



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**YENİ BAZI OKSAZOLİDİNON TÜREVLERİNİN SENTEZ,
YAPI AYDINLATILMASI, ANTİBAKTERİYEL VE
ANTİFUNGAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

EZGİ UĞURLU

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Canan KUŞ**

2011-ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ BAZI OKSAZOLİDİNON TÜREVLERİNİN SENTEZ,
YAPI AYDINLATILMASI, ANTİBAKTERİYEL VE
ANTİFUNGAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

EZGİ UĞURLU

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Canan KUŞ**

2011-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: 05 / 12 / 2011

Prof. Dr. Hakan GÖKER
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK
Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Tijen ÖNKOL
Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Canan KUŞ
Ankara Üniversitesi

Doç. Dr. Zeynep Ateş ALAGÖZ
Ankara Üniversitesi
Raportör

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	ix
Çizelgeler	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1. Antibakteriyel ve Antifungal İlaçlar	3
1.1.1. Antibakteriyel İlaçlar	3
1.1.2. Antifungal İlaçlar	6
1.2. Antibakteriyel ve Antifungal Etkili Oksazol Türevleri	7
1.3. Oksazol Halkası ile İlgili Genel Bilgiler	32
1.3.1. Oksazolidinonların Biyolojik Aktiviteleri	37
1.3.1.1. Oksazolidinonların Protein Sentezine Etkisi	37
1.3.2. Rezistans Mekanizması	38
1.4. Oksazollerin Reaksiyonları	39
1.4.1. Tuz oluşum reaksiyonu	39
1.4.2. Metalleşme	39
1.4.3. Nükleofilik Maddelerle Reaksiyonlar	39
1.4.4. Nükleofiller Tarafından Halka Açılması	41
1.4.5. Oksazolonların Hidrolizi	42
1.4.6. Elektrofilik Maddelerle Reaksiyonlar	43
1.4.6.1. Aril Zincirinden Elektrofilik Süstitüsyon	44
1.4.6.2. 4. ve 5. Karbondan Süstitüsyon	45
1.4.7. Diels-Alder Reaksiyonları	45
1.4.7.1. Olefinik Dienofillerle	46
1.4.7.2. Asetilenik Dienofillerle	46
1.4.8. Singlet Oksijenle Reaksiyon	47
1.4.9. Cornforth Yer Değiştirmesi	48
1.4.10. İminler ve Karbonil Bileşikleriyle Reaksiyon	49

1.5. Oksazolün Genel Sentez Yöntemleri	50
1.5.1. Erlenmeyer-Plöchl Azlakton Sentezi	50
1.5.2. Fischer Oksazol Sentezi	51
1.5.3. Robinson–Gabriel sentezi	51
1.5.4. van Leusen Oksazol Sentezi	52
1.5.5. Hantzsch Oksazol Sentezi	52
2. GEREÇ ve YÖNTEM	68
2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezi	68
2.2. Sentezlenen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler	69
2.2.1. Kromatografik Analizler	69
2.2.2. Erime Noktası Tayinleri	70
2.2.3. Elementel Analiz	70
2.2.4. Spektral Analizler	70
2.3. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler	70
3. BULGULAR	72
3.1. Tasarlanan 5-oksazolün Türevlerinin Sentezi	72
3.1.1. 4-benziliden-2-feniloksazol-5(4 <i>H</i>)-on sentezi (E1)	72
3.1.2. 4-(2,4-diklorobenziliden)-2-feniloksazol-5(4 <i>H</i>)-on sentezi (E2)	75
3.1.3. 4-(4-metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5(4 <i>H</i>)-on sentezi (E3)	77
3.1.4. 4-(2,4-diflorobenziliden)-2-(4-florofenil)oksazol-5(4 <i>H</i>)-on sentezi (E4)	79
3.1.5. 4-(2,4-diflorobenziliden)-2- <i>p</i> -toliloksazol-5(4 <i>H</i>)-on sentezi (E5)	81
3.1.6. 4-(2,4-diflorobenziliden)-2-(4-nitrofenil)oksazol-5(4 <i>H</i>)-on sentezi (E6)	83
3.1.7. 4-(2,4-diflorobenziliden)-2-(4-klorofenil)oksazol-5(4 <i>H</i>)-on sentezi (E7)	85
3.1.8. 4-(2,4-diflorobenziliden)-2-(4-metoksifenil)oksazol-5(4 <i>H</i>)-on sentezi (E8)	87
3.1.9. 4-(2,4-dimetilbenziliden)-2-(4-florofenil)oksazol-5(4 <i>H</i>)-on sentezi (E9)	89
3.1.10. 4-benziliden-2-(4-florofenil)oksazol-5(4 <i>H</i>)-on sentezi (E10)	91
3.1.11. 4-(2,4-diflorobenziliden)-2-[(4-fenil)fenil]oksazol-5(4 <i>H</i>)-on sentezi (E11)	93
3.1.12. 4-(4-klorobenziliden)-2-[(4-fenil)fenil]oksazol-5(4 <i>H</i>)-on sentezi (E12)	95
3.3. Sentezlenen Türevlerin Mikrobiyolojik Etkilerinin Saptanması	97
3.3.1. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Çalışmaları	97
3.3.2. Tüp Dilüsyon Yöntemi	98
4. TARTIŞMA	99

5. SONUÇ ve ÖNERİLER	102
ÖZET	103
SUMMARY	104
KAYNAKLAR	105
ÖZGEÇMİŞ	112

ÖNSÖZ

Hacettepe Üniversitesi Kimya Bölümü'nden mezun olduktan sonra, ilaç sektörüne ve ilaç analizlerine duyduğum ilgiden dolayı Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda lisansüstü eğitimime devam etmeyi tercih ettim. İlaç etken maddesi sentezine duyduğum ilgi ve bu alanda kendimi geliştirmek istememden dolayı hazırladığım bu tez çalışmasının amacı, piyasada kullanılan etken maddelerin yapısına benzer yeni bazı oksazolidinon halka yapısı içeren türevler sentezlemek, sentezlenen bu yeni türevlerin yapılarını farklı analiz yöntemleriyle aydınlatmak ve bu bileşikleri antibakteriyel ve antifungal aktivite açısından değerlendirmektir.

Yüksek lisans tezimin hazırlanması ve çalışmalarım esnasında her zaman yanımda olan, sahip olduğu bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, en stresli anlarımda bile beni rahatlatan, gülen yüzüyle bana hep cesaret veren çok sevgili danışman hocam Prof. Dr. Canan KUŞ'a,

Eczacılık bölümüne kolayca alışmamı sağlayan, gülen yüzünü benden hiç esirgemeyen, önceki dönem dekanı Sayın Prof. Dr. Seçkin ÖZDEN'e,

Deneyleşimlerim esnasında her konuda bana destek veren, maddelerimin kütle ve NMR analizlerini yapan Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e ve elementel analizlerimde ve laboratuvarındaki çalışmalarımnda her zaman yardımcı olan Dr. Ecz. Mehmet ALP'e,

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans yapma imkanını bana sağlayan önceki dönem Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Erdem BÜYÜKBİNGÖL'e ve tez yazım aşamasında yol gösteren şimdiki Anabilim Dalı Başkanı ve Enstitü Müdür Yardımcısı Sayın Prof. Dr. İlkey YILDIZ'a

Sentezlediğim maddelerin etki çalışmalarını yapan Ankara Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim görevlisi Sayın Prof. Dr. Nurten ALTANLAR ve Araş. Gör. Dr. Müjde ERYILMAZ'a

Tez çalışmalarım sürecinde hiçbir yardımını benden esirgemeyen, beni her zaman anlayış ve güler yüzüyle karşılayan, bütün bu süreç zarfında bana çok iyi dost olan başta Ecz. Dilan KONYAR ve Uzm. Ecz. Serap YILMAZ olmak üzere diğer bütün araştırma görevlisi arkadaşlarıma/hocalarıma,

Gerek tez yazım aşamasında gerekse deney yaptığım zamanlarda umutsuzluğa, karamsarlığa düştüğümde bana moral veren, streslendiğimde cesaret veren bütün Novagenix İlaç Ar-Ge A.Ş çalışanlarına,

Her zaman beni sabırla dinleyen, sıkıntılara ortak olan, bir abla gibi bana yol gösteren Ankara Üniversitesi Biyoloji Bölümü Araş. Gör. Şeyda FİKİRDEŞİCİ'ye ve kimya hiç ilgi alanı olmamasına rağmen tezime, sunumlarıma, deneylerime yoğun ilgi gösteren, her zaman beni güldürüp eğlendirebilen Tuğçe GÜLERYÜZ'e

Tez çalışmalarım esnasında manevi desteğini benden hiç eksik bırakmayan, zorlu çalışma koşullarımda her zaman yanımda olup bana yardımcı olan, moral bozukluklarımda beni sabırla dinleyip moral veren, sevgisiyle hep yanımda olan canım dostum Yüksek Kimyager Seçkin FİKİRDEŞİCİ'ye

Bütün sıkıntılarımı destek olan, her türlü moral bozukluğumda beni cesaretlendiren, geç saatlere kadar laboratuvarında çalışmam gerektiğinde yanımda olan, umutsuzluğa düştüğümde ellerimden tutan, her türlü kapris ve stresime sonsuz sabır gösteren canım annem, canım babam ve biricik kardeşim Sezen'im başta olmak üzere bütün aileme,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER ve KISALTMALAR

DMAP	4-dimetilaminopiridin
DMF	Dimetilformamit
DNA	Deoksiribonükleik Asit
FDA	Food and Drug Administration
GI kanal	Gastrointestinal kanal
GTP	Guanozin trifosfat
HDNIB	hidroksi-[(2,4-dinitrobenzensülfoniloksi)iyodo]benzen
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MİK ₅₀	Organizmaların %50'sinin büyümesini inhibe eden konsantrasyon
MİK ₉₀	Organizmaların %90'ının büyümesini inhibe eden konsantrasyon
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
MRSA	Metisilin dirençli <i>S.aureus</i>
NBS	N-Bromosüksinimit
NMP	N-metil-2-pirolidon
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
PG	Propilenglikol
Ph	Fenil
pK _a	Asit ayrışma sabiti
PPA	Polifosforik Asit
PRSP	Penisilin dirençli <i>S.pneumoniae</i>
rRNA	Ribozomal Ribonükleik Asit
TMG	Trimetilglisin
TosMIC	p-tolilsülfonilmetil izosiyanür
tRNA	Taşıyıcı Ribonükleik Asit
UV	Ultraviyole
VREF	Vankomisin dirençli <i>E.faecium</i>
VRSA	Vankomisin dirençli <i>S.aureus</i>

ŞEKİLLER

Şekil 1.1: Tasarlanan türevlerin genel kimyasal formülü	2
Şekil 1.2: Gram-negatif bakterilerin etki alanı	5
Şekil 1.3: Antifungal tedavide 50 yıl	6
Şekil 1.4: Linezolid	7
Şekil 1.5: RBx-8700	10
Şekil 1.6: Oksazolidinonların etki mekanizmasının şematik gösterimi	12
Şekil 1.7: Eperozolid	13
Şekil 1.8: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	14
Şekil 1.9: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	15
Şekil 1.10: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	15
Şekil 1.11: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	16
Şekil 1.12: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	16
Şekil 1.13: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	17
Şekil 1.14: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	17
Şekil 1.15: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	18
Şekil 1.16: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	18
Şekil 1.17: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	19
Şekil 1.18: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	19
Şekil 1.19: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	19
Şekil 1.20: Linezolid tanımlanması	20
Şekil 1.21: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	20
Şekil 1.22: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	20
Şekil 1.23: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	21
Şekil 1.24: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	21
Şekil 1.25: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	22
Şekil 1.26: Ranbezolid	22
Şekil 1.27: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	22
Şekil 1.28: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	23
Şekil 1.29: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	23
Şekil 1.30: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	23

Şekil 1.31: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	24
Şekil 1.32: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	24
Şekil 1.33: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	24
Şekil 1.34: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	25
Şekil 1.35: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	25
Şekil 1.36: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	25
Şekil 1.37: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	26
Şekil 1.38: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	26
Şekil 1.39: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	27
Şekil 1.40: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	27
Şekil 1.41: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	27
Şekil 1.42: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	28
Şekil 1.43: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	28
Şekil 1.44: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	29
Şekil 1.45: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	29
Şekil 1.46: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	31
Şekil 1.47: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	32
Şekil 1.48: Oksazol halkası	33
Şekil 1.49: 5-oksazololon halkası	33
Şekil 1.50: α -amidoketon	34
Şekil 1.51: Annuloline'in kimyasal formülü	34
Şekil 1.52: Oksazol halkasının genel özellikleri	35
Şekil 1.53: Oksazol halkasının genel özellikleri	35
Şekil 1.54: Oksazollerin uygulama alanları	36
Şekil 1.55: Bakterideki protein sentezi ve oksazolidinonların etki biçimi	38
Şekil 1.56: Oksazollerin reaksiyonları	39
Şekil 1.57: Oksazollerin reaksiyonları	39
Şekil 1.58: Oksazollerin reaksiyonları	40
Şekil 1.59: Oksazollerin reaksiyonları	40
Şekil 1.60: Oksazollerin reaksiyonları	41
Şekil 1.61: Oksazollerin reaksiyonları	42
Şekil 1.62: Oksazollerin reaksiyonları	42

Şekil 1.63: Oksazollerin reaksiyonları	42
Şekil 1.64: Oksazollerin reaksiyonları	43
Şekil 1.65: Oksazollerin reaksiyonları	43
Şekil 1.66: Oksazollerin reaksiyonları	44
Şekil 1.67: Oksazollerin reaksiyonları	44
Şekil 1.68: Oksazollerin reaksiyonları	45
Şekil 1.69: Oksazollerin reaksiyonları	46
Şekil 1.70: Oksazollerin reaksiyonları	47
Şekil 1.71: Oksazollerin reaksiyonları	47
Şekil 1.72: Oksazollerin reaksiyonları	48
Şekil 1.73: Oksazollerin reaksiyonları	48
Şekil 1.74: Oksazollerin reaksiyonları	48
Şekil 1.75: Oksazollerin reaksiyonları	49
Şekil 1.76: Oksazollerin reaksiyonları	49
Şekil 1.77: Oksazollerin reaksiyonları	50
Şekil 1.78: Oksazollerin sentez yöntemleri	50
Şekil 1.79: Oksazollerin sentez yöntemleri	51
Şekil 1.80: Oksazollerin sentez yöntemleri	51
Şekil 1.81: Oksazollerin sentez yöntemleri	51
Şekil 1.82: Oksazollerin sentez yöntemleri	52
Şekil 1.83: Oksazollerin sentez yöntemleri	52
Şekil 1.84: Oksazollerin sentez yöntemleri	53
Şekil 1.85: Oksazollerin sentez yöntemleri	53
Şekil 1.86: Oksazollerin sentez yöntemleri	54
Şekil 1.87: Oksazollerin sentez yöntemleri	54
Şekil 1.88: Oksazollerin sentez yöntemleri	55
Şekil 1.89: Oksazollerin sentez yöntemleri	55
Şekil 1.90: Oksazollerin sentez yöntemleri	56
Şekil 1.91: Oksazollerin sentez yöntemleri	56
Şekil 1.92: Oksazollerin sentez yöntemleri	57
Şekil 1.93: Oksazollerin sentez yöntemleri	57
Şekil 1.94: Oksazollerin sentez yöntemleri	58

Şekil 1.95: Oksazollerin sentez yöntemleri	58
Şekil 1.96: Oksazollerin sentez yöntemleri	59
Şekil 1.97: Oksazollerin sentez yöntemleri	59
Şekil 1.98: Oksazollerin sentez yöntemleri	60
Şekil 1.99: Oksazollerin sentez yöntemleri	60
Şekil 1.100: Oksazollerin sentez yöntemleri	61
Şekil 1.101: Oksazollerin sentez yöntemleri	61
Şekil 1.102: Oksazollerin sentez yöntemleri	62
Şekil 1.103: Oksazollerin sentez yöntemleri	62
Şekil 1.104: Oksazollerin sentez yöntemleri	63
Şekil 1.105: Oksazollerin sentez yöntemleri	63
Şekil 1.106: Oksazollerin sentez yöntemleri	63
Şekil 1.107: Oksazollerin sentez yöntemleri	64
Şekil 1.108: Oksazollerin sentez yöntemleri	64
Şekil 1.109: Oksazollerin sentez yöntemleri	65
Şekil 1.110: Oksazollerin sentez yöntemleri	65
Şekil 1.111: Oksazollerin sentez yöntemleri	65
Şekil 1.112: Oksazollerin sentez yöntemleri	66
Şekil 1.113: Oksazollerin sentez yöntemleri	66
Şekil 1.114: Oksazollerin sentez yöntemleri	67
Şekil 1.115: Oksazollerin sentez yöntemleri	67
Şekil 2.1: Tasarlanan türevlerinin sentez yöntemi	69
Şekil 3.1: E1 bileşiğinin kimyasal formülü	72
Şekil 3.2a: E1 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	73
Şekil 3.2b: E1 kodlu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu	73
Şekil 3.3: E2 bileşiğinin kimyasal formülü	75
Şekil 3.4: E2 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	75
Şekil 3.5: E3 bileşiğinin kimyasal formülü	77
Şekil 3.6: E3 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	78
Şekil 3.7: E4 bileşiğinin kimyasal formülü	79
Şekil 3.8: E4 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	80
Şekil 3.9: E5 bileşiğinin kimyasal formülü	81

Şekil 3.10. E5 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	82
Şekil 3.11: E6 bileşiğinin kimyasal formülü	83
Şekil 3.12. E6 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	84
Şekil 3.13: E7 bileşiğinin kimyasal formülü	85
Şekil 3.14. E7 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	86
Şekil 3.15: E8 bileşiğinin kimyasal formülü	87
Şekil 3.16. E8 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	88
Şekil 3.17: E9 bileşiğinin kimyasal formülü	89
Şekil 3.18. E9 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	90
Şekil 3.19: E10 bileşiğinin kimyasal formülü	91
Şekil 3.20. E10 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	91
Şekil 3.21: E11 bileşiğinin kimyasal formülü	93
Şekil 3.22. E11 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	94
Şekil 3.23: E12 bileşiğinin kimyasal formülü	95
Şekil 3.24a. E12 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	95
Şekil 3.24b. E12 kodlu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu	96

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1: Antimikrobiyal madde sınıfların bakterisit etkisi	4
Çizelge 1.2: Bazı mikroorganizmalar için <i>in vitro</i> aktivite değerleri	10
Çizelge 1.3: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	18
Çizelge 1.4: Antibakteriyel ve antifungal etkili oksazol türevleri	30
Çizelge 1.5a: Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri	31
Çizelge 1.5b: Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktiviteleri	31
Çizelge 1.6: Oksazollerin sentez yöntemleri	60
Çizelge 3.1: Sentezlenen ürünlerin antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçları	98

1. GİRİŞ

Azot, kükürt ve oksijen içeren 5/6-üyelı heterosiklik bileşikler medisinal kimya alanında önemli bir yere sahiptirler. Oksazol türevleri analjezik, antiinflamatuvar, antidepresan, antikanser, antimikrobiyal, antidiyabetik ve antiobezit etki gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip ilaçların üretiminde rol oynamaları nedeniyle araştırmacıların ilgisini çekmektedir (Tikdari ve ark, 2008).

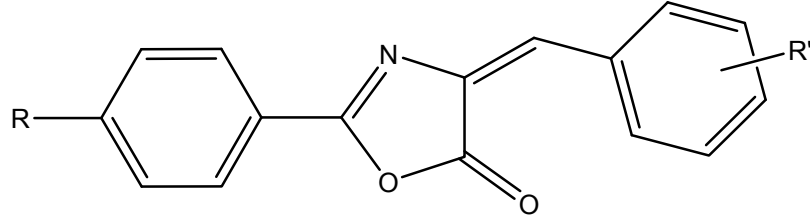
Güncel olan birçok yayında da görüldüğü üzere antimikrobiyal maddelere karşı; aralarında önemli bakteriyel patojenlerin de olduğu, direnç probleminin giderek artmasına rağmen yeni geliştirilip piyasaya sürülen antibiyotiklerin sayısı geçen yıllar boyunca hızlı bir iniş sergilemiştir. 2003-2007 yılları arasında ABD’de sadece 5 yeni antibakteriyel ilaç klinik kullanım için onay almıştır. Yeni antimikrobiyal ilaçların geliştirilmesindeki bu inişe sebep olarak antibakteriyel aktivite için belirlenen hedeflerin çoğuna etki eden ilaçların, toksisitesinin ve yan etkilerinin çoktan keşfedilmiş olması ve diğer pek çok faktör yer almaktadır (Moellering, 2011).

Oksazolidinonlar, gram-pozitif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde, diğer antibiyotiklere direnç oluşturan türlerin neden olduğu enfeksiyonlar dahil, kullanılmak üzere geliştirilmiş bir sınıftır. Linezolid, bu sınıfın ilk başarılı ilacıdır ve gelecekte yeni oksazolidinonların piyasaya sürülmesine önderlik edecektir (Zurenko ve ark, 2001).

Kombine ilaç kullanımına bağı, dirençli gram-pozitif bakterilerin çoğalması, bu patojenlere karşı yeni antimikrobiyal maddelerin araştırılmasını ve keşfini güçleştirmektedir. Oksazolidinonlar, gram-pozitif bakterilere karşı tamamen sentetik yeni bir sınıftır (Phillips ve ark, 2003).

Piyasada kullanılan antifungal ilaçların imidazol veya triazol türevi olmasına karşı birçok yayında oksazolidinon türevlerinin de bakteri ve funguslara karşı *in vitro* aktivite gösterdikleri raporlanmıştır. Linezolid, 2-oksazolidinon türevi olması

ve antibakteriyel etki açısından ilk onaylanan molekül olması dolayısıyla, çok sayıda araştırmacı kimyasal yapıda modifikasyonlar yaparak etki elde etmeyi hedeflemiş ve genellikle kayda değer aktivite değerleri elde etmişlerdir. Biz de bu çalışmalardan esinlenerek, 4-benziliden-2-feniloksazol-5(4*H*)-on türevlerinin antibakteriyel ve antifungal aktivite sergilediklerinden yola çıkarak yeni 4-(4-sübstitüebenziliden)-2-(4-sübstitüefenil)oksazol-5-(4*H*)-on türevlerini tasarlayıp sentezlemeyi, bu bileşiklerin yapılarını kütle spektroskopisi, NMR ve elementel analiz yöntemleriyle aydınlatmayı ve bunların antifungal ve antibakteriyel aktivitelerini *in vitro* ortamda test ederek sonuçları değerlendirmeyi amaçladık (Şekil 1.1).



R= -H, -F, -CH ₃ , -NO ₂ , -Cl, -OCH ₃ , -C ₆ H ₅
R'= -H, 2,4-diCl, 4-Cl, 4-OCH ₃ , 2,4-diF, 2,4-diCH ₃

[Şekil 1.1] Tasarlanan türevlerin genel kimyasal formülü

1.1. Antibakteriyel ve Antifungal İlaçlar

1.1.1. Antibakteriyel İlaçlar

Antibakteriyel kemoterapinin klinik uygulamaları, 1935 yılında prontosilin keşfiyle başlamış ve günümüze kadar kullanılan antibiyotiklerin ve sentetik antibakteriyel ilaçların bütün ana sınıfları tanıtılmıştır ve kliniğe sunulmuştur. Bu antimikrobiyallerin klinik kullanıma sunulması, hayatı tehdit eden hastalıkların tedavisini ve cerrahi tekniklerin gelişmesini mümkün kılmıştır (Gadakh ve ark, 2010).

Bakteriyostatik antimikrobiyal ilaçlar (örneğin sulfonamidler) bakterinin spesifik metabolik yolunu bloke eden (folik asit sentezi) etki mekanizmasıyla, duyarlı bakterinin büyümesini inhibe eder ama organizmaları öldürmez (Finberg ve ark, 2004).

Bakterisit etkili antimikrobiyal madde sınıfları toplu olarak Çizelge 1.1’de gösterilmektedir.

[Çizelge 1.1] Antimikrobiyal madde sınıfların bakterisit etkisi

Sınıf	Etki Mekanizması	Bakterisit Aktivite
B-laktamlar ve glikopeptitler	Hücre duvarı sentezi inhibisyonu	√
Florokinolonlar	DNA replikasyonu inhibisyonu	√
Makrolitler, linkozamitler, streptograminler, kloroamfenikol, ve aminoglikozitler	Protein sentezi inhibisyonu	√
Oksazolidinonlar	Protein sentezi inhibisyonu	x
Polimiksinler ve lipopeptitler	Hücre membranı bağlanması	√
Rifamisin	DNA-bağımlı RNA polimerazın inhibisyonu	Bazen
Tetrasiklinler	Protein sentezi inhibisyonu	x
Trimetoprim ve sulfonamidler	Folat sentezi inhibisyonu	x

Bazı hastalıklarda (örneğin endokardit) hem hayvan modellerinde hem de klinik deneyimlerde, bakterisit maddeler tercih edilmektedir. Diğer çalışmalar, bakterisit ve bakteriyostatik maddelerin kombine halde kullanılması ile tek başına kullanılmasıyla karşılaştırıldığında, daha verimli klinik veriler elde edileceğini önermişlerdir. Ancak, menenjit tedavisinde bakteriyostatik maddelerin eklenmesiyle ilgili çalışmalar, sonuçları önemli ölçüde olumsuz etkilemiştir. Kombine ilaç

kullanımı daha karmaşık bir aşamadır çünkü hem etki mekanizması hem de kombine olmuş maddelerin farmakokinetik özellikleri etkilenebilir. Kombine kullanımda, bu etkiler arttıran veya azaltan şekilde olabilir. Verilen antimikrobiyal ilaç, bir mikroorganizma için bakterisit ancak diğeri için bakteriyostatik etki gösterebileceğinden hastalık etkeni mikroorganizmanın da bu etki üzerinde rolü olabilir (Finberg ve ark, 2004).

Optimum dozlarda bakterisit etki gösteren, aminoglikozitler, florokinolonlar, daptomisin, oritavansin ve bazı β -laktamlar en hızlı ve kapsamlı başarı sağlarlar (Finberg ve ark, 2004).

Antibakteriyel maddeler;

-Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları

-Endokardit

-Kemik iliği iltihabı

-Kanserli hastaların enfeksiyonları

-Kritik hastalıkları olan hastaların enfeksiyonları tedavisinde kullanılırlar.

(Finberg ve ark, 2004)

Bakterisit aktivitenin potansiyel dezavantajları: Bakterisit maddelerin, bakterinin hızlı eliminasyonu, enfeksiyon tedavisi ve gelişmiş direnci azaltma olasılıkları gibi avantajları olsa da, bakterisit aktivite bazı klinik durumlarda istenmeyebilirler. Örneğin merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında, bakterisit maddeler tarafından ani hücre yok olması (aniden hücrelerin ölmesi) ani bakteriyel ürünlerin çoğalmasına neden olur, bu da zararlı enflamasyona neden olan sitokin üretimini kamçılar (Finberg ve ark, 2004).

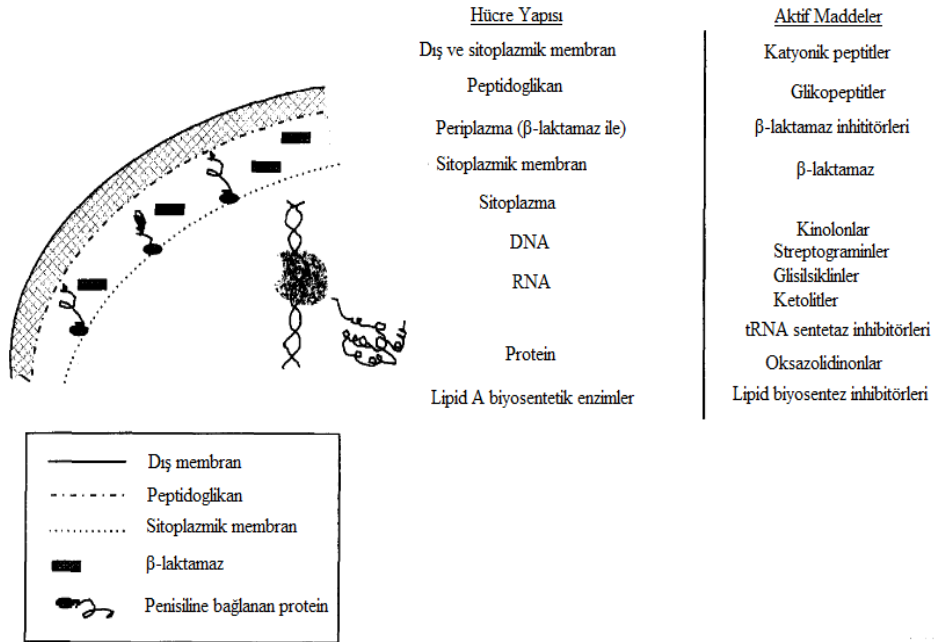
Antibiyotikler, hücre duvarı sentezi inhibisyonu, hücre duvarını yıkan enzimlerin aktivasyonu, hücre-membran geçirgenliğini arttırmak, protein sentezine ve nükleik asit metabolizmasına müdahale etmek üzere birçok etki mekanizmasına sahiptirler.

Etki spektrumu: Ciddi enfeksiyonlar için ilaç seçiminde bakteri kültürlerine ve antibakteriyel ilaca duyarlılığın test edilmesi gerekmektedir. Kültür sonuçlarına

göre veya o sonuçlara bağlı olmadan yapılan seçim, enfeksiyonu kontrol eden en dar etki spektrumuna göre olmalıdır. Ciddi enfeksiyonların ampirik tedavisi; birçok patojenden bir tanesini içerebilir (örneğin; nötropenikli hastalarda ateş) veya çoklu patojene bağlı olabilir (örneğin; polimikrobiyal anaerob enfeksiyonlar). Bu durumlar için geniş spektrumlu aktivite tercih edilir. Çoğu patojen ve bunların antibakteriyel ilaca duyarlılığı coğrafik konuma bağlı olarak değişiklik gösterebilir (aynı şehirde hatta aynı hastanede bile) ve aydan aya göre de değişebilir.

Etki: *in vivo* antibiyotik etki birçok faktör içerir:

- Farmakoloji (örneğin absorpsiyon, protein bağlanması, doku ve sıvı konsantrasyonu)
- Farmakodinamik
- İlaç etkileşimleri veya madde inhibisyonları
- Konakçı savunma mekanizması
- Sadece enfeksiyonlar bölgesinde tedaviye direnç (menenjit) varsa veya sistemik konakçı bağışıklık sistemi zayıfsa (nötropenik hastalarda) *in vitro* öldürücü etki gözlenir.

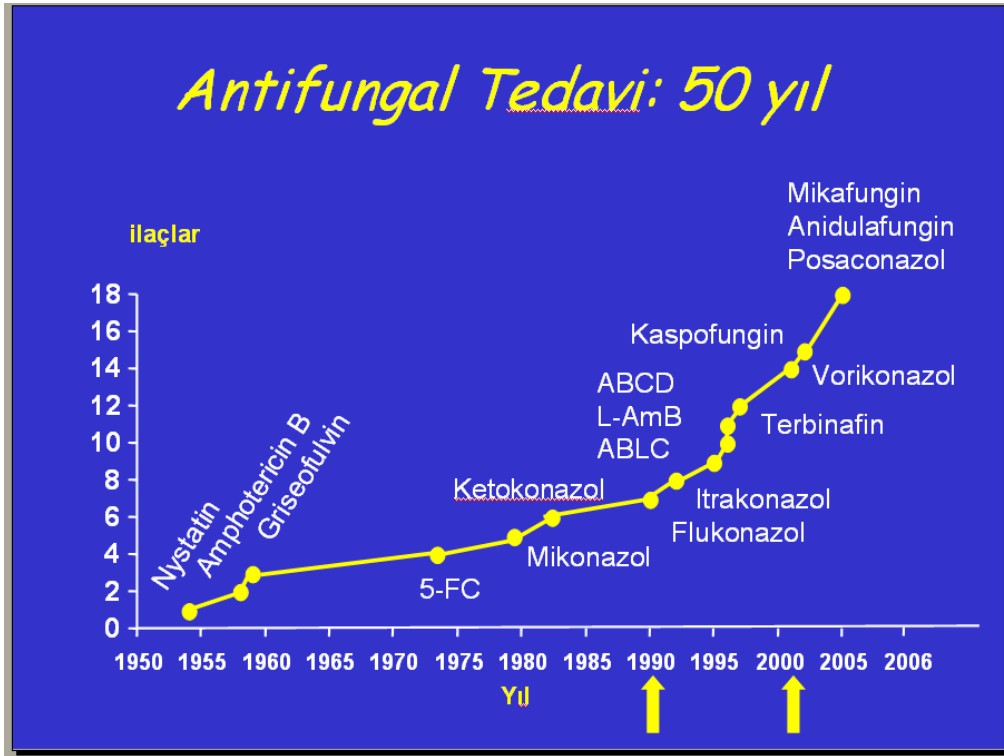


[Şekil 1.2] Yeni antibakteriyel maddeler için gram-negatif bakterinin etki alanlarının şematik gösterimi (Not: Gram-pozitif bakterinin dış membranı yoktur)

Antibakteriyel İlaç Direnç: Antibakteriyel ilaca direnç bazı bakteri türlerinin doğasında vardır ya da mutasyonla edinilmiştir veya diğer mikroorganizmalardan antibakteriyel ilaç direnci için genlerin edinilmesiyle çapraz direnç gelişimi söz konusu olabilir (Levison, 2009).

1.1.2. Antifungal İlaçlar

Yeni, geniş spektrumlu antifungal maddelere olan ihtiyaç bugünün tıp alanında giderek daha önemli olmaktadır. Kötü beslenme, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, cerrahi cihazlar ve kanser kemoterapisi gibi çeşitli tedavi yöntemleri, fungal patojenli hasta nüfusunun artmasına neden olmaktadır (DiDomenico, 1999).

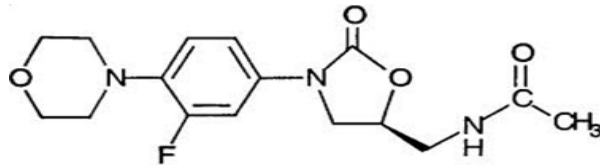


[Şekil 1.3] Antifungal tedavide 50 yıl

1.2. Antibakteriyel ve Antifungal Etkili Oksazolidinon Türevleri

Oksazolidinonlar ilk olarak 1970'lerin sonlarında DuPont'da keşfedilmişlerdir ve metisilin-dirençli *S. aureus* (MRSA) ve metisilin-dirençli *S. epidermidis* (MRSE)'e karşı oldukça ilginç aktiviteleri gözlenmiştir. Bu türler kliniklerde giderek büyüyen problem haline gelmektedir. Bulaşıcı hastalıkların 1990'larda durumu değişince, oksazolidinonların daha problemlili olan penisilin-dirençli *S. pneumoniae* (PRSP) türlerine ve vankomisin-dirençli *E. faecium* (VREF)'a karşı da potansiyel aktivite gösterdikleri saptanmıştır. Oksazolidinonlar ayrıca kombine ilaç edaisine dirençli *M. tuberculosis* türlerine karşı da aktivite gösterirler (Das ve ark, 2009). Oksazolidinonlar, 1990'ların başlarında ele alındıktan sonra iki klinik aday olan eperezolid ve linezolid ile gündeme gelmiştir. Bu maddelerin metisiline duyarlı ve metisiline-dirençli stafilkoki, vankomisine-duyarlı ve vankomisine-dirençli enterokokus ve penisiline-duyarlı ve penisiline-dirençli streptokokusa karşı eşdeğer aktiviteleri vardır. Bu organizmalara karşı test edilen MİK değerleri 0,25-4,0 µg/mL'dir. Ayrıca bu maddeler kombine ilaca direnç gösteren *M. tuberculosis*'i 0,5-2,0 µg/mL MİK değeriyle inhibe etmiştir. Antibakteriyel ilaca duyarlı ve kombine ilaca dirençli gram-pozitif sistemik enfeksiyon tiplerinde oldukça iyi *in vivo* etki göstermişlerdir (Bush, 1997). Oksazolidinonlar, ribozomal seviyedeki protein sentezini inhibe ederek oral olarak aktif sentetik antibakteriyel maddelerdir. Eşsiz etki mekanizmasıyla var olan antimikrobiyal protein sentezi inhibitörleriyle düşük çapraz-direnç için potansiyel sağlar (Das ve ark, 2009).

Linezolid (Brickner ve ark, 1996), hastane enfeksiyonu ve toplumdaki edinilen pnömoni ve cilt enfeksiyonları gibi kombine ilaç-dirençli gram-pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak amacıyla Pharmacia tarafından tanıtılan ilk oksazolidinon türevidir ve 2000 yılında onaylanmıştır (Şekil 1.4) (Das ve ark, 2009).



[Şekil 1.4] Linezolid

Linezolidin esas faydası, diğer maddelere direnç geliştirmiş organizmaların linezolide çapraz direnç oluşturamadığı, yeni etki mekanizmasıdır (Zurenko ve ark, 2001).

Linezolid özellikle metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), penisilin dirençli *S. pneumoniae* (PRSP) ve vankomisin dirençli *E. faecium* (VREF)'nin neden olduğu enfeksiyonlarda etkilidir (Phillips ve ark, 2003).

Linezolidin farmakokinetik özellikleri menenjit, endokardit, septisemi (kan zehirlenmesi), kemik iliği iltihabı ve cerrahi enfeksiyonların tedavisinde kullanılmasına olanak sağlar (Appelbaum ve ark, 2004).

Kliniksel olarak, linezolidin en değerli karakteristik özelliklerinden biri MRSA ve VRSA enfeksiyonlarının tedavisi için uygun olan birkaç oral aktif maddeden biri olmasıdır. Bu antibakteriyel ilaç sınıfının diğer bir ayırt edici özelliği ise sentetik orijinli olmasıdır (D'Andrea ve ark, 2005).

Ayrıca linezolid, özellikle toplumdan edinilmiş solunum yolu enfeksiyonlarıyla ilişkilendirilen gram-pozitif patojenler (*Moraxella catarrhalis* ve *Haemophilus influenzae*) ve bazı anaeroblara karşı da aktivite gösterir (Phillips ve ark, 2008).

Maalesef *S. aureus* ve *E. faecium* gibi gram-pozitif bakterilerin linezolide direnç gösterdiği çoktan gözlenmiştir. Daha güncel olarak MRSA, *E. coli* ve diğer bakterilerin de direnç gösterdiği görülmüştür (Miller ve ark, 2009).

Linezolidin etki spektrumu gram-pozitif bakterileri kapsar ancak gram-negatif bakterilere karşı sınırlı aktiviteye sahiptirler. Hastane enfeksiyonlarının temel nedeni olan *S. aureus* linezolide karşı duyarlıdır. Dünyanın farklı bölgelerinden toplanan bakteri türlerine karşı yapılan çalışmalarda linezolidin metisilin dirençli ve *S. aureus* duyarlı yapılara karşı MİK değerleri 1-2/2-4 mg/L olarak raporlanmıştır. Linezolid

koagulaz-negatif stafilokokiye karşı benzer aktiviteye sahiptir. $MİK_{50}$ 0,5-2 arasındadır ve $MİK_{90}$ 1-4 mg/L arasındadır (Appelbaum ve ark, 2004).

Bütün bu çalışmalarda yapıların %100'ünün de linezolide karşı duyarlı olduğu kırılma noktası 4 mg/L olarak tespit edilmiştir ve bu ilacın stafilokokiye karşı aktivitesinin metisilin direncinden etkilenmediği ortaya çıkarılmıştır. Alıntı yapılmış çalışmalarda test edilen diğer antimikrobiyaller linezolidin aktivitesiyle karşılaştırıldığında, linezolidin vankomisine benzer etkiye sahip olduğu görülmüştür ancak quinupristin/dalfopristin, stafilokokal gruplara karşı daha büyük potansiyele sahiptirler.

Enterokokuslar aminoglikozitlerin, penisinlerin ve glikopeptitlerin de dahil olduğu birçok antibiyotiğe karşı direnç geliştirmişlerdir. Yapıların *in vitro* çalışmalar linezolidin enterokokusa karşı aktivitesi olduğunu göstermektedir.

Ayrıca diğer antimikrobiyallere karşı dirençlerine aldırmaksızın linezolidin, makrolitler, β -laktamlar ve kinolonlar dahil *S. pneumoniae*'ye karşı da aktivitesi vardır. *S. pneumoniae*'nin vankomisin toleransı linezolide karşı duyarlıdır: $MİK_{50/90} = 1,0/4,0$ mg/L.

Bazı mikroorganizmaların *in vitro* MİK değerleri Çizelge 1.2'de görülmektedir.

[Çizelge 1.2] Bazı mikroorganizmalar için *in vitro* aktivite değerleri (Mülazımoğlu, 2001)

Mikroorganizma	MİK ₉₀ (µg/mL)
Metisilin dirençli <i>S.aureus</i>	0,5-4
Metisilin duyarlı <i>S.aureus</i>	0,5-4
Koagulaz negatif metisilin dirençli stafilokok	1-2
Koagulaz negatif metisilin duyarlı stafilokok	0,5-2
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1-2
<i>Enterococcus faecalis</i> (vankomisin dirençli)	1-4
<i>Enterococcus faecium</i>	2
<i>Enterococcus faecium</i> (vankomisin dirençli)	2-4
<i>Haemophilus influenzae</i>	8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4-8
<i>Rhodococcus equi</i>	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1-2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penisilin dirençli)	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1-4
<i>Streptococcus grup C,G</i>	2
<i>Fusobacterium</i>	0,5
<i>Bacteroides fragilis</i>	

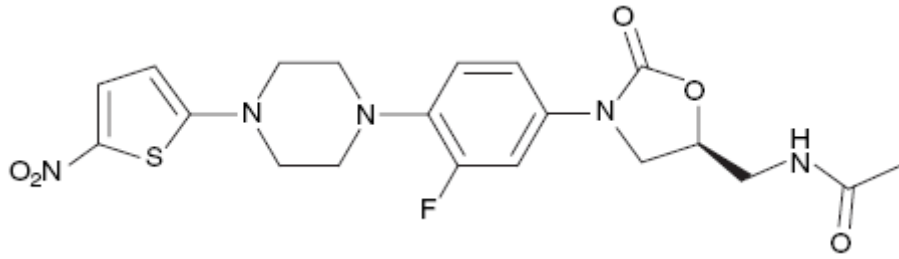
Cerrahi enfeksiyonlar: Linezolidin beyin-omurilik sıvısına nüfuz etmesi menenjit tedavisinde kullanılmasına olanak sağlar. *Staphylococcus epidermidis*'den dolayı meydana gelen kafatası (protez cihazı) enfeksiyonlarının tedavisinde başarılı olduğu raporlanmıştır. İlginç olarak, *Nocardia* türleri yüzünden meydana gelen merkezi sinir sistemi enfeksiyonları linezolid ile başarıyla tedavi edilebilir. Çoğu ameliyat sonrası enfeksiyonlar, normal insan mikroflorasının içinde büyüyen anaerob bileşenler yüzünden meydana gelir. Linezolid sadece anaerob gram-pozitif bakterilere karşı aktiftir ancak ranbezolidin MİK₉₀ değeri gram-negatif anaerob yapılara karşı linezolidten sekiz kat daha düşüktür (Appelbaum ve ark, 2004).

Solunum yolu enfeksiyonları: FDA'nın onayladığı linezolidin kullanımlarından biri de penisilin dirençli *S. pneumoniae*'nin neden olduğu pnömoniye karşı etkili olmasıdır. *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'e karşı bu ilacın orta dereceli aktivitesi yüzünden, toplumdaki edinilmiş solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bütün yapılara karşı linezolidin etkisi yoktur (Appelbaum ve ark, 2004).

Endokardit: Kombine ilaç ve vankomisin dirençli enterokokusun neden olduğu endokarditi tedavi etmek zordur. FDA'nın linezolidi onaylamamasına rağmen, vankomisin dirençli enterokokusun sebep olduğu endokarditin başarıyla tedavi edildiği raporlanmıştır. Parenteral veya oral yolla kullanılan linezolid endokarditin klinik tedavisiyle sonuçlanmıştır (Appelbaum ve ark, 2004).

Vankomisin dirençli yapıların neden olduğu enfeksiyonların tedavisi: Vankomisin dirençli enterokokusun neden olduğu bakteremi, quinupristin/dalfopristin ile tedavinin başarısız olması dolayısıyla linezolid ile tedavi edilmiştir. Bu antibakteriyel ilaca karşı vankomisin direnci veya alerji olması durumunda, linezolid kullanımı enterokoklara karşı son derece etkili olmuştur (Appelbaum ve ark, 2004).

Tüberküloz: Oksazolidinonların *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı aktiviteleri de görülmüştür. Deneysel oksazolidinonlar, RBx-8700 (Tamioka, 2008) (Şekil 1.5), rifampisin ve izoniyazid ile karşılaştırılabilir *in vivo* aktivite sergilemektedir. Oksazolidinonlar, antitüberküloz maddeler olarak özellikle kombine ilaç tedavisi dirençli yapıların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde rol alabileceği gösterilmiştir (Appelbaum ve ark, 2004).

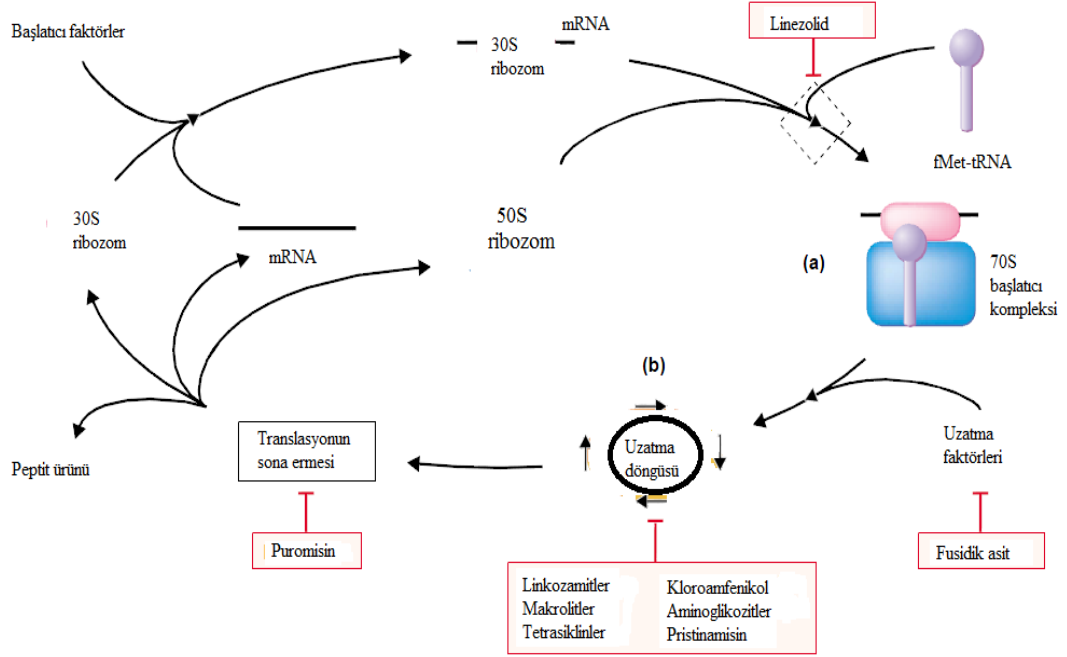


[Şekil 1.5] RBx-8700

Linezolidin en yaygın olumsuz etkisi GI kanaldaki rahatsızlıklardır. 4-6 haftalık tedavide %4,1 oranla anemi görülür (Appelbaum ve ark, 2004).

Linezolidle ilgili görülen toksisite; uzun dönem kullanıldığında miyelotoksisite, periferik nöropati ve serotoninin konsantrasyonunu arttırıcı ilaçlarla birlikte kullanıldığında serotonin toksisitesi şeklinde raporlanmıştır (Prased, 2007).

Linezolid, protein sentezinin 70S ribozoma N-formilmetiyonil-tRNA'nın (fMet-tRNA) bağlandığı başlangıç basamağında translasyonu durduran inhibitördür (Şekil 1.6). Diğer antibiyotikler protein sentezinin uzatma basamağını hedef alan makrolitler ve streptograminlerdir (Zurenko ve ark, 2001).



[Şekil 1.6] Oksazolidinonların etki mekanizmasının şematik gösterimi

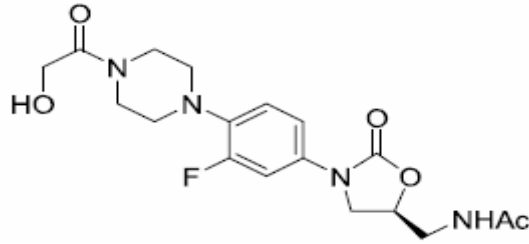
(a) Protein sentezinin başlangıcı, 30S ribozomal altbiriminin mRNA, fMet-tRNA ve 50S ribozomal altbirimle birleştiği zaman meydana gelir. Linezolid 50S altbirimine bağlanarak fMet-tRNA'nın ribozoma bağlanmasını engeller ve böylece protein sentezinin başlamasını önlemiş olur. (b) Diğer antibiyotikler peptit zincirinin uzama basamağını da kapsayan sonraki basamakları inhibe ederler.

Antimikrobiyal maddenin başarılı tedavisi sadece ilaç-bakteri ilişkisine dayanmaz ancak bakteri-ilaç ve konakçı savunma sistemi arasındaki ilişkiye dayanır. Linezolidle yapılan çalışmalar sonucu, enterokokus ve stafilokoki için bakteriyostatik madde ancak streptokokus için bakterisit madde olduğu tanımlanmıştır. Ancak linezolidle yapılan *in vivo* çalışmalar enterokokus ve stafilokoki ile şiddetli enfeksiyonların hayvan modellerinde etkinlik göstermiştir, bu durum, bu mikroorganizmalara karşı ilacın düşünülen bakteriyostatik etkisini sorgulamaktadır (Zurenko ve ark, 2001).

Örneğin, linezolid, nütropenik fare modelinde vankomisin dirençli *E. faecium*'un neden olduğu bakteremi üzerinde etkili olmuştur. Ayrıca tavşanlarda deneysel stafilokokal endokarditin tedavisinde de etkili olmuştur. Dahası, linezolidin MRSA ve vankomisi-dirençli *E. faecium*'un neden olduğu “ciddi enfeksiyon”ların (kemik iliği iltihabı ve bakteremi) tedavisinde başarılı olduğuna dair klinik raporlar ortaya çıkmıştır (Zurenko ve ark, 2001).

Aynı araştırmacıların varsayımına göre, linezolid farmakolojik özelliklerinin sonucu *in vivo* bakterisit etki göstermektedir.

Upjohn laboratuvar çalışanları oksazolidinonlarla çalışmaları sonucu 1996’da morfolin türevi linezolidi (Şekil 1.4) keşfettikten sonra piperazin türevi eperozolidi (Şekil 1.7) geliştirmişlerdir (Appelbaum ve ark, 2004).



[Şekil 1.7] Eperozolid

Bağırsak kökenli bakteriyel enfeksiyonlar, gelişmekte olan ülkelerde (özellikle Hindistan, Güney Amerika’daki bazı bölgeler ve Afrika’nın tropik bölgeleri) hastalıklara ve ölümlere neden olmaktadır. *E. coli*, dünyadaki ortak ve en ciddi hastalıklarından olan diyare ve dizanteriden sorumludur. *E. coli* enfeksiyonlarında genellikle amoksisilin, norfloksasin ve siprofloksasin kullanılır ancak bunların ağır yan etkileri vardır. Tedavinin yapılamamasında toksisite ve ilaca karşı direncin önemli rolü vardır. Bütün bu sebeplerden dolayı yeni oksazol türevi sentezlenmesinde gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler ve fungusların büyümesini inhibe etmek amaçlanmaktadır (Shamsuzzaman ve ark, 2009).

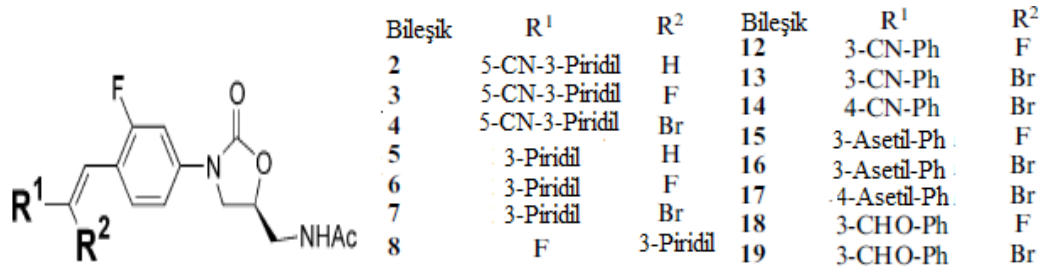
Sciotti ve ark (2002), çok sayıda oksazolidinon türevi sentezlemiş ve bunları linezolidle karşılaştırarak antibakteriyel aktivite açısından değerlendirmişlerdir. Etki

sonuçlarına göre halojenle süstitüe olmuş analogun halojensiz analogğa göre daha yüksek aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (Şekil 1.8; 2 ve 4, 5 ve 7).

Halojenli analogların içinde bromlu analoglar florlu analoglarından daha iyi etkiye sahiptir. (Şekil 1.8; 3-4, 6-7, 12-13, 15-16 ve 18-19).

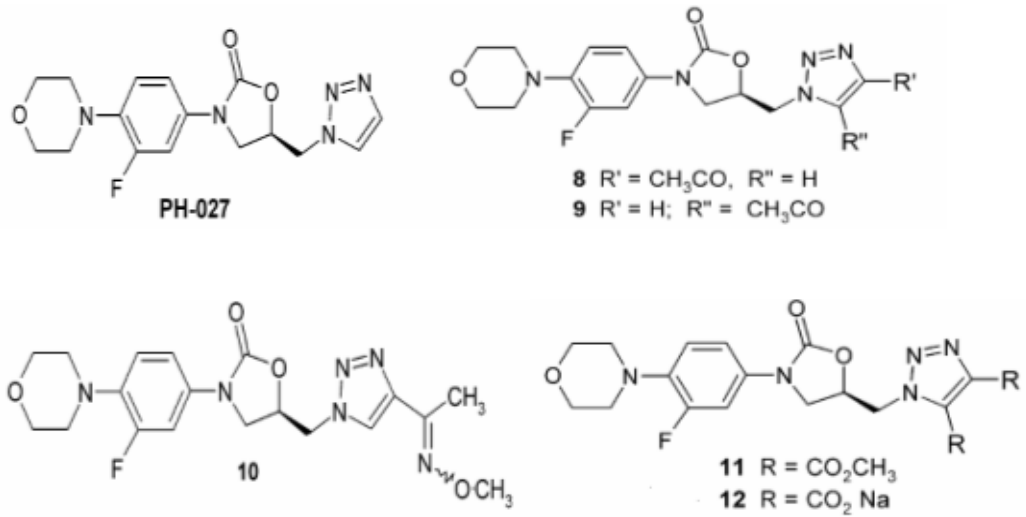
Genellikle (Z)-florostilben yapısı taşıyan bileşiklerin aktivitesi (E)-izomerinden daha yüksektir (Şekil 1.8; 6 ve 8).

Heterosiklik yapıda bulunan elektron-çekici grupların varlığı antimikrobiyal etki potensini artırır. Fenil halkasının meta- konumundan süstitüsyon olduğu zaman etki artışı görülmüştür (Şekil 1.8; 13 ve 14, 16 ve 17)



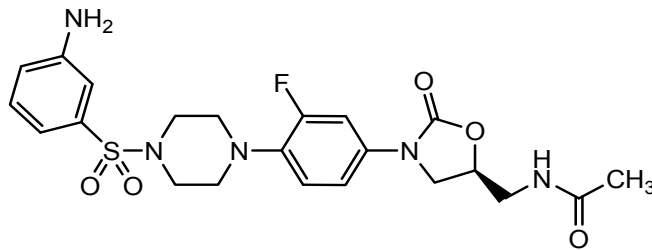
[Şekil 1.8]

Phillips ve ark (2003), sentezledikleri oksazolidinon türevleri arasında en iyi antibakteriyel aktiviteyi hem duyarlı hem de dirençli gram-pozitif bakterilere karşı triazol oksazolidinon türevi olan PH-027 (Şekil 1.9) göstermiştir. PH-027 vankomisin ve linezolidle karşılaştırıldığı zaman daha iyi ve kuvvetli *in vitro* aktivite göstermiştir. Aktivite ve lipofilisite arasında bir bağlantı bulunamamıştır. Oksazolidinon halkasındaki C-5 konumundaki süstitüsyonla ilgili olarak DuPont ve Pharmacia grupları, optimum antibakteriyel aktivite için bu konuma en uygun süstitüent in asetilaminometil grubu olduğunu açıklamıştır. Bu çalışmada, triazoldeki C-4 ve C-5 konumlarındaki mono- ve di-süstitüsyon (Şekil 1.9; 8, 9, 10, 11, 12 kodlu bileşikler) gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı tamamen aktivite kaybıyla sonuçlanmıştır.



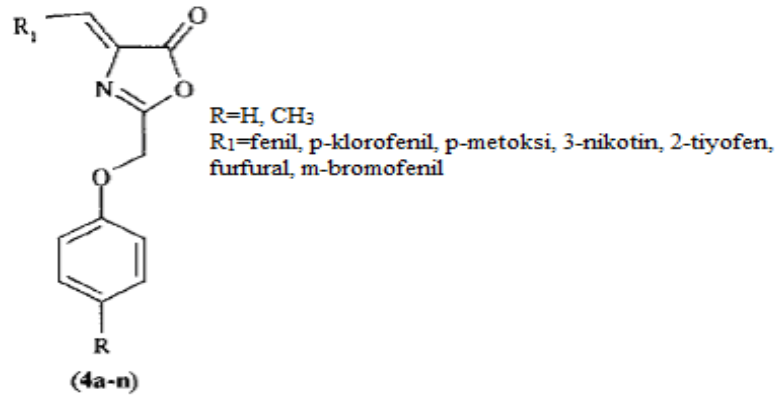
[Şekil 1.9]

Yang ve ark (2003), sülfonil grubu içeren oksazolidinon türevleri sentezlemişlerdir. Çalışmaları sonucunda sülfonil grubunun yapıya girmesiyle antibakteriyel aktivitede artış olduğunu gözlenmiştir. Şekil 1.10'daki bileşiğin yüksek aktivitesi amin grubunun kuvvetli polaritesine bağlı olabileceği düşünülmektedir.



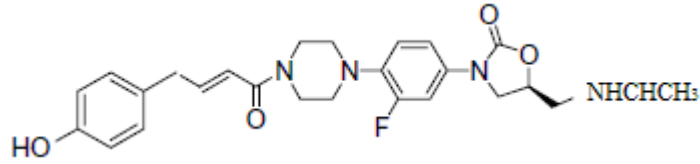
[Şekil 1.10]

Shinde ve ark (2003), sentezledikleri bir seri oksazol-5-on türevlerini (Şekil 1.11) antibakteriyel aktivite açısından incelemişlerdir. Bütün türevlerin *Xanthomonas citri* ve *E. coli*'ye karşı standart maddeyle karşılaştırılabilir aktiviteye sahip olduklarını görmüşlerdir.



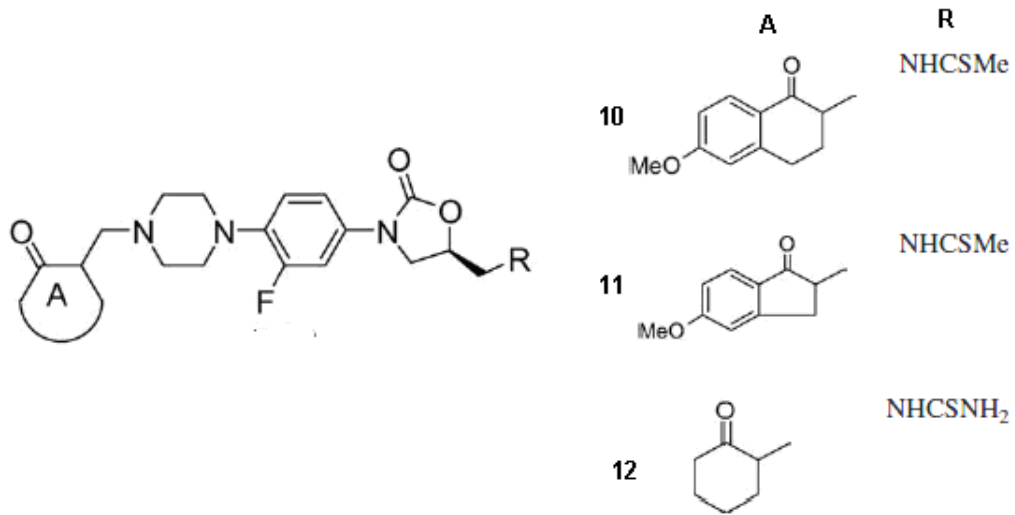
[Şekil 1.11]

Lohray ve ark (2004), sentezledikleri oksazolidinon türevlerini gram-pozitif ve gram-negatif bakteri türlerine karşı test etmiş ve en yüksek aktiviteyi Şekil 1.12'deki bileşikle elde etmişlerdir. Çalışmaları sırasında elde ettikleri sonuçlara göre sinnamoil grubunun fenil halkası üzerindeki bazı grupların iyi tolere edilebileceğini ancak büyük hacimli süstitüentlerin ve elektron çekici grupların aktivite kaybına neden olabileceğini bildirmişlerdir.



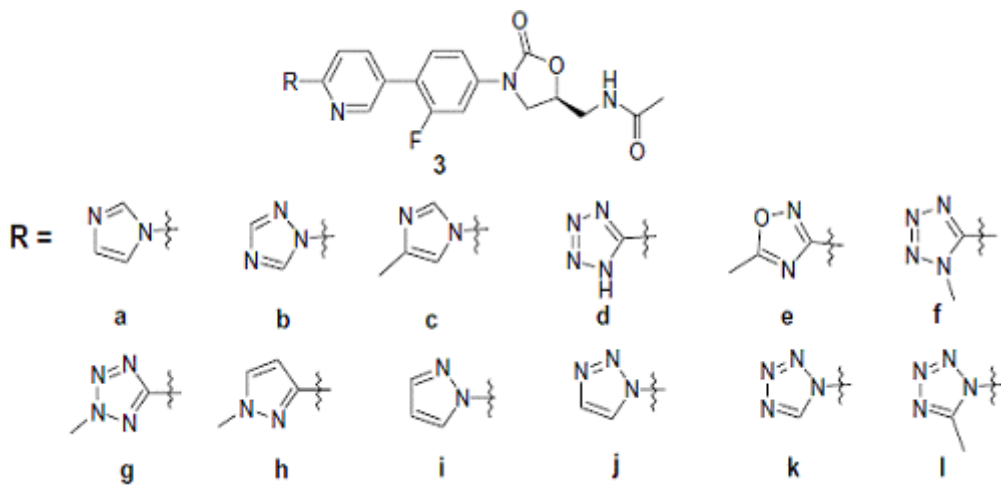
[Şekil 1.12]

Srivastava ve ark (2004), bir dizi oksazolidinon Mannich keton türevlerini sentezlemişlerdir. Elde ettikleri bileşikler arasında Şekil 1.13'te (**10**, **11** no'lu bileşikler) görülen türevler neredeyse linezolid kadar aktif maddelerdir. Oksijenin bulunduğu yapılarla kükürdün bulunduğu yapılar karşılaştırıldığı zaman, kükürtlü bileşiklerin daha etkili olduğu gözlemlenmiştir. Genel yapıdaki asetamit zincirinin tiyoüre ile yer değiştirilmesiyle elde edilen **12** no'lu bileşik linezolid ile eşit derecede gram-pozitif bakterilere karşı *in vitro* etki göstermiştir.



[Şekil 1.13]

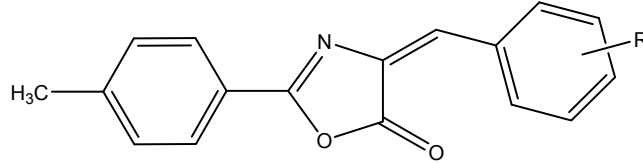
Choi ve ark (2004), piridin halkası içeren oksazolidinon türevlerini sentezlemişlerdir. Birçok izole bakteri suşlarına karşı *in vitro* olarak ve fareler üzerinde de *in vivo* antibakteriyel etkilerine bakılmıştır. Sentezlenen bileşikler arasında hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak en iyi aktiviteyi gösteren tetrazol türevi olan **3f** bileşiğidir (Şekil 1.14). **3f**, **3g** veya **3l** bileşiklerinde olan metil gruplarının **3d** bileşiğinde olduğu gibi serbest asidik grupla yer değiştirmesi gram-pozitif bakterilere karşı antibakteriyel aktivitede azalmaya sebep olmuştur.



[Şekil 1.14]

Desai ve ark (2005), 4-(fenilmetiliden)-2-(p-metilfenil)-oksazol-5-on türevlerini (Şekil 1.15) sentezlemiş ve *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı antibakteriyel

etkilerini ve *C. albicans*'a karşı antifungal aktivitelerini incelemiştir. Antibakteriyel etki için ampisilin, penisilin ve tetrasiklin standart olarak kullanılmıştır. En iyi sonuç **1a** ve **1f** bileşiklerinde elde edilmiştir. Fenil halkasının 4. konumundan klor ile süstitüe olmuş türev ile süstitüenti olmayan türev, organizmaya karşı en iyi antifungal aktiviteyi göstermişlerdir.

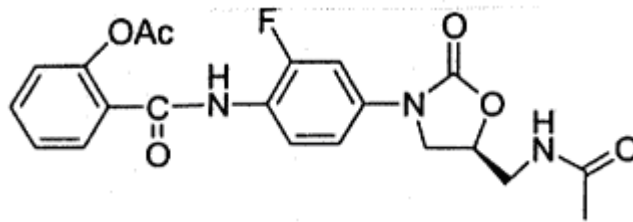


[Şekil 1.15]

[Çizelge 1.3]: Araştırmacıların tasarladıkları türevler ve bunların antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri

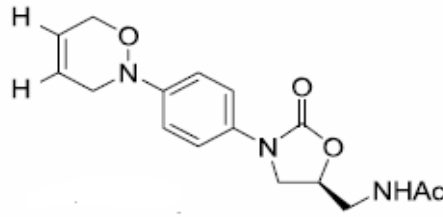
Bileşik no	R	İnhibisyon alanı (mm)		
		<i>S. aureus</i> (antibakteriyel)	<i>E. coli</i> (antibakteriyel)	<i>C. albicans</i> (antifungal)
1a	-H	12,0	10,0	8,0
1b	2-OH	11,0	10,0	7,0
1c	2-NO ₂	9,0	9,0	5,0
1d	2-Cl	8,0	11,0	6,0
1e	3-Br	7,0	8,0	4,0
1f	4-Cl	11,0	12,0	8,0
1g	2-OCH ₃	11,0	9,0	6,0
1h	3,4-(OCH ₃) ₂	9,0	10,0	7,0
1i	4-OCH ₃	10,0	10,0	6,0
1j	3,4,5-(OCH ₃) ₃	7,0	9,0	4,0

Yang ve ark., (2005), sentezledikleri oksazolidinon türevleri arasında linezolidle karşılaştırılabilir en iyi aktiviteyi oksazolidinon ve aspirin yapıları aynı molekül üzerinde taşıyan Şekil 1.16'daki bileşik ile gözlemişlerdir.

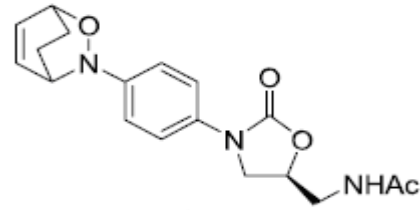


[Şekil 1.16]

D'Andrea ve ark (2005), sentezledikleri türevlerin antibakteriyel aktivitelerini eperozolid ve linezolide karşı değerlendirmişlerdir. Linezoliddeki fenil halkasının 4. konumundaki azotun elektron verici kabiliyetinin değiştirilmesinin (azaltılması veya artırılması) güvenlik profili için faydalı etkisi olduğu düşünülmektedir. Şekil 1.17'de gösterilen bileşik bu çalışmada sentezlenen en küçük, en az sübstiüe olmuş bileşiktir ve gram-pozitif bakterilere karşı en yüksek potansiyele sahiptir. Linezolid ile karşılaştırıldığında bu bileşik yaklaşık eşdeğer aktiviteye sahiptir. Bu bileşiğin fluorlu analogunun çalışmada kullanılan gram-pozitif bakterilere karşı linezolidten daha aktif olması tahmin edilen bir durumdur. Çünkü çoğu oksazolidinon serisinde fluoro, etkili bir sübstitüenttir. Şekil 1.18'deki molekül ise en büyük hacimli bileşiktir ve en düşük aktiviteye sahiptir.

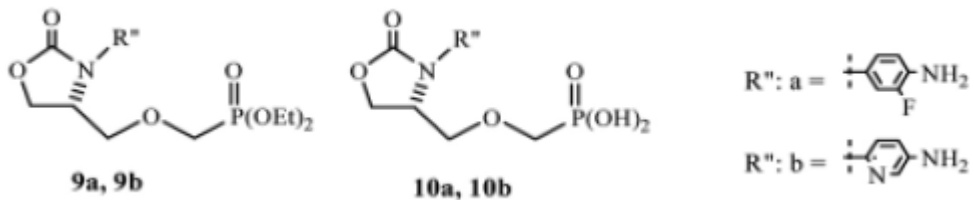


[Şekil 1.17]



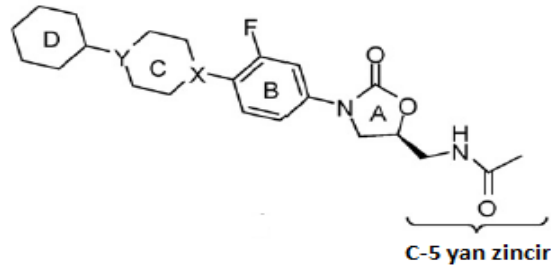
[Şekil 1.18]

Jung ve ark (2007), fosfonat oksazolidinon türevlerini sentezleyip bunların antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Aktivite değerleri oksasilin standardı ile karşılaştırılmıştır. Oksasilin ile karşılaştırıldığı zaman Şekil 1.19'daki **9a** ve **9b** bileşikleri iyi aktivite sergileyememişlerdir. Ancak fosfonik asit grubu içeren **10a** ve aromatik halkada flor içeren **10b** analogları gram-pozitif organizmalardan *S. aureus*'a karşı aktivite göstermişlerdir.



[Şekil 1.19]

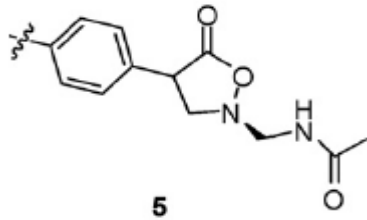
Prased'in 2007'de yayınlanan makalesinde linezolid üzerinden yapılan modifikasyonlarla elde edilen türevlerin antibakteriyel etkileri üzerine yapılan çalışmaları görülmektedir. Linezolidin yapısı aşağıda yer alan Şekil 1.20'deki gibi tanımlanmaktadır.



[Şekil 1.20] Linezolid tanımlanması

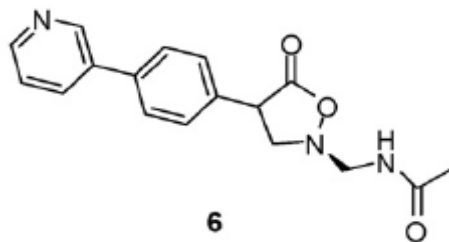
A-halkasındaki değişiklikler:

İzooksazolidinon analogları, linezolidle benzer olarak gram-pozitif patojenlere karşı antibakteriyel aktivite gösterirler (Şekil 1.21).



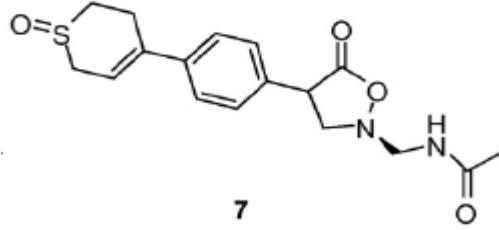
[Şekil 1.21]

Fenil (B-halkası) üzerindeki değişik süstitüsyonlar (özellikle piridin analogları) gram-pozitif türlere ek olarak *H. influenzae*'ya karşı da aktivite gösterirler. Bu analoglar, *in vivo* etki de gösterirler (Şekil 1.22).



[Şekil 1.22]

Heterosiklik analogların azalması da benzer antibakteriyel etki gösterir. Şekil 1.23'teki bileşik linezolidin yedi günlük fare toksisite analizlerine bağlı olarak gelişme göstermiştir.

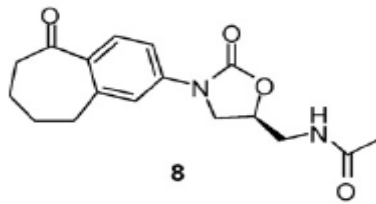


[Şekil 1.23]

B-halkasındaki değişiklikler:

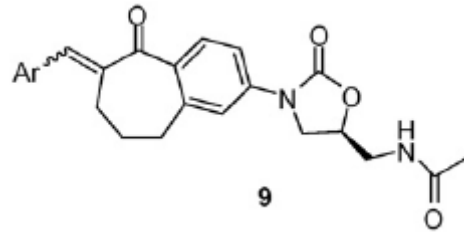
Genelde, antibakteriyel oksazolidinonların B-halkası, fenil veya fluoro süstitüe fenil halkası içerirler. Bunlara ek olarak piridin ve pirol gibi heterosiklik B halkaları da literatürlerde sınırlı başarıyla yer almıştır. Bu analoglar aynı zamanda *Mycobacterium*un ilaç dirençli türlerine karşı aktivitenin de dahil olduğu antimikobakteriyel aktiviteye sahip oldukları da raporlandırılmıştır.

Diğer sikloketon analoglarla karşılaştırıldığında, benzosikloheptanon halkasına sahip Şekil 1.24'teki bileşik daha iyi antibakteriyel aktivite göstermiştir.



[Şekil 1.24]

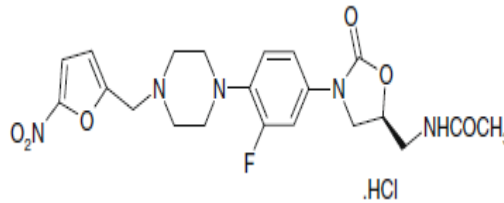
α - β doymamış keton analogu olan Şekil 1.25'deki bileşik gram-negatif bakterilere karşı yavaş gelişen aktivite göstermiştir.



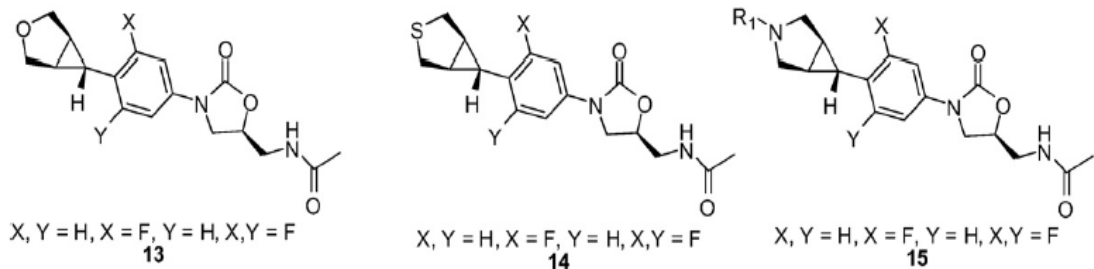
[Şekil 1.25]

C-halkasındaki değişiklikleri:

Yapılan çalışmalar klinik aday olan ranbezolid'e (Şekil 1.26) ulaşılmasını sağlamıştır. Ranbezolid D-halkasında 2-nitrofuran'a sahiptir. Ancak ranbezolid Ames test, mikronükleus test veya kromozal anormallik testinde herhangi bir DNA'ya zarar verici bir aktiviteye dair etki göstermemiştir. Bu analoglar dirençli ve duyarlı gram-pozitif organizmalara karşı potansiyel aktivite göstermektedirler. Şekil 1.27'de görülen **13**, **14**, **15** no'lu bileşikler tiyomorfolin, morfolin ve piperazin halka sistemlerinin biyoizosterleridir. Bu analoglar linezolidle karşılaştırılabilir *in vitro* ve *in vivo* aktivitelere sahiptirler.

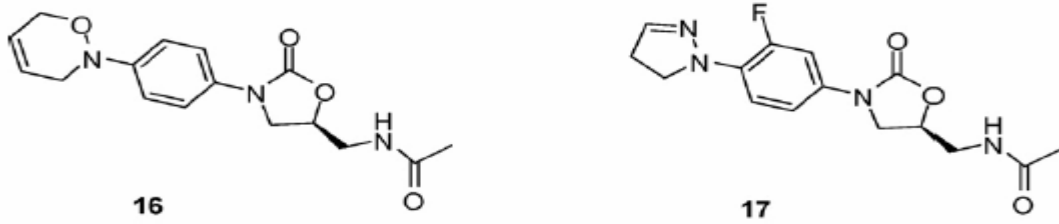


[Şekil 1.26] Ranbezolid



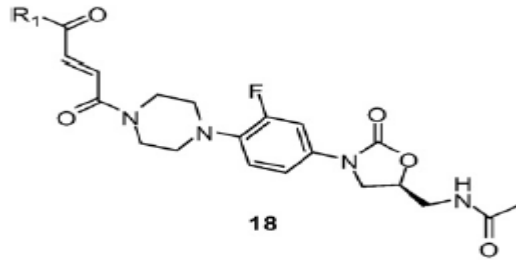
[Şekil 1.27]

Şekil 1.28'de görülen **16**, **17** no'lu bileşikler linezolidle karşılaştırıldığında gram-pozitif mikroorganizmalara karşı benzer aktiviteye sahiptirler.



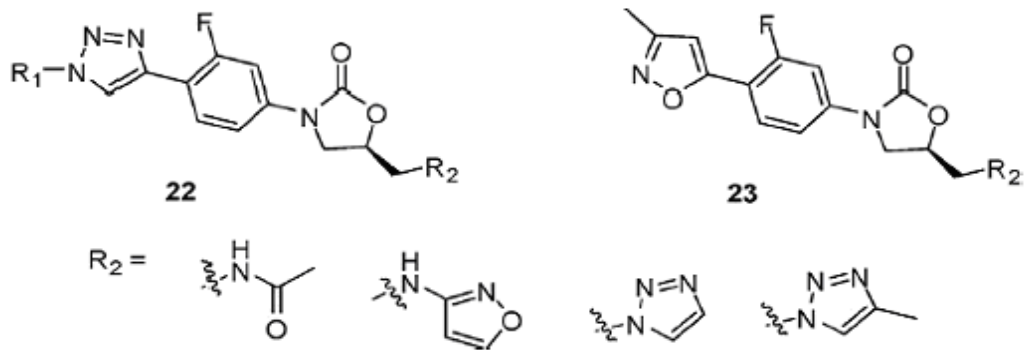
[Şekil 1.28]

Şekil 1.29’da görülen C-halkasındaki piperidin azotundan alkil ve arilpent-2-en-1,4-dion’la süstitüe olmuş bileşik gram-pozitif bakterilere karşı *in vitro* potansiyel aktivite göstermektedir.



[Şekil 1.29]

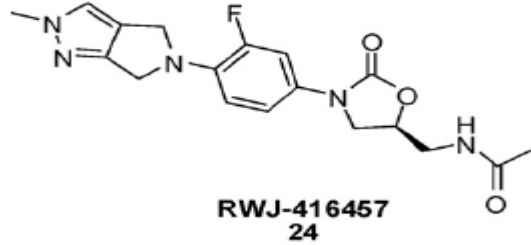
Şekil 1.30’da görülen **22**, **23** no’lu bileşikler gram-pozitif bakterilere karşı mükemmel aktiviteye sahiptirler. Bu serideki bazı bileşikler farelerde oldukça olumlu farmakokinetik özellikler göstermiştir.



[Şekil 1.30]

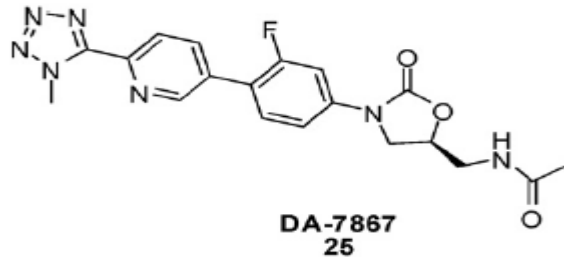
Şekil 1.31’de görülen **24** no’lu bileşik klinik araştırması devam eden oksazolidinon bileşigidir, linezolid-duyarlı stafilokoki, enterokokus ve streptokokusun büyümesini

inhibe eder. Genellikle linezoliddan iki ile dört kat daha fazla etki sergiler. Daha ilginç olarak bu bileşik linezolid-dirençli stafilakoki ve enterokokusa karşı antibakteriyel aktivite gösterir.



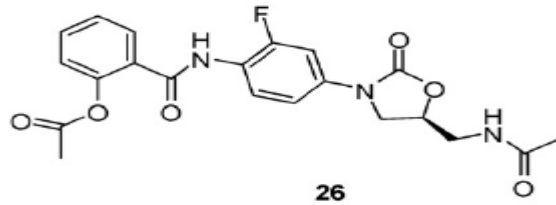
[Şekil 1.31]

Şekil 1.32’de görülen **25** no’lu bileşik yine klinik araştırma aşamasında olan bir diğer oksazolidinondur, aerobik ve anaerob gram-pozitif bakterilere karşı *in vitro* olarak linezoliddan daha iyi etkiye sahiptir.



[Şekil 1.32]

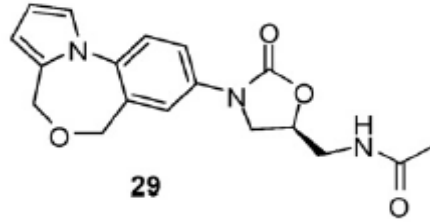
Şekil 1.33’te görülen **26** no’lu C-halkasında amit süstitüentli bileşik gram-pozitif bakterilere karşı orta dereceli etkiye sahiptir.



[Şekil 1.33]

Konformasyon olarak sınırlı analoglar (A halkası veya B halkasından):

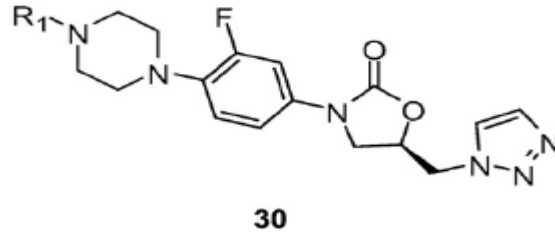
Şekil 1.34'te görülen **29** no'lu bileşik 7-üyelı trisiklik oksazolidinon türevidir, fare enfeksiyon modellerinde iyi *in vivo* etki sergilemiştir.



[Şekil 1.34]

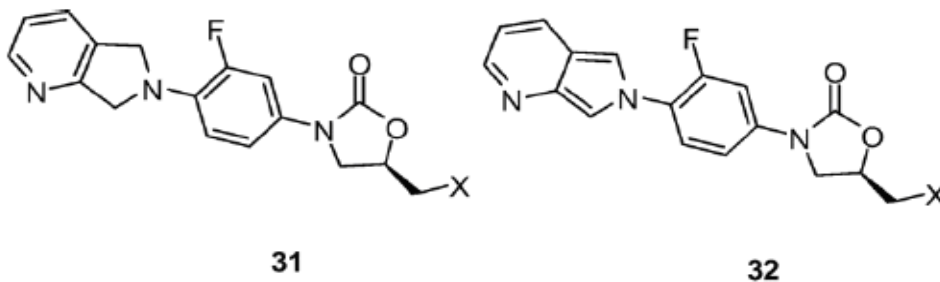
C5- yan zincir modifikasyonları:

Şekil 1.35'te görülen **30** no'lu bileşik ve türevleri esas olarak gram-pozitif mikroorganizmalara antibakteriyel aktivite gösterirler.



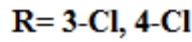
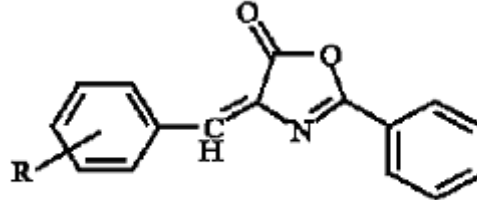
[Şekil 1.35]

Şekil 1.36'da görülen **31** ve **32** no'lu C-5 konumundaki asetamidin sülfonamid, piridon ve diğer 5-üyelı heterosiklik analoglar ile yerdeğiştirilmesiyle elde edilmişlerdir. Bu analoglar asetamid bulunduran türev ile karşılaştırıldığında anlamlı antibakteriyel aktivite gösterememişlerdir



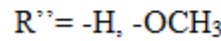
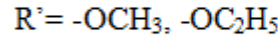
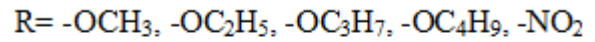
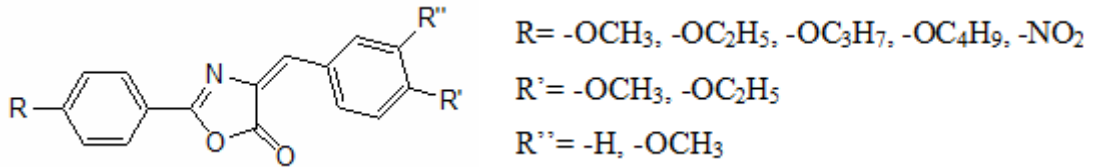
[Şekil 1.36]

Päsha ve ark (2007), sentezledikleri bir seri oksazolone türevlerini streptomisin ve ampisilin standartları kullanarak *Bacillus subtilis* ve *E. coli*'ye karşı antibakteriyel aktivite açısından değerlendirildiğinde halojen taşıyan türevlerle (Şekil 1.37) bir miktar daha etkili bileşiklere ulaştıklarını bildirmişlerdir.



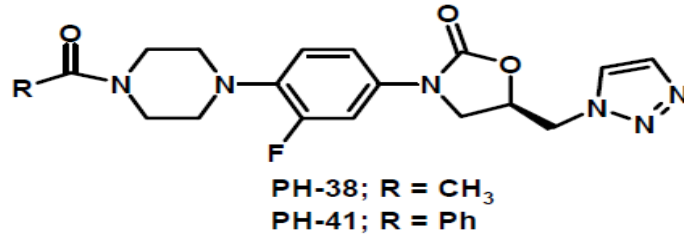
[Şekil 1.37]

Tandel ve ark (2008), sentezledikleri oksazolone türevlerini (Şekil 1.38) *Alternaria alternata* ve *Phoma multirostata*'ya karşı antifungal aktivite açısından değerlendirmişlerdir. Yapılan incelemeler sonucunda anlamlı bir veri elde edememişlerdir.



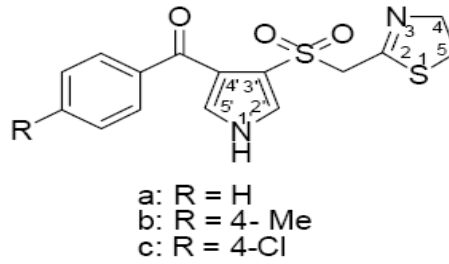
[Şekil 1.38]

Phillips ve ark (2008), yeni triazolimetil oksazolidinon türevleri olan PH-27 (Şekil 1.9), PH-38 ve PH-41 (Şekil 1.39) kodlu bileşiklerini laboratuvarında hazırlamış ve potansiyel antibakteriyel madde olup olmadıklarını test etmişlerdir ve sonuçta bu bileşiklerin hem duyarlı hem de kombine ilaç-dirençli gram-pozitif bakteri türlerine karşı antibakteriyel etki gösterdiklerini bildirmişlerdir. Laboratuvarında yapılan ileri yapı-etki çalışmaları; piperazinden uzak, değişik C4' konumundan-sübstitüe açıl gruplarının yapıya eklenmesi, linezolid ve PH-27 ile karşılaştırıldığında dirençli patojenik bakterilere karşı antibakteriyel etkiyi arttırdığı gözlenmiştir.



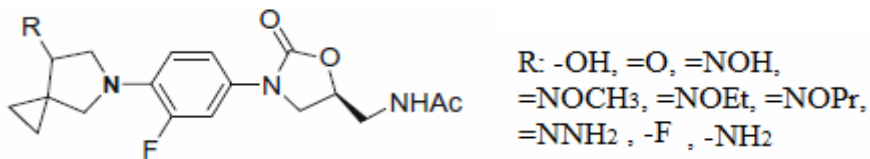
[Şekil 1.39]

Padmavathi ve ark (2009), sülfon grubu takılı olan bis(heterosiklik) yapılar sentezlemişlerdir (Şekil 1.40). Elde ettikleri bileşikler ketokonazolle karşılaştırarak *Fusarium solani*, *Curvularia lunata* ve *Aspergillus niger* mikroorganizmalarına karşı antifungal aktivite açısından değerlendirmişlerdir. Fenil halkasındaki sübstitüentlerin arasında en iyi etkiyi 4-klorofenil türevi göstermiştir. Bu türev sentezlenen bütün bileşiklerin arasında en yüksek aktiviteyi sergileyen bileşiktir.



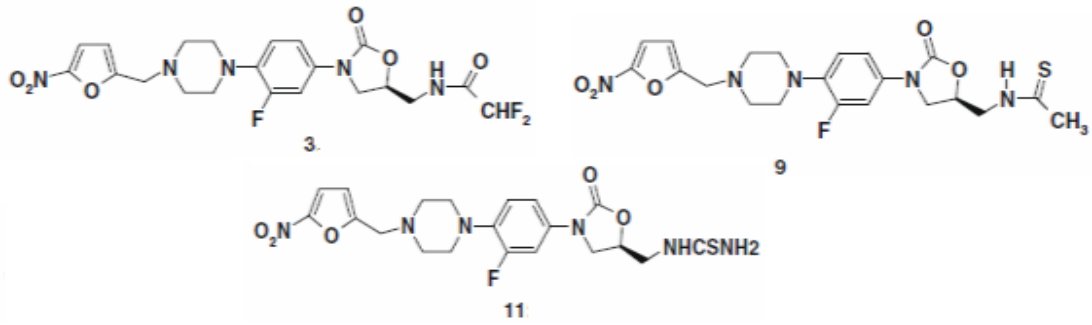
[Şekil 1.40]

Oh ve ark (2009), spiro[2,4]heptan kısmı içeren oksazolidinon türevleri sentezlemişler elde edilen bileşikler (Şekil 1.41) gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalara karşı *in vitro* antibakteriyel aktivitelerini linezolidle karşı incelemişlerdir. Bu analoglar arasında -F ve =O sübstitüentli türevler linezolidle karşılaştırıldığında gram-pozitif mikroorganizmalara karşı benzer aktivite göstermişlerdir. Ayrıca büyük hacimli =NOEt ve =NOPr sübstitüentli büyük hacimli bileşiklerde antibakteriyel aktivitede önemli ölçüde düşüş gözlenmiştir.



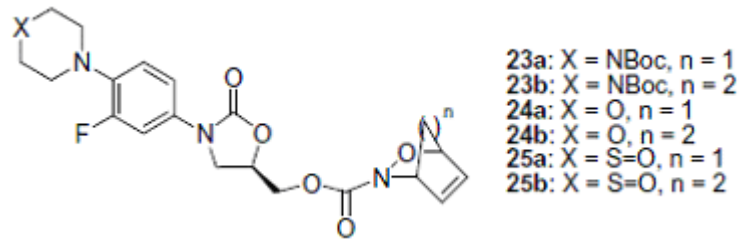
[Şekil 1.41]

Das ve ark (2009), klinik bir aday olduğu düşünölen ranbezolidin C-5 konumundaki sübstütösyonlarıyla elde edilen türevlerin antibakteriyel etkisi üzerine çalışmalarını yapmışlardır. Sentezledikleri bir dizi türev arasında en iyi aktiviteyi **3**, **9** ve **11** kodlu bileşikler (şekil 1.42) göstermiştir. Bu bileşiklerde, ranbezoliddeki asetamidometil grubu yerine, sırasıyla; tiyoamit, tiyoüre ve diflorometil grupları 5. konumda yer almaktadır.



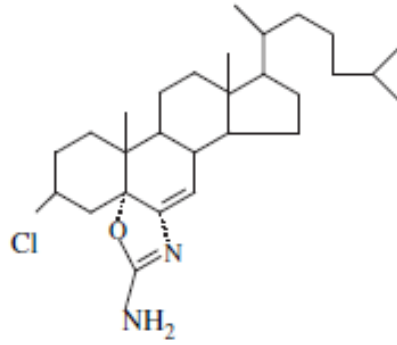
[şekil 1.42]

şekil 1.20'deki adlandırma baz alındığında, A-halkasının C-5 konumundaki stereokimya, biyolojik aktivite için önemli bir konumdur. 5-metil grubundaki asetamid sübstütöenti optimum antibakteriyel aktivite sağlamasına rağmen C-5 yan zincirindeki modifikasyonlar hala yeni oksazolidinon antibakteriyellerin geliştirilmesi için fayda sağlamaktadır. Miller ve ark (2009), Diels-Alder reaksiyonları ile sentezledikleri [2.2.1] bisiklik oksazinlerle sübstütöe oksazolidinon türevlerinin (şekil 1.43; **23a-25a**), [2.2.2] bisiklik oksazinlerle sübstütöe olanlardan (şekil 1.43; **23b-25b**) daha yüksek aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir. Sentezlenen bütün bileşikler arasında en yüksek aktiviteye sahip olan **25a** kodlu bileşiktir.



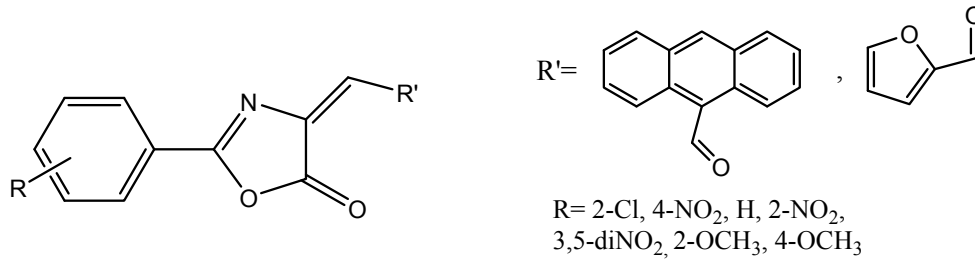
[şekil 1.43]

Shamsuzzaman ve ark (2009), sentezledikleri steroidal oksazol türevi molekülü *B. subtilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Salmonella typhimurium*, *E. coli* 'ye karşı kloramfenikol ile karşılaştırılabilir antibakteriyel aktivite sergilemiştir. Ayrıca *C. albicans*, *Candida glabrata*, *Penicillium spp.*, *Fusarium oxyporum*, *A. niger* organizmalarına karşı antifungal aktivitelerini nistatin standardıyla karşılaştırmışlardır. *in vitro* çalışmalar sonucunda en etkili türev klor sübstitüenti bulunduran Şekil 1.44'teki bileşiktir.



[Şekil 1.44]

Shahnawaaz ve ark (2009), sentezledikleri azlakton türevlerinin (Şekil 1.45) *E. coli* ve *X. citri*'ye karşı antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir (Çizelge 1.4).



[Şekil 1.45]

[Çizelge 1.4]: Araştırmacıların elde ettikleri türevlerin antibakteriyel aktiviteleri

Bileşik	<i>E. coli</i>	<i>X. citri</i>
1	++	+
2	+	Dirençli
3	Dirençli	Dirençli
4	+	+
5	+	Dirençli
6	++	+
7	+	+
Streptomisin	+++	+++

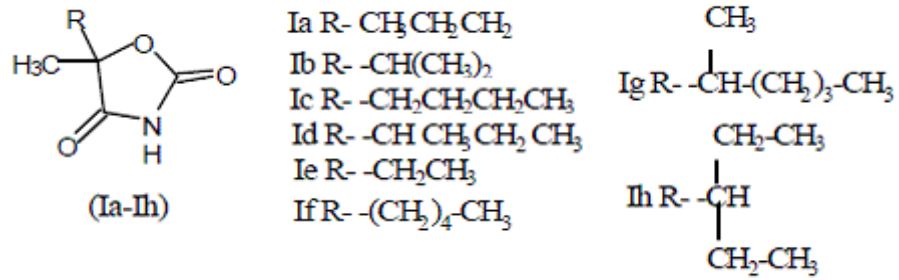
[+: az aktif (inhibisyon alanı 6-9 mm)

++: orta dereceli aktif (inhibisyon alanı 9-12 mm)

+++ : yüksek dereceli aktif (inhibisyon alanı > 12 mm)]

Shankarananth ve ark (2010), sentezledikleri 5-metil-5-sübstitüe-1,3-oksazolidin-2,4-dion türevlerinin (Şekil 1.46) aktivitelerini *Aspergillus flavus* ve *C. albicans*'a karşı Griseofulvin'i standart olarak kullanarak antifungal aktivite açısından değerlendirmişlerdir. **Ia** ve **Ih** bileşikleri *A. flavus*'a karşı, 50 ve 100 µg/mL konsantrasyonlarda standart maddeye yakın aktivite sergilemişlerdir. **Ib**, **Ic**, **Id**, **If**, **Ig**, **Ih** türevleri 100 µg/mL konsantrasyonda *C. albicans*'a karşı standartla karşılaştırıldığında anlamlı etkiye sahiptirler (Çizelge 1.5b).

Türevlerinin antibakteriyel aktivitelerini gram-pozitif mikroorganizmalara (*S. aureus* ve *Streptococcus mutans*) ve gram-negatif mikroorganizmalara (*E. coli* ve *P. aeruginosa*) karşı antibakteriyel açıdan da incelemişlerdir. **Ie**, **If**, **Ih** bileşikleri gram-pozitif bakterilere karşı standart maddeyle karşılaştırıldığında 100 µg/mL konsantrasyonda anlamlı aktivite sonuçları elde edilmiştir. Ayrıca **Ic**, **Ie**, **If** ve **Ig** bileşikleri gram-negatif bakterilere karşı aynı şekilde standart maddeyle karşılaştırıldığında 100 µg/mL konsantrasyonda anlamlı aktivite sonuçları sergilemişlerdir. Diğer bileşikler (**Ia**, **Ib**, **Id**) test edilen mikroorganizmalara karşı orta dereceli aktiviteye sahiptirler (Çizelge 1.5a).



[Şekil 1.46]

[Çizelge 1.5a] Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri

Bileşik	İnhibisyon alanı (mm)							
	<i>S.mutants</i>		<i>S.aureus</i>		<i>P.aeruginosa</i>		<i>E.coli</i>	
	50 µg/mL	100 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL
1-a	14	19	15	18	16	18	14	18
1-b	17	18	17	20	15	17	14	19
1-c	15	17	15	18	15	20	14	20
1-d	16	19	14	18	15	18	16	19
1-e	18	21	17	20	17	20	19	21
1-f	17	20	14	18	15	20	17	20
1-g	17	19	18	20	16	21	18	20
1-h	19	21	17	20	17	18	16	18
Prokain penisilin	19	22	20	23	—	—	—	—
Streptomisin	—	—	—	—	21	23	20	22

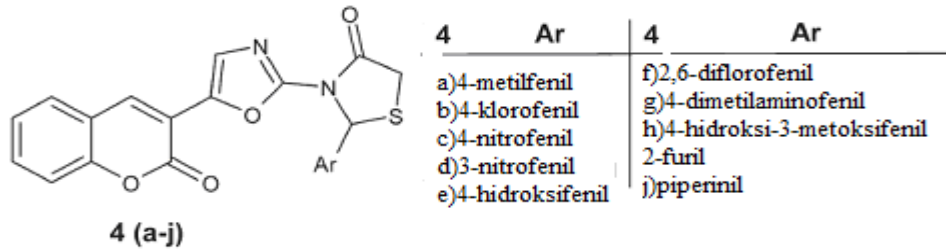
[Çizelge 1.5b] Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktiviteleri

Bileşik	İnhibisyon alanı (mm)			
	<i>Candida Albicans</i>		<i>Aspergillus flavus</i>	
	50 µg/mL	100 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL
1-a	15	18	17	19
1-b	17	19	15	17
1-c	15	19	15	18
1-d	16	19	12	18
1-e	17	18	13	16
1-f	18	19	15	17
1-g	19	20	16	18
1-h	18	19	18	20
Griseofulvin	20	22	19	23

Reddy ve ark (2011), sentezledikleri oksazol türevlerini (Şekil 1.47) gram-pozitif (*B. subtilis*, *Bacillus sphaericus*, *S. aureus*) bakterilere ve gram-negatif (*P. aeruginosa*, *Klebsiella aerogenes*, *Chromobacterium violaceum*) bakterilere karşı antibakteriyel açıdan değerlendirmişlerdir. Elde edilen bütün türevler iyi veya orta dereceli aktivite göstermişlerdir. Deneylede kullanılan standart ile karşılaştırıldığında **4d**, **e**, **f**, **g**, **j** türevleri potansiyel inhive edici aktivite göstermiştir.

Elde edilen sonuçlara bakıldığında, tiyazolidin-4-on halkasının 2. konumundaki diflorofenil grubu (**4f**) ve piperinil halkası (**4j**) inhibe edici aktivitenin sağlayan gruplar olduğu düşünülebilir. Ayrıca moleküllerdeki hidroksifenil grubu varlığı aktiviteyi artırıcı olduğu **4e** bileşiğinde görülmüştür. Klorofenil grubu varlığı (**4b**) ve nitrofenil grubu varlığı (**4c**) anlamlı bir inhibisyon sağlamamıştır. Ancak metilfenil grubu varlığı (**4a**) ve dimetilaminofenil grubu varlığı (**4g**) oldukça iyi aktivite sağlamıştır.

Sentezlenen türevleri *C. albicans*, *Trichophyton rubrum*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton mentagrophytes*'e karşı antifungal aktivite açısından da değerlendirmişlerdir. Elde edilen türevlerin çoğu iyi ve orta dereceli aktivite göstermişlerdir. Tiyazolidin-4-on halkasının 2. konumundaki nitrofenil grubu olan **4c** ve **4d** bileşikleri bütün organizmalara karşı en iyi aktiviteyi göstermişlerdir. Bu bileşikler kullanılan standartla karşılaştırıldığı zaman hemen hemen eşit aktiviteye sahiptirler. **4g** ve **4j** türevleri ayrıca *A. fumigatus* ve *T. mentagrophytes*'e karşı oldukça iyi inhibe edici aktivite sergilemişlerdir.

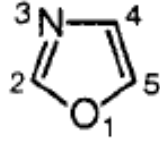


[Şekil 1.47]

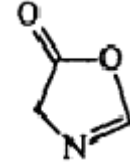
1.3. Oksazol Halkası ile İlgili Genel Bilgiler

Oksazoller 1. konumunda oksijen atomu ve 3. konumunda piridin benzeri azot atomu içeren 5 üyeli heterosiklik halka yapısındadırlar (Şekil 1.48). Oksazolonlar ise oksazol halkasının 5. konumunda karbonil bulunan 5 üyeli heterosiklik halka yapısındadırlar (Şekil 1.49). ¹H NMR spektrumlarında oksazol halkasının halka protonlarının kimyasal kaymaları ve halkanın uzun aralıklı coupling geçişini sağlayan π sistemi, oksazolün aromatik olduğuna dair bir kanıttır (Turchi ve ark, 1974).

Piridine benzer şekilde zayıf bazik özellikli maddelerdir (Turchi ve ark, 1974). pK_a değeri 0,8'dir ve azot atomundan kuvvetli asit ile protonlanır (Eicher ve Hauptmann, 2003).



[Şekil 1.48] Oksazol halkası



[Şekil 1.49] 5-oksazolone halkası

Oksazoller, oldukça zayıf bazik maddelerdir ve buna kanıt olarak da N-protonlanmış tuzlarının kararlı olmaması gösterilebilir. Oksazoller, tiyazoller ve imidazollerin bazikliği karşılaştırıldığı zaman; 4-metiloksazolün bazikliği 4-metilimidazolünkünden on kat daha düşüktür (Turchi ve ark, 1974).

Oksazoller renksiz sıvıdır, kokusu piridine benzer. Kaynama noktası 69-70°C'dir ve suda çözünebilirler (Eicher ve Hauptmann, 2003).

Oksazolün dipol momenti 1.5D ve iyonlaşma enerjisi 9.83 eV'dur (Eicher ve Hauptmann, 2003).

Oksazol halkası için NMR spektrumundaki karakteristik kimyasal kayma ve UV absorpsiyon değerleri şu şekildedir:

UV(metanol); $\lambda = 205\text{nm}$, $\epsilon = 3.59$

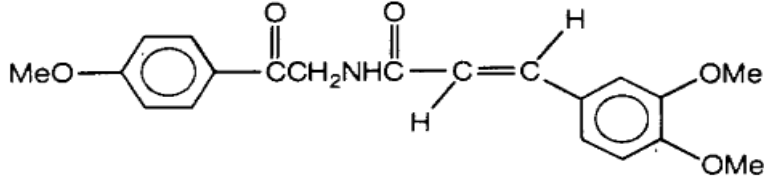
^1H NMR (CCl_4); $\delta \rightarrow \text{H}2 = 7,95 \text{ ppm}$, $\text{H}4 = 7,09 \text{ ppm}$, $\text{H}5 = 7,69 \text{ ppm}$

^{13}C NMR (CDCl_3); $\delta \rightarrow \text{C}2 = 150,6 \text{ ppm}$, $\text{C}4 = 125,4 \text{ ppm}$, $\text{C}5 = 138,1 \text{ ppm}$

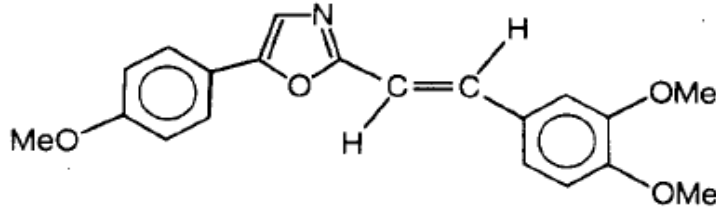
(Eicher ve Hauptmann, 2003)

Oksazol halkası doğada çok nadiren bulunur ancak doğada bulunan oksazoller, halkanın 2. ve 5. konumunda süstitüent bulunduran, kimyasal yapıları bakımından basit maddelerdir. Doğal ürün olarak *Lolium multiflorum*'dan izole edilmiş, karakterizasyonu yapılmış ve sentezlenmiş ilk oksazol türevi alkaloid yapısındaki annuloline'dir. Spektrel olarak kimyasal yapısı kanıtlanmıştır ve KMnO_4

ile reaksiyonu sonucu anisik asit (4-metoksibenzoik asit) ve katalitik hidrojenleme sonucu varatrik asitler (3,4-dimetoksibenzoik asit) oluşur. Şekil 1.50'deki α -amidoketonun POCl_3 ile dehidratasyonu sonucu doğal ürün olan annuloline (Şekil 1.51) elde edilir. (Turchi ve ark, 1974)

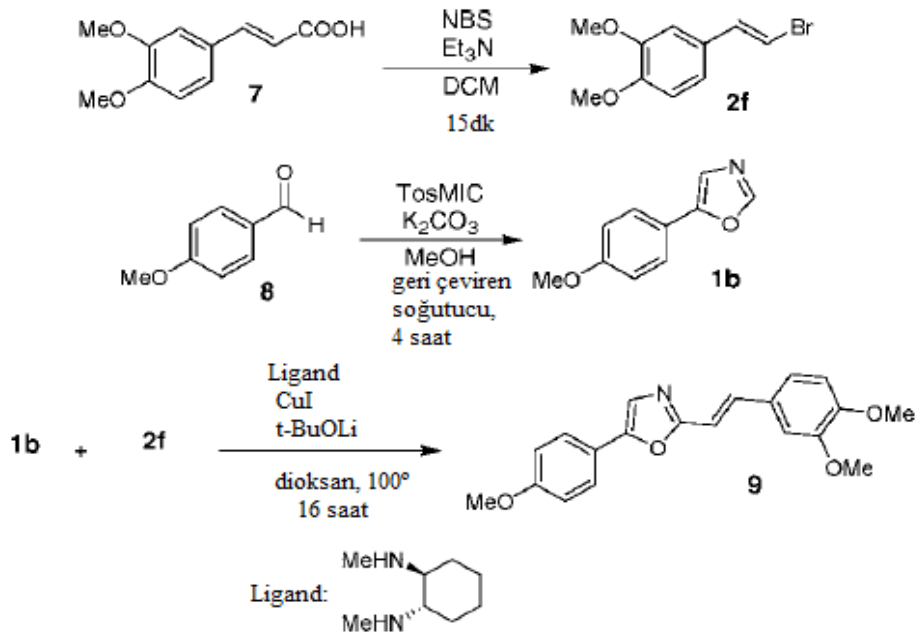


[Şekil 1.50] α -amidoketon



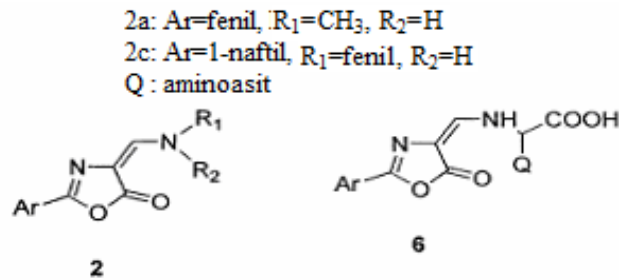
[Şekil 1.51] Annuloline'in kimyasal formülü

Piguel ve ark (2008), yaptıkları çalışmalarda annuloline sentezini şu şekilde gerçekleştirmişlerdir: 3 basamaklı reaksiyon, ilgili sinnamik asidin modifiye edilmiş Hundsdiecker reaksiyonu ile dimetoksibromostirenin (**2f**) hazırlanmasıyla başlamaktadır. Ardından p-anisaldehitin, p-tolilsülfonilmetil izosiyanyür (TosMIC) ile reaksiyonu sonucu oksazol (**1b**) elde edilir. Son basamakta ise optimum koşullarda direkt alkenilasyon ile 2-alkenil-5-ariloksazol 11,5:1 oranında *E*- ve *Z*- izomer karışımı olarak elde edilmiştir. Sıcak sikloheksan/diklorometan karışımından kristalizasyon ile *E*- izomeri olarak annuloline elde edilmiştir (Şekil 1.52).



[Şekil 1.52]

Hudecz ve ark (2001) yaptıkları çalışmalar sonucunda Şekil 1.53'teki **6** no'lu bileşiklerin ters faz-HPLC analizleri **2** no'lu bileşik ile uyumlu olarak iki bileşeni olduğunu göstermiştir. İki izomerin taban çizgisi ayrımı **6** no'lu bileşik için yapılmıştır ancak preparatif ters faz-HPLC yöntemiyle oda sıcaklığında izomerleri izole etme girişimleri sonuçsuz kalmıştır. Mobil fazda kullanılan çözücülerin asidik olması sebebiyle hızlı izomerizasyon olmasından dolayı yapılan girişimlerden sonuç elde edilemediği düşünülmektedir. **2a** bileşiğinin HPLC kromatogramında alıkonma zamanları 13,43 dakika ve 19,5 dakika olan iki bileşen piki tayin edilmiştir. Benzer şekilde **2c** bileşiğinde alıkonma zamanları 12,85 dakika ve 18,3 dakika olan iki bileşen piki tayin edilmiştir. Her iki durumda da ilk pik daha kararlı olan izomere aittir.



[Şekil 1.53]

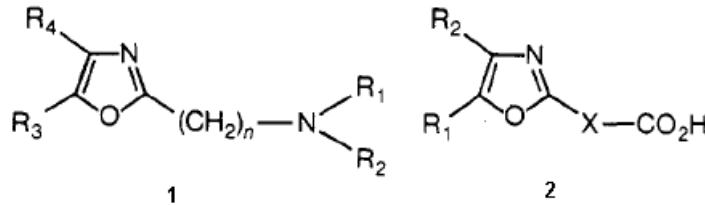
Oksazoller, biyolojik olarak aktif doğal ürünlerin önemli bileşenleridir ve sentetik geçişlerde çok amaçlı başlangıç maddeleri olarak rol alırlar (Lee ve ark, 1997).

Oksazoller; doğal ürünlerin, farmasötiklerin ve sentetik ara ürünlerin temel yapı taşlarıdır (Wipf ve ark, 2005).

Oksazoller antibakteriyel, antifungal, antiinflamatuvar ve antitümör aktivitelerle ilişkilendirilirler ve peptit taklitçisi veya enzim inhibitörü olarak kullanılabilirler. Oksazol türevleri ayrıca sıvılar için etkili luminofor ve plastik sintilatör (ışıldayıcı) ve biyolojik sistemler için floresan sonda olarak da kullanılırlar. (Ferreira ve ark, 2010)

Oksazollerin uygulama alanları şu şekildedir: (Turchi ve ark, 1974)

- 1- Sintilatör özellikleri
- 2- Farmasötik: Şekil 1.54'teki **1** ve **2** no'lu yapıları bulunduran oksazollerin antiinflamatuvar ve analjezik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir.



[Şekil 1.54]

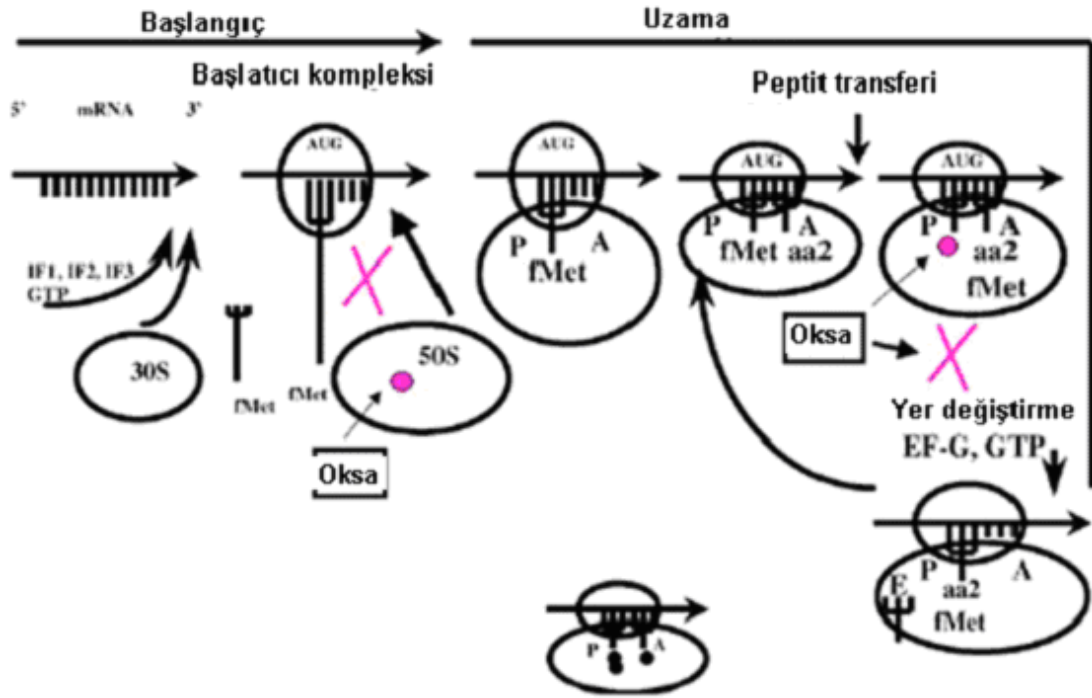
- 3- Floresans beyazlatıcı maddeler: 2,5-diaril veya arilstiriloksazollerin floresans özellikleri bu bileşikleri pamuk ve polyester fiberler için beyazlatıcı maddeler olarak kullanımını ideal hale getirirler.
- 4- Fotoğraf: Standart metotlarla sentezlenen oksazol siyanin ve merosiyanin boyalar ve bunların optik özellikleriyle ilgili çalışmalar daha önce raporlandırılmıştır. Bu bileşikler optik duyarlaştırıcı boyaları olarak gümüş halojenürlü emülsiyonlarda kullanışlı oldukları bildirilmiştir.

N-açıl- α -aminoasitlerin anhidritleri olan azlaktonlar çeşitli biyoaktif bileşiklerin sentezi için önemli ara maddelerdir. Bunların bazı aktivitelerine örnek olarak antikanser, antitümör ve merkezi sinir sistemi inhibisyonu verilebilir. Ayrıca N-sübstitüe pirollerin sentezinde, α -açılaminoalkollerin sentezinde heterosiklik bileşiklerin sentezinde ve aminoasitlerin asimetrik sentezinde azlaktonlardan faydalanılır (Cáceres ve ark, 2008).

1.3.1. Oksazolidinonların Biyolojik Aktiviteleri

1.3.1.1. Oksazolidinonların Protein Sentezine Etkisi: Oksazolidinonların etki biçimi tamamen net olmamasına rağmen, oksazolidinonların 50S ribozomal altbirimine bağlandıkları, 30S altbirimine herhangi bir meyilleri olmadığı gösterilmiştir. Oksazolidinonlar; kloramfenikol ve linkomisin gibi peptidil transferazı inhibe etmemesine rağmen 50S altbirimine bağlanmak için kloramfenikol ve linkomisine yarışır, bu da onların kapalı bağlanma bölgelerine sahip olduğunu gösterir. Ayrıca oksazolidinonların fMet-tRNA oluşumunu veya uzatma veya sonlandırma basamaklarını da inhibe etmediği daha önce raporlanmıştır. Oksazolidinonun bağlanma bölgesinin 50S üzerinde olmasına rağmen, bunların 30S altbirimi, fMet-tRNA, mRNA, GTP ve başlatıcı faktörler 1-3'ten oluşan başlatıcı kompleksini inhibe ettiği düşünülmektedir. Son dönemlerde oksazolidinonların fMet-tRNA'yı inhibe edip P-bölgesine bağlandığı gösterilmiştir. Oksazolidinonların 50S'e bağlanması, 70S oluşumunu önler. Eğer 70S çoktan oluşmuşsa, oksazolidinonların bağlanması peptit bağı oluşumu sırasında peptit zincirinin A-bölgesinden P-bölgesine yer değiştirmesini (*translocation*) inhibe eder.

Bağlanma bölgelerinin çakışmasına rağmen oksazolidinonların etki mekanizması var olan bütün protein sentezi inhibitörlerinden farklılık gösterir. Oksazolidinonların esas etkisi P-bölgesine bağlanarak başlatıcı kompleksinin inhibisyonu ve A-bölgesinden P-bölgesine peptidil-tRNA'nın yer değiştirmesidir (Şekil 1.55) (Appelbaum ve ark, 2004).



[Şekil 1.55]: Bakterideki protein sentezi ve oksazolidinonların etki biçimi. Ribozomal altbirimi 30S; başlatıcı faktörler, mRNA ve fMet-tRNA ile kompleks haldedir ve 50S ribozomal altbirimine 70S ergin/olgun ribozomunu oluşturmak ve böylece protein sentezini başlatmak amacıyla bağlanır. Oksazolidinon varlığında, 50S ribozomal altbiriminde P-bölgesine bağlanır ve bu birleşimin meydana gelmesini önler. Oksazolidinon 70S olgun/ergin ribozoma da bağlanarak yer değiştirmeyi inhibe eder.

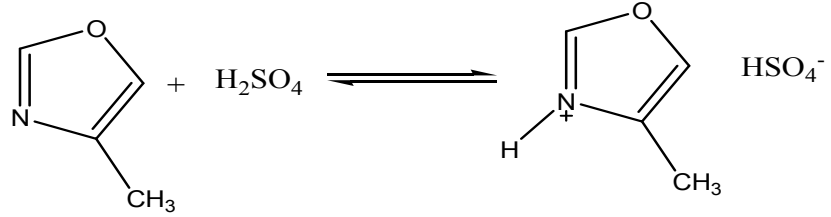
1.3.2. Rezistans Mekanizması:

Linezolid için tanımlanan tek rezistans mekanizması hedef modifikasyonudur. Oksazolidinonlar için transfer edilebilir bir direnç henüz tanımlanmamıştır. Ancak son zamanlarda, ABD’de bir onkoloji biriminde linezolid dirençli *Enterococcus faecium* ortaya çıkmıştır. Oksazolidinon dirençli türlerin laboratuvarında üretildiği raporlanmıştır. 23S rRNA’daki mutasyonlara bağlı olarak oksazolidinonların ribozoma olan ilgilerinin azalması bu tür ilaçlara direncin gelişmesine sebep olmaktadır (Appelbaum ve ark, 2004).

1.4. Oksazollerin Reaksiyonları

1.4.1. Tuz oluşum reaksiyonu:

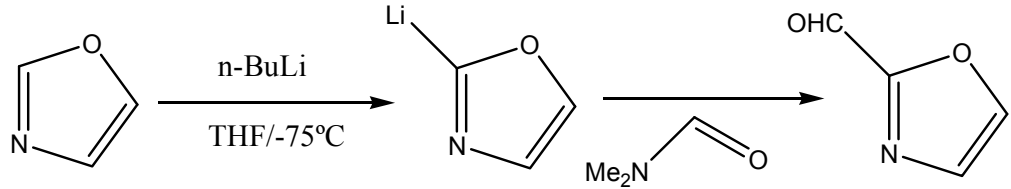
Oksazolyum tuzları nükleofillerden daha hızlı reaksiyona girerler (Şekil 1.56) (Eicher ve Hauptmann, 2003).



[Şekil 1.56]

1.4.2. Metalleşme:

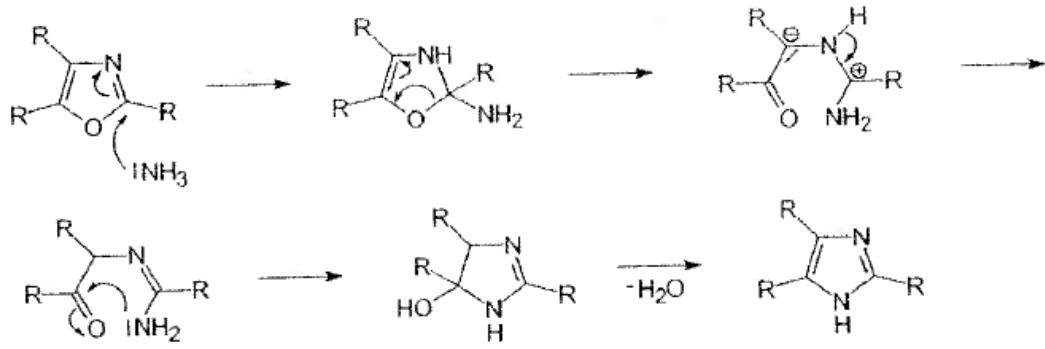
2. konumunda süstitüent olmayan oksazoller n-bütillityum ile tetrahidrofuran varlığında -75°C'de 2-lityumoksazollerini vermek üzere reaksiyona girerler. DMF ile oksazol-2-karbaldehiti vermek üzere reaksiyona girer (Şekil 1.57) (Eicher ve Hauptmann, 2003).



[Şekil 1.57]

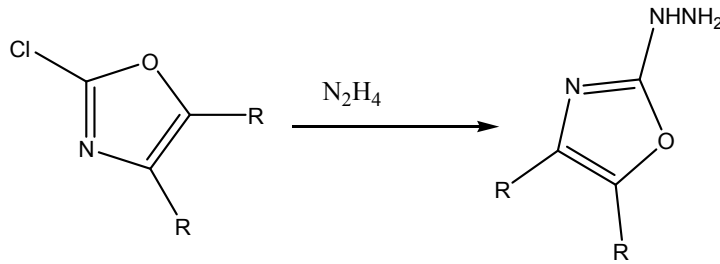
1.4.3. Nükleofilik Maddelerler Reaksiyonları:

Oksazoller, 2. konumda süstitüent taşıyor olsa bile, nükleofiller tarafından yine 2. konumdan atağa uğrarlar. Halka açılması meydana gelir, reaktife bağlı olarak da halka kapanması basamağı takip eder, örneğin amonyakla (Şekil 1.58) (Eicher ve Hauptmann, 2003).



[Şekil 1.58]

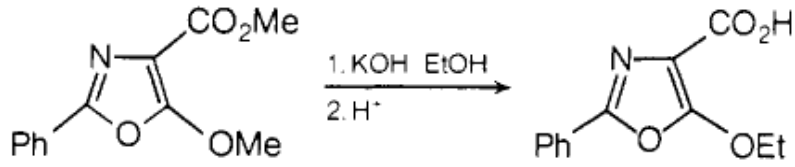
C-2 üzerindeki düşük π -elektron yoğunluğunun bir sonucu olarak; 2-halooksazollerin nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları hızlıca ilerler. Örneğin Şekil 1.59’da görülen 2-klorooksazolün hidrazin ile reaksiyonu:



[Şekil 1.59]

Oksazol halkasındaki nükleofilik sübstitüsyon nadir olarak görülür ve sadece belli fonksiyonel grupların varlığında meydana gelir. Oksazol halkası 4. konumundan bir ester grubuyla sübstitüe olduğu zaman normalde reaktif olmayan 5. konum, nükleofilik atağa karşı aktif hale gelmiş olur. 2-*n*-amil-5-klorooksazol-4-karboksilik asidin etanol içindeki geri çeviren soğutucu altındaki reaksiyonu sonucu 2- *n*-amil-5-etoksioksazol-4-karboksilik aside dönüşmesi sodyum etoksidin etkisidir.

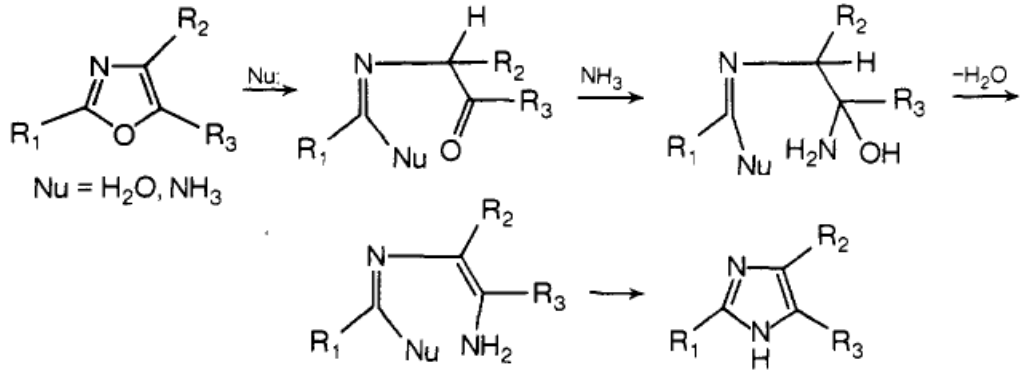
Daha az kuvvetli reaksiyon şartlarında metil 2-fenil-5-metoksioksazol-4-karboksilat bileşiğinin 5-metoksi sübstitüentinin metil grubu etanol/KOH varlığında oda sıcaklığında etoksi grubuyla yer değiştirerek 2-fenil-5-etoksioksazol-4-karboksilik aside dönüşür (Şekil 1.60) (Turchi ve ark, 1974).



[Şekil 1.60]

1.4.4. Nükleofiller Tarafından Halka Açılması:

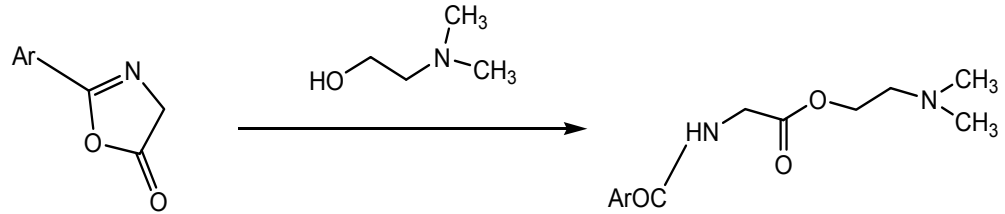
Nükleofiller tarafından oksazol halkasının açılma reaksiyonları, nükleofilik süstitüsyon reaksiyonlarından daha yaygındır. Bu tip halka açımı reaksiyonu tarafından, başlangıçta oluşan asiklik ara ürün türevleri daha ileri reaksiyonlar için kararlı olabilir ve izole edilebilir durumda olabilir. Birçok örnekte asiklik ara ürünler sonradan siklizasyon reaksiyonuna maruz kalarak yeni bir halka sistemi oluşturduğu görülmektedir. Bu yeni oluşan halka sistemi, büyük ölçüde, atak yapan nükleofilin kimyasal yapısına ve oksazol substratındaki fonksiyonel gruplara bağlıdır. Bu tip reaksiyonlar furan analoglarında da gözlenmektedir. Furan türevlerinin amonyak veya aminlerin kullanımıyla pirollere dönüşmesi ve H₂S kullanımıyla tiyofenlere dönüşmesi buna örnek gösterilebilir. Alkil veya ariloksazollerin amonyak veya aminlerle 220°C'de reaksiyonu sonucu imidazoller meydana gelir. 2-metil-4-feniloksazolün alkolik amonyak ile 220-230°C'de reaksiyonu sonucu 2-metil-4-fenilimidazol oluşur. Oksazollerin formamitle 180°C'de ısıtılması sonucunda da imidazoller oluşur. Oksazol halkasının reaksiyon karışımında bulunan su veya amonyak tarafından açıldığına inanılmaktadır. Sonuç ara ürünü amonyak ile reaksiyona girer ve hemen ardından imidazol olarak siklik hale gelir (Şekil 1.61) (Turchi ve ark, 1974).



[Şekil 1.61]

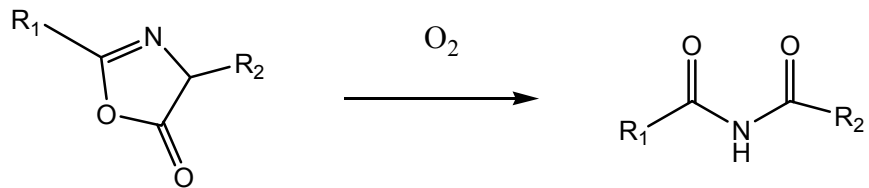
1.4.5. Oksazolonların Hidrolizi:

Oksazolon kimyasındaki en önemli reaksiyon, heterosiklik halkanın nükleofilik halka açımı reaksiyonudur. 5(4*H*)-oksazolonun hidrolizi ilgili N-açilaminoasidi verir ve bunlar genellikle heterosiklik halkaların sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılırlar. Şekil 1.62’de yer alan reaksiyon 2-aril-5(4*H*)-oksazolonun halka açımına örnek verilebilir (Palmer, 2004):



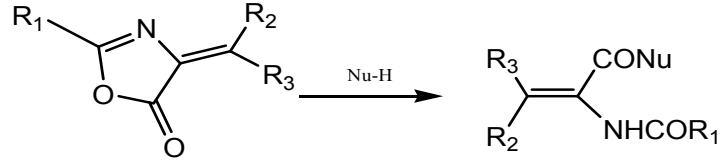
[Şekil 1.62]

Doymuş 5(4*H*)-oksazolonların moleküler oksijenle oksidasyonu veya baz-katalizli oksidatif dekarboksilasyonu diaçilaminler olarak sonuç verir ve N-açilaminoasitlerden imitlerin hazırlanmasında etkili bir yöntem sağlar (Şekil 1.63) (Palmer, 2004).



[Şekil 1.63]

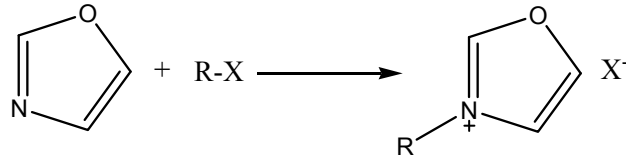
Doymamış oksazolon halkasındaki heterosiklik halkanın temel açılma reaksiyonu asitlere veya esterlere dönüşmesiyle sonuç verir (Şekil 1.64) (Eicher ve Hauptmann, 2003).



[Şekil 1.64]

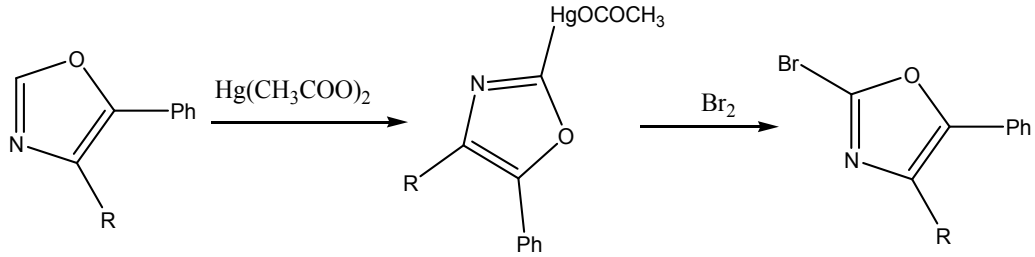
1.4.6. Elektrofilik Maddelerle Reaksiyonlar:

Oksazoller haloalkanlarla kuaterner bir yapı oluştururlar (Şekil 1.65) (Eicher ve Hauptmann, 2003).



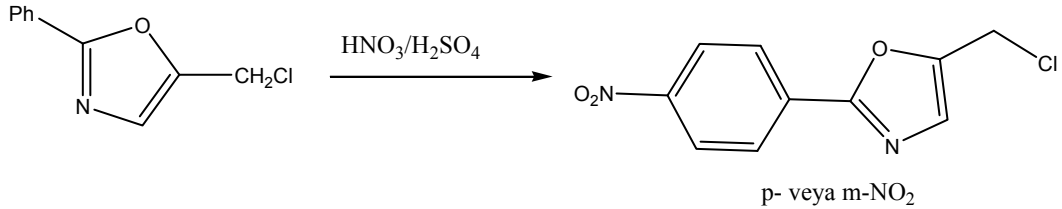
[Şekil 1.65]

Oksazollerle elektrofilik süstitüsyon reaksiyonları mümkün olmasına rağmen, furanda olduğu gibi, katım reaksiyonları da yer alır. 4-metil-2-feniloksazolün brom veya N-bromosüksinimit ile bromlama reaksiyonu sonucu 5-bromo-4-metil-2-feniloksazol oluşur. 4-metil-5-feniloksazol de 2-bromo-4-metil-5-feniloksazol ürününü verir. Asetik asit içindeki civa (II) asetat 4-süstitüe oksazolleri 5. konumdan, 5-süstitüe oksazolleri 4. konumdan ve 4,5-disüstitüe oksazolleri 2. konumdan asetoksimerkürat ile süstitüsyon olur (Şekil 1.66) (Eicher ve Hauptmann, 2003).



[Şekil 1.66]

Genelde oksazol molekülündeki piridin benzeri azot atomu elektrofilik süstitüsyon reaksiyonlarına engel olduğu ifade edilebilir. 2-feniloksazollerin nitrolama reaksiyonunda 2-(p-nitrofenil)-oksazolün elde edilmesi örnek gösterilebilir (Şekil 1.67) (Eicher ve Hauptmann, 2003).



[Şekil 1.67]

1.4.6.1. Aril Zincirinden Elektrofilik Süstitüsyon:

Furan ve türevleri elektrofilik maddelere karşı oldukça reaktiftir. Ancak, asidik ortamdaki kararsızlıklarından dolayı furanlar sadece normal elektrofilik süstitüsyon reaksiyonlarına zayıf asidik şartlarda maruz kalırlar. Aksine, birçok oksazol asidik ortamda kararlı olmasına rağmen, elektrofilik süstitüsyona kolaylıkla yönelmezler. Oksazol halkasındaki piridin-benzeri azot atomu varlığı bu sistemi büyük çapta dezaktive eder. Şekil 1.67’de yer alan reaksiyon denkleminde açıklandığı üzere feniloksazollerin, fenil-nitro süstitüsyonuna örnek olarak daha güncel bir çalışmada 2-metil-4,5-difeniloksazolün nitrolanması veya klorosülfonlanması ile di-p-nitrofenil veya di-p-klorosülfonilfenil türevlerinin oluştuğu gözlenmiştir. Bu substratın sülfonlanması, 5-fenil süstitüentinin sadece para- konumundan süstitüe olmasına neden olur. p-Nitrofenil grupları anilinlere kimyasal olarak indirgenebilirler ve spontan olarak nitroz asit ile diazolama reaksiyonu uygulanabilir. Oluşan diazonyum tuzu hızlıca bu tuzların normal

reaksiyonlarını verirler. Bu ve diğer çalışmalar, oksazol halkasındaki fenil gruplarının elektofilik süstitüsyona karşı olan reaktiflik sırasının 5-Ph > 4-Ph > 2-Ph şeklinde olduğunu ortaya koymaktadır ve süstitüsyon özellikle para-konumundan olur. 4-feniloksazolün nitrik asit-sülfirik asit karışımıyla nitrolanması sonucunda 4-(p-nitrofenil)oksazol oluşur (Turchi ve ark, 1974).

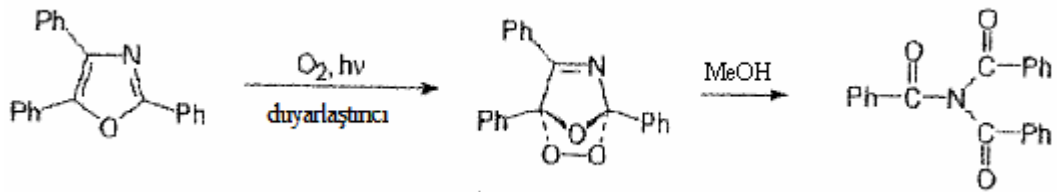
1.4.6.2. 4. ve 5. Karbondan Süstitüsyon:

Oksazol halkasındaki 4. veya 5. konumdan olan elektofilik atak; eğer amino veya hidroksil grupları gibi elekton verici süstitüentler tarafından halka aktif hale getirilirse kolaylıkla meydana gelmektedir (Turchi ve ark, 1974).

1.4.7. Diels-Alder Reaksiyonları:

Oksazoller 1,3-dienler gibi dienofillerle (örneğin maleik asit türevi) Diels-Alder reaksiyonları verirler.

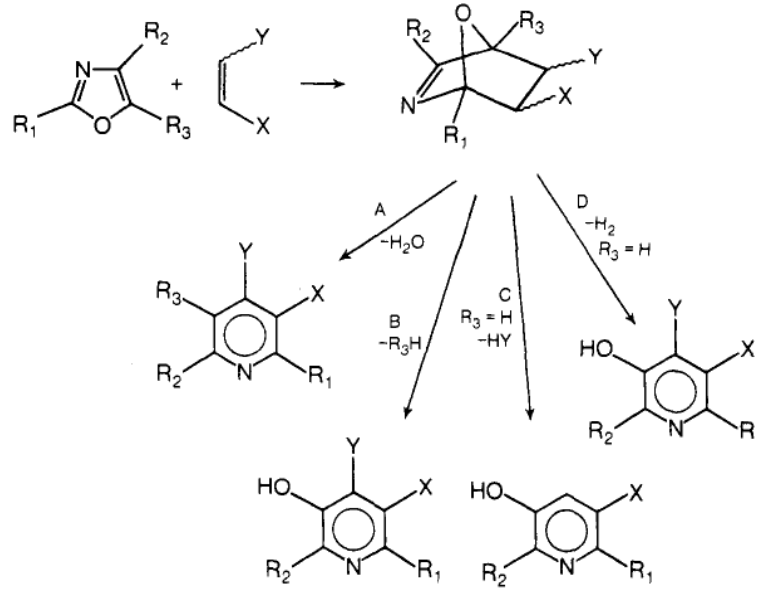
Oksazollerin fotooksjenlenmesi [4+2] siklokattımı olarak meydana gelir. Primer ürünler çözücüye bağılı olarak değışik yöntemlerle bozunurlar. Metanolde 2,4,5-trifeniloksazol N,N-dibenzoilbenzamid'e dönüşürler (Şekil 1.68) (Eicher ve Hauptmann, 2003).



[Şekil 1.68]

1.4.7.1. Olefinik Dienofillerle:

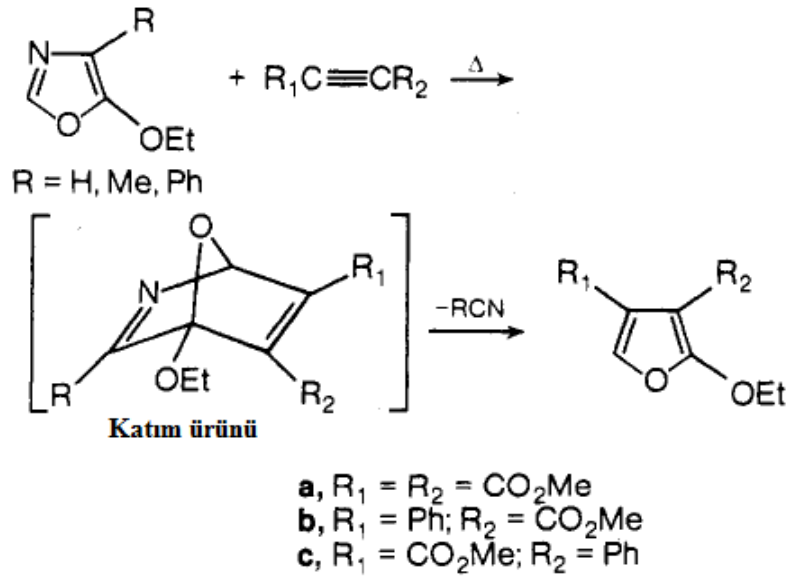
Oksazollerin dien olarak rol aldığı Diels-Alder reaksiyonlarında, olefinik dienofillerle reaksiyonları sonucunda piridin türevleri elde edilmektedir (Şekil 1.69) (Turchi ve ark, 1974).



[Şekil 1.69]

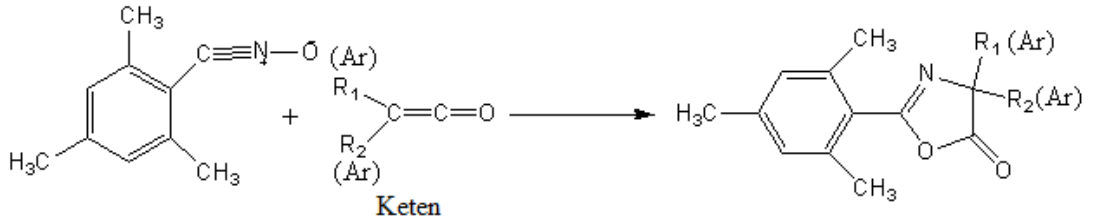
1.4.7.2. Asetilenik Dienofillerle:

5-Etoksioksazollerin asetilenik dienofillerle 2-etoksifuranları oluşturmak üzere verdiği reaksiyonun katım ürünü HCN veya nitrillerin termal eliminasyonu sonucu oluşur (Şekil 1.70). Bu katım ürününü izole etmek için çabalar sonuç vermemiştir (Turchi ve ark, 1974).



[Şekil 1.70]

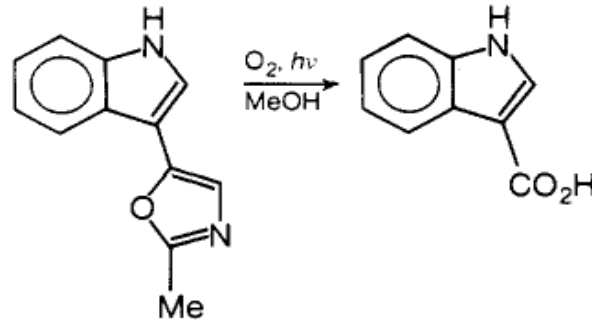
Siklokatım reaksiyonu içeren tamamen yeni ve değişik bir metot tanımlanmıştır; difenilketen, tert-bütilsiyanonketen veya dimetilketenin 2,4,6-trimetilbenzonitril N-oksit ile reaksiyonu sonucu ilgili 5(4*H*)-oksazolon oluşur (Şekil 1.71) (Palmer, 2004).



[Şekil 1.71]

1.4.8. Singlet Oksijenle Reaksiyon:

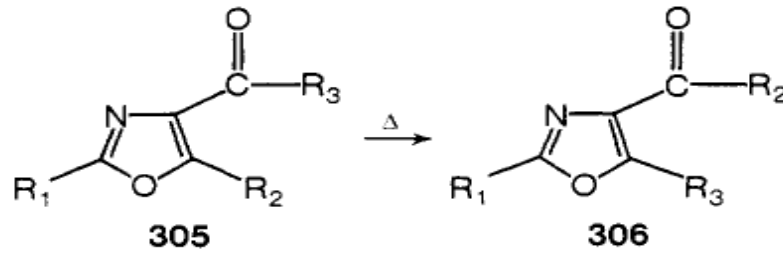
Oksazol türevlerinin singlet oksijenle reaksiyonları Wasserman ve arkadaşları tarafından çalışılmıştır. Wasserman ve Floyd doğal ürün olan pimpirinin metanol içinde havayı oksidasyon maddesi olarak kullanarak indol-3-karboksilik aside dönüştüğünü bulmuşlardır (Şekil 1.72) (Turchi ve ark, 1974).



[Şekil 1.72]

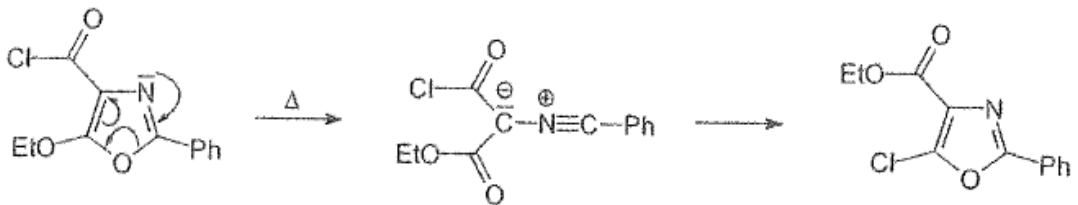
1.4.9. Cornforth Yer Değiştirmesi:

5-Karbonil sübtitüe oksazollerin termal yer değiştirmeleri ilk olarak Cornforth tarafından gözlenmiştir. Şekil 1.73'teki bileşiğe (305) ısı verildiği zaman izomerik ürün (306) elde edilmiştir. (Turchi ve ark, 1974).



[Şekil 1.73]

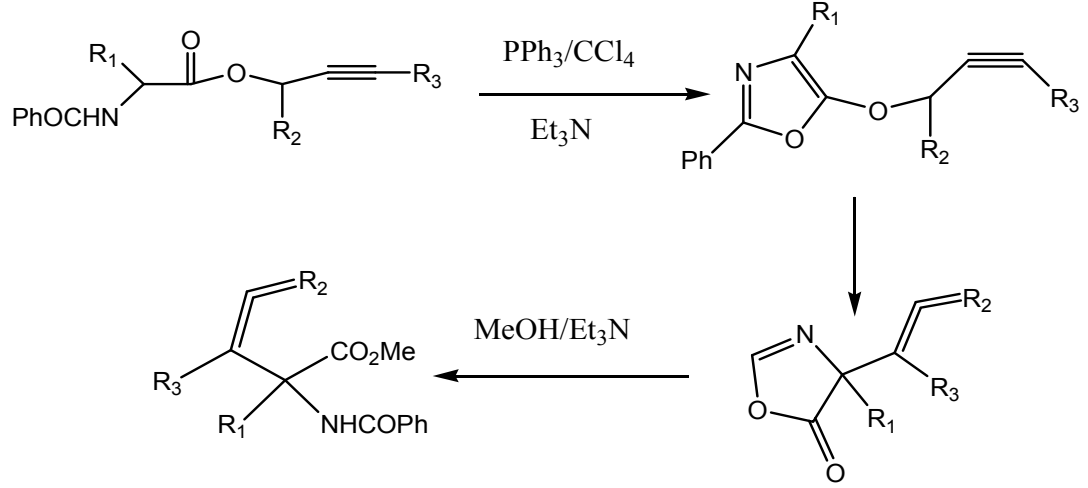
Cornforth yer değiştirmesinin mekanizması Şekil 1.74'te açıklanmaktadır (Eicher ve Hauptmann, 2003).



[Şekil 1.74]

N-benzoil- α -aminoasidin propargil esteri oksazol siklizasyonu ile α -allenil- α -aminoasit esterine dönüşür ve bunu Claisen yer değiştirmesi takip ederek 4-allenil-2-

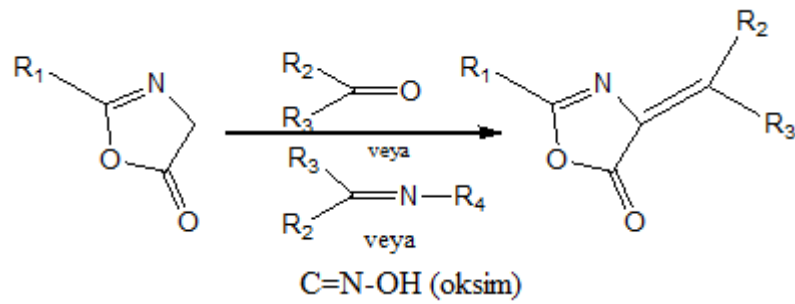
fenil-5(4*H*)-oksazolon oluşur. Sonrasında metanol ile oksazolon halka açılması meydana gelir (Şekil 1.75) (Palmer, 2004).



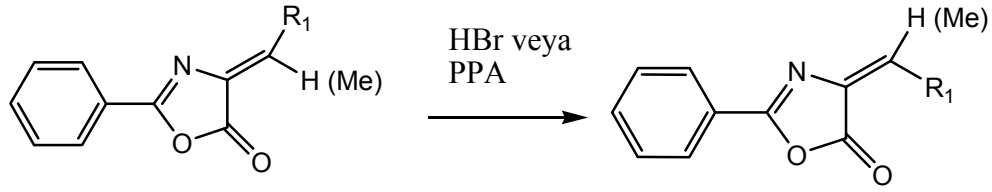
[Şekil 1.75]

1.4.10. İminler ve Karbonil Bileşikleri ile Reaksiyon:

Basit 2-alkil(aril)-5(4*H*)oksazolonlar, doymamış analogları vermek üzere aldehitlerle, ketonlarla, iminlerle ve oksimlerle reaksiyona girerler (Şekil 1.76) (Palmer, 2004).



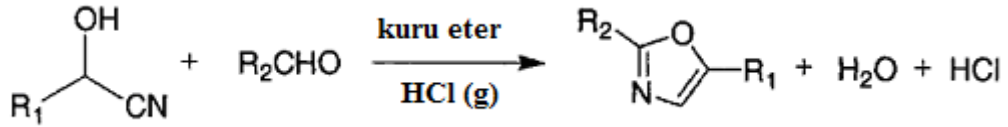
[Şekil 1.76]



[Şekil 1.79]

1.5.2. Fischer Oksazol Sentezi:

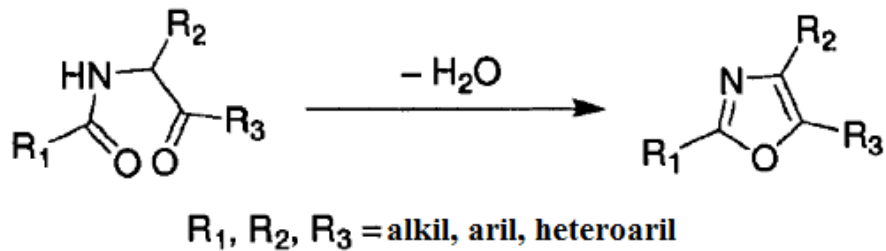
Bu yöntem, eşit miktarda aldehit siyanohidrin ve aromatik aldehitin kuru hidroklorik asit ve kuru eter varlığında kondensasyonu sonucu oksazol oluşumunu ifade eder (Şekil 1.80) (Li, 2005).



[Şekil 1.80]

1.5.3. Robinson–Gabriel sentezi:

Çeşitli 2,5-di-, 2,4,5-trialkil, aril, heteroaril-, ve aralkiloksazollerin sentezi için en eski yöntemlerden biri olan 2-açilamidoketonların siklodehidrasyonu Robinson-Gabriel sentezi olarak bilinir (Şekil 1.81) (Li, 2005).

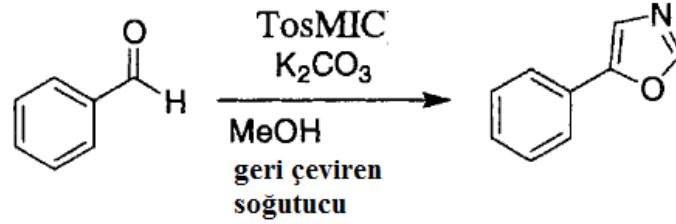


[Şekil 1.81]

Ayrıca α -haloketonlar, esterler veya amitlerin oksazole dönüşümü için siklodehidrasyon reaksiyonlarında H₂SO₄ veya PPA kullanılır (Eicher ve Hauptmann, 2003).

1.5.4. van Leusen Oksazol Sentezi:

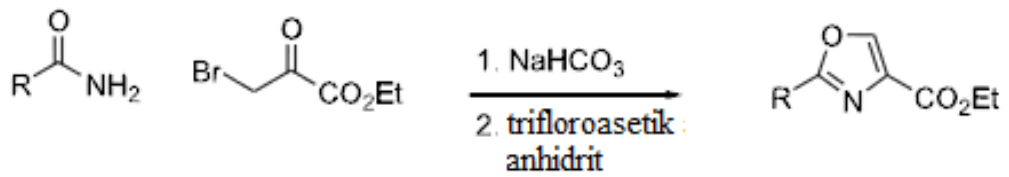
Bu yöntemle 5-sübstitüe oksazol türevlerinin oluşumu sağlanır. 5-feniloksazol, eşit TosMIC ile benzaldehitin potasyum karbonat ve protik çözücü olarak metanol ile geri çeviren soğutucudaki 2 saatlik reaksiyonu sonucu elde edilirler (Şekil 1.82) (Li, 2005).



[Şekil 1.82]

1.5.5. Hantzsch Oksazol Sentezi:

2,4-disübstitüe oksazol türevleri amit ve α -haloketonların dehidrasyonu ile kolayca sentezlenebilirler. Bu proses, başlangıç materyallerinin ve ara basamaklarda kullanılan maddelerin kolay bulunur olmasından dolayı oksazol sentezi için büyük avantajdır ve reaksiyon sonucunda verimi yüksek olarak ürün elde edilir (Şekil 1.83) (Yeh, 2004).

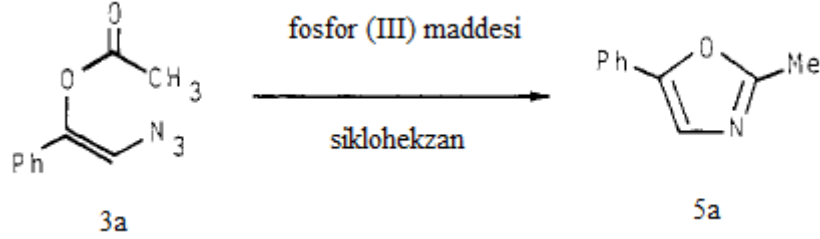


[Şekil 1.83]

Oksazol ve türevi bileşiklerin sentezlerine aşağıdaki çalışmalar örnek verilebilir:

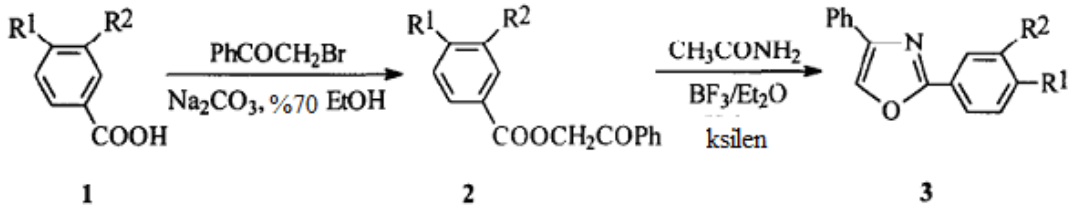
Eguchi ve ark (1989), **3a** kodlu bileşiğin sikloheksan varlığında trietil fosfit $[P(OCH_2CH_3)_3]$, trifenilfosfin $[P(C_6H_5)_3]$ ve tributilfosfin $[P(C_4H_9)_3]$ ile reaksiyonunun birinci saatinde Staudinger reaksiyonu yoluyla azot açığa çıkmış

ancak aza-Wittig reaksiyonunun tamamlanıp 2-metil-5-feniloksazol (**5a**) oluşumu için ısı verilmeye devam edilmiştir (Şekil 1.84).



[Şekil 1.84]

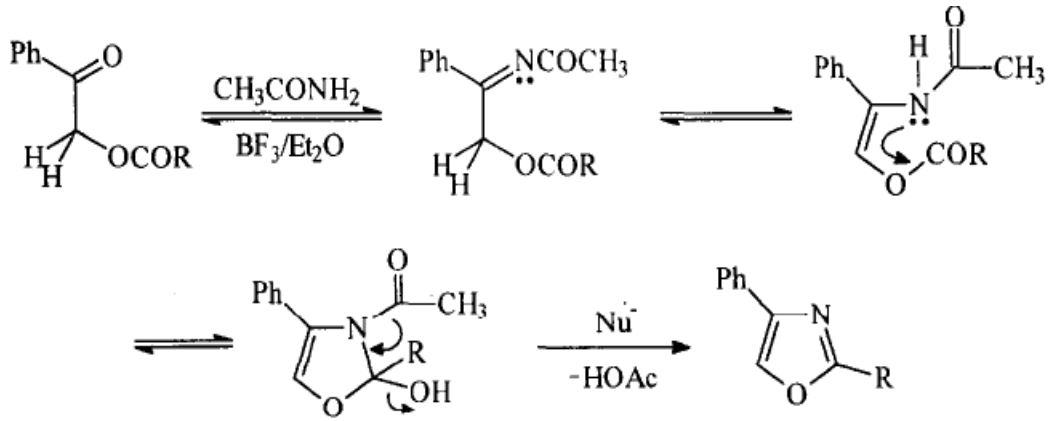
Huang ve ark (1996), bu çalışmada, oksazol sentezi için yeni gelişmiş ve elverişli sentetik bir metot tanımlamaktadır. Amonyum asetat yerine asetamit azot kaynağı olarak kullanılmıştır. Reaksiyon $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ katalizörleri varlığında, kaynayan ksilen içinde asetamit ve fenaçilbenzoatın reaksiyona girmesiyle meydana gelmiştir (Şekil 1.85).



	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R1	H	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃ O	OCH ₂ O	BnO	OH	Cl	Cl
R2	H	H	H	CH ₃ O	OCH ₂ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	Cl

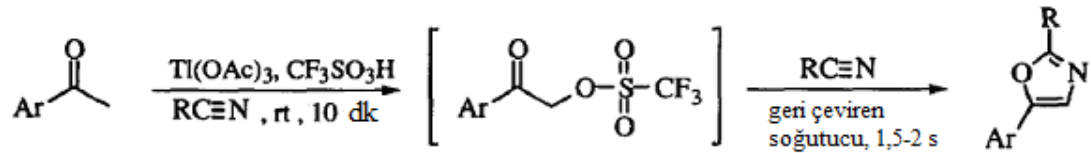
[Şekil 1.85]

-OH grubunun verim üzerine etkisi araştırılmış ve diğer süstituentlerle de aynı sonuçları elde edilmiştir. Oysa halo- grupları verimi bir miktar düşürmüştür. Deneysel sonuçlara dayanarak aşağıdaki reaksiyon mekanizması bu oluşum reaksiyonu için uygun görülmüştür (Şekil 1.86).



[Şekil 1.86]

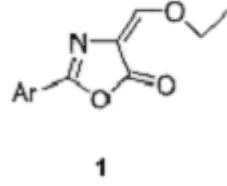
Lee ve ark (1997), bu çalışmada, ketonların talyum (III) triflat ile alifatik nitril varlığında reaksiyonu sonucu α -metilketonların uygun olan oksazole direkt dönüşümü çalışmışlardır. Muhtemelen α -haloketotriflatların nitrillerle reaksiyonu Meyers tarafından önerilen nitrilyum tuz oluşması yolu ile ilerlemektedir. Triflatların halojenlere göre daha iyi ayrılma özellikleri olduğundan, α -ketotriflat nitrille hızlıca Lewis asidinin yardımı olmadan oksazole dönüşmek üzere reaksiyon verir (Şekil 1.87).



[Şekil 1.87]

Hudecz ve ark (2001), bu çalışmada floresans özelliğine sahip etoksi-aril-oksazolon türevleri sentezlemişlerdir (Şekil 1.88). **1a** bileşiği ilk kez savaş yıllarında penisilini üretmek için sentezlenmiştir. Bu bileşiğin yüksek reaktivitesi ve biyolojik araştırmaların değişik alanlardaki uygulamaları floresan özelliklere sahip yeni etoksimetilen-aril-oksazolon türevlerinin sentezi için araştırmacıları harekete geçirmiştir.

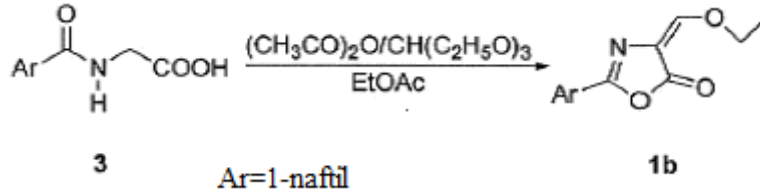
1a Ar=fenil
1b Ar=1-naftil



1

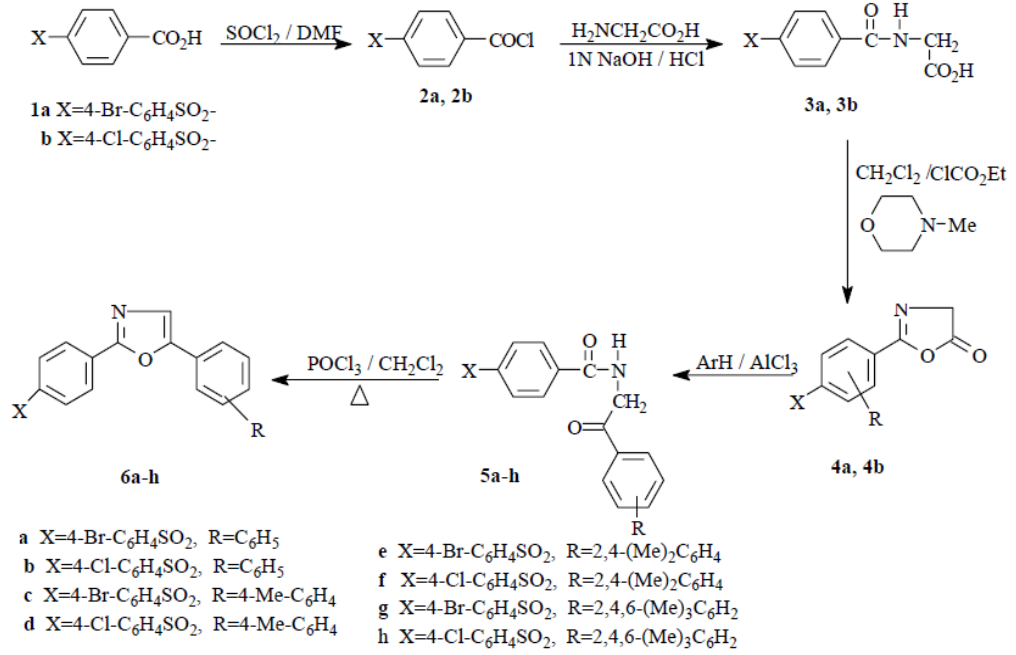
[Şekil 1.88]

4-Etoksimetilen-2-[1]-naftil-5(4*H*)-oksazolon, asetik anhidrit ve trietil ortoformat ile ilgili açıl-glisinin ısıtılmasıyla elde edilir. **1b** bileşiğinin elde edilmesi için 1-naftoil-glisin kullanılmıştır (Şekil 1.89).



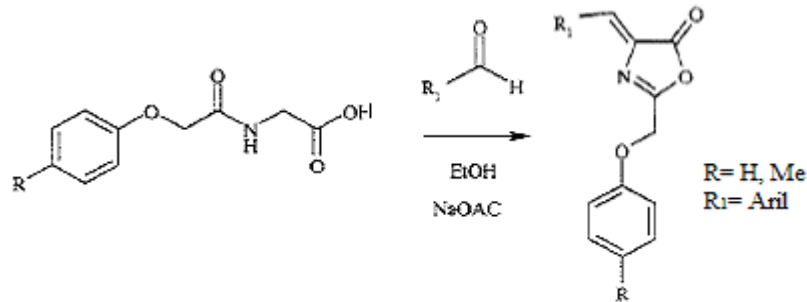
[Şekil 1.89]

Balaban ve ark (2002), tasarladıkları oksazol türevi bileşiklerinin sentezini beş basamaklı bir yol izleyerek başarmışlardır. İlk basamakta 4-bromo ve 4-kloro-benzensülfonilbenzoik asidin ilgili açıl klorürlerine dönüştürülmesi dimetilformamit varlığında tiyonil klorür kullanarak sağlamışlardır. Ardından glisinle hippürik asit türevlerine ve sonrasında dehidratasyonla azlaktonlara dönüştürmüşlerdir. Friedel-Crafts reaksiyon koşullarında susuz alüminyum klorür varlığında azlaktonların benzen, toluen, m-ksilen ile reaksiyonu sonucu oluşan ara ürünler, son olarak fosfor oksiklorür ile birlikte diklorometan varlığında geri çeviren soğutucudaki reaksiyonu sonucu tasarlanan oksazol türevleri elde etmişlerdir (Şekil 1.90).



[Şekil 1.90]

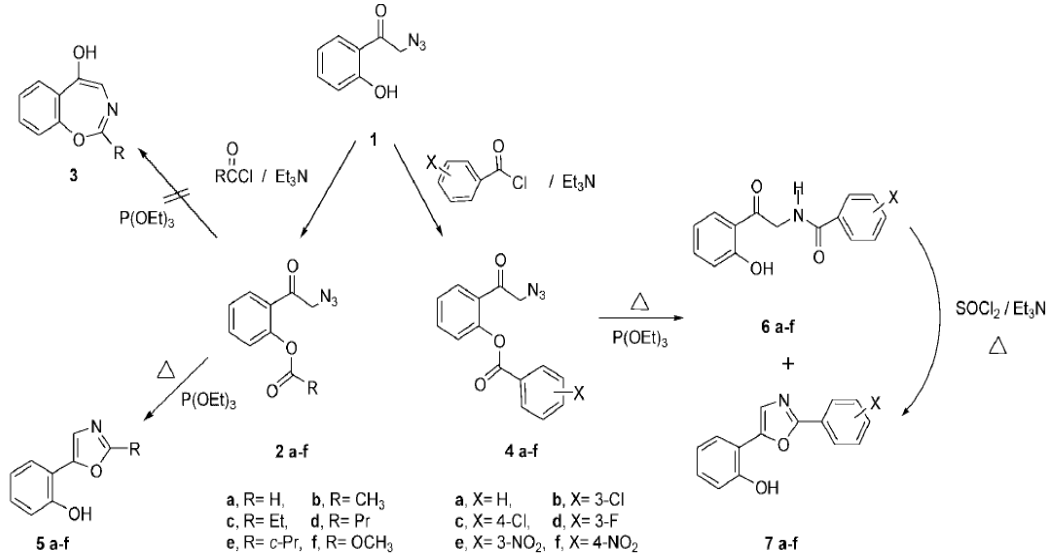
Shinde ve ark (2003), 4-sübstitüe aril 2,4-sübstitüe feniloksi metil 4-oksazol-5-on türevlerinin sentezini ariloksi asetil-amino-asetik asit ve uygun aldehitin etanol, asetik anhidrit ve sodyum asetat varlığında reaksiyonu sonucu başarmışlardır (Şekil 1.91).



[Şekil 1.91]

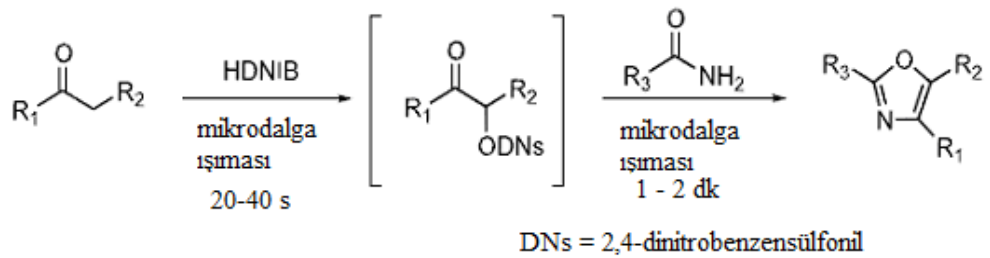
Choi ve ark (2003), 2 no'lu O-açiloksifenaçil azitlerin trietil fosfit ile reaksiyonu sonucu alkil gruplarının metil, etil, propil, siklopropil ve metoksi olduğu, 2-alkil-5-(2-hidroksifenil)-1,3-oksazol (**5b-f**) türevlerini sentezlemişlerdir. **4b-f** no'lu O-ariloksifenaçil azitlerin trietil fosfitlerle reaksiyonu sonucu 2-aril-5-(2-hidroksifenil)-1,3-oksazoller (**7a-f**) yerine N-(2-hidroksifenaçil)benzamidler (**6a-f**) ana ürün olarak elde edilmiştir. Ayrıca N-(2-hidroksifenaçil)benzamidler tiyonül

klorür ile ilgili 2-aril-5-(2-hidroksifenil)-1,3-oksazol türevlerine dönüştürebilirler (Şekil 1.92).



[Şekil 1.92]

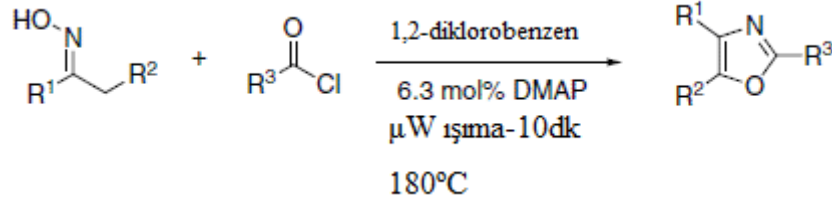
Lee ve ark (2003), aromatik ketonların başlangıç reaksiyonu uygun oranda hidroksi-[(2,4-dinitrobenzen-sülfoniloksi)iyodo]benzen (HDNIB) ile mikrodalga ışımasıyla 20-40 saniye süreyle gerçekleşmiş ve α -[(2,4-dinitrobenzen)sülfonil]oksi araürünleri oluşmuştur ve bu türevler sırasıyla asetamit veya benzamit ile mikrodalga ışıması yöntemiyle 1-2 dakika süreyle reaksiyon vermiş ve oksazol türevlerine dönüştürülmüştür. Bütün şartlarda oksazol oluşum reaksiyonları oldukça yüksek verimle ve kısa reaksiyon süreleriyle elde edilmişlerdir (Şekil 1.93).



[Şekil 1.93]

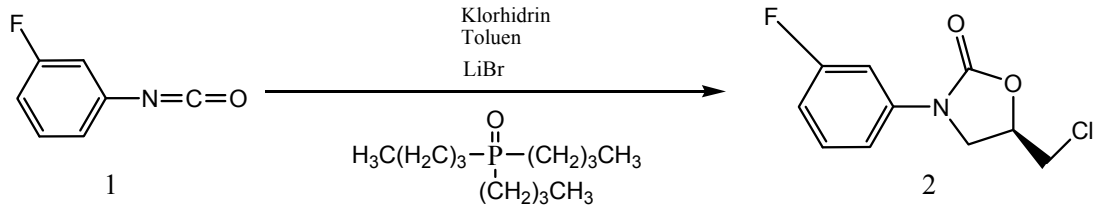
Wipf ve ark (2005), birçok denemeler sonucunda, anhidritleri veya açıl imidazollerini kullandıklarında hem termal hem de mikrodalga reaksiyonları

başarısızlıkla sonuçlanmış ancak optimum mikrodalga koşullarında, oksimleri ve açıl klorürleri istenilen heterosiklik bileşiklere dönüştürmeyi başarmışlardır. Daha hızlı enolleşebilen oksimler için verimin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Oksimlerden türevlendirilmiş metil aril ketonların termal ve mikrodalga koşullarında oksazol oluşturamadıkları saptanmıştır (Şekil 1.94).



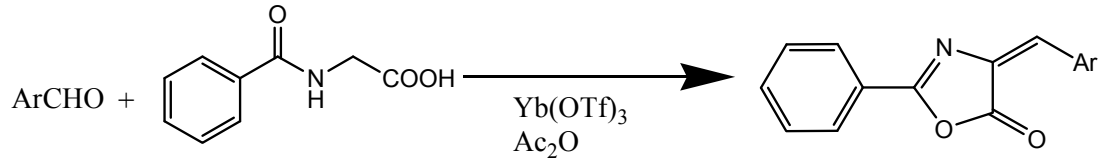
[Şekil 1.94]

Gong ve ark (2005), 3-florofenilizosiyanat ile başlayarak lityum bromür ve tribütilfosfin oksit varlığında **2** no'lu oksazolidinona dönüştürmüşlerdir (Şekil 1.95).



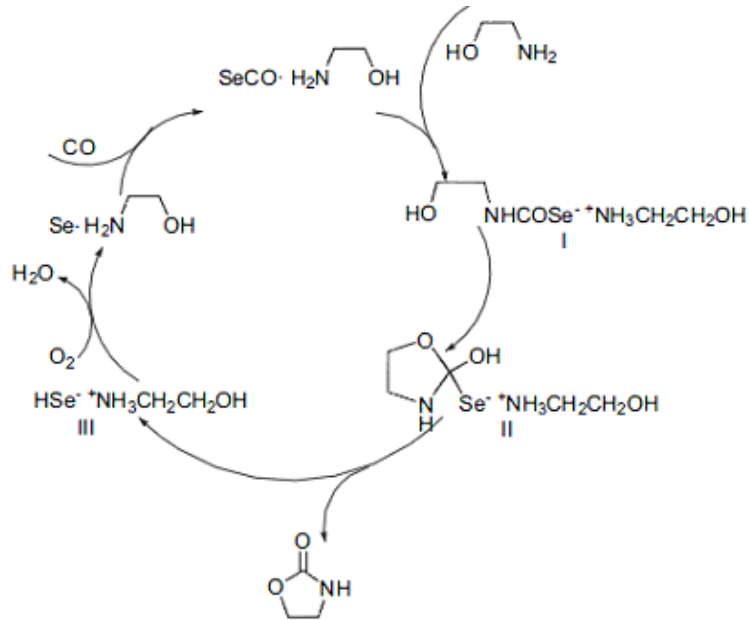
[Şekil 1.95]

Azlakton sentezi için en iyi bilinen yöntem "Erlen sentezi"dir. Bu metot, aldehitlerin hüppirik asitle, stokiyometrik miktarda asetik anhidrit içindeki bazik katalizör susuz sodyum asetat varlığındaki direkt kondensasyonunu kapsar. Şimdilerde, azlaktonların sentezi için yeni maddeler mevcut durumdadır. Bunlar; Al₂O₃-H₃BO₃, destekli KF, Bi(OAc)₃, Bi(OTf)₃, ZnCl₂ ve Ca(OAc)₂ şeklinde örneklenebilir. Yu ve ark (2006), hüppirik asit ve aldehitin asetik anhidrit varlığında uygun miktardaki ytterbiyum triflat [Yb(OTf)₃] katalizörü ile reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.96). Üzerinde elektron çekici grup bulunduran aldehitler kullanıldığında da elektron verici grup bulunduran aldehitler kadar iyi verim sağlamışlardır.



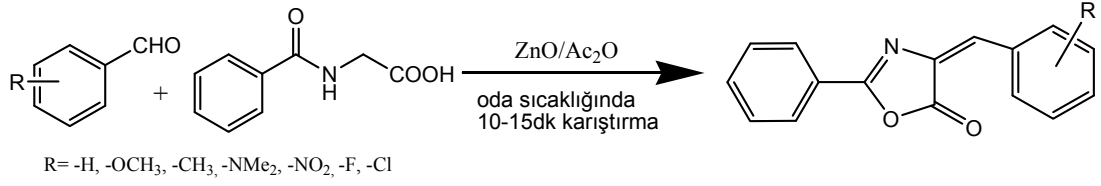
[Şekil 1.96]

Lu ve ark (2007), 2-oksazolidinonların uygun reaksiyon şartlarında (1 atm, 30°C) ortamda hiç baz olmadan mükemmel verimle 2-oksazolidinonların elde edildiğini görmüşlerdir (Şekil 1.97). Kullanılan hem katalizör hem de çözücü geri dönüştürülebilir.



[Şekil 1.97]

Päsha ve ark (2007), hippürük asit, aldehit, asetik anhidrit ve katalitik miktarda çinko oksidin, etil alkol içinde oda sıcaklığında reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.98). ZnO, pahalı olmayan, kolay bulunabilen, laboratuvarlarda sıklıkla kullanılan bir kimyasaldır ve bu reaksiyonu etkili bir biçimde katalizlemektedir. Kullanılan diğer katalizörlerle karşılaştırıldığında (Çizelge 1.6) reaksiyon şartları en uygun ve kolay olan ZnO'in kullanıldığıdır ve yüksek verimle ürün elde edildiği gözlenmiştir. -OCH₃, -Cl, -F ve -NO₂ gibi süstitüentler reaksiyon şartlarından etkilenmemiştir.

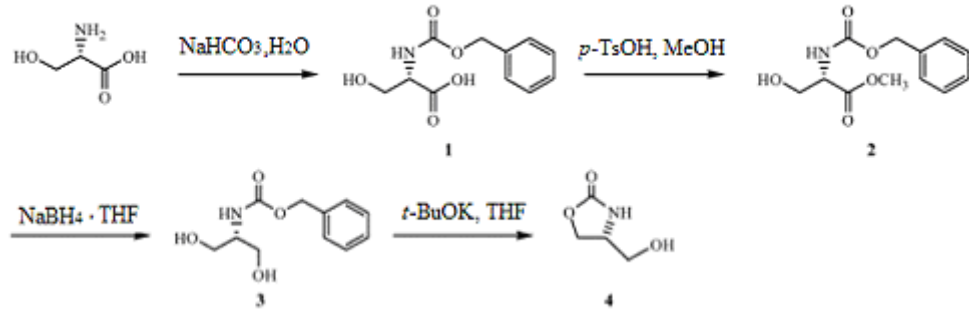


[Şekil 1.98]

[Çizelge 1.6] p-anisaldehytin hippürük asitle farklı katalizörler varlığındaki kondensasyonunun çalışılan metotla karşılaştırılması

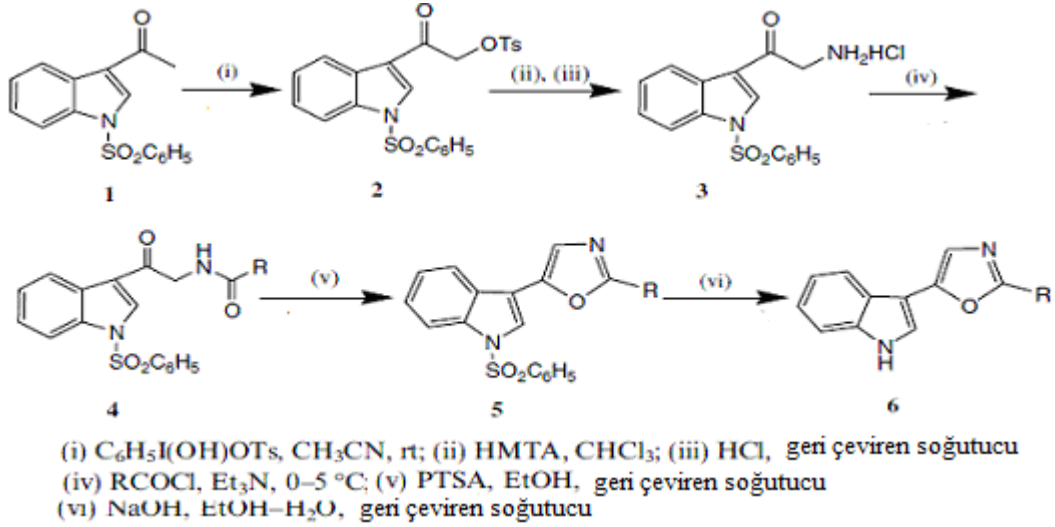
Katalizör	Süre	Sıcaklık	Verim(%)
Mont.K-10	6 saat	geri çeviren soğutucu	89
Bi(III) salts	1 saat	geri çeviren soğutucu	75-88
Ca(OAc) ₂	3 dk	mikrodalga	99
Pd(OAc) ₂	3 dk	mikrodalga	98
KF/NaOAc	15 dk	mikrodalga	78
ZnO 6 mmol	10 dk	oda sıcaklığı	95

Jung ve ark (2007), fosfonat oksazolidinon türevlerini başlangıç maddesi olarak L-serin kullanarak sentezlemişlerdir (Şekil 1.99).



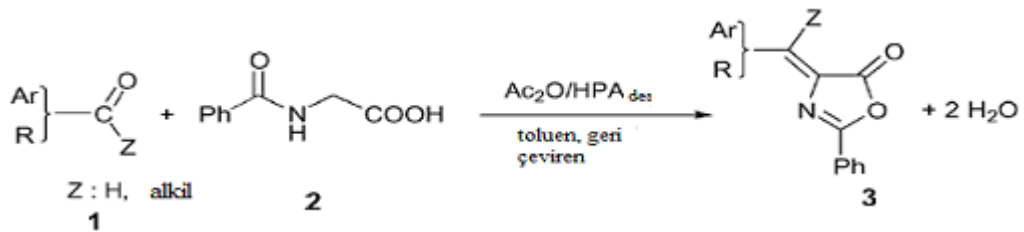
[Şekil 1.99]

Kumar ve ark (2007), 5-(3-indoil)oksazolleri (**5**) elde etmek için açilaminoketonların (**4**) siklodehidrasyonu p-toluensülfonik asit kullanılarak sonuçlandırmışlardır. Genellikle, açilaminoketonların oksazole dönüşmesi için siklodehidrasyon zor maddeler gerektirir; H₂SO₄, PCl₅, P₂O₅, SOCl₂, POCl₃, Ac₂O ve Ph₃P gibi. En son olarak **6** no'lu 5-(3-indoil)oksazolün yüksek verimle ve saf olarak elde edilmesi için benzensülfonil kısmı seyreltik sodyum hidroksit ile uzaklaştırılmıştır (Şekil 1.100).



[Şekil 1.100]

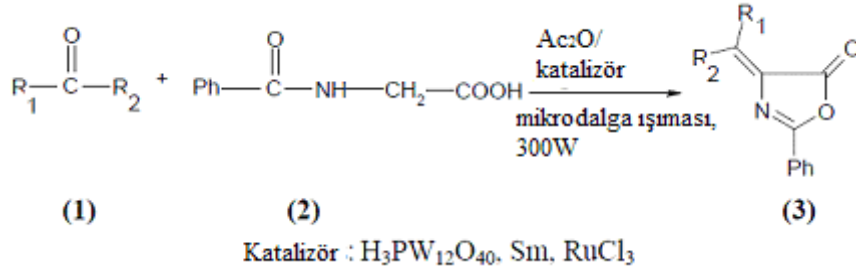
Hippürik asidin siklodehidrasyonu için değişik birçok madde kullanılmaktadır, örneğin asetik anhidrit ve sodyum asetat veya kurşun asetat, perklorik asit, polifosforik asit, susuz çinko klorür, karbodiimitler ve dimetilformamit içinde SO_3 . Cáceres ve ark (2008), uzun süreli çabalar sonucunda destekli HPA (heteropoliasit) kullanarak sentetik metot geliştirilmiştir. 4-benziliden-2-feniloksazolin-5-on'ların ve 4-alkiliden-2-feniloksazolin-5-on'ların sentezi için basit bir prosedür bu çalışmada raporlanmıştır. Silika-alumina üzerine desteklenmiş katalitik miktarsa molibdofosforik (MPA) veya tungstofosforik (TPA) asit kullanarak, toluen içindeki asetik anhidrit çözeltisi varlığında hippürik asidin birçok aldehit veya sikloheksanon ile reaksiyonu için heterojen şartlar kullanılmıştır (Şekil 1.101).



[Şekil 1.101]

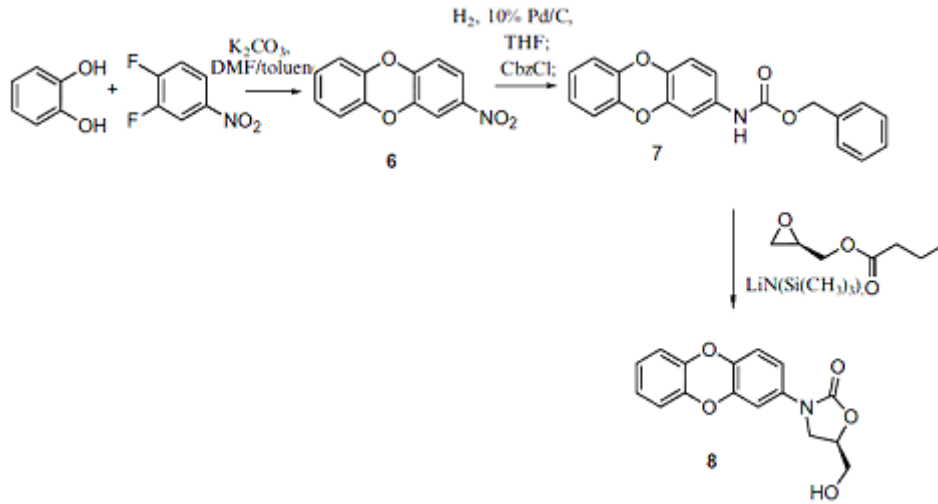
Tikdari ve ark (2008), bu çalışmada dodekatungstofosforik asit ($H_3PW_{12}O_{40}$), samaryum (Sm) veya rutenyum klorür ($RuCl_3$) 2-fenil-5(4H)-oksazolon türevlerinin sentezinde etkili heterojen katalizör olarak kullanmışlardır (Şekil 1.102). Çözücü kullanmadan, uygun aldehit veya keton ve hippürik asitle, üç farklı katalizör

varlığında, mikrodalga ışıması yöntemi kullanılarak doymamış 2-fenil-5(4*H*)-oksazolon sentez prosedürünü rapor etmişlerdir. Karışım oda sıcaklığında katılmış ve 2-fenil-5(4*H*)-oksazolon türevlerinin izolasyonu yapılmıştır. Dodekatungstofosforik asit kullanıldığında reaksiyonun hızlı ilerlediği, yanı sıra samaryum kullanıldığında yüksek verimle ürün elde edildiği gözlemlenmiştir.



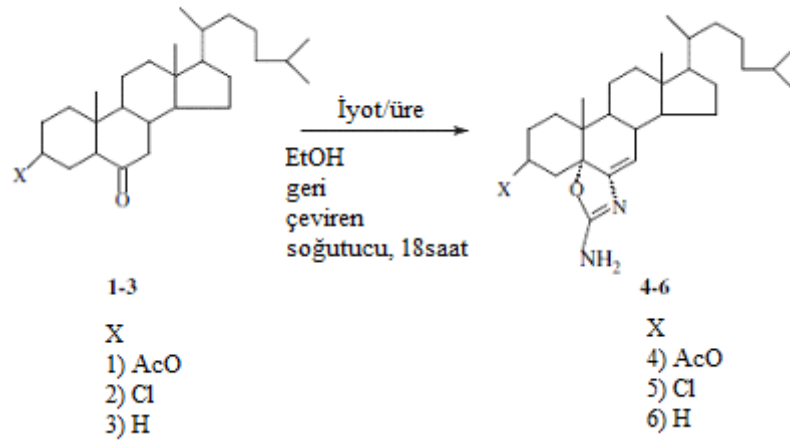
[Şekil 1.102]

Ippoliti ve ark (2008), istenilen türevleri Şekil 1.103'te gösterilen üç basamaklı bir sentez sonucunda elde etmişlerdir.



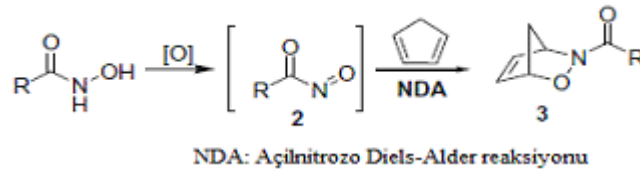
[Şekil 1.103]

Shamsuzzaman ve ark (2009), sentezledikleri molekülleri susuz etanol içinde steroidal ketonlar ile iyot ve ürenin geri çeviren soğutucu altındaki 18 saatlik reaksiyonuyla elde etmişlerdir (Şekil 1.104).

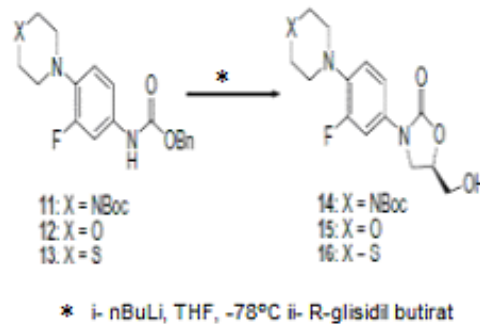


[Şekil 1.104]

Miller ve ark (2009), yaptıkları çalışmalarında nitrozo Diels-Alder reaksiyonu ve ardından yapılan bir dizi kimyasal dönüşümlerle, C-5 yan zinciri modifikasyonlarıyla (Şekil 1.20'deki adlandırma) yeni bir seri oksazolidinon türü bileşikler sentezlemişlerdir (Şekil 1.105 ve Şekil 1.106).



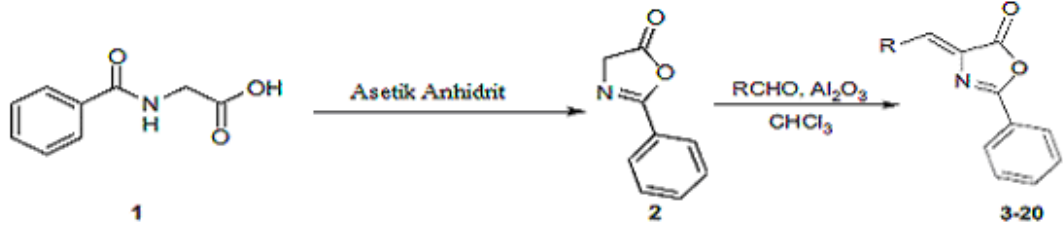
[Şekil 1.105]



[Şekil 1.106]

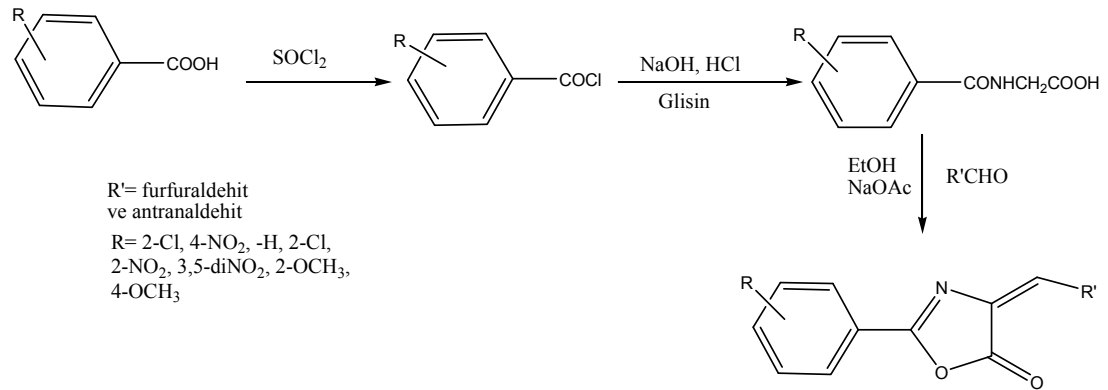
Paradisi ve ark (2009), hippürik asidi asetik anhidrit varlığında 2-feniloksazol-5-on türevine dönüştürmüşlerdir. Daha sonraki basamakta aldehitleri minimum miktardaki dikolorometanda çözüp bu karışım alüminaya adsorbe

edilmiştir. Reaksiyon karşımı, reaksiyon tamamlandıktan sonra buz-su ve dietil eter karşımı ile izole edilmiştir (Şekil 1.107).



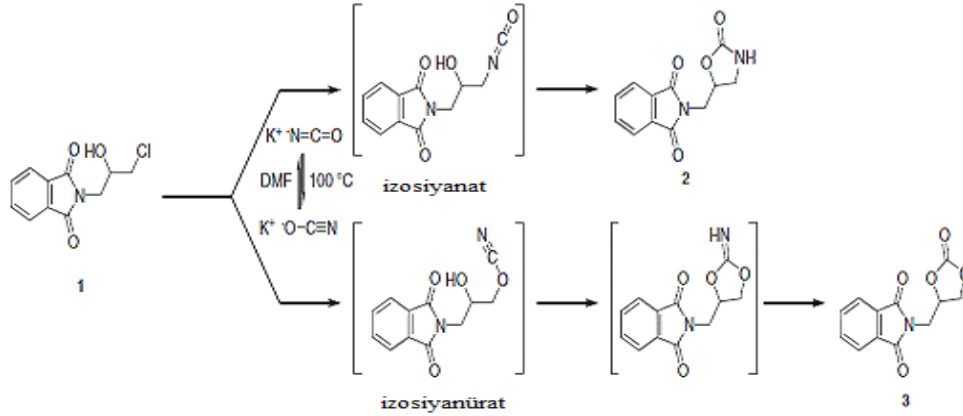
[Şekil 1.107]

Shahnawaaz ve ark (2009), aldehit, sodyum asetat, süstitüe benzoil glisin ve asetik anhidritin reaksiyonu sonucu istenilen azlakton türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 1.108).

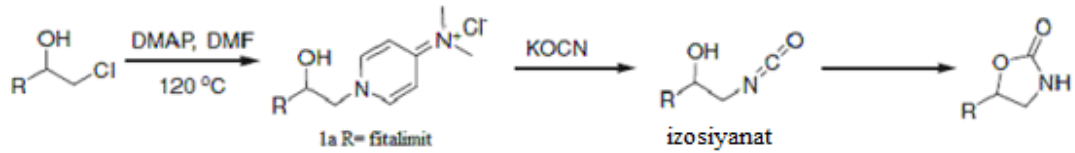


[Şekil 1.108]

Madhusudhan ve ark (2009), 2-oksazolidinon türevlerini sentezlemek için halohidrinlerin iyi başlangıç materyalleri olduğuna araştırmaları sonucunda karar vermişlerdir. Halohidrinler DMF içinde potasyum siyanat (KOCN) ile reaksiyonu sonucunda istenilen türevleri vermişlerdir ancak DMAP katalizörü varlığında reaksiyon süresi kısalmış yani reaksiyon hızı oldukça artmıştır. DMAP kullanılmadan yapılan reaksiyonlar daha uzun süreye ve daha yüksek sıcaklıklara ihtiyaç duymuştur (Şekil 1.109 ve Şekil 1.110).

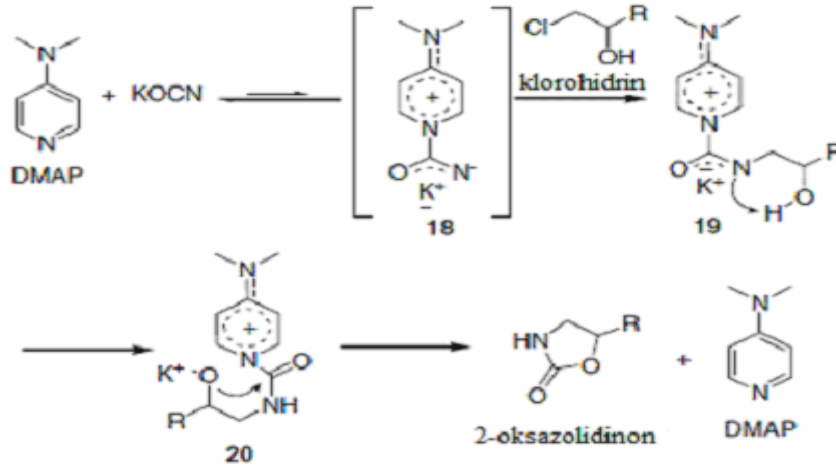


[Şekil 1.109]



[Şekil 1.110]

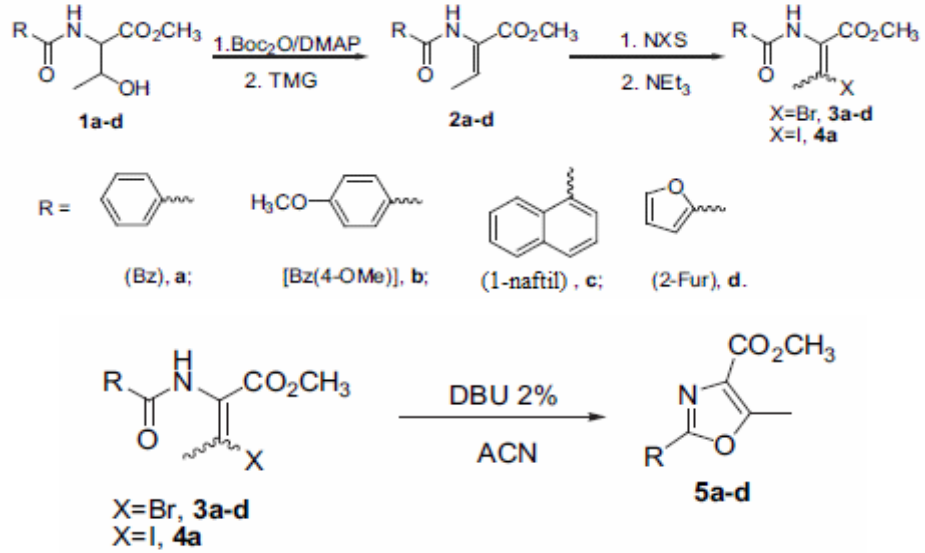
Katalizör kullanılarak gerçekleştirilen 2-oksazolidinon sentezinin reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir (Şekil 1.111).



[Şekil 1.111]

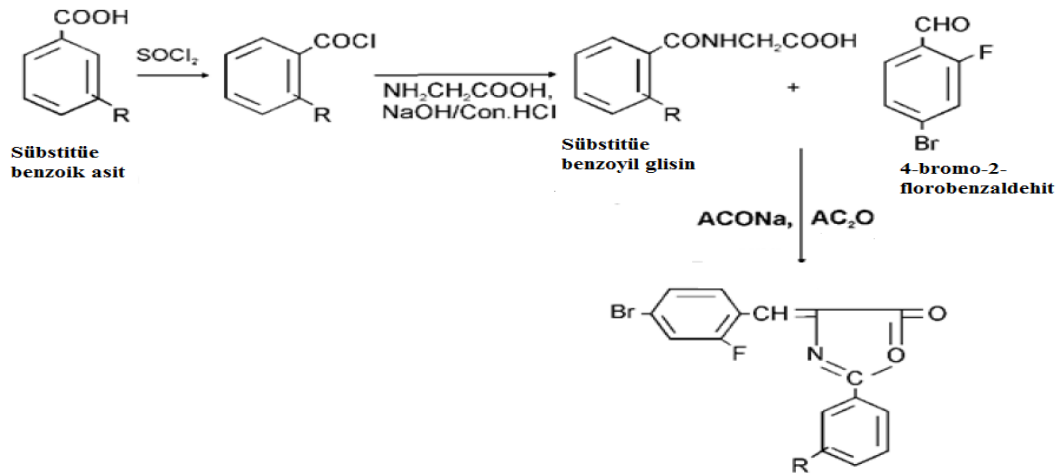
Ferreira ve ark (2010), çok sayıda N-açıl- β -bromodehidroaminobutirik asit türevini ilgili N-açıl-tereonin (*threonine*) türevleri kullanılarak sırasıyla dehidrasyon ve ardından halojenleme reaksiyonları sonucu elde etmişlerdir (**3a-d**, **4a**). Daha sonra **3b-d** bileşiklerinin 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) ile reaksiyonu

sonucu ilgili 2,5-disübstitüe-oksazol-4-karboksilat (**5b-d**) bileşiklerini yüksek verimle elde edilmiştir (Şekil 1.112).



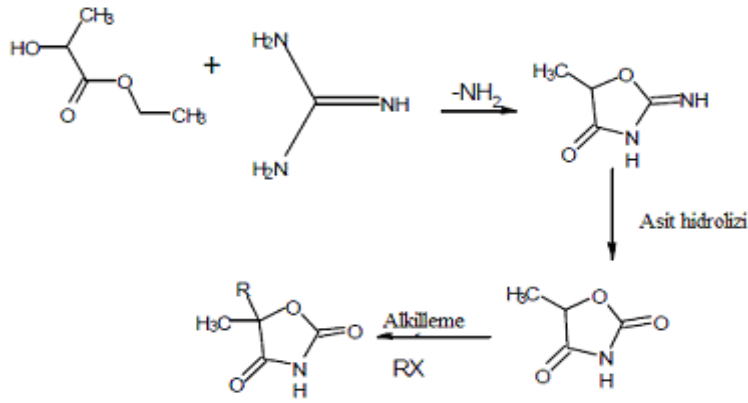
[Şekil 1.112]

Pareek ve ark (2010), sübstitüe karboksilik asit türevini tiyonil klorür ile açıl klorüre dönüştürmüşler ve ardından glisini sodyum hidroksit ile çözeltisini hazırlayarak bu açıl klorürden benzoil glisin türevine geçiş yapmışlardır. Sonraki basamakta ise susuz sodyum asetat ve asetik anhidrit varlığında 4-bromo-2-florobenzaldehit ile reaksiyon sonucu oksazolün türevi elde edilmiştir (Şekil 1.113).



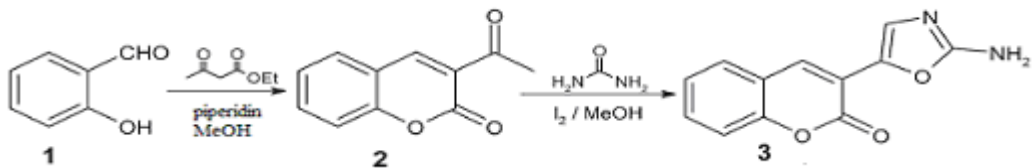
[Şekil 1.113]

Shankarananth ve ark (2010), α -hidroksi ester (etil laktat) ve guanidinin kondensasyonu sonucu elde edilen ürün asit hidrolizine tabi tutulmuş ve 5-metil-1,3-oksazolidin-2,4-dion sentezlenmiştir. Daha sonraki basamakta bu bileşik değişik alkilleme maddeleri (n-propil iyodür, izopropil iyodür, n-bütül bromür, izobütül bromür, etil iyodür, n-pentil bromür, sekonder pentil bromür ve tersiyer pentil bromür) kullanılarak alkilleme yapılmış ve istenilen türevlere (5-metil-5-sübstitüe-1,3-oksazolidin-2,4-dion) ulaşılmıştır (Şekil 1.114).



[Şekil 1.114]

Reddy ve ark (2011), oksazol türevlerini 3 basamaklı sentez sonucu elde etmişlerdir. Birinci basamakta, salisilaldehitin etilasetoasetat ile birlikte piperidin/metanol varlığında kondensasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Bu basamaktan elde edilen ürünün daha sonra üre ile birlikte iyot/metanol varlığında kondensasyonu sonucu 3-(2-amino-1,3-oksazol-5-il)-2H-2-kromenon türevleri elde edilmiştir. Son basamakta bu elde edilen ürünün disikloheksilkarbodiimit/tetrahidrofuran varlığında farklı aromatik aldehitlerle siklizasyonu sonucu istenilen türevlere ulaşılmıştır. Deneyleerde kullanılan disikloheksilkarbodiimit yapıyı halkaya dönüştürmek için kullanılmıştır (Şekil 1.115).



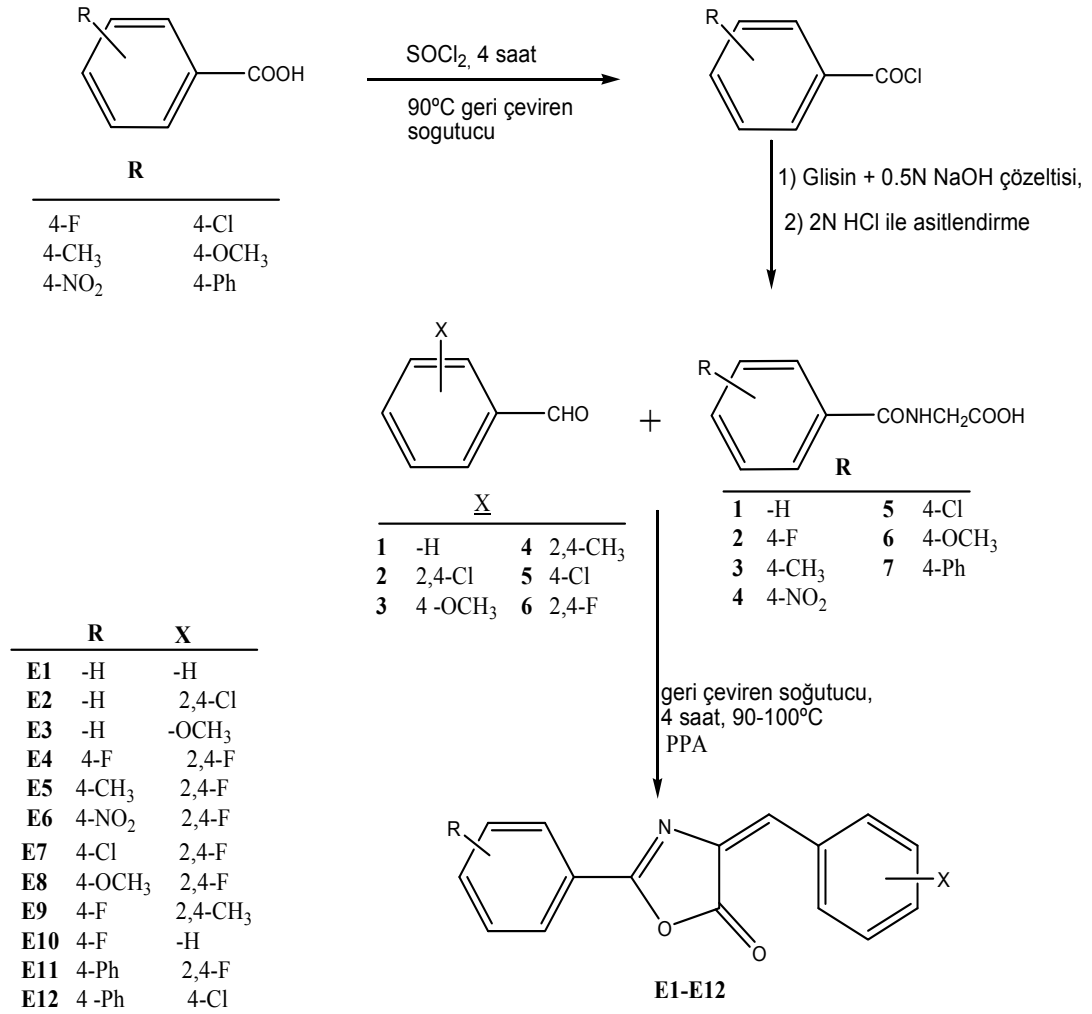
[Şekil 1.115]

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Tasarlanan 4-(4-sübstitüebenziliden)-2-(4-sübstitüefenil)oksazol-5(4H)-on

Türevlerin Sentezi

Tasarlanan 4-(4-sübstitüebenziliden)-2-(4-sübstitüefenil)oksazol-5(4H)-on türevlerine (**E1-E12**) ulaşabilmek için öncelikle p-fluoro, p-metil, p-nitro, p-kloro, p-metoksi, p-fenil hippürük asit bileşikleri sentezlenmiştir. Bunun için ilgili benzoik asit türevleri tiyonil klorür ile açıl klorürlerine çevrilmiş ve ardından glisinli sodyum hidroksit çözeltisinde oda sıcaklığında karıştırılmış ve reaksiyon ortamı asitlendirildikten sonra istenen hippürük asit türevleri (**2-7**) elde edilmiştir. **E1-E3** sonuç ürünleri, ticari nonsübstitüe hippürük asit ve **E4-E12** sonuç ürünleri ise ilgili sübstitüe hippürük asit türevlerinin aromatik aldehitlerle PPA varlığındaki reaksiyonu sonucu elde edilmişlerdir (Şekil 2.1).



[Şekil 2.1]

2.2. Sentezlenen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler

2.2.1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonların ilerlemesini izlemek, elde edilen maddelerin saflık derecelerini incelemek amacıyla İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) yönteminden yararlanılmıştır. Bu amaçla Kieselgel-60 GF₂₅₄ (Merck) kaplı alüminyum plaklar kullanılmıştır. Lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından yararlanılmıştır (Camag UV lambası). Kolon kromatografisi için silika jel 60, 0.04-0.06 mm (230-400 mesh) kullanılmıştır.

ITK ve kolon kromatografisi yöntemlerinde aşağıdaki çözücü sistemleri kullanılmıştır:

Etilasetat : n-hekzan = 1 : 9 (Kolon: E1, E3, E4, E9; ITK: E1,E3-E12)

Etilasetat : n-hekzan = 1 : 4 (Kolon: E2, E5, E6, E7, E8, E10, E11, E12; ITK: E2)

Etilasetat : i-propanol = 8 : 1 (ITK: E4-E10'un hippürük asit türevlerinin reaksiyon kontrolü)

2.2.2. Erime Noktası Tayinleri

Erime noktası tayinleri Büchi Melting Point B-540 cihazı ile yapılmış ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

2.2.3. Elementel Analiz

Elementel analizler, Leco 932 CHNS Elementel Analiz cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

2.2.4. Spektral Analizler

NMR Spektrumları: NMR analizleri, Varian Mercury-400 FT-NMR spektrometresinde gerçekleştirilmiştir.

Kütle Spektrumları: Kütle analizleri Waters ZQ Micromass LC-MS spektrometresinde elektrosprey iyonizasyon (ESI) yöntemiyle gerçekleştirilmiştir.

2.3. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler

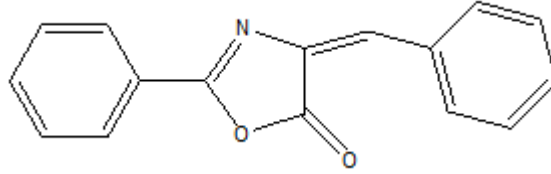
Etilasetat (Sigma Aldrich), etanol (DOP Organik Kimya Sanayi), metanol (Merck), toluen (Merck), tiyonül klorür (Merck), polifosforik asit (PPA) (Acros Organics), kloroform (Merck), dimetil sülfoksit (Sigma Aldrich), asetik asit (Riedel-de Haën), *i*-propanol (Riedel-de Haën), hidroklorik asit (Riedel-de Haën), n-hekzan

(Riedel-de Haën), tetrahidro furan (Riedel-de Haën), amonyak (Merck), glisin (Merck), NaOH pellet (Riedel-de Haën), hippürik asit (Hopkins & Williams, Chockwell, England), p-florobenzoik asit (Aldrich), p-klorobenzoik asit (Aldrich), p-metoksibenzoik asit (Aldrich), p-metilbenzoik asit (Aldrich), p-nitrobenzoik asit (Fluka), 2,4-diflorobenzaldehit (Aldrich), 2,4-diklorobenzaldehit (Aldrich), p-metoksibenzaldehit (Aldrich), benzaldehit (Acros), bifenil-4-karboksilik asit (Merck), 4-etilbenzaldehit (Aldrich), p-bromobenzaldehit (Aldrich), p-klorobenzaldehit (Aldrich), 2,6-diklorobenzaldehit (Aldrich), kalsiyum klorür (Merck)

3. BULGULAR

3.1. Tasarlanan 5-oksazolon Türevlerinin Sentezi

3.1.1. 4-Benziliden-2-feniloksazol-5(4H)-on (E1)



[Şekil 3.1] E1 bileşiğinin kimyasal formülü

0,50 g (2,79 mmol) hippürük asit (**1**; e.n: 173°C Flavio ve ark, 2010; 146-150°C Oelschlaeger ve ark, 2000) üzerine 0,28 mL benzaldehit ile birlikte bir spatül ucu kadar PPA eklenerek, reaksiyon geri çeviren soğutucu altında 90-100°C’de 4 saat süreyle gerçekleştirildi. Reaksiyon ortamı sıcakken balona buz - distile su karışımı katılıp, katı süzülerek ürün izole edildi. Ürün oluşumu İTK ile takip edildi. Elde edilen ürün kolon kromatografisi ile etilasetat:n-hekzan (1:4) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. %75 verimle saf açık sarı renkli madde elde edildi.

Erime noktası: 169.4-169.9 °C (Lit. 168-169°C – Yu ve ark, 2006)

¹H-NMR Spektrumu (Aseton-d₆) δppm:

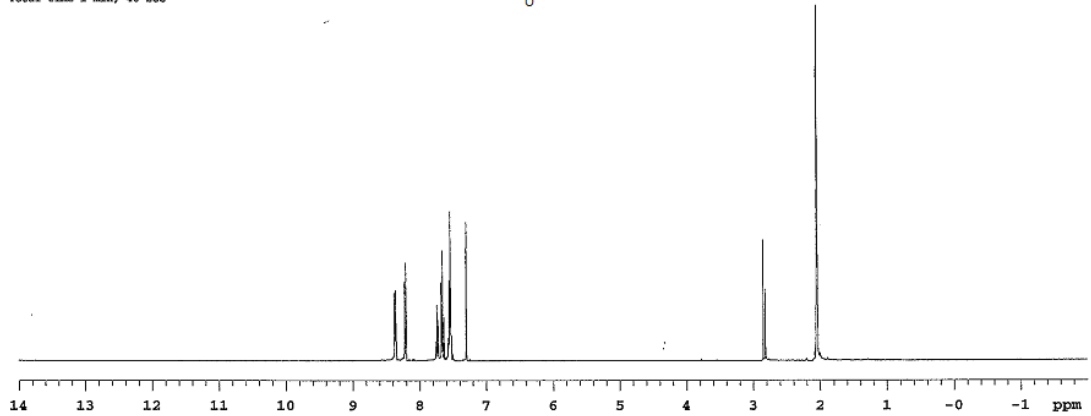
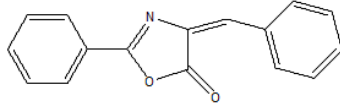
7.30 (s, 1H, =CH), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.62-7.67 (t, 2H), 7.71-7.75 (t, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.35-8.37 (d, 2H)

249-Ustleke_17Apr2009

Archive directory: /export/home/vmmr1/vmmrsys/data
 Sample directory: 249-Ustleke_17Apr2009
 File: FROTON

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

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1761522 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 1 min, 40 sec

[Şekil 3.2a] E1 kodlu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu**¹³C NMR Spektrumu (Aseton-d₆) δppm:**

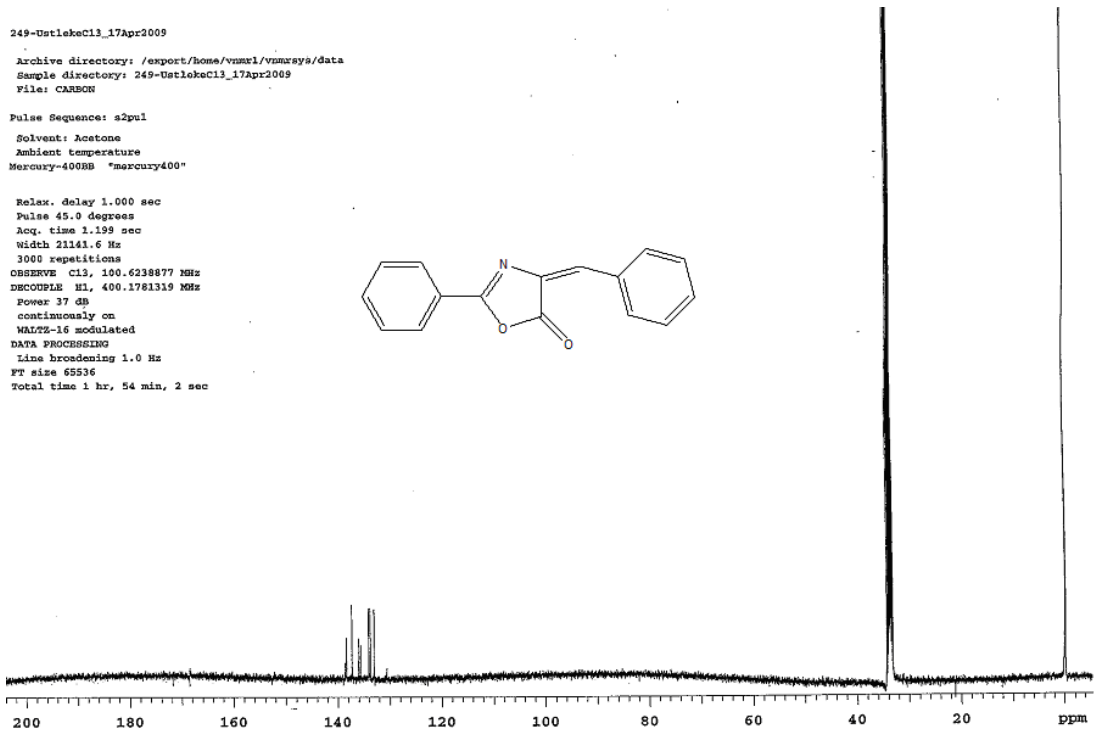
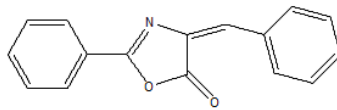
171.7, 168.5, 138.6, 138.4, 138.3, 137.2, 135.96, 135.6, 134.0, 133.7, 132.9, 130.5

249-UstlekeC13_17Apr2009

Archive directory: /export/home/vmmr1/vmmrsys/data
 Sample directory: 249-UstlekeC13_17Apr2009
 File: CARBON

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

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.198 sec
 Width 21141.6 Hz
 3000 repetitions
 OBSERVE C13, 100.6238877 MHz
 DECOUPLE H1, 400.1781319 MHz
 Power 37 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 1 hr, 54 min, 2 sec

[Şekil 3.2b] E1 kodlu bileşiğin ¹³C-NMR spektrumu

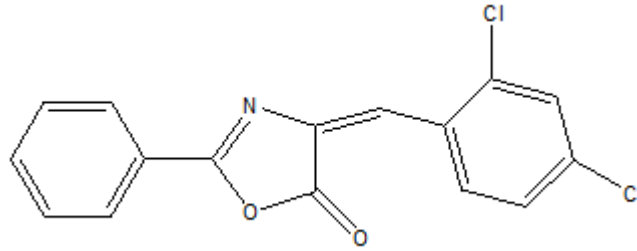
Kütle Analizi: $m/z=250.27$ (M+1)

(MA = 249)

Elementel Analizi: $C_{16}H_{11}NO_2$

	Hesaplanan	Analiz
% C =	%77,11	%76,77
% H =	%4,42	%4,26
% N =	%5,62	%5,97

3.1.2. 4-(2,4-Diklorobenziliden)-2-feniloksazol-5(4H)-on (E2)



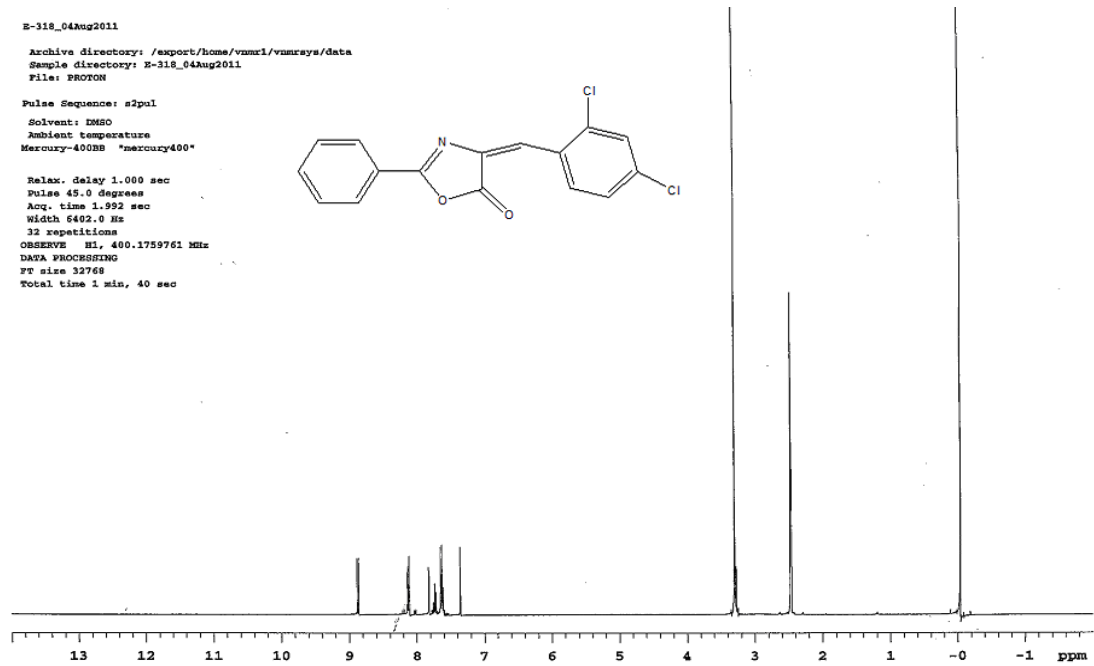
[Şekil 3.3] E2 bileşiğinin kimyasal formülü

0,50 g (2,79 mmol) hippürük asit üzerine 2,79 mmol 2,4-diklorobenzaldehit ile E1 bileşiğindeki yöntem ile aynı şekilde sentezlendi. Elde edilen ürün kolon kromatografisi yöntemiyle etilasetat:n-hekzan (1:9) çözücü sistemiyle saflaştırıldı. %71,2 verimle saf sarı renkli madde elde edildi.

Erime noktası: 171.9-173.5 °C (Lit. 181-183°C – Khosropour ve ark, 2011)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

7.35 (s, 1H, =CH), 7.61-7.65 (m, 3H), 7.71-7.75 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.86 (d, 1H)



[Şekil 3.4] E2 kodlu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu

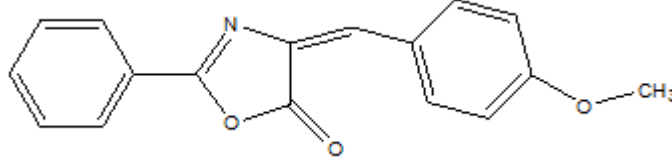
Kütle Analizi: 318, 320, 322 (M^+ , $M+2$, $M+4$) (9:6:1)

(MA = 318)

Elementel Analizi: $C_{16}H_9Cl_2NO_2$

	Hesaplanan	Analiz
% C =	%60,38	%60,02
% H =	%2,83	%3,03
% N =	%4,40	%4,52

3.1.3. 4-(4-Metoksibenziliden)-2-feniloksazol-5(4H)-on (E3)



[Şekil 3.5] E3 bileşiğinin kimyasal formülü

0,50 g (2,79 mmol) hippürük asit üzerine 0,34 mL p-metoksibenzaldehit ile E1 bileşiğindeki yöntem ile aynı şekilde sentezlendi. Elde edilen ürün kolon kromatografisi yöntemiyle etilasetat:n-hekzan (1:9) çözücü sistemiyle saflaştırıldı. %68,4 verimle saf sarı renkli madde elde edildi.

Erime noktası: 144.8 °C (Lit. 153-155°C – Khosropour ve ark, 2011)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm: İzomer karışımı şeklinde spektrum elde edilmiştir.

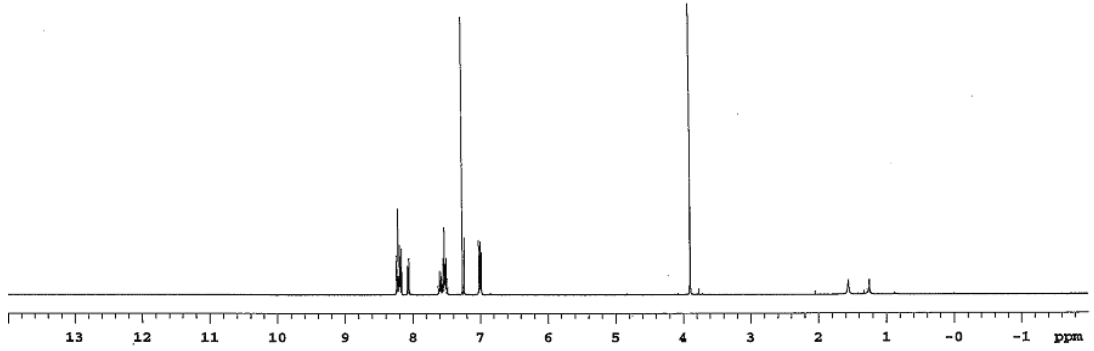
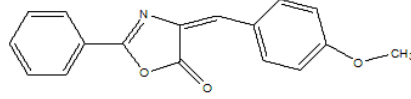
3.9 (d, 6H, -OCH₃), 6.98-7.01 (m, 4H), 7.23 (s, 1H, =CH), 7.26 (s, 1H, =CH), 7.49-7.62 (m, 6H), 8.05-8.08 (d, 2H), 8.16-8.24 (m, 6H)

Esgl 279_23May2011

Archive directory: /export/home/vmm1/vmmrns/data
 Sample directory: Esgl-279_23May2011
 File: PROTON

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

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE F1, 400.1740753 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec



[Şekil 3.6] E3 kodlu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu

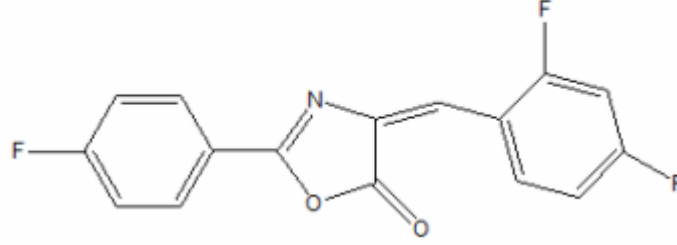
Kütle Analizi: m/z = 280.7 (M+1)

(MA = 279)

Elementel Analizi: C₁₇H₁₃NO₃·0.25H₂O

	Hesaplanan	Analiz
% C =	%71,95	%71,99
% H =	%4,79	%4,77
% N =	%4,94	%4,59

3.1.4. 4-(2,4-Diflorobenziliden)-2-(4-florofenil)oksazol-5(4H)-on (E4)



[Şekil 3.7] E4 bileşiğinin kimyasal formülü

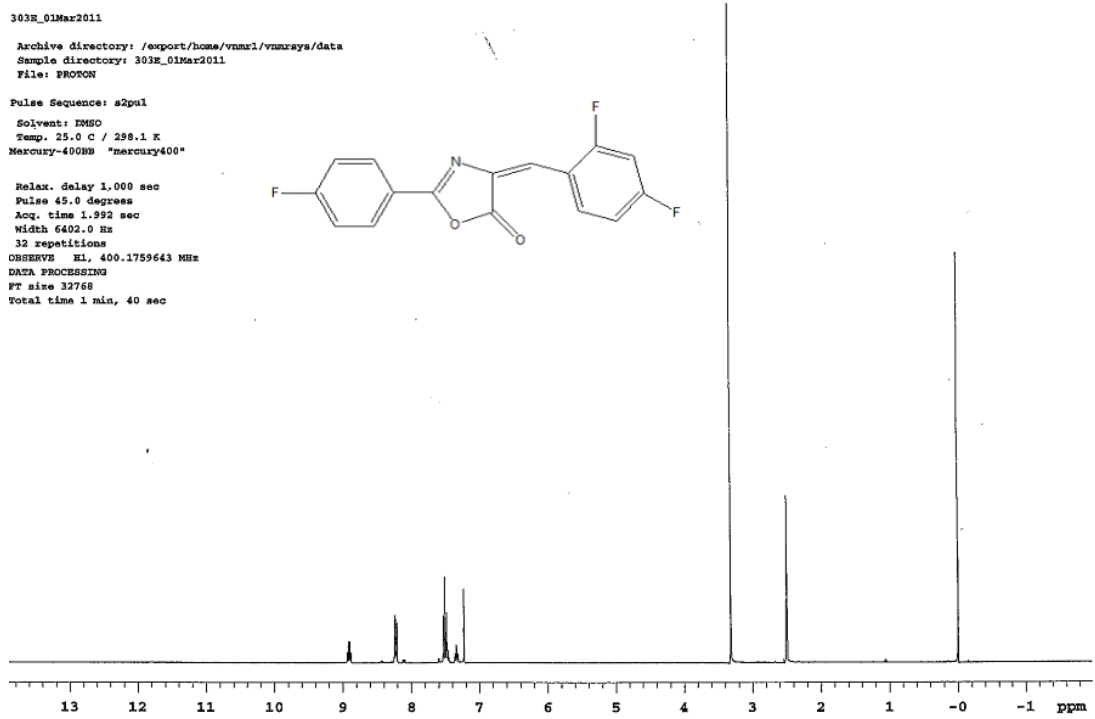
0,50 g (3,57 mmol) *p*-florobenzoik asit üstüne 5 mL SOCl₂ eklenerek reaksiyon geri çeviren soğutucu altında 90°C’de 5 saat süreyle gerçekleştirildi. Döner buharlaştırıcı ile SOCl₂ uçurulduktan sonra madde 3 kez toluenle yıkanarak yine döner buharlaştırıcı yardımıyla uçuruldu. 3,57 mmol glisin, 5 mL 0,5M NaOH çözeltisinde buz banyosu içinde çözüldü. Bu çözelti tolueni uçurulmuş katının üzerine yavaşça eklendikten sonra, buz banyosunda 1 saat karıştırıldı. Ardından oda sıcaklığında 2 saat karıştırılarak reaksiyona girmesi sağlandı. 2N HCl çözeltisi ile karışım asitlendirilip süzülde. Elde edilen katının (**2**; e.n: 163-165°C – Benvenuti ve ark, 1998) saflık kontrolünü yapmak için İTK yönteminden faydalanıldı.

Sentezlenen *p*-fluorohippürik asitten (**2**, beyaz katı) 0,30 g (1,5 mmol) tartılarak üzerine 0,17 mL 2,4-diflorobenzaldehit ve bir spatül ucu kadar PPA eklenerek, reaksiyon geri çeviren soğutucu altında 90-100°C’de 4 saat süreyle gerçekleştirildi. Reaksiyon ortamına buz - distile su karışımı katılıp, çöken ham ürün süzülerek izole edildi. Elde edilen ürün kolon kromatografisi yöntemiyle etilasetat:n-hekzan (1:9) çözücü sistemiyle saflaştırıldı. Kolon kromatografisi sonucu elde edilen katı etanolde ısıtarak çözünüp su ilavesi ile kristallendirildi elde edilen katı tekrar etanolde ısıtarak çözünüp rekrystallize edildi. %13,8 verimle saf sarı renkli madde elde edildi.

Erime noktası: 229.4-231.3 °C

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

7.23 (s, 1H, =CH), 7.31-7.36 (t, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H), 8.21-8.24 (dd, 2H), 8.87-8.93 (q, 1H)



[Şekil 3.8] E4 kodlu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu

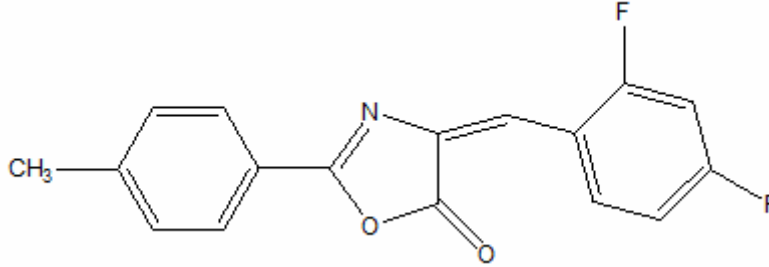
Kütle Analizi: m/z = 350.79 (M+47)

(MA =303)

Elementel Analizi: C₁₆H₈F₃NO₂

	Hesaplanan	Analiz
% C =	%63,37	%63,02
% H =	%2,64	%2,62
% N =	%4,62	%4,70

3.1.5. 4-(2,4-Diflorobenziliden)-2-*p*-toliloksazol-5(4*H*)-on (E5)



[Şekil 3.9] E5 bileşiğinin kimyasal formülü

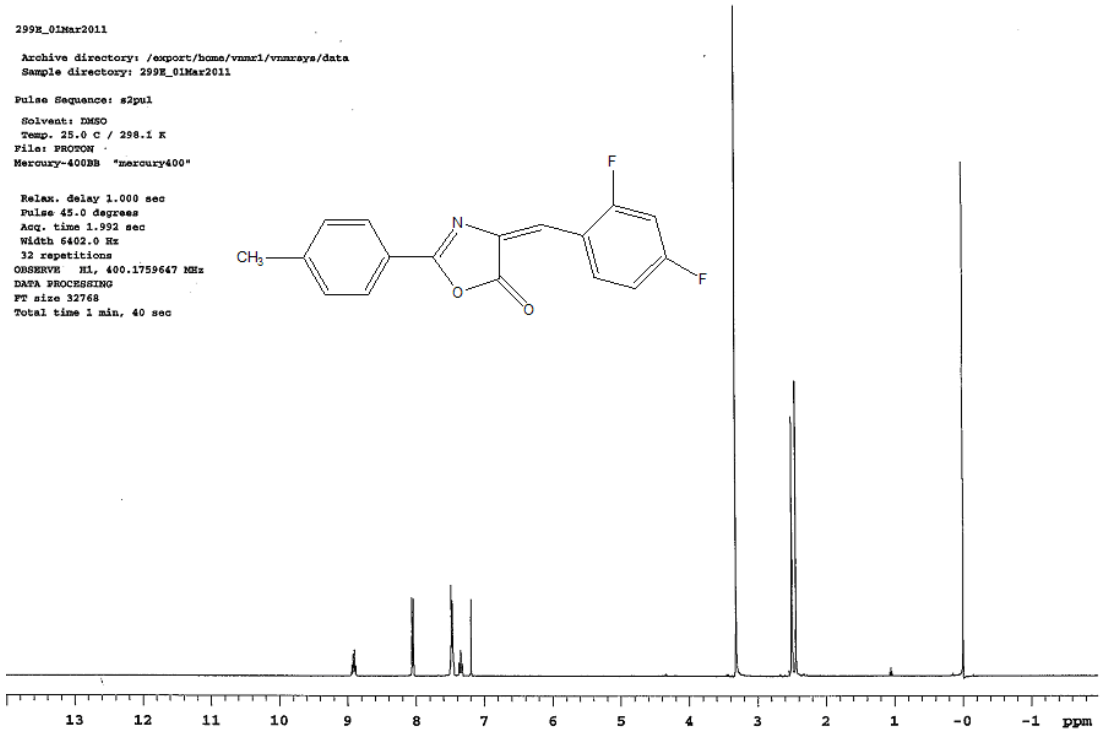
0,50 g (3,68 mmol) *p*-Metilbenzoik asit başlangıç maddesi kullanılarak ve E4 de verilen yöntem ile aynı şekilde *p*-metilhippürik asit (**3**; e.n: 184°C – Desai ve ark, 2005) sentezi gerçekleştirildi.

Sentezlenen *p*-metilhippürik asitten (**3**, beyaz katı) 0,30 g (1,55 mmol) tartılmış ve 0,17 mL 2,4-diflorobenzaldehit ile beraber E4 de verilen yöntem kullanılarak tasarlanan ürünün (E5) sentezi gerçekleştirildi. Etilasetat:n-hekzan (1:4) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %29,3 verimle saf sarı renkli madde elde edildi.

Erime noktası: 196.9 °C

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

2.44 (s, 3H, -CH₃), 7.19 (s, 1H, =CH), 7.32-7.36 (t, 1H), 7.44-7.49 (m, 3H), 8.04-8.06 (d, 2H), 8.87-8.93 (q, 1H)



[Şekil 3.10] E5 kodlu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu

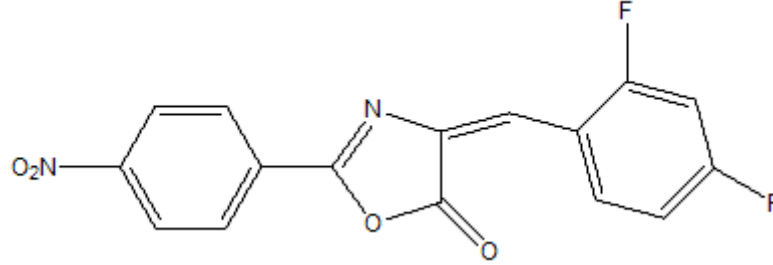
Kütle Analizi: m/z = 346.81 (M+47)

(MA = 299)

Elementel Analizi: C₁₇H₁₁F₂NO₂

	Hesaplanan	Analiz
% C =	%68,23	%68,03
% H =	%3,68	%3,54
% N =	%4,44	%4,78

3.1.6. 4-(2,4-Diflorobenziliden)-2-(4-nitrofenil)oksazol-5(4H)-on (E6)



[Şekil 3.11] E6 bileşiğinin kimyasal formülü

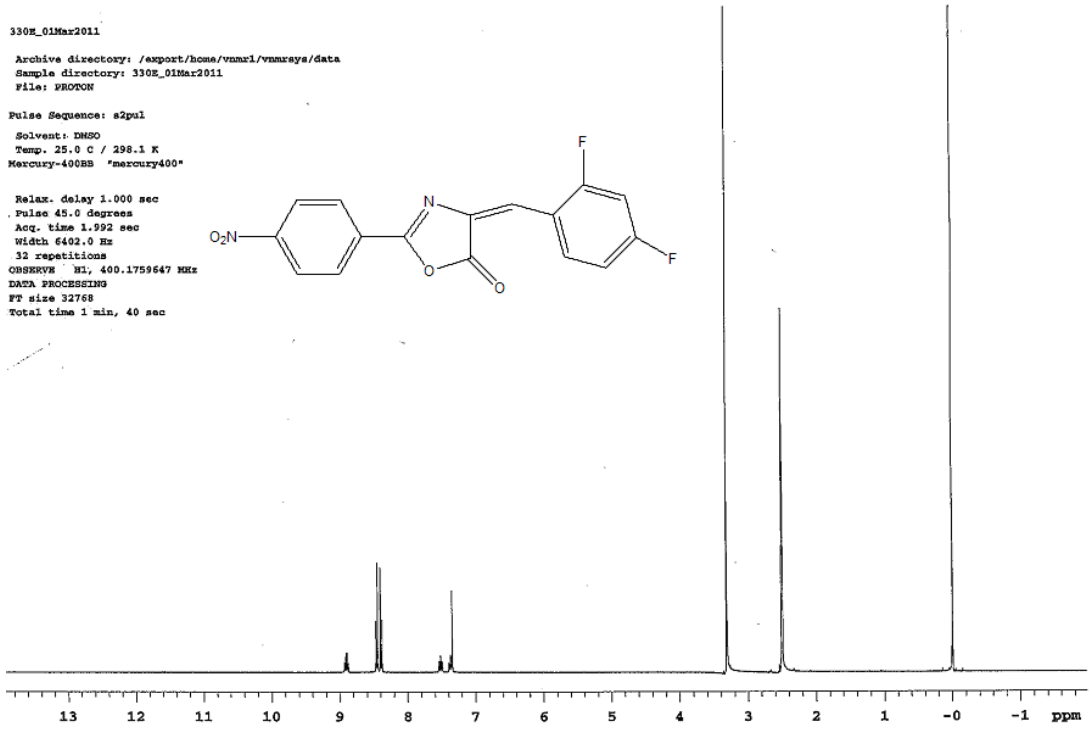
0,50 g (2,99 mmol) *p*-Nitrobenzoik asit başlangıç maddesi kullanılarak ve E4 de verilen yöntem ile aynı şekilde *p*-nitrohippürik asit (**4**; e.n: 133-135°C, Benvenuti ve ark, 1998) sentezi gerçekleştirildi.

Sentezlenen *p*-nitrohippürik asitten (**4**, beyaz katı) 0,30 g (1,3 mmol) tartılarak E4 de verilen yöntem ile 0.15 mL 2,4-diflorobenzaldehit kullanılarak tasarlanan ürünün (E6) sentezi gerçekleştirildi. Etilasetat:n-hekzan (1:4) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %13,7 verimle saf sarı renkli madde elde edildi.

Erime noktası: 227.5 °C

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

7.34 (s, 1H, =CH), 7.37 (t, 1H, H₆), 7.51 (t, 1H, H₃), 8.36-8.48 (dd, 4H, Ar-H), 8.86-8.94 (q, 1H, H₅)



[Şekil 3.12] E6 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

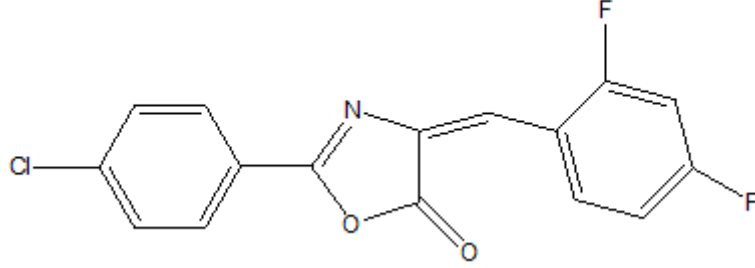
Kütle Analizi: $m/z = 377.96$ (M+47)

(MA = 330)

Elementel Analizi: $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$

	Hesaplanan	Analiz
% C =	%57,88	%57,48
% H =	%2,49	%2,59
% N =	%8,48	%8,29

3.1.7. 4-(2,4-Diflorobenziliden)-2-(4-klorofenil)oksazol-5(4H)-on (E7)



[Şekil 3.13] E7 bileşiğinin kimyasal formülü

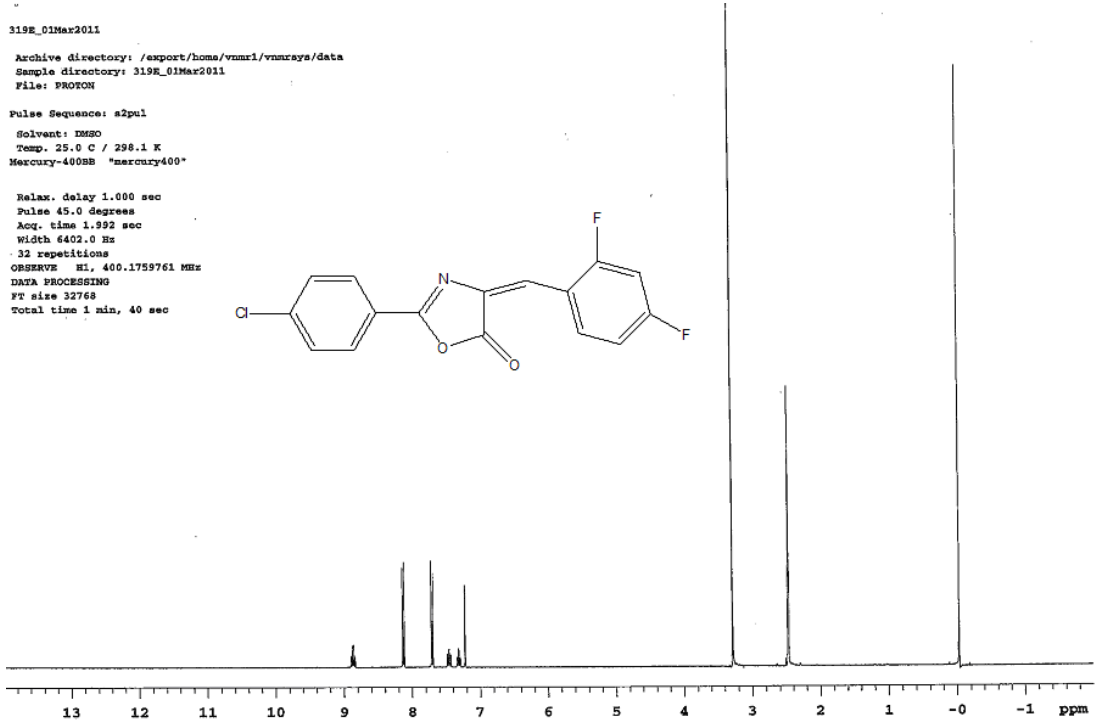
0,50 g (3,21 mmol) *p*-Klorobenzoik asit başlangıç maddesi kullanılarak E4 de verilen yöntem ile aynı şekilde *p*-klorohippürik asit (**5**; e.n: 176°C, Novello ve ark, 1926) sentezi gerçekleştirildi.

Sentezlenen *p*-klorohippürik asitten (**5**, beyaz katı) 0,30 g (1,41 mmol) tartılarak E4 de verilen yöntem ile 0.15 mL 2,4-diflorobenzaldehit kullanılarak tasarlanan ürünün (E7) sentezi gerçekleştirildi. Etilasetat:n-hekzan (1:4) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %17,7 verimle saf sarı renkli madde elde edildi.

Erime noktası: 238.1-240.3 °C

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

7.22 (s, 1H, =CH), 7.29-7.34 (t, 1H), 7.43-7.48 (t, 1H), 7.69-7.72 (d, 2H), 8.11-8.14 (d, 2H), 8.84-8.90 (q, 1H)



[Şekil 3.14] E7 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

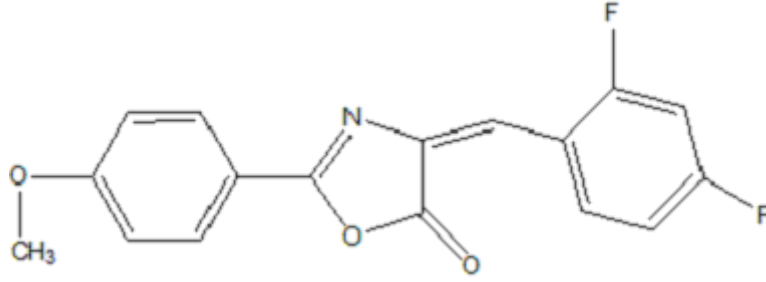
Kütle Analizi: $m/z = 366.79$ (M+47)

(MA = 319)

Elementel Analizi: $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{ClF}_2\text{NO}_2$

	Hesaplanan	Analiz
% C =	%60,11	%60,08
% H =	%2,52	%2,54
% N =	%4,39	%4,51

3.1.8. 4-(2,4-Diflorobenziliden)-2-(4-metoksifenil)oksazol-5(4H)-on (E8)



[Şekil 3.15] E8 bileşiğinin kimyasal formülü

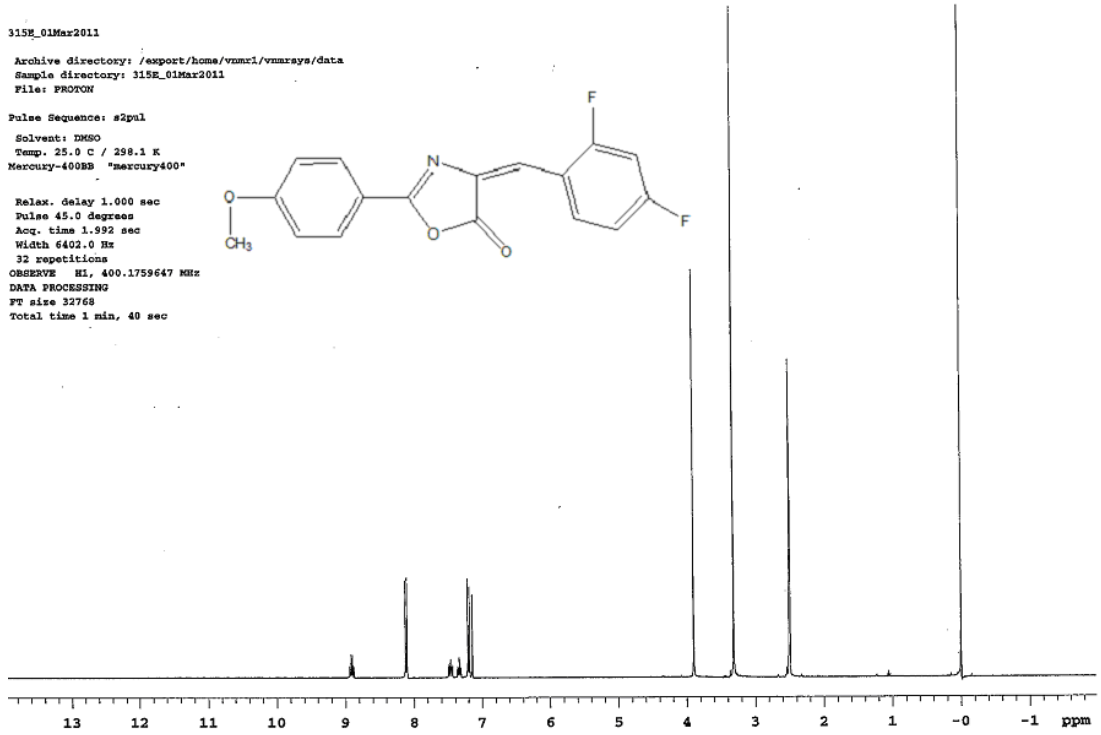
0,50 g (3,29 mmol) p-Metoksibenzoik asit başlangıç maddesi kullanılarak E4 de verilen yöntem ile aynı şekilde p-metoksihippürik asit (6; e.n: 145-149°C, Mariappan ve ark, 2004) sentezi gerçekleştirildi.

Sentezlenen p-metoksihippürik asitten (6, beyaz katı) 0,30 g (1,44 mmol) tartılarak E4 de verilen yöntem ile 0.16 mL 2,4-diflorobenzaldehit kullanılarak tasarlanan ürünün (E8) sentezi gerçekleştirildi. Etilasetat:n-hekzan (1:4) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %22 verimle saf sarı renkli madde elde edildi.

Erime noktası: 197.7 °C

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

3.90 (s, 3H, -OCH₃), 7.14 (s, 1H, =CH), 7.18-7.21 (dd, 2H), 7.31-7.36 (t, 1H), 7.43-7.49 (t, 1H), 8.09-8.13 (dd, 2H), 8.87-8.94 (q, 1H)



[Şekil 3.16] E8 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

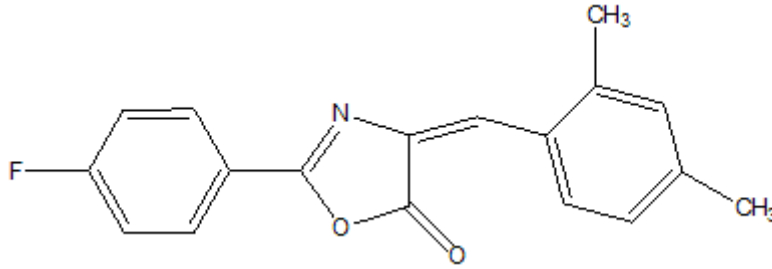
Kütle Analizi: $m/z = 316.8$ (M+1)

(MA = 315)

Elementel Analizi: $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_3$

	Hesaplanan	Analiz
% C =	%64,76	%64,51
% H =	%3,49	%3,54
% N =	%4,44	%4,43

3.1.9. 4-(2,4-Dimetilbenziliden)-2-(4-florofenil)oksazol-5(4H)-on (E9)



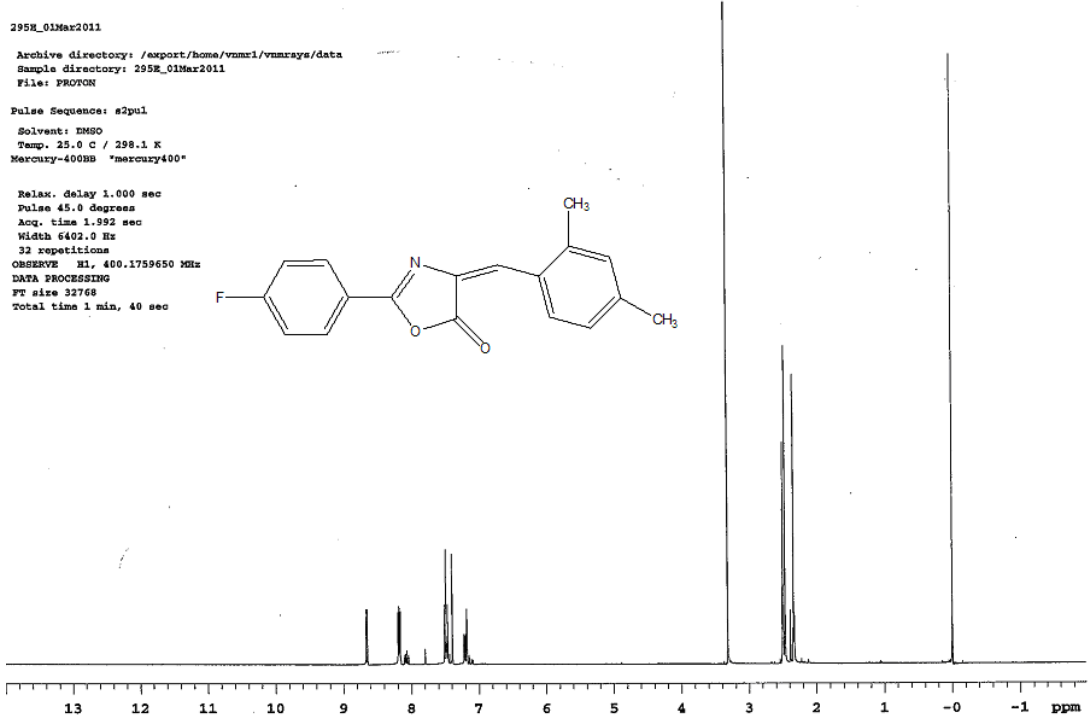
[Şekil 3.17] E9 bileşiğinin kimyasal formülü

p-Fluoro hippürik asit (**2**) 0,30 g (1,5 mmol) tartılarak E4 de verilen yöntem ile 0.21 mL 2,4-dimetilbenzaldehit kullanılarak tasarlanan ürünün (**E9**) sentezi gerçekleştirildi. Etilasetat:n-hekzan (1:9) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %70,2 verimle saf sarı renkli madde elde edildi.

Erime noktası: 159.7-160.3 °C

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

2.34 (s, 3H, -CH₃), 2.47 (s, 3H, -CH₃), 7.18 (s, 1H, H₃), 7.21 (d, 1H, H₅), 7.39 (s, 1H, =CH), 7.48 (t, 2H, Ar-H), 8.16-8.19 (dd, 2H, Ar-H), 8.65 (d, 1H, H₆)



[Şekil 3.18] E9 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

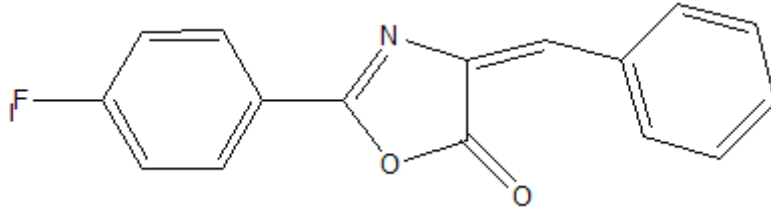
Kütle Analizi: 328.7 (M+33)

(MA = 295)

Elementel Analizi: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$

	Hesaplanan	Analiz
% C =	%73,22	%73,18
% H =	%4,75	%4,58
% N =	%4,75	%4,84

3.1.10. 4-Benziliden-2-(4-florofenil)oksazol-5(4H)-on (E10)



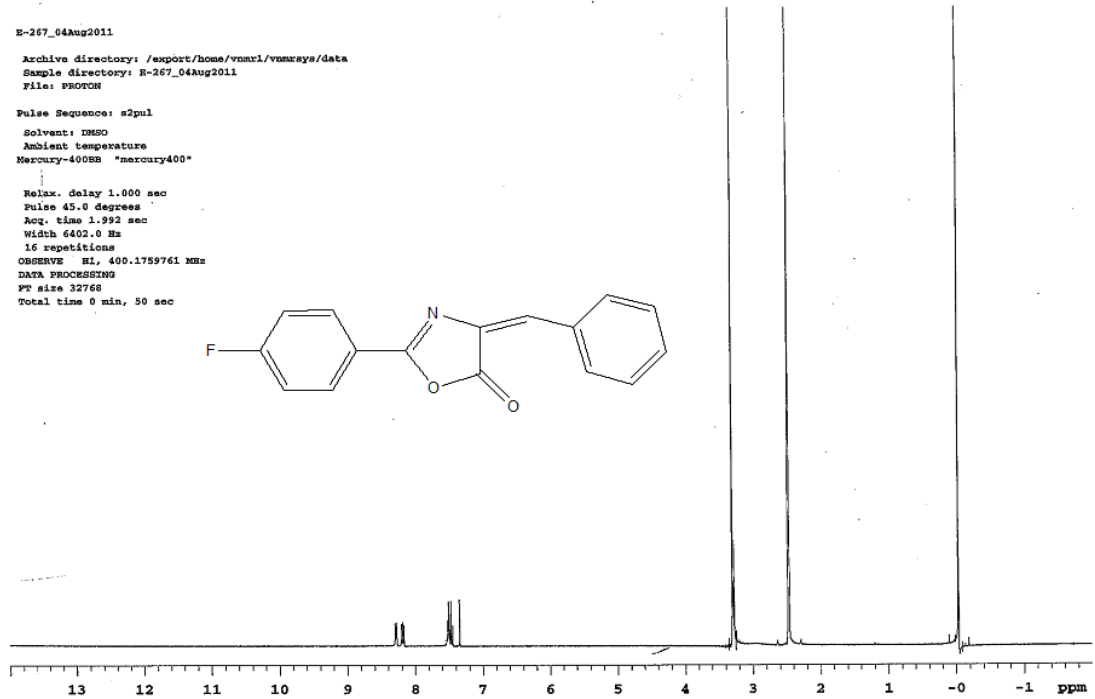
[Şekil 3.19] E10 bileşiğinin kimyasal formülü

p-Fluoro hippürük asit (**2**) 0,30 g (1,5 mmol) tartılarak E4 de verilen yöntem ile 0.15 mL benzaldehit kullanılarak tasarlanan ürünün (E10) sentezi yapıldı. Etilasetat:n-hekzan (1:4) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %19,5 verimle saf sarı renkli madde elde edildi.

Erime noktası: 218.2 °C

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

7.33 (s, 1H- =CH), 7.44-7.53 (m, 5H), 8.17-8.20 (m, 2H), 8.27-8.30 (d, 2H)



[Şekil 3.20] E10 kodlu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu

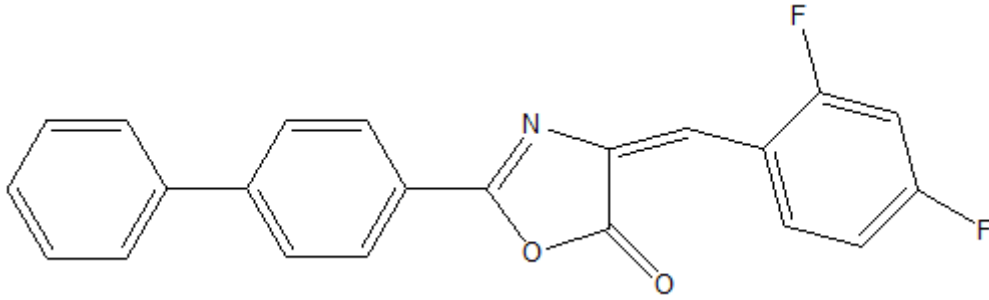
Kütle Analizi: $m/z = 300.9$ (M+33)

(MA = 267)

Elementel Analizi: $C_{16}H_{10}FNO_2 \cdot 0.1H_2O$

	Hesaplanan	Analiz
% C =	%71,42	%71,05
% H =	%3,82	%3,80
% N =	%5,21	%5,21

3.1.11. 4-(2,4-Diflorobenziliden)-2-[(4-fenil)fenil]oksazol-5(4H)-on (E11)



[Şekil 3.21] **E11** bileşiğinin kimyasal formülü

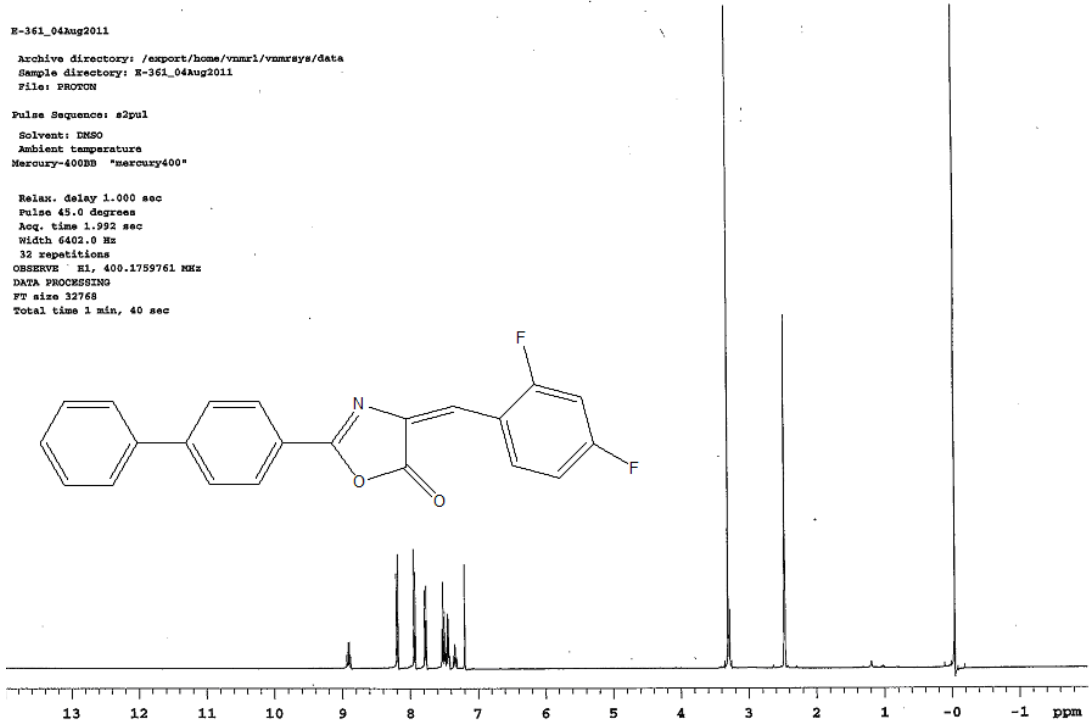
0,50 g (2,53 mmol) Bifenil-4-karboksilik asit başlangıç maddesi kullanılarak **E4** de verilen yöntem ile aynı şekilde *p*-fenil hippürik asit (**7**; e.n: 218-219°C, Bannwarth ve ark, 2004) sentezi gerçekleştirildi.

Sentezlenen *p*-fenil hippürik asitten (**7**, beyaz katı) 0,30 g (1,18 mmol) tartılarak **E4** de verilen yöntem ile 0.13 mL 2,4-diflorobenzaldehit kullanılarak tasarlanan ürünün (**E11**) sentezi gerçekleştirildi. Etilasetat:n-hekzan (1:4) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %14,6 verimle saf sarı renkli madde elde edildi.

Erime noktası: 213.4-215.9 °C

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

7.19 (s, 1H, =CH), 7.31-7.36 (t, 1H), 7.42-7.53 (m, 4H), 7.76-7.87 (d, 2H), 7.92-7.94 (d, 2H), 8.17-8.19 (d, 2H), 8.87-8.93 (q, 1H)



[Şekil 3.22] E11 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

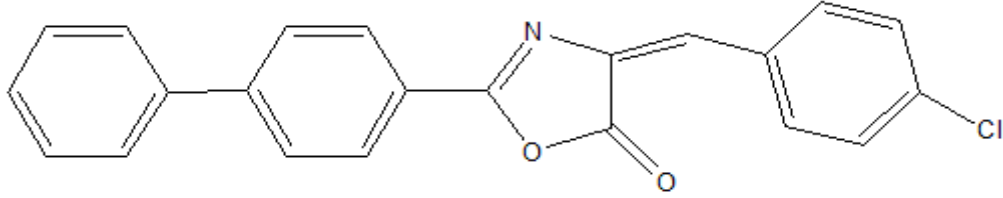
Kütle Analizi: $m/z = 362.9$ (M+1)

(MA = 361)

Elementel Analizi: $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2$

	Hesaplanan	Analiz
% C =	%73,13	% 73,16
% H =	%3,60	% 3,95
% N =	%3,88	%3,83

3.1.12. 4-(4-Klorobenziliden)-2-[(4-fenil)fenil]oksazol-5(4H)-on (E12)



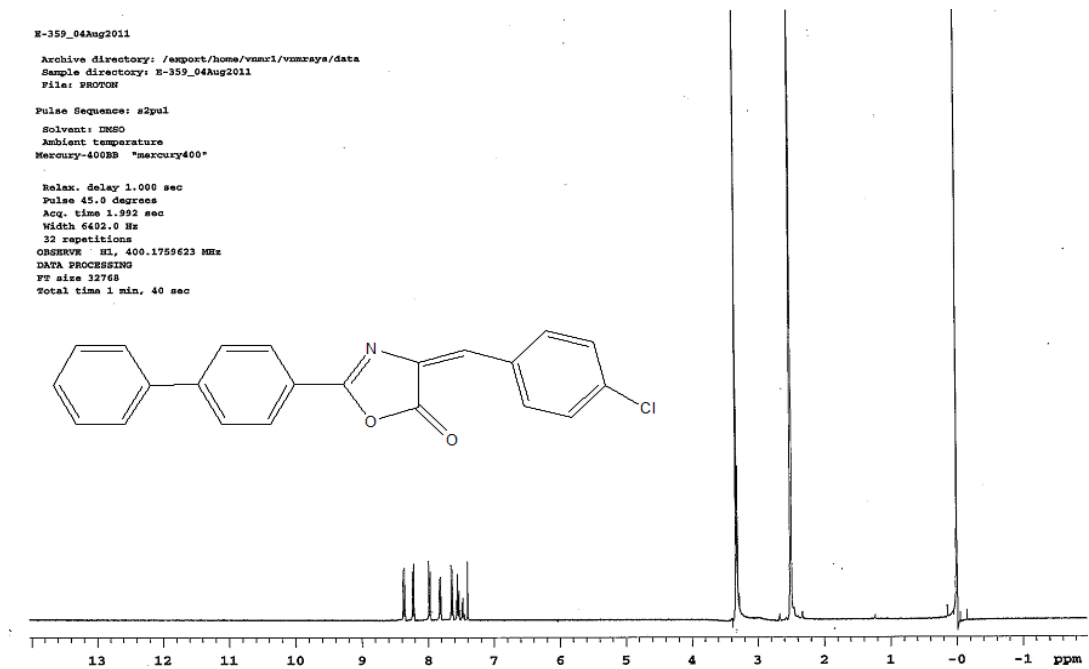
[Şekil 3.23] E12 bileşiğinin kimyasal formülü

Sentezlenen *p*-fenil hippürik asitten (**7**, beyaz katı) 0,30 g (1,18 mmol) tartılarak **E4** de verilen yöntem ile 0.166 g *p*-kloro benzaldehit kullanılarak tasarlanan ürünün (**E12**) sentezi gerçekleştirildi. Etilasetat:n-hekzan (1:4) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %13,9 verimle saf sarı renkli madde elde edildi.

Erime noktası: 193.2-195.9 °C

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

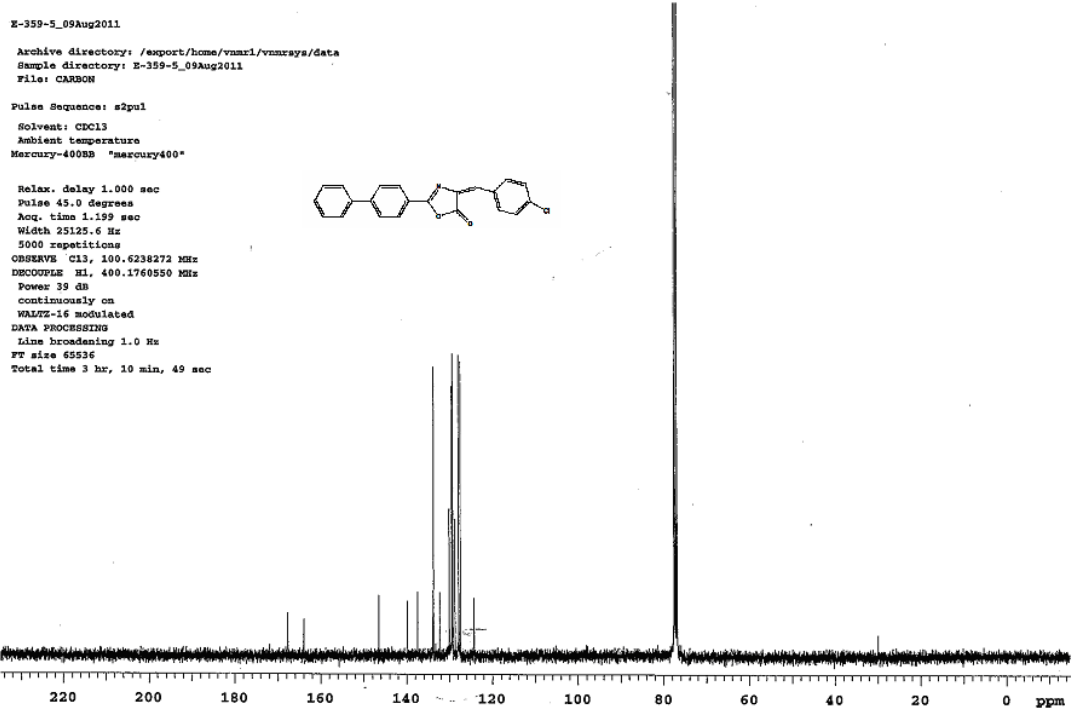
7.39 (s, 1H, =CH), 7.47 (t, 1H), 7.53-7.57 (t, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 8.36 (d, 2H)



[Şekil 3.24a] E12 kodlu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu

¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

124.31, 127.48, 127.85, 128.73, 129.20, 129.29, 129.49, 130.04, 132.30, 133.74,
133.95, 137.47 139.86, 146.52, 163.97, 167.66



[Şekil 3.24b] E12 kodlu bileşğin ¹³C-NMR spektrumu

Kütle Analizi: m/z = 360.7 (M+1)

(MA = 359)

Elementel Analizi: C₂₂H₁₄ClNO₂·0.2 H₂O

	Hesaplanan	Analiz
% C =	%72,71	% 72,71
% H =	%3,99	% 4,18
% N =	%3,85	%3,90

3.3. Sentezlenen Türevlerin Mikrobiyolojik Etkilerinin Saptanması *

3.3.1. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Çalışmaları

Bu çalışmada sentezlenen toplam 12 sonuç bileşiğin *in vitro* antibakteriyel aktivitelerinin belirlenmesi amacıyla “Tüp Dilüsyon Yöntemi” kullanılmıştır. Bu yöntemde antibakteriyel etki çalışması için ampisilin ve antifungal etki çalışması için de flukonazol standart madde olarak seçilmiştir.

Mikroorganizmalar :

<i>Escherichia coli</i>	ATC 25922
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATC 25923
<i>Candida albicans</i>	ATC 10231
<i>Bacillus subtilis</i>	ATC 6633
<i>MRSA</i> (Metisiline dirençli <i>Staph. aureus</i>)	ATC 43300

Besiyerleri :

Mikroorganizmaların 18-24 saatlik kültürleri Tryptic Soy Agar (TSA) (Difco) da yapıldı. Makrodilüsyon Broth yönteminde mikroorganizmaların belirli konsantrasyonlarda süspansiyonlarını hazırlamak ve maddelerin çift katlı dilüsyonlarını yapmak için ise “Mueller-Hinton Broth ” besiyeri (Difco) kullanıldı.

*Mikrobiyolojik etki çalışmaları Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Nurten ALTANLAR ve Dr. Müjde ERYILMAZ tarafından yapılmıştır.

3.3.2. Tüp Dilüsyon Yöntemi

Tüp dilüsyon yönteminde (National Committee., 2000), 1'er mL steril tüplere bölünen Mueller-Hinton Broth ve Sabouraud Dextrose Broth besiyerileri her madde, her bakteri ve fungus suşu için 9'ar tüplük seriler halinde hazırlandı. Bileşiklerin tartımları yapılarak % 100'lük propilenglikol (PEG)'de çözüldü. Her serinin birinci tüpüne 1 mL çözelti aktarılıp 3 mL distile suyla seyreltildi. Son tüpten artan 1 mL dışarı atıldı. Bakterilerin bir gecelik kültüründen 5 mL steril serum fizyolojik içinde hazırlanan 0.5 McFarland bulanıklığındaki süspansiyonları, Mueller-Hinton Broth besiyerinde yüz katı sulandırıldı (1.10^6 CFU/mL). Bu karışımdan kendi serilerinin tüplerine 1'er mL aktarıldı. İlk deney tüpünde madde konsantrasyonu 200 µg/mL ve PEG konsantrasyonu % 25'e ayarlandı. İlk tüp yüksek PEG konsantrasyonu nedeniyle deneylerde hesaba katılmadı, böylece çözücü etkisi (PEG) tamamen bertaraf edilmiş oldu. Kontrol maddesi olarak kullanılan ampisilin ve flukonazolün de aynı şekilde dilüsyonları hazırlandı. Bakteriler için $37\pm 1^\circ\text{C}$ 'de 18-24 saatlik, funguslar için $25\pm 1^\circ\text{C}$ 'de 2-5 günlük inkübasyondan sonra her seride üremenin görülmediği son tüpteki madde miktarı Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) olarak belirlendi (Çizelge 3.1).

[Çizelge 3.1] Sentezlenen ürünlerin antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçları (MİK, µg/mL)

Bileşik	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>MRSA</i>
E2	100	50	100	100	100
E3	100	12.5	100	100	100
E4	100	100	100	100	100
E5	100	100	50	100	100
E6	100	50	100	100	-
E7	100	50	25	100	100
E11	100	50	25	100	-
Ampisilin	1.78	-	3.125	3.125	25
Flukonazol	-	3.125	-	-	-

4. TARTIŞMA

Bu yüksek lisans tezinin konusu oksazolidinon halka yapısı taşıyan yeni bazı heterosiklik türevler sentezlemek, sentezlenen bileşiklerin kütle spektroskopisi, NMR ve elementel analiz yöntemleri ile yapılarını aydınlatmak ve antibakteriyel ve antifungal aktiviteler açısından *in vitro* ortamda etkilerini test etmektir.

Tedavide kullanılan antifungal ilaçların etken maddeleri imidazol veya triazol yapısı taşımasına rağmen yapılan birçok çalışmada 5-oksazolon yapısı taşıyan türevlerin de mikroorganizmalara karşı etki gösterdiği görülmektedir. Klinikte kullanılan yegane oksazolidinon türevi linezoliden hareketle sentezlenen 5-oksazolon yapısı taşıyan türevlerin antimikrobiyal aktiviteleri *C. albicans*, *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis* ve MRSA'ya karşı test edilmiştir.

4-(Süstitübenziliden)-2-feniloksazol-5(4*H*)-on türevlerinin (**E1-E3**) sentezi için başlangıç maddesi olarak hippürik asit kullanılmış ve PPA varlığında farklı aromatik aldehitlerle sonuç ürünlere ulaşılmıştır.

4-(Süstitübenziliden)-2-(süstitüefenil)oksazol-5(4*H*)-on (**E4-E10**) türevlerini sentezlemek için öncelikle 4. konumunda fluoro, metil, nitro, kloro ve metoksi süstitüentleri taşıyan benzoik asitlerin tiyonil klorür ile reaksiyonunda açilklorür türevlerine ulaşılmıştır. Açilklorür türevleri glisin içeren sodyum hidroksit çözeltisi ile önce buz banyosunda, sonrasında oda sıcaklığında karıştırılmış, ortam HCl ile asitlendirilerek istenilen hippürik asit türevlerine (**2-7**) ulaşılmıştır. Daha sonra bu sentezlenen ara ürünlerin PPA varlığında farklı aromatik aldehitlerle reaksiyonu sonucunda siklizasyon basamağı gerçekleştirilmiş ve istenilen 5-oksazolon türevleri elde edilmiştir.

4-(Süstitübenziliden)-2-(4-fenil)-feniloksazol-5(4*H*)-on (**E11-E12**) türevlerinin sentezinde ise başlangıç maddesi olarak bifenil-4-karboksilik asit kullanılmıştır. Benzer şekilde tiyonil klorür ile reaksiyonun ardından glisinli sodyum hidroksit çözeltisi içinde önce buz banyosunda sonra oda sıcaklığında karıştırılmıştır.

Ardından HCl ile asitlendirilerek istenen hippürük asit türevi elde edilmiştir. Daha sonraki basamakta bu ara ürünün 2,4-difluoro benzaldehit ve p-kloro benzaldehit ile PPA varlığındaki reaksiyonu sonucu halka kapanmasıyla istenilen 5-oksazolön türevlerine (**E11**, **E12**) ulaşılmıştır.

Bu şekilde 6 adet ara ürün ve 9 adet orijinal olmak üzere toplam 12 adet sonuç ürün sentezlenmiştir (**E1-E12**). Ara ürünlerin bazılarının yapı aydınlatılması yapılmaksızın diğer basamağa devam edilmiştir. Sonuç bileşiklerin saflık kontrolü İTK ve erime noktası ile yapılmış ve elementel analiz, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle (ESI) spektroskopisi analizleri ile beklenen kimyasal yapıları kanıtlanmıştır.

Carpy ve ark (1998), yayınladıkları araştırmada 4-(2-kloro-4,5-dimethoksibenziliden)-2-metil-5-oksazolön bileşiğindeki benzilik protonu (Ar-CH=C) 6,91 ppm'de gözlediklerini bildirmişlerdir. Sadece benzilik proton için gözlenen tek sinyal bir tek *Z*-izomerinin varlığını belirttiğini ve *E*-izomerinin düşük alanda (~7,5 ppm) absorpsiyon yaptığı rapor edilmiştir. 6,91 ppm değeri, benzer azlaktonların *Z*-izomerinin benzilik protonlarının gözlendiği 6,93-7,02 ppm aralığına uygun bir değerdir. Benzer verileri Paradisi ve ark, (2007) da yayınlamıştır. Yukarıda verilen sonuçlarla uyumlu olarak, bu tez çalışmasında sentezlediğimiz maddelerin ¹H NMR sonuçlarında Ar-CH=C protonları singlet olarak 7.14-7.40 ppm'de (1H) gözlenmiştir. Diğer aromatik halka protonları ise 8.0-9.0 ppm civarında pik vermişlerdir.

¹³C NMR spektroskopisinde 4-benziliden-2-feniloksazol-5(4*H*)-on (**E1**) bileşiği 16 C taşımaya rağmen spektrumda 12 pik, 4-(4-klorobenziliden)-2-[(4-fenil)fenil]oksazol-5(4*H*)-on (**E12**) bileşiği 18 C taşımaya rağmen spektrumda 16 pik gözlenmektedir. Benzer sonuçları Younesi ve ark (2009) da elde etmiştir.

Elektrosprey iyonizasyon (ESI) yöntemi kullanılarak yapılan kütle analizleri sonucunda **E1**, **E2**, **E3**, **E8**, **E11**, **E12** bileşikleri (M+1), **E9**, **E10** bileşikleri (M+33) ve **E4**, **E5**, **E6**, **E7** bileşikleri ise (M+47) şeklinde pik vermiştir. M+33 piki maddenin metanol, M+47 piki ise maddenin etanol tutmuş haliyle tayin edildiğini

göstermektedir. Bu bulgular diğer araştırmacıların sonuçları ile uyumludur (Huang ve ark., 1999; Kobetic ve ark., 2008). Yapısında klor taşıyan bileşiklerin (**E2**, **E12**) kütle analizi sonuçlarında gözlenen izotop pikleri beklentileri karşılamaktadır. **E2** bileşigi 2 tane klor atomuna sahiptir ve kütle analizi sonucunda izotop pikleri 9:6:1 oranında M^+ , $M+2$ ve $M+4$ olarak gözlenmiştir. **E12** bileşigi ise bir tane klor atomuna sahip bir türevidir ve izotop pikleri 3:1 oranında $M+1$ ve $M+2$ olarak gözlenmiştir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri *E. coli* ATC 25922, *S. aureus* ATC 25923, *B. subtilis* ATC 6633, MRSA ATC 43300 izolatlarına karşı *in vitro* olarak tüp dilüsyon yöntemi ile test edilmiştir. Aynı şekilde sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antifungal aktiviteleri *C. albicans* ATC 10231 izolatlarına karşı *in vitro* olarak tüp dilüsyon yöntemi ile test edilmiştir. Standart olarak antibakteriyel aktivite için ampisilin ve antifungal aktivite için flukonazol kullanılmıştır.

E1, E8, E9, E10 ve E12 bileşikleri PEG'de çözülmüş ancak distile su ile seyreltme basamağında su eklendikten sonra çökelme meydana gelmiştir. Çözeltinin bir süre ısıtılmasına rağmen çözünme sağlanamamıştır.

Sonuç bileşikler (**E2, E3, E4, E5, E6, E7, E11**) *C. albicans*'a karşı antifungal aktivite yönünden standart bileşik olarak flukonazol kullanılarak test edilmiştir. Bu bileşikler arasında en iyi aktivite 12,5 µg/mL MİK değeri ile metoksi sübstitüenti taşıyan **E3** bileşiği ile elde edilmiştir.

Antibakteriyel aktivite açısından değerlendirilen bileşikler (**E2, E3, E4, E5, E6, E7, E11**) ampisilin standardı kullanılarak *E. coli*, MRSA ve *B. subtilis*'e karşı test edilmiştir ve MİK değeri 100 µg/mL'dir. *S.aureus*'a karşı en etkili türevler 25 µg/mL MİK değerleriyle 4-(2,4-diflorobenziliden)-2-(4-klorofenil)oksazol-5-on (**E7**) ve 4-(2,4-diflorobenziliden)-2-(4-fenil)oksazol-5(4*H*)-on (**E11**) bileşikleridir.

ÖZET

Yeni Bazı Oksazolidinon Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatılması, Antibakteriyel ve Antifungal Aktivitelerinin İncelenmesi

Bu tez çalışmasında 6 ara ürün, ve [4-(süstitübenziliden)-2-(süstitüefenil)oksazol-5(4H)-on] yapısına sahip 3 bilinen 9 orijinal olmak üzere 12 sonuç ürün (**E1-E12**) sentezlenmiştir. **E1-E3** türevlerinin sentezi, ticari hippürik asidin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı tek basamaklı reaksiyonla gerçekleştirilmiştir. **E4-E12** türevlerinin sentezi, ticari olarak satın alınan benzoik asit türevlerinin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı üç basamaklı reaksiyonla gerçekleşmiştir. İlk olarak benzoik asit türevleri ilgili açiklorürlerine ardından hippürik asit türevlerine dönüştürülmüştür. Sonrasında da üçüncü basamak olarak halka siklizasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu basamaklardan sonra saflaştırma yöntemleri uygulanmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin saflıkları İTK ve ergime noktası tayinleri ile yapılmıştır. Yapıların aydınlatılmasında ¹H-NMR, ¹³C-NMR, Mass (ESI) ve Elementel analiz verileri ile kanıtlanmıştır. Analiz sonuçları tasarlanmış türevlerin istenen kimyasal yapıda olduklarını ve memnun edici saflıkta elde edildiklerini kanıtlar niteliktedir.

Sentezlenen türevlerin antibakteriyel aktiviteleri *in vitro* ortamda *E. coli* ATC 25922, *S. aureus* ATC 25923, *B. subtilis* ATC 6633 ve MRSA ATC 43300'ya karşı, antifungal aktiviteleri ise *C. albicans* ATC 10231'a karşı değerlendirilmiştir. **E2, E3, E4, E5, E6, E7** ve **E11** bileşikleri flukonazol standardıyla karşılaştırılarak antifungal aktivite açısından test edilmiştir ve en iyi antifungal aktiviteyi 12,5 µg/mL MİK değeriyle metoksi grubu taşıyan **E3** bileşiği göstermiştir. **E2, E3, E4, E5, E6, E7** ve **E11** ampisilin standardı kullanılarak *E. coli*, MRSA, *S. aureus* ve *B. subtilis*'e karşı antibakteriyel aktivite açısından değerlendirilmiş ve MİK değerleri 100 µg/mL'dir. **E7** ve **E11** bileşikleri *S. aureus*'a karşı bütün bileşikler arasında 25 µg/mL MİK değeri ile en iyi aktiviteyi sergilemişlerdir.

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel, Antifungal, Oksazolidinonlar, Sentez ve Yapı aydınlatılması

SUMMARY

Synthesis, Structure Elucidation, Antibacterial and Antifungal Activity Evaluation of Some Novel Oxazolidinone Derivatives

In this study, 6 intermediates and 12 (**E1-E12**) compounds which analogs of [4-(substitutedbenzylidene)-2-(substitutedphenyl)oxazol-5(4*H*)-on] were synthesized. 9 out of 12 were original compounds. **E1-E3** derivatives were synthesized with one step reaction by using hippuric acid as starting material. **E4-E12** derivatives were synthesized with two reaction steps by using benzoic acid derivatives as starting material. Firstly; benzoic acid derivatives were converted to corresponding hippuric acid derivatives then cyclization reaction were occurred as second steps. After these steps, purification procedures were applied.

The purity of the compounds were controlled by TLC, elemental analyse methods and melting point determination. Structures were elucidated by ¹H-NMR, ¹³C-NMR, and mass spectrometry (ESI method). These analysis results were accepted as evidences that desired compounds were obtained with satisfactory purities.

The *in vitro* antibacterial activity of the synthesized compounds were evaluated against *E. coli* ATC 25922, *S. aureus* ATC 25923, *B. subtilis* ATC 6633 and MRSA ATC 43300 and antifungal activity was evaluated against *C. albicans* ATC 10231. **E2, E3, E4, E5, E6, E7** and **E11** displayed good activity when compared to fluconazole. The best antifungal activity was exhibited by **E3** which bears a methoxy group with 12.5 µg/mL MIC value. **E2, E3, E4, E5, E6, E7** and **E11** showed antibacterial activity to ampicillin with 100 µg/mL MIC value against *E. coli*, *S. aureus*, MRSA and *B. subtilis*. **E7** and **E11** compounds exhibited better activity with 25 µg/mL MIC value against *S. aureus* among the synthesized compounds.

Keywords: Antibacterial, Antifungal, Oxazolidinones, Synthesis and structure elucidation.

KAYNAKLAR

- APPELBAUM, P.C., BOZDOGAN, B., (2004). Oxazolidinones: activity, mode of action and mechanism of resistance, *International Journal of Antimicrobial Agents* **23**: 113-119
- BALABAN, A., SCHIKETANZ, I., DRAGHICI, C., SARAMET, I., (2002). Aminoketone, oxazole and thiazole synthesis. Part 15.1: 2-[4-(4 Halobenzenesulphonyl)-phenyl]-5-aryloxazoles, *ARKIVOC* **2002** (Part ii): 64-72
- BANNWARTH, W., TZSCHUCKE, C.C., (2004). Fluorous-silica-supported perfluoro-tagged palladium complexes catalyze Suzuki couplings in water, *Helvetica Chimica Acta*, **87**: 2882-2889
- BENVENUTI, S., SEVERI, F., COSTANTINO, L., VAMPA, G., MELEGARI, M., (1998). Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of benzoyl-amino acid derivatives, *Il Farmaco* **53**: 439-442
- BRICKNER, S.J., HUTCHINSON, D.K., BARBACHYN, M.R., MANNINEN, P.R., ULANOWICZ, D.A., GARMON, K.C., HENDGES, S.K., TOOPS, D.S., FORD, C.W., ZURENKO, G.E., (1996). Synthesis and Antibacterial Activity of U-100592 and U-100766, Two Oxazolidinone Antibacterial Agents for the Potential Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Positive Bacterial Infections, *Journal of Medicinal Chemistry* **39**: 673-679
- BUSH, K., (1997). Antimicrobial agents, *Current Opinion in Chemical Biology* **1**: 169-175
- CÁCERES, C., ROMANELLI, G., AUTINO, J.C., VÁZQUEZ, P., PIZZIO, L., BLANCO, M., (2009). A suitable synthesis of azlactones (4-benzylidene-2-phenyloxazolin-5-ones and 4-alkylidene-2-phenyloxazolin-5-ones) catalyzed by silica-alumina supported heteropolyacids, *Applied Catalysis A: General* **352**: 208-213
- CARPY, A.J.M., HAASBROCK, P.P., OLIVER, D.W., (1998). Structure of 4-(2-chloro-4,5-dimethoxybenzylidene)-2-methyl-5-oxazolone X-ray and NMR study, *Journal of Chemical Crystallography* **28** (11): 811-814
- CHOI E.C., JO, Y.W., IM, W.B., RHEE, J.K., SHIM, M.J., KIM, W.B., (2004). Synthesis and antibacterial activity of oxazolidinones containing pyridine substituted with heteroaromatic ring, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **12**: 5909-5915
- CHOI, D., CHOI, E., (2003). Synthesis of 5-(2-hydroxyphenyl)-1,3-oxazoles and N-(2-hydroxyphenacyl)benzamides, *Bull Korean Chem Soc* **24** (2): 249-252

- D'ANDREA, S., ZHENG, Z.B., DenBLEYKER, K., FUNG-TOMC, J.C., YANG, H., CLARK, J., TAYLOR, D., BRONSON, J., (2005). Synthesis and antibacterial activity of dihydro-1,2-oxazine and -pyrazoline oxazolidinones: novel analogs of linezolid, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **15**: 2834-2839
- DAS, B., RAJARAO, A.V.S, SONALI, R., YADAV, A., RAY, A., PANDYA, M., RATTAN, A., MEHTA, A., (2009), Synthesis and biological activity of novel oxazolidinones, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **19**: 6424-6428
- DESAI, K.R., MISTRY, R.N., (2005), Studies on Synthesis of Some Novel Heterocyclic Azlactone Derivatives and Imidazolinone Derivatives and their Antimicrobial Activity, *E-Journal of Chemistry* **2** (6): 42-51
- DiDOMENICO, B., (1999). Novel antifungal drugs, *Current Opinion in Microbiology* **2**: 509-512
- EICHER, T., HAUPTMANN, S., (2003) THE CHEMISTRY of HETEROCYCLES STRUCTURES, REACTIONS, SYNTHESIS and APPLICATIONS - Second, Completely Revised and Enlarged Edition – Translated by Hans Suschitzky & Judith Suschitzky- Wiley-VCH, s: 122-131
- EGUCHI, S., TAKEUCHI, H., YANAGIDA, S., OZAKI, T., HAGIWARA, S., (1989). New Versatile Synthesis of Oxazoles by Intramolecular Aza-Wittig Reaction, *J Org Chem* **54**: 431-434
- FERREIRA, P.M.T., CASTANHEIRA, E.M.S., MONTEIRO, L.S., PEREIRA, G., VILAÇA, H., (2010). A mild high yielding synthesis of oxazole-4-carboxylate derivatives, *Tetrahedron* **66**: 8672-8680
- FINBERG, R.W., MOELLERING, R.C., TALLY, F.P., CRAIG, W.A., PANKEY, G.A., DELLINGER, E.P., WEST, M.A., JOSHI, M., LINDEN, P.K., ROLSTON, K.V., ROTSCHAFFER, J.C., RYBAK, M.J. (2004). The Importance of Bactericidal Drugs: Future Directions in Infectious Disease, *Clinical Infectious Diseases* **39**: 1314-1320
- FLAVIO, C., NICOLE, K., THIMMA, R., THOMES, W.R., THOMAS, C., (2010). Substituents Effect on the Erlenmeyer–Ploöchl Reaction: Understanding an Observed Process Reaction Time, *Organic Process Research and Development*, **14** (3): 579-584
- GADAKH, A.V., PANDIT, C., RINDHE, S.S., KARALE, B.K., (2010). Synthesis and antimicrobial activity of novel fluorine containing 4-(substituted-2-hydroxybenzoyl)-1H-pyrazoles and pyrazolyl benzo[d]oxazoles *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **20**: 5572–5576

- GONG, P., HUANG, L., LIANG, H., YU, D.S. (2005). A New and Efficient Synthetic Method and Antibacterial Activities of Oxazolidinone Analogues, *Chinese Chemical Letters* **16** (7): 875-878
- HUANG, N., SIEGEL, M.M., KRUPPA, G. H., LAUKIEN, F.H., (1999). Automation of a Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometer for Acquisition, Analysis, and E-mailing of High-Resolution Exact-Mass Electrospray Ionization Mass Spectral Data, *J Am Soc Mass Spectrom* **10**, 1166–1173
- HUANG, W., PEI, J., CHEN, B., PEI, W., YE, X. (1996). A Novel Improved Procedure for the Synthesis of Oxazoles, *Tetrahedron* **52**(30): 10131-10136
- HUDE CZ, F., KÓ CZÁ IN, G., CSÍ K, G., CSÁ MP AI, A., BALOG, E., BÓ SZE, S., SOHÁ R, P. (2001). Synthesis and characterization of 4-ethoxymethylene-2-[1]-naphthyl-5(4*H*)-oxazolone and its fluorescent amino acid derivatives, *Tetrahedron* **57**: 4589-4598
- IPPOLITI, J.T., EBNER, D.C., CULHANE, J.C., WINKELMAN, T.N., HAUSTEIN, M.D., DITTY, J.L., (2008). Synthesis of novel oxazolidinone antimicrobial agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **16**: 2651-2656
- JUNG K., YEOM S., HWANG, J., (2007), Synthesis of Oxazolidinone Phosphonates as Antibacterial Agents, *J Ind Eng Chem* **13** (3): 474-479
- KHOSROPOUR, A., MIRKHANI, V., ROSTAMI, M., MOGHADAM, M., TANGESTANINEJAD, S., MOHAMMADPOOR-BALTORK, I., (2011). Organic-inorganic hybrid polyoxometalates: Efficient, heterogeneous and reusable catalysts for solvent-free synthesis of azlactones, *Applied Catalysis A: General* **397**: 27-34
- KOBETIC, R., GEMBAROVSKI, D., BARANOVIC, G., GABELICA V., (2008). ESI-MS studies of mixed-ligand Fe(II) complexes containing 1,10-phenanthroline and 1,10-phenanthroline-5,6-dione as ligands, *J Mass Spectrom* **43**: 753–764
- KUMAR, D., SUNDAREE, S., PATEL, G., RAO, V.S., (2008). A facile synthesis of naturally occurring 5-(3-indolyl)oxazoles, *Tetrahedron Letters* **49**: 867-869
- LEE, C.Y., CHOI, H.J., LEE, Y.C., (2003). Efficient synthesis of multi-substituted oxazoles under solvent-free microwave irradiation, *Tetrahedron Letters* **44**: 123-125
- LEE, J.C., HOMG, T., (1997). A novel and direct synthesis of 2-alkyl-5-aryl disubstituted oxazoles, *Tetrahedron Letters* **38**(52): 8959-8960

- LEVISON, M.E., (2009). Introduction: Bacteria and antibacterial Drugs: Merck Manual Professional
Erişim: www.merckmanuals.com/professional/sec14/ch170/ch170a.html
- LI, J.J., (2005). NAME REACTIONS IN HETEROCYCLIC CHEMISTRY, Pfizer Global Research & Development, Scientific Editor: E. J. Corey, Harvard University, An Interscience Publication, John Wiley and Sons Inc., s: 219-254
- LOHRAY, B.B., LOHRAY, V.B., SRIVASTAVA B.K., GUPTA, S., SOLANKI M., KAPANDIS P., TAKALE V., PANDYA P., (2004). Oxazolidinone: search for highly potent antibacterial, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **14**: 3139-3142
- LU, S., WANG, S., YUAN, X., LI, P., (2007). A novel way to chiral 2-oxazolidinones: selenium-catalyzed cyclocarbonylation of 2-aminoethanols, *Tetrahedron* **63**: 12419-12423
- MADHUSUDHAN, G., NAIDU, K.C., BABU, G.R., GANGAIAH, L., MUKKANTI, K., (2010). DMAP-catalyzed synthesis of 2-oxazolidinones from corresponding halohydrins using KOCN/DMF, *Tetrahedron Letters* **51**: 1226-1229
- MARIAPPAN, G., SAHA, B.P., DATTA, S., KUMAR, D., HALDAR, P.K., (2011). Design, synthesis and antidiabetic evaluation of oxazolone derivatives, *J Chem Sci* **123** (3): 335-34
- MILLER, M.J., YAN, S., WENCEWICZ, T.A., MÖLLMANN, U., (2010). Syntheses and antibacterial activity studies of new oxazolidinones from nitroso Diels–Alder chemistry, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **20**: 1302-1305
- MOELLERING Jr, R.C., (2011). Discovering new antimicrobial agents, *International Journal of Antimicrobial Agents* **37**: 2-9
- MÜLAZIMOĞLU, L., (2001). Oksazolidinonlar, *ANKEM Derg* **15** (3): 543-545
- NOVELLO, N.J., MIRIAM, S.R., SHERWIN, C.P., (1926). Comparative Metabolism of Certain Aromatic Acids. IX. Fate of some halogen derivatives of benzoic acid in the animal body. *J Biol Chem* **67**: 555
- OELSCHLAEGER, H., SEELING, A., RADMAN, M., BOCKHARD, H., (2000). *Pharmazie*, **55** (11):825-828
- OH, C.H., KIM, S.Y., PARK, H.B., CHO, J.H., YOO, K.H., (2009). Synthesis and antibacterial activities of novel oxazolidinones having spiro[2,4]heptane moieties, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **19**: 2558-2561

- PADMAVATHI, V., MAHESH, K., SUBBAIAH, D.R.C.V., DEEPTI, D., REDDY, G.S., (2009). Synthesis and biological activity of a new class of sulfone linked bis(heterocycles), *ARKIVOC* **2009** (Part x): 195-208
- PALMER, D.C., (2004). OXAZOLES: SYNTHESIS, REACTIONS and SPECTROSCOPY PART B, Johnson&Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C, Rariton-New Jersey, An Interscience Publication, John Wiley and Sons Inc, s: 151-287
- PARADISI, F., DEVINE, K., CONWAY, P.A., (2009). A simple and efficient method for the synthesis of Erlenmeyer azlactones, *Tetrahedron* **65**: 2935-2938
- PAREEK, A.K., JOSEPH, P.E., SETH, D.S., (2010). Novel synthesis and characterization of some new 2-(R)-phenyl-4-(4-bromo-2-fluoro benzylidene)-oxazol-5-ones, *Oriental Journal of Chemistry* **26** (4): 1533-1536
- PÄSHA, M.A., JAYÄSHANKARA, V.P., VENUGOPALA, K.N., RAO, G.K., (2007). Zinc Oxide (ZnO): An efficient catalyts for the synthesis of 4-arylmethylidene-2-phenyl 5(4*H*)-oxazolones having antimicrobial activity, *Journal of Pharmacology and Toxicology* **2** (3): 264-270
- PHILLIPS, O.A., ABDEL-HAMID, (2008). Determiration Of Novel Antibacterial Triazolymethyl Oxazolidinones Concentrations In Human Plasma By APCI-LC-MS: Application To Stability Study, *J Pharm Pharmaceut Sci* **11**(2): 22-31
- PHILLIPS, O.A., UDO, E.E., ALI, A.A.M., AL-HASSAWI, N., (2003). Synthesis and Antibacterial Activity of 5-Substituted Oxazolidinones, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **11**: 35-41
- PIGUEL, S., BESSELIÈVRE, F., MAHUTEAU-BETZE, F., GRIERSON, D.S., (2008), Stereoselective direct copper-catalyzed alkenylation of oxazoles with bromoalkenes, *Organic Letters* **10** (18): 4029-4032
- PRASAD, V., (2007). New Oxazolidinones, *Current Opinion in Microbiology* **10**: 454-460
- REDDY, C.S., DEVI, M.V., KUMAR, G.R., RAO, L.S., NAGARAJ, A., (2011). Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel 2-(aryl)-3-[5-(2-oxo-2*H*-3-chromenyl)-1,3-oxazol-2-yl]-1,3-thiazolan-4-ones, *J Heterocyclic Chem* **48**: 176-182

- SCIOTTI, R.J., DJURIC, S.W., PLIUSCHEV, M., WIEDEMAN P.E., BALLI, D., FLAMM R, NILIUS A.M., MARSH K., STOLARIK D., JOLLY R., ULRICH R., (2002). The Synthesis and Biological Evaluation of a Novel Series of Antimicrobials of the Oxazolidinone Class, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **12**: 2121-2123
- SHAHNAWAAZ, M., NAQVI, Q., SETH, D.S., RAO, A.V., (2009). Design and synthesis of substituted oxazolones and their antibacterial activity, 13rd International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOS-13)
- SHAMSUZZAMAN, KHAN, M.S., ALAM, M., TABASSUM, Z., AHMAD, A., KHAN, A.U., (2010). Synthesis, antibacterial and antifungal activities of 6,5 fused steroidal oxazoles in cholestane series, *European Journal of Medicinal Chemistry* **45**: 1094-1097
- SHANKARANANTH, V., RANGANAYAKULU, D., SRIDHAR, C., RAJASEKHAR, K.K., SRIJANYA, C., SWATHI, P., (2010). Synthesis and antimicrobial evaluation of some oxazolidine dione derivatives, *Journal of Pharmacy Research* **3**(10): 2447-2449
- SHINDE, D.B., AAGLAWE, M.J., DHULE, S.S., BAHEKAR, S.S., WAKTE, P.S., (2003). Synthesis and Antibacterial Activity of Some Oxazolone Derivatives, *Journal of the Korean Chemical Society* **47** (2): 133-136
- SRIVASTAVA B.K., LOHRAY, V.B., KAPADNIS P.B., PANDYA P., (2004). Novel Mannich ketones of oxazolidinones as antibacterial agents, *European Journal of Medicinal Chemistry* **39**: 989-992
- TAMIOKA, H., (2008). Development of new antituberculous agents based on new drug targets and structure-activity relationship, *Expert Opin Drug Discov* **3** (1): 21-49
- TANDEL, R.C., MAMMEN, D., (2008). Synthesis and study of some compounds containing oxazolone ring, showing biological activity, *Indian Journal of Chemistry* **47** (B): 932-937
- TIKDARI, A.M., FOZOONI, S., HAMIDIAN, H., (2008). Dodecatungstophosphoric Acid ($H_3PW_{12}O_{40}$), Samarium and Ruthenium (III) Chloride Catalyzed Synthesis of Unsaturated 2-Phenyl-5(4H)-oxazolone Derivatives under Solvent-free Conditions, *Molecules* **13**: 3246-3252
- TURCHI, J.I., DEWAR, M.J.S., (1975) The Chemistry of Oxazoles, *Chemical Reviews* **75** (4): 389-437

- WIPF, P., FLETCHER, J.M., SCARONE, L., (2005). Microwave promoted oxazole synthesis: cyclocondensation cascade of oximes and acyl chlorides, *Tetrahedron Letters* **46**: 5463-5466
- YANG, Y., CUI Y., CHEN, K., JI, R., ZHANG S., (2003). Synthesis and Antibacterial Activity of Oxazolidinone Containing Sulphonyl Group, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **13**: 2311-2313
- YANG, Y., CUI, Y., JI, R., DANG, Y., (2005). Synthesis of novel oxazolidinone derivatives for antibacterial investigation, *Current Science*, **89**(3): 531-534
- YEH V.S.C., , (2004). Recent advances in the total syntheses of oxazole-containing natural products, *Tetrahedron* **60**: 11995-12042
- YOUNESI, A., SOROTSKAYA, L.N., KRAPIVIN, G.D., (2009). Unexpected Spiroproducts from the Reaction of N-Benzoylglycine with *ortho* Formylbenzoic Acids 3,5-dioxo-2-phenyl-1,3-dihydrospiro[indene-2,4 [1,3]oxazol]-1-yl Acetates: Establishments of Their Structure, *Journal of the Chinese Chemical Society*, **56**: 619-625
- YU, C., ZHOU, B., SU, W., XU, Z., (2006). Erlenmeyer synthesis for azlactones catalyzed by Ytterbium (III) Triflate under solvent-free conditions, *Synthetic Communications*, **36**: 3447-3453
- ZURENKO, G.E., GIBSON, J.K., SHINABARGER, D.L., ARISTOFF, P.A., FORD, C.W., TARPLEY, W.G., (2001). Oxazolidinones: a new class of antibacterials, *Current Opinion in Pharmacology* **1**: 470-476

ÖZGEÇMİŞ

1) Bireysel Bilgiler:

Adı: Ezgi

Soyadı: Uğurlu

Doğum Yeri ve Tarihi: Bakırköy - 26/06/1987

Uyruğu: T.C

Medeni Durumu: Bekar

İtetişim Adresi ve Telefonu: Kızılırmak mah. 1431.cadde no:36/29 06370

Çukurambar/ANKARA - 0533 558 03 68

e-mail: ezgiu87@yahoo.com

2) Eğitimi:

Yuksek Lisans: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasotik Kimya Anabilim Dali – Tezli, 2008-2011

Universite: Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü(Ing), 2004-2008

Lise: Ankara Özel Yuce Fen Lisesi(Burslu), 2001-2004

Ortaokul: Ankara Özel Yuce Koleji, 1998-2001

Yabancı Dil: İngilizce

4) Mesleki Deneyimi:

Novagenix Bio Analitik İlaç Ar-Ge A.Ş. Kimyager. (01.09.2009-...)

Staj: TARIŞ Zeytin ve Zeytinyağı Tarım Satış Kooperatifleri Birliği Zeytinyağı Kombinasyonu Kalite Kontrol Laboratuvarı Çiğli/Izmir. (13 Agustos – 21 Eylül 2007)

5) Verdiği Seminerler / Poster Sunumları:

- 2011 – Determination of Nateglinide in human Plasma by LC-MS/MS (International Symposium on Drug Research&Development, From Chemistry to Medicine 2011, Antalya Poster Sunumu)
- 2010 – Antimikrobiyal Etkili Oksazol ve İmidazol Türevi Bileşikler (Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi)
- 2008 – Negatively Charged Ligand Interaction with Basic Macrocyclic Compounds (Hacettepe Üniversitesi Kimya Bölümü Bitirme Tezi)
- 2007 – Molecular Switches (Hacettepe Üniversitesi Kimya Bölümü Seminer Dersi Sunumu)

6) Aldığı Sertifikalar:

- Yabancı Diller - (İngilizce Kursu Bitirme Sertifikası), MLS International College Bournemouth/England - 04.08.2006

- USK 2007 X.Ulusal Spektroskopi Kongresi, Izmir Yuksek Teknoloji Universitesi - 07.07.2007
- 9th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS), Ankara University Faculty of Pharmacy - 26.06.2009
- "Centrifuges and Pipettes, Basic Applications and Maintenance", Eppendorf Middle East with Incekaralar - 07.04.2011
- International Symposium on Drug Research&Development "From Chemistry to Medicine" DRD 2011, Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi - 29.05.2011
- "6. UPLC Users Meeting", LiKrom Analitik Çözümler Paz San ve Tic Ltd Sti - 23.09.2011