



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**BAZI YENİ SÜBSTİTÜEBENZAZOL TÜREVLERİNİN  
SENTEZİ, YAPI AYDINLATILMASI VE  
MİKROBİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

**Burcu Eylem ÇİFÇİOĞLU GÖZTEPE**

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Özlem TEMİZ ARPACI**

**2011- ANKARA**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI YENİ SÜBSTİTÜEBENZAZOL TÜREVLERİNİN  
SENTEZİ, YAPI AYDINLATILMASI VE  
MİKROBİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

**Burcu Eylem ÇİFÇİOĞLU GÖZTEPE**

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Özlem TEMİZ ARPACI**

**2011- ANKARA**

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

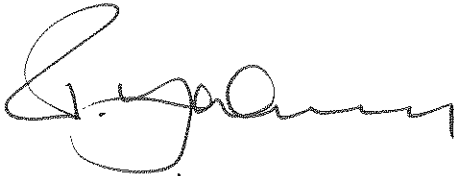
Farmasötik Kimya Yüksek Lisans Programı

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

Tez Savunma Tarihi: 13 / 12 / 2011



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



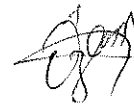
Prof. Dr. İsmail YALÇIN  
Ankara Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi



Prof. Dr. Mehtap GÖKÇE  
Gazi Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi



Prof. Dr. Tunca Gül ALTUNTAŞ-DİNLENC  
Ankara Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi



Prof. Dr. Özlem TEMİZ-ARPACI  
Ankara Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi

## İÇİNDEKİLER

|  |            |
|--|------------|
| Kabul ve Onay  | ii         |
| İçindekiler  | iii        |
| Önsöz  | vi         |
| Şekiller   | vii        |
| Çizelgeler   | xii        |
| <b>1. GİRİŞ</b>  | <b>1</b>   |
| 1.1. Kemoterapötik Etkili Benzoksazol Türevleri  | 6          |
| 1.1.1. Antibakteriyel Etkili Benzoksazol Türevleri   | 6          |
| 1.1.2. Antifungal Etkili Benzoksazol Türevleri   | 42         |
| 1.1.3. Antihelmentik Etkili Benzoksazol Türevleri  | 61         |
| 1.1.4. Antitümör Etkili Benzoksazol Türevleri  | 65         |
| 1.1.5. Antiviral Etkili Benzoksazol Türevleri  | 78         |
| 1.2. Benzoksazol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri  | 87         |
| <b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>  | <b>115</b> |
| 2.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentezleri, Saflaştırma İşlemleri<br>ve Yapı Analizlerinde Kullanılan Gereçler | 115        |
| 2.1.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Analizleri, Rf Tayinleri   | 115        |
| 2.1.2. Erime Noktası Tayinleri   | 116        |
| 2.1.3. Nükleer Manyetik Rezonans Analizleri ( <sup>1</sup> H-NMR<br>Spektrumları)                            | 116        |
| 2.1.4. Kütle Analizleri (Kütle Spektrumları)   | 116        |

|   |     |
|---|-----|
| 2.1.5. İnfrared Analizleri (IR Spektrumları)  | 116 |
| 2.1.6. Elementel Analizler  | 116 |
| 2.1.7. Sentez, Saflaştırma ve Analiz İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler  | 116 |
| 2.2. Elde Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki İncelemelerinde Kullanılan Gereçler   | 117 |
| 2.2.1. Kullanılan Besiyerleri ve Kimyasal Maddeler  | 117 |
| 2.2.2. Standart Antibiyotik Maddeler  | 117 |
| 2.2.3. Mikroorganizmalar  | 117 |
| 2.3. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Saflaştırma Yöntemleri  | 118 |
| 2.3.1. Elde Edilen 2-(4-Aminofenil)-5-etilsülfonil-benzoksazol Bileşiğinin Sentezi, Reaksiyon Denklemi ve Saflaştırma Yöntemi (Yöntem A)  | 118 |
| 2.3.2. Elde Edilen 2-[4-(4-Süstitüe- benzamido/fenilasetamido/bütanamido) fenil]-5- etilsülfonil benzoksazol Türevi Bileşiklerin Sentezleri, Reaksiyon Denklemleri ve Saflaştırma Yöntemleri (Yöntem B) | 119 |
| 2.4. Elde Edilen Bileşiklerin Yapı Analiz Yöntemleri  | 122 |
| 2.4.1. Sentezlenen Bileşiklerin <sup>1</sup> H-NMR Spektral Analiz Yöntemleri   | 122 |
| 2.4.2. Sentezlenen Bileşiklerin Kütle Spektral Analiz Yöntemleri  | 123 |
| 2.4.3. Sentezlenen Bileşiklerin IR Spektral Analiz Yöntemleri   | 123 |
| 2.4.4. Sentezlenen Bileşiklerin Elementel Analiz Yöntemleri   | 124 |
| 2.5. Elde Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki Tayini Yöntemleri   | 124 |
| 2.5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki İncelemelerinde Kullanılan Mikroorganizmalar ve Özellikleri   | 126 |
| 2.5.1.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  | 126 |
| 2.5.1.2. <i>Escherichia coli</i>  | 126 |
| 2.5.1.3. <i>Staphylococcus aureus</i>   | 127 |

|  |            |
|--|------------|
| 2.5.1.4. <i>Enterococcus faecalis</i>  | 128        |
| 2.5.1.5. <i>Candida albicans</i>   | 128        |
| 2.5.1.6. <i>Candida krusei</i>   | 129        |
| <b>3. BULGULAR</b>   | <b>130</b> |
| 3.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Analiz Bulguları                     | 130        |
| 3.1.1. 2-[4-(4-Florobenzamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (1)          | 130        |
| 3.1.2. 2-[4-(4-Bütoksibenzamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (2)        | 133        |
| 3.1.3. 2-[4-(4-Etilbenzamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (3)           | 136        |
| 3.1.4. 2-[4-(4- Metoksifenilasetamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (4)  | 139        |
| 3.1.5. 2-[4-(4-Nitrofenilasetamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (5)     | 142        |
| 3.1.6. 2-[4-(4-Florofenilasetamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (6)     | 145        |
| 3.1.7. 2-[4-( <i>p</i> -tolilasetamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (7) | 148        |
| 3.1.8. 2-[4-(4-Bromofenilasetamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (8)     | 151        |
| 3.1.9. 2-[4-(4-Klorofenilasetamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (9)     | 154        |
| 3.1.10. 2-[4-(Fenilasetamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (10)          | 157        |
| 3.1.11. 2-[4-(4-Bütilbenzamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (11)        | 160        |
| 3.1.12. 2-[4-(4-Fenilbütanamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (12)       | 163        |
| 3.1.13. 2-(4-Aminofenil)-5-etilsülfonil-benzoksazol (13)                     | 166        |
| 3.2. Elde Edilen Bileşiklerin Gözlenen Antibakteriyel ve Antifungal Etkileri | 169        |
| <b>4. TARTIŞMA</b>   | <b>171</b> |
| <b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>  | <b>177</b> |
| <b>ÖZET</b>  | <b>180</b> |
| <b>SUMMARY</b>   | <b>181</b> |
| <b>KAYNAKLAR</b>   | <b>182</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ</b>  | <b>207</b> |

## ÖNSÖZ

Bu çalışmada en etkili ve en az yan etkiye sahip ilaç aktif maddelerinin sentezi hedeflenmiş ve benzazol halka sistemlerinden biri olan benzoksazol halka sistemini taşıyan bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Tez çalışmalarım süresince bana rahat bir çalışma ortamı sağlayan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanlığı'na ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanlığı'na teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında yanımda olan, maddi-manevi desteklerini esirgemeyen anneme, babama, eşim Çetin GÖZTEPE'ye ve tez çalışmalarım boyunca her türlü sorun ve sıkıntıda bana içtenlik ve sabırla yardım eden danışman hocam Sn. Prof. Dr. Özlem TEMİZ ARPACI'ya sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım boyunca benimle bilgi ve deneyimlerini paylaşan, her türlü sorun ve sıkıntıda, sabırla ve içtenlikle bana yardım eden canım arkadaşım Uzm. Ecz. Serap YILMAZ' a teşekkürlerimi sunarım...

Laboratuvar çalışmalarımnda benden desteklerini esirgemeyen Uzm. Ecz. Zühal KILIÇ-KURT'a, Dr. Ecz. Meltem CEYLAN-ÜNLÜSOY'a, Uzm. Ecz. Tuğba ERTAN- BOLELLİ' ye ve Uzm. Ecz. Kayhan BOLELLİ'ye; teşekkürlerimi sunarım.

Sentezlediğim bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR ve Kütle spektral analizlerinde bana yardım eden Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e, elementel analiz çalışmalarında yardımını aldığım Dr. Ecz. Mehmet ALP'e ve IR spektral analizinde bana yardım eden Uzman Kimyager Şükrü KALAYCI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik çalışmalarının yapılmasında yardımcı olan Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ufuk ABBASOĞLU'na ve Araş. Gör. Selda Özgen'e teşekkürlerimi sunarım.

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

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

## ŞEKİLLER

|                    |  |    |
|--------------------|--|----|
| <b>Şekil 1.1.</b>  | Benzoksazol halkası (a), adenin (b) ve guanin (c) bazları  | 1  |
| <b>Şekil 1.2.</b>  | Antimikrobiyal özellikteki kalsimisin (a) ve antitümöral etkili UK-1 (b) bileşikleri   | 3  |
| <b>Şekil 1.3.</b>  | Bu tez çalışmasında sentezlenen ve antimikrobiyal etkileri incelenen benzoksazol türevi bileşikler   | 4  |
| <b>Şekil 1.4.</b>  | Kalsimisin   | 10 |
| <b>Şekil 1.5.</b>  | A-33853 (a) ve Tinopal AN (b) yapıları   | 14 |
| <b>Şekil 1.6.</b>  | Antibakteriyel ve antimikotik etkileri incelenmiş bazı benzoksazol ve analogu yapısındaki bileşikler                                       | 15 |
| <b>Şekil 1.7.</b>  | Khan ve Rastogi (1989)'nin sentezlediği 2-(4-sübstitüefenil-2-tiyazolilamino) benzoksazol türevi bileşikler                                | 17 |
| <b>Şekil 1.8.</b>  | Antibakteriyel etkisi incelenmiş bazı 5(6)-izotiyosiyanobenzoksazol türevi bileşikler  | 17 |
| <b>Şekil 1.9.</b>  | Antibakteriyel etkileri incelenen benzoksazol, oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevleri (Yalçın ve ark., 1992)       | 18 |
| <b>Şekil 1.10.</b> | Demirayak ve Kiraz (1993) tarafından sentezlenen ve antibakteriyel etkisi incelenen benzoksazol türevi bileşik                             | 19 |
| <b>Şekil 1.11.</b> | Antibakteriyel etkileri incelenen bazı 5-sübstitüe-2-(3-piridil)benzoksazol türevleri.   | 19 |
| <b>Şekil 1.12.</b> | $\beta$ -Laktamaz inhibisyon özellikleri incelenen bileşikler  | 26 |
| <b>Şekil 1.13.</b> | Weidner-Wells ve ark. (2001) tarafından sentezlenen ve Gram pozitif bakterilere karşı etkili çıkan bazı amidinobenzazollerin genel formülü | 26 |
| <b>Şekil 1.14.</b> | Sum ve ark. (2003) tarafından sentezlenen bazı mannopeptimisin- $\beta$ (b) glikopeptit antibiyotiklerinin benzoksazol türevleri (a)       | 27 |
| <b>Şekil 1.15.</b> | Rida ve ark. (2005) tarafından sentezlenen etkili benzoksazol türevi bileşikler  | 34 |
| <b>Şekil 1.16.</b> | İleabetoksazol yapısı  | 34 |
| <b>Şekil 1.17.</b> | Şener ve ark. (1987b) tarafından sentezlenen bazı 2-sübstitüebenzil-5-sübstitüe benzoksazol türevleri                                      | 46 |
| <b>Şekil 1.18.</b> | Antifungal etkili benzoksazol ve oksazolo(4,5-b)piridin türevi bileşikler  | 48 |
| <b>Şekil 1.19.</b> | Bartsch ve Erker (1991) tarafından antifungal etkileri incelenen bileşikler  | 48 |
| <b>Şekil 1.20.</b> | Gershon ve arkadaşlarının fungusit etkili bulduğu bazı benzoksazol türevi bileşikler   | 49 |
| <b>Şekil 1.21.</b> | Ören ve ark. (1998) tarafından sentezlenen ve antifungal etkileri incelenen benzoksazol türevleri  | 49 |



|                    |   |    |
|--------------------|---|----|
| <b>Şekil 1.22.</b> | Antifungal etkileri incelenen bazı benzoksazol türevi bileşikler  | 50 |
| <b>Şekil 1.23.</b> | Haugwitz ve arkadaşlarının antihelmentik etkilerini incelediği benzoksazol ve analog yapıdaki türevler                          | 64 |
| <b>Şekil 1.24.</b> | Husain ve Kumar (1992) tarafından sentezlenmiş ve antihelmentik etkileri incelenmiş bazı benzoksazol türevi bileşikler          | 65 |
| <b>Şekil 1.25.</b> | Satyendra ve arkadaşları (2011) tarafından sentezlenmiş antihelmentik etkili 5,7-dikloro-2-hidrazin-il-1,3-benzoksazol bileşiği | 65 |
| <b>Şekil 1.26.</b> | 2-(2-(Benzodioksan-5-il)sitiril)benzoksazol yapısı  | 67 |
| <b>Şekil 1.27.</b> | Flavon asetik asit (a) ve 2-fenil-7-benzoksazol asetik asit (b) yapıları  | 67 |
| <b>Şekil 1.28.</b> | Denny ve arkadaşlarının antitümöral etkilerini inceledikleri benzoksazol türevleri  | 67 |
| <b>Şekil 1.29.</b> | Huang ve ark. (2006) tarafından sentezlenen UK-1 türevi bileşik   | 70 |
| <b>Şekil 1.30.</b> | Benzoksazol yapısı taşıyan kamptotesin türevi bileşik   | 70 |
| <b>Şekil 1.31.</b> | 3D-QSAR çalışması yapılan bazı benzazol türevi bileşiklerin genel formülü   | 72 |
| <b>Şekil 1.32.</b> | N-(2-benzoksazolil)-2-benziltiyo-4-kloro-5-(4-florofenil karbamoil)benzen sülfonamid yapısı                                     | 72 |
| <b>Şekil 1.33.</b> | Jiang ve arkadaşları tarafından (2010) sentezlenen Ligand   | 77 |
| <b>Şekil 1.34.</b> | 2-( $\alpha$ -Hidroksibenzil)benzimidazol yapısı ve sentezlenen diğer analog yapıdaki bileşikler                                | 80 |
| <b>Şekil 1.35.</b> | 2-Benzoksazolamidin yapısı  | 80 |
| <b>Şekil 1.36.</b> | L-696-229 bileşiğinin metabolizması (Balani ve ark., 1992).   | 83 |
| <b>Şekil 1.37.</b> | HRV virüsüne etkili benzoksazol türevi  | 86 |
| <b>Şekil 1.38.</b> | Smith ve ark. (2011) tarafından sentezlenen ve HCV virüsüne karşı etkisi incelenen benzoksazol türevi bileşikler                | 86 |
| <b>Şekil 1.39.</b> | <i>o</i> -Aminofenol ile asit anhidrit, amidin, amid ve açıl klorür kullanarak benzoksazol halkası eldesi                       | 87 |
| <b>Şekil 1.40.</b> | Benzoksazol halkası sisteminin <i>o</i> -aminofenol ve nitril kullanarak eldesi   | 88 |
| <b>Şekil 1.41.</b> | Desai ve arkadaşlarının 2-hidroksibenzoksazol eldesi  | 88 |
| <b>Şekil 1.42.</b> | 2-Fenilbenzoksazol sentezi  | 89 |
| <b>Şekil 1.43.</b> | Witkop ve Patrick'in 2-fenilbenzoksazol sentezi   | 89 |
| <b>Şekil 1.44.</b> | Hamer'ın 2-benzilbenzoksazol eldesi   | 89 |
| <b>Şekil 1.45.</b> | Iizuka ve arkadaşlarının 2-( <i>p</i> -nitrofenil)-5-metil benzoksazol sentezi  | 90 |
| <b>Şekil 1.46.</b> | 2-Aminobenzoksazol ve 2-benzoilaminobenzoksazol eldesi  | 90 |
| <b>Şekil 1.47.</b> | Royer ve arkadaşlarının benzoksazol halkası eldesi  | 91 |
| <b>Şekil 1.48.</b> | <i>o</i> -Aminofenolün uygun asit esteri ile reaksiyonu sonucu benzoksazol halkası sentezi                                      | 91 |

|                    |   |     |
|--------------------|---|-----|
| <b>Şekil 1.49.</b> | Benzoksazol-2-karboksilikasit metil esteri sentezi  | 92  |
| <b>Şekil 1.50.</b> | Wright'ın 2-(2-piridil)-5-benzoksazolilasetik asit eldesi   | 92  |
| <b>Şekil 1.51.</b> | <i>o</i> -Aminofenolün uygun asit klorürü ile reaksiyonu sonucu benzoksazol halkası eldesi                                      | 93  |
| <b>Şekil 1.52.</b> | Benzoksazol ve analoglarının sentezi  | 93  |
| <b>Şekil 1.53.</b> | Fokken ve arkadaşlarının 2-sübstitübenzoksazol sentezi  | 93  |
| <b>Şekil 1.54.</b> | Rabilloud ve Sillon'un benzoksazol ve analog yapılarını sentezi   | 94  |
| <b>Şekil 1.55.</b> | Dryanska ve Ivanov'un benzoksazol katım ürünleri  | 94  |
| <b>Şekil 1.56.</b> | 5-Nitro-2-fenilbenzoksazol sentezi  | 94  |
| <b>Şekil 1.57.</b> | El-Sheikh ve arkadaşlarının 2-fenilbenzoksazol sentezi  | 95  |
| <b>Şekil 1.58.</b> | 2-Triklorometilbenzoksazol sentezi  | 95  |
| <b>Şekil 1.59.</b> | Piroliz yoluyla 2-fenilbenzoksazol sentezi  | 96  |
| <b>Şekil 1.60.</b> | 2-Alkoksibenzoksazol eldesi   | 96  |
| <b>Şekil 1.61.</b> | 2-(2-Feniletoksi)benzoksazol eldesi   | 96  |
| <b>Şekil 1.62.</b> | 2-Alkilaminobenzoksazol sentezi   | 97  |
| <b>Şekil 1.63.</b> | 3-Piridilmetiltiyobenzoksazol sentezi   | 97  |
| <b>Şekil 1.64.</b> | Aril/alkilaminobenzoksazol türevi bileşiklerin sentezi  | 98  |
| <b>Şekil 1.65.</b> | Taylor ve arkadaşlarının benzoksazol halkası sentezi  | 98  |
| <b>Şekil 1.66.</b> | 2-(3-Nitrofenil)oksimetilbenzoksazol eldesi   | 99  |
| <b>Şekil 1.67.</b> | Schiff bazı kullanarak benzoksazol halkası eldesi   | 100 |
| <b>Şekil 1.68.</b> | Bisbenzoksazol eldesi   | 100 |
| <b>Şekil 1.69.</b> | Polifosforik asit varlığında benzoik asit ve <i>o</i> -aminofenolden hareketle 2-fenil benzoksazol yapısının oluşum mekanizması | 102 |
| <b>Şekil 1.70.</b> | PPE (a) ve PPSE (b) yapıları  | 103 |
| <b>Şekil 1.71.</b> | PPA, PPE ve PPSE katalizörlüğünde benzoksazol halkası eldesi  | 103 |
| <b>Şekil 1.72.</b> | 2-Merkaptobenzoksazol sentezi   | 104 |
| <b>Şekil 1.73.</b> | 2-(Bromodiflorometil)benzoksazol sentezi  | 104 |
| <b>Şekil 1.74.</b> | Kim ve arkadaşlarının sentezlediği benzoksazol ürünü  | 105 |
| <b>Şekil 1.75.</b> | Kim ve Lee'nin 2-fenilbenzoksazol sentezi   | 105 |
| <b>Şekil 1.76.</b> | Marcos-Fernandez ve arkadaşlarının benzoksazol eldesi   | 106 |
| <b>Şekil 1.77.</b> | Pardal ve arkadaşlarının benzoksazol halkasının kuaterner amonyum tuzlarını eldesi  | 106 |
| <b>Şekil 1.78.</b> | Mikrodalga kullanarak benzoksazol halkası ve analoglarının sentezi  | 107 |
| <b>Şekil 1.79.</b> | <i>o</i> -Aminofenol ile asit klorürlerin mikrodalga ile benzoksazol halkası oluşturma denklemi                                 | 107 |
| <b>Şekil 1.80.</b> | Wang ve ark. (2006) tarafından mikrodalga yöntemiyle benzoksazol ve benzimidazol sentezi  | 108 |
| <b>Şekil 1.81.</b> | Sun ve arkadaşlarının benzoksazol halkası eldesi  | 108 |
| <b>Şekil 1.82.</b> | Baltork ve ark.'nın benzoksazol halkası sentezi   | 109 |

|                    |   |     |
|--------------------|---|-----|
| <b>Şekil 1.83.</b> | Baltork ve ark.'nın Bi(III) tuzu katalizörü eşliğindeki benzoksazol halkası sentezi   | 109 |
| <b>Şekil 1.84.</b> | Riley ve ark.'nın benzoksazol halkası sentezi ve sentez mekanizması   | 110 |
| <b>Şekil 1.85.</b> | Virre ve ark.'nın benzoksazol sentezi   | 111 |
| <b>Şekil 1.86.</b> | Virre ve ark.'nın benzoksazol sentezinde "Domino Yaklaşımı Stratejisi" doğrultusunda gerçekleştirdiği Cu katalizli çapraz bağlanma reaksiyonu | 111 |
| <b>Şekil 1.87.</b> | Spatz ve arkadaşları tarafından benzoksazol eldesi  | 112 |
| <b>Şekil 1.88.</b> | Maradolla ve ark.'nın benzoksazol sentezi   | 112 |
| <b>Şekil 1.89.</b> | Lee ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen benzoksazol eldesi   | 113 |
| <b>Şekil 1.90.</b> | Cao ve arkadaşları tarafından bazı benzoksazol türevlerinin eldesi  | 113 |
| <b>Şekil 1.91.</b> | Kumar ve ark.(2010) tarafından benzoksazol eldesi   | 113 |
| <b>Şekil 1.92.</b> | Tao ve arkadaşları (2010) tarafından benzoksazol eldesi   | 114 |
| <b>Şekil 1.93.</b> | Hojati ve ark.(2011) tarafından benzoksazol eldesi  | 114 |
| <b>Şekil 1.94.</b> | Anand ve ark.(2011) tarafından süstitübenzoksazol eldesi  | 114 |
| <b>Şekil 2.1.</b>  | Yöntem A reaksiyon denklemi   | 119 |
| <b>Şekil 2.2.</b>  | Yöntem B reaksiyon denklemi   | 121 |
| <b>Şekil 3.1.</b>  | 1 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu   | 131 |
| <b>Şekil 3.2.</b>  | 1 nolu bileşiğin Kütle spektrumu  | 132 |
| <b>Şekil 3.3.</b>  | 1 nolu bileşiğin IR spektrumu   | 132 |
| <b>Şekil 3.4.</b>  | 2 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu   | 134 |
| <b>Şekil 3.5.</b>  | 2 nolu bileşiğin Kütle spektrumu  | 135 |
| <b>Şekil 3.6.</b>  | 2 nolu bileşiğin IR spektrumu   | 135 |
| <b>Şekil 3.7.</b>  | 3 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu   | 137 |
| <b>Şekil 3.8.</b>  | 3 nolu bileşiğin Kütle spektrumu  | 138 |
| <b>Şekil 3.9.</b>  | 3 nolu bileşiğin IR spektrumu   | 138 |
| <b>Şekil 3.10.</b> | 4 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu   | 140 |
| <b>Şekil 3.11.</b> | 4 nolu bileşiğin Kütle spektrumu  | 141 |
| <b>Şekil 3.12.</b> | 4 nolu bileşiğin IR spektrumu   | 141 |
| <b>Şekil 3.13.</b> | 5 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu   | 143 |
| <b>Şekil 3.14.</b> | 5 nolu bileşiğin Kütle spektrumu  | 144 |
| <b>Şekil 3.15.</b> | 5 nolu bileşiğin IR spektrumu   | 144 |
| <b>Şekil 3.16.</b> | 6 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu   | 146 |
| <b>Şekil 3.17.</b> | 6 nolu bileşiğin Kütle spektrumu  | 147 |
| <b>Şekil 3.18.</b> | 6 nolu bileşiğin IR spektrumu   | 147 |
| <b>Şekil 3.19.</b> | 7 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu   | 149 |
| <b>Şekil 3.20.</b> | 7 nolu bileşiğin Kütle spektrumu  | 150 |
| <b>Şekil 3.21.</b> | 7 nolu bileşiğin IR spektrumu   | 150 |
| <b>Şekil 3.22.</b> | 8 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu   | 152 |

|                    |  |     |
|--------------------|--|-----|
| <b>Şekil 3.23.</b> | 8 nolu bileşiğin Kütle spektrumu   | 153 |
| <b>Şekil 3.24.</b> | 8 nolu bileşiğin IR spektrumu  | 153 |
| <b>Şekil 3.25.</b> | 9 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu  | 155 |
| <b>Şekil 3.26.</b> | 9 nolu bileşiğin Kütle spektrumu   | 156 |
| <b>Şekil 3.27.</b> | 9 nolu bileşiğin IR spektrumu  | 156 |
| <b>Şekil 3.28.</b> | 10 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu   | 158 |
| <b>Şekil 3.29.</b> | 10 nolu bileşiğin Kütle spektrumu  | 159 |
| <b>Şekil 3.30.</b> | 10 nolu bileşiğin IR spektrumu   | 159 |
| <b>Şekil 3.31.</b> | 11 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu   | 161 |
| <b>Şekil 3.32.</b> | 11 nolu bileşiğin Kütle spektrumu  | 162 |
| <b>Şekil 3.33.</b> | 11 nolu bileşiğin IR spektrumu   | 162 |
| <b>Şekil 3.34.</b> | 12 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu   | 164 |
| <b>Şekil 3.35.</b> | 12 nolu bileşiğin Kütle spektrumu  | 165 |
| <b>Şekil 3.36.</b> | 12 nolu bileşiğin IR spektrumu   | 165 |
| <b>Şekil 3.37.</b> | 13 nolu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu   | 167 |
| <b>Şekil 3.38.</b> | 13 nolu bileşiğin Kütle spektrumu  | 168 |
| <b>Şekil 3.39.</b> | 13 nolu bileşiğin IR spektrumu   | 168 |
| <b>Şekil 4.1.</b>  | 2-(4-Aminofenil)-5-etilsülfonil-benzoksazol<br>bileşiğinin sentezi   | 171 |
| <b>Şekil 4.2.</b>  | 2-[4-(4-Süstitüe-benzamido/fenilasetamido/bütanamido)<br>fenil]-5- etilsülfonilbenzoksazol türevi bileşiklerin sentezi | 172 |

## ÇİZELGELER

|                      |   |    |
|----------------------|---|----|
| <b>Çizelge 1.1.</b>  | Bazı antibakteriyel etkili benzoksazol türevleri  | 7  |
| <b>Çizelge 1.2.</b>  | Antitüberküloz etkisi incelenmiş benzoksazol türevleri  | 9  |
| <b>Çizelge 1.3.</b>  | Bazı kalsimisin türevi bileşikler (Debono ve ark, 1981; Ören ve Yalçın, 1992; Diez-Martin ve ark, 1992)   | 12 |
| <b>Çizelge 1.4.</b>  | Frankamidin çeşitli bakteri kültürlerinde %50 büyüme inhibisyonu (IC50) olarak belirlenmiş antibakteriyel aktivitesi  | 13 |
| <b>Çizelge 1.5.</b>  | Antibakteriyel etkileri incelenmiş 5-süstitüe-2-( <i>p</i> süstitüefenil/benzil) benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml)  | 15 |
| <b>Çizelge 1.6.</b>  | Antibakteriyel etkisi incelenmiş sefalosporin türevleri (Jung ve ark., 1991)  | 18 |
| <b>Çizelge 1.7.</b>  | Antibakteriyel etkileri incelenen 2,5-disüstitüe benzoksazol ve benzimidazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml)  | 20 |
| <b>Çizelge 1.8.</b>  | Antibakteriyel etkileri incelenen 5(6)metil-2-süstitüe benzoksazol ve analogu olan benzimidazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml)   | 22 |
| <b>Çizelge 1.9.</b>  | Bazı 2-( <i>p</i> -süstitüefenil)-5-(süstitüekarbonilamino) benzoksazol türevi bileşikler ve antibakteriyel MİK etkileri (µg/ml)  | 23 |
| <b>Çizelge 1.10.</b> | Bazı 2-Benzilsülfanilbenzoksazol türevi bileşikler  | 27 |
| <b>Çizelge 1.11.</b> | Bazı 2-[(benzazol-2-il)tiyoasetilamino]tiyazol türevi bileşiklerin ve analog yapılarının saptanan MİK değerleri (µg/ml)   | 28 |
| <b>Çizelge 1.12.</b> | Yıldız-Ören ve ark. (2004d) tarafından sentezlenen ve mikrobiyolojik etkileri incelen bazı benzazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri (µg/ml)  | 29 |
| <b>Çizelge 1.13.</b> | Antimikrobiyal etkileri incelenen 2-( <i>p</i> -Süstitüebenzil)-5-(süstitüearilkarbonilamino)benzoksazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri (µg/ml)   | 30 |
| <b>Çizelge 1.14.</b> | Benzoksazoliletokspiperidon ve imidazo(4,5-b)piridin türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri (µg/ml)   | 32 |
| <b>Çizelge 1.15.</b> | Temiz-Arpacı ve ark. (2005a) tarafından sentezlenen ve antimikrobiyal etkileri incelenen benzoksazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri (µg/ml)   | 33 |
| <b>Çizelge 1.16.</b> | Alper-Hayta ve ark. (2008) tarafından sentezlenen ve antibakteriyel etkisi incelenen 2-(süstitütefenil/benzil)-5-[(2-benzofuril)karboksamido] benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml) | 35 |

|                      |  |    |
|----------------------|--|----|
| <b>Çizelge 1.17.</b> | Temiz-Arpacı ve ark. (2008) tarafından sentezlenen ve antibakteriyel etkisi incelenen 5-etilsülfonil-2-(sübstütüefenil/sübstütübenzil ve/veya feniletil) benzoksazol türevleri ve saptanan MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ ). | 36 |
| <b>Çizelge 1.18.</b> | Jauhari ve arkadaşları (2008) tarafından sentezlenen ve antibakteriyel etkisi incelenen bazı sübstütü benzoksazol türevi bileşikler  | 37 |
| <b>Çizelge 1.19.</b> | Arısoy ve arkadaşları (2008) tarafından sentezlenen ve antibakteriyel etkisi incelenen 2,5-disübstütü benzoksazol türevi bileşikler  | 38 |
| <b>Çizelge 1.20.</b> | Ertan ve ark. (2009) tarafından sentezlenen ve antibakteriyel etkisi incelenen 5 (veya 6)-nitro/amino-2-(sübstütü fenil/benzil)benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ )                    | 39 |
| <b>Çizelge 1.21.</b> | Kumar ve arkadaşları (2010) tarafından sentezlenen antibakteriyel etkisi incelenen bazı sübstütü benzoksazol türevi bileşikler   | 40 |
| <b>Çizelge 1.22.</b> | Murty ve arkadaşları (2011) tarafından sentezlenen antibakteriyel etkileri incelenen 2-sübstütü benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ )   | 41 |
| <b>Çizelge 1.23.</b> | Anand ve arkadaşları (2011) tarafından sentezlenen ve antibakteriyel etkisi incelenen sübstütü benzoksazol türevi bileşikler ve inhibisyon zon çapları (mm).   | 42 |
| <b>Çizelge 1.24.</b> | Benzoksazol ve analogu yapısındaki antifungal etkili bileşikler  | 43 |
| <b>Çizelge 1.25.</b> | Antifungal etkileri incelenen (5-sübstütüefenil) benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ )  | 45 |
| <b>Çizelge 1.26.</b> | Antifungal etkileri incelenen bazı benzoksazol ve analogları olan oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevleri ve saptanan MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Şener ve ark., 1987c; Yalçın ve ark., 1992)   | 47 |
| <b>Çizelge 1.27.</b> | Frankamidin modifiye disk difüzyon yöntemiyle mantarların büyümesi üzerindeki inhibitör etkisi, inhibisyon zon çapı (mm) olarak verilmiştir  | 51 |
| <b>Çizelge 1.28.</b> | Turan-Zitouni ve arkadaşları (2003) tarafından sentezlenen ve antifungal etkileri incelenen bazı 2-[(benzazol-2-il)tiyoasetilamino]tiyazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ )                     | 51 |
| <b>Çizelge 1.29.</b> | 2-( <i>p</i> -Sübstütübenzil)-5-(sübstütüekarbonilamino) benzoksazol türevi bileşiklerin MİK değerleri olarak saptanan antifungal etkileri ( $\mu\text{g/ml}$ )  | 52 |
| <b>Çizelge 1.30.</b> | Benzoksazoliletokspiperidon ve imidazo(4,5-b)piridin türevi bileşiklerin MİK değerleri olarak saptanan antifungal etkileri ( $\mu\text{g/ml}$ )  | 53 |

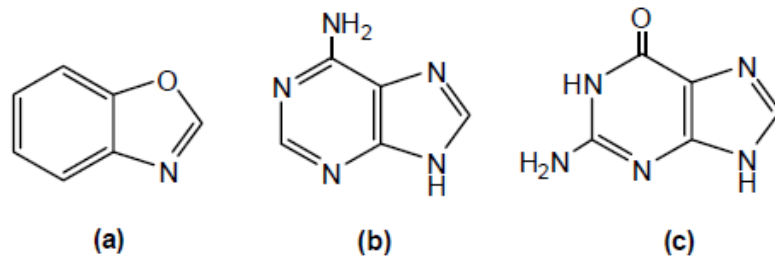
|                      |   |    |
|----------------------|---|----|
| <b>Çizelge 1.31.</b> | Temiz-Arpacı ve ark. (2005a) tarafından sentezlenen sentezlenen ve antifungal etkileri MİK değerleri olarak saptanan benzoksazol türevi bileşikler (µg/ml)  | 54 |
| <b>Çizelge 1.32.</b> | Alper-Hayta ve arkadaşları (2008) tarafından sentezlenen ve antifungal etkisi incelenen bazı 2-(süstitütefenil/benzil)-5-[(2-benzofuril)karboksamido] benzoksazol türevleri ve saptanan MİK değerleri (µg/ml)         | 55 |
| <b>Çizelge 1.33.</b> | Temiz-Arpacı ve arkadaşları (2008) tarafından sentezlenen ve antifungal etkisi incelenen 5-etilsülfonil-2-(süstitütefenil/süstitüte-benzil ve/veya feniletıl) benzoksazol türevleri ve saptanan MİK değerleri (µg/ml) | 56 |
| <b>Çizelge 1.34.</b> | Jauhari ve arkadaşları (2008) tarafından sentezlenen ve antifungal etkisi incelenen bazı süstitüe benzoksazol türevi bileşikler   | 57 |
| <b>Çizelge 1.35.</b> | Arısoy ve ark. (2008) tarafından sentezlenen antifungal etkisi incelenen bazı 2,5-disüstitüe benzoksazol türevi bileşikler  | 58 |
| <b>Çizelge 1.36.</b> | Ertan ve arkadaşları (2009) tarafından sentezlenen ve antifungal etkileri incelenen 5 (veya 6)-nitro/amino-2-(süstitüe fenil/benzil)benzoksazol türevi bileşikler (1-25) ve saptanan MİK değerleri (µg/ml)            | 59 |
| <b>Çizelge 1.37.</b> | Kumar ve arkadaşları (2010) tarafından sentezlenen ve antifungal etkileri incelenen bazı süstitüe benzoksazol türevi bileşikler   | 60 |
| <b>Çizelge 1.38.</b> | Murty ve ark. (2011) tarafından sentezlenen ve antifungal etkisi incelenen bazı 2-süstitüe benzoksazol türevi bileşikler  | 60 |
| <b>Çizelge 1.39.</b> | Anand ve arkadaşları (2011) tarafından sentezlenen ve antifungal etkisi incelenen süstitüe benzoksazol türevi bileşikler ve inhibisyon zon çapları (mm).  | 61 |
| <b>Çizelge 1.40.</b> | Antihelmentik etkili bileşikler   | 62 |
| <b>Çizelge 1.41.</b> | Antihelmentik etkisi incelenen benzoksazol türevleri (Narayan ve Haugwitz, 1976)  | 63 |
| <b>Çizelge 1.42.</b> | Antitümör etkisi incelenen N-( <i>p</i> -bis(2-hidroksi(veya kloro)etil)amino)fenil) formimidoil benzoksazol ve benzotiyazol yapıları (Schulze ve ark., 1965)   | 66 |
| <b>Çizelge 1.43.</b> | Rao ve Lown'un (1991) sentezlediği bisbenzimidazol türevi bileşikler  | 68 |
| <b>Çizelge 1.44.</b> | UK-1 ve türevleri   | 69 |
| <b>Çizelge 1.45.</b> | Lozano ve ark. (1998) tarafından sentezlenen bazı benzoksazol ve benzotiyazol yapıları içeren cis-platin kompleksleri   | 71 |
| <b>Çizelge 1.46.</b> | Antümöral etkili benzoksazol etkili bileşikler  | 73 |
| <b>Çizelge 1.47.</b> | McKee ve arkadaşları (2008) tarafından sentezlenen 2-(2-hidroksifenil)benzoksazol türevi bileşikler   | 74 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Çizelge 1.48.</b> Jauhari ve arkadaşları (2008) tarafından sentezlenen benzoksazol türevi bileşikler.  | 75  |
| <b>Çizelge 1.49.</b> Wang ve ark. (2008) tarafından sentezlenen ve antitümör etkisi incelenen 2-(süstitüe kinolin-3-il) benzazol türevi bileşikler              | 76  |
| <b>Çizelge 1.50.</b> Murty ve ark. (2011) tarafından sentezlenen ve antitümör etkisi incelenen bazı 2-süstitüe benzoksazol türevleri                            | 77  |
| <b>Çizelge 1.51.</b> Benzoksazol ve analogu yapısındaki antiviral etkili bileşikler   | 78  |
| <b>Çizelge 1.52.</b> Antiviral etkisi incelenmiş 3-(arilmetilamino)-5-etil-6-metilpiridin-2(1 <i>H</i> )-on türevleri   | 81  |
| <b>Çizelge 1.53.</b> Antiviral etkisi incelenmiş benzoksazol halkası içeren bazı türevler   | 82  |
| <b>Çizelge 1.54.</b> Benzoksazol ve analoglarının HIV-1 RT enzimine karşı <i>in vitro</i> antiviral etkileri (Akby ve ark., 2003)                               | 84  |
| <b>Çizelge 2.1.</b> Tez çalışmasında sentezlenen benzoksazol türevi bileşikler  | 121 |
| <b>Çizelge 3.1.</b> Sentezlenen bileşiklerin ve kullanılan standart antibiyotiklerin gözlenen <i>in vitro</i> antibakteriyel MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ ) | 169 |
| <b>Çizelge 3.2.</b> Sentezlenen bileşiklerin ve kullanılan standart antibiyotiklerin gözlenen <i>in vitro</i> antifungal MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ )     | 170 |
| <b>Çizelge 4.1.</b> Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin ve kullanılan referans ilaçların antimikrobiyal etkileri (MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ )).        | 173 |



## 1. GİRİŞ

Günümüzde tedavi amaçlı kullanılan ilaçlar arasında antimikrobiyal etkili olanlar ilk sıralarda yer almaktadır (İlaç ve İlaç Kimya Endüstrisi İşverenler Sendikası, 1984). Antimikrobiyal etkili ilaçlarla yapılan tedavide karşılaşılan en önemli sorun bu ilaçlara karşı mikroorganizmaların kısa sürede direnç kazanması, bu mikroorganizmaların biyokimyasına ait bilgilerin henüz yeterli olamaması ve antimikrobiyal ilaçların sahip olduğu bazı yan etkilerdir. Antibiyotiklere karşı bakterilerin oluşturduğu direncin moleküler mekanizması çeşitli ve komplekstir. Keşfedildiklerinden bu yana tüm farklı antibiyotik gruplarına karşı bakteriler direnç geliştirebilmektedir. Son olarak yeni rezistans mekanizmaları ile çok tehlikeli hale gelen metisilin-rezistans *Staphylococcus aureus* (MRSA), multi-ilaç rezistans (MDR) *Mycobacterium tuberculosis* gibi bakteri suşlarına etkili metisilin, vankomisin, rifamisin ve benzeri çeşitli antibiyotik sınıflarına karşı eşzamanlı rezistans gelişimi bildirilmiştir (Alanis, 2005; Yoneyama ve ark., 2006). Farklı bakterilerin farklı antibiyotik gruplarına karşı gelişen direnç mekanizmaları, antibiyotik kullanımının kaçınılmaz bir sonucu olarak görülmekle birlikte pek çok farklı bakterinin farklı mekanizmalar ile antibiyotiklere karşı direnç geliştirdiği ve bu durumun acilen kontrol altına alınması gerektiği araştırmacılar tarafından belirtilmektedir (French, 2010). Bu durum araştırmacıları daha etkili ve daha az yan etkili yeni antimikrobiyal etkili ilaçların tasarlanması ve sentezlenmesi çalışmalarına yöneltmektedir.

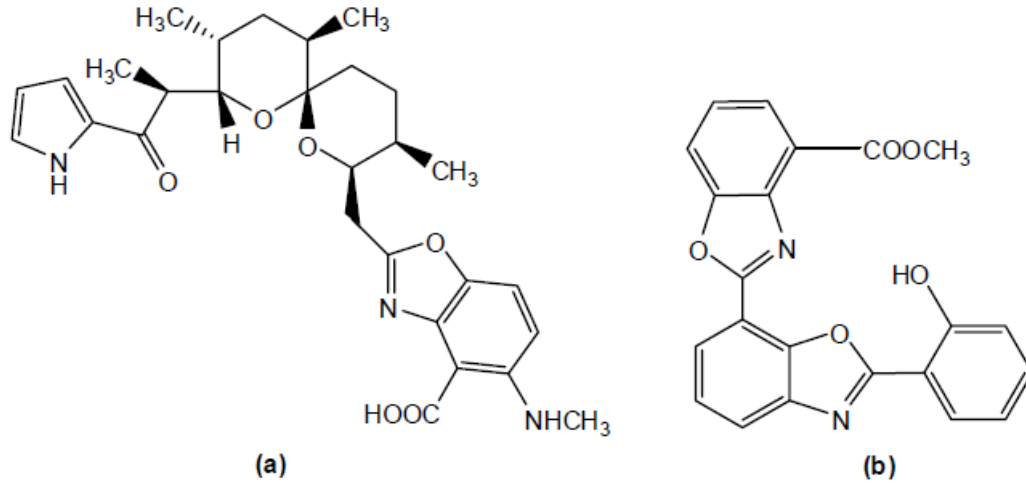


Şekil 1.1. Benzoksazol halkası (a), adenin (b) ve guanin (c) bazları.

Araştırmalar heterosiklik çekirdek taşıyan benzazol yapılarının oldukça güçlü mikrobiyolojik etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Daidone ve ark., 1990; Yıldız-Oren ve ark., 2004). Benzimidazol ve benzotiyazol halkası ile birlikte “benzazol” olarak adlandırılan üçlü halka sistemi içerisinde yer alan benzoksazol halka sistemi, nükleik asitlerin yapısında yer alan heterosiklik adenin ve guanin bazlarının yapısal benzeri olduğu için, bu halka sistemini taşıyan türevlerin mikrobiyolojik aktivitelerini nükleik asit sentezini inhibe ederek gösterebilecekleri düşünülmektedir (Şekil 1.1.). Bu nedenle son yıllarda bu türevler üzerindeki çalışmalar arttırılmıştır. Bugüne dek yapılan araştırmalar benzoksazol halkasının 2. konumundan süstitüsyonunun etki şeklini (Bywater ve ark., 1945; Rips ve ark., 1971; Dunwell ve Evans, 1977), 5. konumundan süstitüsyonunun ise etki şiddetini belirlediğini göstermektedir (Dunwell ve ark., 1975; Evans ve ark., 1975; Dunwell ve Evans, 1977; Pedini ve ark., 1990). Yapılan araştırmalar benzoksazol ve analoglarının mikrobiyolojik aktivite yönünden kayda değer sonuçlar veren bileşikler olduğunu ortaya koymaktadır (Cutting ve ark., 1948; Cossey ve ark., 1963; Cossey ve ark., 1966; Haskell ve ark., 1970; Şener ve ark., 1986a; Şener ve ark., 1987a; Yalçın ve ark., 1990; Yalçın ve ark., 1992; Yalçın ve ark., 1993; Yıldız-Ören ve ark., 2004a; Temiz-Arpacı ve ark., 2005a; Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b; Arısoy ve ark., 2008).

Yapısında benzoksazol halkası taşıyan *Streptomyces chartreusis* (NRRL 3882) suşundan semisentetik olarak elde edilen kalsimisin (Şekil 1.2.) adlı bileşik, *Bacillus* ve *Micrococcus* türlerinin de içinde bulunduğu bazı Gram pozitif bakterilere karşı oldukça etkili bulunmuştur (Prudhomme ve ark. 1986b, Boeckman ve ark.1991, Smith ve ark. 1976). Yine kalsimisinin 3- hidroksi-11,15-desmetil türevi olan rotienosin ve 3-demetilaminokalsimisin yapısındaki sezomisin de *Bacillus cereus*, *Bacillus negaterium*, *Micrococcus luteus* ve *Streptomyces rimosus* (Yadav ve ark 1988, Albrecht-Gary ve ark. 1994, Sarma ve ark. 2003) gibi suşlara karşı oldukça etkili bulunmuştur. Diğer bir kalsimisin analogu olan 11-demetilsezomisin yapısındaki frankamid ise *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* gibi mikroorganizmalara ve bazı patojenik fungus türlerine karşı son derece etkilidir (Haansu ve ark. 2001, Klika ve ark. 2001). Yine, *Actinomycetes* 517-02

suşundan izole edilen ve benzoksazol çekirdeğine sahip UK-1 adlı bileşik de oldukça güçlü antitümöral aktiviteye sahiptir (Ueki ve ark., 1993). (Şekil 1.2.).



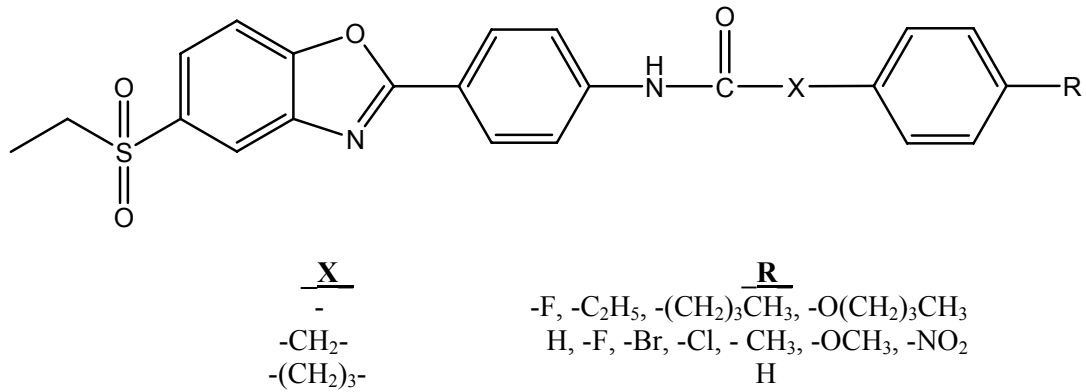
**Şekil 1.2.** Antimikrobiyal özellikteki kalsimisin (a) ve antitümöral etkili UK-1 (b) bileşikleri.

Bu bulgular doğrultusunda son yıllarda, 2. ve 5. konumunda çeşitli süstitüentler taşıyan benzoksazol ve analog yapı özelliğinde olan benzimidazol/benzotiyazol çekirdeklerine sahip bileşikler sentezlenerek antibakteriyel, antifungal, antitümöral ve antiviral etkileri araştırılmıştır. (Şener ve ark., 1986a, Şener ve ark., 1986b; Yalçın ve ark., 1986; Şener ve ark., 1987b; Yalçın ve ark., 1987b; Yalçın ve ark. 1990; Yalçın ve ark. 1992; Yalçın ve Şener, 1993; Şener ve ark. 1994; Şener ve ark., 1997; Ören ve ark., 1997; Ören ve ark., 1998; Temiz ve ark., 1998; Akı-Şener ve ark. 2000; Temiz-Arpacı ve ark. 2002; Akbay ve ark., 2003; Yıldız-Ören ve ark. 2004b; Yıldız-Ören ve ark. 2004c; Pınar ve ark., 2004; Temiz-Arpacı ve ark., 2005a; Temiz-Arpacı ve ark., 2005b; Lage ve ark., 2006; Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007b; Arısoy ve ark., 2008).

Daha önce yapılmış bir araştırmada 5-etilsülfonil-2-(p-süstitüe fenil ve/veya süstitüe benzil ve/veya feniletıl) benzoksazol türevi bileşikler sentez edilerek Gram pozitif, Gram negatif bakteriler ile *C. albicans* ve bunların çeşitli ilaçlara dirençli izolatlarına karşı antimikrobiyal etkileri (Temiz-Arpacı ve ark., 2008), bir başka

çalışmada da antitümoral etkileri (Kiessig ve ark., 2009) incelenmiştir. Bu çalışmadan hareketle, daha önceki çalışmada sentezi gerçekleştirilmemiş 5-etilsülfonil-2-(p-aminofenil) benzoksazol bileşiği sentezlenerek; 5-etilsülfonil-2-(p-aminofenil) benzoksazol yapısının amin grubu üzerinden, amid fonksiyonlu grubu oluşturularak elde edilen benzoksazol türevlerinin mikrobiyolojik aktivite de ne gibi değişiklikler meydana getireceğinin incelenmesi tasarlanmıştır.

Bu çalışmada benzazol halka sistemlerinden biri olan benzoksazol halka sistemi taşıyan 1 adet benzoksazol türevi ara bileşik ile bu ara ürünle elde edilen 12 adet orijinal 2-[4-(4-Süstitüe-benzamido/fenilasetamido/bütanamido)fenil]-5-etilsülfonilbenzoksazol türevi bileşiğin (Şekil 1.3.) sentezlenmesi, <sup>1</sup>H-NMR, IR, Kütle, elementel analiz yöntemleri kullanılarak yapılarının aydınlatılması ve *in vitro* ortamda *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 gibi bazı Gram-pozitif; *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 gibi bazı Gram negatif bakteriler ile bunların ilaçlara dirençli suşlarına karşı antibakteriyel etkilerinin; *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Candida krusei* ATCC 6258'e karşı antifungal etkilerinin Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerinde araştırılması tasarlanmıştır.



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

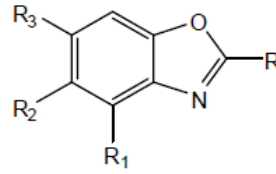
MİK değerlerinin belirlenmesi için tüpte sıvı dilüsyon yöntemi kullanılması uygun görülmüştür. Bileşiklerin antibakteriyel etkilerinin referans ilaçlar olarak seçilen ampisilin trihidrat, meropenem, gentamisin sülfat, seftriakson, tetrasiklin ve ofloksazin; antifungal etkilerinin ise amfoterisin B ve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

## 1.1. Kemoterapötik Etkili Benzoksazol Türevleri

### 1.1.1. Antibakteriyel Etkili Benzoksazol Türevleri

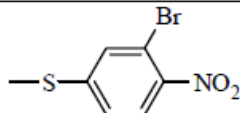
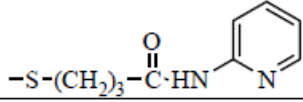
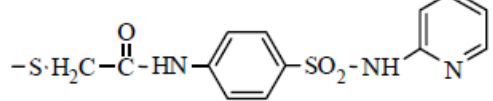
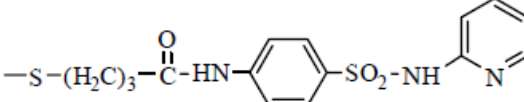
Benzoksazol halkası üzerinde ilk antibakteriyel etki çalışmaları 1950'li yıllara dayanmaktadır. Schraufstatter (1950) 2-merkaptobenzoksazol bileşiğinin antibakteriyel etkisini incelemiş, Ballio (1950) da aynı halka sistemi üzerine yaptığı araştırmada benzen halkasının etki için gerekli olmadığını; ancak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

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



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

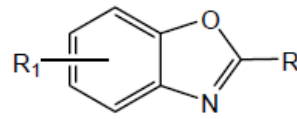
**Çizelge 1.1. (Devam)** Bazı antibakteriyel etkili benzoksazol türevleri.

| No | R   | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | Kaynak                |
|----|---|----------------|----------------|----------------|-----------------------|
| 19 |  | H              | H              | H              | Mahmoud ve ark., 1982 |
| 20 |  | H              | H              | H              | Mahmoud ve ark., 1982 |
| 21 |  | H              | H              | H              | Mahmoud ve ark., 1982 |
| 22 |  | H              | H              | H              | Mahmoud ve ark., 1982 |

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


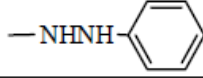


Çizelge 1.2. Antitüberküloz etkisi incelenmiş benzoksazol türevleri.

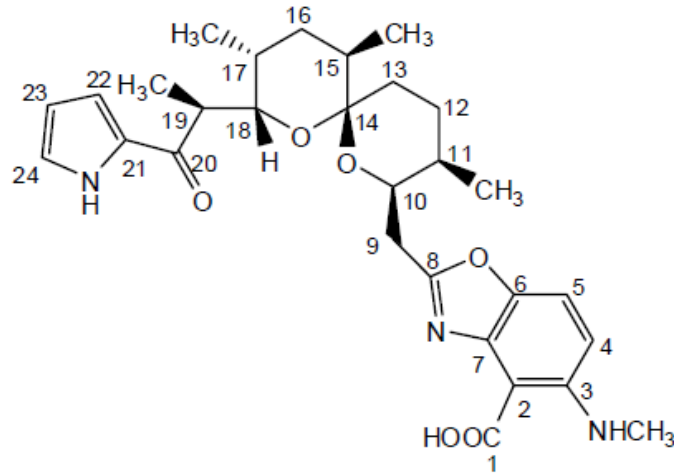


| No | R                             | R <sub>1</sub>    | Kaynak                 |
|----|-------------------------------|-------------------|------------------------|
| 1  | CH <sub>3</sub>               | 6-NH <sub>2</sub> | Wagner ve ark., 1949   |
| 2  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 6-NH <sub>2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

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

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

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

**Şekil 1.4.** Kalsimisin

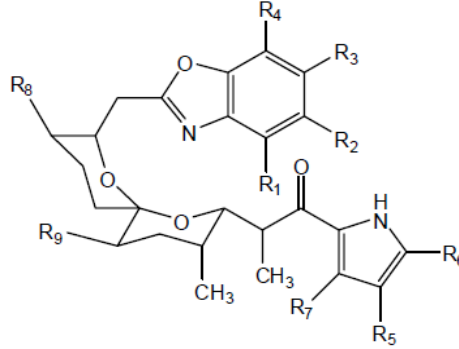
Kalsimisin, formülünde görüldüğü üzere 3 temel birimden oluşmaktadır;  $\alpha$ -ketopirol yapısı, benzoksazol halkası ve spiro halka sistemi (Chaney ve ark., 1974; Haansuu, 2002). Molekül içi oluşan 3 değişik hidrojen bağı ile psödosiklik bir konformasyona sahiptir ve bu yapı sonucu heteroatomları taşıyan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

etkinin  $Mg^{++}$  ve  $Ca^{++}$  gibi divalan katyonlarla oluşan dimerik yapıdan kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (Abbott ve ark., 1973; Prudhomme ve ark., 1986). Yine bazı araştırmalar sonucu kalsimisinin divalan katyonlarla oluşturduğu komplekslerde,  $Ca^{++}$  iyonunun iki kalsimisine bağlanarak antibiyotik-divalan katyon kompleksi oluşturdukları saptanmıştır (Chaney ve ark., 1974; Schaffer ve ark., 1974; Smith ve Duax, 1976; Deber ve Pfeifer, 1976; Alleaume ve Barrans, 1985; Gresh, 1986; Prudhomme ve ark., 1986a; Prudhomme ve ark., 1986b). Oluşan bu komplekste divalan katyonun her iki kalsimisin molekülünde yer alan karboksil gruplarının birer oksijeni, pirol halkasına bağlı karbonil oksijenleri ve benzoksazol halkasındaki azot atomları ile koordine kovalan bağlar yaparak şelat kompleksi oluşturduğu belirlenmiştir. Bu komplekste ayrıca molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağları oluşturularak ve geri kalan kısımlar da su molekülleriyle doldurularak dimer yapının bu konformasyonda kalması sağlanmıştır. Oluşan bu kompleks yapı ile toprak alkali katyonlar membran fazından spesifik olarak taşınırlar. Böylece bir monokarboksilik asit olan kalsimisinin doğal ve doğal olmayan membranlardan divalan katyonları geçirebileceği bildirilmiştir (Smith ve Duax, 1976).

*Streptomyces chartreusis* NRRL 3882 suşundan hazırlanan bir diğer kalsimisin türevi 3-demetilaminokalsimisin yapısındaki bileşik, sezomisin olarak isimlendirilmiştir. Sezomisin- $Ca^{++}$  komplekslerinin kalsimisinden daha zayıf etkili olduğu bildirilmiştir. Abbot ve ark. (1973), rastgele seçtikleri 200'den fazla mikroorganizmanın kalsimisine direnç göstermediklerini belirtmişlerdir. Daha sonraki araştırmalarda kalsimisinin esterli türevleri de hazırlanmıştır (Abbott ve ark., 1973; Abbott ve Fukuda, 1981). Ester yapısının, karboksil grubundan kaynaklanan iyonofor özelliğinin yok olmasına ve bileşiğin mitokondri membranında bulunan divalan katyonlarla kompleks oluşturmadığı için etkisinin kaybolmasına sebep olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca kalsimisinin halojenli türevlerinde etkinin düştüğü gözlemlenmiştir (Babcock ve ark., 1980; Debono ve ark. 1980). Ancak Debono ve ark. (1981), 4-bromo kalsimisinin divalan katyon bağlama affinitesini ve taşıma özelliklerini incelediklerinde, divalan katyon bağlama affinitesinin kalsimisine göre, özellikle  $Ca^{++}$  iyonunun seçici taşınmasında yaklaşık 10 kat daha fazla olduğunu

bildirmişlerdir. Gresh (1986) ise divalan katyonlara affinitenin artması için benzoksazol halkasının 5. konumunda halkaya elektron veren bir sübstitüsyonun gerektiğini bildirmiştir (Çizelge 1.3.).

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



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

(a) Kalsimisin  
 (b) Sezomisin  
 (c) 3-Hidroksi Sezomisin

(d) X-14885A  
 (e) Rotienosin  
 (f) Frankamid

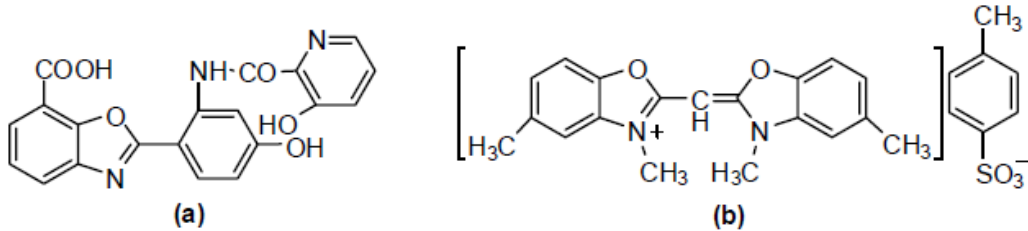
Çizelge 1.3.'te yer alan rotienosin adlı bileşik Celmer ve ark. (1985) tarafından *Streptomyces routieni* ATCC 39446 suşundan hareketle, semisentetik olarak hazırlanmış ve bileşiğin Gram pozitif bakterilere karşı etkili olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada *Alnus*, *Casuarina*, *Comptonia* ve *Myrica* bitkilerinin kök iplikçiklerine yerleşerek yaptığı deformasyon sonucu nodüller oluşturan *Frankia* adında nitrojen bağlayıcı simbiyotik konakçı bir bakterinin Frankamid [demetil (C-11) sezomisin] (Çizelge 1.3.) adı verilen kalsimisin sınıfı yeni bir antibiyotik yapısını ürettiği anlaşılmıştır (Haansuu, 2002). Frankamid bakterinin AiPs1 ve AiPs3 suşlarından doğal yolla elde edilmektedir. Frankamid ile yapılan disk difüzyon testlerinde *Brevibacillus laterosporus*'a karşı güçlü antimikrobiyal aktivite saptanmıştır. Haansuu (2002), frankamidin antibakteriyel aktivitesini, çeşitli bakteri kültürlerinin süspansiyonlarında %50 büyüme inhibisyonu (IC50) cinsinden belirlemiştir (Çizelge 1.4.).

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

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

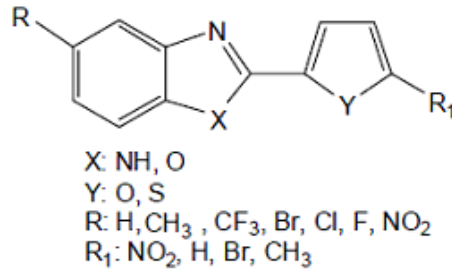
Suşların çoğu için IC50 değerleri 3,0 ve 6,5 µg/ml arasında gözlenmiştir. *Clavibacter michiganensis* alttürü *spedonicus* NCPPB 4053'ün frankamid IC50=0,2 µg/ml değeri ile en hassas mikroorganizma olduğu belirlenmiş, eritromisine rezistans *S. pyogenes* Ohi R8 erm CR ve *S. pyogenes* Kuo R21 ermB CR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

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



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

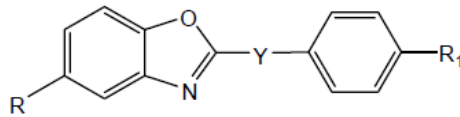
Bazı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda 5-sübstitübenzoksazol ve analogu olan benzimidazol yapılarını içeren ve 2. konumunda fenil ve tiyenil grupları taşıyan türevler hazırlanarak bileşiklerin antibakteriyel ve antimikotik etkileri incelendiğinde şu sonuçlar ortaya çıkmıştır; 2-furil türevleri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



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

Daha sonraki yıllarda bazı 5-sübstitüe-2-(*p*-sübstitüefenil)benzoksazol ve 5-sübstitüe-2-(*p*-sübstitüebenzil)benzoksazol türevi bileşiklerin *in vitro* antibakteriyel etkileri, ampisilin, amoksisilin, eritromisin ve kloramfenikol referans ilaçları ile karşılaştırılmalı olarak incelenmiştir (Çizelge 1.5.). Benzoksazol halkasının 2. konumunda *p*-sübstitüebenzil sübstitüsyonu taşıyan türevlerde 5. konuma NO<sub>2</sub>, H, Cl sübstitüentleri yerine CH<sub>3</sub> grubu geldiğinde tüm mikroorganizmalara karşı etkinin genel olarak arttığı bazen de değişmediği bildirilmiştir (Noyanalpan ve Şener, 1985; Noyanalpan ve Şener, 1986a; Noyanalpan ve Şener, 1986b; Şener ve ark., 1986a; Şener ve ark., 1986b; Yalçın ve ark., 1986; Şener ve ark., 1987a; Yalçın ve ark., 1987b; Özden ve ark., 1987; Yalçın ve ark., 1990; Temiz, 1991).

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



| No | Y | R  | R <sub>1</sub>                   | S.a. | S.f. | E.c. | K.p. | P.a. | Kaynak               |
|----|---|----|----------------------------------|------|------|------|------|------|----------------------|
| 1  | - | H  | H                                | 12,5 | 25   | 25   | 12,5 | 12,5 | Şener ve ark., 1986a |
| 2  | - | H  | OCH <sub>3</sub>                 | 12,5 | 100  | 50   | 100  | 12,5 | Şener ve ark., 1986a |
| 3  | - | H  | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 200  | 200  | 200  | 12,5 | 200  | Şener ve ark., 1986a |
| 4  | - | H  | Cl                               | 100  | 100  | 100  | 100  | 100  | Şener ve ark., 1986a |
| 5  | - | H  | Br                               | 200  | 200  | 200  | 100  | 200  | Şener ve ark., 1986a |
| 6  | - | H  | NH <sub>2</sub>                  | 12,5 | 100  | 25   | 12,5 | 12,5 | Şener ve ark., 1986a |
| 7  | - | H  | NHCH <sub>3</sub>                | 50   | 50   | 50   | 12,5 | 25   | Şener ve ark., 1986a |
| 8  | - | Cl | CH <sub>3</sub>                  | 50   | 50   | 50   | 25   | 25   | Yalçın ve ark., 1986 |
| 9  | - | Cl | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | 25   | 25   | 25   | 25   | 25   | Yalçın ve ark., 1986 |



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

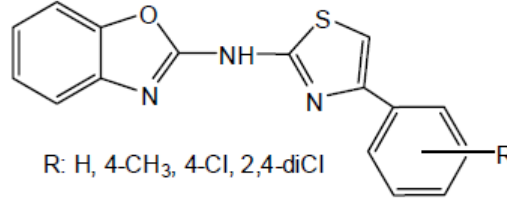
| No            | Y               | R               | R <sub>1</sub>                   | S.a. | S.f. | E.c. | K.p. | P.a. | Kaynak               |
|---------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|------|------|------|------|------|----------------------|
| 10            | -               | Cl              | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 100  | 50   | 50   | 25   | 25   | Yalçın ve ark., 1986 |
| 11            | -               | Cl              | NHCOCH <sub>3</sub>              | 25   | 25   | 50   | 25   | 25   | Yalçın ve ark., 1986 |
| 12            | -               | Cl              | NHCH <sub>3</sub>                | 50   | 100  | 50   | 25   | 25   | Yalçın ve ark., 1986 |
| 13            | -               | Cl              | Cl                               | 25   | 50   | 25   | 25   | 25   | Yalçın ve ark., 1986 |
| 14            | -               | Cl              | NO <sub>2</sub>                  | 25   | 25   | 12,5 | 25   | 25   | Yalçın ve ark., 1986 |
| 15            | -               | NO <sub>2</sub> | H                                | 12,5 | 100  | 12,5 | 12,5 | 12,5 | Özden ve ark., 1987  |
| 16            | -               | NO <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                  | 12,5 | 100  | 12,5 | 12,5 | 12,5 | Özden ve ark., 1987  |
| 17            | -               | NO <sub>2</sub> | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 100  | 100  | 100  | 100  | 12,5 | Özden ve ark., 1987  |
| 18            | -               | NO <sub>2</sub> | NH <sub>2</sub>                  | 6,25 | 25   | 12,5 | 12,5 | 12,5 | Özden ve ark., 1987  |
| 19            | -               | NO <sub>2</sub> | Cl                               | 12,5 | 12,5 | 25   | 12,5 | 25   | Özden ve ark., 1987  |
| 20            | -               | NO <sub>2</sub> | Br                               | 6,25 | 12,5 | 12,5 | 6,25 | 12,5 | Özden ve ark., 1987  |
| 21            | -               | NH <sub>2</sub> | H                                | 25   | 25   | 25   | 6,25 | 12,5 | Şener ve ark., 1987  |
| 22            | -               | NH <sub>2</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | 25   | 25   | 25   | 6,25 | 12,5 | Şener ve ark., 1987  |
| 23            | -               | NH <sub>2</sub> | Br                               | 25   | 25   | 25   | 6,25 | 12,5 | Şener ve ark., 1987  |
| 24            | -               | NH <sub>2</sub> | F                                | 25   | 25   | 25   | 6,25 | 12,5 | Şener ve ark., 1987  |
| 25            | -               | NH <sub>2</sub> | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 25   | 25   | 25   | 6,25 | 12,5 | Şener ve ark., 1987  |
| 26            | -               | NH <sub>2</sub> | NO <sub>2</sub>                  | 25   | 25   | 25   | 12,5 | 12,5 | Şener ve ark., 1987  |
| 27            | -               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                  | 25   | 25   | 6,25 | 6,25 | 12,5 | Yalçın ve ark., 1990 |
| 28            | -               | CH <sub>3</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | 25   | 25   | 12,5 | 6,25 | 12,5 | Yalçın ve ark., 1990 |
| 29            | -               | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                 | 25   | 25   | 12,5 | 6,25 | 12,5 | Yalçın ve ark., 1990 |
| 30            | -               | CH <sub>3</sub> | F                                | 25   | 25   | 12,5 | 12,5 | 12,5 | Yalçın ve ark., 1990 |
| 31            | -               | CH <sub>3</sub> | NHCH <sub>3</sub>                | 25   | 25   | 12,5 | 6,25 | 12,5 | Yalçın ve ark., 1990 |
| 32            | -               | CH <sub>3</sub> | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 25   | 25   | 12,5 | 12,5 | 12,5 | Yalçın ve ark., 1990 |
| 33            | -               | CH <sub>3</sub> | NHCOCH <sub>3</sub>              | 25   | 25   | 12,5 | 12,5 | 12,5 | Yalçın ve ark., 1990 |
| 34            | CH <sub>2</sub> | H               | H                                | 50   | 50   | 50   | 25   | 50   | Temiz, 1991          |
| 35            | CH <sub>2</sub> | H               | OCH <sub>3</sub>                 | 50   | 50   | 50   | 25   | 50   | Temiz, 1991          |
| 36            | CH <sub>2</sub> | H               | Br                               | 50   | 50   | 50   | 25   | 50   | Temiz, 1991          |
| 37            | CH <sub>2</sub> | H               | Cl                               | 50   | 50   | 50   | 25   | 50   | Temiz, 1991          |
| 38            | CH <sub>2</sub> | H               | NO <sub>2</sub>                  | 50   | 50   | 50   | 25   | 50   | Temiz, 1991          |
| 39            | CH <sub>2</sub> | Cl              | H                                | 50   | 50   | 50   | 25   | 25   | Temiz, 1991          |
| 40            | CH <sub>2</sub> | Cl              | OCH <sub>3</sub>                 | 50   | 50   | 50   | 25   | 25   | Temiz, 1991          |
| 41            | CH <sub>2</sub> | Cl              | Br                               | 50   | 50   | 50   | 25   | 25   | Temiz, 1991          |
| 42            | CH <sub>2</sub> | Cl              | NO <sub>2</sub>                  | 50   | 50   | 50   | 25   | 25   | Temiz, 1991          |
| 43            | CH <sub>2</sub> | Cl              | Cl                               | 50   | 50   | 50   | 25   | 25   | Temiz, 1991          |
| 44            | CH <sub>2</sub> | NO <sub>2</sub> | H                                | 50   | 50   | 50   | 12,5 | 25   | Temiz, 1991          |
| 45            | CH <sub>2</sub> | NO <sub>2</sub> | OCH <sub>3</sub>                 | 50   | 50   | 50   | 12,5 | 25   | Temiz, 1991          |
| 46            | CH <sub>2</sub> | NO <sub>2</sub> | Br                               | 50   | 50   | 50   | 12,5 | 25   | Temiz, 1991          |
| 47            | CH <sub>2</sub> | NO <sub>2</sub> | Cl                               | 50   | 50   | 50   | 12,5 | 25   | Temiz, 1991          |
| 48            | CH <sub>2</sub> | NO <sub>2</sub> | NO <sub>2</sub>                  | 50   | 50   | 50   | 12,5 | 25   | Temiz, 1991          |
| 49            | CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | NO <sub>2</sub>                  | 25   | 50   | 50   | 12,5 | 25   | Temiz, 1991          |
| 50            | CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | NH <sub>2</sub>                  | 25   | 50   | 50   | 12,5 | 25   | Temiz, 1991          |
| 51            | CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | Br                               | 12,5 | 50   | 50   | 12,5 | 25   | Temiz, 1991          |
| 52            | CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | Cl                               | 6,25 | 50   | 25   | 12,5 | 25   | Temiz, 1991          |
| 53            | CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                | 12,5 | 50   | 50   | 12,5 | 25   | Temiz, 1991          |
| Ampisilin     |                 |                 |                                  | 0,39 | 0,39 | 1,56 | 12,5 | 400  | Temiz, 1991          |
| Amoksisilin   |                 |                 |                                  | 0,39 | 0,39 | 1,56 | 12,5 | 400  | Temiz, 1991          |
| Eritromisin   |                 |                 |                                  | 25   | 1,56 | 50   | 50   | 25   | Temiz, 1991          |
| Kloramfenikol |                 |                 |                                  | 12,5 | 6,25 | 25   | 12,5 | 25   | Temiz, 1991          |

S.a.: *Staphylococcus aureus*  
S.f.: *Streptococcus faecalis*  
E.c.: *Escherichia coli*

K.p.: *Klebsiella pneumonia*  
P.a.: *Pseudomonas aeruginosa*

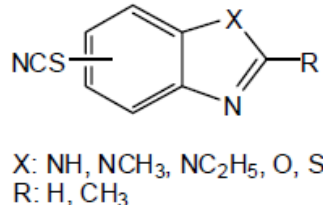


Khan ve Rastogi bir seri 2-(4-sübstitüefenil-2-tiyazolilamino)benzoksazol türevi bileşik sentezleyip *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı antibakteriyel etkilerini incelemiş, bileşiklerin 10-25 µg/ml gibi konsantrasyonlarda etkili olduklarını saptamışlardır (Şekil 1.7.) (Khan ve Rastogi, 1989).



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

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

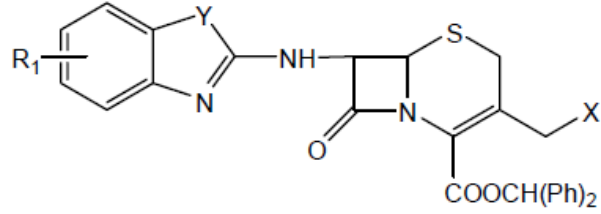


**Şekil 1.8.** Antibakteriyel etkisi incelenmiş bazı 5(6)-izotiyosiyano benzoksazol türevi bileşikler.

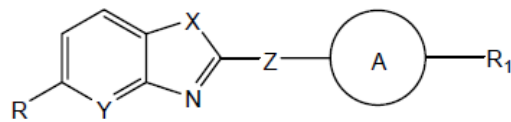
Jung ve ark. (1991), sefalosporinler üzerine yaptıkları bir çalışmada 7. konuma benzimidazol, benzoksazol ve benzotiyazol yapılarını bağlayarak antibakteriyel etkiyi incelemiş; sonuç olarak Gram pozitif bakterilere karşı üç analog yapının türevlerini de etkili bulurken Gram negatif bakterilere karşı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

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

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



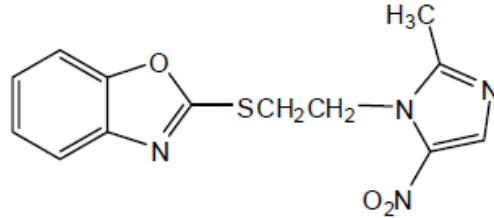
Yalçın ve ark. (1992) tarafından yapılan bir çalışmada, bileşiklerin sahip olduğu halka sisteminin 5. konumunda elektron çeken ya da veren ve 2. konumunda metilen ya da etilen köprüsüyle ya da doğrudan heterosiklik halkaya bağlanan süstitüentlere sahip bazı benzoksazol türevleri ve analogları hazırlanmış, antibakteriyel etkileri incelenmiştir. Bileşiklerin MİK değerlerinin 12,5-50 µg/ml arasında değiştiği gözlenmiştir. (Şekil 1.9.).



X: O, S, NH  
Y: CH, N  
Z: CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, -  
A: fenil, sikloheksil  
R: H, Cl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>  
R<sub>1</sub>: H, OCH<sub>3</sub>, Br, Cl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

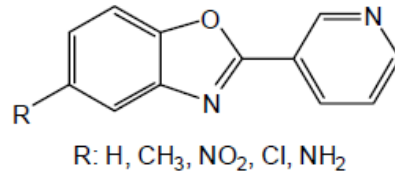
**Şekil 1.9.** Antibakteriyel etkileri incelenen benzoksazol, oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol türevleri (Yalçın ve ark., 1992).

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



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

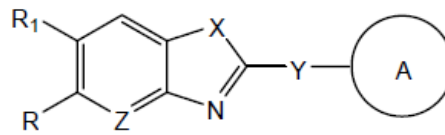
Bazı 5-süstitüe-2-(3-piridil)benzoksazol türevleri (Şekil 1.11.) üzerine yapılan bir başka çalışmada ise araştırmacılar sentezlenen türevlerin antibakteriyel etkilerini incelemişler ve bu bileşiklerin, analogları olan 2-(2-piridil)benzoksazol ve 2-(4-piridil)benzoksazol yapılarına oranla antibakteriyel aktivitelerinin daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. (Şener ve ark., 1994).



**Şekil 1.11.** Antibakteriyel etkileri incelenen bazı 5-süstitüe-2-(3-piridil)benzoksazol türevleri.

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

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



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

**Çizelge 1.7. (Devam)** Antibakteriyel etkileri incelenen 2,5-disübstitübenzoksazol ve benzimidazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml).

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

S.a.: *Staphylococcus aureus*

S.f.: *Streptococcus faecalis*

B.s.: *Bacillus subtilis*

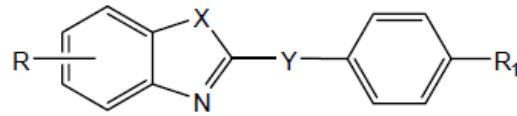
E.c.: *Escherichia coli*

K.p.: *Klebsiella pneumoniae*

P.a.: *Pseudomonas aeruginosa*

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

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



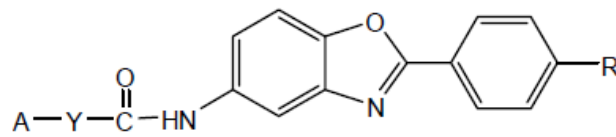
| No           | R                 | R <sub>1</sub>   | Y                             | X  | S.a. | S.f. | B.s. | E.c. | K.p. | P.a. | Kaynak              |
|--------------|-------------------|------------------|-------------------------------|----|------|------|------|------|------|------|---------------------|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

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

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

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

**Çizelge 1.9.** Antibakteriyel etkileri incelenen bazı 2-(*p*-süstitüefenil)-5-(süstitüekarbonilamino)benzoksazol türevi bileşikler ve antibakteriyel MİK etkileri (µg/ml).



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



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

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



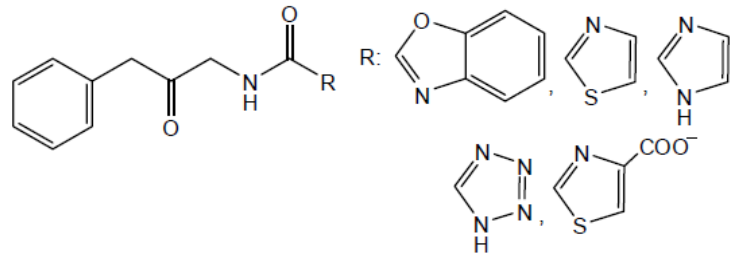
**Çizelge 1.9. (Devam)** Antibakteriyel etkileri incelenen bazı 2-(*p*-süstitüefenil)-5-(süstitüekarbonilamino)benzoksazol türevi bileşikler ve antibakteriyel MİK etkileri (µg/ml).

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

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

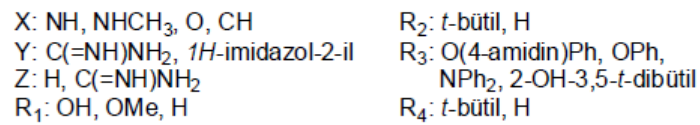
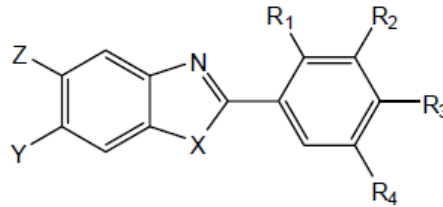
E.c.: *Escherichia coli*  
P.a.: *Pseudomonas aeruginosa*

Yeni β-laktamaz inhibitörleri geliştirmek amacıyla Kumar ve ark. (2001) tarafından yapılan çalışmada bir seri α-ketoheterosiklik türevler sentezlenmiş ve bileşikler içinde en etkili olanın tetrazol halkası içeren bileşik olduğu saptanmıştır. Benzoksazol halkası taşıyan türevlerde etkinin ortadan kalkma nedeninin yapının hacimlenerek enzimin aktif yörenesi ile gerekli hidrojen bağlarını yapamamasından kaynaklandığı moleküler modelleme çalışması ile ortaya çıkarılmıştır (Şekil 1.12.).



**Şekil 1.12.**  $\beta$ -Laktamaz inhibisyon özellikleri incelenen bileşikler.

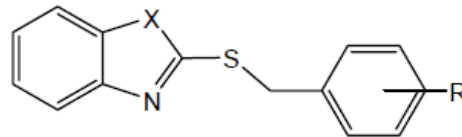
Weidner-Wells ve ark. (2001), bakterilerin çevrelerine uyum sağlaması için önemli olan “iki-bileşen sistemleri” (Two-Component Systems) üzerine Gram pozitif bakterilere karşı amidinobenzimidazoller sentezleyerek yaptıkları çalışmada benzimidazol halkasının etkideki önemini incelemek amacıyla benzoksazol çekirdeği içeren bileşikler de sentezlemiş, benzimidazol çekirdeği ile karşılaştırılabilir sonuçlar almışlardır. Okzasilin ve vankomisin referans ilaç olarak kullanıldığı çalışmada bileşiklerin MİK değerleri oldukça yüksek çıkmış, bazıları referans ilaçlardan daha etkili bulunmuştur. Ayrıca araştırma benzimidazol çekirdeğinin etki için mutlaka gerekli olmadığını ortaya koymuştur (Şekil 1.13.).



**Şekil 1.13.** Weidner-Wells ve ark. (2001) tarafından sentezlenen ve Gram pozitif bakterilere karşı etkili çıkan bazı amidinobenzazollerin genel formülü.

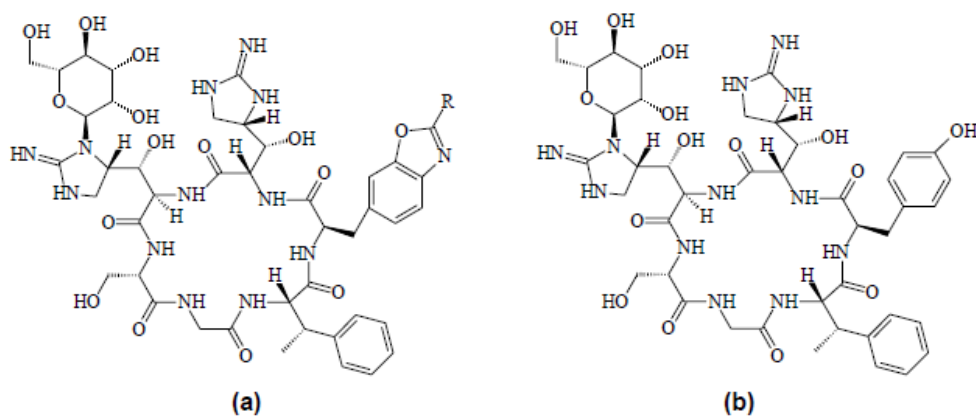
Benzoksazol halkasının *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı etkisini inceleyen bir araştırmada ise 2-benziltiyobenzoksazol ve benzotiyazol türevleri sentezlenmiş, bileşikler arasında iki tane nitro grubu ya da bir tane tiyoamid grubu taşıyan bileşiklerin dikkate değer derecede etkili olduğu bildirilmiştir (Çizelge 1.10.) (Koci ve ark., 2002).

**Çizelge 1.10.** Bazı 2-benziltiyobenzoksazol ve benzotiyazol türevi bileşikler.



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

Sum ve arkadaşları 2003 yılında, bir seri mannopeptimisin glikopeptit antibiyotiklerinin benzoksazol türevlerini sentezlemiş ve gram-pozitif bakteriler üzerindeki antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir. Etkileri mannopeptimisin-β ile karşılaştırıldığında 5b, 5d, 5m, 7b kodlu bileşiklerde Gram pozitif bakterilere karşı iyi bir etki gözlenmiştir (Şekil 1.14.).

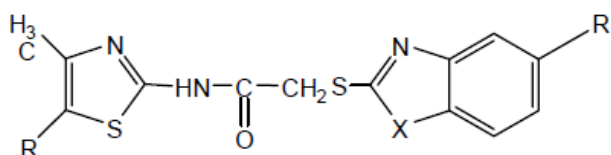


R: 5b: 4-dimetilaminofenil  
 5d: 3-florofenil  
 5m: 3-(4-toliloksi)fenil  
 7b: ((4-klorobenzoil)metil)tiyo

**Şekil 1.14.** Sum ve ark. (2003) tarafından sentezlenen bazı mannopeptimisin-β (b) glikopeptit antibiyotiklerinin benzoksazol türevleri (a).

2003 yılında yapılan bir çalışmada (Turan-Zitouni ve ark., 2003) bazı 2-[(benzazol-2-il)tiyoasetilamino]tiyazol türevi bileşikler ve analog yapıları sentezlenmiş, antimikrobiyal etkileri incelenmiş ve karides larvasında toksisite testleri yapılmıştır (Çizelge 1.11.). Bileşiklerin tümünün etkili olduğu bulunmuş, 9 nolu nontoksik bileşiğin, bakteriler üzerine en etkili bileşiklerden olduğu bildirilmiştir.

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



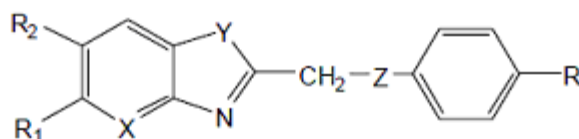
| Bileşik       | R                                | R'              | X  | S.a.  | E.c. | B.s.  | S.f.  | S.e.  | Toksosite  |
|---------------|----------------------------------|-----------------|----|-------|------|-------|-------|-------|------------|
| 1             | H                         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

S.a.: *Staphylococcus aureus*  
E.c.: *Escherichia coli*  
B.s.: *Bacillus subtilis*

S.f.: *Streptococcus faecalis*  
S.e.: *Streptococcus epidermis*

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

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



| No | X  | Y  | Z               | R  | R <sub>1</sub>     | R <sub>2</sub>  | S.a. | S.f. | B.s. | E.c. | K.p. | P.a. |
|----|----|----|-----------------|----|--------------------|-----------------|------|------|------|------|------|------|
| 1a | CH | O  | O               | H  | H                  | H               | 25   | 50   | 12,5 | 50   | 25   | 50   |
| 1b | CH | O  | O               | H  | NO <sub>2</sub>    | H               | 25   | 50   | 25   | 25   | 25   | 50   |
| 1c | CH | O  | O               | H  | Cl                 | H               | 25   | 50   | 6,25 | 50   | 25   | 25   |
| 1d | CH | O  | O               | H  | H                  | NO <sub>2</sub> | 25   | 100  | 12,5 | 50   | 25   | 50   |
| 1e | CH | O  | O               | H  | COOCH <sub>3</sub> | H               | 25   | 50   | 25   | 50   | 50   | 50   |
| 1f | CH | O  | O               | Cl | H                  | H               | 50   | 50   | 50   | 50   | 25   | 50   |
| 1g | CH | O  | O               | Cl | NO <sub>2</sub>    | H               | 50   | 50   | 25   | 25   | 25   | 50   |
| 1h | CH | O  | O               | Cl | H                  | NO <sub>2</sub> | 50   | 50   | 12,5 | 50   | 25   | 50   |
| 1i | CH | O  | O               | Cl | Cl                 | NO <sub>2</sub> | 50   | 50   | 12,5 | 50   | 25   | 50   |
| 1j | CH | O  | O               | Cl | COOCH <sub>3</sub> | H               | 50   | 50   | 25   | 50   | 50   | 50   |
| 1k | CH | O  | S               | H  | H                  | H               | 50   | 50   | 25   | 50   | 25   | 50   |
| 1m | CH | O  | S               | H  | NO <sub>2</sub>    | H               | 50   | 50   | 12,5 | 25   | 25   | 50   |
| 1n | CH | O  | S               | H  | H                  | NO <sub>2</sub> | 50   | 50   | 6,25 | 50   | 25   | 50   |
| 1o | CH | O  | S               | H  | Cl                 | NO <sub>2</sub> | 50   | 50   | 25   | 50   | 25   | 25   |
| 1p | CH | O  | S               | H  | COOCH <sub>3</sub> | H               | 50   | 50   | 50   | 50   | 50   | 50   |
| 2a | CH | S  | O               | H  | H                  | H               | 3,12 | 50   | 25   | 50   | 25   | 25   |
| 2b | CH | S  | O               | Cl | H                  | H               | 6,25 | 50   | 25   | 50   | 25   | 25   |
| 2c | CH | S  | S               | H  | H                  | H               | 6,25 | 50   | 12,5 | 50   | 25   | 25   |
| 3a | CH | NH | O               | H  | H                  | H               | 25   | 50   | 25   | 50   | 25   | 50   |
| 3b | CH | NH | O               | H  | Cl                 | H               | 25   | 50   | 25   | 50   | 25   | 25   |
| 3c | CH | NH | O               | H  | NO <sub>2</sub>    | H               | 25   | 50   | 50   | 50   | 25   | 50   |
| 3d | CH | NH | O               | H  | CH <sub>3</sub>    | H               | 50   | 50   | 50   | 50   | 25   | 50   |
| 3e | CH | NH | O               | H  | COOCH <sub>3</sub> | H               | 25   | 50   | 50   | 50   | 50   | 50   |
| 3f | CH | NH | O               | Cl | H                  | H               | 50   | 50   | 25   | 50   | 25   | 25   |
| 3g | CH | NH | O               | Cl | Cl                 | H               | 50   | 50   | 25   | 50   | 25   | 25   |
| 3h | CH | NH | O               | Cl | CH <sub>3</sub>    | H               | 50   | 50   | 50   | 50   | 25   | 50   |
| 3i | CH | NH | O               | Cl | COOCH <sub>3</sub> | H               | 50   | 50   | 50   | 50   | 50   | 50   |
| 3j | CH | NH | S               | H  | H                  | H               | 50   | 50   | 12,5 | 50   | 25   | 50   |
| 3k | CH | NH | S               | H  | NO <sub>2</sub>    | H               | 50   | 50   | 25   | 25   | 25   | 50   |
| 3m | CH | NH | S               | H  | COOCH <sub>3</sub> | H               | 50   | 50   | 25   | 50   | 50   | 50   |
| 3n | CH | NH | NH              | H  | H                  | H               | 50   | 100  | 6,25 | 50   | 25   | 50   |
| 3o | CH | NH | NH              | H  | CH <sub>3</sub>    | H               | 50   | 100  | 12,5 | 50   | 25   | 50   |
| 3p | CH | NH | CH <sub>2</sub> | H  | Cl                 | H               | 25   | 50   | 12,5 | 25   | 25   | 25   |
| 4a | CH | O  | O               | H  | CH <sub>3</sub>    | H               | 25   | 25   | 25   | 25   | 25   | 25   |
| 4b | CH | O  | O               | H  | H                  | CH <sub>3</sub> | 25   | 50   | 25   | 50   | 25   | 50   |
| 4c | CH | O  | O               | H  | Cl                 | NO <sub>2</sub> | 25   | 50   | 12,5 | 50   | 25   | 25   |
| 4d | CH | O  | O               | Cl | Cl                 | H               | 50   | 50   | 12,5 | 50   | 25   | 25   |
| 4e | CH | O  | O               | Cl | CH <sub>3</sub>    | H               | 50   | 50   | 25   | 50   | 12,5 | 50   |
| 4f | CH | O  | O               | Cl | H                  | CH <sub>3</sub> | 50   | 50   | 25   | 50   | 25   | 50   |
| 4g | CH | O  | S               | H  | Cl                 | H               | 50   | 50   | 6,25 | 50   | 25   | 25   |
| 4h | CH | O  | S               | H  | CH <sub>3</sub>    | H               | 25   | 25   | 25   | 25   | 25   | 25   |
| 4i | CH | O  | S               | H  | H                  | CH <sub>3</sub> | 50   | 50   | 12,5 | 50   | 25   | 50   |
| 5a | N  | O  | O               | H  | H                  | H               | 50   | 50   | 25   | 50   | 50   | 50   |
| 5b | N  | O  | O               | Cl | H                  | H               | 100  | 50   | 25   | 50   | 50   | 50   |
| 6a | CH | NH | S               | H  | Cl                 | H               | 50   | 50   | 12,5 | 50   | 25   | 25   |

**Çizelge 1.12. (Devam)** Yıldız-Ören ve ark. (2004d) tarafından sentezlenen ve mikrobiyolojik etkileri incelenen bazı benzazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ ).

| No           | X  | Y  | Z               | R | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub> | S.a. | S.f. | B.s. | E.c. | K.p. | P.a. |
|--------------|----|----|-----------------|---|-----------------|----------------|------|------|------|------|------|------|
| 6b           | CH | NH | S               | H | CH <sub>3</sub> | H              | 50   | 50   | 25   | 50   | 25   | 50   |
| 6c           | CH | NH | CH <sub>2</sub> | H | CH <sub>3</sub> | H              | 25   | 50   | 12,5 | 50   | 25   | 50   |
| Ampisilin    |    |    |                 |   |                 |                | 1,56 | 1,56 | 1,56 | 12,5 | 25   | >200 |
| Amoksisilin  |    |    |                 |   |                 |                | 1,56 | 1,56 | 1,56 | 3,12 | 12,5 | >200 |
| Tetrasiklin  |    |    |                 |   |                 |                | 156  | 1,56 | 1,56 | 3,12 | 3,12 | 50   |
| Streptomisin |    |    |                 |   |                 |                | 3,12 | 100  | 50   | 1,56 | 1,56 | 100  |

S.a.= *Staphylococcus aureus*

S.f.= *Streptococcus faecalis*

B.s.= *Bacillus subtilis*

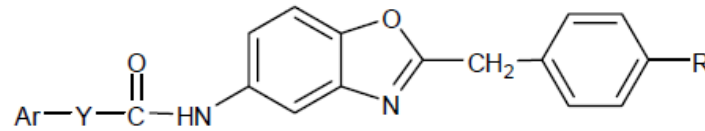
E.c.= *Escherichia coli*

K.p.= *Klebsiella pneumoniae*

P.a.= *Pseudomonas aeruginosa*

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

**Çizelge 1.13.** Antimikrobiyal etkileri incelenen 2-(*p*-Süstitüebenzil)-5-(süstitüearilkarbonilamino)benzoksazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ ).



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



**Çizelge 1.13. (Devam)** Antimikrobiyal etkileri incelenen 2-(*p*-Süstitüebenzil)-5-(süstitüearilkarbonilamino)benzoksazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri (µg/ml).

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

S.a.: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

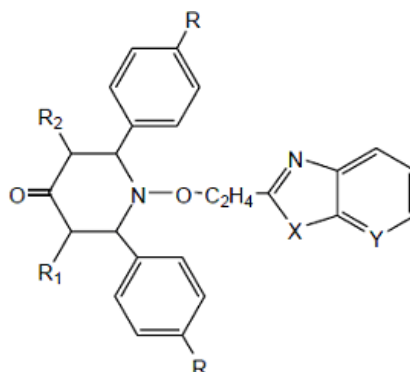
E.c.: *Escherichia coli* ATCC23556

B.s.: *Bacillus subtilis* ATCC 6633

P.a.: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145

Yine benzoksazol yapısı üzerine gerçekleştirilen bir diğer çalışma Ramalingan ve ark. (2004) tarafından yapılmış, sentezlenen benzoksazoliletoksipiperidon türevi bileşiklerin antimikrobiyal etkileri incelenmiş ve 4, 5 ve 6 nolu bileşikler potent antibakteriyel etkili olarak bulunmuştur. Aridos ve arkadaşlarının (2006) yaptığı çalışmada ise benzoksazol çekirdeği imidazo(4,5-b)piridin halkası ile yer değiştirilerek yeni türevler hazırlanmış, antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş ve 15 nolu bileşiğin güçlü antibakteriyel etkiye sahip olduğu bulunmuştur (Çizelge 1.14.).

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



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

B.s.: *Bacillus subtilis*

S.f.: *Streptococcus faecalis*

S.a.: *Staphylococcus aureus*

E.c.: *Escherichia coli*

P.a.: *Pseudomonas aeruginosa*

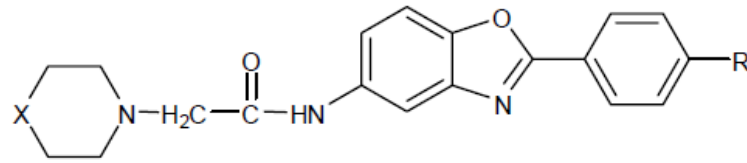
K.p.: *Klebsiella pneumoniae*

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



Temiz-Arpacı ve ark. (2005a) 5-[2-(morfolin-4-il)asetamido] ve/veya 5-[2-(4-sübstitüepiperazin-1-il)asetamido]-2-(*p*-sübstitüefenil)benzoksazol türevi bileşikleri sentezleyerek antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir. İncelenen türevlerin antimikrobiyal etkisi 25-100 µg/ml aralığında bulunmuştur (Çizelge 1.15.).

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

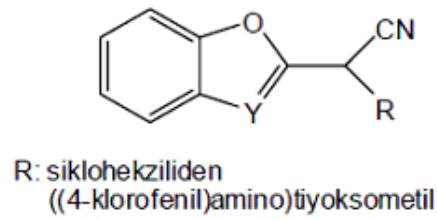


| No             | R                                | X                | S.a. | B.s. | E.c. |
|----------------|----------------------------------|------------------|------|------|------|
| 1              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | O                | 50   | 50   | 50   |
| 2              |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

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

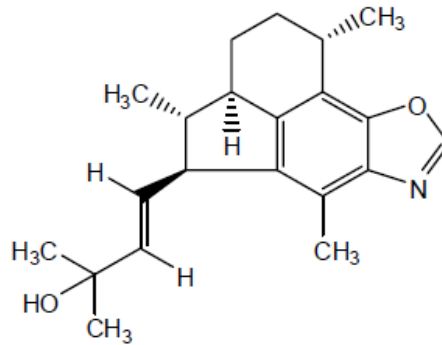
E.c.: *Escherichia coli*

Rıda ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmada bazı 2-(1-sübstitüasetonitril)benzoksazol türevleri sentezlenmiş ve antimikrobiyal etkileri incelenmiştir. Asetonitril yapısında ((4-klorofenil)amino)tiyoksometil sübstitüsyonu taşıyan bileşik (MİK<50 µg/ml) referans ilaç olan ampisilin ve streptomisin (MİK=50 µg/ml) kadar etkili, sikloheksiliden sübstitüsyonu taşıyan bileşik ise referans ilaçlardan iki kat daha etkili (MİK<25 µg/ml) bulunmuştur (Şekil 1.15.).



**Şekil 1.15.** Rida ve ark. (2005) tarafından sentezlenen antimikrobiyal etkili benzoksazol türevi bileşikler.

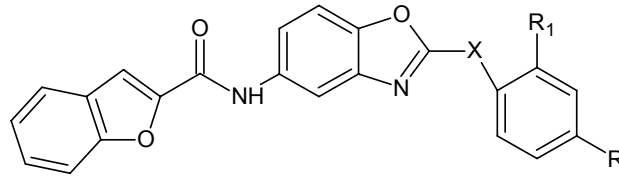
Rodriguez ve ark. (2006), bir Karayip Denizi canlı türü olan *Pseudopterogorgia elisabethae*'den elde ettikleri ileabetoksazol adlı benzoksazol yapısı içeren diterpen alkaloidin *Mycobacterium tuberculosis*'i 128–64 µg/ml konsantrasyonda %92 oranında inhibe ettiğini bildirmişlerdir (Şekil 1.16.).



**Şekil 1.16.** İleabetoksazol yapısı

Alper-Hayta ve ark. (2008), 2-(süstitütefenil/benzil)-5-[(2-benzofuril)karboksamido] benzoksazol türevleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir. Yapılan çalışmada sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkileri araştırılmıştır. Gözlenen aktiviteler referans ilaçlar ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin bir kısmının *Pseudomonas aeruginosa* 'ya karşı 31.25 µg/ml MİK değeri ile rifampisin ile aynı aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (Çizelge 1.16.).

**Çizelge 1.16.** Alper-Hayta ve ark. (2008) tarafından sentezlenen ve antibakteriyel etkisi incelenen 2-(süstitütefenil/benzil)-5-[(2-benzofuril)karboksamido]benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml)

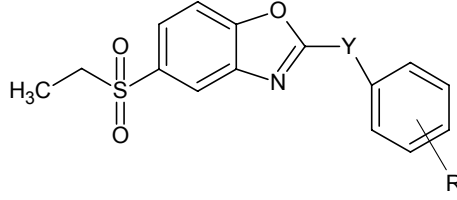


| No                         | X               | R <sub>1</sub> | R                                | Kp*    | Kp   | Pa*    | Pa    | Ec*     | Ec   | Bs*  | Bs   | Sa*   | Sa   |
|----------------------------|-----------------|----------------|----------------------------------|--------|------|--------|-------|---------|------|------|------|-------|------|
| 1                          | -               | Br             | H                                | 125    | 62.5 | 62.5   | 62.5  | 125     | 62.5 | 125  | 500  | 31.25 | 125  |
| 2                          | -               | H              | H                                | 125    | 62.5 | 62.5   | 62.5  | 125     | 62.5 | 250  | 125  | 62.5  | 62.5 |
| 3                          | -               | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | 125    | 62.5 | 62.5   | 62.5  | 125     | 62.5 | 125  | 500  | 62.5  | 125  |
| 4                          | -               | H              | F                                | 125    | 62.5 | 62.5   | 31.25 | 125     | 62.5 | 125  | 500  | 31.25 | 125  |
| 5                          | -               | H              | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 125    | 62.5 | 125    | 62.5  | 125     | 62.5 | 125  | 125  | 62.5  | 125  |
| 6                          | CH <sub>2</sub> | H              | H                                | 62.5   | 62.5 | 62.5   | 31.25 | 62.5    | 62.5 | 125  | 125  | 62.5  | 125  |
| 7                          | CH <sub>2</sub> | H              | Br                               | 62.5   | 62.5 | 15.625 | 31.25 | 125     | 62.5 | 125  | 125  | 62.5  | 125  |
| 8                          | CH <sub>2</sub> | H              | CH <sub>3</sub>                  | 125    | 62.5 | 125    | 62.5  | 125     | 62.5 | 125  | 125  | 62.5  | 125  |
| 9                          | CH <sub>2</sub> | H              | F                                | 125    | 62.5 | 125    | 62.5  | 125     | 62.5 | 125  | 125  | 62.5  | 125  |
| 10                         | CH <sub>2</sub> | H              | Cl                               | 125    | 62.5 | 125    | 31.25 | 125     | 62.5 | 125  | 125  | 125   | 125  |
| <b>Ampisilin Trihidrat</b> |                 |                |                                  | 15.625 | 0.48 | >500   | >500  | >15.625 | 3.9  | 0.48 | 0.48 | 1.9   | 0.48 |
| <b>Gentamisin</b>          |                 |                |                                  | 7.8    | 0.24 | 62.5   | 31.25 | 15.625  | 0.48 | 0.12 | 0.24 | 7.8   | 0.48 |
| <b>Rifampisin</b>          |                 |                |                                  | 7.8    | 1.9  | >500   | >500  | 3.9     | 1.9  | 3.9  | 0.12 | 0.9   | 0.06 |
| <b>Ofloksasin</b>          |                 |                |                                  | 3.9    | 0.12 | 62.5   | 62.5  | 7.8     | 0.12 | 3.9  | 0.12 | 1.9   | 0.12 |

Kp\*: Klebsiella pneumoniae izolat; Kp: K. pneumoniae RSHM 574; Pa\*: Pseudomonas aeruginosa izolat; Pa: P. aeruginosa ATCC 25853; Ec\*: Escherichia coli izolat; Ec: E. coli ATCC 25922; Bs\*: Bacillus subtilis izolat; Bs: B.subtilis ATCC 6633; Sa\*: Staphylococcus aureus izolat; Sa: S.aureus ATCC 25923.

Temiz-Arpacı ve ark. (2008), 5-etilsülfonil-2-(süstitütefenil/süstitüte-benzil ve/veya feniletil) benzoksazol türevleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkilerini araştırmışlardır. Çizelge 1.17.'de verilen bileşiklerin *S. aureus* ve *izolatına* karşı referans ilaçlar ampisilin trihidrat ve ofloksasin'den daha düşük etki gösterdikleri görülmüştür. Benzoksazol halkasının 2. konumundaki süstitüsyonlardaki farklılığın *S. aureus* ve *izolatına* karşı olan etkiyi değiştirmedığı sonucuna ulaşılmıştır. Bileşiklerin Gram negatif bakterilere karşı MİK değerleri 125-31.25 (µg/ml), izolatlarına karşı ise 250-31.25 (µg/ml) olarak saptanmıştır (Çizelge 1.17.).

**Çizelge 1.17.** Temiz-Arpacı ve ark. (2008) tarafından sentezlenen ve antibakteriyel etkisi incelenen 5-etilsülfonil-2-(süstitütefenil/süstitüte-benzil ve/veya feniletıl) benzoksazol türevleri ve saptanan MİK değeri (µg/ml).

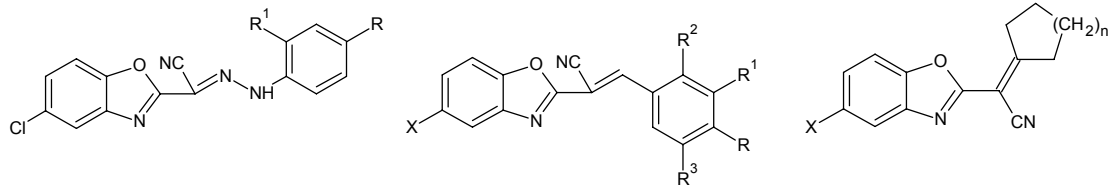


| No                         | R                                   | Y                               | Sa   | Sa*  | Bs     | Bs*    | Ec    | Ec*  | Kp    | Kp*   | Pa   |
|----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|------|------|--------|--------|-------|------|-------|-------|------|
| 1                          | -                                   | -                               | 125  | 125  | 62.5   | 31.25  | 62.5  | 62.5 | 125   | 125   | 62.5 |
| 2                          | 4-F                                 | -                               | 125  | 125  | 31.25  | 31.25  | 62.5  | 62.5 | 31.25 | 125   | 62.5 |
| 3                          | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | -                               | 125  | 125  | 31.25  | 31.25  | 62.5  | 62.5 | 62.5  | 125   | 62.5 |
| 4                          | 4-Cl                                | -                               | 125  | 125  | 7.8125 | 31.25  | 62.5  | 62.5 | 62.5  | 125   | 62.5 |
| 5                          | 4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | -                               | 125  | 125  | 7.8125 | 15.625 | 62.5  | 62.5 | 62.5  | 250   | 62.5 |
| 6                          | 4-CH <sub>3</sub>                   | -                               | 125  | 125  | 31.25  | 31.25  | 62.5  | 62.5 | 62.5  | 31.25 | 62.5 |
| 7                          | 4-Br                                | -                               | 125  | 125  | 15.625 | 31.25  | 62.5  | 62.5 | 62.5  | 125   | 62.5 |
| 8                          | 4-NO <sub>2</sub>                   | -                               | 125  | 125  | 31.25  | 15.625 | 62.5  | 62.5 | 125   | 125   | 62.5 |
| 9                          | 2-F                                 | -                               | 125  | 125  | 62.5   | 31.25  | 62.5  | 250  | 31.25 | 125   | 62.5 |
| 10                         | 2-Br                                | -                               | 125  | 125  | 15.625 | 31.25  | 62.5  | 250  | 31.25 | 125   | 62.5 |
| 11                         | 2-Cl                                | -                               | 125  | 125  | 15.625 | 31.25  | 62.5  | 125  | 31.25 | 125   | 62.5 |
| 12                         | 2-CH <sub>3</sub> 3-CH <sub>3</sub> | -                               | 125  | 125  | 15.625 | 31.25  | 62.5  | 250  | 31.25 | 125   | 62.5 |
| 13                         | 2-Cl 5-Br                           | -                               | 125  | 125  | 62.5   | 31.25  | 62.5  | 125  | 62.5  | 125   | 62.5 |
| 14                         | 4-Br                                | CH <sub>2</sub>                 | 125  | 125  | 62.5   | 15.625 | 62.5  | 125  | 62.5  | 125   | 62.5 |
| 15                         | 4-F                                 | CH <sub>2</sub>                 | 125  | 125  | 62.5   | 31.25  | 62.5  | 125  | 31.25 | 125   | 62.5 |
| 16                         | 2-F                                 | CH <sub>2</sub>                 | 125  | 125  | 62.5   | 31.25  | 62.5  | 125  | 31.25 | 125   | 62.5 |
| 17                         | 4-Cl                                | CH <sub>2</sub>                 | 125  | 125  | 31.25  | 15.625 | 62.5  | 125  | 62.5  | 125   | 62.5 |
| 18                         | 4-CH <sub>3</sub>                   | CH <sub>2</sub>                 | 125  | 125  | 31.25  | 31.25  | 62.5  | 125  | 62.5  | 125   | 62.5 |
| 19                         | -                                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 125  | 125  | 62.5   | 31.25  | 62.5  | 125  | 31.25 | 125   | 62.5 |
| <b>Ampisilin Trihidrat</b> |                                     |                                 | 0.03 | 2    | 0.25   | 8      | 8     | 256  | 2     | 256   | 4096 |
| <b>Gentamisin Sülfat</b>   |                                     |                                 | 0.06 | 1024 | 1      | 512    | 0.5   | 1    | 8     | 64    | 2    |
| <b>Ofloksasin</b>          |                                     |                                 | 0.25 | 2    | 0.125  | 32     | 0.125 | 32   | 0.25  | 64    | 8    |

S.a.: S. aureus ATCC 25923, B.s.: B. subtilis ATCC 6633, E.c.: E. coli ATCC 25922, K.p.: K. pneumoniae RSHM 574, P.a.: P. aeruginosa ATCC 25853. S.a.\*: S. aureus izolat, B.s.\*: B. subtilis izolat, E.c.\*: E. coli izolat, K.p.\*: K. pneumoniae izolat.

Jauhari ve ark. (2008), 2-[(arilhidrazono)siyanometil]-5-kloro benzoksazol, 2-[(ariliden)siyanometil]-5-halobenzoksazol ve 2-[(sikloalkilidin)siyanometil]-5-klorobenzoksazol bileşikleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin antikanser, antifungal ve antibakteriyel etkilerini araştırmışlardır (Çizelge 1.18.).

**Çizelge 1.18.** Jauhari ve arkadaşları (2008) tarafından sentezlenen ve antibakteriyel etkisi incelenen bazı süstitüe benzoksazol türevi bileşikler



| No | R                | R <sup>1</sup> |
|----|------------------|----------------|
| 1  | OCH <sub>3</sub> | H              |
| 2  | Cl               | H              |
| 3  | Br               | H              |
| 4  | H                | H              |

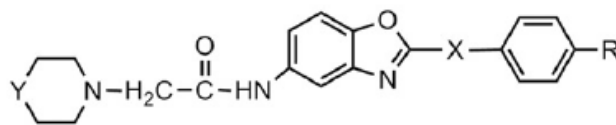
| No | X  | R                | R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>   |
|----|----|------------------|------------------|----------------|------------------|
| 5  | Cl | OCH <sub>3</sub> | H                | H              | H                |
| 6  | Cl | OH               | H                | H              | H                |
| 7  | Cl | H                | H                | H              | H                |
| 8  | Cl | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | H              | OCH <sub>3</sub> |
| 9  | F  | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | H              | OCH <sub>3</sub> |

| No | X  | n |
|----|----|---|
| 10 | Cl | 1 |
| 11 | Cl | 2 |

Sentezlenen tüm bileşiklerin *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, ve *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı antibakteriyel etkisi araştırılmıştır. 3, 4, 5, 6 ve 9 numaralı bileşiklerin her üç bakteriye karşı etkili olduğu görülmüştür. 8 numaralı bileşiğin *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı etkili olduğu ancak *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı etkili olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Arısoy ve ark. (2008), bazı 2,5-disüstitüe benzoksazol bileşikleri sentezleyip bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkilerini araştırmışlardır. Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel etkileri gram negatif bakteriler olarak *K. pneumoniae* RSHM 574, *P. aeruginosa* ATCC 25853, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* izolatu, *P. aeruginosa* izolatu, (gentamisine dirençli) ve *E. coli* izolatına karşı ve gram pozitif bakteriler olarak da *B. subtilis* ATCC 6633, *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* izolatu (seftriaksona karşı dirençli) ve *S. aureus* izolatına (metisiline karşı dirençli) karşı incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin *Pseudomonas aeruginosa*'ya ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın gentamisine karşı dirençli izolatına karşı standart ilaçlar ampisilin trihidrat ve rifampisin'den daha aktif oldukları belirtilmiştir (Çizelge 1.19.).

**Çizelge 1.19.** Arısoy ve arkadaşları (2008) tarafından sentezlenen ve antibakteriyel etkisi incelenen 2,5-disüstitüe benzoksazol türevi bileşikler

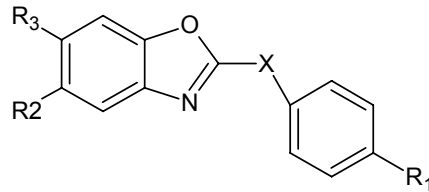


| No                  | X               | R               | Y                 | K.p.*  | P.a.* | E.c.*  | B.s.* | S.a.* | K.p. | P.a.  | E.c.   | B.s. | S.a. |
|---------------------|-----------------|-----------------|-------------------|--------|-------|--------|-------|-------|------|-------|--------|------|------|
| 1                   | CH <sub>2</sub> | Cl              | O                 | 125    | 62,5  | 125    | 125   | 125   | 62,5 | 62,5  | 62,5   | 125  | 62,5 |
| 2                   | CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | O                 | 125    | 62,5  | 125    | 125   | 125   | 62,5 | 62,5  | 62,5   | 125  | 125  |
| 3                   | CH <sub>2</sub> | H               | O                 | 125    | 62,5  | 125    | 125   | 125   | 62,5 | 62,5  | 62,5   | 125  | 125  |
| 4                   | CH <sub>2</sub> | F               | O                 | 125    | 62,5  | 125    | 125   | 62,5  | 62,5 | 62,5  | 15.625 | 125  | 125  |
| 5                   | CH <sub>2</sub> | Br              | O                 | 125    | 125   | 125    | 125   | 125   | 62,5 | 62,5  | 62,5   | 125  | 125  |
| 6                   | CH <sub>2</sub> | Cl              | CH <sub>2</sub>   | 125    | 62,5  | 125    | 125   | 62,5  | 62,5 | 62,5  | 62,5   | 125  | 31,5 |
| 7                   | CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub>   | 125    | 62,5  | 125    | 125   | 125   | 62,5 | 62,5  | 62,5   | 125  | 31,5 |
| 8                   | CH <sub>2</sub> | H               | CH <sub>2</sub>   | 125    | 125   | 125    | 125   | 125   | 62,5 | 62,5  | 62,5   | 125  | 125  |
| 9                   | CH <sub>2</sub> | F               | CH <sub>2</sub>   | 62,5   | 62,5  | 125    | 125   | 62,5  | 62,5 | 62,5  | 62,5   | 125  | 125  |
| 10                  | CH <sub>2</sub> | Br              | CH <sub>2</sub>   | 125    | 125   | 125    | 125   | 62,5  | 62,5 | 62,5  | 62,5   | 125  | 62,5 |
| 11                  | CH <sub>2</sub> | Cl              | N-CH <sub>3</sub> | 125    | 62,5  | 125    | 125   | 125   | 62,5 | 62,5  | 62,5   | 125  | 62,5 |
| 12                  | CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | N-CH <sub>3</sub> | 125    | 62,5  | 125    | 250   | 125   | 62,5 | 62,5  | 62,5   | 125  | 62,5 |
| 13                  | CH <sub>2</sub> | H               | N-CH <sub>3</sub> | 125    | 125   | 125    | 125   | 125   | 62,5 | 62,5  | 62,5   | 125  | 250  |
| 14                  | CH <sub>2</sub> | F               | N-CH <sub>3</sub> | 125    | 62,5  | 125    | 125   | 62,5  | 62,5 | 62,5  | 15.625 | 125  | 125  |
| 15                  | CH <sub>2</sub> | Br              | N-CH <sub>3</sub> | 125    | 125   | 125    | 125   | 62,5  | 62,5 | 62,5  | 62,5   | 125  | 125  |
| 16                  | CH <sub>2</sub> | Cl              | N-Ph              | 125    | 62,5  | 125    | 250   | 125   | 62,5 | 62,5  | 62,5   | 125  | 125  |
| 17                  | CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | N-Ph              | 125    | 62,5  | 125    | 250   | 125   | 62,5 | 62,5  | 62,5   | 125  | 125  |
| 18                  | CH <sub>2</sub> | H               | N-Ph              | 125    | 125   | 125    | 125   | 62,5  | 62,5 | 62,5  | 62,5   | 125  | 250  |
| 19                  | CH <sub>2</sub> | F               | N-Ph              | 125    | 125   | 125    | 125   | 62,5  | 62,5 | 62,5  | 62,5   | 125  | 125  |
| 20                  | CH <sub>2</sub> | Br              | N-Ph              | 125    | 125   | 125    | 125   | 62,5  | 62,5 | 62,5  | 62,5   | 125  | 250  |
| Ampisilin Trihidrat |                 |                 |                   | 15.625 | >500  | >      | 0.48  | 1.9   | 0.48 | >500  | 3.9    | 0.48 | 0.48 |
| Gentamisin          |                 |                 |                   | 7.8    | 62.5  | 15.625 | 0.12  | 7.8   | 0.24 | 31.25 | 0.48   | 0.24 | 0.48 |
| Rifampisin          |                 |                 |                   | 7.8    | >500  | 3.9    | 3.9   | 0.9   | 1.9  | >500  | 1.9    | 0.12 | 0.06 |
| Ofloksasin          |                 |                 |                   | 3.9    | 62.5  | 7.8    | 3.9   | 1.9   | 0.12 | 62.5  | 0.12   | 0.12 | 0.12 |

Ertan ve ark. (2009) tarafından, 5(6)-nitro/amino-2-(süstitüe fenil/benzil)benzoksazol türevleri (1-25) sentezlenmiş ve sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkileri araştırılmıştır. Bileşiklerin antimikrobiyal etkileri *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* ile bunların ilaçlara dirençli izolatlarına karşı araştırılmıştır. Bileşiklerin antibakteriyel etkileri referans ilaçlar olarak seçilen ampisilin trihidrat, rifampisin, gentamisin sülfat ve ofloksazin ile karşılaştırılarak incelenmiş ve incelenen bileşiklerin, *B. subtilis*, *P. aeruginosa*, ilaçlara dirençli *B. subtilis* ve ilaçlara dirençli *E.coli* karşısında umut verici etkiye sahip oldukları tespit edilmiştir (Çizelge 1.20.). İncelenen bileşiklerin gram pozitif

bakterilerden *B. Subtilis* üzerinde diğer bakterilere oranla daha etkili oldukları saptanmıştır .

**Çizelge 1.20.** Ertan ve ark. (2009) tarafından sentezlenen ve antibakteriyel etkisi incelenen 5 (veya 6)-nitro/amino-2-(süstitüe fenil/benzil)benzoksazol türevi bileşikler (1-25) ve saptanan MİK değerleri (µg/ml)



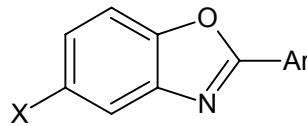
| No                         | R <sub>1</sub>                   | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>  | X               | Kp   | Kp <sup>b</sup> | Ec   | Ec <sup>b</sup> | Pa   | Bs   | Bs <sup>b</sup> | Sa   | Sa <sup>b</sup> |
|----------------------------|----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|------|-----------------|------|-----------------|
| 1                          | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | H               | NO <sub>2</sub> | -               | 50   | 100             | 50   | 100             | 50   | 50   | 100             | 100  | 100             |
| 2                          | H                                | H               | NO <sub>2</sub> | -               | 50   | 100             | 50   | 25              | 50   | 25   | 25              | 200  | 100             |
| 3                          | F                                | H               | NO <sub>2</sub> | -               | 50   | 100             | 50   | 100             | 50   | 50   | 25              | 100  | 100             |
| 4                          | Br                               | H               | NO <sub>2</sub> | -               | 50   | 100             | 50   | 25              | 50   | 12.5 | 50              | 100  | >400            |
| 5                          | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | H               | NO <sub>2</sub> | -               | 50   | 100             | 50   | 100             | 50   | 50   | 25              | 100  | 100             |
| 6                          | H                                | NO <sub>2</sub> | H               | -               | 50   | 100             | 50   | 50              | 25   | 12.5 | 25              | 200  | >400            |
| 7                          | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | NO <sub>2</sub> | H               | -               | 50   | 100             | 50   | 100             | 50   | 50   | 25              | 100  | 100             |
| 8                          | F                                | NO <sub>2</sub> | H               | -               | 50   | 100             | 50   | 100             | 50   | 50   | 25              | 100  | 100             |
| 9                          | Br                               | H               | NO <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | 50   | 100             | 50   | 100             | 25   | 25   | 25              | 100  | 100             |
| 10                         | Cl                               | H               | NO <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | 50   | 100             | 50   | 100             | 25   | 12.5 | 25              | 200  | 100             |
| 11                         | F                                | H               | NO <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | 50   | 100             | 50   | 50              | 50   | 12.5 | 100             | 100  | 100             |
| 12                         | F                                | NO <sub>2</sub> | H               | CH <sub>2</sub> | 50   | 100             | 50   | 50              | 25   | 12.5 | 50              | 100  | 100             |
| 13                         | CH <sub>3</sub>                  | NO <sub>2</sub> | H               | CH <sub>2</sub> | 50   | 50              | 50   | 50              | 50   | 50   | 50              | 50   | 50              |
| 14                         | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | H               | NH <sub>2</sub> | -               | 50   | 100             | 50   | 100             | 25   | 25   | 25              | 100  | 100             |
| 15                         | F                                | H               | NH <sub>2</sub> | -               | 50   | 100             | 50   | 100             | 50   | 50   | 50              | 100  | 100             |
| 16                         | Br                               | H               | NH <sub>2</sub> | -               | 50   | 100             | 50   | 50              | 50   | 25   | 25              | 100  | 100             |
| 17                         | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | H               | NH <sub>2</sub> | -               | 50   | 100             | 50   | 100             | 50   | 50   | 100             | 100  | 100             |
| 18                         | H                                | NH <sub>2</sub> | H               | -               | 50   | 100             | 50   | 50              | 50   | 12.5 | 50              | 100  | 100             |
| 19                         | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | NH <sub>2</sub> | H               | -               | 50   | 100             | 50   | 100             | 50   | 12.5 | 50              | 25   | 100             |
| 20                         | F                                | NH <sub>2</sub> | H               | -               | 50   | 100             | 50   | 100             | 50   | 25   | 50              | 50   | 100             |
| 21                         | Br                               | H               | NH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | 50   | 100             | 50   | 100             | 50   | 25   | 50              | 100  | 100             |
| 22                         | Cl                               | H               | NH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | 50   | 100             | 50   | 100             | 25   | 12.5 | 25              | 100  | 100             |
| 23                         | F                                | H               | NH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | 50   | 100             | 50   | 50              | 25   | 50   | 50              | 100  | 100             |
| 24                         | CH <sub>3</sub>                  | NH <sub>2</sub> | H               | CH <sub>2</sub> | 50   | 100             | 50   | 50              | 50   | 12.5 | 25              | 100  | 100             |
| 25                         | F                                | NH <sub>2</sub> | H               | CH <sub>2</sub> | 50   | 100             | 50   | 25              | 50   | 50   | 50              | 200  | 100             |
| <b>Rifampisin</b>          |                                  |                 |                 |                 | 16   | 256             | 8    | 64              | 32   | 64   | 256             | 0.5  | 8               |
| <b>Ampisilin Trihidrat</b> |                                  |                 |                 |                 | 2    | 256             | 8    | 256             | 4096 | 0.25 | 8               | 0.03 | 2               |
| <b>Gentamisin Sülfat</b>   |                                  |                 |                 |                 | 8    | 64              | 0.5  | 1               | 2    | 1    | 512             | 0.06 | 1024            |
| <b>Ofloksasin</b>          |                                  |                 |                 |                 | 0.25 | 64              | 0.13 | 32              | 8    | 0.13 | 32              | 0.25 | 2               |

<sup>a</sup> Kp, *Klebsiella pneumoniae* RSHM 574; Ec, *Escherichia coli* ATCC 25922; Pa, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25853; Bs, *Bacillus subtilis* ATCC 6633; Sa, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

<sup>b</sup> Bakterinin izolatu.

Kumar ve ark. (2010), Schiff bazlarının metanol içerisinde iyodobenzen diasetat ile muamele edilmesi ile 10 adet 2- aril/hetaril benzoksazol türevi sentezlemiş ve sentezledikleri bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkilerini incelemişlerdir. Antibakteriyel etkileri için gram pozitif bakteriler *Bacillus subtilis* (MTCC 121) ve *Bacillus stearothermophilus* (MTCC 8508) ile gram negatif bakteriler *E. coli* (MTCC 51) ve and *Pseudomonas putida* kullanılmış ve etkileri kloroamfenikol ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Çizelge 1.21.'de gösterilen 7 ve 8 numaralı bileşiklerin *P. putida*'ya karşı kloramfenikol'den daha aktif oldukları gözlemlenmiş ve klor içeren 5 adet benzoksazol halkasının süstitüe olmayan benzoksazol halkalarına oranla aktivite gösterdikleri sonucuna ulaşmışlardır (Çizelge 1.21.).

**Çizelge 1.21.** Kumar ve arkadaşları (2010) tarafından sentezlenen antibakteriyel etkisi incelenen bazı süstitüe benzoksazol türevi bileşikler



| No | X  | Ar                        |
|----|----|---------------------------|
| 1  | H  | 2-tiyenil                 |
| 2  | H  | 5-metil-2-tiyenil         |
| 3  | Cl | 2-tiyenil                 |
| 4  | Cl | 3-metil-2-tiyenil         |
| 5  | Cl | 5-metil-2-tiyenil         |
| 6  | Cl | 3-piridil                 |
| 7  | Cl | Fenil                     |
| 8  | Cl | 4-metilfenil              |
| 9  | Cl | 4-nitrofenil              |
| 10 | Cl | 3-metoksi-4-hidroksifenil |

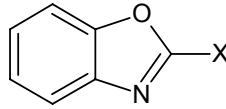
Murty ve ark. (2011), bazı benzoksazol halkasının 2. konumunda bazı siklik amin grubu taşıyan benzoksazol türevlerini sentezleyerek bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkisini incelemişlerdir.

Sentezlenen türevler içerisinde benzoksazol halkasının 2. konumunda 3-hidroksifenilpiperazin, piperidin ve morfolin yapıları taşıyan bileşiklerin düşükte olsa antibakteriyel aktivite gösterdikleri ancak diğer benzoksazol yapılarının aktif olmadığı saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar, siklik aminin dördüncü konumunda



büyük grupların bulunmasının antimikrobiyal etkiye bir katkısının olmadığını göstermiştir (Çizelge 1.22).

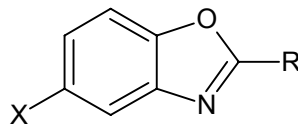
**Çizelge 1.22.** Murty ve arkadaşları (2011) tarafından sentezlenen antibakteriyel etkileri incelenen 2-sübstitüe benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ ).



| No                  | X | <i>B. subtilis</i> | <i>S. Aureus</i> | <i>S. Epidermidis</i> | <i>E. coli</i> | <i>P. Aeruginosa</i> | <i>K. Pneumoniae</i> |
|---------------------|---|--------------------|------------------|-----------------------|----------------|----------------------|----------------------|
| 1                   |   | 150                | 150              | 75                    | 150            | 150                  | 150                  |
| 2                   |   | 150                | 150              | 75                    | 150            | 150                  | 75                   |
| 3                   |   | 150                | 150              | 75                    | 150            | 75                   | 150                  |
| 4                   |   | 150                | 150              | 150                   | 75             | 75                   | 150                  |
| 5                   |   | 150                | 150              | 150                   | 150            | 75                   | 150                  |
| 6                   |   | 150                | 150              | 150                   | 150            | 75                   | 75                   |
| 7                   |   | 150                | 75               | 150                   | 150            | 150                  | 150                  |
| 8                   |   | 150                | 75               | 150                   | 150            | 75                   | 75                   |
| 9                   |   | 150                | 150              | 150                   | 150            | 150                  | 150                  |
| 10                  |   | 150                | 150              | 150                   | 150            | 75                   | 75                   |
| 11                  |   | 150                | 150              | 150                   | 150            | 150                  | 150                  |
| 12                  |   | 150                | 75               | 150                   | 150            | 150                  | 37.5                 |
| <b>Penisilin</b>    |   | 1.562              | 1.562            | 3.125                 | 12.5           | 12.5                 | 6.25                 |
| <b>Streptomisin</b> |   | 6.25               | 6.25             | 3.125                 | 6.25           | 1.562                | 3.125                |

Anand ve ark. (2011), mikrodalga teknolojisi kullanılarak ortoesterlerin ortoaminofenoller ile silika sülfirik asit varlığında işlem görmesi ile bazı süstitüe benzoksazol türevleri elde etmiş ve elde edilen bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkilerini incelemişlerdir. Antibakteriyel etkileri *S. aureus* ve *E. coli* bakterileri kullanılarak gözlemlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin etkin antibakteriyel özellikte oldukları belirtilmiştir (Çizelge 1.23.).

**Çizelge 1.23.** Anand ve arkadaşları (2011) tarafından sentezlenen ve antibakteriyel etkisi incelenen süstitüe benzoksazol türevi bileşikler ve inhibisyon zon çapları (mm).



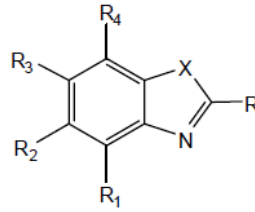
| No                 | X                | R                              | <i>S.aureus</i> | <i>E.coli</i> |
|--------------------|------------------|--------------------------------|-----------------|---------------|
| 1                  | -                | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 18              | 15            |
| 2                  | -CH <sub>3</sub> | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 16              | 17            |
| 3                  | -Cl              | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 17              | 14            |
| 4                  | -                | -OCH <sub>3</sub>              | 16              | 15            |
| 5                  | -CH <sub>3</sub> | -OCH <sub>3</sub>              | 15              | 17            |
| 6                  | -Cl              | -OCH <sub>3</sub>              | 18              | 16            |
| <b>Trimetoprim</b> | -                | -                              | 25              | 23            |

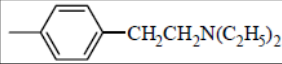
### 1.1.2. Antifungal Etkili Benzoksazol Türevleri

Benzoksazol halkasının antibakteriyel etkisinin yanısıra antifungal etkisi de yıllardır incelenmektedir. Eckstein ve arkadaşları, 2-merkaptobenzoksazol türevlerinin *Fusarium culmorum*, *Alternaria tenuis*, *Rhizotonia solani* mantarlarına karşı antifungal etkilerini incelemiş ve bileşiklerin antifungal etkili olduklarını bildirmişlerdir (Eckstein ve ark., 1958). Cossey ve ark. (1963), 2-(*p*-dialkilaminoalkoksifenil)benzoksazol türevlerinin kuaterner amonyum tuzlarının bazı funguslara karşı etkili olduklarını belirtmişlerdir. Pianka (1968), yaptığı çalışmada 2-(2,4-dinitrofenil)tiyobenzoksazol ve analogu olan benzotiyazol, benzimidazol türevlerini *Venturia inaequalis*'e karşı incelemiş ve benzimidazol halka sistemi içeren türevlerin daha az etkili olduğunu saptamıştır. Strehlke ve Schröder (1973), 2-

(5-nitro-2-tiyazolil)benzoksazol ve analogları üzerinde gerçekleştirdikleri antifungal etki çalışmaları sonucunda, *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *Trichophyton rubrum*'a karşı antifungal etki için 2. gruptaki nitrotiyazol grubunun gerekli olduğunu bulmuşlardır. Heindl ve ark. (1975) da 2-((2-nitro-1,3,4-tiyadiazol-5-il)tiyo)benzoksazol bileşiğinin *in vivo* koşullarda *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *Trichophyton rubrum*'a karşı etkili olduklarını bildirmişlerdir. Winkelmann ve ark. (1978) ise 2-((1-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-2-il)metil)tiyobenzoksazol ve analogu olan benzotiyazol ve benzimidazol türevleri arasında *Trichomonas*'lara karşı en etkili türevlerin benzoksazol halkası içeren bileşikler olduğunu saptamışlardır. 1982 yılında yapılan bir başka çalışmada ise 2. konumunda 2-piridil, 4-piridil, 2-kinolinil, 2-benzotiyazolil, 2-benzimidazolil grupları taşıyan benzoksazol, benzimidazol, benzotiyazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve bunların güçlü antifungal etkiye sahip oldukları saptanmıştır (Hisano ve ark., 1982). Başka bir çalışmada Sadasivashankar ve ark. (1985), 2-fenil-6-(1-fenil-3-metilpirazol-5-il)-7-hidroksibenzoksazolün *Alternatia alternata* ve *Drechslera rostrata*'ye karşı etkin antifungal özellikte olduğunu bildirmişlerdir (Çizelge 1.24.).

**Çizelge 1.24.** Benzoksazol ve analogu yapısındaki antifungal etkili bileşikler.



| No | X      | R   | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | Kaynak                |
|----|--------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------|
| 1  | O,S,NH | -SH   | H              | H              | H              | H              | Eckstein ve ark.,1958 |
| 2  | O,S    |  | H              | H              | H              | H              | Cossey ve ark., 1963  |

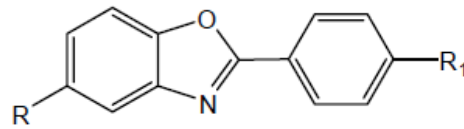
Çizelge 1.24. (Devam) Benzoksazol ve analogu yapısındaki antifungal etkili bileşikler.

| No | X      | R | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub> | Kaynak                        |
|----|--------|---|----------------|----------------|-----------------|----------------|-------------------------------|
| 3  | O,S    |   | H              | Cl             | H               | H              | Cossey ve ark., 1963          |
| 4  | O      |   | H              | Cl             | Cl              | H              | Cossey ve ark., 1963          |
| 5  | O,S,NH |   | H              | H              | H               | H              | Pianka, 1968                  |
| 6  | S      |   | H              | H              | NO <sub>2</sub> | H              | Pianka, 1968                  |
| 7  | NH     |   | H              | H              | H               | H              | Pianka, 1968                  |
| 8  | O,S,NH |   | H              | H              | H               | H              | Strehlke ve Shröder, 1973     |
| 9  | O      |   | H              | H              | H               | H              | Heindl ve ark., 1975          |
| 10 | O,S,NH |   | H              | H              | H               | H              | Winkelmann ve ark., 1978      |
| 11 | O,S,NH |   | H              | H              | H               | H              | Hisano ve ark., 1982          |
| 12 | S,O    |   | H              | H              | H               | H              | Hisano ve ark., 1982          |
| 13 | S,O    |   | H              | H              | H               | H              | Hisano ve ark., 1982          |
| 14 | O,NH   |   | H              | H              | H               | H              | Hisano ve ark., 1982          |
| 15 | O,NH   |   | H              | H              | H               | H              | Hisano ve ark., 1982          |
| 16 | O      |   | -              | -              |                 | OH             | Sadasivashankar ve ark., 1985 |

Prudhomme ve ark. (1986), kalsimisinin antibakteriyel etkisinin yanında antifungal etkisinin de olduğunu belirtmişlerdir (Şekil 1.4.).

Araştırmacılar, yaptıkları çeşitli çalışmalarda bazı 5-süstitüe-2-(psüstitüefenil)benzoksazol türevi bileşikler sentezleyerek antifungal etkilerini incelemişler, referans ilaçlarla karşılaştırmışlardır (Çizelge 1.25.) (Şener ve ark., 1986a; Şener ve ark., 1986b; Şener ve ark., 1986c; Yalçın ve ark., 1986; Şener ve ark., 1987a; Özden ve ark., 1987; Yalçın ve ark., 1990).

**Çizelge 1.25.** Antifungal etkileri incelenen (5-süstitüefenil)benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ ).



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

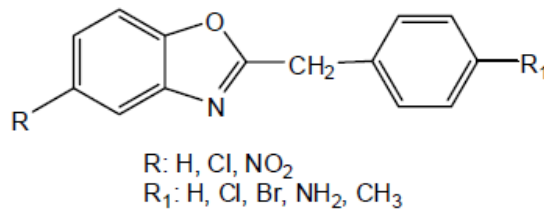
**Çizelge 1.25. (Devam)** Antifungal etkileri incelenen (5-süstitüefenil)benzoksazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml).

| No          | R               | R <sub>1</sub>                   | C.a. | Kaynak               |
|-------------|-----------------|----------------------------------|------|----------------------|
| 29          | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                 | 25   | Yalçın ve ark., 1990 |
| 30          | CH <sub>3</sub> | F                                | 25   | Yalçın ve ark., 1990 |
| 31          | CH <sub>3</sub> | NHCH <sub>3</sub>                | 25   | Yalçın ve ark., 1990 |
| 32          | CH <sub>3</sub> | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 25   | Yalçın ve ark., 1990 |
| 33          | CH <sub>3</sub> | NHCOCH <sub>3</sub>              | 25   | Yalçın ve ark., 1990 |
| Haloporjin  |                 |                                  | 3,12 | Yalçın ve ark., 1990 |
| Klotrimazol |                 |                                  | 6,25 | Yalçın ve ark., 1990 |

C.a. : *Candida albicans*

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

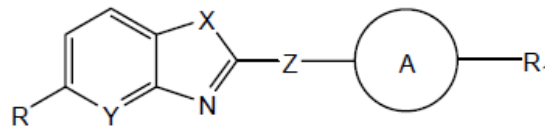
Şener ve ark. (1987b) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise bazı 2-süstitüebenzil-5-süstitüebenzoksazol türevleri sentezlenerek, *C. albicans*'a karşı antifungal etkileri incelenmiştir. Çalışmanın devamında yapılan Free-Wilson analizleri sonucunda benzoksazol halkasının 5. konumunun benzil grubundaki *para* konumundan daha önemli olduğu tespit edilmiştir (Şekil 1.17.).



**Şekil 1.17.** Şener ve ark. (1987b) tarafından sentezlenen bazı 2-süstitüebenzil-5-süstitüebenzoksazol türevleri.

Benzoksazol halkasının antifungal etkisini araştıran bir başka çalışmada ise bazı benzoksazol, oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol turevlerinin *C. albicans*'a karşı antifungal etkisi incelenmiştir. Turevlerin çoğunda kullanılan standart ilaçların yarısı kadar etkili antifungal etki bulunmuştur (izelge 1.26.) (şener ve ark., 1987c ; Yalçın ve ark. , 1992).

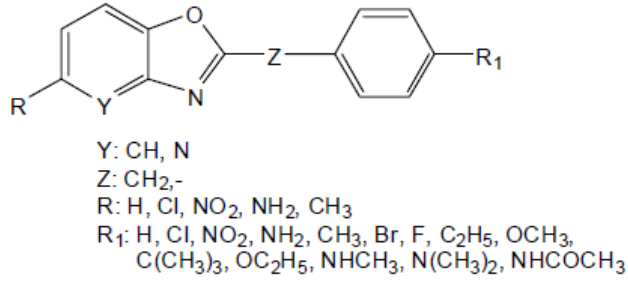
**Çizelge 1.26.** Antifungal etkileri incelenen bazı benzoksazol ve analogları olan oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol turevleri ve saptanan MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ ) (şener ve ark., 1987c; Yalçın ve ark.,1992).



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

C.a.: *Candida albicans*

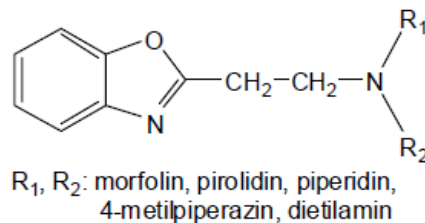
Şener ve ark. (1991), *C. albicans*'a karşı antifungal etki gösteren 46 adet benzoksazol ve oksazolo(4,5-b)piridin türevi bileşik (Şekil 1.18.) üzerinde gerçekleştirdikleri kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde bağımsız değişkenler olarak lipofilik, elektronik, sterik özellikteki fizikokimyasal süstitüent sabiteleri ve yapısal indikatör parametreleri kullanarak ve şu sonuçları elde etmişlerdir:



**Şekil 1.18.** Antifungal etkili benzoksazol ve oksazolo(4,5-b)piridin türevi bileşikler.

- Heterosiklik halkanın 5. konumundaki grup hidrojen akseptörü ise ve halkadan elektron çekme özelliğine sahipse antifungal etki artmakta;
- 2. konumdaki fenil grubunun halkaya metilen köprüsü ile bağlanması etkiyi arttırmakta;
- R<sub>1</sub> konumunun etkiye kayda değer bir katkısı bulunmamaktadır.

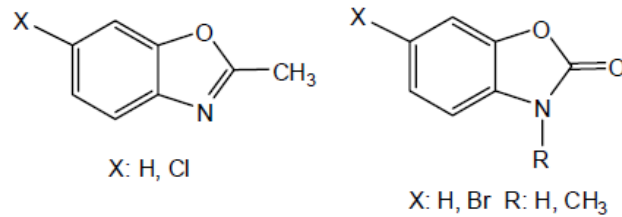
Bartsch ve Erker (1991), yaptıkları çalışmada bazı 2-(2-süstitüetil) benzoksazol türevi bileşikleri sentezleyerek antifungal etki çalışmalarını gerçekleştirmişler ve bileşiklerin fungusit etkiye sahip olduklarını belirlemişlerdir (Şekil 1.19.).



**Şekil 1.19.** Bartsch ve Erker (1991) tarafından antifungal etkileri incelenen bileşikler.



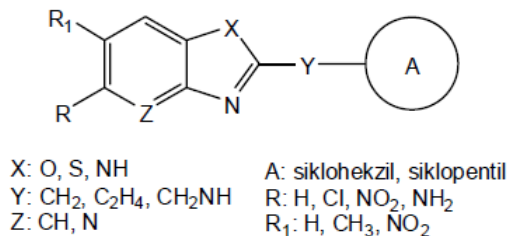
Gershon ve ark. (1993) da 2-metilbenzoksazol ve 6-kloro-2-metilbenzoksazol molekülleri ile 2-benzoksazolon, N-metil-2-benzoksazolon, 6-kloro(6-bromo)-2-benzoksazolon ve 6-kloro(6-bromo)-N-metil-2-benzoksazolunu sentezlemiş ve bu türevlerin *A. niger*, *A. oryzae*, *T. viride*, *M. cirinelloides*, *T. mentagrophytes* gibi funguslara karşı fungusit etkiye sahip olduklarını bulmuşlardır (Şekil 1.20.).



**Şekil 1.20.** Gershon ve arkadaşlarının fungusit etkili bulduğu bazı benzoksazol türevi bileşikler.

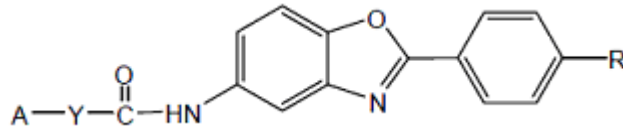
Yine Şener ve ark. (1994) yaptıkları başka bir çalışmada 5. konumunda hidrojen, metil, nitro, kloro, amino sübstitüsyonlarına sahip 5-sübstitüe-2-(3-piridil)benzoksazol türevlerinin (Şekil 1.12.), *C. albicans*'a karşı antifungaletkilerini incelemişler ve bileşiklerin *in vitro* MİK değerlerinin 12.5-25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

Ören ve ark. (1998), Şekil 1.21.'de verilen bileşikleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin antifungal etkilerini incelemişlerdir. Bileşiklerin *C. albicans*'a karşı MİK değerleri 25-50 µg/ml aralığında saptanmıştır.



**Şekil 1.21.** Ören ve ark. (1998) tarafından sentezlenen ve antifungal etkileri incelenen benzoksazol türevleri.

Araştırmacılar, bazı 2-*p*-süstitüefenil-5-süstitüekarbonilaminobenzoksazol türevi bileşikler (Şekil 1.22.) sentezleyerek bileşiklerin *C. albicans*'a karşı antifungal etkilerini incelemişlerdir (Şener ve ark., 2000; Temiz-Arpacı ve ark., 2002a, Temiz-Arpacı ve ark., 2002b). Sentezlenen türevlerde 12,5-50 µg/ml arasında değişen MİK değerleri saptanmıştır. 2. konumundaki fenil halkasının 4-*tert*-bütil ile süstitüsüyonu sonucu antifungal etkinin azaldığı gözlenmiştir.



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

**R:** H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, F

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

**Şekil 1.22.** Antifungal etkileri incelenen bazı benzoksazol türevi bileşikler.

Haansuu 2002 yılında, benzoksazol halkası içeren frankamid adlı kalsimisin türevi bileşiğin antifungal aktivitesini belirlemek amacı ile modifiye disk difüzyon yöntemi kullanarak büyümenin inhibisyonunu incelemiş, bileşiğin çeşitli funguslar üzerinde oldukça etkili olduğunu bulmuştur (Çizelge 1.27.). Frankamidin 10µg içeren en düşük miktarında dahi, mantarlardan *Phthophora* türlerinin, *Botrytis cinera* ve *Fusarium culmorum*'un büyümesini inhibe ettiği belirlenmiştir. Ancak aynı bileşiğin *C. albicans* üzerine etkili olmadığı saptanmıştır.

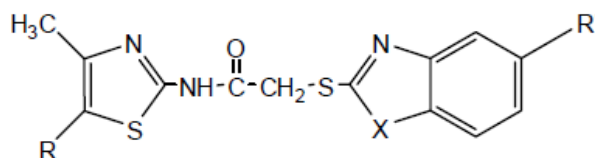
**Çizelge 1.27.** Frankamidin modifiye disk difüzyon yöntemiyle mantarların büyümesi üzerindeki inhibitör etkisi, inhibisyon zon çapı (mm) olarak verilmiştir.

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

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

Turan-Zitouni ve ark. (2003), bazı 2-[(benzazol-2-il)tiyoasetilamino]tiyazol türevi bileşikler sentezlemiş, antibakteriyel etkilerinin yanında antifungal etkilerini de incelemişlerdir. Bileşiklerin hepsinin oldukça potent antifungal etkili olduğu saptanmıştır (Çizelge 1.28.).

**Çizelge 1.28.** Turan-Zitouni ve arkadaşları (2003) tarafından sentezlenen ve antifungal etkileri incelenen bazı 2-[(benzazol-2-il)tiyoasetilamino]tiyazol türevi bileşikler ve saptanan MİK değerleri (µg/ml).

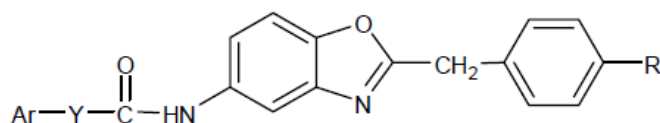


| Bileşik | R                                | R'              | X  | C.a. | Bileşik     | R                                | R'              | X | C.a. |
|---------|----------------------------------|-----------------|----|------|-------------|----------------------------------|-----------------|---|------|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

C.a.: *Candida albicans*

Yıldız-Ören ve ark. (2004c), Tekiner-Gülbaş ve ark. (2007b), 2-(*p*-süstitüebenzil)-5-(süstitüekarbonilamino)benzoksazol türevi bileşikler sentezlemiş ve antifungal etkilerini *Candida albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata* üzerinde incelenmişlerdir. Bileşiklerin MİK değerlerinin 6,25-100 µg/ml aralığında olduğunu bildirmişlerdir (Çizelge 1.29.).

**Çizelge 1.29.** 2-(*p*-Süstitüebenzil)-5-(süstitüekarbonilamino)benzoksazol türevi bileşiklerin MİK değerleri olarak saptanan antifungal etkileri (µg/ml).



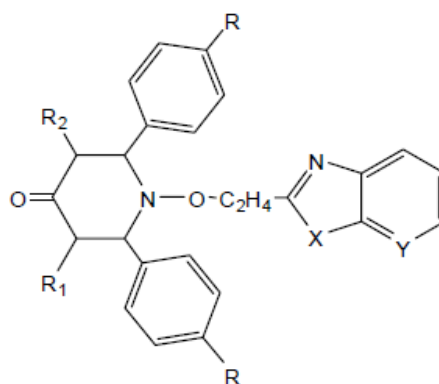
| No          | R  | Ar                      | Y                | C.a. | C.k. | C.g. | Kaynak                        |
|-------------|----|-------------------------|------------------|------|------|------|-------------------------------|
| 1           | H  | fenil                   | -              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

C.a.: *Candida albicans*  
C.k.: *Candida krusei* ATCC 6258

C.g.: *Candida glabrata*

Ramalingan ve arkadaşları 2004 yılında sentezledikleri benzoksazoliletoksipiperidon türevi bileşiklerin antifungal etkilerini incelemişlerdir. 7 ve 8 nolu bileşiklerde *Candida albicans*, *Aspergillus niger* ve *A. flavus*'a karşı potent *in vitro* antifungal etki görülmüştür. Aridoss ve ark. (2006) ise aynı türevlerin imidazo(4,5-b)piridin ana çekirdeğine sahip türevleri incelemiş ve 14-15 nolu bileşikleri daha güçlü antifungal etkili bulmuşlardır (Çizelge 1.30.).

**Çizelge 1.30.** Benzoksazoliletoksipiperidon ve imidazo(4,5-b)piridin türevi bileşiklerin MİKdeğerleri olarak saptanan antifungal etkileri ( $\mu\text{g/ml}$ ).



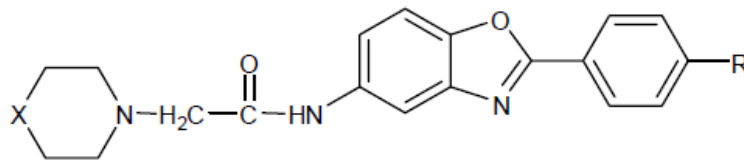
| No            | X  | Y  | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R                | C.a.-6 | C.a. | A.n. | C.a.-51 | A.f. | Kaynak                   |
|---------------|----|----|-----------------|-----------------|------------------|--------|------|------|---------|------|--------------------------|
|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

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

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

Temiz-Arpacı ve ark. (2005a) 5-[2-(morfolin-4-il)asetamido] ve/veya 5-[2-(4-sübstitüepiperazin-1-il)asetamido]-2-(*p*-sübstitüefenil)benzoksazol türevi bileşiklerin sentezleyerek antifungal etkilerini incelemişlerdir. Bileşiklerin MİK değerleri 3,12-100 µg/ml aralığında bulunmuştur (Çizelge 1.31.).

**Çizelge 1.31.** Temiz-Arpacı ve ark. (2005a) tarafından sentezlenen ve antifungal etkileri incelenen benzoksazol türevi bileşikler (µg/ml).



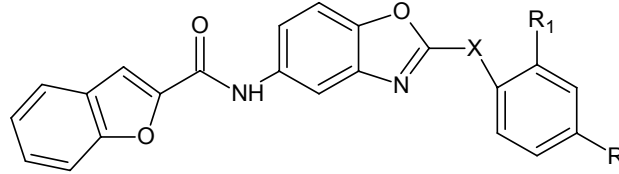
| No          | R                                | X                | C.g. | C.a. | C.k. |
|-------------|----------------------------------|------------------|------|------|------|
| 1           | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | O                | 25   | 25   | 12,5 |
| 2           | C <sub>2</sub>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

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

C.k.: *Candida krusei*

Alper-Hayta ve ark. (2008), 2-(sübstitüefenil/benzil)-5-[(2-benzofuril)karboksamido] benzoksazol türevlerinin antifungal etkilerini *Candida krusei* ATCC 6258, *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Candida albicans* izolatına karşı incelemiştir. *Candida krusei* ve *Candida albicans* izolatına karşı en aktif bileşik 2. konumunda benzil grubu taşıyan bileşik olup, MİK değeri 31.25 µg/ml olarak saptanmıştır (Çizelge 1.32.).

**Çizelge 1.32.** Alper-Hayta ve arkadaşları (2008) tarafından sentezlenen ve antifungal etkisi incelenen bazı 2-(süstitütefenil/benzil)-5-[(2-benzofuril)karboksamido] benzoksazol türevleri ve saptanan MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ )

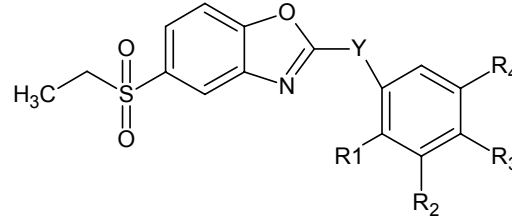


| No                   | X               | R <sub>1</sub> | R                                | Ca*   | Ca   | Ck    |
|----------------------|-----------------|----------------|----------------------------------|-------|------|-------|
| 1                    | –               | Br             | H                                | 62.5  | 62.5 | 250   |
| 2                    | –               | H              | H                                | 62.5  | 62.5 | 62.5  |
| 3                    | –               | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | 62.5  | 62.5 | 125   |
| 4                    | –               | H              | F                                | 62.5  | 62.5 | 125   |
| 5                    | –               | H              | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 62.5  | 62.5 | 125   |
| 6                    | CH <sub>2</sub> | H              | H                                | 31.25 | 62.5 | 31.25 |
| 7                    | CH <sub>2</sub> | H              | Br                               | 62.5  | 62.5 | 62.5  |
| 8                    | CH <sub>2</sub> | H              | CH <sub>3</sub>                  | 62.5  | 62.5 | 250   |
| 9                    | CH <sub>2</sub> | H              | F                                | 62.5  | 62.5 | 250   |
| 10                   | CH <sub>2</sub> | H              | Cl                               | 62.5  | 62.5 | 125   |
| <b>Amfoterisin B</b> |                 |                |                                  | 0.24  | 0.48 | 1.9   |
| <b>Flukonazol</b>    |                 |                |                                  | 0.48  | 1.9  | 15.63 |

Ca\*: *Candida albicans* izolatı; Ca: *C. albicans* ATCC 10231; Ck: *C. krusei* ATCC 6258.

Temiz-Arpacı ve ark. (2008), 5-etilsülfonil-2-(süstitütefenil/süstitüte-benzil ve/veya feniletil) benzoksazol türevlerinin antifungal etkilerini tespit etmek için *C. albicans* ve izolatını kullanmışlardır. Test edilen tüm bileşikler 125-31.25  $\mu\text{g/ml}$  aralığındaki MİK değerleri ile *C. albicans*'a karşı standart ilaçlar flukonazol ve amfoterisine oranla daha düşük aktivite göstermişlerdir. Tüm bileşikler *C. albicans*'a karşı flukonazola oranla daha az aktif iken birçoğu *C. albicans* izolatına karşı flukonazoldan daha aktif bulunmuştur. Benzoksazol halkasının 2. konumunda p-kloro, p-etil-fenil gruplarının bulunmasının antifungal etkiyi artırmada önemli olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Çizelge 1.33.).

**Çizelge 1.33.** Temiz-Arpacı ve arkadaşları (2008) tarafından sentezlenen ve antifungal etkisi incelenen 5-etilsülfonil-2-(süstitütefenil/süstitüte-benzil ve/veya feniletıl) benzoksazol türevleri ve saptanan MİK değeri (µg/ml)



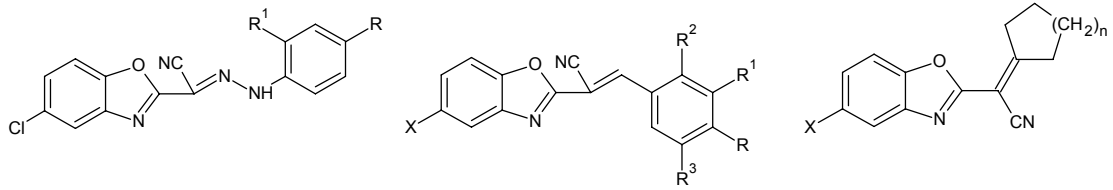
| No                   | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>                   | R <sub>4</sub> | Y                               | Ca    | Ca*    |
|----------------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|----------------|---------------------------------|-------|--------|
| 1                    | H               | H               | H                                | H              | -                               | 125   | 31.25  |
| 2                    | H               | H               | F                                | H              | -                               | 125   | 31.25  |
| 3                    | H               | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | H              | -                               | 125   | 15.625 |
| 4                    | H               | H               | Cl                               | H              | -                               | 125   | 15.625 |
| 5                    | H               | H               | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | H              | -                               | 125   | 31.25  |
| 6                    | H               | H               | CH <sub>3</sub>                  | H              | -                               | 125   | 31.25  |
| 7                    | H               | H               | Br                               | H              | -                               | 125   | 31.25  |
| 8                    | H               | H               | NO <sub>2</sub>                  | H              | -                               | 125   | 62.5   |
| 9                    | F               | H               | H                                | H              | -                               | 62.5  | 62.5   |
| 10                   | Br              | H               | H                                | H              | -                               | 62.5  | 62.5   |
| 11                   | Cl              | H               | H                                | H              | -                               | 31.25 | 62.5   |
| 12                   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                | H              | -                               | 31.25 | 62.5   |
| 13                   | Cl              | H               | H                                | Br             | -                               | 62.5  | 62.5   |
| 14                   | H               | H               | Br                               | H              | CH <sub>2</sub>                 | 62.5  | 62.5   |
| 15                   | H               | H               | F                                | H              | CH <sub>2</sub>                 | 62.5  | 31.25  |
| 16                   | F               | H               | H                                | H              | CH <sub>2</sub>                 | 62.5  | 62.5   |
| 17                   | H               | H               | Cl                               | H              | CH <sub>2</sub>                 | 31.25 | 62.5   |
| 18                   | H               | H               | CH <sub>3</sub>                  | H              | CH <sub>2</sub>                 | 62.5  | 62.5   |
| 19                   | H               | H               | H                                | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 62.5  | 62.5   |
| <b>Flukonazol</b>    |                 |                 |                                  |                |                                 | 1     | 64     |
| <b>Amfoterisin B</b> |                 |                 |                                  |                |                                 | 1     | 1      |

Ca: *Candida albicans* ATCC 10231; Ca\*: *C. albicans* izolatu.

Jauhari ve ark. (2008), 2-[(arılhidrazono) siyanometıl]-5-kloro benzoksazol, 2-[(arıliden)siyanometıl]-5-halo benzoksazol ve 2-[(sikloalkilidin)siyanometıl]-5-klorobenzoksazol bileşiklerinin *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus niger*'e karşı antifungal etkilerini araştırmışlardır (Çizelge 1.34.).



**Çizelge 1.34.** Jauhari ve arkadaşları (2008) tarafından sentezlenen ve antifungal etkisi incelenen bazı süstitüe benzoksazol türevi bileşikler



| No | R                | R <sup>1</sup> |
|----|------------------|----------------|
| 1  | OCH <sub>3</sub> | H              |
| 2  | Cl               | H              |
| 3  | Br               | H              |
| 4  | H                | H              |

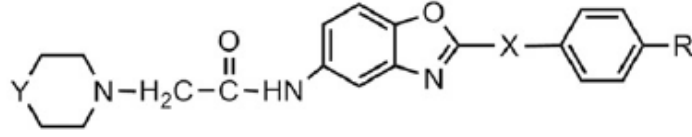
| No | X  | R                | R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>   |
|----|----|------------------|------------------|----------------|------------------|
| 5  | Cl | OCH <sub>3</sub> | H                | H              | H                |
| 6  | Cl | OH               | H                | H              | H                |
| 7  | Cl | H                | H                | H              | H                |
| 8  | Cl | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | H              | OCH <sub>3</sub> |
| 9  | F  | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | H              | OCH <sub>3</sub> |

| No | X  | n |
|----|----|---|
| 10 | Cl | 1 |
| 11 | Cl | 2 |

Araştırmacılar aromatik halkanın 4. konumunda klor veya metoksi grubunun bulunmasının antifungal etkiyi artırdığı sonucuna ulaşmışlardır. Bu sonuç doğrultusunda 8 numaralı 2-[(3,4,5-trimetoksi arilidin]-5-kloro benzoksazol bileşğinde bulunan 3 metoksi grubunun antifungal etkiyi artırdığı ve bu bileşğin hem *Aspergillus flavus* hemde *Aspergillus niger*'e karşı etkisinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Benzoksazol halkasının 5. konumunda klor yerine flor grubu bulunmasının hem *Aspergillus flavus* hemde *Aspergillus niger*'e karşı antifungal etkiyi artırdığı bildirilmiştir.

Arısoy ve ark. (2008), bazı 2,5-disüstitüe benzoksazol türevi bileşiklerin antifungal etkilerini *C. krusei* ATCC 6258, *C. albicans* ATCC 10231 ve *C. albicans izolatına* (biofilm pozitif) karşı incelemiştir. Sentezlenen bileşiklerden 9 numaralı bileşğin *Candida Krusei*'ye karşı en aktif bileşik olduğu ancak flukonazolden bir dilüsyon fazla konsantrasyonda etkili olduğu görülmüştür (Çizelge 1.35.).

**Çizelge 1.35.** Arsoy ve ark. (2008) tarafından sentezlenen antifungal etkisi incelenen bazı 2,5-disüstitüe benzoksazol türevi bileşikler

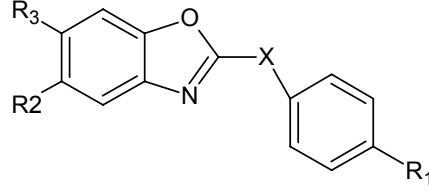


| No                   | X               | R               | Y                 | Ca   | Ca*  | Ck     |
|----------------------|-----------------|-----------------|-------------------|------|------|--------|
| 1                    | CH <sub>2</sub> | Cl              | O                 | 62,5 | 125  | 125    |
| 2                    | CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | O                 | 62,5 | 62,5 | 62,5   |
| 3                    | CH <sub>2</sub> | H               | O                 | 62,5 | 62,5 | 125    |
| 4                    | CH <sub>2</sub> | F               | O                 | 62,5 | 125  | 125    |
| 5                    | CH <sub>2</sub> | Br              | O                 | 62,5 | 62,5 | 125    |
| 6                    | CH <sub>2</sub> | Cl              | CH <sub>2</sub>   | 62,5 | 125  | 125    |
| 7                    | CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub>   | 62,5 | 62,5 | 125    |
| 8                    | CH <sub>2</sub> | H               | CH <sub>2</sub>   | 62,5 | 62,5 | 125    |
| 9                    | CH <sub>2</sub> | F               | CH <sub>2</sub>   | 62,5 | 62,5 | 31,25  |
| 10                   | CH <sub>2</sub> | Br              | CH <sub>2</sub>   | 62,5 | 62,5 | 125    |
| 11                   | CH <sub>2</sub> | Cl              | N-CH <sub>3</sub> | 62,5 | 125  | 125    |
| 12                   | CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | N-CH <sub>3</sub> | 62,5 | 125  | 125    |
| 13                   | CH <sub>2</sub> | H               | N-CH <sub>3</sub> | 62,5 | 62,5 | 125    |
| 14                   | CH <sub>2</sub> | F               | N-CH <sub>3</sub> | 62,5 | 125  | 125    |
| 15                   | CH <sub>2</sub> | Br              | N-CH <sub>3</sub> | 62,5 | 62,5 | 125    |
| 16                   | CH <sub>2</sub> | Cl              | N-Ph              | 62,5 | 125  | 125    |
| 17                   | CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | N-Ph              | 62,5 | 125  | 125    |
| 18                   | CH <sub>2</sub> | H               | N-Ph              | 62,5 | 62,5 | 125    |
| 19                   | CH <sub>2</sub> | F               | N-Ph              | 62,5 | 62,5 | 125    |
| 20                   | CH <sub>2</sub> | Br              | N-Ph              | 62,5 | 62,5 | 125    |
| <b>Flukonazol</b>    |                 |                 |                   | 1.9  | 0.48 | 15.625 |
| <b>Amfoterisin B</b> |                 |                 |                   | 0.48 | 0.24 | 1.9    |

Ca: *C. albicans* ATCC 10231; Ca\*: *Candida albicans* izolatu; Ck: *C. krusei* ATCC 6258.

Ertan ve ark. (2009), 5(6)-nitro/amino-2-(süstitüe fenil/benzil)benzoksazol türevleri (1-25) sentezleyerek antifungal etkilerini *Candida albicans* ve *Candida albicans* izolatına karşı amfoterisin B ve flukonazol ile karşılaştırılarak incelemiştir (Çizelge 1.36.).

**Çizelge 1.36.** Ertan ve arkadaşları (2009) tarafından sentezlenen ve antifungal etkileri incelenen 5 (veya 6)-nitro/amino-2-(süstitüe fenill/benzil)benzoksazol türevi bileşikler (1-25) ve saptanan MİK değerleri (µg/ml)

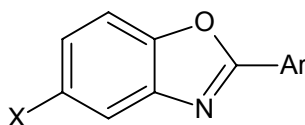


| No                   | R <sub>1</sub>                   | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>  | X               | Ca  | Ca* |
|----------------------|----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----|-----|
| 1                    | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | H               | NO <sub>2</sub> | -               | 50  | 100 |
| 2                    | H                                | H               | NO <sub>2</sub> | -               | 100 | 50  |
| 3                    | F                                | H               | NO <sub>2</sub> | -               | 50  | 100 |
| 4                    | Br                               | H               | NO <sub>2</sub> | -               | 100 | 50  |
| 5                    | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | H               | NO <sub>2</sub> | -               | 50  | 100 |
| 6                    | H                                | NO <sub>2</sub> | H               | -               | 100 | 50  |
| 7                    | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | NO <sub>2</sub> | H               | -               | 50  | 100 |
| 8                    | F                                | NO <sub>2</sub> | H               | -               | 50  | 100 |
| 9                    | Br                               | H               | NO <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | 50  | 100 |
| 10                   | Cl                               | H               | NO <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | 100 | 50  |
| 11                   | F                                | H               | NO <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | 100 | 50  |
| 12                   | F                                | NO <sub>2</sub> | H               | CH <sub>2</sub> | 100 | 50  |
| 13                   | CH <sub>3</sub>                  | NO <sub>2</sub> | H               | CH <sub>2</sub> | 50  | 25  |
| 14                   | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | H               | NH <sub>2</sub> | -               | 50  | 50  |
| 15                   | F                                | H               | NH <sub>2</sub> | -               | 50  | 50  |
| 16                   | Br                               | H               | NH <sub>2</sub> | -               | 100 | 50  |
| 17                   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | H               | NH <sub>2</sub> | -               | 50  | 50  |
| 18                   | H                                | NH <sub>2</sub> | H               | -               | 100 | 50  |
| 19                   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | NH <sub>2</sub> | H               | -               | 50  | 50  |
| 20                   | F                                | NH <sub>2</sub> | H               | -               | 50  | 50  |
| 21                   | Br                               | H               | NH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | 50  | 100 |
| 22                   | Cl                               | H               | NH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | 50  | 50  |
| 23                   | F                                | H               | NH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | 50  | 50  |
| 24                   | CH <sub>3</sub>                  | NH <sub>2</sub> | H               | CH <sub>2</sub> | 100 | 50  |
| 25                   | F                                | NH <sub>2</sub> | H               | CH <sub>2</sub> | 100 | 50  |
| <b>Flukonazol</b>    |                                  |                 |                 |                 | 1   | 64  |
| <b>Amfoterisin B</b> |                                  |                 |                 |                 | 1   | 1   |

Ca: *Candida albicans* ATCC 10231; Ca\*: *C. albicans* izolatı.

Kumar ve ark. (2010), bazı 2-aril/heteroaril benzoksazol türevi bileşiklerin antifungal etkilerini incelemişlerdir. Antifungal etkiler, *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus niger*'e karşı sikloheksimid ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin bir çoğunun *A. flavus*'a karşı etkili olduğu görülmüştür (Çizelge 1.37.).

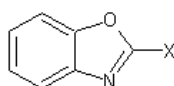
**Çizelge 1.37.** Kumar ve arkadaşları (2010) tarafından sentezlenen ve antifungal etkileri incelenen bazı süstitüe benzoksazol türevi bileşikler



| No | X  | Ar                        |
|----|----|---------------------------|
| 1  | H  | 2-tiyenil                 |
| 2  | H  | 5-metil-2-tiyenil         |
| 3  | Cl | 2-tiyenil                 |
| 4  | Cl | 3-metil-2-tiyenil         |
| 5  | Cl | 5-metil-2-tiyenil         |
| 6  | Cl | 3-piridil                 |
| 7  | Cl | Fenil                     |
| 8  | Cl | 4-metilfenil              |
| 9  | Cl | 4-nitrofenil              |
| 10 | Cl | 3-metoksi-4-hidroksifenil |

Murty ve ark. (2011), benzoksazol halkasının 2. konumunda siklik amin yapısı taşıyan benzoksazol türevlerinin antifungal etkisini incelediklerinde benzoksazol halkasının 2. konumunda piperidin halkası taşıyan bileşiğin düşük antifungal aktivite gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır (Çizelge 1.38.).

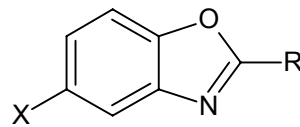
**Çizelge1.38.** Murty ve ark. (2011) tarafından sentezlenen ve antifungal etkisi incelenen bazı 2-süstitüe benzoksazol türevi bileşikler



| No | X | No | X | No | X |
|----|---|----|---|----|---|
| 1  |   | 5  |   | 9  |   |
| 2  |   | 6  |   | 10 |   |
| 3  |   | 7  |   | 11 |   |
| 4  |   | 8  |   | 12 |   |

Anand ve ark. (2011), mikrodalga teknolojisi kullanılarak ortoesterlerin ortoaminofenoller ile silika sülfirik asit varlığında işlem görmesi ile süstitüe benzoksazol türevleri elde edilmiş ve elde edilen bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkileri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin Antifungal etkileri *Candida albicans* ve *Candida glabrata* mantarları kullanılarak gözlemlenmiştir (Çizelge 1.39.).

**Çizelge 1.39.** Anand ve arkadaşları (2011) tarafından sentezlenen ve antifungal etkisi incelenen süstitüe benzoksazol türevi bileşikler ve inhibisyon zon çapları (mm).

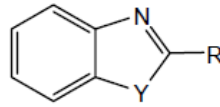


| No               | X                | R                              | <i>C.albicans</i> | <i>C.Glabrata</i> |
|------------------|------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|
| 1                | -                | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 14                | 16                |
| 2                | -CH <sub>3</sub> | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 14                | 15                |
| 3                | -Cl              | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 19                | 18                |
| 4                | -                | -OCH <sub>3</sub>              | 18                | 20                |
| 5                | -CH <sub>3</sub> | -OCH <sub>3</sub>              | 17                | 19                |
| 6                | -Cl              | -OCH <sub>3</sub>              | 19                | 16                |
| <b>Mikonazol</b> |                  |                                | 26                | 15                |

### 1.1.3. Antihelmentik Etkili Benzoksazol Türevleri

2-(4-tiyazolil)benzimidazol bileşiğinin sestod ve nematodlara karşı güçlü antihelmentik etki göstermesinin ardından araştırmacılar molekül üzerinde modifikasyonlar yaparak çeşitlendirdikleri türevlerin antihelmentik etkilerini incelemiş ve aktivite için 2. konumda bulunan pirol ya da tiyofen grubuna nitro süstitüentinin bağlanmasının önemli olduğunu bildirmişlerdir (Çizelge 1.40.) (Brown, 1961; Dunn ve ark., 1966; Cavier ve Rips, 1969; Tsuchiya ve ark., 1987).

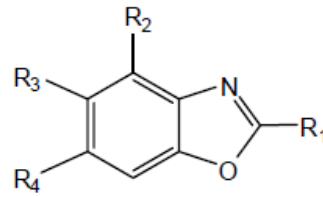
Çizelge 1.40. Antihelmentik etkili bileşikler.



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

İzotiyosiyanat türevleri üzerine yapılan bir çalışmada ise Narayanan ve Haugwitz (1976) benzoksazol halkasının 2. konumuna heterosiklik yapılar bağlamışlar ve gerçekleştirdikleri yapı-etki ilişkileri analizi sonucu 2. konuma piridil/alkilsübstütipiridil, 5. ve 6. konumlara ise izotiyosiyanat grubunun getirilmesinin etki için önemli olduğunu bildirmişlerdir (Çizelge 1.41.).

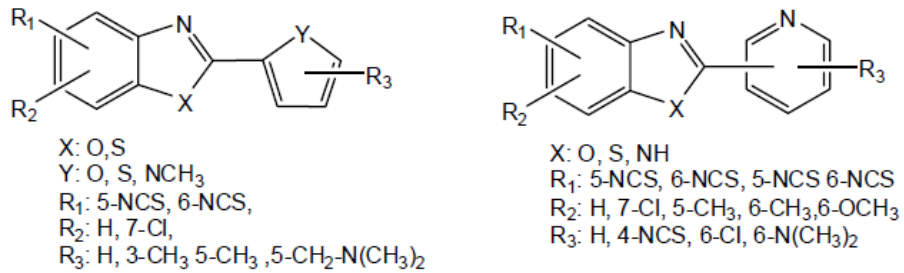
**Çizelge 1.41.** Antihelmentik etkisi incelenen benzoksazol türevleri (Narayanan ve Haugwitz, 1976).



| No | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | No | R <sub>1</sub>                | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>   | R <sub>4</sub> |
|----|----------------|-----------------|----------------|----------------|----|-------------------------------|----------------|------------------|----------------|
| 1  |                | H               | SCN            | H              | 8  |                               | H              | SCN              | H              |
| 2  |                | H               | SCN            | H              | 9  |                               | H              | SCN              | Cl             |
| 3  |                | H               | Cl             | SCN            | 10 |                               | H              | SCN              | H              |
| 4  |                | CH <sub>3</sub> | H              | SCN            | 11 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H              | CH <sub>3</sub>  | SCN            |
| 5  |                | H               | SCN            | H              | 12 |                               | H              | OCH <sub>3</sub> | SCN            |
| 6  |                | H               | SCN            | SH             | 13 |                               | H              | SCN              | Br             |
| 7  |                | H               | H              | SCN            |    |                               |                |                  |                |

Haugwitz ve ark. (1979), 2-piridinil-5-isotiyosiyanatobenzimidazol bileşğinde antihelmentik etkiye rastlamışlar ve 2-heteroaromatiksübstitüeizotiyosiyanato benzoksazol ve benzimidazol türevlerini sentezleyerek antihelmentik etkilerini incelemişlerdir. Türevlerde piridil halkasının 3. konumundan benzoksazol halkasına bağlanmasının, 2. konumundan bağlanmasına kıyasla etkiyi arttırdığını 5(6)-izotiyosiyanato-2-(3-piridil)benzoksazol bileşiğinin %100 tenyasit etki gösterdiğini, izotiyosiyanat grubunun benzen halkası yerine piridin halkası ile süstitüe edilirse molekülün etkisiz hale geldiğini bildirmişlerdir. 3-piridilbenzoksazol türevlerinin ise

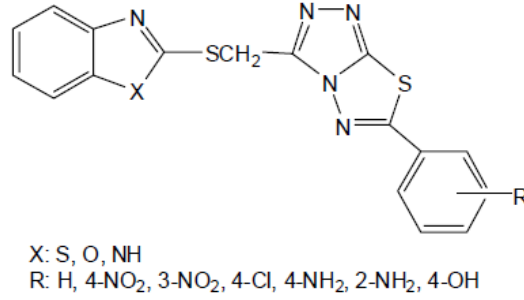
nematodlara karşı daha aktif ancak tenyalara karşı etkisiz olduğu da saptanmıştır. Yine, 2. konumda tiyofen/furan/pirol halkası içeren bileşiklerin de nemosit etkiye sahip olduğunu, köpekler üzerinde 5-izotiyosiyano-2-(5-metilfuran)benzoksazol bileşiğinin kancalı kurtlara karşı %100 etkili bulunduğunu belirtmişlerdir. Bu bileşikler benzimidazol türevleri ile karşılaştırıldığında (Haugwitz ve ark., 1982); halkalar arasında etki açısından bir fark olmadığı, 3-piridil grubuna sahip benzoksazol ve benzotiyazol bileşiklerinde antihelmentik etkinin en fazla olduğu, benzoksazol halkasındaki benzen yapısına klor bağlanmasıyla etkinin azaldığı, benzimidazol türevlerinin aksine benzoksazol ve benzotiyazol yapılarındaki benzen yapısının metil ile süstitüsyonun etkiyi azaltmadığı görülmüştür (Şekil 1.23.).



**Şekil 1.23.** Haugwitz ve arkadaşlarının antihelmentik etkilerini incelediği benzoksazol ve analog yapıdaki türevler.

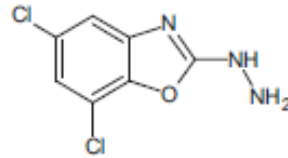
Husain ve Kumar ise bazı 3-((2-benzoksazoliltiyometil)-1,2,4-triazolo[3,4-b[1,3,4]tiyadiazol-6-il süstitüe benzen bileşikleri ile benzoksazol halka sisteminin analogu olan benzimidazol ve benzotiyazol türevlerini sentezlemiş ve *H. nana*'ya karşı antihelmentik etkilerini incelemişlerdir (Husain ve Kumar, 1992). İncelenen bileşiklerde en etkili olanlar, R grubunun 3-nitro veya 4-kloro olarak yapıya bağlandığı benzotiyazol türevleri olarak tespit edilmiştir (Şekil 1.24.).





**Şekil 1.24.** Husain ve Kumar (1992) tarafından sentezlenmiş ve antihelmentik etkileri incelenmiş bazı benzoksazol türevi bileşikler.

Satyendra ve ark. (2011), 5,7-dikloro-2-hidrazin-il-1,3-benzoksazol bileşiğini ara basamak ürünü olarak sentezlemiş ve *P. posthuma*' ya karşı antihelmentik etkisini çalışmada standart ilaç olarak kullanılan albendazole ile karşılaştırarak incelemişlerdir. Çalışmada sentezlenen 5,7-dikloro-2-hidrazin-il-1,3-benzoksazol bileşiğinin (Şekil 1.25.) antihelmentik etkisinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Bileşiğin antihelmentik etkisinin yüksek çıkması, molekül yapısının standart ilaç olarak kullanılan albendazol ile benzerlik göstermesi ile ilişkilendirilmiştir.



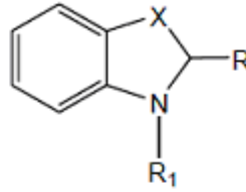
**Şekil 1.25.** Satyendra ve arkadaşları (2011) tarafından sentezlenmiş antihelmentik etkili 5,7-dikloro-2-hidrazin-il-1,3-benzoksazol bileşiği

#### 1.1.4. Antitümör Etkili Benzoksazol Türevleri

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

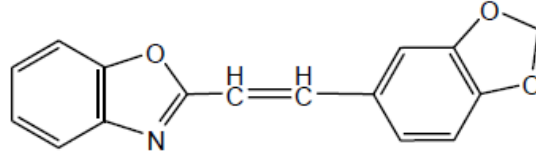
antitümör etkinin kaybolduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca bileşiklerin sahip olduğu formimidoil grubunun oksitlenmesi ile antitümöral etkinin düştüğü de kaydedilmiştir (Çizelge 1.42.).

**Çizelge 1.42.** Antitümör etkisi incelenen N-((*p*-bis(2-hidroksi(veya kloro)etil)amino)fenil)formimidoil benzoksazol ve benzotiyazol yapıları (Schulze ve ark., 1965).



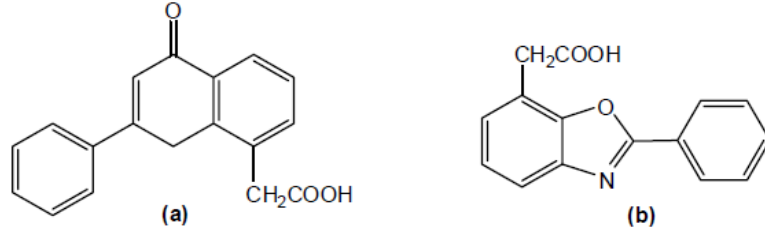
| No | X | R | R <sub>1</sub>  |
|----|---|---|-----------------|
| 1  | S |   | CH <sub>3</sub> |
| 2  | S |   | CH <sub>3</sub> |
| 3  | S |   | -               |
| 4  | S |   | -               |
| 5  | O |   | -               |
| 6  | O |   | -               |

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



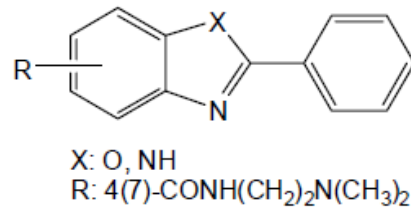
**Şekil 1.26.** 2-(2-(Benzodioxan-5-il)styril)benzoksazol yapısı.

Atwell ve ark. (1989), flavon asetik asitin bazı solid tümörlere etkili olmasını göz önünde bulundurarak 2-fenil-7-benzoksazol asetik asit yapısını sentezlemiş ancak bileşiğin etkisiz olduğunu saptamışlardır (Şekil 1.27.).



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

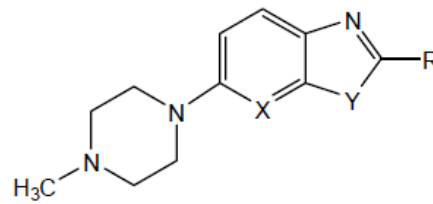
Denny ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda 7-sübstitüe-2-fenilbenzoksazol, analogu olan benzimidazol türevi ile 4-sübstitüe-2-fenilbenzoksazol bileşikleri sentezlenmiş ve bileşiklerde *S. typhimurium* üzerinde DNA şelasyon ligandı özelliği saptanmıştır. Bileşiklerin memeliler üzerinde, daha düşük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



**Şekil 1.28.** Denny ve arkadaşlarının antitümöral etkilerini inceledikleri benzoksazol türevleri.

Rao ve Lown, 1991 yılında bisbenzimidazol yapısı içeren Hoechst 33258 adlı sentetik bileşiğin potent antitümör etkili sahip olduğunu belirtmişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerin DNA ile bağlanmasında moleküler ve global elektrostatik, Van der Waals etkileşmesinin ve hidrojen bağlarının büyük rol oynadığını bildirmişlerdir (Çizelge 1.43.) (Rao ve Lown, 1991).

**Çizelge 1.43.** Rao ve Lown'un (1991) sentezlediği bisbenzimidazol türevi bileşikler.



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

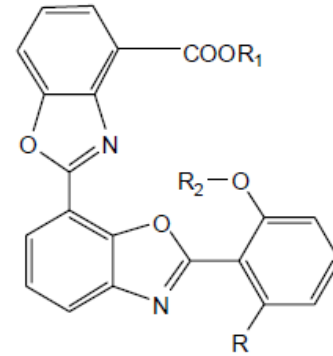
<sup>(a)</sup> Hoechst 33258

Ueki ve ark. (1993) yılında *Streptomyces* 517-02 suşundan izole ettikleri UK-1 kod adlı bileşiğin B16, HeLa, P388 hücrelerine karşı güçlü sitotoksik etkiye sahip olduğunu ancak antibakteriyel etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. UK-1'den hareketle sentezledikleri MUK-1 ve DMUK-1 kodlu bileşiklerden MUK-1'de hem antibakteriyel hem de antifungal etkiye rastlarken DMUK-1'de sadece antibakteriyel etki saptamışlardır (Çizelge 1.44.) (Shibata ve ark., 1993). Reynolds ve ark. (1999) da UK-1'in  $Mg^{+2}$ ,  $Zn^{+2}$ ,  $Ca^{+2}$  ve  $Fe^{+3}$  iyonları ile kompleks oluşturabildiğini,  $Mg^{+2}$  iyonları varlığında DNA'ya 10 kat daha sıkı bağlanabildiğini saptamışlar ve UK-1'in de bir topoizomeraz II enziminin inhibitörü olduğunu belirtmişlerdir. Sato ve ark.

(2001), *Streptomyces sp.* AC9561 suşundan elde edilen AJI9561 kodlu bileşiğin de antitümör etki gösterdiğini bulmuşlardır.

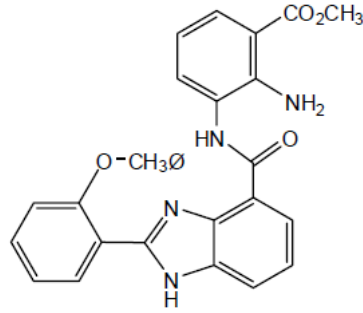
**Çizelge 1.44.** UK-1 ve türevleri.

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



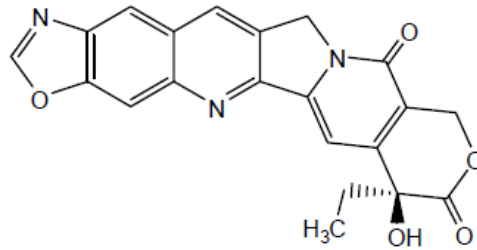
Kumar ve ark. (2002) ise UK-1 bileşiğinin lösemi, lenfoma ve bazı solid tümör hücreleri üzerinde geniş spektrumlu ve etkili (IC50 değeri 20 nM civarında) potent antitümöral etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Yaptıkları çalışmada bir seri UK-1 türevi bileşikler sentezlemişler, UK-1 yapısı üzerinde bulunan karbometoksibenzoksazol süstituentini karbometoksibenzimidazol grubu ile yer değiştirdikleri zaman bileşiğin etkisiz hale geldiğini görmüşler; bunu da bileşiğin UK-1'e oranla 50 kat daha az Mg<sup>+2</sup> iyonu bağlamasının bir sonucu olarak düşünmüşlerdir. Çalışmalarında karbometoksibenzoksazol süstituentini, karbometoksi grubu ile yer değiştirdiklerinde ise bileşiğin etkisinin UK-1'e çok yakın olduğunu bildirmişler ve bu bileşiğin Mg<sup>+2</sup> bağlama kapasitesinin UK-1 ile hemen hemen aynı olduğunu saptamışlardır. Wang ve ark. (2004) ise UK-1 bileşiği üzerinde modifikasyonlar yaparak UK-1 yapısındaki fonksiyonel grupların etkisini incelemişlerdir. Bu modifikasyonların ilkinde karboksilik asit-metil ester grubunu, ikincisinde molekül üzerindeki *o*-hidroksil süstituentini, sonuncusun da ise her iki grubu kaldırarak yeni bileşikler türetmişlerdir. İncelemeleri sonucu ilk iki türevin sitotoksik etkisinin UK-1'e yakın olduğunu, son türevin ise etkisiz hale geldiğini saptamışlar, buradan yola çıkarak molekül üzerindeki bu grupların bileşiğin metallere şelat bağı yaparak DNA'ya bağlanmasında rol aldığı sonucuna varmışlardır. Huang ve ark. (2006) da sentezledikleri bir seri UK-1 benzeri

bisbenzoksazol ve analog yapıları olan bisbenzimidazol/benzotiyazol türevlerini UK-1 ile kıyaslayarak antitümoral etkilerini incelemiş, Şekil 1.29.'da görülen UK-1 türevi bileşiğin A-549 ve HeLa kanser hücrelerine UK-1'den daha etkili olduğunu bulmuşlardır.



**Şekil 1.29.** Huang ve ark. (2006) tarafından sentezlenen UK-1 türevi bileşik.

Peel ve ark. (1995) tarafından sentezlenen benzoksazol yapısı taşıyan kamptotesin türevi bileşik, kamptotesin gibi potent Topoizomeraz I inhibitörü olarak etki göstermiştir ( $IC_{50}=150$  nM) (Şekil 1.30.).



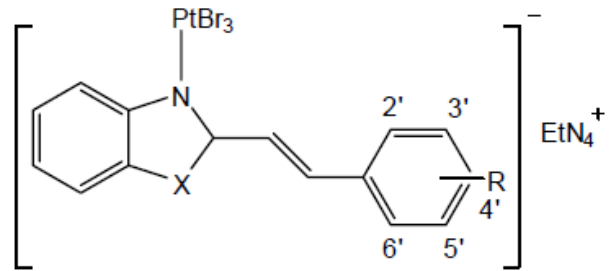
**Şekil 1.30.** Benzoksazol yapısı taşıyan kamptotesin türevi bileşik.

Lozano ve ark. 1998 yılında bazı benzoksazol ve benzotiyazol yapıları içeren cis-platin kompleksleri sentezleyerek U937 insan histiositik lenfoma hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini incelemiştir. Bu bileşikler içinde benzotiyazol içeren kompleksler, benzoksazol içeren komplekslerden daha aktif bulunurken bu yapıların

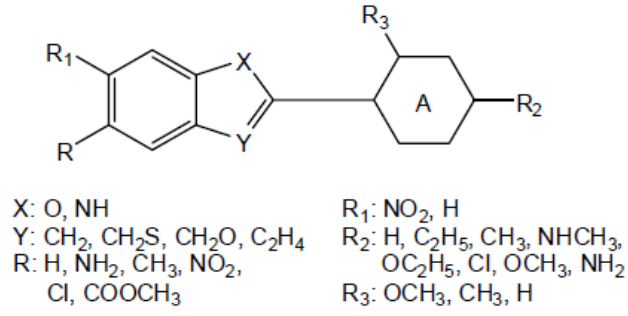
taşıdığı stiril parçasındaki 2', 3' ve 3', 4' dimetoksi grubu içeren kompleksler, 2', 5' içerenlere göre daha aktif bulunmuştur (Çizelge 1.45.).

**Çizelge 1.45.** Lozano ve ark. (1998) tarafından sentezlenen bazı benzoksazol ve benzotiyazol yapıları içeren cis-platin kompleksleri.

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

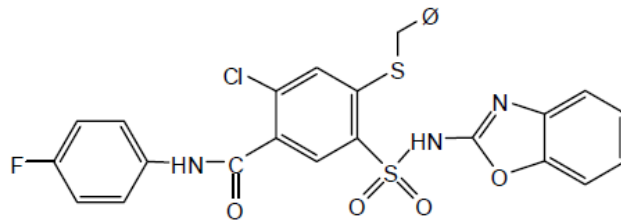


Pınar ve ark. (2004) yaptığı çalışmada, daha önceden sentezlenmiş 37 adet 2,5,6-sübstitüe benzoksazol, benzimidazol, benzotiyazol ve oksazolo(4,5-b)piridin türevi bileşiğin, topoizomeraz II enzimi inhibisyonu etkilerini incelemiştir. Bu bileşikler içerisinde 2-fenoksimetil benzotiyazol, 6-nitro-2-(2-metoksifenil)benzoksazol, 5-metilkarboksilat-2-feniltiyometil benzimidazol ve 6-metil-2-(2-nitrofenil)benzoksazol bileşiklerinin referans ilaç etopositten daha etkili olduğu saptanmıştır. Temiz-Arpacı ve ark. (2005b), bu bileşiklerden 16 tanesi (Şekil 1.31.) üzerine CoMFA analiz yöntemi ile yaptığı 3D-QSAR çalışmasında heterosiklik halkanın 5. ve/veya 6. konumunda NO<sub>2</sub> ya da COOCH<sub>3</sub> gibi halkadan elektron çeken grupların varlığında aktivitenin arttığını saptamışlardır. Tekiner-Gülbaş ve ark. (2006) aynı bileşikler üzerine, Temiz-Arpacı ve ark. (2005b) tarafından geliştirilen CoMFA modeli ile kombine ederek CoMSIA yöntemiyle gerçekleştirdikleri 3D-QSAR çalışmasında ise hidrofobik etkileşmelerin Topoizomeraz II inhibisyonunun artmasında baskın bir nitelikte olduğunu ve benzazol çekirdeğinin 5. ya da 6. konumundaki sübstitüentin hidrofilik özellikte olmasının hidrofobik olmasından daha önemli olduğunu saptamışlardır.



**Şekil 1.31.** 3D-QSAR çalışması yapılan bazı benzazol türevi bileşiklerin genel formülü.

Varga ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmada, bazı benzazol ve benzoksazin türevlerinin MDR-1 geni içeren fare lenfoma tümör hücreleri üzerindeki apoptozis indüksiyonu/inhibisyonu etkileri incelenmiştir. Bu bileşiklerden; 5-(*p*-nitrobenzamido)-2-benzilbenzoksazol, 6-metil-2-(*o*-klorofenil)benzoksazol ve 5-(*p*-nitrofenoksiasetamido)-2-fenilbenzoksazol yüksek apoptotik etki göstermiştir. Slawinski ve ark. (2006), azot atomuna bağlı benzoksazol ve analoglarını taşıyan bazı 2-benziltiyo-4-kloro-5-süstitüe-benzensülfonamid türevi bileşiklerin sentezini gerçekleştirmiş ve *in vitro* antitümoral etkilerini incelemişlerdir. Sonuç olarak N-(2-benzoksazolil)-2-benziltiyo-4-kloro-5-(4-florofenilkarbamoil)benzensülfonamid bileşiğinin sentezlenen bileşikler arasında en çok göze çarpan aktiviteye sahip olduğu, NCI-H522 (küçük olmayan akciğer hücre kanseri) ve SK-MEL-2 (melanom kanseri) hücrelerine karşı dikkate değer etkinlikte olduğu bildirilmiştir (Şekil 1.32.).

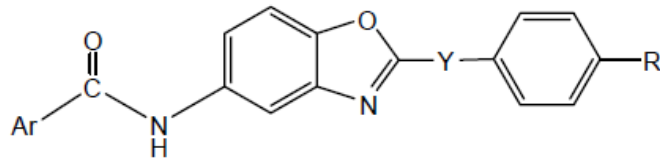


**Şekil 1.32.** N-(2-benzoksazolil)-2-benziltiyo-4-kloro-5-(4-florofenilkarbamoil)benzenesülfonamid yapısı.



Lage ve ark. (2006), yaptıkları çalışmada daha önceden sentezlenmiş olan bazı 2,5-disübstitübenzoksazol, sübstitübenzoksazin ve benzamid türevi bileşiklerin, hedefleri topoizomeraz II enzimi olan epipodofillotoksinler, mitoksantron, antrasidinler gibi klasik ilaçlara çapraz dirençli ve multi-ilaç rezistans kanser hücreleri üzerine etkinliklerini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda bileşikler arasında en etkili olanların benzoksazol çekirdeğine sahip bileşikler olduğu saptanmıştır. Çizelge 1.46.'da verilen bileşiklerin mide, göğüs, pankreas, fibrosarkoma ve melanom kanser hücrelerine karşı oldukça etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, benzoksazol yapısının olası metaboliti niteliğindeki benzamid türevi bileşiklerin de antineoplastik etki gösterdiği, bu saptamanın benzoksazol türevi bileşiklerin uzun süreli antineoplastik etki gösterebileceğini desteklediği belirtilmiştir.

**Çizelge 1.46.** Antümöral etkili benzoksazol etkili bileşikler.



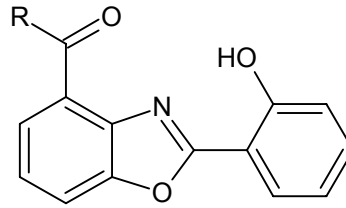
| Bileşik | Y               | R  | Ar           |
|---------|-----------------|----|--------------|
| B13     | CH <sub>2</sub> | Cl | 4-etilfenil  |
| B14     | CH <sub>2</sub> | Cl | 4-nitrofenil |
| B16     | CH <sub>2</sub> | Cl | 4-bromofenil |
| D23     | -               | -  | fenil        |
|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

McKee ve ark. (2008), UK (1) bileşiğinin analog yapıları olan yeni 2-(2-hidroksifenil)benzoksazol bileşiklerini sentezleyerek UK (1) bileşiğinde benzoksazol halkasının 4. konumunda ikinci bir benzoksazol halkası yerine farklı sübstitüsyonların geldiği türevlerde [1-8] sitotoksik etkiyi incelemişlerdir.

Sentezlenen yeni bileşiklerin hiçbirisinin UK (1) ve 1 numaralı analogundan daha iyi sitotoksik etki göstermedikleri saptanmıştır. 1 numaralı analogdaki metil ester grubu yerine metil amid grubu getirildiğinde mukayese edilebilir bir sitotoksosite tespit edilmiştir. Bununla birlikte amid grubu büyüdükçe sitotoksitenin azaldığı

gözenmiştir. N-bütül içeren 5 numaralı analogun N-(6-hidroksihekzil) içeren 6 numaralı ve N-(hidroksietoksietil) içeren 7 numaralı analoga oranla sitotoksik etkisinin fazla olduğu saptanmıştır. Yine etil ester grubunun (3 numaralı analog) metil estere oranla (2 numaralı analog) daha az aktif olduğu sonucuna ulaşılırken tetraetilenglikol ester içeren 8 numaralı analogun 2 numaralı analoga yakın etki oluşturduğu belirtilmiştir (Çizelge 1.47.).

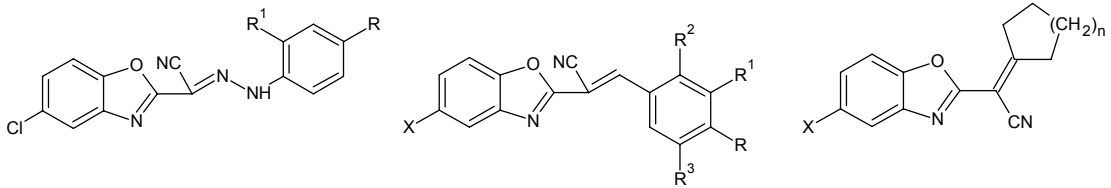
**Çizelge 1.47.** McKee ve arkadaşları (2008) tarafından sentezlenen 2-(2-hidroksifenil)benzoksazol türevi bileşikler



| No | R                                   |
|----|-------------------------------------|
| 1  | (4-metoksikarbonil)benzoksazol-2-il |
| 2  | metoksi                             |
| 3  | etoksi                              |
| 4  | N-metil                             |
| 5  | N-bütül                             |
| 6  | N-(6-hidroksihekzil)                |
| 7  | N-(hidroksietoksietil)              |
| 8  | tetraetilenglikol                   |

Jauhari ve ark. (2008), 2-[(arilhidrazono) siyanometil]-5-kloro benzoksazol, 2-[(ariliden)siyanometil]-5-halo benzoksazol ve 2-[(sikloalkilidin)siyanometil]-5-klorobenzoksazol bileşiklerinin antikanser etkilerini araştırmışlardır (Çizelge 1.48.).

**Çizelge 1.48.** Jauhari ve arkadaşları (2008) tarafından sentezlenen benzoksazol türevi bileşikler.



| No | R                | R <sup>1</sup> |
|----|------------------|----------------|
| 1  | OCH <sub>3</sub> | H              |
| 2  | Cl               | H              |
| 3  | Br               | H              |
| 4  | H                | H              |

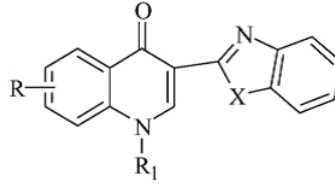
| No | X  | R                | R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>   |
|----|----|------------------|------------------|----------------|------------------|
| 5  | Cl | OCH <sub>3</sub> | H                | H              | H                |
| 6  | Cl | OH               | H                | H              | H                |
| 7  | Cl | H                | H                | H              | H                |
| 8  | Cl | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | H              | OCH <sub>3</sub> |
| 9  | F  | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | H              | OCH <sub>3</sub> |

| No | X  | n |
|----|----|---|
| 10 | Cl | 1 |
| 11 | Cl | 2 |

Sentezlenen bileşiklerin HeLa, WiDr, Hepa 2, and MCF-7 hücrelerine karşı anti tümör etkileri incelenmiştir. Benzoksazol halkasında 5. konumda sübtitüent olarak flor ve klor gruplarını içeren ve fenil halkasında 3 metoksi grubu bulunan türevlerin daha yüksek aktivite gösterdikleri sonucuna ulaşılmıştır.

Wang ve ark. (2008), benzimidazol, benzoksazol ve benzotiyazol halkası içeren 12 adet kinolin türevi sentezleyerek bu bileşiklerin KB, Bel7402, A2780 and HT-29 hücrelerine karşı sitotoksik etkilerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden birçoğunun kanser hücrelerine karşı inhibitör etki gösterdiği saptanmıştır. Benzoksazol yapısı içeren 2, 5, 8 ve 11 numaralı bileşiklerin 10-12 numaralı 6-floro-3-sübtitüe kinolin türevlerine oranla daha az antitümör etki gösterdikleri sonucuna ulaşılmış ve benzoksazol yapısı içeren 11 (IC<sub>50</sub> = 1.31 mmol/L) numaralı bileşiğin KB hücrelerine karşı topo I inhibitörlerinden topotekan ((IC<sub>50</sub> = 0.57; 2.14 mmol/L) ile karşılaştırılabilir aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Çizelge 1.49.).

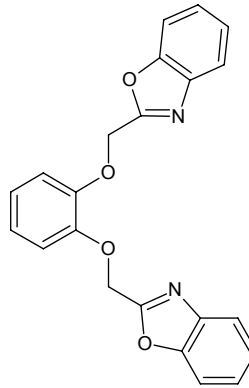
**Çizelge 1.49.** Wang ve ark. (2008) tarafından sentezlenen ve antitümör etkisi incelenen 2-(süstitüe kinolin-3-il) benzazol türevi bileşikler



| No  | R <sub>1</sub>                | R    | X  | KB   | A2780 | Bel7402 | HT-29 |
|-----|-------------------------------|------|----|------|-------|---------|-------|
| 1   | H                             | 8-Cl | NH | >3.4 | >3.4  | >3.4    | >3.4  |
| 2   | H                             | 8-Cl | O  | 3.1  | 2.8   | >3.4    | >3.4  |
| 3   | H                             | 8-Cl | S  | >3.2 | >3.2  | >3.2    | >3.2  |
| 4   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 6-Cl | NH | >3.1 | >3.1  | >3.1    | >3.1  |
| 5   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 6-Cl | O  | 2.6  | >3.1  | >3.1    | >3.1  |
| 6   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 6-Cl | S  | >2.9 | >2.9  | >2.9    | >2.9  |
| 7   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 7-F  | NH | >3.2 | >3.2  | >3.2    | >3.2  |
| 8   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 7-F  | O  | 2    | >3.0  | >3.0    | >3.0  |
| 9   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 7-F  | S  | >3.1 | >3.1  | >3.1    | >3.1  |
| 10  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 6-F  | NH | 2.8  | >3.2  | >3.2    | >3.2  |
| 11  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 6-F  | O  | 1.31 | 0.62  | >3.4    | >3.4  |
| 12  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 6-F  | S  | >3.1 | 2.08  | >3.1    | >3.1  |
| TPT |                               |      |    | 0.57 | 2.14  | 2.34    | 1.16  |

Kiessig ve ark. (2009), 5-etilsülfonil-2-(4-nitrofenil)benzoksazol bileşiğinin tümörlü hücrelerde programlanmış hücre ölümünü gerçekleştirdiğini ve 1,3-dimetil-1,3-bis(4-florofenil) -1,3-bis(3-morfolino-propil)-disiloksan-dihidroklorür ve 1,3-dimetil-1,3-bis(4-florofenil)-1,3-bis{3-[1(4-bütül-piperazinil)]-propil}-disiloksan tetrahidroklorür bileşiklerinden biri veya ikisi ile birlikte kullanımı durumunda programlanmış hücre ölümü ile birlikte birçok ilaca karşı direnç gelişimini engellediğini belirtmişlerdir.

Jiang ve ark. (2010), yeni bir ligand 2-((2-((benzo[d]oksazol-2-il)metoksi)fenoksi)metil)benzoksazol (Şekil 1.33.) ve bu ligandın Cu, Co, Ni, Zn metalleri ile yaptığı kompleksleri sentezlemiş ve antitümör aktivitelerini araştırmışlardır. Hem ligandın hem de komplekslerin DNA'ya bağlanabildiği ancak komplekslerin daha iyi bağlanma eğilimi gösterdikleri belirtilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antitümör aktivitelerinin DNA'ya bağlanma eğilimleri ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

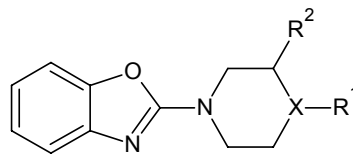


**Şekil 1.33.** Jiang ve arkadaşları (2010) tarafından sentezlenen Ligand

Sentezlenen bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri 4 tümör hücresine (A549, Hep G2, K562, K562/ADM) karşı incelenmiştir. Antitümör aktivitelerinin Cu-L > Ni-L ~ Co-L > Zn-L >>L, şeklinde sıralandığını ve bu sıralamanın DNA'ya bağlanma eğilimleri ile benzerlik gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.

Murty ve ark. (2011), 2. konumunda siklik amin yapısı taşıyan bazı benzoksazol türevlerinin sitotoksik aktivitelerini incelemiştir. Bileşiklerin sitotoksik etkisi 4 adet insan kanser hücresine karşı incelenmiştir. Yapılan çalışmada sentezlenen bileşiklerin sitotoksik etkili olduklarını belirtmişlerdir (Çizelge 1.50.).

**Çizelge 1.50.** Murty ve ark. (2011) tarafından sentezlenen ve antitümör etkisi incelenen bazı 2-sübstitüe benzoksazol türevleri

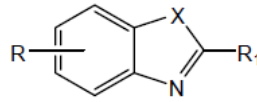


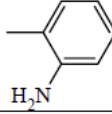
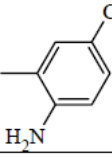
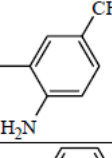
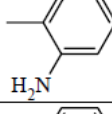
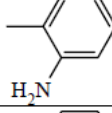
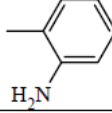
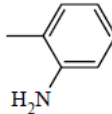
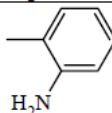
| No | X                  | R <sup>1</sup>                | R <sup>2</sup>  |
|----|--------------------|-------------------------------|-----------------|
| 1  | N                  | CH <sub>3</sub>               | –               |
| 2  | N                  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | –               |
| 3  | N                  | CH <sub>2</sub> -Ph           | –               |
| 4  | N                  | Ph                            | –               |
| 5  | CH <sub>2</sub>    | –                             | –               |
| 6  | O                  | –                             | –               |
| 7  | N                  | Piridin-2-il                  | –               |
| 8  | N                  | Primidin-2-il                 | –               |
| 9  | N                  | 3-Cl-Ph                       | –               |
| 10 | N                  | –                             | CH <sub>3</sub> |
| 11 | CH <sub>2</sub> -N | –                             | –               |

### 1.1.5. Antiviral Etkili Benzoksazol Türevleri

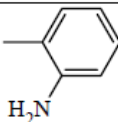
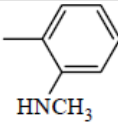
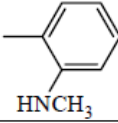
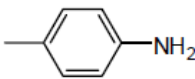
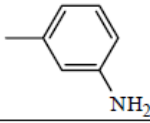
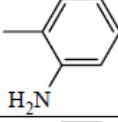
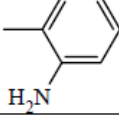
Cutting ve ark. (1948), nonsüstitüe benzoksazol yapısının düşük ama uzun süreli antiviral etki gösterdiğini saptandıktan sonra Haskell ve ark. (1970) da 2-(süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin ve analog yapıdaki benzimidazol/benzotiyazol çekirdeği taşıyan bileşiklerin antiviral etkilerini incelemiş ve benzimidazol çekirdeği içeren türevlerde fenil halkasındaki elektron yoğunluğunun artması ile etkinin azaldığı sonucuna ulaşmışlardır (Çizelge 1.51.).

**Çizelge 1.51.** Benzoksazol ve analogu yapısındaki antiviral etkili bileşikler.

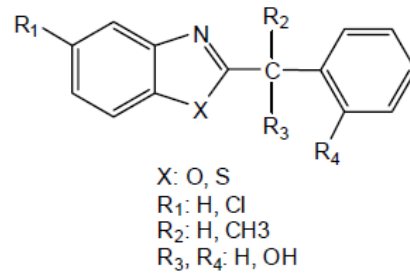


| No | X                               | R                  | R <sub>1</sub>  | Kaynak                |
|----|---------------------------------|--------------------|---|-----------------------|
| 1  | O                               | H                  | SCH <sub>2</sub> COCOOH   | Haskell ve ark.,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

**Çizelge 1.51. (Devam)** Benzoksazol ve analogu yapısındaki antiviral etkili bileşikler.

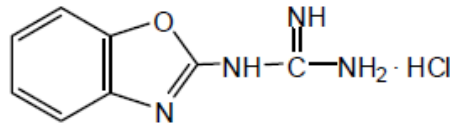
| No | X  | R                 | R <sub>1</sub>  | Kaynak                |
|----|----|-------------------|---|-----------------------|
| 10 | NH | 5-NH <sub>2</sub> |    | Haskell ve ark., 1970 |
| 11 | NH | H                 |    | Haskell ve ark., 1970 |
| 12 | NH | H                 |    | Haskell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

2-( $\alpha$ -Hidroksibenzil)benzimidazolün (HBB) selektif olarak *Picorn*a ve *Limfositic choriomeningitis* virüslerinin replikasyonunu inhibe etmesinden (Tamm ve ark., 1961; Eggers ve Tamm, 1961; Eggers ve Tamm, 1962; Eggers ve Tamm, 1963; Tamm ve Eggers, 1963; O'Sullivan ve Wallis, 1963; Kadın ve ark., 1964; O'Sullivan ve ark., 1967; Pfau ve Camyre, 1968; Tamm ve ark., 1969; Gualtiere ve ark., 1972) sonra analog yapılar olan benzoksazol ve benzotiyazol türevlerinin de etkileri incelenmiş ancak önemli bir etki saptanmamıştır (Şekil 1.34.).



**Şekil 1.34.** 2-( $\alpha$ -Hidroksibenzil)benzimidazol yapısı ve sentezlenen diğer analog yapıdaki bileşikler.

Hoen ve Michel (1981), daha önce antibakteriyel etkili benzoksazol türevlerinde bahsi geçen A-33853 kodlu bileşiğin antibakteriyel etkisinin yanında antiviral etkisinin de olduğunu belirtmişlerdir (Şekil 1.5.). 2-benzoksazolamidin yapısının HCl tuzunun viral nükleik asit ve enzimlerle hidrojen bağı yaparak replikasyonu engellediği ve antiviral etki oluşturduğu belirtilmiştir (Ulbricht, 1987) (Şekil 1.35.).



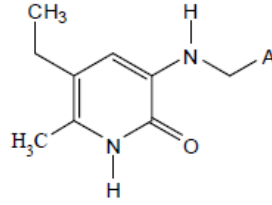
**Şekil 1.35.** 2-Benzoksazolamidin yapısı.

İlerleyen yıllarda araştırmacılar piridinon türevlerinin “HIV-1 Reverse Transcriptase” enzimi üzerindeki etkisini incelemişlerdir (Balani ve ark., 1992; Saari ve ark., 1992; Carroll ve ark., 1993; Davey ve ark., 1993; Goldman ve ark., 1993; O’Brien ve ark., 1993). Saari ve ark. 1992 yılında 3[[4,7-dimetilbenzoksazol-2-il)metil]amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-on (L-687,639) kodlu bileşiğin ve bunun 4,7-dikloro türevinin (L-697,661) 25-50 nM konsantrasyonda HIV-1 IIIb suşunun yayılmasını inhibe ettiğini bildirmişlerdir. L-697,661’in zidovudin ile beraber kullanılması, bazı primer HIV enfekte olmuş hastalarda virüsün dikkate değer bir şekilde azalmasına sebep olmuştur. Benzoksazol halka sistemi içeren bileşiklerin, benzotiyazol ve benzimidazol analoglarına göre daha etkili bulunması üzerine araştırmacılar, 3-[2-(benzoksazol-2-il)etil]-6-metilpiridin-2(1H)-on (L-696,229) ve analogları üzerindeki incelemeyi yoğunlaştırmışlardır (Houppis ve ark., 1992;



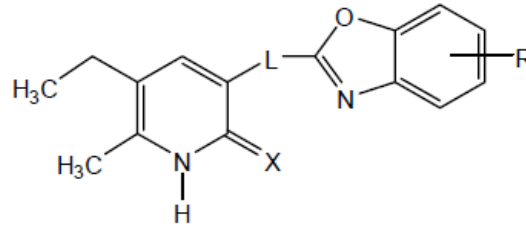
Hoffman ve ark., 1993). L-696,229 kodlu bileşiğin, “Reverse Transkriptase” enziminin yüksek derecede selektif antagonisti olduğu ve MT4 human T-lenfosit hücre kültüründe HIV-1 IIIb suşunun yarattığı enfeksiyonun yayılmasını 50-100 nM konsantrasyonda %95 den daha fazla oranda inhibe ettiği saptanmıştır. Benzoksazol halkasının 4. ve 7. konumunun süstitüsüyonu sonucu etkinin 10 kat arttığı, 5. ve 6. konumdan süstitüsüyonun ise etkiyi azalttığı bildirilmiştir (Çizelge 1.52. ve Çizelge 1.53.).

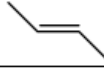
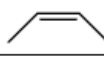
**Çizelge 1.52.** Antiviral etkisi incelenmiş 3-(arilmetilamino)-5-etil-6-metilpiridin-2(1*H*)-on türevleri.



| No | A | Kaynak                                       | No | A | Kaynak              |
|----|---|--|----|---|---------------------|
| 1  |   | Saari ve ark., 1992<br>Hoffman ve ark., 1993 | 4  |   | Saari ve ark., 1992 |
| 2  |   | Saari ve ark., 1992<br>Hoffman ve ark., 1993 | 5  |   | Saari ve ark., 1992 |
| 3  |   | Saari ve ark., 1992                          | 6  |   | Saari ve ark., 1992 |

**Çizelge 1.53.** Antiviral etkisi incelenmiş benzoksazol halkası içeren bazı türevler.



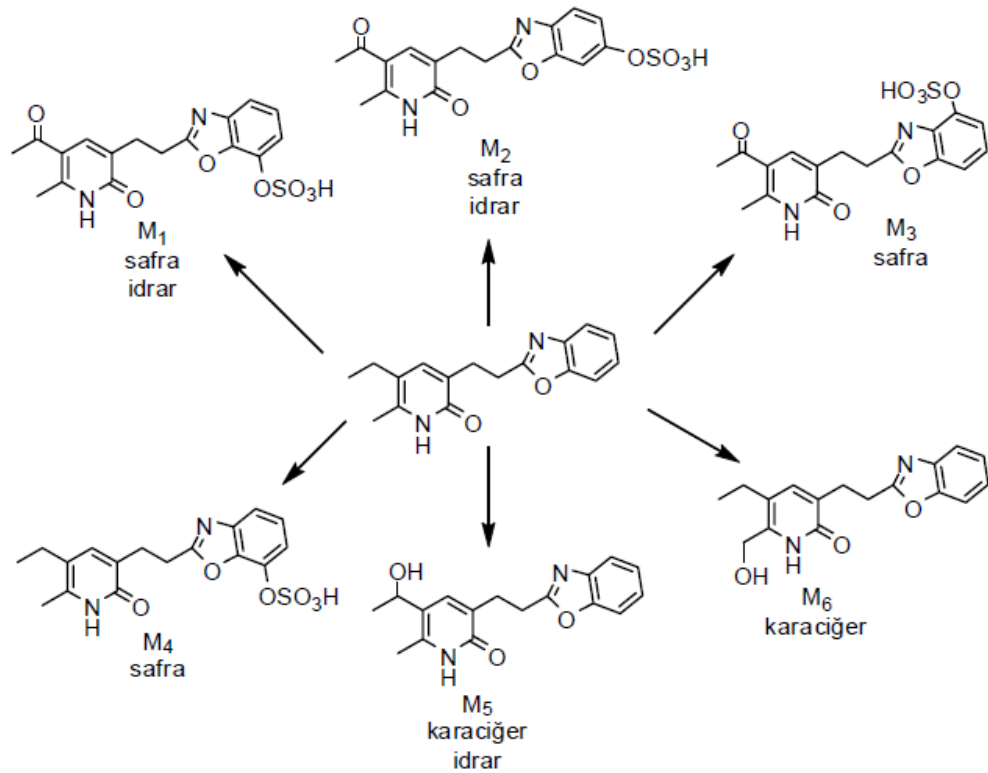
| No                | X | L                               | R                     | Kaynak               | No | X  | L  | R                     | Kaynak               |
|-------------------|---|---------------------------------|-----------------------|----------------------|----|----|--|-----------------------|----------------------|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

**Çizelge 1.53. (Devam)** Antiviral etkisi incelenmiş benzoksazol halkası içeren bazı türevler.

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

<sup>(a)</sup> L-696,229<sup>(b)</sup> L-697,661<sup>(c)</sup> L-697,639<sup>(d)</sup> L-697,695

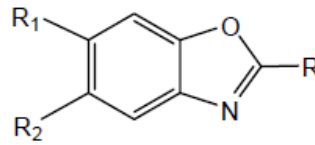
Balani ve arkadaşları, (Balani ve ark., 1992; Balani ve ark.,1994) 3-(2-(benzoksazol-2-il)etil)-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-on (L-696-229) bileşiğinin karaciğer dilimlerinde ve sıçanlardaki metabolizmasını incelemişler, Şekil 1.36.'da görülen metabolitlerin oluştuğunu bildirmişlerdir.

**Şekil 1.36.** L-696-229 bileşiğinin metabolizması (Balani ve ark., 1992).

Burkholder ve ark. (2000), L-696,229 bileşiğinin yapısında bulunan iki heterosiklik halkayı birbirine bağlayan köprüyü  $-CF_2S-$  yapısı olarak değiştirip çeşitli türevler sentezleyerek HIV-1 virüsüne karşı etkilerini incelediklerinde bileşiğin flor atomu içermesinin etkiyi arttırdığını; türevlerden bazılarını flor atomu içermeyen, aynı yapıda ancak  $-CH_2S-$  köprüsüne sahip bileşikler ile kıyasladıklarında 10 kat daha fazla etkili olduklarını tespit etmişlerdir.

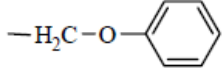
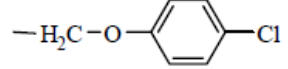
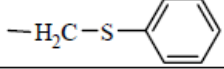
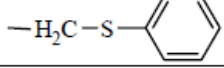
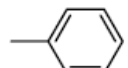
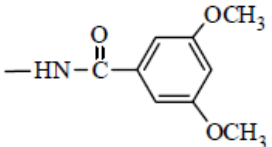
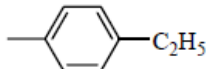
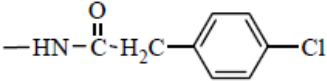
Akbay ve ark. (2003) daha önceden sentezlenmiş benzoksazol ve analogları olan 2,5,6-trisübstübenzoksazoller, benzotiyazoller ve oksazolo(4,5-b)piridin türevlerinin RT enzimi üzerinde %50 inhibitör konsantrasyon değerlerini ( $IC_{50}$ ) standart ilaç olarak kullanılan AZT-TP ve ddT-TP ile karşılaştırarak incelemişlerdir. Bileşiklerden 2-(*p*-metoksibenzil)benzoksazol,  $IC_{50}=1,77 \mu M$  ve 5-kloro-2-(2-feniletıl)benzoksazol,  $IC_{50}=1,60 \mu M$  değerleriyle en iyi inhibitör aktivite gösteren bileşikler olarak saptanmıştır (Çizelge 1.54.).

**Çizelge 1.54.** Benzoksazol ve analoglarının HIV-1 RT enzimine karşı *in vitro* antiviral etkileri (Akbay ve ark., 2003).



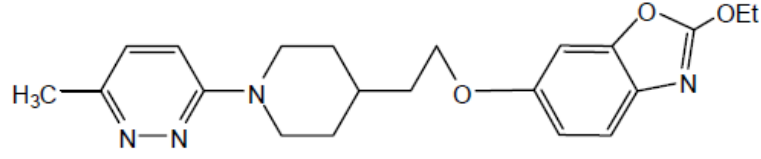
| No | R | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | IC <sub>50</sub> ( $\mu M$ ) |
|----|---|-----------------|-----------------|------------------------------|
| 1  |   | CH <sub>3</sub> | H               | 4,6                          |
| 2  |   | H               | H               | $4,1 \times 10^5$  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

**Çizelge 1.54. (Devam)** Benzoksazol ve analoglarının HIV-1 RT enzimine karşı *in vitro* antiviral etkileri (Akbaş ve ark., 2003).

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

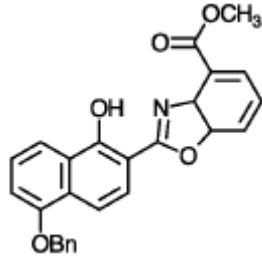
Plempers ve arkadaşlarının 2004 yılında 5-amino-2-benzilbenzoksazol bileşiği ile kızamık virüsüne karşı yaptığı çalışmada, bileşiğin virüsün F-protein aracılı membran kaynaşmasını inhibe ettiği, önemsiz sitotoksik etkiye sahip olduğu ve F-proteini sentezini ya da taşınmasını engellemediği; ancak F-proteini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

Brown ve ark. (2005), benzoksazol türevlerinin solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olan HRV (Human Rhinovirus) virüsü üzerine etkilerini incelemiş, Şekil 1.37.'de görülen türeve yoğunlaşarak 16 farklı virüs alt tipine karşı etkisini araştırmış, EC<sub>50</sub> değerini ortalama 3,88 ng/ml bularak bilinen virüs kapsül bağlayıcı bileşikler olan Plekonaril (EC<sub>50</sub>= 49,63 ng/ml) ve Pirodavir (EC<sub>50</sub>= 4,54 ng/ml)'in ortalama değerlerinden daha iyi bir sonuç almışlardır.

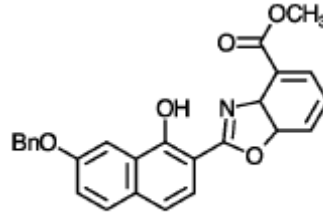


**Şekil 1.37.** HRV virüsüne etkili benzoksazol türevi.

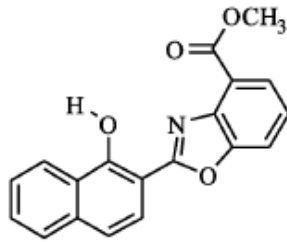
Smith ve ark. (2011), Şekil 1.38.'de görülen benzoksazol türevi bileşikleri sentezlemiş ve Hepatit C virüsü üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Bileşiklerin virüse karşı etkileri interferon alfa 2b ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. 5 ve 7. konumda benziloksi grubu içeren bileşiklerin interferon alfa 2b'ye oranla virüse karşı daha az etkili oldukları ancak daha az sitotoksik etkiye sahip oldukları belirtilmiştir. 3 numaralı bileşiğin ise virüse karşı interferon alfa 2b'ye oranla daha az seçici olduğu ve toksik etkisinin daha fazla olduğu saptanmıştır.



(1)



(2)

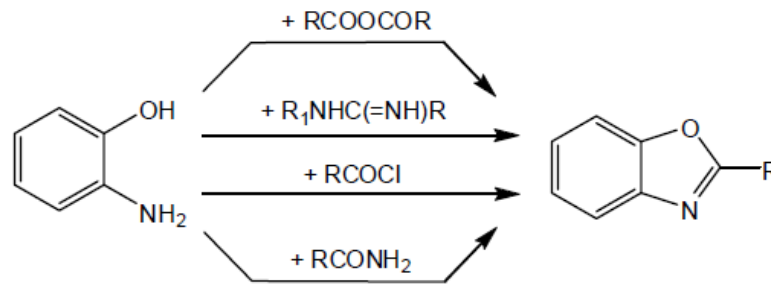


(3)

**Şekil 1.38.** Smith ve ark. (2011) tarafından sentezlenen ve HCV virüsüne karşı etkisi incelenen benzoksazol türevi bileşikler

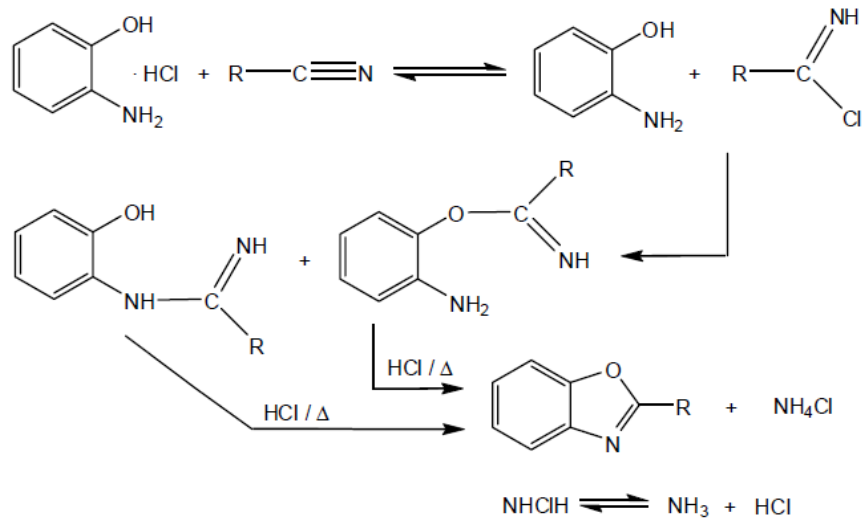
## 1.2. Benzoksazol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri

Benzoksazol halkasını sentezlemek amacıyla 1876 yılında Ladenburg *o*-aminofenol ve asit anhidritlerini kullanmıştır (Ladenburg, 1876). Asit anhidritler dışında amidinler (Wagner, 1940), amidler (Niementowski, 1897; Skraup ve Moser, 1922) ve açil klorürler (Henrich, 1921) de kullanılarak benzoksazol halka sistemi elde edilmiştir (Şekil 1.39.).



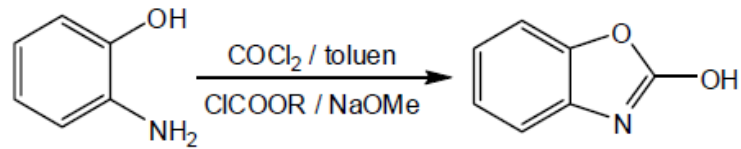
**Şekil 1.39.** *o*-Aminofenol ile asit anhidrit, amidin, amid ve açil klorür kullanarak benzoksazol halkası eldesi.

Benzonitril ve *o*-aminofenol'ün kapalı bir tüp içerisinde ısıtılmasıyla 2-fenilbenzoksazol elde edilmiştir (Skraup ve Moser, 1922; Bywater ve ark., 1945). Reaksiyon ısısının yükseltilmesiyle reaksiyon süresinin kısaltıldığı da saptanmıştır. Bu reaksiyonda *o*-aminofenolün hidroklorür tuzunu kullanmak ise reaksiyonun verimini arttıran bir etmen olmuştur (Şekil 1.40.) (Hölljes ve Wagner, 1944).



**Şekil 1.40.** Benzoksazol halkası sisteminin *o*-aminofenol ve nitril kullanarak eldesi.

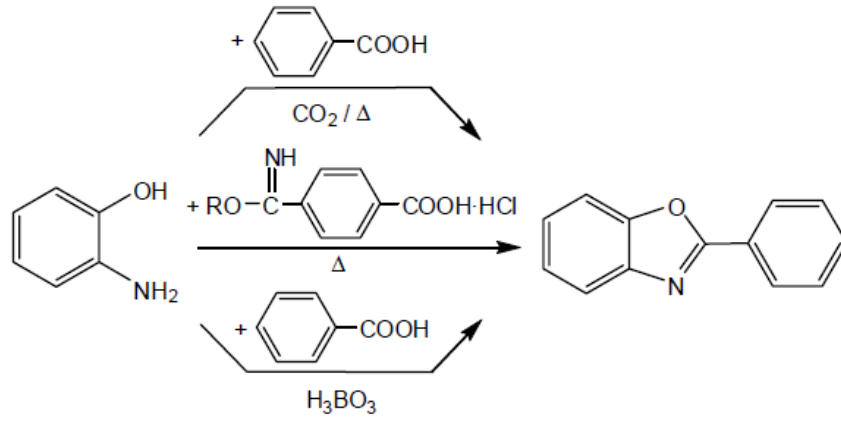
Desai ve ark. (1934), 2-hidroksibenzoksazol eldesi için *o*-aminofenolün yanında karbonil klorür (toluen içinde) ya da kloroformik ester (sodyum metoksit varlığında) kullanmışlardır (Şekil 1.41.).



**Şekil 1.41.** Desai ve arkadaşlarının 2-hidroksibenzoksazol eldesi.

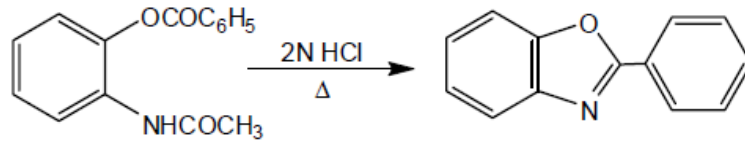
Galatis, *o*-aminofenol ile benzoik asidi geniş bir test tüpünün içine yerleştirerek, tüpe karbondioksit gazı göndermiş ve 200 °C de 10 saat ısıtarak 2-fenilbenzoksazolü elde etmiştir (Galatis, 1948). Bazı araştırmacılar ise *o*-aminofenol ile fenilimidoester hidroklorürü reaksiyona sokarak (Braz ve ark., 1965; Wamhoff ve Materne, 1973) ya da *o*-aminofenol ile benzoik asidi borik asit katalizörlüğünde ısıtarak (Duennenberger ve ark., 1965; Ciba, 1967) 2-fenilbenzoksazolü elde etmişlerdir (Şekil 1.42.).





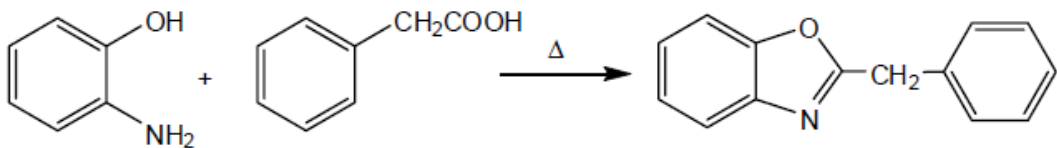
**Şekil 1.42.** 2-Fenilbenzoksazol sentezi.

Witkop ve Patrick (1952) ise N-asetil-O-benzoil-*o*-aminofenolü 2N HCl ile 1,5 saat ısıtarak 2-fenilbenzoksazol sentezlemişlerdir (Şekil 1.43).



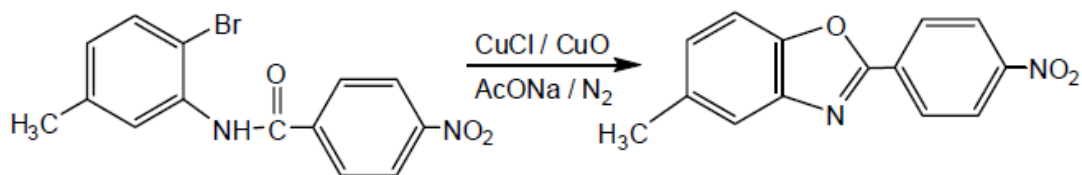
**Şekil 1.43.** Witkop ve Patrick'in 2-fenilbenzoksazol sentezi.

Hamer da *o*-aminofenol ve fenilasetik asiti 3 saat 200-225 °C'de ısıtarak 2-benzilbenzoksazol sentezini gerçekleştirmiştir (Şekil 1.44.) (Hamer, 1959).



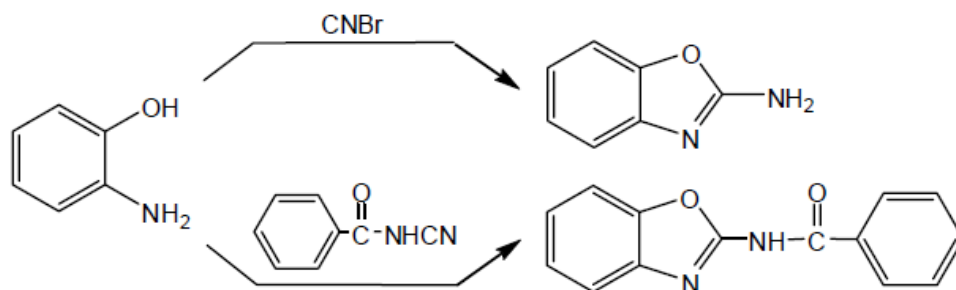
**Şekil 1.44.** Hamer'ın 2-benzilbenzoksazol eldesi.

Iizuka ve ark. (1963), 2-(*p*-nitrofenil)-5-metilbenzoksazol yapısının sentezi amacıyla N-(2-bromo-5-metilfenil)-*p*-nitrobenzamid, nitrobenzen içinde bakır-I-klorür, bakır-II-oksit ve sodyum asetat ile azot gazı altında 200 °C’de ısıtmışlardır (Şekil 1.45.).



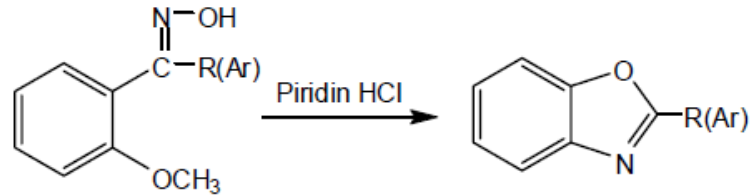
Şekil 1.45. Iizuka ve arkadaşlarının 2-(*p*-nitrofenil)-5-metilbenzoksazol sentezi.

Sam ve Plampin (1964), *o*-aminofenolü siyojenbromür ile muamele ederek 2-aminobenzoksazol elde etmişlerdir (Lai ve ark., 2006). Harsanyi ve Töffler (1974) ise benzoilsiyanamid kullanmak suretiyle 2-benzoilaminobenzoksazol sentezlemişlerdir (Şekil 1.46.).



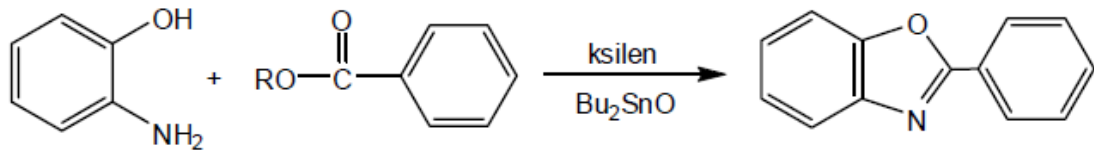
Şekil 1.46. 2-Aminobenzoksazol ve 2-benzoilaminobenzoksazol eldesi.

Royer ve ark. (1969), *o*-metoksifenil ketoksimi, piridin-HCl ile muamele ederek Beckmann çevrilmesi ile benzoksazol halkasını elde etmişlerdir (Şekil 1.47.).



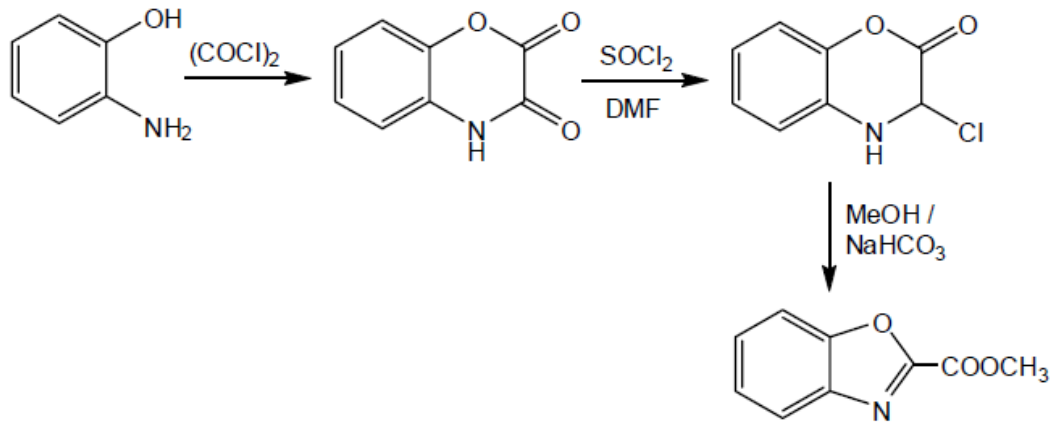
Şekil 1.47. Royer ve arkadaşlarının benzoksazol halkası eldesi.

Benzoksazol halkası, *o*-aminofenolün uygun asit esterinin ksilen içinde dibutilkalayoksit katalizöründe muamelesiyle de elde edilebilmektedir (Şekil 1.48.) (Wolf ve ark., 1969; Rash ve Swanson, 1970).



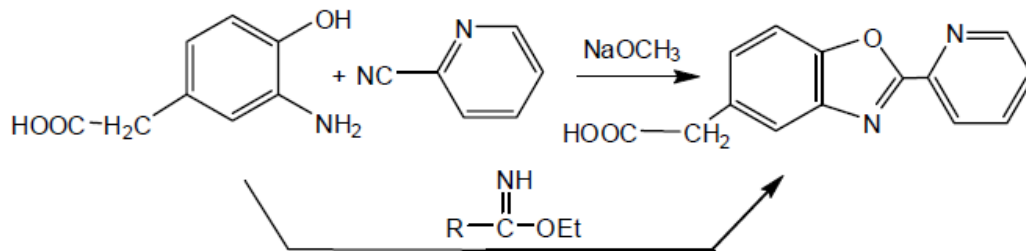
Şekil 1.48. *o*-Aminofenolün uygun asit esteri ile reaksiyonu sonucu benzoksazol halkası sentezi.

Dickore ve ark. (1970), *o*-aminofenolü okzalil klorür ile 70 °C'de geri çeviren soğutucu altında ısıtarak 2,3-diokso-4H-1,4-benzoksazin hazırladıktan sonra dimetilformamid içinde tyonil klorür ile muamele ederek 3-kloro-2-okso-4H-1,4-benzoksazini elde etmişler, daha sonra da bunu sodyumbikarbonat ve metanol karışımı içinde 17 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtarak benzoksazol-2-karboksilik asit metil esterini hazırlamışlardır (Şekil 1.49.).



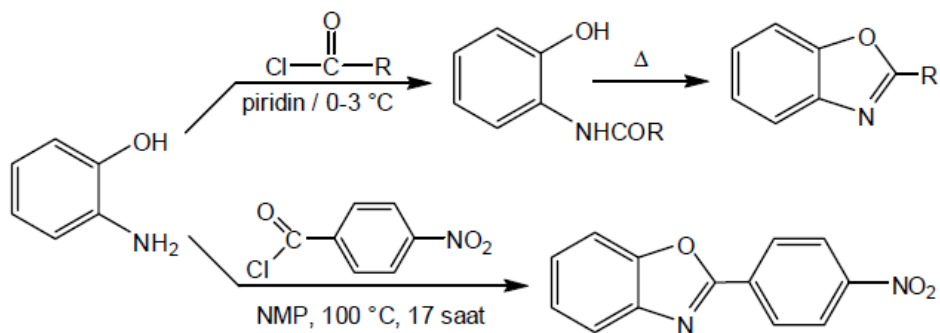
**Şekil 1.49.** Benzoksazol-2-karboksilikasit metil esteri sentezi.

Wright (1972), 2-siyanopiridin ile 2-(3-amino-4-hidroksifenil)asetik asiti sodyum metoksit varlığında ısıtarak 2-(2-piridil)-5-benzoksazolilasetik asit elde etmiştir. Yine 2-(3-amino-4-hidroksifenil)asetik asiti uygun imido ester (RC=NHOEt) ile muamele ederek de aynı yapıya ulaşmıştır (Şekil 1.50.).



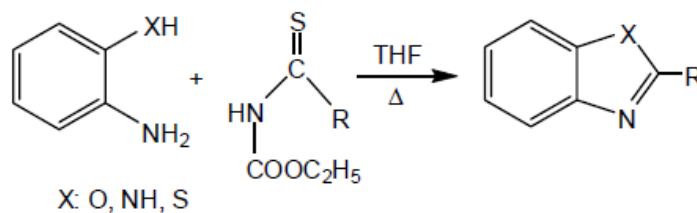
**Şekil 1.50.** Wright'ın 2-(2-piridil)-5-benzoksazolilasetik asit eldesi.

Bazı araştırmacılar *o*-aminofenol ile uygun asit klorürü, kuru piridin içinde ve soğuk ortamda (0-3 °C) karıştırmak suretiyle önce amidifikasyonu ardından da yağ banyosunda ısıtıp siklizasyonu gerçekleştirerek benzoksazol halka sistemini sentezlemişlerdir (Evans ve ark., 1972; Dunwell ve ark., 1975; Evans ve ark., 1977). Karlsson ve ark. (2004) ise asit klorürü *o*-aminofenol ile kuru N-metil-2-pirolidinon içinde 17 saat kadar 100 °C'de ısıtarak %65 verimle 2-(4-nitro)benzoksazol halkasını elde etmişlerdir (Şekil 1.51.).



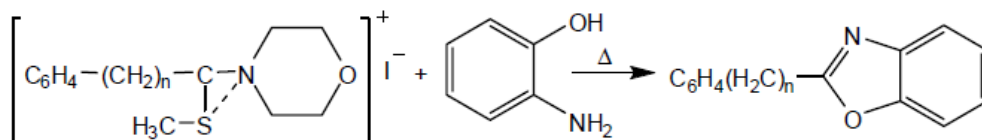
**Şekil 1.51.** *o*-Aminofenolün uygun asit klorürü ile reaksiyonu sonucu benzoksazol halkası eldesi.

George ve Papadopoulos (1977), N-etoksikarboniltiyoamidi, *o*-aminofenol, *o*-fenilendiamin ve *o*-aminotiyofenol ile tetrahydrofuran içinde ısıtarak benzoksazol ve analog yapılarını elde etmişlerdir (Şekil 1.52.).



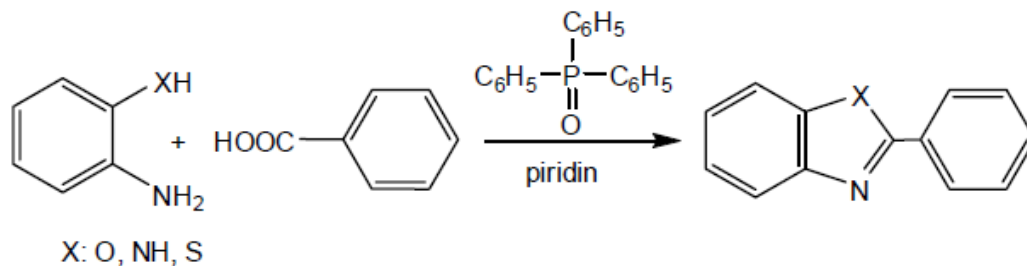
**Şekil 1.52.** Benzoksazol ve analoglarının sentezi.

Fokken ve arkadaşları ise 2-sübstitübenzoksazol türevlerini, tiyomorfolidyum tuzları ile *o*-aminofenolü toluen içinde ısıtarak hazırlamışlardır (Şekil 1.53.) (Fokken ve ark., 1977).



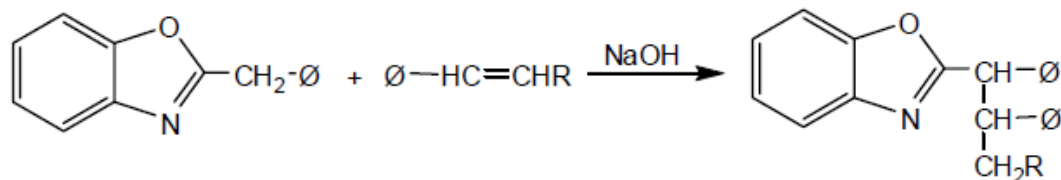
**Şekil 1.53.** Fokken ve arkadaşlarının 2-sübstitübenzoksazol sentezi.

Rabilloud ve Sillon (1979), benzoksazol ve analogu yapıları *o*-aminofenol, *o*-fenilendiamin ve *o*-aminotiyofenol ile benzoik asidi, trifenilfosfit ve piridin karışımında ısıtarak elde etmiştir (Şekil 1.54.).



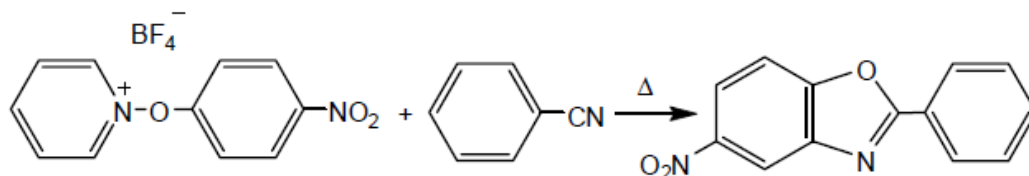
Şekil 1.54. Rabilloud ve Sillon'un benzoksazol ve analog yapılarını sentezi.

Dryanska ve Ivanov (1980),  $\alpha,\beta$ -doymamış keton, ester ve nitriller ile 2-benzilbenzoksazolü reaksiyona sokarak çeşitli benzoksazol türevleri sentezlemiştir (Şekil 1.55.).



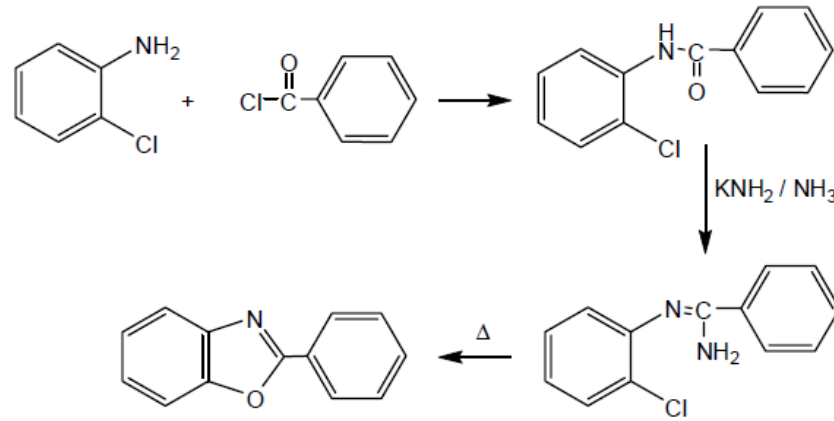
Şekil 1.55. Dryanska ve Ivanov'un benzoksazol katım ürünleri.

Abramovitch ve ark. (1981), 5-nitro-2-fenilbenzoksazol yapısına ulaşmak için N-(*p*-nitrofenoksi)piridinyum tetrafloroborat ile benzonitrili 180-200 °C'ye kadar ısıtmışlardır (Şekil 1.56.).



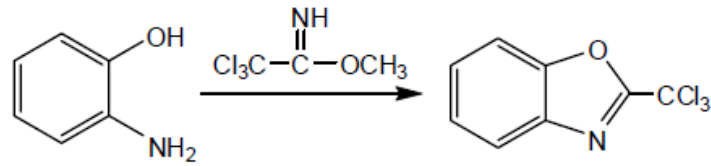
Şekil 1.56. 5-Nitro-2-fenilbenzoksazol sentezi.

2-fenilbenzoksazol eldesinde kullanılan bir başka yöntem ise El-Sheikh ve ark. (1981) tarafından gerçekleştirilmiştir. Önce kloroanilin ile benzoilklorürü muamele etmişler, ardından da oluşan sıvı ürünü amonyak içinde potasyumamidür ile reaksiyona sokmuşlardır (Şekil 1.57.).



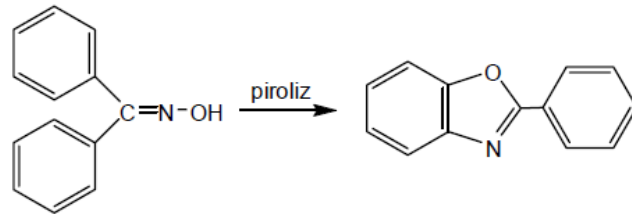
Şekil 1.57. El-Sheikh ve arkadaşlarının 2-fenilbenzoksazol sentezi.

Clifford ve ark. (1981) da *o*-aminofenol ile metiltrikloroasetimidatı etil alkol içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtmış ve herbisit özellikteki 2-triklorometilbenzoksazol sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.58.).



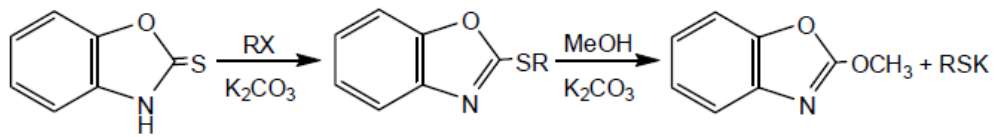
Şekil 1.58. 2-Triklorometilbenzoksazol sentezi.

Ohsawa ve ark. (1982), 2-fenilbenzoksazolü difeniloksimi pirolizi ederek elde etmişlerdir (Şekil 1.59.).



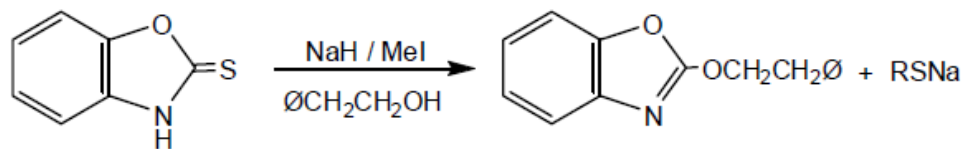
Şekil 1.59. Piroliz yoluyla 2-fenilbenzoksazol sentezi.

2-alkoksibenzoksazol yapısına ulaşmak için çalışan Yamato ve arkadaşları, benzoksazolin-2-tiyon'dan hareketle bu bileşiği dimetilformamid içinde alkil halojenürlerle ve potasyum karbonatla muamele ederek 2-alkiltiyobenzoksazolleri elde etmiş, bu yapıyı metanol içinde potasyum karbonatla reaksiyona sokarak da 2-alkoksibenzoksazol yapısına ulaşmışlardır (Şekil 1.60.) (Yamato ve ark., 1983a; Yamato ve ark., 1983b).



Şekil 1.60. 2-Alkoksibenzoksazol eldesi.

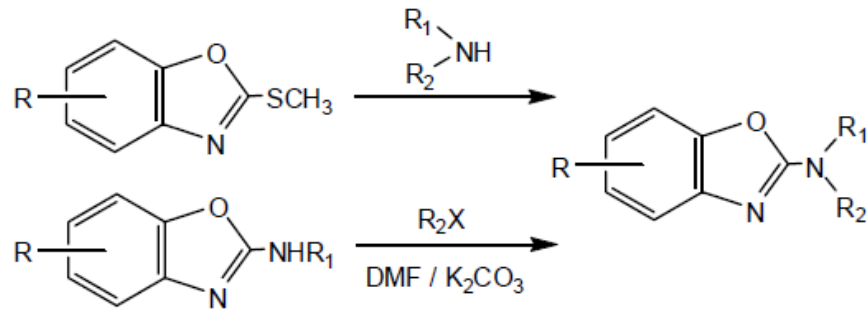
Takeuchi ve ark. (1986) da benzoksazolin-2-tiyondan hareketle 2-alkiltiyobenzoksazol sentezini gerçekleştirmiş, ardından bunu sodyumhidrür ve metiliodür varlığında feniletanol ile reaksiyona sokmuşlardır (Şekil 1.61.).



Şekil 1.61. 2-(2-Feniletoksi)benzoksazol eldesi.

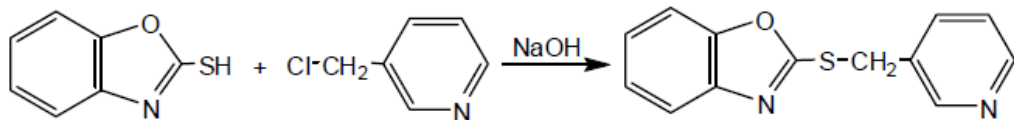


Yamato ve ark. (1984), 2-metiltiliyobenzoksazoller ile sekonder aminleri muamele etmiş veya 2-alkilaminobenzoksazol türevlerini DMF/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> varlığında alkilhalojenürlerle muamele ederek 2-alkilaminobenzoksazollerin sentezini gerçekleştirmiştir (Şekil 1.62.).



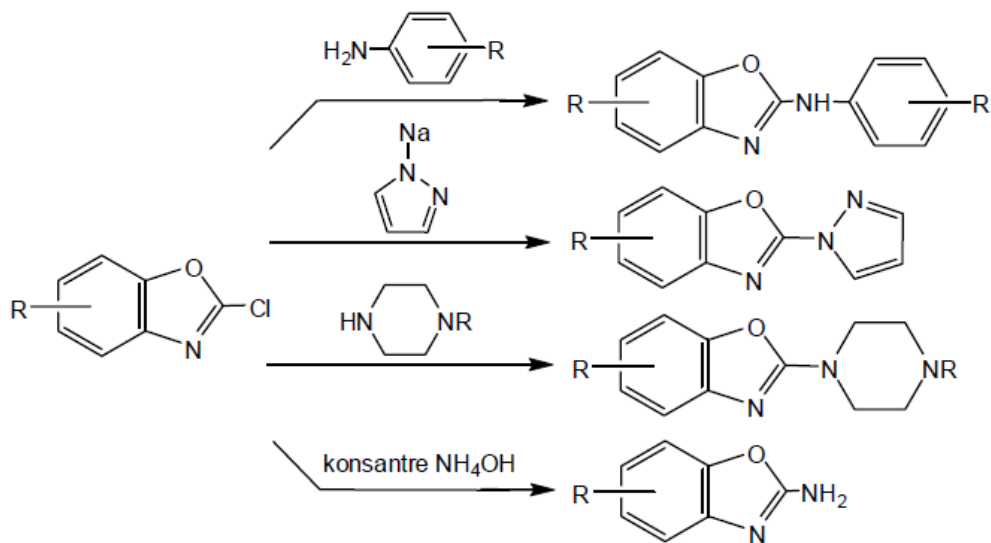
**Şekil 1.62.** 2-Alkilaminobenzoksazol sentezi.

Schickaneder ve ark. (1987), 3-piridilmetiltiyobenzoksazol sentezini, 2-merkaptobenzoksazolü 3-pikolilklorür ile muamele ederek gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.63.).



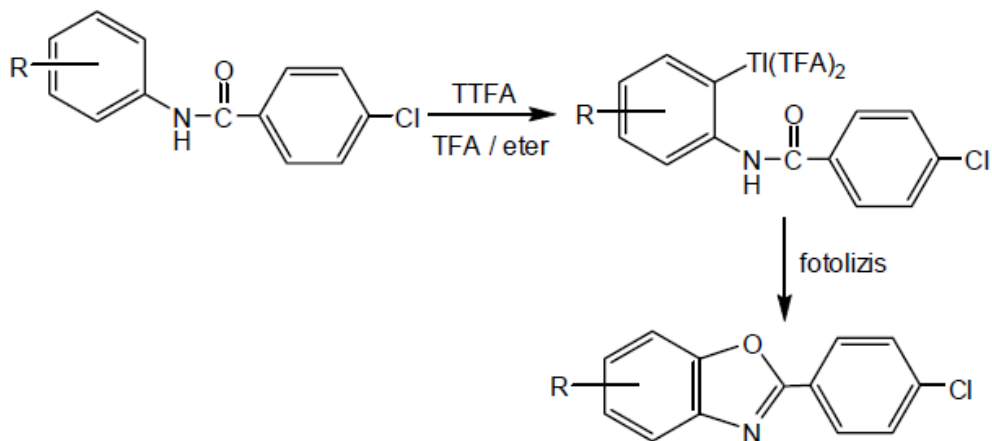
**Şekil 1.63.** 3-Piridilmetiltiyobenzoksazol sentezi.

Aril/alkilaminobenzoksazol türevi bazı bileşikler, 2-klorobenzoksazol ile uygun aminlerin muamelesiyle sentezlenmiştir (Şekil 1.64.) (Katz ve Cohen, 1954; Sharpe ve ark., 1972; Steel ve Constable, 1989; Monge ve ark., 1994).



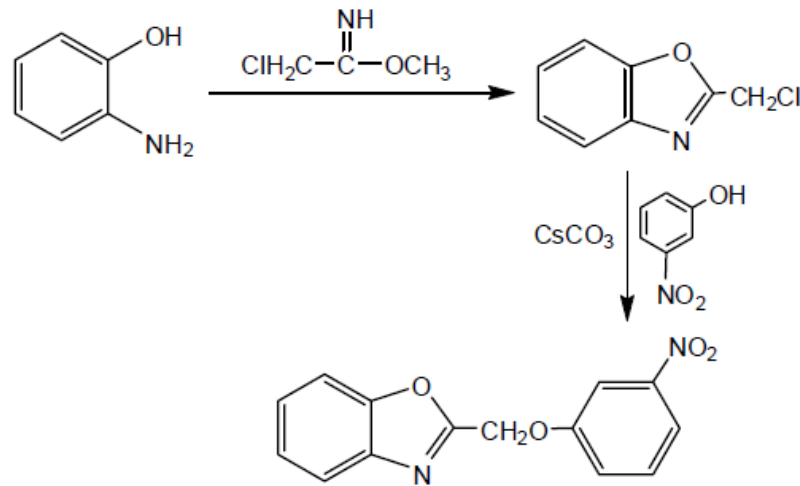
**Şekil 1.64.** Aril/alkilaminobenzoksazol türevi bileşiklerin sentezi.

Taylor ve ark. (1986), sübtitüe-*p*-klorobenzoilaminobenzen ile talyumtristirilfloroasetat(TTFA)-trifloroasetat(TFA) karışımını muamele etmiş sonra da rayonet reaktöründe fotoliz ile benzoksazol halkasını elde etmişlerdir (Şekil 1.65.).



**Şekil 1.65.** Taylor ve arkadaşlarının benzoksazol halkası sentezi.

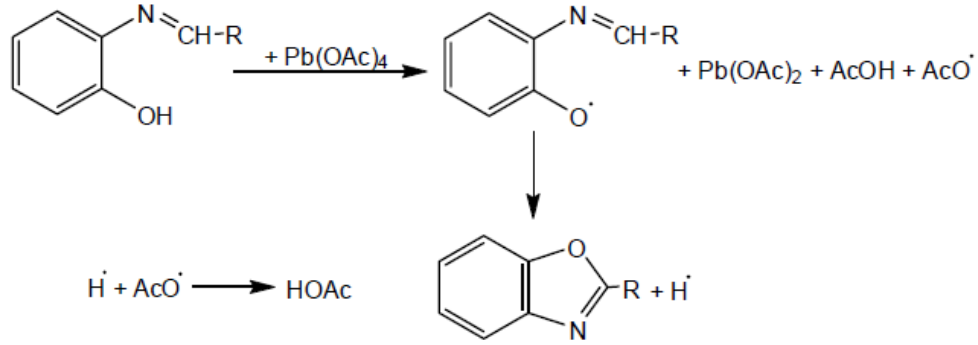
Musser ve ark. (1987), 2-fenoksimetilbenzoksazol eldesi için önce *o*-aminofenolü metilkloroasetimidat ile reaksiyona sokarak 2-klorometilbenzoksazolü elde etmiş, bunu da geri çeviren soğutucu altında 3-nitrofenol ile sezyumkarbonat varlığında muamele ederek sentez işlemini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.66.).



**Şekil 1.66.** 2-(3-Nitrofenil)oksümetilbenzoksazol eldesi.

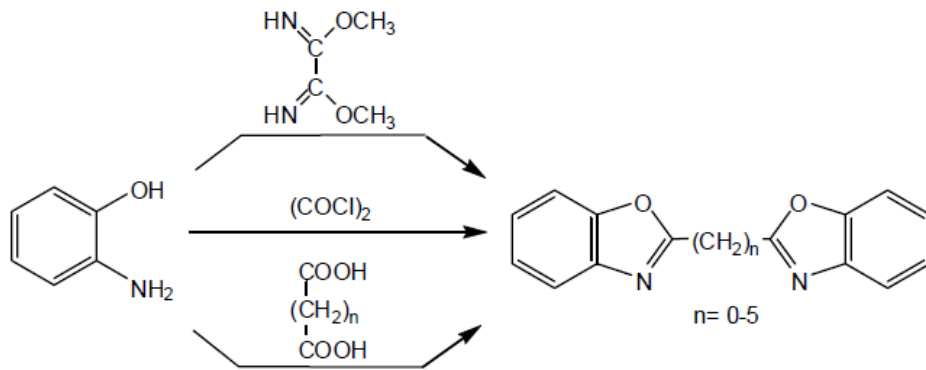
Benzoksazol halkası, bir çok araştırmacı tarafından Schiff bazı kullanılarak da elde edilmiştir (Desai ve ark., 1934; Rigby, 1949; Stephens, 1949; Stephens ve Bower, 1949; Stephens ve Bower, 1950; Osman ve Bassiouni, 1962; Dunn ve ark., 1966; Crocker ve Raper, 1969; Tauer ve Grellmann, 1981). Araştırmacılar öncelikle *o*-aminofenolü uygun aldehit/keton ile muamele ederek Schiff bazı elde etmişler, ardından da oksitleyerek benzoksazol halkası sentezini gerçekleştirmişlerdir. Rigby (1949), oksidasyon ajanı olarak bakır-2-asetat, persülfat, periyodik asit, civa-2-asetat, sodyum bizmutat, benzokinon, N-bromo süksinimid ve benzoil peroksit kullandığında Schiff bazının değişmeden kaldığını gözlemiştir. Persülfat ve periyodik asit kullandığı zaman ise benzoksazol izole edilememiş, civa-2-asetat kullanıldığında ise verimin düşük olduğu gözlenmiştir. Desai ve ark. (1934), hidrojen peroksit ve potasyum heksaziyanodemir(III) ile halka kapamanın gerçekleşmediğini bildirmişlerdir. Bir çok araştırmacı ise en uygun oksidasyon ajanının kurşun-IV-asetat olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 1.67.) (Stephens, 1949; Stephens ve Bower, 1949; Osman ve Bassiouni, 1962; Crocker ve Raper, 1969; Temiz ve ark. 1998).

Chen ve ark. (2004) ise Schiff bazı halindeki yapıyı önce NaOH ile muamele edip ardından oksijen varlığında 313 nm dalga boyundaki ultraviyole ışığına maruz bırakarak benzoksazol halkası elde ettiklerini bildirmişlerdir.



Şekil 1.67. Schiff bazı kullanarak benzoksazol halkası eldesi.

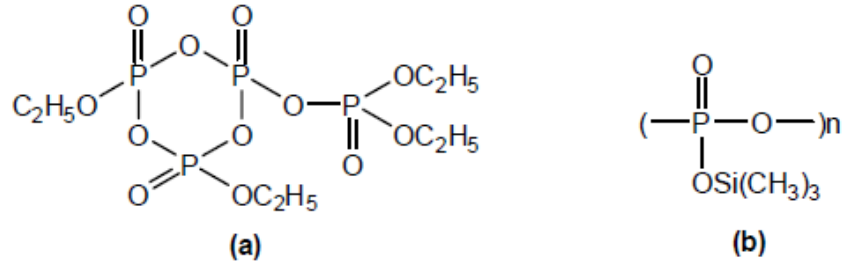
Weidinger ve Kranz (1964), *o*-aminofenolün okzaldiimidasetdimetil esteriyile kondensasyonu ile; Hünig ve ark. (1972) *o*-aminofenolü, okzalilklorür ile reaksiyona sokarak; Çakır ve ark. (1989) ise PPA varlığında *o*-aminofenolü, dikarboksilliasitlerle muamele ederek bisbenzoksazol yapısına ulaşmışlardır (Şekil 1.68.).



Şekil 1.68. Bisbenzoksazol eldesi.

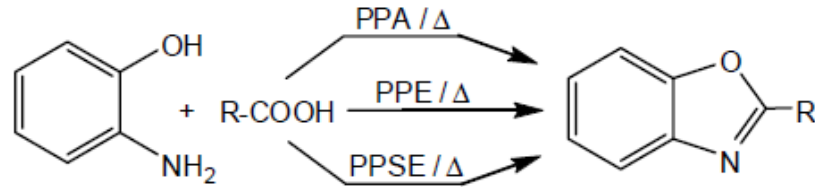
Benzoksazol halkasının sentezlenmesinde polifosforik asit (PPA) ve polifosfat esteri (PPE) oldukça sık kullanılmaktadır (Şekil 1.71.) (Kissman ve ark., 1952; Bhari ve Kale, 1967; Bevis ve ark., 1969; Preston ve ark., 1969; Eisenbraun ve ark., 1971; Shotter ve Johnston, 1973; Laidlaw ve ark., 1973; Shen ve ark., 1976a; Shen ve ark., 1976b; Shen ve ark., 1977; Shen ve ark., 1978; Clark ve ark., 1978). PPA, viskoz bir sıvı olup %82-84 fosforik asit anhidritidir (Fieser, M. ve Fieser, L.F., 1973); H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>'ten farklı olarak iyi bir çözücü ve su tutucudur, oksitlemez, reaksiyon sonunda hidroliz olmaz, aromatik sübstitüsyonlara katılmaz. Dezavantajı ise 90 °C veya daha düşük sıcaklıklardaki reaksiyonlarda viskoz yapıda olmasından ötürü güçlük çıkarabilmesidir. Bir çok araştırmacı *o*-aminofenol ile uygun asitleri PPA eşliğinde ısıtarak benzoksazol yapısını elde etmişlerdir (Higginbottom ve Suschitsky, 1962; Hein ve ark., 1957; Abel ve Imray, 1962a; Abel ve Imray, 1962b; Garner ve ark., 1966; Orlando ve ark., 1970; Barni ve Savarino, 1977; Terashima ve Ishii, 1982; Kim ve ark., 1999). PPA'nın katalizörlüğünde yürüyen reaksiyonların mekanizması Şekil 1.69.'da verilmiştir (Ying-Hung ve Heeschen, 1997).





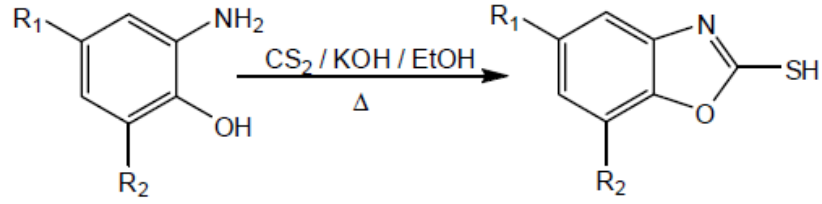
**Şekil 1.70.** PPE (a) ve PPSE (b) yapıları.

Aizpurua ve Palomo (1984) benzoksazolleri, *o*-aminofenol ile uygun asidi trimetilsililpolifosfat esteri (PPSE) katalizörlüğünde ısıtarak elde etmişlerdir. PPSE (Şekil 1.68.), azot atmosferi altında 1,2-diklorobenzen içinde fosforpentoksit ve heksametildisiloksanın ısıtılmasıyla elde edilmiş bir siklizasyon ajanıdır. PPA ve PPE'ye göre daha çok su çekicidir ve kullanıldığı reaksiyonların verimini arttırmaktadır. Bazı araştırmacılar da benzoksazol eldesi için PPSE kullanmayı tercih etmiştir (Şekil 1.71.) (Akbaş ve ark., 2003; Yıldız-Ören ve ark., 2004; Wang ve ark., 2004).



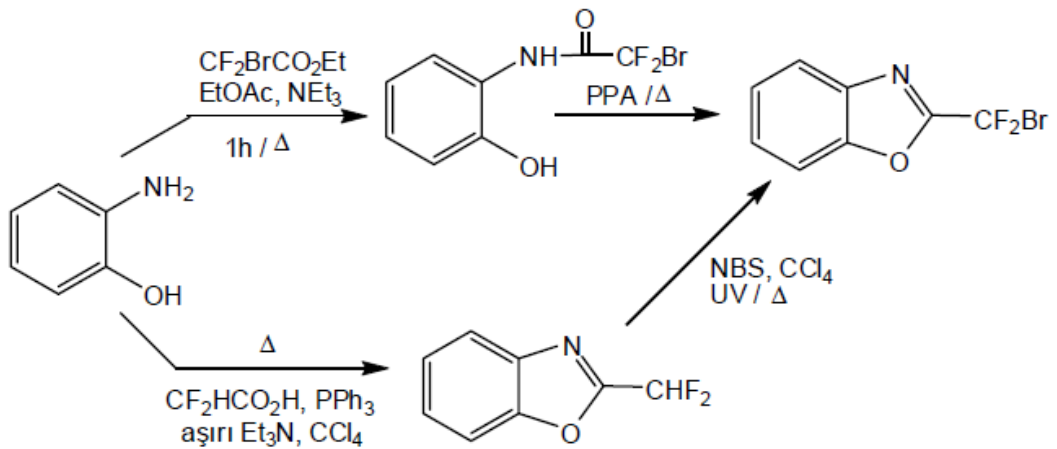
**Şekil 1.71.** PPA, PPE ve PPSE katalizörlüğünde benzoksazol halkası eldesi.

Bazı araştırmacılar 2-merkaptobenzoksazol sentezi için karbondisülfid ve potasyum hidroksit kullanarak sonuç ürünlerini elde etmişlerdir (Şekil 1.72.) (Lazer ve ark., 1994).



Şekil 1.72. 2-Merkaptobenzoksazol sentezi.

Dolbier ve ark. (1999),  $CF_2$  grubu içeren “HIV Reverse Transcriptase” inhibitörlerinin sentezi içinde bir ara ürün olan  $CBrF_2$  grubu taşıyan türevleri iki basamakta elde etmişlerdir. Ge ve ark. (2007), aynı yapıya önce benzoksazol halkasını elde ederek, ardından 2. konumda bulunan diflorometil süstitüenti üzerindeki hidrojen atomunu N-bromosüksinimid ve UV ışığı yardımıyla brom atomu ile değiştirerek elde etmişlerdir (Şekil 1.73.).

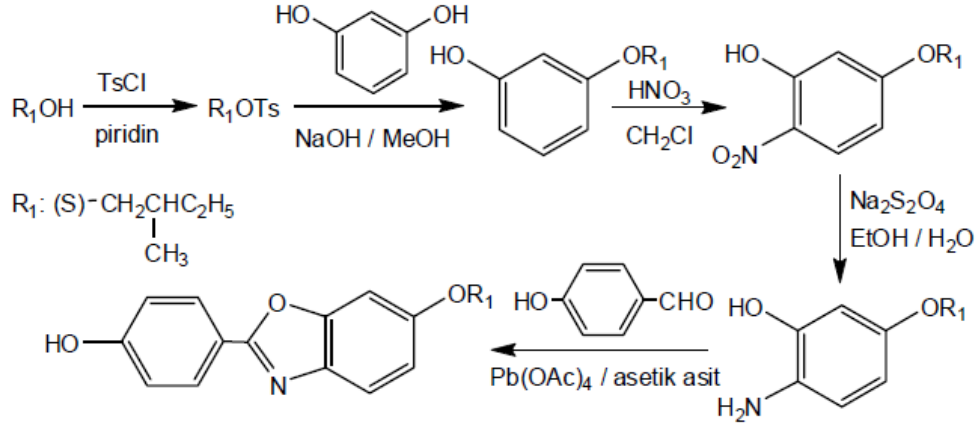


Şekil 1.73. 2-(Bromodiflorometil)benzoksazol sentezi.

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

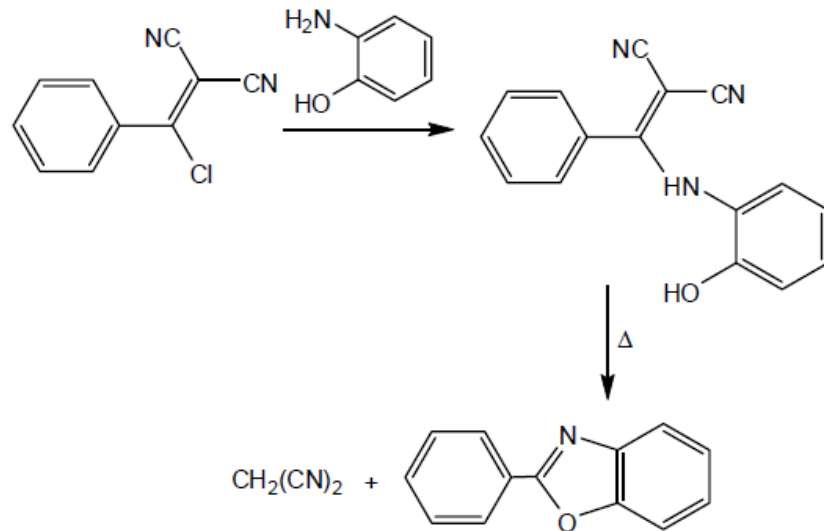


reaksiyona sokarak siklizasyon yolu ile hedefledikleri 4-{6-[(S)-2-metilbütoksi]-benzoksazol-2-il} fenol bileşimini elde etmişlerdir (Şekil 1.74.).



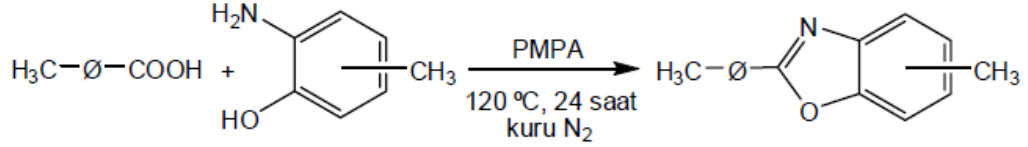
**Şekil 1.74.** Kim ve arkadaşlarının sentezlediği benzoksazol ürünü.

Kim ve Lee (2001), (1-kloro-2,2-disiyanovinil)benzen veya onun monomeri olan 1,4-bis(1-kloro-2,2-disiyanovinil)benzen ile 2-aminofenölü N,N-dimetil asetamid (DMAC) içinde muamele ederek 2-fenil benzoksazol bileşiklerini elde etmişlerdir (Şekil 1.75.).



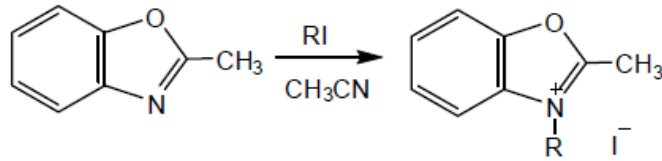
**Şekil 1.75.** Kim ve Lee'nin 2-fenilbenzoksazol sentezi.

Marcos-Fernandez ve ark. (2001), benzoksazol çekirdeğini elde etmek için fosfor pentoksit ile metan sülfonik asit (PMPA) karışımını kullanmış, 24 saat kuru azot gazı altında 120 °C’de reaksiyonu sürdürmüşler ve 2-(*p*-metilfenil)benzoksazol yapısına ulaşmışlardır (Şekil 1.76.).



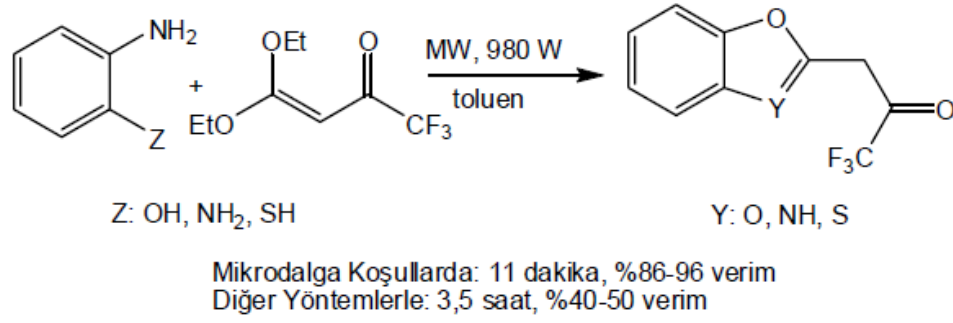
Şekil 1.76. Marcos-Fernandez ve arkadaşlarının benzoksazol eldesi.

Pardal ve ark. (2002), benzoksazol çekirdeğinin, iyodoheksan ya da iyododekan kullanarak asetonitril içerisinde kватerner amonyum tuzlarını oluşturmuşlardır (Şekil 1.77.).



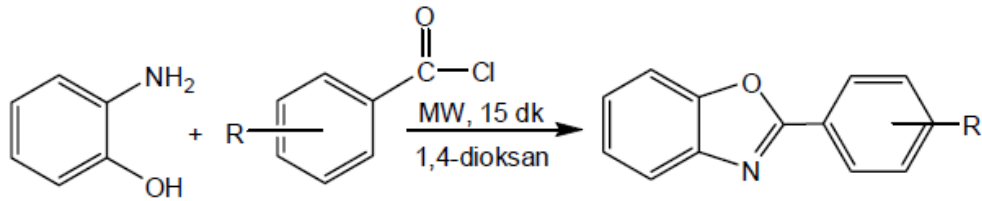
Şekil 1.77. Pardal ve arkadaşlarının benzoksazol halkasının kватerner amonyum tuzlarını eldesi.

Son zamanlarda kullanılmakta olan mikrodalga teknolojisi ile kısa sürede yüksek verimle sonuç ürünler elde edilebilmektedir. *o*-Süstitüe anilinlerden mikrodalga koşullarında çözücü olarak toluen kullanılmasıyla benzoksazol ve analog yapıları benzimidazol/benzotiyazol, kolaylıkla elde edilmiştir (Katritzky ve Singh, 2003) (Şekil 1.78.).



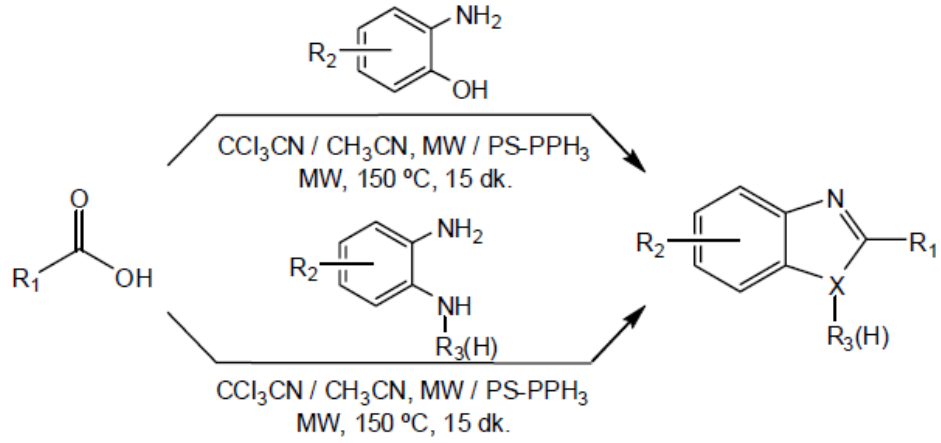
**Şekil 1.78.** Mikrodalga kullanarak benzoksazol halkası ve analoglarının sentezi.

Pottorf ve arkadaşları da *o*-aminofenoller ile açıl klorürleri kullanarak benzoksazol halkası sentezini mikrodalga yöntemiyle gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.79.) (Pottorf ve ark., 2003).



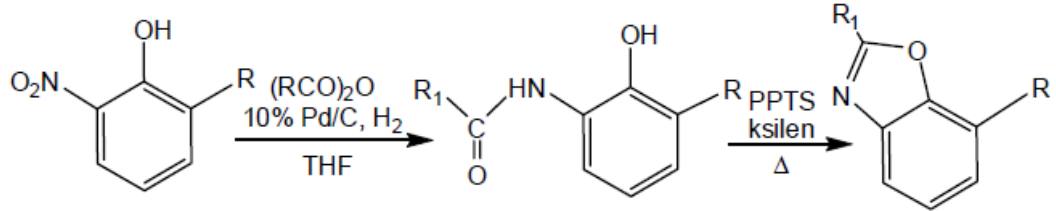
**Şekil 1.79.** *o*-Aminofenol ile asit klorürlerin mikrodalga ile benzoksazol halkası oluşturma denklemi.

Wang ve ark. (2006) da mikrodalga yönteminde polistiren trifenilfosfin palladyum(0) (PS-PPh<sub>3</sub>) reçinesi ve CCl<sub>3</sub>CN kullanarak yaklaşık %90 ve üzeri düzeylerde verimle benzoksazol ve benzimidazol heterosiklik halkalarını sentezlemişlerdir (Şekil 1.80.).



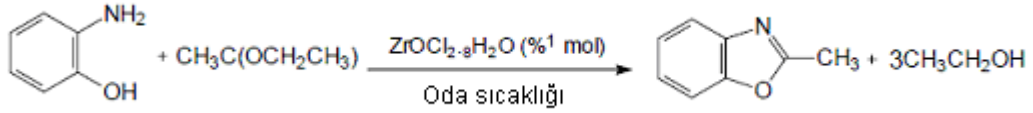
**Şekil 1.80.** Wang ve ark. (2006) tarafından mikrodalga yöntemiyle benzoksazol ve benzimidazol sentezi.

Sun ve arkadaşları 6-süstitüe-2-nitrofenolden hareketle önce amidifikasyon ile amid yapısını sağlamış, ardından pridinyum *p*-toluen sülfonat ve ksilen içinde halka kapanmasını sağlayarak benzoksazol halkası sentezini gerçekleştirmişlerdir (Sun ve ark., 2004a; Sun ve ark., 2004b) (Şekil 1.81.).



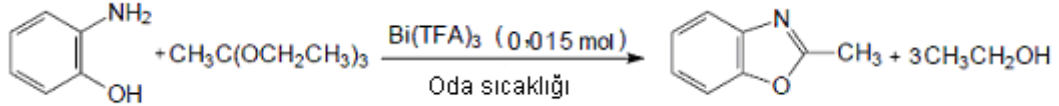
**Şekil 1.81.** Sun ve arkadaşlarının benzoksazol halkası eldesi.

Baltork ve ark. (2007), benzoksazol sentezinde yeni ve yararlı bir yöntem olan çözücüsüz ortamda, neme dayanıklı ve ucuz bir bileşik olan ZrOCl<sub>2</sub>.8H<sub>2</sub>O katalizörlüğünde, *o*-süstitüeamino aromatikler ile ortoesterlerin reaksiyonuyla benzoksazol sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemin çevre dostu, stabil ve kolay elde edilebilir bir katalizör kullanılması haricinde yüksek verim, kısa reaksiyon süresi ve basit deneysel prosedür gibi pek çok avantajı vardır (Şekil 1.82.).



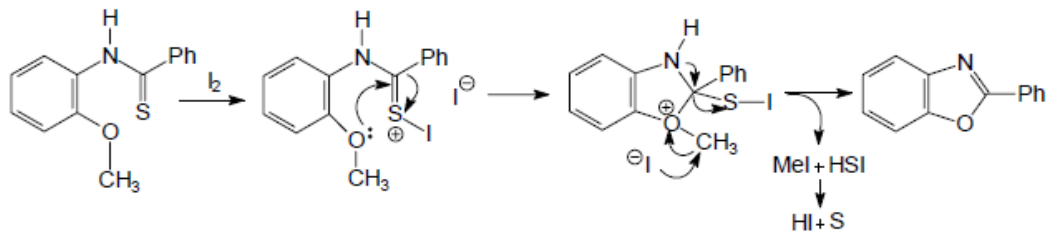
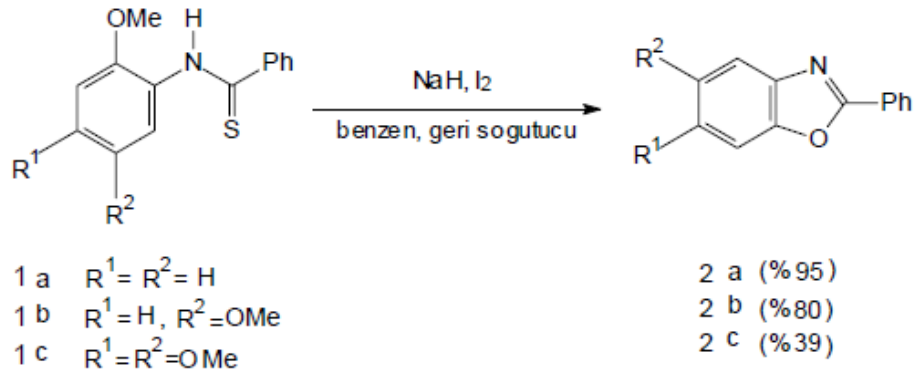
**Şekil 1.82.** Baltork ve ark.'nın benzoksazol halkası sentezi.

Baltork ve ark. (2007), Bi(III) tuzu katalizörlüğünde, çözücüsüz ortamda *o*-aminofenolden bir seri benzoksazol sentezi gerçekleştirmiştir (Şekil 1.83.). Bu yöntemle çok daha kısa sürede, yüksek verimde, daha çevreci ve ılıman reaksiyon koşullarında toksik olmayan katalizörler eşliğinde benzoksazol sentezi gerçekleştirilmiştir. 2. konumu süstitüe olmayan benzoksazol sentezi için sıcaklığın 85 °C'ye kadar çıkartılması gerektiğini belirtmişlerdir.



**Şekil 1.83.** Baltork ve ark.'nın Bi(III) tuzu katalizörü eşliğindeki benzoksazol halkası sentezi.

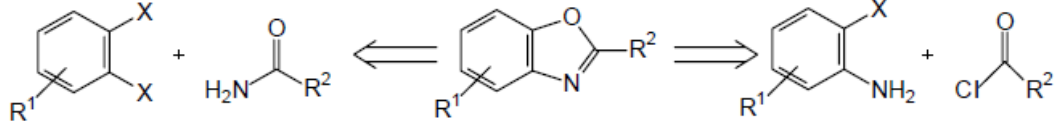
Riley ve ark. (2007) ise, iyot katalizörlüğünde 2-metoksitiyobenzamidlerden benzotiyazol elde etmek isterken beklenmedik şekilde benzoksazol türevleri sentezlemişlerdir. Tiyobenzamid ve NaH'ü kuru benzen içerisinde 15 dakika geri soğutucu altında ısıtıp bu karışıma iyot (I<sub>2</sub>) ekleyerek 2 saat daha geri soğutucu altında ısıtmış ve 2-fenilbenzoksazol türevlerini ana ürün olarak elde etmişlerdir. Bu çalışma sonucunda, ortamda *o*-alkoksi veya ester grubu içeren tiyobenzamidler olduğunda benzotiyazollerin değil benzoksazollerin oluştuğu gözlenmiştir. Reaksiyon mekanizması aşağıda gösterilmiştir (Şekil 1.84.).



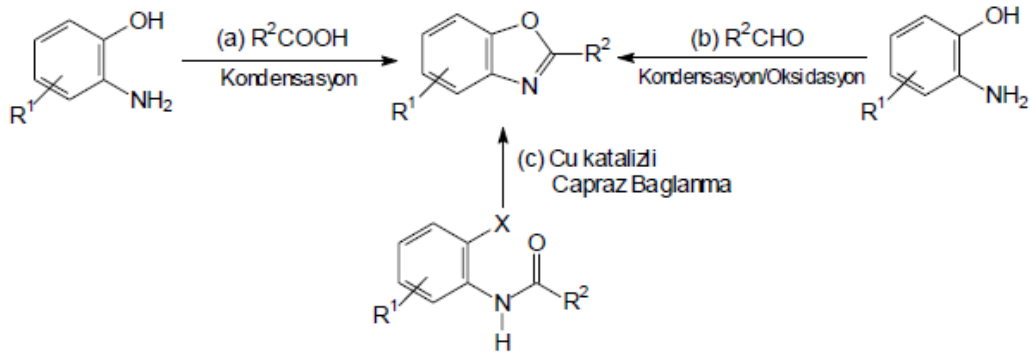
**Şekil 1.84.** Riley ve ark.'nın benzoksazol halkası sentezi ve sentez mekanizması.

Benzoksazol sentezinde iki adet “domino yaklaşımı” geliştirilmiştir. Bunlardan ilkinde, benzoksazol halkasındaki Ar-N bağınyı oluşturan primer amidlerle 1,2-dihaloarenlerin bakır katalizörü eşliğinde molekül içi çapraz bağlarla bağlanması ve ardından yine bakır katalizörlüğünde moleküllerarası siklizasyonla Ar-O bağınyın oluşmasıdır (Şekil 1.86.). Benzoksazollerin 1,2-dibromobenzenle olan reaksiyonu yüksek verimle gerçekleşir ancak, bu reaksiyon 3,4-dibromotoluenle olduğunda rejyoselektif değildir. Bununla birlikte bu yöntem 1,2-dihaloarenler tarafından sınırlandırılır. Bu sınırlandırmaların sonucu olarak, daha basit bir alternatif domino stratejisi geliştirilmiştir. Bu yaklaşımda da, 2-bromoanilin, açılklorürlerle  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , katalitik  $\text{CuI}$  ve açillenmeyen bir ligant olan 1,10-fenantrolin varlığında reaksiyona sokulur. Bu koşullar altında vanilinin başlangıçtaki açilasyonunu, bakır katalizli 2-haloanilidinin moleküller arası siklizasyonla benzoksazol halkasındaki Ar-O bağınyı oluşturması takip etmektedir. Mikrodalga kullanılarak gerçekleştirilen optimize edilmiş koşullarda reaksiyon süresi geleneksel ısıtmaya oranla çok daha kısadır (210 °C-15 dak. Buna karşın geleneksel yolla 95 °C-24 saatte elde ediliyor). Başlangıç olarak 2-aminofenollerin kullanıldığı benzoksazol sentezlerinin oluşum stratejisi bu

bakır katalizli yaklaşımları tamamlamaktadır (Virre ve ark., 2008; Spatz ve ark., 2007) (Şekil 1.85.).



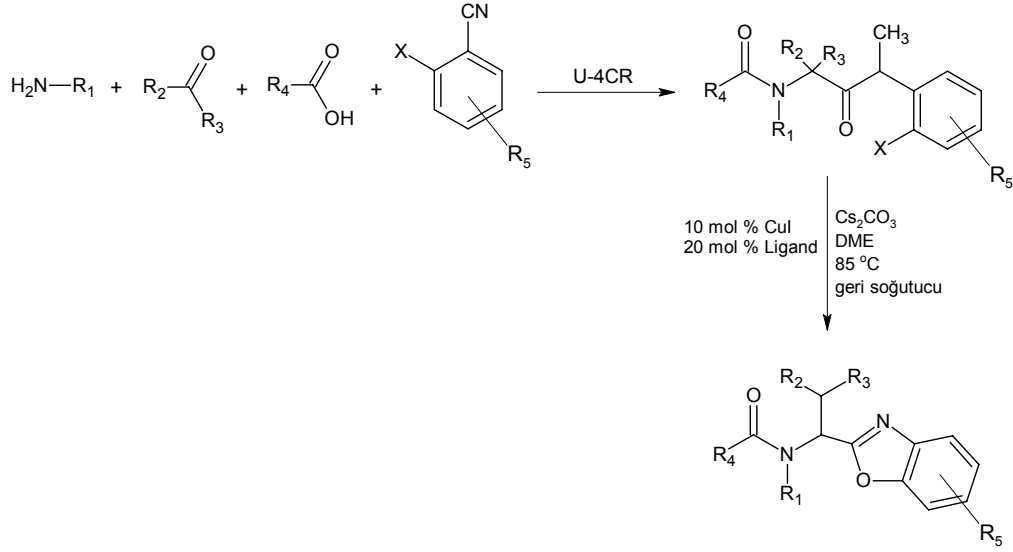
Şekil 1.85. Virre ve ark.'nın benzoksazol sentezi.



(a,b) 2-aminofenollerden benzoksazolollerin klasik sentez yolları (c) benzoksazolollerin 2-haloanilidinlerden bakır katalizörü eşliğinde moleküller arası çapraz bağlanma yoluyla sentezi.

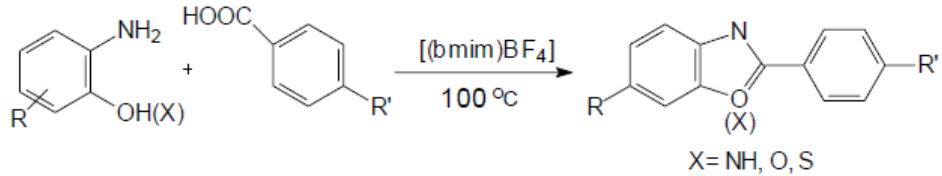
Şekil 1.86. Virre ve ark.'nın benzoksazol sentezinde “Domino Yaklaşımı Stratejisi ” doğrultusunda gerçekleştirdiği Cu katalizli çapraz bağlanma reaksiyonu.

Spatz ve ark. (2007), Ugi-4CR reaksiyonunu bakır katalizörlüğünde molekül içi siklizasyon reaksiyonu ile birleştirip benzoksazol sentezi gerçekleştirmişlerdir. Orto-bromofenilizosiyanürlerin alifatik, fenilik ve benzilik aminler ile aldehytler, ketonlar ve alifatik ve aromatik asitlerin muamelesi ile ürün verdiği halde flor ve klorofenilizosiyanürlerin kullanımı halinde siklizasyon reaksiyonunun gerçekleşmediği bildirilmiştir (Şekil 1.87.).



**Şekil 1.87.** Spatz ve arkadaşları (2007) tarafından benzoksazol eldesi.

Son yıllarda, iyonik sıvılar yüksek çözücülükleri, düşük buhar basınçları ve kolay geri kazanımlarıyla organik sentezlerde gerek çözücü gerekse katalizör olarak sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Bu doğrultuda, benzotiyazol, benzimidazol ve benzoksazollerin yüksek sıcaklıkta, atmosfer basıncında iyonik sıvı 1-bütül-3-metylimidazolyum tetrafloroborat  $[(\text{bmim})\text{BF}_4]$  kullanılarak uygun karboksilik asitlerle 2-aminofenol, 2-aminotiyofenol, ve 1,2-fenilendiaminin kondensasyonu sonucunda hızlı ve yüksek verimle sentezleri gerçekleştirilmiştir (Maradolla ve ark.,2008) (Şekil 1.88.).

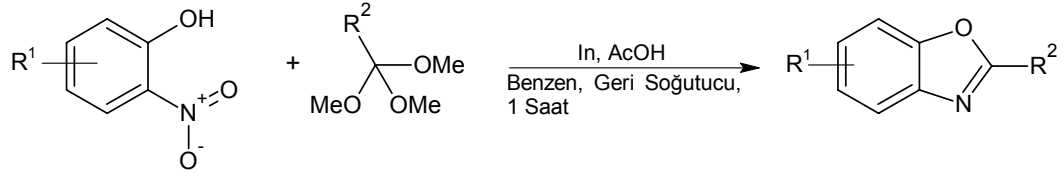


**Şekil 1.88.** Maradolla ve ark.'nın benzoksazol sentezi.

Lee ve ark. (2009), 2-nitrofenollerin ortoesterler ile indiyum/asetik asit varlığında benzen içerisinde heterosiklizasyon reaksiyonu ile benzoksazol türevleri sentezlemişlerdir. Reaksiyonda 2-nitrofenolün trimetil ortoasetat veya trimetil

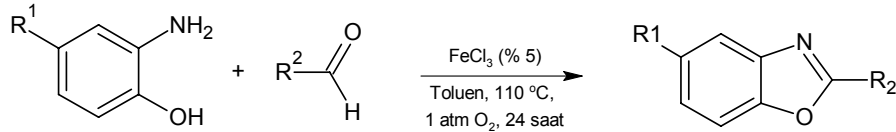


ortobenzoat reaksiyonunun trimetil ortoformat ile reaksiyonuna oranla daha verimli gerçekleştiği de bildirilmiştir (Şekil 1.89.).



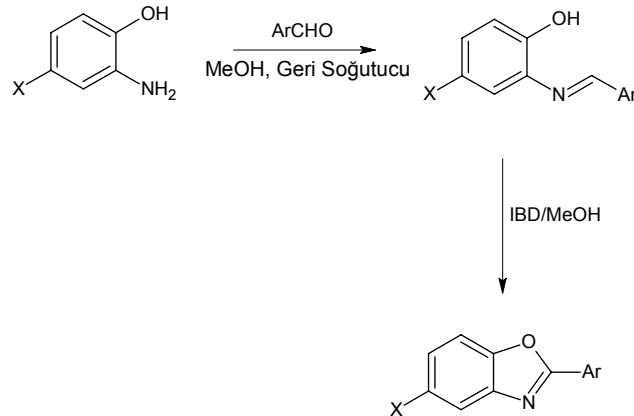
Şekil 1.89. Lee ve arkadaşları (2009) tarafından gerçekleştirilen benzoksazol eldesi

Cao ve ark. (2010), toluen, FeCl<sub>3</sub>, 2-aminofenol ve benzaldehit karışımını 1 atm O<sub>2</sub> basınçta 110 °C de 24 saat karıştırdıktan sonra karışımı oda sıcaklığına soğutup kısa silika jel kolonundan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>'yi mobil faz olarak kullanarak filtre ettikten sonra çözücüyü buharlaştırıp kalan çökeleği flaş kromatografi ile saflaştırılarak bazı benzoksazol türevleri elde etmişlerdir (Şekil 1.90.).



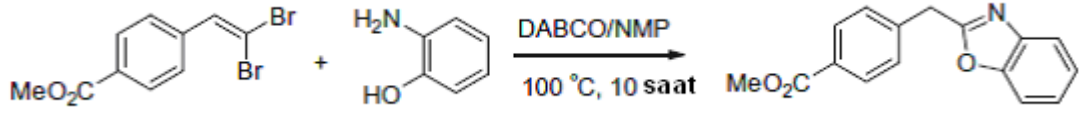
Şekil 1.90. Cao ve arkadaşları (2010) tarafından bazı benzoksazol türevlerinin eldesi.

Kumar ve ark. (2010), Schiff bazlarının metanol içerisinde iyodobenzen diasetat ile muamele edilmesi ile 2- aril/hetaril benzoksazol türevleri sentezlemiştir. (Şekil 1.91.)



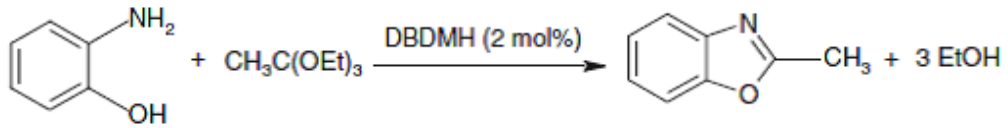
Şekil 1.91. Kumar ve ark.(2010) tarafından benzoksazol eldesi

Tao ve ark. (2010), süstitüe 1,1 dibromalkenin 2-aminofenol ile reaksiyonundan 2-(4-metoksikarbonil)benzil benzoksazolü sentezlemişlerdir (Şekil 1.92.).



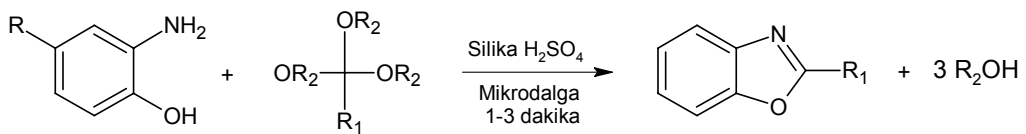
Şekil 1.92. Tao ve arkadaşları (2010) tarafından benzoksazolü eldesi

Hojati ve ark. (2011), ortoesterlerin o-hidroksi anilin ile 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoin katalizörlüğündeki kondansasyonu sonucu 2-metilbenzoksazolü sentezlemişlerdir (Şekil 1.93.).



Şekil 1.93. Hojati ve arkadaşları (2011) tarafından benzoksazolü eldesi.

Anand ve arkadaşları (2011) mikrodalga teknolojisi kullanarak trialkil ortoesterlerin orto-aminofenoller ile silika sülfirik asit varlığında işlem görmesi ile bazı süstitüe benzoksazol türevleri elde etmişlerdir (Şekil 1.94.).



Şekil 1.94. Anand ve arkadaşları (2011) tarafından süstitüebenzoksazolü eldesi.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

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

#### 2.1.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Analizleri, R<sub>f</sub> Tayinleri

Sentez çalışmaları sırasında, reaksiyonu izlemek ve ürünün saflığı kontrol etmek amacıyla İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Uygulamada Silica gel 60 F<sub>254</sub> kaplı alüminyum plaklar (Merck) kullanılmış ve lekelerin belirlenmesi için 254 ve 366 nm dalga boyundaki UV ışığından faydalanılmıştır (Camag UV Lambası). İTK analizleri ve R<sub>f</sub> tayinleri sırasında kullanılan solvan sistemleri aşağıda verilmiştir:

S1= etil asetat : n-hekzan (2:1)

S2= kloroform : metanol (20:1)

### 2.1.2. Erime Noktası Tayinleri

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Electrothermal 9100 cihazı ile tayin edilmiştir.

### 2.1.3. Nükleer Manyetik Rezonans Analizleri (<sup>1</sup>H-NMR Spektrumları)

Analizler, Varian Mercury 400 MHz High Performance Digital FT-NMR Spektrometre cihazı ile yapılmıştır. İç standart madde olarak tetrametilsilan (TMS), çözücü olarak kloroform-*d* (CDCl<sub>3</sub>) ve dimetilsülfoksit-*d*<sub>6</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) kullanılmıştır.

### 2.1.4. Kütle Analizleri (Kütle Spektrumları)

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

### 2.1.5. İnfrared Analizleri (IR Spektrumları)

İnfrared analizler, Mattson FT/IR-1000 Fourier cihazı ile KBr disk yöntemi uygulanarak gerçekleştirilmiştir.

### 2.1.6. Elementel Analizler

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

### 2.1.7. Sentez, Saflaştırma ve Analiz İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu amaçla kullanılan kimyasal bileşikler şu şekildedir; 4-florobenzoik asit (Fluka), 4-bütoksibenzoik asit (Acros), 4-etilbenzoik asit (Fluka), 4-metoksifenilasetik asit (Acros), 4-nitrobenzoik asit (Fluka), 4-florofenilasetik asit (Merck), p-tolilasetik asit

(Fluka), 4-bromofenilasetikasit (Aldrich), 4-klorofenilasetikasit (Merck), Fenilasetikasit (Acros), 4-bütilbenzoikasit (Acros), 4-fenilbütirik asit (Merck), 4-aminobenzoik asit (Aldrich), (3-amino-4-hidroksifenil)etilsülfon (Aldrich), polifosforik asit (Riedel-de Haen), dietileter (Riedel-de Haen), sodyum bikarbonat (Riedel-de Haen), sodyum hidroksit (Riedel-de Haen), etil asetat (Merck), n-hekzan (Merck), kloroform (Riedel-de Haen), metanol (Merck), dimetilsülfoksit-*d6* (DMSO-*d6*) (Riedel-de Haen), kloroform-*d* (Merck), benzen (Riedel-de Haen), tiyonil klorür (Riedel-de Haen), hidroklorik asit (Riedel-de Haen), Etanol (Riedel-de Haen).

## **2.2. Elde Edilen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki İncelemelerinde Kullanılan Gereçler**

### **2.2.1. Kullanılan Besiyerleri ve Kimyasal Maddeler**

Bu amaçla kullanılan gereçler şu şekildedir; Mueller–Hinton Agar (MHA) (Merck), Mueller–Hinton Broth (MHB) (Merck), Sabouraud Dextrose Broth (SDB) (Merck), Sabouraud Dextrose Agar (SDA) (Merck), RPMI-1640 medium besiyeri (Sigma), 3-[N-morfolino]-propansülfonik asit (MOPS), dimetilsülfoksit (DMSO) (Merck).

### **2.2.2. Standart Antibiyotik Maddeler**

Mikrobiyolojik etki incelemesinde kullanılan standartlar; meropenem (Astra Zeneca), ampisilin trihidrat (Mustafa Nevzat İlaç), seftriakson (Mustafa Nevzat İlaç), gentamisin sülfat (Paninkret Chem.-Pharm.), tetrasiklin (Mustafa Nevzat İlaç), ofloksasin (Zhejiang Huangyan East Asia Chemical CO. Ltd.), flukonazol (Sigma) ve amfoterisin B (Bristol Myers Squibb) olmuştur.

### **2.2.3. Mikroorganizmalar**

Elde edilen bileşiklerin mikrobiyolojik etkilerinin incelenmesi için kullanılan mikroorganizmalar Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan temin edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antibakteriyel aktiviteleri

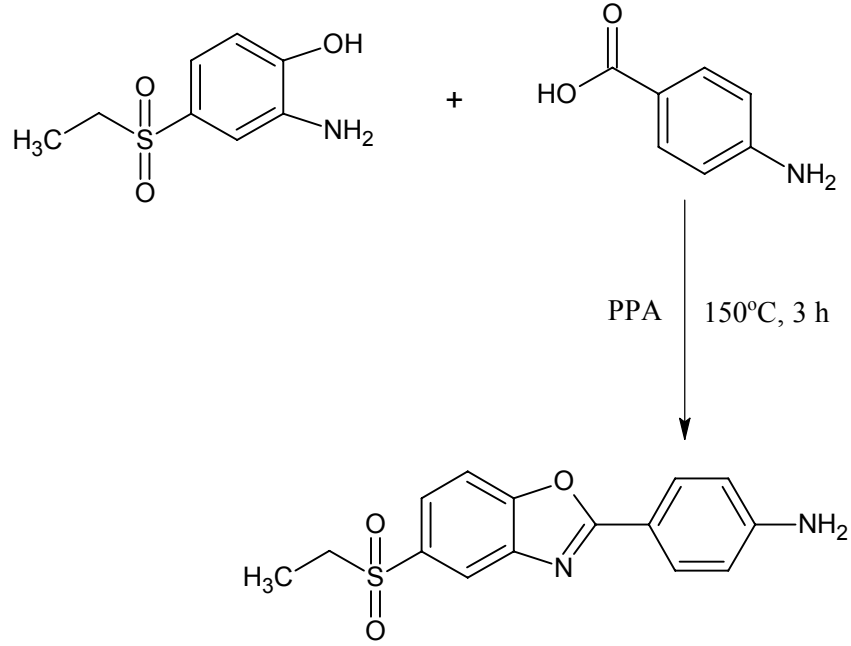
Gram Pozitif bakterilerden; *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *S. aureus* izolatu (metisiline dirençli -MRSA-), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *E. faecalis* izolatu (vankomisine dirençli -VRE-) ve Gram Negatif bakterilerden; *Escherichia coli* ATCC 25922, *E. coli* izolatu (geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi –GSBL- içerir), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *P. aeruginosa* izolatu (gentamisine dirençli) uzerinde denenmiştir. Antifungal aktivite için ise, *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Candida krusei* ATCC 6258'den yararlanılmıştır.

### 2.3. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Saflaştırma Yöntemleri

#### 2.3.1. Elde Edilen 2-(4-Aminofenil)-5-etilsülfonil-benzoksazol Bileşiğinin Sentezi, Reaksiyon Denklemi ve Saflaştırma Yöntemi (Yöntem A)

Hedeflenen bileşiğe ulaşmak üzere 201.24 mg (1 mmol) (3-amino-4-hidroksifenil) etil sülfon, 137.14 mg (1 mmol) 4-aminobenzoik asit ve polifosforik asit (PPA) içerisinde 150°C'de 3 saat geri çeviren dik soğutucu altında karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon iğeriği buza döküldü ve % 10'luk NaOH çözeltilisi ile turnusol kağıdı ile kontrol edilerek ortam alkali yapıldı. Ortamın alkali olması ile çözeltili içerisinde oluşan çökelek düz süzgeç kağıdından süzülerek alındı. Çökelek, etanolde ısıtılarak çözüldü ve aktif kömürden geğirildi. Solvanın fazlası rotarievaporatörde uzaklaştırıldı. Bakiye, etanolden kristallendirildi ve kristaller vakum etüvünde kurutuldu. % 64,83 verimle 196 mg madde elde edildi.

Sentezi yapılan bileşiğin elde ediliş yolu, Şekil 2.1.'de gösterildiği biçimde geręekleřtirildi.



**Şekil 2.1.** 2-(4-Aminofenil)-5-etilsülfolil-benzoksazol bileşiminin elde edilif denkleminin (Yöntem A)

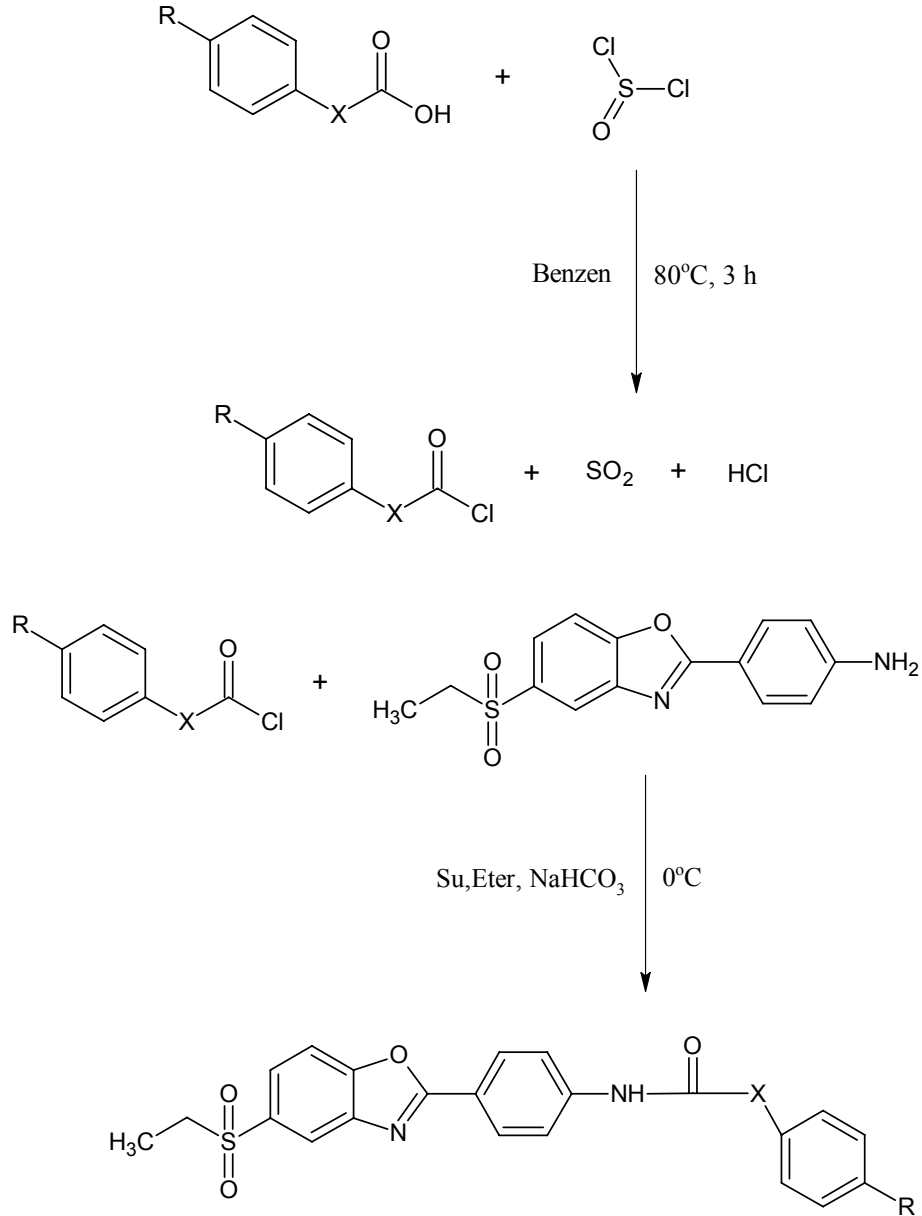
Şekil 2.1.' de belirtilen sentez yönteminin uygulanması sonucunda, başlangıç maddesi olan orijinal ara bileşik sentezlenmiştir. Çalışmada yararlanılan İTK çözücü sistemi (S1): Etil asetat : *n*-Hekzan (2 : 1).

### 2.3.2. Elde Edilen 2-[4-(4-Süstitüe-benzamido/fenilasetamido/bütanamido) fenil]-5- etilsülfolil benzoksazol Türevi Bileşiklerin Sentezleri, Reaksiyon Denklemleri ve Saflaştırma Yöntemleri (Yöntem B)

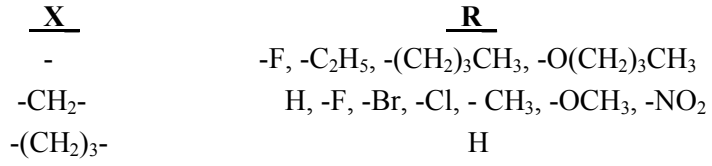
Hedeflenen bileşiklere ulaşmak üzere uygun karboksilik asit (1 mmol) tiyoniklorür (0,3 ml) ile benzen (0,5 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında 80 °C'de 3 saat süre ile manyetik karıştırıcıda ısıtıldı. Süre bitiminde çözücü ve tiyoniklorürün aşırısı indirgenmiş basınç altında rotarievaporatörde uzaklaştırıldı. Bakiye, anhidr dietileter (1 ml) içinde çözüldü. Elde edilen çözelti, buz banyosunda soğutulan 2-(4-Aminofenil)-5-etilsülfolil-benzoksazol (1 mmol), sodyum bikarbonat (2 mmol), eter (1 ml) ve su (1 ml) dan oluşan karışım üzerine damla damla ilave edildi. Karışım bir gece buz banyosunda karıştırıldı ve süzöldü. Bakiye, sırasıyla su, 2N HCl, su ve eter

ile yıkandıktan sonra etanol içerisinde çözüldü, daha sonra aktif kömür ile muamele edildi. Bileşik etanolden kristallendirildikten sonra vakum etüvünde kurutuldu.

Sentezi yapılan bileşiklerin elde ediliş yolu, Şekil 2.2.'de gösterildiği biçimde gerçekleştirildi.



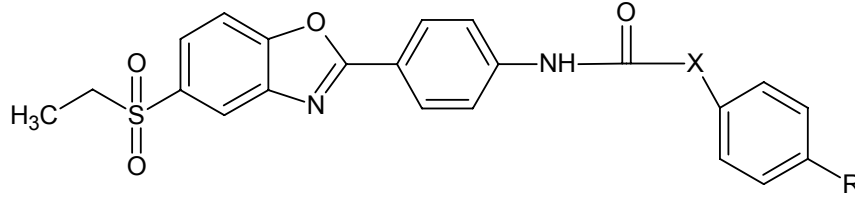




**Şekil 2.2.** 2-[4-(4-Sübstitüe-benzamido/fenilasetamido/bütanamido)fenil]-5-etilsülfonil benzoksazol türevi bileşiklerin elde edilmiş denklemi (Yöntem B)

Şekil 2.2.'de belirtilen sentez yönteminin uygulanması sonucunda, 7 tanesi fenilasetamido, 4 tanesi benzamido ve 1 tanesi de bütanamido grubu taşıyan, 12 adet yeni benzoksazol türevi bileşik sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bu bileşikler Tablo 2.1.'de verilmiştir. Çalışmada yararlanılan İTK çözücü sistemi (S1): Etil asetat : *n*-Hekzan (2 : 1) ve (S2): Kloroform : Metanol (20 : 1).

**Çizelge 2.1.** Tez çalışmasında sentezlenen benzoksazol türevi bileşikler



| No | Sübstitüentler                     |   |
|----|------------------------------------|---|
|    | -X-                                | -R  |
| 1  | -                                  | -F  |
| 2  | -                                  | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> |
| 3  | -                                  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                    |
| 4  | -CH <sub>2</sub> -                 | -OCH <sub>3</sub>                                 |
| 5  | -CH <sub>2</sub> -                 | -NO <sub>2</sub>                                  |
| 6  | -CH <sub>2</sub> -                 | -F  |
| 7  | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>3</sub>                                  |
| 8  | -CH <sub>2</sub> -                 | -Br   |
| 9  | -CH <sub>2</sub> -                 | -Cl   |
| 10 | -CH <sub>2</sub> -                 | H   |
| 11 | -                                  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>  |
| 12 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - | H   |
| 13 |                                    |   |

## 2.4. Elde Edilen Bileşiklerin Yapı Analiz Yöntemleri

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

Bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları dimetilsülfoksit-*d*<sub>6</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) veya kloroform-*d* (CDCl<sub>3</sub>-*d*)'da çözülerek alınmıştır. Bu çözücüler %100 döterolanmış olmayıp %98-99,8 oranından döteryum içerdiklerinden spektrumlarda çözücülerin döterolanmamış formlarının da pikleri mevcuttur. CDCl<sub>3</sub> ile çözülen bileşiklerin 7,2-7,3 ppm aralığında gözlenen pik, çözücü içindeki döterolanmamış CHCl<sub>3</sub>'den, DMSO-*d*<sub>6</sub> ile çözülen bileşiklerin 2,25-2,35 ppm aralığında gözlenen pik, çözücü içindeki döterolanmamış DMSO'dan ileri gelmektedir. Ayrıca CDCl<sub>3</sub> ile yapılan analizlerde 1-2 ppm'deki pikler ve DMSO-*d*<sub>6</sub> ile yapılan analizlerde 3,35-3,60 ppm aralığında gözlenen pik çözücü içindeki sudan ileri gelen piklerdir.

10,327-10,731 ppm arasında NH(CO-NH) protonları gözlenmiştir. Yalnızca CDCl<sub>3</sub>'te çözünen 11 nolu bileşikte N-H piki 8,048 ppm de gözlenerek diamanyetik kayma göstermiştir. Etilsülfonil yapısındaki CH<sub>3</sub> protonları 1,086-1,404 ppm, CH<sub>2</sub> protonları 2,648-3,420 ppm arasında DMSO'ya ait DMSO içindeki sudan kaynaklanan piklerle çakışık, çoğu spektrumda multipler yarılma ile gözlenmiştir. Sentez sonuç ürünleri için başlangıç maddesi olarak sentezlenen 13 numaralı bileşikte NH<sub>2</sub> protonları 6,185 ppm'de gözlenmiştir.

Benzoksazol halkasına 2. konumundan bağlı süstitüe fenil ve amid fonksiyonlu grubuna bağlı diğer süstitüe fenil halkasındaki aromatik protonlar 6,5-8,3 ppm aralığında gözlenmiştir.

Benzoksazol halkasının 4. konumundaki proton 8,223-8,302 ppm aralığında, dublet ve  $J_{4,6} = 1,2-2,0$  Hz aralığındaki değerlerde, 6 numaralı proton ise 7,875-7,939 ppm aralığında çoğunlukla dd ve  $J_{6,4} = 1,6-2,0$  Hz ve  $J_{6,7} = 8,0-8,8$  Hz aralığındaki değerlerde gözlenmiştir. Benzoksazol halkasının 7. konumundaki proton 7,719-8,102 ppm aralığında  $J_{7,6} = 8,0-8,8$  Hz değerinde gözlenmiştir.

4, 5, 6, 7, 8, 9 ve 10 numaralı asetamido yapısı içeren bileşiklerde asetamido grubundaki CH<sub>2</sub> protonları 3,658-3,933 ppm aralığında gözlenmiştir. 7 numaralı bileşikteki aromatik halkaya doğrudan bağlı CH<sub>3</sub> protonları 2,281 ppm'de, 4 numaralı bileşikte heteroatoma bağlı CH<sub>3</sub> protonları ise 3,295-3,365 ppm aralığında gözlenmiştir.

12 numaralı bileşikteki bütanamido yapısındaki alifatik CH<sub>2</sub> protonları 1,909-2,668 ppm aralığında, 3 numaralı bileşikteki aromatik halkaya bağlı CH<sub>2</sub> protonları 3,314-3,394 ppm ve CH<sub>3</sub> protonları 1,199 ppm'de görülmüştür.

2 numaralı bileşikteki OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub> yapısındaki CH<sub>2</sub> alifatik protonlarından heteroatoma direkt bağlı CH<sub>2</sub> protonu 4,056-4,089 ppm aralığında pik verirken diğer CH<sub>2</sub> protonları 1,432-1753 ppm aralığında pik vermiştir. 11 numaralı bileşikte C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>'daki CH<sub>3</sub> protonları 0,930-0,966 ppm ve CH<sub>2</sub> protonları 1,367-2,718 ppm aralığında pik vermiştir.

#### 2.4.2. Sentezlenen Bileşiklerin Kütle Spektral Analiz Yöntemleri

Kütle spektral analizleri, Elektrosprey İyonizasyon (ESI) Yöntemi uygulanarak yapılmıştır. ESI yönteminde numune polar ve uçucu bir çözücüde çözülerek cihaza verilir ve iyonlaşan molekül protonize olarak dedektöre ulaştığı için moleküler iyon piki M<sup>+</sup>+H olarak gözlenmektedir. Ancak bazı bileşiklerde (M<sup>+</sup>) gözlenebilmektedir. Ek olarak, bazı spektrumlarda gözlenen M<sup>+</sup>+H+1 pikleri, moleküldeki <sup>12</sup>C atomunun <sup>13</sup>C izotopu ile yer değiştirdiği anlamına gelmektedir. Brom ve Klor gibi, izotoplarının bağıl bollukları birbirine oldukça yakın hatta eşit olan, atomları içeren bileşiklerde de M<sup>+</sup>+H+2 pikleri gözlenmiştir.

#### 2.4.3. Sentezlenen Bileşiklerin IR Spektral Analiz Yöntemleri

Bileşiklerin IR spektral analizleri KBr Disk Yöntemi uygulanarak yapılmıştır. Spektrumlarında genel olarak gözlenen absorpsiyon bantları (cm<sup>-1</sup>) şu şekildedir; 3388-3345: N-H (CONH) gerilim bandı; 3250-2900: aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim

bantları; 1700-1653: C=O (CONH) (Amid-I) gerilim bandı; 1620-1606: C=C (Ar) gerilim bantları; 1570-1504: N-H (CONH) (Amid-II) eğilim ve C=N (Ar) gerilim bantları; 1490-1454: Oksazol halka vibrasyonu; 1413-1408: C-N (CONH) (Amid-III) gerilim bandı; 1315-1292: SO<sub>2</sub> asimetrik gerilim bandı; 1136-1122: SO<sub>2</sub> simetrik gerilim bandı; 1258-1179: C-O-C gerilim bandı; 976-611: Ar-H düzlem dışı eğilim bandı; 1134-1104: Ar-F gerilim bandı; 1067: Ar-Br gerilim bandı; 1087: Ar-Cl gerilim bandı; 1347: Ar-NO<sub>2</sub> asimetrik gerilim bandı; 1160: Ar-NO<sub>2</sub> simetrik gerilim bandı; 3445-3212: N-H primer amin asimetrik ve simetrik gerilim bantları; 1457: N-H primer amin düzlem içi eğilim bandı.

#### 2.4.4. Sentezlenen Bileşiklerin Elementel Analiz Yöntemleri

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

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

Mikrobiyolojik çalışmalarda *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Candida krusei* ATCC 6258 standart suşları ve bu mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere dirençli olduğu bilinen izolatları kullanılmıştır.

Yöntemde bakteriler için MHB, mantarlar için 3-[N-morfolino]-propansülfonik asit (MOPS) ile tamponlanmış RPMI 1640 besiyeri kullanılmıştır.

---

\* 11 nolu bileşikte C atomu miktarı ‰ ±4'lük sınırı aşmaktadır.

Mikroorganizmalar saflıklarının ve canlılıklarının kontrolü için en az 2 kez pasajlanmıştır. Minimum inhibisyon değerleri (MİK) 96 kuyucuklu mikropleytlerde mikrodilüsyon yöntemi ile tespit edilmiştir. Tüm kuyucuklara 100µl besiyeri koyulduktan sonra her maddenin 1024 µg/ml solüsyonundan ilk kuyucuklara eklenip çift katlı dilüsyon yapılmış ve 4 µg/ml solüsyona kadar dilüsyon işlemine devam edilmiştir. Bakteriyel duyarlılık testi CLSI M100-S16 standartlarına (CLSI, 2006b) uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

İnokülasyon için kullanılacak olan bakteri süspansiyonları ( $10^6$  CFU/ml), McFarland 0.5 standardı kullanılarak hazırlanan ve  $10^8$  CFU/ml bakteri içeren süspansiyonun sulandırılması ile hazırlanmıştır. İnokülasyon sonrası bakteri hücrelerin son yoğunluğu  $10^5$  CFU/ml'dir. Mikropleytler 37 °C'de 24 saat nemli ortamda inkübe edilmiş ve 24 saatlik inkübasyon sonunda Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) değerleri tespit edilmiştir. Deneyin her aşaması 3 kez tekrarlanmıştır. İnkübasyon sonrası üremenin olduğu ilk kuyucuktan bir önceki kuyucuktaki madde miktarı MİK değeri olarak tespit edilmiştir.

İnokülasyon için kullanılacak olan *Candida* süspansiyonu ( $10^4$  CFU/ml), McFarland 0.5 standardı kullanılarak hazırlanan ve  $10^6$  CFU/ml maya içeren süspansiyonun sulandırılması ile hazırlanmıştır. İnokülasyon sonrası maya hücrelerin son yoğunluğu  $10^3$  CFU/ml'dir. Mikropleytler 35 °C'de 48 saat nemli ortamda inkübe edilmiş ve 48 saatlik inkübasyon sonunda MİK değerleri tespit edilmiştir. Deneyin her aşaması 3 kez tekrarlanmıştır. İnkübasyon sonrası üremenin olduğu ilk kuyucuktan bir önceki kuyucuktaki madde miktarı MİK değeri olarak tespit edilmiştir.

## 2.5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Mikrobiyolojik Etki İncelemelerinde Kullanılan Mikroorganizmalar ve Özellikleri

### 2.5.1.1. *Pseudomonas aeruginosa*

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

### 2.5.1.2. *Escherichia coli*

Enterobacteriaceae familyasından olan *E. coli*, bugüne kadar üzerinde en çok çalışılmış bakteridir. Gram negatif, basil şeklinde, az hareket eden bir mikroorganizmadır. Optimum üreme sıcaklığı 37 °C'dir. Koli basilleri de birçok şekeri asit ve gaz yaparak parçalarlar; ancak nişastadan gaz oluşturmazlar. Su kaynaklarında, besinlerde ve sıcak kanlı hayvanlarda bağırsak sonu florasında bulunurlar. Bakteriosin salgılamaktadırlar. *Salmonella* ya da *Shigella*'nın sebep olmadığı diyare salgınlarında *E. coli*'den şüphelenilir. *E. coli* normal bağırsak florasında bulunur ve burada diğer flora bakterileri ve organizma ile bir denge

halinde kaldığı sürece hastalık yapmaz. Bu denge bozulduğu anda ortaya çıkabilecek enfeksiyonlar; sistit, piyelit, pyelonefrit, appedisit, peritonit, septisemi, endokardit, yaşlılarda ve çocuklarda epidemik diyaredir. *E. coli* 'nin oluşturduğu hastalıklarda ampisilin, kloramfenikol, tetrasiklinler, polimiksinler, sülfonamidler ve aminoglikozitlerden yararlanılmaktadır (Akman ve Gülmezoğlu, 1980; O'Leary, 1989; Bilgehan, 1992).

### **2.5.1.3. *Staphylococcus aureus***

Micrococaceae familyasından kok şeklinde bir bakteridir. Gram-pozitif, sporsuz, hareketsiz ve kapsülsüzdür (Bilgehan, 1986). Oksijenli ya da oksijensiz olarak 37 °C'de büyüyen, sıcaklığa, kimyasal maddelere ve kuruluğa dirençli mikroorganizmalardır. Büyümeleri için biotine ihtiyaçları yoktur, çoğu penisiline dirençlidir (%80). Koagülaz enzimine sahiptirler; ayrıca kanın hemoliz olmasına sebep olurlar. Doğada oldukça yaygın olarak tozda, toprakta, eşya üzerinde, insan ve hayvan derisinde, ağız ve nazofarinks florasında bulunur. Penisilin keşfinden sonra *S. aureus* enfeksiyonlarının tedavisi kolaylaşmış ancak sonraları penisiline direnç gelişmesi sonucu tedavi zorlaşmıştır. Metisilin, oksasilin, nafsilin gibi penisilinaza dirençli penisilinlerin 1950'lerde keşfi ile bu sorun kısa sürede çözülmüş ise de 1961 yılında metisiline dirençli suşların tespit edildiği bildirilmiş ve bunlar, Metisiline Rezistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) olarak tanımlanmıştır. *S. Aureus* genelde göz, deri, burun, vajina, üretra ve gastrointestinal sistemde sınırlı enfeksiyonlara, bazende hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedir. *S. aureus*'un neden olduğu hastalıklar; abseler, fronkül, sikozi, kan çıbanı, panaris, hidroadenit, göz kapağı iltihabı, arpacık, farenjitler, peritonsiller abse, sepsis, endokardit, perikardit, plevra ampiyemi, osteomyelit, periostit, septik artrit, bursit tromboflebit, otitis media, menenjit, sinuzit, prostatit, perinefritik abse ve besin zehirlenmesidir. Tedavisinde yüksek dozda penisilinler ve ofloksazin kullanılmaktadır (Bilgehan, 1992; O'Leary, 1989; Smith, 1969).

#### 2.5.1.4. *Enterococcus faecalis*

*Enterococcus* familyasından *E. faecalis* insan ve hayvan dışkısında bulunan fekal orijinli bir türdür. *E. faecalis* 'in bazı türlerinin bitkilerde de yaygın olarak bulunması bu bakterilerin sanitasyon indikatörü olarak değerini büyük ölçüde azaltmaktadır. Ancak *E. faecalis* 'in fekal veya fekal olmayan türlerini biyokimyasal testlerle (Litmus Milk besiyerindeki reaksiyonları Melizitoz ve Melibiyoz Broth 'da oluşturduğu fermentasyon tipleri) ayırmanın mümkün olduğu bilinmektedir. *Enterococcus* cinsine ait tüm türler %40 safra tuzu ve %3 NaCl içeren besiyerlerinde gelişebilirken, *Enterococcus faecalis* türleri tuza daha dirençli olup %6.5 tuz konsantrasyonunda gelişebilirler. *E. faecalis* karbonhidratlardan fermentasyon yoluyla başlıca ürün olarak laktik asit ürettiklerinden, çeşitli peynirlerin üretiminde starter kültür olarak kullanılabilirler. *E. faecalis* laktik asit bakterilerinin araştırmalarında fizyolojik çalışmalar bioenerjetik ve membran biyolojisi çalışmalarında model mikroorganizma olarak önemli yere sahiptir. Çoğu vankomisin dirençli enterokoklar (özellikle *E. faecalis* ) penisilin veya ampisiline duyarlıdır (Çiçekler Tok, 2006). Vankomisine dirençli *E. faecalis* infeksiyonları, penisilin alerjisi olmayan hastalarda, 8-12 g/gün ampisilin dozları ile etkin olarak tedavi edilebilir (Kutlu ve Dokuzoğuz, 2004). Linezolid, oksazolidinon sınıfından sentetik bir antibiyotik olup vankomisine dirençli *E. faecalis* 'e karşı bakteriyostatik etki gösterdiği belirtilmektedir. Klinik kullanımdaki antibiyotikleri etkileyen direnç mekanizmaları oksazolidinonları etkilememektedir (Çiçekler Tok, 2006). Ancak linezolid tedavisi sırasında dirençli enterokok suşlarının geliştiğini bildiren yayınlar vardır (Balık ve Birengel, 2003; Kutlu ve Dokuzoğuz, 2004).

#### 2.5.1.5. *Candida albicans*

*C. albicans* mayaya benzeyen, ağız mukozası, bağırsaklar, vajina ve deride doğal olarak bulunan bir mikroorganizmadır. Yenidoğanlarda ve hastane yenidoğan servislerinde görülebilen *C. albicans*'ın doğum sırasında anneden bebeğe geçtiği düşünülmektedir. Antibiyotik tedavisi uygulanan bir hastada normal bakteri florası etkilenip bozulursa, *C. albicans* hastalık etkeni olmaktadır. Ağızda pamukçuk, kadın genital organlarında vulvovajinit, deride kızarıklık, sulanma ve kesecikler, ellerde



şişlikler, tırnaklarda kalınlaşmalar ve oluklar meydana getirirler. İçerisinde antifungal olmayan neredeyse her besiyerinde üreyebilirler. *C. albicans* glukoz, galaktoz ve maltozu fermente ederler ve Germ tüp deneyi pozitifdir. Toprak ve bitkilerden de üretilebilen mantarlar maya fazındayken tek hücrelidir, konağa girdiklerinde basit tomurcuklanma ile oluşan blastosporlar ile çoğalırlar. *C. albicans* hücre duvarında üç önemli yapı yer alır. Bunlar;  $\beta$ -glukan, kitin ve mannoproteinlerdir. Hücre duvarının yapısına katılan bu maddeler tomurcuklanma sırasında önemli rol oynarlar (Aydın, 2004). *C. albicans*, yalancı misel, blastospor (blastokonidiler), klamidospore (klamidokonidiler) ve çok seyrek olarak gerçek misel oluşturarak geliştiği görülür. Klamidospore *C. albicans*'ın en belirgin özelliğidir ve herhangi başka bir candida türü tarafından nadiren meydana getirilir. Tedavide amfoterisin B, ketokonazol, flukonazol, ağızdaki pamukçuklar için %1'lik jansiyan moru, vajinit için *p*-hidroksibenzoik asit esterleri ya da sodyum propiyonat kullanılmaktadır (Smith, 1969).

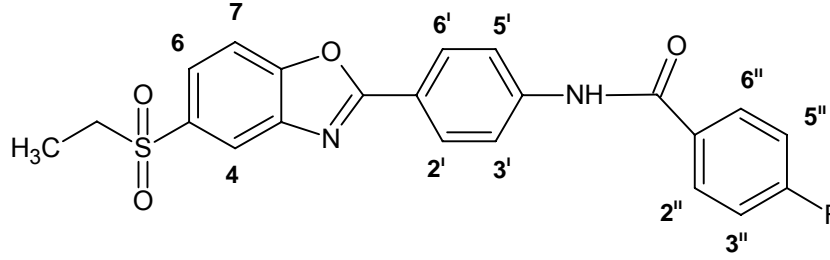
#### 2.5.1.6. *Candida krusei*

Saccharomycetaceae familyasına ait kapsülsüz bir *Candida* türüdür. Nadiren yenidoğan diyareleri ile, bazen de sistemik enfeksiyonlarla ilişkilendirilirler. Sindirim, solunum ve idrar yollarında insanlarda hastalık etkeni olabilmektedirler. Bira, deri, süt ve süt ürünleri, hayvan dışkısı gibi ortamlardan izole edilebilmektedirler. Ayrıca kakao üretiminde, kakao çekirdeklerinin bozulup acı tadının giderilmesinde kullanılmaktadır. Flukonazole karşı dirençlidir. Bu dirençten birinci derecede sorumlu mekanizma ilacın hücre dışına pompalanmasıdır. *C. krusei* genellikle amfoterisin-B'ye duyarlı kabul edilmesine karşın *C. albicans*'a göre polienlerin MİK değerleri daha yüksektir ve çok sayıda yeni bilgi bu türün de önemli orandaki izolatlarının amfoterisin-B'ye dirençli olduğunu bildirmektedir. Amfoterisin-B'ye karşı dirençli olan *C. krusei* enfeksiyonlarına karşı yeni bir antifungal ajan olan kaspofungin tedavide iyi bir seçenek oluşturmaktadır (Ertuğrul ve ark., 2006).

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Analiz Bulguları

##### 3.1.1. 2-[4-(4-Florobenzamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (1)



Yöntem B'ye göre gerçekleştirilen sentezde 0,001 mol 2-(4-Aminofenil)-5-etilsülfonil benzoksazol (Yöntem A'da verilmiştir.), 0,001 mol 4-Florobenzoik asit, 0,001 mol sodyum bikarbonat kullanıldı. Sentez sonunda % 25,03 verimle 106,4 mg saf ürün elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 1,135 (t, 3H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>3</sub> protonları); 3,345-3,405 (m, 2H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>2</sub> protonları); 7,390-7,434 (t, 2H,  $J_{3'',2''}=J_{5'',6''}=8,4$  Hz, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 7,925-7,951 (dd, 1H,  $J_{6,4}=2,0$  Hz,  $J_{6,7}=8,4$  Hz, 6 nolu proton); 8,049-8,102 (m, 5H, 7, 2', 3', 5' ve 6' konumlarındaki protonlar); 8,241-8,262 (d, 2H,  $J_{2'',3''}=J_{6'',5''}=7,2$  Hz, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 8,279-8,284 (d, 1H,  $J_{4,6}=2,0$  Hz, 4 nolu proton); 10,662 (s, 1H, NH protonu).

**IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>;** 3388: N-H (CONH) gerilim bandı, 3102-2939: aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1666: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1606: C=C (Ar) gerilim bandı, 1561-1525: N-H (CONH) (Amid II) eğilim bandı ve C=N gerilim bandı, 1455: oksazol halka vibrasyonu; 1413: C-N (CONH) (Amid III) gerilim bandı, 1250-1238: C-O-C gerilim bantları, 1301: SO<sub>2</sub> (asimetrik)

gerilim bandı, 1137: SO<sub>2</sub> (simetrik) gerilim bandı, 1104: C-F (Ar-F) gerilim bandı, 976-611: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Kütle Spektrumu m/z (%X); 425,36 (M<sup>+</sup>+H)(%100)**

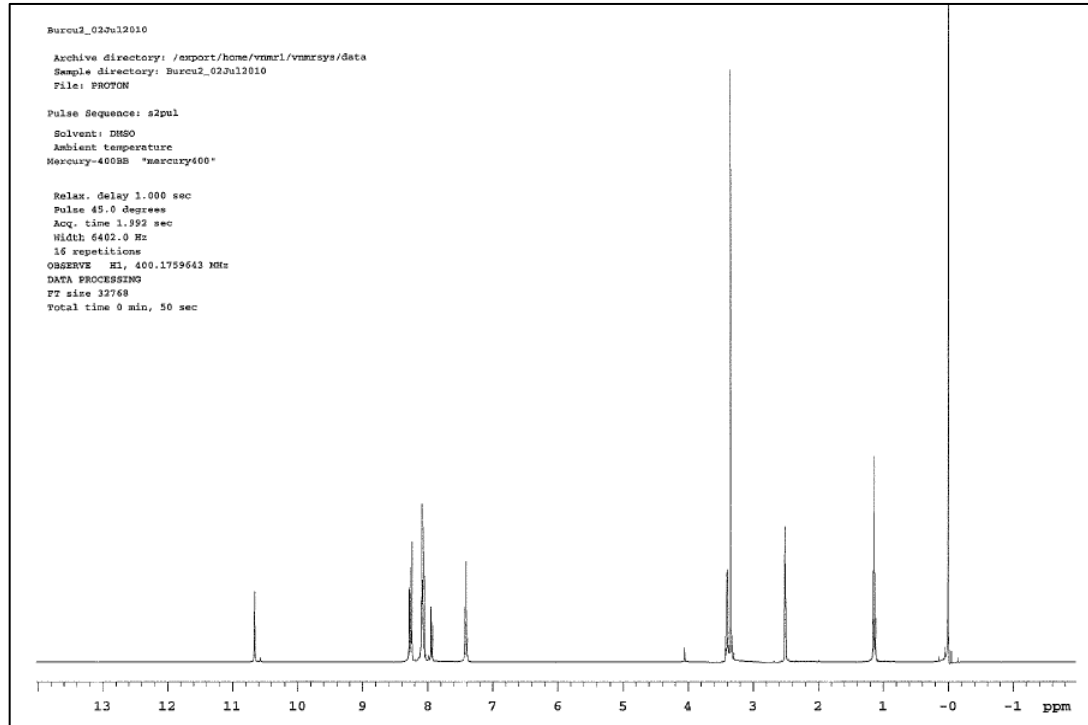
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 62,25; H: 4,04; N: 6,60; S: 7,50  
Bulunan: C: 62,28; H: 4,06; N: 6,66; S: 7,51

**Kapalı Formül :** C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

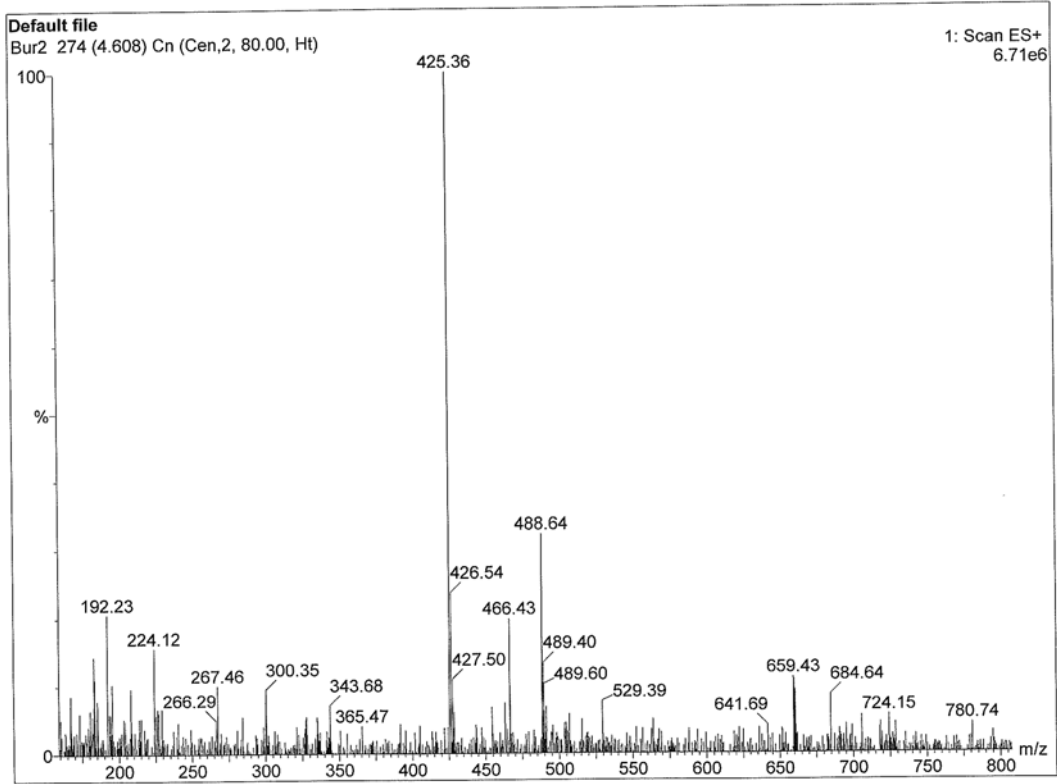
**Molekül Ağırlığı :** 424,44 g/mol

**Erime Noktası :** 259-261 °C

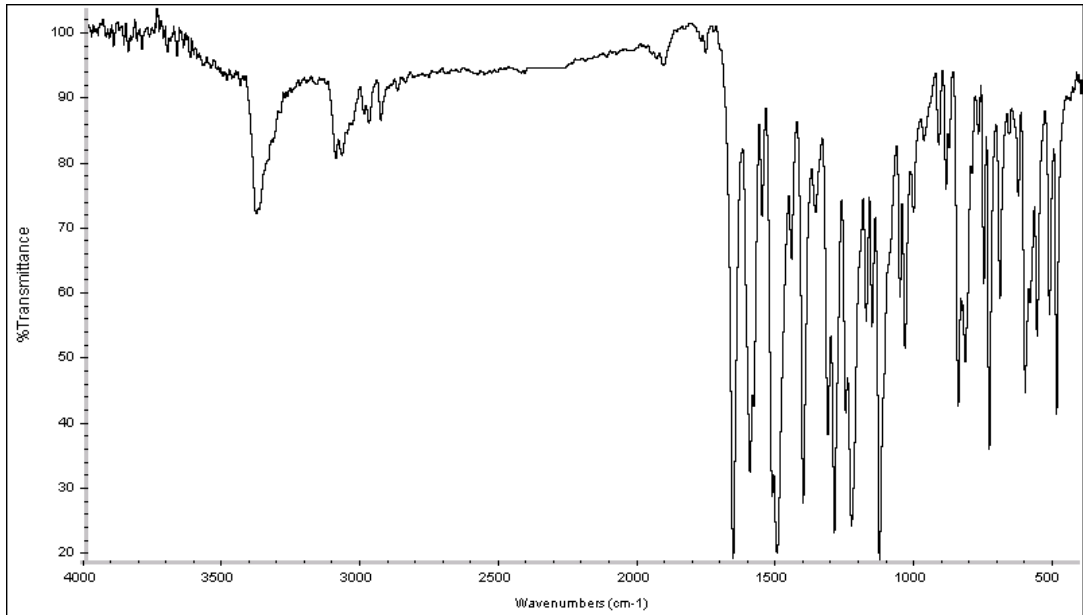
**Rf Değeri :** 0,85 (S1), 0,75 (S2)



**Şekil 3.1.** 1 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H –NMR spektrumu.

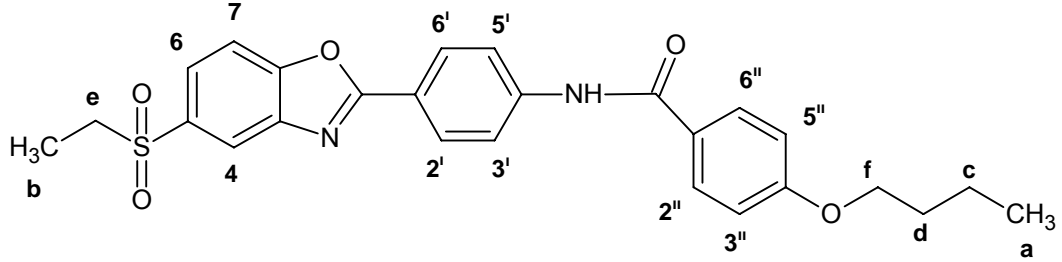


Şekil 3.2. 1 nolu bileşiğin Kütle spektrumu



Şekil 3.3. 1 nolu bileşiğin IR spektrumu

### 3.1.2. 2-[4-(4-Bütoksibenzamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (2)



Yöntem B'ye göre gerçekleştirilen sentezde 0,001 mol 2-(4-Aminofenil)-5-etilsülfonil-benzoksazol (Yöntem A'da verilmiştir.), 0,001 mol 4-Bütoksibenzoik asit, 0,001 mol sodyum bikarbonat kullanıldı. Sentez sonunda % 22,79 verimle 109,1 mg saf ürün elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 0,953 (t, 3H, -OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>'daki CH<sub>3</sub> protonları); 1,133 (t, 3H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>3</sub> protonları); 1,432-1,488 (m, 2H, -OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>'daki -c(CH<sub>2</sub>)- protonları); 1,716-1,753 (m, 2H, -OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>'daki -d(CH<sub>2</sub>)- protonları); 3,339-3,420 (q, 2H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>2</sub> protonları); 4,056-4,089 (t, 2H, -OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>'daki -f(CH<sub>2</sub>)- protonları); 7,074-7,096 (d, 2H,  $J_{3'',2''}=J_{5'',6''}=8,8$  Hz, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 7,920-7,945 (dd, 1H,  $J_{6,4}=2,0$  Hz,  $J_{6,7}=8,2$  Hz, 6 nolu proton); 7,980-8,095 (m, 5H, 7, 2', 3', 5' ve 6' konumlarındaki protonlar); 8,223-8,245 (d, 2H,  $J_{2'',3''}=J_{6'',5''}=8,8$  Hz, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 8,273-8,278 (d, 1H,  $J_{4,6}=2,0$  Hz, 4 nolu proton); 10,477 (s, 1H, NH protonu).

**IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>:** 3354: N-H (CONH) gerilim bandı, 3200-2940: aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1653: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1615: C=C (Ar) gerilim bandı, 1561-1506: N-H (CONH) (Amid II) eğilim bandı ve C=N gerilim bandı, 1458: oksazol halka vibrasyonu; 1408: C-N (CONH) (Amid III) gerilim bandı, 1248-1179: C-O-C gerilim bantları, 1315: SO<sub>2</sub> (asimetrik) gerilim bandı, 1128: SO<sub>2</sub> (simetrik) gerilim bandı, 895-698: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Kütle Spektrumu m/z (%X); 479,52 (M<sup>+</sup>+H)(%100)**

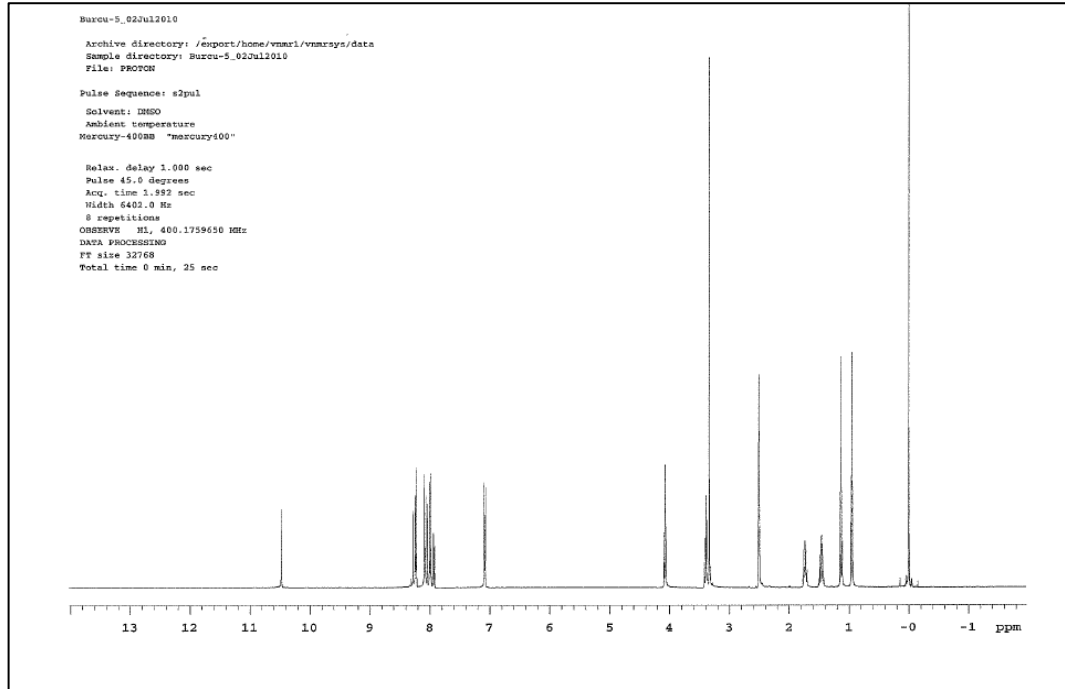
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 65,25; H: 5,48 ; N: 5,85; S: 6,70  
Bulunan: C: 65,43; H: 5,51; N: 5,90; S: 6,69

**Kapalı Formül :** C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

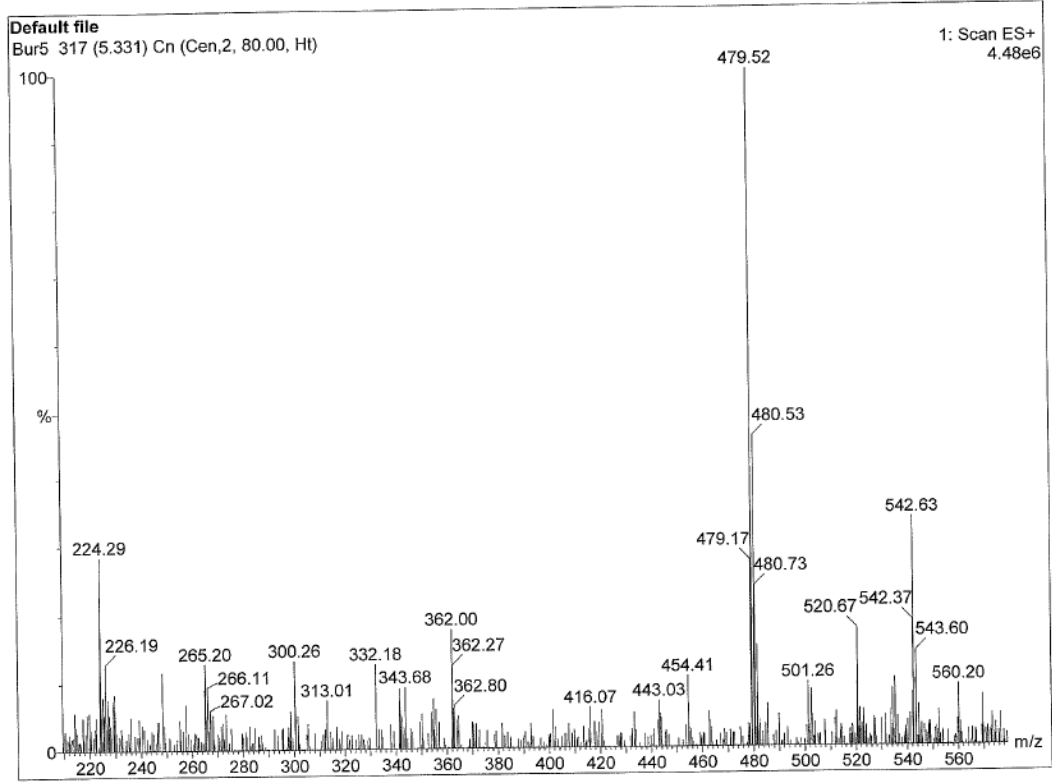
**Molekül Ağırlığı :** 478,55 g/mol

**Erime Noktası :** 265-268 °C

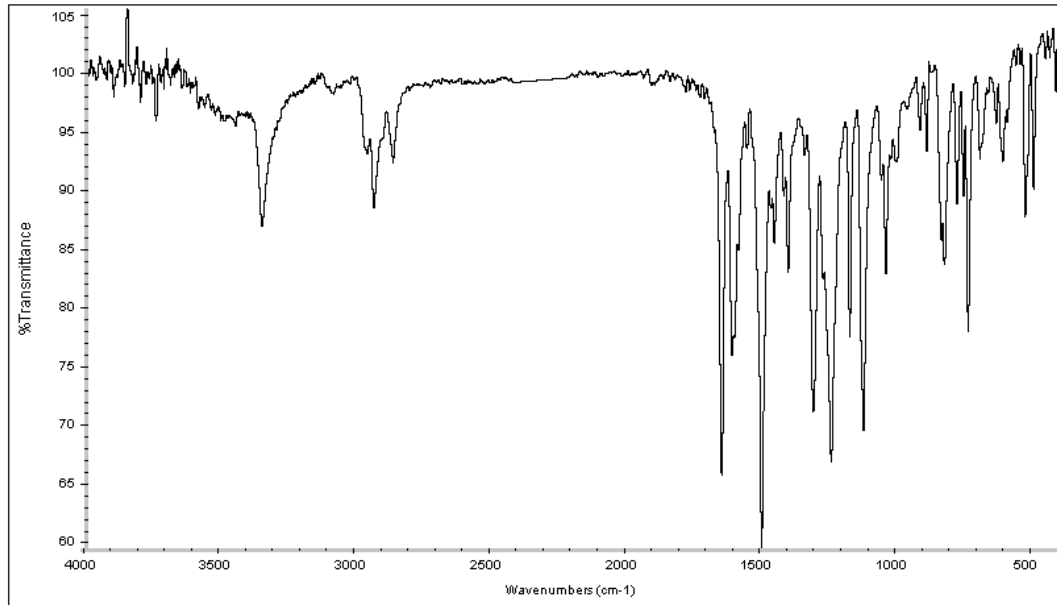
**Rf Değeri :** 0,88 (S1), 0,86 (S2)



**Şekil 3.4.** 2 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H –NMR spektrumu

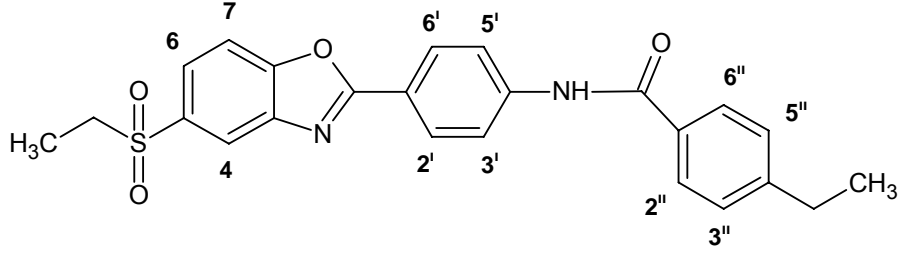


Şekil 3.5. 2 nolu bileşiğin Kütle spektrumu



Şekil 3.6. 2 nolu bileşiğin IR spektrumu

### 3.1.3. 2-[4-(4-Etilbenzamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (3)



Yöntem B'ye göre gerçekleştirilen sentezde 0,001 mol 2-(4-Aminofenil)-5-etilsülfonil-benzoksazol (Yöntem A'da verilmiştir.), 0,001 mol 4-Etilbenzoik asit, 0,001 mol sodyum bikarbonat kullanıldı. Sentez sonunda % 33,37 verimle 145 mg saf ürün elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 1,105 (t, 3H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>3</sub> protonları); 1,199 (t, 3H, Ar-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>3</sub> protonları); 2,648-2,705 (q, 2H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>2</sub> protonları); 3,314-3,394 (q, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>2</sub> protonları); 7,366-7,387 (d, 2H,  $J_{3'',2''}=J_{5'',6''}=8,4$  Hz, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 7,893-7,921 (m, 3H, 6, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 8,020-8,073 (m, 3H, 7, 3' ve 5' konumlarındaki protonlar); 8,205-8,227 (d, 2H,  $J_{2',3'}=J_{6',5'}=8,8$  Hz, 2' ve 6' konumlarındaki protonlar); 8,250-8,254 (d, 1H,  $J_{4,6}=1,6$  Hz, 4 nolu proton); 10,543 (s, 1H, NH protonu).

**IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>:** 3363: N-H (CONH) gerilim bandı, 3200-2935: aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1657: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1615: C=C (Ar) gerilim bandı, 1560-1505: N-H (CONH) (Amid II) eğilim bandı ve C=N gerilim bandı, 1455: oksazol halka vibrasyonu; 1409: C-N (CONH) (Amid III) gerilim bandı, 1258-1242: C-O-C gerilim bantları, 1315: SO<sub>2</sub> (asimetrik) gerilim bandı, 1135: SO<sub>2</sub> (simetrik) gerilim bandı, 922-616: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.



**Kütle Spektromu m/z (%X); 435,62 (M<sup>+</sup>+H)(%100)**

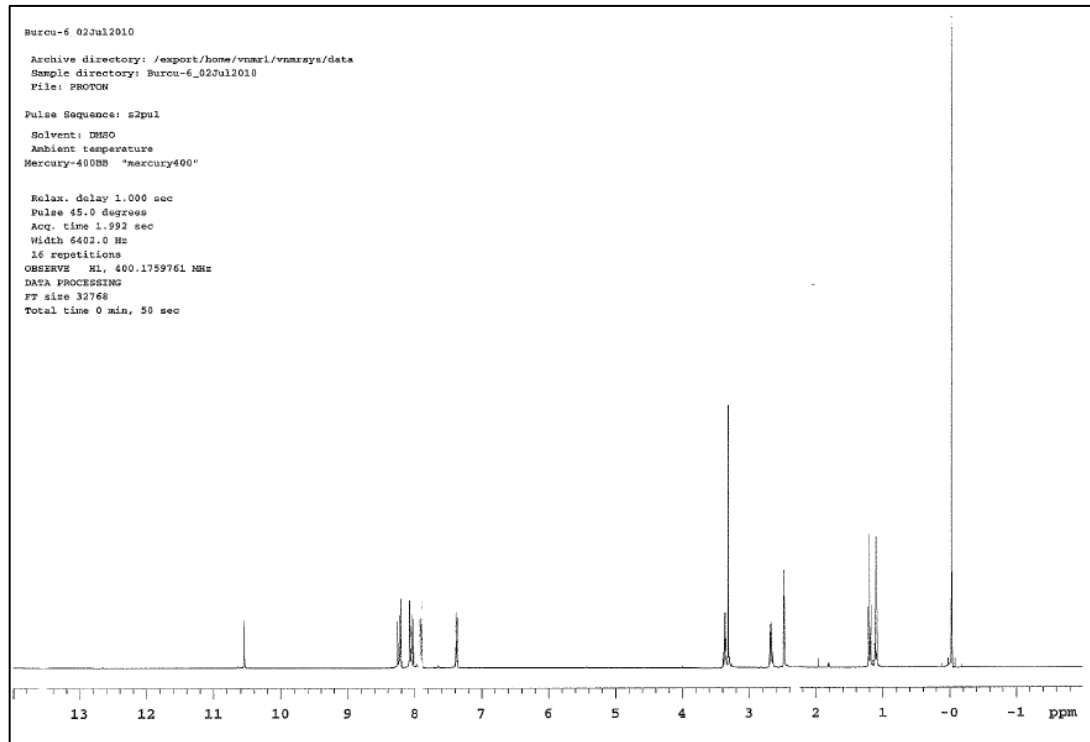
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 66,30; H: 5,10 ; N: 6,44; S: 7,38  
Bulunan: C: 66,65; H: 5,15; N: 6,42; S: 7,31

**Kapalı Formül :** C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

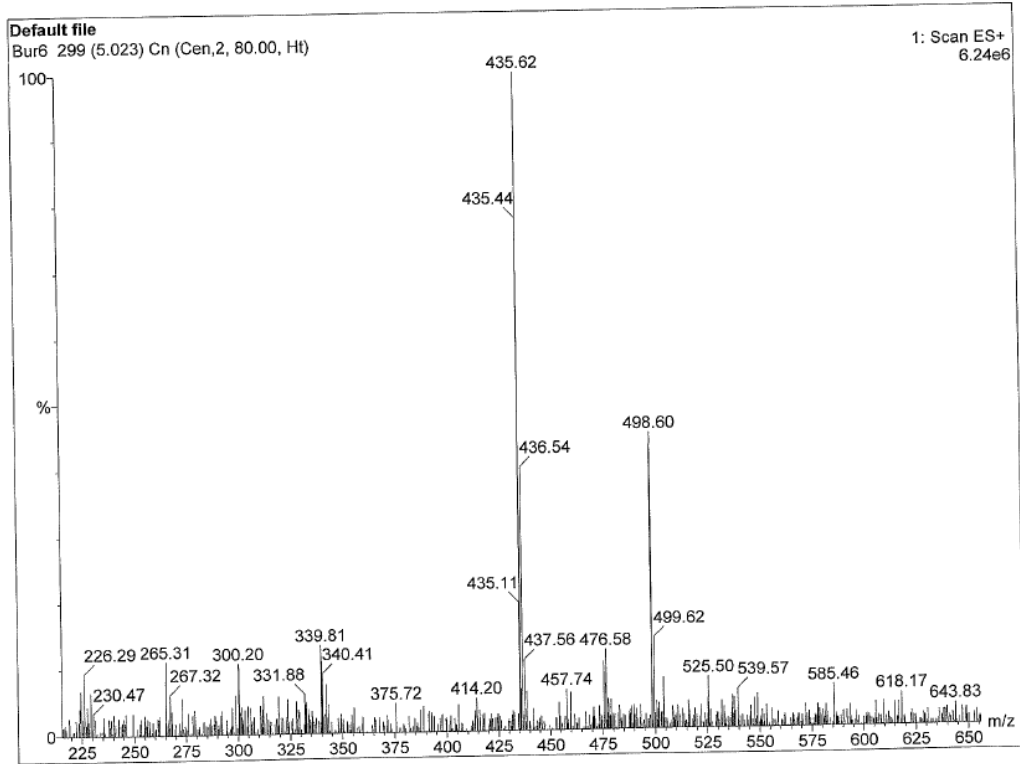
**Molekül Ağırlığı :** 434,50 g/mol

**Erime Noktası :** 263-265 °C

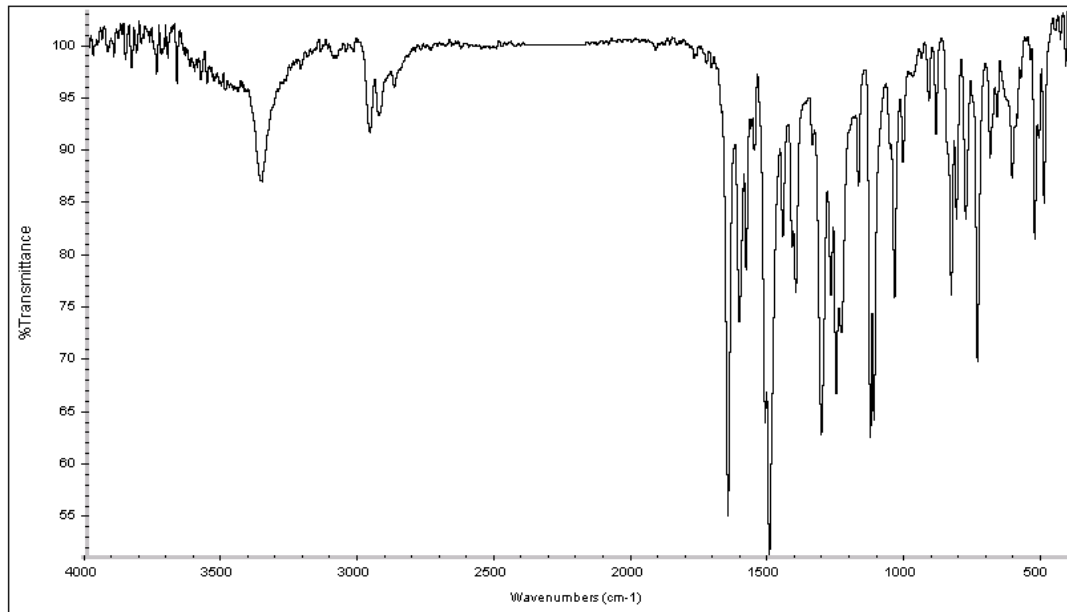
**Rf Değeri :** 0,88 (S1), 0,83 (S2)



**Şekil 3.7.** 3 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

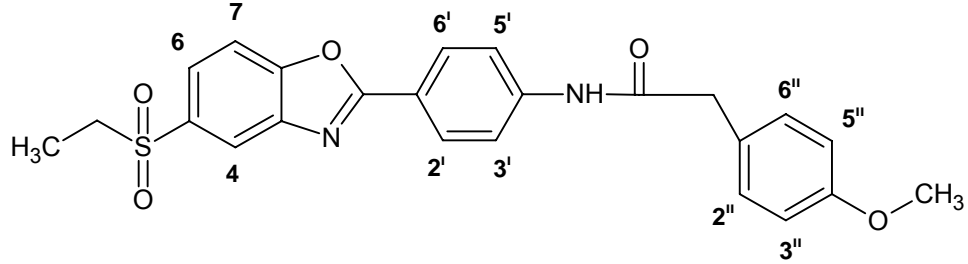


Şekil 3.8. 3 nolu bileşiğin Kütle spektrumu



Şekil 3.9. 3 nolu bileşiğin IR spektrumu

### 3.1.4. 2-[4-(4-Metoksifenilasetamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (4)



Yöntem B'ye göre gerçekleştirilen sentezde 0,001 mol 2-(4-Aminofenil)-5-etilsülfonil-benzoksazol (Yöntem A'da verilmiştir.), 0,001 mol 4-Metoksifenilasetik asit, 0,001 mol sodyum bikarbonat kullanıldı. Sentez sonunda % 24,05 verimle 108,3 mg saf ürün elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 1,095 (t, 3H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>3</sub> protonları); 3,295-3,365 (m, 5H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>2</sub> protonları ve -OCH<sub>3</sub>'teki CH<sub>3</sub> protonları); 3,694 (s, 2H, asetamido grubundaki CH<sub>2</sub> protonları); 7,120-7,165 (t, 2H,  $J_{3'',2''}=J_{5'',6''}=8,8$  Hz, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 7,344-7,379 (m, 2H, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 7,834-7,855 (d, 2H,  $J_{3',2'}=J_{5',6'}=8,4$  Hz, 3' ve 5' konumlarındaki protonlar); 7,882-7,908 (dd, 1H,  $J_{6,4}=2,0$  Hz,  $J_{6,7}=8,0$  Hz, 6 nolu proton); 8,002-8,022 (d, 1H,  $J_{7,6}=8,0$  Hz, 7 nolu proton); 8,156-8,177 (d, 2H,  $J_{2',3'}=J_{6',5'}=8,4$  Hz, 2' ve 6' konumlarındaki protonlar); 8,231-8,235 (d, 1H,  $J_{4,6}=1,6$  Hz, 4 nolu proton); 10,570 (s, 1H, NH protonu).

**IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>:** 3380: N-H (CONH) gerilim bandı, 3220-2937: aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 2850: C-O (Ar-O-CH<sub>3</sub>) gerilim bandı, 1686: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1616: C=C (Ar) gerilim bandı, 1557-1513: N-H (CONH) (Amid II) eğilim bandı ve C=N gerilim bandı, 1454: oksazol halka vibrasyonu; 1409: C-N (CONH) (Amid III) gerilim bandı, 1247-1172: C-O-C gerilim bantları, 1292: SO<sub>2</sub> (asimetrik) gerilim bandı, 1135: SO<sub>2</sub> (simetrik) gerilim bandı, 844-610: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Kütle Spektromu m/z (%X); 451,68 (M<sup>+</sup>+H)(%100)**

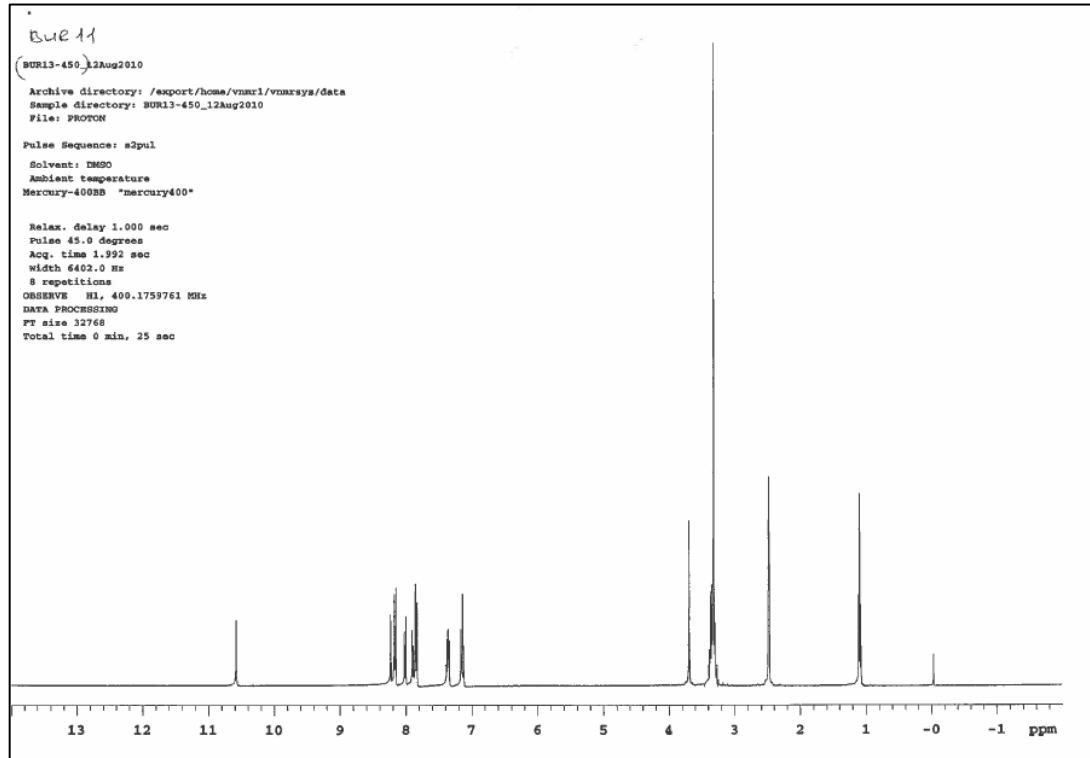
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 63,99; H: 4,92 ; N: 6,22; S: 7,12  
Bulunan: C: 63,77; H: 5,09; N: 6,26; S: 7,21

**Kapalı Formül :** C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

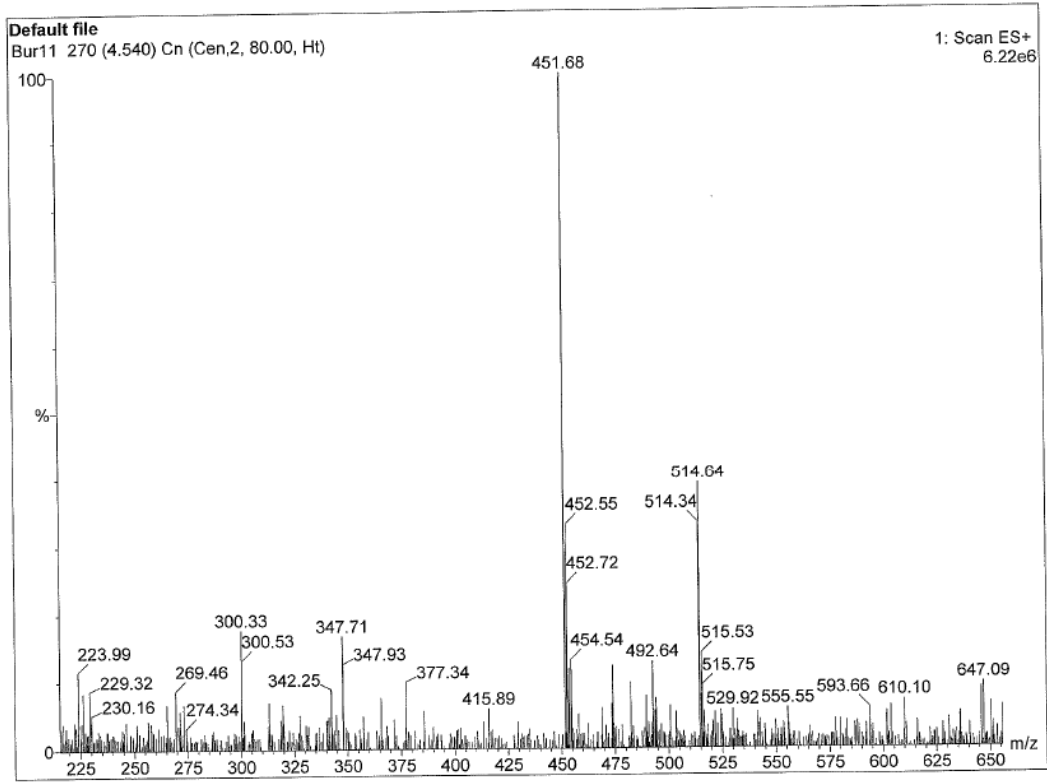
**Molekül Ağırlığı :** 450,50 g/mol

**Erime Noktası :** 284-286 °C

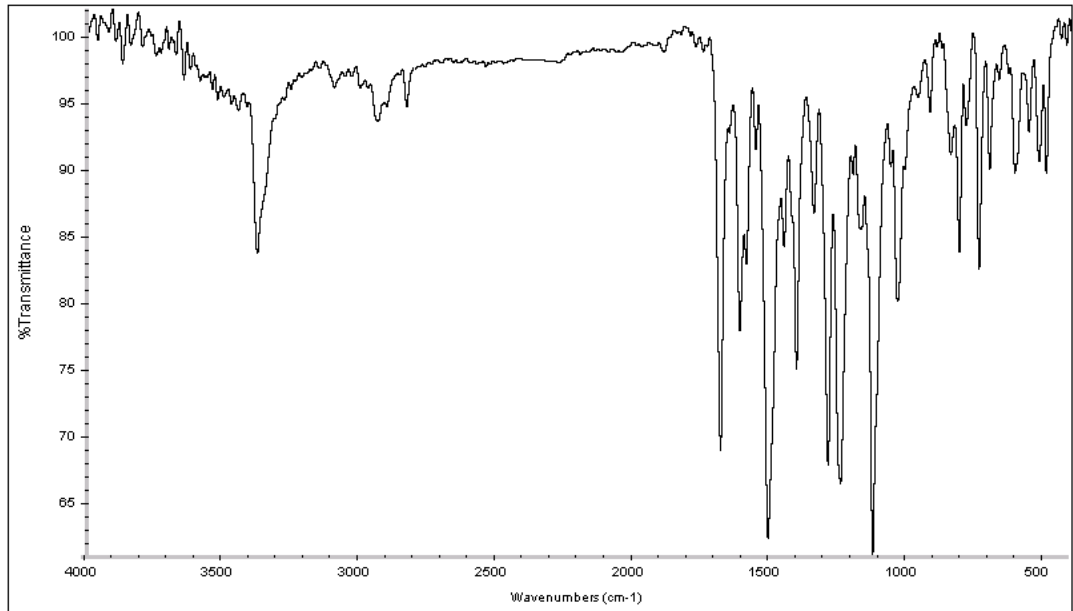
**Rf Değeri :** 0,70 (S1), 0,80 (S2)



**Şekil 3.10.** 4 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

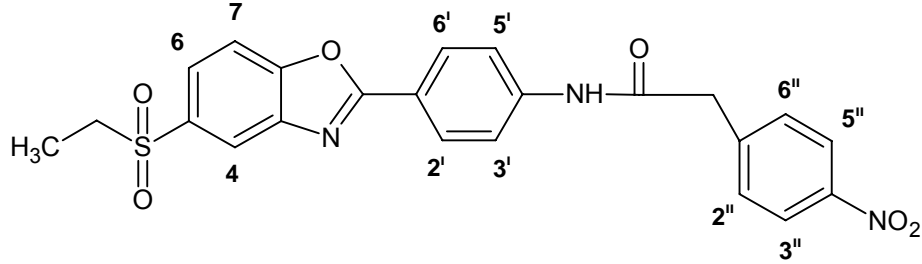


Şekil 3.11. 4 nolu bileşiğin Kütle spektrumu



Şekil 3.12. 4 nolu bileşiğin IR spektrumu

### 3.1.5. 2-[4-(4-Nitrofenilasetamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (5)



Yöntem B'ye göre gerçekleştirilen sentezde 0,001 mol 2-(4-Aminofenil)-5-etilsüfonil-benzoksazol (Yöntem A'da verilmiştir.), 0,001 mol 4-Nitrofenilasetik asit, 0,001 mol sodyum bikarbonat kullanıldı. Sentez sonunda % 48,92 verimle 227,7 mg saf ürün elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 1,130 (t, 3H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>3</sub> protonları); 3,351-3,396 (m, 2H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>2</sub> protonları); 3,933 (s, 2H, asetamido grubundaki CH<sub>2</sub> protonları); 7,636-7,657 (d, 2H,  $J_{3'',2''}=J_{5'',6''}=8,8$  Hz, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 7,867-7,889 (d, 2H,  $J_{3',2'}=J_{5',6'}=8,8$  Hz, 3' ve 5' konumlarındaki protonlar); 7,914-7,939 (dd, 1H,  $J_{6,4}=1,6$  Hz,  $J_{6,7}=8,4$  Hz, 6 nolu proton); 8,029-8,051 (d, 1H,  $J_{7,6}=8,8$  Hz, 7 nolu proton); 8,191-8,238 (m, 4H, 2', 6', 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 8,263-8,267 (d, 1H,  $J_{4,6}=1,6$  Hz, 4 nolu proton); 10,731 (s, 1H, NH protonu).

**IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>;** 3345: N-H (CONH) gerilim bandı, 3104-2900: aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1693: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1619: C=C (Ar) gerilim bandı, 1558-1520: N-H (CONH) (Amid II) eğilim bandı ve C=N gerilim bandı, 1454: oksazol halka vibrasyonu; 1409: C-N (CONH) (Amid III) gerilim bandı, 1257-1243: C-O-C gerilim bantları, 1347: NO<sub>2</sub> (asimetrik) gerilim bandı, 1293: SO<sub>2</sub> (asimetrik) gerilim bandı, 1160: NO<sub>2</sub> (simetrik) gerilim bandı, 1131: SO<sub>2</sub> (simetrik) gerilim bandı, 920-703: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Kütle Spektrumu m/z (%X); 466,81 (M<sup>+</sup>+H)(%100)**

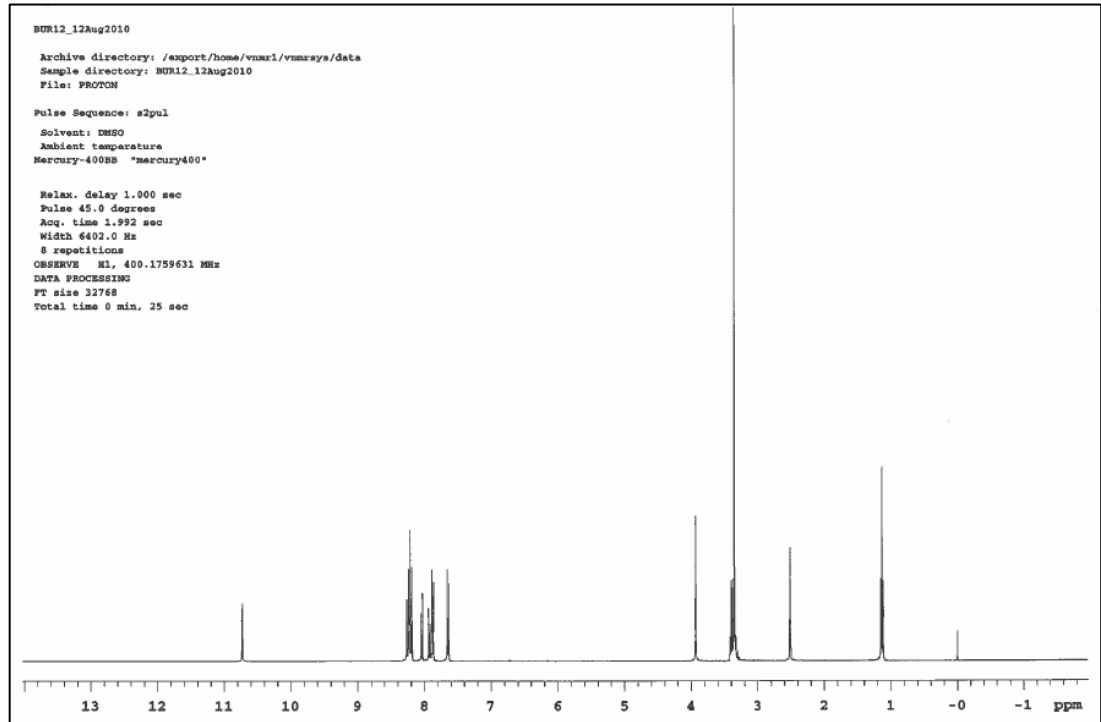
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 59,35; H: 4,11 ; N: 9,03; S: 6,90  
Bulunan: C: 59,17; H: 4,28; N: 8,95; S: 6,96

**Kapalı Formül :** C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S

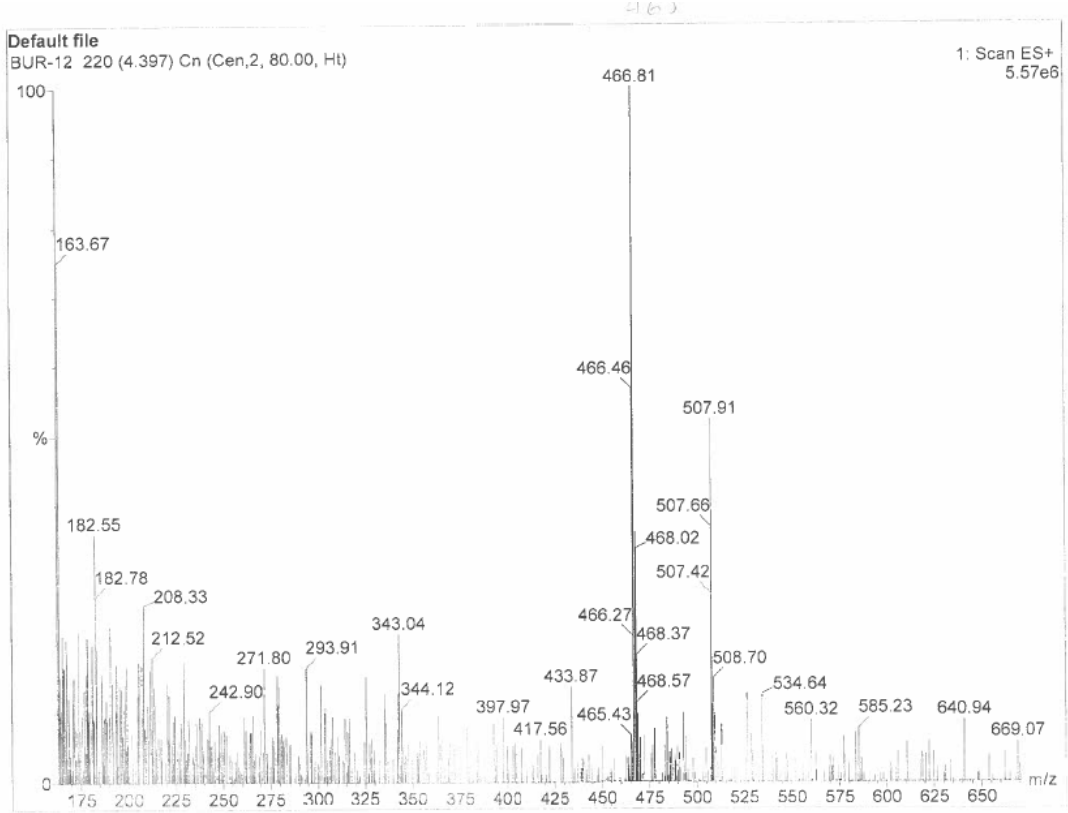
**Molekül Ağırlığı :** 465,47 g/mol

**Erime Noktası :** 314-316 °C

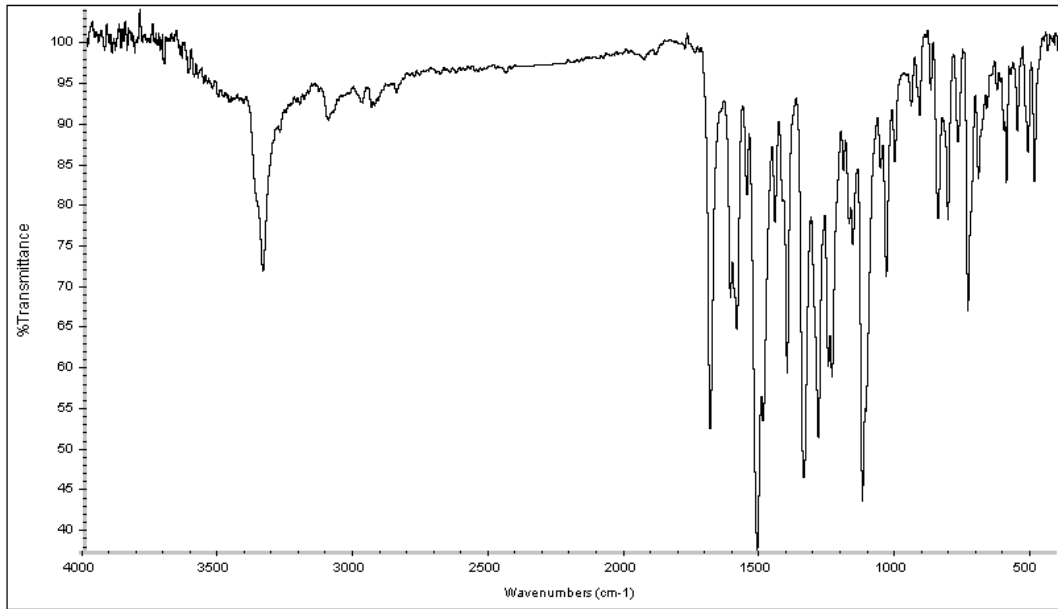
**Rf Değeri :** 0,50 (S1), 0,69 (S2)



**Şekil 3.13.** 5 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



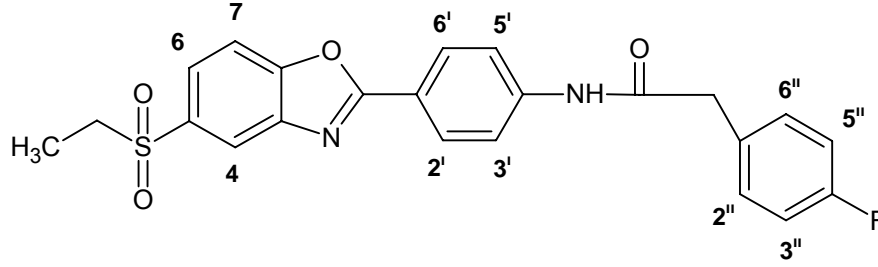
Şekil 3.14. 5 nolu bileşiğin Kütle spektrumu



Şekil 3.15. 5 nolu bileşiğin IR spektrumu



### 3.1.6. 2-[4-(4-Florofenilasetamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (6)



Yöntem B'ye göre gerçekleştirilen sentezde 0,001 mol 2-(4-Aminofenil)-5-etilsülfonil-benzoksazol (Yöntem A'da verilmiştir.), 0,001 mol 4-Florofenilasetik asit, 0,001 mol sodyum bikarbonat kullanıldı. Sentez sonunda % 44,82 verimle 196,5 mg saf ürün elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 1,123 (t, 3H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>3</sub> protonları); 3,320-3,391 (m, 2H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>2</sub> protonları); 3,735 (s, 2H, asetamido grubundaki CH<sub>2</sub> protonları); 6,893-6,915 (d, 2H,  $J_{3'',2''}=J_{5'',6''}=8,8$  Hz, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 7,262-7,283 (d, 2H,  $J_{2',3'}=J_{6',5'}=8,4$  Hz, 2' ve 6' konumlarındaki protonlar); 7,859-7,881 (d, 2H,  $J_{3',2'}=J_{5',6'}=8,8$  Hz, 3' ve 5' konumlarındaki protonlar); 7,908-7,935 (dd, 1H,  $J_{6,4}=2,0$  Hz,  $J_{6,7}=8,8$  Hz, 6 nolu proton); 8,028-8,050 (d, 1H,  $J_{7,6}=8,8$  Hz, 7 nolu proton); 8,179-8,201 (d, 2H,  $J_{2',3'}=J_{6',5'}=8,8$  Hz, 2' ve 6' konumlarındaki protonlar); 8,257-8,262 (d, 1H,  $J_{4,6}=2$  Hz, 4 nolu proton); 10,550 (s, 1H, NH protonu).

**IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>:** 3368: N-H (CONH) gerilim bandı, 3150-2900: aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1691: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1619: C=C (Ar) gerilim bandı, 1558-1510: N-H (CONH) (Amid II) eğilim bandı ve C=N gerilim bandı, 1455: oksazol halka vibrasyonu; 1410: C-N (CONH) (Amid III) gerilim bandı, 1257-1243: C-O-C gerilim bantları, 1297: SO<sub>2</sub> (asimetrik) gerilim bandı, 1134: C-F (Ar-F) gerilim bandı, 1132: SO<sub>2</sub> (simetrik) gerilim bandı, 844-701: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Kütle Spektrumu m/z (%X); 439,73 (M<sup>+</sup>+H)(%100)**

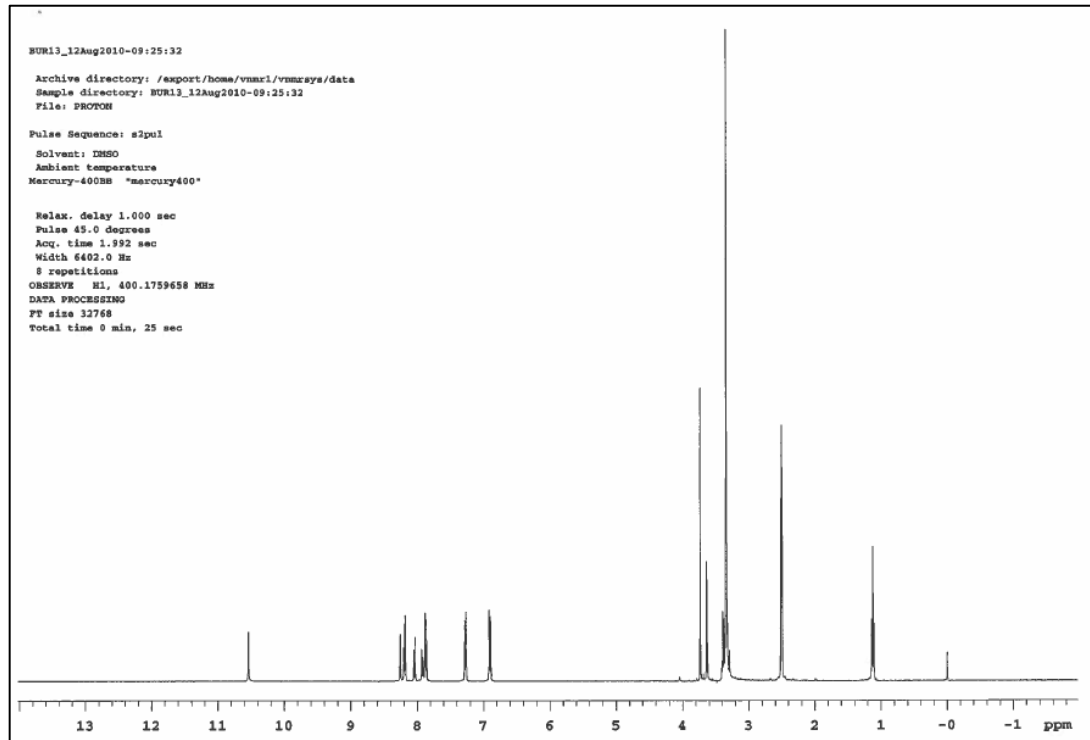
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 63,00; H: 4,37 ; N: 6,40; S: 7,31  
Bulunan: C: 62,23; H: 4,59; N: 6,45; S: 7,40

**Kapalı Formül :** C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S-0,15 HCl

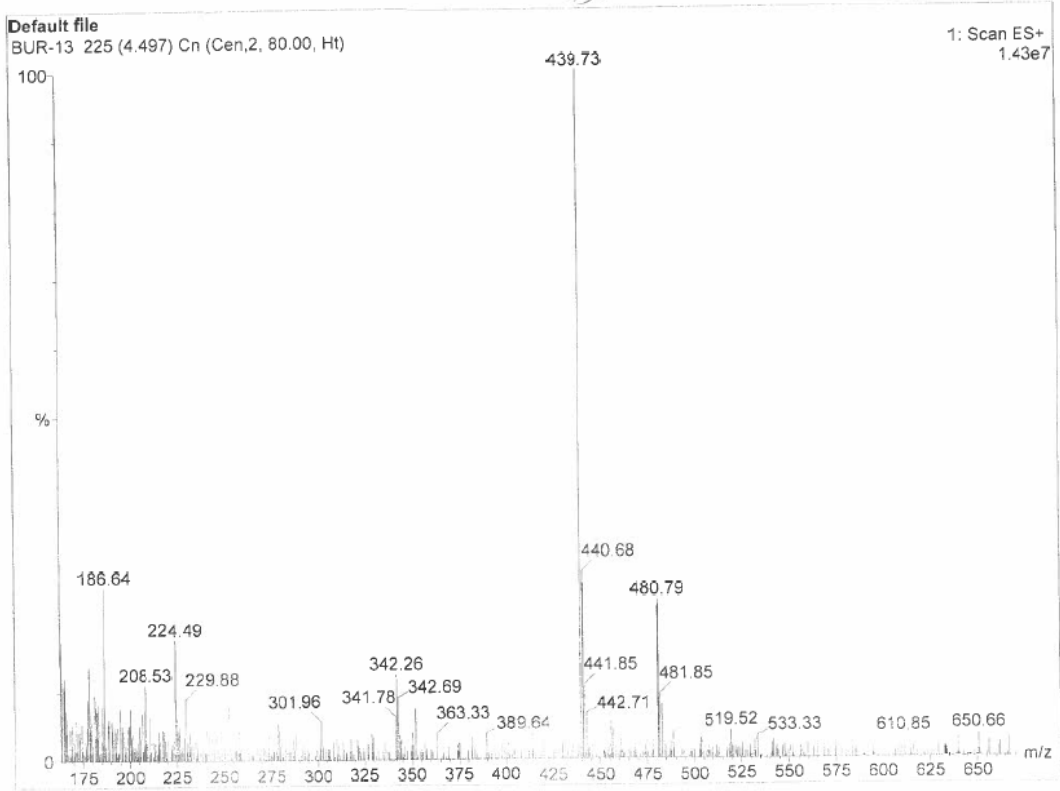
**Molekül Ağırlığı :** 438,46 g/mol

**Erime Noktası :** 303-305 °C

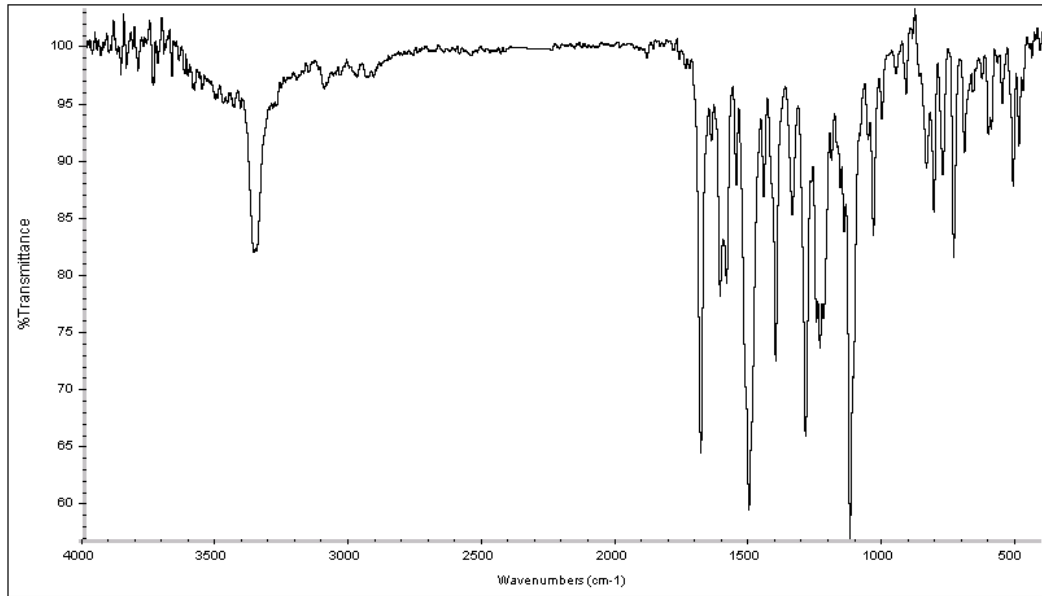
**Rf Değeri :** 0,68 (S1), 0,76 (S2)



**Şekil 3.16.** 6 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

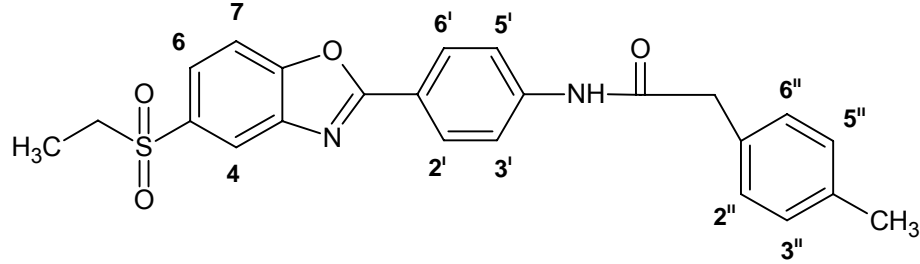


Şekil 3.17. 6 nolu bileşiğin Kütle spektrumu



Şekil 3.18. 6 nolu bileşiğin IR spektrumu

### 3.1.7. 2-[4-(*p*-tolilasetamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (7)



Yöntem B'ye göre gerçekleştirilen sentezde 0,001 mol 2-(4-Aminofenil)-5-etilsülfonil-benzoksazol (Yöntem A'da verilmiştir.), 0,001 mol *p*-tolilasetik asit, 0,001 mol sodyum bikarbonat kullanıldı. Sentez sonunda % 34,82 verimle 151,4 mg saf ürün elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 1,122 (t, 3H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>3</sub> protonları); 2,281 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>3</sub> protonları); 3,343 (m, 2H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>2</sub> protonları); 3,658 (s, 2H, asetamido grubundaki CH<sub>2</sub> protonları); 7,134-7,154 (d, 2H,  $J_{3'',2''}=J_{5'',6''}=8,0$  Hz, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 7,230-7,249 (d, 2H,  $J_{2'',3''}=J_{6'',5''}=7,6$  Hz, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 7,858-7,881 (d, 2H,  $J_{3',2'}=J_{5',6'}=9,2$  Hz, 3' ve 5' konumlarındaki protonlar); 7,908-7,934 (dd, 1H,  $J_{6,4}=1,6$  Hz,  $J_{6,7}=8,8$  Hz, 6 nolu proton); 8,028-8,049 (d, 1H,  $J_{7,6}=8,4$  Hz, 7 nolu proton); 8,179-8,201 (d, 2H,  $J_{2',6'}=8,8$  Hz, 2' ve 6' konumlarındaki protonlar); 8,257-8,262 (d, 1H,  $J_{4,6}=2$  Hz, 4 nolu proton); 10,550 (s, 1H, NH protonu).

**IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>:** 3354: N-H (CONH) gerilim bandı, 3100-2900: aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1695: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1619: C=C (Ar) gerilim bandı, 1570-1510: N-H (CONH) (Amid II) eğilim bandı ve C=N gerilim bandı, 1490: oksazol halka vibrasyonu; 1410: C-N (CONH) (Amid III) gerilim bandı, 1250-1243: C-O-C gerilim bantları, 1293: SO<sub>2</sub> (asimetrik) gerilim bandı, 1132: SO<sub>2</sub> (simetrik) gerilim bandı, 900-700: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Kütle Spektromu m/z (%X); 435,42 (M<sup>+</sup>+H)(%100)**

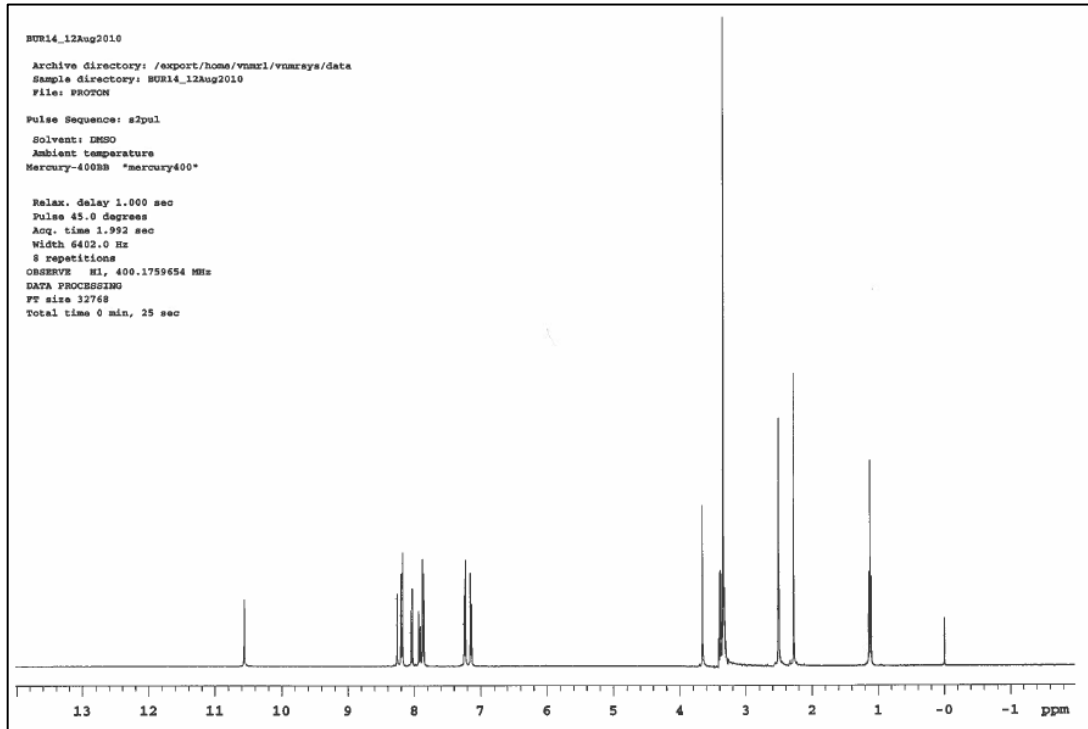
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 66,34; H: 5,10 ; N: 6,45; S: 7,38  
Bulunan: C: 66,60; H: 5,24; N: 6,44; S: 7,38

**Kapalı Formül :** C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

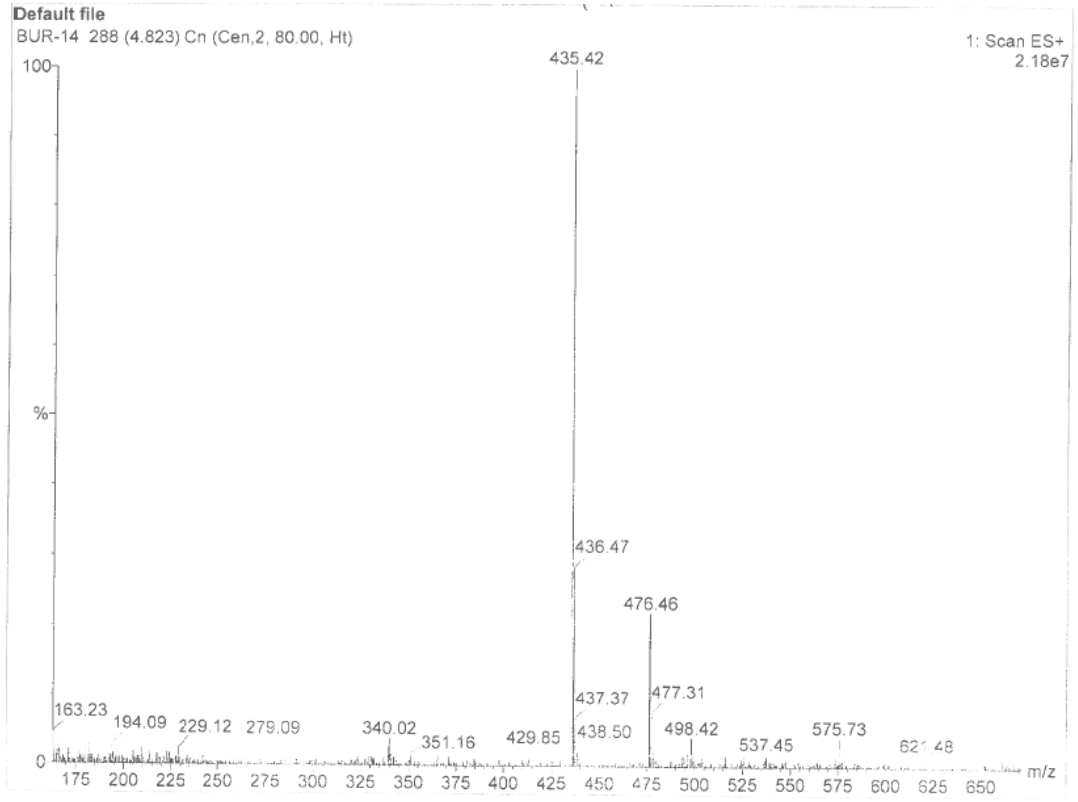
**Molekül Ağırlığı :** 434,50 g/mol

**Erime Noktası :** 286-288 °C

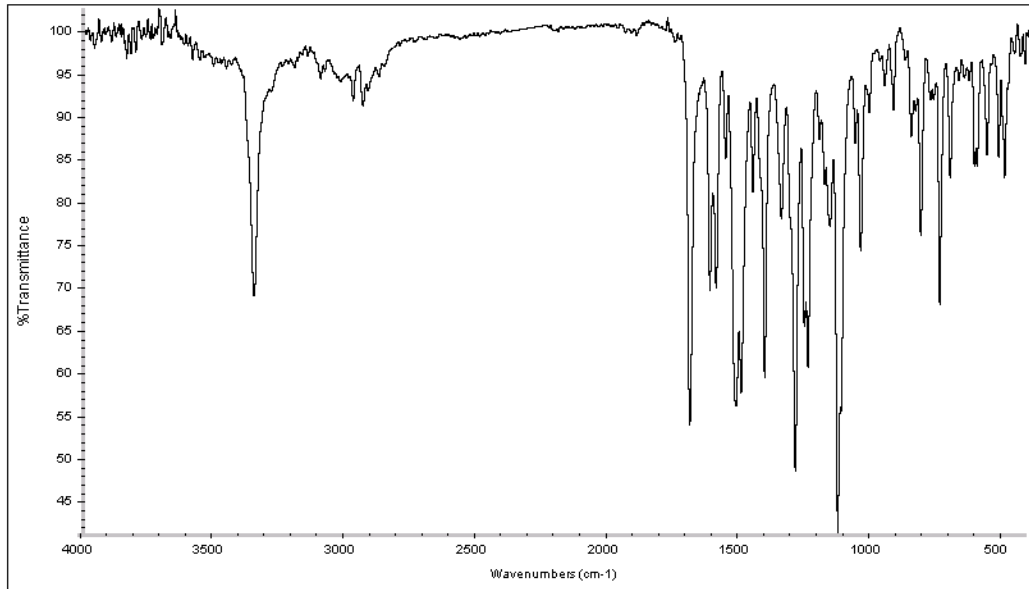
**Rf Değeri :** 0,77 (S1), 0,86 (S2)



**Şekil 3.19.** 7 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

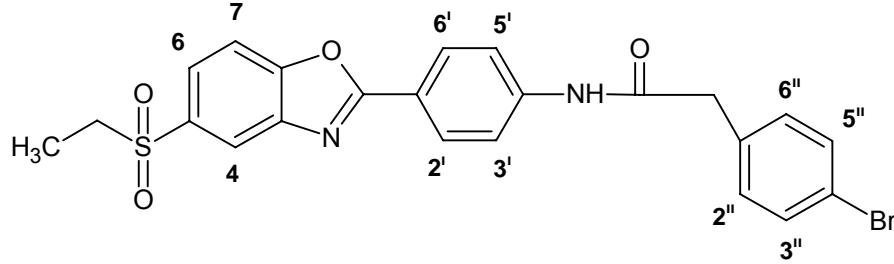


Şekil 3.20. 7 nolu bileşiğin Kütle spektrumu



Şekil 3.21. 7 nolu bileşiğin IR spektrumu

### 3.1.8. 2-[4-(4-Bromofenilasetamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (8)



Yöntem B'ye göre gerçekleştirilen sentezde 0,001 mol 2-(4-Aminofenil)-5-etilsülfonil-benzoksazol (Yöntem A'da verilmiştir.), 0,001 mol 4-Bromofenilasetik asit, 0,001 mol sodyum bikarbonat kullanıldı. Sentez sonunda % 3,53 verimle 0.0176 mg saf ürün elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 1,121 (t, 3H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>3</sub> protonları); 3,340-3,392 (m, 2H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>2</sub> protonları); 3,715 (s, 2H, asetamido grubundaki CH<sub>2</sub> protonları); 7,306-7,326 (d, 2H,  $J_{3'',2''}=J_{5'',6''}=8,0$  Hz, 3'' ve 5'' konumlarındaki protonlar); 7,529-7,551 (d, 2H,  $J_{2'',3''}=J_{6'',5''}=7,6$  Hz, 2'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 7,855-7,876 (d, 2H,  $J_{3',2'}=J_{5',6'}=8,4$  Hz, 3' ve 5' konumlarındaki protonlar); 7,910-7,936 (dd, 1H,  $J_{6,4}=1,6$  Hz,  $J_{6,7}=8,6$  Hz, 6 nolu proton); 8,031-8,053 (d, 1H,  $J_{7,6}=8,8$  Hz, 7 nolu proton); 8,187-8,208 (d, 2H,  $J_{2',3'}=J_{6',5'}=8,4$  Hz, 2' ve 6' konumlarındaki protonlar); 8,259-8,263 (d, 1H,  $J_{4,6}=1,6$  Hz, 4 nolu proton); 10,600 (s, 1H, NH protonu).

**IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>:** 3350: N-H (CONH) gerilim bandı, 3100-2950: aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 2950-2900: C-H (alifatik) gerilim bantları, 1694: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1618: C=C (Ar) gerilim bandı, 1570-1523: N-H (CONH) (Amid II) eğilim bandı ve C=N gerilim bandı, 1465: oksazol halka vibrasyonu; 1409: C-N (CONH) (Amid III) gerilim bandı, 1250-1243: C-O-C gerilim bantları, 1292: SO<sub>2</sub> (asimetrik) gerilim bandı, 1130: SO<sub>2</sub> (simetrik) gerilim bandı, 1067: C-Br (Ar-Br) gerilim bandı, 900-816: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Kütle Spektrumu m/z (%X);** 501,7 (M<sup>+</sup>+2)(%100)

499,7 (M<sup>+</sup>)(% 91)

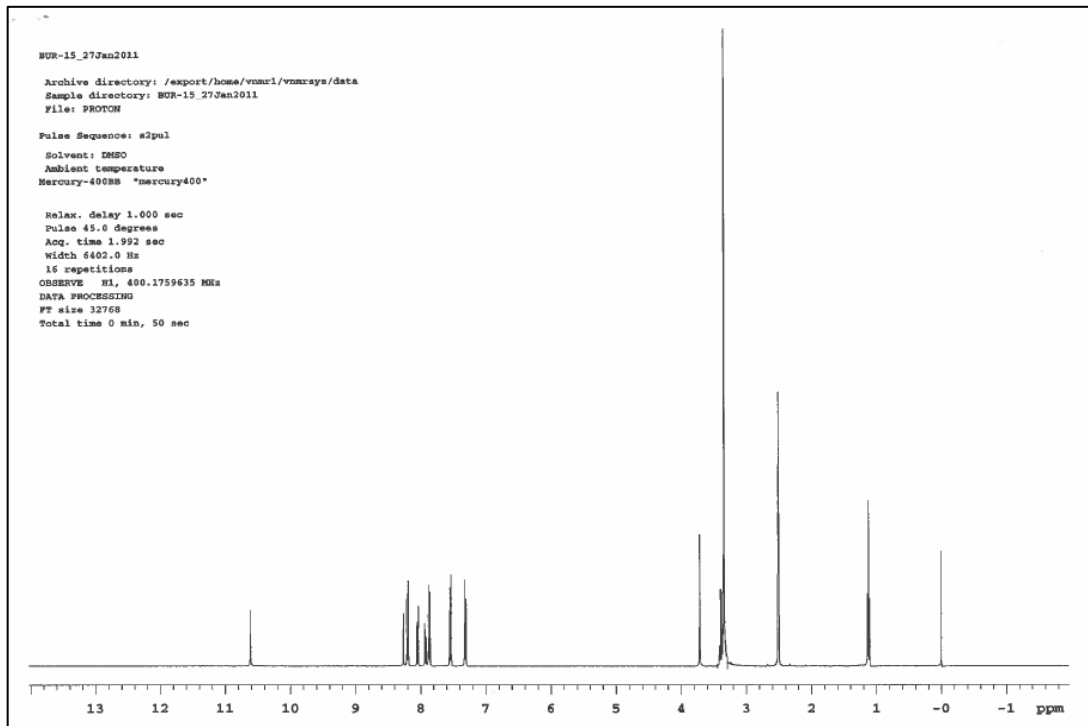
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 55,32; H: 3,83 ; N: 5,61; S: 6,42  
Bulunan: C: 55,24; H: 3,92; N: 5,64; S: 6,46

**Kapalı Formül :** C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

**Molekül Ağırlığı :** 499,37 g/mol

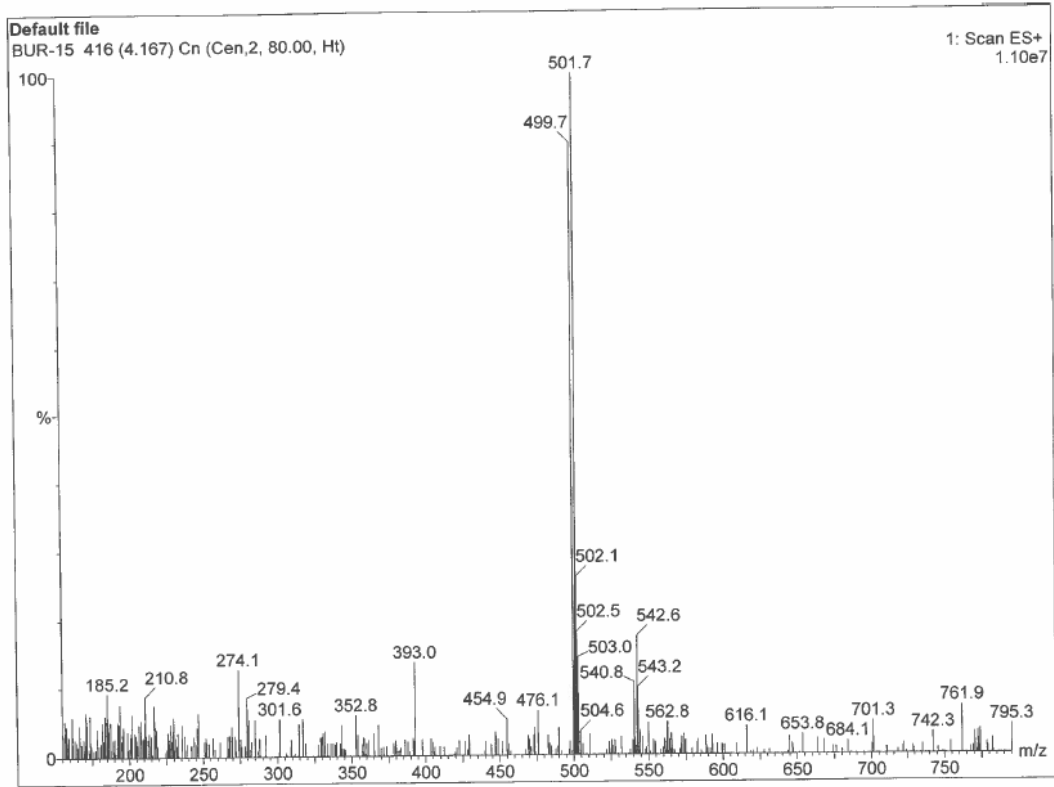
**Erime Noktası :** 308-310 °C

**Rf Değeri :** 0,69 (S1), 0,80 (S2)

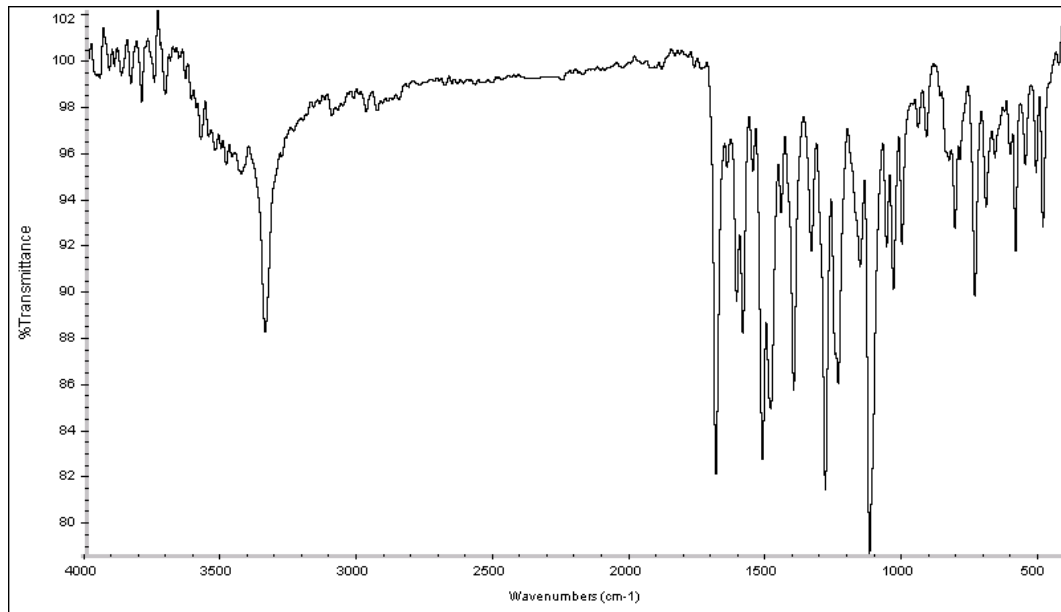


**Şekil 3.22.** 8 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



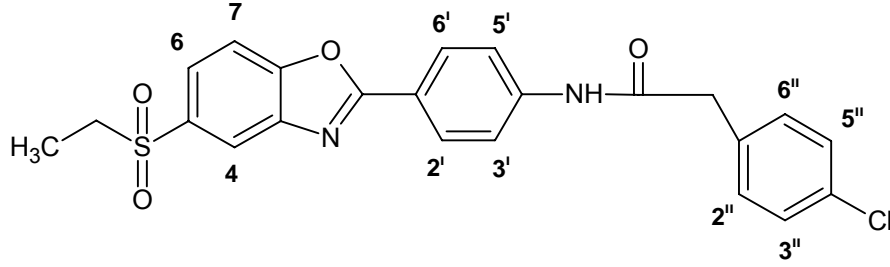


Şekil 3.23. 8 nolu bileşiğin Kütle spektrumu



Şekil 3.24. 8 nolu bileşiğin IR spektrumu

### 3.1.9. 2-[4-(4-Klorofenilasetamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (9)



Yöntem B'ye göre gerçekleştirilen sentezde 0,001 mol 2-(4-Aminofenil)-5-etilsülfonil-benzoksazol (Yöntem A'da verilmiştir.), 0,001 mol 4-Klorofenilasetik asit, 0,001 mol sodyum bikarbonat kullanıldı. Sentez sonunda % 8,64 verimle 39,3 mg saf ürün elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 1,122 (t, 3H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>3</sub> protonları); 3,312-3,392 (m, 2H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>2</sub> protonları); 3,733 (s, 2H, asetamido grubundaki CH<sub>2</sub> protonları); 7,362-7,420 (m, 4H, 2'', 3'', 5'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 7,856-7,879 (d, 2H,  $J_{3',2'}=J_{5',6'}=9,2$  Hz, 3' ve 5' konumlarındaki protonlar); 7,910-7,936 (dd, 1H,  $J_{6,4}=1,6$  Hz,  $J_{6,7}=8,6$  Hz, 6 nolu proton); 8,031-8,053 (d, 1H,  $J_{7,6}=8,8$  Hz, 7 nolu proton); 8,186-8,208 (d, 2H,  $J_{2',3'}=J_{6',5'}=8,8$  Hz, 2' ve 6' konumlarındaki protonlar); 8,260-8,264 (d, 1H,  $J_{4,6}=1,6$  Hz, 4 nolu proton); 10,617 (s, 1H, NH protonu).

**IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>;** 3349: N-H (CONH) gerilim bandı, 3250-2900: aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1694: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1618: C=C (Ar) gerilim bandı, 1570-1523: N-H (CONH) (Amid II) eğilim bandı ve C=N gerilim bandı, 1470: oksazol halka vibrasyonu; 1409: C-N (CONH) (Amid III) gerilim bandı, 1250-1243: C-O-C gerilim bantları, 1293: SO<sub>2</sub> (asimetrik) gerilim bandı, 1132: SO<sub>2</sub> (simetrik) gerilim bandı, 1087: C-Cl (Ar-Cl) gerilim bandı, 900-815: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Kütle Spektrumu m/z (%X);** 455,7 (M<sup>+</sup>+H)(%91)

457,8 (M<sup>+</sup>+H+2)(%45)

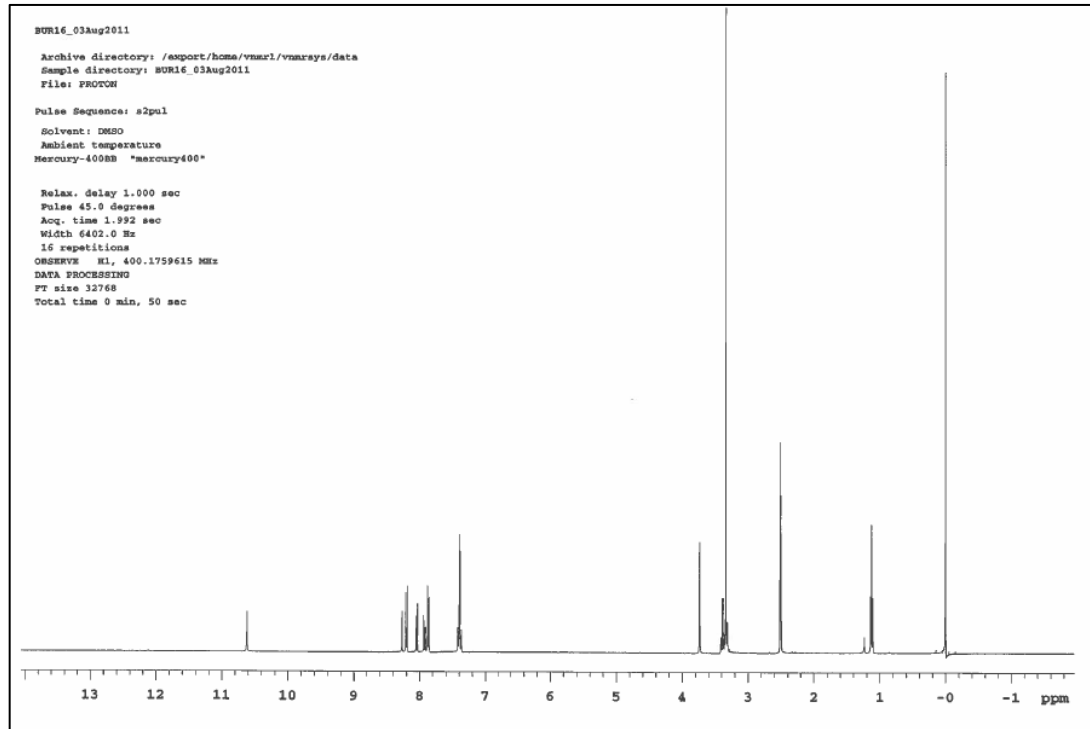
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 60,72; H: 4,21; N: 6,16; S: 7,05  
Bulunan: C: 60,45; H: 4,30; N: 6,20; S: 7,13

**Kapalı Formül :** C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

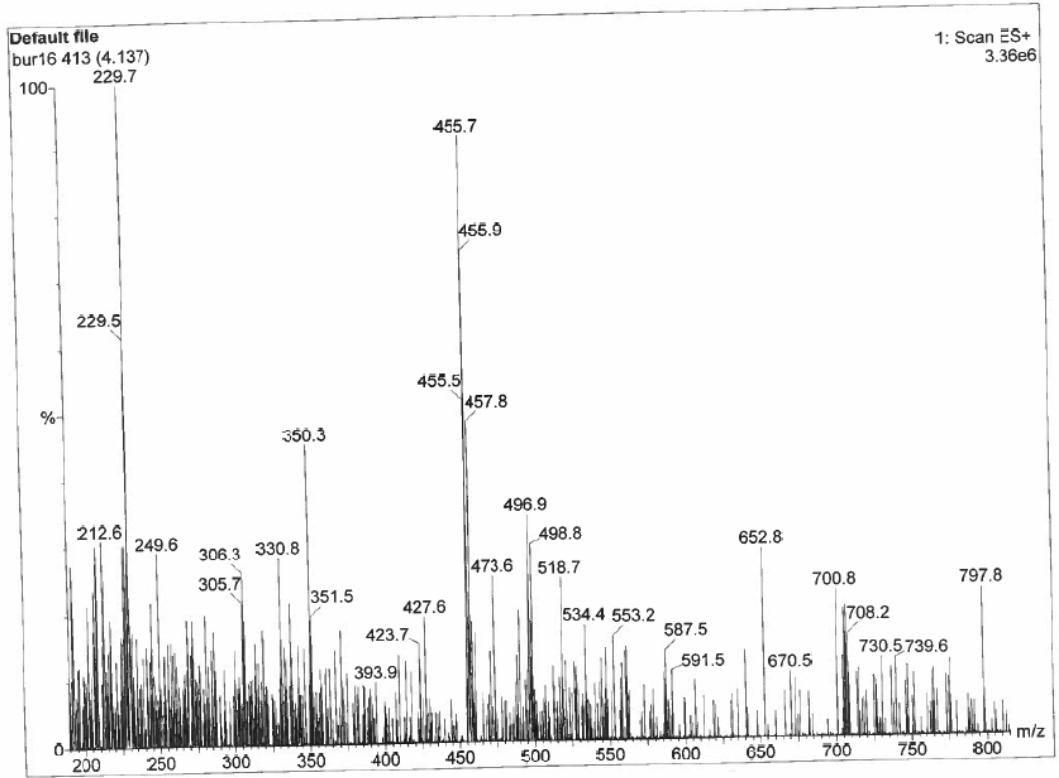
**Molekül Ağırlığı :** 454,91 g/mol

**Erime Noktası :** 306-308 °C

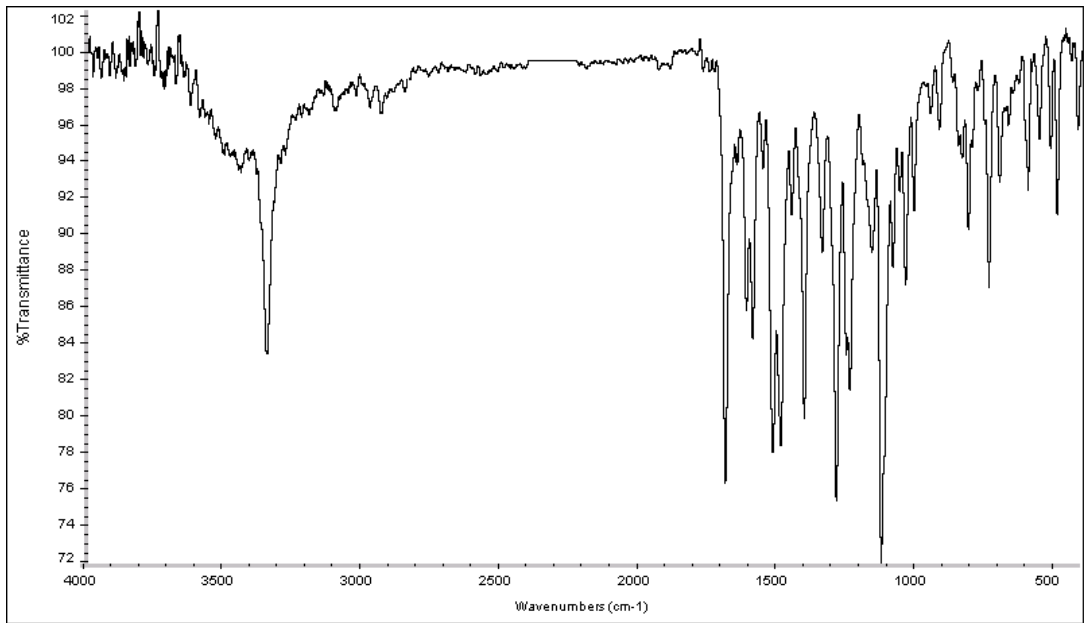
**Rf Değeri :** 0,69 (S1), 0,81 (S2)



**Şekil 3.25.** 9 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

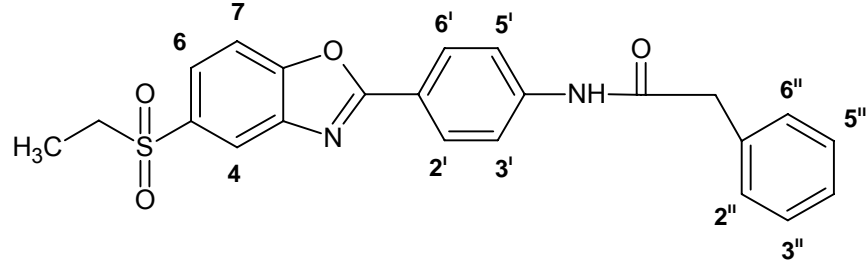


Şekil 3.26. 9 nolu bileşiğin Kütle spektrumu



Şekil 3.27. 9 nolu bileşiğin IR spektrumu

### 3.1.10. 2-[4-(Fenilasetamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (10)



Yöntem B'ye göre gerçekleştirilen sentezde 0,001 mol 2-(4-Aminofenil)-5-etilsülfonil-benzoksazol (Yöntem A'da verilmiştir.), 0,001 mol Fenilasetik asit, 0,001 mol sodyum bikarbonat kullanıldı. Sentez sonunda % 15 verimle 63,1 mg saf ürün elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 1,086 (t, 3H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>3</sub> protonları); 3,278-3,358 (m, 2H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>2</sub> protonları); 3,683 (s, 2H, asetamido grubundaki CH<sub>2</sub> protonları); 7,227-7,337 (m, 4H, 2'', 3'', 5'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 7,833-7,854 (d, 2H,  $J_{3',2'}=J_{5',6'}=8,4$  Hz, 3' ve 5' konumlarındaki protonlar); 7,875-7,900 (dd, 1H,  $J_{6,4}=1,6$  Hz,  $J_{6,7}=8,4$  Hz, 6 nolu proton); 7,997-8,018 (d, 1H,  $J_{7,6}=8,4$  Hz, 7 nolu proton); 8,150-8,172 (d, 2H,  $J_{2',3'}=J_{6',5'}=8,8$  Hz, 2' ve 6' konumlarındaki protonlar); 8,223-8,228 (d, 1H,  $J_{4,6}=2,0$  Hz, 4 nolu proton); 10,574 (s, 1H, NH protonu).

**IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>;** 3368: N-H (CONH) gerilim bandı, 3100-2900: aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1688: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1620: C=C (Ar) gerilim bandı, 1570-1521: N-H (CONH) (Amid II) eğilim bandı ve C=N gerilim bandı, 1454: oksazol halka vibrasyonu; 1410: C-N (CONH) (Amid III) gerilim bandı, 1250-1244: C-O-C gerilim bantları, 1298: SO<sub>2</sub> (asimetrik) gerilim bandı, 1131: SO<sub>2</sub> (simetrik) gerilim bandı, 900-815: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Kütle Spektrumu m/z (%X); 421,9 (M<sup>+</sup>+H)(%100)**

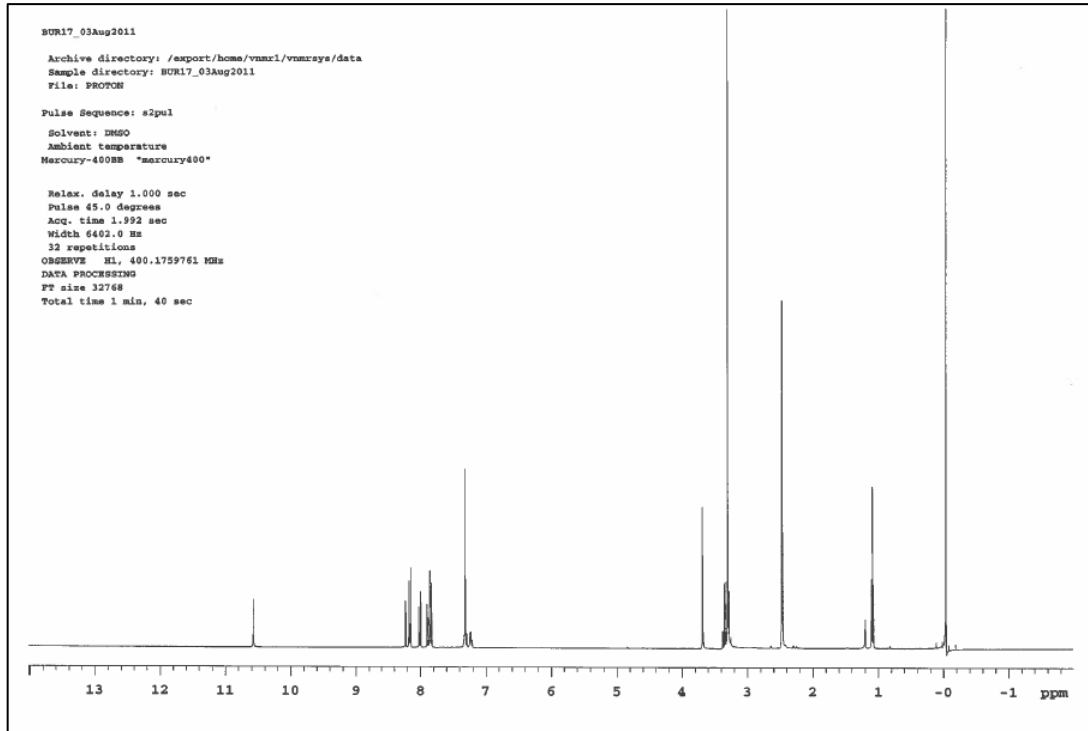
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 65,70; H: 4,80 ; N: 6,66; S: 7,63  
Bulunan: C: 65,75; H: 4,87; N: 6,67; S: 7,66

**Kapalı Formül :** C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

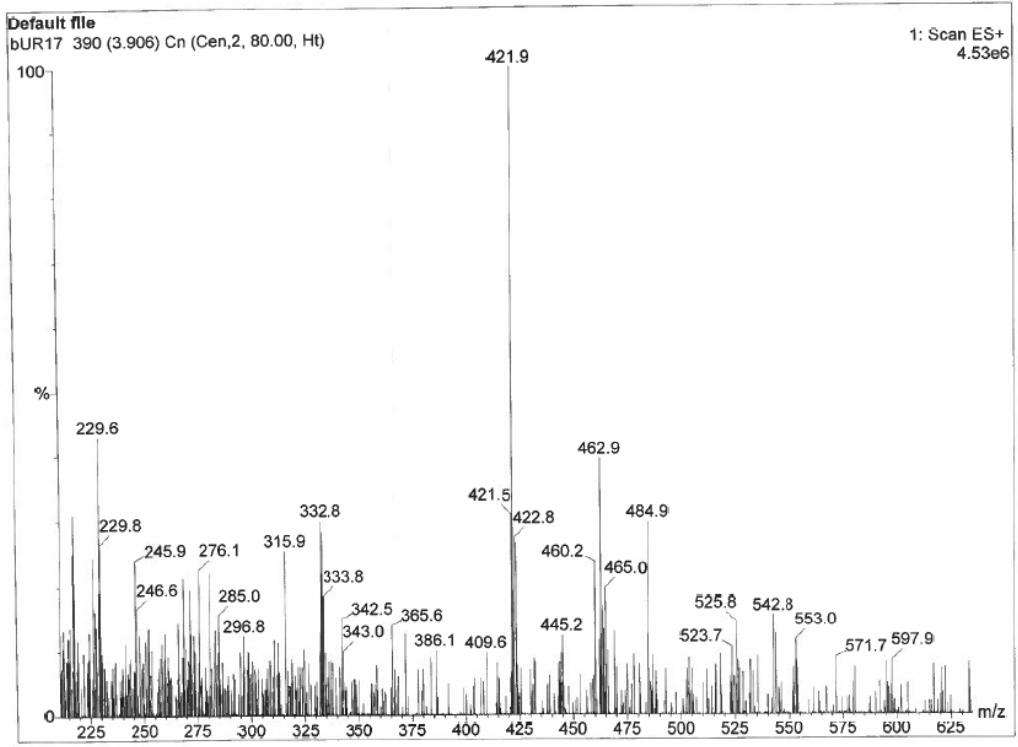
**Molekül Ağırlığı :** 420,47 g/mol

**Erime Noktası :** 290-292 °C

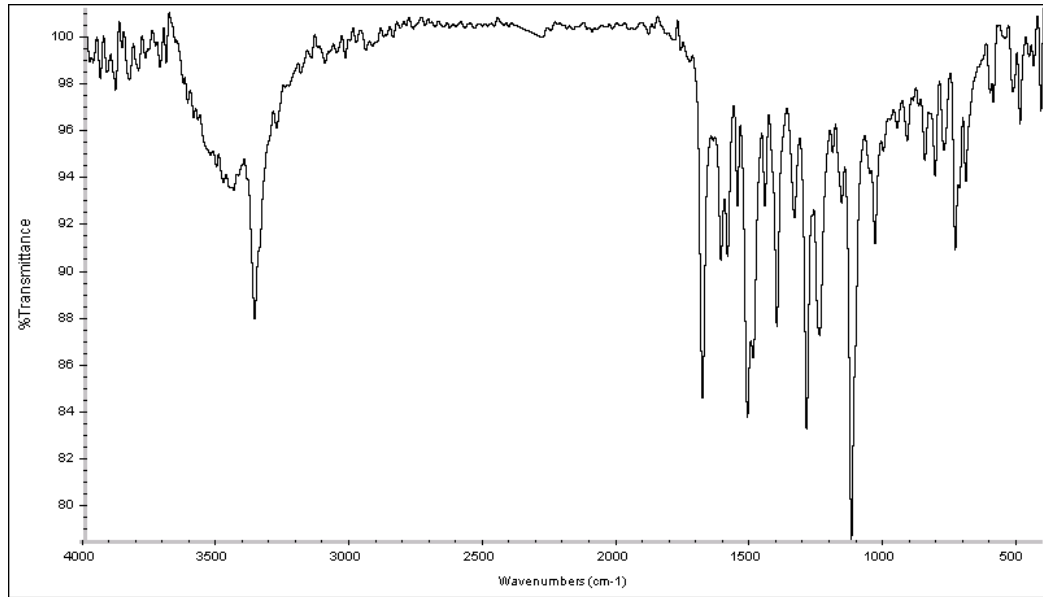
**Rf Değeri :** 0,74 (S1), 0,83 (S2)



**Şekil 3.28.** 10 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

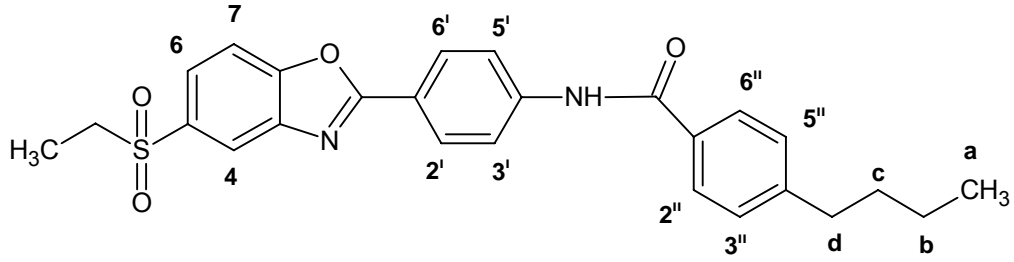


Şekil 3.29. 10 nolu bileşiğin Kütle spektrumu



Şekil 3.30. 10 nolu bileşiğin IR spektrumu

### 3.1.11. 2-[4-(4-Bütilbenzamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (11)



Yöntem B'ye göre gerçekleştirilen sentezde 0,001 mol 2-(4-Aminofenil)-5-etilsülfonil-benzoksazol (Yöntem A'da verilmiştir.), 0,001 mol 4-Bütilbenzoik asit, 0,001 mol sodyum bikarbonat kullanıldı. Sentez sonunda % 39,69 verimle 183,6 mg saf ürün elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>); δ ppm:** 0,930-0,966 (t, 3H, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>'daki a(-CH<sub>3</sub>) protonları); 1,288-1,348 (t, 3H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>3</sub> protonları); 1,367-1,404 (m, 2H, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>'daki b(-CH<sub>2</sub>-) protonları); 1,587-1,661 (m, 2H, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>'daki c(-CH<sub>2</sub>-) protonları); 2,679-2,718 (t, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>'daki d(-CH<sub>2</sub>-) protonları); 3,156-3,212 (q, 2H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki sülfoksiye bağlı CH<sub>2</sub> protonları); 7,318-7,338 (d, 2H,  $J_{3',2'}=J_{5',6'}=8,0$  Hz, 3' ve 5' konumlarındaki protonlar); 7,719-7,740 (d, 1H,  $J_{7,6}=8,0$  Hz, 7 nolu proton); 7,816-7,888 (m, 4H, 2'', 3'', 5'' ve 6'' nolu protonlar); 7,894-7,929 (dd, 1H,  $J_{6,4}=2,0$  Hz,  $J_{6,7}=8,0$  Hz, 6 nolu proton), 8,048 (s, 1H, NH protonu), 8,262-8,283 (d, 2H,  $J_{2',3'}=J_{6',5'}=8,4$  Hz, 2' ve 6' konumlarındaki protonlar); 8,299-8,302 (d, 1H,  $J_{4,6}=1,2$  Hz, 4 nolu proton).

**IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>:** 3365: N-H (CONH) gerilim bandı, 3100-2929: aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1654: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1615: C=C (Ar) gerilim bandı, 1562-1504: N-H (CONH) (Amid II) eğilim bandı ve C=N gerilim bandı, 1456: oksazol halka vibrasyonu; 1409: C-N (CONH) (Amid III) gerilim bandı, 1250-1240: C-O-C gerilim bantları, 1313: SO<sub>2</sub> (asimetrik) gerilim bandı, 1136: SO<sub>2</sub> (simetrik) gerilim bandı, 922-616: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.



**Kütle Spektrumu m/z (%X); 463,8 (M<sup>+</sup>+H)(%100)**

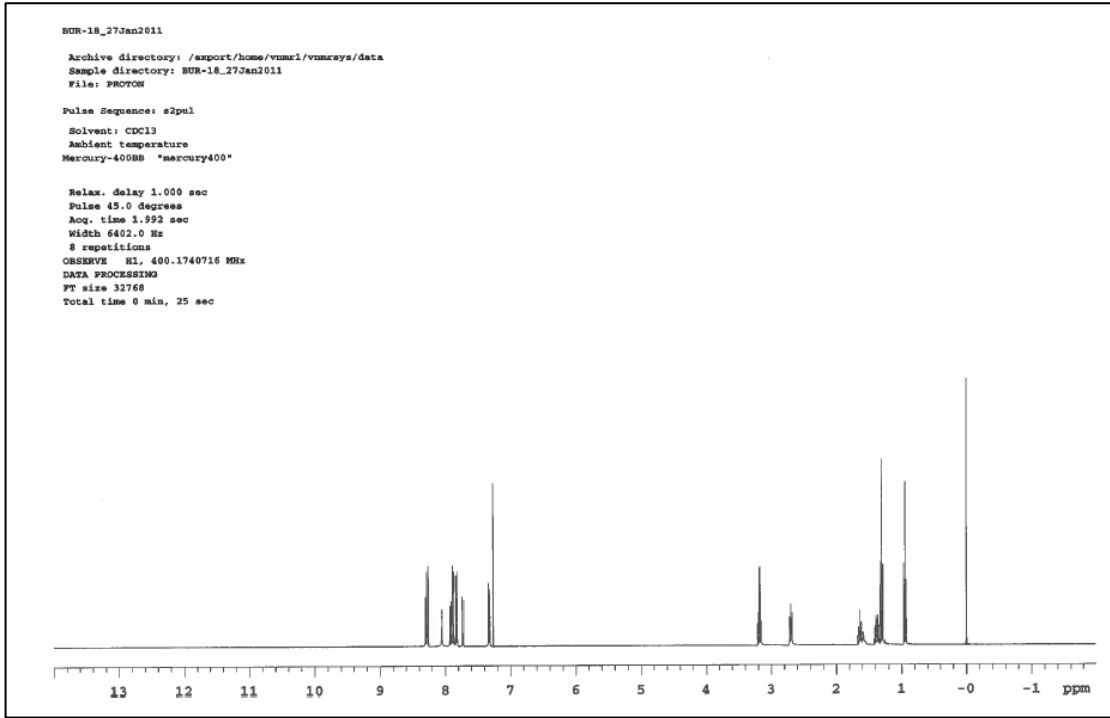
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 67,51; H: 5,67 ; N: 6,06; S: 6,93  
Bulunan: C: 67,99; H: 5,76; N: 6,06; S: 6,94

**Kapalı Formül :** C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

**Molekül Ağırlığı :** 462,55 g/mol

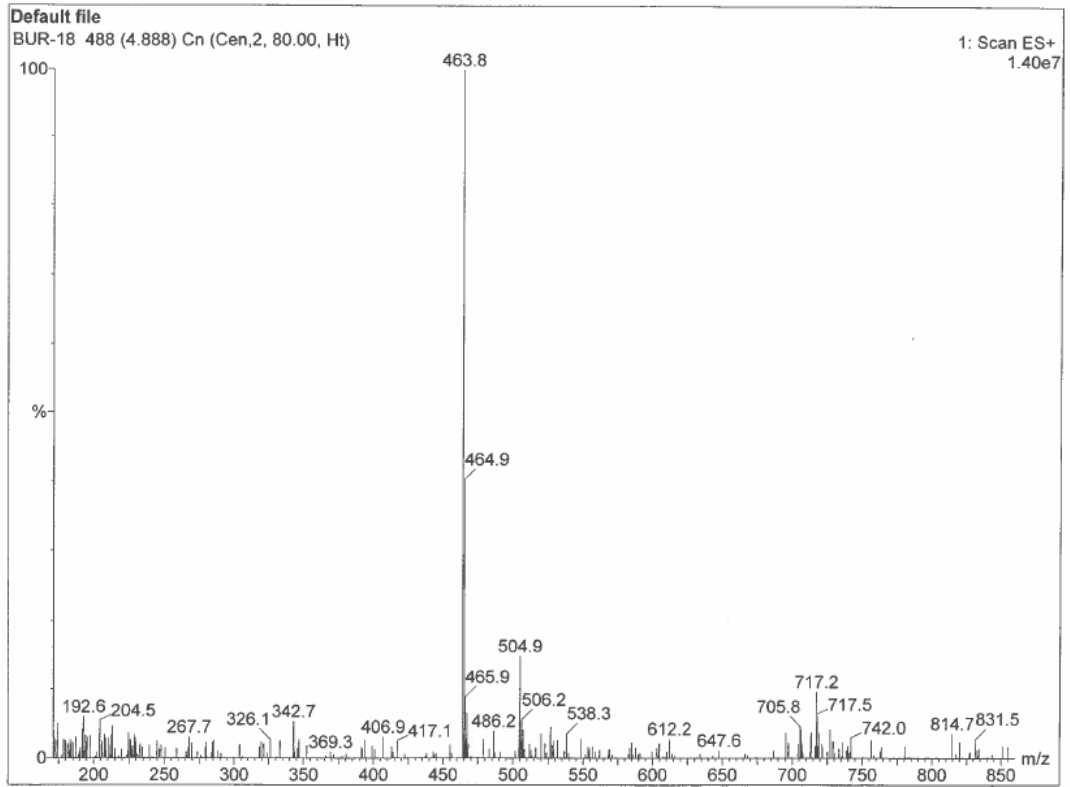
**Erime Noktası :** 263-265 °C

**Rf Değeri :** 0,91 (S1), 0,93 (S2)

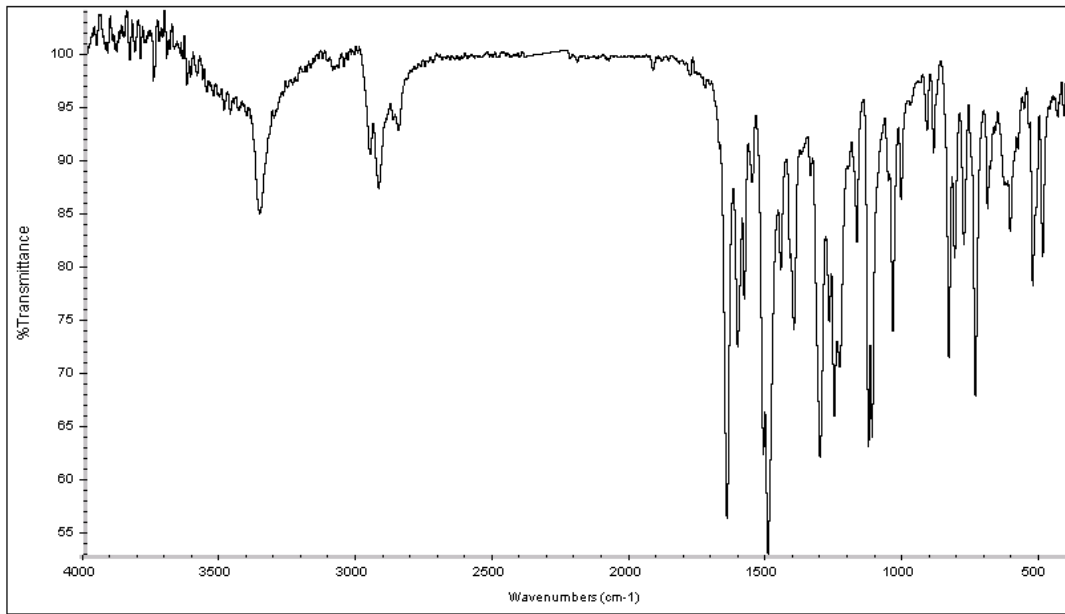


**Şekil 3.31.** 11 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

\* 11 nolu bileşikte C atomu miktarı % $\pm$ 4'lük sınırı aşmaktadır. (% $\pm$ 4,8 civarında)

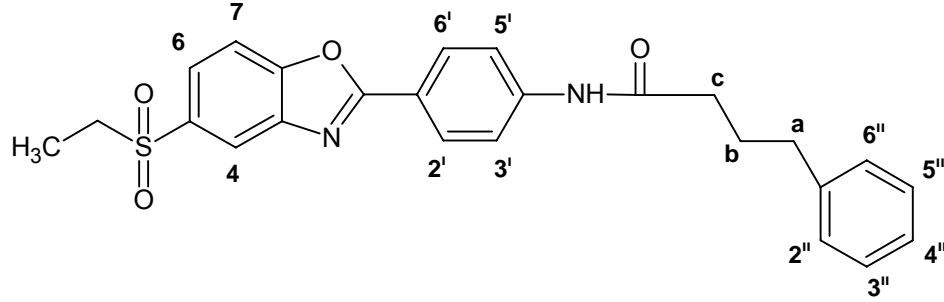


Şekil 3.32. 11 nolu bileşiğin Kütle spektrumu



Şekil 3.33. 11 nolu bileşiğin IR spektrumu

### 3.1.12. 2-[4-(4-Fenilbütanamido)fenil]-5-etilsülfonil-benzoksazol (12)



Yöntem B'ye göre gerçekleştirilen sentezde 0,001 mol 2-(4-Aminofenil)-5-etilsülfonil-benzoksazol (Yöntem A'da verilmiştir.), 0,001 mol 4-Fenilbütirik asit, 0,001 mol sodyum bikarbonat kullanıldı. Sentez sonunda % 41,72 verimle 187,1 mg saf ürün elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 1,128 (t, 3H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>3</sub> protonları); 1,909-1,946 (m, 2H, **b**(-CH<sub>2</sub>-) protonları); 2,382-2,419 (t, 2H, **a**(-CH<sub>2</sub>-) protonları); 2,630-2,668 (t, **c**(-CH<sub>2</sub>-) protonları); 3,350-3,413 (m, 2H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>2</sub> protonları); 7,195-7,323 (m, 5H, 2'', 3'', 4'', 5'' ve 6'' konumlarındaki protonlar); 7,861-7,883 (d, 2H,  $J_{3',2'}=J_{5',6'}=8,8$  Hz, 3' ve 5' konumlarındaki protonlar); 7,910-7,936 (dd, 1H,  $J_{6,4}=1,6$  Hz,  $J_{6,7}=8,6$  Hz, 6 nolu proton); 8,029-8,051 (d, 1H,  $J_{7,6}=8,8$  Hz, 7 nolu proton); 8,171-8,193 (d, 2H,  $J_{2',3'}=J_{6',5'}=8,8$  Hz, 2' ve 6' konumlarındaki protonlar); 8,259-8,263 (d, 1H,  $J_{4,6}=1,6$  Hz, 4 nolu proton); 10,327 (s, 1H, NH protonu).

**IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>:** 3379: N-H (CONH) gerilim bandı, 3100-2933: aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1683: C=O (CONH) (Amid I) gerilim bandı, 1618: C=C (Ar) gerilim bandı, 1554-1517: N-H (CONH) (Amid II) eğilim bandı ve C=N gerilim bandı, 1454: oksazol halka vibrasyonu; 1408: C-N (CONH) (Amid III) gerilim bandı, 1250-1243: C-O-C gerilim bantları, 1294: SO<sub>2</sub> (asimetrik) gerilim bandı, 1132: SO<sub>2</sub> (simetrik) gerilim bandı, 918-612: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Kütle Spektrumu m/z (%X); 449,8 (M<sup>+</sup>+H)(%100)**

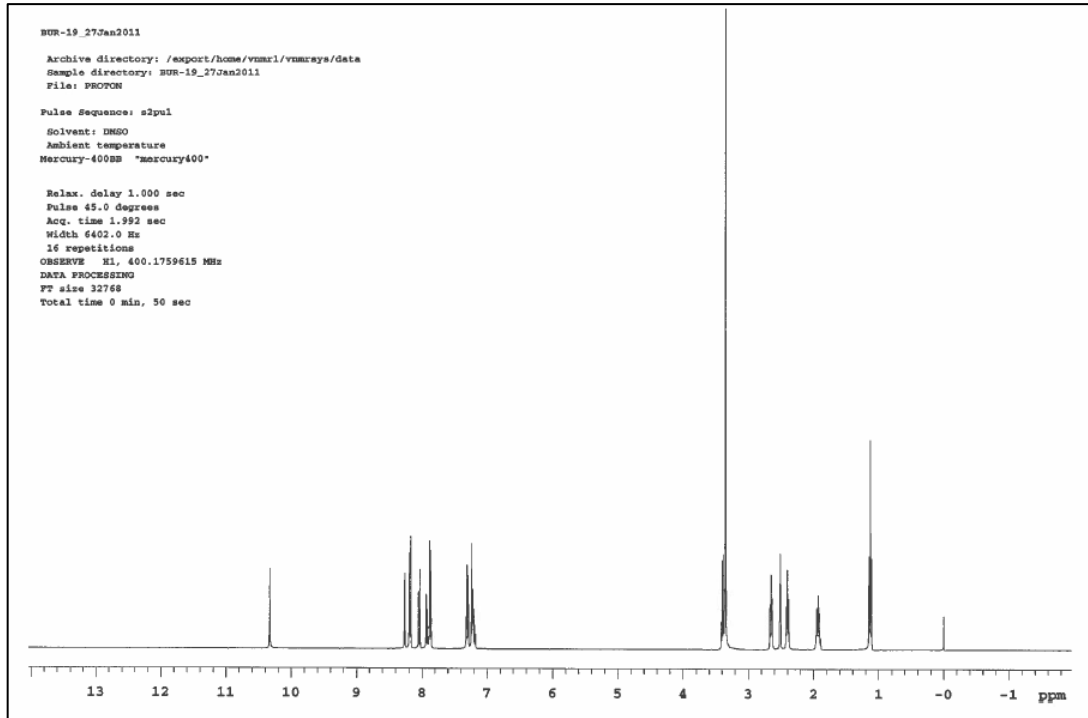
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 66,94; H: 5,40 ; N: 6,25; S: 7,15  
Bulunan: C: 66,57; H: 5,59; N: 6,24; S: 7,15

**Kapalı Formül :** C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

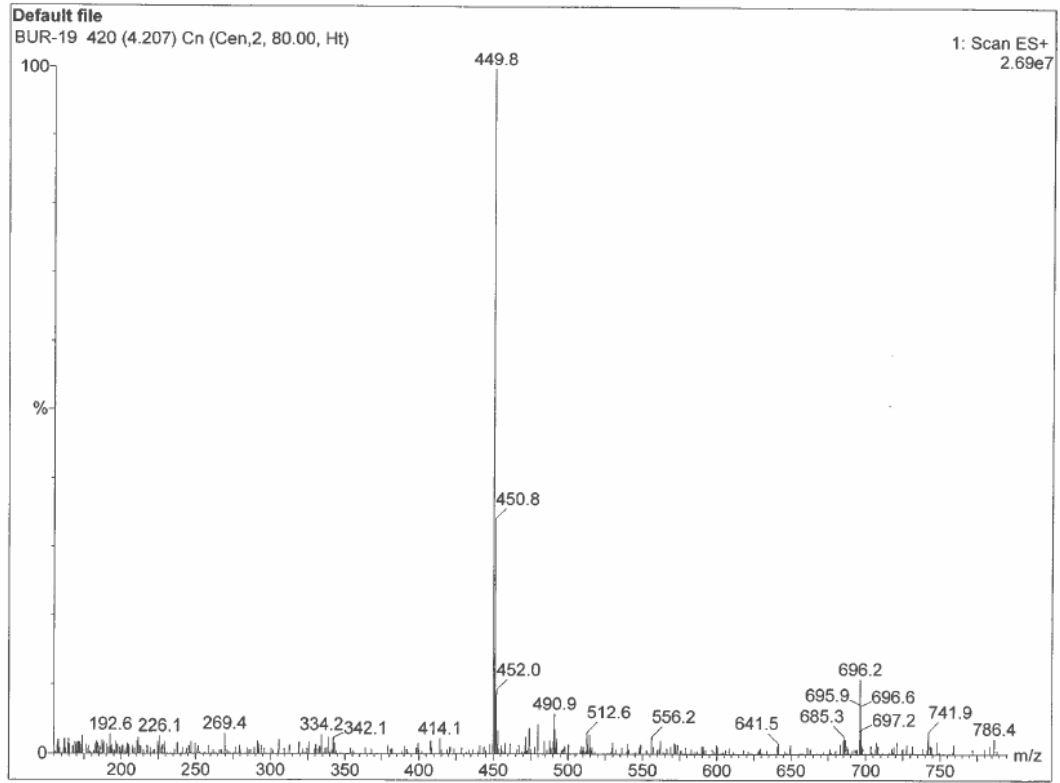
**Molekül Ağırlığı :** 448,53 g/mol

**Erime Noktası :** 249-251 °C

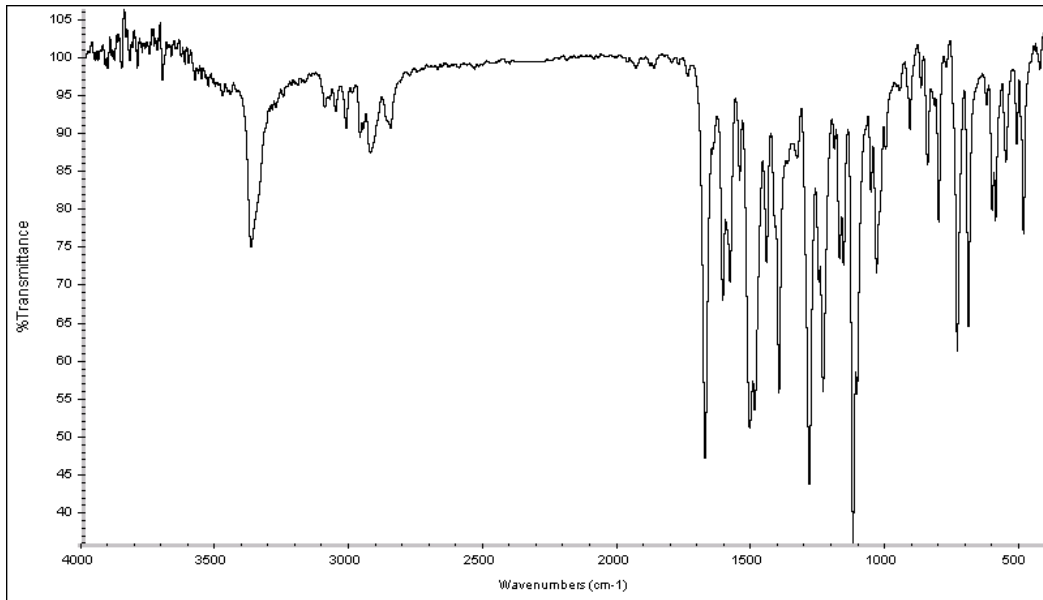
**Rf Değeri :** 0,65 (S1), 0,89 (S2)



**Şekil 3.34.** 12 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

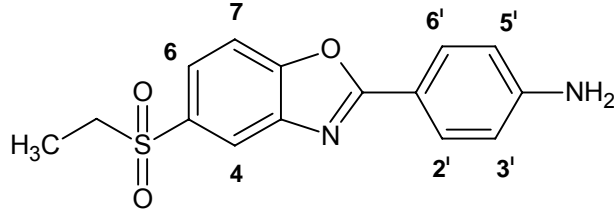


Şekil 3.35. 12 nolu bileşiğin Kütle spektrumu



Şekil 3.36. 12 nolu bileşiğin IR spektrumu

### 3.1.13. 2-(4-Aminofenil)-5-etilsülfonil-benzoksazol (13)



Yöntem A'ya göre gerçekleştirilen sentezde 1 mmol (3-amino-4-hidroksifenil) etil sülfon, 1 mmol 4-aminobenzoik asit ve polifosforik asit (PPA) kullanıldı. Sentez sonunda % 64,83 verimle 196 mg saf ürün elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ ppm:** 1,133 (t, 3H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>3</sub> protonları); 3,343-3,398 (q, 2H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'teki CH<sub>2</sub> protonları); 6,185 (s, 2H, NH<sub>2</sub> protonları); 6,725-6,746 (d, 2H,  $J_{3',2'}=J_{5',6'}=8,4$  Hz, 3' ve 5', konumlarındaki protonlar); 7,824-7,850 (dd, 1H,  $J_{6,4}=1,6$  Hz,  $J_{6,7}=8,8$  Hz, 6 nolu proton); 7,905-7,950 (m, 3H, 7, 2' ve 6' konumlarındaki protonlar); 8,139-8,144 (s, 1H,  $J_{4,6}=2,0$  Hz, 4 nolu proton);

**IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>;** 3445-3212: N-H (primer amin) asimetric ve simetric gerilim bantları, 3100-2941: aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1605: C=C (Ar) gerilim bandı, 1517: C=N gerilim bandı, 1499: N-H (primer amin) düzlem içi eğilim bandı; 1457: oksazol halka vibrasyonu, 1250-1238: C-O-C gerilim bantları, 1293: SO<sub>2</sub> (asimetric) gerilim bandı, 1122: SO<sub>2</sub> (simetric) gerilim bandı, 900-709: Ar-H düzlem dışı eğilim bantları.

**Kütle Spektrumu m/z (%X);** 303,7 (M<sup>+</sup>+H)(%100)

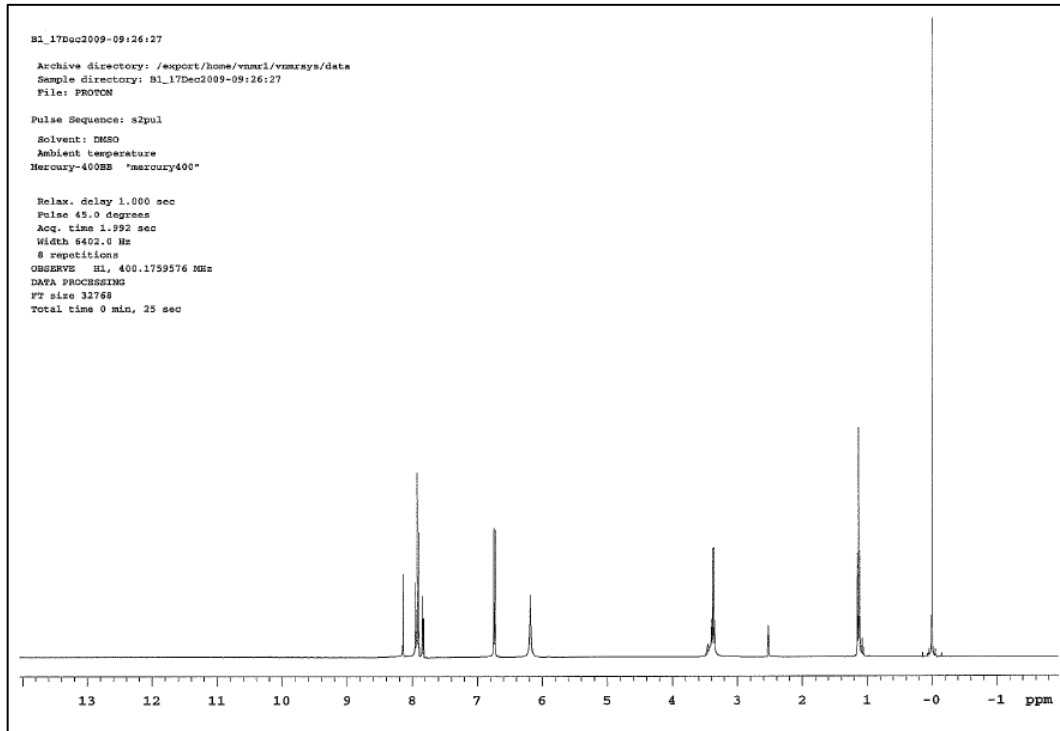
**Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 59,59; H: 4,67 ; N: 9,27; S: 10,61  
Bulunan: C: 59,59; H: 4,83; N: 9,09; S: 10,34

**Kapalı Formül :** C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

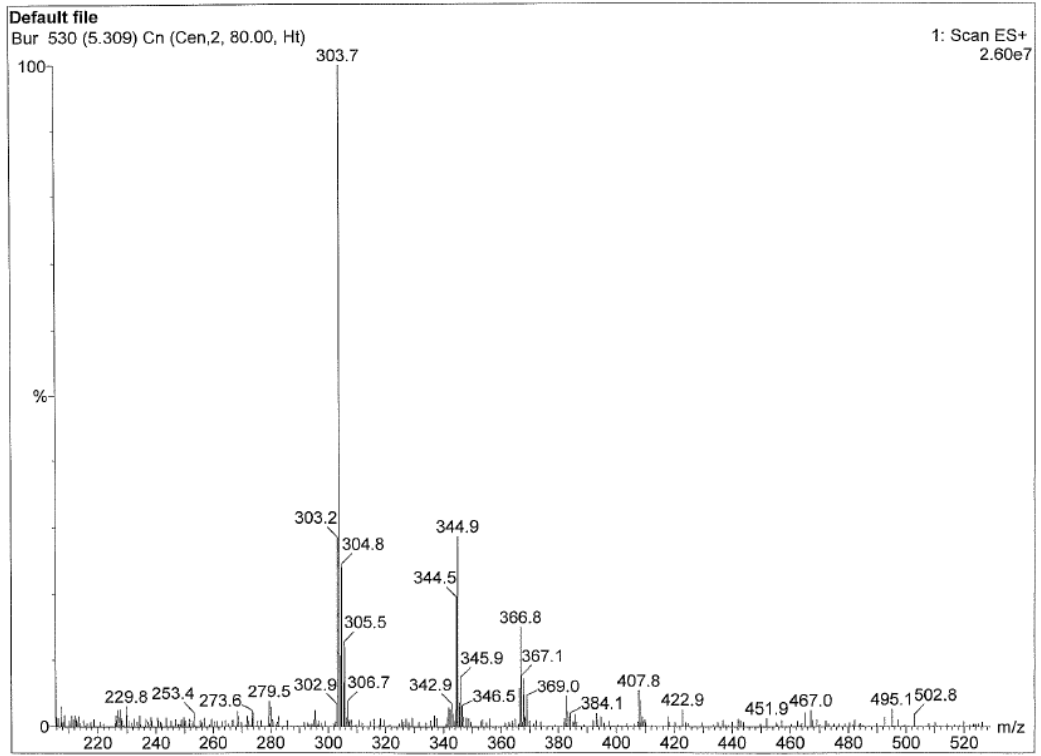
**Molekül Ağırlığı : 302,34 g/mol**

**Erime Noktası : 206-207 °C**

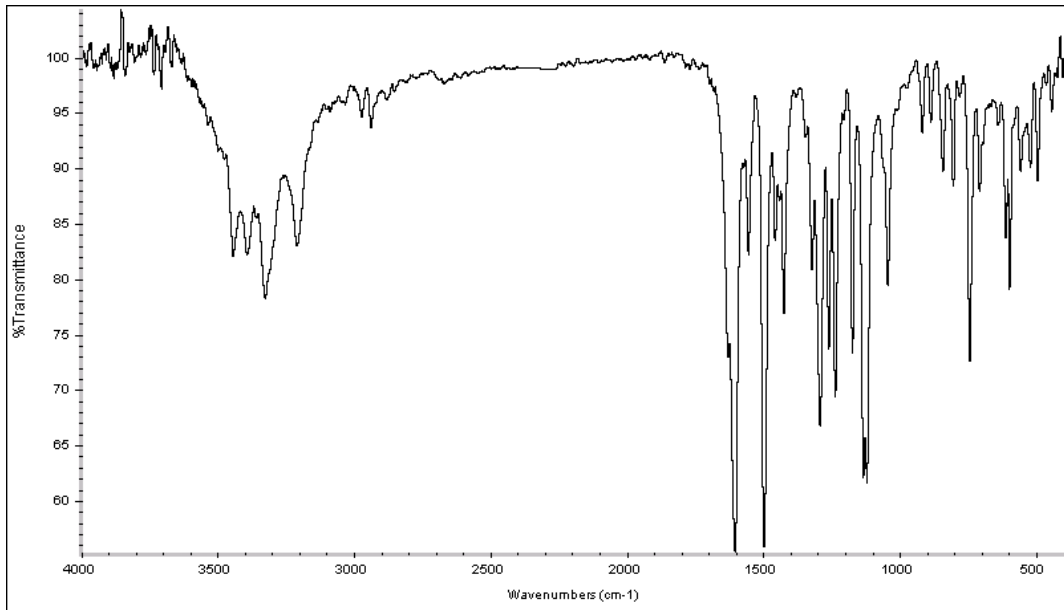
**Rf Değeri : 0,65 (S1)**



**Şekil 3.37.** 13 nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Şekil 3.38. 13 nolu bileşiğin Kütle spektrumu



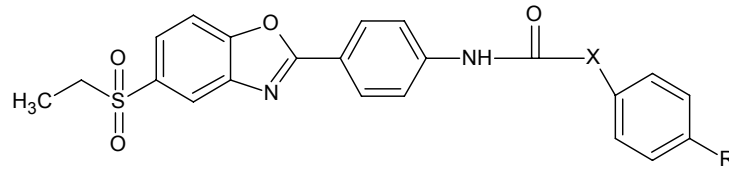
Şekil 3.39. 13 nolu bileşiğin IR spektrumu



### 3.2. Elde Edilen Bileşiklerin Gözlenen Antibakteriyel ve Antifungal Etkileri

Sentezlenen bileşiklerin ve kullanılan standart antibiyotiklerin, Gereç ve Yöntem (Bölüm 2) bölümünde anlatılan yöntemle gözlenen Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) değerleri şeklindeki antibakteriyel ve antifungal etkileri Çizelge 3.1. ve Çizelge 3.2.'de verilmiştir

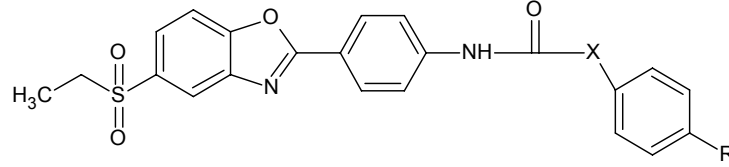
**Çizelge 3.1.** Sentezlenen bileşiklerin ve kullanılan standart antibiyotiklerin gözlenen *in vitro* antibakteriyel MİK değerleri (µg/ml).



| No                         | X                               | R   | Gram Pozitif |              |             |              | Gram Negatif |              |             |              |
|----------------------------|---------------------------------|---|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
|                            |                                 |   | <i>S.a.</i>  | <i>S.a.*</i> | <i>E.f.</i> | <i>E.f.*</i> | <i>E.c.</i>  | <i>E.c.*</i> | <i>P.a.</i> | <i>P.a.*</i> |
| 1                          | -                               | -F  | 128          | 32           | 64          | 64           | 64           | 64           | 64          | 64           |
| 2                          | -                               | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | 64           | 32           | 32          | 32           | 128          | 128          | 64          | 64           |
| 3                          | -                               | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                    | 64           | 32           | 32          | 32           | 128          | 128          | 64          | 64           |
| 4                          | CH <sub>2</sub>                 | -OCH <sub>3</sub>                                 | 64           | 32           | 128         | 64           | 128          | 128          | 64          | 64           |
| 5                          | CH <sub>2</sub>                 | -NO <sub>2</sub>                                  | 128          | 32           | 64          | 64           | 128          | 128          | 64          | 64           |
| 6                          | CH <sub>2</sub>                 | -F  | 128          | 32           | 128         | 64           | 128          | 128          | 64          | 64           |
| 7                          | CH <sub>2</sub>                 | -CH <sub>3</sub>                                  | 128          | 32           | 128         | 64           | 128          | 128          | 64          | 64           |
| 8                          | CH <sub>2</sub>                 | -Br   | 128          | 16           | 128         | 64           | 64           | 128          | 64          | 64           |
| 9                          | CH <sub>2</sub>                 | -Cl   | 128          | 64           | 128         | 64           | 128          | 128          | 64          | 64           |
| 10                         | CH <sub>2</sub>                 | H   | 128          | 32           | 128         | 64           | 128          | 128          | 64          | 64           |
| 11                         | -                               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>  | 64           | 32           | 64          | 32           | 128          | 128          | 64          | 64           |
| 12                         | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | H   | 128          | 32           | 128         | 64           | 128          | 128          | 64          | 64           |
| 13                         |                                 |   | 128          | 64           | 128         | 128          | 128          | 128          | 64          | 64           |
| <b>Meropenem</b>           |                                 |   | <2           | <2           | <2          | 8            | <2           | <2           | 8           | 8            |
| <b>Ampisilin Trihidrat</b> |                                 |   | 8            | 64           | -           | -            | <2           | 32           | <2          | 4            |
| <b>Seftriakson</b>         |                                 |   | <2           | 64           | 16          | 32           | 8            | 64           | -           | -            |
| <b>Gentamisin</b>          |                                 |   | <2           | 64           | <2          | 32           | <2           | 64           | 4           | 4            |
| <b>Tetrasiklin</b>         |                                 |   | <2           | 64           | 16          | 32           | 1            | 32           | 2           | 64           |
| <b>Ofloksasin</b>          |                                 |   | <2           | 16           | <2          | 32           | <2           | <2           | <2          | <2           |

*S.a.*: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *S.a.\**: *Staphylococcus aureus* izolatu (Metisilin dirençli -MRSA-), *E.f.*: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *E.f.\**: *Enterococcus faecalis* izolatu ( Vankomisin dirençli -VRE-), *E.c.*: *Escherichia coli* ATCC 25922, *E.c.\**: *Escherichia coli* izolatu (Geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi-GSBL-içerir), *P.a.*: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *P.a.\**: *Pseudomonas aeruginosa* izolatu (Gentamisin Dirençli).

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



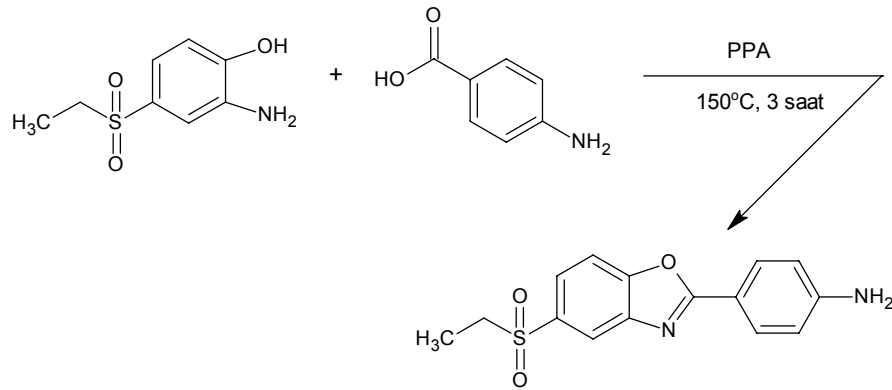
| No                   | X                               | R   | Fungi       |             |
|----------------------|---------------------------------|---|-------------|-------------|
|                      |                                 |   | <i>C.a.</i> | <i>C.k.</i> |
| 1                    | –                               | -F  | 64          | 32          |
| 2                    | –                               | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | 64          | 64          |
| 3                    | –                               | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                    | 64          | 64          |
| 4                    | CH <sub>2</sub>                 | -OCH <sub>3</sub>                                 | 64          | 64          |
| 5                    | CH <sub>2</sub>                 | -NO <sub>2</sub>                                  | 128         | 64          |
| 6                    | CH <sub>2</sub>                 | -F  | 64          | 64          |
| 7                    | CH <sub>2</sub>                 | -CH <sub>3</sub>                                  | 128         | 64          |
| 8                    | CH <sub>2</sub>                 | -Br   | 64          | 64          |
| 9                    | CH <sub>2</sub>                 | -Cl   | 128         | 64          |
| 10                   | CH <sub>2</sub>                 | H   | 64          | 64          |
| 11                   | –                               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>  | 64          | 64          |
| 12                   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | H   | 64          | 64          |
| 13                   |                                 |   | 64          | 64          |
| <b>Flukonazol</b>    |                                 |   | 1           | 64          |
| <b>Amfoterisin B</b> |                                 |   | <0.25       | 0.5         |

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

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

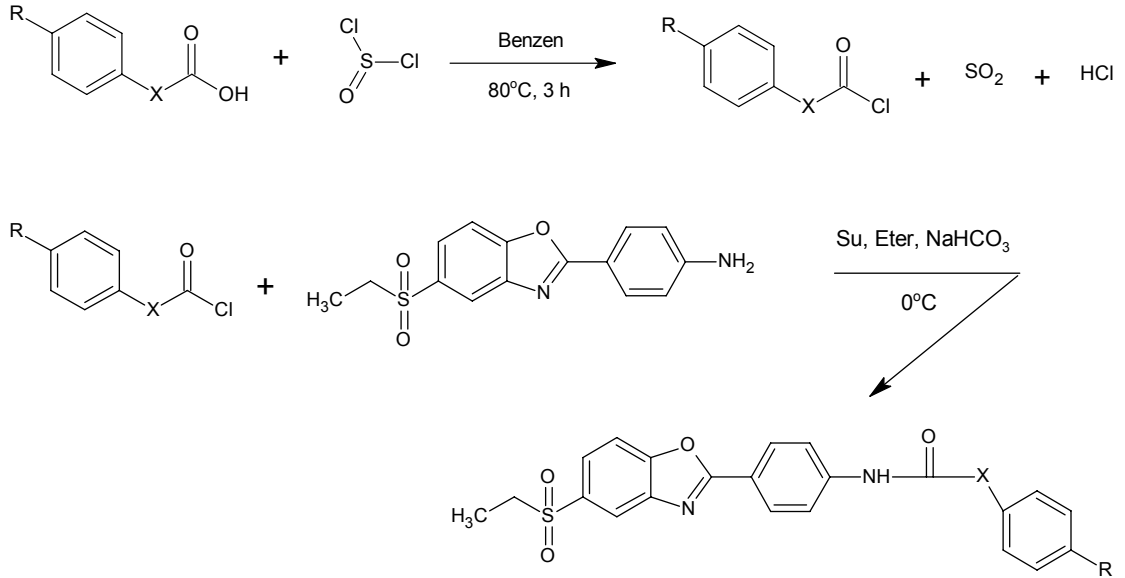
## 4. TARTIŞMA

Bu çalışmada benzazol halka sistemlerinden birisi olan benzoksazol halkası taşıyan 1 adet benzoksazol türevi başlangıç bileşiği ile bu başlangıç bileşiğinden elde edilen 7 tane fenilasetamido, 4 tane benzamido ve 1 tanesi de bütanamido grubu taşıyan 12 adet benzoksazol türevi bileşik olmak üzere toplam 13 adet orjinal bileşik sentezlenmiştir. Bileşikler, 2-(4-aminofenil)-5-etilsüfonil benzoksazol yapısındaki fenil halkasının 4. konumuna bağlı fenilasetamido, benzamido ve bütanamido gruplarındaki R konumlarında, -F, -Cl, -Br, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub> süstitüsyonları taşımaktadırlar. Hazırlanan türevler için sentez başlangıç maddesi olan 2-(4-aminofenil)-5-etilsüfonilbenzoksazol bileşiğinin sentezi, (3-amino-4-hidroksifenil) etil sülfon ile 4-aminobenzoik asidin, polifosforik asit (PPA) içerisinde 150°C’de 3 saat geri çeviren dik soğutucu altında karıştırılması ile gerçekleştirilmiştir. (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. 2-(4-Aminofenil)-5-etilsülfonil-benzoksazol bileşiğinin sentezi.

Sonuç ürünler olan 2-[4-(4-Süstitüe-benzamido/fenilasetamido/bütanamido)fenil]-5-etilsülfonil benzoksazol türevlerinin sentezi ise, tiyonil klorür ile açıl klorürü haline getirilen uygun karboksilik asitlerin, 2-(4-aminofenil)-5-etilsülfonilbenzoksazol ile reaksiyonu sonucunda gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.2.).

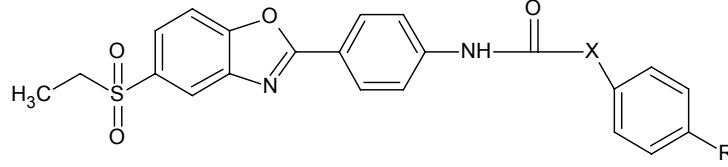


**Şekil 4.2.** 2-[4-(4-Sübstitüe-benzamido/fenilasetamido/bütanamido)fenil]-5- etilsülfonil benzoksazol türevi bileşiklerin sentezi.

Sentezlenen bileşiklerin saflıkları İnce Tabaka Kromatografisi ile kontrol edildikten sonra, erime dereceleri saptanmıştır. Bileşiklerin yapıları IR,  $^1H$ -NMR, Mass ve Elemental Analiz Yöntemleri kullanılarak aydınlatılmış ve elde edilen veriler Bulgular kısmında verilmiştir.

Tüpte Sıvı Dilüsyon Yöntemi kullanılarak, sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik aktiviteleri incelenmek üzere antibakteriyel aktivite için, Gram Pozitif bakterilerden; *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* izolatu (Metisilin dirençli -MRSA-), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus faecalis* izolatu ( Vankomisin dirençli -VRE-)’dan ve Gram Negatif bakterilerden; *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* izolatu (Geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi-GSBL-içerir), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* izolatu (Gentamisin dirençli)’dan; antifungal aktivite için ise, *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Candida krusei* ATCC 6258’den yararlanılmıştır. Bileşiklerin gözlenen antibakteriyel etkileri, referans ilaçlar olarak seçilen meropenem, ampisilin trihidrat, seftriakson, gentamisin sülfat, tetrasiklin ve ofloksazin ile antifungal etkileri ise, flukonazol ve amfoterisin B ile aynı yöntem ve şartlarda test edilmiş ve bileşiklerin gösterdiği aktivitelerle karşılaştırılarak incelenmiştir (Çizelge 4.1.).

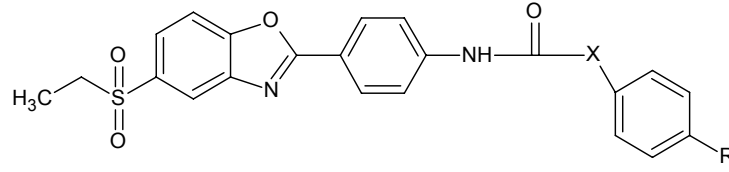
**Çizelge 4.1.** Sentezlenen bileşiklerin ve kullanılan referans ilaçların antimikrobiyal etkileri (MİK değerleri (µg/ml)).



| No                  | X                               | R   | Gram Pozitif |              |             |              | Gram Negatif |              |             |              |    |
|---------------------|---------------------------------|---|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|----|
|                     |                                 |   | <i>S.a.</i>  | <i>S.a.*</i> | <i>E.f.</i> | <i>E.f.*</i> | <i>E.c.</i>  | <i>E.c.*</i> | <i>P.a.</i> | <i>P.a.*</i> |    |
| 1                   | -                               | -F  | 128          | 32           | 64          | 64           | 64           | 64           | 64          | 64           | 64 |
| 2                   | -                               | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | 64           | 32           | 32          | 32           | 128          | 128          | 64          | 64           | 64 |
| 3                   | -                               | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                    | 64           | 32           | 32          | 32           | 128          | 128          | 64          | 64           | 64 |
| 4                   | CH <sub>2</sub>                 | -OCH <sub>3</sub>                                 | 64           | 32           | 128         | 64           | 128          | 128          | 64          | 64           | 64 |
| 5                   | CH <sub>2</sub>                 | -NO <sub>2</sub>                                  | 128          | 32           | 64          | 64           | 128          | 128          | 64          | 64           | 64 |
| 6                   | CH <sub>2</sub>                 | -F  | 128          | 32           | 128         | 64           | 128          | 128          | 64          | 64           | 64 |
| 7                   | CH <sub>2</sub>                 | -CH <sub>3</sub>                                  | 128          | 32           | 128         | 64           | 128          | 128          | 64          | 64           | 64 |
| 8                   | CH <sub>2</sub>                 | -Br   | 128          | 16           | 128         | 64           | 64           | 128          | 64          | 64           | 64 |
| 9                   | CH <sub>2</sub>                 | -Cl   | 128          | 64           | 128         | 64           | 128          | 128          | 64          | 64           | 64 |
| 10                  | CH <sub>2</sub>                 | H   | 128          | 32           | 128         | 64           | 128          | 128          | 64          | 64           | 64 |
| 11                  | -                               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>  | 64           | 32           | 64          | 32           | 128          | 128          | 64          | 64           | 64 |
| 12                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | H   | 128          | 32           | 128         | 64           | 128          | 128          | 64          | 64           | 64 |
| 13                  |                                 |   | 128          | 64           | 128         | 128          | 128          | 128          | 64          | 64           | 64 |
| Meropenem           |                                 |   | <2           | <2           | <2          | 8            | <2           | <2           | 8           | 8            | 8  |
| Ampisilin Trihidrat |                                 |   | 8            | 64           | -           | -            | <2           | 32           | <2          | 4            | 4  |
| Seftriakson         |                                 |   | <2           | 64           | 16          | 32           | 8            | 64           | -           | -            | -  |
| Gentamisin          |                                 |   | <2           | 64           | <2          | 32           | <2           | 64           | 4           | 4            | 4  |
| Tetrasiklin         |                                 |   | <2           | 64           | 16          | 32           | 1            | 32           | 2           | 64           | 64 |
| Ofloksasin          |                                 |   | <2           | 16           | <2          | 32           | <2           | <2           | <2          | <2           | <2 |

*S.a.*: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *S.a.\**: *Staphylococcus aureus* izolatu (MRSA), *E.f.*: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *E.f.\**: *Enterococcus faecalis* izolatu (VRE), *E.c.*: *Escherichia coli* ATCC 25922, *E.c.\**: *Escherichia coli* izolatu (ESBL), *P.a.*: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *P.a.\**: *Pseudomonas aeruginosa* izolatu (Gentamisin Dirençli).

**Çizelge 4.1. (Devam)** Sentezlenen bileşiklerin ve kullanılan referans ilaçların antifungal etkileri (MİK değerleri (µg/ml)).



| No                   | X                               | R   | Fungi |      |
|----------------------|---------------------------------|---|-------|------|
|                      |                                 |   | C.a.  | C.k. |
| 1                    | -                               | -F  | 64    | 32   |
| 2                    | -                               | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | 64    | 64   |
| 3                    | -                               | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                    | 64    | 64   |
| 4                    | CH <sub>2</sub>                 | -OCH <sub>3</sub>                                 | 64    | 64   |
| 5                    | CH <sub>2</sub>                 | -NO <sub>2</sub>                                  | 128   | 64   |
| 6                    | CH <sub>2</sub>                 | -F  | 64    | 64   |
| 7                    | CH <sub>2</sub>                 | -CH <sub>3</sub>                                  | 128   | 64   |
| 8                    | CH <sub>2</sub>                 | -Br   | 64    | 64   |
| 9                    | CH <sub>2</sub>                 | -Cl   | 128   | 64   |
| 10                   | CH <sub>2</sub>                 | H   | 64    | 64   |
| 11                   | -                               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>  | 64    | 64   |
| 12                   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | H   | 64    | 64   |
| 13                   |                                 |   | 64    | 64   |
| <b>Flukonazol</b>    |                                 |   | 1     | 64   |
| <b>Amfoterisin B</b> |                                 |   | <0.25 | 0.5  |

C.a.: *Candida albicans* ATCC 10231

C.k.: *Candida krusei* ATCC 6258

Antibakteriyel aktiviteler değerlendirildiğinde, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213'e karşı 2, 3, 4 ve 11 nolu bileşiklerin 64 µg/ml konsantrasyonda; diğer bileşiklerin ise, 128 µg/ml konsantrasyonda etki gösterdikleri saptanmıştır. *Staphylococcus aureus* izolatına (Metisilin dirençli- MRSA-) karşı 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11 ve 12 nolu bileşikler 32 µg/ml MİK değeri ile referans ilaçlar olan ampisilin trihidrat, seftriakson, gentamisin sülfat ve tetrasiklinden daha iyi aktivite gösterirken; 9 ve 13 nolu bileşikler referans ilaçlar olan ampisilin trihidrat, seftriakson, gentamisin sülfat ve tetrasiklin ile aynı antibakteriyel etkiyi göstermişlerdir. 8 nolu bileşiğin ise 16 µg/ml MİK değeri ile referans ilaçlar olan ampisilin trihidrat, seftriakson, gentamisin sülfat ve tetrasiklinden 2 dilüsyon daha etkin

konsantrasyonda antibakteriyel ekili olduğu görülmüştür. 8 nolu bileşik yine bir referans ilaç olan ofloksasin ile aynı antibakteriyel etkiyi göstermiştir.

Sentezlenen tüm bileşiklerin *Enterococcus faecalis* ATCC 29212'ye karşı tüm referans ilaçlardan daha az antibakteriyel etkili oldukları bulunmuştur. Diğer yandan, 2, 3 ve 11 nolu bileşiklerin *Enterococcus faecalis* izolatına (Vankomisin dirençli – VRE-) karşı 32 µg/ml MİK değeri ile referans ilaçlar olan seftriakson, gentamisin sülfat, tetrasiklin ve ofloksasin ile aynı antibakteriyel etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.

Gram negatif bakterilerden *Escherichia coli* izolatına (Geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi-GSBL-içerir) karşı 1 nolu bileşik 64 µg/ml MİK değeri ile referans ilaçlar olan seftriakson ve gentamisin sülfat ile aynı etkiyi gösterirken sentezlenen diğer tüm bileşikler *Escherichia coli* izolatına (Geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi-GSBL-içerir) karşı 128 µg/ml MİK değerinde bir aktiviteye sahip bulunmuştur.

Sentezleri gerçekleştirilen tüm sonuç bileşikleri (1-12) 64 µg/ml MİK değerinde *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853'e karşı aktivite göstermişlerdir. Bileşiklerin gösterdikleri antimikrobiyal etkinin, kullanılan referans ilaçlarla mukayese edildiğinde, daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte sentezlenen tüm bileşikler, *Pseudomonas aeruginosa* izolatına karşı 64 µg/ml MİK değeri ile referans ilaçlardan tetrasiklin ile aynı antimikrobiyal etkiyi göstermişlerdir.

Bileşiklerin antifungal etkileri değerlendirildiğinde, *Candida albicans* ATCC 10231'e karşı 1, 2, 3, 4, 6, 10, 11, 12 ve 13 numaralı bileşikler 64 µg/ml MİK değerine sahip bulunurken, diğer bileşikler 128 µg/ml MİK değerinde antifungal aktivite göstermişlerdir. Diğer taraftan 1 numaralı bileşik *Candida krusei* ATCC 6258'e karşı 32 µg/ml MİK değerinde etki göstererek referans ilaçlardan birisi olan flukonazolden daha etkili bulunmuştur. Sentezlenen diğer tüm bileşikler ise 64 µg/ml MİK değeri ile referans ilaç flukonazol ile aynı antifungal aktiviteyi göstermiştir.

Mikrobiyoloji bulguları değerlendirildiğinde, 13 numaralı başlangıç bileşiğindeki –NH<sub>2</sub> (amino) grubunun –NHCO (amido) grubuna dönüştürülmesi ile oluşturulan türevlerin çoğunlukla test edilen mikroorganizmalara karşı daha iyi antibakteriyel etki gösterdikleri saptanmıştır. Sentezlenen türevlerden 8 nolu bileşikteki fenilasetamido grubunun fenil halkasının *p* (para) konumunda bir Brom süstitüsü taşıması halinde *Staphylococcus aureus* izolatına (Metisilin dirençli- MRSA-) karşı referans ilaçlarla mukayese edilebilir ölçüde antibakteriyel etkide bir artış saptanmıştır. Diğer taraftan 5-etilsülfonil-2-(*p*-aminofenil)benzoksazol yapısının (13 numaralı bileşik); uzun zincirli bir asit ile amidleştirilmesiyle elde edilen bütanamido türevinde (12 numaralı bileşik), diğer amido türevlerinin aksine, antimikrobiyal etki açısından olumlu bir katkı sağlanamadığı tespit edilmiştir.

Antifungal etki açısından değerlendirildiğinde de *Candida albicans* ATCC 10231'e karşı sentezlenen sonuç (1-12 numaralı) bileşiklerinin ana yapısındaki amido grubunun, 5-etilsülfonil-2-(*p*-aminofenil)benzoksazol (13 numaralı bileşik) yapısına göre etkide bir artış oluşturmadığı, hatta para konumundaki süstitüenti –NO<sub>2</sub>, –CH<sub>3</sub> ve –Cl olan bazı *p*-süstitüe asetamido türevlerinde etkide düşüş olduğu saptanmıştır. *Candida krusei* ATCC 6258'ye karşı da 1 numaralı bileşik hariç amido fonksiyonlu grubunun, 5-etilsülfonil-2-(*p*-aminofenil)benzoksazol (13 numaralı bileşik) yapısı ile antifungal etki açısından bir farklılık oluşturmadığı tespit edilmiştir.



## 5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada benzazol halka sistemlerinden birisi olan benzoksazol halkası taşıyan 1 adet benzoksazol türevi başlangıç bileşiği ile bu ara ürünle elde edilen 7 tane fenilasetamido, 4 tane benzamido ve 1 tanesi de bütanamido grubu taşıyan 13 adet orijinal bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin saflıkları İnce Tabaka Kromatografisi ile kontrol edildikten sonra, erime dereceleri saptanmıştır. Bileşiklerin IR, <sup>1</sup>H-NMR, Kütle ve Elementel Analiz Yöntemleri kullanılarak yapıları aydınlatılmış ve elde edilen veriler bulgular kısmında verilmiştir.

Tüpte Sıvı Dilüsyon Yöntemi kullanılarak, sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik aktiviteleri incelenmek üzere antibakteriyel aktivite için, Gram Pozitif bakterilerden; *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* izolatı (Metisilin dirençli -MRSA-), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus faecalis* izolatı (Vankomisin dirençli -VRE-)’dan ve Gram Negatif bakterilerden; *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* izolatı (Geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi -GSBL- içerir), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* izolatı (Gentamisin dirençli)’dan; antifungal aktivite için ise, *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Candida krusei* ATCC 6258’den yararlanılmıştır. Bileşiklerin gözlenen antibakteriyel etkileri, referans ilaçlar olarak seçilen meropenem, ampisilin trihidrat, seftriakson, gentamisin sülfat, tetrasiklin ve ofloksasin ile antifungal etkileri ise, flukonazol ve amfoterisin B ile aynı yöntem ve şartlarda test edilmiş ve bileşiklerin gösterdiği aktivitelerle karşılaştırılarak incelenmiştir (Çizelge 4.1.).

Bileşiklerin antimikrobiyal etkileri MİK değerleri olarak incelendiğinde, sentezlenen 2 - [4 - (4 – Süstitüe – benzamido / fenilasetamido / bütanamido) fenil]- 5 - etilsülfonilbenzoksazol türevi bileşiklerin 16-128 µg/ml MİK değerleri arasında dikkate değer antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları görülmüştür.

*Staphylococcus aureus* izolatına (Metisilin dirençli) karşı 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11 ve 12 numaralı bileşikler referans ilaçlar olan ampisilin trihidrat, seftriakson, gentamisin sülfat ve tetrasiklinden daha iyi aktivite gösterirken; 9 ve 13 numaralı

bileşikler referans ilaçlar olan ampisilin, seftriakson, gentamisin ve tetrasiklin ile aynı antibakteriyel etkiyi göstermişlerdir. 8 numaralı bileşiğin ise referans ilaçlar olan ampisilin trihidrat, seftriakson, gentamisin sülfat ve tetrasiklinden daha etkili antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. 8 nolu bileşik yine bir referans ilaç olan ofloksasin ile aynı antibakteriyel etkiyi göstermiştir. Çizelge 4.1.'de verilen tüm bileşiklerin *Enterococcus faecalis* ATCC 29212'ye karşı tüm referans ilaçlardan daha az antibakteriyel etkili oldukları saptanmıştır. 2, 3 ve 11 nolu bileşikler ise *Enterococcus faecalis* izolatına (Vankomisin dirençli -VRE-) karşı referans ilaçlar olan seftriakson, gentamisin sülfat, tetrasiklin ve ofloksasin ile aynı bakteriyel etkiyi gösterdikleri tespit edilmiştir. Sentezlenen bileşikler *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853'e karşı, kullanılan referans ilaçlara göre daha düşük mikrobiyolojik etki gösterirken *Pseudomonas aeruginosa* izolatına (Gentamisin dirençli) karşı referans ilaçlardan birisi olan tetrasiklin ile aynı antimikrobiyal etkiyi göstermişlerdir.

Bileşiklerin antifungal etkileri MİK değerleri olarak incelendiğinde, sentezlenen 2-[4-(4-Süstitüe-benzamido/fenilasetamido/bütanamido)fenil]-5 etilsülfonilbenzoksazol türevi bileşiklerin 32-128 µg/ml MİK değerleri arasında antifungal aktiviteye sahip oldukları görülmüştür. *Candida albicans* ATCC 10231'e karşı 1, 2, 3, 4, 6, 10, 11, 12 ve 13 numaralı bileşikler 64 µg/ml MİK değerinde ve diğer bileşikler ise 128 µg/ml MİK değerinde antifungal aktivite göstermişlerdir. *Candida krusei* ATCC 6258'e karşı 1 numaralı bileşik 32 µg/ml MİK değerinde etki göstererek referans ilaçlardan birisi olan flukonazolden 1 dilüsyon daha etkin konsantrasyonda antifungal etki göstermiştir. Sentezlenen diğer bileşiklerin tümünün *Candida krusei* ATCC 6258'e karşı referans ilaçlardan flukonazol ile aynı antifungal aktiviteye sahip oldukları görülmüştür.

Mikrobiyoloji bulguları değerlendirildiğinde, 2-(4-aminofenil)-5-etilsülfonilbenzoksazol bileşiğindeki (13 numaralı bileşik) –NH<sub>2</sub> (amino) grubunun –NHCO (amido) grubuna dönüştürülmesi ile hazırlanan türevlerin çoğunlukla test edilen Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmalara karşı daha etkin antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur. Hazırlanan türevler içerisinde

en iyi antibakteriyel aktivitenin *Staphylococcus aureus* izolatına (metisilin dirençli -MRSA-) karşı, en iyi antifungal aktivitenin ise *Candida krusei* ATCC 6258'e karşı gözlemlendiği saptanmıştır. Hazırlanan bileşiklerde benzamido süstitüsüyonu taşıyan türevlerin fenilasetamido süstitüsüyonu taşıyan türevlere oranla bazen daha iyi, bazen de eşit antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Sentezlenen türevlerden 8 nolu bileşikteki fenil-asetamido grubunun fenil halkasının *p* (para) konumunda bir Brom süstitüsüyonu taşıması halinde *Staphylococcus aureus* izolatına (metisilin dirençli -MRSA-) karşı referans ilaçlarla mukayese edilebilir ölçüde antibakteriyel etkide bir artış saptanmıştır. Diğer taraftan 5-etilsülfonil-2-(*p*-aminofenil)benzoksazol yapısının (13 numaralı bileşik); uzun zincirli bir asit ile amidleştirilmesiyle elde edilen bütanamido türevinde (12 numaralı bileşik), diğer amido türevlerinin aksine, antimikrobiyal etki açısından olumlu bir katkı sağlanamadığı tespit edilmiştir.

Antifungal etki açısından değerlendirildiğinde de *Candida albicans* ATCC 10231'e karşı sentezlenen (1-12 numaralı) bileşiklerin ana yapısındaki amido grubunun, 5-etilsülfonil-2-(*p*-aminofenil)benzoksazol (13 numaralı bileşik) yapısına göre etkide bir artış oluşturmadığı, hatta para konumundaki süstitüenti  $-NO_2$ ,  $-CH_3$  ve  $-Cl$  olan bazı *p*-süstitüe asetamido türevlerinde etkide düşüş olduğu saptanmıştır. *Candida krusei* ATCC 6258'ye karşı da 1 numaralı bileşik hariç amido fonksiyonlu grubunun, 5-etilsülfonil-2-(*p*-aminofenil)benzoksazol (13 numaralı bileşik) yapısı ile antifungal etki açısından bir farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir.

## ÖZET

### **Bazı Yeni Sübstitübenzazol Türevlerinin Sentezi, Yapı Aydınlatılması ve Mikrobiyolojik Aktivite Çalışmaları**

Bu çalışmada sonuç ürün olmak üzere benzazol halka sistemlerinden biri olan benzoksazol halkası taşıyan 12 adet orijinal bileşik ve 1 adet orijinal ara basamak ürünü sentezlenmiş ve in vitro mikrobiyolojik etkileri saptanmıştır.

Benzoksazol türevi bileşikleri sentezlemek amacıyla öncelikle (3-amino-4-hidroksifenil) etil sülfon 4-aminobenzoik asit ile PPA içerisinde ısıtılarak 2-(4-Aminofenil)-5-etilsülfonil-benzoksazol hazırlanmış; takiben para konumundaki amino grubu çeşitli açıl klorürleri ile muamele edilerek 2-[4-(4-Sübstitüe-benzamido/fenilasetamido/bütanamido)fenil]-5-etilsülfonil benzoksazol türevleri sentezlenmiştir.

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

Bileşiklerin in vitro antibakteriyel etkinlikleri *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *S. aureus* izolatu (Metisilin dirençli –MRSA-), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *E. faecalis* izolatu (Vankomisin dirençli –VRE-), *Escherichia coli* ATCC 25922, *E. coli* izolatu (Geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi -GSBL- içerir), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *P. aeruginosa* izolatu (Gentamisin dirençli) bakterilerine karşı; antifungal etkinlikleri ise *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Candida krusei* ATCC 6258 mantarlarına karşı incelenmiş, antimikrobiyal etkileri Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) değerleri şeklinde saptanmıştır. Antimikrobiyal etkinlikleri karşılaştırmak amacıyla meropenem, seftriakson, ampisilin trihidrat, gentamisin sülfat, tetrasiklin, ofloksasin, amfoterisin B, flukonazol referans ilaç olarak kullanılmıştır.

Tüm bileşiklerin 16-128 µg/ml arasında değişen MİK değerlerinde antibakteriyel etkiye ve 32-128 µg/ml arasında değişen MİK değerlerinde antifungal etkiye sahip oldukları bulunmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Antibakteriyel, antifungal, asetamid, benzamid, benzazol, benzoksazol, bütanamid.

## SUMMARY

### Studies on Synthesis, Structure Elucidation and Antimicrobial Activity of Some New Substituted benzazole Derivatives

In this study, 12 original compounds bearing benzoxazole ring which is one of the benzazole rings were synthesized, additionally, 1 intermediate compound, as well, were synthesized for the first time and their *in vitro* microbiological activities were determined..

At the first step, 2-(4-aminophenyl)-5-ethylsulphonyl was prepared by heating (3-amino-4-hydroxyphenyl)ethylsulphon with *p*-aminobenzoic acid in polyphosphoric acid and then, the amino group at the *para* position of phenyl ring was treated with various acylchlorides and finally, the result products, 2-[4-(4-substituted-benzamido / phenylacetamido / butanamido)phenyl]-5-ethylsulphonyl benzoxazole derivatives were obtained.

The purity of the synthesized compounds has been controlled by TLC, their structures were elucidated by using IR, <sup>1</sup>H-NMR, Mass and Elemental Analysis methods and their melting points were determined.

The *in vitro* antimicrobial activity of the compounds was assayed for antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* isolate (resistant to meticiline –MRSA-), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus faecalis* isolate (resistant to vancomycin –VRE-), *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* isolate (has extended spectrum beta lactamase -ESBL- enzyme), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* isolate (resistant to gentamicin); the antifungal activity was evaluated against *Candida albicans* ATCC 10231 and *Candida krusei* ATCC 6258. The antimicrobial activity was observed as the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) values and the MIC values of all the derivatives were compared with control drugs; meropenem, ceftriaxone, ampicillin trihydrate, gentamicin sulfate, tetracycline, ofloxacin, amphotericin B and fluconazole.

The synthesized compounds were found showing antibacterial activity at the MIC values between 16-128 µg/ml and antifungal activity at the MIC values between 32-128 µg/ml.

**Keywords:** Antibacterial, antifungal, acetamide, benzamide, benzazole, benzoxazole, butanamide.

## KAYNAKLAR

- ABBOTT, B.J., FUKUDA, D.S. (1981). Microbiological Modification of Antibiotic A 23187 Esters. U.S. 4,247, 703, 27 Jan., Ref: CA: 94: 190314s, 1981.
- ABBOTT, B.J., FUKUDA, D.S., DORMAN, D.E., OCCOLOWITZ, J.L., DEBONO, M., FARHNER, L. (1973). Microbial Transformation of A 23187 A Divalent Cation Ionophore Antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **16(6)**: 808-812, Ref: CA: 93: 68578v, 1980.
- ABEL, IMRAY (1962a). A Method of Protecting Organic Materials against the Action of Ultraviolet Light. *Pat. Spesification*, 901, 648, 25 July.
- ABEL, IMRAY (1962b). New Oxazole Compounds and Process for their Manufacture. *Pat. Spesification*, 895, 431, 2 May.
- ABRAMOVITCH, R. A., ALVERME, G., BARTNIK, R., DASSANAYAKE, N. L., INBASEKARAN, M. N., KATO, S. (1981). Aryl Oxenium Ions. Generation from N-(Aryloxy) Pyridium Tetrafluoroborates and Reaction with Anisole and Benzonitrile. *J.Ame. Chem. Soc.*, **103**: 4558-4565.
- ACCELRY'S INC. (2007). Cerius2. Erişim: [<http://www.accelrys.com/products/cerius2>]. Erişim Tarihi: 15.05.2007.
- AIZPURUA, J. M., PALOMO, C. (1984). Reagents and Synthetic Methods. 27: Improved Synthesis of 2-Substituted-benzoxazoles Induced by Trimethylsilylpolyposphate (PPSE). *Soc. Chimique de France Bull.*, 142-144.
- AKBAY, A., ÖREN, İ., TEMİZ, Ö., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, İ. (2003). Synthesis and HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor Activity of Some 2,5,6-Substituted-benzoxazole, Benzimidazole, Benzothiazole and Oxazolo(4,5-b)pyridine Derivatives. *Arzneim.-Forsch./Drug Research*, **53(4)**: 266-271.
- AKMAN, M., GÜLMEZOĞLU, E. (1980). Tıbbı Mikrobiyoloji. Hacettepe Üniversitesi Yayınları/A-15, 3. Baskı.
- AKI-ŞENER, E., ARPACI-TEMİZ, Ö., YALÇIN, İ., ALTANLAR, N. (2000). Synthesis and Microbiological Activity of Some Novel 5-Benzamido- and 5-phenylacetamidosubstituted 2-phenylbenzoxazole Derivatives. *Il Farmaco*, **55**: 397-405.
- ALANIS, A.J. (2005). Resistance to antibiotics: Are we in the post-antibiotic era?, *Arc. Of Med. Res.*, **36**: 697-705.
- ALBRECHT-GARY, A.M., BLANC, S., DAVID, L., JEMINET, G. (1994). Closely Related Ionophores Cezomycin and Calcimycin. *Inorganic Chem.*, **33**: 518-524.
- ALLÉAUME, M., BARRANS, Y. (1985). Structure Cris Allimé du Complexe de Magnésium um de la Calcymycine (A 23187). *Can. J. Chem.*, **63**: 3482-3485.

- ALPER-HAYTA, S., ARISOY, M., TEMİZ-ARPAÇI, O., YILDIZ, I., AKI, E., OZKAN, S., KAYNAK, F. (2008). Synthesis, Antimicrobial Activity, Pharmacophore Analysis of Some New 2-(Substitutedphenyl/benzyl)-5-[(2-benzofuryl)carboxamido]benzoxazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**: 2568-2578.
- ANAND, M., RANJITHA, A., HIMAJA, M. (2011). Silica Sulfuric Acid Catalyzed Microwave-Assisted Synthesis of Substituted Benzoxazoles and Their Antimicrobial Activity. *International Research Journal of Pharmacy*, **2 (4)**:211-213.
- ARIDOSS, G., BALASUBRAMANIA, S., PARTHIBAN. P., KABILAN, S. (2006). Synthesis and *In Vitro* Microbiological Evaluation of Imidazo (4,5 b)pyridinylethoxypiperidones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 268 275.
- ARISOY, M., TEMİZ-ARPAÇI, O., YILDIZ, KAYNAK-ONURDAG, F., AKI, E., YALCIN, I., and ABBASOĞLU, U. (2008). Synthesis, Antimicrobial Activity and QSAR Studies of 2,5-Disubstituted Benzoxazoles. *SAR and QSAR in Environmental Research*, **19**: 589–612.
- ATWELL, G. J., REWCASTLE, G. W., BOGULEY, B. C., DENNY, W. A. (1989). Synthesis and Antitumour Activity of Topologically-related Analogues of flavonacetic acid. *Anticancer Drug Design*, **4**: 161-169.
- AYDIN, M. (2004). *Candida Cinsi Mantarlar (Candida albicans). Tıp ve Dış Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*. Güneş Yayınevi, Ankara, Konu 133. s:1109-1118.
- BABCOCK, D.F., DEBER, C.M., DEBONO, M., MOLLOY, R.M., PFEIFFER, D.R. (1980). Halo A 23187 Derivatives. U. S. 4, 227, 003, 07 Oct., Ref: CA: 94: 84099r, 1981.
- BAHNER, C. T., RIVES, L. M., McGAHA, S. W., RUTLEDGE, D., FORD, D., GOOCH, E., WESTBERRY, D., ZIEGLER, D., ZIEGLER, R. (1981). Di- and Tri-methoxystyryl Derivatives of Heterocyclic Nitrogen Compounds. *Arzneim. Forsch.*, **31(3)**: 404-406.
- BALANI, S. K., KAUFFMAN, L. R., ARISON, B. H., OLAH, T. V., GOLDMAN, M. E., VARGA, S. L., O'BRIEN, J. A., RAMJIT, H. G., ROONEY, C. S., HOFMANN, J. M., PITZENBERGER, S. M., THEOHARIDES, A. D. (1994). Metabolism of 3-[2-(Benzoxazol-2-yl)ethyl]-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1H)-one (L-696,229), An HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor, by Rat and Liver Slices and in Humans. *Drug Metabolism and Disposition*, **22(2)**: 200-205.
- BALANI, S. K., PITZENBERGER, S. M., KAUFFMAN, L. R., ARISON, B. H., RAMJIT, H. G., GOLDMAN, M. E., O'BRIEN, J. A., KING, J. D., HOFFMAN, J. M., ROONEY, C. S., THEOHARIDES, A. D. (1992). Metabolism of A New HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor, 3-[2-(Benzoxazol-2-yl)ethyl]-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1H)-one (L-696,229). In Rat and Liver Slices. *Drug Metabolism and Disposition*, **20(6)**: 869-876.
- BALCI, M. (2000). *Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi*. 1. Baskı. Ankara: METU Press, Bölüm 1-3.

- BALIK, İ., BİRENGEL, S. (2003) Oksazolidinonlar: Ed:Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. Linezolid-eperezolid. Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 365-374.
- BALLIO, A. (1950). Bacteriostatic Activity of Thiol Compounds. *Ricerca Sci.*, **20**: 1268  
1974, Ref: CA: 45: 3902i-1951.
- BALTORK, I.M., KHOSROPOUR, A.R., HOJATI, S.F. (2007). ZrOCl<sub>2</sub> .8H<sub>2</sub>O as an Efficient, Environmentally Friendly and Reusable Catalyst For Synthesis of Benzoxazoles, Benzothiazoles, Benzimidazoles and Oxazolo(4,5-*b*)pyridines under Solvent-free Conditions. *Catalysis Communications* **8(2007)**:1865-1870.
- BALTORK, I.M., KHOSROPOUR, A.R., HOJATI, S.F. (2007). Mild and Efficient Synthesis of Benzoxazoles, Benzothiazoles, Benzimidazoles and Oxazolo(4,5-*b*)pyridines Catalyzed by Bi(III) Salts Under Solvent-free Conditions. *Monatshefte für Chemie* **138**, 663-667.
- BARNI, E., SAVARINO, P. (1977). 2-(Methylpyridyl or Quinoly) benz-X-azoles(I). *J. Heter. Chem.*, **14**: 937-940.
- BARTSCH, H., ERKER, T. (1991). Synthese und Biologische Aktivität von 2-Substituierten 2-Ethylbenzoxazolen. *Arch. Der. Pharm.*, **342(2)**: 79-82.
- BECKETT, A.H., KERRIDGE, K.A. (1956). 4-Hydroxybenzazoles: Preparation and Antibacterial Activities. *J. Pharm. Pharmacol*, **8**: 661-665.
- BEVIS, M. J., FORBES, E. J., UFF, B. C. (1969). The Use of Polyphosphoric Acid in the Pomeranz-fritsch Synthesis of Isoquinolis. *Tetrahedron*, **25**: 1585-1589.
- BHARI, A., KALE, N. (1967). Cyclization of Acid Chlorides by Polyphosphoric Acid. *Angew. Chem. Internat Edit.*, **6(12)**: 1086-1087.
- BISTOCCHI, A., DE MEO, G., PEDINI, M., RICCI, A., PIZURRA, M., CAVALLO, R., SPOSINI, T., RICCARDI, C., JACQUIGNON, P. (1984). Nouveaux Derives Heterocycliques du Benzimidazole A'activité Germicide. *II Farmaco*, **39(8)**: 660-673.
- BİLGEHAN, H. (1992). Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi.
- BOECKMAN, R.K., CHARETTE, A.B., ASBEROM, T., JOHNSTON, B.H. (1991). A Convergent General Synthetic Protocol for Construction of Spirocyclic Ketal Ionophores. *J. Ame. Chem. Soc.*, **113**: 5337-5353.
- BOEV, V. I., MASLENKOVA, T. N., PILKO, E. I., LYUBICH, M. S., ALPEROVICH, M. A., DAEVA, E. D. (1990). Synthesis and Antimicrobial Activity of 5(6)-Isothiocyanatobenzazoles. *Khim. Farm. Zh.*, **24(11)**: 40-44.
- BRAZ, G. I., MYASNIKOVA, G. V., YAKUBOVICH, A. Y. (1965). Synthesis of 2-Alkyl(aryl)-substituted-benzoxazoles from Imido Esters. *Khim. Geterotsykl. Soedin, Akad. Nauk Latv. SSR*, **1**: 147., Ref: CA: 63: 5622f, 1965.
- BROWN, D. J. (1961). Antiparasitic Drugs IV. 2-(4'-Thiazolyl)benzimidazole, A New Anthelmintic. *J. Ame. Chem. Soc.* **83**: 1764-1765.



- BROWN, R.N., CAMERON, R., CHALMERS, D.K., HAMILTON, S., LUTTICK, A., KRIPPNER, G.Y., McCONNELL, D.B., NEARN, R., STANISLAWSKI, P.C., TUCKER, S.P., WATSON, K.G. (2005). 2-Ethoxybenzoxazole as a bioisosteric replacement of an ethyl benzoate group in a human rhinovirus (HRV) capsid binder. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **15**: 2051–2055.
- BROWN, D.J., DUNLOP, W.C., GRIGG, G.W., DANCKWERTS, L. (1978). Purine Analogues as Amplifiers of Phleomycin. III. Some 2-Alkylthio Derivatives of Imidazole, Benzimidazole, Benzoxazole and Benzothiazole. *Aust. J. Chem.*, **31**: 447-450.
- BYWATER, W. G., COLEMAN, W. R., KAMM, O., MERRITT, H. H. (1945). Synthetic Anticonvulsants. The Preparation and Properties of Some Benzoxazoles. *J. Ame. Chem. Soc.*, **67**: 905-907.
- BURKHOLDER, C.R., DOLBIER, W.R., MEDEBIELLE, M. (2000). The Synthesis of Nonnucleoside, HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors Containing a CF<sub>2</sub> Group. The SRN1 Reactions of 2-(Bromodifluoromethyl)benzoxazole with the Anions Derived from Heterocyclic Thiols and Phenolic Compounds. *Journal of Fluorine Chemistry*, 102: 369-376.
- CAO, K., TU, Y. Q., ZHANG, F. M. (2010). Synthesis of Substituted Benzoxazoles by the Iron(III)-Catalyzed Aerobic Oxidation Process. *Science China Chemistry*, **53 (1)**: 130–134.
- CARROLL, S. S., OLSEN, D. B., BENNETT, C. D., GOTLIT, L., GRAHOM, D. J., CONDRA, J. H., STERN, A. M., SHAFER, J. A., KUO, L. C. (1993). Inhibition of HIV-1 Reverse Transcriptase by Pyridinone Derivatives. *J. Biol. Chem.*, **268(1)**: 276-281.
- CAVA, M. P., LAKSHMIKANTHAM, M. V., MITCHELL, M. J. (1969). The Synthesis of Caseadine Methyl Ether. *J. Org. Chem.*, **34**: 2665-2667.
- CAVIER, R., RIPS, R. (1969). Anthelmintic Properties of Two New Benzoxazole Derivatives. *Bull. Soc. Pharm. Nancy.*, **81**: 5-9, Ref: CA: 72: 31665m, 1970.
- CELMER, W.D., CULLEN, W.P., MAEDA, H., TONE, J. (1985). Polyether Antibiotic from Streptomyces. U. S. 4, 547, 523, 15 Oct, Ref: CA: 104: 49844h, 1986.
- CHANEY, M.O., DEMARA, P.V., JONES, N.D., OCCOLOWITZ, J.L. (1974). THE Structure of A 23187, A Divalent Cation Ionophore. *J. Ame. Chem. Soc.*, **96**: 1932-1933.
- CHEN, Y., ZENG, D.X. (2004). Study on Photochromic Diarylethene with Phenolic Schiff Base: Preparation and Photochromism of Diarylethene with Benzoxazole. *J. Org. Chem.*, 69: 5037.
- CIBA LTD (1967). 2-Phenylbenzoxazole Derivatives Cosmetic Ultraviolet Screens., Fr. 1, 494, 097, 08 Sep, Ref: CA: 70: 4101b, 1969.

- ÇİÇEKLER TOK, N., (2006). Enterekoklarda Vankomisin Direnci. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Uzmanlık Tezi
- CLAYTON, C.C. (1958). Effect of certain benzimidazoles and related compounds upon azo dye destruction by liver homogenates (23789). *Proceed. Soc. Exp. Biol. Medic*, 97 : 510-512.
- CLARK, R. L., PESSOLONO, A. A., WITZEL, B., LANZA, T., SHEN, T. Y. (1978). 2-(Substituted-phenyl)oxazolo[4,5-b]pyridines and 2-(Substituted-phenyl)oxazolo(5,4-b)pyridines as Nonacidic Antiinflammatory Agents. *J. Med. Chem.*, **21(11)**: 1158-1162.
- CLIFFORD, D. P., EDWARDS, R. V., HEWSON, R. T. (1981). Synthesis and Plant Growth Regulatory Properties of Substituted-2-(2,2,2-trichloroethylideneamino)phenols, 2-(trichloromethyl)benzoxazoles and benzothiazoles. *J. Agric. Food Chem.*, **29**: 640-643.
- CLSI, Clinical and Laboratory Standarts Institute (formerly NCCLS). (2006a). Performance Standarts for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests: Approved Standard, M2-A9. Clinical and Laboratory Institute, 940 West Valley Road, Wayne, Pennsylvania, USA.
- CLSI, Clinical and Laboratory Standarts Institute (formerly NCCLS). (2006b). Performance Standarts for Antimicrobial Disk Susceptibility Testing: 16th Informational Supplement.
- CLSI M100-S16. Clinical and Laboratory Institute, 940 West Valley Road, Wayne, Pennsylvania, USA.
- CLSI, Clinical and Laboratory Standarts Institute (formerly NCCLS). (2006c). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing Yeast: Approved Standard, M27-A. Clinical and Laboratory Institute, 940 West Valley Road, Wayne, Pennsylvania, USA.
- COSSEY, H.D., GARTSIDE, R.N., STEPHENS, F.F. (1966). The Antimicrobial Activity Of Benzothiazole Basic Ethers and Related Compounds. *Arzneim.-Forsch.*, **16(1)**: 33-40.
- COSSEY, H.D., SHARPE, C.J., STEPHENS, F.F. (1963). Some Antimicrobial Compounds in the Heterocyclic Series. Part III. Basic Ethers of the Benzothiazole and Benzoxazole Series. *J. Chem. Soc.*, 4322-4330.
- CRESP, T.M., PROBERT, C., SONDHEIMER, F. (1978). An Approach to the synthesis of Ionophores Related to A 23187. *Tetrahedron Lett.*, **41**: 3955-3958.
- CROCKER, H. P., RAPER, W. G. C. (1969). Production of 2-Substituted-benzoxazoles. U.S., 3, 452, 036, 24 June.
- CUTTING, W. C., ROBERT, M. D., DREISBACH, M. D., NEFF, B. J. (1948). Antiviral Chemotherapy: Further Trials. *Stanford Bed. Bull.*, **6**: 481-487.

- ÇAKIR, B., UÇUCU, Ü., BÜYÜKBİNGÖL, E., ABBASOĞLU, U. Benzoxazoles, Bisbenzoxazole Derivatives Synthesis, Antifungal Activities and QSARs. *Gazi Ecz. Fak. Der.*, **6(1)**: 15-21.
- DAIDONE, G., MAGGIO, B., SCHILLACI, D. (1990). Salicylanilide and Its Heterocyclic Analogues. A Comparative Study of their Antimicrobial Activity. *Pharmazie*, **45(6)**: 441-442.
- DAVEY, R. T., DEWAR, R. L., REED, G. F., VASUDEVACHARI, M. B., POLIS, M. A., KOVACS, J. A., FALLOON, J., WALKER, R. E., MASUR, H., HANEIWICH, S. E., O'NEIL, D. G., DECKER, M. R., METCALF, J. A., DELORIA, M. A., LASKIN, O. L., SALZMAN, N., LONE, H. C. (1993). Plasma Viremia as A Sensitive Indicator of the Antiretroviral Activity of L- 697, 661. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **90**: 5608-5612.
- DE MEO, G., PEDINI, M., RICCI, A., BASTIANINI, L., SPOSINI, T., JACQUIGNON, P. C. (1989). Nuovi Derivati Eterociclici ad Attività Germicida. VI-sintesi ed Attività di Nuovi 2-Benzossazolil-2'-furani e-Tiofeni, Variamente Sostituiti in 5 e 5'. *Il Farmaco*, **44(5)**: 475-482.
- DEBER, C.M., PFEIFFER, D.R. (1976). Ionophore A 23187, Solution Conformations of the Calcium Complex and Free Acid Deduced from Proton and Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Studies. *Biochemistry*, **15(1)**: 132-141.
- DEBONO, M., MOLLOY, R.M. (1980). Bromo-A 23187 Derivatives. U. S. 4, 227, 003, 07 Oct, Ref: CA: 94: 84100j, 1981.
- DEBONO, M., MOLLOY, R.M., DORMAN, D.E., PASCHAL, J.W., BABCOCK, D.F., DEBER, C.M., PFEIFFER, D.R. (1981). Synthesis and Characterization of Halogenated Derivatives of the Ionophore A 23187: Enhanced Calcium Ion Transport Specificity by the 4-Bromo Derivate. *Biochemistry*, **20**: 6865-6872.
- DEMİRAYAK, Ş., KİRAZ, N. (1993). Some Nitroimidazole Derivatives as Possible Antibacterial Agents. *Il Farmaco*, **48(3)**: 443-446.
- DENNY, W. A., REWCASTLE, G. W., BAGULEY, B. C. (1990a). Potential Antitumor Agents, 59. Structure-Activity Relationships for 2-Phenylbenzimidazole-4-carboxamides, A New Class of Minimal DNA-Intercalating Agents which may not Act via Topoisomerase II. *J. Med. Chem.*, **33**: 814-819.
- DENNY, W. A., TURNER, P. M., ATWELL, G. J., REWCASTLE, G. W., FERGUSON, L. R. (1990b). Structure-Activity Relationships for the Mutagenic Activity of Tricyclic Intercalating in Salmonella Typhimurium. *Mutation Research*, **232(2)**: 233-241.
- DESAI, R. D., HUNTER, R. F., KHALIDI, R. K. (1934). The Unsaturation and Tautomeric Mobility of Heterocyclic Compounds. Part V. Benzoxazoles. *J. Chem. Soc.*, 1186-1190.
- DICKORE, K., SASSE, K., BODE, K. D. (1970). Benzoxazole-2-carbonsaure Derivative aus 2,3-Dioxo-1,4-benzoxazin. *Liebigs. Ann. Chem.*, **733**: 70-87.

- DIEZ-MARTIN, D., KOTECHEA, N.R., LEY, S.V., MANTEGANI, S., MENENDEZ, J.C., ORGAN, H.M., WHITE, A.D. (1992). Total Synthesis of the Ionophore Antibiotic CP-61,405 (Routiennocin). *Tetrahedron*, **48(37)**: 7899-7938.
- DOLBIER, W.R., BURKHOLDER, C.R., MEDEBIELLE, M. (1999). Syntheses of 2-(bromodifluoromethyl)benzoxazole and 5-(bromodifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazoles. *Journal of Fluorine Chemistry*, **95**:(1-2) 127-130.
- DRYANSKA, V., IVANOV, C. (1980). Michael Condensation of 2-Benzylbenzazoles. *Synthesis*, 317-318.
- DUENNENBERGER, M., MAEDER, E., SIEGRIST, A.E., LIECHTI, P. (1965). New 2-Phenylbenzoxazoles as skin-protective agents toward ultraviolet radiation, Ger. 1,201,953, 30 Sept., Ref:CA:64:5099e, 1966.
- DUNN, G. L., ACTOR, P., DIPASQUA, V. J. (1966). Antiparasitic Agents. I. 2-(Nitroheterocyclic) benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles. *J. Med. Chem.*, **9**: 751-753.
- DUNWELL, D. W., EVANS, D., HICKS, T. A. (1975). 2-Aryl-5-Benzoxazoleacetic Acid Derivatives with Notable Antiinflammatory Activity. *J. Med. Chem.*, **18**: 53-58.
- DUNWELL, D. W., EVANS, D. (1977). Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Aryl-6-Benzoxazoleacetic Acid Derivatives. *J. Med. Chem.*, **20**: 797-801.
- ECKSTEIN, Z., HETNARSKI, B., URBANSKI, T. (1958). Chemical Compounds as Fungicides. II. 3-Alkyl Mercuri- and 3-Phenylmercuri-2-benzoxazolinones and 6-Halo-2-benzoxazolinones. III. 5-Alkylmercuri- and 5-Phenylmercuri-2-mercaptobenzimidazoles and 2-Mercaptobenzoxazoles. *Przemyst. Chem.*, **37**: 44-46, 160-161, Ref: CA: 52: 3239b, Ref: CA: 52: 13173d, 1958.
- EGGERS, H. J., TAMM, I. (1961). Spectrum and Characteristics of the Virus Inhibitory Action of 2-( $\alpha$ -Hydroxybenzyl)benzimidazole. *J. Experimental Medicine*, **113**: 657-683.
- EGGERS, H. J., TAMM, I. (1962). On the Mechanism of Selective Inhibitions of Enterovirus Multiplication by 2-( $\alpha$ -Hydroxybenzyl)benzimidazole. *Virology*, **18**: 426-438.
- EGGERS, H. J., TAMM, I. (1963). Inhibition of Enterovirus Ribonucleic Acid Synthesis by 2-( $\alpha$ -Hydroxybenzyl)benzimidazole. *Nature*, **197**: 1327-1328.
- EISENBRAUN, E. J., HINMAN, C. W., SPRINGER, J. M., BURNHOM, J. W., CHOU, T. S., FLANAGAN, P. W., HAMMING, M. C. (1971). The Synthesis of Polyalkyl-1-tetralones and the Corresponding Naphthalenes. *J. Org. Chem.*, **36(17)**: 2480-2485.
- EL-SHEIKH, M. I., MARKS, A., BIEHL, E. R. (1981). Investigation of the Synthesis of Benzoxazole via Aryne Reaction. *J. Org. Chem.*, **46**: 3256-3259.

- ELNIMA, E. I., ZUBAIR, M. U., AL-BADR, A. A. (1981). Antibacterial and Antifungal Activities of benzimidazole and benzoxazole derivatives. *Antimicrobial Agents Chemother.*, **19(1)**: 29-32, Ref: CA: 94: 133032z, 1981.
- ERTAN, T., YILDIZ, I., TEKINER-GULBAS, B., BOLELLI, K., TEMIZ-ARPACI, O., OZKAN, S., KAYNAK, F., YALCIN, I., AKI, E. (2009). Synthesis, Biological Evaluation and 2D-QSAR Analysis of Benzoxazoles as Antimicrobial Agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**: 501-510.
- ERTUĞRUL, M.B., GÜLTEKİN, B., UYAR, G., ÖNCÜ, S., SAKARYA, S. (2006). Amfoterisin-B'ye Dirençli *C.krusei*'de Kaspofungin Kullanımı Çözüm Olabilir mi? Olgu Eşliğinde Tartışma. *ANKEM Derg* **20(1)**:31-33.
- EVANS, D., DUNWELL, D. W., HICKS, T. A. (1972). *o*-Aminophenol Derivatives. U. S. 1, 435, 722, 18 May.
- EVANS, D., DUNWELL, D. W., HICKS, T. A. (1975). Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Heteroaryl- $\alpha$ -methyl-5-benzoxazoleacetic Acids. *J. Med. Chem.*, **18**: 1158-1159.
- EVANS, D.A., SACKS, C.E., WHITNEY, R.A., MANDEL, N.G. (1978). Studies Directed Towards the Total Synthesis of the Ionophore Antibiotic A 23187. *Tetrahedron Letters*, **8**: 727-730.
- EVANS, D., SMITH, C. E., WILLIAMSON, W. R. N., (1977). Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Substituted 4- and 7-Benzoxazoleacetic and  $\alpha$ -Methylacetic Acids. *J. Med. Chem.*, **20(1)**: 169-171.
- FIESER, M., FIESER, L. F. (1973). Polyphosphoric Acid. Reagents for Organic Synthesis. **1**: 894-905.
- FOKKEN, B., WOOSMANN, D., BRAUNIGER, H., PESEKE, K., KRISTEN, H. (1977). Beitrag zur Darstellung von Verbindungen mit Amidino- bzw. Amidoximstruktur. *Pharmazie*, **32(10)**: 566-569.
- FRENCH, G.L. (2010). The Continuing Crisis in Antibiotic Resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents* (**36**): S3–S7.
- GALATIS, L. C. (1948). Preparation of 2-Phenylbenzoxazole. *J. Ame. Soc.*, **70**: 1967.
- GARNER, R., MULLOCK, E. B., SUSCHITZKY, H. (1966). Synthesis of Heterocyclic Compounds Part XIV. Oxazoles from the pyrolysis of Aryl Azides in a Mixture of a Carboxylic and Polyphosphoric Acid. *J. Chem. Soc. (C)*, 1980-1983.
- GE, F., WANG, Z., WAN, W., LU, W., HAO, J. (2007). One-pot synthesis of 2-Trifluoromethyl and 2-difluoromethyl substituted benzo-1,3-diazoles. *Tetrahedron Letters*, **48**: 3251–3254.
- GEORGE, B., PAPADOPOULOS, E. P. (1977). Heterocycles from N-Ethoxycarbonyl Thioamides and Dinucleophilic Reagents. 2. Five-Membered Rings Containing Two Heteroatoms at 1,3 Positions. *J. Org. Chem.*, **42(3)**: 441-443.

- GERSHON, H., CLARKE, D. D., GERSON, M. (1993). Reexamination of the Thermolytic Rearrangement of 4-Halophenyl Azides to 2-Aminophenols and Other Products. *Monatshefte fur Chemie*, **124(4)**: 367-379.
- GRESH, N. (1986). The Effect of 3- and 4- Ring Substituents on the Cation Binding Properties of the 1-Carboxybenzoxazole Ring. *Nouv. J. Chim.*, **10**: 201-204.
- GOLDMAN, M. E., O'BRIEN, J. A., RUFFING, T. L., SCHLEIF, W. A., SARDANA, V. V., BYRNES, V. W., CONDRA, J. H., HOFFMAN, J. M., EMINI, E. A. (1993). A Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Active on Human Immuno Deficiency Virus Type I Isolates Resistant to Related Inhibitors. *Antim. Agents and Chemoth.*, **37(5)**: 947-949.
- GUALTIERE, F., BRODY, G., FIELDSTEEL, A. H., SKINNER, W. A. (1972). Antiviral Agents. 2. Analogs of 2-( $\alpha$ -Hydroxybenzyl)benzimidazole. *J. Med. Chem.*, **15(4)**: 420-422.
- HAANSUU, J.P. (2002). Demethyl (C-11) Cezomycin: A Novel Antibiotic from the Symbiotic, N<sub>2</sub>-Fixing Actinomyces Frankia. Faculty of Science Department of Biosciences Division of General Microbiology, Graduate School in Microbiology Viiki Graduate School Biosciences University of Helsinki, Academic Dissertation in General Microbiology.
- HAANSU, J.P., KLIKA, K.D., OCHAUVERANKO, V.V., PIHLAJA, K., HAATELA, K.K., VOURELA, P.M. (2001): Isolation and Biological Activity of Frankamide. *J. of Indst. Mic. & Biotech.*, **27**: 62-66.
- HAMER, F. M. (1959). Some Chain-Substituted Methincyanines and Styryl Dyes. *J. Chem. Soc.*, 1480-1498.
- HARSANYI, K., TÖFFLER, F. (1974). Reazione Delle Acilcianammidi. Nuova Sintesi dei 2-Acिलammino-benzossazol-derivati. *Ann. Chim. Rome*, **54(11)**: 1060-1065.
- HASKELL, T. H., PETERSON, F. E., WATSON, D., PLESSAS, N. R., CULBERTSON, T. (1970). Neuraminidase Inhibition and Viral Chemotherapy. *J. Med. Chem.*, **13**: 97-704.
- HAUGWITZ, R. D., ANGEL, R. G., JACOBS, G. A., MAURER, B. V., NARAYANAN, V. L., CRUTHERS, L. R., SZANTO, J. (1982). Antiparasitic Agents. 5. Synthesis and Anthelmintic Activities of Novel 2-Heteroaromatic-Substitutedisothiocyanatobenzoxazoles and Benzothiazoles. *J. Med. Chem.*, **25**: 969-974.
- HAUGWITZ, R. D., MAURER, B. V., JACOBS, G. A., NARAYANAN, V. L., CRUTHERS, L. R., SZANTO, J. (1979). Antiparasitic Agents. 3'. Synthesis and Anthelmintic Activities of Novel 2-Heteroaromatic-substituted isothiocyanatobenzoxazoles and Benzothiazoles. *J. Med. Chem.*, **22**: 1113-1118.
- HEIN, D. W., ALHEIM, R. J., LEAVITT, J. J. (1957). The Use of Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 2-Aryl- and 2-Alkyl-substituted-benzimidazoles and Benzothiazoles. *J. Ame. Chem. Soc.*, **79**: 427-429.

- HEINDL, J., SCHROEDER, E., KELM, H.W. (1975). Chemotherapeutic nitro-heterocycles. XX. Substituted-2-nitro-1,3,4-thiadiazole. *Chem.-Chim. Ther.* **10(2)**: 121-124, Ref: CA: 83: 164088z, 1975.
- HENRICH, F. (1921). Über einen Zusammenhang zwischen Fluorescenz und Chemischer Konstitution bei Benzoxazol-Derivaten. *Ber.*, **54B**: 2492-2511.
- HIGGINBOTTOM, R., SUSCHITZKY, H. (1962). Synthesis of Heterocyclic Compounds. Part III. Cyclization of *o*-Nitrophenyl Oxygen Ethers. *J. Chem. Soc.*, 2367-2370.
- HISANO, T., ICHIKAWA, M., TSUMOTO, K., TASAKI, M. (1982). Synthesis of Benzoxazoles, Benzothiazoles and Benzimidazoles and Evaluation of their Antifungal, Insecticidal and Herbicidal Activities. *Chem. Pharm. Bull.*, **30**: 2906-3004.
- HOEHN, M. M., MICHEL, K. H., (1982). Antibiotic A-33853. U. S. 4, 293, 649, 06 Oct., Ref: CA: 96: 33349f, 1982.
- HOFFMAN, J. M., SMITH, A. M., ROONEY, C. S., FISHER, T. E., WAI, J. S., THOMAS, C. M., BAMBMERGER, D. L., BARNES, J. L., WILLIAMS, T. M., JONES, J. H., OLSON, B. D., O'BRIEN, J. A., GOLDMAN, M. E., NUNBERG, J. H., QUINTERO, J. C., SCHLEIF, W. A., EMINI, E. A., ANDERSON, P. S. (1993). Synthesis and Evaluation of 2-Pyridinone Derivatives as HIV-1 Specific Reverse Transcriptase Inhibitors. 4. 3-[2-(Benzoxazol-2-yl)ethyl]-5-ethyl-6-methylpyridin-2-(1H)-one and Analogues. *J. Med. Chem.*, **36(8)**: 953-966.
- HOJATI, S. F., MALEKI, B., BEYKZADEH, Z. (2011). 1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin as an Efficient Homogeneous Catalyst for Synthesis of Benzoxazoles, Benzimidazoles, and Oxazolo[4,5-b]pyridines. *Monatsh Chem.*, **142**: 87-91.
- HOUPIS, I. N., MOLINA, A., LYNCH, J., REAMER, R. A., VOLANTE, R. P., REIDER, P. J. (1993). Condensation of 2-methylbenzoxazole with Aromatic Aldehydes Bearing Acidic Protons. A Convenient Coupling in the Synthesis of the HIV-Reverse Transcriptase Inhibitor L-696, 229. *J. Org. Chem.*, **58(11)**: 3176-3178.
- HÖLLJES, E. L., WAGNER, E. C. (1944). Some Reactions of Nitriles as Acid anammonides. *J. Org. Chem.*, **9**: 31-49.
- HUANG, S.T., HSEI, I.J., CHEN, C. (2006). Synthesis and Anticancer Evaluation of Bis(benzimidazoles), Bis(benzoxazoles) and Bis(benzothiazoles). *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **14**: 6106-6119.
- HUSAIN, M. I., KUMAR, V. (1992). Synthesis and Studies of 3-[2-(Benzothiazolyl / Benzimidazolyl / Benzoxazolylthio)methyl]-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol-6-ylsubstituted-phenyl as Possible Anthelmintics. *Indian J. Chem.*, **31B**: 673-676.
- HÜNIG, S., SCHEUTZAW, D., SCHLAF, H., QUAST, H. (1972). Synthese Heterocyclischer Tetrasubstituierter Athylene und Ihrer Höheren Oxidationsstufen. *Liebigs Ann. Chem.*, **765**: 110-125.

- IIZUKA, M., YAMAMOTO, M., MATSUMURA, J. (1963). Oxazole Compounds. Japan 1426(67), Jan 24, Appl. Dec. 12, 1963, Ref: CA: 66: 95028q, 1967.
- İLAÇ VE İLAÇ KİMYA ENDÜSTRİSİ İŞVERENLER SENDİKASI (1984). İlaç Tüketimi, İlaç ve İlaç Endüstrisi, 1. Baskı s: 34-43.
- JAUHARI, P. K., BHAVANI, A., VARALWAR, S., SINGHAL, K., RAJ, P. (2008). Synthesis of Some Novel 2-Substitutedbenzoxazoles as Anticancer, Antifungal, and Antimicrobial Agents. *Med. Chem. Res.*, **17**: 412–424.
- JIANG, J., TANG, X., DOU, W., ZHANG, H., LIU, W., WANG, C., ZHENG, J. (2010). Synthesis and Characterization of the Ligand Based on Benzoxazole and its Transition Metal Complexes: DNA-binding and Antitumor Activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **104**: 583-591.
- JUNG, F., DELVARE, C., BOUCHEROT, D., HAMON, A. (1991). Synthesis and Structure-Activity Relationship of New Cephalosporins with Amino Heterocycles at C-7. Dependence of the Antibacterial Spectrum and  $\beta$ -Lactamase Stability on the pKa of the C-7 Heterocycle. *J. Med. Chem.*, **34**: 1110-1116.
- KADIN, S. B., EGGERS, H. J., TAMM, I. (1964). VIROLOGY Synthesis and Virus-Inhibitory Activity of D- and L-isomers of 2-( $\alpha$ -Hydroxybenzyl)benzimidazole. *Nature*, **201**: 639-640.
- KANAOKA, Y., HAMADA, T., YONEMITSU, O. (1970). Polyphosphate Esther as A Synthetic Agent. XIII. Synthesis of 2-Substituted-benzoxazoles and Benzothiazoles with PPE. *Chem. Pharm. Bull.*, **18(3)**: 587-590.
- KANAOKA, Y., SATO, E., YONEMITSU, O., BAN, Y. (1964a). Bischler-Napieralski Reaction by means of Polyphosphate Esters and Synthesis of 5H-2-Benzazepine Derivatives. *Tetrahedron Letters*, **35**: 2419-2422.
- KANAOKA, Y., YONEMITSU, O., TANIZAWA, K., BAN, Y. (1964b). Polyphosphate Esters as Synthetic Reagent. I. Synthesis of 2-Substituted-benzimidazoles. *Chem. Pharm. Bull.*, **12(7)**: 773-778.
- KARLSSON, H.J., BERGQVIST, M.H., LINCOLN, P., WESTMAN, G. (2004). Synthesis and DNA-binding Studies of a Series of Unsymmetrical Cyanine Dyes: Structural Influence on the Degree of Minor Groove Binding to Natural DNA. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **12**: 2369–2384.
- KATRITZKY, A.R., SINGH, S.K. (2003). Microwave-Assisted Heterocyclic Synthesis. *Arkivoc*, (xiii)68-86.
- KATZ, L., COHEN, M. S. (1954). Benzoxazole Derivatives. II. 2-(Dialkylaminoalkyl) mercaptobenzoxazoles. *J. Org. Chem.*, **19**: 767-772.
- KHAN, R. H., RASTOGI, R. C. (1989). Synthesis and Biological Activity of 2-(4-Aryl-2-thiazolylamino)benzothiazoles/ benzoxazoles/ benzimidazoles/ imidazolidines. *Indian Jour. Chem. Sect. B.*, **28B(6)**: 529-531.



- KIESSIG, S., ROCKENSUESS, K., D., VARGA, A., MOLNAR, J., CHEREPNEV G., AKI, E. YALCIN, I., LAGE, H. AMARAL, L. (2009). Composition, Useful e.g. for the Chemosensibilizing and Simultaneous Apoptosis Induction of Multidrug Resistance of Tumor Cells and Bacteria, Comprises Substituted Disiloxane Compound in Combination with Benzoxazole Derivatives. Patent. DE 102008027361 (A1), 10 December.
- KIM, JI-H., LEE, J. K. (2001). Hydroxy-substituted-polyenaminonitrile as A Soluble Precursor for Rigid-Rod Polybenzoxazole. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **22(9)**: 999-1004.
- KIM, S., SOHN, J., PARK, S. Y. (1999). Synthesis of Liquid Crystalline Monomers and Sidechain Polymers Containing 2-Phenylbenzoxazole in Mesogenic Unit. *Bull. Korean Chem.*, **20(4)**: 473-477.
- KISSMAN, H. M., FARNSWORTH, D. W., WITKOP, B. (1952). Fischer Indole Synthesis with Polyphosphoric Acid. *J. Ame. Chem. Soc.*, **74**: 3948-3949.
- KLIKA, K.D., HAANSU, J.P., OCHAUVERANKO, V.V., HAATELA, K.K., VOURELA, P.M., PIHLAJA, K. (2001): Frankamide a Highly Unusual Macrocyclic Containing the Imide and Orthoamide Functionalities from the Symbiotic Actinomycete Frankia., *J. Org. Chem.*, **66**: 4065-4068.
- KOČI, J., KLIMESOVA, V., WAISSER, K., KAUSTOVA, J., DAHSE, H.-M., MÖLLMANN, U. (2002). HETEROCYCLIC Benzazole Derivatives with Antimycobacterial in vitro Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**: 3275-3278.
- KUMAR, D., JACOB, M. R., REYNOLDS, M. B., KERWIN, S. M. (2002). Synthesis and Evaluation of Anticancer Benzoxazoles and Benimidazoles Related to UK-1. *Bioorg. Med. Chem.*, **10**: 3997-4004.
- KUMAR, S., PEARSON, A.L., PRATT, R.F. (2001). Design, Synthesis, and Evaluation of  $\alpha$ -Ketoheterocycles as Class C  $\beta$ -Lactamase Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **9**: 2035–2044.
- KUMAR, R., NAIR, R. R., DHIMAN, S. S., SHARMA, J., PRAKASH, O. (2010). Iodine (III)-Mediated Synthesis of Some 2-Aryl/Hetarylbenzoxazoles as Antibacterial/Antifungal Agents. *Med. Chem. Res.* **19**: 541–550.
- KUTLU, S.S., DOKUZOĞUZ, B. (2004) Enterokok İnfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri. Ed: Ünal S, Vahapoğlu H. Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara, 23-32.
- LADENBURG, A. (1876). Derivate des Orthotoluidins. *Ber.*, **9**: 1525-1530.
- LAGE, H., AKI-SENER, E., YALCIN, I. (2006). High Antineoplastic Activity of New Heterocyclic Compounds in Cancer Cells with Resistance against Classical DNA Topoisomerase II-Targeting Drugs. *Int. J. Cancer*, **119**: 213–220.
- LAI, C., GUM, R.J., DALY, M., FRY, E.H., HUTCHINS, C., ABAD-ZAPATERO, C., von GELDERN, T.W. (2006). Benzoxazole benzenesulfonamides as allosteric inhibitors of fructose-1,6-bisphosphatase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **16**: 1807–1810.

- LAIDLAW, G. M., COLLINS, J. C., ARCHER, S., SCHULENBERG, J. W. (1973). The Synthesis of Hycantone. *J. Org. Chem.*, **38(9)**: 1743-1745.
- LAZER, E. S., MIAO, C. K., WONG, H. C., SORCEK, R., SPERO, D. M., GILMAN, A., PAL, K. (1994). Benzoxazolamines and Benzothiazolamines: Patent Enantioselective Inhibitors of Leukotriene Biosynthesis with A Novel Mechanism of Action. *J. Med. Chem.*, **37**: 913-923.
- LEE, J. J., KIM, J., JUN, Y. M., LEE, B. M., KIM, B. H. (2009). Indium-mediated One-Pot Synthesis of Benzoxazoles or Oxazoles from 2-Nitrophenols or 1-Aryl-2-nitroethanones. *Tetrahedron*, **65**: 8821–8831.
- LOZANO, C. M., COX, O., MUIR, M. M., MORALES, J. D., RODRIGUES-CABAN, J. L., VIVAS-MEJIA, P. E., GONZALEZ, F. A. (1998). Cytotoxic Anionic Tribromoplatinum(II)complexes Containing Benzothiazole and Benzoxazole Donors: Synthesis, Characterization and Structure-Activity Correlation. *Inorganica Chimica Acta.*, **271**: 137-144.
- MAHMOUD, A.M., EL-EZBAWY, S. R., ABDELWAHAP, A.A., EL-SHERIEF, H.A. (1982). Synthesis of Some New Aryl- and Aralkylmercaptobenzoxazoles, benzimidazoles and benzothiazoles of Biological Interest. *Acta Pharm. Jugosl.*, **32**: 45-51, Ref: CA: 97: 6219c, 1982.
- MARADOLLA, M.B., ALLA M, S.K., MANDHA, A. (2008). One pot Synthesis of Benzoxazoles from Carboxylic Acids Using Ionic Liquids. *ARKIVOC 2008 (XV)*, 42-46.
- MARCOS-FERNANDEZ, A., LOZANO, A.E., ABAJO, J., CAMPA, J. (2001). Novel Aromatic Polyamides with 1,3-Benzoxazole Groups in the Main Chain. 1. Polymers Derived from 2-(4-Carboxyphenyl)benzoxazole-5- and 6-Carboxylic Acids. Synthesis and Characterization. *Polymer*, **42**: 7933-7941.
- McKEE, M. L., KERWIN, S. M. (2008). Synthesis, Metal Ion Binding, and Biological Evaluation of New Anticancer 2-(2'-Hydroxyphenyl)benzoxazole Analogs of UK-1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**: 1775-1783.
- MEYERS, F. H., JAWETZ, E., GOLDFIEN, A. (1976). Part VII. Chemotherapeutic Agents. Review of Medical Pharmacology, 5 th ed. s: 470-522.
- MINITAB INC (2007). Minitab Version 15. Erişim: [<http://www.minitab.com>]. Erişim Tarihi: 15.05.2007.
- MONGE, A., PENA, M. C., PALOP, J. A., CALDERO, J. M., ROCA, J., GARCIA, E., ROMERO, G., RIO, J., LASHERAS, B. (1994). Synthesis of 2-Piperazinyl Benzothiazole and 2-Piperazinyl Benzoxazole Derivatives with 5-HT<sub>3</sub> Antagonist and 5-HT<sub>4</sub> Agonist Properties. *J. Med. Chem.*, **37**: 1320-1325.
- MURTY, M. S. R., RAM, K. R., RAO R. V., YADAV, J. S., RAO, J. V., CHERIYAN V. T., ANTO, R. J. (2011). Synthesis and Preliminary Evaluation of 2-Substituted-1,3-benzoxazole and 3-[(3-Substituted)propyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-one Derivatives as Potent Anticancer Agents. *Med. Chem. Res.*, **20**: 576–586.

- MURTY, M. S. R., RAM, K. R., RAO, R. V., YADAV, J. S., MURTY, U. S. N., KUMAR, K. P. (2011). CsF–Celite Catalyzed Facile N-Alkylation of 2(3H)-benzoxazolones and Antimicrobial Properties of 2-Substituted-benzoxazole and 3-Substituted-2(3H)-benzoxazolone Derivatives. *Med. Chem. Res.*, **20**: 626–636.
- MUSSER, J. H., KUBRAK, D. M., CHANG, J., DIZIO, S. M., HITE, M., HAND, J. M., LEWIS, A. J. (1987). Leukotriene D4 Antagonists 5-Lipoxygenase Inhibitors. Synthesis of benzoheterocyclic ((methoxyphenyl)amino) oxoalkanoic acid esters. *J. Med. Chem.* **30**: 400-405.
- NARAYANAN, V. L., HAUGWITZ, R. D. (1976). Pyridine Containing Isothiocyanobenzoxazoles. U. S. 3, 985, 755, 12 Oct.
- NEWMAN, M.S., KHANNA, V.K., KANOKARAJAN, K. (1979). Polyether Antibiotics Synthesis. Total Synthesis and Absolute Configuration of the Ionophore A 23187. *J. Ame. Chem. Soc.*, **101**: 6789-6791.
- NIEMENTOWSKI, S. V. (1897). Neue Methoden der Darstellung der Anhydro Verbindungen. *Ber.*, **30**: 3062-3071.
- NOYANALPAN, N., ŞENER, E. (1985). 2-(p-Süstitüebenzil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Antihistaminik Etkileri. *FABAD Farm. Bil. Der.*, **10**: 275-286.
- NOYANALPAN, N., ŞENER, E. (1986a). 5-Kloro-2-(p-süstitüe-benzil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Antihistaminik Etkileri. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **11**: 22-30.
- NOYANALPAN, N., ŞENER, E. (1986b). 5-Kloro-2-(p-süstitüe-benzil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Antihistaminik Etkileri. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **11**: 111-119.
- O'BRIEN, J. A., OSTOVIC, D., SCHORN, T. W., SMITH, S. J., RUFFING, T. L., SIEGL, P. K. S., GOLDMAN, M. E. (1993). A Rapid Bioassay for the Determination of Nonnucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor Plasma Levels. *Life Sci.*, **52(3)**: 243-249.
- O'LEARY W. (1989). Practical Handbook of Microbiology. 3rd Ed. Florida: CRC Press Inc. O'SULLIVAN, D. G., PANTIC, D., WALLIS, A. K. (1967). New 1,2 Disubstitutedbenzimidazoles with High Inhibitory Effects on Poliovirus Replication. *Experientia*, **23**: 704-706.
- O'SULLIVAN, D. G., WALLIS, A. K. (1963). New Benzimidazoles Derivatives with Powerful Protective Action on Tissue-Culture Cells Infected with Types 1,2 and 3 Polivirus. *Nature*, **198**: 1270-1272.
- OHSAWA, A., KAWAGUCHI, T., IGETA, H. (1982). Flash Vacuum pyrolysis of Aromatic Oximes. *Chem. Pharm. Bull.*, **30(12)**: 4352-4358.
- OHTA, M.; KOGA, H.(1991). Three-Dimensional Structure-Activity Relationships and Receptor Mapping of N1 -Substituents of Quinolone antiBacterials., *J. Med. Chem.*, **34**: 131-139.

- ORLANDO, C. M. J., WRITH, J. G., HEATH, D. R. (1970). Methyl Aryl Ether Cleavage in Benzazole Synthesis in Polyphosphoric Acid. *J. Org. Chem.*, **35(9)**: 3147-3149.
- OSMAN, A., BASSIOUNI, I. (1962). 2-Arylnaphthoxazoles and Some Other Condensed Oxazoles. *J. Org. Chem.*, **27**: 558-561.
- ÖREN, İ., TEMİZ, Ö., YALÇIN, İ., ŞENER, E., AKIN, A., UÇARTÜRK, N. (1997). Synthesis and Microbiological Activity of 5(or 6)-Methyl-2-substituted benzoxazole and Benzimidazole Derivatives. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **47(12)**: 1393-1397.
- ÖREN, İ., TEMİZ, Ö., YALÇIN, İ., ŞENER, E., ALTANLAR, N. (1998). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel 2,5- and/or 6-substituted-benzoxazole and Benzimidazole Derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **7**: 153-160.
- ÖREN, İ., YALÇIN, İ. (1992). Yeni Bir Antibiyotik, Kalsimisin. *Ank. Üniv. Ecz. Fak. Der.*, **21**: 53-65.
- ÖZDEN, T., ÖZDEN, S., ŞENER, E., YALÇIN, İ., AKIN, A., YILDIZ, S. (1987). 5-Nitro-2-(psüstitüe-fenil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Açıklamaları ve Mikrobiyolojik Etkileri-III. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **12**: 39-47.
- PALMER, P.J., WARD, R.J., WARRINGTON, J.V. (1971). Antimicrobials. 2-Substitutedbenzothiazolybenzylamines and Related Compounds. *J. Med. Chem.*, **14(12)**: 1226-1227.
- PARDAL, A. C., RAMOS, S. S., SANTOS, P. F., REIS, L. V., ALMEIDA, P. (2002). *Molecules*, **7**: 320-330.
- PEDINI, M., BISTOCCHI, G. A., DE MEO, G., RICCI, A., JACQUIGNON, P., RICCARDO, C., BASTIANIN, L., SPOSINI, T. (1987). New Heterocyclic Derivatives of Benzimidazole with Germicid Activity. IV. In vivo Anticandida Activity of 5-Fluoro-2-(5'-nitro-2'-furyl)benzimidazole (F-O-NO<sub>2</sub>). *Il Farmaco*, **42(7)**: 541-547.
- PEDINI, M., DE MEO, G., RICCI, A., BASTIANIN, L., JACQUIGNON, P. (1990). New Heterocyclic Derivatives of Benzimidazole with Germicid Activity. VII. 2 (5'-nitro-2'-furyl or thienyl)benzimidazoles with Different Substituents in the 5 Position. *Il Farmaco*, **45(3)**: 303-312.
- PEEL, M.R., MILSTEAD, M.W., STERNBACH, D.D., BESTERMAN, J.M., LEITNER, P., MORTON, B. (1995). Novel A-ring modified camptothecins as topoisomerase I inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **5(18)**: 2129-2132.
- PFAU, C. J., CAMYRE, K. P. (1968). Inhibition of Lymphocytic Choriomeningitis Virus Multiplication by 2-( $\alpha$ -Hydroxybenzyl)benzimidazole. *Virology*, **35**: 375-380.
- PHILLIPS, M. K., KELL, D. B. (1981). A Benzoxazole Inhibitor of NADH Dehydrogenase in *Paracoccus denitrificans*. *FEMS Microbiology Letters*, **11**: 111-113.

- PIANKA, N. (1968). Studies in Fungi Toxicity. VII. Fungicidal Activity of certain Ethylenes and Heterocyclic Compounds Substituted with the 2,4- Dinitrophenylthio Group. *J. Sci. Food Agr.*, **19**: 507-512.
- PINAR A., YURDAKUL P., YILDIZ, İ., TEMİZ-ARPACI, Ö., AÇAN, N. L., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, İ. (2004). Some Fused Heterocyclic Compounds as Eukaryotic Topoisomerase II Inhibitors. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **317(2)**: 670-674 .
- PLEMPER, R.K., ERLANDSON, K.J., LAKDAWALA, A.S., SUN, A., PRUSSIA, A., BOONSOMBAT, J., AKI-SENER, E., YALCIN, I., YILDIZ, I., TEMİZ-ARPACI, O., TEKINER, B., LIOTTA, D.C., SNYDER, J.P., COMPANS, R.W. (2004). A Target Site for Template-Based Design of Measles Virus Entry Inhibitors. *PNAS*, **101(15)**: 5628–5633.
- POTTORF, R.S., CHADHA, N.K., KATKEVICS, M., OZOLA, V., SUNA, E., GHANE, H., REGBERG, T., PLAYER, M.R. (2003). Parallel synthesis of benzoxazoles via microwave-assisted dielectric heating. *Tetrahedron Letters*, **44**: 175–178.
- PRESTON, J., DEWINTER, W. F., HOFFERBERT, Jr., W. L. (1969). Heterocyclic Intermediates for the Preparation of Thermally Stable Polymers. III. Unsymmetrical Benzoxazole, Benzothiazole and Benzimidazole Diamines. *J. Heterocycles Chem.*, **6**: 119-121.
- PRUDHOMME, M., DAUPHIN, G., JEMINET, G. (1986a). Semisynthesis of A 23187 (Calcimycin) Analogs III. Modification of Benzoxazole Ring Substituents Ionophorous Properties in An Organic Phase. *J. Antibiotics*, **39**: 922-933.
- PRUDHOMME, M., GUYOT, J., JEMINET, G. (1986b). Semisynthesis of A 23187 (Calcimycin) Analogs IV. Cation Carrier Properties in Mitochondria of Analogs with Modified Benzoxazole rings. *J. Antibiotics*, **39**: 934-937.
- RABILLOUD, G., SILLON, B. (1979). Reactions of Benzoic Acid and with *ortho*-Substitutedanilinesin A Triphenyl Phosphite-Pyridine Mixture, C. R. Hebd. Seances. *Acad. Sci. Ser. C.*, **288(23)**: 559-560, Ref: CA: 91: 192954n, 1979.
- RAMALINGAN, C., BALASUBRAMANIAN, S., KABILAN, S., VASUDEVAN, M. (2004). Synthesis and Study of antibacterial and Antifungal Activities of Novel 1 [2-(benzoxazol-2-yl)ethoxy]-2,6-diarylpiperidin-4-ones. *Eur. J. Med. Chem.*, **39**: 527-533.
- RAO, K. E., LOWN, J. W. (1991). Molecular Recognition between Ligands and Nucleic Acids, DNA Binding Characteristics of Analogues of Hoechst 33258 Designed to Exhibit Filtered Base and Sequence Recognition. *Chem. Res. Toxicol.*, **4**: 661-669.
- RASH, F. H., SWANSON, C. E. (1970). 2-Substituted-benzoxazoles. Ger. Offen 1, 939, 072, 05 Feb, Ref: CA: 72: 121510m, 1970.
- REYNOLDS, M. B., DELUCA, M. R., KERWIN, S. M. (1999). The Novel Bis(benzoxazole) Cytotoxic Natural Product UK-1 is A Magnesium Ion Dependent DNA Binding Agent and Inhibitor of Human Topoisomerase II. *Bioorg. Chem.*, **27**: 326-337.

- RIDA, S.M., ASHOUR, F.A., EL-HAWASH, S.A.M., ELSEMARY, M.M., BADR, M.H., SHALABY, M.A. (2005). Synthesis of Some Novel Benzoxazole Derivatives as Anticancer, Anti-HIV-1 and Antimicrobial Agents. *Euro. J. Med. Chem.*, **40**: 949-959.
- RIGBY, W. (1949). Sodium Bismuthate as An Oxidizing Agent for Organic Compounds. *Nature*, **164**: 185-186.
- RILEY, N.K, JACKSON, Y.A. (2007). Iodine-mediated Cyclisation of Thiobenzamides to Produce Benzothiazoles and Benzoxazoles. *Tetrahedron Letters* **63(2007)**, 10276-10281.
- RIPS, R., LACHAIZE, M., ALBERT, O., DUPONT, M. (1971). Aryl-2-benzoxazoles An Action Antiinflammatoire. *Chim. Ther.*, **6(2)**: 126-130.
- RODRIGUEZ, I.I., RODRIGUEZ, A.D., WANG, Y., FRANZBLAU, S.G. (2006). Ileabethoxazole: A Novel Benzoxazole Alkaloid with Antimycobacterial Activity. *Tetrahedron Letters*, **47**: 3229–3232.
- ROYER, R., COLIN, G., DEMERSEMAN, P., COMBRISSE, S., CHEUTIN, A. (1969). Réactions Induites par le Chlorhydrate de Pyridine. III. In Nouveau Procédé de Synthèse des Benzoxazoles. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **8**: 2785-2792.
- SAARI, W. S., WAI, J. S., FISHER, T. E., THOMAS, C. M., HOFFMAN, J. M., ROOMEY, C. S., SMITH, A. M., JONES, J. H., BAMBERGER, D. L., GOLDMAN, M. E., O'BRIEN, J. A., NUNBERG, J. H., QUINTERO, J. C., SCHLEIF, Q. A., EMINI E. A., ANDERSON, P. S. (1992). Synthesis and Evolution of 2-Pyridinone Derivatives as HIV-1 Specific Reverse Transcriptase Inhibitors. 2. Analogues of 3- Aminopyridin-2(1H)-one. *J. Med. Chem.*, **35**: 3792-3802.
- SADASIVASHANKAR, M., REDDY, Y. D., CHARYA, M., REDDY, S. M. (1985). Antifungal and Antibacterial Activity of Some Substituted-benzoxazoles, Part I. *Indian Phytopathol*, **37(2)**: 366-367, Ref: CA: 130: 3514b, 1985.
- SAM, J., PLAMPIN, J. (1964). Benzoxazoles: Potent Skeletal Muscle Relaxants. *J. Pharm. Sci.*, **53(5)**: 538-544.
- SARMA, H.K., SHARMA, B.K., TIWARI, S.C. (2003). A novel Calcimycin antibiotic from Gram-positive Actinomycete Frankia Microsymbiont. *Current Science*, **85**: 1401-1403.
- SATO, S., KAJIURA, T., MISATO, N., TAKEHANA, K., KOBAYASHI, T., TSUJI, T. (2001). AJI9561, A New Cytotoxic Benzoxazole Derivative Produced by *Streptomyces* sp. *J. Antibio.*, **54(1)**: 102-104.
- SATYENDRA, R.V., VISHNUMURTHY, K.A., VAGDEVĪ, H.M., RAJESH, K.P., MANJUNATHA, H., SHRUTHI, A. (2011). Synthesis, in vitro Antioxidant, Anthelmintic and Molecular Docking Studies of Novel Dichloro Substituted Benzoxazole-Triazolo-Thione Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* **46**: 3078-3084.

- SCHAFFER, S., SAFER, B., SCARPA, A., WILLIAMSON, J.R. (1974). Mode of Action of the Calcium Ionophores X-537 A and A 23187 on Cardiac Contractility. *Biochem. Pharmacol.*, **23**: 1609-1617.
- SCHICKANEDER, H., ENGLER, H., SZELENYI, I. (1987). 2-((3-Pyridinylmethyl)thio)pyrimidine Derivatives: New Bronchosecretolytic. *J. Med. Chem.*, **30**: 574-551.
- SCHRAUFSTATTER, E. (1950). Schwermetallkomplexbildung und antibakterielle Wirkung. *Z. Naturforsch.*, **5B**: 190-195.
- SCHULZE, W., GUTSCHE, W., JUNGSTAND, W. (1965). Zusammenhänge zwischen Chemischer Struktur und Biologischer Wirksamkeit bei Azomethinen mit Stickstoff-Gruppen am Ehrlich-Ascitestumor der weissen Maus. *Arzneim. Forsch.*, **15(10)**: 1235-1238.
- SHARPE, C. J., PALMER, P. J., EVANS, D., BROWN, G. R., GILLIAN, K., SHADBOLT, R. S., TRIGG, R. B., WARD, R. J. (1972). Basic Ethers of 2-Anilinobenzothiazoles and 2-Anilinobenzoxazoles as Potential Antidepressants. *J. Med. Chem.*, **15(5)**: 523-529.
- SHEN, T. Y., CLARK, R. L., PESSOLANO, A. A., WITZEL, B. E., LANZA, T. J. (1976a). Oxazolo[4,5-b]pyridine. Ger. Offen. 2, 527, 321, 23 Dec.
- SHEN, T. Y., CLARK, R. L., PESSOLANO, A. A., WITZEL, B. E., LANZA, T. J. (1977). Antiinflammatory Oxazolo[4,5-b]pyridines. U. S. 4, 038, 396, 26 Jul.
- SHEN, T. Y., CLARK, R. L., PESSOLANO, A. A., WITZEL, B. E., LANZA, T. J. (1978). Oxazolo[4,5-b]pyridines. Canadian Patent. 1, 032, 166, 30 May.
- SHEN, T. Y., LI, J. P., DORN, C. P. J. (1976b). Phenylacetic Acid Compounds in Treating Abnormal Platelet Aggregation. U. S. 3, 947, 582, 30 Mar., Ref: CA: 84: 184926v, 1976.
- SHIBATA, K., KAZHIWADA, M., UEKI, M., TANIGUCHI, M. (1993). UK-1, A Novel Cytotoxic Metabolite from *Streptomyces* sp. 517-02 II. Structural Elucidation. *J. Antibiot.*, **46(7)**: 1095-1100.
- SHOTTER, R. G., JOHNSTON, K. M., WILLIAMS, H. J. (1973). Polyphosphoric Acid Catalysed Cyclisations of Aryl Sytryl Ketones. *Tetrahedron*, **29**: 2163-2166.
- SKRAUP, S., MOSER, M. (1922). Über Benzoxazole Derivate. *Ber.*, **55**: 1088-1101.
- SLAWIŃSKI, J., BRZOZOWSKI, Z. (2006). Synthesis and In Vitro Antitumor Activity of Novel Series 2-Benzylthio-4-chlorobenzenesulfonamide Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **41**: 1180-1189.
- SMITH, A.L. (1969). Principles of Microbiology. 6th Ed. USA: The C.V. Mosby Company.
- SMITH G.D., DUAX, W.L. (1976). Crystal and Molecular Structure of the Calcium Ion Complex of A 23187. *J. Ame. Chem. Soc.*, **98**: 1578-1580.

- SMITH, P.J., WARD, D. N. (2011). Heterocyclic Benzoxazole Compositions as Inhibitors of Hepatitis C Virus. Patent. World Intellectual Property Organization WO 2011/047390 A2, 21 April.
- SPATZ, J.H., BACH, T., UMKEHRER, M., BARDIN, M. J., ROSS, G., BURDACKA, C., and KOLBA, J., (2007). Diversity Oriented Synthesis of Benzoxazoles and Benzothiazoles. *Tetrahedron Letter*, **48**: 9030–9034.
- STEEL, J. P., CONSTABLE, E. C. (1989). Synthesis of New Pyrazole Derived Chelating Ligands. *J. Chem. Research(s)*, 1601-1611.
- STEPHENS, F. F. (1949). Heterocyclic Compounds from Schiff's Bases. *Nature*, **164**: 243.
- STEPHENS, F. F., BOWER, J. D. (1949). The Preparation of Benzimidazoles, etc. Part I: The Preparation of Benzimidazoles and Benzoxazoles from Schiff's Bases Part I. *J. Chem. Soc.*, 2971-2972.
- STEPHENS, F. F., BOWER, J. D. (1950). The Preparation of Benzimidazoles and Benzoxazoles from Schiff's Bases Part II. *J. Ame. Chem. Soc.*, 1722-1726.
- STREHLKE, P., SCHRÖDER, E. (1973). Chemotherapeutische Nitroheterocyclen XIV. 2-(5-Nitro-2-thiazolyl)benzimidazole und Verwandte Verbindungen. *Chim. Therapeutique.*, **5**: 571-573.
- SUM, P.-E., HOW, D., TORRES, N., NEWMAN, H., PETERSON, P. J., MANSOUR, T. S. (2003). Synthesis and Activity of Novel Benzoxazole Derivatives of Mannopeptimycin Glycopeptide Antibiotics. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**: 2607-2610.
- SUN, L.-Q., CHEN, J., BRUCE, M., DESKUS, J.A., EPPERSON, J.R., TAKAKI, K., JOHNSON, G., IBEN, L., MAHLE, C.D., RYAN, E., Xu, C. (2004a). Synthesis and Structure–Activity Relationship of Novel Benzoxazole Derivatives as Melatonin Receptor Agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **14**: 3799–3802.
- SUN, L.-Q., CHEN, J., TAKAKI, K., JOHNSON, G., IBEN, L., MAHLE, C.D., RYAN, E., XU, C. (2004b). Design and Synthesis of Benzoxazole Derivatives as Novel Melatonergic Ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **14**: 1197-1200.
- SYCHEVA, T. P., KISELEVA, I. D., SHCHUKINA, M. N. (1966a). Compounds with Potential Antitubercular Activity XI. Synthesis of Some Derivatives of 2-Aminobenzoxazole. *Khim. Geterotsikl. Soedin., Akad. Nauk Latv. S. S.R.*, **2**: 205-211, Ref: CA: 65: 2241b, 1966.
- SYCHEVA, T. P., KISELEVA, I. D., SHCHUKINA, M. N. (1966b). Compounds with Potential Antitubercular Activity XIII. N-(benzoxazol-2-yl)-N'-phenylthioureas. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **5**: 687-689, Ref: CA: 66: 104937q, 1967.
- SYCHEVA, T. P., KISELEVA, I. D., SHCHUKINA, M. N. (1967). Compounds with Potential Antitubercular Activity XIV. Benzoxazol-2-yl Hydrazines. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1**: 43-47, Ref: CA: 67: 64274h, 1967.



- SYCHEVA, T. P., SHCHUKINA, M. N. (1965). Compounds with Potential Antitubercular Activity X. Derivatives of Benzoxazole-2-carboxylic Acid. *Biol. Aktivn Soedin., Akad. Nauk Latv.SSSR* 46-51, Ref: CA: 64: 6633d, 1966.
- ŞENER, E., ÖZDEN, S., YALÇIN, İ., ÖZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S. (1986a). 2-(*p*-Süstitüe-fenil)benzoksazol Tüevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Mikrobiyolojik Etkileri-I. *FABAD, J. Pharm. Sci.*, **11**: 190-202.
- ŞENER, E., TEMİZ, Ö., ÖREN, İ., YALÇIN, İ., AKIN, A., UÇARTÜRK, N. (1995). Synthesis, Antibacterial Activity and QSARs of Some 5-Substituted-2-(*p*-substitutedbenzyl) benzoxazoles Using the Free-Wilson Analysis. *A. Ü. Ecz. Fak. Der.*, **24(1)**: 10-20.
- ŞENER, E., TURGUT, H., YALÇIN, İ., ÖREN, İ., TÜRKER, L., ÇELEBİ, N., AKIN, A. (1994). Structural-Activity Relationships of Some Antimicrobial 5-Substituted-2-(3-pyridyl)benzoxazoles Using Quantum-Chemical Calculations. *Int. J. Pharm.*, **110**:109-115.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., AKIN, A., NOYANALPAN, N. (1987b). Antifungal Activity of 2-Benzylbenzoxazole Derivatives and QSARs be Free-Wilson Analysis. *Gazi Ecz. Fak. Der.*, **4(1)**: 1-9.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T. (1986b). The Quantitative Structure-Activity Relationships of Antibacterial Activity 2-(*p*-Substituted-phenyl)benzoxazole Derivatives against Garm(-) Bacteria Using the Combinations of Some Hydrofobic, Electronic and Steric Parameters. *Gazi Ecz. Fak. Der.*, **2(2)**: 133-142.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T. (1986c). The Quantitative Structure-Activity Relationships of Antibacterial Activity 2-(*p*-Substituted-phenyl)benzoxazole Derivatives against *Candida albicans* Using the Combinations of Some Hydrofobic, Electronic and Steric Parameters. *Ank. Ecz. Fak. Der.*, **16**: 24-30.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S. (1987a). Synthesis and Antimicrobial Activities of 5-Amino-2-(*p*-substituted phenyl)benzoxazole Derivatives. *Doğa Bil. Der.*, **11(3)**: 391-395.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S. (1987c). The Antifungal Activity of 2-(*p*-Substituted-phenyl)oxazolo(4,5-b)pyridine Derivatives against *Candida albicans* and The Quantitative Structure-Activity Relationships. *FABAD, Farm.Bil.Der.*, **12**: 281-288.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., SUNGUR, E. (1991). QSAR of Some Antifungal Benzoxazoles and Oxazolo(4,5-b)pyridines against *C. albicans*. *Quant. Struct.-Act. Relat.* **10**: 223-228.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., TEMİZ, Ö., AKIN, A. (1992). The Synthesis and Microbiological Activity of 5-Substituted-2-(*p*-substituted-benzyl)benzoxazoles against An Enteric Gram-negative rod. XIIth. International Symposium on Medicinal Chemistry, Switzerland, p: 200.

- ŞENER, E., YALÇIN, İ., TEMİZ, Ö., ÖREN, İ., AKIN, A., UÇARTÜRK, N. (1997). Synthesis and Structure-Activity Relationships of Some 2,5-Disubstituted benzoxazoles and Benzimidazoles as Antimicrobial Agents. *Il Farmaco*, **52(2)**: 99-103.
- TAKEUCHI, Y., SAKAGAWA, K., KUBO, M., YAMATO, M. (1986). One-Flask Synthesis and Sulfides from Alcohols and Alkyl Halides Using Benzoxazoline-2-thione. *Chem. Pharm. Bull.*, **34(3)**: 2985-2993.
- TAMM, I., BABLANIAN, R., NEMES, M. M., SHUNK, C. H., ROBINSON, F. M., FOLKERS, K. (1961). Relationship between Structure of Benzimidazole Derivatives and Selective Virus Inhibitory Activity. *J. Exp. Med.*, **113**: 625-655.
- TAMM, I., EGGERS, H. J. (1963). Specific Inhibition of Replication of Animal Viruses. *Science*, **142**: 24-33.
- TAMM, I., EGGERS, H. J., BABLANIAN, R., WAGNER, A. F., FOLKERS, K. (1969). Structural Requirements of Selective Inhibition of Enteroviruses by 2-( $\alpha$ -Hydroxybenzyl)benzimidazole and Related Compounds. *Nature*, **223**: 785-788.
- TAO, K., ZHENG, J., LIU, Z., SHEN, W., ZHANG, J. (2010). Facile Synthesis of Benzoxazoles from 1,1-Dibromoethenes. *Tetrahedron Letters*, **51**: 3246-3249.
- TAUER, E., GRELLMANN, K. H. (1981). Protochemical and Thermal Reactions of Aromatic Schiff Bases. *J. Org. Chem.*, **46**: 4252-4258.
- TAYLOR, E. C., KATZ, A., ALVARADO, S. I. (1986). Thallium in Organic Synthesis 65. A Novel Synthesis of Benzoxazoles from Anilides. *J. Org. Chem.*, **51**: 1607-1609.
- TEKİNER-GULBAS, B., TEMİZ-ARPACI, O., YILDIZ, I., AKI-ŞENER, E., YALCIN, I. (2006). 3D-QSAR Study on Heterocyclic Topoisomerase II Inhibitors using CoMSIA. *SAR and QSAR in Environmental Research*, **17(2)**: 121-132.
- TEKİNER-GULBAS, B., TEMİZ-ARPACI, O., YILDIZ, I., ALTANLAR, N. (2007b). Synthesis and in vitro antimicrobial activity of new 2-[*p*-substituted-benzyl]-5-[substitutedcarbonylamino]benzoxazoles. *Eur. J. Med. Chem.*
- TEMİZ, Ö. (1998). 5-(2-Furilkarboksamido)-, 5-(2-tiyenilkarboksamido)-, 5-benzamido ve 5-fenilasetamido-2-fenilbenzoksazol Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması Antimikrobiyal Etkileri ve Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizi. A. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.
- TEMİZ, Ö. (1991). 5-Metil-2-(*p*-süstitüe-benzil)benzoksazol Sentez, Yapı Aydınlatması ve Mikrobiyolojik Etkileri. A. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- TEMİZ, Ö., ÖREN, İ., ŞENER, E., YALÇIN, İ., UÇARTÜRK, N. (1998). Synthesis and Microbiological Activity of Some Novel 5- or 6-Methyl-2-(2,4-disubstitutedphenyl)benzoxazole Derivatives. *Il Farmaco*, **53**: 337-341.
- TEMİZ-ARPACI, Ö., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, İ., ALTANLAR, N. (2002c). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some 2-(*p*-Substituted-phenyl)benzoxazol-5-ylarylcarboxamides. *Arch. Pharm. Med. Chem.*, **6**: 283-288.

- TEMİZ-ARPACI, Ö., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, İ., ALTANLAR, N. (2002b). Synthesis and Microbiological Activity of Some Novel N-[2-(*p*-Substituted-phenyl)-5-benzoxazolyl]-cyclohexyl Carboxamide, -Cyclohexyl Acetamide and -Cyclohexyl Propionamide Derivatives. *Il Farmaco*, **57**: 771-775.
- TEMİZ-ARPACI, Ö., ÖREN, İ., ALTANLAR, N. (2002a). Synthesis and Microbiological Activity of Some Novel 2-(*p*-Substituted-phenyl)-5-substitutedcarbonylaminobenzoxazoles. *Il Farmaco*, **57**: 175-181.
- TEMİZ-ARPACI, Ö., ÖZDEMİR, A., YALÇIN, İ., YILDIZ, İ., AKI-ŞENER, E., ALTANLAR, N. (2005a). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some 5-[2-(Morpholin-4-yl)acetamido] and/or 5-[2-(4-Substituted piperazin-1-yl)acetamido]-2-(*p*-substituted phenyl)benzoxazoles. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **338**: 105-111.
- TEMİZ-ARPACI, O., TEKİNER-GULBAS, B., YILDIZ, İ., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, İ. (2005b). 3D-QSAR Analysis on Benzazole Derivatives as Eukaryotic Topoisomerase II Inhibitors by using Comparative Molecular Field Analysis Method. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **13**: 6354-6359.
- TEMİZ-ARPACI, Ö.; YILDIZ, İ.; ÖREN, İ.; AKI, ŞENER, E.; YALÇIN, İ.; TEKİNER, B. (2002d), QSARs of some antibacterial active benzonoxazoles against *B. subtilis.*, *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, **31, No 2**: 7381.
- TEMİZ-ARPACI, O., YILDIZ, I., OZKAN, S., KAYNAK, F., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, I. (2008), Synthesis and Biological Activity of Some New Benzoxazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry* **43**: 1423-1431
- TERASHIMA, M., ISHII, M. (1982). A Facile Synthesis of 2-Substituted-benzoxazoles. *Synthesis*, **6**: 484-485.
- TSUCHIYA, T., TONAKA, A., FUKUOKA, M., SATO, M., YAMAHA, T. (1987). Metabolism of Thiabendazole and Teratogenic Potential of its Metabolites in Pregnant Mice. *Chem. Pharm. Bull.*, **35(7)**: 2985-2993.
- TURAN-ZITOUNI, G., DEMİRAYAK, Ş., ÖZDEMİR, A., KAPLANCIKLI, Z.A., YILDIZ, M.T. (2003). Synthesis of Some 2-[(Benzazole-2-yl)thioacetylamino]thiazole Derivatives and Their Antimicrobial Activity and Toxicity. *Euro. J. Med. Chem.*, **39**: 267-272.
- TÜRKER, L., ŞENER, E., YALÇIN, İ., AKBULUT, U., KAYALIDERE, I. (1990). QSAR of Some Antifungal Active Benzoxazole Using the Quantum Chemical Parameters. *Sci. Pharm.*, **58**: 107-113.
- UEKI, M., UENO, K., MIYADOH, S., ABE, K., SHIBATA, K., TANIGUCHI, M. (1993). UK-1, A Novel Cytotoxic Metabolite from *Streptomyces* sp. 517-02. I. Taxonomy, Fermentation, Isolation, Physico-Chemical and Biological Properties. *J. Antibiot.*, **46(7)**: 1089-1094.
- ULBRICHT, H. (1987). 2-Aminooxazole als Potentielle H-Brückenbilder in der Virostaticaforschung. *Pharmazie*, **42(9)**: 598-601.

- VARGA, A., AKI-SENER, E., YALCIN, I., TEMIZ-ARPACI, O., TEKINER-GULBAS, B., CHEREPNEV, G., MOLNAR, J. (2005). Induction of Apoptosis and Necrosis by Resistance Benzazoles and Benzoxazines on Tumour Cell Line Mouse Lymphoma L5718 Mdr+cells. *In Vivo*, **19**: 1087-1092.
- VINSOVA, J., HORAK, V., BUCHTA, V., KAUSTOVA, J. (2005). Highly Lipophilic Benzoxazoles with Potential Antibacterial Activity. *Molecules*, **10**: 783-793.
- VIRRE, R.D., EVINDAR, G., BATEY, R.A. (2008). Copper-Catalyzed Domino Annulation Approaches to the Synthesis of Benzoxazoles under Microwave-Accelerated and Conventional Thermal Conditions. *J. Org. Chem.* **73** (9):3452-3459.
- YADAV, J.S., MURALIDHAR, B. (1998): Stereoselective Synthesis of Spiroketal Moiety of Ionophore Antibiotic Rutiennocin. *Tetrahedron Letters*, **39**: 2867-2868.
- YALÇIN, İ., ÖREN, İ., ŞENER, E., AKIN, A., UÇARTÜRK, N. (1992). The Synthesis and the Structure-Activity Relationships of Some Substituted-benzoxazoles, Oxazolo(4,5-b)pyridines, Benzothiazoles and Benzimidazoles as Antimicrobial Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **27**: 401-406.
- YALÇIN, İ., ŞENER, E. (1993). QSARs of Some Novel Antibacterial Benzimidazoles, Benzoxazoles and Oxazolopyridines against An Enteric Gram-Negative Rod; *K. pneumoniae*. *Int. J. Pharm.*, **98**: 1-8.
- YALÇIN, İ., ŞENER, E., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S. (1986). 5-Kloro-2-(*p*-Süstitüe-fenil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Açıklamaları ve Mikrobiyolojik Etkileri-II. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **11**: 257-269.
- YALÇIN, İ., ŞENER, E., ÖZDEN, T., ÖZDEN, S. (1987b). The Quantitative Structure-Activity Relationships of Antibacterial Activity 2-(*p*-Substituted-phenyl)benzoxazole Derivatives against Gram Positive Bacteria Using the Combinations of Some Hydrofobic, Electronic and Steric Parameters. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **12**: 48-55.
- YALÇIN, İ., ŞENER, E., ÖZDEN, T., ÖZDEN, S., AKIN, A. (1990). Synthesis and Microbiological Activity of 5-Methyl-2-(*p*-substituted-phenyl)benzoxazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, **25**: 705-708.
- YAMATO, M., TAKEUCHI, Y., HASHIGAKI, K., HIROTA, T. (1983a). Reaction of Benzoxazoline-2-thiones with Alkyl Halides. *Chem. Pharm. Bull.*, **31**(2): 733-736.
- YAMATO, M., TAKEUCHI, Y., HATTORI, K., HASHIGAKI, K. (1983b). A New Method for the Preparation of 2-Alkoxybenzoxazoles. *Chem. Pharm. Bull.*, **31**(11): 3946-3950.
- YAMATO, M., TAKEUCHI, Y., HATTORI, K., HASHIGAKI, K. (1984). A New Method for the Preparation of 2-(Alkylamino)benzoxazoles and 2-(alkylamino)benzoxazolines. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**(8): 3053-3060.

- YILDIZ-ÖREN, İ., AKI-ŞENER, E., ERTAŞ, C., TEMİZ-ARPACI, Ö., YALÇIN, İ., ALTANLAR, N. (2004a). Synthesis and Microbiological Activity of Some Substituted-N-(2-hydroxy-4-nitrophenyl)benzamides and Phenylacetamides as the Possible Metabolites of Antimicrobial Active Benzoxazoles. *Turk J. Chem.*, **28**: 441-449.
- YILDIZ-ÖREN, İ., TEKİNER-GÜLBAŞ, B., TEMİZ-ARPACI, Ö., YALÇIN, İ., AKI-ŞENER, E. (2004b). Quantitative Structure-Activity Relationships Using Comparative Molecular Field Analysis Studies on 2-(*p*-Substituted-benzyl)-5-(substitutedcarbonylamino) benzoxazoles as Antibacterial Agents against *Staphylococcus aureus*. *Asian J. Chem.*, **16(3-4)**: 1359-1366.
- YILDIZ-ÖREN, İ., TEKİNER-GULBAŞ, B., YALÇIN, İ., TEMİZ-ARPACI, Ö., AKI-ŞENER, E., ALTANLAR, N. (2004c). Synthesis and Antimicrobial Activity of New 2-[*p*-Substitutedbenzyl]-5-[substituted-carbonylamino]benzoxazoles. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **337**: 402-410.
- YILDIZ-ÖREN, İ., YALÇIN, İ., AKI-ŞENER, E., UÇARTÜRK, N. (2004d). Synthesis and Structure-Activity Relationships of New Antimicrobial Active Multisubstituted-benzazole Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **39**: 291-298.
- YILDIZ-ÖREN, I., YALÇIN, I., AKI-ŞENER, E., UCARTÜRK, N. (2004). Synthesis and Structure-Activity Relationships of New Antimicrobial Active Multisubstituted Benzazole Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **39**: 291-298.
- YING-HUNG, S. and HEESCHEN, J.P. (1997). Mechanism of Polyphosphoric Acid and Phosphorus Pentoxide-Methanesulfonic Acid as Synthetic Reagents for Benzoxazole Formation. *J. Org. Chem.*, **62** (11), 3552-3561.
- YONEYAMA, H., KATSUMATA, R. (2006): Antibiotic Resistance in Bacteria and its Future for Novel Antibiotic Development. *Biosci. Biotech. Biochem.*, **70**: 1060-1075.
- WAGNER, E. C. (1940). Some Reactions of Amidines as Ammon-Carboxylic. *J. Org. Chem.*, **5**: 133-141.
- WAGNER, G., EPPNER, B. (1980). Synthesis of 2-(4-Amidinophenyl)benzofuran, -benzoxazole and -benzothiazole as well as of 2-(4-Amidinophenyl)benzoxazole. *Pharmazie*, **35**: 285-288.
- WAGNER, H. W., VONDERBANK, H. (1949). Tuberculostatic Effect of Primary Amines. *Z. Ges. Exptl. Med.*, **115**: 66-81, Ref: CA: 44: 9070g, 1950.
- WAMHOFF, H., MATERNE, C. (1973). Zur Synthese von ..2-Thiazolinylnyl-, ..2-Oxazolinylnyl-, Benzoxazolyl- und Perimidinylnyl-2-essigsäure-äthylestern. *Liebigs Ann. Chem.*, 573-577.
- WANG, B.B., MAGHAMI, N., GOODLIN, V.L., SMITH, P.J. (2004). Critical structural motif for the catalytic inhibition of human topoisomerase II by UK-1 and analogs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **14**: 3221-3226.

- WANG, B., VERNIER, J.-M., RAO, S., CHUNG, J., ANDERSON, J.J., BRODKIN, J.D., JIANG, X., GARDNER, M.F., YANGA, X., MUNOZA, B. (2004). Discovery of Novel Modulators of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype-5. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **12**: 17–21.
- WANG, H., YOU, Q. D., LI, Z.Y., ZOU, Y. Q. (2008). Design, Synthesis and Antitumor Activity of 3-Substituted Quinolone Derivatives (I). *Chinese Chemical Letters*, **19**: 1395-1397.
- WANG, Y., SARRIS, K., SAUER, D.R., DJURIC, S.W. (2006). “A Simple and Efficient One Step Synthesis of Benzoxazoles and Benzimidazoles from Carboxylic Acids”. *Tetrahedron Letters*, **47**: 4823-4826.
- WEIDINGER, H., KRANZ, J. (1964). Synthesen mit Imidsaureestern, IV. Synthesen mit Oxaldiimidsaure-dialkylestern. *Chem. Ber.*, **97**: 1599-1608.
- WEIDNER-WELLS, M.A., OHEMENG, K.A., NGUYEN, V.N., FRAGA-SPANO, S., MACIELAG, M.J., WERBLOOD, H.M., FOLENO, B.D., WEBB, G.C., BARRETT, J.F., HLASTA, D.J. (2001). Amidino Benzimidazole Inhibitors of Bacterial Two-Component Systems. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **11**: 1545-1548.
- WINKELMANN, E., RAETHER, W., SINHANAY, A. (1978). A Chemotherapeutically Active Nitro Compounds. *Arzneim. Forsch.*, **28(1)**: 351-366.
- WITKOP, B., PATRICK, J. B. (1952). Acid- and Base- Catalyzed Rearrangements of A Ring-Chain Tautomeric Ozonide, *J. Ame. Chem. Soc.*, **74**: 3861-3866.
- WOLF, W., BARTELS, H., BRANDES, J., HELD, M. (1969). Verfahren zur Herstellung Substituierter Benzoxazole. Ger. Offen. 1, 939, 072, 31 Juli.
- WRIGHT, J. B. (1972). The Synthesis of Benzoxazole-5-acetic Acid Derivatives. *J. Heterocyc. Chem.*, **9**: 681-682.

## ÖZGEÇMİŞ

### I. Bireysel Bilgiler

Adı: Burcu Eylem  
Soyadı: Çifçioğlu Göztepe  
Doğum Yeri ve Tarihi: Keşan, 13/11/1983  
Uyruğu: T.C.  
İletişim Adresi: Karapınar Mah. 1165. Cad. No: 39/23  
Balgat/Çankaya-Ankara  
Tel: 0 5356105163  
E-posta: burcucifcioglu@yahoo.com

### II. Eğitimi

2008-2011 .... Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (Yüksek Lisans) (3,48/4.00)  
2001-2007 .... Orta Doğu Teknik Üniversitesi Eğitim Fakültesi (2.98/4.00)  
1997-2001 .... Pertevniyal Anadolu Lisesi (4,98/5,00)  
1989-1997.... Kumsal İlköğretim Okulu  
Yabancı Dili: İngilizce

### III. Ünvanları: Kimya Öğretmeni

### IV. Verdiği Seminerler

- Kanser Kemoterapisinde Terapötik Hedef Olarak Glutatyon S-Transferazlar  
( Nisan 2010)