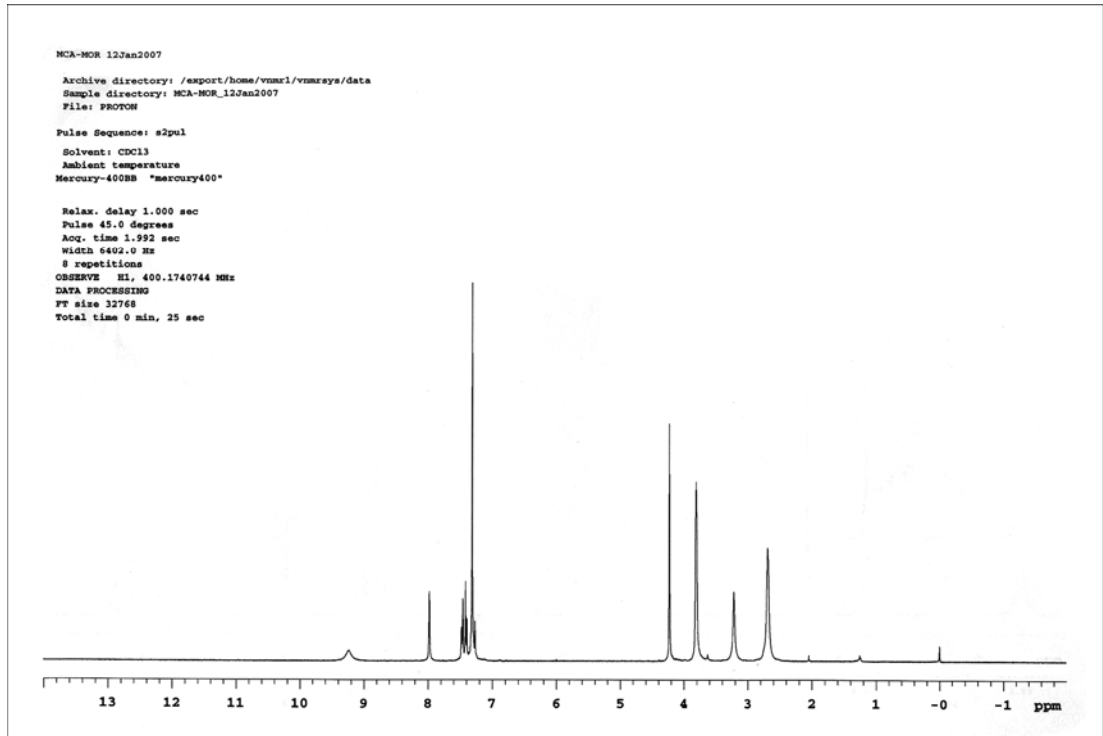
**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>); δ ppm:** 2,689 (s, 4H, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 3,217 (s, 2H, asetamido CH<sub>2</sub> protonları); 3,807 (s, 4H, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 4,229 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub> protonları); 7,314 (s, 4H, 2', 3', 5' ve 6' konumlarındaki protonlar); 7,394-7,480 (m, 2H, 6 ve 7 konumlarındaki protonlar); 7,978 (s, 1H, 4 nolu konumdaki proton); 9,236 (s, 1H, NH protonu).

**MASS Spektrumu m/z (%X):** 386 (M+H)(100), 388 (33).

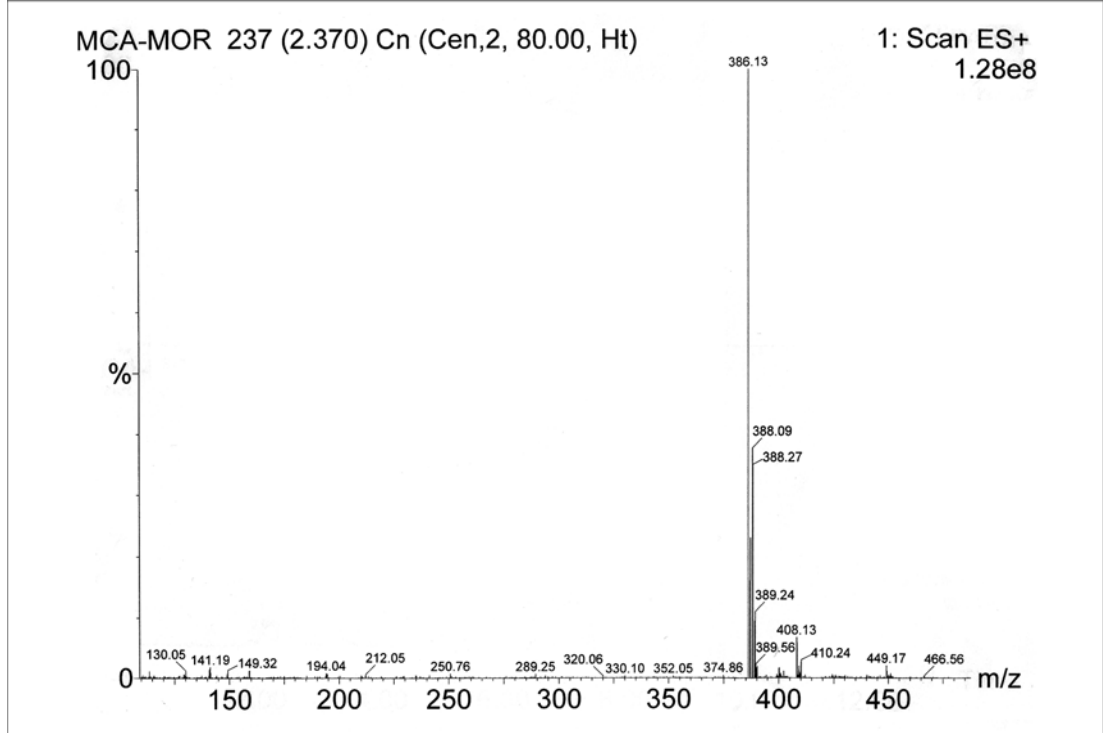
**IR Spektrumu (KBr Disk);  $\text{cm}^{-1}$ :** 3267-2781: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1659: amid C=O bağı gerilim bandı (amid I bandı); 1620: amid N-H bağı eğilim bandı (amid II bandı); 1567-1540: aromatik C=C ve C=N bağı gerilim bantları; 1487: oksazol halkası vibrasyonu; 1264-1070: C-O-C gerilim bantları; 960-621: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 62,26; H: 5,22; N: 10,89  
Bulunan: C: 62,29; H: 5,339; N: 10,79

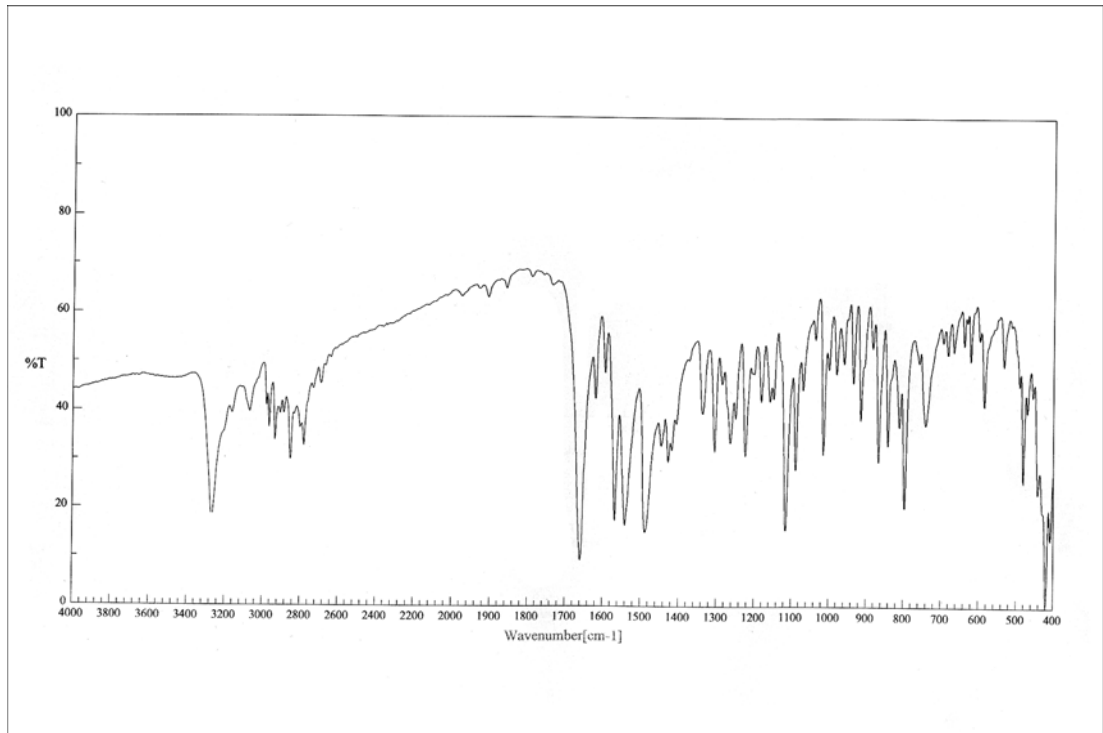
**Kapalı Formül:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$



**Şekil 3.1.** M1 kodlu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.

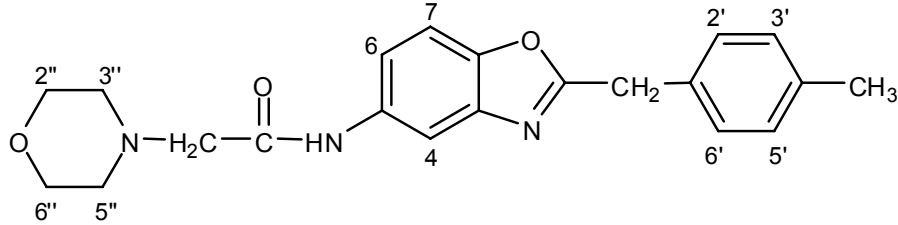


Şekil 3.2. M1 kodlu bileşiğin MASS spektrumu.



Şekil 3.3. M1 kodlu bileşiğin IR spektrumu.

**3.1.2. 2-(*p*-Metilbenzil)-5-(2-(morfolin-4-il)asetamido)benzoksazol (M2)**



Yöntem 3'te açıklanan sentez yöntemiyle gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,00147 mol (0,465 g) 2-(*p*-metilbenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol, 0,00147 mol (0,127 ml) morfolin, 0,00441 mol (0,615 ml) trietilamin ve 2,572 ml N,N-dimetilformamid kullanıldı. %75,95 verimle 0,408 g saf ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 114-116 °C

**R<sub>f</sub> Değeri:** 0,65 (S<sub>3</sub>), 0,60 (S<sub>4</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 2,280 (s, 3H, aromatik halkaya bağlı CH<sub>3</sub> protonları); 2,502-2,531 (m, 4H, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 3,142 (s, 2H, asetamido CH<sub>2</sub> protonları); 3,635-3,659 (t, 4H, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 4,257 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub> protonları); 7,147-7,166 (d, 2H,  $J_{3',2'} = J_{5',6'} = 7,6$  Hz, 3' ve 5' konumlarındaki protonlar); 7,235-7,255 (d, 2H,  $J_{2',3'} = J_{6',5'} = 8$  Hz, 2' ve 6' konumlarındaki protonlar); 7,498-7,525 (dd, 1H,  $J_{6,4} = 1,8$  Hz,  $J_{6,7} = 9$  Hz, 6 nolu proton); 7,565-7,587 (d, 1H,  $J_{7,6} = 8,8$  Hz, 7 nolu proton); 8,042-8,047 (d, 1H,  $J_{4,6} = 2$  Hz, 4 nolu proton); 9,843 (s, 1H, NH protonu).

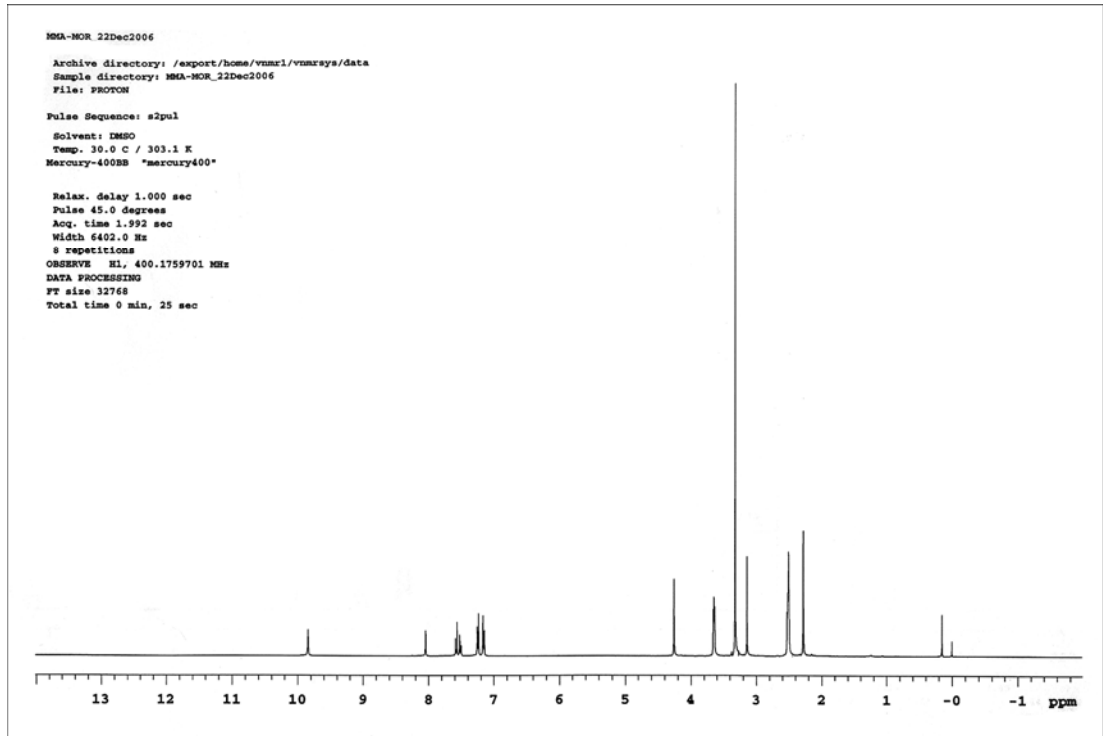
**MASS Spektrumu m/z (%X):** 366 (M+H)(100).



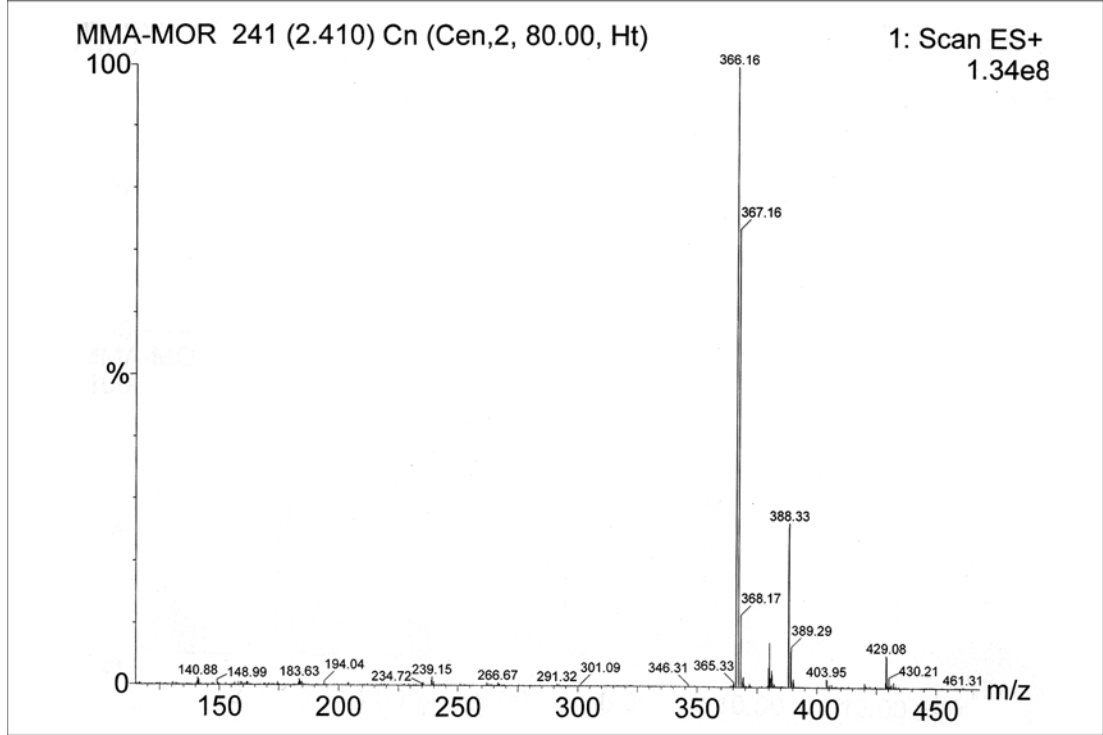
**IR Spektrumu (KBr Disk);  $\text{cm}^{-1}$ :** 3265-2784: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1659: amid C=O bağı gerilim bandı (amid I bandı); 1620: amid N-H bağı eğilim bandı (amid II bandı); 1568-1514: aromatik C=C ve C=N bağı gerilim bantları; 1485: oksazol halkası vibrasyonu; 1266-1038: C-O-C gerilim bantları; 960-624: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 69,02; H: 6,34; N: 11,50  
Bulunan: C: 68,26; H: 6,193; N: 11,24

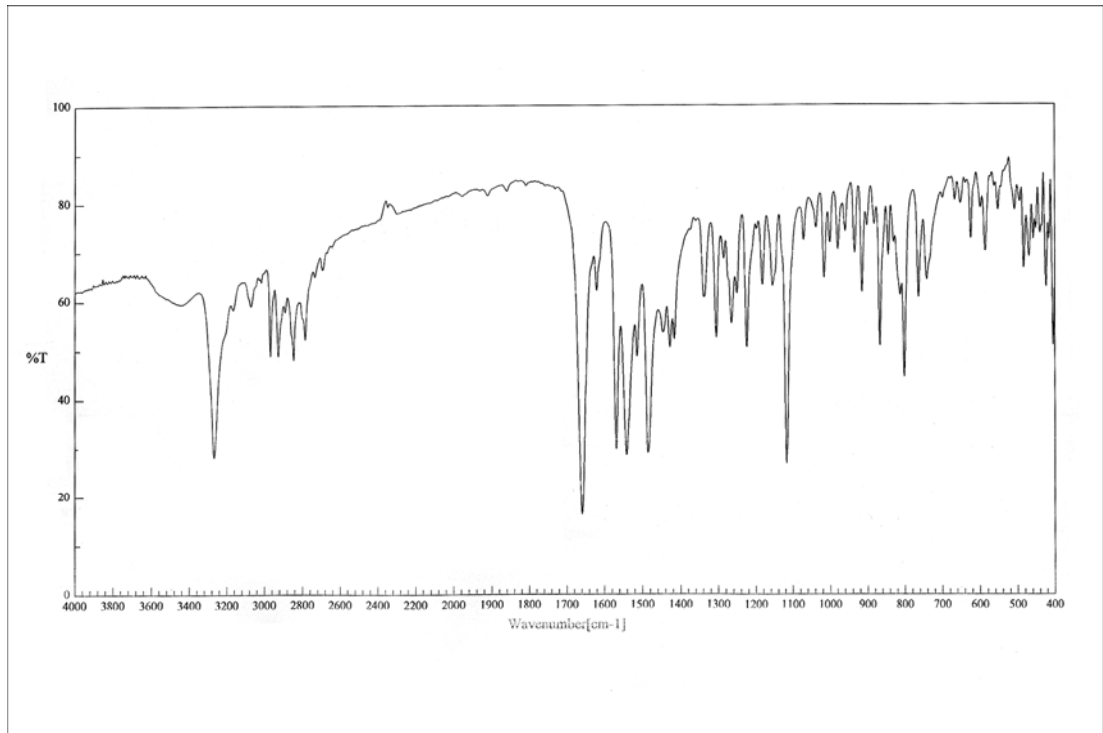
**Kapalı Formül:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$



**Şekil 3.4.** M2 kodlu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.

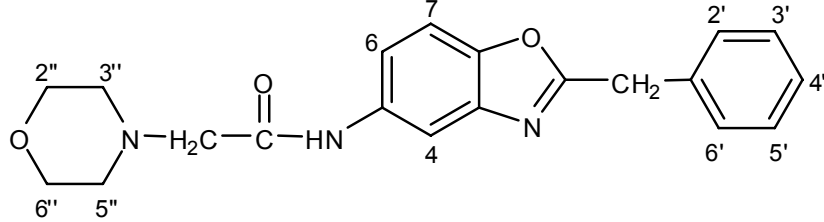


Şekil 3.5. M2 kodlu bileşiğin MASS spektrumu.



Şekil 3.6. M2 kodlu bileşiğin IR spektrumu.

**3.1.3. 2-Benzil-5-(2-(morfolin-4-il)asetamido)benzoksazol  
(M3)**



Yöntem 3'te açıklanan sentez yöntemiyle gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,002 mol (0,601 g) 2-benzil-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol, 0,002 mol (0,173 ml) morfolin, 0,006 mol (0,837 ml) trietilamin ve 3,5 ml N,N-dimetilformamid kullanıldı. %59,90 verimle 0,421 g saf ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 88-91 °C

**R<sub>f</sub> Değeri:** 0,64 (S<sub>3</sub>), 0,57 (S<sub>4</sub>)

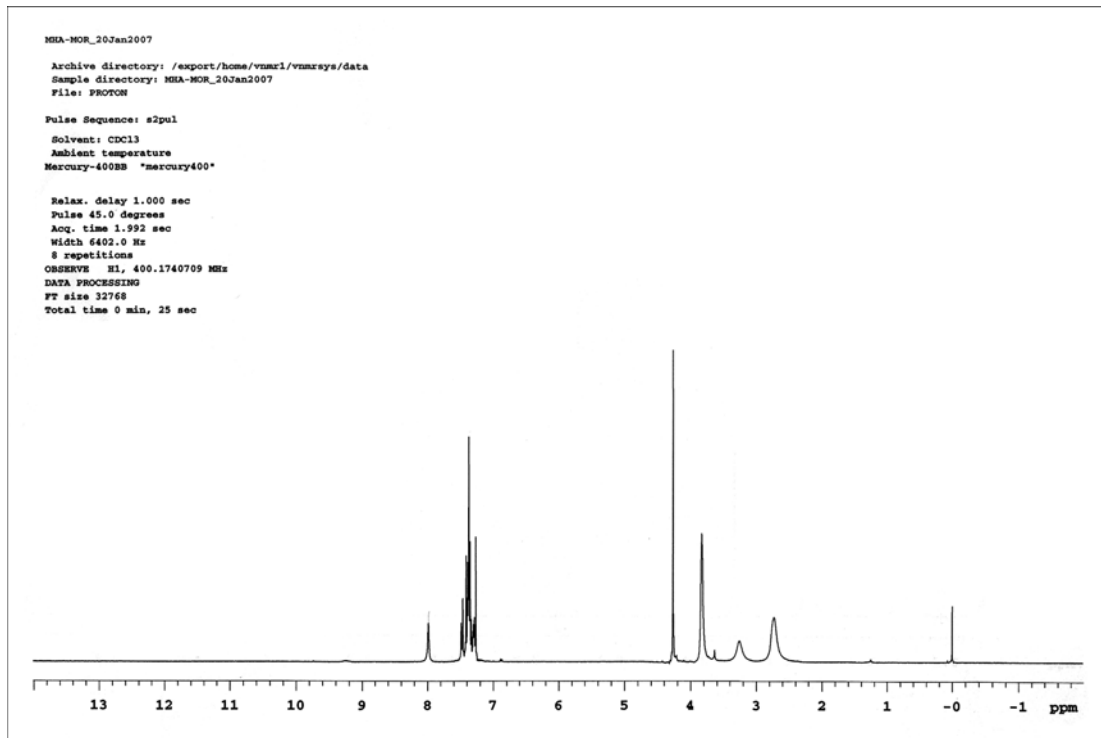
**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>); δ ppm:** 2,730 (s, 4H, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 3,253 (s, 2H, asetamido CH<sub>2</sub> protonları); 3,830 (s, 4H, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 4,267 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub> protonları); 7,268-7,371 (m, 5H, 2', 3', 4', 5' ve 6' konumlarındaki protonlar); 7,391-7,486 (m, 2H, 6 ve 7 konumlarındaki protonlar); 7,986 (s, 1H, 4 nolu proton); NH protonuna ait sinyal gözlenemedi.

**MASS Spektrumu m/z (%X):** 352 (M+H)(100).

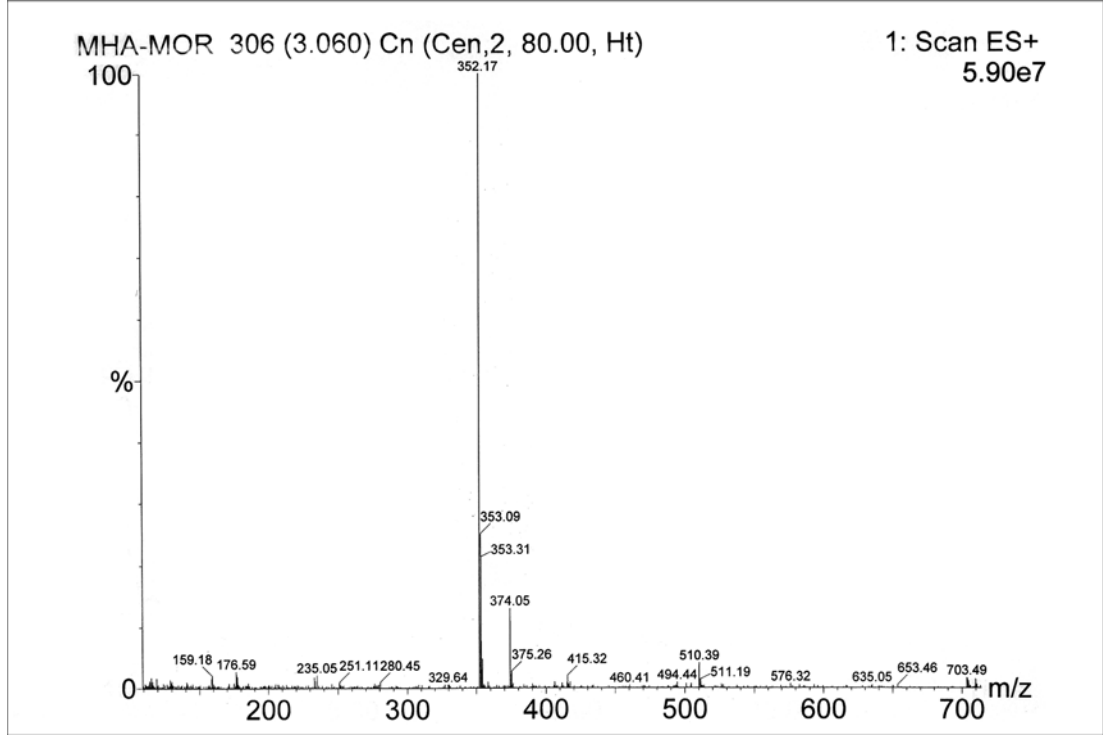
**IR Spektrumu (KBr Disk);  $\text{cm}^{-1}$ :** 3290-2821: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1676: amid C=O bağı gerilim bandı (amid I bandı); 1619: amid N-H bağı eğilim bandı (amid II bandı); 1567-1525: aromatik C=C ve C=N bağı gerilim bantları; 1486: oksazol halkası vibrasyonu; 1273-1032: C-O-C gerilim bantları; 944-649: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 68,36; H: 6,02; N: 11,96  
Bulunan: C: 67,63; H: 5,965; N: 11,70

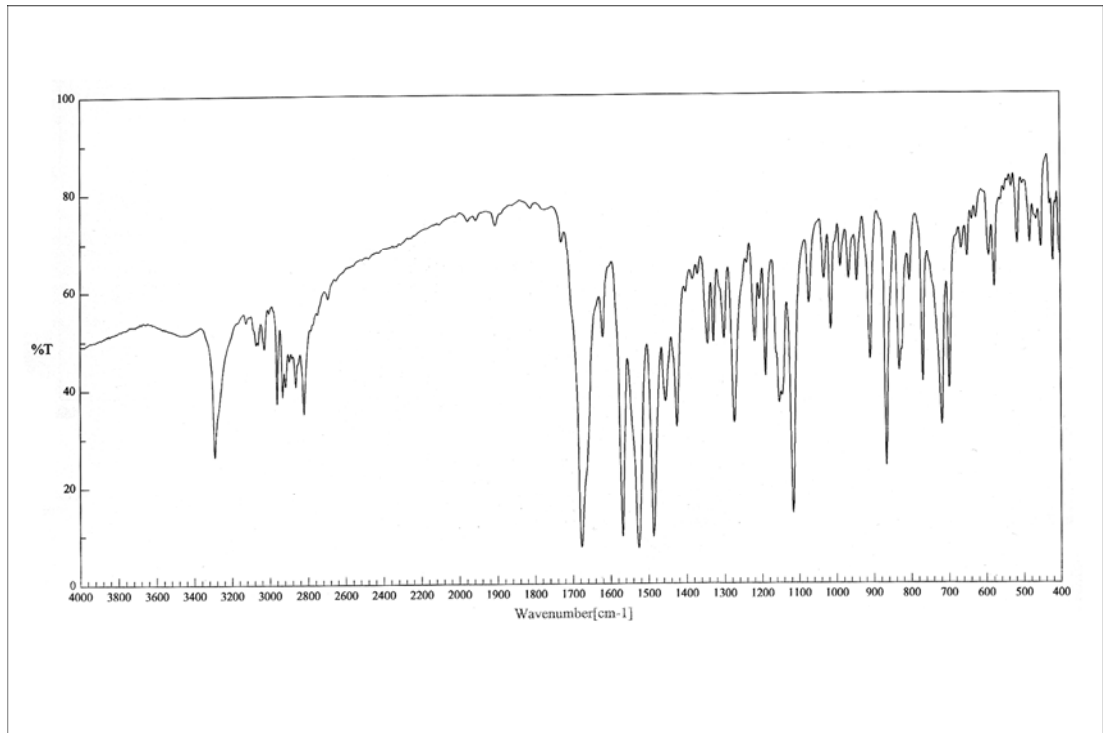
**Kapalı Formül:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$



**Şekil 3.7.** M3 kodlu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.

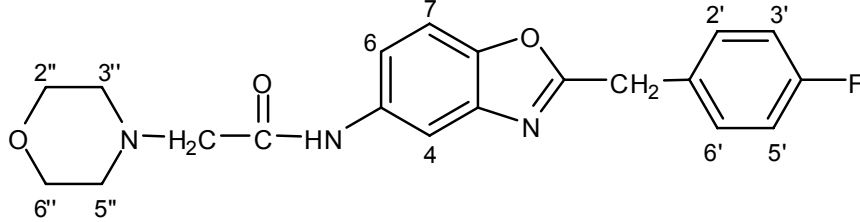


Şekil 3.8. M3 kodlu bileşiğin MASS spektrumu.



Şekil 3.9. M3 kodlu bileşiğin IR spektrumu.

**3.1.4. 2-(*p*-Florobenzil)-5-(2-(morfolin-4-il)asetamido)benzoksazol (M4)**



Yöntem 3'te açıklanan sentez yöntemiyle gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,002 mol (0,637 g) 2-(*p*-florobenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol, 0,002 mol (0,173 ml) morfolin, 0,006 mol (0,837 ml) trietilamin ve 3,5 ml N,N-dimetilformamid kullanıldı. %68,08 verimle 0,503 g saf ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 98-100 °C

**R<sub>f</sub> Değeri:** 0,68 (S<sub>3</sub>), 0,64 (S<sub>4</sub>)

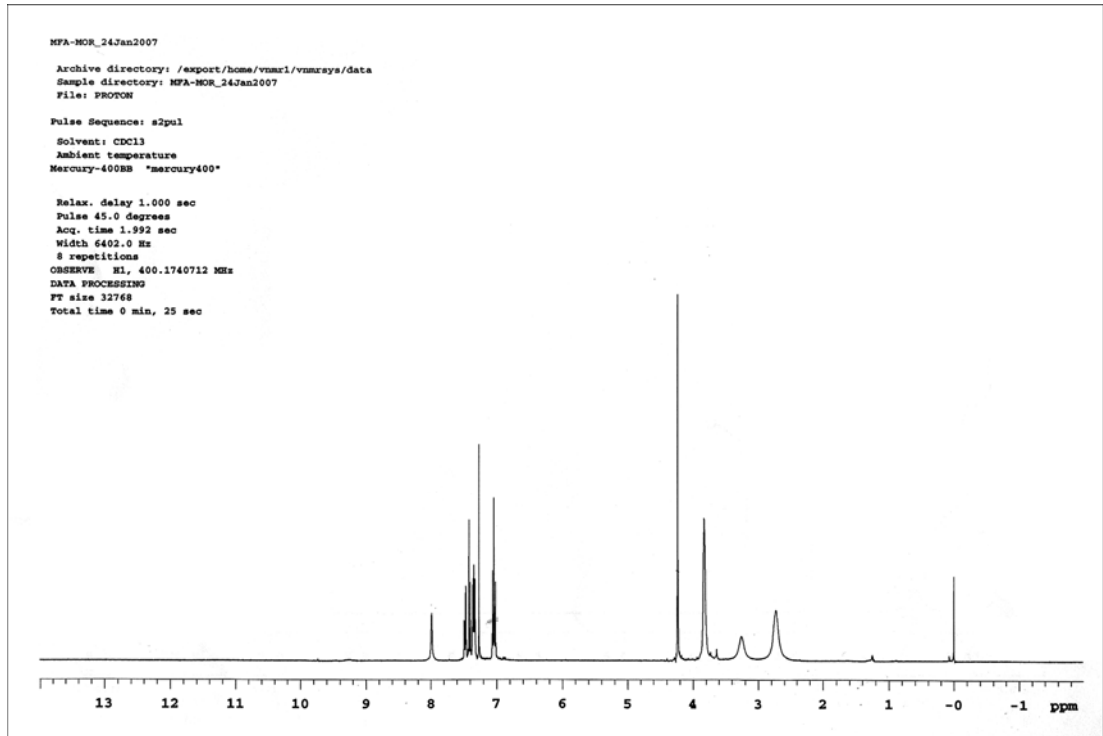
**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>); δ ppm:** 2,728 (s, 4H, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 3,256 (s, 2H, asetamido CH<sub>2</sub> protonları); 3,829 (s, 4H, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 4,234 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub> protonları); 7,016-7,060 (m, 2H, 3' ve 5' konumlarındaki protonlar); 7,326-7,361 (m, 2H, 2' ve 6' konumlarındaki protonlar); 7,396-7,417 (d, 1H,  $J_{7,6} = 8,4$  Hz, 7 nolu proton); 7,464-7,490 (dd, 1H,  $J_{6,4} = 1,8$  Hz,  $J_{6,7} = 8,6$  Hz, 6 nolu proton); 7,989 (s, 1H, 4 nolu proton); NH protonuna ait sinyal gözlenemedi.

**MASS Spektrumu m/z (%X):** 370 (M+H)(100).

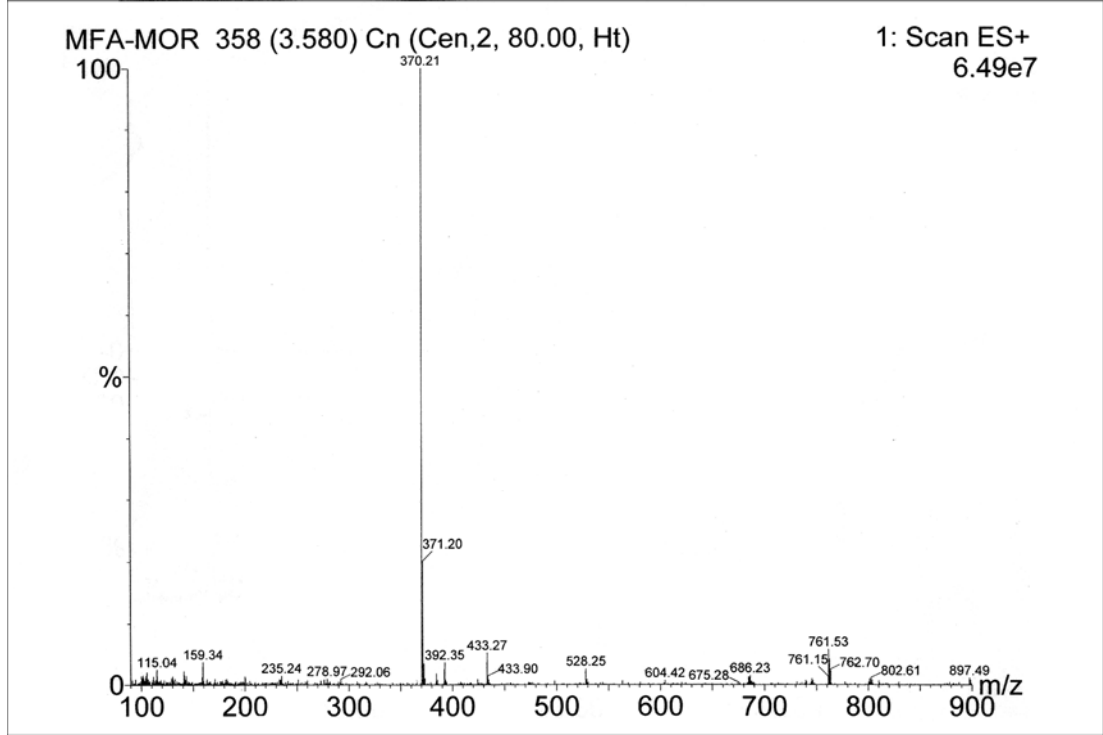
**IR Spektrumu (KBr Disk);  $\text{cm}^{-1}$ :** 3266-2781: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1660: amid C=O bağı gerilim bandı (amid I bandı); 1620: amid N-H bağı eğilim bandı (amid II bandı); 1567-1509: aromatik C=C ve C=N bağı gerilim bantları; 1485: oksazol halkası vibrasyonu; 1267-1071: C-O-C gerilim bantları; 960-624: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 65,03; H: 5,46; N: 11,38  
Bulunan: C: 64,68; H: 5,403; N: 11,22

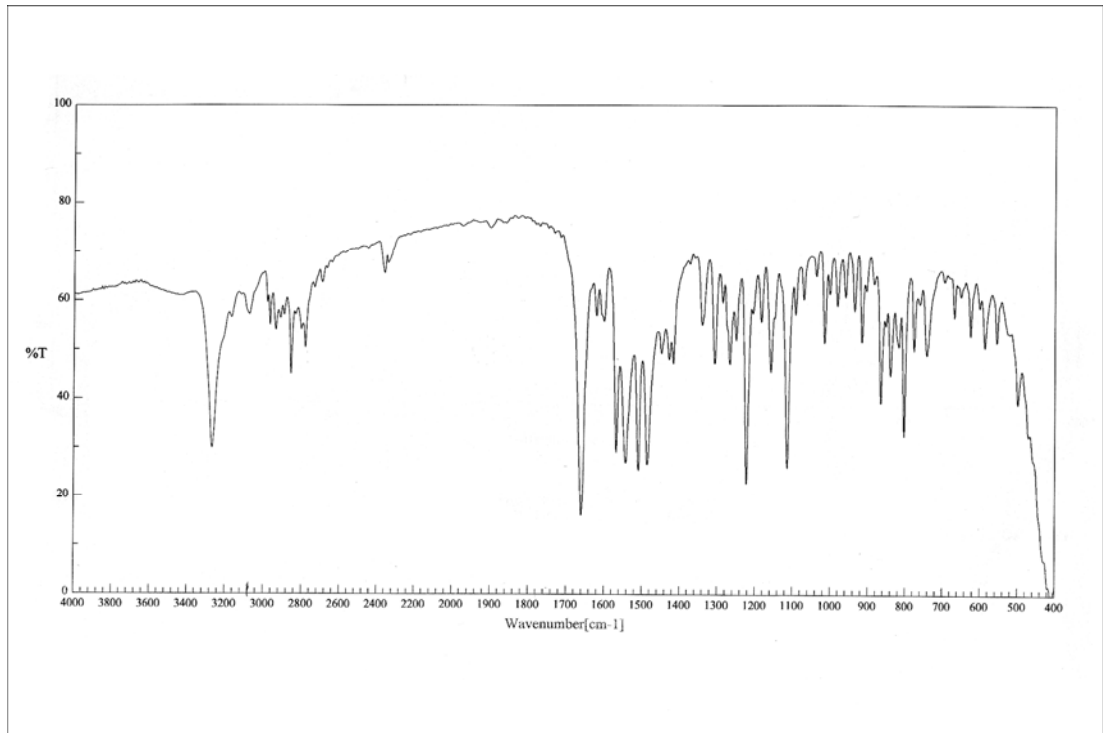
**Kapalı Formül:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$



**Şekil 3.10.** M4 kodlu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.



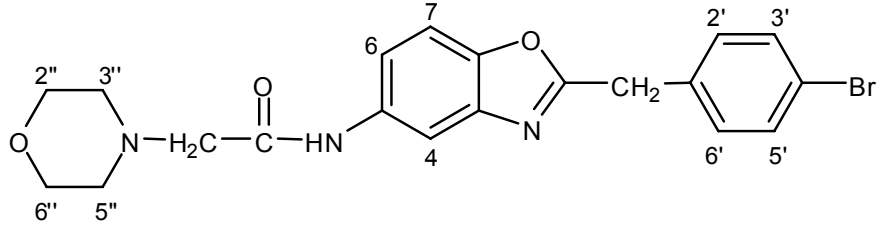
Şekil 3.11. M4 kodlu bileşiğin MASS spektrumu.



Şekil 3.12. M4 kodlu bileşiğin IR spektrumu.



**3.1.5. 2-(*p*-Bromobenzil)-5-(2-(morfolin-4-il)asetamido)benzoksazol (M5)**



Yöntem 3'te açıklanan sentez yöntemiyle gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,002 mol (0,759 g) 2-(*p*-bromobenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol, 0,002 mol (0,173 ml) morfolin, 0,006 mol (0,837 ml) trietilamin ve 3,5 ml N,N-dimetilformamid kullanıldı. %55,31 verimle 0,476 g saf ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 98-101 °C

**R<sub>f</sub> Değeri:** 0,65 (S<sub>3</sub>), 0,61 (S<sub>4</sub>)

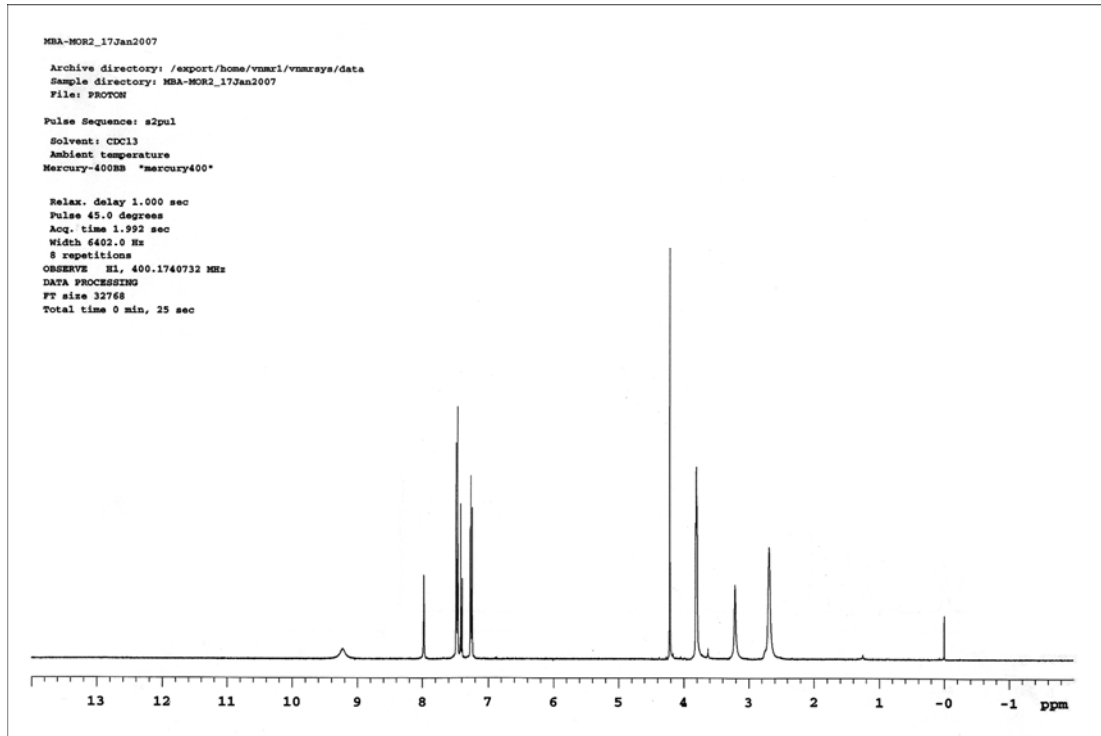
**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>); δ ppm:** 2,683 (s, 4H, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 3,213 (s, 2H, asetamido CH<sub>2</sub> protonları); 3,795-3,818 (t, 4H, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 4,213 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub> protonları); 7,241-7,269 (m, 2H, 3' ve 5' konumlarındaki protonlar); 7,394-7,484 (m, 4H, 6, 7, 2' ve 6' konumlarındaki protonlar); 7,975-7,979 (d, 1H, *J*<sub>4,6</sub>= 1,6 Hz, 4 nolu proton); 9,224 (s, 1H, NH protonu).

**MASS Spektrumu m/z (%X):** 430 (M+H)(100).

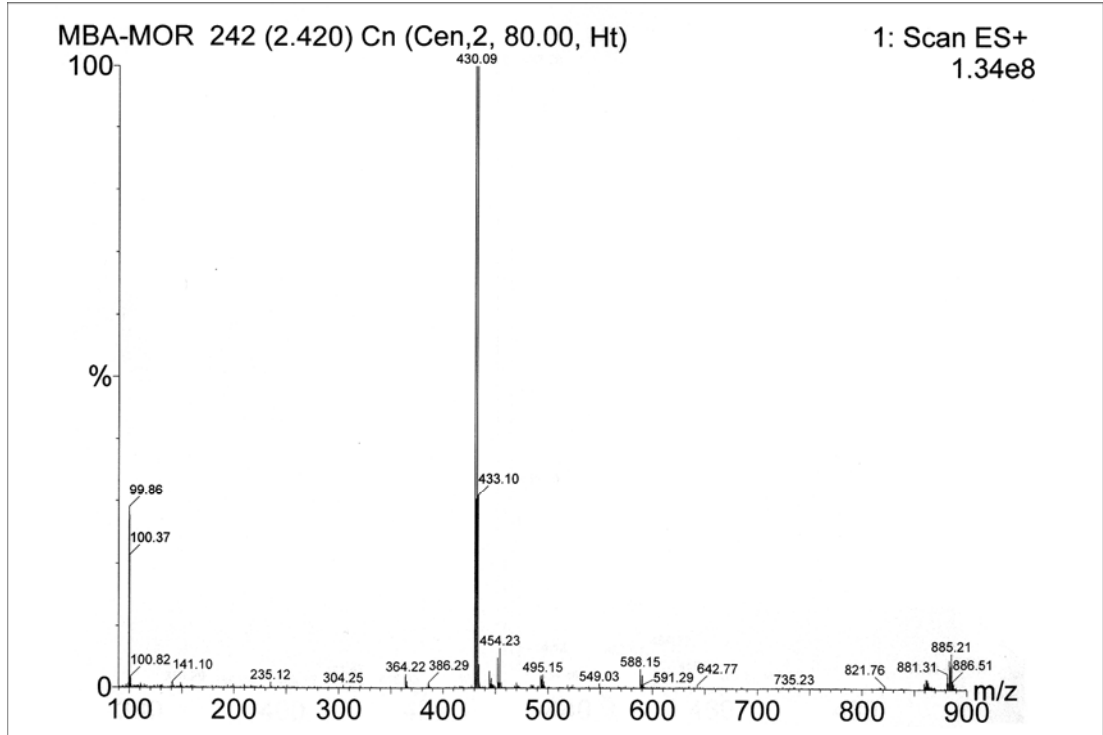
**IR Spektrumu (KBr Disk);  $\text{cm}^{-1}$ :** 3291-2822: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1674: amid C=O bağı gerilim bandı (amid I bandı); 1615: amid N-H bağı eğilim bandı (amid II bandı); 1569-1520: aromatik C=C ve C=N bağı gerilim bantları; 1485: oksazol halkası vibrasyonu; 1268-1032: C-O-C gerilim bantları; 943-637: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 55,83; H: 4,68; N: 9,77  
Bulunan: C: 53,63; H: 4,723; N: 9,428

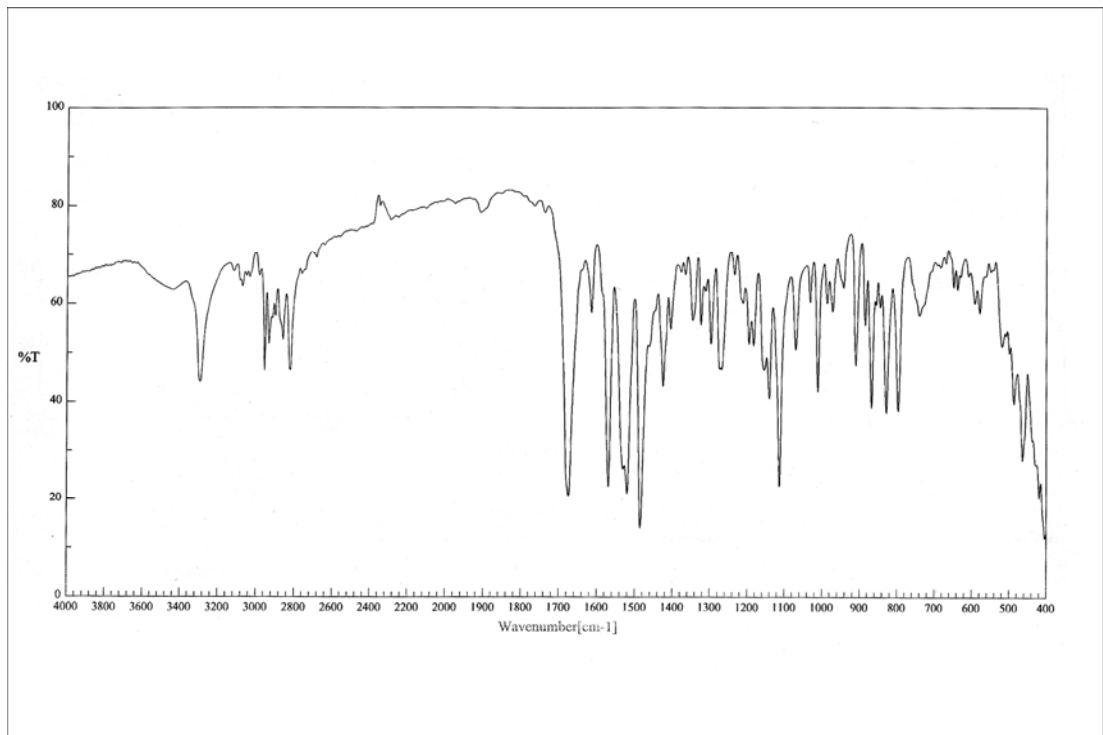
**Kapalı Formül:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$



**Şekil 3.13.** M5 kodlu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.

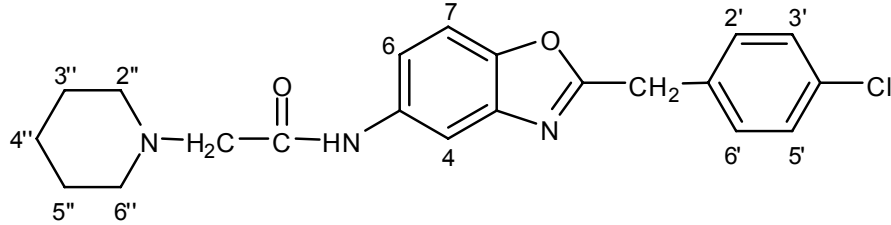


Şekil 3.14. M5 kodlu bileşiğin MASS spektrumu.



Şekil 3.15. M5 kodlu bileşiğin IR spektrumu.

**3.1.6. 2-(*p*-Klorobenzil)-5-(2-(piperidin-1-il)asetamido)benzoksazol (M6)**



Yöntem 3'te açıklanan sentez yöntemiyle gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,002 mol (0,670 g) 2-(*p*-klorobenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol, 0,002 mol (0,197 ml) piperidin, 0,006 mol (0,837 ml) trietilamin ve 3,5 ml N,N-dimetilformamid kullanıldı. %30,20 verimle 0,301 g saf ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 102-105 °C

**R<sub>f</sub> Değeri:** 0,74 (S<sub>5</sub>), 0,81 (S<sub>6</sub>)

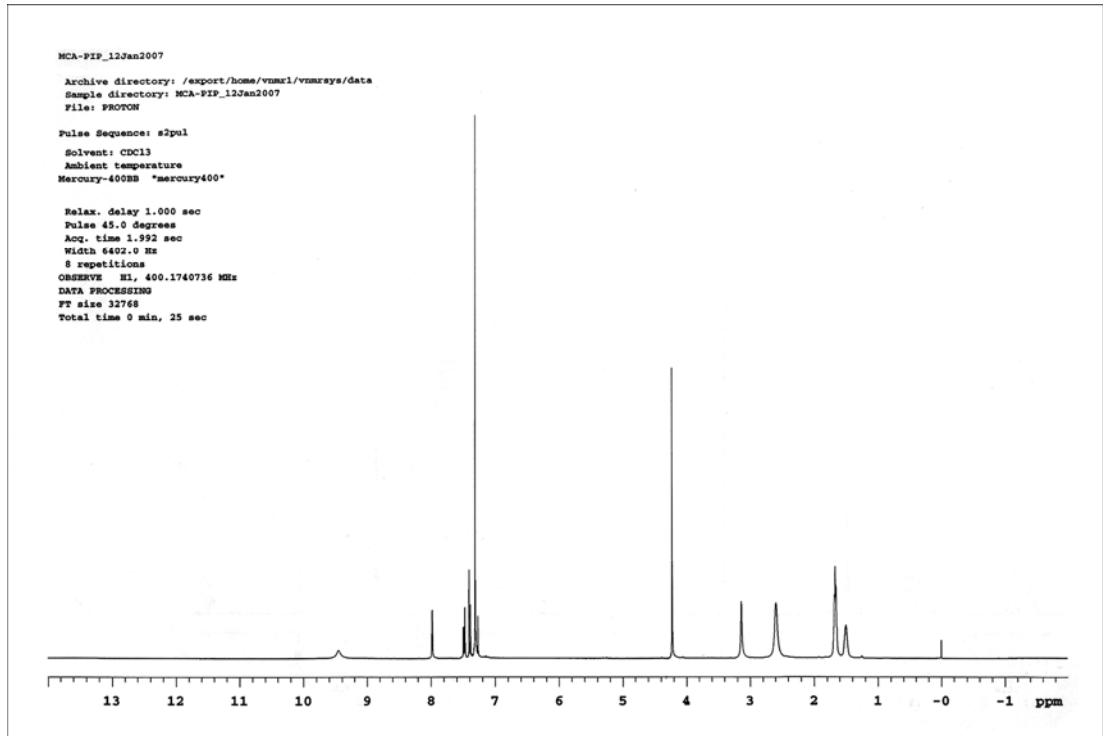
**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>); δ ppm:** 1,502 (s, 2H, 4'' konumundaki protonlar); 1,657-1,684 (t, 4H, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 2,591 (s, 4H, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 3,137 (s, 2H, asetamido CH<sub>2</sub> protonları); 4,226 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub> protonları); 7,290-7,334 (m, 4H, 2', 3', 5' ve 6' konumlarındaki protonlar); 7,385-7,407 (d, 1H,  $J_{7,6} = 8,8$  Hz, 7 nolu proton); 7,472-7,498 (dd, 1H,  $J_{6,4} = 2$  Hz,  $J_{6,7} = 8,4$  Hz, 6 nolu proton); 7,979-7,982 (d, 1H,  $J_{4,6} = 1,2$  Hz, 4 nolu konumdaki proton); 9,452 (s, 1H, NH protonu).

**MASS Spektrumu m/z (%X):** 384 (M+H)(100), 386 (36).

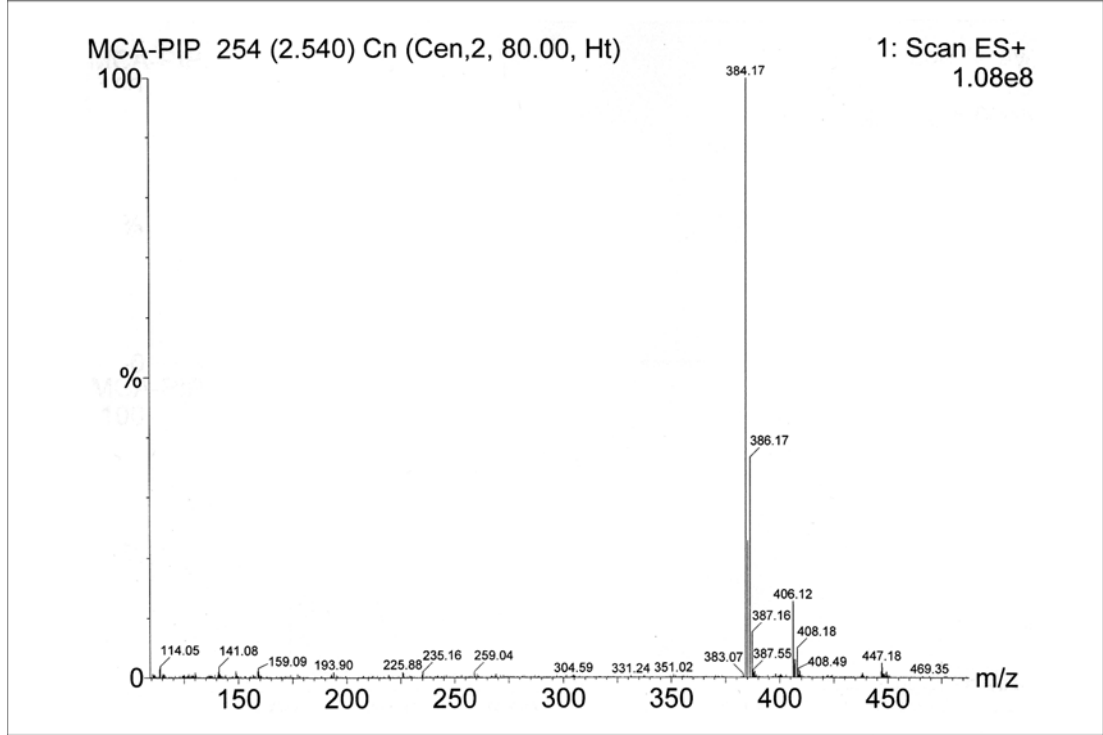
**IR Spektrumu (KBr Disk);  $\text{cm}^{-1}$ :** 3288-2752: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1684: amid C=O bağı gerilim bandı (amid I bandı); 1617: amid N-H bağı eğilim bandı (amid II bandı); 1566-1523: aromatik C=C ve C=N bağı gerilim bantları; 1483: oksazol halkası vibrasyonu; 1268-1038: C-O-C gerilim bantları; 946-614: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 65,71; H: 5,78; N: 10,95  
Bulunan: C: 65,15; H: 5,708; N: 10,85

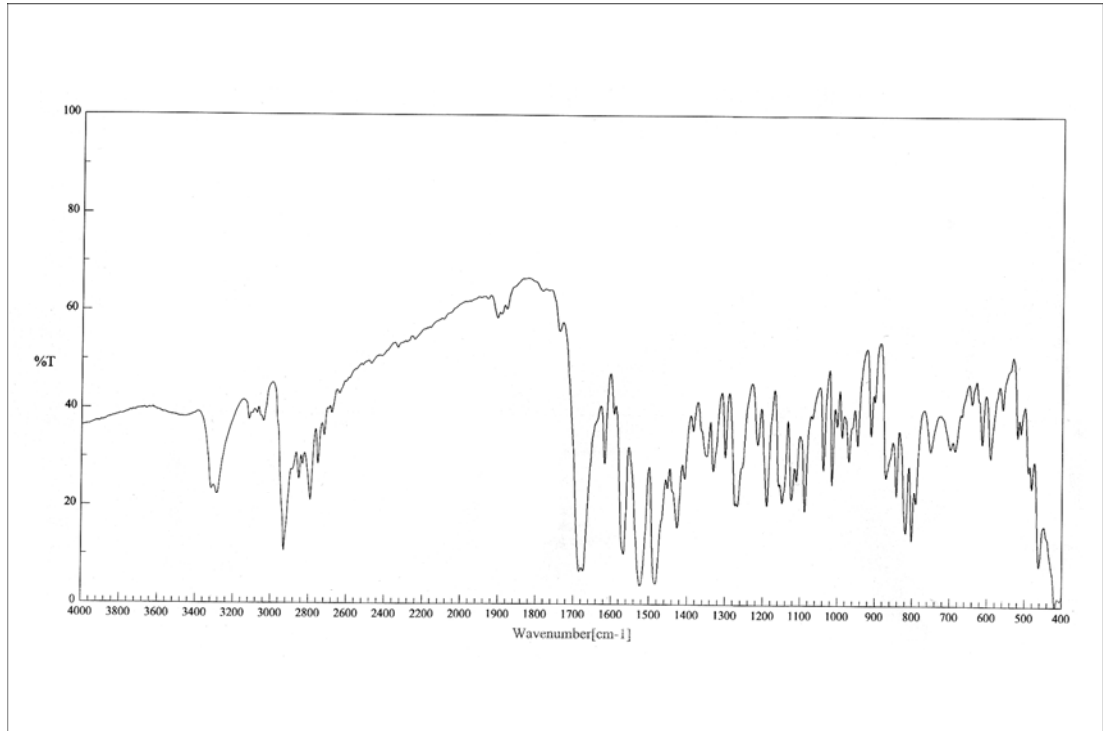
**Kapalı Formül:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$



**Şekil 3.16.** M6 kodlu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.

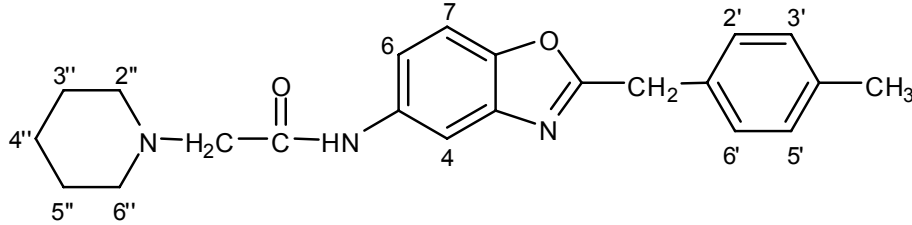


Şekil 3.17. M6 kodlu bileşiğin MASS spektrumu.



Şekil 3.18. M6 kodlu bileşiğin IR spektrumu.

**3.1.7. 2-(*p*-Metilbenzil)-5-(2-(piperidin-1-il)asetamido)benzoksazol (M7)**



Yöntem 3'te açıklanan sentez yöntemiyle gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,002 mol (0,629 g) 2-(*p*-metilbenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol, 0,002 mol (0,197 ml) piperidin, 0,006 mol (0,837 ml) trietilamin ve 3,5 ml N,N-dimetilformamid kullanıldı. %47,04 verimle 0,342 g saf ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 108-109 °C

**R<sub>f</sub> Değeri:** 0,71 (S<sub>5</sub>), 0,75 (S<sub>6</sub>)

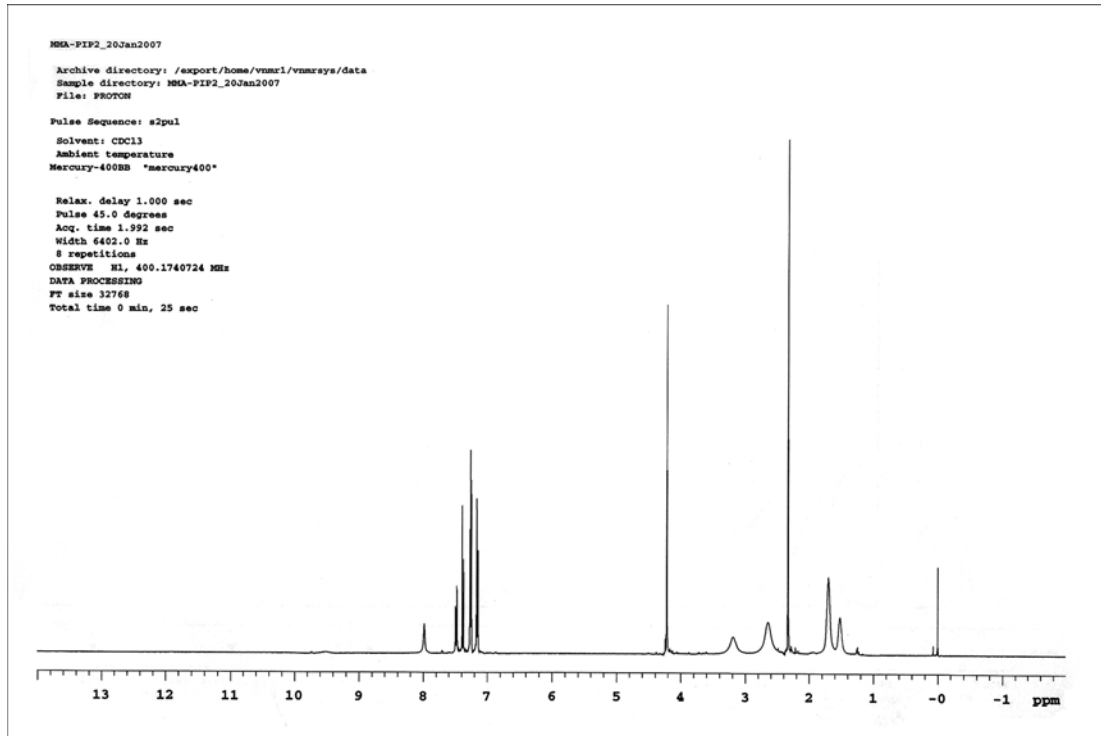
**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>); δ ppm:** 1,521 (s, 2H, 4'' konumundaki protonlar); 1,703 (s, 4H, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 2,331 (s, 3H, aromatik halkaya bağlı CH<sub>3</sub> protonları); 2,643 (s, 4H, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 3,192 (s, 2H, asetamido CH<sub>2</sub> protonları); 4,219 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub> protonları); 7,145-7,165 (d, 2H,  $J_{3',2'} = J_{5',6'} = 8$  Hz, 3' ve 5' konumlarındaki protonlar); 7,251-7,271 (d, 2H,  $J_{2',3'} = J_{6',5'} = 8$  Hz, 2' ve 6' konumlarındaki protonlar); 7,371-7,393 (d, 1H,  $J_{7,6'} = 8,8$  Hz, 7 nolu proton); 7,472-7,498 (dd, 1H,  $J_{6,4} = 2$  Hz,  $J_{6,7} = 8$  Hz, 4, 6 nolu proton); 7,985 (s, 1H, 4 nolu proton); NH protonuna ait sinyal gözlenemedi.

**MASS Spektrumu m/z (%X):** 364 (M+H)(100).

**IR Spektrumu (KBr Disk);  $\text{cm}^{-1}$ :** 3269-2776: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1660: amid C=O bağı gerilim bandı (amid I bandı); 1620: amid N-H bağı eğilim bandı (amid II bandı); 1567-1513: aromatik C=C ve C=N bağı gerilim bantları; 1483: oksazol halkası vibrasyonu; 1266-1041: C-O-C gerilim bantları; 959-612: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

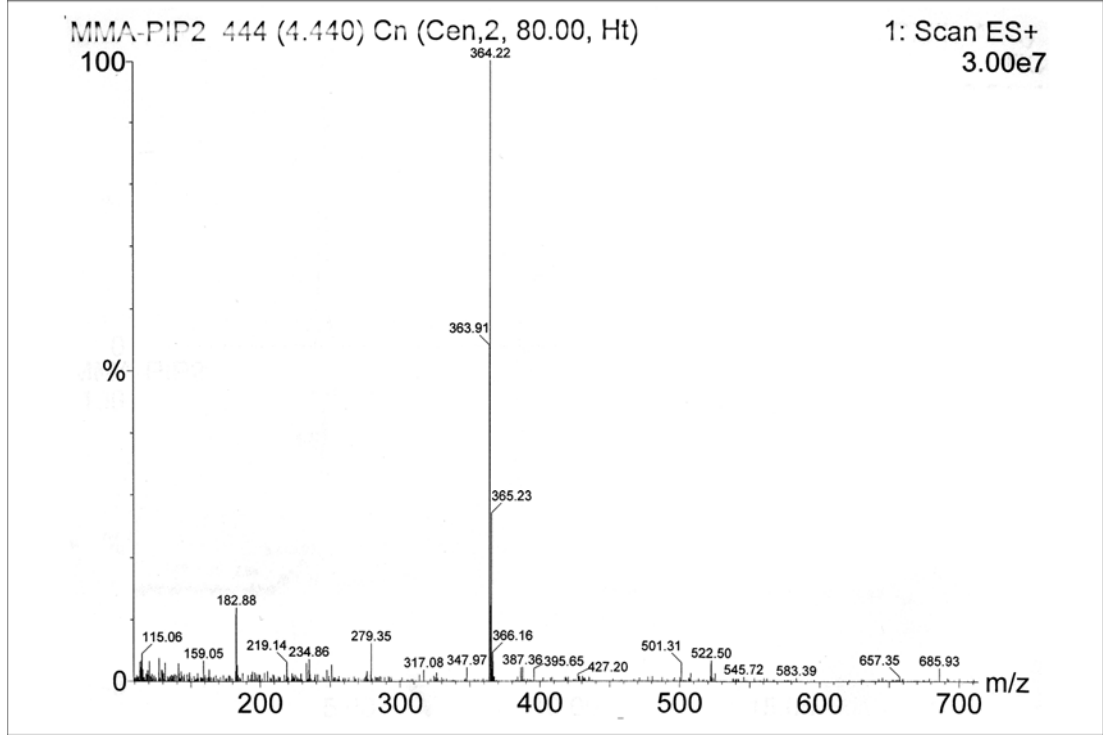
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 72,70; H: 6,93; N: 11,56  
Bulunan: C: 71,74; H: 6,924; N: 11,25

**Kapalı Formül:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$

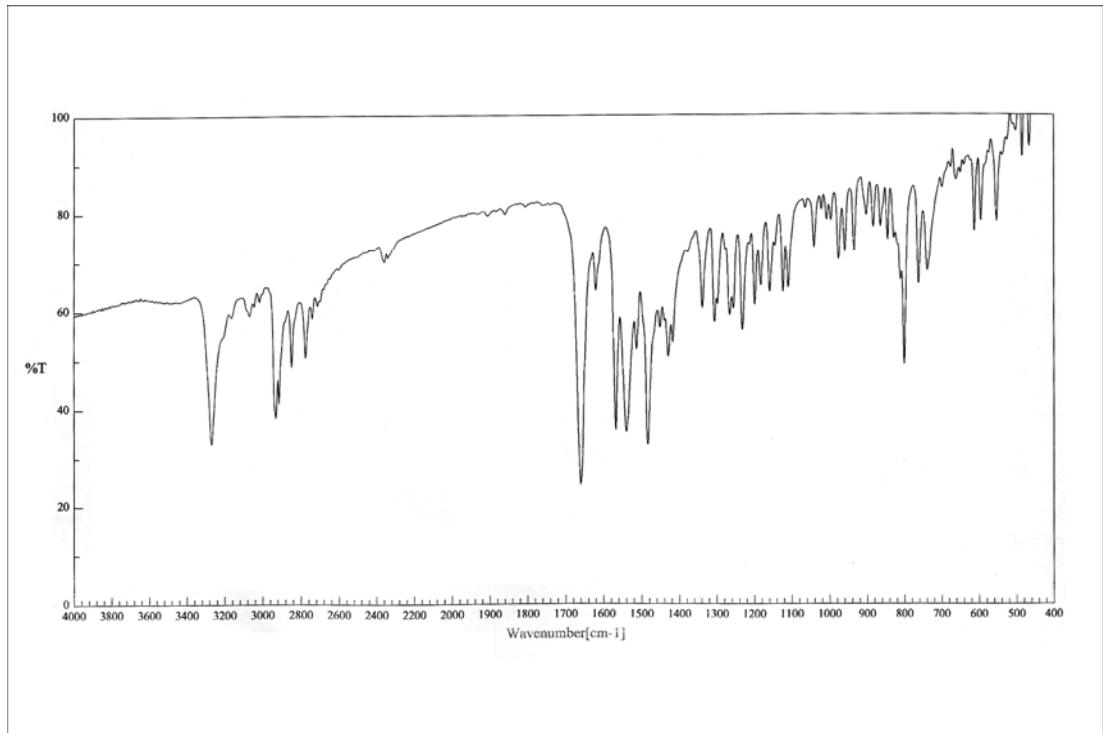


**Şekil 3.19.** M7 kodlu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.



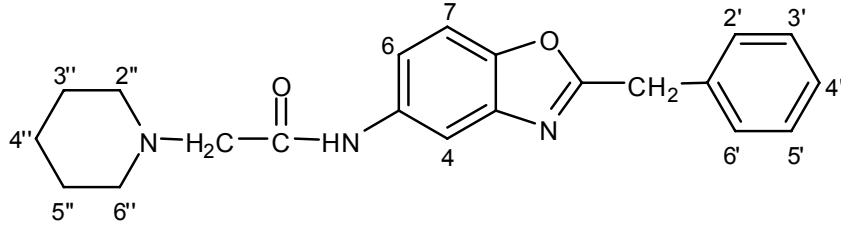


Şekil 3.20. M7 kodlu bileşiğin MASS spektrumu.



Şekil 3.21. M7 kodlu bileşiğin IR spektrumu.

**3.1.8. 2-Benzil-5-(2-(piperidin-1-il)asetamido)benzoksazol (M8)**



Yöntem 3'te açıklanan sentez yöntemiyle gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,002 mol (0,601 g) 2-benzil-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol, 0,002 mol (0,197 ml) piperidin, 0,006 mol (0,837 ml) trietilamin ve 3,5 ml N,N-dimetilformamid kullanıldı. %64,81 verimle 0,453 g saf ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 133-136 °C

**R<sub>f</sub> Değeri:** 0,68 (S<sub>5</sub>), 0,75 (S<sub>6</sub>)

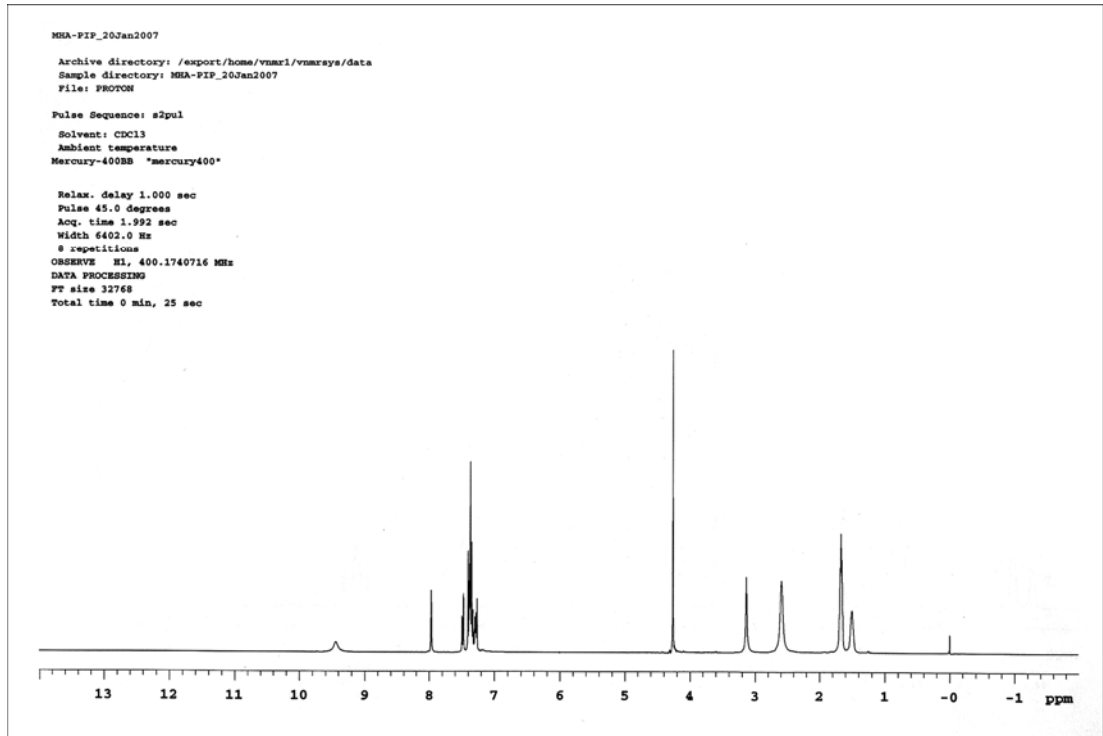
**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>); δ ppm:** 1,501 (s, 2H, 4'' konumundaki protonlar); 1,656-1,682 (t, 4H, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 2,590 (s, 4H, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 3,134 (s, 2H, asetamido CH<sub>2</sub> protonları); 4,261 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub> protonları); 7,281-7,364 (m, 5H, 2', 3', 4', 5' ve 6' konumlarındaki protonlar); 7,381-7,402 (d, 1H, *J*<sub>7,6</sub>= 8,4 Hz, 7 nolu proton); 7,469-7,494 (dd, 1H, *J*<sub>6,4</sub>= 1,6 Hz, *J*<sub>6,7</sub>= 8,4 Hz, 6 nolu proton); 7,971 (s, 1H, 4 nolu proton); 9,438 (s, 1H, NH protonu).

**MASS Spektrumu m/z (%X):** 350 (M+H)(100).

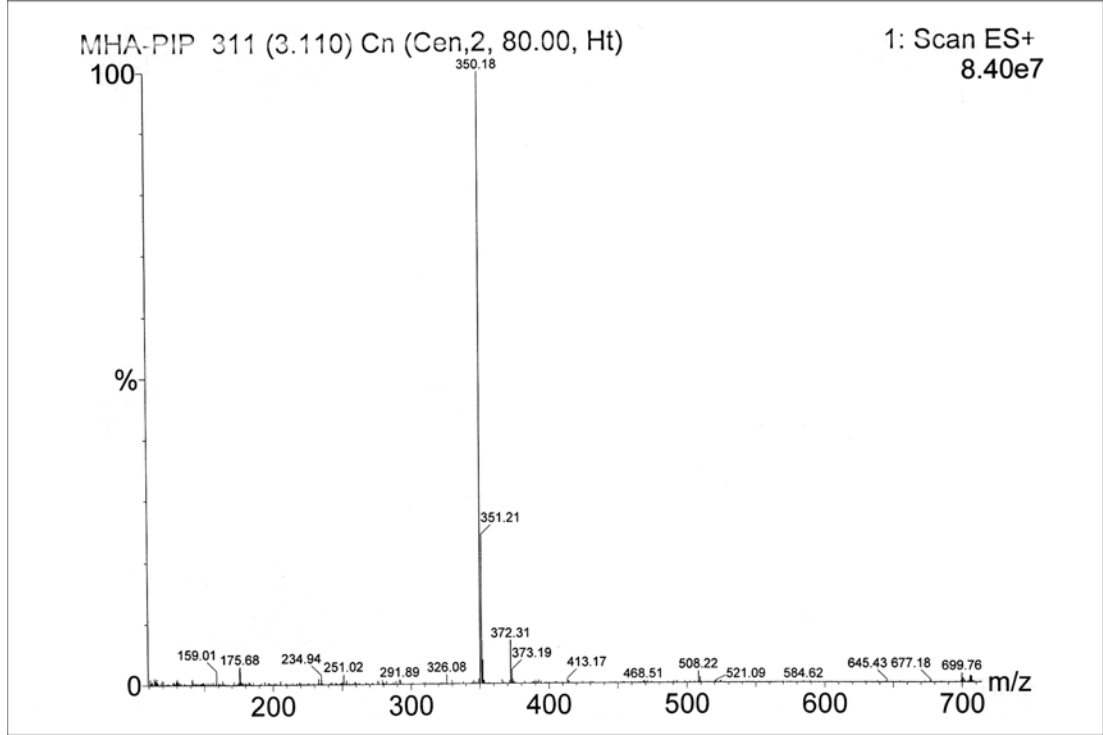
**IR Spektrumu (KBr Disk);  $\text{cm}^{-1}$ :** 3290-2753: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1681: amid C=O bağı gerilim bandı (amid I bandı); 1618: amid N-H bağı eğilim bandı (amid II bandı); 1568-1524: aromatik C=C ve C=N bağı gerilim bantları; 1486: oksazol halkası vibrasyonu; 1277-1038: C-O-C gerilim bantları; 945-619: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 72,18; H: 6,63; N: 12,03  
Bulunan: C: 71,40; H: 6,681; N: 11,83

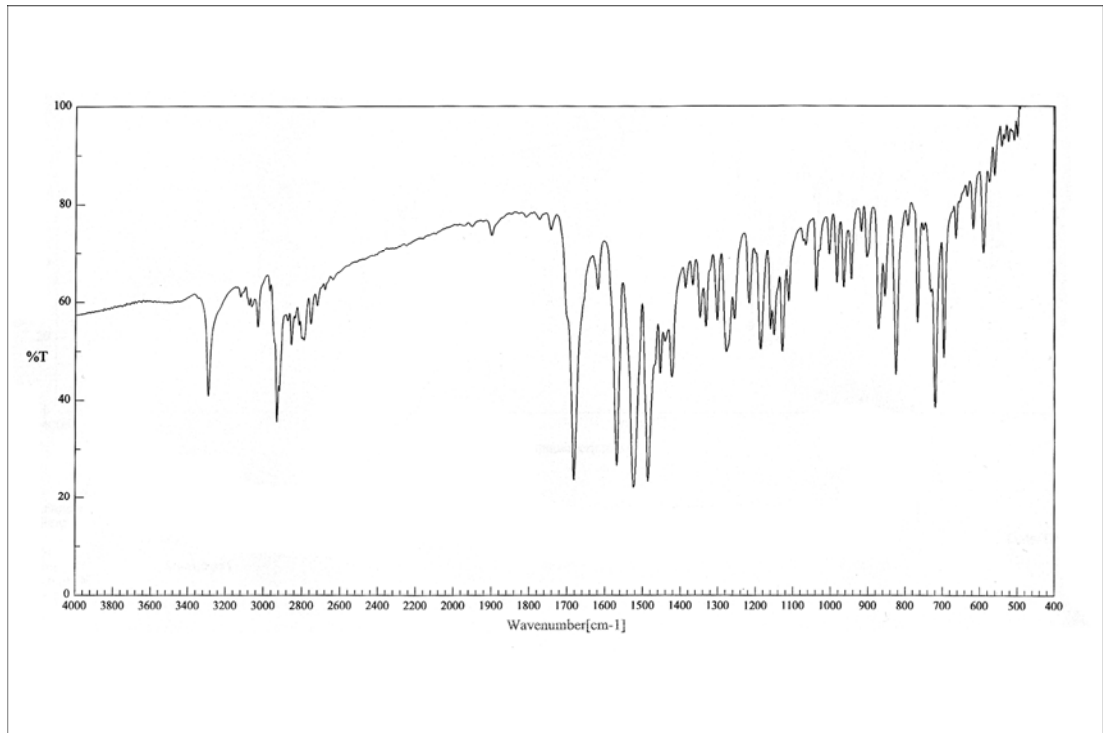
**Kapalı Formül:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$



**Şekil 3.22.** M8 kodlu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.

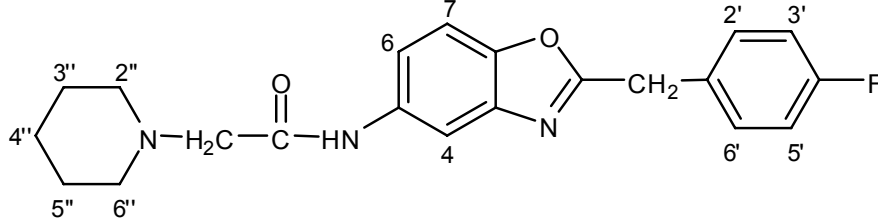


Şekil 3.23. M8 kodlu bileşiğin MASS spektrumu.



Şekil 3.24. M8 kodlu bileşiğin IR spektrumu.

**3.1.9. 2-(*p*-Florobenzil)-5-(2-(piperidin-1-il)asetamido)benzoksazol (M9)**



Yöntem 3'te açıklanan sentez yöntemiyle gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,00156 mol (0,500 g) 2-(*p*-florobenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol, 0,00156 mol (0,154 ml) piperidin, 0,00468 mol (0,653 ml) trietilamin ve 2,73 ml *N,N*-dimetilformamid kullanıldı. %73,79 verimle 0,423 g saf ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 91-94 °C

**R<sub>f</sub> Değeri:** 0,67 (S<sub>5</sub>), 0,78 (S<sub>6</sub>)

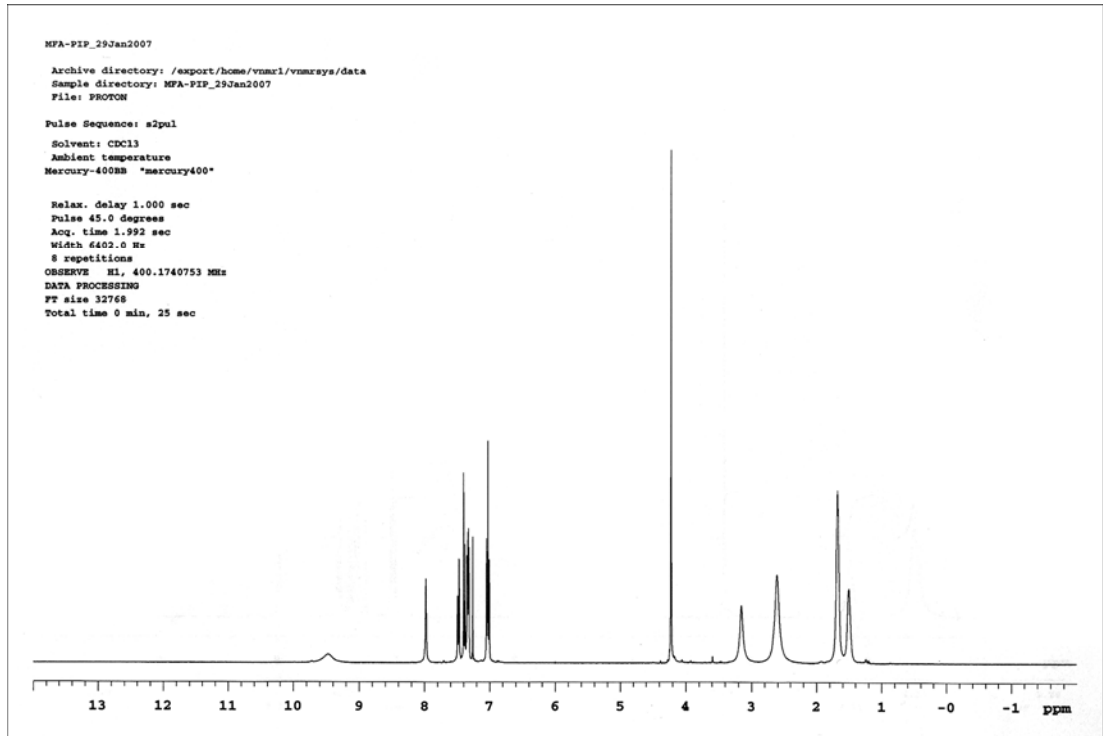
**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>); δ ppm:** 1,501 (s, 2H, 4'' konumundaki protonlar); 1,675 (s, 4H, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 2,608 (s, 4H, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 3,154 (s, 2H, asetamido CH<sub>2</sub> protonları); 4,221 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub> protonları); 7,004-7,047 (m, 2H, 3' ve 5' konumlarındaki protonlar); 7,315-7,349 (m, 2H, 2' ve 6' konumlarındaki protonlar); 7,378-7,399 (d, 1H, *J*<sub>7,6</sub>= 8,4 Hz, 7 nolu proton); 7,467-7,493 (dd, 1H, *J*<sub>6,4</sub>= 2 Hz, *J*<sub>6,7</sub>= 8,4 Hz, 6 nolu proton); 7,979 (s, 1H, 4 nolu proton); 9,473 (s, 1H, NH protonu).

**MASS Spektrumu m/z (%X):** 368 (M+H)(100).

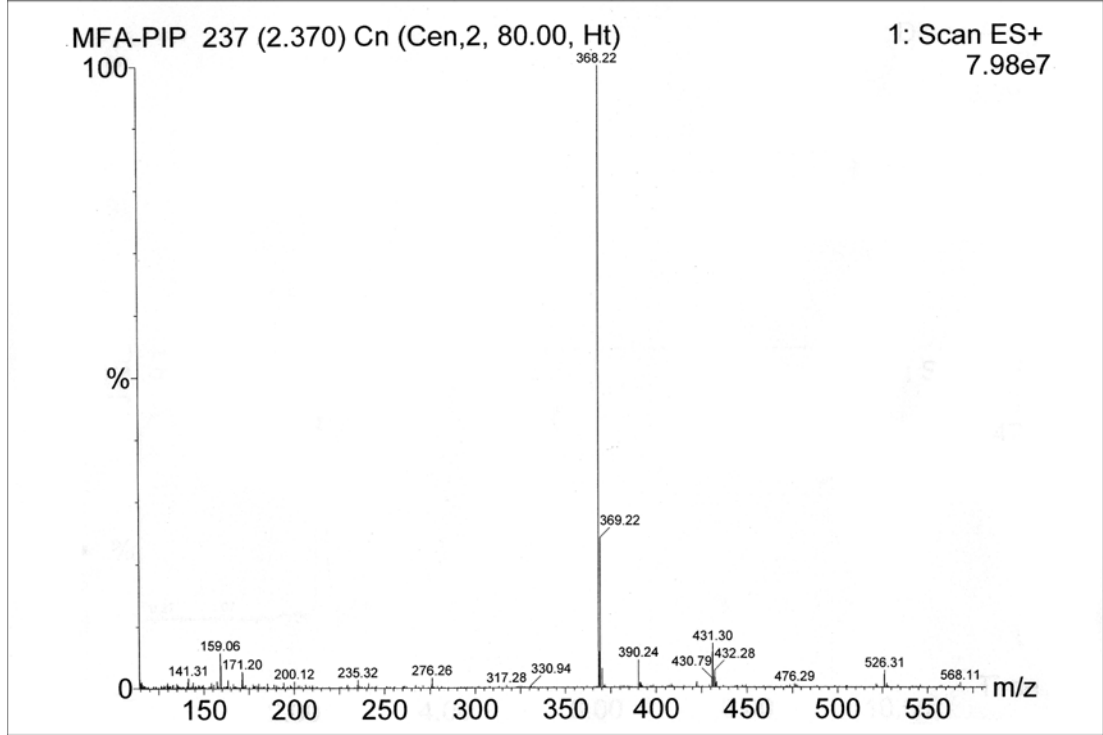
**IR Spektrumu (KBr Disk);  $\text{cm}^{-1}$ :** 3305-2758: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1695: amid C=O bağı gerilim bandı (amid I bandı); 1606: amid N-H bağı eğilim bandı (amid II bandı); 1578-1510: aromatik C=C ve C=N bağı gerilim bantları; 1485: oksazol halkası vibrasyonu; 1267-1020: C-O-C gerilim bantları; 972-618: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 68,65; H: 6,04; N: 11,44  
Bulunan: C: 68,24; H: 5,663; N: 11,33

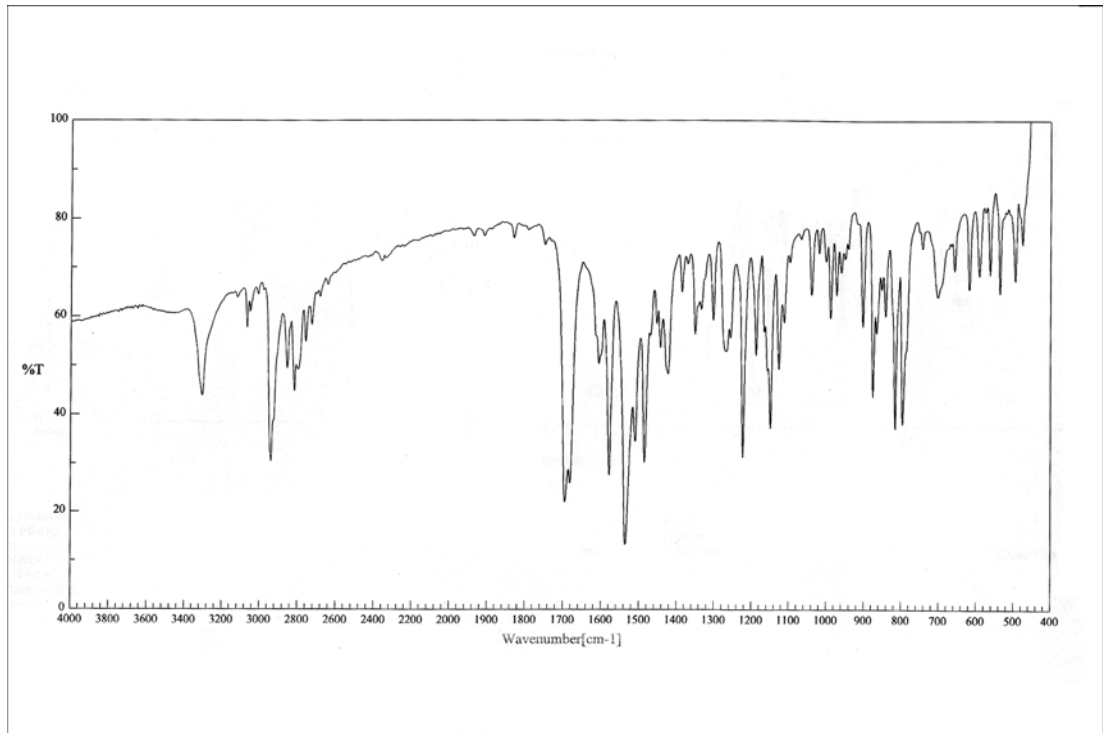
**Kapalı Formül:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$



**Şekil 3.25.** M9 kodlu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.

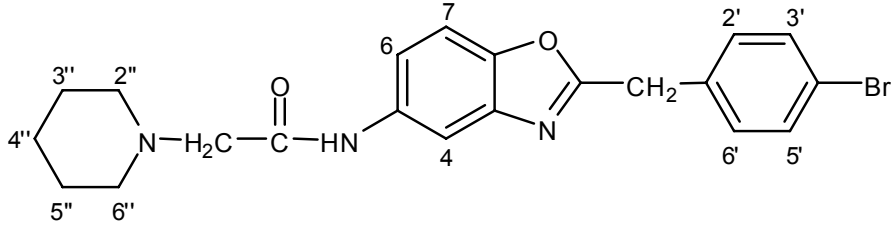


Şekil 3.26. M9 kodlu bileşiğin MASS spektrumu.



Şekil 3.27. M9 kodlu bileşiğin IR spektrumu.

**3.1.10. 2-(*p*-Bromobenzil)-5-(2-(piperidin-1-il)asetamido)benzoksazol (M10)**



Yöntem 3'te açıklanan sentez yöntemiyle gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,002 mol (0,759 g) 2-(*p*-bromobenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol, 0,002 mol (0,197 ml) piperidin, 0,006 mol (0,837 ml) trietilamin ve 3,5 ml N,N-dimetilformamid kullanıldı. %19,72 verimle 0,169 g saf ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 102-105 °C

**R<sub>f</sub> Değeri:** 0,70 (S<sub>5</sub>), 0,78 (S<sub>6</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>); δ ppm:** 1,518 (s, 2H, 4'' konumundaki protonlar); 1,693 (s, 4H, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 2,633 (s, 4H, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 3,179 (s, 2H, asetamido CH<sub>2</sub> protonları); 4,210 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub> protonları); 7,240-7,262 (d, 2H,  $J_{3',2'} = J_{5',6'} = 8,8$  Hz, 3' ve 5' konumlarındaki protonlar); 7,384-7,503 (m, 4H, 6, 7, 2' ve 6' konumlarındaki protonlar); 7,993 (s, 1H, 4 nolu proton); 9,518 (s, 1H, NH protonu).

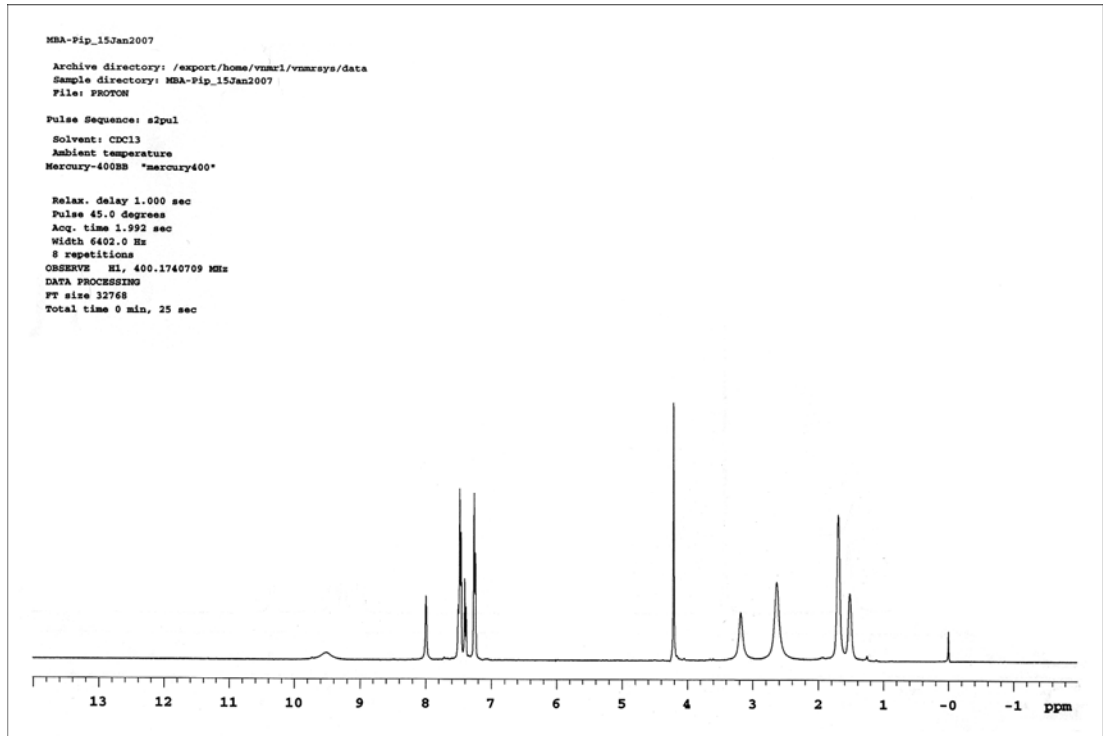
**MASS Spektrumu m/z (%X):** 428 (M+H)(100).



**IR Spektrumu (KBr Disk);  $\text{cm}^{-1}$ :** 3286-2791: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1683: amid C=O bağı gerilim bandı (amid I bandı); 1617: amid N-H bağı eğilim bandı (amid II bandı); 1566-1525: aromatik C=C ve C=N bağı gerilim bantları; 1484: oksazol halkası vibrasyonu; 1269-1038: C-O-C gerilim bantları; 911-617: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

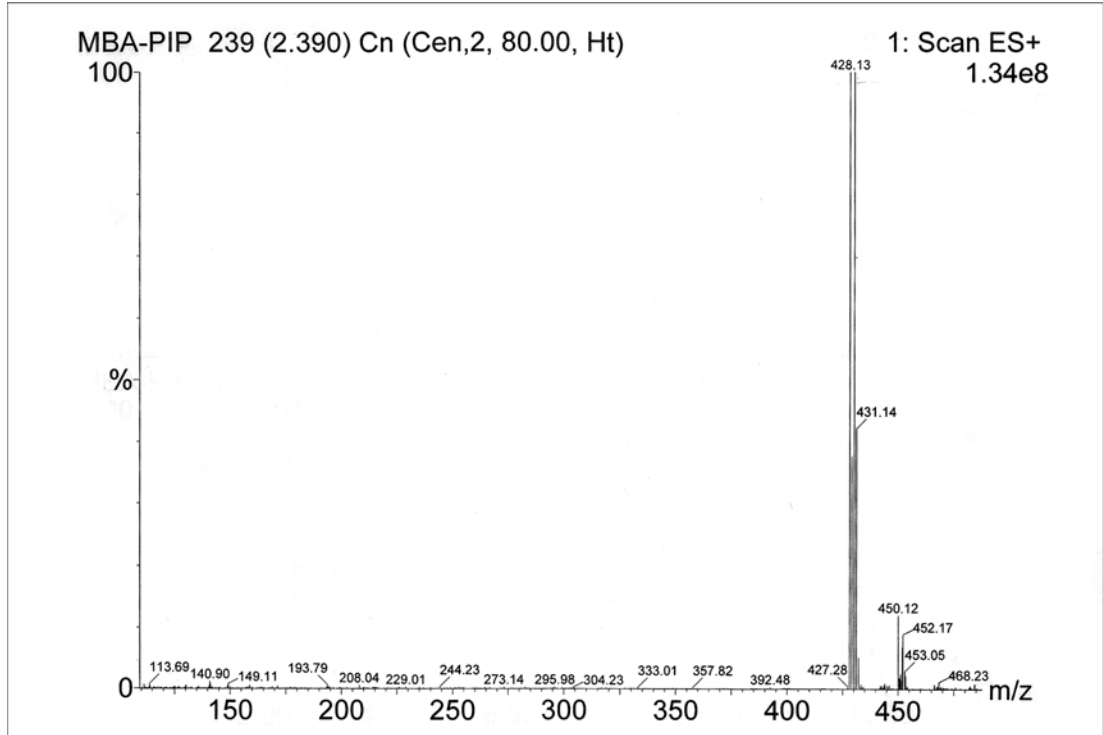
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 58,89; H: 5,18; N: 9,81  
Bulunan: C: 55,44; H: 4,892<sup>(a)</sup>; N: 9,283

**Kapalı Formül:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$

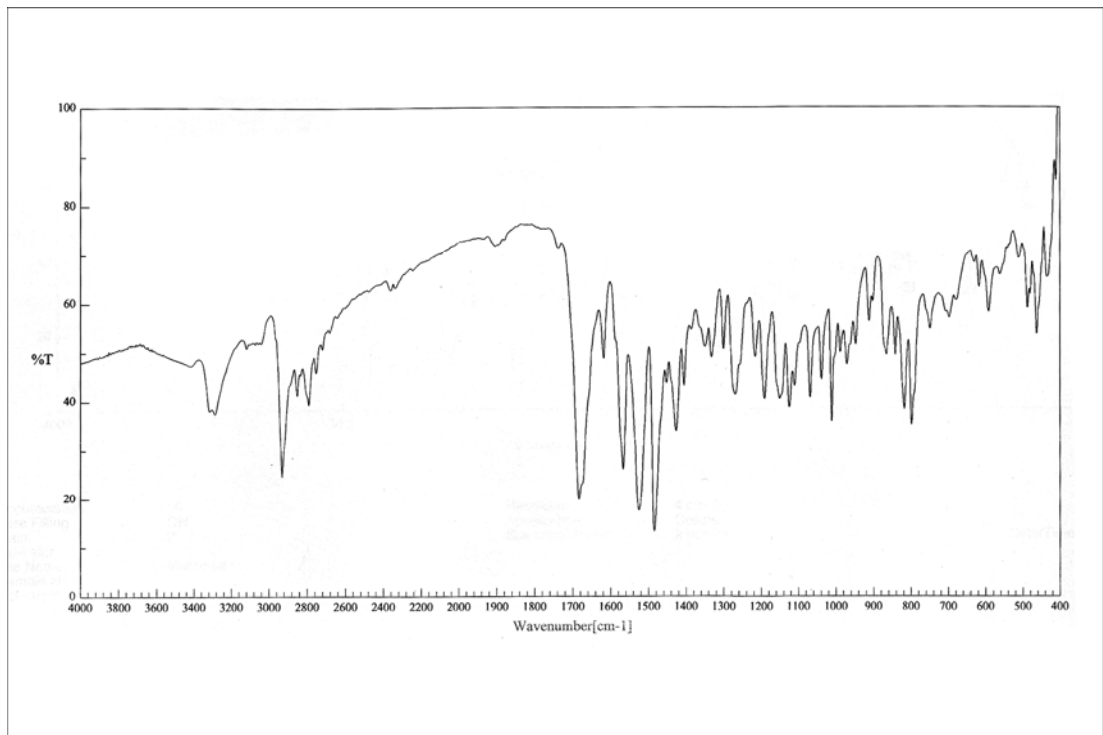


**Şekil 3.28.** M10 kodlu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.

<sup>(a)</sup> M10 kodlu bileşiğin elementel analizi sonucu bulunan hidrojen miktarı % 4'lük sınırı aşmaktadır (% 7 civarında).

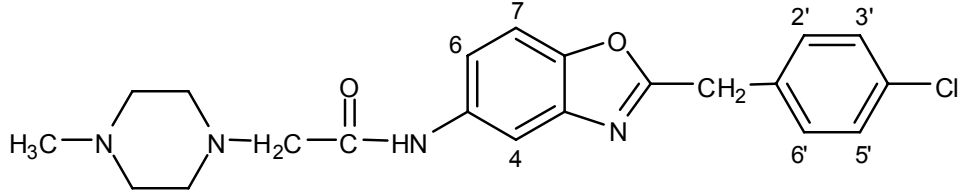


Şekil 3.29. M10 kodlu bileşiğin MASS spektrumu.



Şekil 3.30. M10 kodlu bileşiğin IR spektrumu.

**3.1.11. 2-(*p*-Klorobenzil)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)asetamido) benzoksazol (M11)**



Yöntem 4'te açıklanan sentez yöntemiyle gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,002 mol (0,670 g) 2-(*p*-klorobenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol, 0,002 mol (0,222 ml) 1-metilpiperazin, 0,006 mol (0,837 ml) trietilamin ve 3,5 ml N,N-dimetilformamid kullanıldı. %37,22 verimle 0,297 g saf ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 121-124 °C

**R<sub>f</sub> Değeri:** 0,58 (S<sub>7</sub>), 0,58 (S<sub>8</sub>)

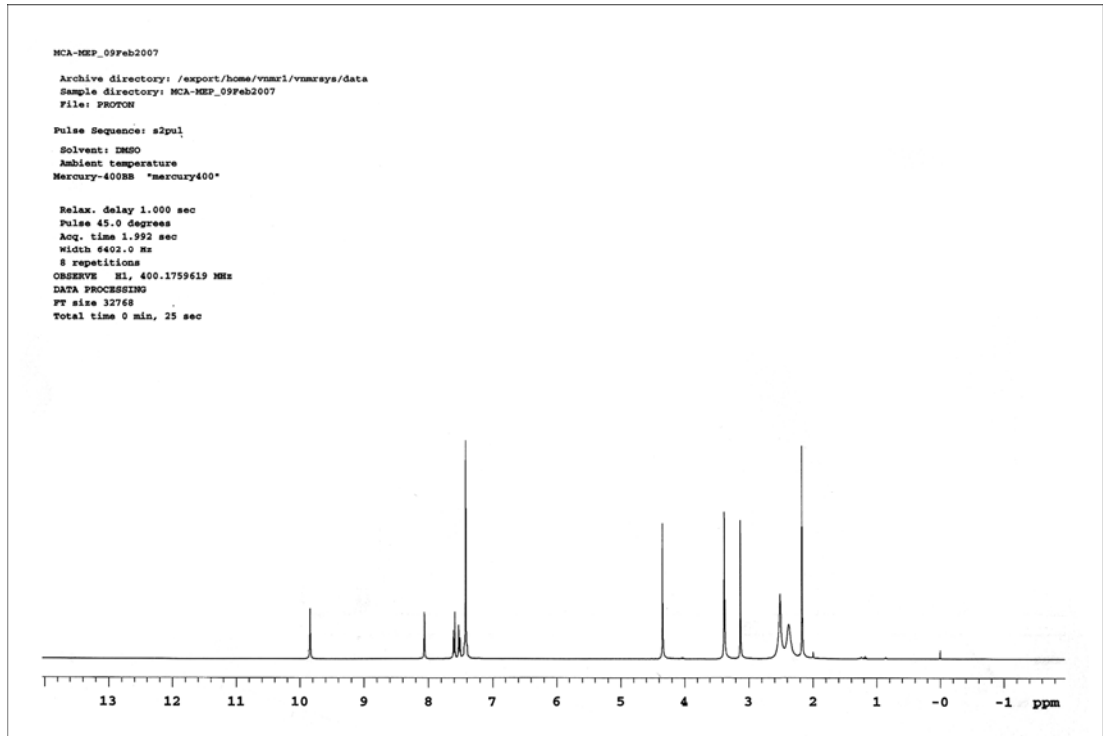
**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 2,168 (s, 3H, piperazine bağlı CH<sub>3</sub> protonları); 2,375-2,510 (8H, piperazin protonları); 3,125 (s, 2H, asetamido CH<sub>2</sub> protonları); 4,344 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub> protonları); 7,419 (s, 4H, 2', 3', 5' ve 6' konumlarındaki protonlar); 7,503-7,529 (dd, 1H, *J*<sub>6,4</sub>= 1,8 Hz, *J*<sub>6,7</sub>= 8,6 Hz, 6 nolu proton); 7,587-7,608 (d, 1H, *J*<sub>7,6</sub>= 8,4 Hz, 7 nolu proton); 8,063 (s, 1H, 4 nolu proton); 9,841 (s, 1H, NH protonu).

**MASS Spektrumu m/z (%X):** 399 (M+H)(100), 401 (37).

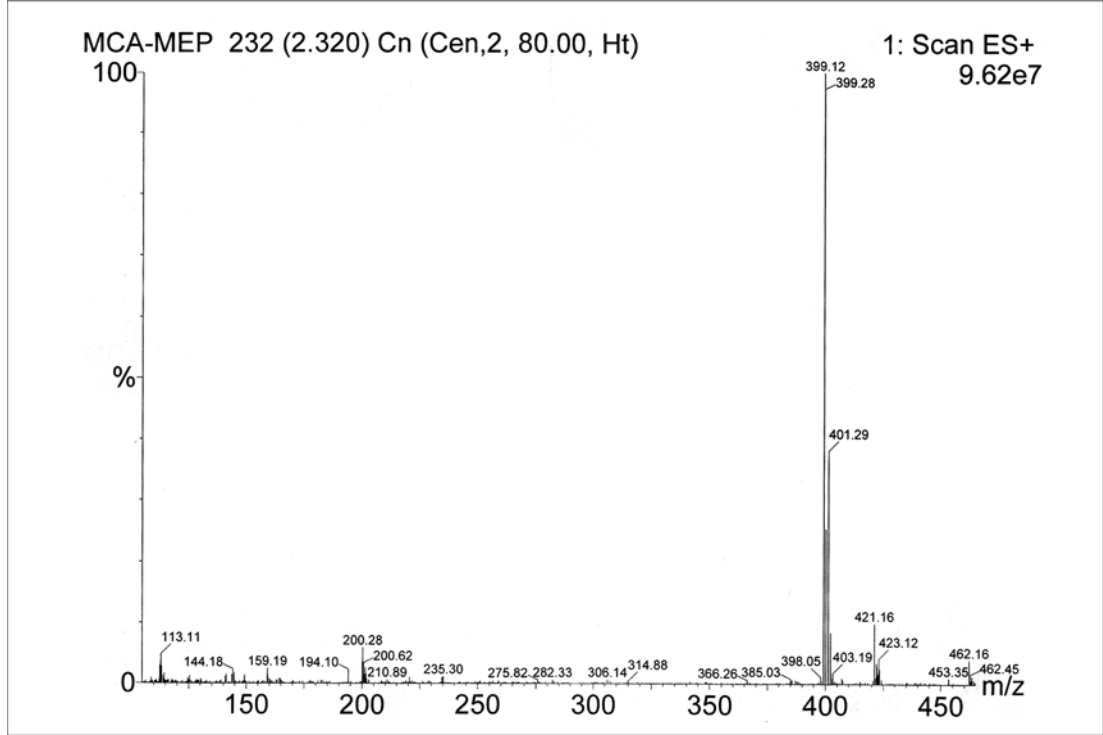
**IR Spektrumu (KBr Disk);  $\text{cm}^{-1}$ :** 3279-2797: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1691: amid C=O bağı gerilim bandı (amid I bandı); 1623: amid N-H bağı eğilim bandı (amid II bandı); 1571-1531: aromatik C=C ve C=N bağı gerilim bantları; 1488: oksazol halkası vibrasyonu; 1257-1091: C-O-C gerilim bantları; 960-641: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 63,23; H: 5,81; N: 14,05  
Bulunan: C: 61,73; H: 5,695; N: 13,44

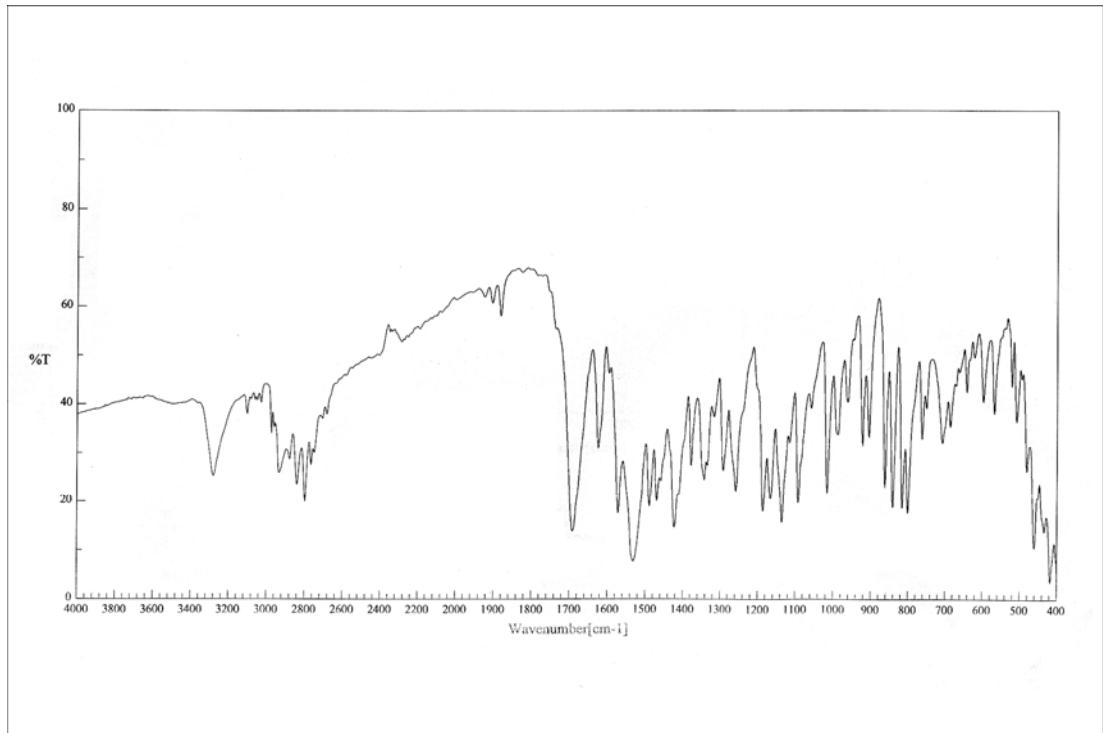
**Kapalı Formül:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$



**Şekil 3.31.** M11 kodlu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.

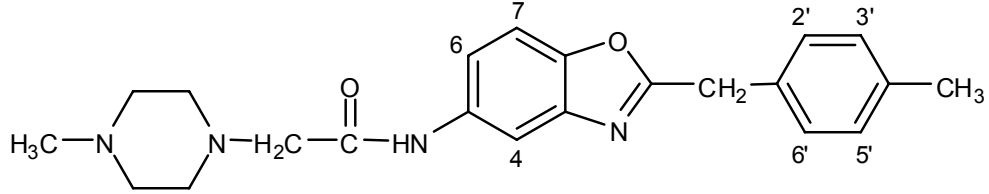


Şekil 3.32. M11 kodlu bileşiğin MASS spektrumu.



Şekil 3.33. M11 kodlu bileşiğin IR spektrumu.

**3.1.12. 2-(*p*-Metilbenzil)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)asetamido) benzoksazol (M12)**



Yöntem 4'te açıklanan sentez yöntemiyle gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,002 mol (0,629 g) 2-(*p*-metilbenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol, 0,002 mol (0,222 ml) 1-metilpiperazin, 0,006 mol (0,837 ml) trietilamin ve 3,5 ml N,N-dimetilformamid kullanıldı. %55,61 verimle 0,421 g saf ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 98-100 °C

**R<sub>f</sub> Değeri:** 0,56 (S<sub>7</sub>), 0,60 (S<sub>8</sub>)

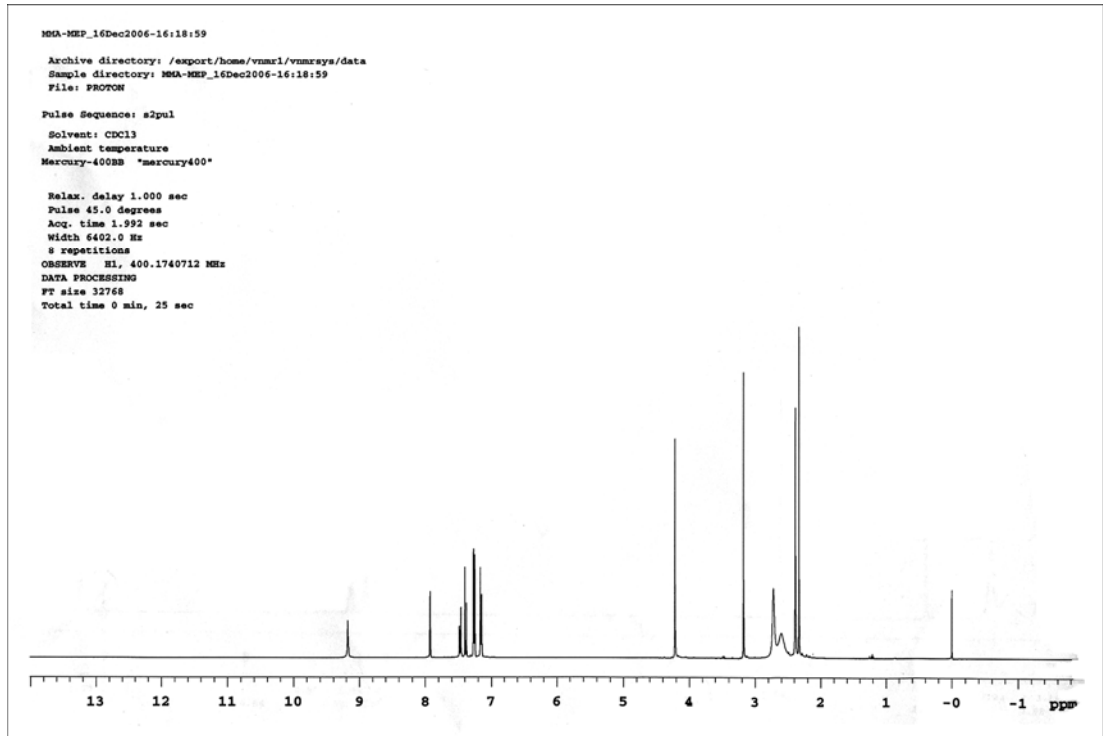
**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 2,331 (s, 3H, aromatik halkaya bağlı CH<sub>3</sub> protonları); 2,385 (s, 3H, piperazine bağlı CH<sub>3</sub> protonları); 2,596-2,719 (8H, piperazin protonları); 3,177 (s, 2H, asetamido CH<sub>2</sub> protonları); 4,218 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub> protonları); 7,145-7,165 (d, 2H,  $J_{3',2'} = J_{5',6'} = 8$  Hz, 3' ve 5' konumlarındaki protonlar); 7,249-7,268 (d, 2H,  $J_{2',3'} = J_{6',5'} = 7,6$  Hz, 2' ve 6' konumlarındaki protonlar); 7,376-7,398 (d, 1H,  $J_{7,6} = 8,8$  Hz, 7 nolu proton); 7,458-7,484 (dd, 1H,  $J_{6,4} = 1,8$  Hz,  $J_{6,7} = 8,6$  Hz, 6 nolu proton); 7,924-7,930 (d, 1H,  $J_{7,6} = 2,4$  Hz, 4 nolu proton); 9,179 (s, 1H, NH protonu).

**MASS Spektrumu m/z (%X):** 379 (M+H)(100).

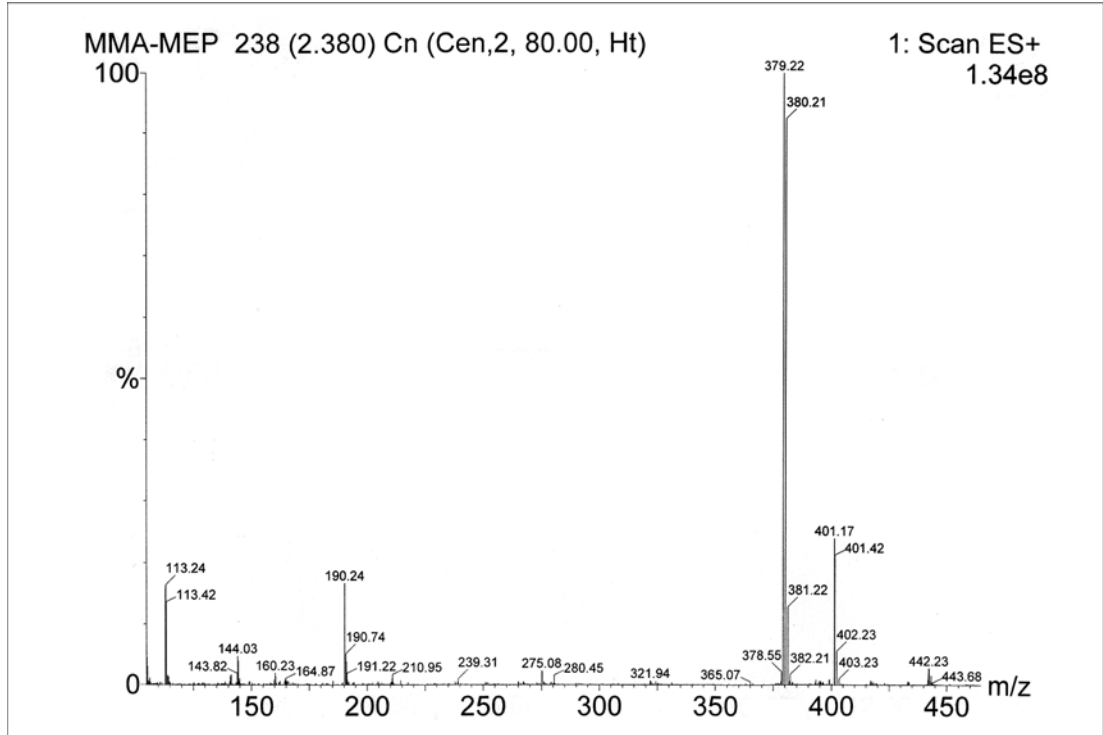
**IR Spektrumu (KBr Disk);  $\text{cm}^{-1}$ :** 3264-2692: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1661: amid C=O bağı gerilim bandı (amid I bandı); 1620: amid N-H bağı eğilim bandı (amid II bandı); 1568-1540: aromatik C=C ve C=N bağı gerilim bantları; 1485: oksazol halkası vibrasyonu; 1266-1078: C-O-C gerilim bantları; 960-626: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 69,82; H: 6,92; N: 14,80  
Bulunan: C: 69,01; H: 6,797; N: 14,30

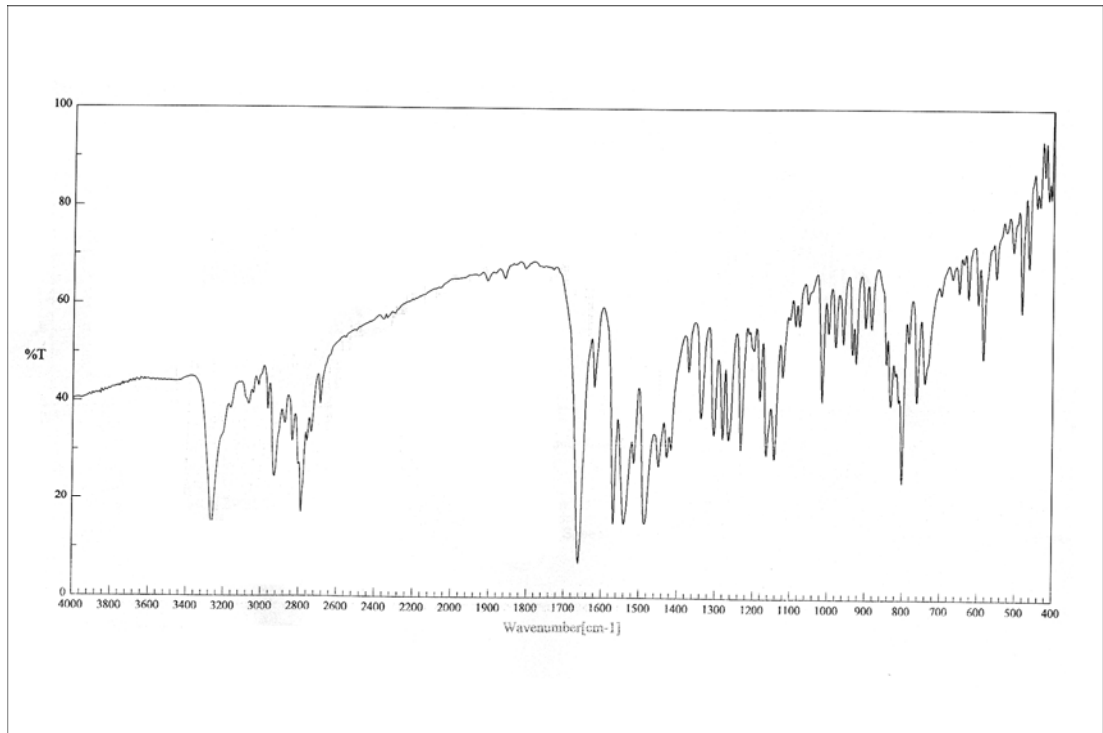
**Kapalı Formül:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$



**Şekil 3.34.** M12 kodlu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.



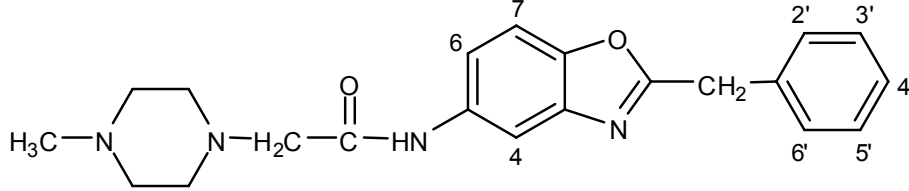
Şekil 3.35. M12 kodlu bileşiğin MASS spektrumu.



Şekil 3.36. M12 kodlu bileşiğin IR spektrumu.



**3.1.13. 2-Benzil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)asetamido)benzoksazol (M13)**



Yöntem 4'te açıklanan sentez yöntemiyle gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,002 mol (0,601 g) 2-benzil-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol, 0,002 mol (0,222 ml) 1-metilpiperazin, 0,006 mol (0,837 ml) trietilamin ve 3,5 ml N,N-dimetilformamid kullanıldı. %46,37 verimle 0,338 g saf ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 88-91 °C

**R<sub>f</sub> Değeri:** 0,54 (S<sub>7</sub>), 0,56 (S<sub>8</sub>)

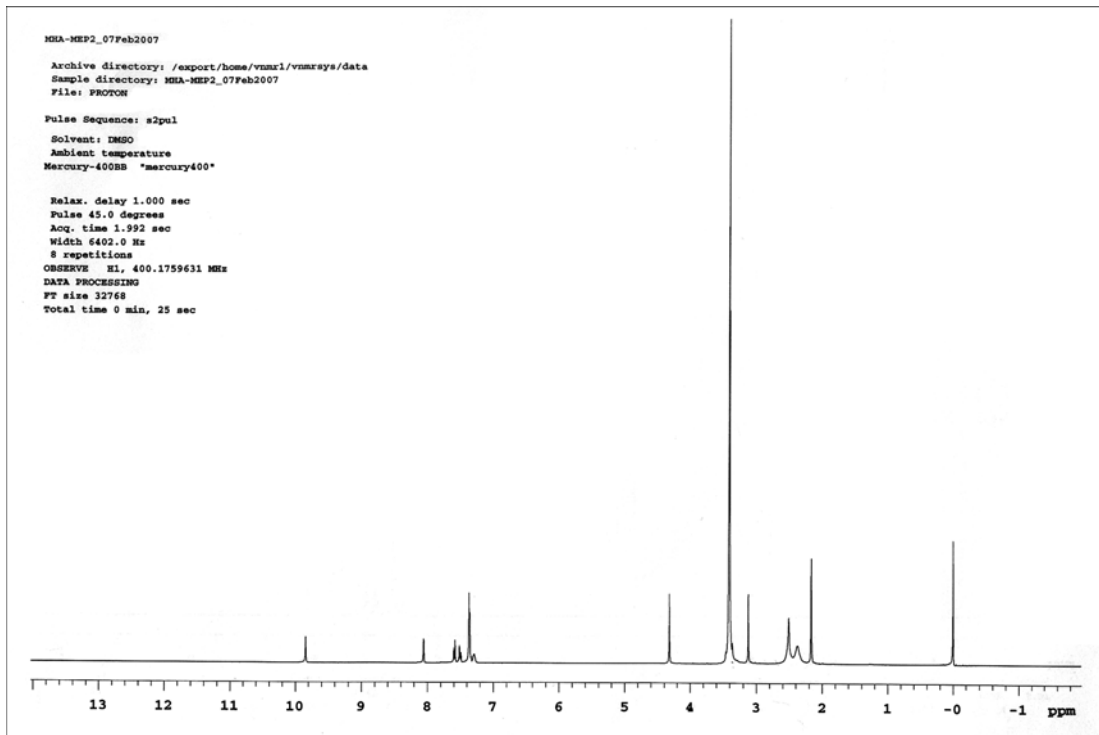
**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 2,166 (s, 3H, piperazine bağlı CH<sub>3</sub> protonları); 2,376-2,508 (8H, piperazin protonları); 3,121 (s, 2H, asetamido CH<sub>2</sub> protonları); 4,319 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub> protonları); 7,284-7,368 (m, 5H, 2', 3', 4', 5' ve 6' konumlarındaki protonlar); 7,491-7,601 (m, 2H, 6 ve 7 konumlarındaki protonlar); 8,056 (s, 1H, 4 nolu proton); 9,843 (s, 1H, NH protonu).

**MASS Spektrumu m/z (%X):** 365 (M+H)(100).

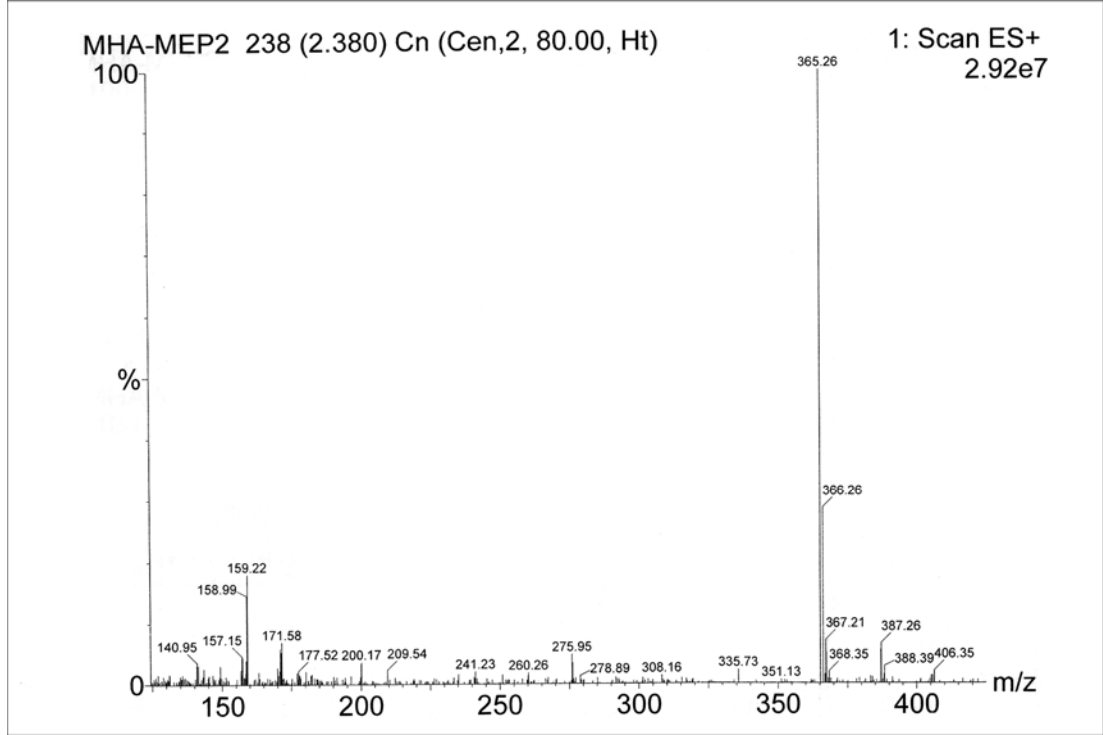
**IR Spektrumu (KBr Disk);  $\text{cm}^{-1}$ :** 3329-2800: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1678: amid C=O bağı gerilim bandı (amid I bandı); 1618: amid N-H bağı eğilim bandı (amid II bandı); 1569-1526: aromatik C=C ve C=N bağı gerilim bantları; 1487: oksazol halkası vibrasyonu; 1278-1074: C-O-C gerilim bantları; 944-697: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 69,21; H: 6,64; N: 15,37  
Bulunan: C: 68,72; H: 6,720; N: 15,03

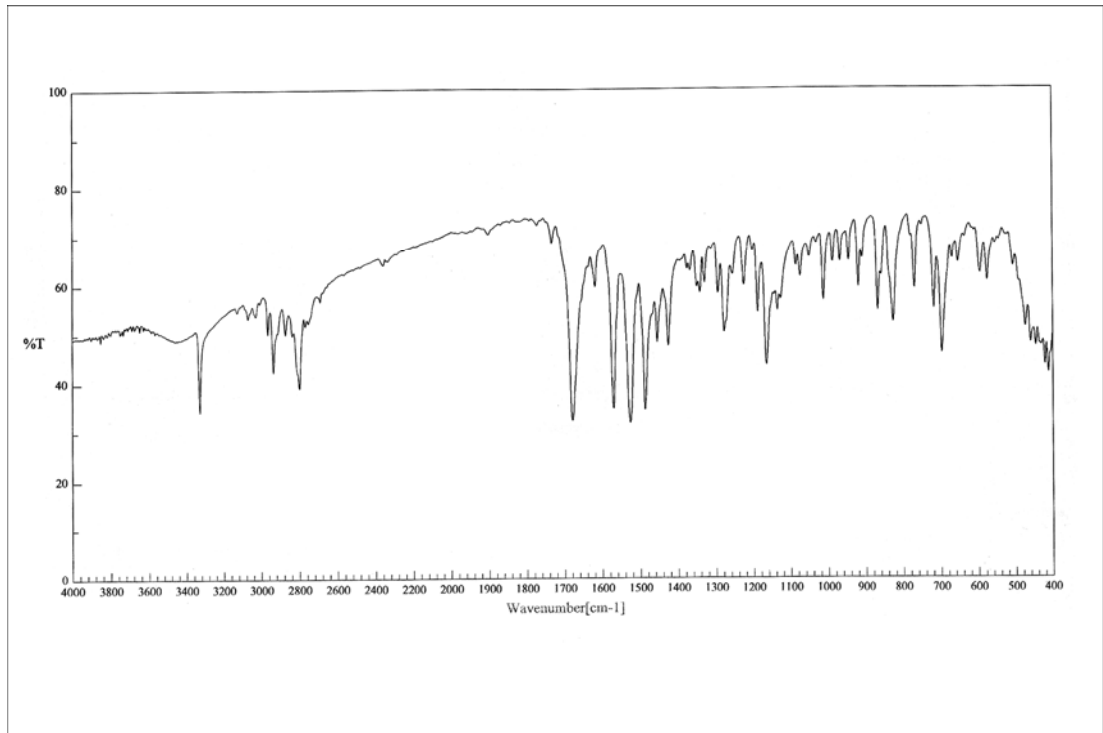
**Kapalı Formül:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$



**Şekil 3.37.** M13 kodlu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.

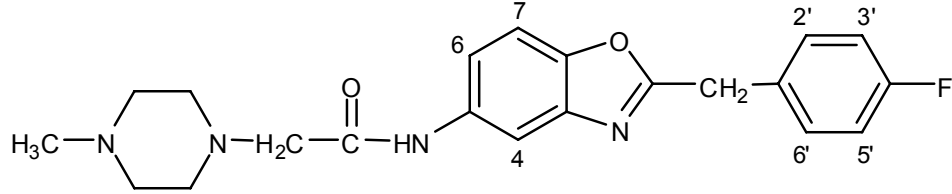


Şekil 3.38. M13 kodlu bileşiğin MASS spektrumu.



Şekil 3.39. M13 kodlu bileşiğin IR spektrumu.

**3.1.14. 2-(*p*-Florobenzil)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)asetamido) benzoksazol (M14)**



Yöntem 4'te açıklanan sentez yöntemiyle gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,002 mol (0,637 g) 2-(*p*-florobenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol, 0,002 mol (0,222 ml) 1-metilpiperazin, 0,006 mol (0,837 ml) trietilamin ve 3,5 ml N,N-dimetilformamid kullanıldı. %36,86 verimle 0,282 g saf ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 94-97 °C

**R<sub>f</sub> Değeri:** 0,56 (S<sub>7</sub>), 0,54 (S<sub>8</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 2,170 (s, 3H, piperazine bağlı CH<sub>3</sub> protonları); 2,377-2,513 (8H, piperazin protonları); 3,124 (s, 2H, asetamido CH<sub>2</sub> protonları); 4,329 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub> protonları); 7,165-7,209 (m, 2H, 3' ve 5' konumlarındaki protonlar); 7,406-7,441 (m, 2H, 2' ve 6' konumlarındaki protonlar); 7,499-7,525 (dd, 1H, *J*<sub>6,4</sub>= 1,8 Hz, *J*<sub>6,7</sub>= 8,6 Hz, 6 nolu proton); 7,581-7,603 (d, 1H, *J*<sub>7,6</sub>= 8,8 Hz, 7 nolu proton); 8,053-8,058 (d, 1H, *J*<sub>4,6</sub>= 2 Hz, 4 nolu proton); 9,817 (s, 1H, NH protonu).

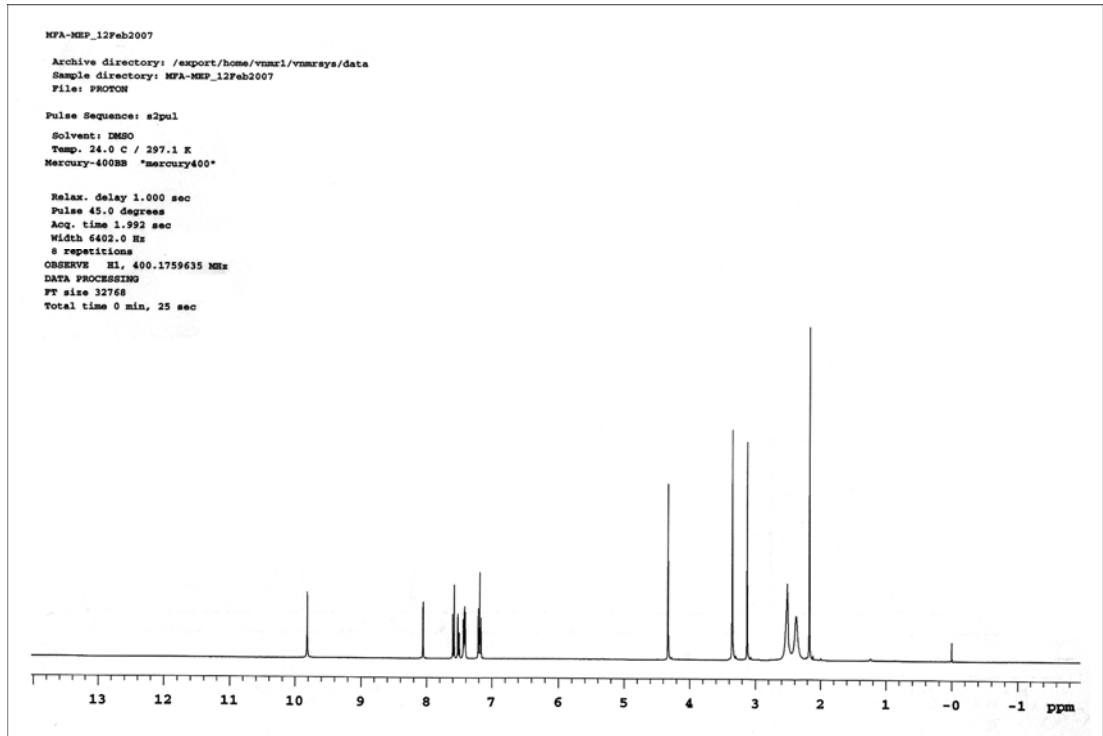
**MASS Spektrumu m/z (%X):** 383 (M+H)(100).

**IR Spektrumu (KBr Disk);  $\text{cm}^{-1}$ :** 3324-2802: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1695: amid C=O bağı gerilim bandı (amid I bandı); 1578-1509: aromatik C=C ve C=N bağı gerilim bantları; 1486: oksazol halkası vibrasyonu; 1256-1078: C-O-C gerilim bantları; 922-654: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

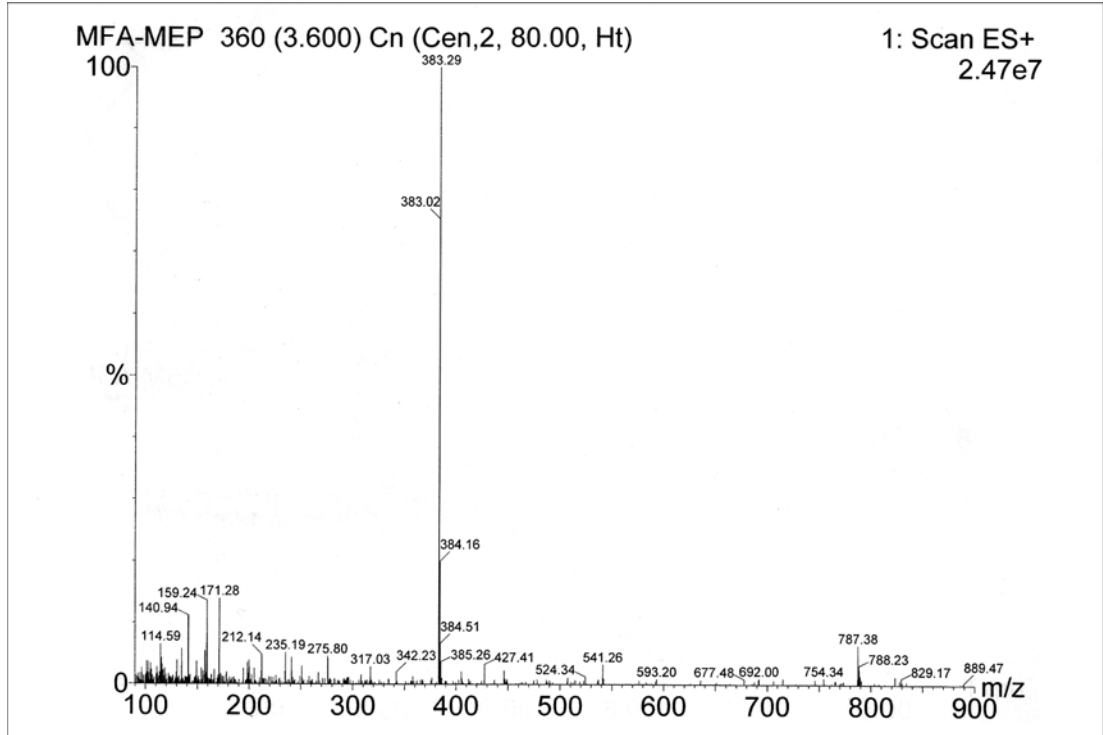
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 65,95; H: 6,06; N: 14,65

Bulunan: C: 63,93; H: 6,168; N: 14,05

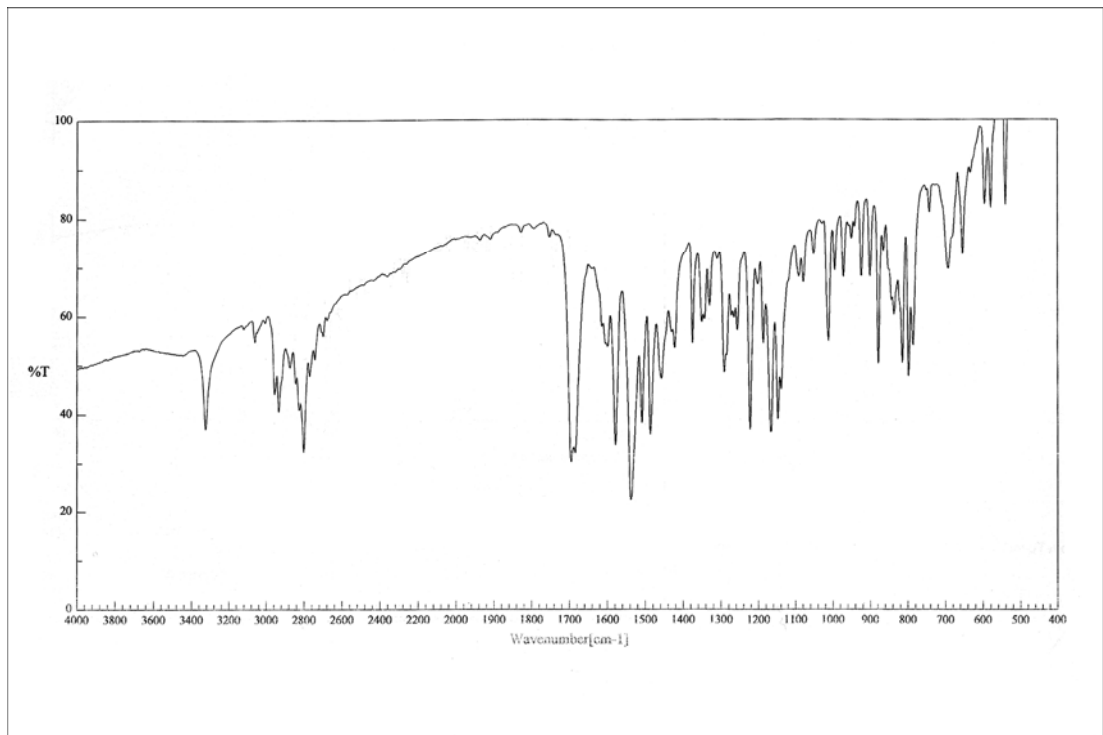
**Kapalı Formül:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$



**Şekil 3.40.** M14 kodlu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.

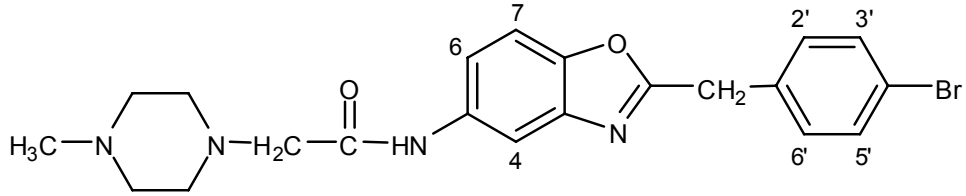


Şekil 3.41. M14 kodlu bileşiğin MASS spektrumu.



Şekil 3.42. M14 kodlu bileşiğin IR spektrumu.

**3.1.15. 2-(*p*-Bromobenzil)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)asetamido) benzoksazol (M15)**



Yöntem 4'te açıklanan sentez yöntemiyle gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,002 mol (0,759 g) 2-(*p*-bromobenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol, 0,002 mol (0,222 ml) 1-metilpiperazin, 0,006 mol (0,837 ml) trietilamin ve 3,5 ml N,N-dimetilformamid kullanıldı. %14,32 verimle 0,127 g saf ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 128-131 °C

**R<sub>f</sub> Değeri:** 0,58 (S<sub>7</sub>), 0,56 (S<sub>8</sub>)

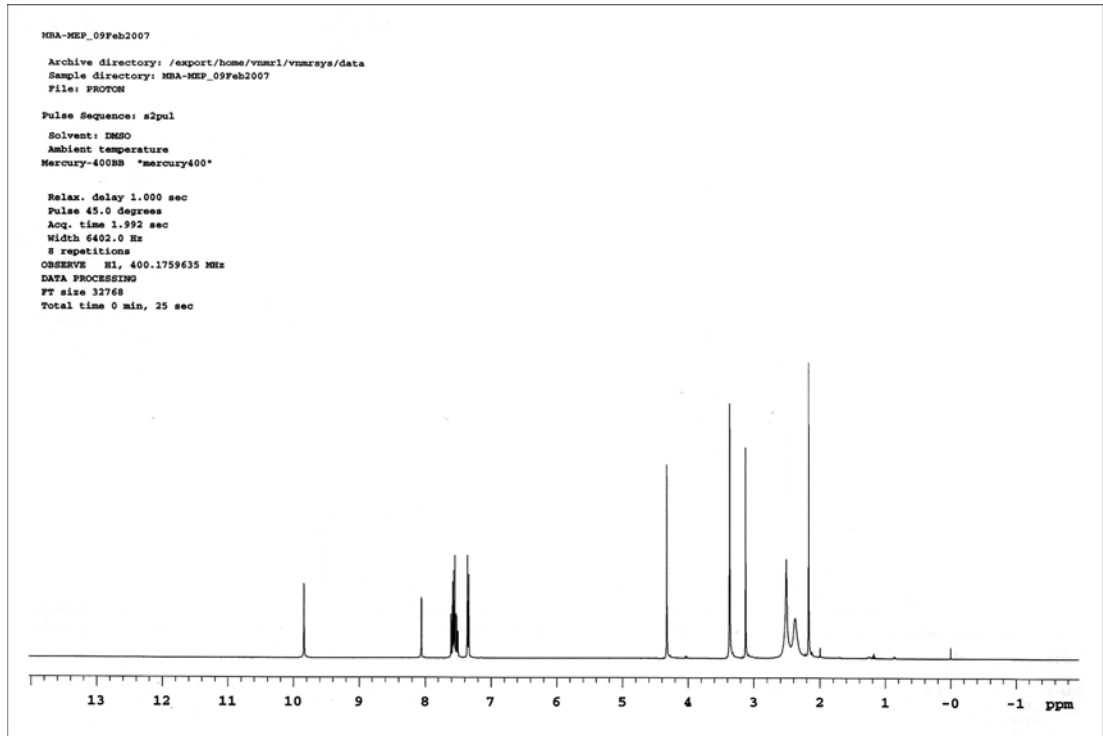
**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 2,168 (s, 3H, piperazine bağlı CH<sub>3</sub> protonları); 2,374-2,508 (8H, piperazin protonları); 3,123 (s, 2H, asetamido CH<sub>2</sub> protonları); 4,327 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub> protonları); 7,337-7,358 (d, 2H, *J*<sub>3',2'</sub>= *J*<sub>5',6'</sub>= 8,8 Hz, 3' ve 5' konumlarındaki protonlar); 7,500-7,607 (m, 4H, 2', 6', 6 ve 7 konumlarındaki protonlar); 8,054-8,058 (d, 1H, *J*<sub>4,6</sub>= 1,6 Hz, 4 nolu proton); 9,842 (s, 1H, NH protonu).

**MASS Spektrumu m/z (%X):** 443 (M+H)(95), 445 (100).

**IR Spektrumu (KBr Disk);  $\text{cm}^{-1}$ :** 3277-2797: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1689: amid C=O bağı gerilim bandı (amid I bandı); 1622: amid N-H bağı eğilim bandı (amid II bandı); 1569-1533: aromatik C=C ve C=N bağı gerilim bantları; 1485: oksazol halkası vibrasyonu; 1255-1070: C-O-C gerilim bantları; 921-594: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

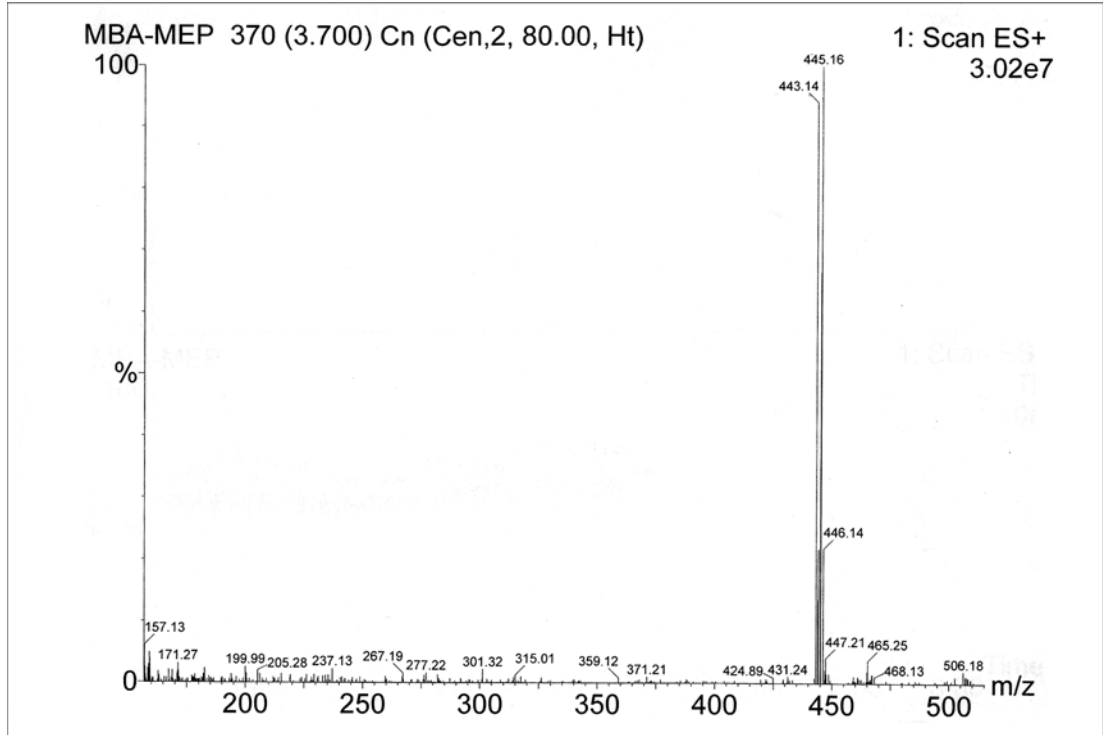
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 56,89; H: 5,23; N: 12,64  
Bulunan: C: 55,04; H: 5,002; N: 12,19

**Kapalı Formül:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}_2 \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$

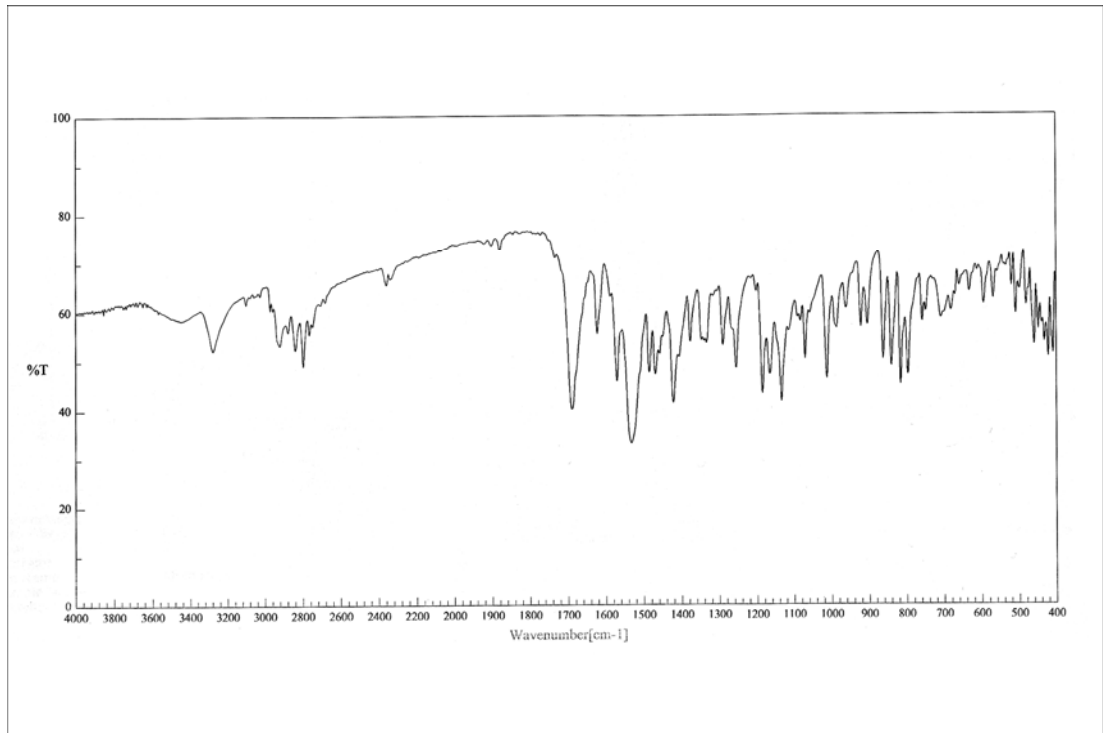


**Şekil 3.43.** M15 kodlu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.



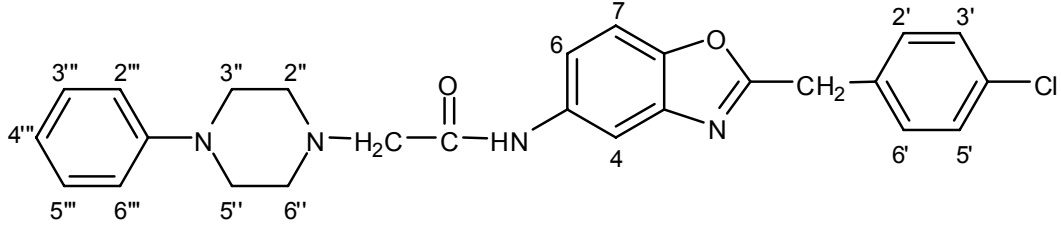


Şekil 3.44. M15 kodlu bileşiğin MASS spektrumu.



Şekil 3.45. M15 kodlu bileşiğin IR spektrumu.

**3.1.16. 2-(*p*-Klorobenzil)-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido)benzoksazol  
benzoksazol  
(M16)**



Yöntem 4'te açıklanan sentez yöntemiyle gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,00134 mol (0,449 g) 2-(*p*-klorobenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol, 0,00134 mol (0,203 ml) N-fenilpiperazin, 0,00402 mol (0,561 ml) trietilamin ve 2,345 ml N,N-dimetilformamid kullanıldı. %61,03 verimle 0,377 g saf ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 146-149 °C

**R<sub>f</sub> Değeri:** 0,62 (S<sub>1</sub>), 0,54 (S<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 2,665 (s, 4H, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 3,204 (s, 6H, asetamido CH<sub>2</sub> protonları, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 4,336 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub> protonları); 6,749-6,785 (m, 1H, 4''' protonu); 6,926-6,945 (d, 2H,  $J_{2''',3'''} = J_{6''',5'''} = 7,6$  Hz, 2''' ve 6''' konumlarındaki protonlar); 7,184-7,223 (m, 2H, 3''' ve 5''' konumlarındaki protonlar); 7,410 (s, 4H, 2', 3', 5' ve 6' konumlarındaki protonlar); 7,527-7,608 (m, 2H, 6 ve 7 konumlarındaki protonlar); 8,078 (s, 1H, 4 nolu proton); 9,922 (s, 1H, NH protonu).

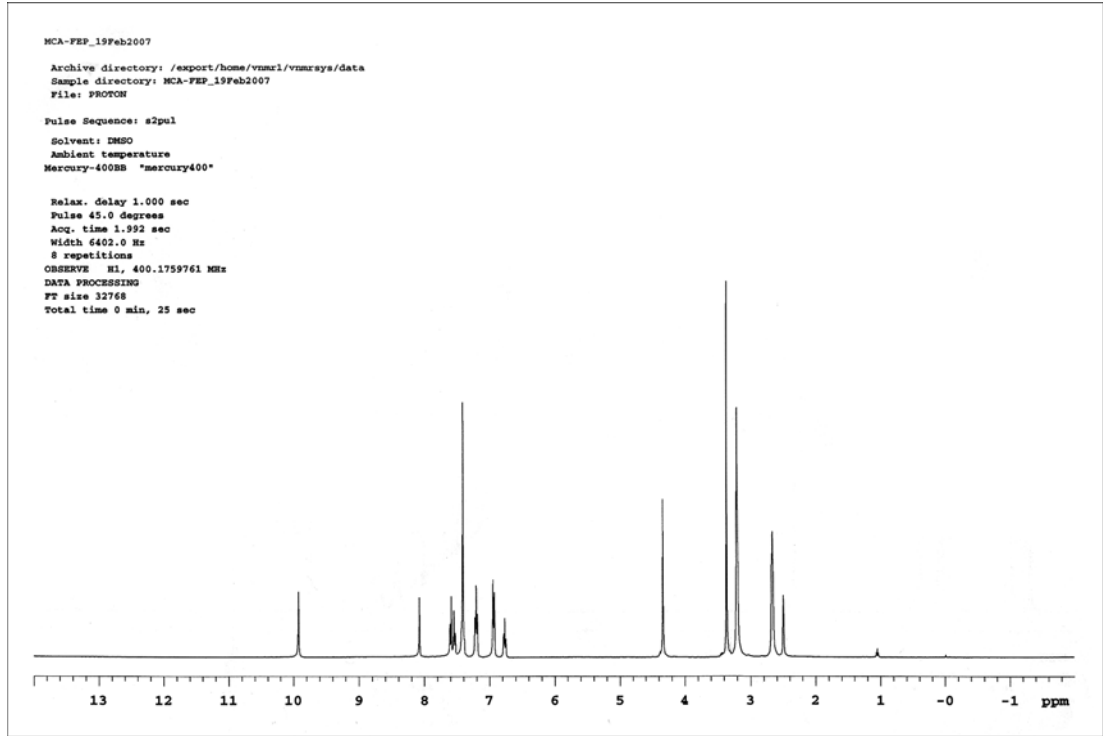
**MASS Spektrumu m/z (%X):** 461 (M+H)(100), 463 (37).

**IR Spektrumu (KBr Disk);  $\text{cm}^{-1}$ :** 3306-2823: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1671: amid C=O bağı gerilim bandı (amid I bandı); 1566-1528: aromatik C=C ve C=N bağı gerilim bantları; 1482: oksazol halkası vibrasyonu; 1268-1088: C-O-C gerilim bantları; 949-615: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

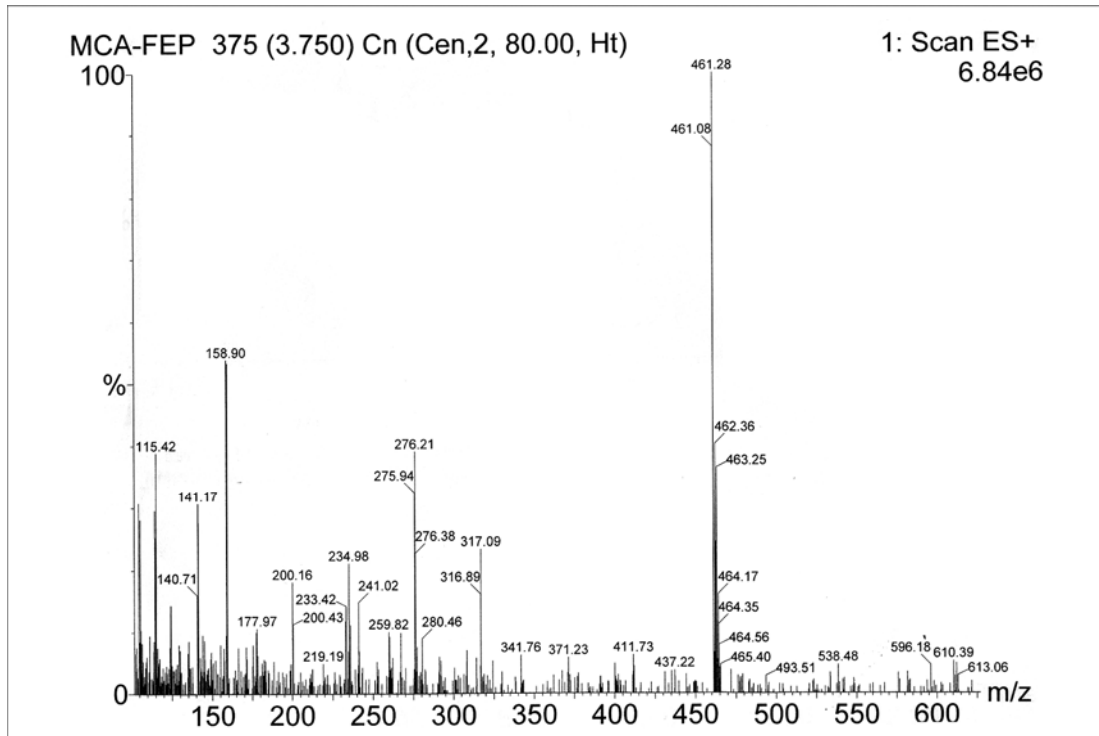
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 67,75; H: 5,47; N: 12,15

Bulunan: C: 67,51; H: 5,646; N: 11,94

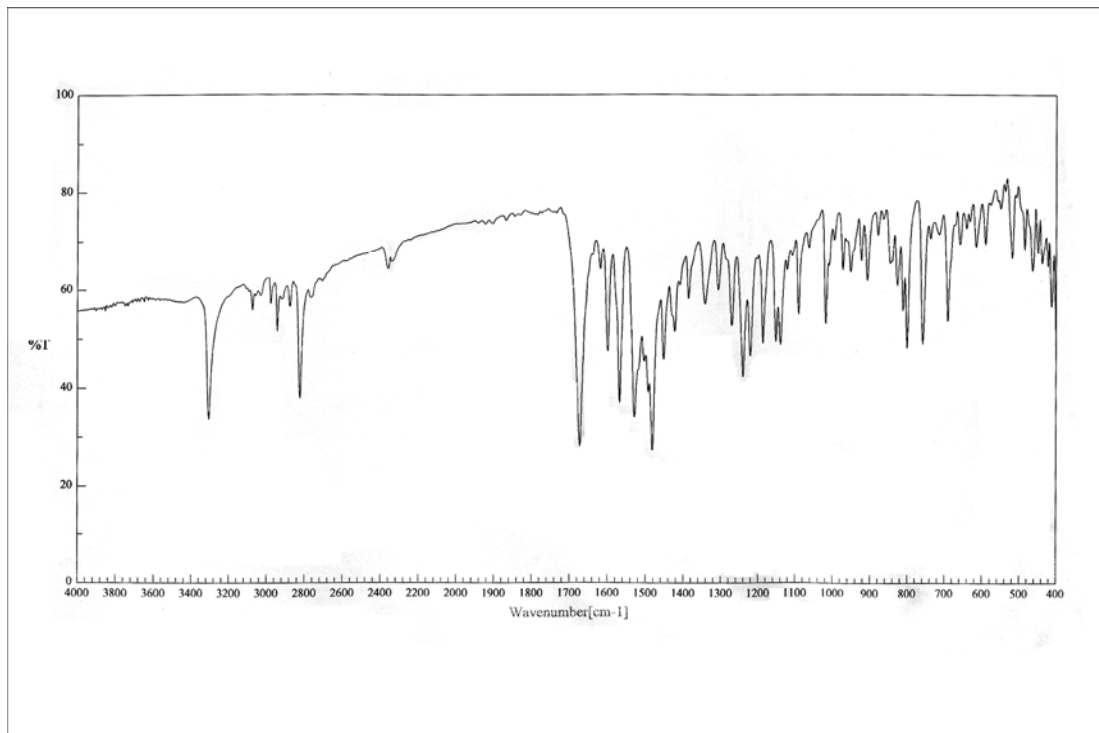
**Kapalı Formül:**  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$



**Şekil 3.46.** M16 kodlu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.

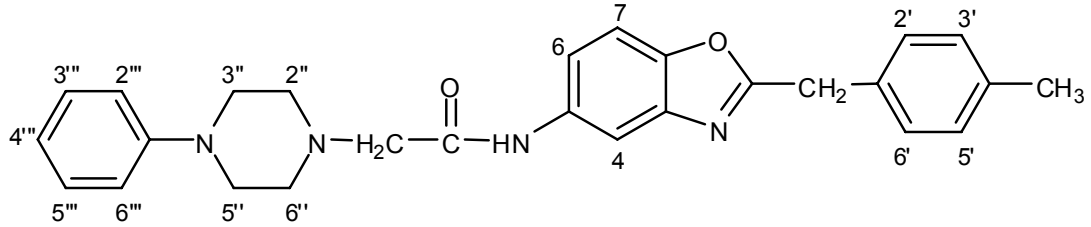


Şekil 3.47. M16 kodlu bileşiğin MASS spektrumu.



Şekil 3.48. M16 kodlu bileşiğin IR spektrumu.

**3.1.17. 2-(*p*-Metilbenzil)-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido) benzoksazol (M17)**



Yöntem 4'te açıklanan sentez yöntemiyle gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,002 mol (0,629 g) 2-(*p*-metilbenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol, 0,002 mol (0,303 ml) N-fenilpiperazin, 0,006 mol (0,837ml) trietilamin ve 3,5 ml N,N-dimetilformamid kullanıldı. %55,61 verimle 0,490 g saf ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 175-176 °C

**R<sub>f</sub> Değeri:** 0,65 (S<sub>1</sub>), 0,48 (S<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 2,269 (s, 3H, aromatik halkaya bağlı CH<sub>3</sub> protonları); 2,669 (s, 4H, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 3,206 (s, 6H, asetamido CH<sub>2</sub> protonları, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 4,254 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub> protonları); 6,753-6,788 (m, 1H, 4''' protonu); 6,927-6,947 (d, 2H,  $J_{2''',3'''} = J_{6''',5'''} = 8$  Hz, 2''' ve 6''' konumlarındaki protonlar); 7,140-7,249 (m, 6H, 3''', 5''', 2', 3', 5' ve 6' konumlarındaki protonlar); 7,519-7,593 (m, 2H, 6 ve 7 konumlarındaki protonlar); 8,076 (s, 1H, 4 nolu proton); 9,916 (s, 1H, NH protonu).

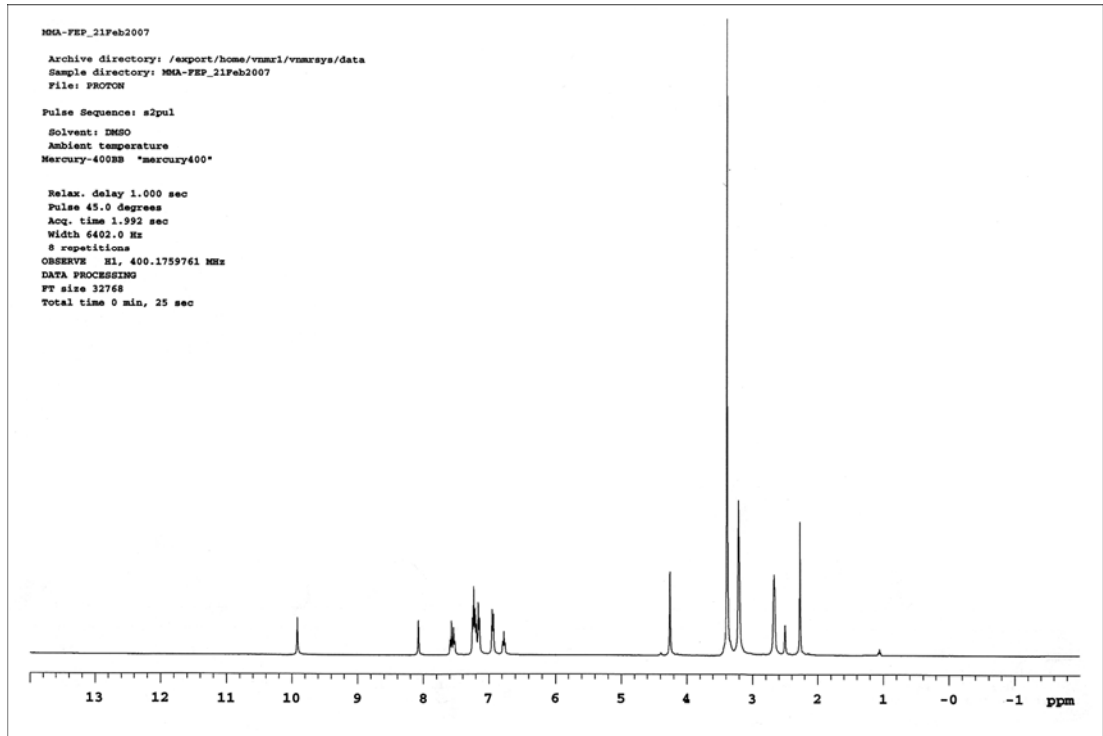
**MASS Spektrumu m/z (%X):** 441 (M+H)(100).

**IR Spektrumu (KBr Disk);  $\text{cm}^{-1}$ :** 3269-2828: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1684: amid C=O bağı gerilim bandı (amid I bandı); 1623: amid N-H bağı eğilim bandı (amid II bandı); 1566-1502: aromatik C=C ve C=N bağı gerilim bantları; 1474: oksazol halkası vibrasyonu; 1270-1066: C-O-C gerilim bantları; 969-628: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

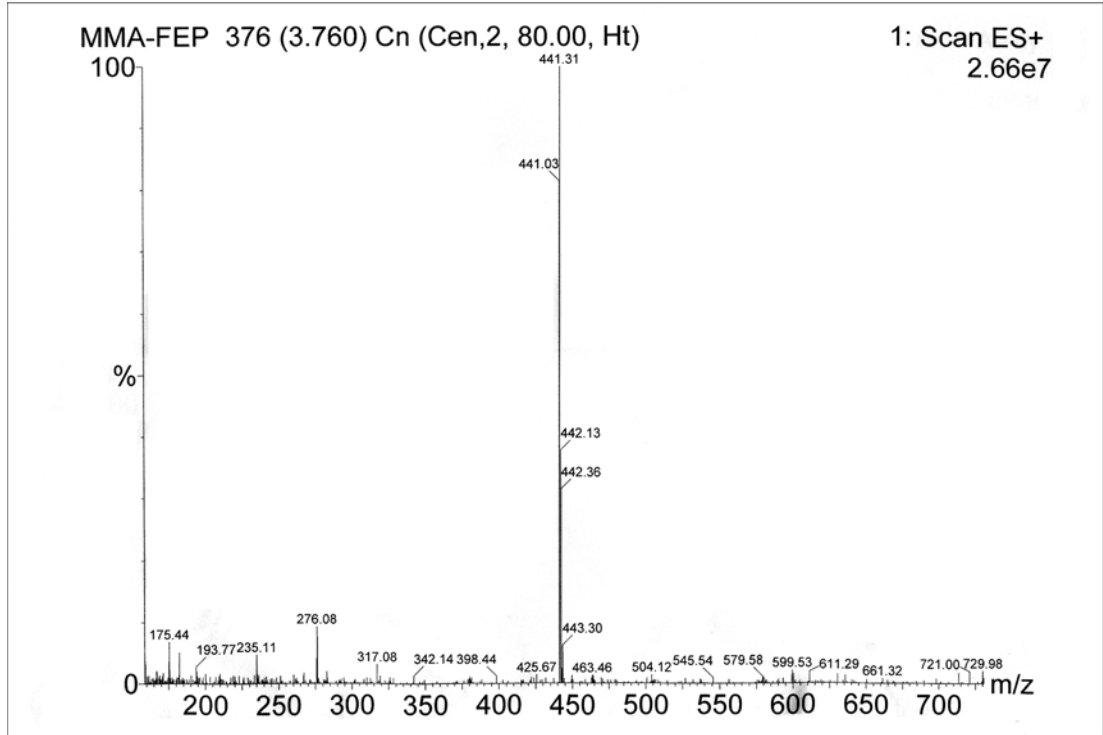
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 73,61; H: 6,41; N: 12,72

Bulunan: C: 73,06; H: 6,213; N: 12,44

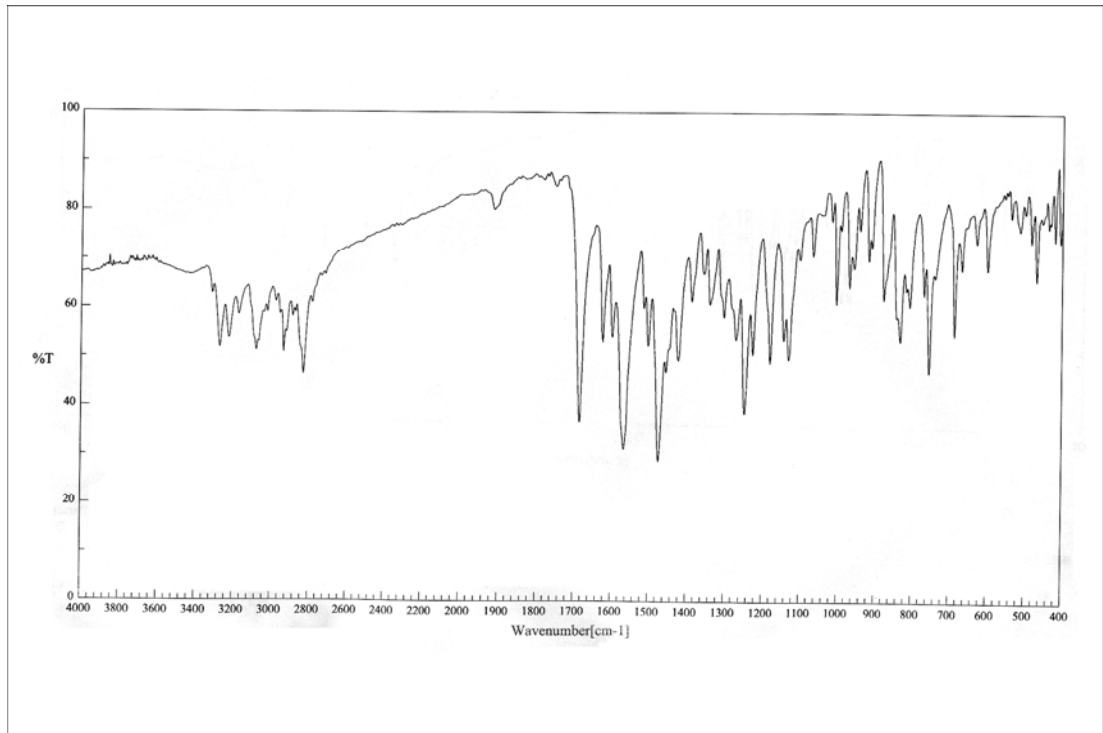
**Kapalı Formül:**  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$



**Şekil 3.49.** M17 kodlu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.

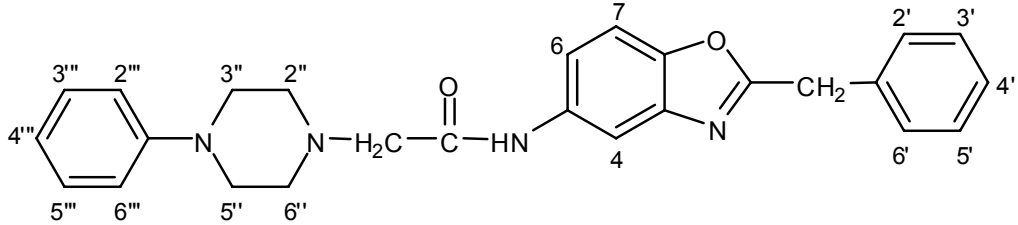


Şekil 3.50. M17 kodlu bileşiğin MASS spektrumu.



Şekil 3.51. M17 kodlu bileşiğin IR spektrumu.

**3.1.18. 2-Benzil-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido)benzoksazol (M18)**



Yöntem 4'te açıklanan sentez yöntemiyle gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,002 mol (0,601 g) 2-benzil-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol, 0,002 mol (0,303 ml) N-fenilpiperazin, 0,006 mol (0,837ml) trietilamin ve 3,5 ml N,N-dimetilformamid kullanıldı. %60,60 verimle 0,517 g saf ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 115-118 °C

**R<sub>f</sub> Değeri:** 0,64 (S<sub>1</sub>), 0,48 (S<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 2,651 (s, 4H, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 3,184 (s, 6H, asetamido CH<sub>2</sub> protonları, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 4,294 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub> protonları); 6,730-6,767 (m, 1H, 4''' protonu); 6,908-6,927 (d, 2H,  $J_{2''',3'''} = J_{6''',5'''} = 8,4$  Hz, 2''' ve 6''' konumlarındaki protonlar); 7,169-7,345 (m, 7H, 3''', 5''', 2', 3', 4', 5' ve 6' konumlarındaki protonlar); 7,498-7,520 (d, 1H,  $J_{7,6} = 8,8$  Hz, 7 nolu proton); 7,555-7,583 (dd, 1H,  $J_{6,4} = 2,4$  Hz,  $J_{6,7} = 8,8$  Hz, 6 nolu proton); 8,053 (s, 1H, 4 nolu proton); 9,888 (s, 1H, NH protonu).

**MASS Spektrumu m/z (%X):** 427 (M+H)(100).

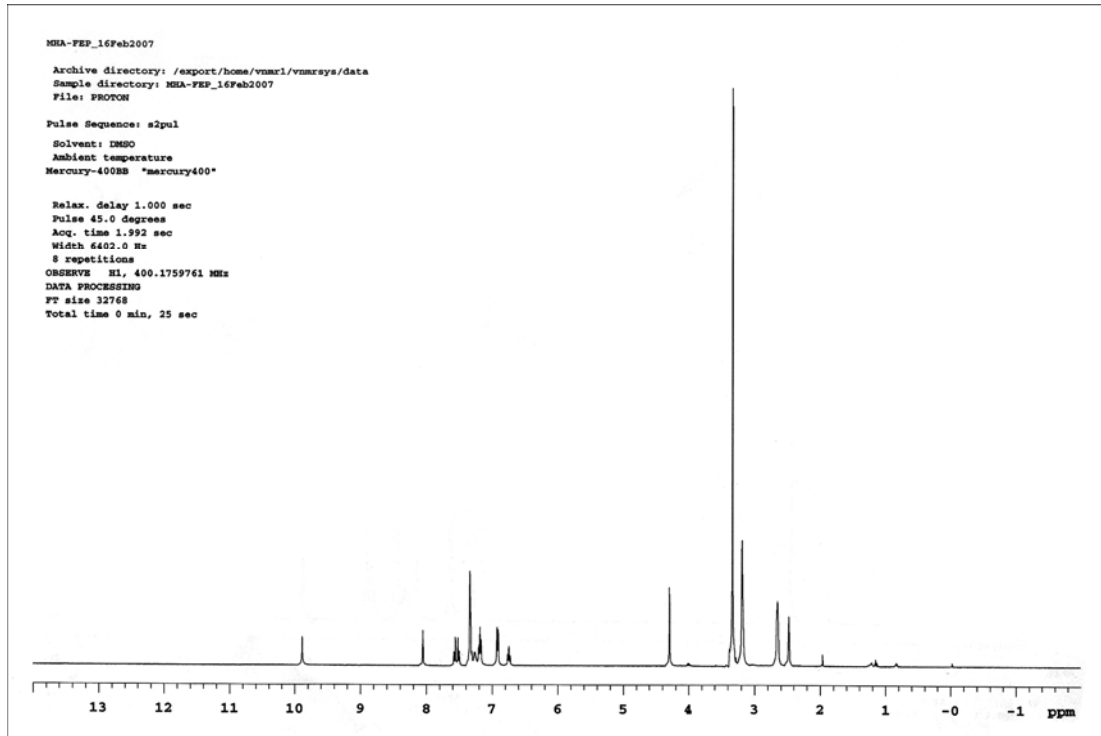


**IR Spektrumu (KBr Disk);  $\text{cm}^{-1}$ :** 3277-2830: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1671: amid C=O bağı gerilim bandı (amid I bandı); 1568-1505: aromatik C=C ve C=N bağı gerilim bantları; 1470: oksazol halkası vibrasyonu; 1262-1159: C-O-C gerilim bantları; 947-608: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

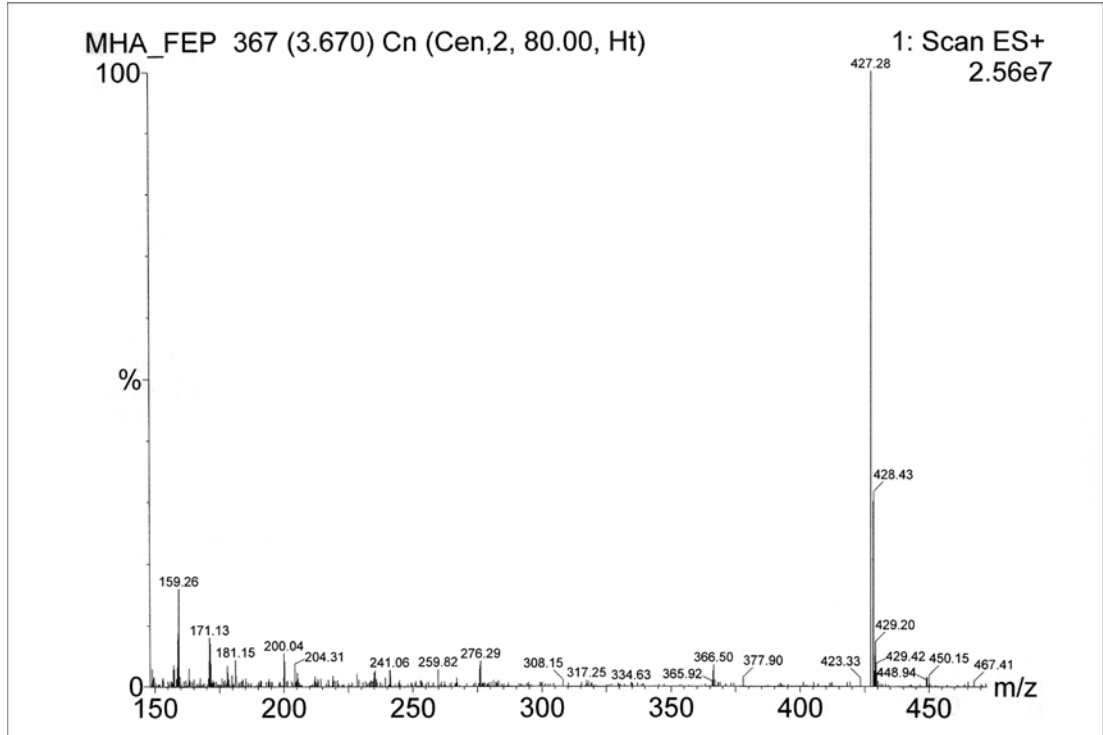
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 73,22; H: 6,14; N: 13,14

Bulunan: C: 72,79; H: 6,478; N: 12,74

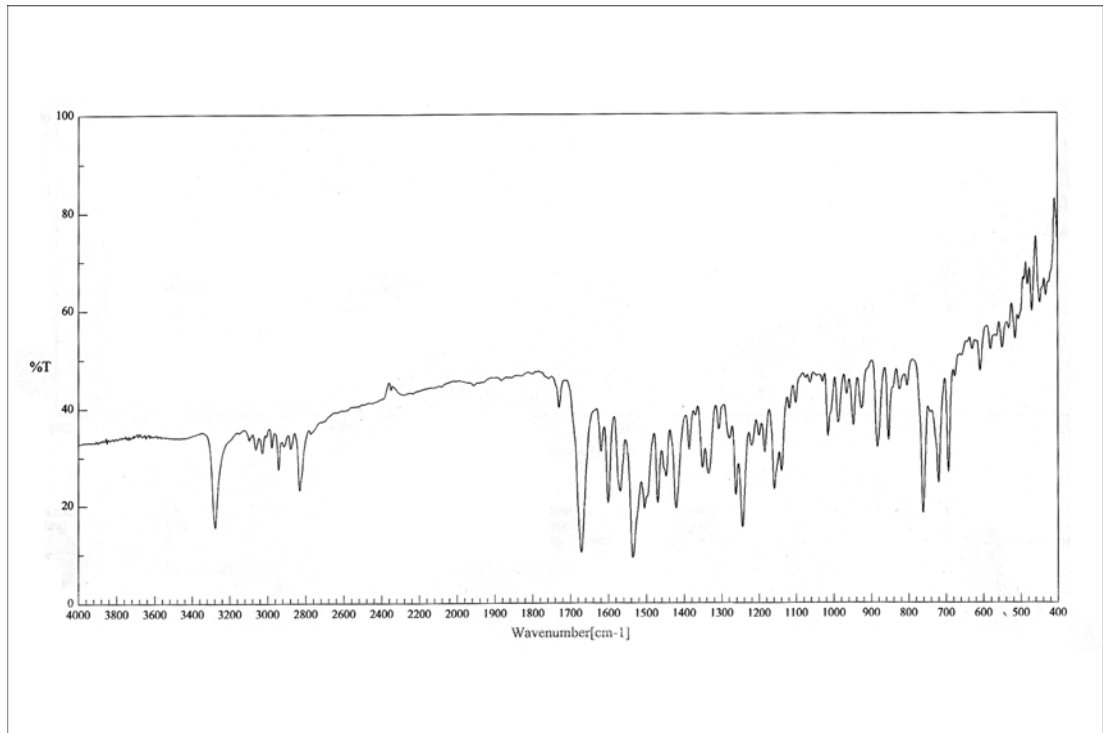
**Kapalı Formül:**  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$



**Şekil 3.52.** M18 kodlu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.

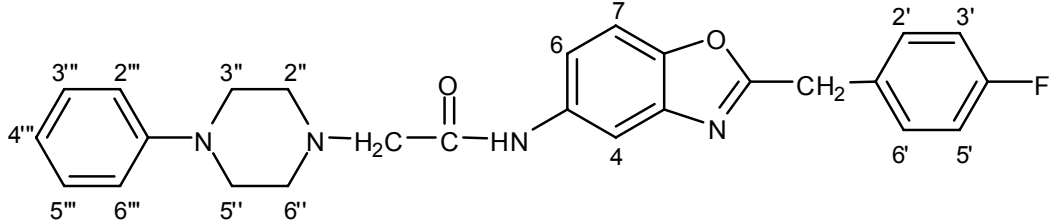


Şekil 3.53. M18 kodlu bileşiğin MASS spektrumu.



Şekil 3.54. M18 kodlu bileşiğin IR spektrumu.

**3.1.19. 2-(*p*-Florobenzil)-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido) benzoksazol (M19)**



Yöntem 4'te açıklanan sentez yöntemiyle gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,002 mol (0,637 g) 2-(*p*-florobenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol, 0,002 mol (0,303 ml) N-fenilpiperazin, 0,006 mol (0,837ml) trietilamin ve 3,5 ml N,N-dimetilformamid kullanıldı. %57,36 verimle 0,510 g saf ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 144-146 °C

**R<sub>f</sub> Değeri:** 0,62 (S<sub>1</sub>), 0,52 (S<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 2,665-2,688 (t, 4H, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 3,214 (s, 6H, asetamido CH<sub>2</sub> protonları, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 4,330 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub> protonları); 6,758-6,793 (m, 1H, 4''' protonu); 6,933-6,955 (d, 2H,  $J_{2''',3'''} = J_{6''',5'''} = 8,8$  Hz, 2''' ve 6''' konumlarındaki protonlar); 7,167-7,233 (m, 4H, 3', 5', 3''' ve 5''' konumlarındaki protonlar); 7,406-7,441 (m, 2H, 2' ve 6' konumlarındaki protonlar); 7,528-7,555 (dd, 1H,  $J_{6,7} = 9$  Hz,  $J_{6,4} = 1,8$  Hz, 6 nolu proton); 7,591-7,612 (d, 1H,  $J_{7,6} = 8,4$  Hz, 7 nolu proton); 8,077-8,081 (d, 1H,  $J_{4,6} = 1,6$  Hz, 4 nolu proton); 9,922 (s, 1H, NH protonu).

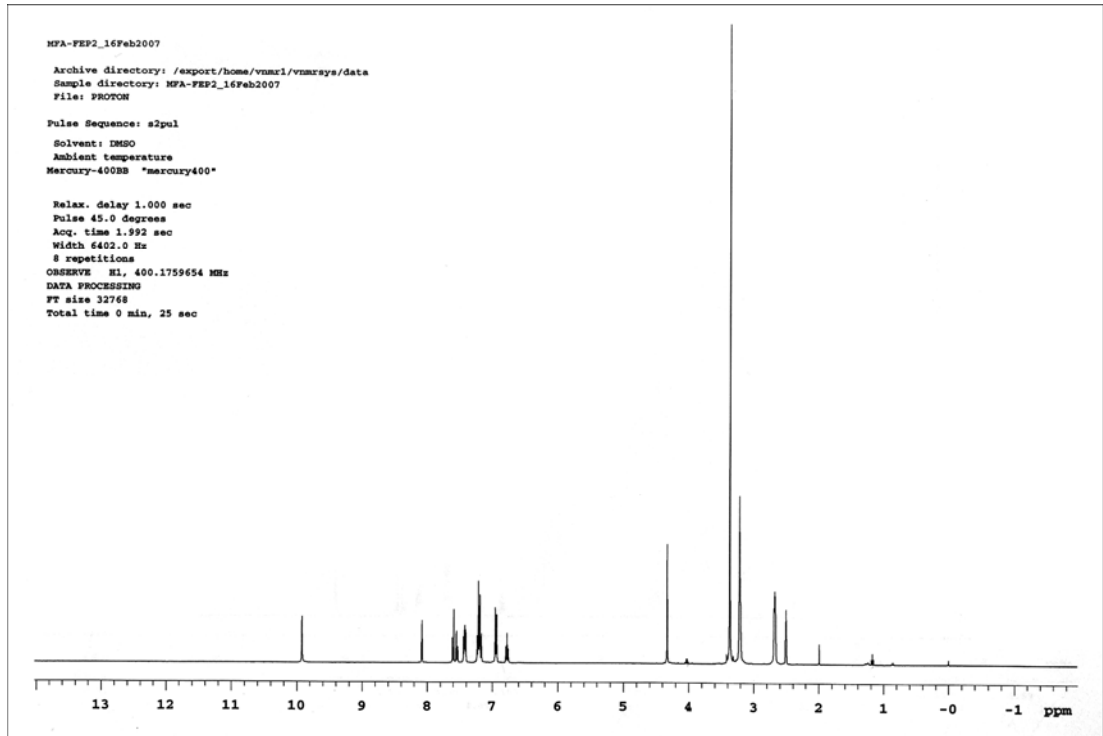
**MASS Spektrumu m/z (%X):** 445 (M+H)(100).

**IR Spektrumu (KBr Disk);  $\text{cm}^{-1}$ :** 3320-2821: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1673: amid C=O bağı gerilim bandı (amid I bandı); 1565-1509: aromatik C=C ve C=N bağı gerilim bantları; 1482: oksazol halkası vibrasyonu; 1268-1060: C-O-C gerilim bantları; 949-620: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

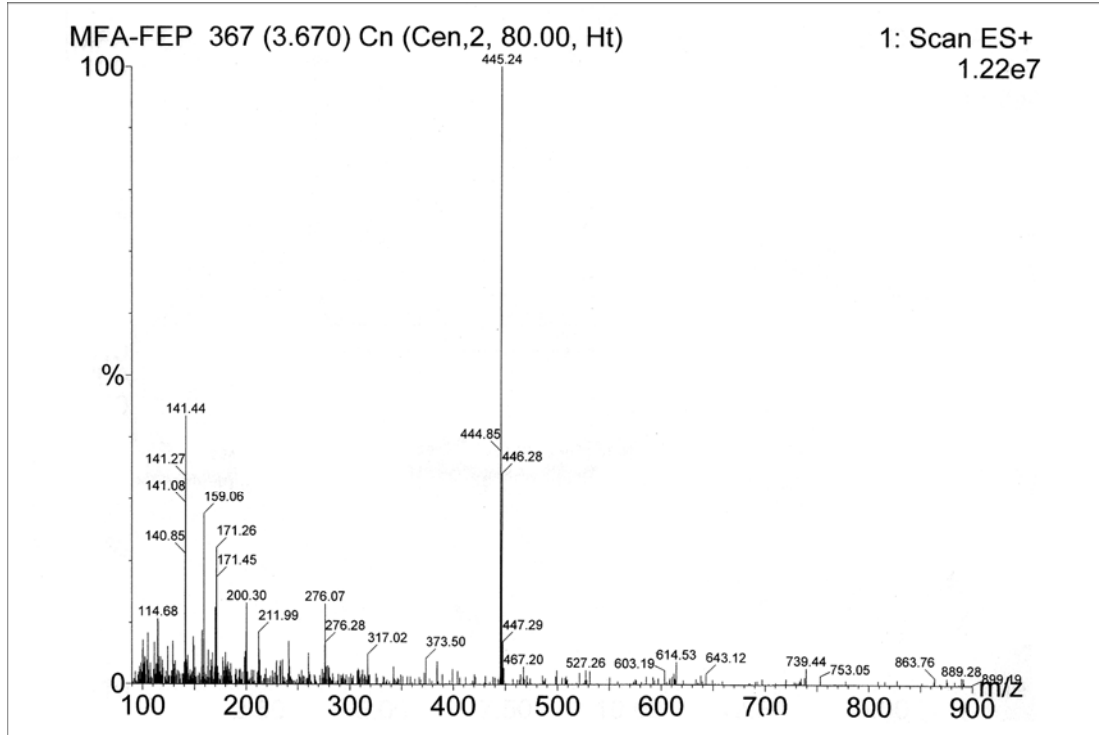
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 70,25; H: 5,67; N: 12,60

Bulunan: C: 70,15; H: 6,000; N: 12,31

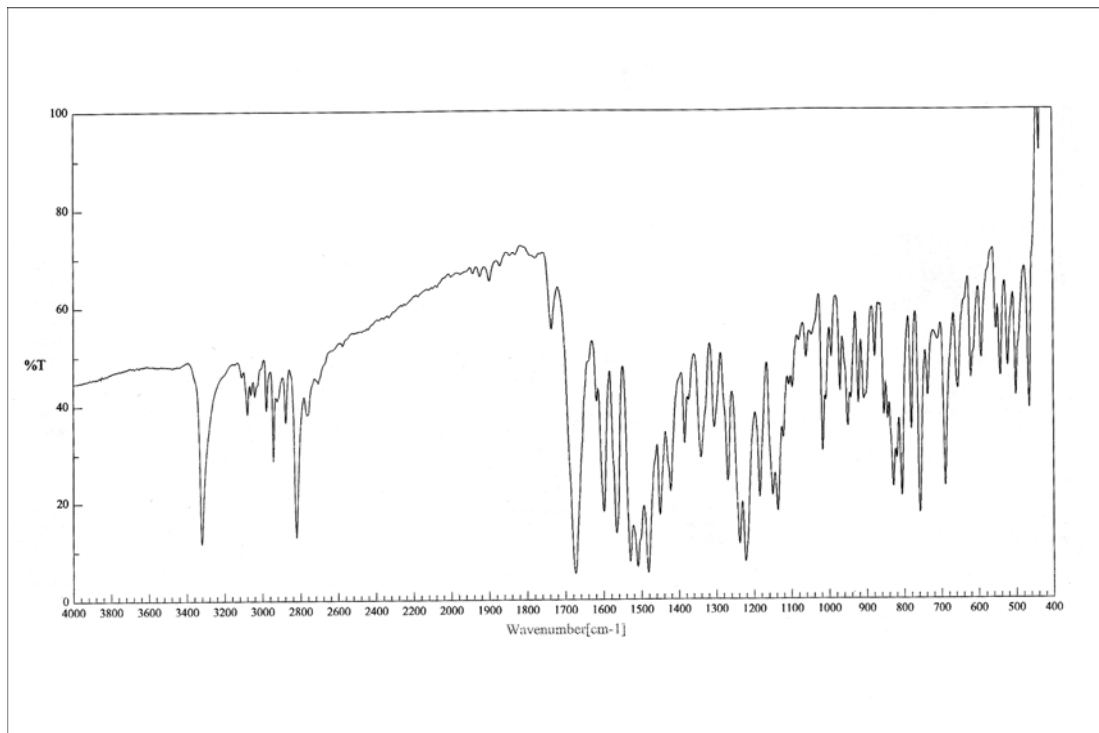
**Kapalı Formül:**  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2$



**Şekil 3.55.** M19 kodlu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.

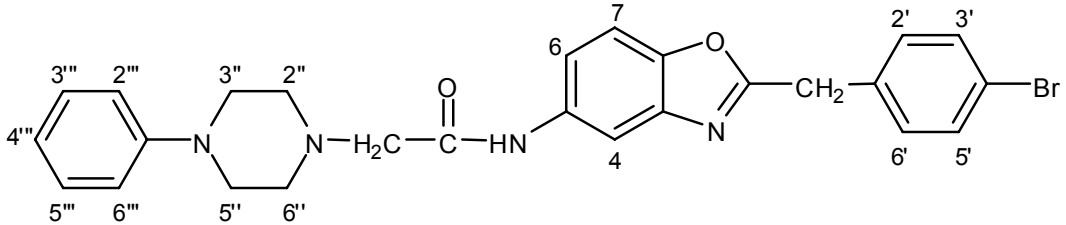


Şekil 3.56. M19 kodlu bileşiğin MASS spektrumu.



Şekil 3.57. M19 kodlu bileşiğin IR spektrumu.

**3.1.20. 2-(*p*-Bromobenzil)-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido) benzoksazol (M20)**



Yöntem 4'te açıklanan sentez yöntemiyle gerçekleştirilen reaksiyonda, 0,002 mol (0,759 g) 2-(*p*-bromobenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol, 0,002 mol (0,303 ml) N-fenilpiperazin, 0,006 mol (0,837ml) trietilamin ve 3,5 ml N,N-dimetilformamid kullanıldı. %46,99 verimle 0,475 g saf ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 138-141 °C

**R<sub>f</sub> Değeri:** 0,64 (S<sub>1</sub>), 0,51 (S<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 2,662 (s, 4H, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 3,202 (s, 6H, asetamido CH<sub>2</sub> protonları, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 4,313 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub> protonları); 6,744-6,780 (m, 1H, 4'' protonu); 6,917-6,937 (d, 2H,  $J_{2'',3''} = J_{6'',5''} = 8$  Hz, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 7,179-7,218 (m, 2H, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 7,323-7,344 (d, 2H,  $J_{3',2'} = J_{5',6'} = 8$  Hz, 3' ve 5' konumlarındaki protonlar); 7,532-7,602 (m, 4H, 2', 6', 6 ve 7 konumlarındaki protonlar); 8,078 (s, 1H, 4 nolu proton); 9,921 (s, 1H, NH protonu).

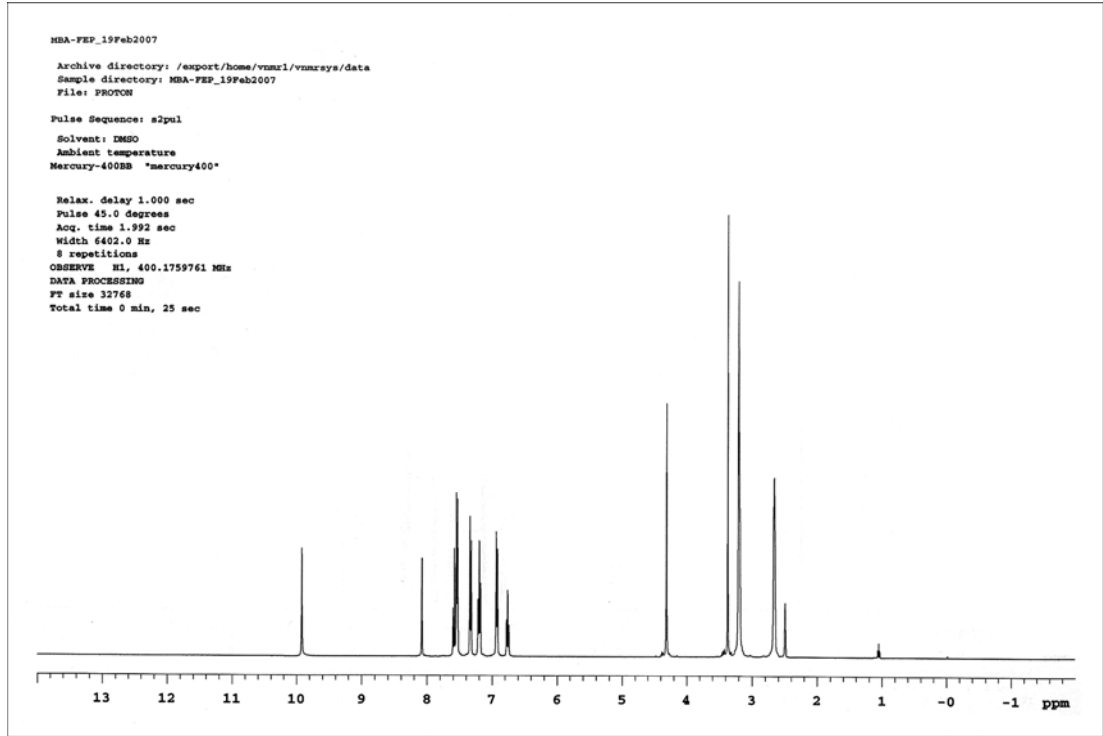
**MASS Spektrumu m/z (%X):** 505 (M+H)(100), 507 (85).

**IR Spektrumu (KBr Disk);  $\text{cm}^{-1}$ :** 3301-2823: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1671: amid C=O bağı gerilim bandı (amid I bandı); 1566-1528: aromatik C=C ve C=N bağı gerilim bantları; 1481: oksazol halkası vibrasyonu; 1268-1069: C-O-C gerilim bantları; 949-610: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

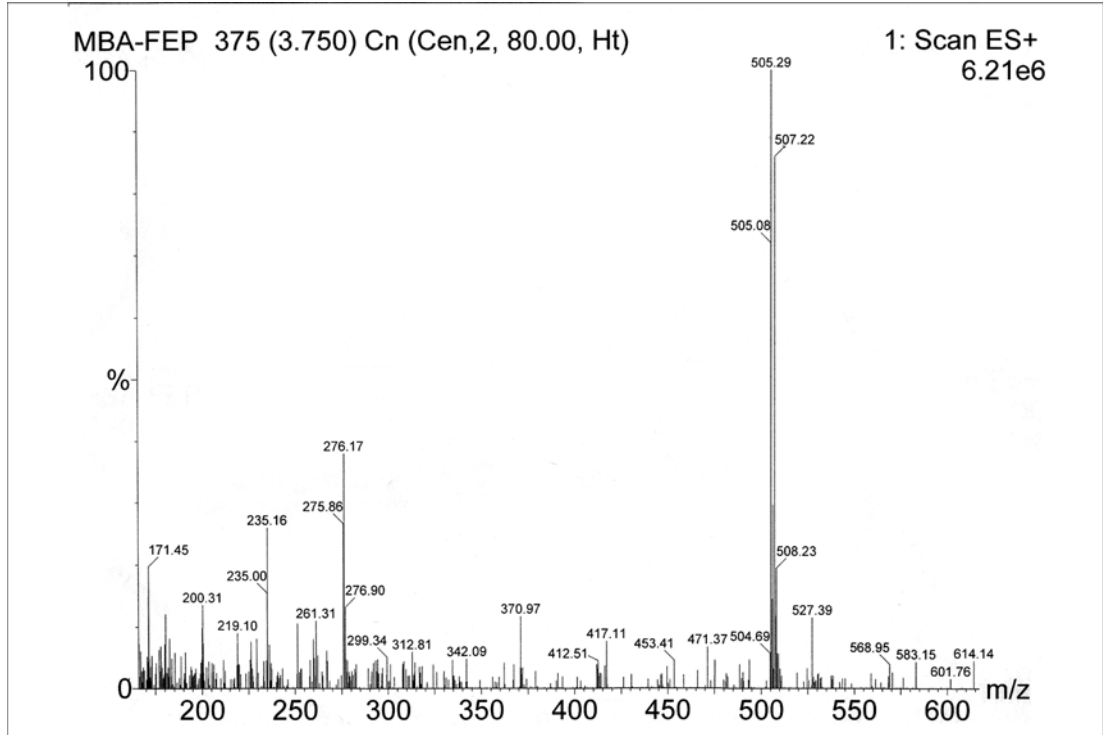
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 61,79; H: 4,99; N: 11,09

Bulunan: C: 61,29; H: 4,853; N: 10,99

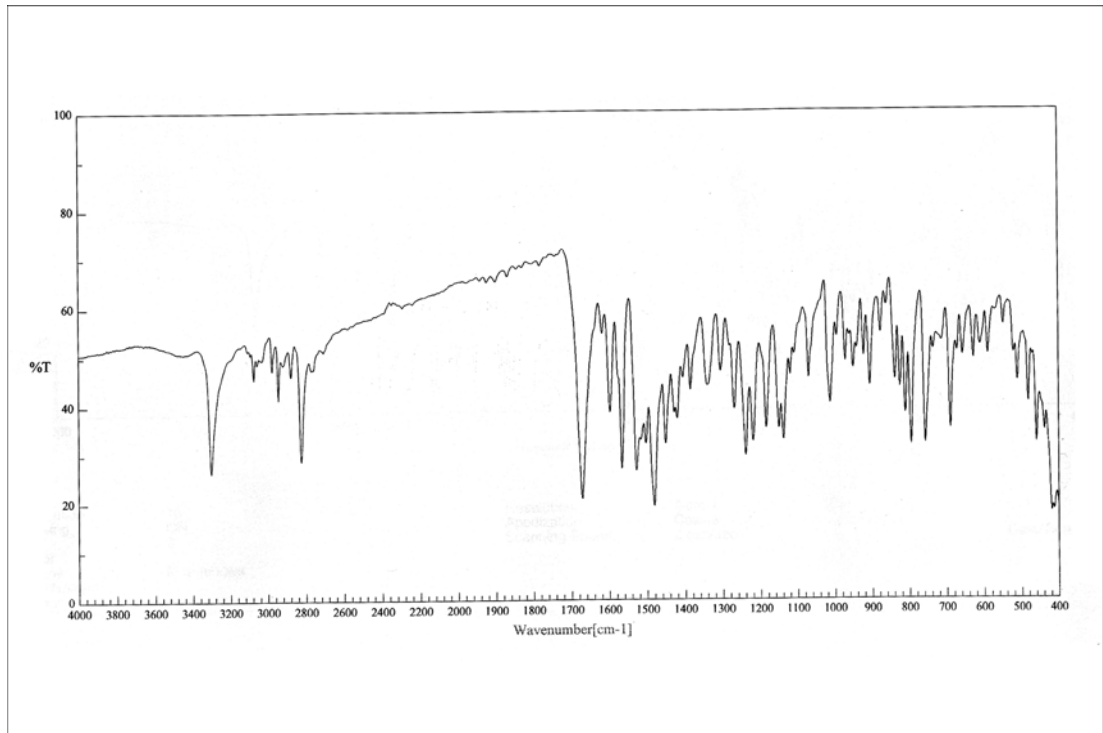
**Kapalı Formül:**  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{BrN}_4\text{O}_2 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$



**Şekil 3.58.** M20 kodlu bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.



Şekil 3.59. M20 kodlu bileşiğin MASS spektrumu.



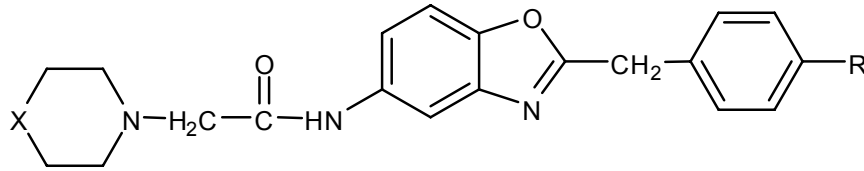
Şekil 3.60. M20 kodlu bileşiğin IR spektrumu.



### 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 3.2.'de verilmiştir.

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

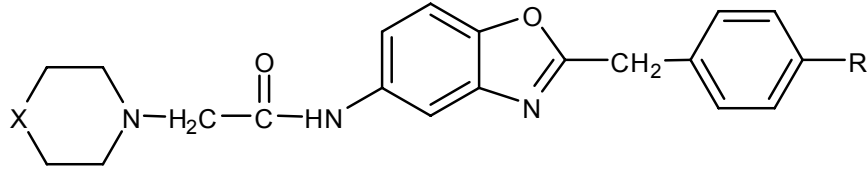


Bileşikler ve Standartlar				Mikroorganizmalar									
No	Bileşikler	R	X	Gram Negatif Bakteriler						Gram Pozitif Bakteriler			
				K.p.	K.p.*	P.a.	P.a.*	E.c.	E.c.*	B.s.	B.s.*	S.a.	S.a.*
1	M1	Cl	O	62,5	125	62,5	62,5	62,5	125	125	125	62,5	125
2	M2	CH <sub>3</sub>	O	62,5	125	62,5	62,5	62,5	125	125	125	125	125
3	M3	H	O	62,5	125	62,5	62,5	62,5	125	125	125	125	125
4	M4	F	O	62,5	125	62,5	62,5	15,625	125	125	125	125	62,5
5	M5	Br	O	62,5	125	62,5	125	62,5	125	125	125	125	125
6	M6	Cl	CH <sub>2</sub>	62,5	125	62,5	62,5	62,5	125	125	125	31,25	62,5
7	M7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	62,5	125	62,5	62,5	62,5	125	125	125	31,25	125
8	M8	H	CH <sub>2</sub>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	125	125	125	125
9	M9	F	CH <sub>2</sub>	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125	125	125	62,5
10	M10	Br	CH <sub>2</sub>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5
11	M11	Cl	N-CH <sub>3</sub>	62,5	125	62,5	62,5	62,5	125	125	125	62,5	125
12	M12	CH <sub>3</sub>	N-CH <sub>3</sub>	62,5	125	62,5	62,5	62,5	125	125	250	62,5	125
13	M13	H	N-CH <sub>3</sub>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	125	125	250	125
14	M14	F	N-CH <sub>3</sub>	62,5	125	62,5	62,5	15,625	125	125	125	125	62,5
15	M15	Br	N-CH <sub>3</sub>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	125	125	125	62,5
16	M16	Cl	N-Ø	62,5	125	62,5	62,5	62,5	125	125	250	125	125
17	M17	CH <sub>3</sub>	N-Ø	62,5	125	62,5	62,5	62,5	125	125	250	125	125
18	M18	H	N-Ø	62,5	125	62,5	125	62,5	125	125	125	250	62,5
19	M19	F	N-Ø	62,5	125	62,5	125	62,5	125	125	125	125	62,5
20	M20	Br	N-Ø	62,5	125	62,5	125	62,5	125	125	125	250	62,5
Ampisilin				0,48	15,625	>15,625	>15,625	3,9	>15,625	0,48	0,48	0,48	1,9
Gentamisin				0,24	7,8	31,25	62,5	0,48	15,625	0,24	0,12	0,48	7,8
Rifampisin				1,9	7,8	>15,625	>15,625	1,9	3,9	0,12	3,9	0,06	0,9
Ofloksazin				0,12	3,9	62,5	62,5	0,12	7,8	0,12	3,9	0,12	1,9

K.p.: *K. pneumoniae* RSHM 574  
 K.p.\*: *K. pneumoniae* izolat  
 P.a.: *P. aeruginosa* ATCC 25853  
 P.a.\*: *P. aeruginosa* izolat  
 E.c.: *E. coli* ATCC 25922

E.c.\*: *E. coli* izolat  
 B.s.: *B. subtilis* ATCC 6633  
 B.s.\*: *B. subtilis* izolat  
 S.a.: *S. aureus* ATCC 25923  
 S.a.\*: *S. aureus* izolat

**Çizelge 3.2.** Sentezlenen bileşiklerin ve kullanılan standart antibiyotiklerin gözlenen *in vitro* antifungal MİK değerleri (µg/ml).



Bileşikler ve Standartlar				Mikroorganizmalar		
No	Bileşikler	R	X	Mantarlar		
				C.a.	C.a.*	C.k.
1	M1	Cl	O	62,5	125	125
2	M2	CH <sub>3</sub>	O	62,5	62,5	62,5
3	M3	H	O	62,5	62,5	125
4	M4	F	O	62,5	125	125
5	M5	Br	O	62,5	62,5	125
6	M6	Cl	CH <sub>2</sub>	62,5	125	125
7	M7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	62,5	62,5	125
8	M8	H	CH <sub>2</sub>	62,5	62,5	125
9	M9	F	CH <sub>2</sub>	62,5	62,5	31,25
10	M10	Br	CH <sub>2</sub>	62,5	62,5	125
11	M11	Cl	N-CH <sub>3</sub>	62,5	125	125
12	M12	CH <sub>3</sub>	N-CH <sub>3</sub>	62,5	125	125
13	M13	H	N-CH <sub>3</sub>	62,5	62,5	125
14	M14	F	N-CH <sub>3</sub>	62,5	125	125
15	M15	Br	N-CH <sub>3</sub>	62,5	62,5	125
16	M16	Cl	N-Ø	62,5	125	125
17	M17	CH <sub>3</sub>	N-Ø	62,5	125	125
18	M18	H	N-Ø	62,5	62,5	125
19	M19	F	N-Ø	62,5	62,5	125
20	M20	Br	N-Ø	62,5	62,5	125
Flukonazol				1,9	0,48	15,625
Amfoterisin B				0,48	0,24	1,9

C.a.: *C. albicans* ATCC 10231

C.a.\*: *C. albicans* izolat

C.k.: *C. krusei* ATCC 6258

## 4. KANTİTATİF YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ ANALİZİ

Farmasötik ve medisinal kimyada başlıca hedef daha etkili, daha az toksik ve daha az yan etkili ilaç etken maddelerini keşfedebilmektir. İlaç tasarımında temel yol, ilaç etken maddesi olabilecek etkili ve özgün bileşikler sentezlemek veya öngörülen bileşiklerin kalitatif/kantitatif yapı-etki ilişkilerini analizleyerek rasyonel bir tasarımla daha ideal bileşiklere ulaşım bu bileşiklerin sentezlerini gerçekleştirebilmektir. Bu anlamda yararlanılan kantitatif yapı-etki ilişkileri analizleri başlıca 2'ye ayrılmaktadır; bunlardan ilki fizikokimyasal parametrik değerlerin kullanıldığı Hansch analizleri olarak bilinen ekstratermodinamik yöntem, diğeri ise yapısal parametrik değerlerin kullanıldığı *de novo* (Free-Wilson analiz yöntemi, Fujita-Ban analiz yöntemi) analizleridir.

### 4.1. Hansch Analiz Yöntemi

Biyolojik etkinin, kimyasal bileşiğin fizikokimyasal özelliklerinin bir fonksiyonu olduğunun tanımlanması kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) analizlerinde Corvin Hansch'ın ekstratermodinamik yaklaşımının temelini oluşturmaktadır (Hansch, 1976; Hansch ve ark., 1990). Bir çok araştırmacı Hansch analiz yöntemi olarak adlandırılan bu analiz yöntemini uygulayarak daha ideal bileşiklere ulaşma çabalarını yıllardır sürdürmektedirler (Esaki, 1987; Koyoma ve ark., 1987; Domagala ve ark., 1988; Selassie ve ark., 1989; Ohta ve Koga, 1991; Okada ve ark., 1993; Debnath ve Hansch, 1993; Gupta ve Roy, 1993; Yalçın ve Şener, 1993; Temiz-Arpacı ve ark., 2002d; Alper-Hayta ve ark., 2006; Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007a).

Hansch analiz yöntemi benzer yapıdaki bileşiklerin biyolojik etkileri ile fizikokimyasal özelliklerini şu şekilde formüle etmektedir (Akı-Şener ve Yalçın, 2003):

Biyolojik etki= f(hidroforik+elektronik+sterik) + diğ. etkenler

Böylece benzer bileşiklere ait elektronik, sterik, hidrofobik, yapısal özelliklerin biyolojik etkiye katkılarını kantitatif olarak değerlendirmek mümkün olmaktadır (Franke, 1984).

Hansch analiz yöntemi matematiksel olarak şu şekilde tanımlanabilir:

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_ix_i$$

x: Bağımsız değişkenler olarak yer alan fizikokimyasal parametreler.

a: Bağımsız değişkenlerin denklemdaki katkı değerlerini gösteren regresyon katsayıları.

$a_0$ : Aktivite üzerinde rol oynadığı düşünülen diğer etkenleri simgeleyen regresyon sabitesi.

y: Bağımlı değişken olarak kullanılan gözlenen  $\log 1/C$  değerlerini içeren biyolojik etki değeri. Hansch analizlerinde biyolojik etki sonuçlarının parametrik sabiteler olarak kullanılabilmesi için doğrusal pozitif değerler taşıyacak şekilde tanımlanması gerekmektedir.

Hansch analizi yönteminde öncelikle süstitüentlere ait fizikokimyasal özellikleri ifade eden parametrik değerler bilinmelidir. Bu parametreler başlıca 3 grup altında toplanmaktadır:

**Hidrofobik Etkileşmeler ve İlgili Parametreler:** Bu parametreler ilacın organizmadaki membranları geçmesi, etki yoresine taşınması, vücutta dağılması ve ilaç-reseptör etkileşmelerinde biyomakromolekülleri stabilize etme özellikleri ile ilgilidir; biyolojik etkinin ortaya çıkmasında önemli rol almaktadırlar (Unger ve Hansch, 1973; Quinn ve Driscoll, 1975; Gupta ve ark., 1983). Başlıcaları şunlardır:

**logP:** Bir bileşiğin 1-oktanol/su karışımında çalkalandıktan sonra denge halindeyken organik fazdaki miktarının suya geçen miktarına bölünmesiyle

elde edilen, partiyon katsayısı olarak adlandırılan, molekülün tümüne ait olan özelliğinin logaritmik değeridir.

**CSA:** Yüzey alanı kavitesi olup, değişken geometrilere müsade eden ve değişken hidrofobik moleküler parçalardaki eşdeğer elektronik özellikleri kapsayan bir parametredir.

**R<sub>M</sub>:** Kromatografik çalışmalarda hesaplanan R<sub>f</sub> değeri ile ilişkili bir parametredir; “R<sub>m</sub>= log(1/R<sub>f</sub>-1)” olarak formüle edilir.

**π:** Partiyon katsayılarına bağlı olarak bileşik üzerindeki sübstitüentlere ait parametrelerdir; “ $\pi_{\text{sübstitüent}} = \log P_{\text{sübstitüebenzen}} - \log P_{\text{benzen}}$ ” olarak formüle edilir.

**logK':** HPLC'den alınan retansiyon indeksinin logaritmasıdır.

**Elektronik Etkileşmeler ve İlgili Parametreler:** Elektrostatik etkileşmeler, yük-transfer etkileşmesi, asit-baz katalizli kimyasal reaksiyonlar, polarizasyon etkisi, dağılma kuvveti gibi elektronik etkileri tanımlayan parametrelerdir (Hansch ve ark., 1977; Hopfinger, 1981). Başlıcaları şunlardır:

**σ<sub>m,p</sub>:** Hammet tarafından incelenen benzoik asitin disosiyasyonu ile elde edilmiş değerlerdir. σ değerleri aromatik yapıdaki sübstitüentlerin elektronik özelliklerini belirlemek amacıyla kullanılan sayısal ifadelerdir. σ'nın “+” değeri arttıkça elektron çekici, “-” değer aldıkça elektron verici özellik artmaktadır. Sübstitüentin σ ile tanımlanan elektronik değerleri ayrılabilir ve additiftir ve şu şekilde gösterilebilmektedir; “ $\sigma = fF + rR$ ”. Burada yer alan f ve r, sübstitüentten bağımsız ağırlıklı faktörlerdir. F ve R ise solvan ve sıcaklıktan bağımsız rezonans ve alan etkileridir ve meta ve para konumları için rezonans ve alan etkileri farklılaşabilmektedir.

**σ\*:** Taft tarafından alifatik esterlerin hidrolizinden türetilmiş, alifatik serideki polar sübstitüent sabitidir.

**σ<sub>p+</sub>:** Brown sabiti, dimetilfenilkarbinilklorürlerin solvolizisinden türetilmiştir ve elektron salınımını durduran p sübstitüentler için kullanılır.

**σ<sub>p-</sub>:** Anilin ve fenollerin iyonizasyonundan türetilmiş Hammet sabitidir. Elektron çekimini durduran p sübstitüentler için tanımlanmıştır.

$\sigma_I$ : 4-sübstitüebisiklo-2,2,2-oktan-1-karboksilik asitin disosiyasyonundan türetilmiş indüktif sübstitüent sabitidir.

$\sigma_R$ : Mezomerik etkiyi tanımlayan rezonans sübstitüent sabitidir.

$\sigma_D$ : Delokalize sübstitüent sabitidir.

$\sigma_L$ : Lokalize edilmiş sübstitüent sabitidir.

$\sigma_H$ : Entalpik sübstitüent sabitidir. Benzoik asidin disosiyasyonundan sağlanan entalpiyi ifade eder.

$\sigma_S$ : Entropik sübstitüent sabitidir. Benzoik asidin disosiyasyonundan sağlanan entropiyi ifade eder.

**F ve R**:  $\sigma$  değerlerinin lineer kombinasyonundan türeyen alan ve rezonans komponentleri.

$E_{HOMO}$ : İşgal edilmiş en yüksek enerjili moleküler orbitali ifade eder.

$E_{LUMO}$ : İşgal edilmiş en düşük enerjili moleküler orbitali ifade eder.

**pKa**: İyonizasyon sabitinin logaritmasının alınmasıyla elde edilen bir parametredir. İlacın etki yöresine taşınmasında ve etki yöresindeki aktivitesinde önemli rol oynamaktadır. Molekülün tümüne ait bir parametredir.

$\mu$ : Dipol momentidir. Bir atom ya da bağda "+" veya "-" yük dağılımı olduğunda bir güç oluşur; bu güç, yükleri ayıran uzaklığa ve yüklere bağlı olup dipol momentisi olarak tanımlanmaktadır. Molekülün tümüne ait bir parametredir.

$\alpha$  : Moleküle ait elektronik polarlanabilirlik özelliğidir.

$\nu$  : Moleküle ait NMR spektroskopisindeki kimyasal kaymadır.

**I** : Moleküle ait iyonizasyon potansiyelidir.

**Sterik Etkileşmeler ve İlgili Parametreler**: Moleküldeki sübstitüentleri uzaysal yapılanması, intramoleküler sterik etkileri ve ilaç-reseptör birleşmesindeki spesifik etkileşmeleri kapsayan parametrelerdir. Başlıcaları:

**Es**: Taft' ın spesifik sübstitüent parametresi. Sübstitüe esterin asit hidrolizinden hareketle elde edilmiştir.

**EsC**: Hancocks'un hiperkonjugasyon için ayarlanmış sterik sübstituent sabitesi.

**r<sub>v</sub>**: Sübstitüentin vanderwalls yarıçapı.

**MR**: Molar refraktivite.

**MW**: Molekül ağırlığı.

**V**: Molar volüm.

**L**: Moleküle bağlanan sübstitüentin x-ekseni boyunca yer alan uzunluğu.

**B<sub>1</sub>**: Sübstitüentin x eksenine en kısa mesafede bulunan dış yüzey yönündeki genişliğinin boyutu.

**B<sub>4</sub>**: Moleküle bağlanan sübstitüentin x eksenine en uzak mesafede bulunan dış yüzey yönündeki genişliğinin boyutu .

L, B<sub>1</sub>, B<sub>4</sub> parametreleri Verloops'un STERIMOL parametreleri olarak tanımlanmaktadır.

Hansch analiz yönteminde daha önce de değinildiği gibi, benzer kimyasal bileşiklerin biyolojik etkileri ile bileşiğe ve bileşiğin sahip olduğu sübstitüenlere ait fizikokimyasal özellikler arasındaki ilişkiler matematiksel/istatistiksel yöntemlerle çözümlenmeye çalışılarak etkiden sorumlu fizikokimyasal özellikler belirlenmeye ve daha etkili ideal bileşiklere ulaşmaya çalışılmaktadır (Franke, 1984). Bu amaçla öncelikle gerekli olan fizikokimyasal parametre değerleri (x<sub>i</sub>) saptanır. Bileşiklere ve bileşiklerin sahip olduğu sübstitüentlere ait parametrik değerleri içeren bir çizelge oluşturulur. Bu çizelgeye “ana dosya” denilmektedir. Bu ana dosyadan hareketle yapılan matematiksel/istatistiksel analizlerle biyolojik etki ile fizikokimyasal özellikler arasındaki ilişkiyi en iyi şekilde açıklayan eşitlik(ler) elde edilmeye çalışılır. Uygun parametreler saptandıktan sonra gerekli olması durumunda bileşikler arasında sıradışı değerlere (outlier) sahip olanlar, anlamlı bir denklem geliştirebilmek amacıyla elenebilmektedir. Yapılan istatistiksel çalışmada “çoklu regresyon analizi” kullanılmaktadır. Bağımlı değişken (biyolojik etki) ile bağımsız değişkenler (fizikokimyasal parametreler) arasındaki korelasyon (bağlılaşım, ilişki) belirlendikten sonra

regresyon denkleminde giren fizikokimyasal parametrelere ait katsayıların ve sabitin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlemek amacıyla bunlara ait F (Fischer) testi sonucu, t testi sonucu ve p değerleri incelenmektedir. Genel olarak sonuçlar şu şekilde değerlendirilir:

- Regresyonun yapıldığı olasılık limitleri ve serbestlik derecesi yeterli düzeyde olmalıdır ( $p > \%95$  veya  $p > \%99$ ).
- Seçilen korelasyon eşitliği için F değeri yeterli düzeyde olmalıdır.
- Çoklu korelasyon sabitinin karesi ( $R^2$ ) ve tahmini standart hata (s) uygun olmalıdır.
- Verilen güvenlik aralığında log 1/C-hesaplanan ile log 1/C-gözlenen arasındaki fark düşük olmalıdır.
- Korelasyon matrisi hazırlanmalıdır. Korelasyon matrisi parametreler arasında doğrudanlık (kolinearite, interkorelasyon) durumunun ortaya çıkmasını önlemek için gereklidir. Eğer böyle bir durum söz konusu ise elde edilen veriler güvenilir olmayacaktır.

Bulunan regresyon denkleminin önerme gücü (predictive power), çapraz-validasyon (cross-validation) yöntemi uygulanarak belirlenmektedir. Bu yöntemde, denklemi elde edilen bileşiklerin içinde alt gruplar oluşturularak bu gruplar üzerinden yeni denklemler elde edildikten sonra alt gruplara girmeyen, geride kalan bileşikler bu yeni denkleme uygulanarak tüm bileşikleri içeren denklemin geçerliliği saptanmaya çalışılmaktadır.

Elde edilen eşitliğe ait istatistiksel verilerin anlamları ise şu şekildedir;

**Korelasyon katsayısı, R (veya  $R^2$ )**; log 1/C-hesaplanan ile log 1/C-gözlenen arasındaki farklar üzerinden hesaplanan bu değer, geliştirilen denklemin ne oranda uyumlu ve geçerli olduğunu gösterir. İstatistiksel açıdan korelasyon katsayısı (R) -1 ile +1 arası değer almaktadır; 0'a yaklaştıkça aradaki ilişkinin



zayıf olduğu belirlenmektedir, katsayısının 1'e yakın olması istenir.  $R^2$  ise bu uyumu yüzde oranında gösteren bir ölçüttür.

**Standart sapma (veya hata), s;** Korelasyon denkleminin istatistiksel yönden ne oranda uyumlu olduğunu tanımlar, 0'a yaklaştıkça denklemin geçerliliği ve korelasyon katsayısının değeri artmaktadır.

**Serbestlik derecesi, SD;** (degrees of freedom, DF) Çoklu regresyon işlemi sonucu elde edilen korelasyon denkleminde yer alan kimyasal bileşiklerin sayısı (n) ile bu denklemde bulunan fizikokimyasal parametrelerin (bağımsız değişkenlerin) sayısı (k) arasındaki farkı gösterir. Bu değer ne kadar büyükse, elde edilen korelasyon denkleminin de istatistiksel yönden o oranda geçerlilik kazanır. Korelasyon denkleminin serbestlik derecesi, "SD= n-k-1" formülü ile hesaplanmaktadır.

**Fischer testi, F;** Fischer testi olarak adlandırılmaktadır, denklemin ne derecede geçerli olduğunu göstermektedir. Denklemde ait F değeri, hesaplanan serbestlik derecesine göre F değerleri tablosundan bakılan değerden daha yüksek olmalıdır.

**Student t testi, t;** Korelasyon denkleminde yer alan parametrelerin regresyon denklemindeki nicel katkılarına gösteren katsayılarının parantez içerisinde gösterilen artı-eksi güvenilirlik aralıklarının tespit edilmesinde belirleyici rol oynamaktadır. Geçerli bir denklemde artı-eksi güvenilirlik aralıkları hiçbir zaman katsayıdan büyük bir değer almamalıdır.

**$Q^2$ ;** çapraz validasyonun korelasyon katsayısının karesini ve **S<sub>PRESS</sub>** çapraz-validasyon sonucu belirlenen modelin önerme gücünün standart sapmasını göstermektedir.

Tüm bu veriler, kullanılan bilgisayar programları aracılığıyla hesaplanabilmektedir. Veriler göz önünde bulundurularak kantitatif yapı-etki ilişkilerini çözümleyen modelin (denklemin) istatistiksel açıdan ne kadar geçerli olduğu aşağıda belirtilen kriterlere bağlı olarak belirlenmektedir:

- Çoklu regresyon analiz işlemi sonucu kantitatif yapı-etki ilişkilerini tanımlayan modeli içeren korelasyon denkleminin katsayı ( $R$  veya  $R^2$ ) değeri seçilen olasılık limitleri içinde olmalıdır. Örneğin olasılık limitleri %95 olarak seçilmişse bu değer 0,90'dan yüksek olacak şekilde bulunmalıdır. *In vivo* deneylerde bu değer 0,8-0,9 olarak da kabul edilmektedir.
- Korelasyon denkleminin standart sapması, gözlenen ve hesaplanan biyolojik etki değerlerinin farkını içeren standart sapma değerinden büyük olmamalıdır. Aksi takdirde geliştirilen denklem reddedilir. Normal şartlarda biyolojik veri standart hata değeri 0,3 civarında bulunacak şekilde ortaya çıkar.
- Korelasyon denkleminin serbestlik derecesi kabul edilebilir sınırlar içerisinde olmalıdır; ne kadar büyük olursa model o derece uyumludur ve şans korelasyonu ile karşılaşma olasılığı düşüktür.
- Korelasyon denklemi  $F$  testi değeri, kıyaslandığı  $F_{\text{tablo}}$  değerinden daha büyük bir değeri içerir durumda olmalıdır.
- Denkleminde yer alan fizikokimyasal parametrelere ait katsayıların güvenilirlik aralıkları ( $\pm$  hata payları) katsayı değerinden büyük olmamalıdır.
- Korelasyon denkleminde yer alan fizikokimyasal parametreler birbirinden bağımsız olmalıdır, bunun için de kendi aralarında interkorelasyon ilişkisi bulunmadığından emin olunmalıdır. Modelde yer alan bağımsız değişkenler arası korelasyonun katsayı değeri ( $R$ ) değeri 0,6-0,7'den yüksek olmamalıdır.
- Son olarak, istatistiksel veriler açısından herşeyin eşit olduğu durumda ele geçen en basit eşitlik (fizikokimyasal parametre sayısını en az içeren regresyon denklemi), kantitatif yapı-etki ilişkilerini tanımlayan en uygun analiz modeli olarak seçilir.

Bu kriterlere ek olarak, elde edilen denklemin doğruluk ve geçerliliğini (validasyonunu) saptamak için de bazı ilave hesaplamalar yapılmaktadır. Böylece belirlenen modelin, yeni etkin bileşiklerin tasarlanmasında ne oranda

doğru ve geçerli bir önerme gücüne sahip olduğu saptanmış olmaktadır. Modelin bu alanda sağladığı önerme gücünün (predictive power) doğruluk ve geçerliliğinin ölçülmesi, çapraz validasyon (cross-validation) olarak adlandırılan yöntemin işletilmesi ile sağlanır. Çapraz validasyon yönteminin uygulanışı ana dosyadaki kimyasal bileşiklerden bazılarını dışarıda bırakacak şekilde hazırlanan alt gruplar üzerinden, analizin tekrar elde edilmesi ile yürütülür. Bu alt grup bileşikler aracılığıyla yürütülen regresyon işlemi sonucu saptanan korelasyon denklemi üzerinden analiz dışında tutulan ana dosyadaki bileşiklerin biyolojik etki değerleri hesaplanır. Analiz dışında tutulan bu bileşiklerin hesaplanan biyolojik etki değerleri ile ana dosyadaki gözlenen biyolojik etki değerleri arasındaki farkın karesi, modelin önerme gücünü belirten bir ölçü olarak kullanılır. Ana dosyadaki tüm bileşikler sırasıyla yalnız bir kere dışarıda kalacak şekilde alt gruplar oluşturulur, sonuçta ana dosyada yer alan bileşiklerin tümü için analiz modelinin doğruluk ve geçerliliğini belirten önerme gücü saptanır. Çapraz-validasyon işlemi sonucu elde edilen modelin önerme gücünü belirten  $Q^2$  değeri, ana dosyadaki bileşiklerin tümüne ait regresyon denkleminde hesaplanan  $R^2$  değerinden küçük olacak şekilde bulunur. Yine çapraz-validasyon yöntemi ile hesaplanan, ana dosyada yer alan tüm kimyasal bileşiklerin gözlenen biyolojik etki değerleri ile çapraz validasyon işlemleri sonucu bu bileşikler için önerilen biyolojik etki sonuçları arasındaki farkın karesi üzerinden hesaplanan PRESS (Predictive Residual Sum of Squares) değeri, SSY (sum of the squares of the response values of the total observations) değerinden büyük olmamalıdır. Yine PRESS/SSY oranının 0,4'ten küçük bir değer alması, modelin yeni etkin bileşiklerin tasarlanmasında yol gösterici olacak önerme gücünün güvenilirlik sınırı dahilinde olduğunu göstermektedir.  $s_{PRESS}$  değeri, çapraz-validasyon işlemi sonucu saptanan PRESS değerinin, modelin serbestlik derecesine (SD) bölümünün karekökü üzerinden hesaplanarak bulunur. Regresyon analizlerinde k olarak tanımlanan bağımsız değişkenler veya bunlara ait komponentler, ne kadar uygun nitelikte ve sayıda seçilmiş durumda bulunursa, PRESS ve  $s_{PRESS}$  değerleri de o oranda geçerli nicelikte (küçük değerler içerir şekilde) ortaya çıkar. Bu nedenle, modelde yer alan

bağımsız değişkenlerin nitelik ve sayısının optimize edilmesinde SPRESS değeri önemli bir kriter olarak kullanılır (Akı-Şener ve Yalçın, 2003).

Sentezlenen bileşiklere karşı Hansch analizini gerçekleştirmek amacıyla öncelikle, Temiz-Arpacı ve ark. (2005a) tarafından sentezlenmiş bileşikler de dahil edilerek bir çalışma seti (training set) ve elde edilen denklemi test etmek amacıyla da bir test seti oluşturulmuştur. Oluşturulan çalışma seti ile, kantitatif yapı-etki ilişkileri çalışması yapılabilecek düzeyde yeterli MİK aralığına sahip olan mikroorganizmalara karşı denklem geliştirilmeye çalışılmış, yalnızca *Staphylococcus aureus*'a (MRSA) karşı anlam teşkil eden model geliştirilebilmiştir. Yürütülen kantitatif yapı-etki ilişkileri çalışmasında “en küçük kareler yöntemi” uygulanarak çoklu regresyon denklemleri elde edilmiştir. Bu amaçla *Bilin* ve *Minitab* programlarından faydalanılmıştır (Kubinyi, 1998; Minitab Inc., 2007). Bileşiklerin teorik logP değerlerinin hesaplanmasında Unix sistemde çalışan *Cerius*<sup>2</sup> programı kullanılmıştır (Accelrys Inc., 2007).

#### 4.2. *S. aureus* İzolata (MRSA) Karşı Geliştirilen Hansch Analizi

Çizelge 4.3.'de görülen 20 bileşiğin Gram pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus* izolata (MRSA) karşı antibakteriyel etkileri üzerine Hansch analiz yöntemi uygulanarak kantitatif yapı-etki ilişkileri gerçekleştirilmiştir. Analizde R konumu için hidrofobik parametre olarak  $\pi$ ; elektronik parametreler olarak  $\sigma$ , F, R; sterik parametreler olarak L, B<sub>1</sub>, B<sub>4</sub> kullanılmıştır. Ayrıca molekülün lipofilik özelliğini belirten logP parametresinden yararlanılmıştır. İndikatör parametreler olarak ise X konumunda -CH<sub>2</sub>- köprüsü varken “1”, olmadığında ise “0” olarak I<sub>x</sub> parametresi kullanılmış; aynı mantıkla Y konumu da morfolin, piperidin, piperazin, N-metilpiperazin, N-fenilpiperazin sübstitüentlerinin varlığında “1”, olmadıkları zaman “0” kullanmak kaydıyla sırasıyla I<sub>YO</sub>, I<sub>YCH<sub>2</sub></sub>, I<sub>YNH</sub>, I<sub>YNCH<sub>3</sub></sub>, I<sub>YNØ</sub>

parametreleri şeklinde ele alınmıştır. Olasılık limitleri ise %95 olarak seçilmiştir.

Bilgisayar programları aracılığıyla gerçekleştirilen istatistiksel analizler sonucu çalışma setini oluşturan 20 bileşik üzerinden 2 farklı denklem elde edilmiştir.

#### 4.2.1. *S. aureus* İzolata (MRSA) Karşı Geliştirilen Denklem 1

$$\log 1/C = 3,609(\pm 0,25) - 0,554(\pm 0,12)I_x - 0,32(\pm 0,13)I_{YO} + 0,402(\pm 0,13)B_1$$

#### Denklem 1'e ait istatistiksel veriler:

n = 20	Q <sup>2</sup> = 0,876
R = 0,954; R <sup>2</sup> = 0,91	PRESS = 0,355
SD = 16	S <sub>PRESS</sub> = 0,149
s = 0,126	SSY = 2,869
F = 54,539; F <sub>tablo(3,16,0,05)</sub> = 3,238	PRESS/SSY = 0,123

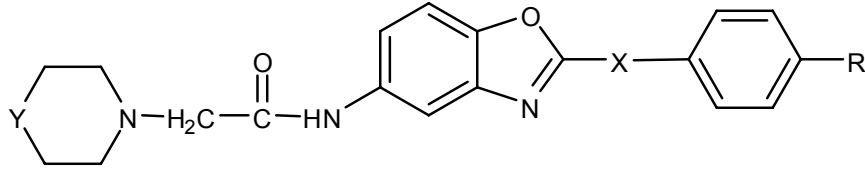
**Çizelge 4.1.** Denklem 1'de kullanılan parametreler arası korelasyon değerleri.

	I <sub>x</sub>	I <sub>YO</sub>
I <sub>YO</sub>	-0,134	
B <sub>1</sub>	0,084	-0,097

**Çizelge 4.2.** Denklem 1'de yer alan parametrelere ve sabiteye ait istatistiksel veriler.

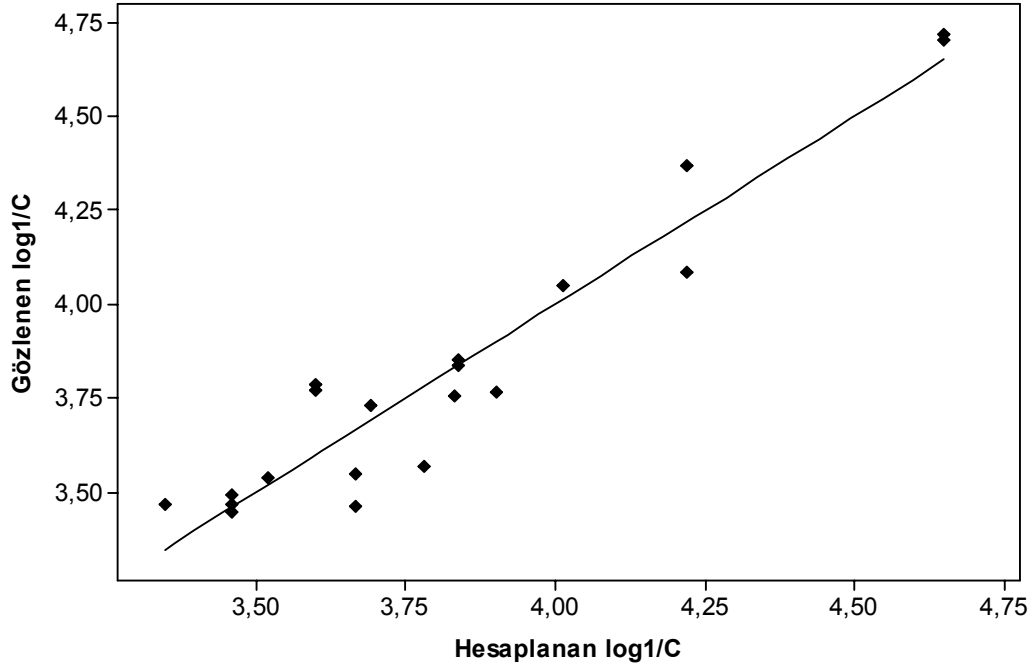
Değişken	Katsayı	S <sub>katsayı</sub>	t testi	p değeri
Sabit	3,6093	0,1174	30,74	0,000
I <sub>x</sub>	-0,55373	0,05850	-9,47	0,000
I <sub>YO</sub>	-0,32010	0,06262	-5,11	0,000
B <sub>1</sub>	0,40181	0,06325	6,35	0,000

**Çizelge 4.3.** Denklem 1 için *S. aureus* izolata (MRSA) karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizinde kullanılan çalışma setinde yer alan bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler ile gözlenen-hesaplanan log 1/C değerleri ve farkları.



No	X	Y	R	I <sub>x</sub>	I <sub>yo</sub>	B <sub>1</sub>	MİK	log1/C gözlenen	log1/C hesaplanan	Fark
1	CH <sub>2</sub>	O	Cl	1	1	1,8	125	3,4895	3,4587	0,0308
2	CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>3</sub>	1	1	1,52	125	3,4659	3,3461	0,1197
3	CH <sub>2</sub>	O	Br	1	1	1,95	125	3,5369	3,5189	0,0179
4	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	1	0	1,52	125	3,4635	3,6662	-0,2027
5	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	1	0	1	125	3,4465	3,4573	-0,0109
6	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	F	1	0	1,35	62,5	3,7693	3,5979	0,1713
7	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	Br	1	0	1,95	62,5	3,8359	3,8390	-0,0031
8	CH <sub>2</sub>	N-CH <sub>3</sub>	H	1	0	1	125	3,4647	3,4573	0,0074
9	CH <sub>2</sub>	N-CH <sub>3</sub>	F	1	0	1,35	62,5	3,7867	3,5979	0,1887
10	CH <sub>2</sub>	N-CH <sub>3</sub>	Br	1	0	1,95	62,5	3,8509	3,8390	0,0118
11	CH <sub>2</sub>	N-Ø	Cl	1	0	1,8	125	3,5668	3,7787	-0,2120
12	CH <sub>2</sub>	N-Ø	CH <sub>3</sub>	1	0	1,52	125	3,5471	3,6662	-0,1192
13	-	O	H	0	1	1	62,5	3,7322	3,6910	0,0413
14	-	O	F	0	1	1,35	62,5	3,7548	3,8316	-0,0768
15	-	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	1	1,52	62,5	3,7669	3,8999	-0,1330
16	-	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	1,52	15,625	4,3678	4,2200	0,1478
17	-	NH	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0	0	2,59	7,8	4,7017	4,6499	0,0518
18	-	N-CH <sub>3</sub>	H	0	0	1	31,25	4,0497	4,0111	0,0387
19	-	N-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	1,52	31,25	4,0832	4,2200	-0,1368
20	-	N-CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0	0	2,59	7,8	4,7170	4,6499	0,0671

Bileşiklerin gözlenen biyolojik aktiviteleri ile Denklem 1 aracılığıyla hesaplanan biyolojik etkilerini karşılaştırmalı olarak gösteren, ayrıca elde edilen doğrusal korelasyon denkleminin yer aldığı grafik Şekil 4.1.'de verilmiştir.



**Şekil 4.1.** *Staphylococcus aureus* izolata (MRSA) karşı çalışma setinin *in vitro* gözlenen ve Denklem 1 aracılığıyla hesaplanan log1/C değerlerine ait doğrusal regresyon analizi grafiği.

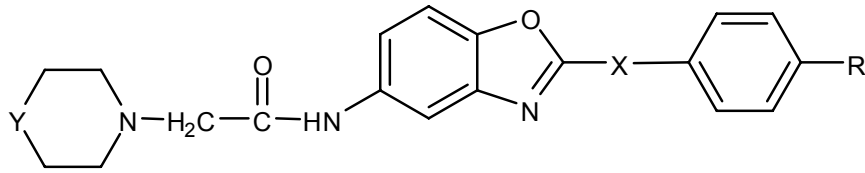
Denklem 1'in istatistiksel verileri çözümlenecek olursa, korelasyon katsayısının ve standart sapmanın istatistiksel açıdan anlamlı değerler aldığı görülmektedir. Fischer testi incelendiği zaman regresyon denklemine ait F değerinin  $F_{\text{tablo}}$  değerinden yüksek çıkması da elde ettiğimiz regresyon denkleminin anlamlı bir sonuç taşıdığını göstermektedir. Parametreler arası korelasyonun bulunmaması, gözlenen ve hesaplanan log1/C değerleri arası farkların düşük olması, denklemi yine istatistiksel açıdan anlamlı hale getirmektedir. Denkleme giren parametrelerin ve sabitin t testi değerlerine bakıldığı zaman,  $t_{\text{tablo}}$  değerinden yüksek çıktığı gözlenmiş, p değerinin ise olasılık limitleri olarak seçilen %95'te aykırı değerler görme riski derecesi olan %5 ( $\alpha=0,05$ )'ten düşük çıkması da denkleme giren parametrelerin istatistiksel açıdan güvenilir olduğunu belirtmekte; parametrelerin artı-eksi hata payları (güvenirlik aralıkları) da katsayının kendi değerini geçmemektedir. Denklem geçerliliğini test etmek için uygulanan çapraz-validasyon testinde  $Q^2$  değeri, denkleme ait  $R^2$  değerinden düşük ama oldukça yakın çıkmıştır. PRESS değerinin SSY değerinden küçük bir değer alması, geliştirilen modelin şans eseri elde edilmediğini ve istatistiksel açıdan

anlamli olduğunu belirtmektedir. PRESS/SSY oranının 0,4'ten küçük çıkması, modelin, yeni etkin bileşiklerin tasarlanmasında yol gösterici olacak önerme gücünün güvenilirlik sınırı içerisinde olduğunu kanıtlamaktadır.

#### Test serisi bileşiklerin Denklem 1'e uygulanışı:

Denklem 1'i oluşturmak için kullanılan 20 bileşik arasında yer almayan 6 adet bileşik test serisi olarak kullanılmıştır. Test serisindeki 6 bileşiğe Denklem 1 uygulanmış, gözlenen ve hesaplanan  $\log_1/C$  değerleri ve farklara ait veriler Çizelge 4.4.'te verilmiştir. Test serisi bileşiklerin Denklem 1'e uygulandığı zaman gözlenen ve hesaplanan  $\log_1/C$  değerlerine ait korelasyon denkleminin  $R^2$  değeri 0,77 değerini almıştır (Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007a).

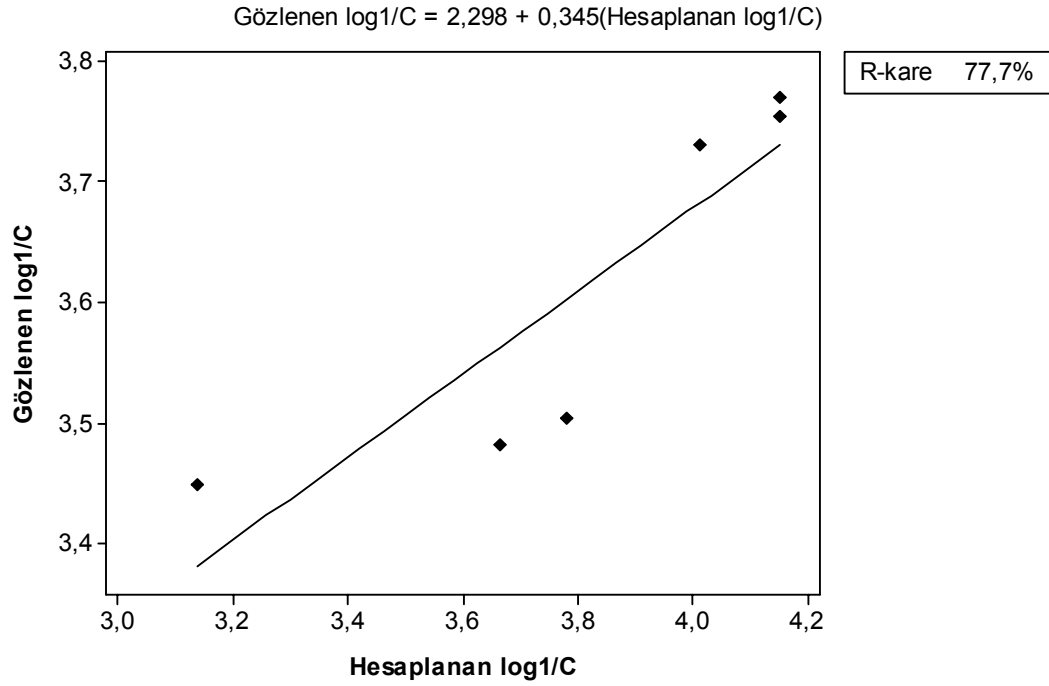
**Çizelge 4.4.** Test serisi bileşikler Denklem 1'e uygulandığı zaman gözlenen ve hesaplanan  $\log_1/C$  değerleri.



No	X	Y	R	I <sub>x</sub>	I <sub>yo</sub>	B <sub>1</sub>	MİK	$\log_1/C$ gözlenen	$\log_1/C$ hesaplanan	Fark
1	CH <sub>2</sub>	O	H	1	1	1	125	3,449	3,137	0,312
2	CH <sub>2</sub>	N-CH <sub>3</sub>	Cl	1	0	1,8	125	3,504	3,779	-0,275
3	CH <sub>2</sub>	N-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	0	1,52	125	3,481	3,666	-0,185
4	-	NH	H	0	0	1	62,5	3,731	4,011	-0,28
5	-	NH	F	0	0	1,35	62,5	3,754	4,152	-0,398
6	-	N-CH <sub>3</sub>	F	0	0	1,35	62,5	3,77	4,152	-0,382

Test serisi bileşiklerin elde edilen Denklem 1'e uyumlarını gösteren grafik Şekil 4.2.'de verilmiştir.





**Şekil 4.2.** Test serisi bileşiklerin Denkleme 1'e uygulandıkları zaman gözlenen ve hesaplanan  $\log_1/C$  değerlerine ait korelasyon grafiği.

Sonuç olarak elde edilen Denklem 1 göz önünde bulundurularak aşağıdaki sonuçlara ulaşılmaktadır:

- Benzoksazol halkasının 2. konumunda yer alan  $p$ -süstitüefenil grubunun benzoksazol çekirdeğine metilen köprüsü ile bağlanması etkiyi azaltmaktadır.
- Morfolin içeren bileşiklerde antibakteriyel etkinin azaldığı saptanmıştır.
- R konumundaki süstitüentin, bağlandığı fenil halkasındaki karbon atomu ile yaptığı bağ x eksenini olarak alındığında, x ve z eksenlerine dik olan x eksenine en yakın mesafedeki genişliğin boyutu aktiviteyi arttırmaktadır.

#### 4.2.2. *S. aureus* İzolata (MRSA) Karşı Geliştirilen Denklem 2

$$\log_1/C = 3,697(\pm 0,19) - 0,298(\pm 0,17)I_x + 0,262(\pm 0,17)I_{YNCH_3} + 0,428(\pm 0,31)I_{YNH} + 0,273(\pm 0,15)\pi$$

**Denklem 2'ye ait istatistiksel veriler:**

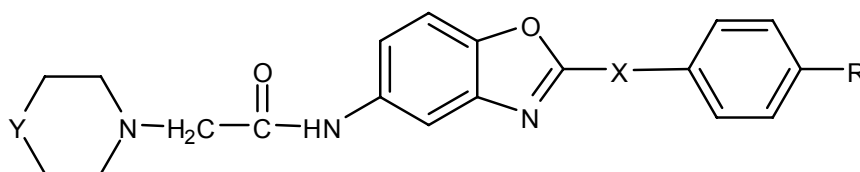
$n = 20$	$Q^2 = 0,743$
$R = 0,934; R^2 = 0,87$	$PRESS = 0,737$
$SD = 15$	$S_{PRESS} = 0,222$
$s = 0,156$	$SSY = 2,869$
$F = 25,615; F_{tablo(4,15,0,05)} = 3,055$	$PRESS/SSY = 0,256$

**Çizelge 4.5.** Denklem 2'de kullanılan parametreler arası korelasyon değerleri.

	$I_X$	$I_{YNCH_3}$	$I_{YNH}$
$I_{YNCH_3}$	-0,134		
$I_{YNH}$	-0,408	-0,218	
$\pi$	-0,336	0,009	0,489

**Çizelge 4.6.** Denklem 2'de yer alan parametrelere ve sabiteye ait istatistiksel veriler.

Değişken	Katsayı	S <sub>Katsayı</sub>	t testi	p değeri
Sabit	3,69722	0,08816	41,94	0,000
$I_X$	-0,29762	0,08157	-3,65	0,002
$I_{YNCH_3}$	0,26161	0,08111	3,23	0,006
$I_{YNH}$	0,4280	0,1473	2,91	0,011
$\pi$	0,27300	0,07130	3,83	0,002

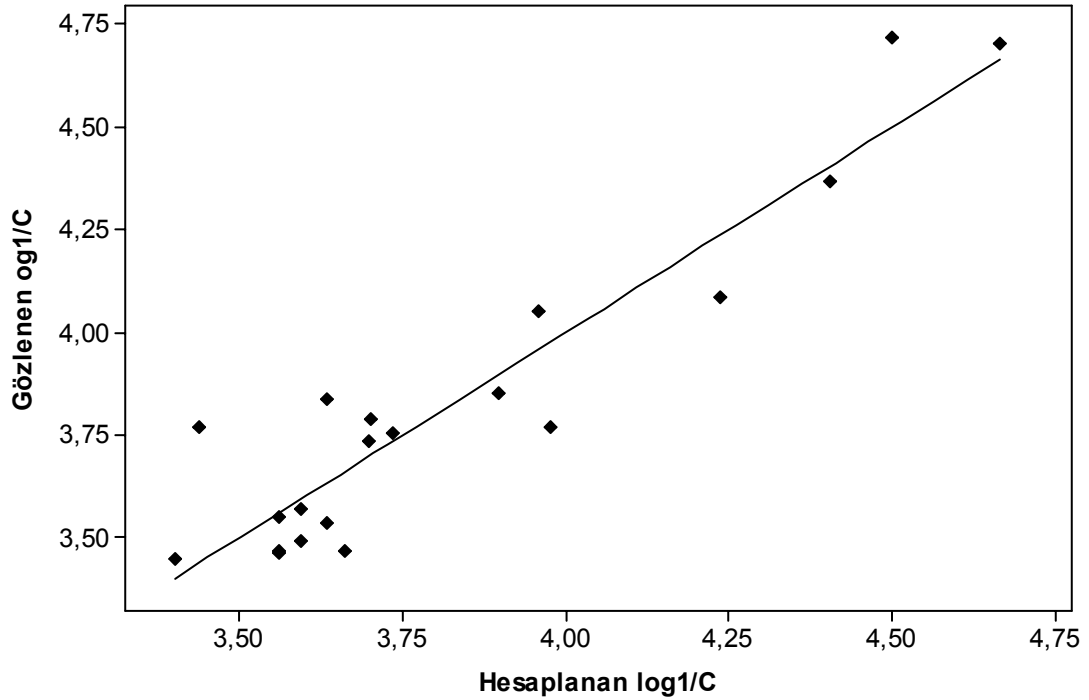
**Çizelge 4.7.** Denklem 2 için *S. aureus* izolata (MRSA) karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizinde kullanılan çalışma setinde yer alan bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler ile gözlenen-hesaplanan log 1/C değerleri ve farkları.

No	X	Y	R	$I_X$	$I_{YNCH_3}$	$I_{YNH}$	$\pi$	MİK	log1/C gözlenen	log1/C hesaplanan	Fark
1	CH <sub>2</sub>	O	Cl	1	0	0	0,71	125	3,4895	3,5934	-0,1039
2	CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>3</sub>	1	0	0	0,58	125	3,4659	3,5579	-0,0920
3	CH <sub>2</sub>	O	Br	1	0	0	0,86	125	3,5369	3,6344	-0,0975
4	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	1	0	0	0,58	125	3,4635	3,5579	-0,0944
5	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	1	0	0	0	125	3,4465	3,3996	0,0469
6	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	F	1	0	0	0,14	62,5	3,7693	3,4378	0,3315
7	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	Br	1	0	0	0,86	62,5	3,8359	3,6344	0,2015
8	CH <sub>2</sub>	N-CH <sub>3</sub>	H	1	1	0	0	125	3,4647	3,6612	-0,1965

**Çizelge 4.7. (Devam)** Denklem 2 için *S. aureus*'a (MRSA) karşı elde edilen çok değişkenli QSAR analizinde kullanılan çalışma setinde yer alan bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler ile gözlenen-hesaplanan  $\log 1/C$  değerleri ve farkları.

No	X	Y	R	I <sub>X</sub>	I <sub>YNCH3</sub>	I <sub>YNH</sub>	$\pi$	MİK	log1/C gözlenen	log1/C hesaplanan	Fark
9	CH <sub>2</sub>	N-CH <sub>3</sub>	F	1	1	0	0,14	62,5	3,7867	3,6994	0,0872
10	CH <sub>2</sub>	N-CH <sub>3</sub>	Br	1	1	0	0,86	62,5	3,8509	3,8960	-0,0451
11	CH <sub>2</sub>	N-Ø	Cl	1	0	0	0,71	125	3,5668	3,5934	-0,0267
12	CH <sub>2</sub>	N-Ø	CH <sub>3</sub>	1	0	0	0,58	125	3,5471	3,5579	-0,0109
13	-	O	H	0	0	0	0	62,5	3,7322	3,6972	0,0350
14	-	O	F	0	0	0	0,14	62,5	3,7548	3,7354	0,0194
15	-	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	0	1,02	62,5	3,7669	3,9757	-0,2088
16	-	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	1	1,02	15,625	4,3678	4,4037	-0,0359
17	-	NH	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0	0	1	1,98	7,8	4,7017	4,6658	0,0359
18	-	N-CH <sub>3</sub>	H	0	1	0	0	31,25	4,0497	3,9588	0,0909
19	-	N-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	1	0	1,02	31,25	4,0832	4,2373	-0,1541
20	-	N-CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0	1	0	1,98	7,8	4,7170	4,4994	0,2176

Bileşiklerin gözlenen biyolojik aktiviteleri ile Denklem 2 aracılığıyla hesaplanan biyolojik etkilerini karşılaştırmalı olarak gösteren, ayrıca elde edilen doğrusal korelasyon denkleminin yer aldığı grafik Şekil 4.3.'te verilmiştir.



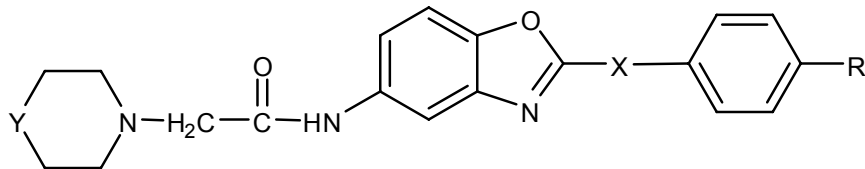
**Şekil 4.3.** *Staphylococcus aureus* izolata (MRSA) karşı çalışma setinin *in vitro* gözlenen ve Denklem 2 aracılığıyla hesaplanan  $\log 1/C$  değerlerine ait doğrusal regresyon analizi grafiği.

Denklem 2'ye ait istatistiksel veriler incelendiği zaman, korelasyon katsayısı, standart sapma değeri anlamlı değerler almış, Fischer testi sonucu regresyon denkleminin anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır. Denkleme giren parametreler arasında korelasyon gözlenmemiş, parametrelerin istatistiksel açıdan güvenilir değerler aldığı saptanmış ve denkleme göre hesaplanan ve gözlenen  $\log_1/C$  değerli arası farklar düşük çıkmıştır. Denklem 2'nin çapraz-validasyon testinde hesaplanan  $Q^2$  değeri, denkleme ait  $R^2$  değerinden düşük ama oldukça yakın çıkmıştır. Denklem 2'nin bir şans korelasyonu olmadığı PRESS değerinin SSY değerinden küçük çıkması ile ispatlanmıştır. PRESS/SSY oranınının 0,4'ten küçük çıkması, modelin, yeni etkin bileşiklerin tasarlanmasında yol gösterici olacak önerme gücünün güvenilirlik sınırı içerisinde olduğunu kanıtlamaktadır.

#### Test serisi bileşiklerin Denklem 2'ye uygulanışı:

Denklem 1'i test etmek amacıyla kullanılan ve yine Denklem 2'nin oluşturulmasında kullanılmayan 6 adet bileşik test serisi olarak kullanılmıştır. Test serisindeki 6 bileşiğe Denklem 2 uygulanmış, gözlenen ve hesaplanan  $\log_1/C$  değerleri ve farklara ait veriler Çizelge 4.8.'de verilmiştir. Test serisi bileşiklerin Denklem 2'ye uygulandığı zaman gözlenen ve hesaplanan  $\log_1/C$  değerlerine ait korelasyon denkleminin  $R^2$  değeri 0,70 değerini almıştır (Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007a).

**Çizelge 4.8.** Test serisi bileşikler Denklem 2'ye uygulandığı zaman gözlenen ve hesaplanan  $\log_1/C$  değerleri.

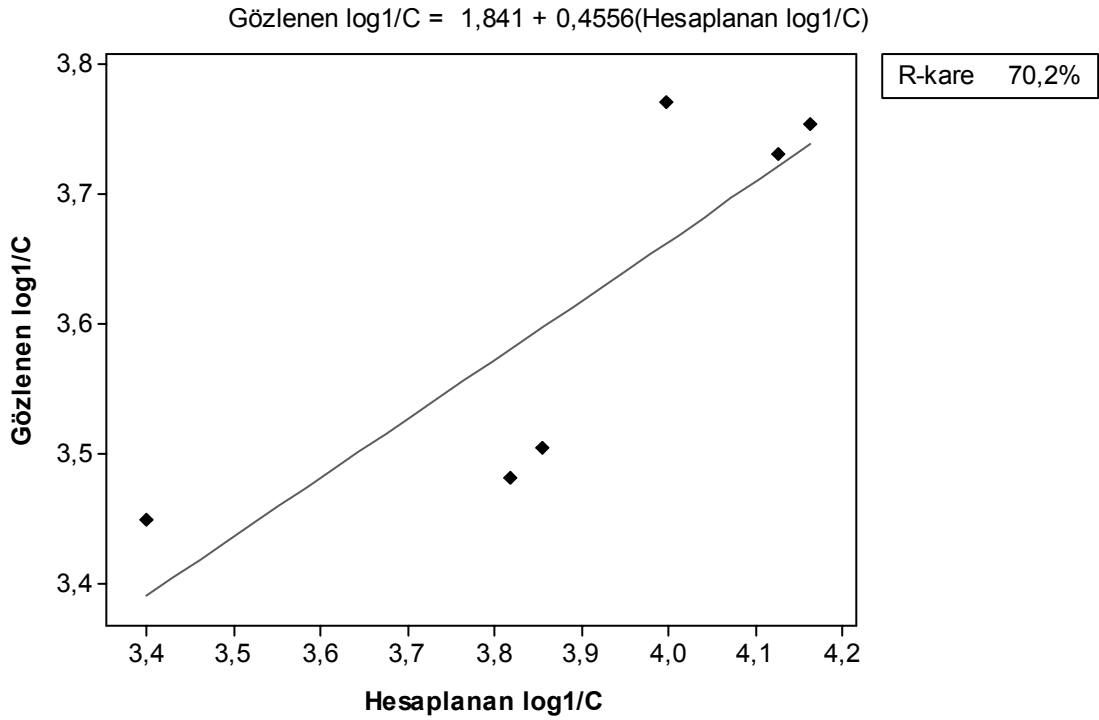


No	X	Y	R	$I_X$	$I_{YNCH_3}$	$I_{YNH}$	$\pi$	MİK	$\log_1/C$ gözlenen	$\log_1/C$ hesaplanan	Fark
1	CH <sub>2</sub>	O	H	1	0	0	0	125	3,449	3,4	0,049
2	CH <sub>2</sub>	N-CH <sub>3</sub>	Cl	1	1	0	0,71	125	3,504	3,855	-0,351

**Çizelge 4.8. (Devam)** Test serisi bileşikler Denklem 2'ye uygulandığı zaman gözlenen ve hesaplanan  $\log_1/C$  değerleri.

No	X	Y	R	I <sub>X</sub>	I <sub>YNCH<sub>3</sub></sub>	I <sub>YNH</sub>	$\pi$	MİK	$\log_1/C$ gözlenen	$\log_1/C$ hesaplanan	Fark
3	CH <sub>2</sub>	N-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	1	0	0,58	125	3,481	3,819	-0,338
4	-	NH	H	0	0	1	0	62,5	3,731	4,125	-0,394
5	-	NH	F	0	0	1	0,14	62,5	3,754	4,163	-0,409
6	-	N-CH <sub>3</sub>	F	0	1	0	0,14	62,5	3,77	3,997	-0,227

Test serisi bileşiklerin elde edilen Denklem 1'e uyumlarını gösteren grafik Şekil 4.4.'te verilmiştir.



**Şekil 4.4.** Test serisi bileşiklerin Denkleme 2'ye uygulandıkları zaman gözlenen ve hesaplanan  $\log_1/C$  değerlerine ait korelasyon grafiği.

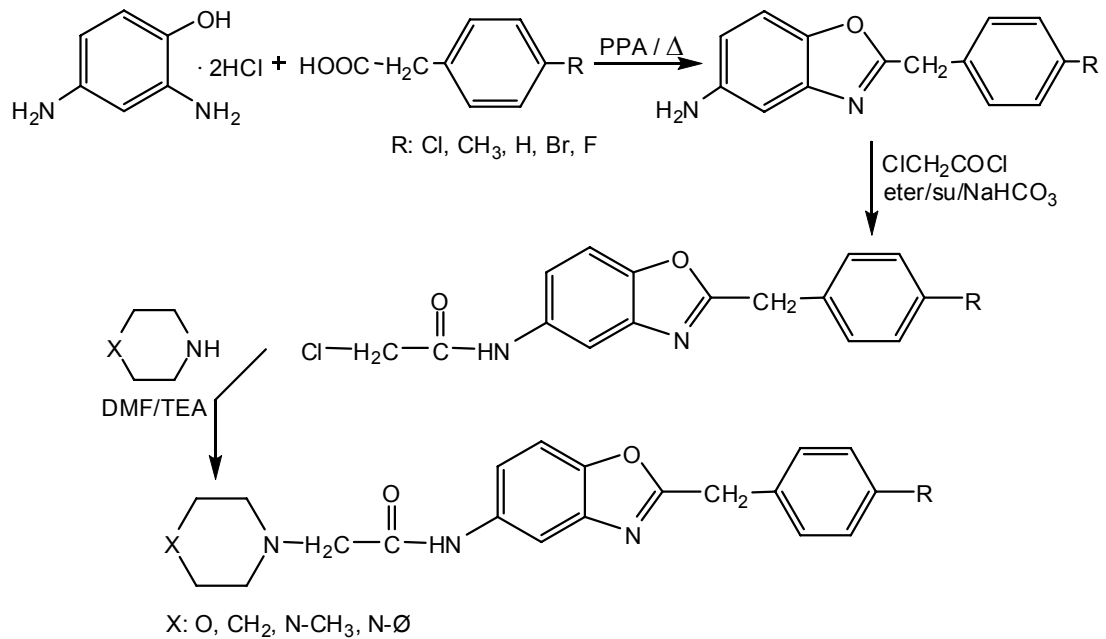
Sonuç olarak Denklem 2 incelendiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmaktadır:

- Benzoksazol halkasının 2. konumunda yer alan *p*-süstitüefenil grubunun benzoksazol halkasına metilen köprüsü ile bağlanması etkiyi azaltmaktadır.

- Piperazin ve N-metilpiperazin içeren türevlerde antibakteriyel etki artmaktadır.
- R konumunda yer alan süstitüentlerin hidrofobik özelliğe sahip olmaları gerekliliği görülmektedir.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 20 tane sonuç ürün olmak üzere benzoksazol halkası içeren orjinal bileşik sentezlenmiştir. Ayrıca sonuç ürünlere ulaşmak üzere sentezlenen ara basamak bileşiklerden 6 tanesi de ilk kez bu çalışma ile elde edilmiştir. Sonuç ürünler incelendiğinde benzoksazol halkasının 2. konumunda Cl, CH<sub>3</sub>, H, F, Br süstituentlerini taşıyan *p*-süstitüebenzil yapısı; 5. konumunda ise morfolin, piperidin, N-metilpiperazin, N-fenilpiperazin gruplarına sahip 2-süstitüeasetamido yapısı yer almaktadır. Bu türevlerin sentezlenmesinde öncelikle 2,4-diaminofenoldihidroklorür, uygun karboksilik asitler ile, uygun sıcaklıklarda ve sürelerde, PPA katalizörlüğünde reaksiyona sokulmuştur. Ardından elde edilen ürünler kloroasetiklorür ile muamele edilerek benzoksazol yapılarının 5. konumundan amidifikasyonları gerçekleştirilmiştir. Son basamakta ise 2-(*p*-süstitüebenzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol bileşikleri ile morfolin, piperidin, N-metilpiperazin ve N-fenilpiperazinin süstitüsyon reaksiyonu sonucunda hedeflenen bileşiklere ulaşılmıştır (Şekil 5.1.).



Şekil 5.1. Sentez basamakları.

Sentezlenen bileşikler safılıkları ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildikten sonra erime noktası tayinleri yapılmıştır. Bileşiklerin yapıları <sup>1</sup>H-NMR, MASS, IR 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; *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Bacillus subtilis* izolat (seftriaksona dirençli), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve *Staphylococcus aureus* izolat (metisiline dirençli -MRSA-); Gram negatif bakterilerden; *Klebsiella pneumoniae* RSHM 574, *Klebsiella pneumoniae* izolat (geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi -GSBL- içerir), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25853, *Pseudomonas aeruginosa* izolat (gentamisine dirençli), *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* izolat (geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi -GSBL- içerir); mantarlardan ise *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida albicans* izolat (biofilm pozitif) ve *Candida krusei* ATCC 6258 kullanılmıştır. Bileşiklerin antibakteriyel etkileri referans ilaçlar olarak seçilen ampisilin trihidrat, rifampisin, gentamisin sülfat ve ofloksazin ile; antifungal etkileri ise, amfoterisin B ve flukonazol ile aynı yöntem ve şartlarda test edilmiş ve bileşiklerin gösterdiği aktivitelerle karşılaştırılarak incelenmiştir.

Sentezlenen 2-(*p*-sübstitüebenzil)-5-(2-sübstitüeasetamido)benzoksazol türevi bileşiklerin antimikrobiyal etkileri önceden sentezlenmiş 2-(*p*-sübstitüe fenil)-5-(2-sübstitüeasetamido)benzoksazol türevi bileşikler ile birlikte değerlendirilmiştir (Temiz-Apacı ve ark., 2005a) (Çizelge 5.1.). Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal etkileri MİK değerleri olarak incelendiğinde 15,625-250 µg/ml aralığında bulunmuştur.

Sentezlenen bileşiklerin Gram pozitif bakterilerden *S. aureus*'a karşı 31,25-250 µg/ml, metisiline dirençli *S. aureus*'a karşı ise 62,5-125 µg/ml arasında

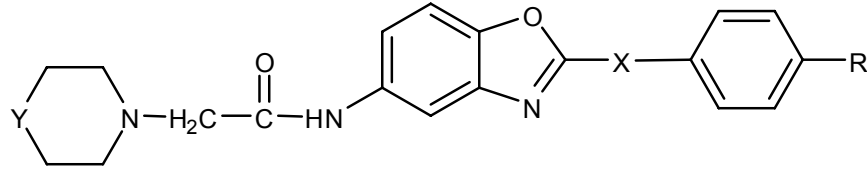


değişen MİK değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. Türevler içerisinde benzoksazol halkasının 5. konumundaki asetamido fonksiyonunda piperidin halkası taşıyan 2-(*p*-klorobenzil) ve 2-(*p*-metilbenzil) türevleri *S. aureus*'a karşı 31,25 µg/ml MİK değeri ile en etkili iki türev olarak tespit edilmiştir. Yine hazırlanan bileşikler Gram pozitif bakterilerden *B. subtilis*'e ve seftriaksona dirençli suşuna karşı 125-250 µg/ml arasında MİK değerinde ve standart ilaçlardan daha az etkili olarak bulunmuştur.

Gram negatif bakterilerden *E.coli*'ye karşı benzoksazol halkasının 2. konumunda 2-(*p*-florobenzil) grubu, 5. konumundaki asetamido fonksiyonunda ise morfolin ve metilpiperazin halkası taşıyan bileşikler 15,625 µg/ml MİK değeri ile en etkili iki türev olarak bulunurken geniş spektrumlu beta laktamaz enzimine sahip *E. coli* suşuna karşı 125 µg/ml MİK değeri ile yapıdaki farklılığın etkide farklılık oluşturmadığı tespit edilmiştir. Sentezlenen bileşikler, Gram negatif bakterilerden *K. pneumoniae* ve geniş spektrumlu beta laktamaz enzimine sahip suşuna karşı da 62,5-125 µg/ml arasında MİK değerlerinde ve standartlardan daha az etkili olarak bulunmuştur. Gram negatif bakterilerden *P. aeruginosa*'ya karşı 62,5 µg/ml MİK değerinde tüm bileşikler gentamisine dirençli izolatında karşı da; 5, 8, 10, 13, 15, 18, 19, 20 nolu bileşikler hariç diğer bileşikler referans ilaç olan ofloksazin kadar etkili bulunmuştur.

Bileşiklerin *C. albicans*'a karşı antifungal etkileri 62,5 µg/ml MİK değerinde bulunurken biofilme sahip izolatına karşı 62,5-125 µg/ml MİK aralığında tespit edilmiş ve standartlarla mukayese edildiğinde, türevlerin daha az etkili olduğu saptanmıştır. Bileşiklerin *C. krusei*'ye karşı gösterdikleri antifungal etkileri ise 31,25-125 µg/ml MİK aralığında tespit edilmiştir. Türevlerin tamamı standart ilaç olan flukonazolden daha az etkili bulunurken benzoksazol halkasının 2. konumunda 2-(*p*-florobenzil), 5. konumunda da asetamido fonksiyonunda piperidin halkası taşıyan türev flukonazolden bir dilüsyon fazla konsantrasyonda etkili bulunmuştur.

**Çizelge 5.1.** Bu çalışmada sentezlenmiş ve Temiz-Arpacı ve ark. (2005a) tarafından elde edilmiş benzoksazol türevi bileşiklerin MİK değeri olarak antimikrobiyal etkileri ( $\mu\text{g/ml}$ ).



No	X	R	Y	K.p.*	P.a.*	E.c.*	B.s.*	S.a.*	K.p.	P.a.	E.c.	B.s.	S.a.	C.a.	C.a.*	C.k.
1	CH <sub>2</sub>	Cl	O	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	62,5	62,5	125	125
2	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	O	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5
3	CH <sub>2</sub>	H	O	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	125
4	CH <sub>2</sub>	F	O	125	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	15,625	125	125	62,5	125	125
5	CH <sub>2</sub>	Br	O	125	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	125
6	CH <sub>2</sub>	Cl	CH <sub>2</sub>	125	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	31,25	62,5	125	125
7	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	31,25	62,5	62,5	125
8	CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub>	125	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	125
9	CH <sub>2</sub>	F	CH <sub>2</sub>	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	31,25
10	CH <sub>2</sub>	Br	CH <sub>2</sub>	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	62,5	62,5	62,5	125
11	CH <sub>2</sub>	Cl	N-CH <sub>3</sub>	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	62,5	62,5	125	125
12	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	N-CH <sub>3</sub>	125	62,5	125	250	125	62,5	62,5	62,5	125	62,5	62,5	125	125
13	CH <sub>2</sub>	H	N-CH <sub>3</sub>	125	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	250	62,5	62,5	125
14	CH <sub>2</sub>	F	N-CH <sub>3</sub>	125	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	15,625	125	125	62,5	125	125
15	CH <sub>2</sub>	Br	N-CH <sub>3</sub>	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	125
16	CH <sub>2</sub>	Cl	N-Ø	125	62,5	125	250	125	62,5	62,5	62,5	125	125	62,5	125	125
17	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	N-Ø	125	62,5	125	250	125	62,5	62,5	62,5	125	125	62,5	125	125
18	CH <sub>2</sub>	H	N-Ø	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	250	62,5	62,5	125
19	CH <sub>2</sub>	F	N-Ø	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	125
20	CH <sub>2</sub>	Br	N-Ø	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	250	62,5	62,5	125
21 <sup>(a)</sup>	-	H	O	125	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	15,625	125	125	62,5	125	125
22 <sup>(a)</sup>	-	F	O	125	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5
23 <sup>(a)</sup>	-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	125	62,5	125	250	62,5	62,5	62,5	62,5	250	62,5	62,5	125	125
24 <sup>(a)</sup>	-	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	O	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5	15,625	125	125	62,5	62,5	62,5
25 <sup>(a)</sup>	-	H	NH	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	62,5	62,5	62,5	31,25
26 <sup>(a)</sup>	-	F	NH	125	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	15,625	125	62,5	62,5	125	125
27 <sup>(a)</sup>	-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH	62,5	62,5	62,5	62,5	15,625	62,5	62,5	62,5	31,25	15,625	31,25	31,25	31,25
28 <sup>(a)</sup>	-	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NH	62,5	125	125	31,25	7,8	62,5	62,5	62,5	15,625	15,625	15,625	7,8	7,8
29 <sup>(a)</sup>	-	H	N-CH <sub>3</sub>	125	62,5	62,5	125	31,25	62,5	31,25	31,25	125	62,5	31,25	62,5	31,25
30 <sup>(a)</sup>	-	F	N-CH <sub>3</sub>	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125	62,5	125	125
31 <sup>(a)</sup>	-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N-CH <sub>3</sub>	125	62,5	125	125	31,25	62,5	62,5	62,5	125	31,25	62,5	125	125
32 <sup>(a)</sup>	-	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	N-CH <sub>3</sub>	125	62,5	125	15,625	7,8	62,5	62,5	62,5	15,625	15,625	15,625	62,5	7,8
Ampisilin				15,625	>15,625	>15,625	0,48	1,9	0,48	>15,625	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	>15,625	3,9	3,9	0,9	1,9	>15,625	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	-	-	-
Flukonazol				-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,9	0,48	15,625
Amfoterisin B				-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,48	0,24	1,9

<sup>(a)</sup> Temiz-Arpacı ve ark., 2005.

B.s.: *B. subtilis* ATCC 6633  
 B.s.\*: *B. subtilis* izolat  
 S.a.: *S. aureus* ATCC 25923  
 S.a.\*: *S. aureus* izolat  
 K.p.: *K. pneumoniae* RSHM 574  
 K.p.\*: *K. pneumoniae* izolat  
 P.a.: *P. aeruginosa* ATCC 25853

P.a.\*: *P. aeruginosa* izolat  
 E.c.: *E. coli* ATCC 25922  
 E.c.\*: *E. coli* izolat  
 C.a.: *C. albicans* ATCC 210231  
 C.a.\*: *C. albicans* izolat  
 C.k.: *C. krusei* ATCC 6258

Sentezlenen bileşiklere Temiz-Arpacı ve ark. (2005a) tarafından sentezlenmiş bileşikler de dahil edilerek (Çizelge 5.1.) 20 bileşik içeren bir çalışma seti oluşturulmuş, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolata karşı Hansch Analiz Yöntemi ile, istatistiksel yazılım olarak *Bilin* ve *Minitab* programları kullanılarak kantitatif yapı-etki ilişkileri analiz edilmiştir. Hidrofobik parametreler olarak  $\pi$ ; elektronik parametreler olarak  $\sigma$ , F, R; sterik parametreler olarak L, B<sub>1</sub>, B<sub>4</sub>; ayrıca molekülün lipofilik özelliğini belirten parametre olarak logP'den yararlanılmış, bazı indikatör parametreler de kullanılarak en küçük kareler yönteminin uygulandığı kantitatif yapı-etki ilişkileri analizi sonucu iki farklı regresyon denklemi elde edilmiştir. Ardından denklemleri oluşturmak amacıyla kullanılan çalışma setine dahil olmayan 6 tane bileşik, denkleme uygulanarak denklem test edilmiştir. Geliştirilen ilk denkleme göre benzoksazol halkasının 2. konumuna bağlı *p*-sübstitüefenil grubunun metilen köprüsü ile ana çekirdeğe bağlanması aktiviteyi düşürmekte ve *para* konumundaki sübstitüentin, bağlandığı fenil halkasındaki karbon atomu ile yaptığı bağ x eksenini olarak alındığında, x ve z eksenlerine dik olan x eksenine en yakın mesafedeki genişliğinin boyutu aktiviteyi olumlu yönde etkilemektedir. Benzoksazol halkasının 5. konumunda yer alan 2-sübstitüeasetamido grubuna morfolin halkasının bağlanması ise etkinliği azaltıcı bir özellik oluşturmaktadır. Geliştirilen ikinci denkleme göre ise yine benzoksazol halkasının 2. konumuna bağlı *p*-sübstitüefenil grubunun metilen köprüsü ile ana çekirdeğe bağlanması aktiviteyi düşürmekte ve fenil halkasının *para* konumundaki sübstitüentin hidrofobik nitelikte olması, benzoksazol halkasının 5. konumunda yer alan 2-sübstitüeasetamido grubuna piperazin, N-metilpiperazin gibi grupların bağlanması antibakteriyel etkinliği arttırıcı bir özellik oluşturmaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 20 adet benzoksazol türevi orijinal bileşik sentezlenmiştir. Ayrıca sonuç ürünlerin ara basamakları olarak 6 adet bileşik de ilk defa bu çalışma ile elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin saflıkları İnce Tabaka Kromatografisi ile kontrol edildikten sonra yapıları <sup>1</sup>H-NMR, MASS, IR 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, *Klebsiella pneumoniae* RSHM 574, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* izolat (geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi -GSBL- içerir), *Pseudomonas aeruginosa* izolat (gentamisine dirençli), *Escherichia coli* izolat (geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi -GSBL- içerir) Gram negatif bakteriler olarak; *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* izolat (seftriaksona dirençli), *Staphylococcus aureus* izolat (metisiline dirençli -MRSA-) Gram pozitif bakteriler olarak kullanılmıştır. Antifungal aktiviteleri için *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida krusei* ATCC 6258 ve *Candida albicans* izolat (biofilm pozitif) kullanılmıştır. Antimikrobiyal etkinlikleri karşılaştırmak amacıyla antibakteriyel etki için ampisilin trihidrat, rifampisin, gentamisin sülfat ve ofloksazin; antifungal etki için ise, amfoterisin B ve flukonazol referans ilaç olarak seçilmiştir.

İncelemeler sonucu 2-(*p*-süstitüebenzil)-5-(2-süstitüeasetamido) benzoksazol türevlerinin gösterdiği antimikrobiyal aktivite 15,625-250 µg/ml MİK aralığında bulunmuştur. Sentezlenen bileşikler Gram pozitif bakterilerden *S. aureus* ve metisiline dirençli izolatına karşı genel olarak *B. subtilis*'ten daha etkili bulunurken her iki mikroorganizma için de referans ilaçlar bileşiklerden daha etkili bulunmuşlardır. Sentezlenen bileşikler Gram

negatif bakterilerden *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile bunların ilaçlara dirençli izolatlarına karşı standart bileşiklerden daha az etkili olarak bulunmuşlardır. Gram negatif bakterilerden *P. aeruginosa*'ya karşı bileşiklerin tümü, *P. aeruginosa* izolatına karşı ise bileşiklerin çoğu standart ilaç olan ofloksazin ile aynı etkide tespit edilmiştir. Bileşiklerin antifungal etkileri *C. albicans*, *C. albicans* izolatı ve *C. krusei*'ye karşı değerlendirilmiş ve 31,25-125 µg/ml MİK aralığında bulunmuştur.

Sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin yanı sıra daha önceki çalışmalarda sentezlenen 2-(*p*-süstitüefenil)-5-(2-süstitüasetamido)benzoksazol türevleri için de antimikrobiyal etki çalışmaları gerçekleştirilmiş ve bu türevlerin de 7,8-250 µg/ml MİK aralığında antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur (Çizelge 5.1.). 5. konumunda 2-süstitüasetamido fonksiyonlu grubu taşıyan 2-(*p*-süstitüefenil) ve 2-(*p*-süstitüebenzil) bileşikleri içerisinde, 5. konumda aynı süstitüente sahip olan ve 2. konumdaki fenil halkasının *para* süstitüsyonunda da aynı süstitüentleri taşıyan bileşikler antimikrobiyal etki açısından ele alınıp mukayese edildiğinde; etkinin bazen aynı kaldığı bazen de 2-(*p*-süstitüefenil) bileşiklerinde bir veya iki dilüsyon arttığı gözlenmiştir.

Sentezlenen bileşikler ile benzer yapıda olan Temiz-Arpacı ve ark. (2005a) tarafından sentezlenmiş bileşiklere Hansch analiz yöntemi ile kantitatif yapı-etki ilişkileri çözümlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada 20 bileşikten oluşan çalışma seti ele alınmış, *Bilin* ve *Minitab* istatistik yazılımları aracılığıyla metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşuna karşı antibakteriyel etkinlik için, hidrofobik parametreler olarak  $\pi$ ; elektronik parametreler olarak  $\sigma$ , F, R; sterik parametreler olarak L, B<sub>1</sub>, B<sub>4</sub>; molekülün lipofilik özelliğini belirten moleküler parametre olarak logP ve bazı yapısal indikatör parametrelerin kullanıldığı iki farklı denklem elde edilmiştir. Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizi sonucu geliştirilen denklemlere göre daha etkili antibakteriyel aktivite için benzoksazol halkasına 2. konumdan bağlı *p*-süstitüefenil grubunun ana çekirdeğe metilen köprüsü olmadan bağlanması gerekliliği bulunmuştur.

Ayrıca *para* konumundan süstitüe edilmiş fenil grubuna bağlı süstitüentin hidrofobik nitelikte olması ve bağlandığı fenil halkasındaki karbon atomu ile yaptığı bağ x eksenine olarak alındığında, x ve z eksenlerine dik olan x eksenine en yakın mesafedeki genişliğinin boyutu antibakteriyel etkinliği arttırıcı bir etmen olarak saptanmıştır. Geliştirilen denklemler sonucu bileşiklerin morfolin grubu taşımasının aktivite kaybına neden olduğu, piperazin ve N-metilpiperazin grubu taşımasının ise aktiviteyi arttırdığı belirlenmiştir.

## ÖZET

### **Yeni 2-(p-Sübstitüebenzil)-5-(2-sübstitüeasetamido)benzoksazol Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Mikrobiyolojik Etkileri ve Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Çalışmaları**

Bu çalışmada 20 tanesi sonuç ürün olmak üzere orijinal benzoksazol türevi bileşikler sentezlenmiş, ayrıca 6 tane ara basamak ürün de ilk defa bu çalışma ile elde edilmiştir.

Benzoksazol türevi bileşikler sentezlemek amacıyla önce 2,4-diaminofenol dihidroklorür, uygun fenilasetik asitler ile PPA eşliğinde reaksiyona sokulmuş, ardından ürünler kloroasetilklorür ile muamele edilerek amidifikasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Son olarak elde edilen amidler morfolin, piperidin, N-metilpiperazin, N-fenilpiperazin ile reaksiyona sokulmuş ve 2-(p-sübstitüebenzil)-5-(2-sübstitüeasetamido)benzoksazol türevleri elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin saflıkları İnce Tabaka Kromatografisi ile kontrol edildikten sonra <sup>1</sup>H-NMR, MASS, IR spektral analizleri ve elementel analiz yöntemleri ile yapıları aydınlatılmış ve erime noktaları tayin edilmiştir.

Bileşiklerin in vitro antibakteriyel etkinlikleri *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* izolat (geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi -GSBL- içerir), *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* izolat (gentamisine dirençli), *Escherichia coli*, *Escherichia coli* izolat (geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi -GSBL- içerir), *Bacillus subtilis*, *Bacillus subtilis* izolat (seftriaksona dirençli), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* izolat (metisiline dirençli -MRSA-) bakterilerine karşı; antifungal etkinlikleri ise *Candida albicans*, *Candida albicans* izolat (biofilm pozitif) ve *Candida krusei* mantarlarına karşı incelenmiş, antimikrobiyal etkileri Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) değerleri şeklinde saptanmıştır. Antimikrobiyal etkinlikleri karşılaştırmak amacıyla ampicilin trihidrat, rifampisin, gentamisin sülfat, ofloksazin, amfoterisin B, flukonazol referans ilaç olarak kullanılmıştır.

Sentezlenen bileşiklere Temiz-Arpacı ve ark. (2005a) tarafından sentezlenmiş 2-(p-sübstitüebenzil)-5-(2-sübstitüeasetamido)benzoksazol türevi bileşikler de dahil edilerek *Staphylococcus aureus*'a (MRSA) karşı Hansch analiz yöntemi kullanmak suretiyle kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) çözümlene çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda *Staphylococcus aureus*'a (MRSA) karşı benzoksazol halkasının 2. konumunda p-sübstitüebenzil grubu yerine p-sübstitüefenil yapısının bağlı olmasının ve 5. konumdaki asetamido fonksiyonunda piperazin ve N-metilpiperazin gruplarının yer almasının aktiviteyi arttırdığı bulunmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** asetamid, benzoksazol, Hansch analizi, QSAR.

## SUMMARY

### **Synthesis, Structure Elucidation, Microbiological Activity and Quantitative Structure-Activity Relationships Studies of Novel 2-(p-Substitutedbenzyl)-5-(2-substitutedacetamido)benzoxazole Derivatives**

In this study, 20 original benzoxazole derivatives were synthesized, additionally, throughout these synthesis processes 6 intermediate compounds, as well, were synthesized for the first time.

Benzoxazole rings were synthesized by condensing of 2,4-diaminophenol dihydrochloride and appropriate acids in polyphosphoric acid. By reacting the products with chloroacetylchloride, amide derivatives were obtained. Finally, the amide derivatives were treated with morpholine, piperidine, N-methylpiperazine, N-phenylpiperazine and 2-(p-substitutedbenzyl)-5-(2-substitutedacetamido)benzoxazoles were obtained.

The purity of the compounds was controlled by TLC, their structures were elucidated by <sup>1</sup>H-NMR, MASS, IR, elemental analysis methods and the melting points were determined.

The in vitro antimicrobial activity of the compounds was assayed for antibacterial activity against *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* isolate (has extended spectrum beta lactamase -ESBL- enzyme), *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* isolate (resistant to gentamicin), *Escherichia coli*, *Escherichia coli* isolate (has extended spectrum beta lactamase -ESBL- enzyme), *Bacillus subtilis*, *Bacillus subtilis* isolate (resistant to ceftriaxon), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* isolate (resistant to methicillin -MRSA-); the antifungal activity was evaluated against *Candida albicans*, *Candida albicans* isolate (biofilm positive) 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 trihydrate, rifampicin, gentamicin sulfate, ofloxacin, amphotericin B, fluconazole.

The Quantitative Structure-Activity Relationships study was applied to 2-(p-substitutedbenzyl)-5-(2-substitutedacetamido)benzoxazoles and benzoxazole derivatives synthesized by Temiz-Arpacı et al. (2005a) against *Staphylococcus aureus* (MRSA) using Hansch analysis. It was revealed that at the 2<sup>nd</sup> position of benzoxazole ring, attaching 2-substitutedphenyl in stead of 2-substitutedbenzyl moiety increases the activity as well as substituting the acetamido function, which is at the 5<sup>th</sup> position of the benzoxazole ring, with piperazine and N-methylpiperazine groups.

**Keywords:** acetamide, benzoxazole, Hansch analysis, QSAR.



## 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.
- ACCELRY'S INC. (2007). Cerius<sup>2</sup>. Erişim: [<http://www.accelrys.com/products/cerius2>]. Erişim Tarihi: 15.05.2007.
- AIZPURUA, J. M., PALOMO, C. (1984). Reagents and Synthetic Methods. 27: Improved Synthesis of 2-Substituted-benzoxazoles Induced by Trimethylsilylpolyposphate (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. *II Farmaco*, **55**: 397-405.
- AKI-ŞENER, E. ve YALÇIN, İ. (2003). Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizleri (QSAR). Ankara Üniversitesi Basımevi.
- 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 Calcymycine (A 23187). *Can. J. Chem.*, **63**: 3482-3485.
- ALPER-HAYTA, S., AKI-ŞENER, E., TEKİNER-GULBAS, B., YILDIZ, İ., TEMİZ-ARPACI, O., YALCIN, İ., ALTANLAR, N. (2006). Synthesis, Antimicrobial Activity and QSARs of New Benzoxazine-3-ones. *Eur. J. Med. Chem.*, **41**: 1398-1404.

- ARÇAY, N., ŞAFAK, C., ABBASOĞLU, U. (1992). Bazı benzoksazol-2-tiyon türevlerinin N-mannich bazları ve bunların antimikrobiyel etkileri. *Hacet. Üniv. Ecz. Fak. Dergisi*, **12(1)**: 1-12.
- 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*, 268–275.
- 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.
- BALCI, M. (2000). Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi. 1. Baskı. Ankara: METU Press, Bölüm 1-3.
- 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.
- BARTSCH, H., ERKER, T. (1991). Synthese und Biologische Aktivität 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.
- BERÇİN, E., ERSAN, S., ATAY, O., İŞIKDAĞ, İ. (1989). Synthesis of Mannich Derivatives of Benzoxazolin-2-thione and 2-one and their Anthelmintic Activity. *Gazi Ecz. Fak. Derg.*, **6(2)**: 163-172.
- 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.

- 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'activité Germicide. // *Farmaco*, **39(8)**: 660-673.
- BİLGEHAN, H. (1992). Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi.
- 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.
- BRENNEISEN, P., MARGOT, A. (1971). Isothiocyanobenzazoles and Use There of as Anthelmintics. U. S. 3, 586, 670, 22 June.
- 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., MEDEBIELE, M. (2000). The Syntheses of Nonnucleoside, HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors Containing a CF<sub>2</sub> Group. The S<sub>RN</sub>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., XIE, N. (2005). Fluorescence Detection of Conversion of Phenolic Schiff Bases to Benzoxazoles. *Journal of Photochemistry and Photobiology A*. 179: 320-323.
- 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.
- 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.
- 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 Standards Institute (formerly NCCLS). (2006a). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests: Approved Standard, M2-A9. Clinical and Laboratory Institute, 940 West Valley Road, Wayne, Pennsylvania, USA.
- CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). (2006b). Performance Standards 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 Standards 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 Med. Bull.*, **6**: 481-487.
- ÇAKIR, B., UÇUCU, Ü., BÜYÜKBİNGÖL, E., ABBASOĞLU, U. Benzoxazoles, Bisbenzoxazole Derivatives Synthesis, Antifungal Activities and QSARs. *Gazi Ec. 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., JACQUIGNON, P. C. (1990). Chemometric Approach in A QSAR Study: The Antibacterial and Antimicotic Activities of Benzofused Heteroaromatic Derivatives. *Il Farmaco*, **45(3)**: 313-330.
- 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.
- DEBNATH, A.K.; HANSCH, C.(1993). Mechanistic Interpretation of the Genotoxicity of nitrofurans using Quantitative Structure-Activity Relationships and Comparative Molecular Field Analysis., *J. Med. Chem.*, **36**: 1007-1016.
- 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.
- DEMİRAYAK, Ş., KIRAZ, N. (1993). Some Nitroimidazole Derivatives as Possible Antibacterial Agents. *Il Farmaco*, **48(3)**: 443-446.
- 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-benzoxazin. *Liebigs. Ann. Chem.*, **733**: 70-87.
- DIEZ-MARTIN, D., KOTECHA, N.R., LEY, S.V., MANTEGANI, S., MENENDEZ, J.C., ORGAN, H.M., WHITE, A.D. (1992). Total Synthesis of the Ionophore Antibiotic CP-61,405 (Routienocin). *Tetrahedron*, **48(37)**: 7899-7938.

- 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.
- DOMAGALA, J.; HEIFETZ, C.L.; HUTT, M.P.; MICH, T.F.; NICHOLS, J.B.; SOLOMON, M.; WORTH, D.F.(1988). 7-(3-((Ethylamino)methyl)-1-pyrrolidiniyl)-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acids. New Quantitative Structure-Activity Relationships at N<sub>1</sub> for the Quinolone Antibacterials., *J. Med. Chem.*, **31**: 991-1001.
- DRYANSKA, V., IVANOV, C. (1980). Michael Condensation of 2-Benzylbenzazoles. *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.
- EASMON, J., PÜRSTINGER, G., THIES, K.-S., HEINISCH, G., HOFMANN, J. (2006). Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Antitumor Studies of 2-Benzoxazolyl Hydrazones Derived from Alpha-(N)-acyl Heteroaromatics. *J. Med. Chem.*, **49**: 6343-6350.
- 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-( $\alpha$ -Hydroxybenzyl)benzimidazole. *J. Experimental Medicine*, **113**: 657-683.
- EGGERS, H. J., TAMM, I. (1962). On the Mechanizm of Selective Inhibitions of Enterovirus Multiplication by 2-( $\alpha$ -Hydroxybenzyl)benzimidazole. *Virology*, **18**: 426-438.
- EGGERS, H. J., TAMM, I. (1963). Inhibition of Enterovirus Ribonucleic Acid Synthesis by 2-( $\alpha$ -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.

- ERGENÇ, N., GÜRSOY, A., ATEŞ, Ö. (1999). İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini. 5. Baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları, s.: 118-141, 228-410.
- ERTAN, T. (2005). Yeni 2-Fenil/Benzilbenzoksazol Türevlerinin ve Olası Metabolitlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Mikrobiyolojik Etkileri ve Moleküler Modelleme Çalışmaları. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi.
- ESAKI, T.(1987). Quantitative Drug Design Studies. IV. Quantitative Structure-Activity Relationships of Ionizable Substances: Antibacterial Activities Of Phenols., *Chem. Pharm. Bull.*, **35(8)**: 3105-3111.
- 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- $\alpha$ -methyl-5-benzoksazoleacetic 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-Benzoksazoleacetic and  $\alpha$ -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.
- FRANKE, R.(1984). Volume:7.Theoretical drug design methods, pg:25-203.
- 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 Azidesin 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.
- GUALTIERE, F., BRODY, G., FIELDSTEEL, A. H., SKINNER, W. A. (1972). Antiviral Agents. 2. Analogs of 2-( $\alpha$ -Hydroxybenzyl)benzimidazole. *J. Med. Chem.*, **15(4)**: 420-422.
- GUPTA, S.P.; HANDA, A.; BINDAL, M.C.; SINGH, P. (1983). QSAR Studies on Psychotomimetic Phenylalkylamines., *Arzneim. Forsch.*, **33(11)**: 1089-1090.
- GUPTA, R.L.; ROY, N.K.(1993). Synthesis and Quantitative Structure-Activity Relationships of O,O-diaryl O-methyl Phosphorothionates for Their Antifungal Activity against *Sclerotium rolfsii*., *Indian J. Chem. Sect. B*, **32-B(3)**: 334-337.
- HAANSUU, J.P. (2002). Demethyl (C-11) Cezomycin: A Novel Antibiotic from the Symbiotic, N<sub>2</sub>-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.
- HAMER, F. M. (1959). Some Chain-Substituted Methincyanines and Styryl Dyes. *J. Chem. Soc.*, 1480-1498.
- HANSCH, C.(1976). On the Structure of Medicinal Chemistry., *J. Med. Chem.*, **19(1)**: 1 - 6.
- HANSCH, C.; ROCKWELL, S.D.; JOW, P.Y.C.; LEO, A.; STELLER, E.E.(1977). Substituent constants for correlation analysis., *J. Med. Chem.*, **20(2)**: 304-306.
- HANSCH, C.; SAMMES, P.G.; TAYLOR, J.B.(1990). Comprehensive Medicinal Chemistry. 4. Volume. (Quantitative Drug Design) Pergamon Press. 1<sup>st</sup>.Ed.
- HARSANYI, K., TÖFFLER, F. (1964). Reazione Delle Acilcianammidi. Nuova Sintesi dei 2-Acilammino-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.
- 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.
- HOPFINGER, A.J.(1981). A General QSAR for Dihydrofolate Reductase Inhibition by 2,4-Diaminotriazines. Based upon Molecular Shape Analysis.,*Arch. Biochem. and Biophysics*, **206(1)**: 153-163.
- 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 Pistons. 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.
- HÜNIG, 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.

- 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  $\beta$ -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-( $\alpha$ -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.
- KATZ, L. (1953). Antituberculous Compounds. III. Benzothiazole and Benzoxazole Derivatives. *J. Ame. Chem. Soc.*, **75**: 712-714.
- KATZ, L., COHEN, M. S. (1954). Benzoxazole Derivatives. II. 2-(Dialkylaminoalkyl) mercaptobenzoxazoles. *J. Org. Chem.*, **19**: 767-772.
- 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., BANG, S. W., KIM, Y. J. (2000). Synthesis and Characterization of Poly(arylene ether)s Containing Benzoxazole Pendants from Novel Aromatic Difluoride Monomer. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **21(9)**: 896-900.
- 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.

- KOČI, J., KLIMESOVA, V., WAISSER, K., KAUSTOVA, J., DAHSE, H.-M., MÖLLMANN, U. (2002). HETEROCYCLIC Benzazole Derivatives with Antimycobacterial in vitro Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**: 3275-3278.
- KOYAMA, M.; OHTANI, N.; KAI, F.; MORIGUCHI, I.; INOUE, S. (1987). Synthesis and Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis of N-Triiodoallyl- and N-Iodopropargylazoles. New Antifungal Agents. *J. Med. Chem.*, **30**: 552-562.
- KUBINYI, H. (1998). The Regression Analysis Program Bilin. Erişim: [<http://kubinyi.de/bilin-program.html>]. Erişim Tarihi: 15.05.2007.
- KUMAR, D., JACOB, M. R., REYNOLDS, M. B., KERWIN, S. M. (2002). Synthesis and Evaluation of Anticancer Benzoxazoles and Benimidazoles Related to UK-1. *Bioorg. Med. Chem.*, **10**: 3997-4004.
- KUMAR, S., PEARSON, A.L., PRATT, R.F. (2001). Design, Synthesis, and Evaluation of  $\alpha$ -Ketoheterocycles as Class C  $\beta$ -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.
- LAI, C., GUM, R.J., DALY, M., FRY, E.H., HUTCHINS, C., ABAD-ZAPATERO, C., von GELDERN, T.W. (2006). Benzoxazole benzenesulfonamides as allosteric inhibitors of fructose-1,6-bisphosphatase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **16**: 1807-1810.
- 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.
- MEYERS, F. H., JAWETZ, E., GOLDFIEN, A. (1976). Part VII. Chemotherapeutic Agents. Review of Medical Pharmacology, 5 th ed. s: 470-522.

- MINITAB INC (2007). Minitab Version 15. Erişim: [<http://www.minitab.com>]. Erişim Tarihi: 15.05.2007.
- 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-HT<sub>3</sub> Antagonist and 5-HT<sub>4</sub> 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 D<sub>4</sub> 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-Sübstitüebenzil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Antihistaminik Etkileri. *FABAD Farm. Bil. Der.*, **10**: 275-286.
- NOYANALPAN, N., ŞENER, E. (1986a). 5-Kloro-2-(p-sübstitüe-benzil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Antihistaminik Etkileri. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **11**: 22-30.
- NOYANALPAN, N., ŞENER, E. (1986b). 5-Kloro-2-(p-sübstitüe-benzil)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.
- O'SULLIVAN, D. G., WALLIS, A. K. (1963). New Benzimidazoles Derivatives with Powerful Protective Action on Tissue-Culture Cells Infected with Types 1,2 and 3 Polivirus. *Nature*, **198**: 1270-1272.
- OHSAWA, A., KAWAGUCHI, T., IGETA, H. (1982). Flash Vacuum pyrolysis of Aromatic Oximes. *Chem. Pharm. Bull.*, **30(12)**: 4352-4358.
- OHTA, M.; KOGA, H.(1991). Three-Dimensional Structure-Activity Relationships and Receptor Mapping of N<sub>1</sub>-Substituents of Quinolone antiBacterials., *J. Med. Chem.*, **34**: 131-139.

- OKADA, T.; EZUMI, K.; YAMAKAWA, M.; SATO, H.; TSUJI, T.; TSUSHIMA, T.; MOTOKAWA, K.; KOMATSU, Y. (1993). Quantitative Structure-Activity Relationships of Antibacterial Agents, 7-Heterocyclic Amine Substituted 1-Cyclopropyl-6,8-Difluoro-4-Oxoquinoline-3-Carboxylic Acids., *Chem. Pharm. Bull.*, **41(1)**: 126-131.
- OKSUZOGLU, E., TEKINER-GULBAS, B., ALPER, S., TEMİZ-ARPACI, O., ERTAN, T., YILDIZ, I., DIRIL, N., SENER-AKI, E., YALÇIN, I. (2007a). DNA Topoisomerase I and II Inhibitory Activities of Some Benzoxazoles and Benzimidazoles as New Antitumor Agents. *J. Enz. Inh. and Med. Chem.*, Baskıda.
- OKSUZOGLU, E., TEMİZ-ARPACI, O., TEKINER-GULBAS, B., EROGLU, H., SEN, G., ALPER, S., YILDIZ, I., DIRIL, N., AKI-SENER, E., YALÇIN, I. (2007b). A Study On The Genotoxic Activities Of Some New Benzazoles. *Med. Chem. Res.*, Baskıda.
- 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.
- ÖZDEMİR, A.N. (2002). 5-[2-(Morpholin-4-il)asetamido] ve 5-[2-(4-Metilpiperazin-1-il)asetamido]-2-(4-süstitüefenil)benzoksazol Yapısındaki Bazı Bileşiklerin Sentezi, Yapı Aydınlatılması ve Biyolojik Etkileri. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi.
- ÖZDEN, T., ÖZDEN, S., ŞENER, E., YALÇIN, İ., AKIN, A., YILDIZ, S. (1987). 5-Nitro-2-(p-süstitüefenil)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-NO<sub>2</sub>). *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-( $\alpha$ -Hydroxybenzyl)benzimidazole. *Virology*, **35**: 375-380.
- PHILLIPS, M. K., KELL, D. B. (1981). A Benzoxazole Inhibitor of NADH Dehydrogenase in *Paracoccus denitrificans*. *FEMS Microbiology Letters*, **11**: 111-113.
- 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-ARPAÇI, 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, I., YILDIZ, I., TEMİZ-ARPAÇI, O., TEKINER, 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.
- 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.
- QUINN, F.R.; DRISCOLL, J.S.(1975). Structure-Activity Correlations among Rifamycin B Amides and Hydrazides., *J. Med. Chem.*, **18(4)**: 332-339.
- 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-diaryl piperidin-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.
- RIDA, S.M., ASHOUR, F.A., EL-HAWASH, S.A.M., ELSEMARY, M.M., BADR, M.H., SHALABY, M.A. (2005). Synthesis of Some Novel Benzoxazole Derivatives as Anticancer, Anti-HIV-1 and Antimicrobial Agents. *Euro. J. Med. Chem.*, **40**: 949-959.
- RIGBY, W. (1949). Sodium Bizmuthate 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 Bronchorelaxants. *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.
- SELASSIE, C.D.; FANG, Z.; LI, R.; HANSCH, C.; DEBNATH, G.; KLEIN, T.E.; LANGRIDGE, R.; KAUFMAN, B.T. (1989). On the Structure Selectivity Problem in Drug Design. A Comparative Study of Benzylpyrimidine Inhibition of Vertebrate and Bacterial Dihydrofolate Reductase via Molecular Graphics and Quantitative Structure-Activity Relationships., *J. Med. Chem.*, **32**: 1895-1905.
- 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.
- 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 Mannopectimycin 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 Melatonergic 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 Türevlerinin 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 be 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 Garm(-) Bacteria Using the Combinations of Some Hydrofobic, 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 Hydrofobic, 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-( $\alpha$ -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., OKSUZOĞLU, E., EROĞLU, H., YILDIZ, I., DIRİL, N., AKI-SENER, E., YALCIN, I. (2007a). QSAR of Genotoxic Active Benzazoles. *SAR and QSAR in Environmental Research*, **18**: 251-263.
- TEKİNER-GULBAS, B., TEMİZ-ARPACI, O., YILDIZ, I., AKI-SENER, E., YALCIN, I. (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. (2007b). Synthesis and in vitro antimicrobial activity of new 2-[*p*-substituted-benzyl]-5-[substituted-carbonylamino]benzoxazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, baskıda.

- 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. *II Farmaco*, **53**: 337-341.
- TEMİZ-ARPAÇI, 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-ARPAÇI, 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. *II Farmaco*, **57**: 771-775.
- TEMİZ-ARPAÇI, Ö., ÖREN, İ., ALTANLAR, N. (2002a). Synthesis and Microbiological Activity of Some Novel 2-(*p*-Substituted-phenyl)-5-substituted-carbonylaminobenzoxazoles. *II Farmaco*, **57**: 175-181.
- TEMİZ-ARPAÇI, 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-ARPAÇI, 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,ARPAÇI,Ö.;YILDIZ,ÖREN,İ;AKI,ŞENER,E.;YALÇIN,İ.;TEKİNER,B.(2002d), QSARs of some antibacterial active benzonoxazoles 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)thioacetyl amino]thiazole Derivatives and Their Antimicrobial Activity and Toxicity. *Euro. J. Med. Chem.*, **39**: 267-272.
- TURKMEN, H., DURGUN, M., YILMAZTEKİN, S., EMUL, M., INNOCENTI, A., VULLO, D., SCOZZAFABAB, A., SUPURANB, C.T. (2005). Carbonic anhydrase inhibitors. Novel sulfanilamide/acetazolamide derivatives obtained by the tail approach and their interaction with the cytosolic isozymes I and II, and the tumor-associated isozyme IX. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, **15**: 367–372.

- 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.
- 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.
- UNGER, S.H.; HANSCH, C.(1973). On Model Building in Structure-Activity Relationships. A Reexamination of Adrenergic Blocking Activity of  $\beta$ -Halo- $\beta$ -Arylalkylamines., *J. Med. Chem.*, **16(7)**: 745-749.
- 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.
- VINSOVA, J., HORAK, V., BUCHTA, V., KAUSTOVA, J. (2005). Highly Lipophilic Benzoxazoles with Potential Antibacterial Activity. *Molecules*, **10**: 783-793.
- 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-ARPAÇI, 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-ARPAÇI, 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-GÜLBAŞ, B., YALÇIN, İ., TEMİZ-ARPAÇI, 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.
- YONEYAMA, H., KATSUMATA, R. (2006): Antibiotic Resistance in Bacteria and its Future for Novel Antibiotic Development. *Biosci. Biotech. Biochem.*, **70**: 1060-1075.
- 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-Thiazoliny-, ..2-Oxazoliny-, Benzoxazolyl- und Perimidiny-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 Imidsaureestern, IV. Synthesen mit Oxaldiimidsaure-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.
- WYRZYKIEWICZ, E., WENDZONKA, M., KEDZIA, B. (2005). Synthesis and Antimicrobial Activity of New (E)-4-[piperidino(4'-methylpiperidino-,morpholino-)N-alkoxy]stilbenes. *Eur. J. Med. Chem.*, 41: 519-525.

## ÖZGEÇMİŞ

### I. Bireysel Bilgiler

Adı: Mustafa  
Soyadı: Arısoy  
Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara, 16/11/1983  
Uyruğu: T.C.  
E-posta: mustafaarisoy@gmail.com

### II. Eğitimi

2005-2007 .... Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (Yüksek Lisans) (3,6/4)  
2001-2005 .... Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (77,68/100)  
1994-2001 .... Ankara Atatürk Lisesi (4,01/5)  
1989-1994 .... Ankara Kurtuluş İlkokulu

Yabancı Dili: İngilizce, İspanyolca (Temel)

### III. Ünvanları: Eczacı

### IV. Mesleki Deneyim:

- Ece Eczanesi, Mesul Müdürlük (Mart 2006)  
- Ankara Eczacı Odası Kan Ürünleri Birimi (Temmuz-Kasım 2005)

### V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

- 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